

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036391**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.05

(51) Int. Cl. **C07F 9/6561** (2006.01)

(21) Номер заявки
201790628

(22) Дата подачи заявки
2015.09.15

(54) НУКЛЕОТИДНЫЕ АНАЛОГИ

(31) **62/050,624**

(32) **2014.09.15**

(33) **US**

(43) **2017.06.30**

(86) **PCT/US2015/050202**

(87) **WO 2016/044281 2016.03.24**

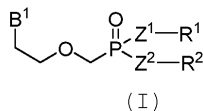
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ДЗЕ РИДЖЕНТС ОФ ДЗЕ
ЮНИВЕРСИТИ ОФ КАЛИФОРНИЯ
(US)**

(56) EP-A1-0269947
WO-A1-2005066189
US-A1-20060046981
US-B2-8163718
EP-B1-0632048
US-A1-20090149400
US-A-6037335
US-A-5650510
US-A1-20120122818
US-B1-8835630

(72) Изобретатель:
**Хостетлер Карл Й., Бидл Джеймс Р.,
Валяева Надежда (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении раскрыты ациклические нуклеотидные аналоги формулы (I), содержащая их фармацевтическая композиция и способ лечения папилломавируса человека, а также для получения лекарственного средства для лечения папилломавирусной инфекции. Противовирусные агенты по изобретению селективно ингибируют и/или блокируют вирусный синтез ДНК и/или образование вирионов типа ВПЧ с высоким уровнем риска.

**B1****036391****036391****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на настоящий патент испрашивает приоритет предварительной заявки США № 62/050624, поданной 15 сентября 2014 г., содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме и для всех целей.

Область техники

Изобретение направлено, среди прочего, на нуклеотидные аналоги, фармацевтические композиции, содержащие раскрытый нуклеотидный аналог, и способы их синтеза. Кроме того включены способы лечения заболеваний и/или патологических состояний раскрытым нуклеотидным аналогом, в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с одним или более другими агентами, в том числе для лечения вирусной инфекции, такой как инфекция, вызванная папилломавирусом.

Уровень техники

Вирусы представляют собой инфекционные частицы, которые могут реплицировать свою ДНК или РНК только в пределах клеток-хозяев. Вирусные инфекции могут приводить к легким или тяжелым заболеваниям у человека и млекопитающих и, в некоторых случаях, могут приводить к смерти. Примеры вирусных инфекций включают вызванные возбудителями гепатита В и С, оспы, простого герпеса, цитомегаловируса, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), гриппа, аденовируса, ветряной оспы, ВК вирусом, вирусом JC и папилломавирусом. Вирусные инфекции могут приводить к раку у человека и других видов. Вирусы, которые доказано вызывают рак, включают папилломавирус человека (ВПЧ), вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), ВИЧ и вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ).

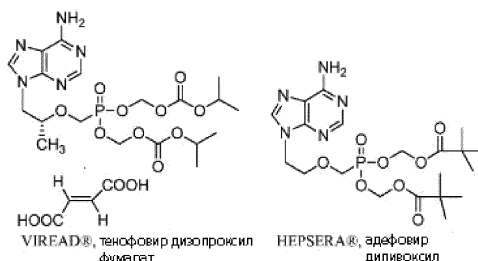
Папилломавирусы представляют собой группу безоболочечных ДНК-вирусов, которые у человека инфицируют кератиноциты кожи и слизистых оболочек, в том числе в аногенитальной области. Известно, что они вызывают кожные бородавки, остроконечные кондиломы, респираторный папилломатоз и рак. У женщин папилломавирусы могут вызывать предраковое поражение шейки матки, которое ведет к внутриэпителиальной неоплазии шейки матки, вагинальной и анальной внутриэпителиальной неоплазии, и, в конечном итоге, к раку шейки матки.

Некоторые виды рода альфа-папилломавирус представляют собой типы ВПЧ высокого риска, с большей вероятностью приводящие к раку у человека. Большинство типов ВПЧ, вызывающих рак, представляют виды альфа-7 и альфа-9 и включают типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82. Виды рака, вызываемые ВПЧ, включают рак шейки матки, пениса, влагалища и орофарингеальной области. Наиболее распространенными типами ВПЧ, вызывающими рак, являются 16 и 18. Сообщалось, что ВПЧ-16 и -18 ответственны за 70% случаев рака шейки матки; тогда как 90% случаев остроконечных кондилом вызваны ВПЧ низкого риска типов 6 и 11. Присутствие ВПЧ инфекции может быть обнаружено с помощью мазка по Папаниколау и/или теста с зондом ДНК с применением таких продуктов, как CEREVISTA® (Hologic), COBAS® (Roche) и другие коммерчески доступные продукты. Доступные в настоящее время тесты на ДНК ВПЧ обнаруживают ДНК от 14 типов ВПЧ высокого риска, в том числе ВПЧ-16 и ВПЧ 18. Созданы вакцины против ВПЧ 6, 11, 16 и 18, которые могут быть эффективными при условии введения до начала половой жизни. Однако, вакцины против ВПЧ могут быть малополезны для сексуально активных женщин, которые уже были инфицированы ВПЧ. Репликация ВПЧ и синтез вирусной ДНК, который дает зрелые вирионы, вначале происходят в базальном слое эпителиальных клеток шейки матки и распространяются, по мере развития инфекции захватывая супрабазиллярные клетки. По прошествии месяцев или лет инфицирования, элементы эписомы ДНК ВПЧ могут интегрироваться в геномную ДНК эпителиальных клеток. Интегрированные элементы в общем включают вирусный L1, длинный контрольный участок (ДКУ) и онкогены E6 и E7. Результатом этого является повышение экспрессии онкобелков E6 и E7, которые со временем вызывают утрату контрольных точек клеточного цикла и прогрессирование до рака шейки матки. Однако, в клеточных линиях рака шейки матки, которые содержат интегрированную ДНК ВПЧ, таких как HeLa (ВПЧ 18), SiHa (ВПЧ 16), CaSki (ВПЧ 16) и Me 180 (ВПЧ 39), продуктивная репликация вируса не происходит. Таким образом, исследования соединений, ингибирующих деление клеток в клеточных линиях рака шейки матки человека, которые содержат интегрированные E6 и E7, не дают информации относительно подавления продуктивного синтеза вирусной ДНК. Дополнительная информация касательно ВПЧ и его репликации приведена в Fields Virology 1662-1703 (David M. Knipe, Ph. D. и Peter M. Howley, MD eds., 6th ed., Wolters Kluwer, 2013) (2001), который, таким образом, включен в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки. На сегодняшний день не существует одобренных противовирусных средств для лечения папилломавирусной инфекции у человека.

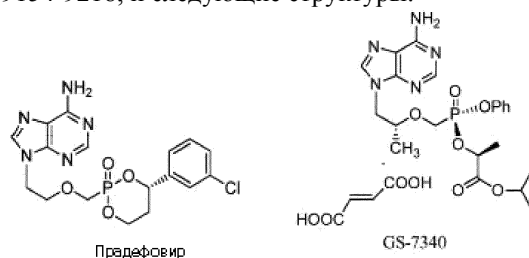
Одним из классов противовирусных лекарственных средств являются нуклеозидные или нуклеотидные аналоги, которые препятствуют репликации ДНК или РНК, необходимой для роста вирусов. Примеры противовирусных нуклеозидных аналогов включают RETROVIR®, ZOVIRAX®, CYTOVENE®, EPIVIR® и EMTRIVA®.

Нуклеотидные аналоги включают ациклические нуклеозидфосфонаты (АНФ). Нуклеотидные аналоги вначале были сконструированы таким образом, чтобы обойти первое фосфорилирование исходного нуклеозида. Указанное первое фосфорилирование было идентифицировано как лимитирующая стадия в

процессе генерации активного нуклеозидтрифосфата. Примеры АНФ включают адефовир, тенофовир и цидофовир (ЦДВ), активные против инфекций человека, таких как HBV, ВИЧ и ЦМВ, соответственно. Из уровня техники известно, то АНФ слабо всасываются из желудочно-кишечного тракта млекопитающих из-за: 1) их молекулярной массы и 2) присутствия двойного отрицательного заряда на фосфонатном фрагменте. Вследствие недостаточно хороших фармакокинетических свойств при пероральном введении, АНФ были превращены в пролекарства с целью получения клинически пригодных терапевтических агентов. Например, тенофовир присутствует на рынке как VIREAD®; диизопропоксил (диэфир) фумаратная соль, для лечения ВИЧ. Адефовир присутствует на рынке как HEP SERA®; дипивоксильный эфир, для лечения HBV.



Дополнительные примеры пролекарств АНФ включают прадефовир, находящийся в фазе II, и GS-7340, находящийся в фазе III, см. Pradere, U. et al., "Synthesis of Nucleoside and Phosphonate Prodrugs", Chemical Reviews, 2014, 114, 9154-9218, и следующие структуры.



Альтернативный подход к повышению биодоступности АНФ состоит в получении алкоксиалкиловых моноэфиров или алкиловых моноэфиров. См., например, Beadle et al., "Synthesis and Antiviral Evaluation of Alkoxyalkyl Derivatives of 9-(S)-(3-Hydroxy-2-phosphono-methoxypropyl) adenine against Cytomegalovirus", J. Med. Chem., 2006, 49: 2010-215; Painter et al., "Evaluation of Hexadecyloxypropyl-9-R-[2-(Phosphonomethoxy)Propyl]-Adenine, CMX157, as a Potential Treatment for Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Hepatitis B Virus Infections", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007, 51: 3505-3509; Valiaeva et al., "Synthesis and antiviral evaluation of alkoxyalkyl esters of acyclic purine and pyrimidine nucleoside phosphonates against HIV-1 in vitro", Antiviral Research, 2006, 72: 10-19; Aldern et al., "Update and Metabolism of Cidofovir and Oleyloxyethyl-cidofovir in Human Papillomavirus Positive ME-180 Human Cervical Cancer Cells" Abstract 173 Antiviral Res., 2007, 74(3): A83; Hostetler et al., "Enhanced Anti-proliferative effects of alkoxyalkyl esters of cidofovir in human cervical cancer cells in vitro" Mol. Cancer Ther., 2006, 5(1): 156-158; Trahan et al., "Antiproliferative Effects of Octadecyloxyethyl-Phosphonomethoxyethylguanine (ODE-PMEG) on the Growth of Human Papilloma Virus Positive Cervical Carcinoma (ME-180) Cells in Vitro and Solid Tumors in Athymic Nude Mice" Abstract 85 Antiviral Res., 2009, 82(2): A42; Valiaeva et al., "Anti-proliferative Effects of Octadecyloxyethyl 9-[2-(Phosphonomethoxy)Ethyl] Guanine against Me-180 Human Cervical Cancer Cells in vitro and in vivo", Chemotherapy, 2010, 56: (1)54-59; Valiaeva et al., "Synthesis and antiviral evaluation of 9-(S)-[3-alkoxy-2-(phosphonomethoxy)-propyl]nucleoside alkoxyalkyl esters: Inhibitors of hepatitis C virus and HIV-1 replication", Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2011, 19: 4616-4625. Кроме того, см. патентные заявки и патенты, выданные Hostetler: US 6716825; US 7034014; US 7094772; US 7098197; US 7652001; US 7452898; US 7790703; US 7687480; US 7749983; US 7994143; US 8101745; US 8008308; US 8193167; US 8309565; US 8318700; US 8846643; US 8710030; US 8889658, US

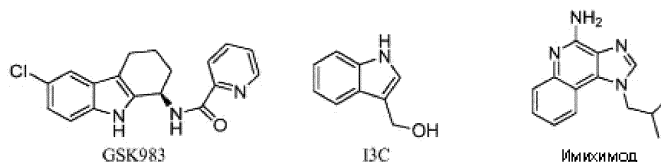
2015/0080344 и US 2015/0051174; Регентам Университета Калифорнии: WO 1996/39831; WO 2001/039724; WO 2005/087788; WO 2006/066074; WO 2006/076015; и WO 2011/130557; и the Dana Farber Cancer Institute, Inc.: WO/1998/38202. Гексадецилоксипропиловый эфир цидофовира, ГДП-ЦДВ (бринцидофовир) в настоящее время разработан для лечения аденовирусной и ЦМВ инфекции у реципиентов пересадки кроветворных клеток (ПМК). Лекарственное средство находится в фазе III. См., например, US 9006218; US 8993542; US 8962829; US 8614200; US 8569321; US 7994143; US 7749983; US 6599887; US 6448392; WO 2007/130783; WO 2008/133966; WO 2009/094190; WO 2011/011519; WO 2011/011710; WO 2011/017253 и WO 2011/053812. Раскрыт синтез фосфонометоксиэтиловых или 1,3-бис-(фосфонометоксипропан-2-иловых) липофильных эфиров ациклических нуклеозидфосфонатов и алкиловых диэфиров АНФ. См. Holy et al., "Structure-Antiviral Activity Relationship in the Series of Pyrimidine and Purine N-[2-(2-Phosphono-methoxy)ethyl] Nucleotide Analogues. Derivatives Substituted at the Carbon Atoms of the base", J. Med. Chem., 1999, 42(12): 2064-2086; Holy et al., "Synthesis of phosphonomethoxyethyl or

1,3-bis(phosphonomethoxy) propan-2-yl lipophilic esters of acyclic nucleoside phosphonates", Tetrahedron, 2007, 63: 11391-11398. Кроме того, изучен синтез противораковых фосфонатных аналогов; см. WO 2004/096235; WO 2005/066189 и WO 2007/002808. Дополнительно, изучен синтез пролекарств АНФ; см. WO 2006/114064 и WO 2006/114065. Также изучен синтез пуриновых нуклеозидмонофосфатных пролекарства для лечения рака и вирусных инфекций; см. WO 2010/091386. Некоторые ациклические нуклеозидфосфонатные диэфиры раскрыты в U.S. 8835630 (опубликованном на момент даты приоритета настоящей заявки) и US 2014/0364397.

ФМЭГ дифосфат представляет собой терминирующий цепь ингибитор ДНК полимераз альфа, дельта и эпсилон (Kramata P, Votruba I, Otova B, Holy A. Different inhibitory potencies of acyclic phosphonomethoxyalkyl nucleotide analogs toward DNA polymerases alpha, delta and epsilon. Mol Pharmacol. 1996 Jun; 49(6): 1005-11. PubMed PMID: 8649338). Однако, ингибирование этим веществом полимераз бета, гамма и эпсилон менее выражено. Полимеразы дельта и эпсилон принимают участие в восстановлении ДНК и обладают экзонуклеазной активностью. Kramata с соавт. продемонстрировали, что терминированные ФМЭГ праймеры не могут быть восстановлены полимеразой дельта (Kramata P, Downey KM, Paborsky LR. Incorporation and excision of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)guanine (PMEG) by DNA polymerase delta and epsilon in vitro. J Biol. Chem. 1998 Aug 21; 273(34): 21966-71. PubMed PMID: 9705337).

Хотя в настоящее время не существует одобренных лекарственных средств, которые применялись бы для лечения ранних стадий инфекции ВПЧ, еще не прогрессирующих до рака, раскрыты некоторые эпикатехины, олигомеры эпикатехинов или тиолированные эпикатехины из *Theobroma cacao* для лечения остроконечных кондилом; см. US 2015/0011488.

Пиримидин, 5-фторурацил, активен против ВПЧ, но является высокотоксичным. Противовирусный агент широкого спектра действия GSK983 продемонстрировал активность против ВПЧ, однако он еще не был широко изучен у человека. Другие молекулы небольшого размера с активностью против ВПЧ включают комплекс кобальта CDC-96, индол-3-карбинол (I3C) и иммуномодулирующих Imiquimod, см. US 2015/0011488.



На данный момент не существует одобренных фармацевтических лекарственных средств для лечения ранних стадий инфекции ВПЧ, еще не прогрессирующей до рака. В настоящем документе предлагаются решения для этой и других проблем в данной области.

Краткое описание сущности изобретения

В одном варианте реализации изобретения описаны соединения с противовирусной активностью против папилломавируса при отсутствии значительного антипролиферативного влияния на клетку-хозяина.

Таким образом, изобретение включает противовирусные агенты, которые селективно ингибируют и/или блокируют вирусный синтез ДНК и/или образование вирионов типа ВПЧ с высоким уровнем риска. Ингибирование и/или блокада вирусного синтеза ДНК и/или образования вирионов типами ВПЧ с высоким уровнем риска в дальнейшем может вести к эрадикации папилломавирусной инфекции до возникновения клеточных изменений, которые могли бы привести к инвазивным видам рака, таким как описанные в настоящем документе и, соответственно, были представлены ранее в уровне техники.

В одном варианте реализации изобретения предлагается эффективное количество противовирусного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, для облегчения или лечения хозяина, инфицированного папилломавирусом человека, причем инфекция папилломавирусом человека может быть облегчена или излечена подавлением репликации вируса путем ингибирования синтеза вирусной ДНК. Другой вариант реализации изобретения, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ облегчения или лечения хозяина, инфицированного папилломавирусом человека, который включает приведение клетки, инфицированной папилломавирусом человека, в контакт с и/или введение субъекту, инфицированному папилломавирусом человека, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, причем инфекция папилломавирусом человека может быть облегчена или излечена избирательным подавлением репликации вируса путем ингибирования синтеза вирусной ДНК.

Данное изобретение включает, по меньшей мере, следующие признаки:

(a) противовирусное соединение формулы I, описанное в настоящем документе, и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства (каждое из которых и все его подклассы и виды рассматриваются как индивидуально и конкретно описанные);

(b) противовирусную формулу I, описанную в настоящем документе, и ее фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, для применения при лечении или предупреждении вирусной инфекции, таком как папилломавирусная;

(с) применение формулы I и ее фармацевтически приемлемых солей и пролекарств в производстве лекарственного средства для применения в лечении или предупреждении вирусного заболевания, такого как вызванное папилломавирусом;

(d) способ производства лекарственного средства, предназначенного для терапевтического применения при лечении или превентивном лечении или предупреждении вирусного заболевания, такого как вызванное папилломавирусом, причем медикамент дополнительно характеризуется в настоящем документе тем, что в производстве применяют формулу I, описанную в настоящем документе;

(е) фармацевтический состав, содержащий эффективное для лечения хозяина количество формулы I или ее фармацевтически приемлемой соли или ее пролекарства, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(f) формула I, описанная в настоящем документе, в существенной мере в чистой форме, в том числе в значительной мере отделенная от других химических молекул (например, по меньшей мере 90 или 95%);

(g) способы производства соединения формулы I и его солей, композиций, лекарственных форм; и

(h) способы получения терапевтических продуктов, которые содержат эффективное количество формулы I, описанной в настоящем документе.

Подробное описание изобретения

Определения.

Если не определено иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют такое же значение, какое им обычно придает обычный специалист в данной области. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, на которые присутствуют ссылки в настоящем документе, включены посредством ссылки в полном объеме, если не указано иное. В случае, если в настоящем документе присутствуют множественные определения термина, предпочтение отдается приведенным в настоящем разделе, если не указано иное.

В настоящем документе любая(ые) группа(ы) "R", такие как, но не ограничиваясь этим, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ представляют заместители, которые могут быть присоединены к указанному атому. Группа R может быть замещенной или незамещенной. Если две группы "R" описаны как "взятые вместе", то R группы и атомы, к которым они присоединены, могут образовывать циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероцикл. Например, но не ограничиваясь этим, если R^a и R^b в группе NR^aR^b указаны как "взятые вместе", это означает, что они ковалентно соединены друг с другом с образованием кольца:



Кроме того, если две группы "R" описаны как "взятые вместе" с атомом(ами), к которым они присоединены, с образованием кольца в качестве альтернативы, группы R не ограничиваются предварительно определенными переменными или заместителями. Всякий раз, когда группа описана как "необязательно замещенная", указанная группа может быть незамещенной или замещенной одним или больше из указанных заместителей. Подобным образом, если группа описана как "незамещенная или замещенная", то в случае замещения заместитель(и) может быть выбран как один или более из указанных заместителей. Если заместители не указаны, то подразумевается, что группа, указанная как "необязательно замещенная" или "замещенная" может быть замещена одной или более группами, индивидуально и независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(алкил), гетероарил(алкил), (гетероциклил)алкила, гидрокси, алкокси, ацила, циано, галогена, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, О-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбокси, О-карбокси, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, азидо, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо, амино, монозамещенной аминогруппы и дизамещенной аминогруппы.

В настоящем документе "от C_a до C_b", "C_a-C_b", "C_{a-b}" и т.п., где "a" и "b" равны целым числам, обозначают количество атомов углерода в алкильной, алкенильной или алкинильной группе или количество атомов углерода в кольце циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной группы. Таким образом, алкил, алкенил, алкинил, кольцо циклоалкила, кольцо циклоалкенила, кольцо арила, кольцо гетероарила или кольцо гетероциклила может содержать от "a" до "b", включительно, атомов углерода. Таким образом, например, группа "C₁-C₄ алкил" обозначает все алкильные группы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода, т.е. CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- и (CH₃)₃C-. Если "a" и "b" не указаны для алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной группы, то подразумевается наиболее широкий диапазон, описанный в настоящих определениях. В настоящем документе "алкил" обозначает неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, которая содержит полностью насыщенную (без двойных или тройных связей) углеводородную группу. Алкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода (всяких раз, когда в настоящем документе приводится численный диапазон, такой как "от 1 до 20", он обозначает каждое целое число в указанном

диапазоне; например, "от 1 до 20 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д., до и включая 20 атомов углерода, хотя настоящее определение дополнительно охватывает случаи термина "алкил", в которых численный диапазон не обозначен). Кроме того, алкильная группа может быть алкилом среднего размера, содержащим от 1 до 10 атомов углерода. Дополнительно, алкильная группа может быть низшим алкилом, содержащим от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа соединения может быть обозначена как "C₁-C₄-алкил" или подобное обозначение. Только в качестве примера, "C₁-C₄-алкил" указывает на присутствие от одного до четырех атомов углерода в алкильной цепи, т.е. алкильная цепь выбрана из метила, этила, пропила, изо-пропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила. Типичные алкильные группы включают, но не ограничиваясь этим, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичный бутил, пентил и гексил. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе "алкенил" обозначает алкильную группу, которая содержит в неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи одну или более двойных связей. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. В настоящем документе "алкинил" обозначает алкильную группу, которая содержит в неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи одну или более тройных связей. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной. В настоящем документе "циклоалкил" обозначает систему полностью насыщенных (без двойных или тройных связей) моно- или полициклических углеводородных колец. Если она состоит из двух или более колец, то кольца могут быть объединены в форме конденсированных колец. Циклоалкильные группы могут содержать от 3 до 10 атомов в кольце(ах) или от 3 до 8 атомов в кольце(ах). Циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной. Типичные циклоалкильные группы включают, но не ограничиваясь этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

В настоящем документе "циклоалкенил" обозначает систему моно- или полициклических углеводородных колец, которая содержит одну или более двойных связей по меньшей мере в одном кольце; хотя, если колец больше одного, то двойные связи не могут образовывать полностью делокализованную систему π -электронов во всех кольцах (в противном случае группа будет являться "арилом", как определено в настоящем документе). Если колец два или более, то кольца могут быть объединены в форме конденсированных колец. Циклоалкенильная группа может быть незамещенной или замещенной.

В настоящем документе "арил" обозначает карбоциклическую (все атомы углерода), моноциклическую или полициклическую систему ароматических колец (включая системы с конденсированными кольцами, в которых два карбоциклических кольца разделяют общую химическую связь), которая содержит систему полностью делокализованных π -электронов во всех кольцах. Количество атомов углерода в арильной группе может варьировать. Например, арильная группа может быть C₆-C₁₄-арильной группой, C₆-C₁₀-арильной группой или C₆арильной группой. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваясь этим, бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе "гетероарил" обозначает моноциклическую или полициклическую систему ароматических колец (систему колец с системой полностью делокализованных π -электронов), которая(ые) содержит(ат) один или более гетероатомов, т.е. элемент, не являющийся углеродом, в том числе, но не ограничиваясь этим, азот, кислород и серу. Количество атомов в кольце(ах) гетероарильной группы может варьировать. Например, гетероарильная группа может содержать от 4 до 14 атомов в кольце(ах), от 5 до 10 атомов в кольце(ах) или от 5 до 6 атомов в кольце(ах). Кроме того, термин "гетероарил" включает системы конденсированных колец, в которых два кольца, такие как по меньшей мере одно арильное кольцо и по меньшей мере одно гетероарильное кольцо или по меньшей мере два гетероарильных кольца, разделяют по меньшей мере одну общую химическую связь. Примеры гетероарильных колец включают, но не ограничиваясь этим, фуран, фуразан, тиофен, бензотиофен, фталазин, пиррол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, тиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, бензотиазол, имидазол, бензимидазол, индол, индазол, пиразол, бензопиразол, изоксазол, бензизоксазол, изотиазол, триазол, бензотриазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиазин, пурин, птеридин, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, циннолин и триазин. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе "гетероцикл" или "гетероалицикл" обозначает трех-, четырех-, пяти-, шести-, семи-, восьми-, девяти-, десяти- до 18-членную моноциклическую, бициклическую и трициклическую системы колец, в которых атомы углерода, вместе с 1-5 гетероатомами составляют указанную систему колец. Гетероцикл необязательно может содержать одну или более ненасыщенных связей, расположенных, однако, таким образом, что система полностью делокализованных π -электронов не возникает во всех кольцах. Гетероатом(ы) представляет собой элемент, не являющийся углеродом, в том числе, но не ограничиваясь этим, кислород, серу и азот. Гетероцикл может дополнительно содержать одну или более карбонильных или тиокарбонильных функциональных групп, таким образом, что определение включает оксо-системы и тио-системы, такие как лактамы, лактоны, циклические имиды, циклические тиоимиды и циклические карбаматы. Если она состоит из двух или более колец, то кольца могут быть объединены в форме конденсированных колец. Дополнительно, любые атомы азота в гетероциклиле или

гетероалициклиле могут быть четвертичными. Гетероциклильные или гетероалициклические группы могут быть незамещенными или замещенными. Примеры таких "гетероциклильных" или "гетероалициклильных" групп включают, но не ограничиваясь этим, 1,3-диоксин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, 1,2-диоксолан, 1,3-диоксолан, 1,4-диоксолан, 1,3-оксатиан, 1,4-оксатиин, 1,3-оксатиолан, 1,3-дитиол, 1,3-дитиолан, 1,4-оксатиан, тетрагидро-1,4-тиазин, 2Н-1,2-оксазин, малеинимид, сукцинимид, барбитуровую кислоту, тиобарбитуровую кислоту, диоксопиперазин, гидантоин, дигидроурацил, триоксан, гексагидро-1,3,5-триазин, имидазолин, имидазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, оксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазолин, тиазолидин, морфолин, оксиран, пиперидин N-оксид, пиперидин, пиперазин, пирролидин, пирролидон, пирролидинон, 4-пиперидон, пиразолин, пиразолидин, 2-оксопирролидин, тетрагидропиран, 4Н-пиран, тетрагидротииопиран, тиаморфолин, тиаморфолин сульфоксид, тиаморфолин сульфон и их бензо-конденсированные аналоги (например, бензимидазолидинон, тетрагидрохинолин и 3,4-метилendioксифенил). В настоящем документе "аралкил" и "арил(алкил)" обозначают арильную группу, в качестве заместителя присоединенную через низшую алкиленовую группу. Низший алкилен и арильная группа в арил(алкил) могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваясь этим, бензил, 2-фенил(алкил), 3-фенил(алкил) и нафтил(алкил).

В настоящем документе "гетероаралкил" и "гетероарил(алкил)" обозначают гетероарильную группу, в качестве заместителя присоединенную через низшую алкиленовую группу. Низший алкилен и гетероарильная группа в гетероарил(алкил) могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваясь этим, 2-тиенил(алкил), 3-тиенил(алкил), фурил(алкил), тиенил(алкил), пирролил(алкил), пиридил(алкил) изоксазолил(алкил) имидазолил(алкил) и их бензоконденсированные аналоги.

"(Гетероалициклил)алкил" и "(гетероциклил)алкил" обозначают гетероциклическую или гетероалициклическую группу, в качестве заместителя присоединенную через низшую алкиленовую группу. Низший алкилен и гетероциклил в (гетероалициклил)алкиле могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваясь этим, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил(метил), пиперидин-4-ил(этил), пиперидин-4-ил(пропил), тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил(метил) и 1,3-тиазинан-4-ил(метил).

"Низшие алкиленовые группы" представляют собой неразветвленные $-CH_2$ -тетеринговые группы, образующие связи для присоединения молекулярных фрагментов через концевые атомы углерода. Примеры включают, но не ограничиваясь этим, метилен ($-CH_2-$), этилен ($-CH_2CH_2-$), пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$) и бутилен ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). Низшая алкиленовая группа может быть замещенной путем замены одного или более атомов водорода в низшей алкиленовой группе заместителем(ями), перечисленными в определении "замещенного".

В настоящем документе "алкокси" обозначает формулу $-OR$, где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил, как определено в настоящем документе. Неограничивающий перечень алкоксигрупп составляют метокси, этокси, н-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, фенокси, бензилокси, гексадецилокси и октадецилокси. Алкоксигруппы могут быть замещенными или незамещенными.

В настоящем документе "ацил" обозначает водород алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил, гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил), в качестве заместителей присоединенные через карбонильную группу. Примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил. Ацил может быть замещенным или незамещенным.

В настоящем документе "гидроксиалкил" обозначает алкильную группу, в которой один или более атомов водорода заменены гидроксигруппой. Примеры гидроксиалкильных групп включают, но не ограничиваясь этим, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил и 2,2-дигидроксиэтил. Гидроксиалкил может быть замещенным или незамещенным.

В настоящем документе "галогеналкил" обозначает алкильную группу, в которой один или более атомов водорода заменены галогеном (например, моногалогеналкил, дигалогеналкил и тригалогеналкил). Такие группы включают, но не ограничиваясь этим, хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-хлор-2-фторметил и 2-фторизобутил. Галогеналкил может быть замещенным или незамещенным.

В настоящем документе "галогеналкокси" обозначает алкоксигруппу, в которой один или более атомов водорода заменены галогеном (например, моногалогеналкокси, дигалогеналкокси и тригалогеналкокси). Такие группы включают, но не ограничиваясь этим, хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 1-хлор-2-фторметокси и 2-фторизобутокси. Галогеналкокси может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфенильная" группа обозначает группу $-SR$, в которой R может быть водородом, алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, аралкилом, (гетероарил)алкилом или (гетероциклил)алкилом. Сульфенил может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфинильная" группа обозначает группу $-S(=O)-R$, в которой R может быть таким же, как определено для сульфенила. Сульфинил может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфонильная" группа обозначает группу SO_2R , в которой R может быть таким же, как опреде-

лено для сульфенила. Сульфонил может быть замещенным или незамещенным.

"О-карбоксии" группа обозначает группу " $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ ", в которой R может быть водородом, алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, аралкилом, (гетероарил)алкилом или (гетероциклил)алкилом, как определено в настоящем документе. О-карбоксии может быть замещенным или незамещенным.

Термины "эфир" и "С-карбоксии" обозначают группу " $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ ", в которой R может быть таким же, как определено для О-карбоксии. Эфир и С-карбоксии могут быть замещенными или незамещенными.

"Тиокарбонильная" группа обозначает группу " $-\text{C}(=\text{S})\text{R}$ ", в которой R может быть таким же, как определено для О-карбоксии. Тиокарбонил может быть замещенным или незамещенным.

"Тригалогенметансульфонильная" группа обозначает группу " X_3CSO_2- ", в которой каждый X представляет собой галоген.

Группа "тригалогенметансульфонамидо" обозначает группу " $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}})-$ ", в которой каждый X представляет собой галоген и R^{A} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил.

Термин "амино" в настоящем документе обозначает группу " $-\text{NH}_2$ ".

В настоящем документе термин "гидроксид" обозначает группу " $-\text{OH}$ ".

Группа "циано" обозначает группу " $-\text{CN}$ ".

Термин "азидо" в настоящем документе обозначает группу " $-\text{N}_3$ ".

Группа "изоцианато" обозначает группу " $-\text{NCO}$ ".

Группа "тиоцианато" обозначает группу " $-\text{CNS}$ ".

Группа "изотиоцианато" обозначает группу " $-\text{NCS}$ ".

Группа "меркапто" обозначает группу " $-\text{SH}$ ".

Группа "карбонил" обозначает группу " $\text{C}=\text{O}$ ".

Группа "S-сульфонамидо" обозначает группу " $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}})-$ ", в которой R^{A} и R^{B} могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. S-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

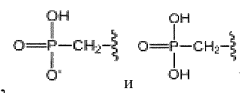
Группа "N-сульфонамидо" обозначает группу " $\text{RSO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}})-$ ", в которой R и R^{A} могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. N-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

Группа "О-карбамил" обозначает группу " $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}})-$ ", в которой R^{A} и R^{B} могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. О-карбамил может быть замещенным или незамещенным. Группа "N-карбамил" обозначает группу " $\text{ROC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})-$ ", в которой R и R^{A} могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. N-карбамил может быть замещенным или незамещенным. Группа "О-тиокарбамил" обозначает группу " $-\text{OC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}})-$ ", в которой R^{A} и R^{B} могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. О-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным. Группа "N-тиокарбамил" обозначает группу " $\text{ROC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})-$ ", в которой R и R^{A} могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. N-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным. Группа "С-амидо" обозначает группу " $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}})-$ ", в которой R^{A} и R^{B} могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. С-амидо может быть замещенным или незамещенным. Группа "N-амидо" обозначает группу " $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})-$ ", в которой R и R^{A} могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. N-амидо может быть замещенным или незамещенным. Термин "атом галогена" или "галоген" в настоящем документе обозначает любой из радиостабильных атомов столбца 7 Периодической таблицы элементов, такой как, фтор, хлор, бром и йод.

Если количество заместителей не указано (например, галогеналкил), то могут присутствовать один или более заместителей. Например, "галогеналкил" может содержать один или более одинаковых или различных атомов галогена. В качестве другого примера, " $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкоксифенил" может содержать одну или более одинаковых или различных алкоксигрупп, содержащих один, два или три атома.

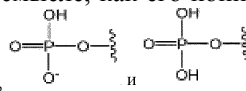
В настоящем документе сокращения для любых защитных групп, аминокислот и других соединений, если не указано иное, соответствуют их общепринятому значению, общепризнанным аббревиатурам или IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (см. Biochem. 11: 942-944(1972)).

В настоящем документе термин "фосфонат" применяется в обычном смысле, как его понимает спе-



циалист в данной области, и включает протонированные формы (например,

В настоящем документе термины "монофосфонат" и "дифосфонат" применяются в обычном смысле, как его понимает специалист в данной области, и включают протонированные формы. Дополнительно, термин "фосфат" применяется в обычном смысле, как его понимает специалист в данной области, и



включает протонированные формы (например,

Кроме того, термины "монофосфат", "дифосфат" и "трифосфат" применяются в обычном смысле, как его понимает специалист в данной области, и включают протонированные формы.

Термины "защитная группа" и "защитные группы" в настоящем документе обозначают любой атом или группу атомов, которые добавляют к молекуле с целью предупредить вступление присутствующих в молекуле групп в нежелательные химические реакции. Примеры фрагментов защитных групп описаны в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, и в J. F. W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973, обе из которых включены в настоящий документ путем ссылки для ограниченных целей раскрытия подходящих защитных групп. Фрагмент защитной группы может быть выбран таким образом, что он будет устойчивым к определенным условиям реакции и будет легко удаляться в рамках обычной стадии, с применением известной из уровня техники методологии. Неограничивающий перечень защитных групп включает бензил; замещенный бензил; алкилкарбонилы и алкоксикарбонилы (например, трет-бутоксикарбонил (BOC), ацетил или изобутирил); арилалкилкарбонилы и арилалкоксикарбонилы (например, бензилоксикарбонил); замещенный метиловый эфир (например, метоксиметиловый эфир); замещенный этиловый эфир; замещенный бензиловый эфир; тетрагидропираниловый эфир; силилы (например, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил, три-изо-пропилсилилоксиметил, [2-(триметилсилил)-этокси]метил или трет-бутилдифенилсилил); эфиры (например, бензоатный эфир); карбонаты (например, метоксиметилкарбонат); сульфонаты (например, тозилат или мезилат); ациклический кеталь (например, диметилацеталь); циклические кетали (например, 1,3-диоксан, 1,3-диоксоланы, а также описанные в настоящем документе); ациклический ацеталь; циклический ацеталь (например, описанные в настоящем документе); ациклический гемиацеталь; циклический гемиацеталь; циклические дитиокетали (например, 1,3-дитиан или 1,3-дитиолан); ортоэфиры (например, описанные в настоящем документе) и триарилметильные группы (например, тритил; монометокситритил (MMTr); 4,4'-диметокситритил (DMTr); 4,4',4"-триметокситритил (TMTr); и описанные в настоящем документе). Термин "фармацевтическая приемлемая соль" обозначает соль соединения, которая не вызывает значительного раздражения в организме, в который ее вводят, и не препятствует биологической активности и проявлению свойств соединения. В вариантах реализации изобретения соль представляет собой кислотно-аддитивную соль соединения. Фармацевтические соли могут быть получены введением соединения в реакцию с неорганическими кислотами, такими как гидрогалогеновая кислота (например, хлористоводородная кислота или бромистоводородная кислота), серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота. Дополнительно, фармацевтические соли могут быть получены введением соединения в реакцию с органической кислотой, такой как алифатические или ароматические карбоновые или сульфоновые кислоты, например, муравьиная, уксусная, янтарная, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, никотиновая, метансульфоновая, этансульфоновая, п-толуолсульфоновая, салициловая или нафталинсульфоновая кислота. Кроме того, фармацевтические соли могут быть получены введением соединения в реакцию с основанием с образованием соли, такой как аммониевая соль, соль щелочного металла, такая как соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, такого как соль кальция или магния, соли органических оснований, таких как дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, трис-(гидроксиметил)метиламин, C₁-C₇-алкиламин, циклогексиламин, триэтанолламин, этилендиамин и соли с аминокислотами, такими как аргинин и лизин. Термины и выражения, используемые в настоящей заявке, и их вариации, особенно в прилагаемой формуле изобретения, если явно не указано иное, следует интерпретировать как неограничивающие, в противоположность ограничивающим. В качестве примеров вышеуказанного, термин "в том числе" следует читать как означающий "в том числе, но не ограничиваясь этим", "в том числе, без ограничения" или подобным образом; термин "содержащий" в настоящем документе синонимичен с "включающий", "состоящий" или "характеризующийся" и является включительным или неограничивающим, т.е. не исключает дополнительных, неназванных элементов или стадий способа; термин "имеющий" следует интерпретировать как "имеющий по меньшей мере"; термин "включает" следует интерпретировать как "включающий, но не ограничиваясь этим"; термин "пример" используют, чтобы привести характерные случаи пункта в обсуждении, но не исчерпывающего или ограничивающего их перечня; и использование таких терминов, как "предпочтительно", "предпочтительный", "желательный" или "подходящий", и слов с подобным значением не следует понимать, как указывающее на то, что определенные признаки являются критическими, незаменимыми или хотя бы важными для структуры или функции, а только как предназначенные для обозначения альтернативных или дополнительных признаков, которые могут применяться или не приме-

няться в конкретном варианте реализации изобретения. Кроме того, термин "содержащий" следует интерпретировать синонимически с выражениями "имеющий по меньшей мере" или "содержащий по меньшей мере". В случае использования в контексте способа, термин "содержащий" означает, что способ включает, по меньшей мере, указанные стадии, но может включать дополнительные стадии. При использовании в контексте соединения, композиции или устройства, термин "содержащий" означает, что соединение, композиция или устройство содержит по меньшей мере перечисленные признаки или компоненты, но может дополнительно содержать дополнительные признаки или компоненты. Подобным образом, группу пунктов, объединенных союзом "и", не следует читать как требующую, чтобы любой и каждый из указанных пунктов присутствовал в группировке, скорее ее следует читать как "и/или", если явно не заявлено иное. Подобным образом, группу пунктов, объединенных союзом "или" не следует читать как требующую взаимного исключения в пределах указанной группы, а следует читать как "и/или", если явно не заявлено иное.

С учетом использования в настоящем документе в существенной мере любых терминов в множественном и/или единственном числе, которые могут быть переведены специалистом в данной области как множественное число в форме единственного и/или единственное число в форме множественного, в соответствии с контекстом и/или применением. Различные преобразования единственного/множественного числа могут быть специально определены в настоящем документе для целей ясности. Форма единственного числа не исключает множественного. Единичный заявленный элемент может выполнять функцию нескольких элементов, названных в формуле изобретения. Сам по себе тот факт, что некоторые показатели приведены во взаимно отличающихся зависимых пунктах формулы, не указывает на то, что комбинация указанных показателей не может быть применена с выгодой. Любая ссылка в формуле изобретения не должна интерпретироваться как ограничивающая объем изобретения. Необходимо понимать, что в любом соединении, описанном в настоящем документе, которое содержит один или более хиральных центров, если абсолютная стереохимия не указана явно, то каждый центр независимо может иметь R-конфигурацию или S-конфигурацию или их смесь. Таким образом, соединения, предложенные в настоящем документе, могут быть энантимерно чистыми, энантимерно обогащенными, рацемической смесью, диастеремерно чистыми, диастеремерно обогащенными или стереоизомерной смесью. Кроме того, необходимо понимать, что, в любом соединении, описанном в настоящем документе, которое содержит одну или более двойных связей, создающих геометрические изомеры, которые могут быть определены как E или Z, каждая двойная связь независимо может иметь конфигурацию E или Z их смесь. Подобным образом, необходимо понимать, что в любом описанном соединении дополнительно включены все таутомерные формы. Например, включены все таутомеры фосфонатов и гетероциклических оснований, известные из уровня техники, в том числе включены таутомеры природных и искусственных пуринных оснований и пиримидиновых оснований.

Необходимо понимать, что если соединения, раскрытые в настоящем документе, содержат незанятые валентности, то указанные валентности заняты атомами водорода или его изотопами, например, водородом-1 (протий) и водородом-2 (дейтерий). Необходимо понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать изотопные метки. Замещение изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать определенные терапевтические преимущества в результате повышения метаболической устойчивости, например, увеличения периода полувыведения *in vivo* или снижение необходимых доз. Каждый химический элемент, представленный в структуре соединения, может содержать любой изотоп указанного элемента. Например, в структуре соединения атом водорода может быть раскрыт явно, или его присутствие в соединении может быть очевидным. В любом положении соединения, где может присутствовать указанный атом водорода, атом водорода может представлять собой любой изотоп водорода, в том числе, но не ограничиваясь этим, водород-1 (протий) и водород-2 (дейтерий). Таким образом, ссылка на соединение в настоящем документе охватывает все потенциальные изотопные формы, если контекст явно не диктует иного. Необходимо понимать, что способы и комбинации, описанные в настоящем документе, включают кристаллические формы (также известные как полиморфы, которые содержат различные варианты кристаллической упаковки соединения с одним и тем же элементным составом), аморфные фазы, соли, сольваты и гидраты. В вариантах реализации изобретения соединения, описанные в настоящем документе, существуют в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. В других вариантах реализации изобретения соединения, описанные в настоящем документе, существуют в несольватированной форме. Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и могут образовываться в ходе процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, если растворитель представляет собой воду, а алкоголяты образуются, если растворитель представляет собой спирт. Кроме того, соединения, предложенные в настоящем документе, могут существовать в несольватированной, а также в сольватированных формах. В общем, сольватированные формы рассматриваются, как эквивалентные несольватированным формам для целей соединений и способов, предложенных в настоящем документе. Если приведен диапазон значений, то необходимо понимать, что верхний и нижний предел и каждое промежуточное значение между верхним и нижним пределом диапазона находятся в пределах вариантов реализации изобретения. В настоящем до-

кументе "субъект" обозначает животное, которое является хозяином для вирусной инфекции, описанной в настоящем документе. "Животное" включает млекопитающее. "Млекопитающие" включают, но не ограничиваясь этим, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, собак, кошек, овец, коз, коров, лошадей, приматов, таких как обезьяны, шимпанзе и высшие обезьяны, и, в частности, человека. В типичном варианте реализации изобретения субъект является человеком. В настоящем документе термины "лечащий", "лечение", "терапевтический" или "терапия" не обязательно означают полное излечение или устранения заболевания или патологического состояния. Любой облегчение любых нежелательных признаков или симптомов заболевания или состояния до любой степени может рассматриваться как лечение и/или терапия. Кроме того, лечение может включать действия, которые могут ухудшать общее самочувствие пациента или его внешний вид.

Термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" используются для указания количества активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает указанный биологический или медицинский ответ. Например, эффективное количество соединения может представлять количество, необходимое для предупреждения, облегчения или уменьшения выраженности симптомов заболевания или увеличения продолжительности жизни субъекта, подлежащего лечению. Такой ответ может возникать в ткани, системе, организма животного или человека и включает облегчения признаков или симптомов заболевания, подлежащего лечению. Определение эффективного количества находится в пределах компетенции специалистов в данной области, в свете предложенного в настоящем документе описания. Эффективное количество соединения, раскрытого в настоящем документе, необходимое в качестве дозы, будет зависеть от способа введения, вида животного, подлежащего лечению, включая человека, и связанных физических характеристик конкретного животного. Дозу можно корректировать для достижения желательного эффекта, но она будет зависеть от таких факторов, как масса тела, диета, сопутствующее лечение и других факторов, которые определяют специалисты в области медицины.

Некоторые варианты реализации изобретения, раскрытые в настоящем документе, относятся к применению эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для облегчения состояния или лечения хозяина, инфицированного папилломавирусом человека, причем инфекция папилломавирусом человека может быть облегчена или излечена подавлением репликации вируса путем ингибирования синтеза вирусной ДНК. В настоящем документе раскрыты другие варианты реализации изобретения, относящиеся к применению эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для облегчения состояния или лечения хозяина, инфицированного папилломавирусом человека, причем инфекция папилломавирусом человека может быть облегчена или излечена подавлением репликации вируса путем ингибирования синтеза вирусной ДНК. В настоящем документе раскрыты варианты реализации изобретения, относящиеся к способу облегчения состояния или лечения хозяина, инфицированного папилломавирусом человека, который может включать приведение клетки, инфицированной папилломавирусом человека, в организме субъекта, инфицированного папилломавирусом человека, с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, причем инфекция папилломавирусом человека может быть облегчена или излечена подавлением репликации вируса путем ингибирования синтеза вирусной ДНК. В настоящем документе раскрыты варианты реализации изобретения, относящиеся к способу облегчения состояния или лечения хозяина, инфицированного папилломавирусом человека, который может включать введение субъекту, инфицированному папилломавирусом человека, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, причем инфекция папилломавирусом человека может быть облегчена или излечена подавлением репликации вируса путем ингибирования синтеза вирусной ДНК. В настоящем документе раскрыты некоторые варианты реализации изобретения, относящиеся к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения с целью облегчения состояния или лечения хозяина, инфицированного папилломавирусом человека, причем инфекция папилломавирусом человека может быть облегчена или излечена подавлением репликации вируса путем ингибирования синтеза вирусной ДНК. В вариантах реализации изобретения папилломавирус человека может представлять собой папилломавирус человека высокого риска, такой как описанные в настоящем документе. Например, папилломавирус человека высокого риска может быть выбран из ВПЧ-16, ВПЧ-18, ВПЧ-31, ВПЧ-33, ВПЧ-35, ВПЧ-39, ВПЧ-45, ВПЧ-51, ВПЧ-52, ВПЧ-56, ВПЧ-58, ВПЧ-59, ВПЧ-68, ВПЧ-73 и ВПЧ-82. В вариантах реализации изобретения папилломавирус человека может представлять собой ВПЧ-16. В вариантах реализации изобретения папилломавирус человека может представлять собой ВПЧ-18. В вариантах реализации изобретения папилломавирус человека может представлять собой один или более из следующих типов высокого риска: ВПЧ-31, ВПЧ-33, ВПЧ-35, ВПЧ-39, ВПЧ-45, ВПЧ-51, ВПЧ-52, ВПЧ-56, ВПЧ-58, ВПЧ-59, ВПЧ-68, ВПЧ-73 и ВПЧ-82. Как описано в настоящем документе, наличие инфекции ВПЧ может быть обнаружено с применением мазка о Папаниколау и/или теста с зондом ДНК (например, тест с зондом ДНК ВПЧ для одного или более типов ВПЧ высокого риска). Таким образом, в вариантах реализации изобретения эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли может быть предоставлено субъекту, которому поставлен диагноз инфекции ВПЧ, например инфекции ВПЧ высоко-

го риска, с помощью теста на ДНК, такого как один из тестов на ДНК ВПЧ, описанных в настоящем документе. В вариантах реализации изобретения папилломавирус человека может представлять собой папилломавирус человека низкого риска, включая описанные в настоящем документе. В вариантах реализации изобретения папилломавирус человека может представлять собой ВПЧ-6. В вариантах реализации изобретения папилломавирус человека может представлять собой ВПЧ-11.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может применяться для облегчения состояния и/или лечения хозяина, инфицированного одним или более типов папилломавируса человека. Например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может применяться для облегчения состояния и/или лечения ВПЧ-16 и ВПЧ-18. В вариантах реализации изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, может применяться для облегчения состояния и/или лечения ВПЧ высокого риска и низкого риска.

Как будет понятно специалисту в данной области, пригодная дозировка для введения *in vivo* и конкретная схема введения будут варьировать в зависимости от возраста, массы тела, тяжести поражения и подлежащего лечению вида млекопитающего, применяемого в конкретном случае соединения и конкретного показания, при котором применяются указанные соединения. Определение эффективных уровней дозы, которые представляют собой уровни дозы, необходимые для достижения желательного результата, может быть осуществлено специалистом в данной области с применением шаблонных способов, например, клинических испытаний и исследований *in vitro*. Дозы могут варьировать в широких пределах, в зависимости от желательного воздействия и терапевтического показания. В качестве альтернативы, дозы могут быть основаны и вычисляться на основании площади поверхности тела пациента, как будет понятно специалистам в данной области. Хотя точные дозы будут определяться в зависимости от конкретного лекарственного средства, в большинстве случаев могут быть сделаны некоторые обобщения в отношении доз. Схема с ежедневным введением для взрослого пациента-человека может представлять собой, например, дозу для приема внутрь от 0,01 до 3000 мг каждого активного ингредиента, предпочтительно от 1 до 700 мг, например от 5 до 200 мг. Доза для местного или интравагинального применения может составлять от 0,02 до 200 мг. Доза может представлять собой однократную дозу или серию из двух или более доз, вводимых курсом на протяжении одного или более дней, в соответствии с потребностями субъекта. В вариантах реализации изобретения соединения будут вводиться на протяжении периода непрерывного лечения, например, в течение недели или более или в течение месяцев или лет. В вариантах реализации изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может вводиться менее часто, по сравнению с введением другого агента. В вариантах реализации изобретения общая длительность схемы лечения соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью может быть меньше, по сравнению с общей длительностью схемы лечения для другого агента.

В случаях, где дозы соединения для человека установлены, по меньшей мере, для какого-либо патологического состояния, могут применяться такие же дозы или дозы, которые составляют от приблизительно 0,1 до 500%, более предпочтительно от приблизительно 25 до 250% от установленной дозы для человека. Если доза для человека не установлена, как в случае вновь созданных фармацевтических композиций, подходящая доза для человека может быть логически выведена на основании значения ED₅₀ или ID₅₀ или другого подходящего значения, полученного в результате исследований *in vitro* или *in vivo*, квалифицированных как исследования токсичности и исследования эффективности на животных.

В случаях введения фармацевтически приемлемой соли, дозы могут быть вычислены в пересчете на свободное основание. Как будет понятно специалистам в данной области, в некоторых ситуациях может быть необходимым вводить соединения, раскрытые в настоящем документе, в количествах, превышающих или даже значительно превышающих вышеупомянутый диапазон предпочтительных доз, с целью эффективного и агрессивного лечения конкретных агрессивных заболеваний или инфекций. Уровень и диапазон дозы могут быть скорректированы индивидуально, с получением уровней активного фрагмента в плазме, которые достаточны для поддержания модулирующего воздействия, или минимальной эффективной концентрации (МЭК). МЭК будет варьировать для каждого соединения, но может быть оценена на основе данных *in vitro*. Дозы, необходимые для достижения МЭК, будут зависеть от индивидуальных характеристик и способов введения. Однако анализы методом ВЭЖХ или биологические анализы могут применяться для определения концентраций в плазме. Кроме того, диапазоны дозы можно определить с применением значения МЭК. Композиции следует вводить по схеме, которая поддерживает уровни в плазме выше МЭК в течение 10-90% времени, предпочтительно 30-90% и наиболее предпочтительно 50-90%. В случаях местного применения или селективного захвата, эффективная местная концентрация лекарственного средства может быть не связана с концентрацией в плазме. Следует отметить, что лечащему врачу будет известно, каким образом и когда прекращать, прерывать или корректировать введение вследствие токсичности или дисфункции органов. И наоборот, лечащему врачу будет известно, когда корректировать лечение с применением более высоких уровней, если клинических ответ недостаточен (предотвращение токсичности). Масштаб вводимой дозы для контроля целевого расстройства будет варьировать в зависимости от тяжести состояния, подлежащего лечению, и способа введения. Тяжесть состояния может, например, быть оценена, отчасти, стандартными способами прогностической оценки. В дальнейшем, доза и, возможно, частота введения, также будет варьировать в зависимости от возраста,

массы тела и ответа индивидуального пациента. Программа, сравнимая с обсуждаемой выше, может применяться в ветеринарной медицине.

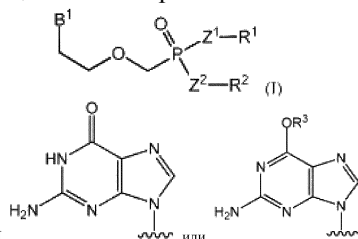
Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть оценены на предмет эффективности и токсичности с применением известных способов. Например, токсикология конкретного соединения или подмножества соединений с некоторыми одинаковыми химическими фрагментами, может быть охарактеризована путем определения *in vitro* токсичности по отношению к клеточной линии, такой как клеточная линия млекопитающего и предпочтительно человека. Результаты таких исследований часто являются прогностическими для токсичности у животных, таких как млекопитающие или, более конкретно, человек. В качестве альтернативы, токсичность конкретного соединения на животной модели, например, мышах, крысах, кроликах или обезьянах, может быть определена с применением известных способов. Эффективность конкретного соединения может быть охарактеризована с применением конкретных общепризнанных способов, таких как способы *in vitro*, животные модели или клинические испытания. При выборе модели для определения эффективности, квалифицированный специалист может руководствоваться уровнем техники для выбора подходящей модели, дозы, способа и/или схемы введения.

Как описано в настоящем документе, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может содержать фрагмент(ы), нейтрализующий заряд фосфоната. Путем нейтрализации заряда на фосфонате может облегчаться проникновение сквозь клеточную мембрану, как результат повышенной липофильности соединения. После абсорбции и проникновения внутрь клетки, группы, присоединенные к фосфору, могут быть с легкостью удалены эстеразами, протеазами и/или другими ферментами. В вариантах реализации изобретения группы, присоединенные к фосфору, могут быть удалены простым гидролизом. Внутри клетки, высвобожденный таким образом фосфонат может в дальнейшем метаболизироваться клеточными ферментами до активного метаболита, монофосфата или дифосфата. Кроме того, в вариантах реализации изобретения вариации заместителей на соединении, описанном в настоящем документе, таком как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, могут способствовать сохранению эффективности соединения путем уменьшения выраженности нежелательных эффектов, таких как изомеризация.

В вариантах реализации изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может действовать как терминатор цепи в синтезе ДНК. Как только соединение инкорпорируется в цепь ДНК, дальнейшая элонгация не может происходить. В вариантах реализации изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль метаболизируется таким образом, что группы, присоединенные к атому фосфора, удаляются с образованием фосфоновой кислоты. Далее, фосфоновая кислота анаболизируется до дифосфата, активного метаболита, который может действовать, как терминатор цепи в синтезе ДНК. Как только соединение инкорпорируется в цепь ДНК, дальнейшая элонгация не может происходить. Дополнительно, в вариантах реализации изобретения присутствие фрагмента(ов), который нейтрализует заряд фосфоната, может повышать стабильность соединения путем ингибирования его разложения. Кроме того, в вариантах реализации изобретения присутствие фрагмента(ов), который нейтрализует заряд фосфоната, может делать соединение более устойчивым к расщеплению *in vivo* и обеспечивать непрерывную, пролонгированную эффективность. В вариантах реализации изобретения фрагмент(ы), который нейтрализует заряд фосфоната, может облегчать проникновение соединения формулы (I) сквозь мембрану клетки, делая соединение более липофильным. В вариантах реализации изобретения фрагмент(ы), который нейтрализует заряд фосфоната, может улучшать биодоступность при пероральном применении, улучшать стабильность в водной среде и/или снижать риск связанной с побочными продуктами токсичности.

Соединения.

В вариантах реализации изобретения, раскрытых в настоящем документе, предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:

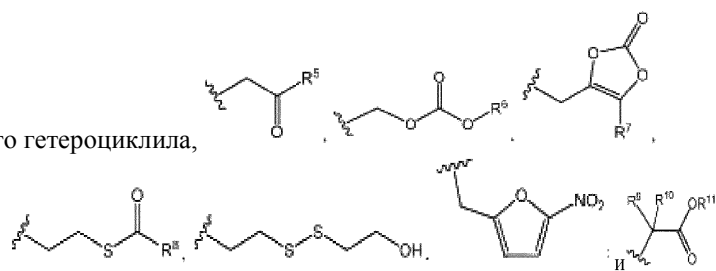


где B¹ может представлять собой

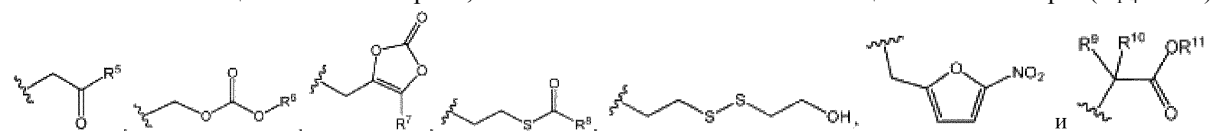
Z¹ и Z² могут независимо представлять собой -O- (кислород) или -NR²-, где R² может представлять собой H (водород) или необязательно замещенный C₁₋₄алкил;

R¹ может быть выбран из отсутствия заместителя, H (водород), необязательно замещенного -C₁₋₂₄алкила, необязательно замещенного -C₂₋₂₄алкенила, необязательно замещенного -(CHR⁴)_a-O-C₁₋₂₄алкила, необязательно замещенного -(CHR⁴)_b-O-C₂₋₂₄алкенила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арил(C₁₋₄алкил), необязательно замещенного гетероарила, необя-

зательно замещенного гетероцикла,

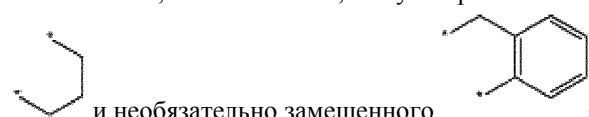


R^2 может быть выбран из $-C_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-C_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного $-(CHR^4)_a-O-C_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-(CHR^4)_b-O-C_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арил(C_{1-4} алкил),



или Z^1 и Z^2 могут представлять собой $-O-$; и

R^1 и R^2 , взятые вместе, могут образовывать фрагмент, выбранный из необязательно замещенного



и необязательно замещенного

где Z^1 , Z^2 , R^1 и R^2 , фосфор и фрагмент образуют систему колец, содержащую от шести до десяти атомов в кольцах;

R^3 может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил или незамещенный C_{3-6} циклоалкил;

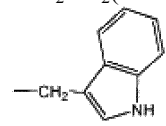
каждый R^4 может независимо представлять собой H (водород), $-(CH_2)_c-S-C_{1-24}$ алкил или $-O-(CH_2)_d-R^{4A}$,

каждый R^{4A} может представлять собой H (водород), необязательно замещенный C_{1-24} алкил или необязательно замещенный арил;

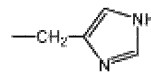
каждый R^5 , каждый R^6 и каждый R^8 могут независимо представлять собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арил;

каждый R^9 может независимо представлять собой H (водород) или необязательно замещенный C_{1-6} алкил;

каждый R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_{1-6} алкила, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2(C=O)NH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2 -необязательно замещенного фенила, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$,



$-CH_2(C=O)OH$, $-CH_2CH_2(C=O)OH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-CH_2$ -необязательно замещенного индола, и $-(CH_2)_4NH_2$;



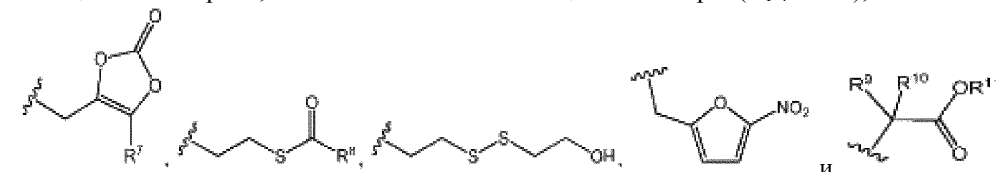
каждый R^{11} может независимо представлять собой H (водород), необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арил(C_{1-6} алкил); каждое a и каждое b независимо может быть равно 1, 2, 3 или 4;

каждое c и каждое d независимо может быть равно 0, 1, 2 или 3;

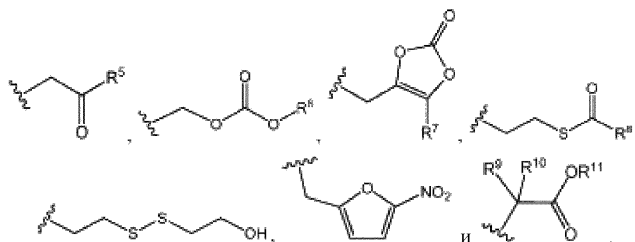
и при условии, что если R^1 отсутствует, то Z^1 представляет собой $-O-$.

В вариантах реализации изобретения R^1 может отсутствовать или H и R^2 может быть выбран из необязательно замещенного $-C_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-C_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного $-(CHR^4)_a-O-C_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-(CHR^4)_b-O-C_{2-24}$ алкенила, необязательно

замещенного арила, необязательно замещенного арил(C_{1-4} алкил),



В других вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 независимо могут быть выбраны из необязательно замещенного $-C_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-C_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного $-(CHR^4)_a-O-C_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-(CHR^4)_b-O-C_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арил(C_{1-4} алкил),



Некоторые варианты соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли приведены в табл. 1.

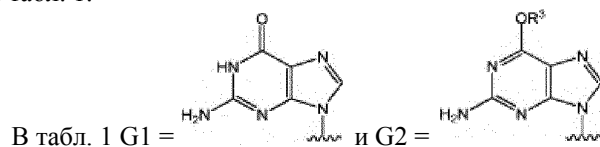
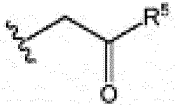
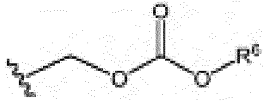
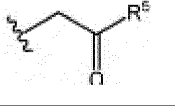
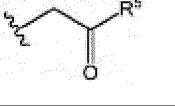
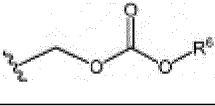
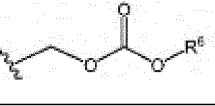
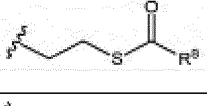
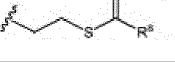
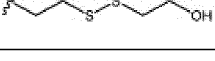
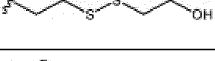
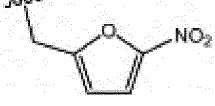
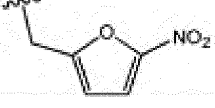
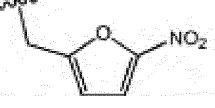
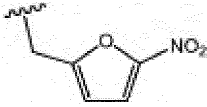
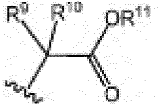
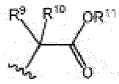
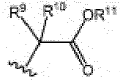
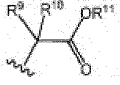
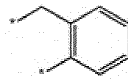
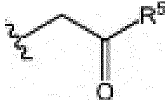
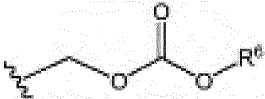
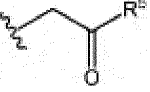
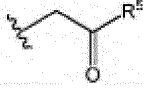
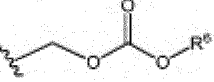
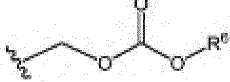


Таблица 1

B ¹	Z ¹	Z ²	R ¹	R ²
G1	O	O	отсутствует или H	-(CHR ⁴) _a -O-C ₁₋₂₄ алкил
G1	O	O	отсутствует или H	-(CHR ⁴) _a -O-C ₁₂₋₂₄ алкил
G1	O	O	-(CHR ⁴) _a -O-C ₁₋₂₄ алкил	-(CHR ⁴) _a -O-C ₁₋₂₄ алкил
G1	O	O	-(CHR ⁴) _a -O-C ₁₂₋₂₄ алкил	-(CHR ⁴) _a -O-C ₁₂₋₂₄ алкил
G1	O	O	отсутствует или H	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₁₇ CH ₃
G1	O	O	отсутствует или H	-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₁₅ CH ₃
G1	O	O	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₁₇ CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₁₇ CH ₃
G1	O	O	-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₁₅ CH ₃	-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₁₅ CH ₃
G1	O	O	отсутствует или H	1- <i>O</i> -октадецил-2- <i>O</i> -бензил- <i>sn</i> -глицерил
G1	O	O	отсутствует или H	-(CHR ₄) _b -O-C ₂₋₂₄ алкенил
G1	O	O	отсутствует или H	-(CHR ₄) _b -O-C ₂₋₂₄ алкенил
G1	O	O	-(CHR ⁴) _b -O-C ₂₋₂₄ алкенил	-(CHR ⁴) _b -O-C ₂₋₂₄ алкенил
G1	O	O	-(CHR ⁴) _b -O-C ₂₋₂₄ алкенил	-(CHR ⁴) _b -O-C ₂₋₂₄ алкенил
G1	O	O	отсутствует или H	-C ₁₋₂₄ алкил
G1	O	O	отсутствует или H	-C ₁₂₋₂₄ алкил
G1	O	O	отсутствует или H	-C ₂₋₂₄ алкенил
G1	O	O	отсутствует или H	-C ₁₂₋₂₄ алкенил
G1	O	O	-C ₁₋₂₄ алкил	-C ₁₋₂₄ алкил
G1	O	O	-C ₁₂₋₂₄ алкил	-C ₁₂₋₂₄ алкил
G1	O	O	-C ₂₋₂₄ алкенил	-C ₂₋₂₄ алкенил
G1	O	O	-C ₁₂₋₂₄ алкенил	-C ₁₂₋₂₄ алкенил
G1	O	O	отсутствует или H	арил
G1	O	O	отсутствует или H	фенил

G1	O	O	арил	арил
G1	O	O	фенил	фенил
G1	O	O	отсутствует или H	арил(C ₁₋₄ алкил)
G1	O	O	отсутствует или H	бензил
G1	O	O	арил(C ₁₋₄ алкил)	арил(C ₁₋₄ алкил)
G1	O	O	бензил	бензил
G1	O	O	отсутствует или H	
G1	O	O	отсутствует или H	
G1	O	O		
G1	O	O		
G1	O	O	отсутствует или H	
G1	O	O	отсутствует или H	
G1	O	O		
G1	O	O		
G1	O	O	отсутствует или H	
G1	O	O		

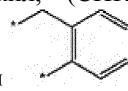
G1	NCH ₃	O	-(CH ₂) ₃ CH ₂ Cl	
G1	++	O	-(CH ₂) ₃ CH ₂ Cl	
G1	O	NH	отсутствует или H	
G1	NH	NH		
G1	O	NH	арил	
G1	O	O		
G1	O	O		
G2	O	O	отсутствует или H	-(CHR ⁴) _a -O-C ₁₋₂₄ алкил
G2	O	O	отсутствует или H	-(CHR ⁴) _a -O-C ₁₂₋₂₄ алкил
G2	O	O	-(CHR ⁴) _a -O-C ₁₋₂₄ алкил	-(CHR ⁴) _a -O-C ₁₋₂₄ алкил
G2	O	O	-(CHR ⁴) _a -O-C ₁₂₋₂₄ алкил	-(CHR ⁴) _a -O-C ₁₂₋₂₄ алкил
G2	O	O	отсутствует или H	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₁₇ CH ₃
G2	O	O	отсутствует или H	-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₁₅ CH ₃
G2	O	O	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₁₇ CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₁₇ CH ₃
G2	O	O	-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₁₅ CH ₃	-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₁₅ CH ₃
G2	O	O	отсутствует или H	1-О-октадецил-2-О-бензил- <i>sn</i> -глицерил
G2	O	O	отсутствует или H	-(CHR ⁴) _b -O-C ₂₋₂₄ алкенил
G2	O	O	отсутствует или H	-(CHR ⁴) _b -O-C ₂₋₂₄ алкенил

G2	O	O	$-(\text{CHR}^4)_b\text{-O-C}_{2-24}$ алкенил	$-(\text{CHR}^4)_b\text{-O-C}_{2-24}$ алкенил
G2	O	O	$-(\text{CHR}^4)_b\text{-O-C}_{2-24}$ алкенил	$-(\text{CHR}^4)_b\text{-O-C}_{2-24}$ алкенил
G2	O	O	отсутствует или H	$-\text{C}_{1-24}$ алкил
G2	O	O	отсутствует или H	$-\text{C}_{12-24}$ алкил
G2	O	O	отсутствует или H	$-\text{C}_{2-24}$ алкенил
G2	O	O	отсутствует или H	$-\text{C}_{12-24}$ алкенил
G2	O	O	$-\text{C}_{1-24}$ алкил	$-\text{C}_{1-24}$ алкил
G2	O	O	$-\text{C}_{12-24}$ алкил	$-\text{C}_{12-24}$ алкил
G2	O	O	$-\text{C}_{2-24}$ алкенил	$-\text{C}_{2-24}$ алкенил
G2	O	O	$-\text{C}_{12-24}$ алкенил	$-\text{C}_{12-24}$ алкенил
G2	O	O	отсутствует или H	арил
G2	O	O	отсутствует или H	фенил
G2	O	O	арил	арил
G2	O	O	фенил	фенил
G2	O	O	отсутствует или H	арил(C_{1-4} алкил)
G2	O	O	отсутствует или H	бензил
G2	O	O	арил(C_{1-4} алкил)	арил(C_{1-4} алкил)
G2	O	O	бензил	бензил
G2	O	O	отсутствует или H	
G2	O	O	отсутствует или H	
G2	O	O		
G2	O	O		

G2	O	O	отсутствует или H	
G2	O	O	отсутствует или H	
G2	O	O		
G2	O	O		
G2	O	O	отсутствует или H	
G2	NCH3	O	-(CH2)3CH2Cl	
G2	++	O	-(CH2)3CH2Cl	
G2	O	NH	отсутствует или H	
G2	NH	NH		
G2	O	NH	арил	
G2	O	O		
G2	O	O		

++ = N(CH2)-CH(OH)-CH2OH.

В табл. 1 каждый $-(CHR^4)_a-O-C_{1-24}$ алкил, $-(CHR^4)_t$, $-O-C_{2-24}$ алкенил, арил(в том числе фенил),

арил(C_{1-4} алкил) (в том числе бензил),  и  может быть необязательно замещен. Специалистам в данной области будет понятно, что при отсутствии R^1 , кислород Z^1 будет нести связанный отрицательный заряд. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из R^1 и R^2 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-24} алкил или необязательно замещенный C_{2-24} алкенил. В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой необязательно замещенный C_{1-24} алкил. В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой необязательно замещенный C_{2-24} алкенил. Если один или оба из R^1 и R^2 представляют собой необязательно замещенный C_{1-24} алкил или необязательно замещенный C_{2-24} алкенил, то необязательно замещенный C_{1-24} алкил и/или необязательно замещенный C_{2-24} алкенил может представлять собой алифатическую цепь жирной кислоты. Алифатические цепи жирных кислот отличаются по длине. Типы жирных кислот включают короткоцепочечные жирные кислоты (менее шести атомов углерода), среднецепочечные жирные кислоты (от шести до двенадцати атомов углерода), длинноцепочечные жирные кислоты (от тринадцати до двадцати

одного атома углерода) и жирные кислоты с очень длинной цепью (более двадцати двух атомов углерода). Примеры алифатических цепей включают, но не ограничиваясь этим, следующие: миристолеил, миристил, пальмитолеил, пальмитил, сапиенил, олеил, элаидил, вакценил, линолеил, α-линолеил, арахидонил, эйкозапентаенил, эруцил, докозагексаенил, каприлил, каприл, лаурил, стеарил, арахидил, бегенил, лигноцерил и церотил. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 может представлять собой -O-. В вариантах реализации изобретения Z^1 и Z^2 оба могут представлять собой -O-. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из R^1 и R^2 может представлять собой $-(CH_2)_a-O-C_{1-24}$ алкил. В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой $-(CH_2)_a-O-C_{1-24}$ алкил. В вариантах реализации изобретения каждый R^4 может представлять собой водород. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один R^4 может представлять собой $-(CH_2)_c-S-C_{1-24}$ алкил. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один R^4 может представлять собой -O- $(CH_2)_d-R^{4A}$. В вариантах реализации изобретения a может быть равно 1. В вариантах реализации изобретения a может быть равно 2. В вариантах реализации изобретения a может быть равно 3. В вариантах реализации изобретения a может быть равно 4. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 может представлять собой -O-. В вариантах реализации изобретения Z^1 и Z^2 оба могут представлять собой -O-.

В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из R^1 и R^2 может представлять собой $-(CH_2)_b-O-C_{2-24}$ алкенил. В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой $-(CH_2)_b-O-C_{2-24}$ алкенил. В вариантах реализации изобретения каждый R^4 может представлять собой водород. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один R^4 может представлять собой $-(CH_2)_c-S-C_{1-24}$ алкил. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один R^4 может представлять собой -O- $(CH_2)_d-R^{4A}$. В вариантах реализации изобретения b может быть равно 1. В вариантах реализации изобретения b может быть равно 2. В вариантах реализации изобретения b может быть равно 3. В вариантах реализации изобретения b может быть равно 4. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 может представлять собой -O-. В вариантах реализации изобретения Z^1 и Z^2 оба могут представлять собой -O-.

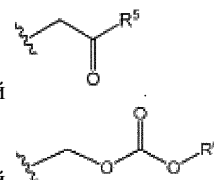
Если фрагмент R^4 присутствует, в вариантах реализации изобретения R^{4A} может представлять собой H (водород). В вариантах реализации изобретения R^{4A} может представлять собой необязательно замещенный C_{1-24} алкил. В вариантах реализации изобретения R^{4A} может представлять собой необязательно замещенный арил. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один R^4 может представлять собой $-(CH_2)_c-S-C_{1-24}$ алкил и с может быть равно 0. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один R^4 может представлять собой $-(CH_2)_c-S-C_{1-24}$ алкил и с может быть равно 1. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один R^4 может представлять собой $-(CH_2)_c-S-C_{1-24}$ алкил и с может быть равно 2. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один R^4 может представлять собой $-(CH_2)_c-S-C_{1-24}$ алкил и с может быть равно 3. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один R^4 может представлять собой -O- $(CH_2)_d-R^{4A}$ и d может быть равно 0. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один R^4 может представлять собой -O- $(CH_2)_d-R^{4A}$ и d может быть равно 1. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один R^4 может представлять собой -O- $(CH_2)_d-R^{4A}$ и d может быть равно 2. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один R^4 может представлять собой -O- $(CH_2)_d-R^{4A}$ и d может быть равно 3. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из R^1 и R^2 может представлять собой 1-O-октадецил-2-O-бензил-sn глицерил. Если присутствует более одного R^4 , то фрагменты R^4 могут быть одинаковыми, или по меньшей мере один R^4 может быть другим.

В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из R^1 и R^2 может представлять собой необязательно замещенный арил. В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой необязательно замещенный арил.

Например, один или оба R^1 и R^2 могут представлять собой необязательно замещенный фенил. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из R^1 и R^2 может представлять собой необязательно замещенный арил(C_{1-4} алкил). В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой необязательно замещенный арил(C_{1-4} алкил). Подходящий необязательно замещенный арил(C_{1-4} алкил)представляет собой необязательно замещенный бензил. Если арил и/или арил(C_{1-4} алкил) является замещенным, арильное кольцо может быть замещено 1, 2, 3 или более чем 3 заместителями. Если присутствует более двух заместителей, то заместители могут быть одинаковыми или разными. В вариантах реализации изобретения арильное кольцо может представлять собой пара-, орто- или мета-замещенный фенил. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 может представлять собой -O-. В вариантах реализации изобретения оба Z^1 и Z^2 могут представлять собой -O-. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из R^1 и R^2 может представлять собой



В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой



В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой

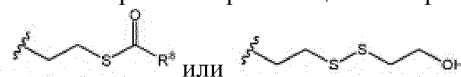
В вариантах реализации изобретения R^5 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил. В вариантах реализации изобретения R^5 может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил. В вариантах реализации изобретения R^5 может представлять собой необязательно замещенный C_{2-8} алкенил, такой как необязательно замещенный аллил. В вариантах реализации изобретения R^5 может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил, например, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил или необязательно замещенный C_{5-6} циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^5 может представлять собой необязательно замещенный арил, такой как необязательно замещенный фенил.

В вариантах реализации изобретения R^6 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил. В вариантах реализации изобретения R^6 может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил. В вариантах реализации изобретения R^6 может представлять собой необязательно замещенный C_{2-8} алкенил. В вариантах реализации изобретения R^6 может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^6 может представлять собой необязательно замещенный арил, такой как необязательно замещенный фенил. Примеры подходящих групп R^6 включают, но не ограничиваясь этим, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил (с разветвленной или неразветвленной цепью), гексил (с разветвленной или неразветвленной цепью), необязательно замещенный аллил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный C_{5-6} циклоалкил и необязательно замещенный фенил.

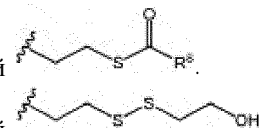
В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 может представлять собой -O-. В вариантах реализации изобретения Z^1 и Z^2 оба могут представлять собой -O-.

В вариантах реализации изобретения один или оба из R^1 и R^2 могут представлять собой изопропилоксикарбонилоксиметил (POC). В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой группу изопропилоксикарбонилоксиметил (POC) и образовывать бис-(изопропилоксикарбонилоксиметил) (бис-(POC)) пролекарство. В вариантах реализации изобретения один или оба из R^1 и R^2 могут представлять собой пивалоилоксиметил (POM). В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой пивалоилоксиметильную (POM) группу и образовывать бис-(пивалоилоксиметил) (бис-(POM)) пролекарство. В вариантах реализации изобретения по

меньшей мере один из R^1 и R^2 может представлять собой



В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой



В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой

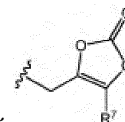
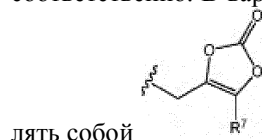
В вариантах реализации изобретения R^8 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 может представлять собой необязательно замещенный C_{2-8} алкенил, такой как необязательно замещенный аллил. В вариантах реализации изобретения R^8 может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил, например, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил или необязательно замещенный C_{5-6} циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^8 может представлять собой необязательно замещенный арил, такой как необязательно замещенный фенил.

В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 может представлять собой -O-. В вариантах реализации изобретения Z^1 и Z^2 оба могут представлять собой -O-.

В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой S-ацилтиоэтильную (SATE) группу и образовывать пролекарство в форме эфира SATE. В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой S-[(2-гидроксиэтил)сульфидил]-2-тиоэтильную (DTE) группу и образовывать пролекарство в форме эфира DTE. В вариантах реализации изобретения один из R^1 и R^2 может представлять собой S-ацилтиоэтильную (SATE) группу, и другой из R^1 и R^2 может представлять собой необязательно замещенную фенильную группу и образовывать пролекарство в форме фенил(SATE). В вариантах реализации изобретения один из R^1 и R^2 может представлять собой S-ацилтиоэтильную (SATE) группу, а другой из R^1 и R^2 может представлять собой N-связанный эфир альфа-аминокислоты и образовывать пролекарство в форме (SATE)-фосфонамидатного диэфира.

Термин "N-связанный эфир альфа-аминокислоты" обозначает аминокислоту, присоединенную к указанному фрагменту через amino или моно-замещенную аминогруппу основной цепи, причем карбоксильная группа на основной цепи превращена в эфирную группу. Примеры альфа-аминокислот включают, но не ограничиваясь этим, аланин, аспарагин, аспарат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, про-

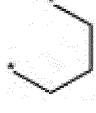
лин, серин, тирозин, аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин. Если аминокислота присоединена в форме -N-связанной аминокислоты, один из атомов водорода, который является частью амино или моно-замещенной аминогруппы основной цепи, отсутствует, и аминокислота присоединена через атом азота. В вариантах реализации изобретения эфир группа имеет формулу, выбранную из алкил-O-C(=O)-, циклоалкил-O-C(=O)-, арил-O-C(=O)- и арил(алкил)-O-C(=O)-. N-связанные эфиры альфа-аминокислоты могут быть замещенными или незамещенными. Если R^1 и/или R^2 представляет собой N-связанный эфир альфа-аминокислоты, атом азота основной цепи в амино или моно-замещенной аминогруппе основной цепи представляет собой атом азота Z^1 и/или Z^2 , соответственно. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из R^1 и R^2 может представ-

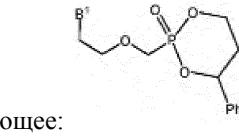


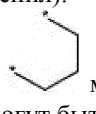
В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой

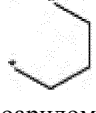
В вариантах реализации изобретения R^7 может представлять собой водород. В вариантах реализации изобретения R^7 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 может представлять собой C_{1-4} алкил, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил. В вариантах реализации изобретения R^7 может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил, например, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил или необязательно замещенный C_{5-6} циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^7 может представлять собой необязательно замещенный арил, такой как необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный нафтил. В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 может представлять собой -O-. В вариантах реализации изобретения Z^1 и Z^2 оба могут представлять собой -O-. В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой диоксоленоновую группу и образовывать диоксоленоновое пролекарство. В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 , взятые вместе,

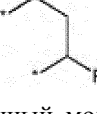
могут образовывать необязательно замещенный, , где Z^1 , Z^2 , R^1 и R^2 , фосфор и фрагмент образуют шестичленную систему колец и указывают места присоединения к Z^1 и Z^2 , соответственно. Примером

R^1 и R^2 , взятых вместе, которые образуют необязательно замещенный , где Z^1 , Z^2 , R^1 и R^2 , фосфор

и фрагмент образуют шестичленную систему колец, являются следующее:  (Ph представляет собой необязательно замещенный фенил).

При наличии заместителей, кольцо  может быть замещено 1, 2, 3 или более чем 3 раза. При наличии нескольких заместителей, они могут быть одинаковыми или разными.

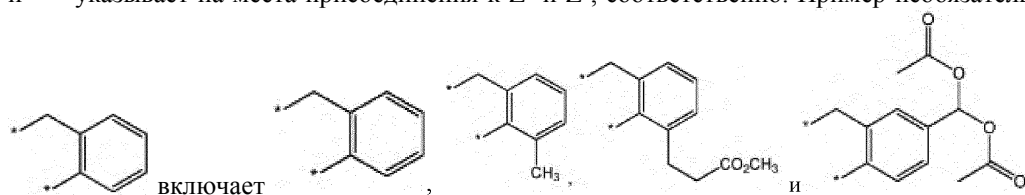
В вариантах реализации изобретения кольцо  может быть замещено необязательно замещенным арилом, необязательно замещенным гетероарилом или необязательно замещенным гетероциклом.

В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 , взятые вместе, могут образовывать необязательно замещенный  такой как , где R^A может представлять собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил (такой как пиридинил) или необязательно замещенный моноциклический гетероцикл.

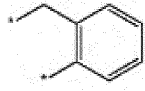
В вариантах реализации изобретения R^{6A} и R^{7A} могут образовывать пролекарственный фрагмент циклического 1-арил-1,3-пропанилового эфира (HEPDIRECT™).

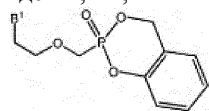
В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 , взятые вместе, могут образовывать необязательно за-

мещенный , где Z^1 , Z^2 , R^1 и R^2 , фосфор и фрагмент образуют десятичленную систему колец, и "*" указывает на места присоединения к Z^1 и Z^2 , соответственно. Пример необязательно замещенного

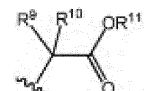


В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 могут образовывать циклосалигенильное пролекарство

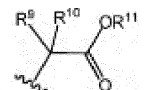
(cycloSal). Примером R^1 и R^2 , которые, взятые вместе, образуют необязательно замещенный , где Z^1 , Z^2 , R^1 и R^2 , фосфор и фрагмент образуют десятичленную систему колец, является следующее:



В вариантах реализации изобретения по меньшей мере R^1 может представлять собой Z^1 может представлять собой $-NR^2-$, такой как $-NH-$.



В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой Z^1 и Z^2 оба могут представлять собой $-NR^2-$, такой как $-NH-$.

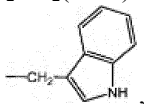
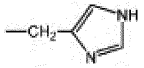


В вариантах реализации изобретения R^9 может представлять собой водород.

В вариантах реализации изобретения R^9 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил.

В вариантах реализации изобретения R^{10} может представлять собой водород.

В вариантах реализации изобретения R^{10} может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2(C=O)NH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2 -необязательно замещенный фенил, $-CH_2OH$,

$-CH(OH)CH_3$, , $-CH_2(C=O)OH$, $-CH_2CH_2(C=O)OH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$,  или $-(CH_2)_4NH_2$.

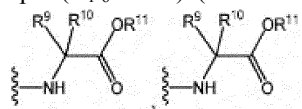
В вариантах реализации изобретения R^{11} может представлять собой водород.

В вариантах реализации изобретения R^{11} может представлять собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил.

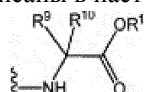
В вариантах реализации изобретения R^{11} может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил, такой как необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил.

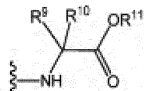
В вариантах реализации изобретения R^{11} может представлять собой необязательно замещенный арил. Например, R^{11} может представлять собой замещенный или незамещенный фенил.

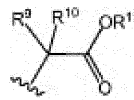
В вариантах реализации изобретения R^{11} может представлять собой необязательно замещенный арил(C_{1-6} алкил) (такой как необязательно замещенный бензил). Если Z^1 и R^1 и/или Z^2 и R^2 образуют



может представлять собой N-связанный эфир альфа-аминокислоты. N-связанные эфиры альфа-аминокислоты описаны в настоящем документе.

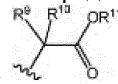
В вариантах реализации изобретения  может представлять собой

В вариантах реализации изобретения  может представлять собой



В вариантах реализации изобретения R^1 может представлять собой Z^1 , где Z^1 может представлять собой NH; и R^2 может представлять собой необязательно замещенный арил (например, необязательно замещенный фенил) и образовывать арилфосфоамидатное пролекарство.

В вариантах реализации изобретения соединение формулы (I) может представлять собой фосфоро-



диамидатное пролекарство, где R^1 и R^2 оба могут представлять собой Z^1 и Z^2 оба могут представлять собой $-NR^2$ -, такой как $-NH$ -.

Если Z^1 и/или Z^2 представляют собой $-NR^2$ -, R^2 может представлять собой H (водород) или необязательно замещенный C_{1-4} алкил.

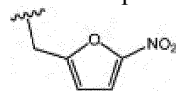
В вариантах реализации изобретения Z^1 и/или Z^2 может представлять собой $-NH$ -.

В вариантах реализации изобретения Z^1 и/или Z^2 может представлять собой $-N$ -необязательно замещенный C_{1-4} алкил-.

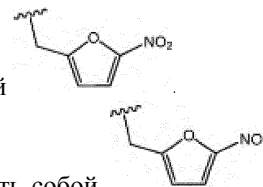
В вариантах реализации изобретения Z^1 и/или Z^2 может представлять собой $-N$ -незамещенный C_{1-4} алкил-. Например, Z^1 и/или Z^2 может представлять собой $-N$ -метил-, $-N$ -этил-, $-N$ -(n -пропил)-, $-N$ -(изопропил)-, $-N$ -(n -бутил)-, $-N$ -(изобутил)- или $-N$ -(трет-бутил)-.

В вариантах реализации изобретения $-N$ -необязательно замещенный C_{1-4} алкил может представлять собой $-N(CH_2)-CH(OH)-CH_2OH$.

В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из R^1 и R^2 может представлять собой



В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 оба могут представлять собой



В вариантах реализации изобретения один из R^1 и R^2 может представлять собой Z^1 , а другой из R^1 и R^2 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-24} алкил.

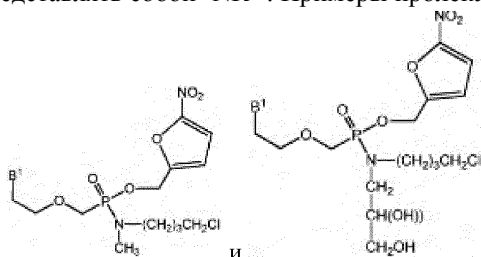
В вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 может представлять собой $-O$ -.

В вариантах реализации изобретения Z^1 и Z^2 оба могут представлять собой $-O$ -.

В вариантах реализации изобретения один из Z^1 и Z^2 может представлять собой $-O$ -, а другой из Z^1 и



Z^2 может представлять собой $-NR^2$ -. Примеры пролекарств, которые включают



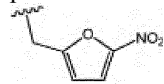
следующее:

В вариантах реализации изобретения соединение формулы (I) может представлять собой нитрофу-



ранилметилфосфоамидатное пролекарство, где R^1 может представлять собой Z^1 , R^2 может представлять собой $-(CH_2)_3CH_2Cl$, Z^1 может представлять собой O и Z^2 может представлять собой NCH_3 .

В вариантах реализации изобретения соединение формулы (I) может представлять собой нитрофуранилметил N-дигидроксипропилфосфоамидатное пролекарство, где R^1 может представлять собой

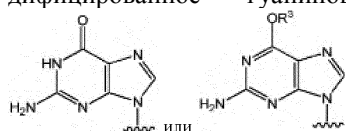


R^2 может представлять собой $-(CH_2)_3CH_2Cl$, Z^1 может представлять собой O и Z^2 может представлять собой $-N(CH_2)-CH(OH)-CH_2OH$.

В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 могут быть одинаковыми.

В вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 могут быть разными.

Как описано в настоящем документе, B^1 может представлять собой природное гуаниновое или модифицированное гуаниновое основание. Например, B^1 может представлять собой

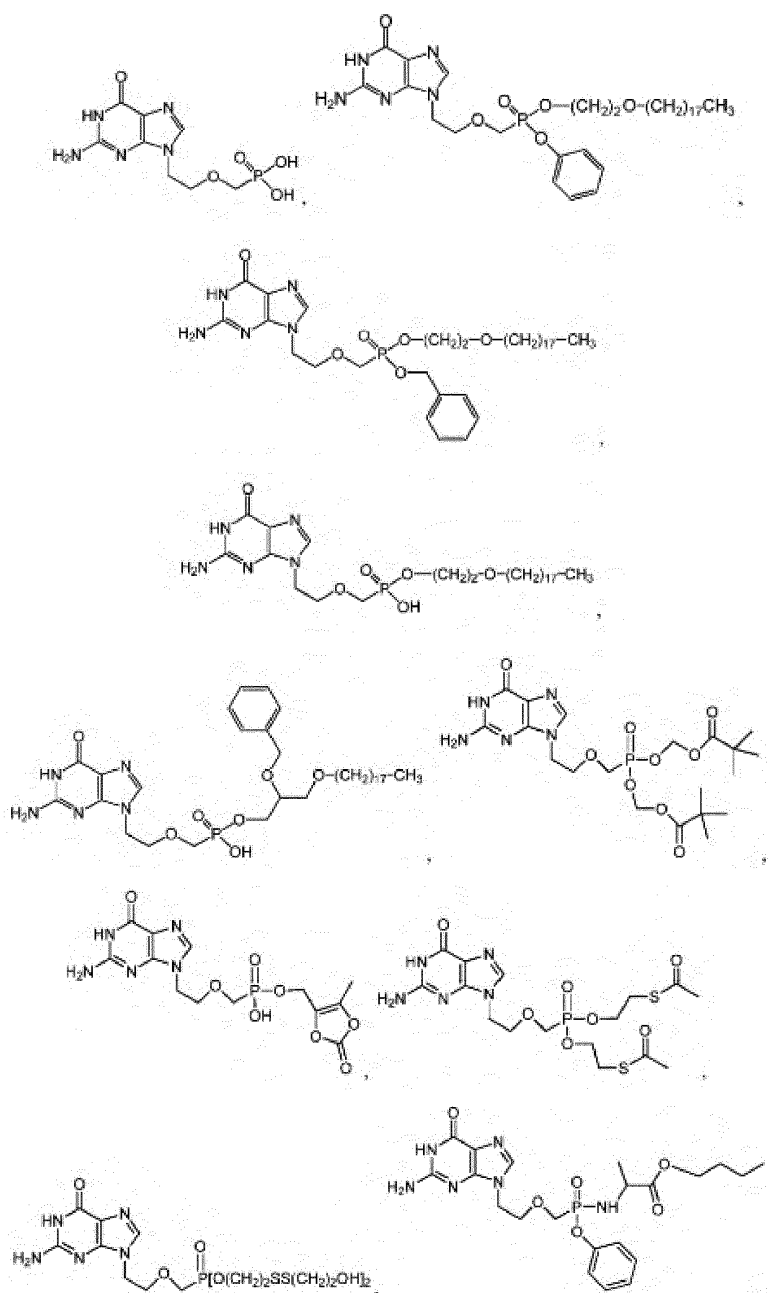


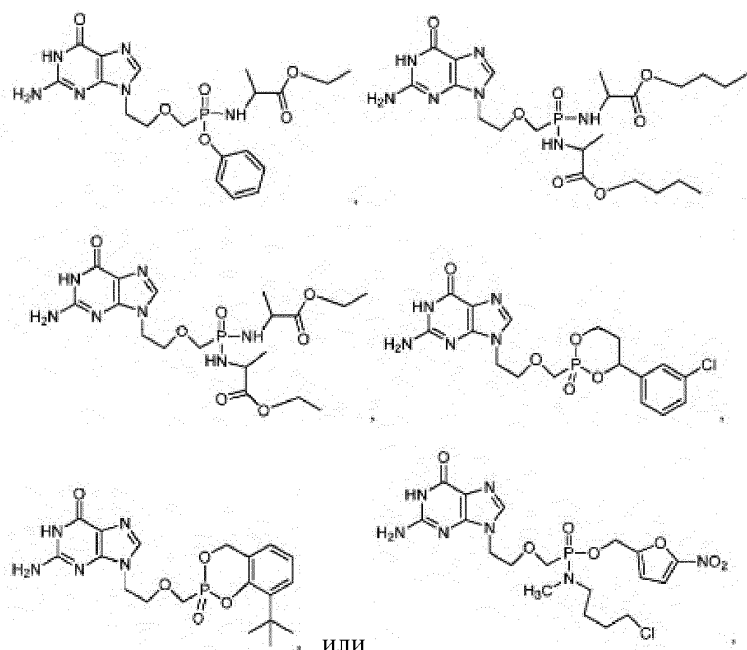
где R^3 может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил или незамещенный C_{3-6} циклоалкил.

В вариантах реализации изобретения R^3 может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил (с разветвленной или прямой цепью) или гексил (с разветвленной или прямой цепью).

В вариантах реализации изобретения R^3 может представлять собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

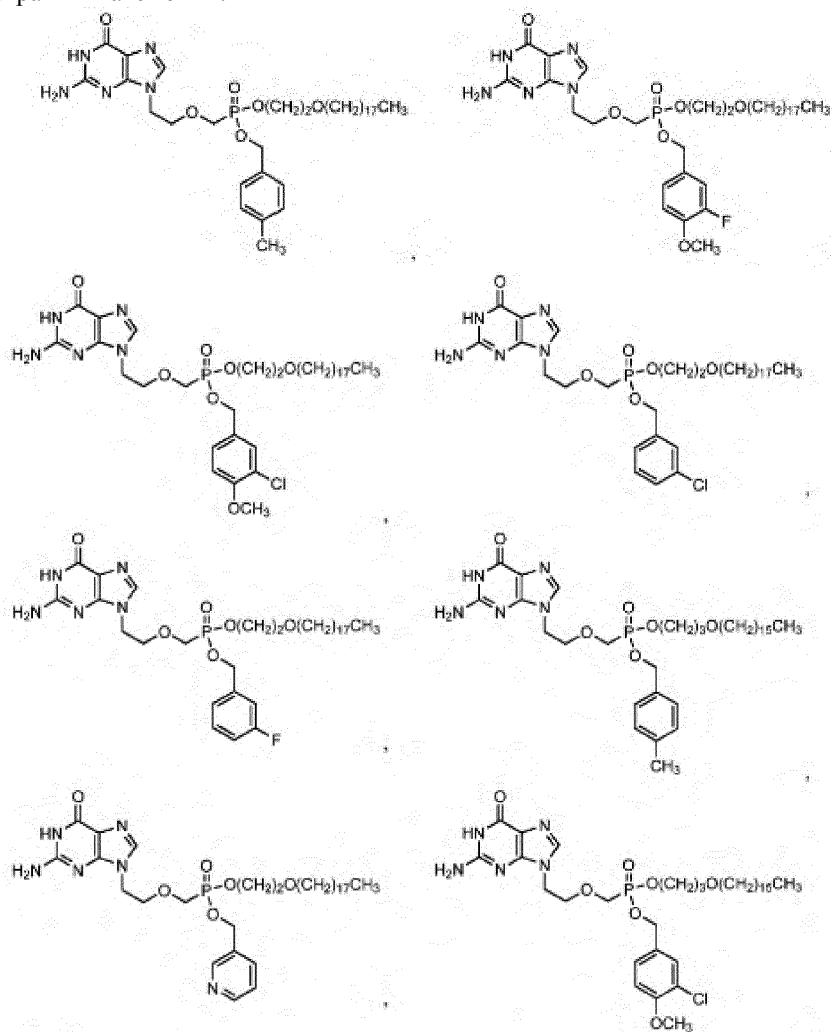
Примеры соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли, включают, но не ограничиваясь этим:

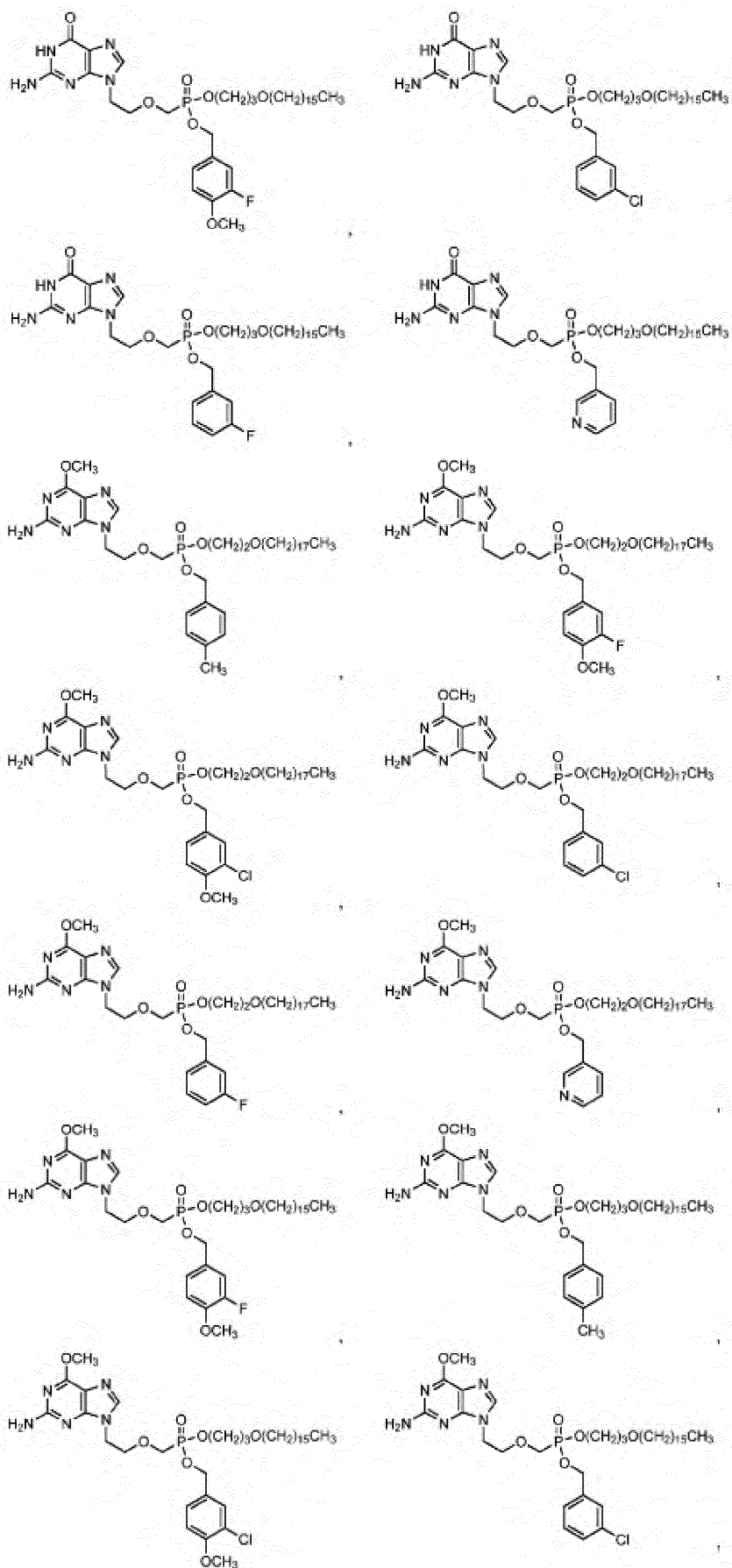


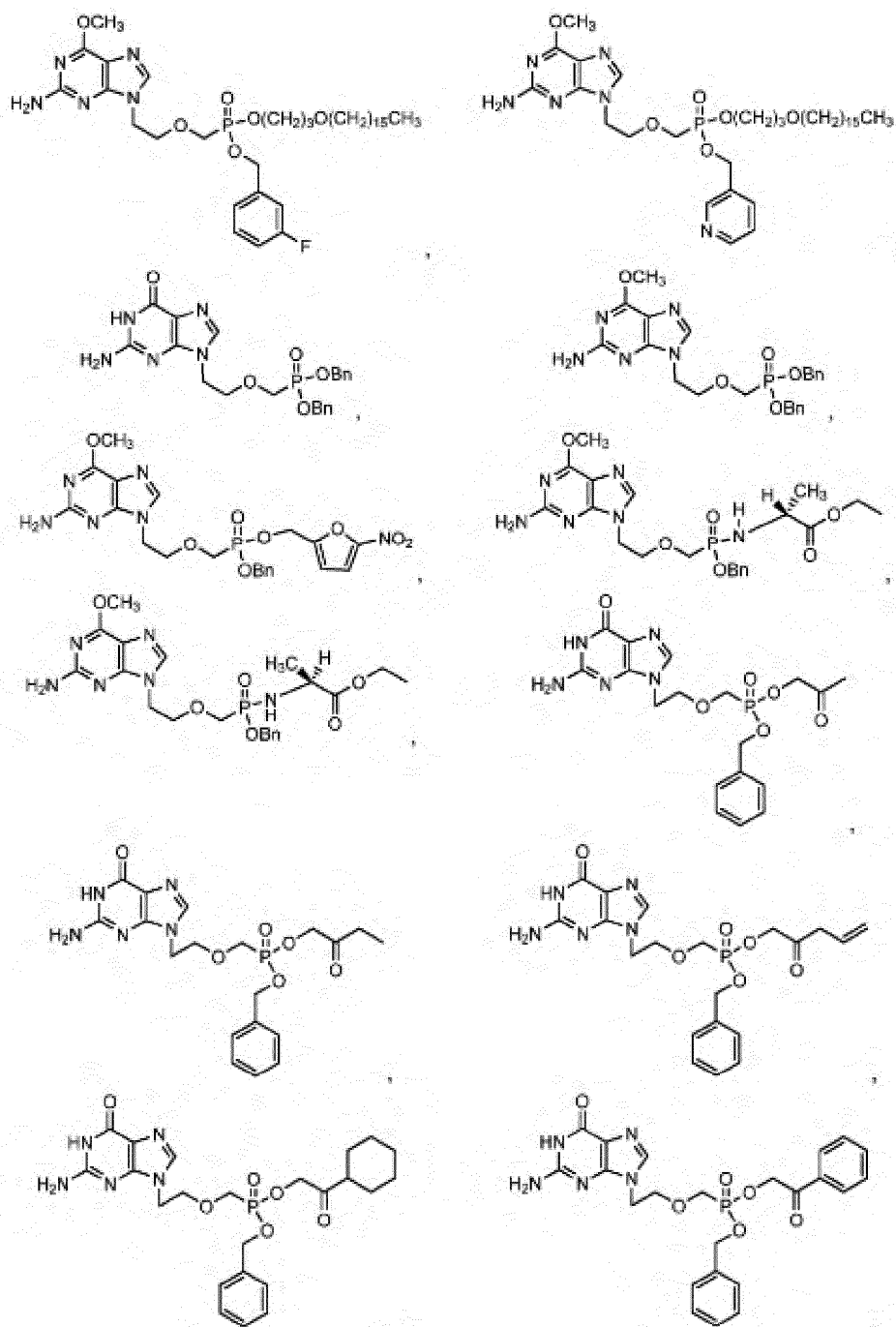


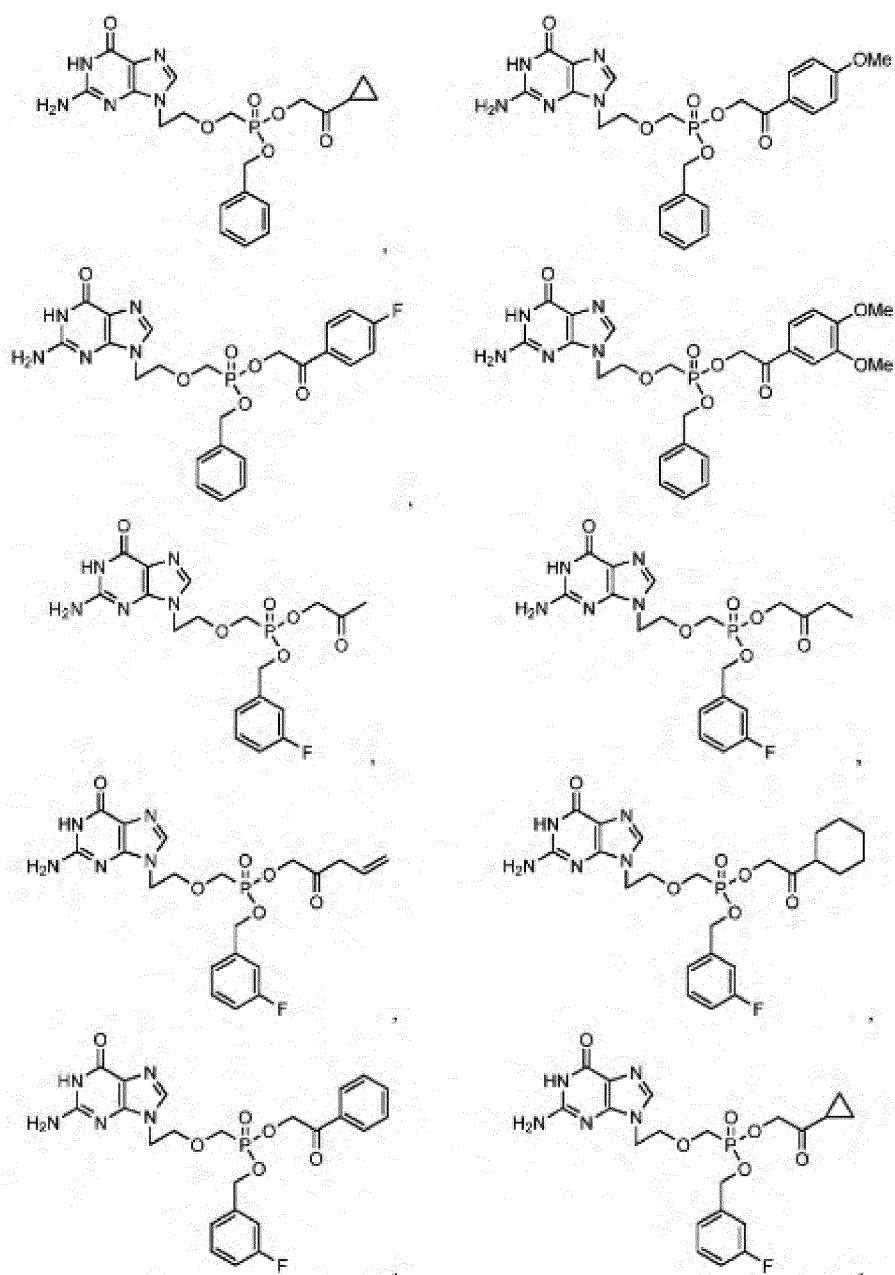
или фармацевтически приемлемую соль приведенного выше.

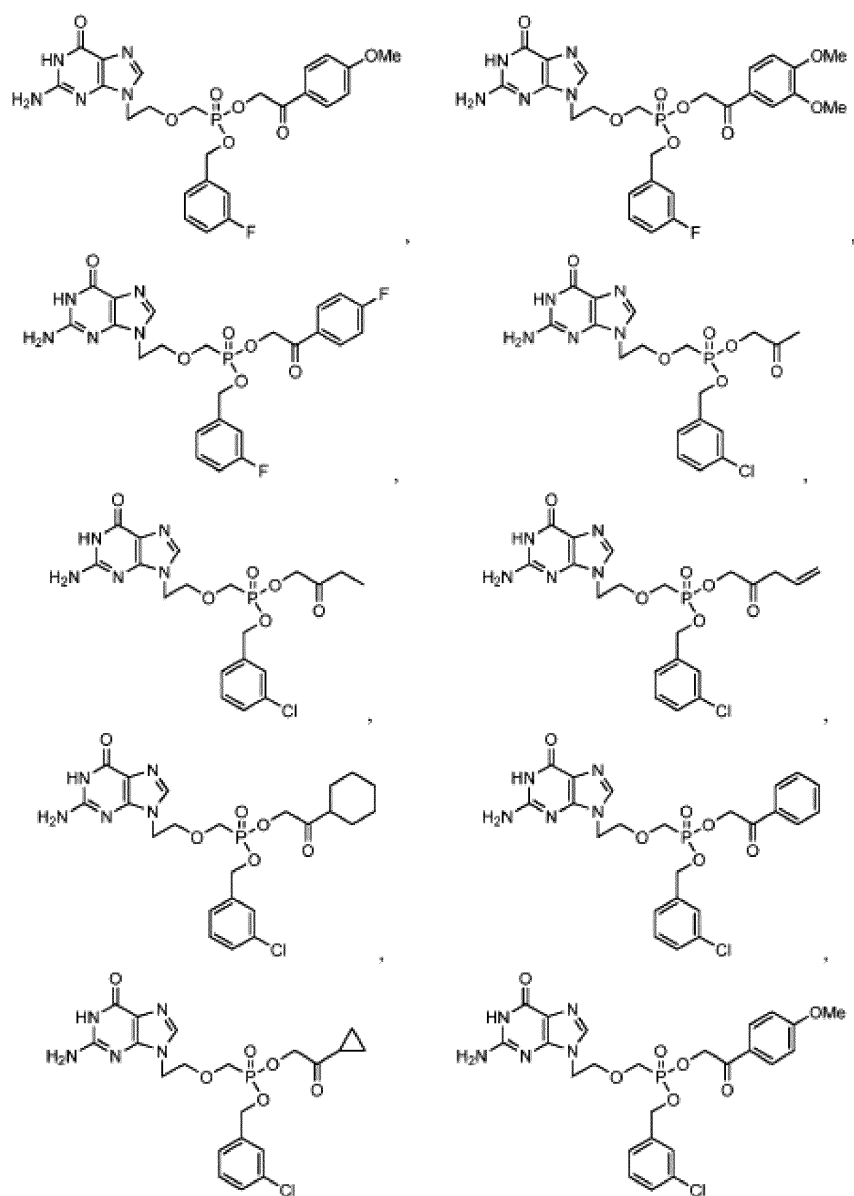
Дополнительное количество примеров формулы (I) или ее фармацевтически приемлемой соли, включают но не ограничиваясь этим:

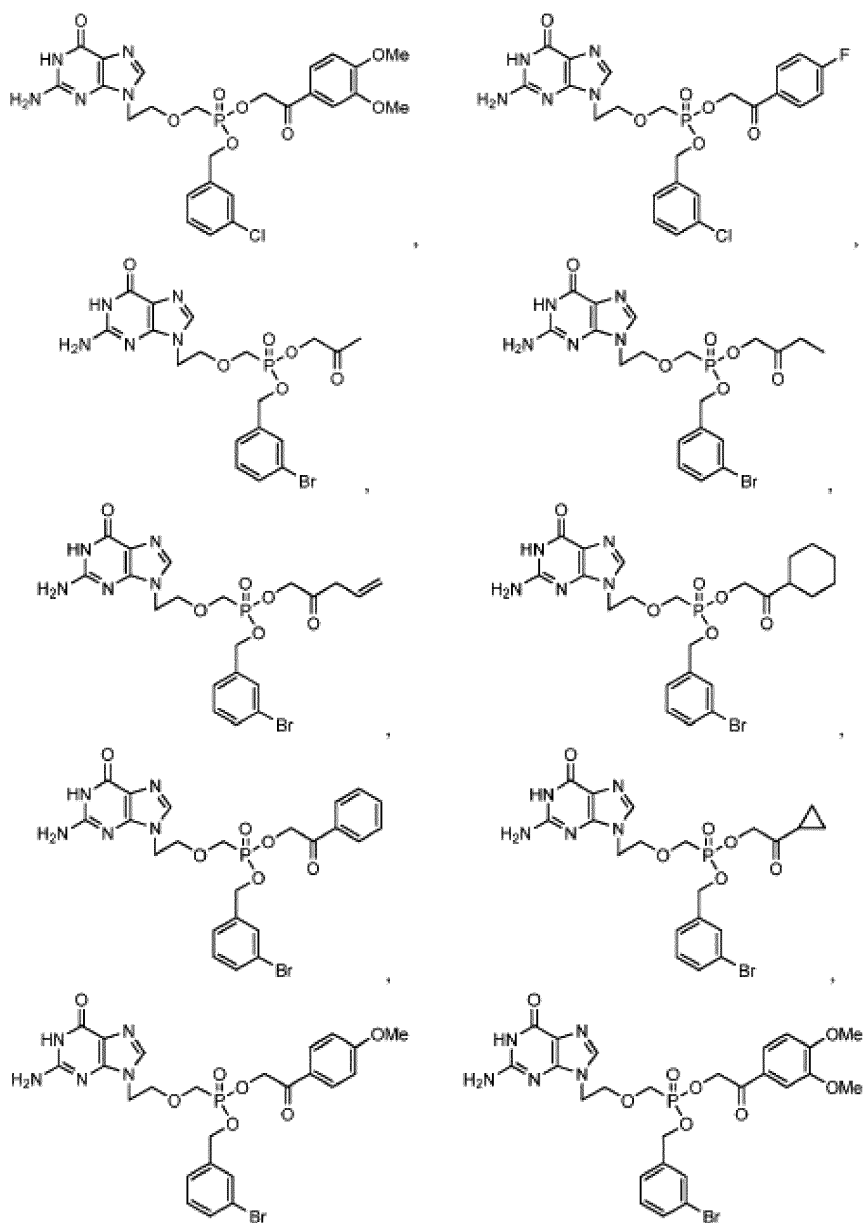


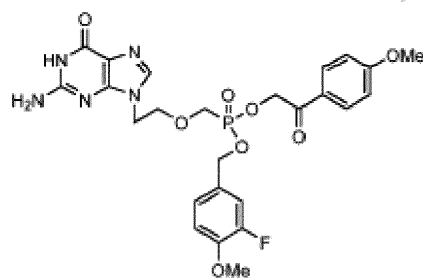
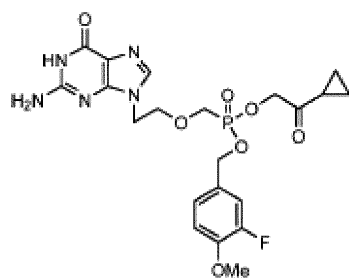
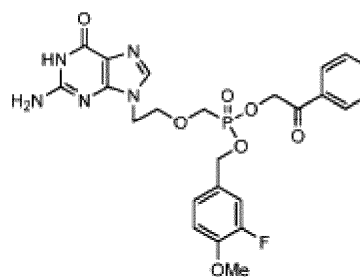
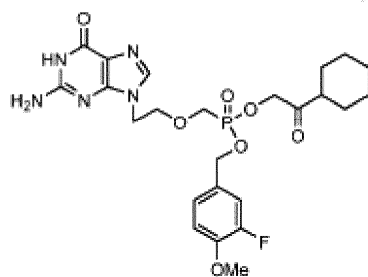
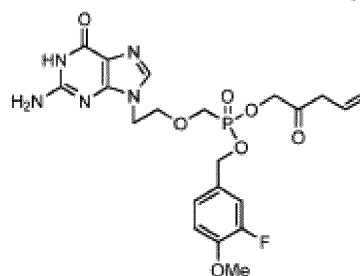
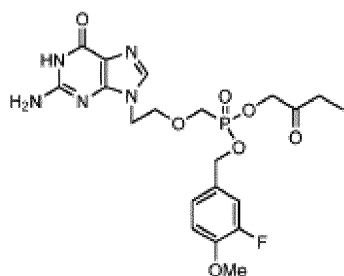
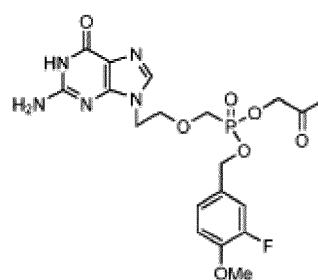
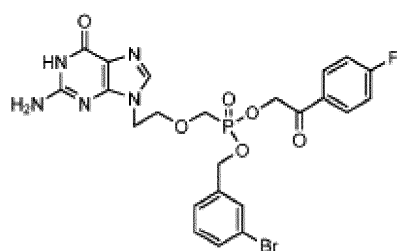


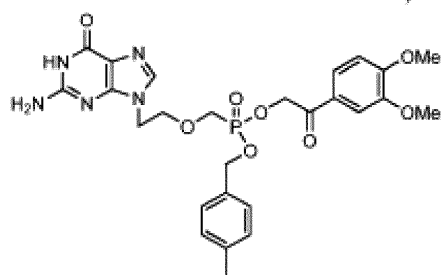
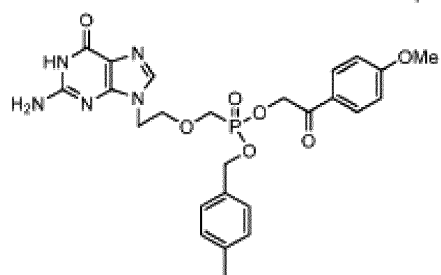
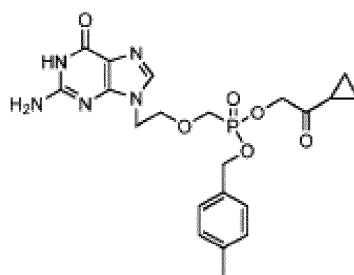
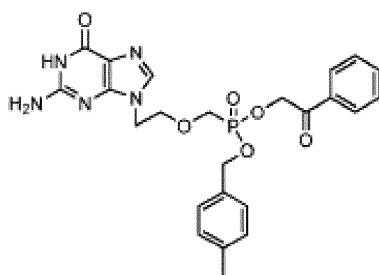
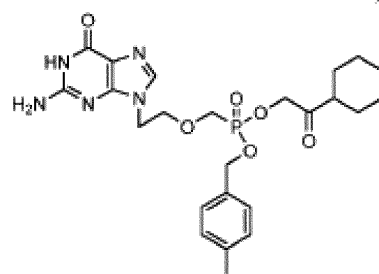
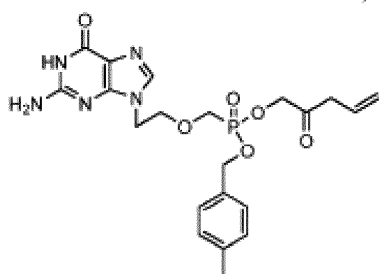
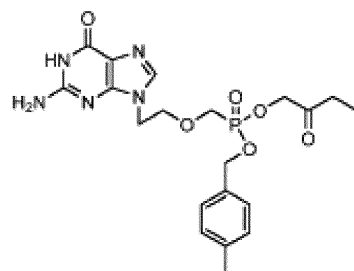
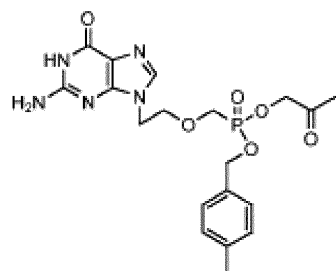
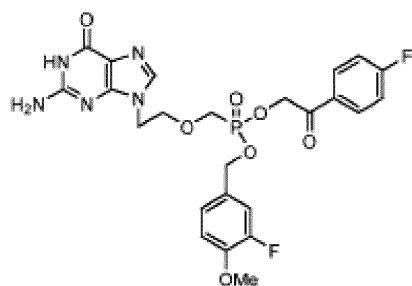
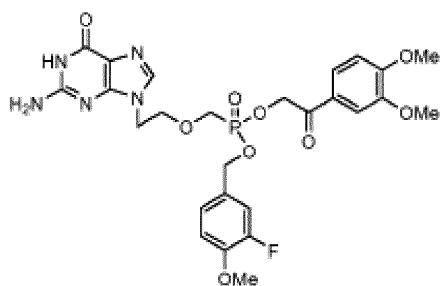


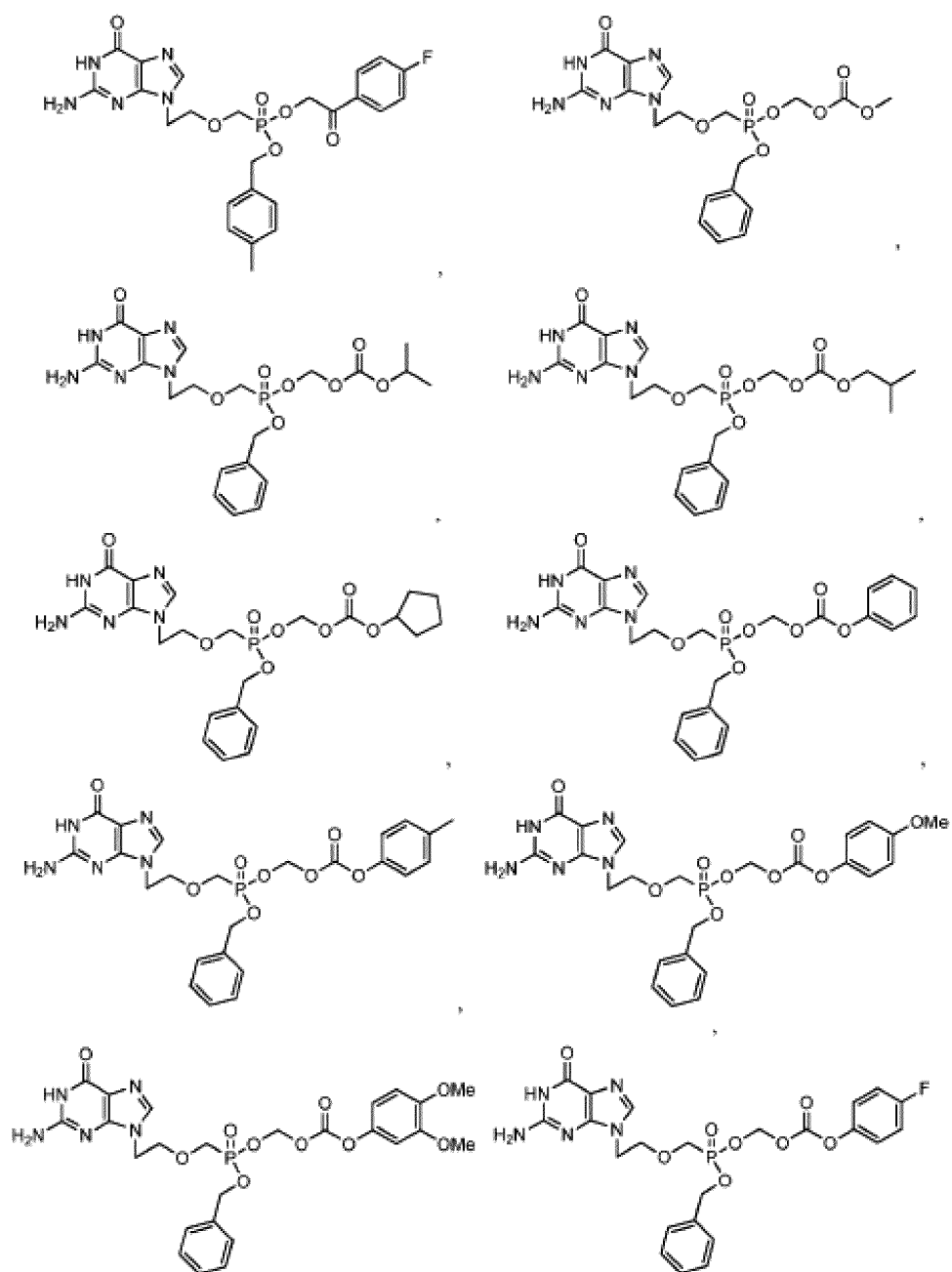


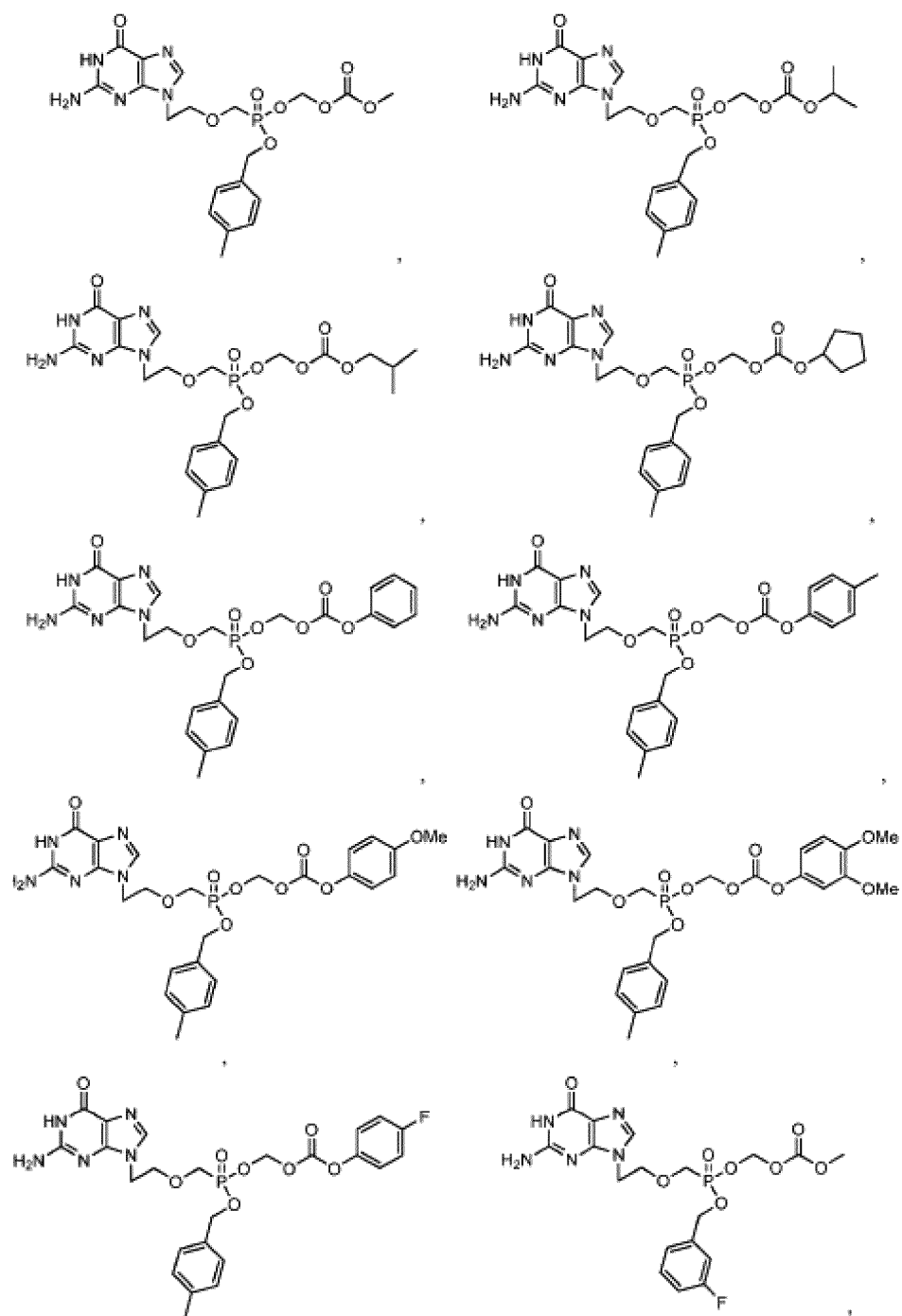


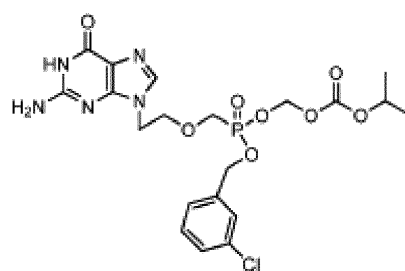
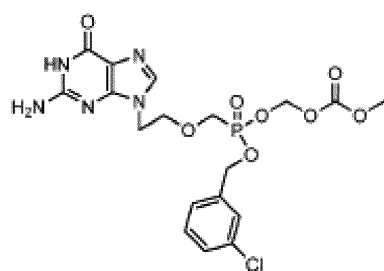
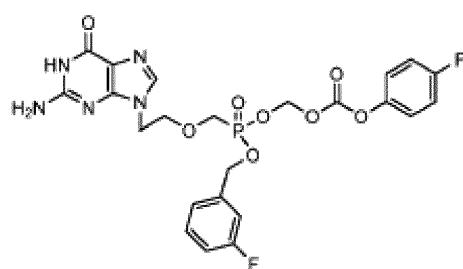
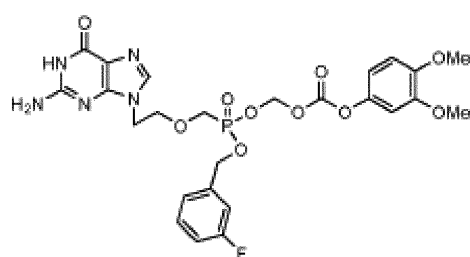
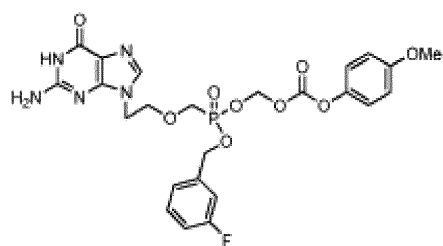
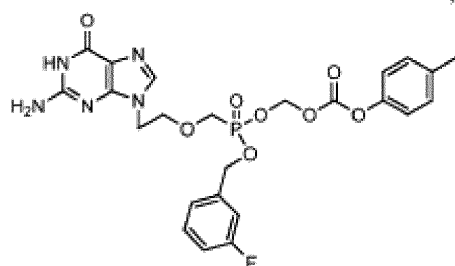
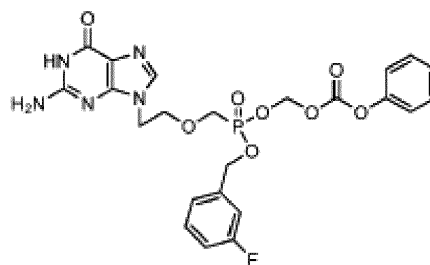
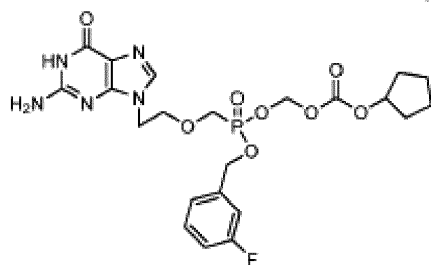
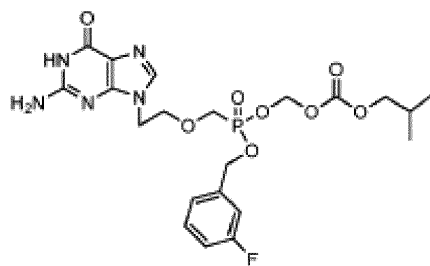
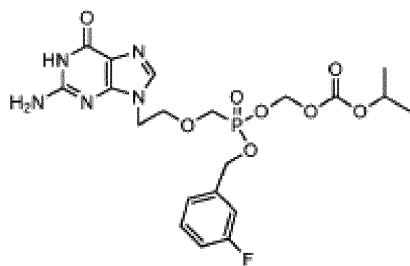


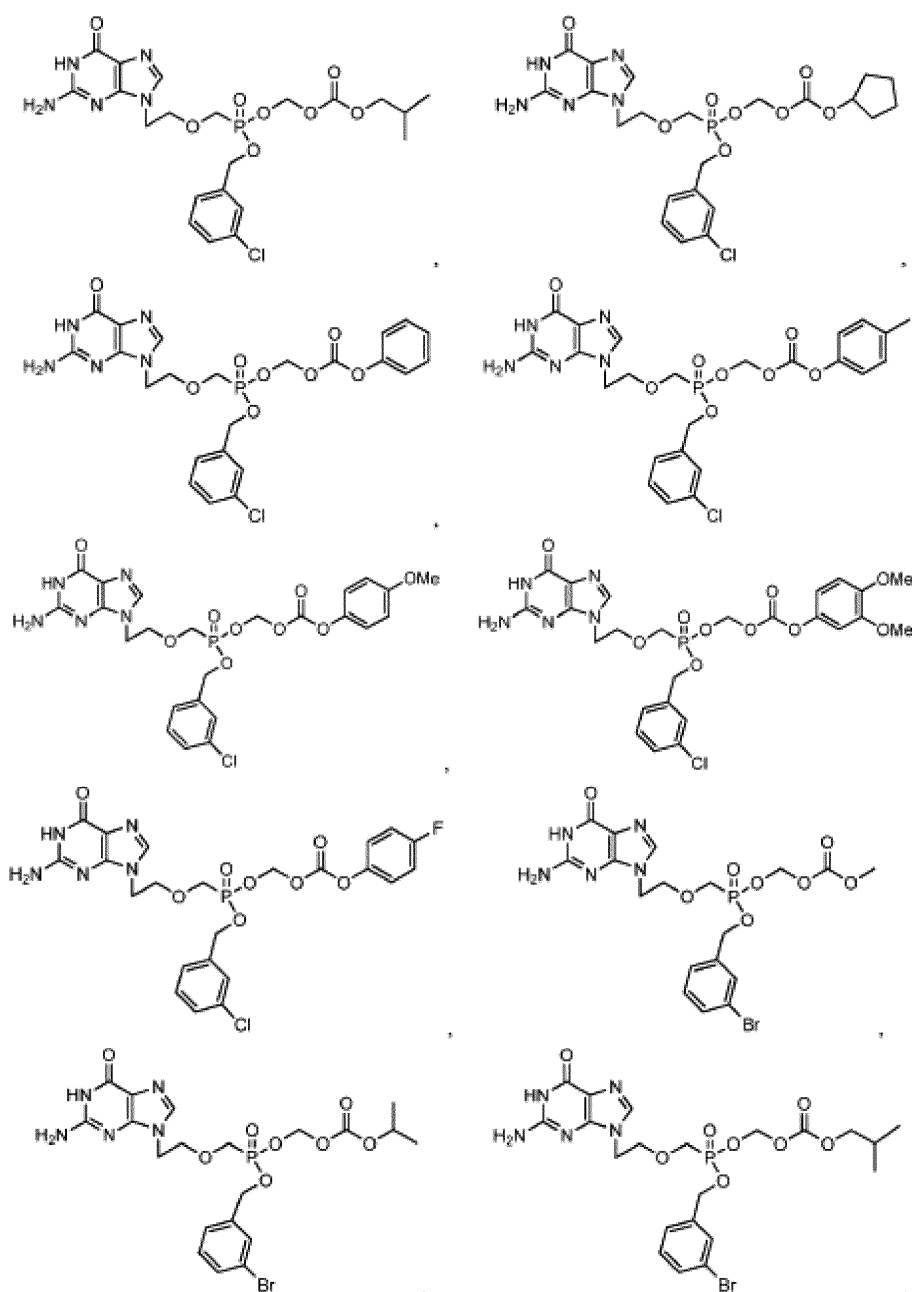


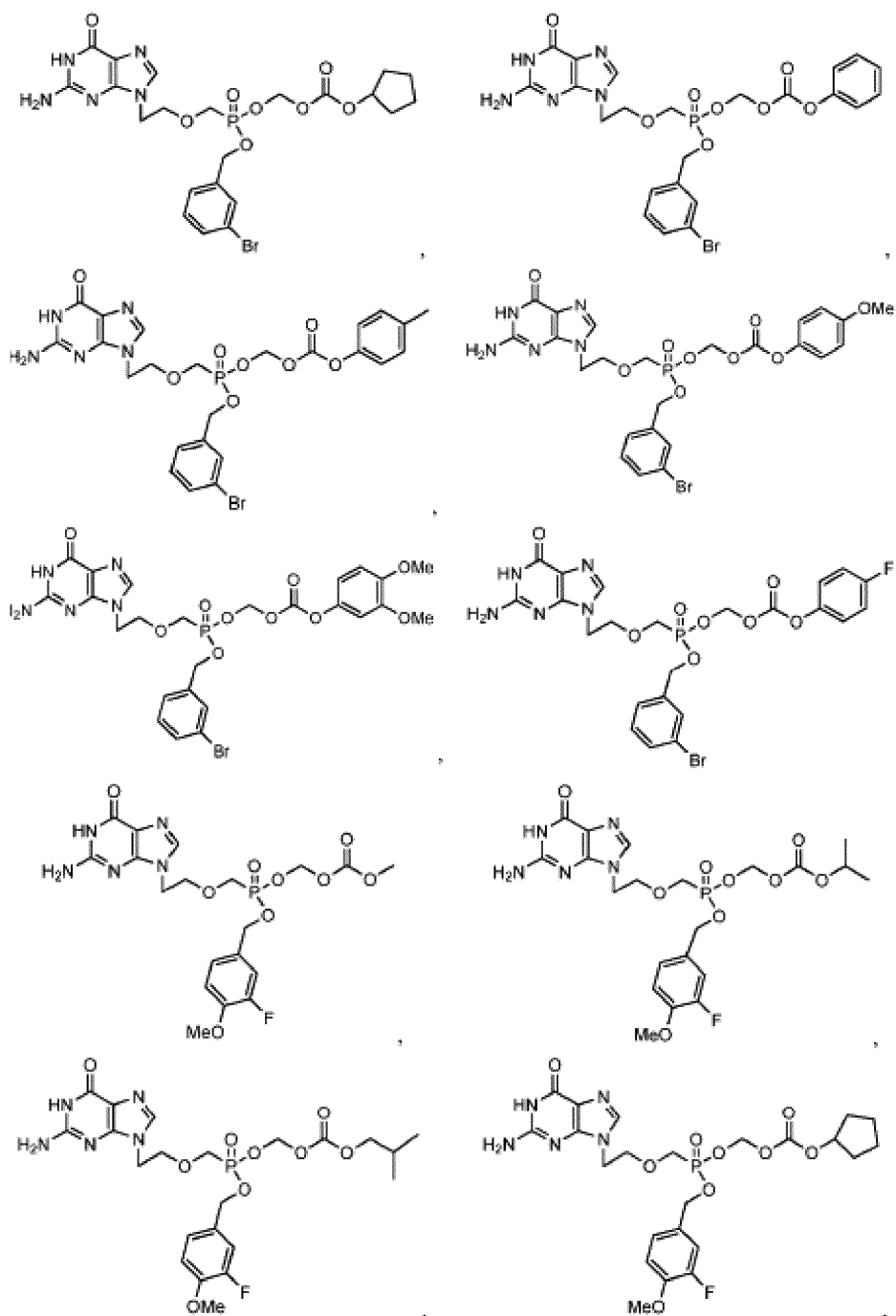


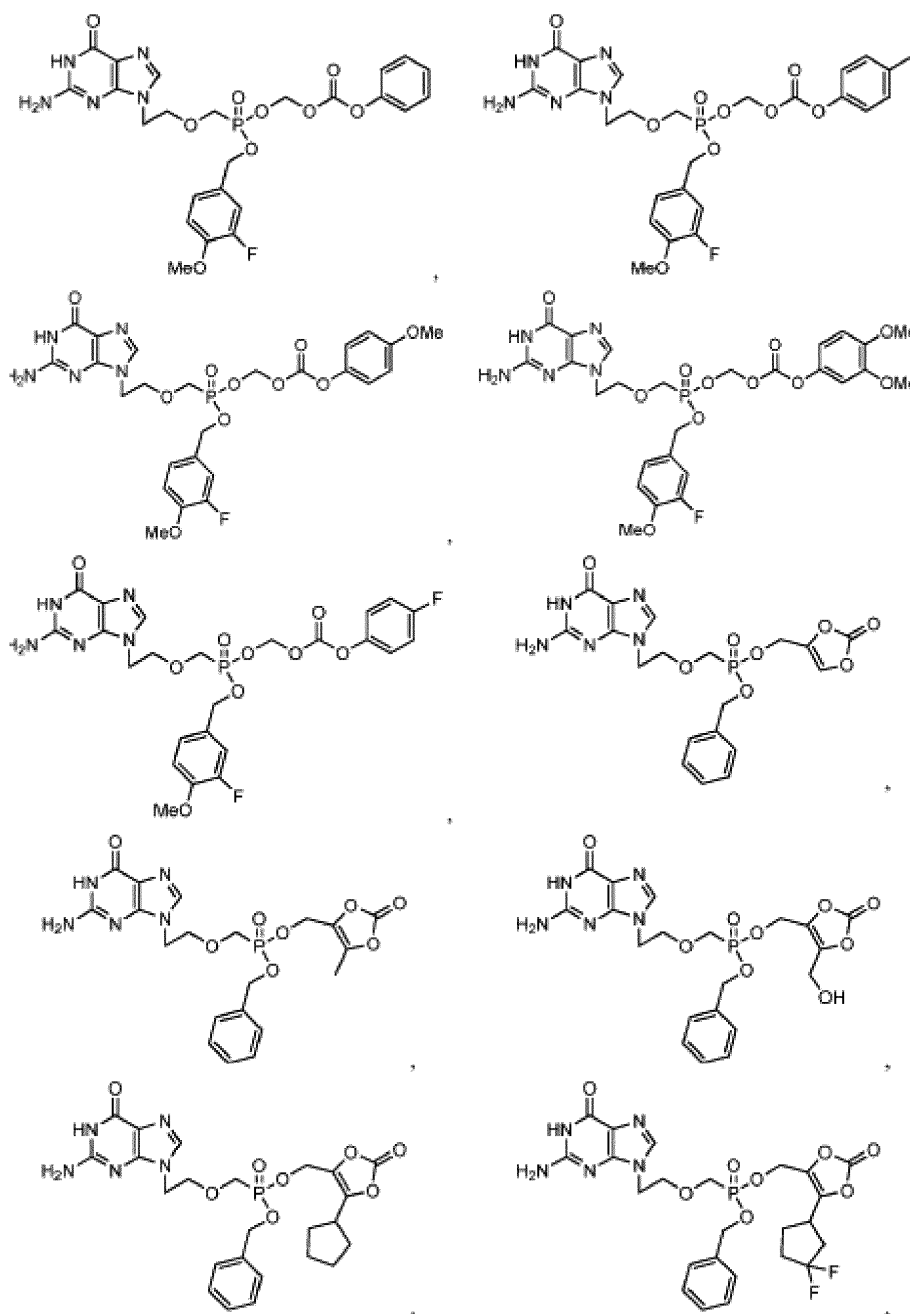


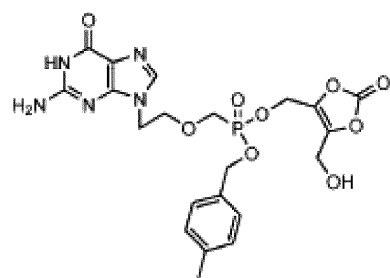
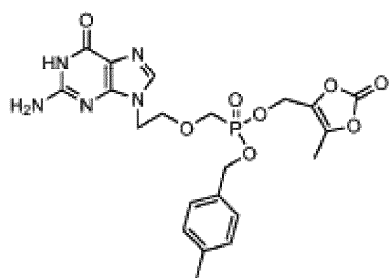
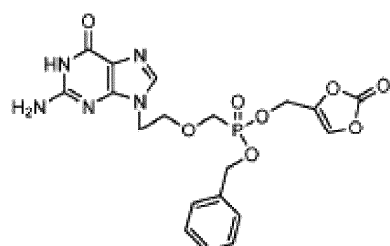
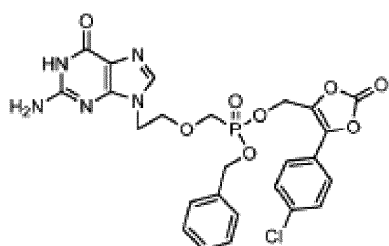
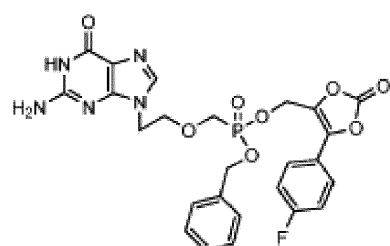
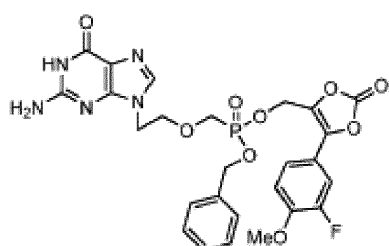
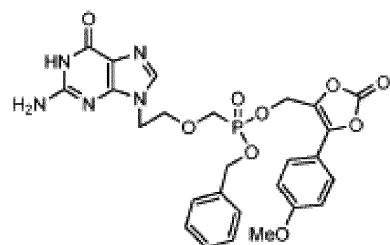
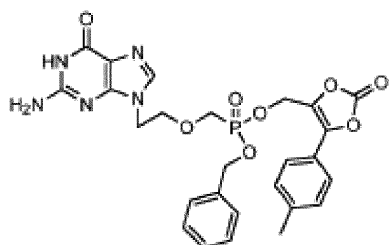
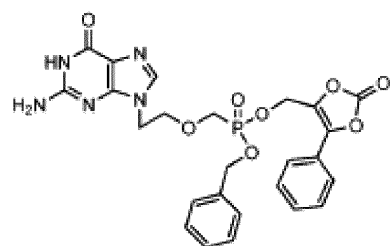
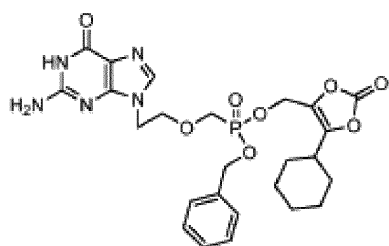


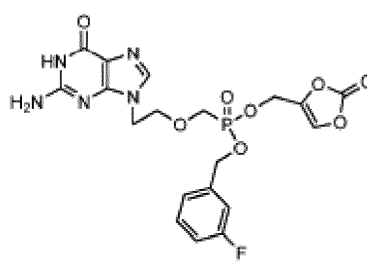
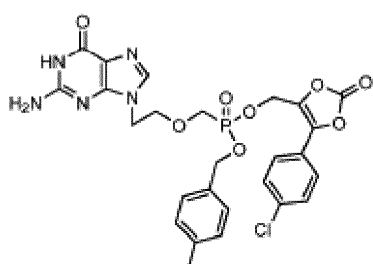
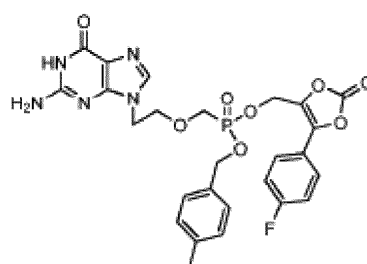
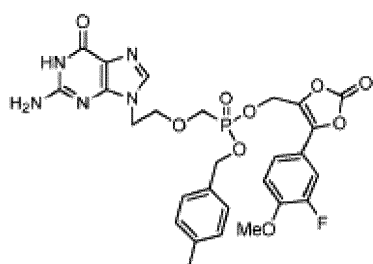
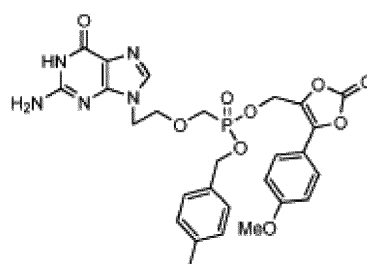
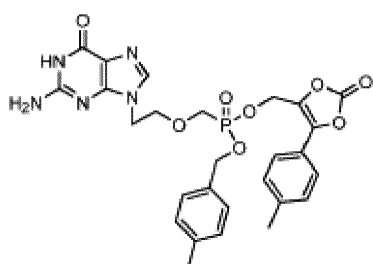
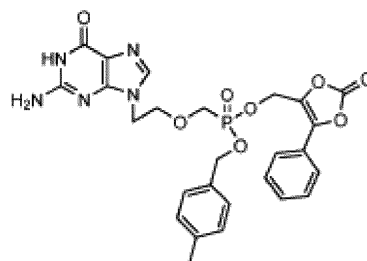
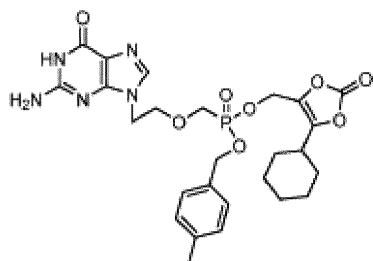
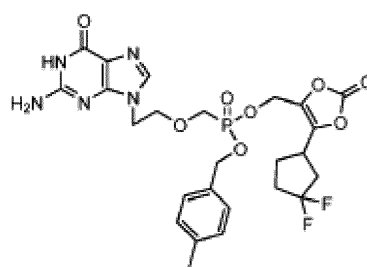
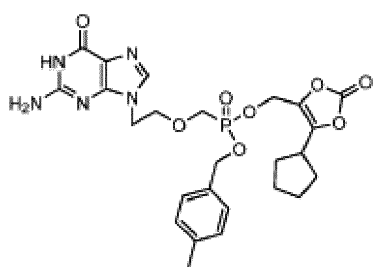


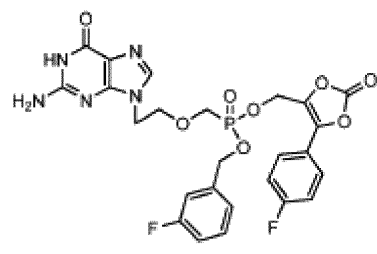
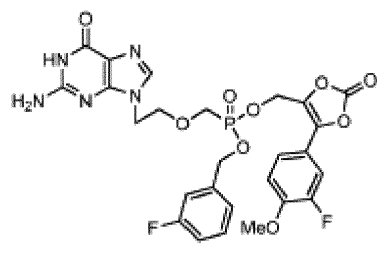
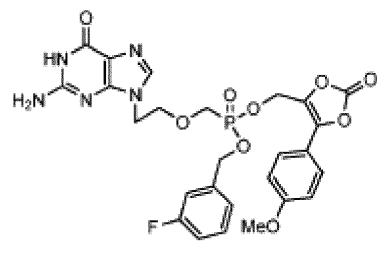
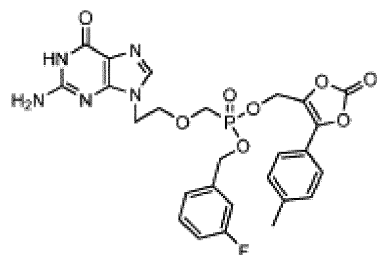
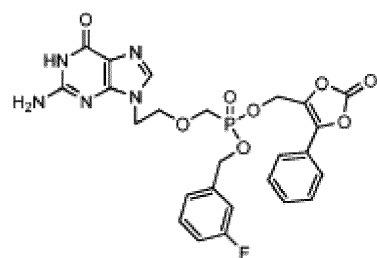
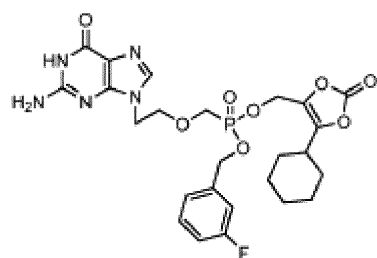
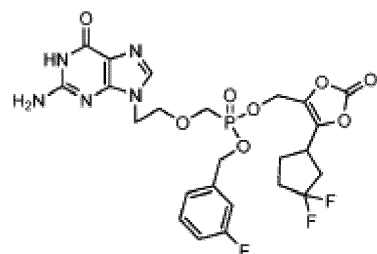
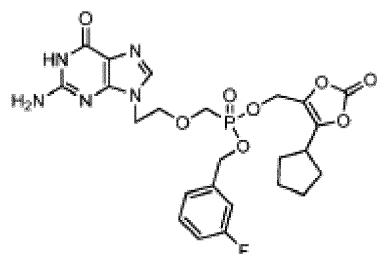
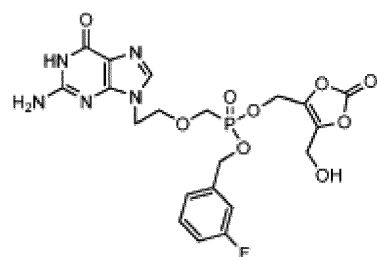
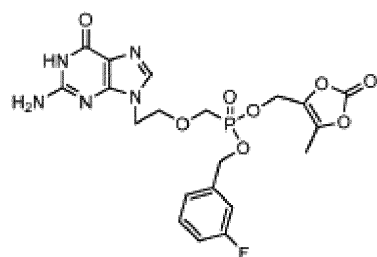


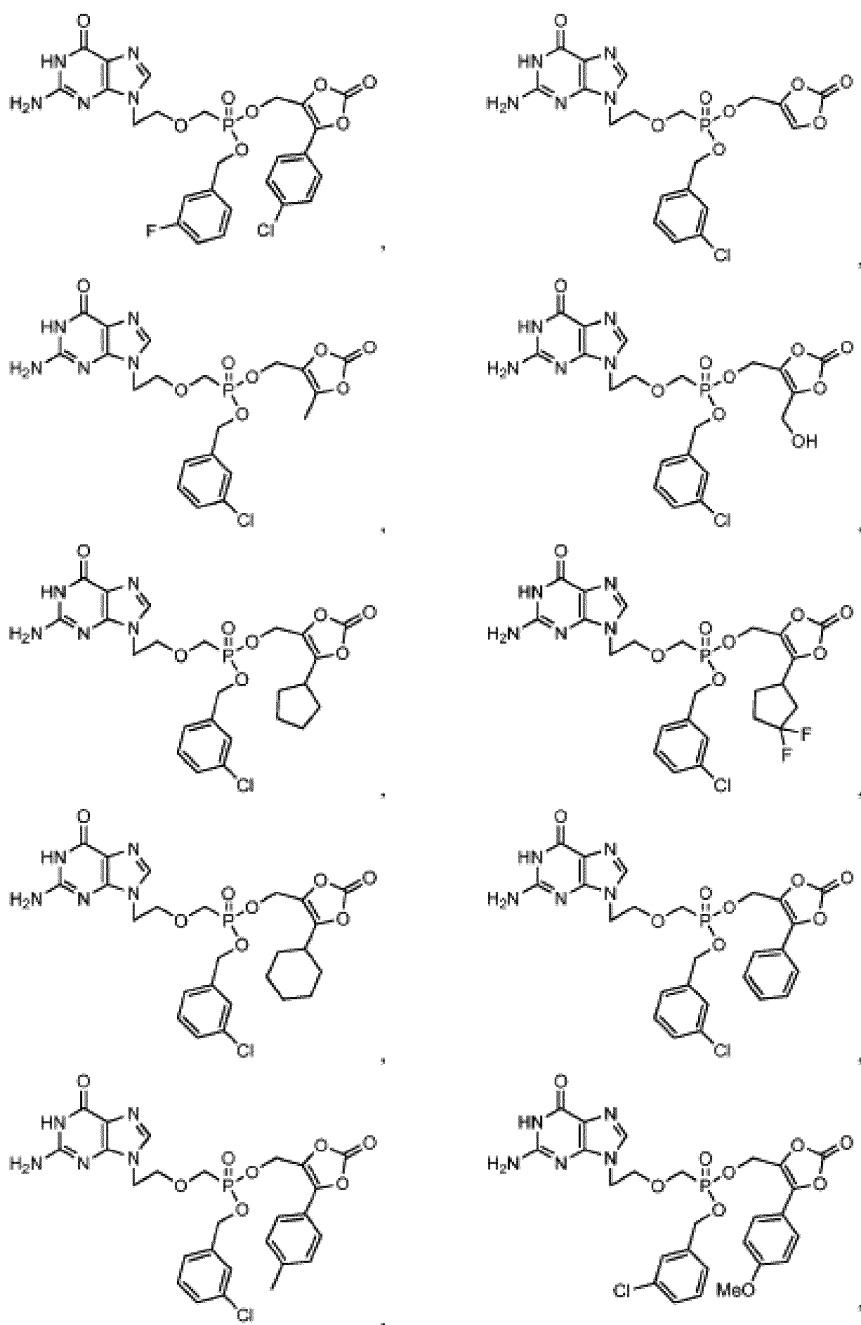


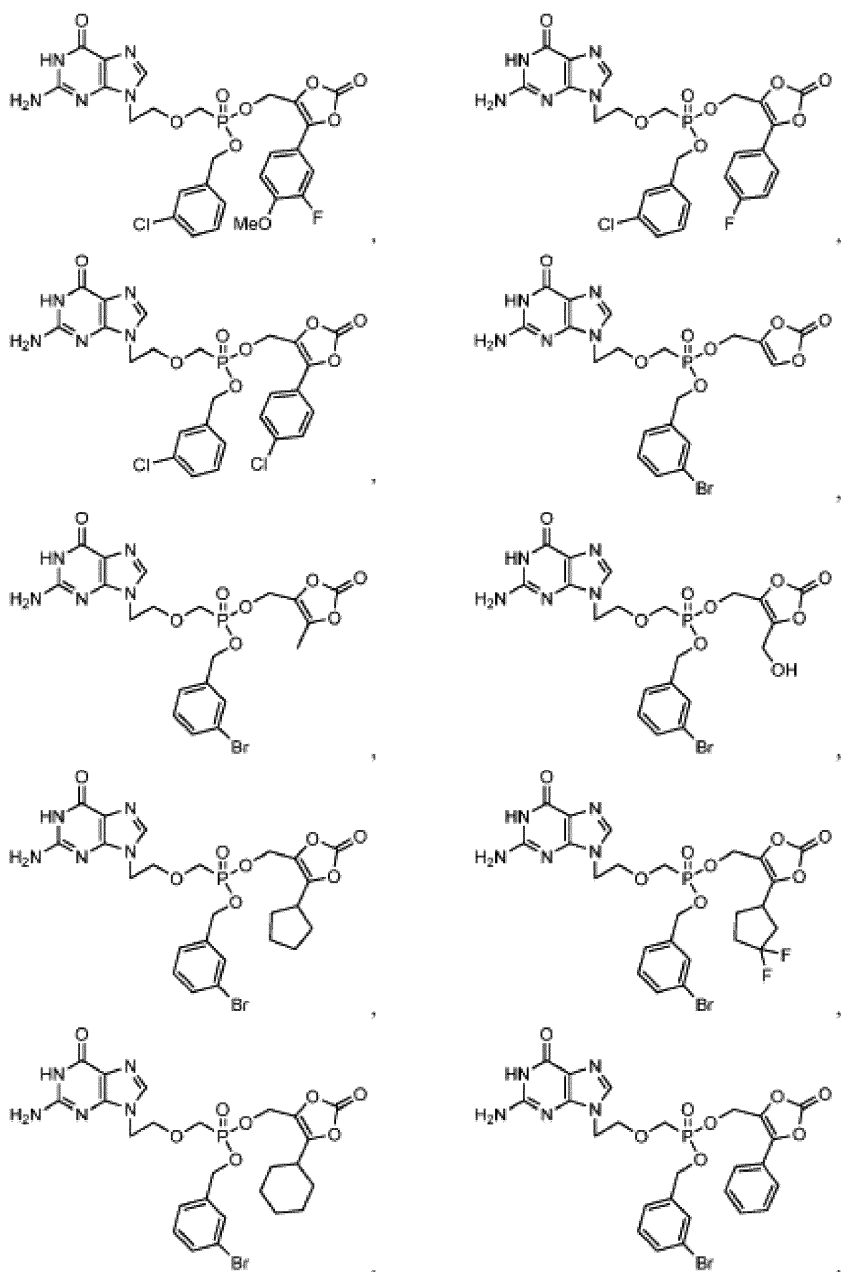


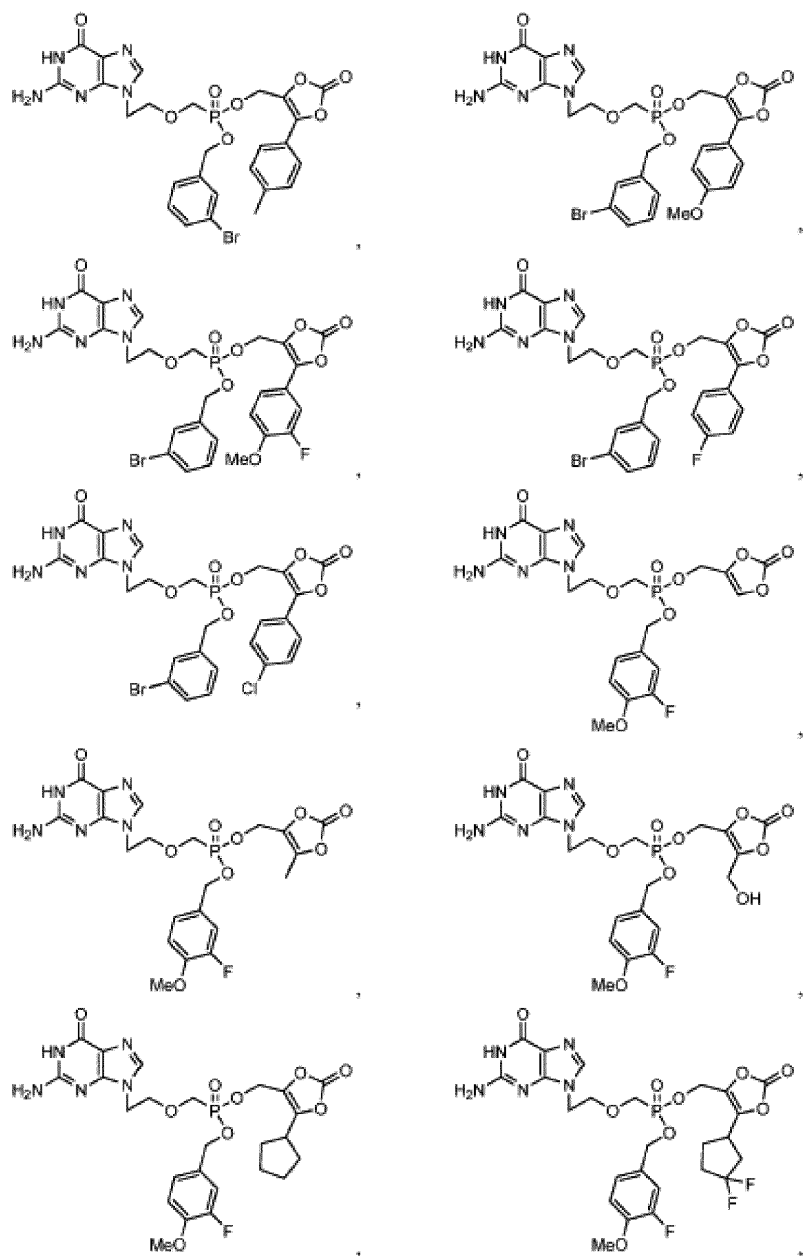


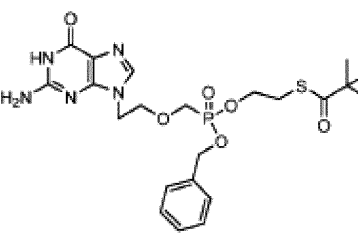
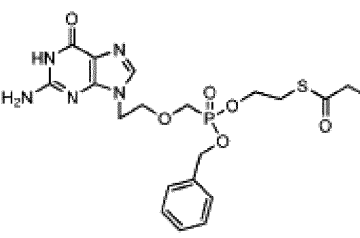
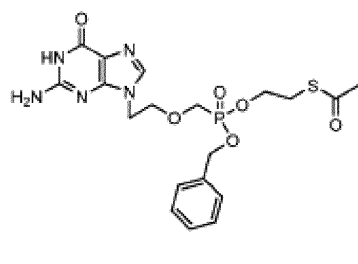
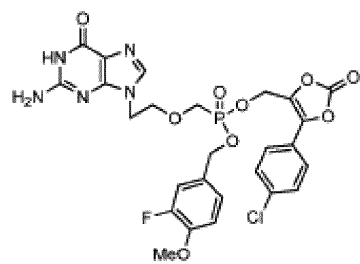
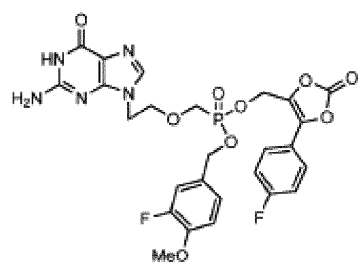
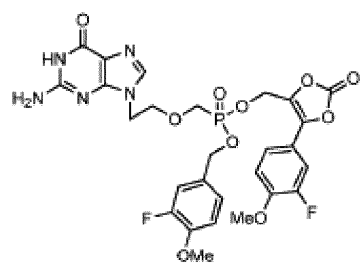
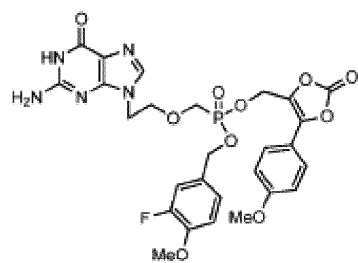
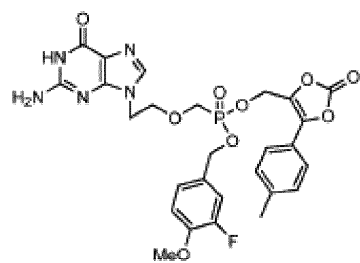
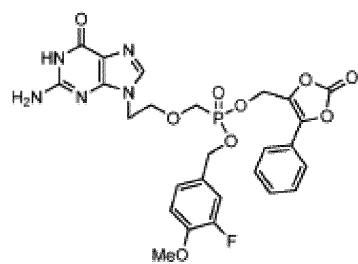
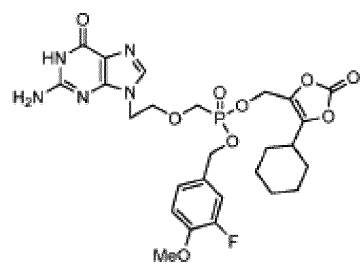


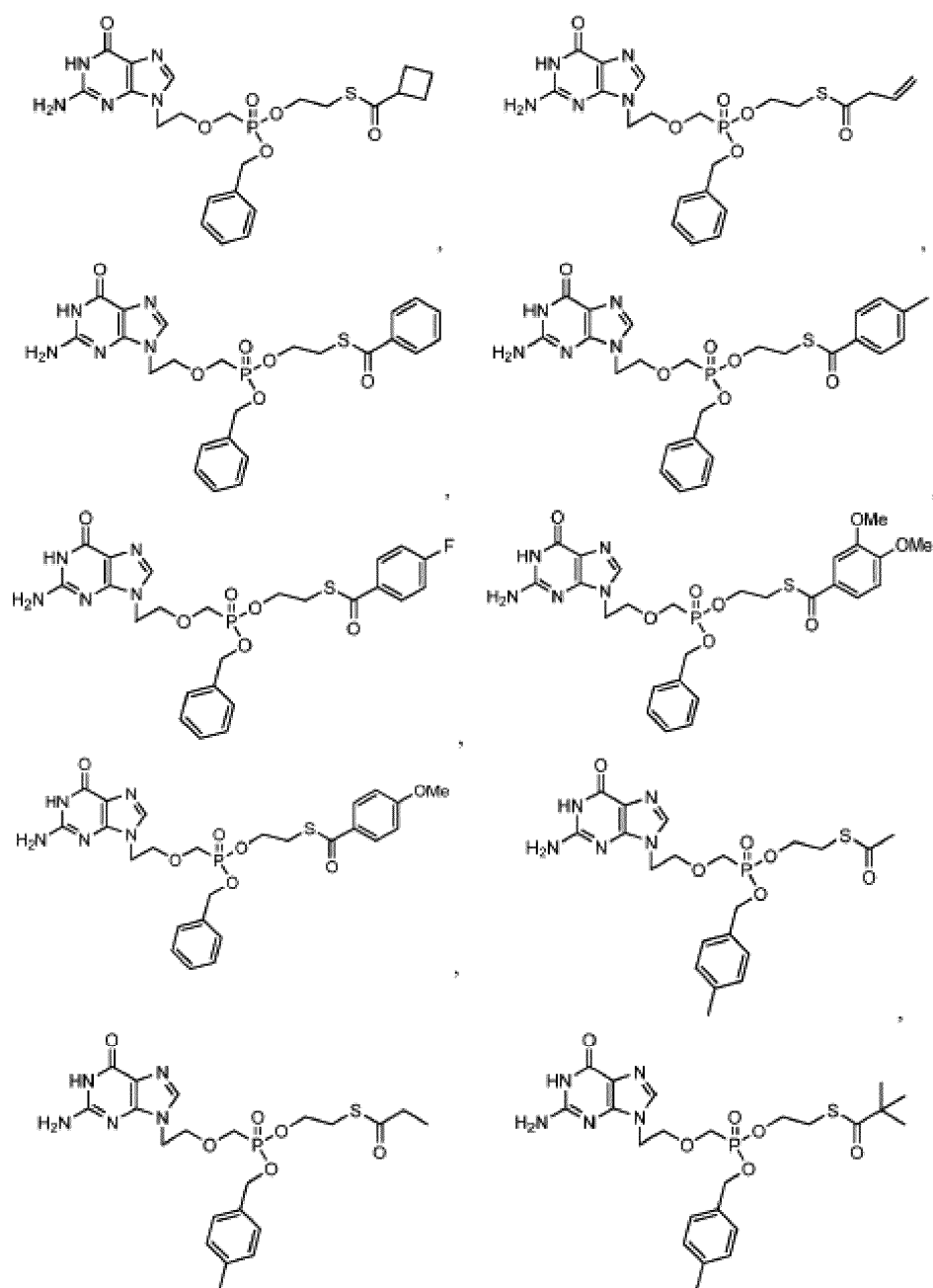


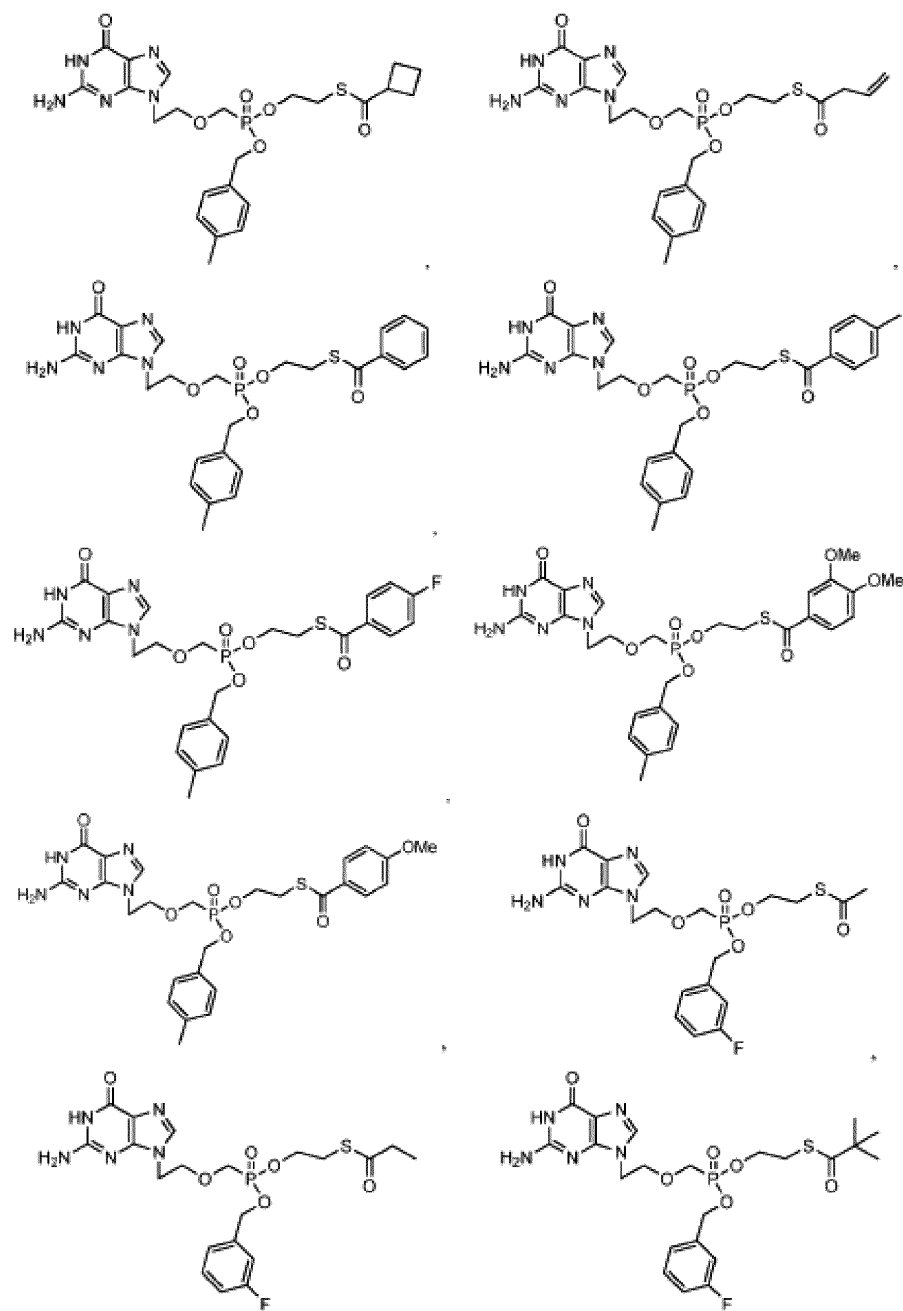


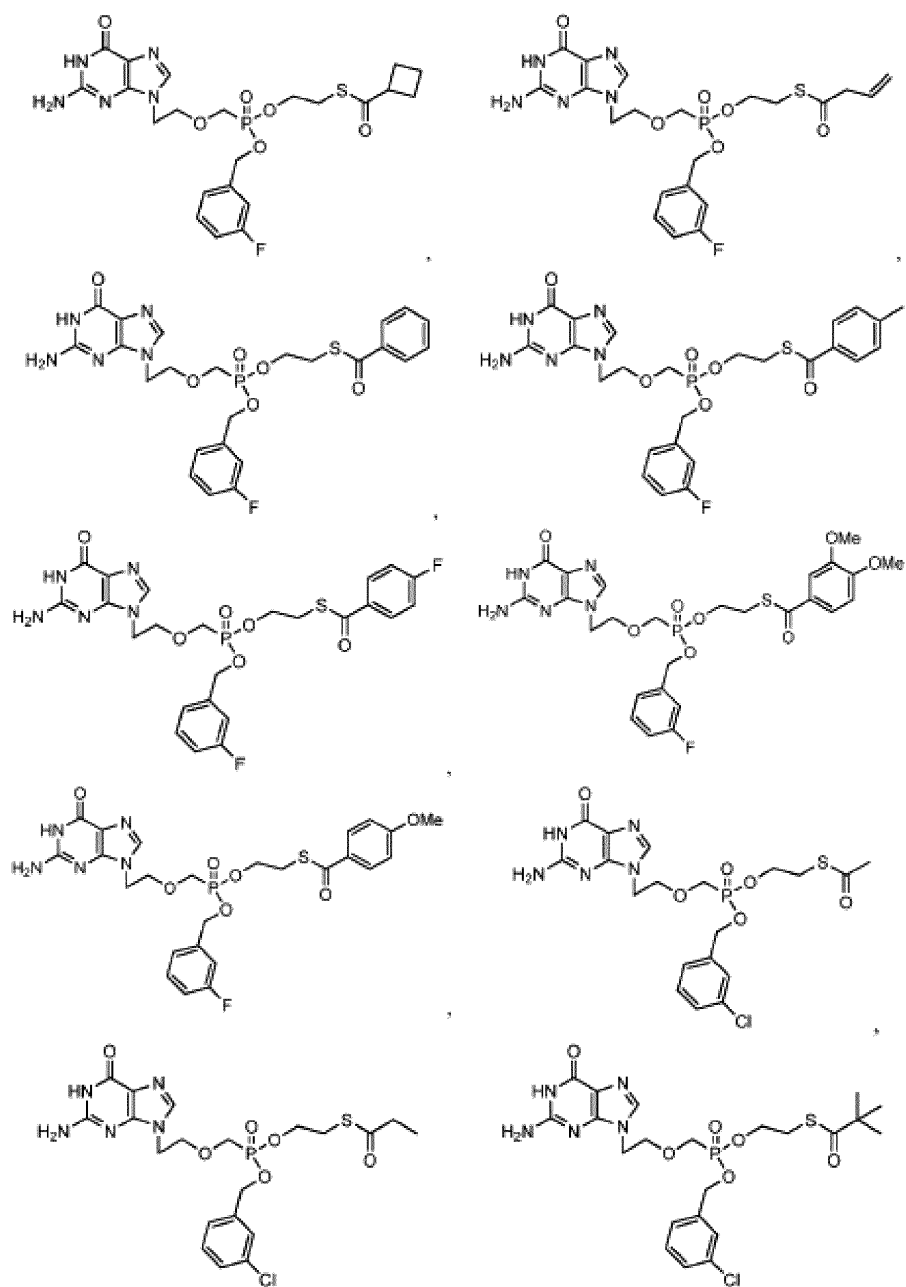


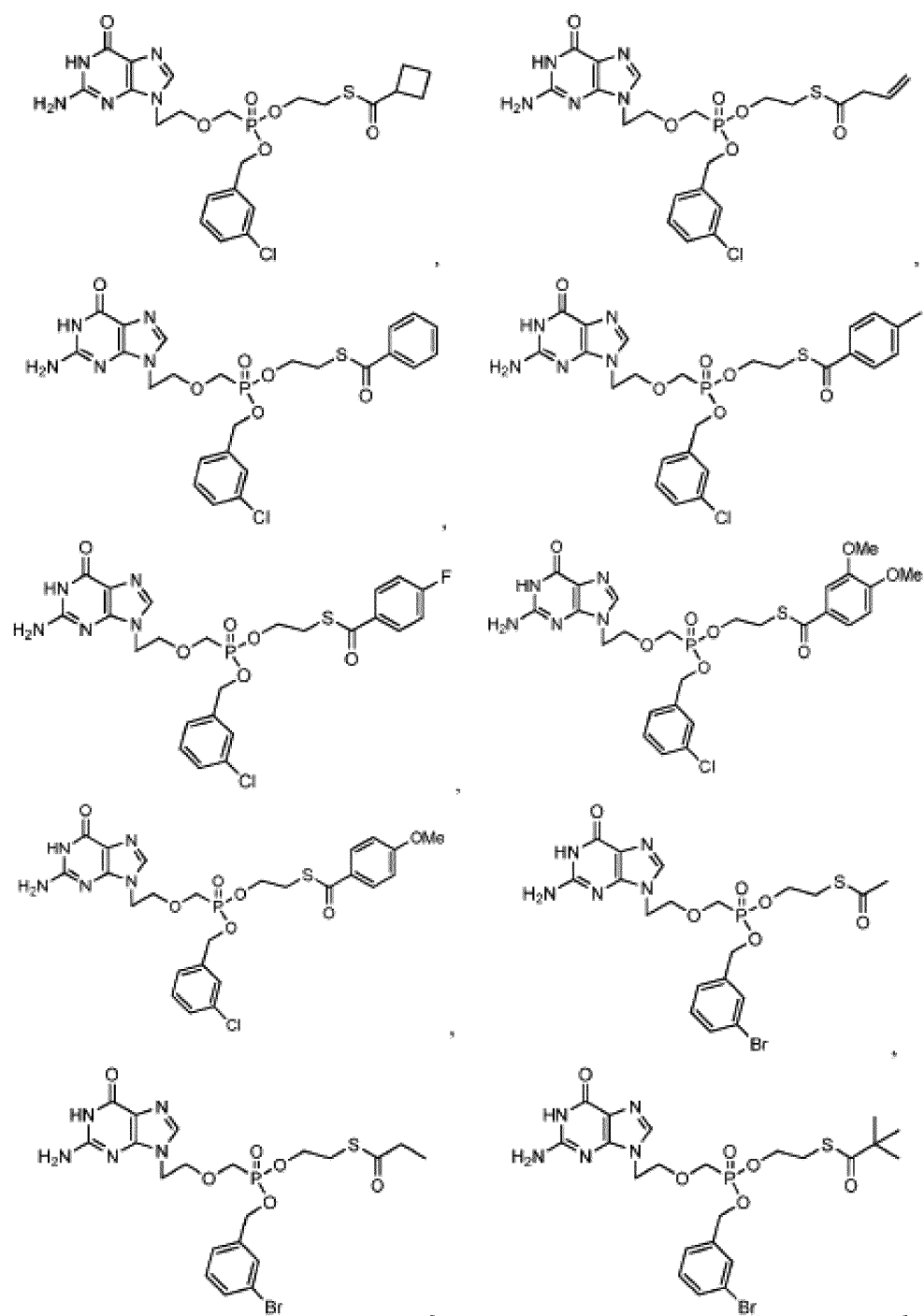


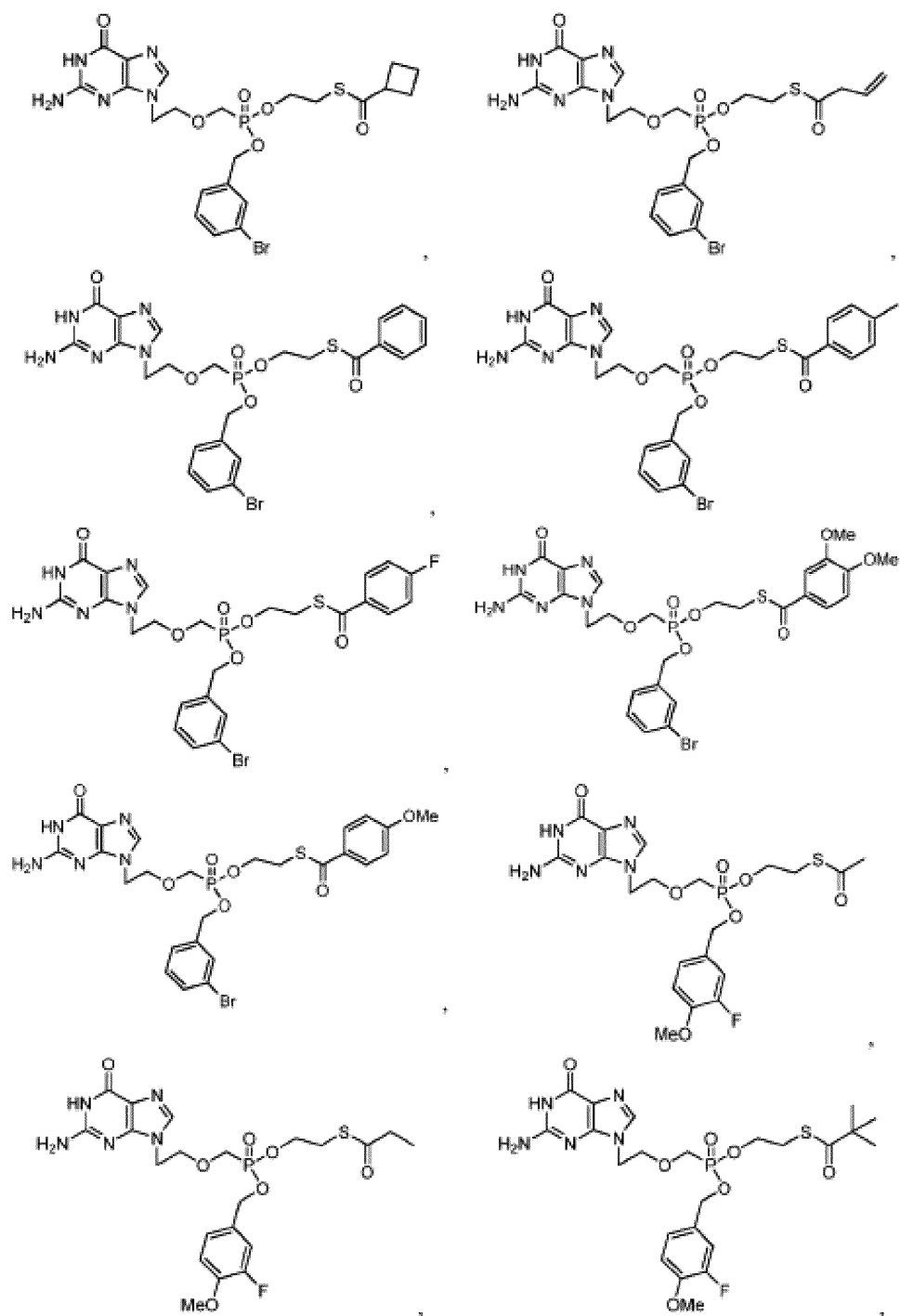


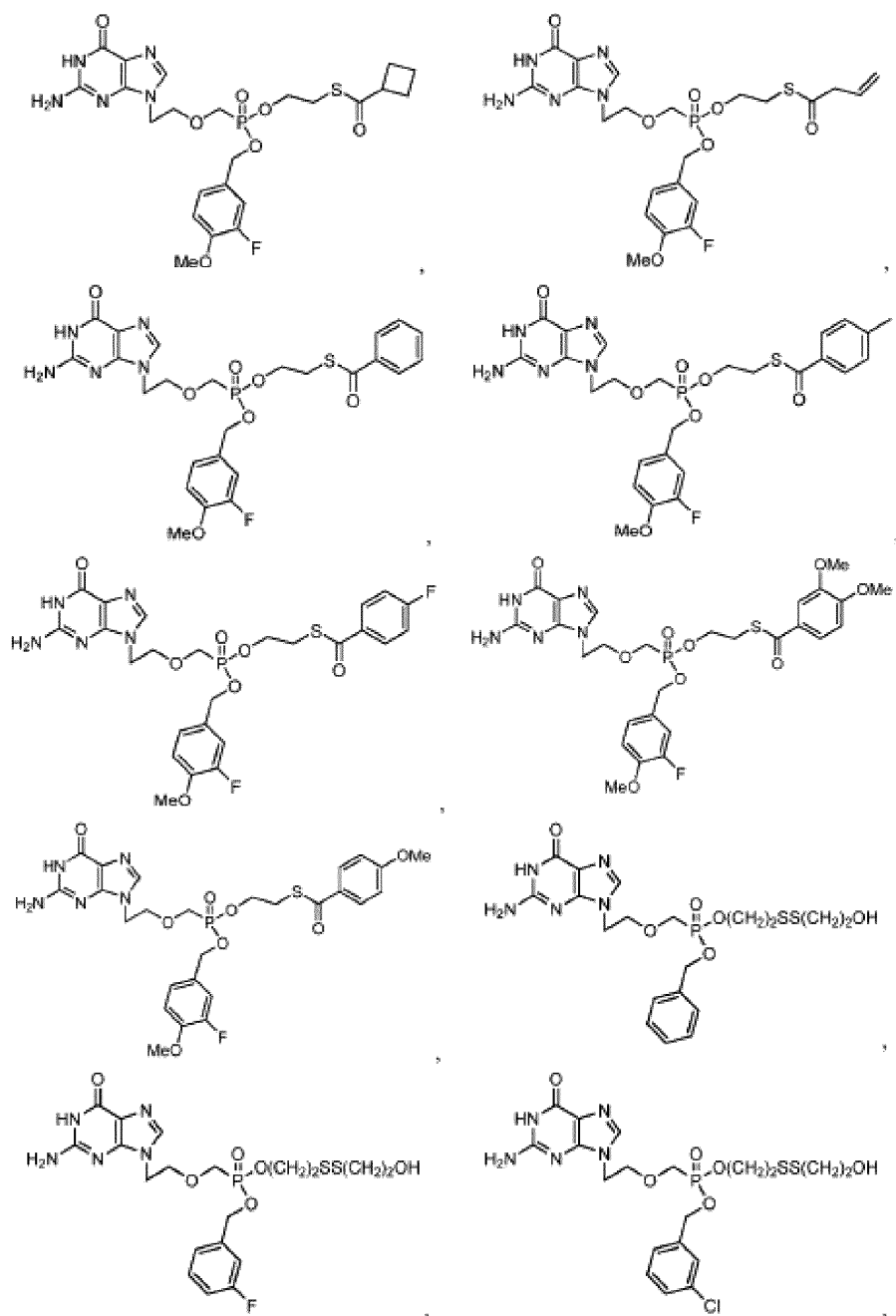


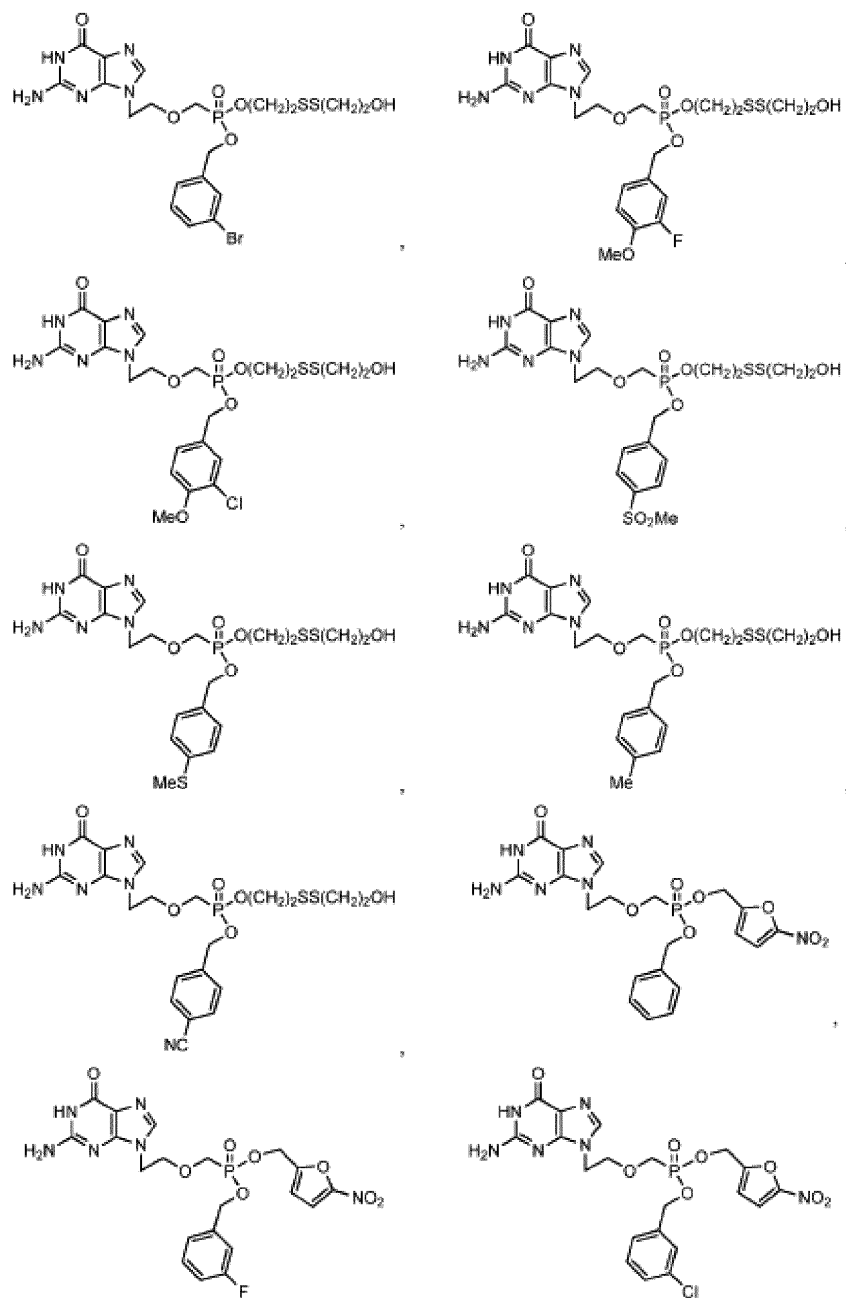


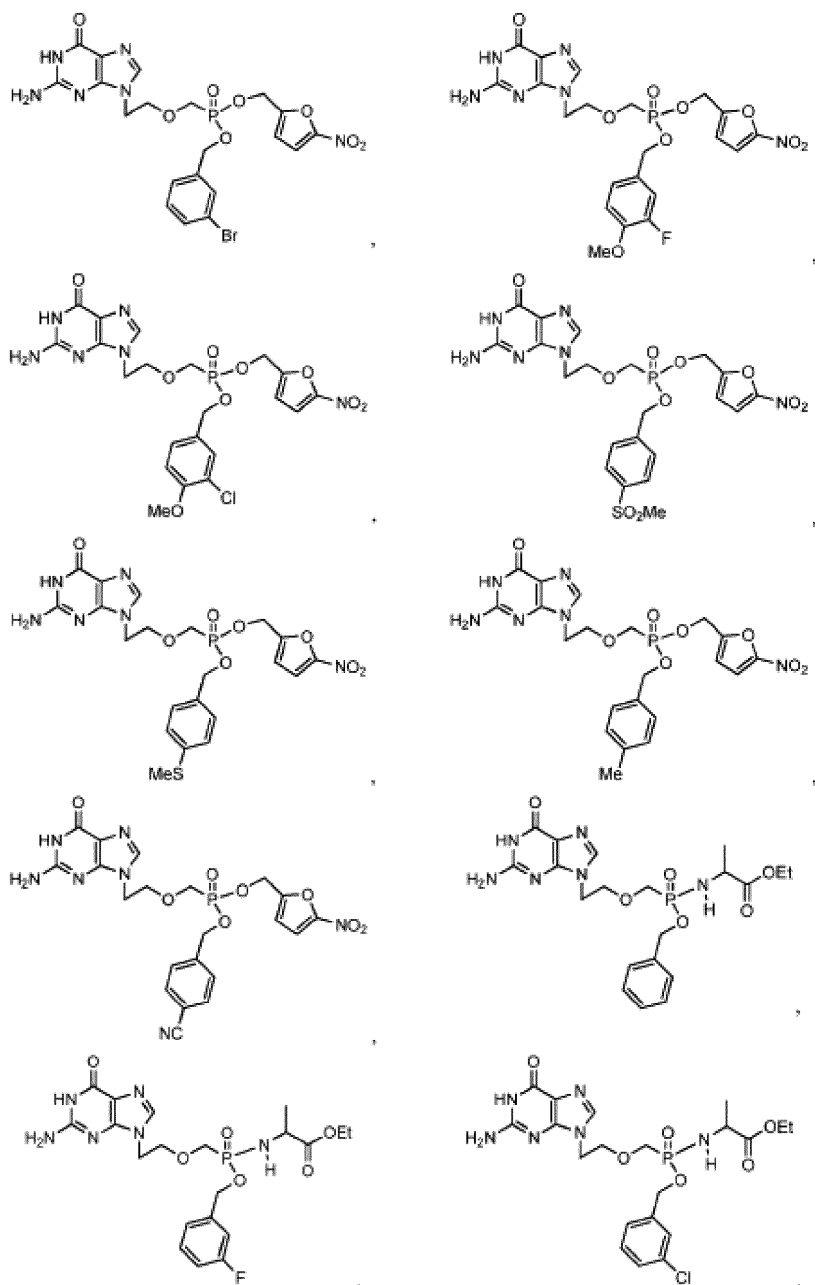


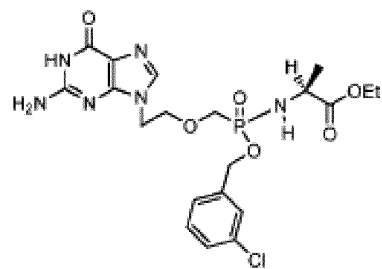
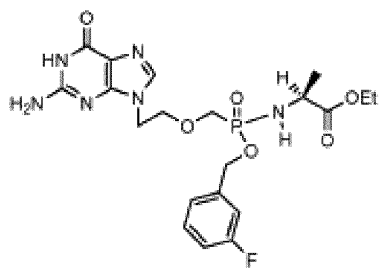
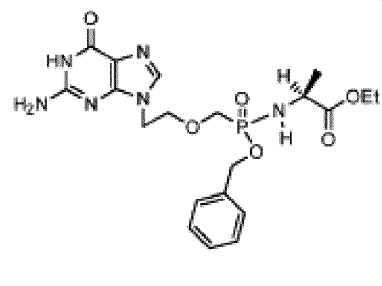
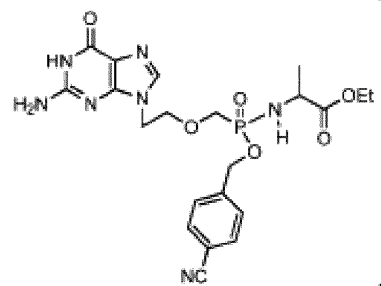
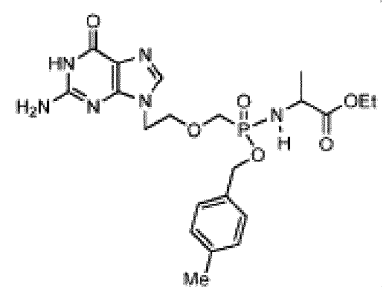
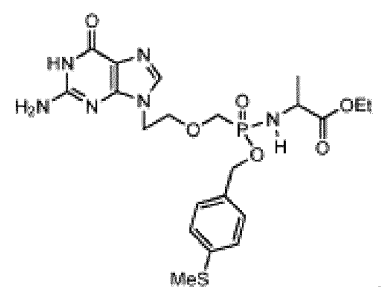
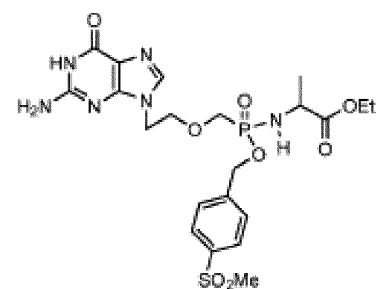
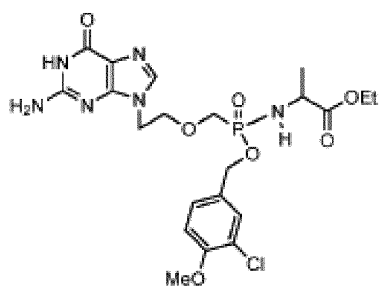
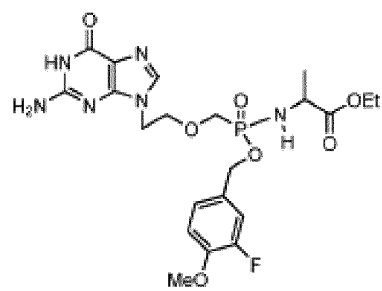
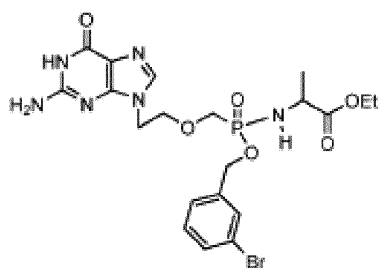


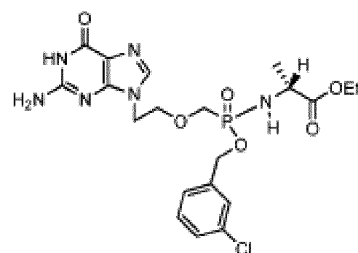
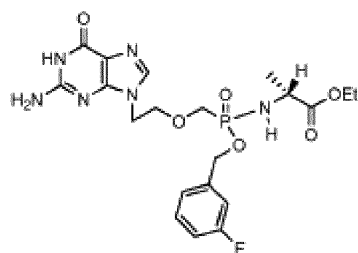
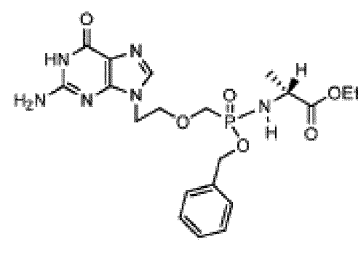
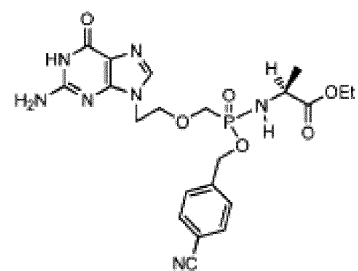
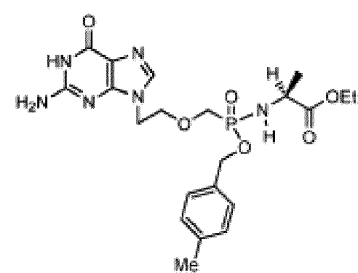
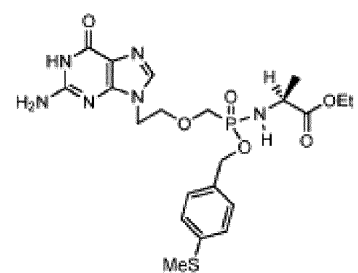
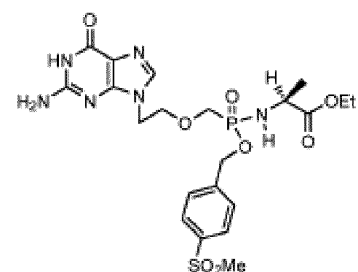
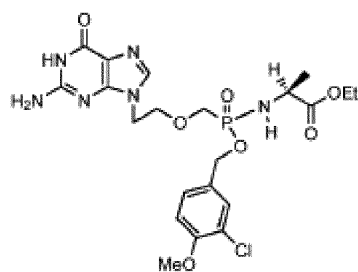
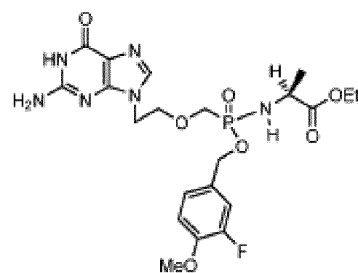
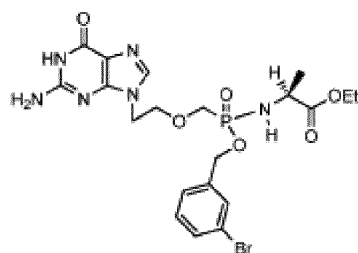


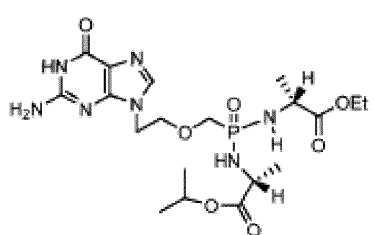
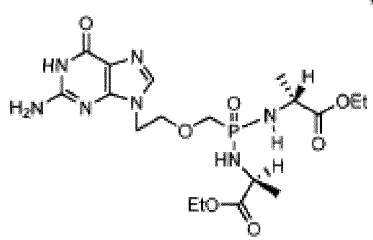
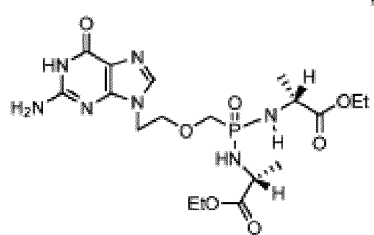
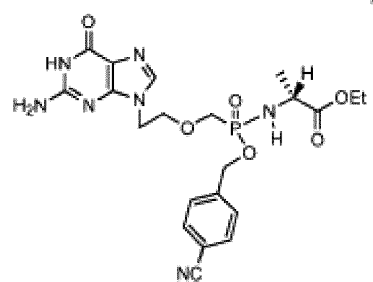
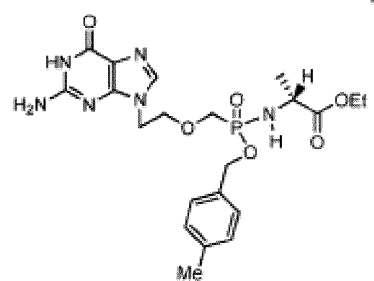
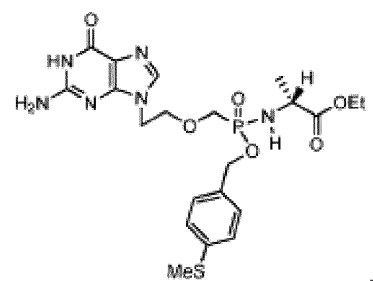
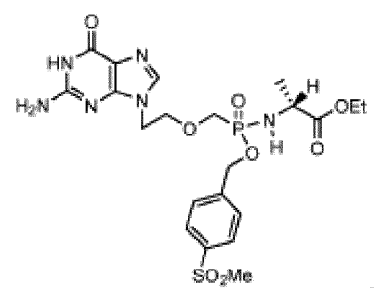
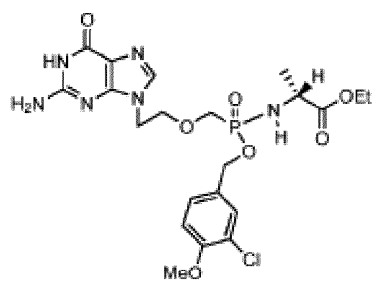
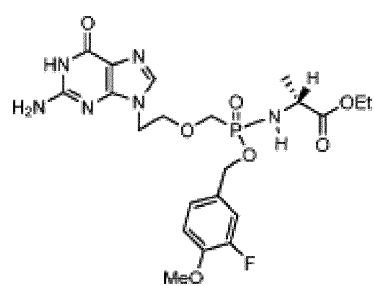
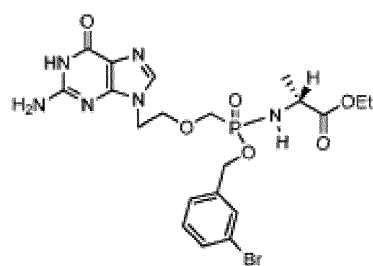


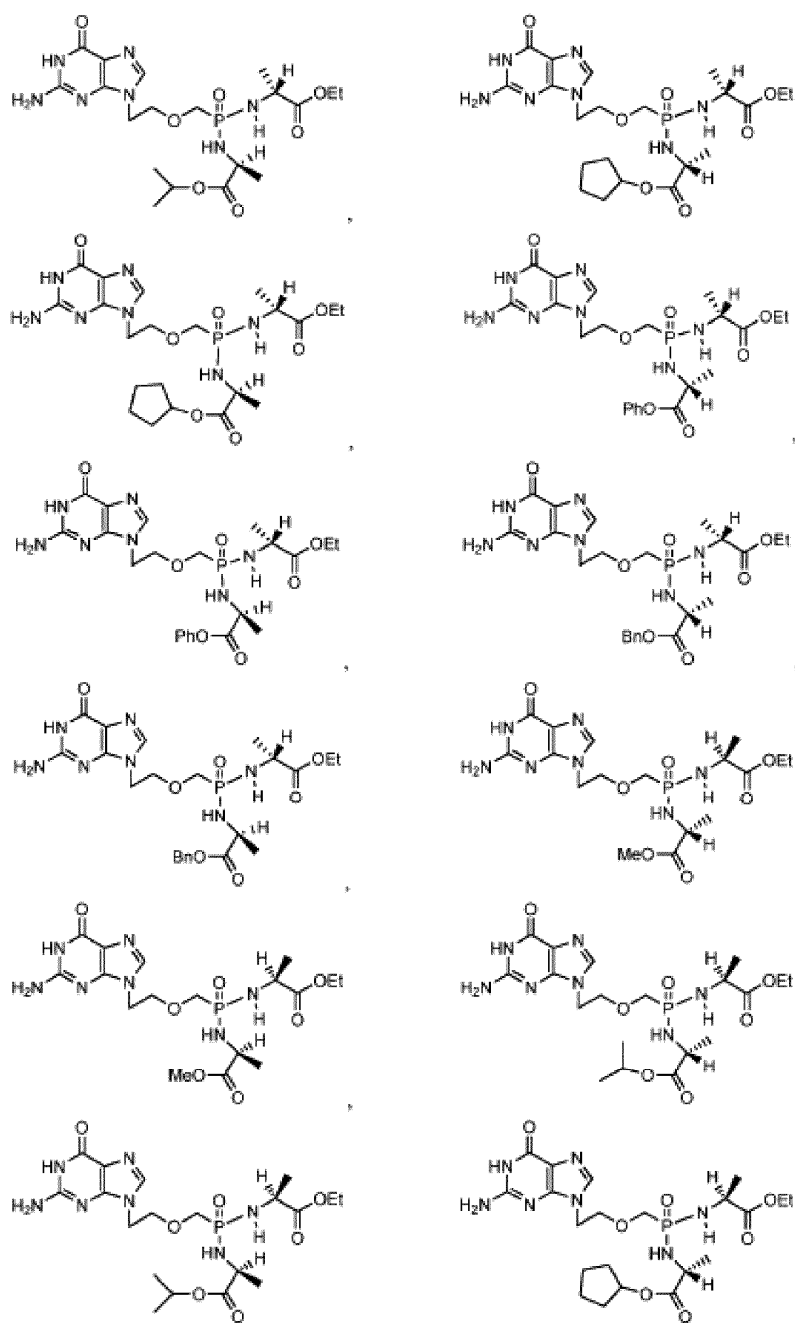


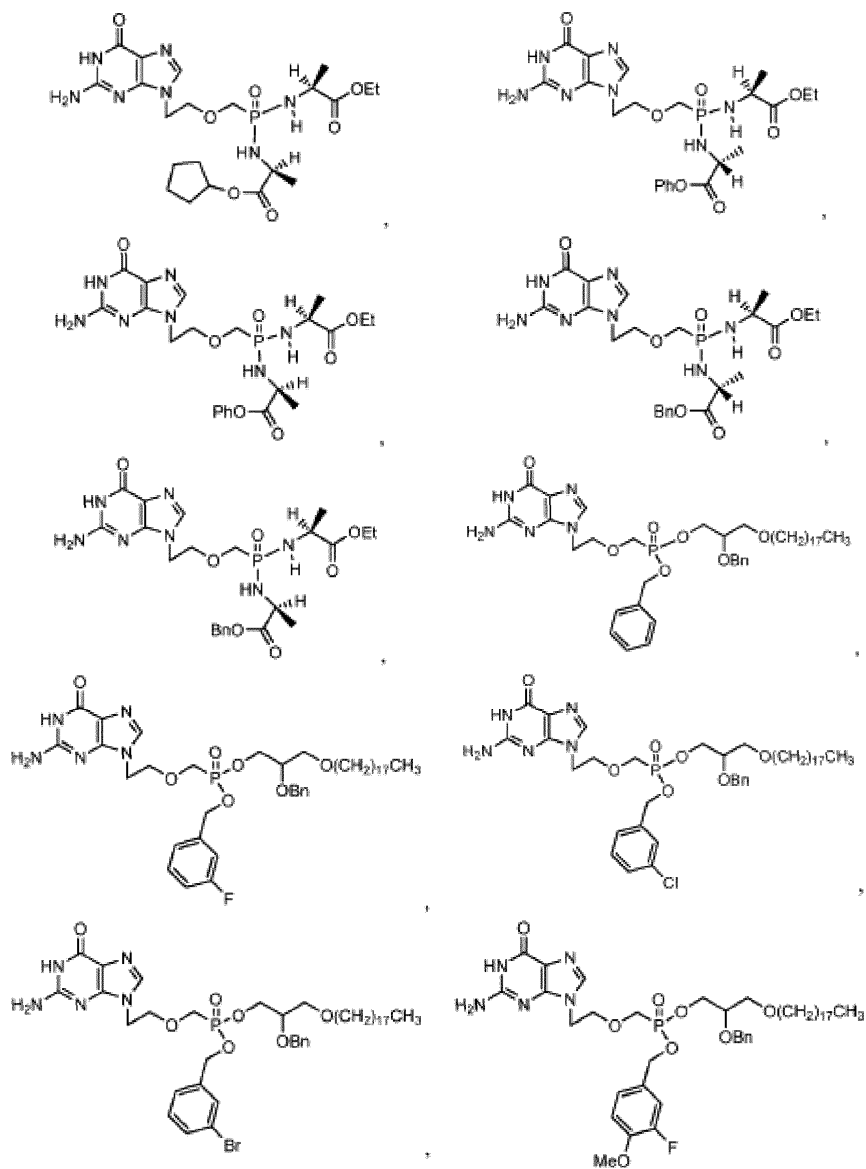


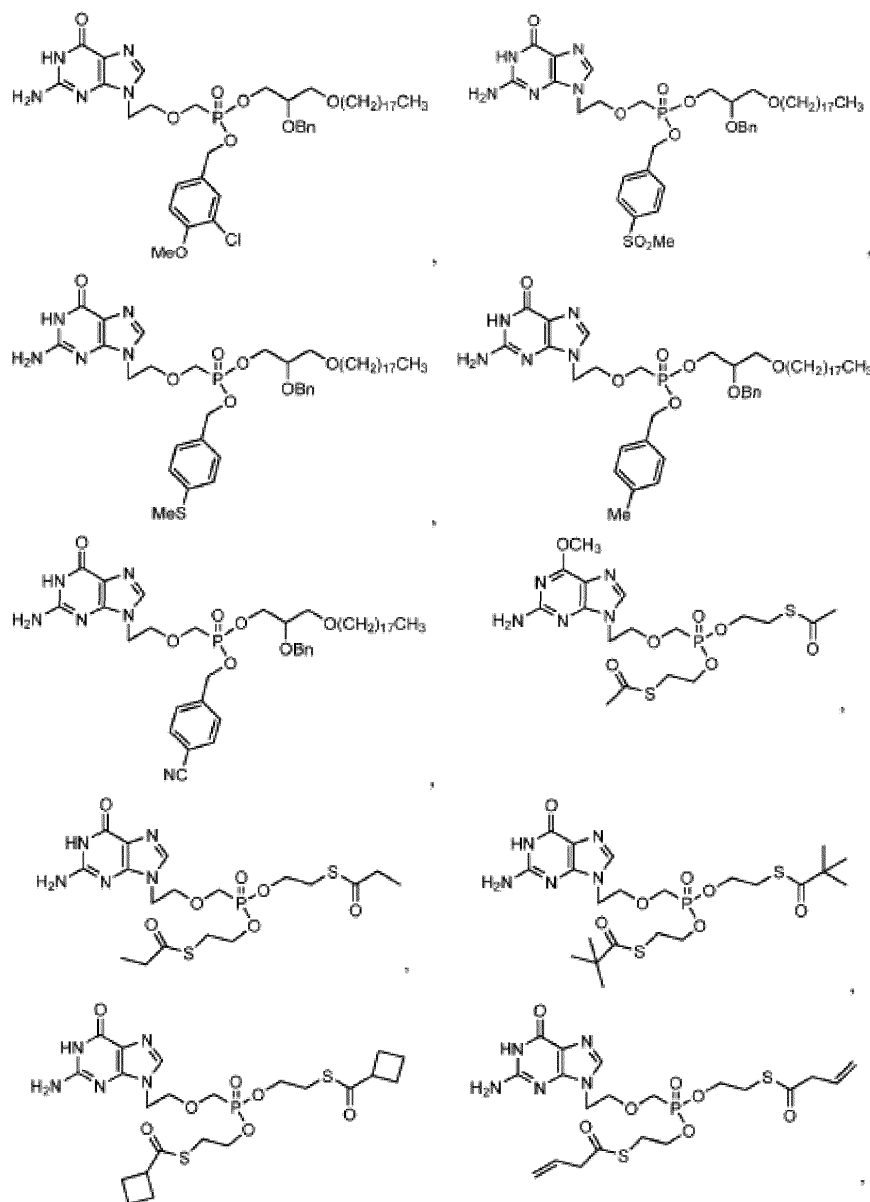


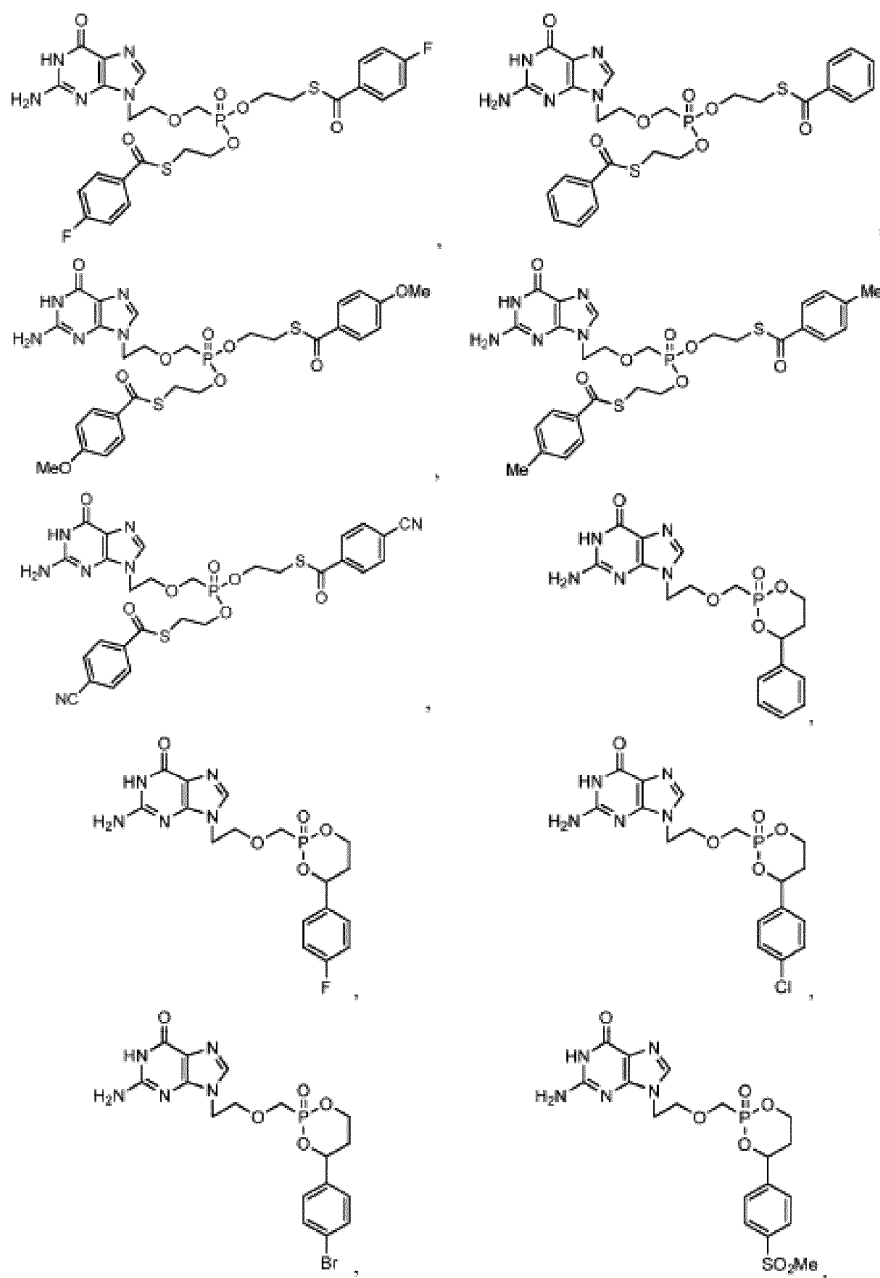


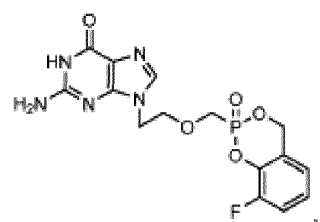
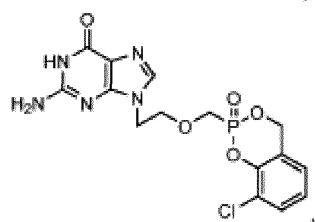
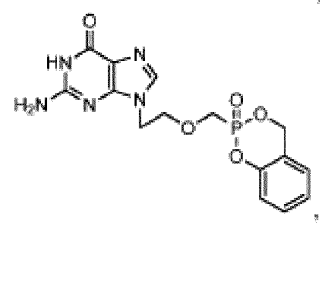
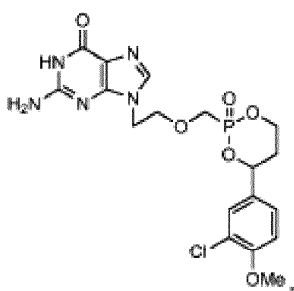
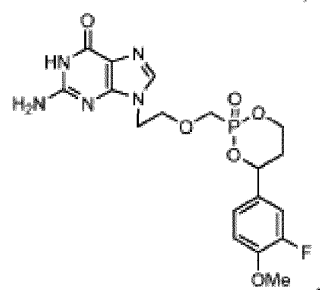
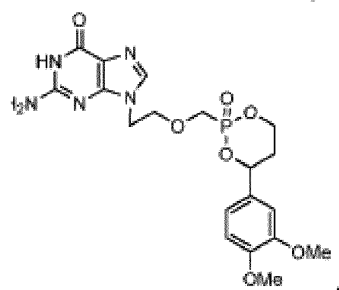
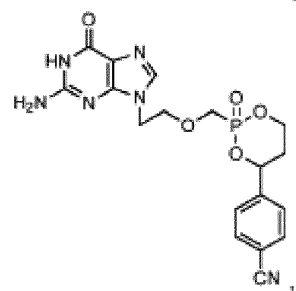
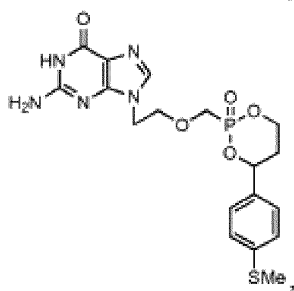
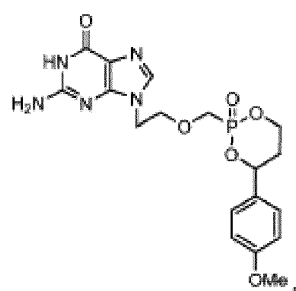
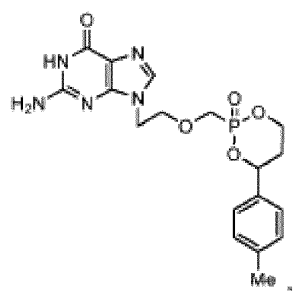


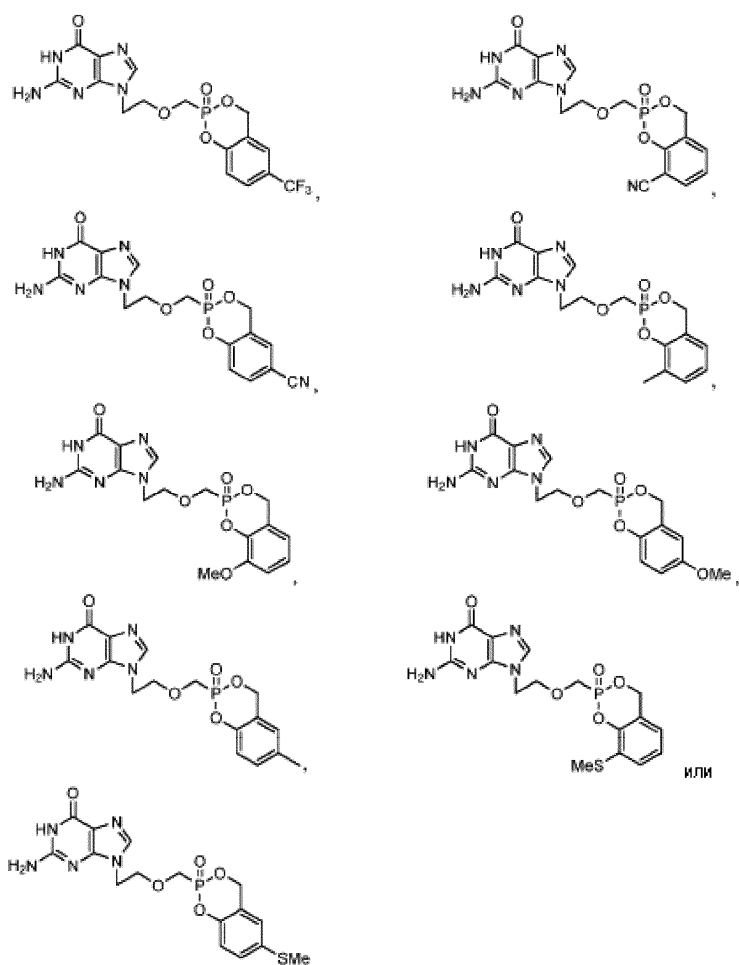




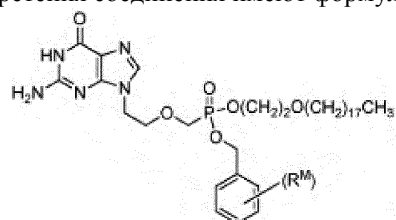






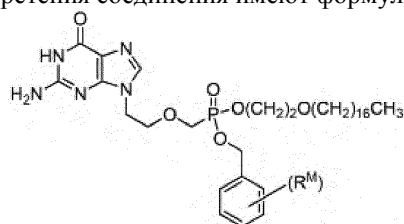


В вариантах реализации изобретения соединения имеют формулу



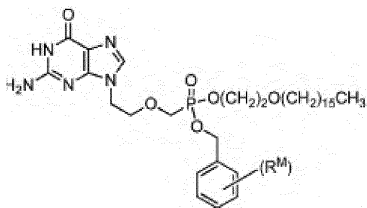
где R^M представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероцикл, арил(алкил), гетероарил(алкил), (гетероцикл)алкил, гидроксильный, алкоксильный, ацил, циано, галоген, тиокарбонил, О-карбамил, N-карбамил, О-тиокарбамил, N-тиокарбамил, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксий, О-карбоксий, изоцианат, тиоцианат, изотиоцианат, нитро, азид, сил, сульфенил, сульфенил, сульфенил, галогеналкил, галогеналкоксильный, тригалогенметансульфонил, тригалогенметансульфонамидо, амино, монозамещенную аминогруппу или дизамещенную аминогруппу. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

В вариантах реализации изобретения соединения имеют формулу



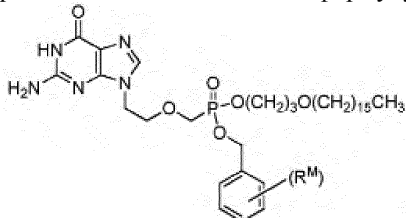
где R^M является таким, как определено выше. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

В вариантах реализации изобретения соединения имеют формулу



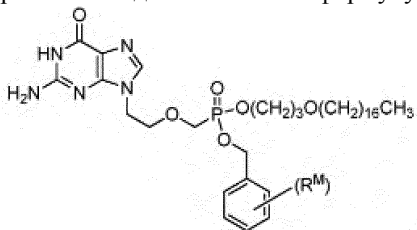
где R^M является таким, как определено выше. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

В вариантах реализации изобретения соединения имеют формулу



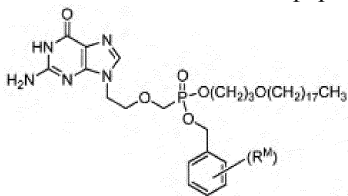
где R^M является таким, как определено выше. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

В вариантах реализации изобретения соединения имеют формулу



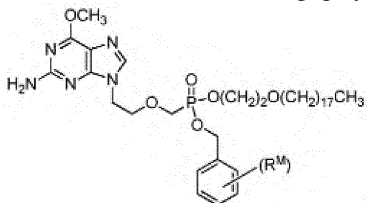
где R^M является таким, как определено выше. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

В вариантах реализации изобретения соединения имеют формулу



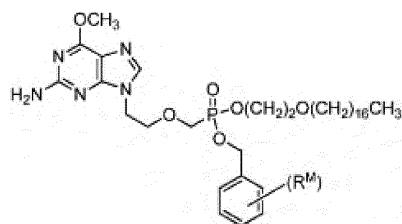
где R^M является таким, как определено выше. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

В вариантах реализации изобретения соединения имеют формулу



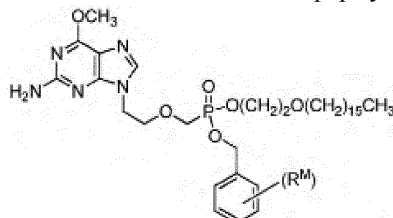
где R^M представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил), (гетероциклил)алкил, гидроксил, алкокси, ацил, циано, галоген, тиокарбонил, О-карбамил, N-карбамил, О-тиокарбамил, N-тиокарбамил, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбокси, О-карбокси, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, азидо, силлил, сульфенил, сульфинил, сульфонил, галогеналкил, галогеналкокси, тригалогенметансульфонил, тригалогенметансульфонамидо, amino, монозамещенную аминогруппу или дизамещенную аминогруппу. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

В вариантах реализации изобретения соединения имеют формулу



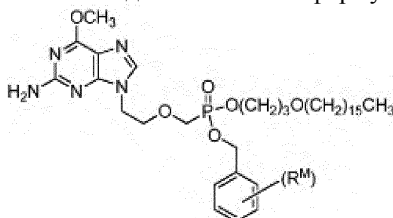
где R^M является таким, как определено выше. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

В вариантах реализации изобретения соединения имеют формулу



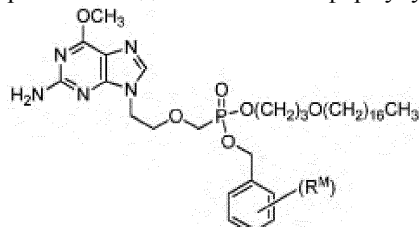
где R^M является таким, как определено выше. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

В вариантах реализации изобретения соединения имеют формулу



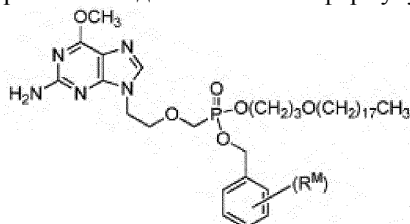
где R^M является таким, как определено выше. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

В вариантах реализации изобретения соединения имеют формулу



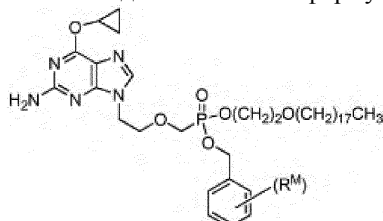
где R^M является таким, как определено выше. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

В вариантах реализации изобретения соединения имеют формулу



где R^M является таким, как определено выше. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

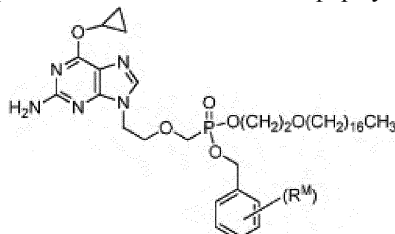
В вариантах реализации изобретения соединения имеют формулу



где R^M представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил,

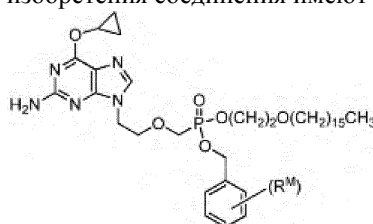
гетероцикл, арил(алкил), гетероарил(алкил), (гетероцикл)алкил, гидроксильный, алкоксильный, ацил, циано, галоген, тиокарбонил, О-карбамил, N-карбамил, О-тиокарбамил, N-тиокарбамил, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксий, О-карбоксий, изоцианат, тиоцианат, изотиоцианат, нитро, азид, силил, сульфенил, сульфенил, сульфенил, галогеналкил, галогеналкоксильный, тригалогенметансульфенил, тригалогенметансульфонамидо, амин, монозамещенную аминную группу или дизамещенную аминную группу. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

В вариантах реализации изобретения соединения имеют формулу



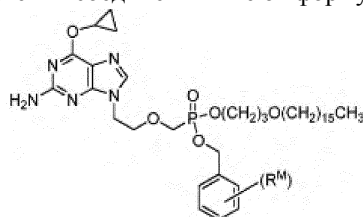
где R^M является таким, как определено выше. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

В другом варианте реализации изобретения соединения имеют формулу



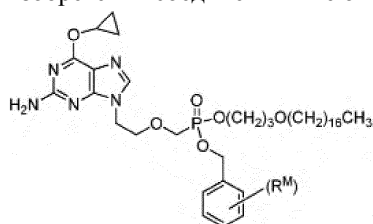
где R^M является таким, как определено выше. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

В вариантах реализации изобретения соединения имеют формулу



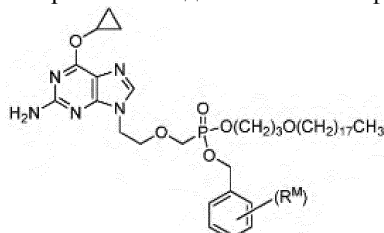
где R^M является таким, как определено выше. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

В другом варианте реализации изобретения соединения имеют формулу



где R^M является таким, как определено выше. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

В одном варианте реализации изобретения соединения имеют формулу



где R^M является таким, как определено выше. Фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза.

В вариантах реализации изобретения R^M в структуре выше независимо выбран из алкила, алкоксильного, галогена и циано.

В вариантах реализации изобретения R¹ представляет собой необязательно замещенный гетероарил,

например, пиридин, пиримидин, имидазол, пиррол, фуран или тиофен.

В вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный арил, в том числе, но не ограничиваясь этим, фенил.

В вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный арил(C_{1-4} алкил).

В вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил, например, пиридин, пиримидин, имидазол, пиррол, фуран или тиофен и R^2 представляет собой $-(CHR^4)_a-O-(C_{1-24}$ алкил или алкенил).

В вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный арил, в том числе, но не ограничиваясь этим, фенил, и R^2 представляет собой $-(CHR^4)_a-O-(C_{1-24}$ алкил или алкенил).

В вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный арил(C_{1-4} алкил) и R^2 представляет собой $-(CHR^4)_a-O-(C_{1-24}$ алкил или алкенил).

В вариантах реализации изобретения, если R^1 представляет собой $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_{17}CH_3$, то Z^2 не может быть О и R^2 не может быть фенилом (замещенным или незамещенным фенилом). В вариантах реализации изобретения, если R^1 представляет собой $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_{17}CH_3$, то Z^2 не может быть О и R^2 не может быть бензилом (замещенным или незамещенным бензилом). В вариантах реализации изобретения, если R^1 представляет собой $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_{17}CH_3$, то Z^2 не может быть О и R^2 не может быть водородом. В вариантах реализации изобретения, если R^1 представляет собой $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_{15}CH_3$, то Z^2 не может быть О и R^2 не может быть фенилом (замещенным или незамещенным фенилом). В вариантах реализации изобретения, если R^1 представляет собой $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_{15}CH_3$, то Z^2 не может быть О и R^2 не может быть бензилом (замещенным или незамещенным бензилом). В вариантах реализации изобретения, если R^1 представляет собой $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_{15}CH_3$, то Z^2 не может быть О и R^2 не может быть водородом. В вариантах реализации изобретения R^1 не может быть $-(CH_2)_a-O-C_{1-24}$ алкилом. В вариантах реализации изобретения папилломавирус человека не может быть ВПЧ-16 и/или ВПЧ-18. В вариантах реализации изобретения папилломавирус человека не может быть ВПЧ-11.

Без связи с какой-либо конкретной теорией, существует возможность того, что быстро делящиеся эпителиальные клетки не могут эффективно восстанавливать терминированные ФМЭГ вирусные праймеры. В вариантах реализации изобретения соединения, описанные в настоящем документе, высвобождают ФМЭГ очень медленно, таким образом модулируя внутриклеточные уровни ФМЭГ дифосфата, активного метаболита, способствующего противовирусной активности и подавлению синтеза ДНК ВПЧ, тогда как более высокие внутриклеточные уровни ФМЭГ дифосфата (обеспечиваемые пролекарствами, которые быстрее высвобождают ФМЭГ дифосфат в клетке) приводят к подавлению клеточного деления при целом ряде видов рака у человека. В настоящем изобретении было открыто, среди прочего, что антипролиферативная активность активного метаболита ФМЭГ дифосфата может быть отделена от противовирусного действия активного метаболита ФМЭГ дифосфата путем тщательного выбора пролекарственного фрагмента для сдерживания скорости высвобождения активного метаболита в клетке. Фармацевтические композиции

В настоящем документе предложены фармацевтические композиции, которые могут содержать эффективное количество одного или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его вариант или его фармацевтически приемлемая соль) и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или их комбинацию. В вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция может содержать одиночный диастереомер соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, одиночный диастереомер присутствует в фармацевтической композиции в концентрации более 99%, по сравнению с общей концентрацией других стереомеров). В вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция может содержать смесь диастереоизомеров соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, фармацевтическая композиция может содержать концентрацию одного диастереомера $> 50\%$, $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, $\geq 90\%$, $\geq 95\%$ или $\geq 98\%$, по сравнению с общей концентрацией других диастереомеров. В вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит смесь 1:1 двух диастереомеров соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Термин "фармацевтическая композиция" обозначает смесь одного или более соединений, раскрытых в настоящем документе, с другими химическими компонентами, такими как разбавители или носители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. Фармацевтические композиции дополнительно могут быть получены введением соединения в реакцию с неорганическими или органическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и салициловая кислота. В общем, фармацевтические композиции будут адаптированы к конкретному предусмотренному способу введения. Фармацевтическая композиция подходит для применения в медицине и/или ветеринарии.

Термин "физиологически приемлемый" определяет носитель, разбавитель или вспомогательное вещество, которое не препятствует биологической активности и проявлению свойств соединения.

В настоящем документе "носитель" обозначает соединение, которое облегчает инкорпорацию со-

единения в клетки или ткани. Например, но не ограничиваясь этим, диметилсульфоксид (ДМСО) представляет собой широко применяемый носитель, который облегчает захват многих органических соединений клетками или тканями субъекта.

В настоящем документе "разбавитель" обозначает ингредиент в фармацевтической композиции, который не обладает фармакологической активностью, но может быть необходимым или желательным с фармацевтической точки зрения. Например, разбавитель может применяться для увеличения объема сильнодействующего лекарственного средства, масса которого слишком маленькая для производства и/или введения. Дополнительно, он может быть жидкостью для растворения лекарственного средства для введения путем инъекции, приема внутрь или ингаляции. Обычная форма разбавителя из уровня техники представляет собой буферизованный водный раствор, такой как, но не ограничиваясь этим, фосфатно-солевой буфер, который имитирует состав крови человека

В настоящем документе "вспомогательное вещество" обозначает инертное вещество, которое добавляют к фармацевтической композиции для придания композиции, но не ограничиваясь этим, объема, консистенции, стабильности, связывающей способности, смазывания, способности к распаду и т.д. "Разбавитель" является одним из видов вспомогательных веществ.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить пациенту-человеку как есть или в составе фармацевтических композиций, в которых они смешаны с другими активными ингредиентами, как в случае комбинированной терапии, или носителями, разбавителями, вспомогательными веществами или их комбинациями. Подходящий состав зависит от выбранного способа введения. Технологии составления рецептуры и введения соединений, описанных в настоящем документе, известны специалистам из уровня техники.

Фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, могут быть произведены способом, который сам по себе известен, например, с помощью способов традиционного смешивания, растворения, грануляции, дражирования, растирания в порошок, эмульгации, инкапсулирования, захватывания или таблетирования. Дополнительно, активные ингредиенты содержатся в количестве, эффективном для достижения предусмотренной цели. Многие из соединений, применяемых в фармацевтических комбинациях, раскрытых в настоящем документе, могут быть предложены в форме солей с фармацевтически совместимыми противоионами. Множество технологий введения соединения существует в уровне техники, в том числе, но не ограничиваясь этим, пероральное, ректальное, местное, аэрозольное, инъекционное и парентеральное введение, включая внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, интратекальные, прямые внутрижелудочковые, интраперитонеальные, интраназальные, интравaginaльные и внутриглазные инъекции.

Кроме того, соединение можно применять скорее местно, чем системно, например, путем нанесения соединения непосредственно на инфицированную область. Соединение можно применять в форме геля, крема и/или суппозитория. Кроме того, соединение можно вводить в составе депо или составе с замедленным высвобождением (например, в виде наночастиц и/или интравaginaльного кольца). Кроме того, можно вводить соединение в системе направленной доставки лекарственного средства, например, в липосоме, покрытое тканеспецифичным антителом. Липосомы будут нацелены на орган и будут избирательно захватываться им.

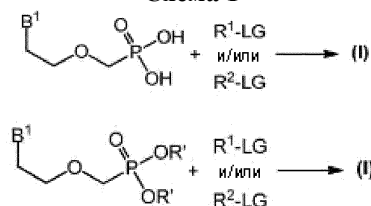
При желании, композиции могут быть представлены в упаковке, аппликаторе или дозирующем устройстве, которое может содержать одну или более единиц лекарственной формы, содержащие активный ингредиент. Упаковка может, например, включать, фольгу из металла или пластического материала, например, блистерная упаковка. Упаковка или дозирующее устройство может сопровождаться инструкциями по введению. Кроме того, упаковка или дозирующее устройство может сопровождаться примечанием, связанным с емкостью в форме, предписанной правительственным органом, регулирующим производство, применение или продажу лекарственных средств, причем примечание отображает одобрение органом формы лекарственного средства для медицинского или ветеринарного применения. Такое примечание, например, может представлять собой маркировку, одобренную Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для рецептурных лекарственных средств, или одобренный листок-вкладыш для продукта. Композиции, которые могут содержать соединение, описанное в настоящем документе, составленные с совместимым фармацевтическим носителем, дополнительно можно получить, поместить в подходящую емкость и маркировать для лечения указанного состояния.

Синтез.

Соединения формулы (I) и описанные в настоящем документе могут быть получены различными способами. Общие пути синтеза для получения соединения формулы (I) и некоторые примеры применяемых для синтеза соединения формулы (I) исходных материалов проиллюстрированы на схемах 1 и 2 и описаны в настоящем документе. Пути, приведенные и описанные в настоящем документе, являются только иллюстративными и не предназначены, равно как и не должны интерпретироваться как ограничивающие объем формулы изобретения каким-либо образом. Для специалистов в данной области будут понятны модификации раскрытых способов синтеза и конструирование альтернативных путей на основе описания в настоящем документе; все такие модификации и альтернативные пути находятся в объеме

формулы изобретения.

Схема 1



Как проиллюстрировано на схеме 1, ациклический нуклеозидфосфонат можно сочетать с R¹-LG и/или R²-LG, где LG представляет собой подходящую уходящую группу (например, Cl). В качестве альтернативы, группы OH, присоединенные к фосфору, могут быть трансформированы, и затем заменены R¹ и/или R². Например, атомы водорода в группах OH могут быть превращены в ионы щелочных металлов, такие как Na⁺ (проиллюстрирован как R' на схеме 1). Способы сочетания ациклического нуклеозидфосфоната известны специалистам из уровня техники. В качестве примеров, см. способы, описанные и процитированные в Pradere, U. et al., Chem. Rev., 2014, 114: 9154-9218.

Примеры

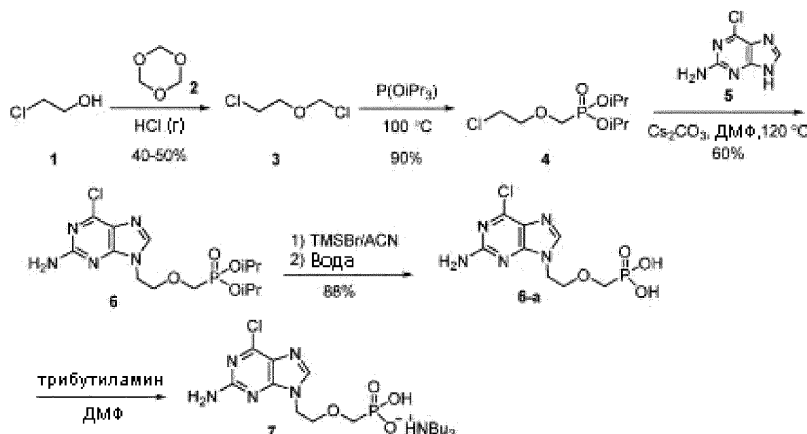
Пример 1. 9-[(2-Фосфонометокси)этил]-2-амино-6-хлорпурин, соль трибутиламина (7).

Соединение 6 получают, как проиллюстрировано на схеме А, и превращают в фосфовую кислоту (6-а) обработкой бромтриметилсиланом, с последующим гидролизом. Подробное описание способов приведено в Holy, A. et al. J. Med. Chem. (1999) 42(12): 2064-2086. Для получения 7, колбу емкостью 1 л оборудуют магнитной мешалкой, входным патрубком с азотом и воронкой для добавления. Добавляют соединение 6-а (18,8 г, 61 ммоль) и N,N-ДМФ (200 мл), и полученную суспензию перемешивают. Трибутиламин (14,9 мл, 62 ммоль) добавляют по каплям на протяжении 15-20 мин. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляют толуол (470 мл), и перемешивание продолжают в течение 30-40 мин. Добавляют затравочные кристаллы (50 мг) соединения 7. Смесь перемешивают в течение 5 ч, после чего осажденное твердое вещество отфильтровывают. Твердое вещество промывают толуолом (150 мл) и сушат под вакуумом в течение нескольких часов с получением 7 (25,6 г, выход 85%) в виде почти белого порошка. Твердое вещество анализируют ¹H ЯМР и ³¹P ЯМР спектроскопией.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,20 (с, 1H), 6,91 (с, 2H), 4,20 (т, 2H), 3,81 (т, 2H), 3,45 (д, 2H), 2,73 (м, 2H), 1,51 (м, 2H), 1,26 (септет, 2H), 0,87 (т, 3H).

Обнаружено, что спектры согласуются со структурой 7.

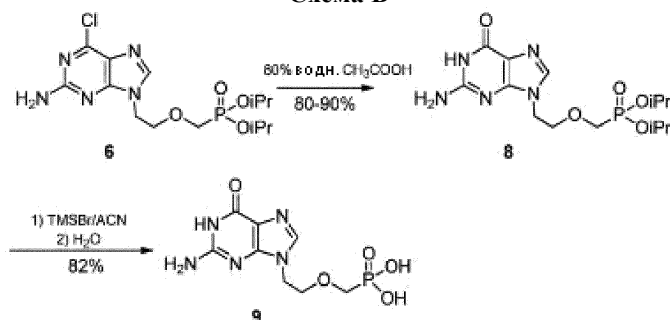
Схема А



Пример 2. 9-[(2-Фосфонометокси)этил]гуанин (ФМЭГ, 9).

Соединение 9 получают путем кислотного гидролиза 6, как проиллюстрировано на схеме В. Соединение 6 (4,95 г, 12,6 ммоль) растворяют в 80% водн. CH₃COOH. Смесь перемешивают и кипятят с обратным холодильником на протяжении 3 ч. Далее смесь охлаждают. Растворитель выпаривают под вакуумом с получением неочищенного 8 в виде почти белого порошка, который сушат в вакуумной печи при 45°C. Соединение 8 растворяют в CH₃CN (30 мл), обрабатывают бромтриметилсиланом (11,6 г, 76 ммоль) и перемешивают в течение ночи. Смесь выпаривают под вакуумом. Воду/измельченный лед (50 мл) добавляют к остатку. Суспензию перемешивают в течение 1 ч и осадок отделяют фильтрацией с получением 9 (ФМЭГ, 3,1 г, выход 85%). Дополнительные подробности получения ФМЭГ описаны в Holy, A. et al. J. Med. Chem. (1999) 42(12): 2064-2086.

Схема В



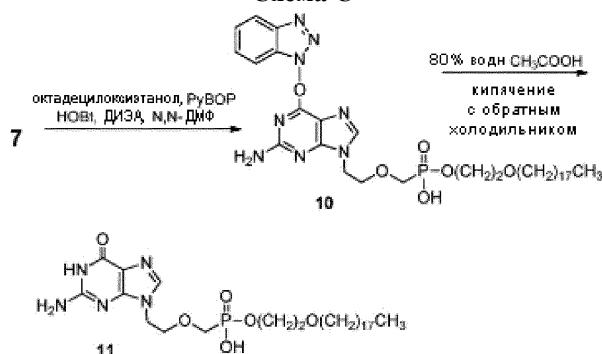
Пример 3. Октадецилоксиэтил-ФМЭГ (ОДЭ-ФМЭГ, 11).

Способ А. Соединение 11 получают этерификацией 7 в соответствии со схемой С. Колбу емкостью 1 л оборудуют магнитной мешалкой, и далее добавляют соединение 7 (21,7 г, 44 ммоль), 2-октадецилоксиэтанол (ОДЭ-ОН, 14,2 г, 45 ммоль) и безводный N,N-ДМФ (300 мл). Смесь перемешивают, (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат (РУБОР®, 35 г, 67,5 ммоль) делят на пять равных порций (по 7 г каждая), и затем добавляют каждую порцию с промежутками времени 30 мин. По окончании добавления РУБОР®, добавляют диизопропилэтиламин (ДИЭА, 5,8 г, 45 ммоль) и 1-гидроксibenзотриазол (НОВt, 3,0 г, 22,5 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 22-25°C, контролируя протекание реакции с помощью ТСХ (70:30:3:3 CHCl₃:MeOH:конц. NH₄OH:H₂O) на пластинке с силикагелем (Analtech, UNIPLATES™ Силикагель G, 250 мкм). После завершения реакции (16-20 ч), реакционную смесь медленно выливают при перемешивании в кислую смесь, состоящую из конц. HCl (10 мл), воды (750 мл) и измельченного льда (750 мл). Перемешивание продолжают еще на протяжении 10 мин. Осадок твердого вещества отделяют фильтрацией, промывают холодной водой (2×100 мл) и сушат под вакуумом с получением неочищенного 10 (32,7 г). Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя продукт CH₂Cl₂:MeOH 90:10, с получением 10 (9,5 г, выход 30,7%).

Реакционную колбу емкостью 1 л оборудуют магнитной мешалкой и холодильником. Добавляют соединение 10 (9,5 г, 13,5 ммоль), уксусную кислоту (240 мл) и воду (60 мл). Полученную смесь перемешивают и нагревают до кипения с обратным холодильником. Протекание реакции контролируют с помощью ТСХ (70:30:3:3 CHCl₃:MeOH:конц. NH₄OH:H₂O) на пластинке с силикагелем (Analtech, UNIPLATES™ Силикагель G, 250 мкм) с применением УФ-лампы и карбонизации. После завершения реакции (3,5 ч), реакционную смесь охлаждают до 5°C, перемешивают в течение 2 ч и фильтруют. Продукт сушат под вакуумом с получением 11 (7,5 г). Неочищенный продукт перекристаллизируют из изопропанола: воды 80: 20. После обработки обесцвечивающим углем, фильтрату позволяют остыть до комнатной температуры (КТ), а затем на ледяной бане. Осадок твердого вещества отфильтровывают и сушат под вакуумом с получением 11 (6,2 г, 78%) в виде почти белого порошка.

Способ В. Октадецилоксиэтил-9-[2-(фосфонометокси)этил]гуанин (ОДЭ-ФМЭГ) получают в соответствии со способом, описанным в Valiaeva, N. et al.; Antiviral Research (2006) 72: 10-19.

Схема С



Пример 4. Бензил ФМЭГ (Вн-ФМЭГ, 13).

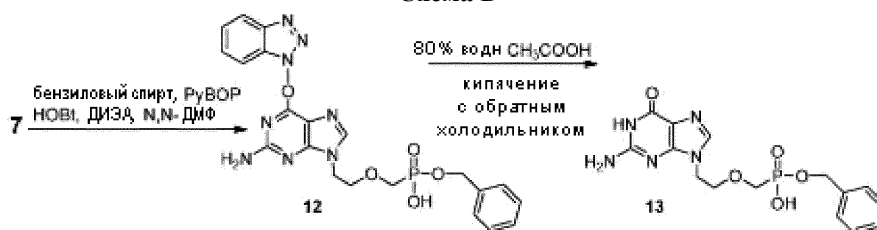
Соединение 13 получают этерификацией 7 бензиловым спиртом в соответствии со схемой D. Колбу емкостью 100 мл оборудуют магнитной мешалкой, затем добавляют соединение 7 (2,0 г, 4 ммоль), бензиловый спирт (860 мг, 8 ммоль) и безводный N,N-ДМФ (30 мл). Смесь перемешивают. (Бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат (РУБОР®, 3,2 г, 6 ммоль) делят на пять равных порций (по 640 мг каждая), и затем добавляют каждую порцию с промежутками времени 30 мин. По окончании добавления РУБОР®, добавляют диизопропилэтиламин (ДИЭА, 516 мг, 4 ммоль) и 1-гидроксibenзотриазол (НОВt, 270 мг, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 22-25°C, и прогресс реакции контролируют с помощью ТСХ (70:30:3:3 CHCl₃:MeOH:конц. NH₄OH:H₂O) на пластинке с

силикагелем (Analtech, UNIPLATES™ Силикагель G, 250 мкм). После того, как реакция считается завершенной (16-20 ч), реакционную смесь упаривают под вакуумом. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя продукт $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 55:45 с получением 12 (840 мг).

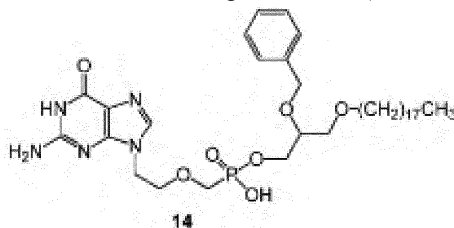
Реакционную колбу емкостью 100 мл оборудуют магнитной мешалкой и холодильником. Добавляют соединение 12 (840 мг), уксусную кислоту (24 мл) и воду (6 мл). Полученную смесь перемешивают и нагревают до кипения с обратным холодильником. Протекание реакции контролируют с помощью ТСХ (70:30:3:3 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{конц. NH}_4\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$) на пластинке с силикагелем (Analtech, UNIPLATES™ Силикагель G, 250 мкм) с применением УФ-лампы и карбонизации. После завершения реакции (3 ч) реакционную смесь упаривают под вакуумом. Продукт сушат под вакуумом с получением 13 (7,5 г). Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя продукт $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 50:50 с получением очищенного 13 (620 мг) в виде почти белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 +метанол) δ 7,87 (с, 1H), 7,20-7,36 (м, 5H), 4,92 (д, $J=7,33$ Гц, 2H), 4,17 (ш с, 2H), 3,78 (ш с, 2H), 3,66 (д, $J=8,07$ Гц, 2H).

Схема D



Пример 5. 1-О-Октадецил-2-О-бензил-sn-глицерил-ФМЭГ (ОДБГ-ФМЭГ, 14)

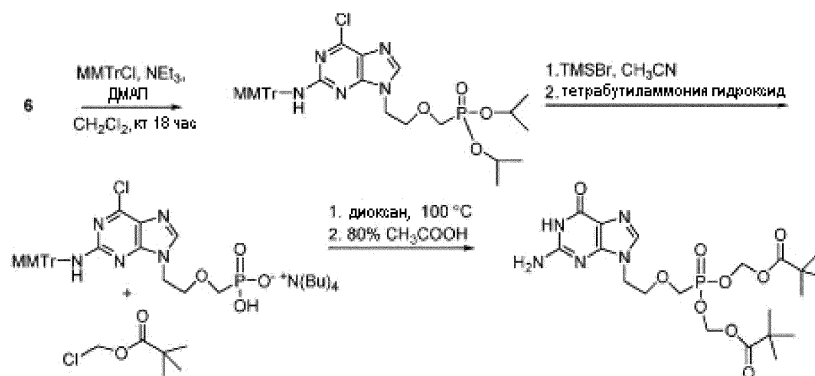


ОДБГ-ФМЭГ получают этерификацией 7 1-О-октадецил-2-О-бензил-sn-глицерином (ОДБГ-ОН). Колбу емкостью 500 мл оборудуют магнитной мешалкой, затем добавляют соединение 7 (9,0 г, 18,25 ммоль), ОДБГ-ОН (20,7 ммоль) и безводный N,N-ДМФ (200 мл). Смесь перемешивают, (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат (PYBOP®, 15,6 г, 30 ммоль) делят на 3 равные порции (по 5,2 г каждая), и затем добавляют каждую порцию с промежутками времени 30 мин. По окончании добавления PYBOP®, добавляют диизопропилэтиламин (ДИЭА, 2,6 г, 20 ммоль) и 1-гидроксибензотриазол (HOBT, 1,2 г, 9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 22-25°C, и протекание реакции контролируют с помощью ТСХ (70:30:3:3 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{конц. NH}_4\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$) на пластинке с силикагелем (Analtech, UNIPLATES™ Силикагель G, 250 мкм). После того, как реакция считается завершенной (16-20 ч), реакционную смесь упаривают под вакуумом. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя продукт $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}$ 80:20, с получением этерифицированного промежуточного соединения (7,5 г, выход 50%). Реакционную колбу емкостью 500 мл оборудуют магнитной мешалкой и холодильником. Добавляют этерифицированное промежуточное соединение с предыдущей стадии (7,5 г), уксусную кислоту (80 мл) и воду (20 мл). Полученную смесь перемешивают и нагревают до кипения с обратным холодильником. Протекание реакции контролируют с помощью ТСХ (70:30:3:3 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{конц. NH}_4\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$) на пластинке с силикагелем (Analtech, UNIPLATES™ Силикагель G, 250 мкм) с применением УФ-лампы и карбонизации. После завершения реакции (3 ч), реакционную смесь упаривают под вакуумом. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя продукт $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 80:20, с получением 14 (5,2 г, выход 81%) в виде почти белого порошка.

Пример 6. Ацилксиалкиловый эфир 9-[2-(фосфонометокси)этил]гуанина.

Ацилксиалкиловые эфиры ФМЭГ получают с применением способов, подобных описанным в Sgrivasta, et al. Bioorg. Chem. (1984) 12: 118-129 и Starrett et al. J. Med. Chem. (1994) 37 1857-1864. Типичный подход к синтезу проиллюстрирован на схеме E.

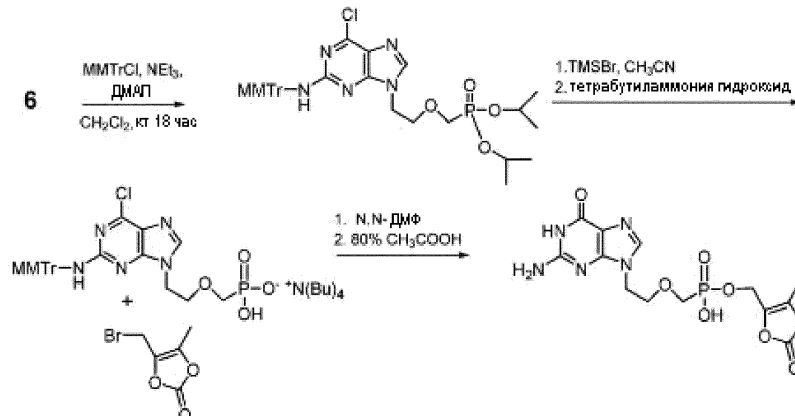
Схема Е



Пример 7. (5-Метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метилловый эфир 9-[2-(фосфонометокси)-этил]гуанина.

9-[2-(Фосфонометокси)этил]гуанин (ФМЭГ) нейтрализуют 1 М метанольным раствором тетрабутиламмония бромида в MeOH. Раствор упаривают и перегоняют с EtOH и толуолом. Остаток растворяют в безводном ДМФ и обрабатывают (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метилбромидом при КТ на протяжении 4 дней в соответствии с методикой получения соответствующих пролекарств адефовира (см. Tichy et al., Bioorg. & Med. Chem. (2011) 19(11): 3527-3539).

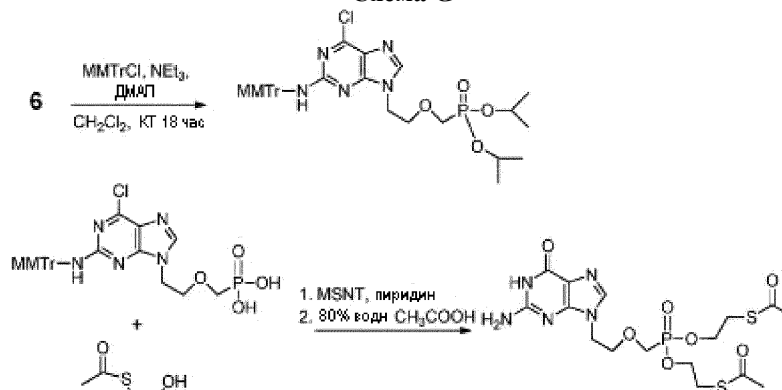
Схема F



Пример 8. S-ацилтиоэтильные эфиры (SATE) ФМЭГ.

Общая методика синтеза (S-ацилтиоэтил)эфиров (SATE) ФМЭГ проиллюстрирована на схеме G. Методики аналогичны описанным для получения SATE эфиров адефовира в Benzaria, S. et al., J. Med. Chem. (1996) 39(25): 4958-4965.

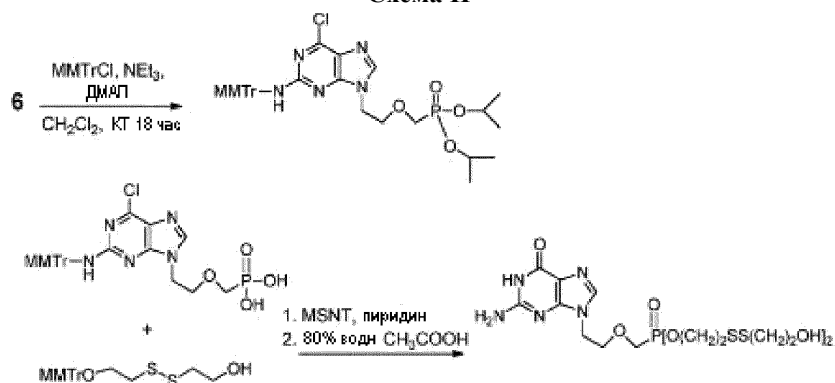
Схема G



Пример 9. бис-[S-2-Гидроксиэтилсульфидил]-2-тиоэтил]эфиры ФМЭГ.

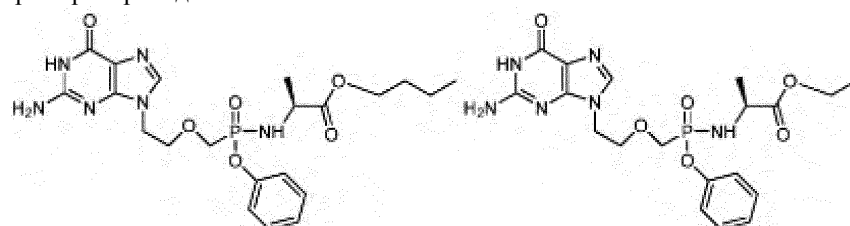
бис-[S-2-Гидроксиэтилсульфидил]-2-тиоэтил]эфиры ФМЭГ (схема H) получают по методикам, сходным с предложенными в Puech, F. et al. Antiviral Research (1993) 22: 155-174.

Схема Н

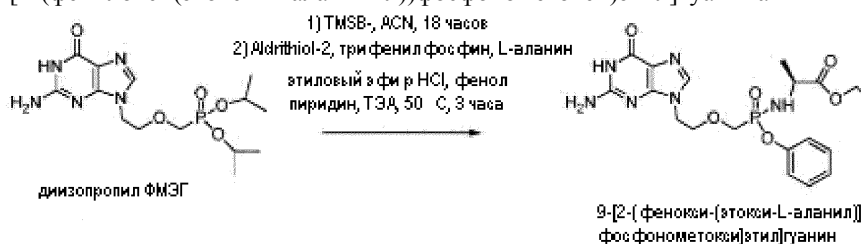


Пример 10. Арилфосфоноамидатные пролекарства ФМЭГ.

Арилфосфоноамидатные пролекарства ФМЭГ получают по методикам, сходным с предложенными в US 8088754. Примеры приведены ниже.



Синтез 9-[2-(фенилокси(этокси-L-аланил))фосфонометокси]этилгуанина



К раствору диизопропил-ФМЭГ (1,0 г, 3 ммоль) в сухом ацетонитриле (30 мл) добавляют бромтриметилсилан (2,3 г, 15 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Далее растворители удаляют под вакуумом.

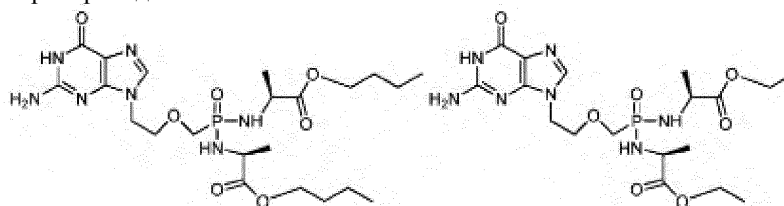
Остаток растворяют в безводном Et_3N (6 мл) и добавляют пиридин (25 мл), L-аланинэтиловый эфир HCl (0,69 г, 4,5 ммоль) и фенол (0,42 г, 4,5 ммоль). Раствор Aldrithiol-2 (4,0 г, 18 ммоль экв) и Ph_3P (4,7 г, 18 ммоль) в безводном пиридине (30 мл) добавляют к реакционной смеси. Полученную смесь нагревают до 50°C и перемешивают в течение 3 ч. После охлаждения растворитель удаляют при сниженном давлении, и остаток адсорбируют на силикагеле. Продукт выделяют в виде смеси диастереоизомеров флеш-хроматографией на силикагеле, элюируя 0-5% MeOH в дихлорметане (410 мг, 29%).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,65 (с, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,35-7,30 (м, 4H), 7,17-7,11 (м, 6H), 6,52 (с, 4H), 5,71 (т, 4H), 5,64 (т, 4H), 4,15-4,11 (м, 2H), 4,03-3,99 (м, 2H), 3,91-3,81 (м, 4H), 3,36 (с, 2H), 3,07 (к, 2H), 1,20 (д, 3H), 1,15 (д, 3H), 1,13 (т, 6H).

МС (ПЭР) 465,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 487,19 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 509,17 $[\text{M}+\text{H}+2\text{Na}]^+$.

Пример 11. бис-(Фосфоноамидат) пролекарства ФМЭГ.

бис-(Фосфоноамидат) пролекарства ФМЭГ получают по методикам, сходным с предложенными в U.S. 8088754. Примеры приведены ниже.

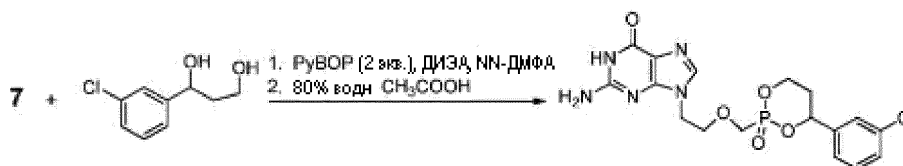


Соединение 9-[2-(бис-(этилокси-L-аланинил)фосфонометокси)этил]гуанин, проиллюстрированное выше, получают, как описано в Lanza, P. et al. European Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 46: 3748-3754.

Пример 12. Циклические 1-арил-1,3-пропаниловые эфиры ФМЭГ.

Циклические 1-арил-1,3-пропаниловые эфиры ФМЭГ получают по методикам, сходным с предложенными в Reddy, et al., J. Med. Chem. (2008) 51: 666-676. Общая методика получения циклических 1-арил-1,3-пропаниловых эфиров ФМЭГ проиллюстрирована на схеме I.

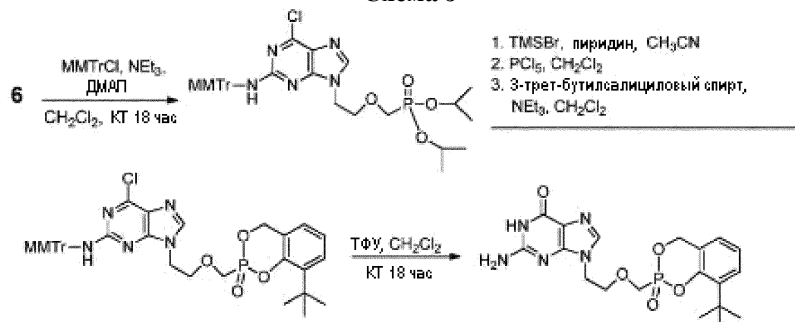
Схема I



Пример 13. Циклозальные эфиры ФМЭГ.

Циклозальные эфиры ФМЭГ получают по методикам, сходным с предложенными в Meier, C. et al, J. Med. Chem. (2005) 48: 8079-8086. Общая методика получения циклозальных эфиров ФМЭГ проиллюстрирована на схеме J.

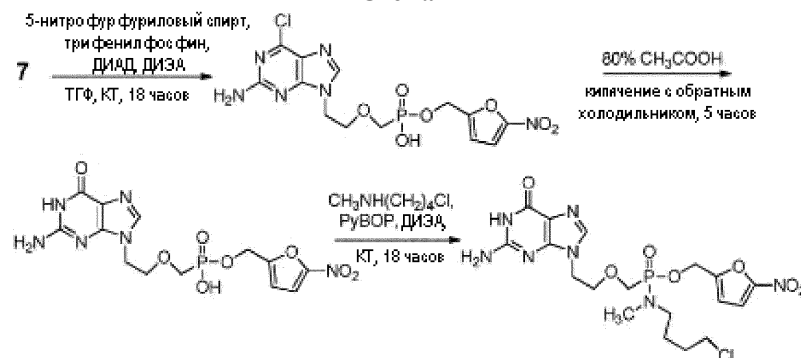
Схема J



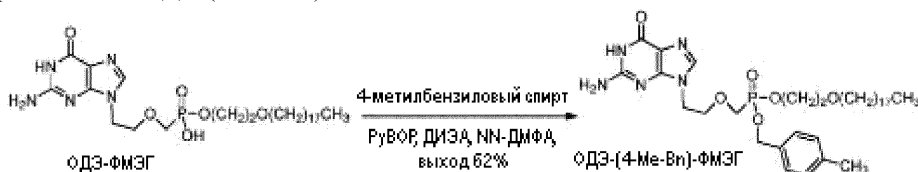
Пример 14. Нитрофуранилметилловые пролекарства ФМЭГ.

Нитрофуранилметилфосфоамидатные производные ФМЭГ синтезируют последовательной этерификацией соединения 7 5-нитрофуруриловым спиртом и N-метил-N-4-хлорбутиламино, как проиллюстрировано на схеме K. Как было показано (Tobias, S. C. et al., Mol. Pharmaceutics (2004) 1: 112-116), нитрофуранилметильная группа легко захватывается клетками, затем отщепляется внутри клетки редуктазным ферментом, что, в свою очередь, приводит к образованию промежуточного соединения хлорбутилфосфоамидата. При циклизации промежуточного соединения путем нуклеофильной атаки атома азота образуется N-фосфонотриалкиламмониевая молекула, которая после гидролиза может давать демаскированный фосфонат ФМЭГ.

Схема K



Пример 15. Синтез ОДЭ-(4-Ме-Bn)-ФМЭГ



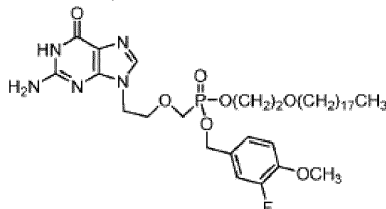
Навески ОДЭ-ФМЭГ (150 мг, 0,26 ммоль), 4-метилбензилового спирта (70 мг, 0,52 ммоль) и (1Н-бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторида (PyBOP, 200 мг, 0,4 ммоль) помещают в сухую круглодонную колбу емкостью 100 мл. Затем добавляют безводный N,N-диметилформамид (5 мл) и диизопропилэтиламин (0,1 мл, 0,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Далее смесь упаривают под вакуумом с получением масла. Остаток адсорбируют на силикагеле, и продукт выделяют колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: от 0 до 10% MeOH

в дихлорметане) с получением ОДЭ-(4-Ме-Bn)-ФМЭГ в виде практически белого, воскообразного твердого вещества (60 мг, выход 33%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 +метанол- d_4) δ 7,64 (с, 1H), 7,22-7,28 (м, 2H), 7,15-7,20 (м, 2H), 5,04 (дд, $J=8,80$, 2,20 Гц, 2H), 4,19 (т, $J=4,95$ Гц, 2H), 4,12 (м, 2H), 3,82-3,87 (м, 2H), 3,55-3,59 (м, 2H), 3,43 (т, $J=6,60$ Гц, 2H), 3,35 (дт, $J=3,30$, 1,65 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,49-1,60 (м, 2H), 1,16-1,37 (м, 30H), 0,86 (т, $J=7$ Гц, 3H).

МС (ИЭР): 690,67 (M+H)⁺, 712,53 (M+Na)⁺, 734,51 (M+2Na-H)⁺.

Пример 16. Синтез ОДЭ-(3-F-4-ОМе-Bn)-ФМЭГ

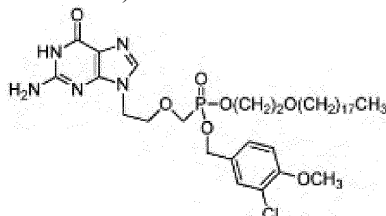


ОДЭ-(3-F-4-ОМе-Bn)-ФМЭГ получают по способу из примера 4, с применением 3-фтор-4-метоксибензилового спирта. Продукт получают в виде воскообразного твердого вещества (100 мг, 52%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 + метанол- d_4) δ 7,65 (с, 1H), 7,06-7,17 (м, 2H), 6,96-7,05 (м, 1H), 5,00 (дд, $J=8,80$, 1,83 Гц, 2H), 4,21 (т, $J=5,13$ Гц, 2H), 4,14 (м, 2H), 3,81-3,93 (м, 2H), 3,59 (дд, $J=4,95$, 3,85 Гц, 2H), 3,45 (т, $J=6,78$ Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 1,49-1,60 (м, 2H), 1,07-1,45 (м, 30H), 0,86 (т, $J=7$ Гц, 3H).

МС (ПЭР): 724,56 (M+H)⁺, 746,49 (M+Na)⁺.

Пример 17. Синтез ОДЭ-(3-Cl-4-ОМе-Bn)-ФМЭГ

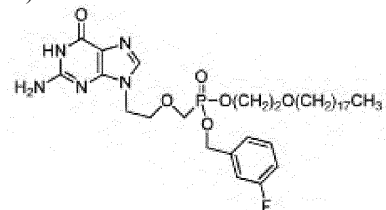


ОДЭ-(3-Cl-4-ОМе-Bn)-ФМЭГ получают по способу из примера 4, с применением 3-хлор-4-метоксибензилового спирта. Продукт получают в виде воскообразного твердого вещества (90 мг, 46%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 +метанол- d_4) δ пропормилле 7,66 (с, 1H), 7,64-7,68 (м, 1H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,40 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 4,95-5,05 (м, 2H), 4,21 (т, $J=5,13$ Гц, 2H), 4,11-4,17 (м, 2H), 3,87-3,91 (м, 2H), 3,84-3,89 (м, 2H), 3,58 (дд, $J=4,95$, 3,85 Гц, 2H), 3,44 (т, $J=6,60$ Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 1,51-1,59 (м, 2H), 1,06-1,45 (м, 30H), 0,89 (т, $J=7$ Гц, 3H).

МС (ПЭР): 740,52 (M+H)⁺, 762,47 (M+Na)⁺.

Пример 18. Синтез ОДЭ-(3-F-Bn)-ФМЭГ

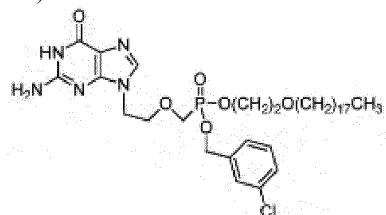


ОДЭ-(3-F-Bn)-ФМЭГ получают по способу из примера 4, с применением 3-фторбензилового спирта. Продукт получают в виде практически белого твердого вещества (80 мг, 44%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 + метанол- d_4) δ 7,64 (с, 1H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,33-7,40 (м, 1H), 6,97-7,19 (м, 2H), 5,03-5,16 (м, 2H), 4,11-4,25 (м, 4H), 3,84-3,95 (м, 2H), 3,55-3,65 (м, 2H), 3,41-3,49 (м, 4H), 3,35 (с, 3H), 1,49-1,61 (м, 2H), 1,07-1,39 (м, 30H), 0,88 (т, $J=7$ Гц, 3H).

МС (ИЭР): 694. 45 (M+H)⁺, 716. 44 (M+Na)⁺, 738. 44 (M+2Na-H)⁺.

Пример 19. Синтез ОДЭ-(3-Cl-Bn)-ФМЭГ



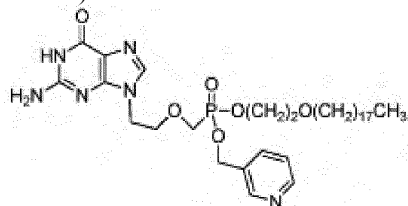
ОДЭ-(3-Cl-Bn)-ФМЭГ получают по способу из примера 4, с применением 3-хлорбензилового спирта. Продукт получают в виде практически белого твердого вещества (80 мг, 42%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 +метанол- d_4) δ 7,63 (с, 1H), 7,45 (т, $J=6,42$ Гц, 1H), 7,23-7,41 (м, 3H), 5,06

(д, J=8,80 Гц, 2H), 4,17-4,21 (м, 4H), 3,80-3,94 (м, 4H), 3,59 (д, J=4,77 Гц, 2H), 3,44 (т, J=6,78 Гц, 2H), 3,36 (с, 4H), 1,50-1,56 (м, 2H), 1,11-1,24 (м, 30H), 0,88 (т, J=6,78 Гц, 3H).

MC (ИЭР) [M+H]⁺ 710,46, [M+Na]⁺ 732,43.

Пример 20. Синтез ОДЭ-(3-пиколил)-ФМЭГ



ОДЭ-(3-пиколил)-ФМЭГ получают по способу из примера 4, с применением 3-пиридинметанола. Продукт получают в виде практически белого твердого вещества (110 мг, 40%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃+метанол-d₄) δ 7,60 (с, 1H), 7,40-7,42 (м, 1H), 7,23-7,31 (м, 3H), 5,16 (д, J=8,80 Гц, 2H), 4,15-4,20 (м, 4H), 3,86-3,95 (м, 4H), 3,56-3,60 (м, 2H), 3,41-3,49 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 1,50-1,56 (м, 2H), 1,11-1,24 (м, 30H), 0,88 (т, J=6,78 Гц, 3H).

MC (ИЭ): 677,46 (M+H)⁺, 699,47 (M+Na)⁺, 721,41 (M+2 Na-H)⁺.

Пример 21. Анализы ВПЧ низкого риска и высокого риска.

Плазмидой, содержащей источник ВПЧ низкого риска или высокого риска, сотрансфицируют клетки НЕК-293 с гомологичными векторами экспрессии белка Е1 и Е2. Через 4 ч после трансфекции клетки обрабатывают разведениями исследуемого соединения, и затем инкубируют в течение 48 ч. Репликацию плазмиды с источником ВПЧ обнаруживают после расщепления DpnI и экзонуклеазой III с целью удаления нереплицированных трансфицированных плазмид. Оставшуюся реплицированную ДНК количественно определяют с помощью количественной ПЛР в реальном времени (кПЛР). В параллельном эксперименте цитотоксичность для неинфицированных клеток определяют по исключению трипанового голубого или с помощью CELLTITER-GLO®, чтобы определить концентрацию, которая уменьшает количество видимых клеток на 50% (CC50). Значения CC50 определяют по исключению трипанового голубого или с помощью CELLTITER-GLO®, и вычисляют индекс селективности (Индекс селективности = CC50/EC50). Тестируемый ВПЧ низкого риска представляет собой ВПЧ-11, и тестируемый ВПЧ высокого риска представляет собой ВПЧ-16 и ВПЧ-18. Результаты приведены в табл. А и В ниже. Как проиллюстрировано в табл. А, соединения формулы (I) являются активными против ВПЧ низкого риска и высокого риска.

Таблица А

Соединение	Низкого риска	Высокого риска
ФМЭГ	С	С
ОДЭ-ФМЭГ	А	А
ОДБГ-ФМЭГ	В	В

"А" указывает на $EC_{50} < 0,3$ мкМ, "В" указывает на $EC_{50} \geq 0,3$ мкМ и $< 3,0$ мкМ и "С" указывает на $EC_{50} \geq 3,0$ мкМ и < 30 мкМ. Для всех исследуемых соединений индексы селективности составляли > 10 .

Результаты приведены в табл. В. Как проиллюстрировано в табл. В, соединения формулы (I) активны против ВПЧ низкого риска и высокого риска.

Таблица В

Противовирусная активность против ВПЧ-11 в клетках НЕК-293

Соединение	EC ₅₀ (мкМ)	EC ₉₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	SI ₅₀
ОДЭ-(4-Ме-Вн)-ФМЭГ	0,93 ± 0,91	7,0 ± 3,45	23,80 ± 19,52	26
ОДЭ-(3-F-4-ОМе-Вн)-ФМЭГ	0,18 ± 0,04	0,99 ± 0,13	14,25 ± 9,48	79
ОДЭ-(3-Cl-4-ОМе-Вн)-ФМЭГ	0,68 ± 0,62	1,34 ± 0,78	8,31 ± 1,83	12
ОДЭ-(3-F-Вн)-ФМЭГ	0,26 ± 0	1,59 ± 0,57	1,74 ± 0,03	7
ФМЭГ бисамидат Пример 11	5,04 ± 7,01	> 100 ± 0	> 100 ± 0	> 20
ФМЭГ феноксиамидат Пример 10	7,56 ± 0,63	> 100 ± 0	> 100 ± 0	> 13
ОДЭ-(3-Cl-Вн)-ФМЭГ	0,22 ± 0,19	>0,4 ± 0	1,11 ± 0,27	5
Цидофовир	41,71 ± 12	> 300 ± 0	> 300 ± 0	> 7

Пример 22. Анализ цитотоксичности.

Анализ цитотоксичности в клетках НЕК-293. Анализ цитотоксичности выполняют параллельно с каждым анализом противовирусной активности, с применением такой же клеточной линии и сред, чтобы обеспечить одинаковый контакт с соединением. Для исследований противовирусных свойств в отношении ВПЧ11 в клетках НЕК-293, трансфицированные клетки высевают на планшеты в двух экземплярах. Через 2 ч контакта готовят разведения соединения на планшете для определения противовирусной активности и двух экземпляров планшеты для определения цитотоксичности. Через 48 ч после добавления соединения, CELLTITER-GLO® (Promega) добавляют в каждую лунку, и люминесценцию определяют на люминометре. Концентрации соединений, достаточные для снижения жизнеспособности клеток на 50%, вычисляют на основе экспериментальных данных (значения CC_{50}).

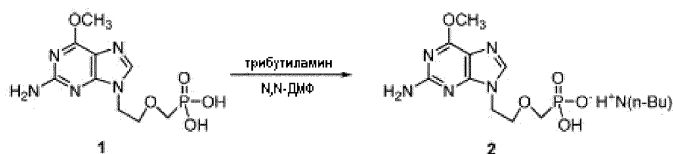
Анализ цитотоксичности в клетках первичных фибробластов крайней плоти человека. Цитотоксичность дополнительно оценивали в клетках фибробластов крайней плоти человека (КПЧ), поскольку они являются высокочувствительным индикатором токсичности, в стандартном анализе с воздействием соединения на протяжении 7 дней. Общим количеством 4000 клеток/лунку засевают 384-луночные планшеты в питательной среде для клеток, содержащей 2% фетальной бычьей сыворотки и антибиотики. После инкубации на протяжении 24 ч, готовят 5-кратные разведения соединения в двух экземплярах ячеек, непосредственно на планшетах, содержащих монослой клеток КПЧ. Через 7 дней после добавления соединения, реагент CellTiter-Glo добавляют в каждую лунку, и полученную люминесценцию измеряют на люминометре для оценки количества живых клеток в каждой лунке. Затем данные используют для вычисления значений CC_{50} . Данные раскрыты в табл. 2 ниже.

Таблица 2

Результаты изучения цитотоксичности (CellTiter-Glo) (CC_{50} , мкМ)

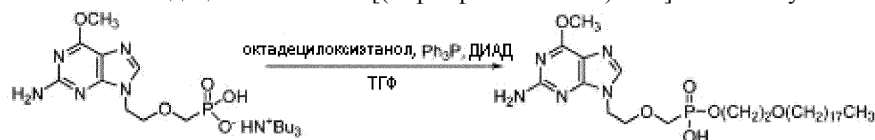
Соединение	НЕК 293 (инкубация 2 дня)	КПЧ (инкубация 7 дней)
ОДЭ-(4-Ме-Вн)-ФМЭГ	32,01 ± 8,14	6,02 ± 3,79
ОДЭ-(3-F-4-ОМе-Вн)-ФМЭГ	13,08 ± 5,17	1,72 ± 0,66
ОДЭ-(3-Cl-4-ОМе-Вн)-ФМЭГ	8,87 ± 1,20	2,27 ± 0,51
ОДЭ-(3-F-Вн)-ФМЭГ	2,16 ± 0,36	6,88 ± 4,92
ФМЭГ бисамидат	> 100 ± 0	>100 ± 0
Пример 11		
ФМЭГ феноксиамидат	> 100 ± 0	70,93 ± 4,07
Пример 10		
ОДЭ-(3-Cl-Вн)-ФМЭГ	1,0 ± 0,16	4,65 ± 1,73
Цидофовир	>300 ± 0	>300 ± 0

Пример 23. Синтез 9-[(2-фосфометокси)этил]-2-амино-6-метоксипурина, соли трибутиламина, 1, альтернативное название: ((2-(2-амино-6-метокси-9Н-пурин-9-ил)этокси)метил)фосфоновая кислота, соль трибутиламина



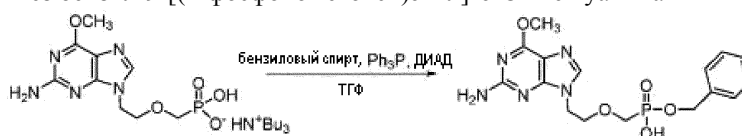
На схеме выше предложена схема химического синтеза с получением 9-[(2-фосфометокси)этил]-2-амино-6-метоксипурина, соли трибутиламина.

Пример 24. Синтез октадецилоксиэтил-9-[(2-фосфометокси)этил]-6-О-Ме-гуанина



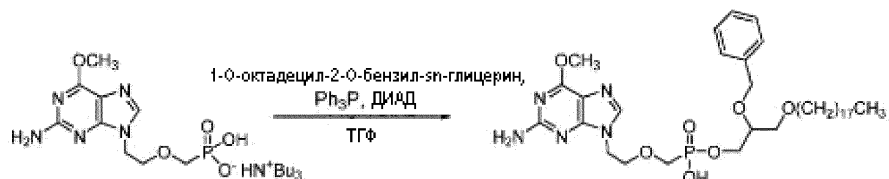
На схеме выше предложена схема химического синтеза с получением 9-[(2-фосфометокси)этил]-6-О-Ме-гуанина.

Пример 25. Синтез бензил-9-[(2-фосфометокси)этил]-6-О-Ме-гуанина



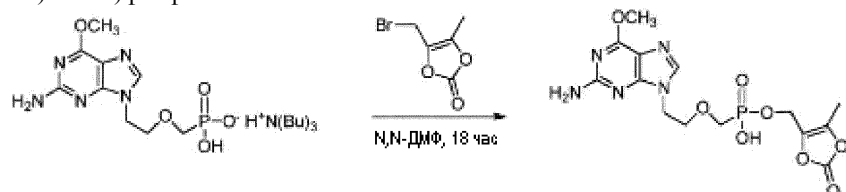
На схеме выше предложена схема химического синтеза с получением бензил-9-[(2-фосфометокси)этил]-6-О-Ме-гуанина.

Пример 26. Синтез 1-О-октадецил-2-О-бензил-sn-глицерил-9-[(2-фосфоно-метокси)этил]-6-О-Ме-гуанина



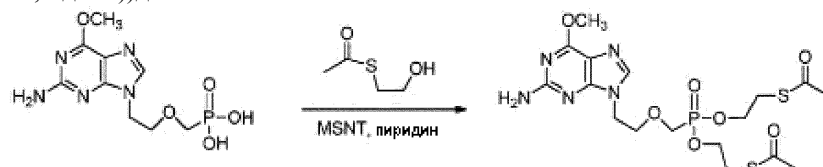
На схеме выше предложена схема химического синтеза с получением 1-О-октадецил-2-О-бензил-sn-глицерил-9-[(2-фосфоно-метокси)этил]-6-О-Ме-гуанина.

Пример 27. Синтез (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил водород ((2-(2-амино-6-метокси-9Н-пурин-9-ил)этокси)метил)фосфоната.



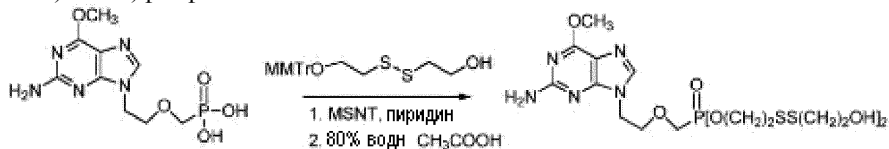
На схеме выше предложена схема химического синтеза с получением (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил водород ((2-(2-амино-6-метокси-9Н-пурин-9-ил)этокси)метил)фосфоната.

Пример 28. Синтез S,S'-((((2-(2-амино-6-метокси-9Н-пурин-9-ил)этокси)метил)фосфорил)-бис-(окси))-бис-(этан-2,1-диил)диэтанттиоата



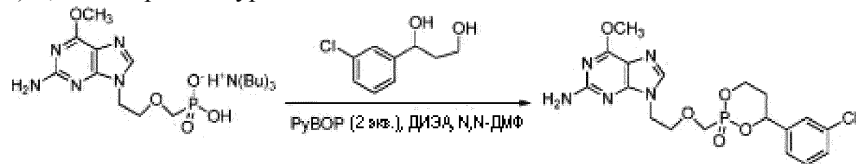
На схеме выше предложена схема химического синтеза с получением S,S'-((((2-(2-амино-6-метокси-9Н-пурин-9-ил)этокси)метил)фосфорил)-бис-(окси))-бис-(этан-2,1-диил)диэтанттиоата.

Пример 29. Синтез бис-(2-((2-гидроксиэтил)сульфинотионил)этил)-((2-(2-амино-6-метокси-9Н-пурин-9-ил)этокси)метил)фосфоната



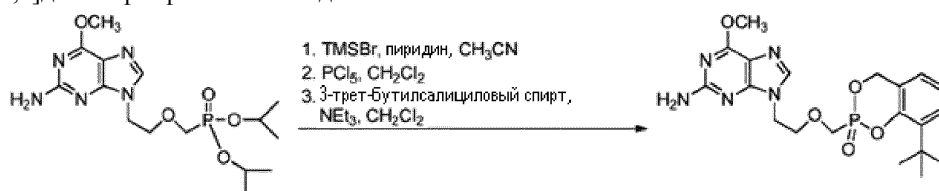
На схеме выше предложена схема химического синтеза с получением бис-(2-((2-гидроксиэтил)сульфинотионил)этил)-((2-(2-амино-6-метокси-9Н-пурин-9-ил)этокси)метил)фосфоната.

Пример 30. Синтез 2-амино-9-(2-((4-(3-хлорфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)метокси)этил)-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-она



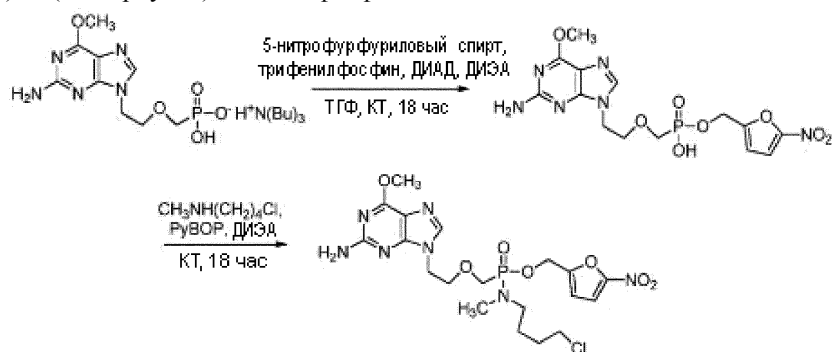
На схеме выше предложена схема химического синтеза с получением 2-амино-9-(2-((4-(3-хлорфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)метокси)этил)-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-она.

Пример 31. Синтез 2-((2-(2-амино-6-гидрокси-9Н-пурин-9-ил)этокси)метил)-8-(трет-бутил)-4Н-бензо[d][1,3,2]диоксафосфинин-2-оксида



На схеме выше предложена схема химического синтеза с получением 2-((2-(2-амино-6-гидрокси-9Н-пурин-9-ил)этокси)метил)-8-(трет-бутил)-4Н-бензо[d][1,3,2]диоксафосфинин-2-оксида.

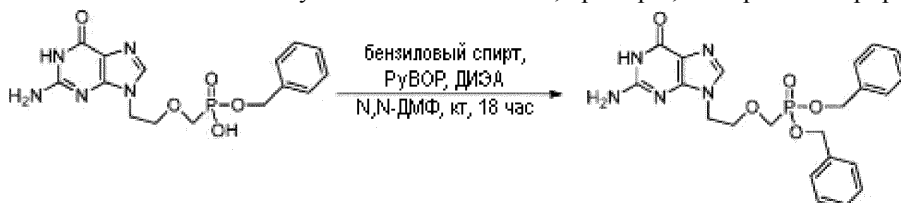
Пример 32. Синтез (5-нитрофуран-2-ил)метил-Р-((2-(2-амино-6-метокси-9Н-пурин-9-ил)этокси)метил)-N-(4-хлорбутил)-N-метилфосфоамидата



На схеме выше предложена схема химического синтеза с получением (5-нитрофуран-2-ил)метил-Р-((2-(2-амино-6-метокси-9Н-пурин-9-ил)этокси)метил)-N-(4-хлорбутил)-N-метилфосфоамидата.

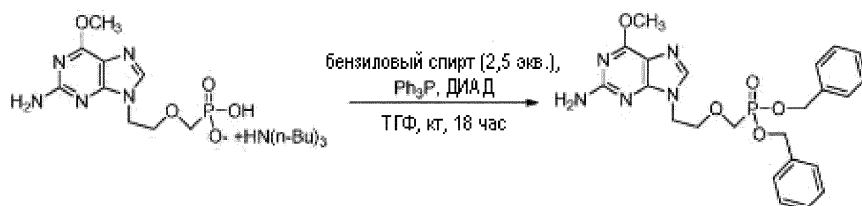
Пример 33. Синтез дибензил-ФМЭГ.

Дибензил-ФМЭГ может быть получен из бензил-ФМЭГ, пример 4, как проиллюстрировано ниже.



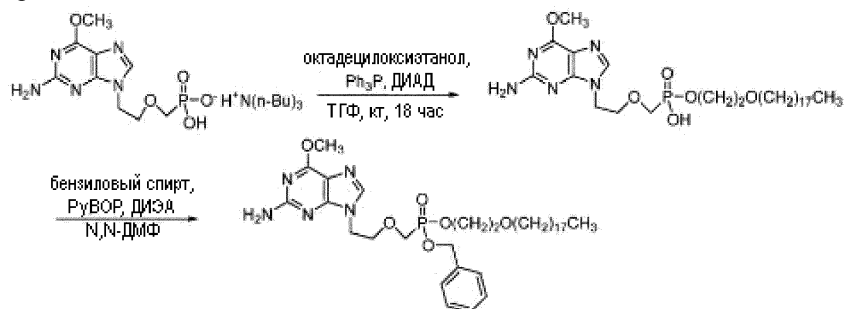
Пример 34. Синтез дибензил-9-[(2-фосфонометоксил)этил]-6-ОМе-гуанина.

Дибензил-9-[(2-фосфонометоксил)этил]-6-ОМе-гуанин может быть получен из 9-[(2-фосфонометокси)этил]-2-амино-6-метоксипурина, соли трибутиламина (пример 23).



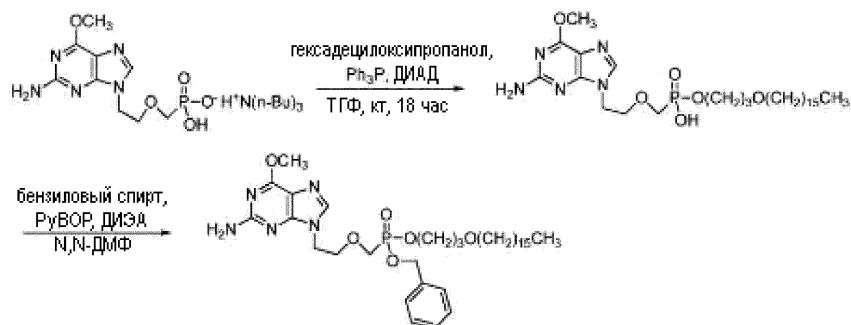
Пример 35. Синтез октадецилоксиэтил-бензил-9-[(2-фосфонометоксил)этил]-6-ОМе-гуанина.

Соединение октадецилоксиэтил-бензил-9-[(2-фосфонометоксил)этил]-6-ОМе-гуанин может быть получено из 9-[(2-фосфонометокси)этил]-2-амино-6-метоксипурина, соли трибутиламина (пример 23), как проиллюстрировано ниже.



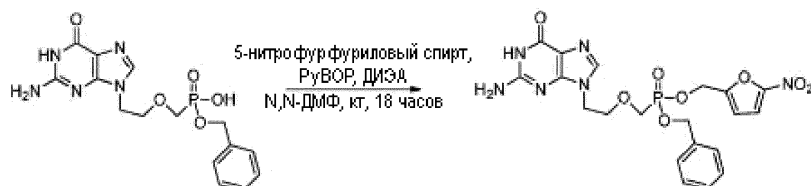
Пример 36. Синтез гексадецилоксипропил-бензил-9-[(2-фосфонометоксил)этил]-6-ОМе-гуанина.

Соединение гексадецилоксипропил-бензил-9-[(2-фосфонометоксил)этил]-6-ОМе-гуанин может быть получено из 9-[(2-фосфонометокси)этил]-2-амино-6-метоксипурина, соли трибутиламина (пример 23), как проиллюстрировано ниже.



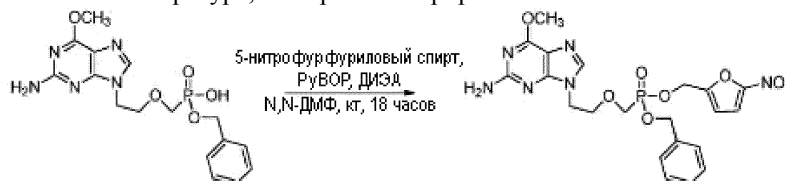
Пример 37. Синтез нитрофуранилметильного пролекарства ФМЭГ.

Бензил-ФМЭГ обрабатывают 5-нитрофуруриловым спиртом, ВуВОР, диизопропилэтиламино и N,N-диметилформамидом на протяжении 18 ч при комнатной температуре, как проиллюстрировано ниже.



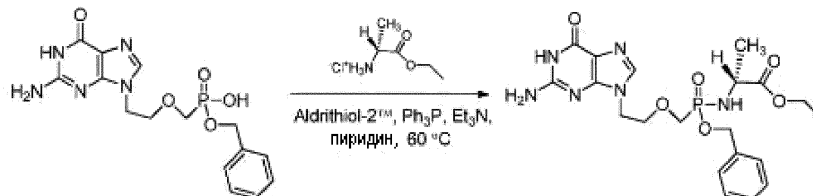
Пример 38. Синтез нитрофуранилметилбензилового пролекарства.

Соединение бензил-9-[(2-фосфонометоксил)этил]-6-ОМе-гуанин обрабатывают 5-нитрофуруриловым спиртом, ВуВОР, диизопропилэтиламино и N,N-диметилформамидом на протяжении 18 ч при комнатной температуре, как проиллюстрировано ниже.



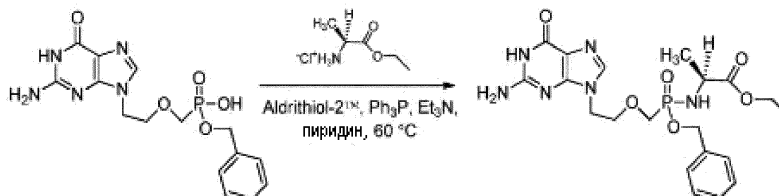
Пример 39. Синтез 9-[2-(бензилокси(этокси-D-аланил)фосфонометоксил)этил]гуанина.

Соединение 9-[2-(бензилокси(этокси-D-аланил)фосфонометоксил)этил]гуанин синтезируют, как проиллюстрировано ниже.



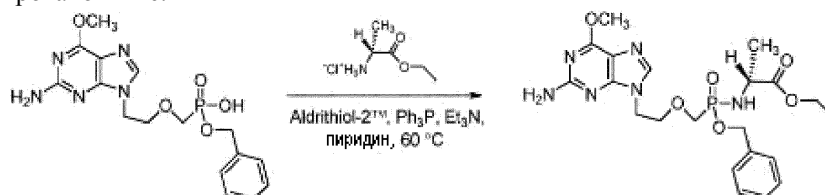
Пример 40. Синтез 9-[2-(бензилокси(этокси-L-аланил)фосфонометоксил)этил]гуанина.

Соединение 9-[2-(бензилокси(этокси-L-аланил)фосфонометоксил)этил]гуанин синтезируют, как проиллюстрировано ниже.



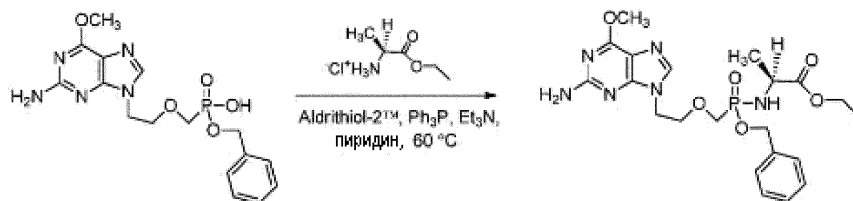
Пример 41. Синтез 9-[2-(бензилокси(этокси-D-аланил)фосфонометоксил)этил]-6-ОМе-гуанина.

Соединение 9-[2-(фенокси(этокси-D-аланил)фосфонометоксил)этил]-6-ОМе-гуанин синтезируют, как проиллюстрировано ниже.



Пример 42. Синтез 9-[2-(бензилокси(этокси-L-аланил)фосфонометоксил)этил]-6-ОМе-гуанина.

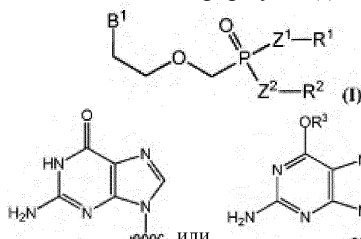
Соединение 9-[2-(фенокси-(бензилокси-L-аланил)фосфонометоксил)этил]-6-ОМе-гуанин синтезируют, как проиллюстрировано ниже.



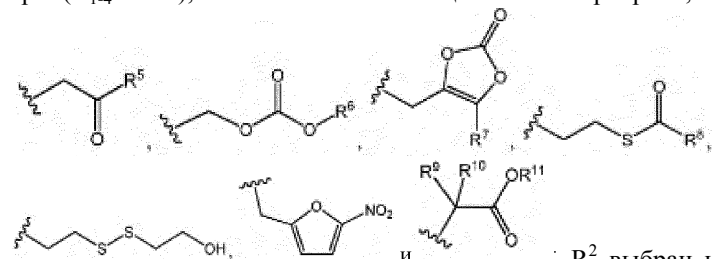
Варианты реализации изобретения.

Варианты композиций и способов, раскрытых в настоящем документе, включают следующие.

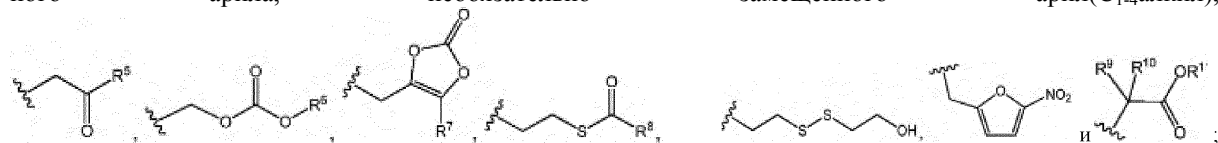
Вариант реализации изобретения Р1. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для облегчения или лечения инфекции папилломавирусом человека, причем соединение формулы (I) имеет структуру



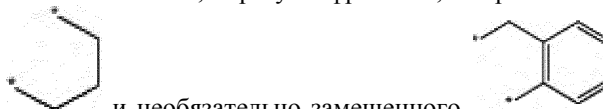
где B^1 представляет собой $-O-$ или $-NR^Z-$, где R^Z представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-4} алкил; R^1 выбран из группы, состоящей из отсутствия заместителя, H, необязательно замещенного $-C_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-C_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного $-(CHR^4)_a-O-C_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-(CHR^4)_b-O-C_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арил(C_{1-4} алкил), необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикла,



; R^2 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного $-C_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-C_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного $-(CHR^4)_a-O-C_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-(CHR^4)_b-O-C_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арил(C_{1-4} алкил),

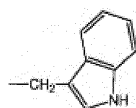
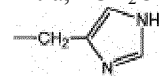


или Z^1 и Z^2 представляют собой O; и R^1 и R^2 взяты вместе, образуют фрагмент, выбранный из группы,



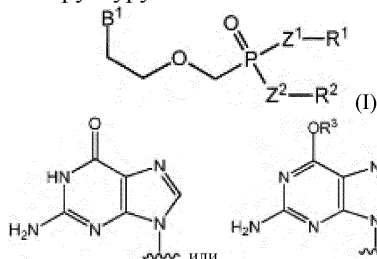
состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила и необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, где Z^1 , Z^2 , R^1 и R^2 , фосфор и фрагмент образуют систему колец, содержащую от шести до десяти членов; R^3 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил или незамещенный C_{3-6} циклоалкил; каждый R^4 независимо представляет собой H, $-(CH_2)_c-S-C_{1-24}$ алкил или $-O-(CH_2)_d-R^{4A}$; каждый R^{4A} представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-24} алкил или необязательно замещенный арил; каждый R^5 , каждый R^6 и каждый R^8 независимо представляют собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арил; каждый R^7 независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арил; каждый R^9 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; каждый R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_{1-6} алкила, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2CH_2S-CH_3$, CH_2 -необязательно замещенного фе-

нила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$,

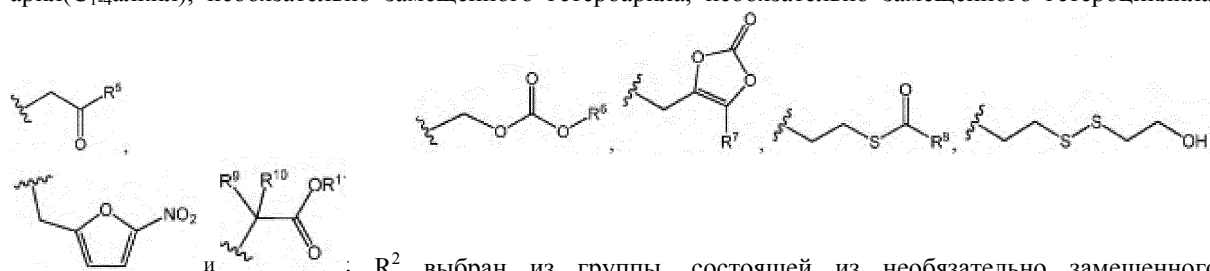


, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ и $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$; каждый R^{11} независимо представляет собой H, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арил(C_{1-6} алкил); каждое a и каждое b независимо равно 1, 2, 3 или 4; каждое c и каждое d независимо равно 0, 1, 2 или 3; при условии, что если R^1 представляет собой $-(\text{CH}_2)_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$, то Z^2 не может быть O и R^2 не может быть незамещенным фенолом; и при условии, что если R^1 отсутствует, то Z^1 представляет собой O; причем инфекцию папилломавирусом человека облегчают или лечат подавлением репликации вируса путем ингибирования синтеза вирусной ДНК.

Вариант реализации изобретения P2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения с целью облегчения или лечения инфекции папилломавирусом человека, причем соединение формулы (I) имеет структуру



где B^1 представляет собой $-\text{O}-$ или $-\text{NR}^Z-$, где R^Z представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-4} алкил; R^1 выбран из группы, состоящей из отсутствия заместителя, H, необязательно замещенного $-\text{C}_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-\text{C}_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного $-(\text{CHR}^4)_a\text{-O-C}_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-(\text{CHR}^4)_b\text{-O-C}_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арил(C_{1-4} алкил), необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикла,

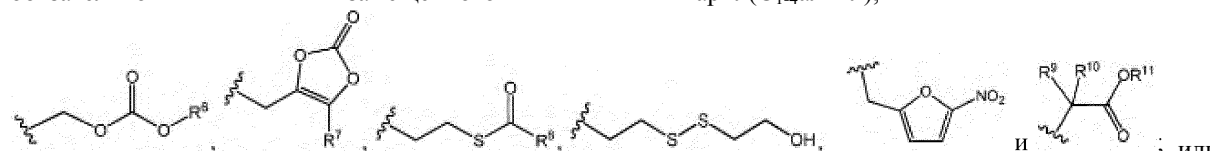


C_{1-24} алкила, необязательно замещенного $-\text{C}_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного $-(\text{CHR}^4)_a\text{-O-C}_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-(\text{CHR}^4)_b\text{-O-C}_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного арила, не-

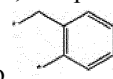
обязательно

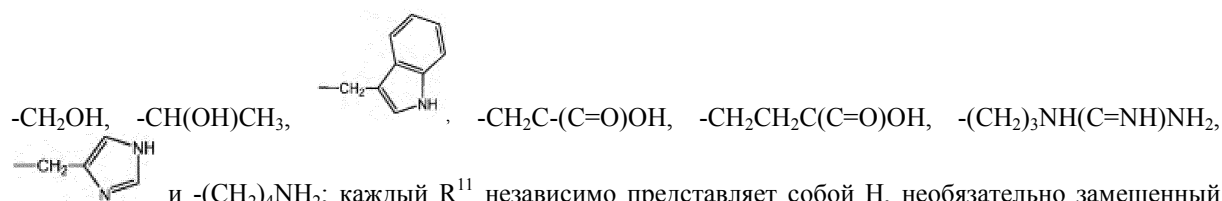
замещенного

арил(C_{1-4} алкил),

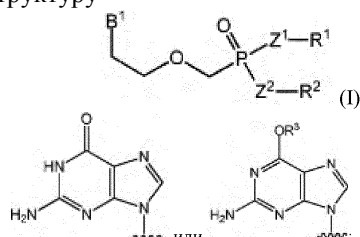


Z^1 и Z^2 представляют собой O; и R^1 и R^2 взятые вместе, образуют фрагмент, выбранный из группы, со-

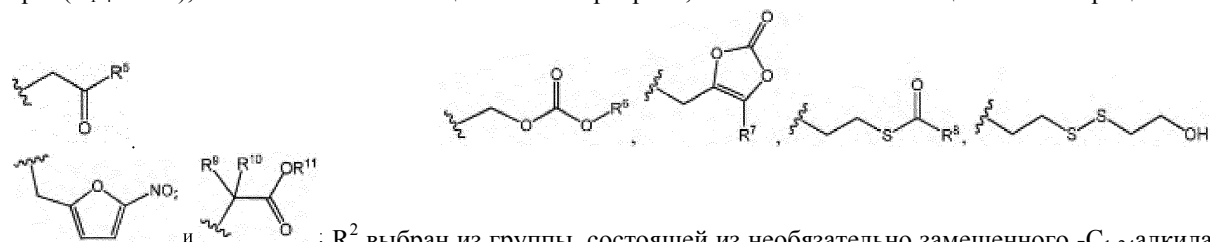
стоящей из необязательно замещенного  и необязательно замещенного , где Z^1 , Z^2 , R^1 и R^2 , фосфор и фрагмент образуют систему колец, содержащую от шести до десяти членов; R^3 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил или незамещенный C_{3-6} циклоалкил; каждый R^4 независимо представляет собой H, $-(\text{CH}_2)_c\text{-S-C}_{1-24}$ алкил или $-\text{O}-(\text{CH}_2)_d\text{-R}^{4A}$; каждый R^{4A} представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-24} алкил или необязательно замещенный арил; каждый R^5 , каждый R^6 и каждый R^8 независимо представляют собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арил; каждый R^7 независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арил; каждый R^9 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; каждый R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_{1-6} алкила, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, CH_2 -необязательно замещенного фенола,



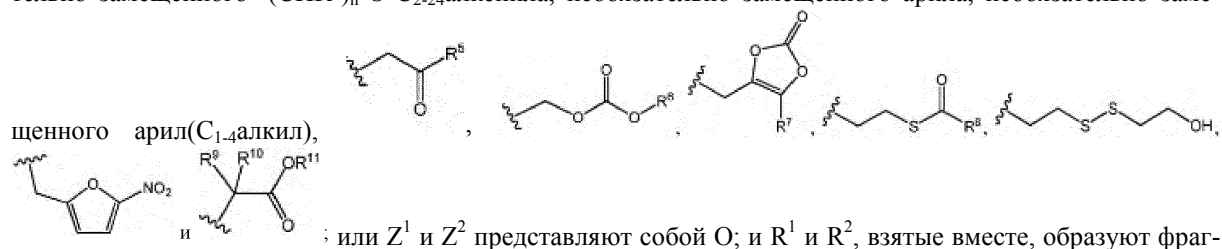
Вариант реализации изобретения РЗ. Способ облегчения или лечения инфекции папилломавирусом человека, включающий приведение инфицированной папилломавирусом человека клетки в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение формулы (I) имеет структуру

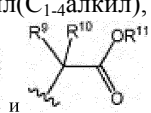
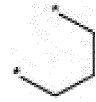


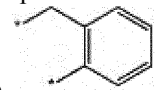
где B^1 представляет собой $-\text{O}-$ или $-\text{NR}^Z-$, где R^Z представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-4} алкил; R^1 выбран из группы, состоящей из отсутствия заместителя, H, необязательно замещенного $-\text{C}_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-\text{C}_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного $-(\text{CHR}^4)_a\text{-O-C}_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-(\text{CHR}^4)_b\text{-O-C}_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арил(C_{1-4} алкил), необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикла,



; R^2 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного $-\text{C}_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-\text{C}_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного $-(\text{CHR}^4)_a\text{-O-C}_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-(\text{CHR}^4)_b\text{-O-C}_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного арила, необязательно заме-



щенного арил(C_{1-4} алкил), ; или Z^1 и Z^2 представляют собой O; и R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют фрагмент, выбранный из группы, состоящей из необязательно замещенного  и необязательно заме-

щенного , где Z^1 , Z^2 , R^1 и R^2 , фосфор и фрагмент образуют систему колец, содержащую от шести до десяти членов; R^3 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил или незамещенный C_{3-6} циклоалкил; каждый R^4 независимо представляет собой H, $-(\text{CH}_2)_c\text{-S-C}_{1-24}$ алкил или $-\text{O}-(\text{CH}_2)_d\text{-R}^{4A}$; каждый R^{4A} представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-24} алкил или необязательно замещенный арил; каждый R^5 , каждый R^6 и каждый R^8 независимо представляют собой необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арил; каждый R^7 независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арил; каждый R^9 неза-

ный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арил; каждый R^7 независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арил; каждый R^9 независимо представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-6} алкил, каждый R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_{1-6} алкила, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$,

CH_2 -необязательно замещенного фенила, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$,

$-CH_2CH_2C(=O)OH$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$,

и $-(CH_2)_4NH_2$; каждый R^{11} независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-8} алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арил(C_{1-6} алкил); каждое a и каждое b независимо равно 1, 2, 3 или 4; каждое c и каждое d независимо равно 0, 1, 2 или 3; при условии, что если R^1 представляет собой $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_{17}CH_3$, то Z^2 не может быть O и R^2 не может быть незамещенным фенолом; и при условии, что если R^1 отсутствует, то Z^1 представляет собой O"; причем инфекцию папилломавирусом человека облегчают или лечат подавлением репликации вируса путем ингибирования синтеза вирусной ДНК.

Вариант реализации изобретения P5. Применение варианта реализации изобретения P1, соединения согласно варианту реализации изобретения P2 или способа согласно варианту реализации изобретения P3 или P4, где папилломавирус человека представляет собой папилломавирус человека высокого риска.

Вариант реализации изобретения P6. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P5, где папилломавирус человека выбран из группы, состоящей из ВПЧ-16, ВПЧ-18, ВПЧ-31, ВПЧ-33, ВПЧ-35, ВПЧ-39, ВПЧ-45, ВПЧ-51, ВПЧ-52, ВПЧ-56, ВПЧ-58, ВПЧ-59, ВПЧ-68, ВПЧ-73 и ВПЧ-82.

Вариант реализации изобретения P7. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P5, где папилломавирус человека представляет собой ВПЧ-16.

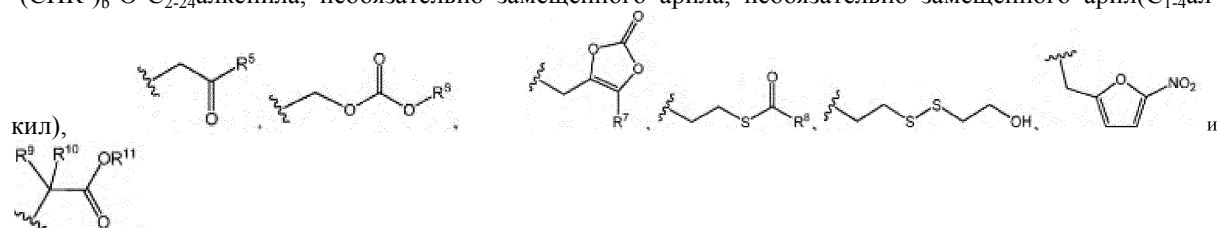
Вариант реализации изобретения P8. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P5, где папилломавирус человека представляет собой ВПЧ-18.

Вариант реализации изобретения P9. Применение варианта реализации изобретения P1, соединения согласно варианту реализации изобретения P2 или способа согласно варианту реализации изобретения P3 или P4, где папилломавирус человека представляет собой папилломавирус человека низкого риска.

Вариант реализации изобретения P10. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P9, где папилломавирус человека представляет собой ВПЧ-6.

Вариант реализации изобретения P11. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P9, где папилломавирус человека представляет собой ВПЧ-11.

Вариант реализации изобретения P12. Применение, соединение или способ согласно любому из вариантов реализации изобретения P1-P11, где R^1 отсутствует или представляет собой H; и R^2 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного $-C_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-C_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного $-(CHR^1)_a-O-C_{1-24}$ алкила, необязательно замещенного $-(CHR^1)_b-O-C_{2-24}$ алкенила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арил(C_{1-4} ал-



Вариант реализации изобретения P13. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P12, где R^1 отсутствует или представляет собой H; и R^2 представляет собой необязательно замещенный $-(CHR^1)_a-O-C_{1-24}$ алкил или необязательно замещенный $-(CHR^1)_b-O-C_{2-24}$ алкенил.

Вариант реализации изобретения P14. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P12, где R^1 отсутствует или представляет собой H; и R^2 представляет собой необязательно замещенный $-C_{1-24}$ алкил или необязательно замещенный $-C_{2-24}$ алкенил.

Вариант реализации изобретения P15. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P12, где R^1 отсутствует или представляет собой H; и R^2 представляет собой необязательно замещенный арил.

Вариант реализации изобретения P16. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P12, где R^1 отсутствует или представляет собой H; и R^2 представляет собой необязательно замещенный арил(C_{1-4} алкил).

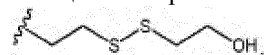
Вариант реализации изобретения P17. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P12, где R^1 отсутствует или представляет собой H; и R^2 представляет собой



Вариант реализации изобретения P18. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P12, где R^1 отсутствует или представляет собой H; и R^2 представляет собой



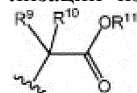
Вариант реализации изобретения P19. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P12, где R^1 отсутствует или представляет собой H; и R^2 представляет собой



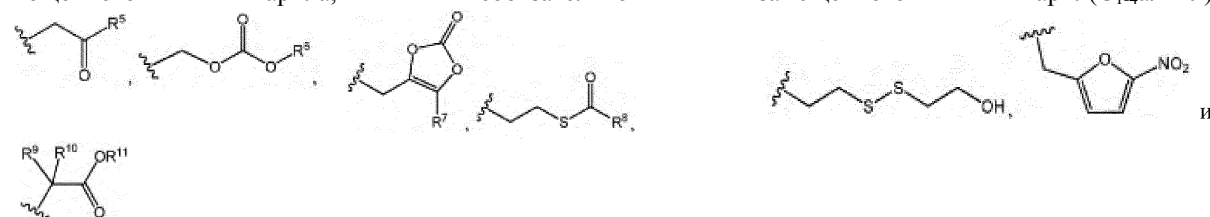
Вариант реализации изобретения P20. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P12, где R¹ отсутствует или представляет собой H; и R² представляет со-



Вариант реализации изобретения P21. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P12, где R^1 отсутствует или представляет собой H; и R^2 представляет собой



Вариант реализации изобретения P22. Применение, соединение или способ согласно любому из вариантов реализации изобретения P1-P11, где R¹ и R² независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного -C₁₋₂₄алкила, необязательно замещенного -C₂₋₂₄алкенила, необязательно замещенного - (CHR¹)_a-C₁₋₂₄алкила, необязательно замещенного -(CHR¹)_b-O-C₂₋₂₄алкенила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арил(C₁₋₄алкил),



Вариант реализации изобретения P23. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P22, где R¹ и R² независимо представляют собой необязательно замещенный $-(\text{CHR}^1)_a\text{-O-C}_{1-24}\text{алкил}$ или необязательно замещенный $-(\text{CHR}^1)_b\text{-O-C}_{2-24}\text{алкинил}$.

Вариант реализации изобретения P24. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P22, где R¹ и R² независимо представляют собой необязательно замещенный -C₁₋₂₄алкил или необязательно замещенный -C₂₋₂₄алкенил.

Вариант реализации изобретения P25. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P22, где R^1 и R^2 независимо представляют собой необязательно замещенный арил.

Вариант реализации изобретения P26. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P22, где R¹ и R² независимо представляют собой необязательно замещенный арил(C₁₋₄алкил).

Вариант реализации изобретения P7. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P22, где R^1 и R^2 независимо представляют собой

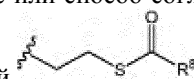


или

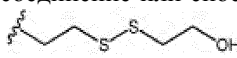




Вариант реализации изобретения P28. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P22, где R¹ и R² независимо представляют собой

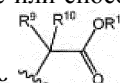
*CCSC(=O)R8

Вариант реализации изобретения P29. Применение, соединение или способ согласно варианту реализации изобретения P22, где R¹ и R² представляют собой 

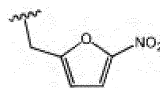


Вариант реализации изобретения P30. Применение, соединение или способ согласно варианту ре-
 лизации изобретения P22, где R⁹ и R¹⁰ представляют собой

лизации изобретения P22, где R¹ и R² независимо представляют собой



Вариант реализации изобретения P31. Применение, соединение или способ согласно варианту rea-



лизации изобретения P22, где R^1 представляет собой ; и R^2 представляет собой необязательно замещенный $-C_{1-24}$ алкил.

Вариант реализации изобретения P32. Применение, соединение или способ согласно любому из вариантов реализации изобретения P1-P31, где Z^1 представляет собой O.

Вариант реализации изобретения P33. Применение, соединение или способ согласно любому из вариантов реализации изобретения P1-P31, где Z^1 представляет собой NH.

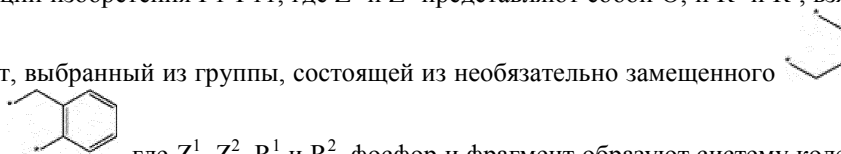
Вариант реализации изобретения P34. Применение, соединение или способ согласно любому из вариантов реализации изобретения P1-P31, где Z^1 представляет собой N-необязательно замещенный C_{1-4} алкил.

Вариант реализации изобретения P35. Применение, соединение или способ согласно любому из вариантов реализации изобретения P1-P34, где Z^2 представляет собой O.

Вариант реализации изобретения P36. Применение, соединение или способ согласно любому из вариантов реализации изобретения P1-P34, где Z^2 представляет собой NH.

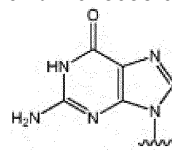
Вариант реализации изобретения P37. Применение, соединение или способ согласно любому из вариантов реализации изобретения P1-P34, где Z^2 представляет собой N-необязательно замещенный C_{1-4} алкил.

Вариант реализации изобретения P38. Применение, соединение или способ согласно любому из вариантов реализации изобретения P1-P11, где Z^1 и Z^2 представляют собой O; и R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют фрагмент, выбранный из группы, состоящей из необязательно замещенного

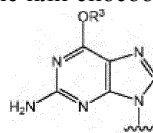


но замещенного , где Z^1 , Z^2 , R^1 и R^2 , фосфор и фрагмент образуют систему колец, содержащую от шести до десяти членов.

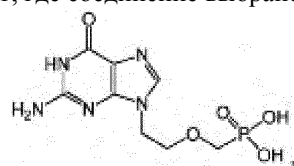
Вариант реализации изобретения P39. Применение, соединение или способ согласно любому из вариантов реализации изобретения P1-P38, где B^1 представляет собой

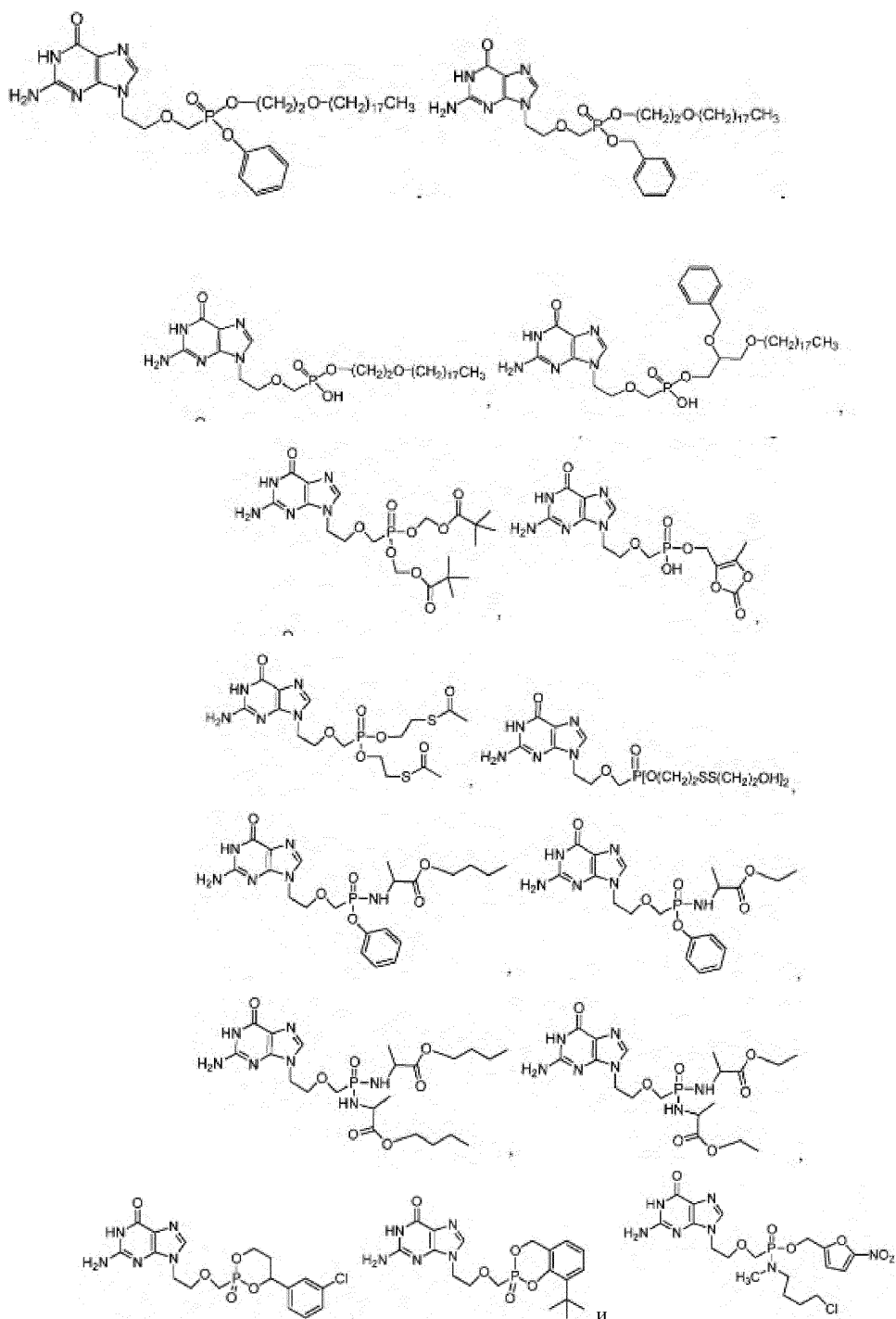


Вариант реализации изобретения P40. Применение, соединение или способ согласно любому из вариантов реализации изобретения P1-P38, где B^1 представляет собой



Вариант реализации изобретения P41. Применение, соединение или способ согласно любому из вариантов реализации изобретения P1-P11, где соединение выбрано из группы, состоящей из

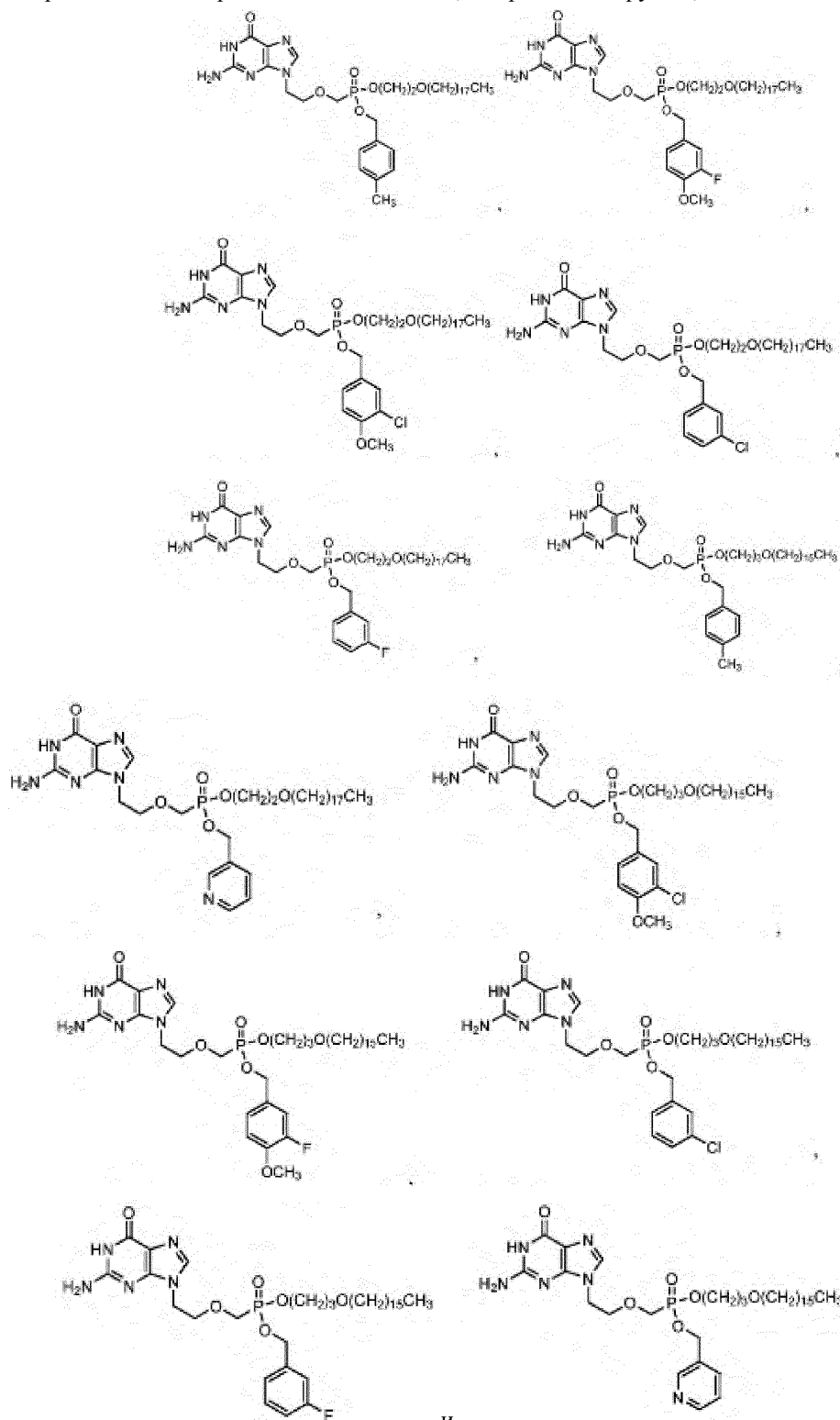




или их фармацевтически приемлемой соли.

Ниже приведены другие варианты композиций и способов, раскрытых в настоящем документе.

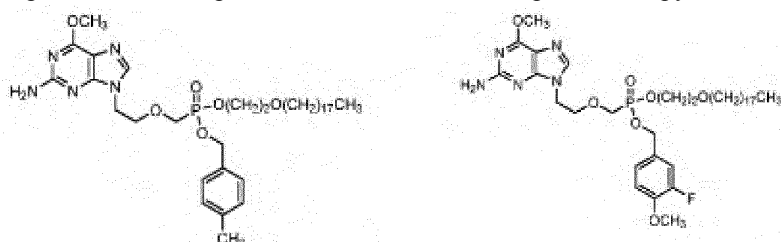
Вариант реализации изобретения 1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

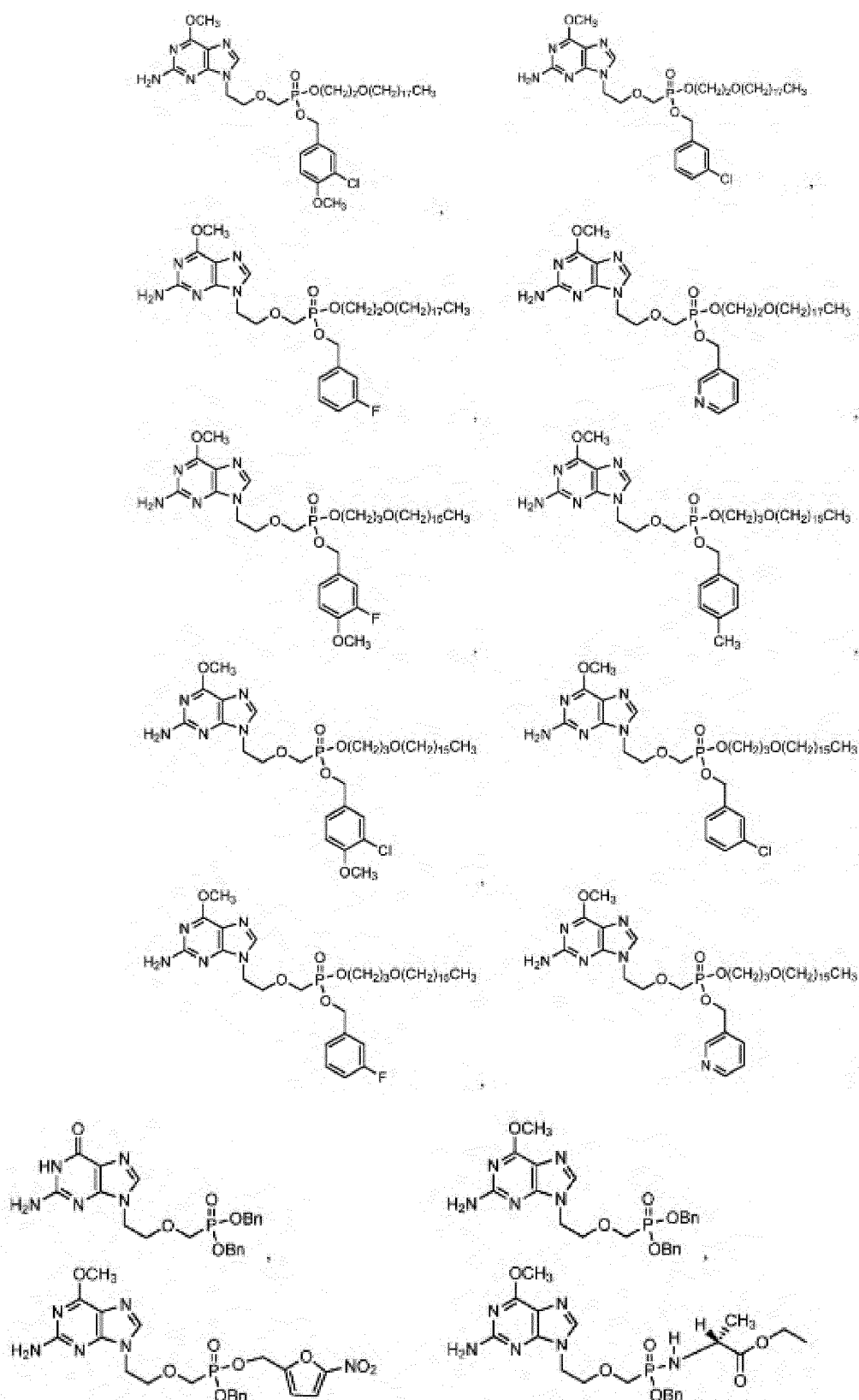


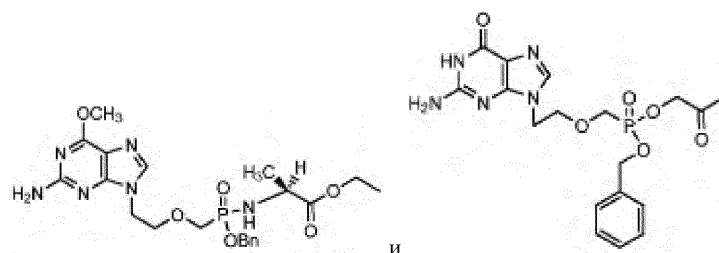
и

или их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации изобретения 2. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

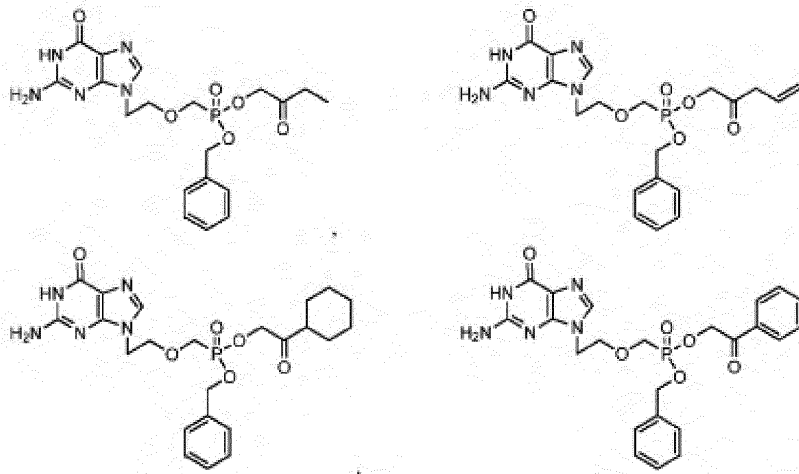


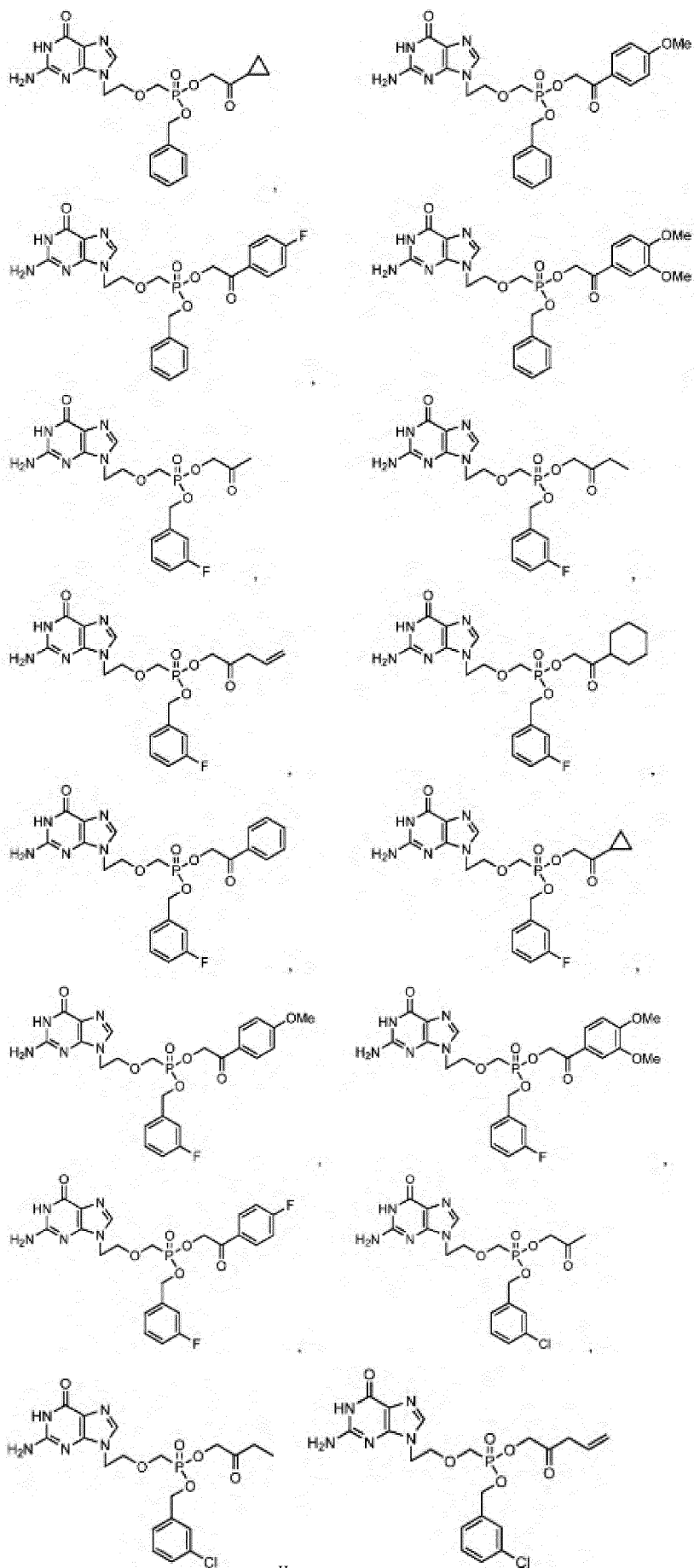




или их фармацевтически приемлемой соли.

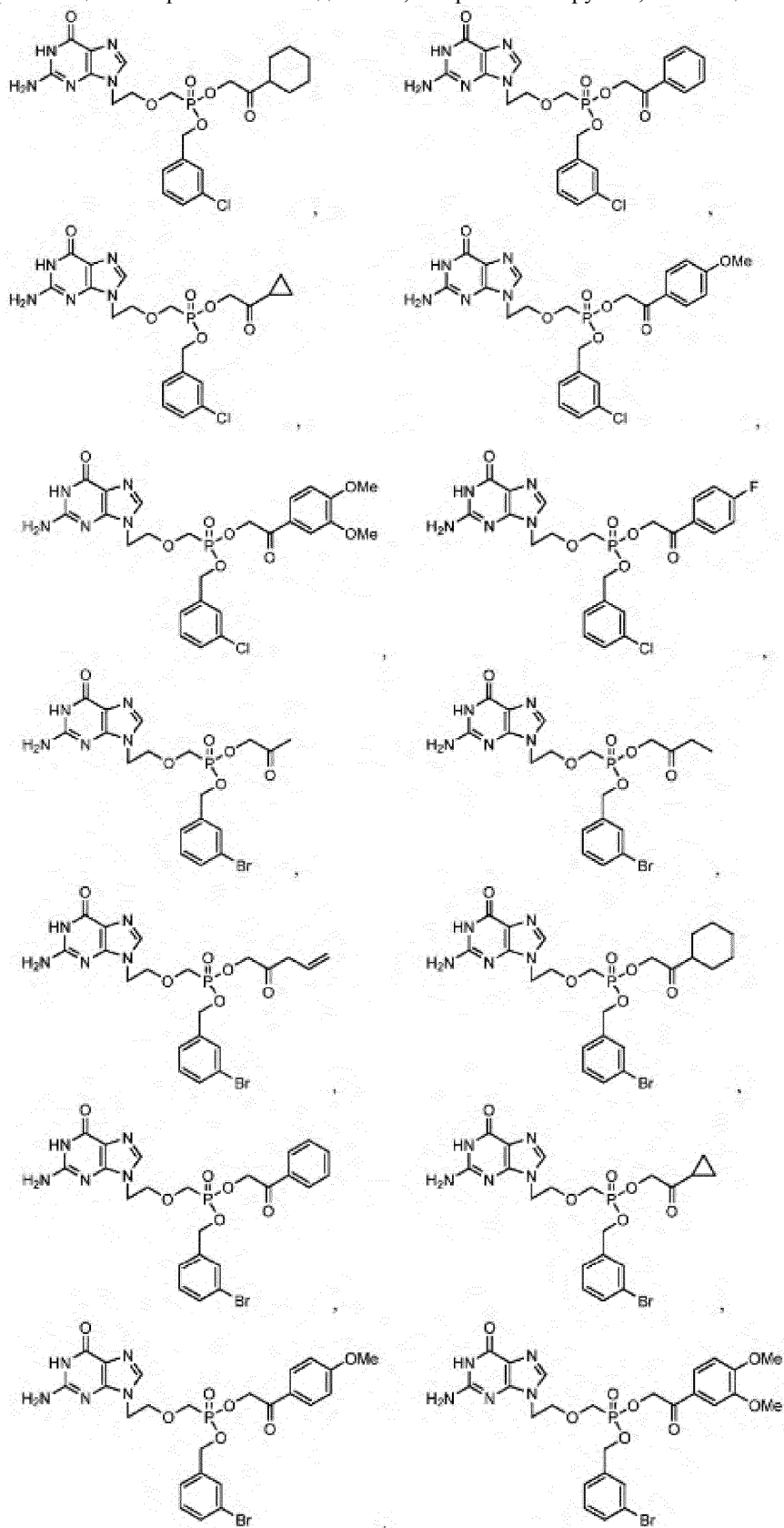
Варианты реализации изобретения 3. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

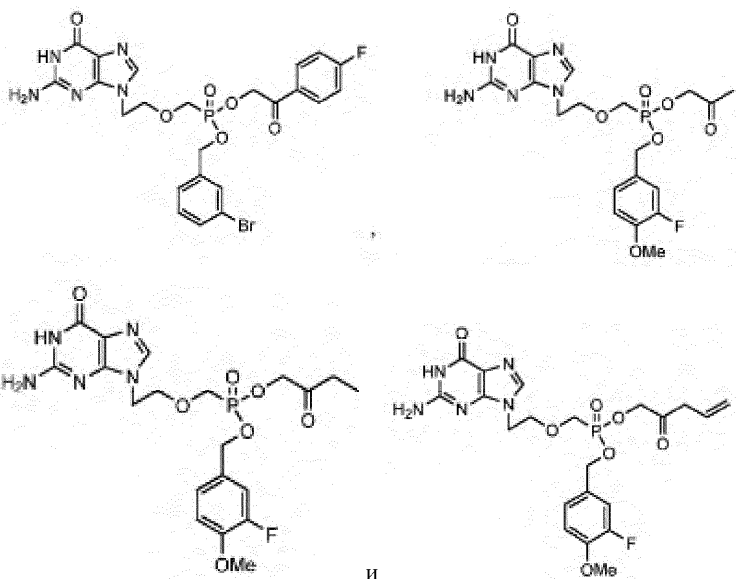




или их фармацевтически приемлемой соли.

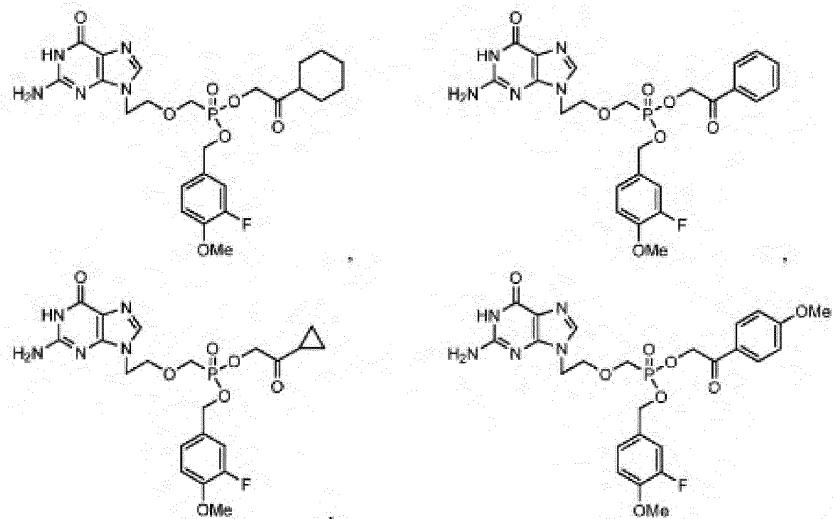
Вариант реализации изобретения 4. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

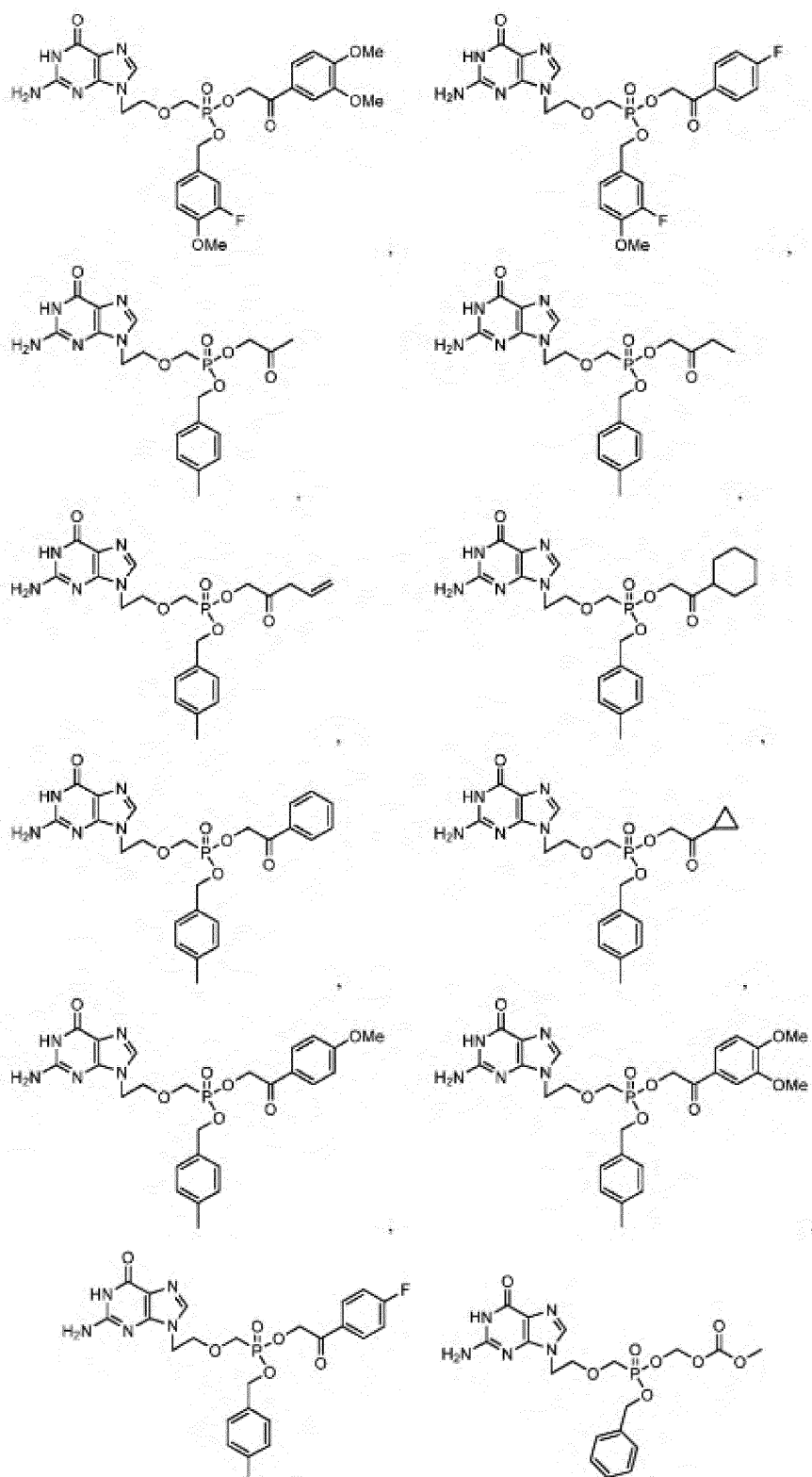




или их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации изобретения 5. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

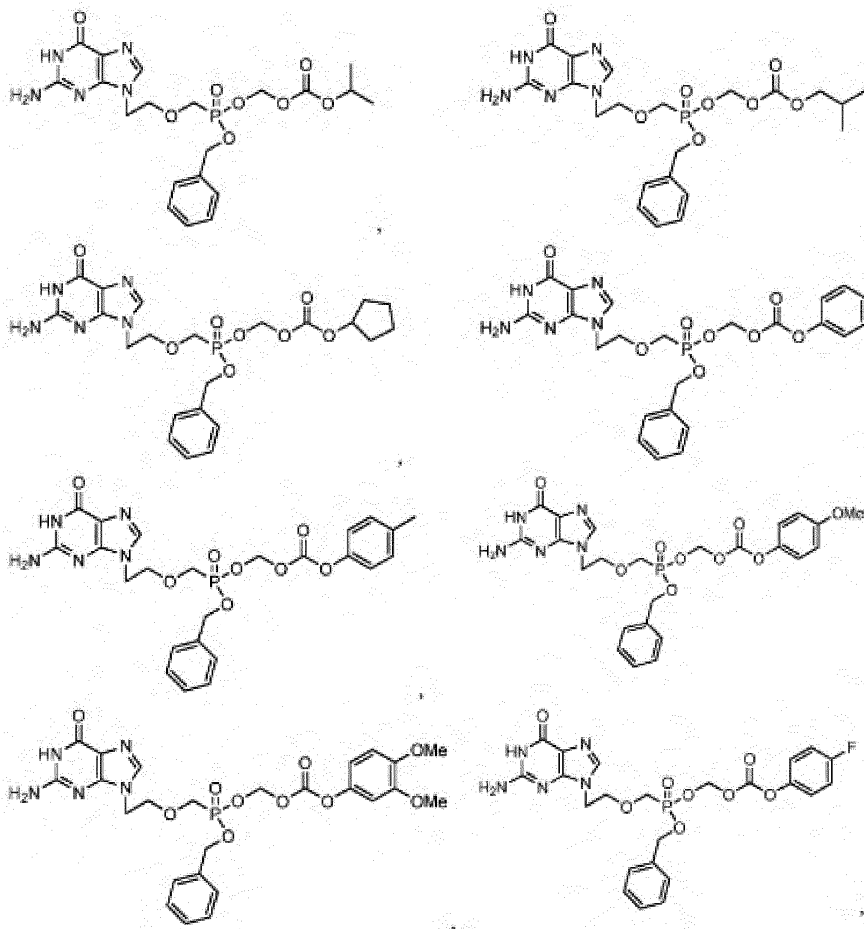


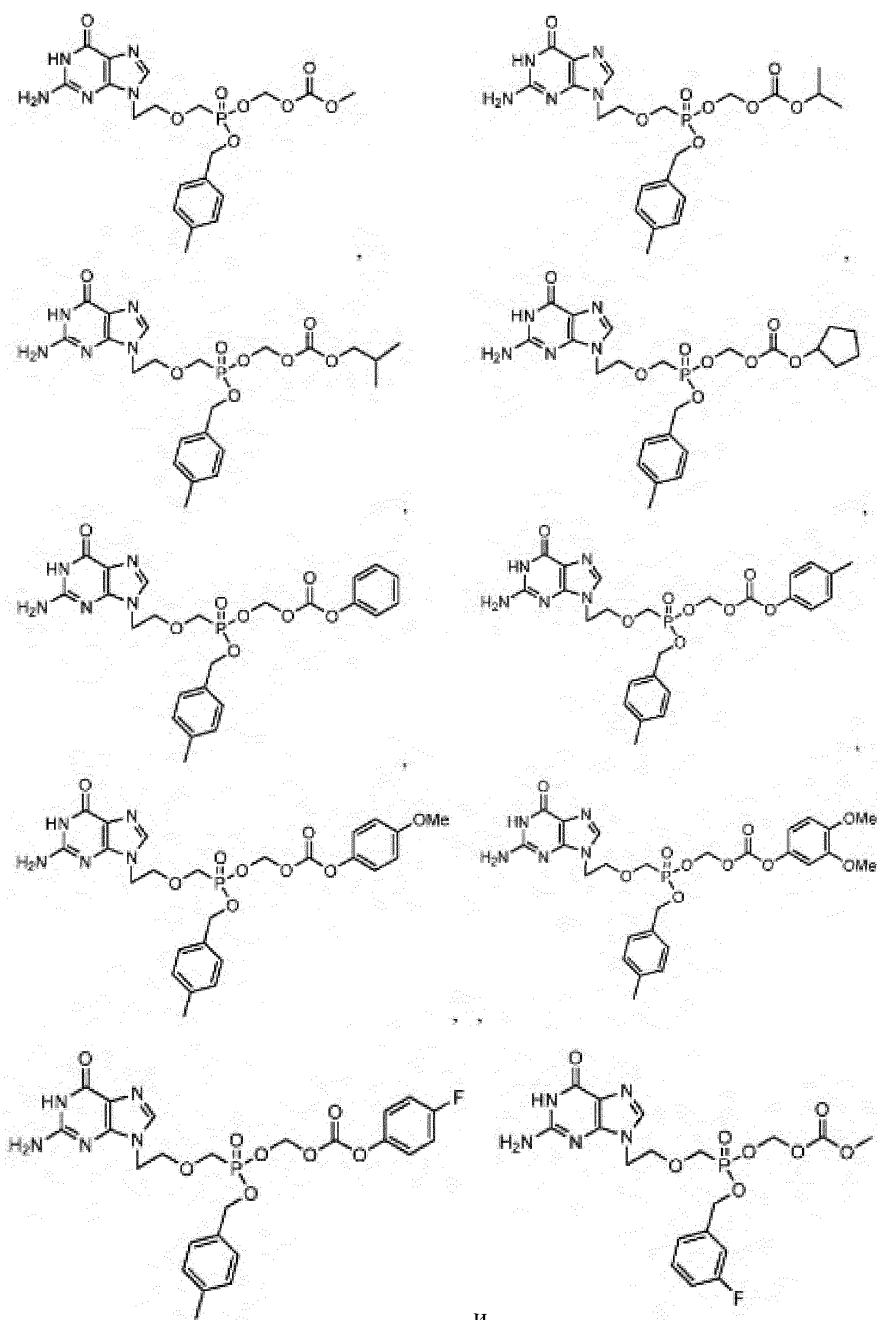


и

или их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации изобретения 6. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

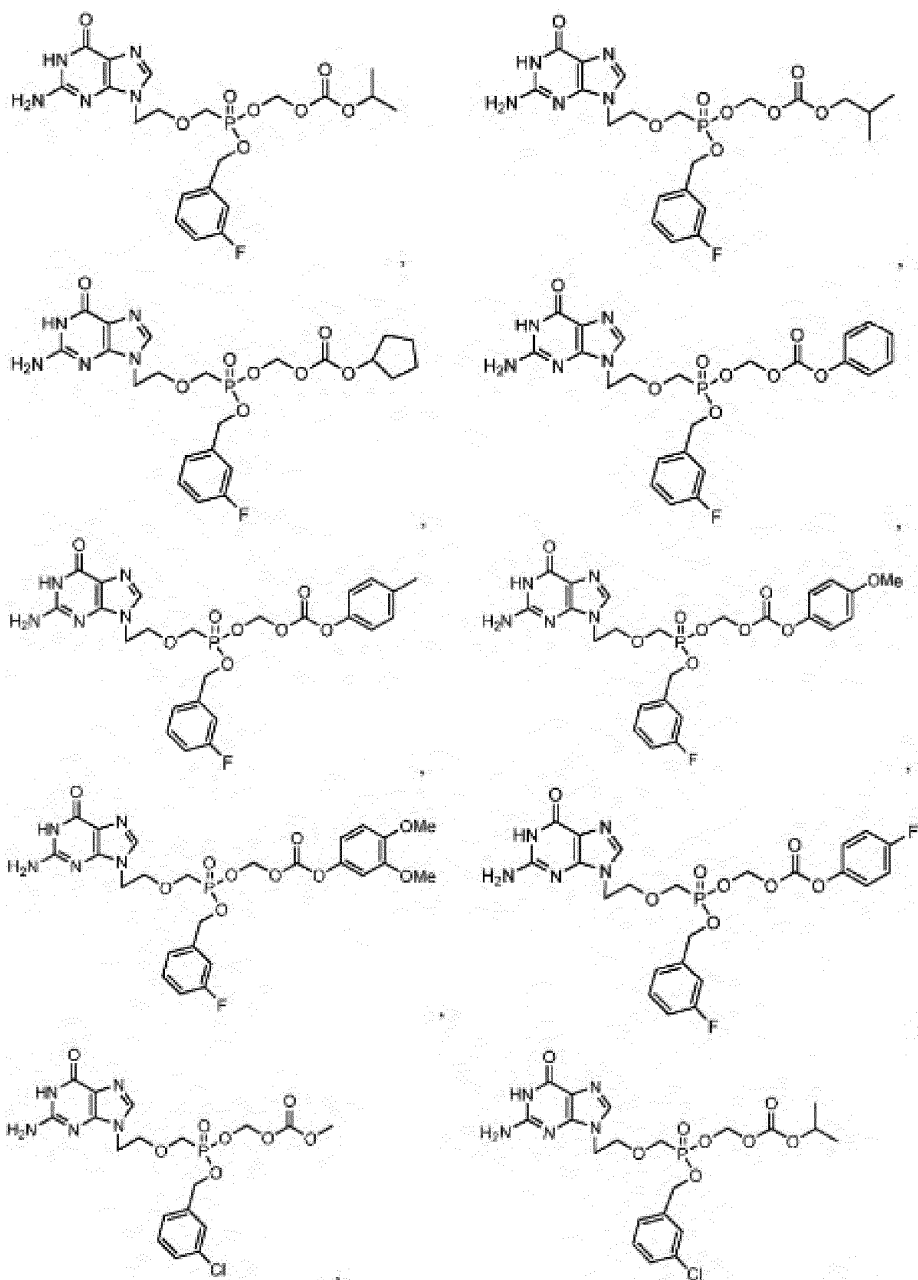


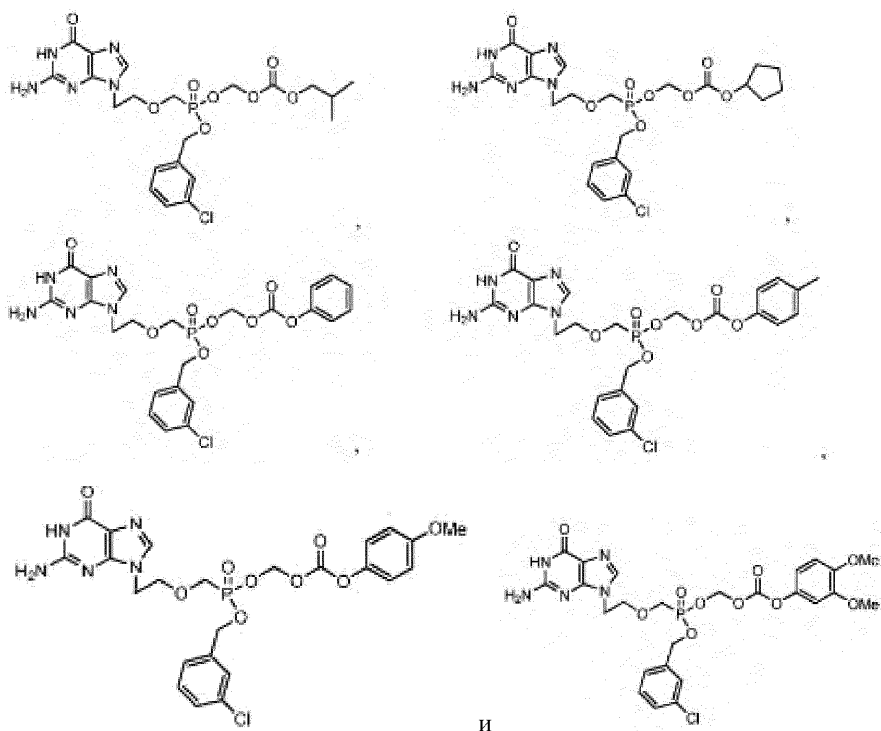


и

или их фармацевтически приемлемой соли.

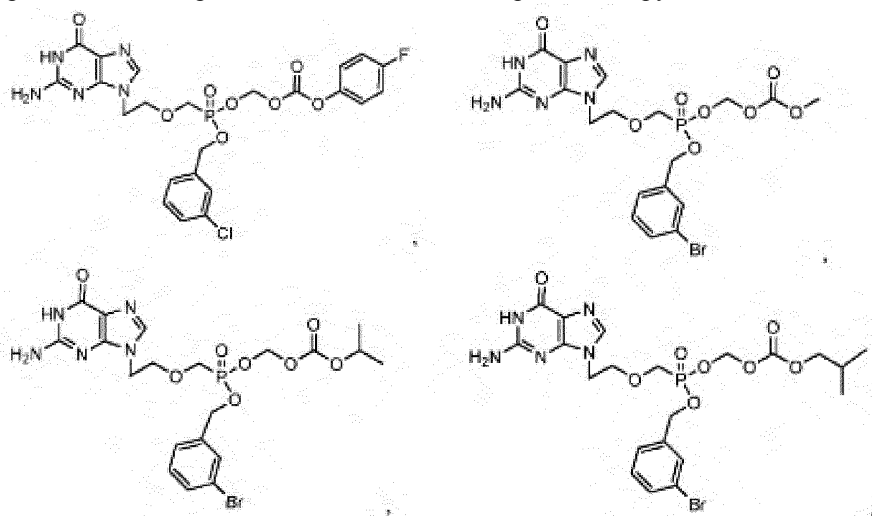
Вариант реализации изобретения 7. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

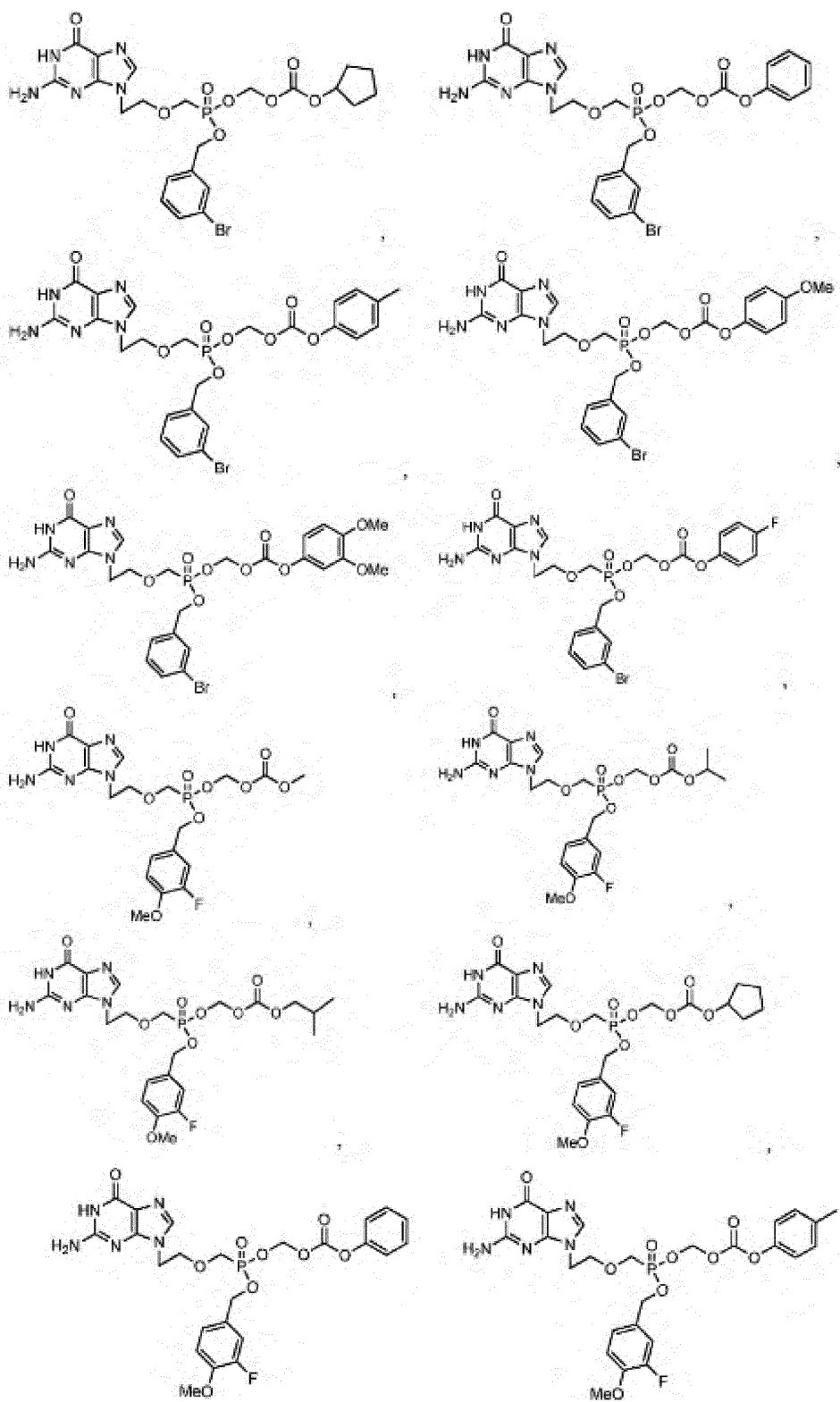




или их фармацевтически приемлемой соли.

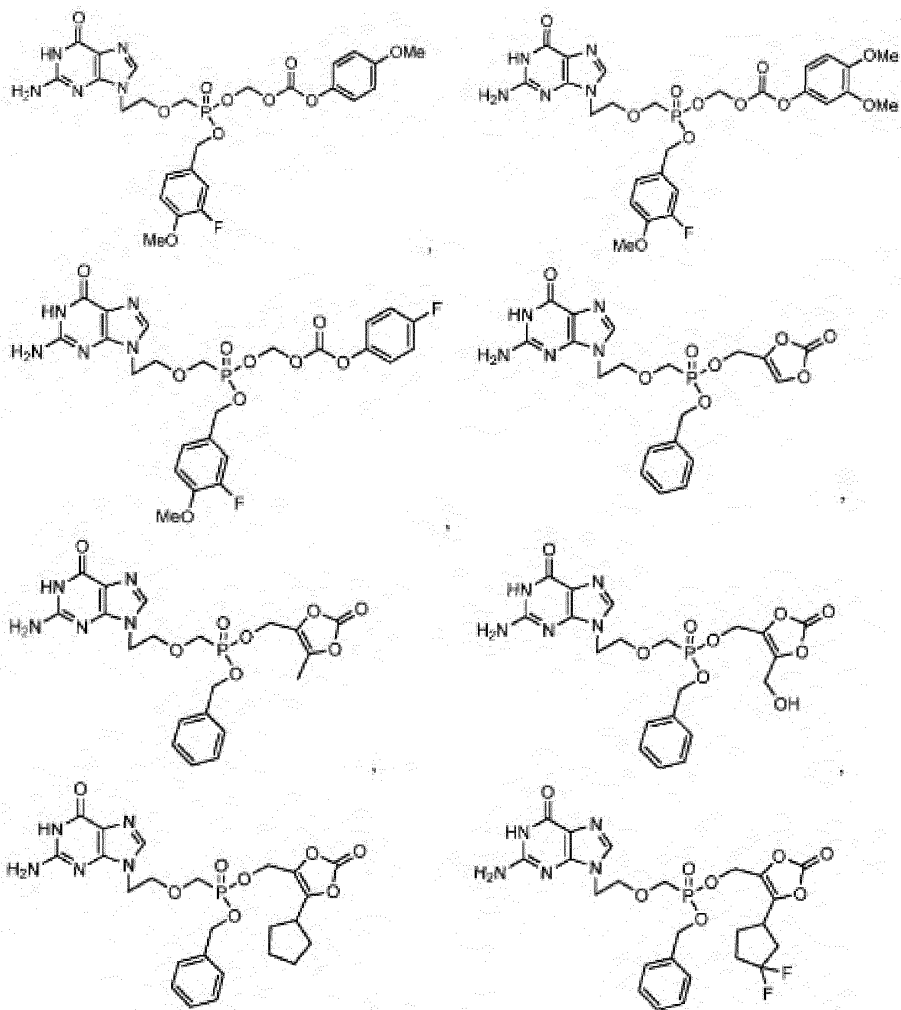
Вариант реализации изобретения 8. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

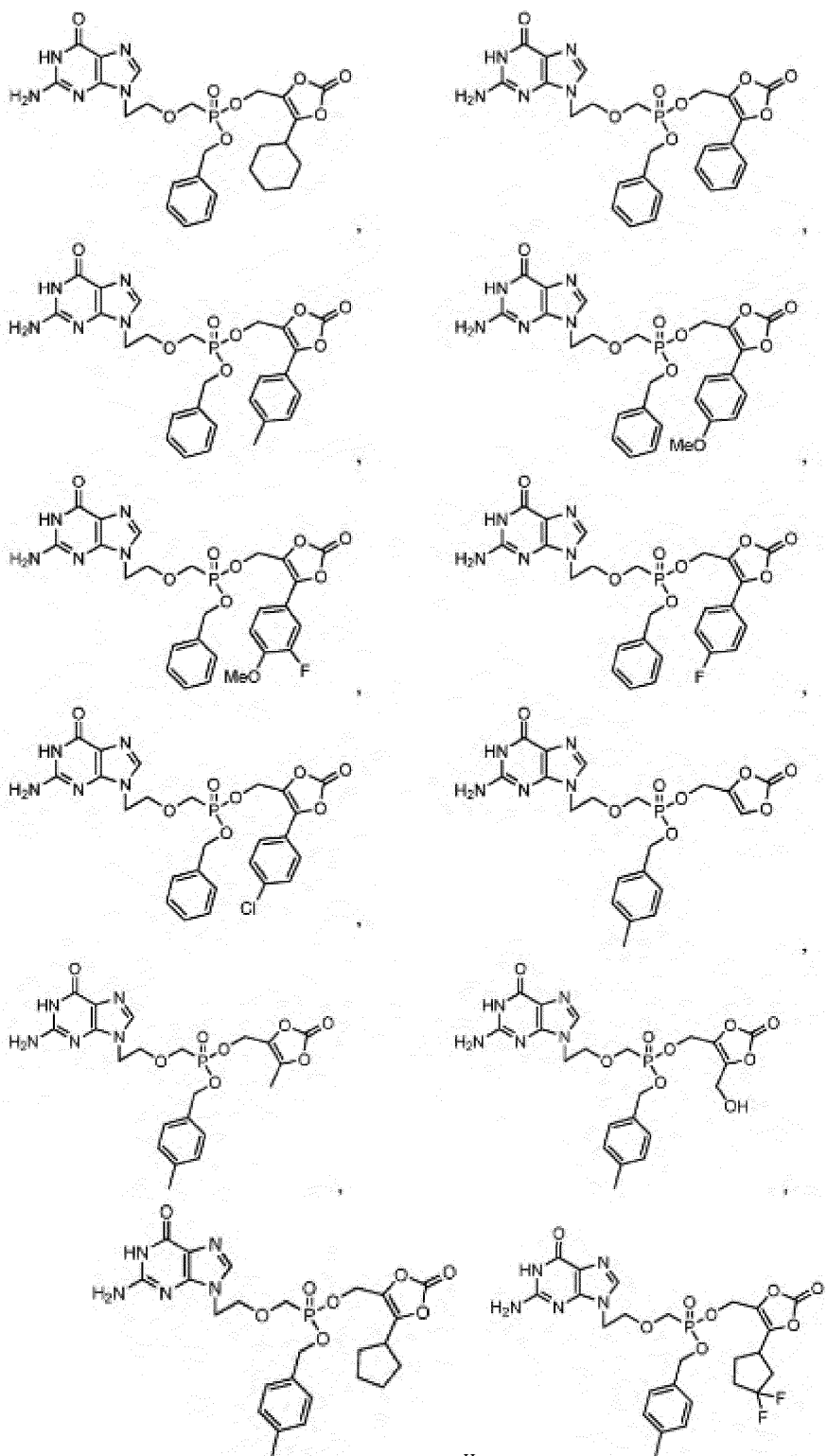




или их фармацевтически приемлемой соли.

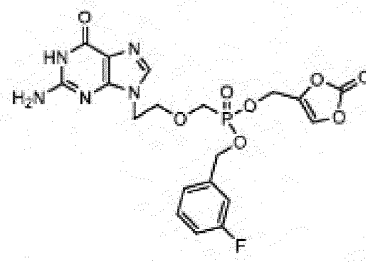
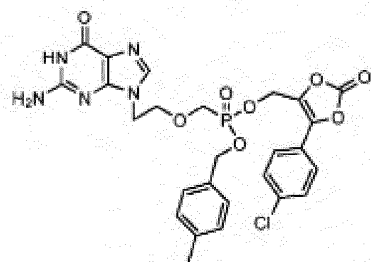
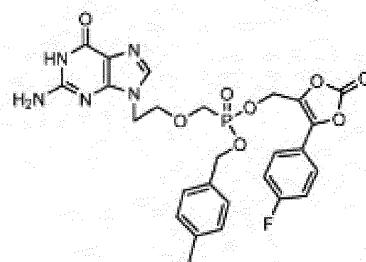
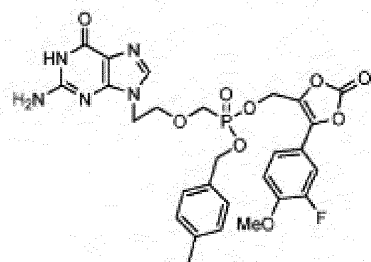
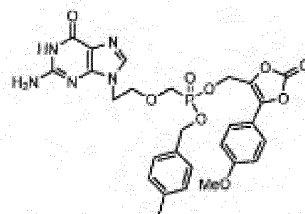
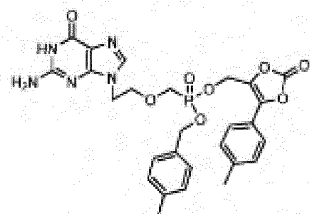
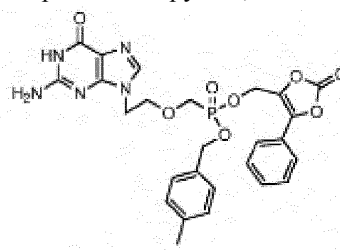
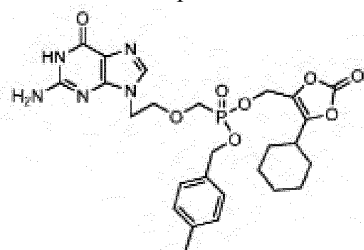
Вариант реализации изобретения 9. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

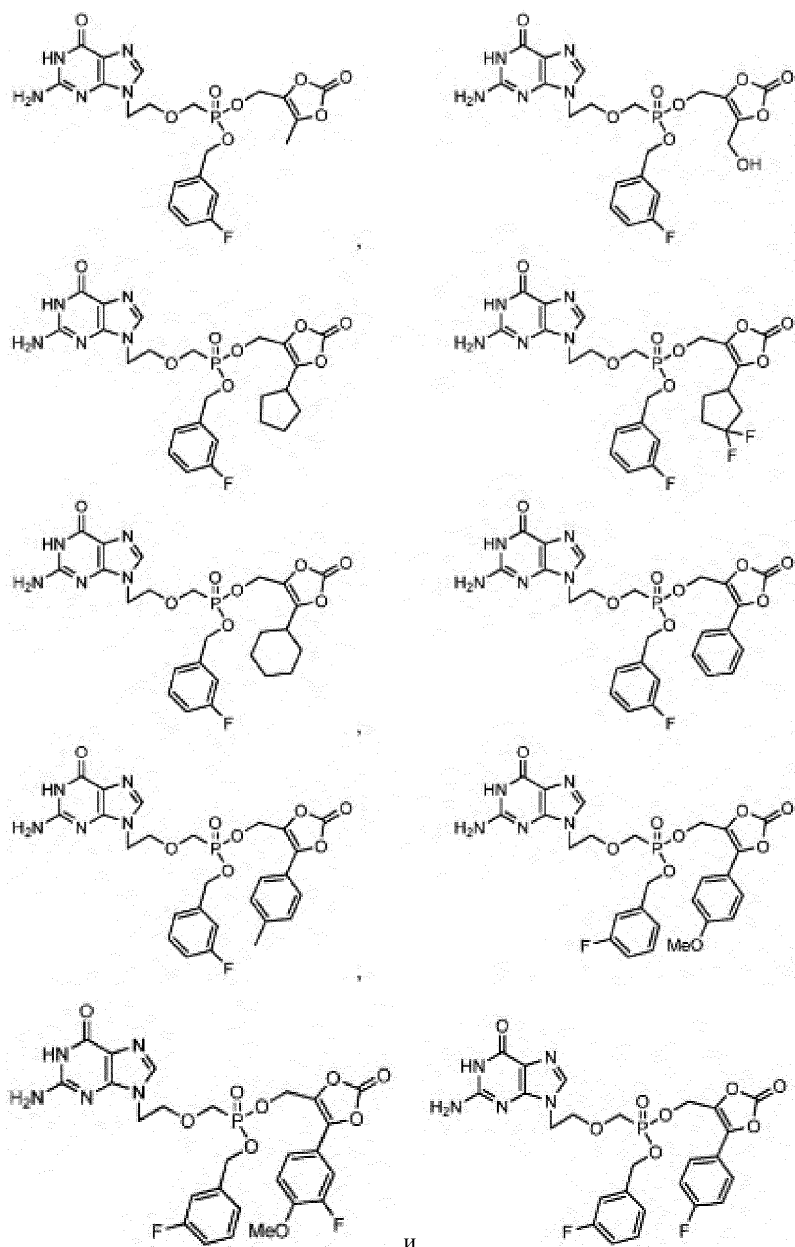




или их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации изобретения 10. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

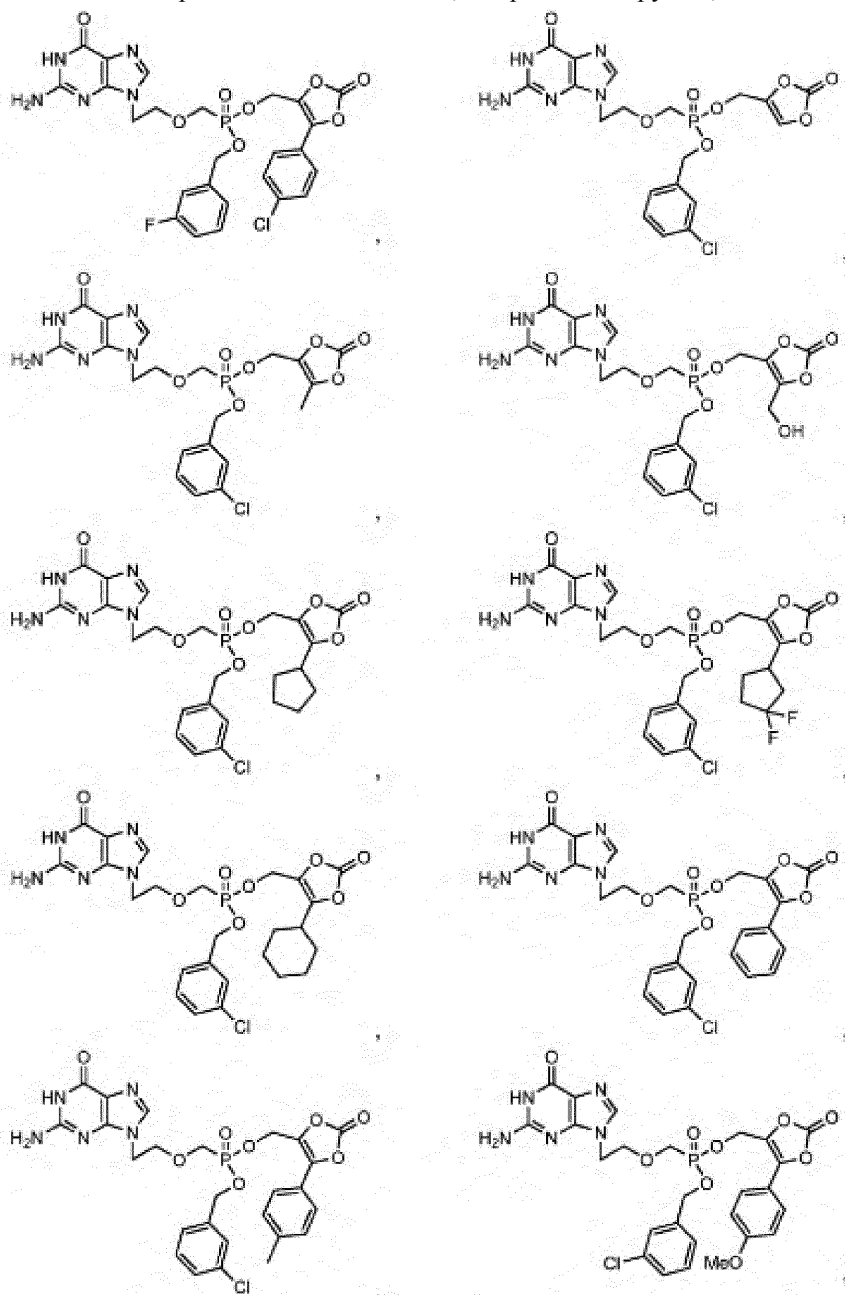


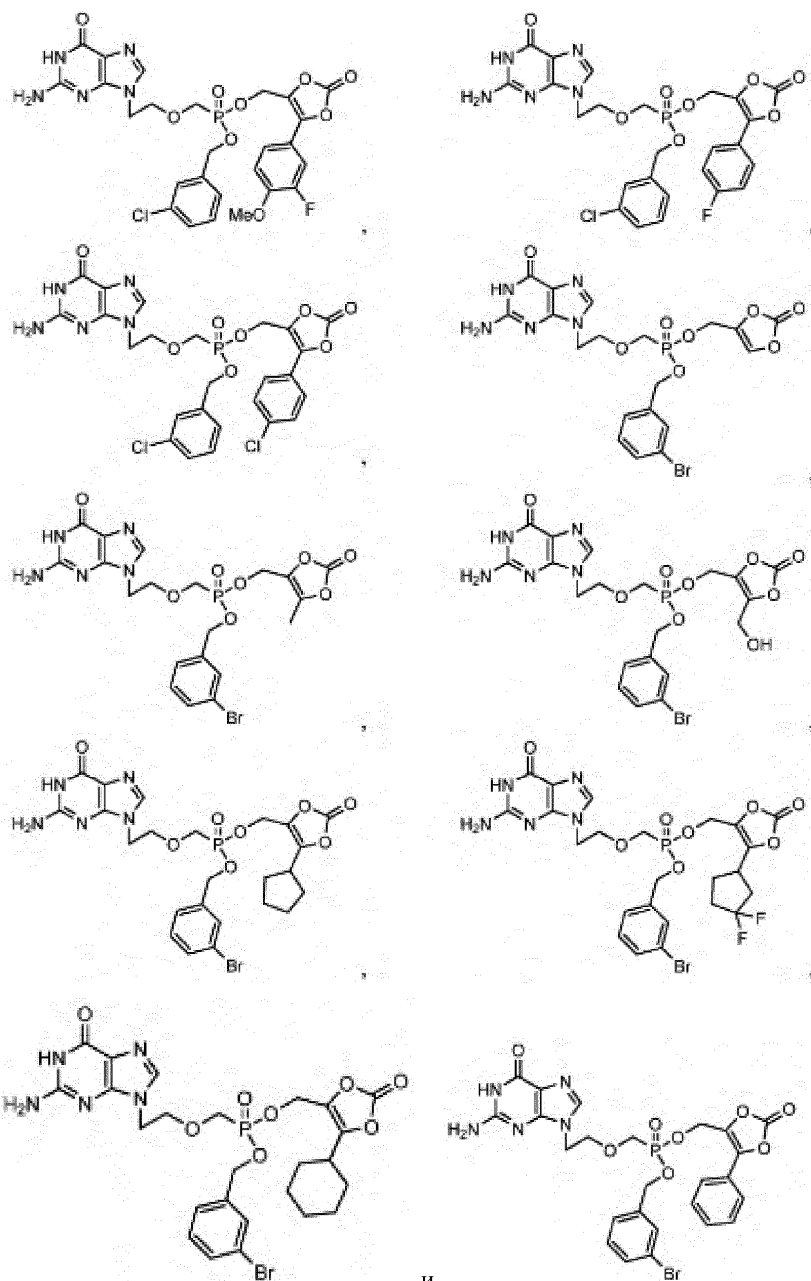


и

или их фармацевтически приемлемой соли.

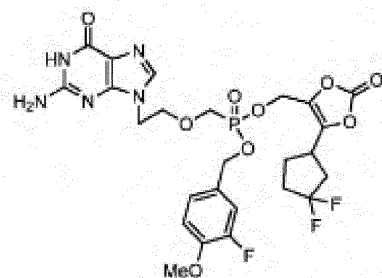
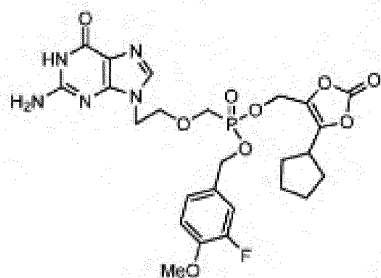
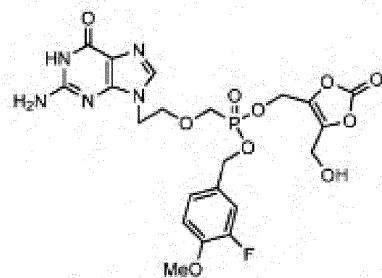
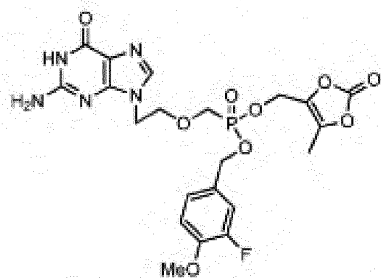
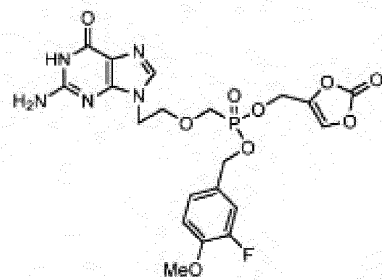
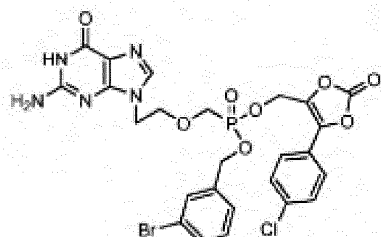
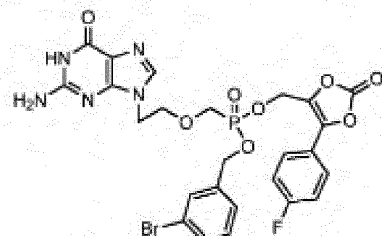
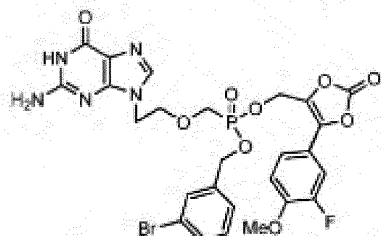
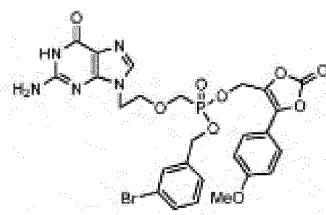
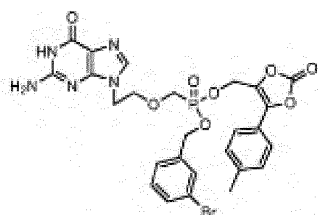
Вариант реализации изобретения 11. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

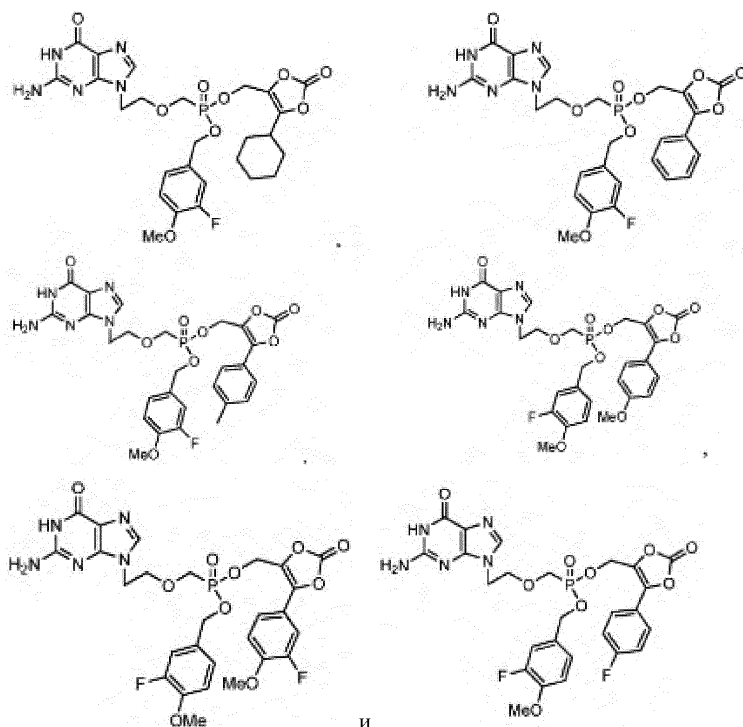




или их фармацевтически приемлемой соли.

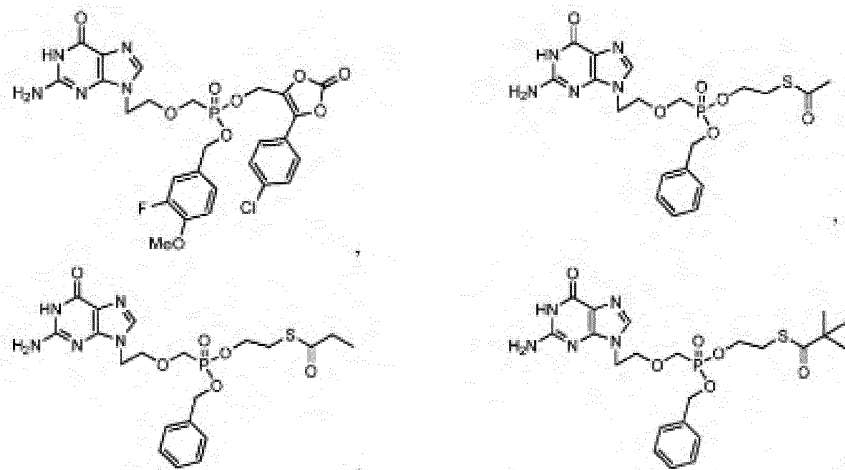
Вариант реализации изобретения 12. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

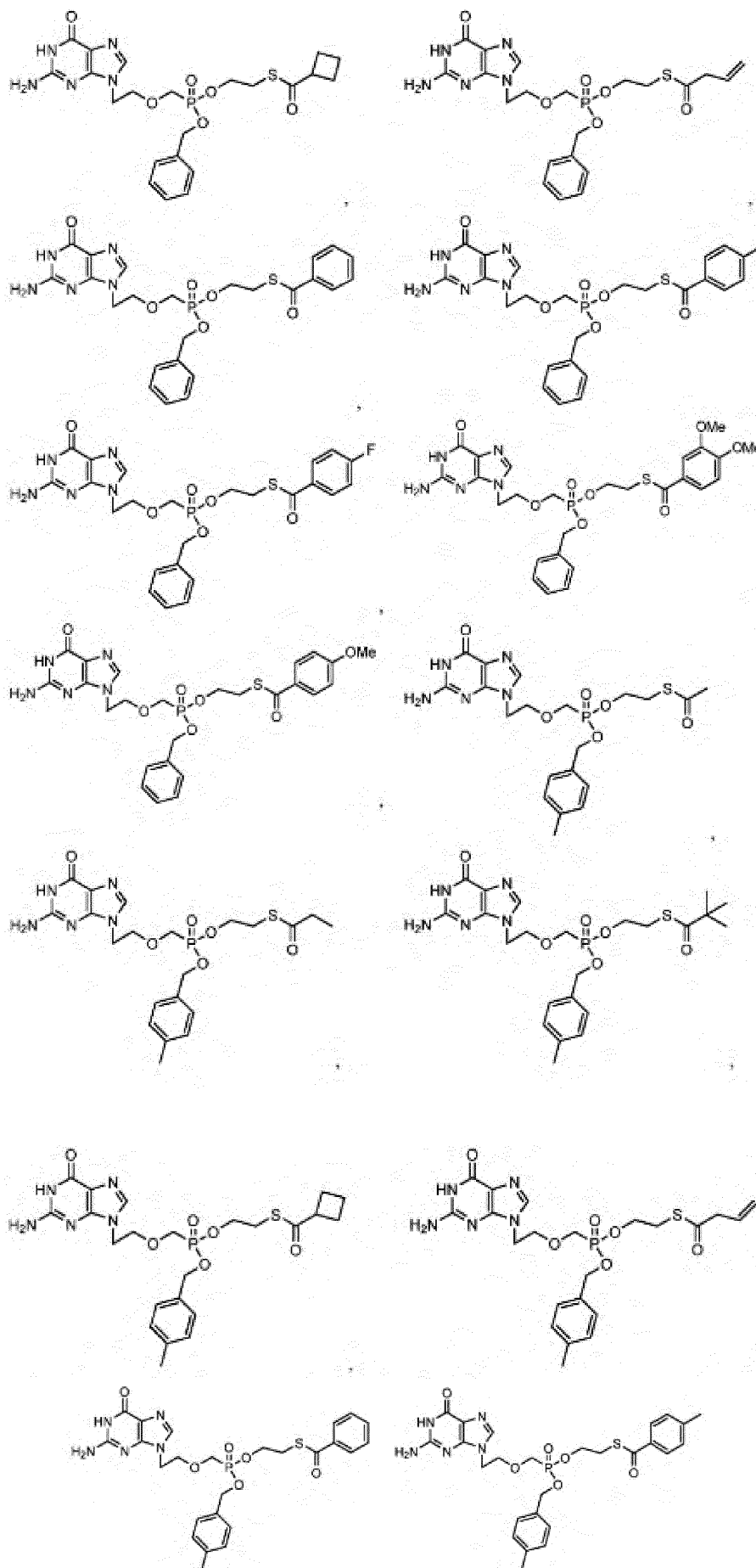




или их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации изобретения 13. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

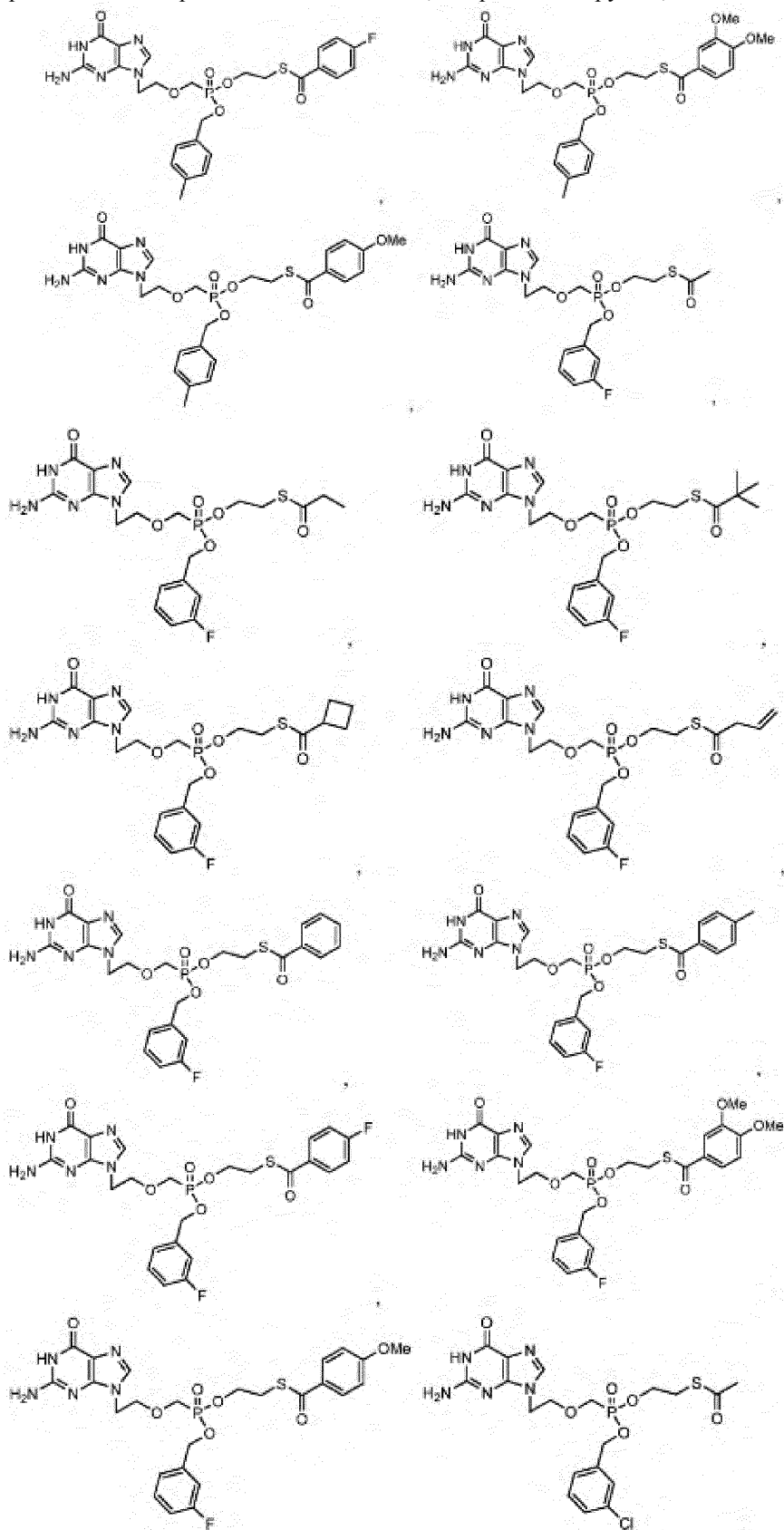


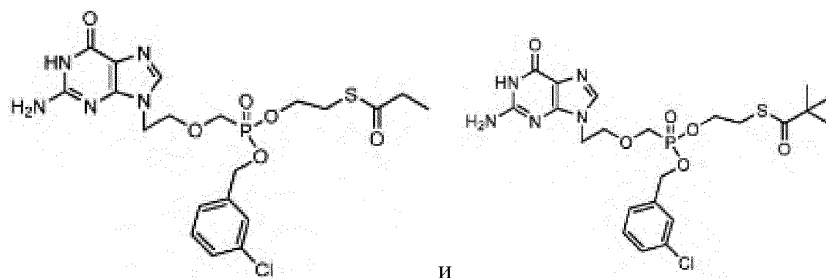


и

или их фармацевтически приемлемой соли.

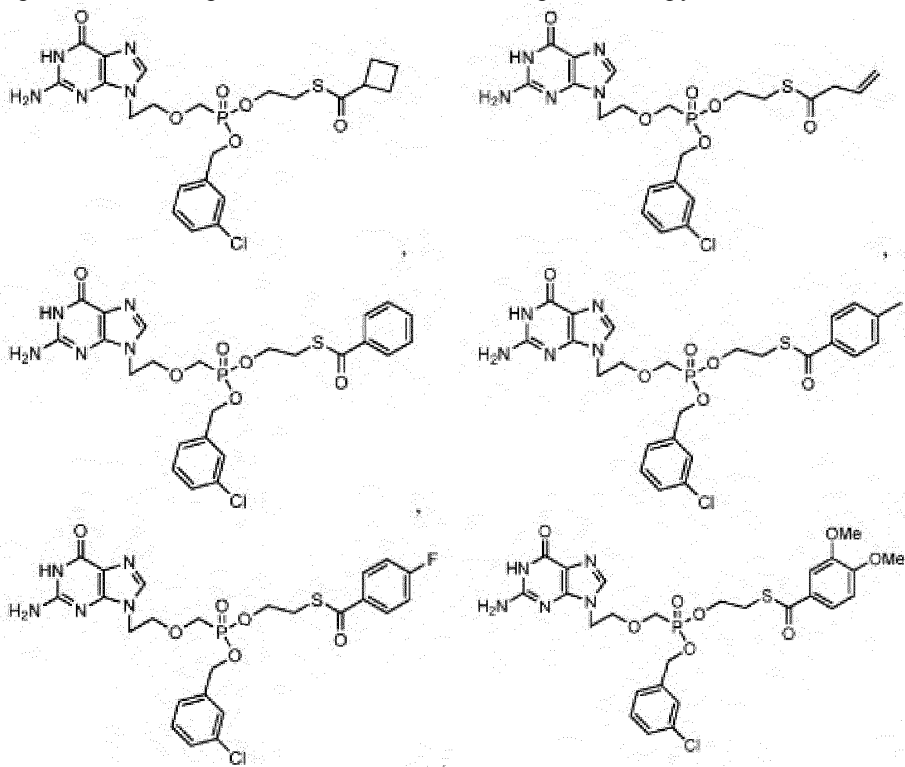
Вариант реализации изобретения 14. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:





или их фармацевтически приемлемой соли.

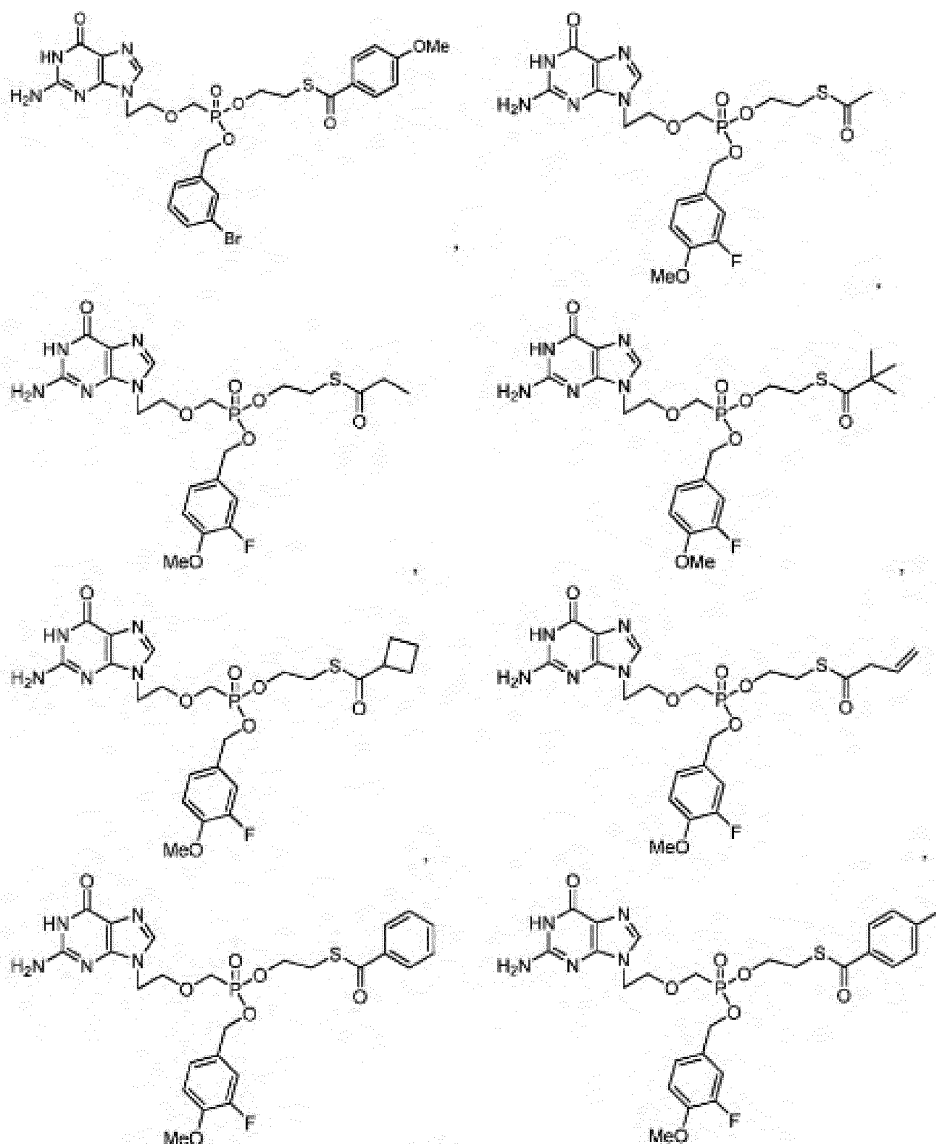
Вариант реализации изобретения 15. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

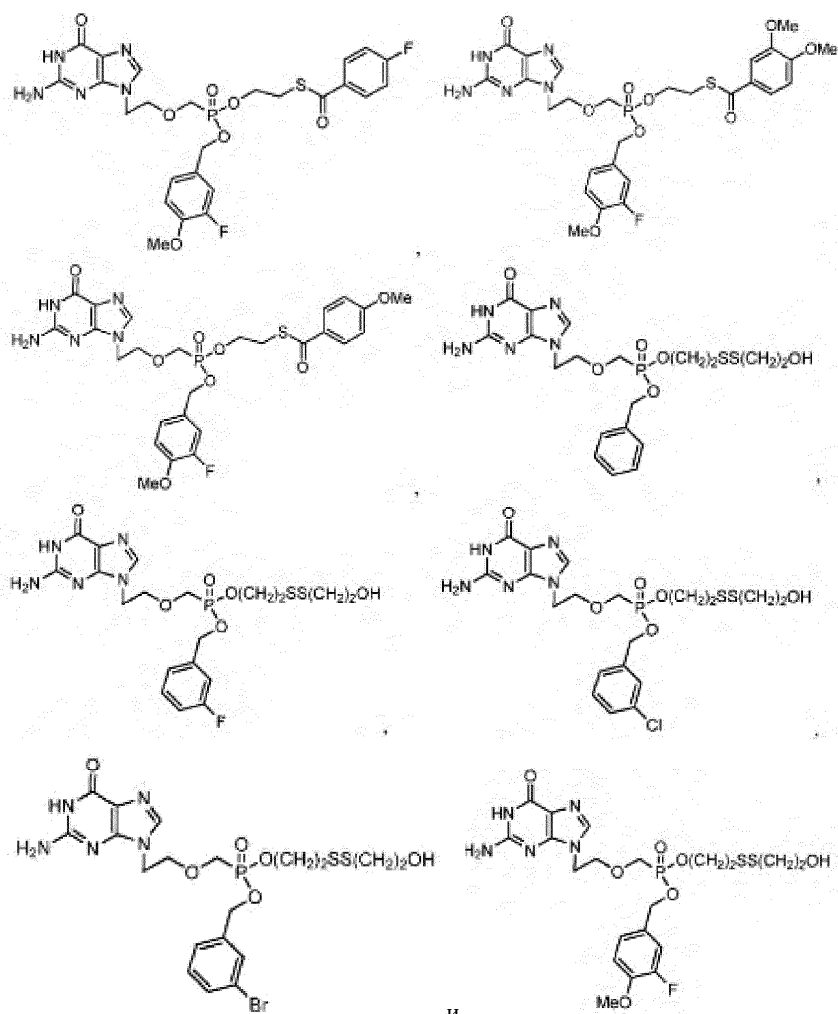




И

Вариант реализации изобретения 16. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

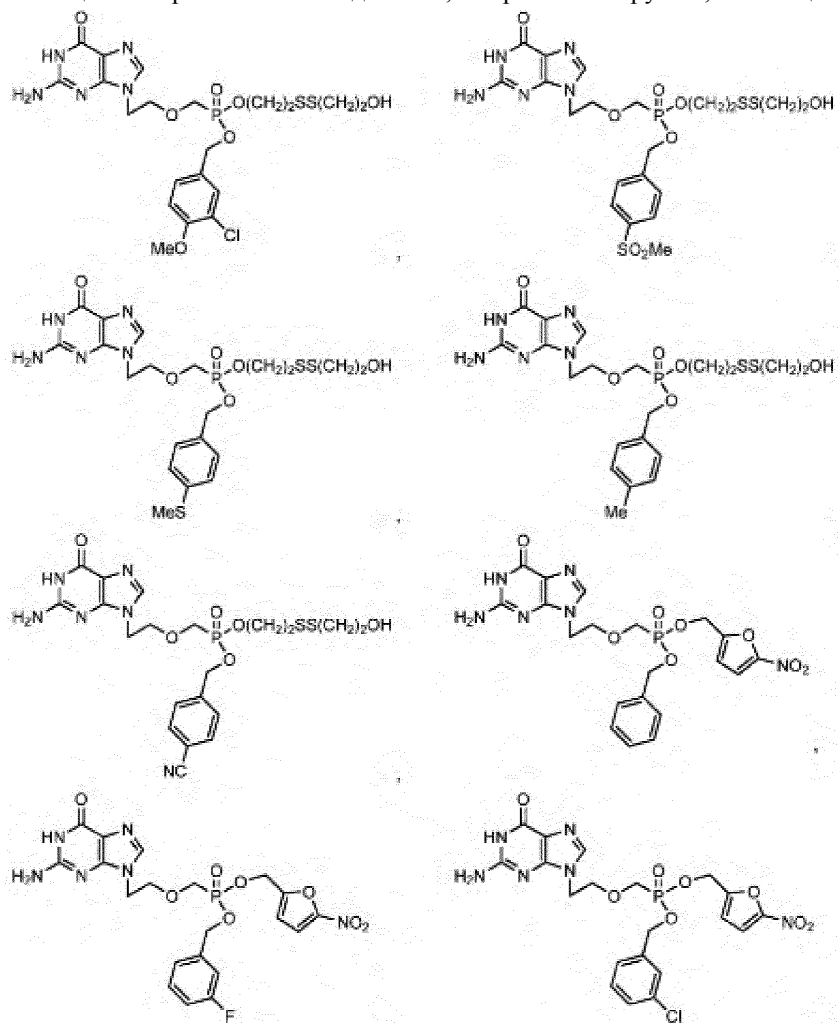


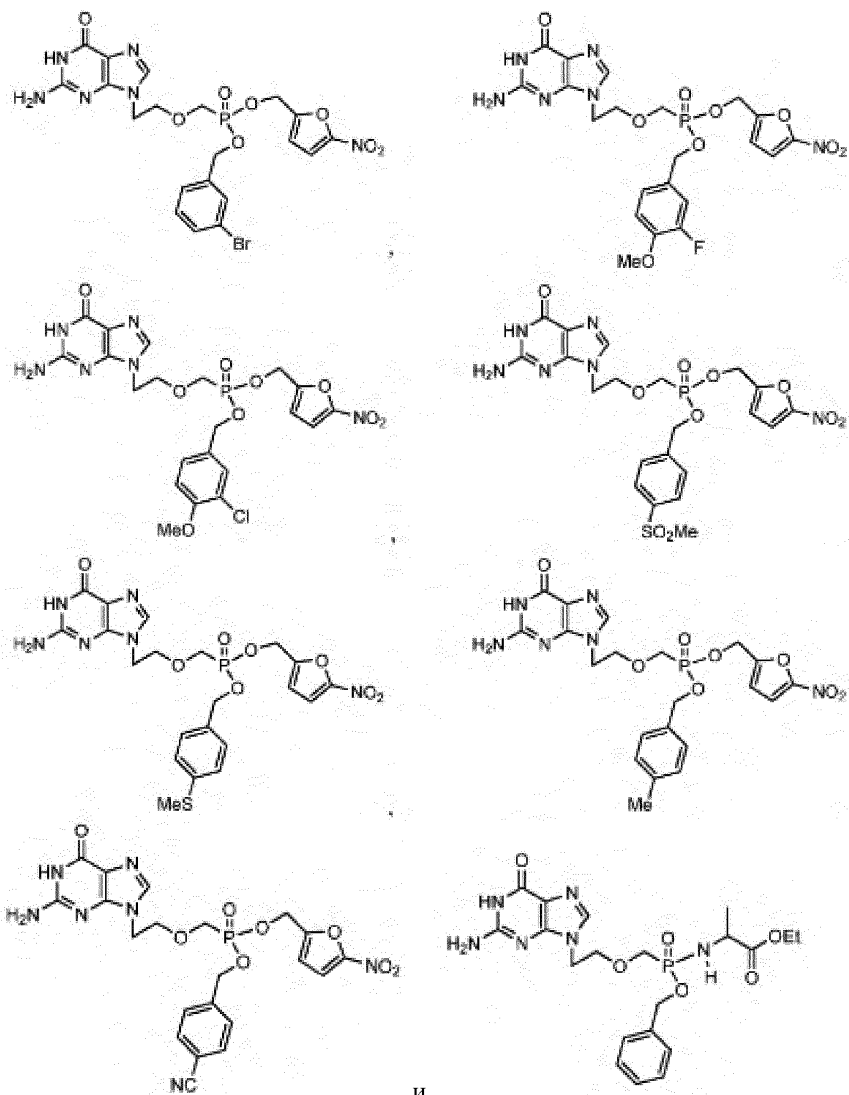


И

или их фармацевтически приемлемой соли.

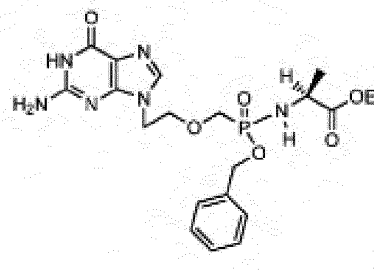
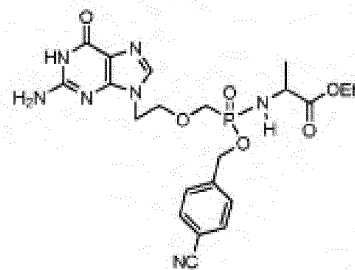
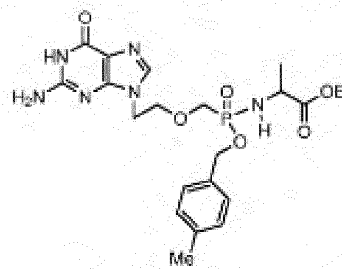
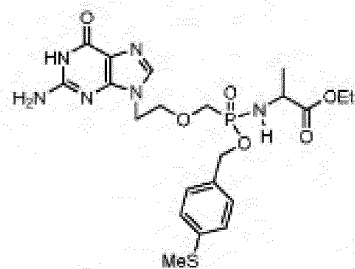
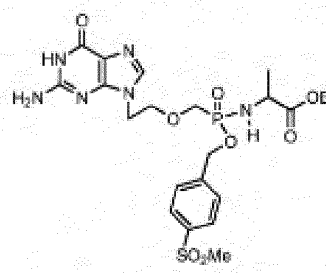
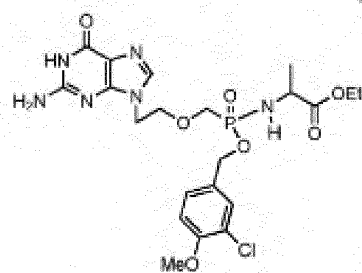
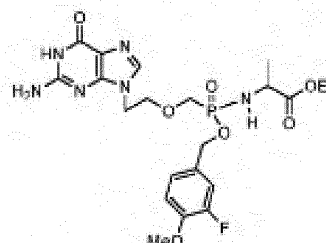
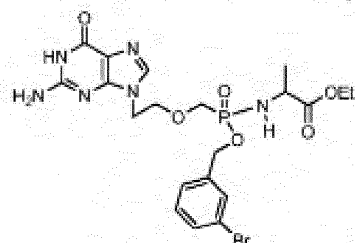
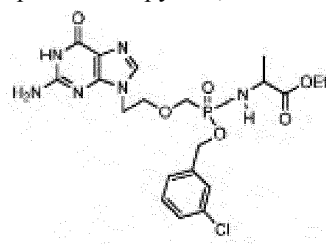
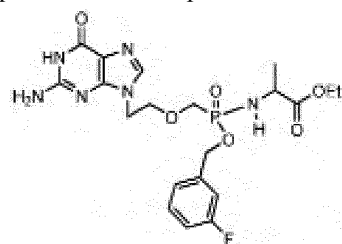
Вариант реализации изобретения 17. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

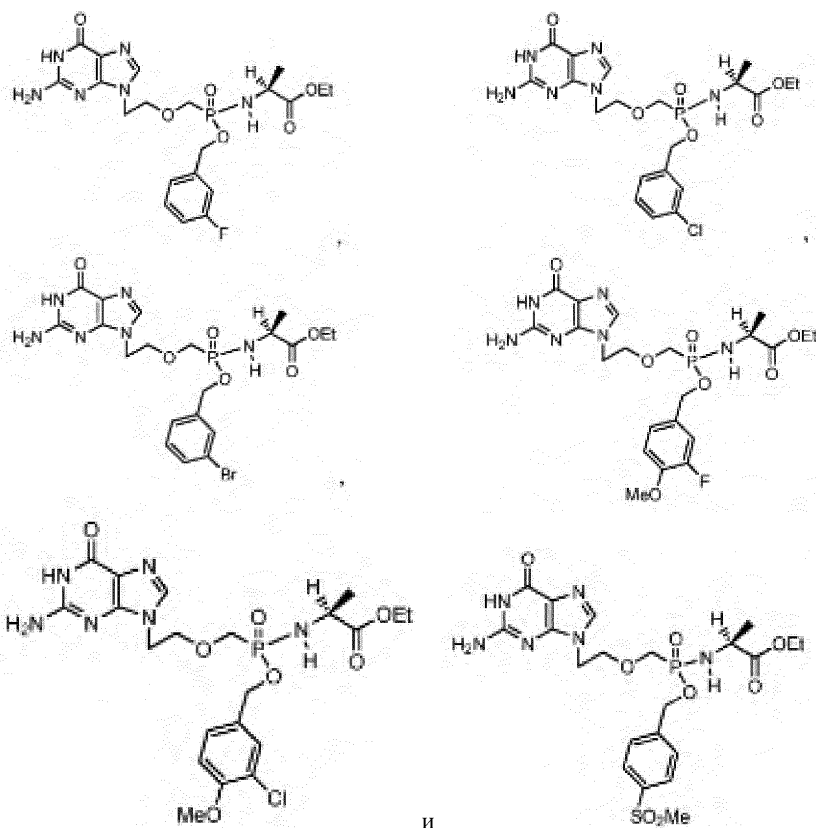




или их фармацевтически приемлемой соли.

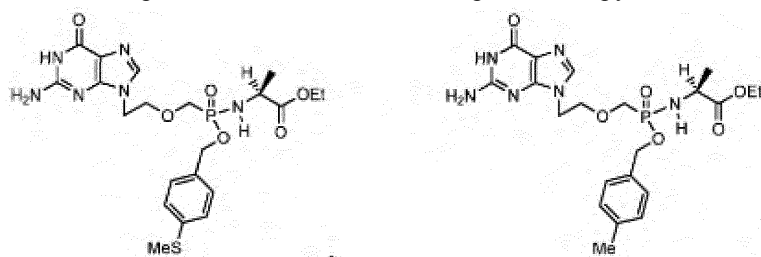
Вариант реализации изобретения 18. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

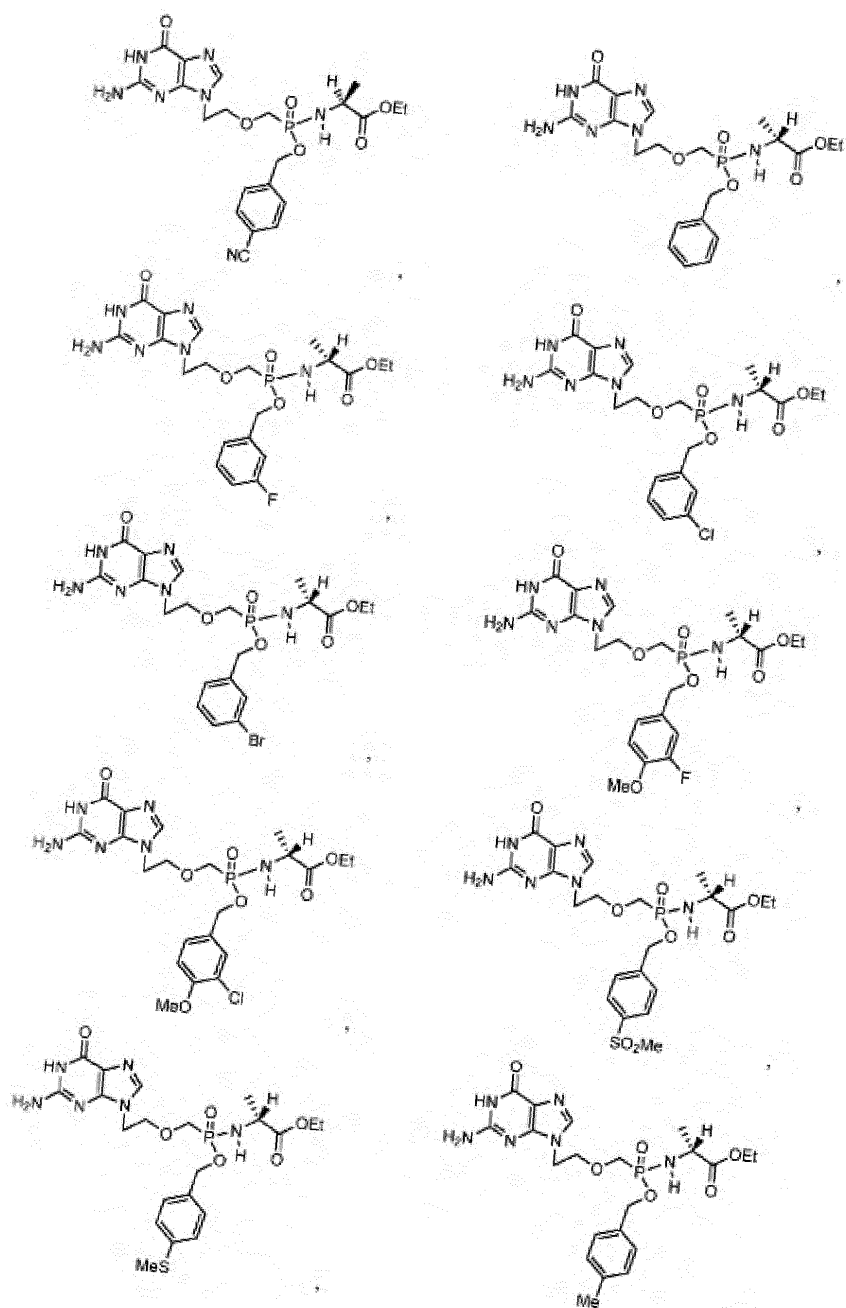


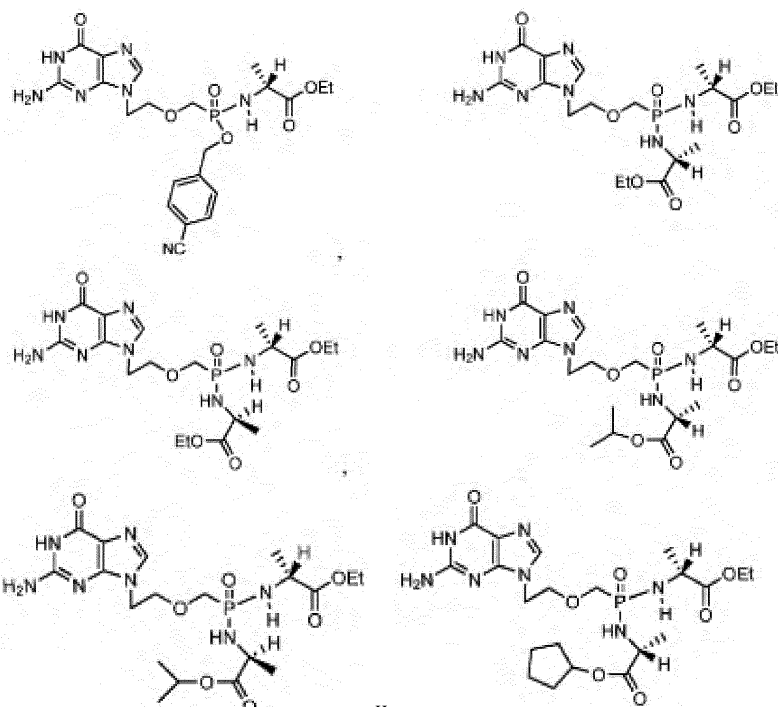


или их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации изобретения 19. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

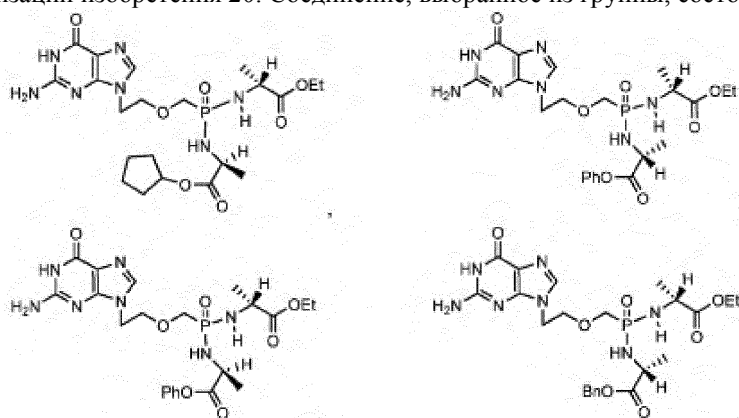


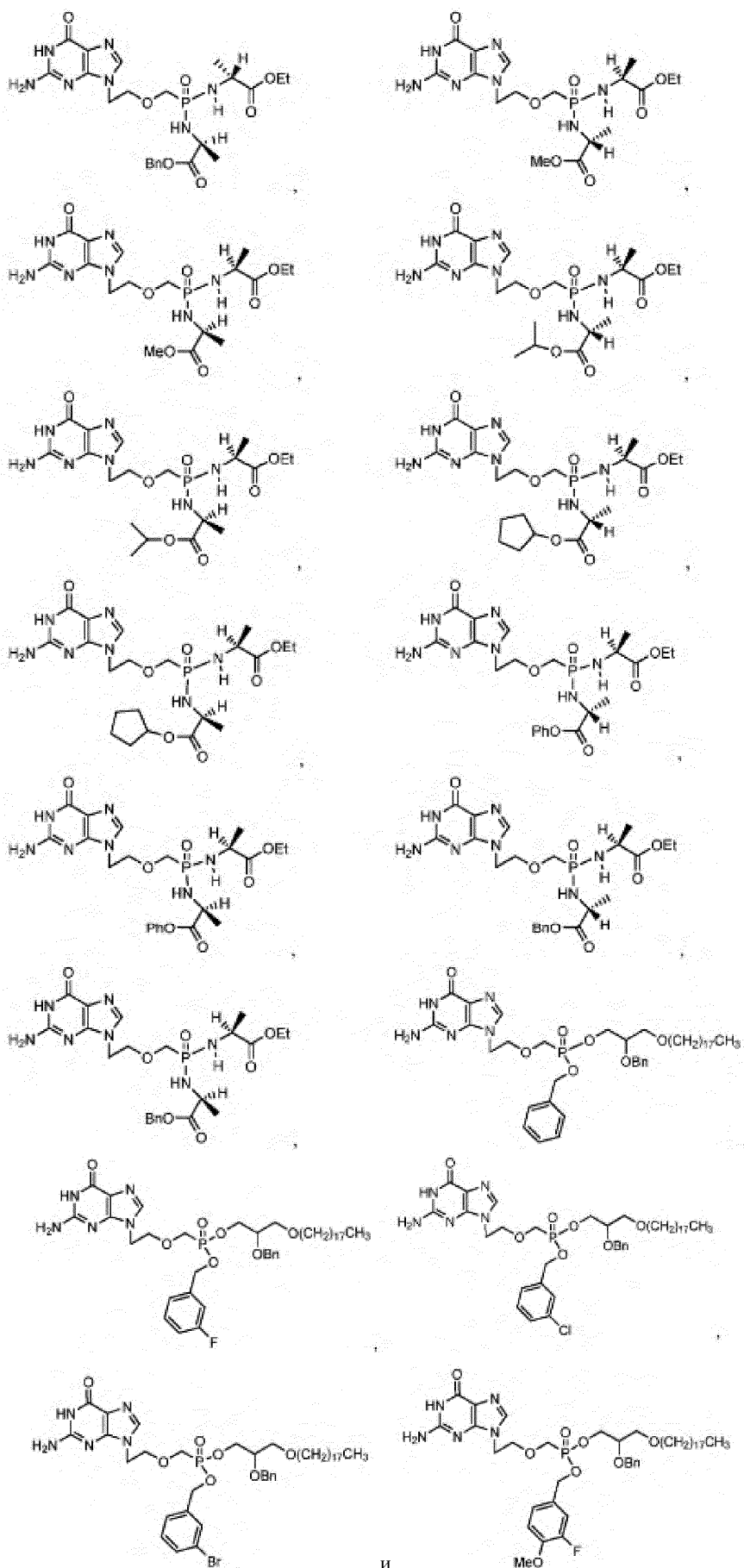




или их фармацевтически приемлемой соли,

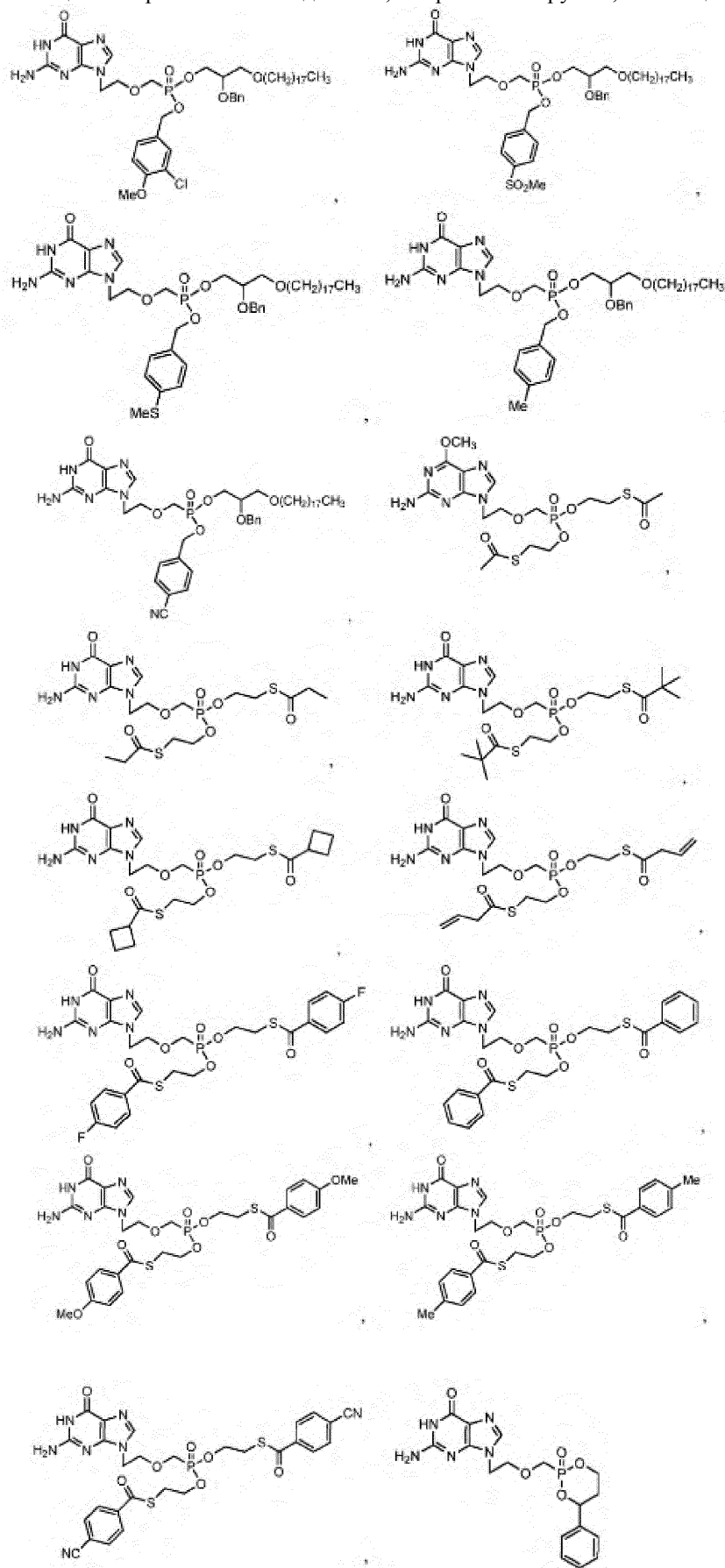
Вариант реализации изобретения 20. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

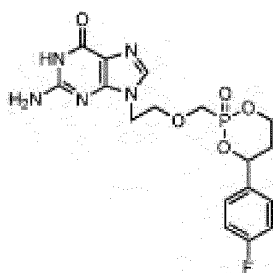




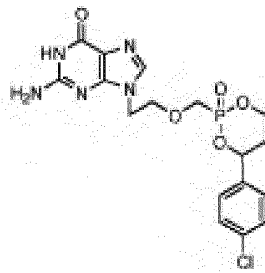
или их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации изобретения 21. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



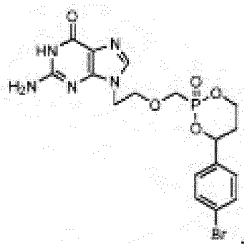


И

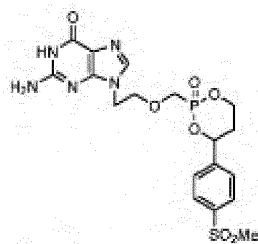
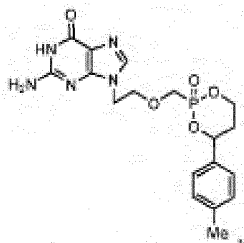


или их фармацевтически приемлемой соли.

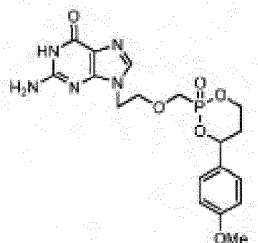
Вариант реализации изобретения 22. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



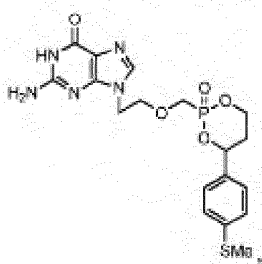
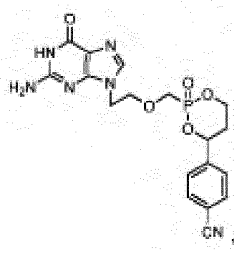
,

SO₂Me

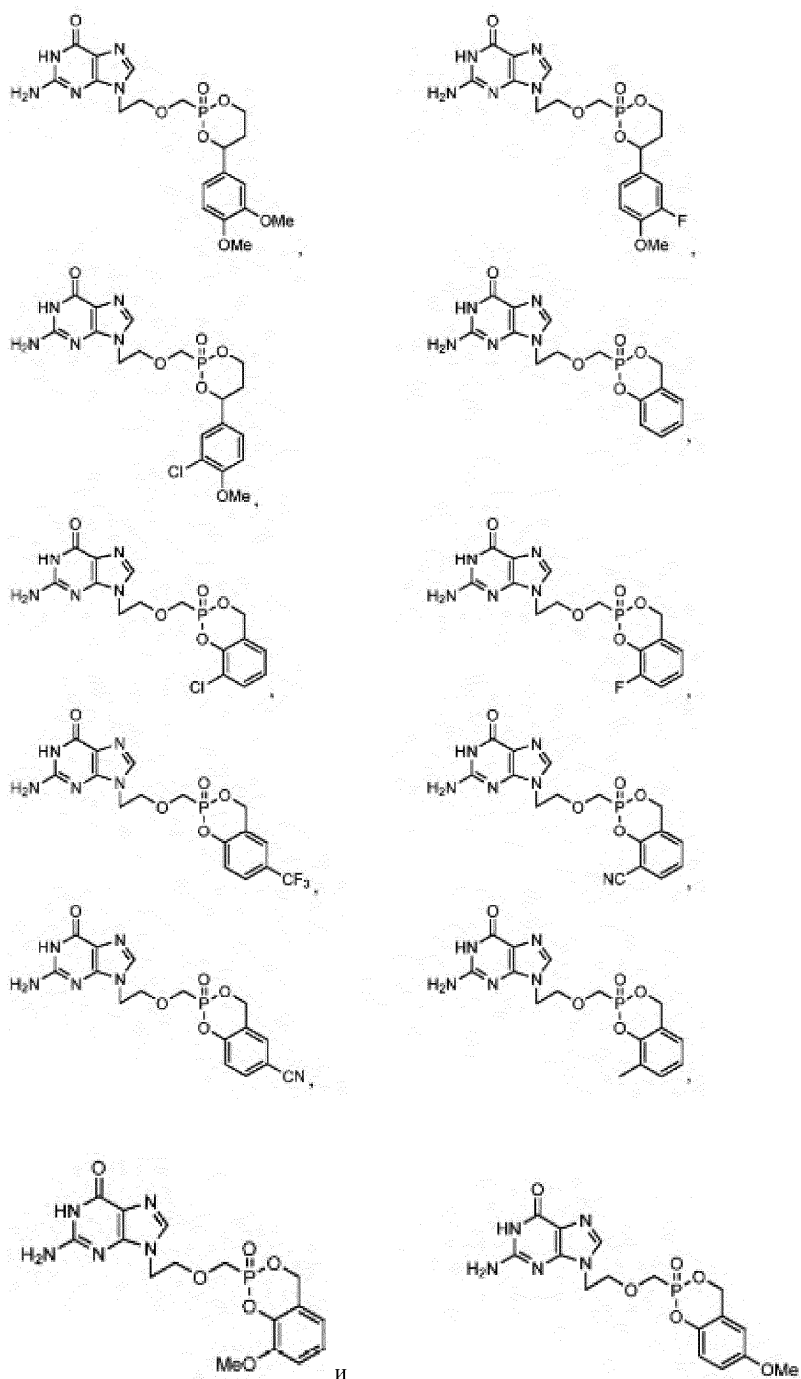
Me,



OMe,

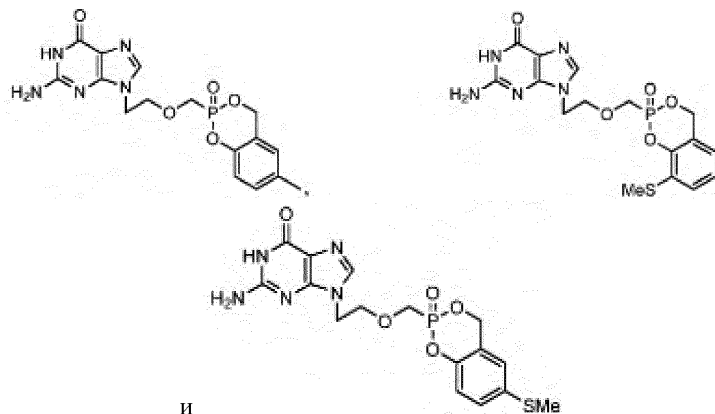
SO₂Me,

CN,

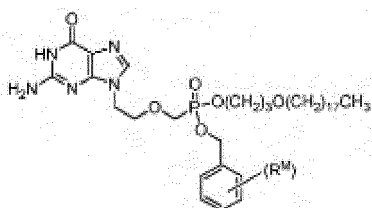


или их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации изобретения 23. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

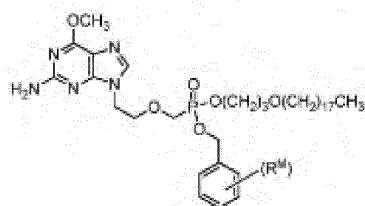
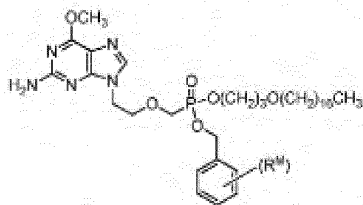
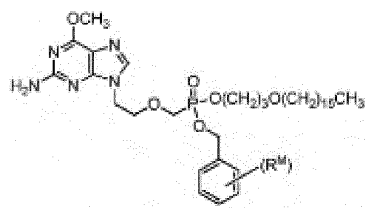
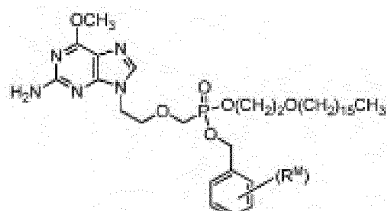
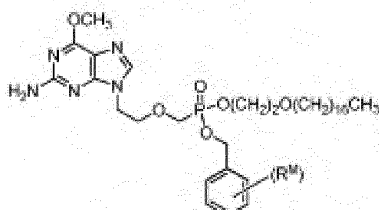
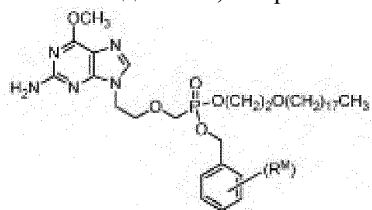


или их фармацевтически приемлемой соли.



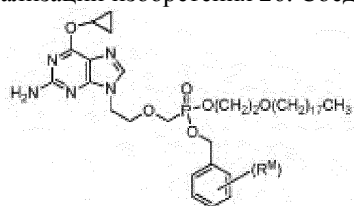
- 124 -

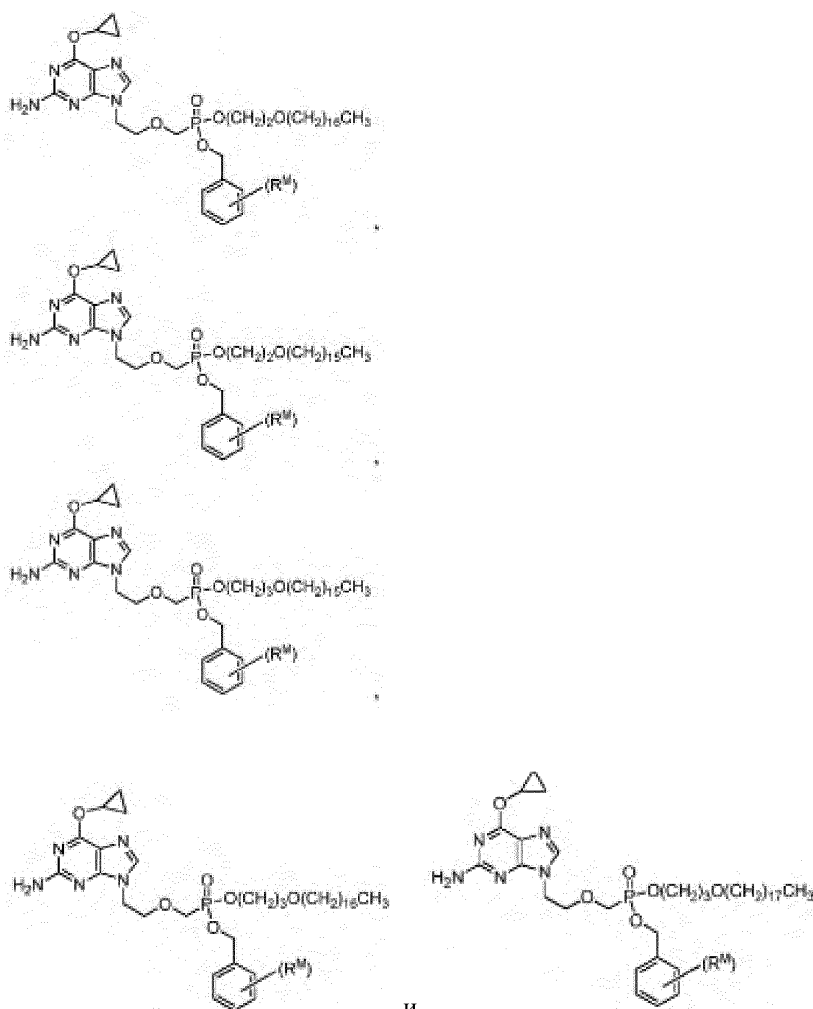
Вариант реализации изобретения 25. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



где R^M представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероцикл, арил(алкил), гетероарил(алкил), (гетероцикл)алкил, гидроксиль, алкокси, ацил, циано, галоген, тиокарбонил, О-карбамил, N-карбамил, О-тиокарбамил, N-тиокарбамил, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксы, О-карбоксы, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, азидо, силлил, сульфенил, сульфенил, сульфенил, галогеналкил, галогеналкокси, тригалогенметансульфонил, тригалогенметансульфонамидо, амино, монозамещенную аминогруппу или дизамещенную аминогруппу; причем фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза; или их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации изобретения 26. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:





, и

где R^M представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероцикл, арил(алкил), гетероарил(алкил), (гетероцикл)алкил, гидрокси, алкокси, ацил, циано, галоген, тиокарбонил, О-карбамил, N-карбамил, О-тиокарбамил, N-тиокарбамил, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксы, О-карбоксы, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, азидо, силил, сульфенил, сульфенил, сульфенил, сульфенил, галогеналкил, галогеналкокси, тригалогенметансульфонил, тригалогенметансульфонамидо, amino, монозамещенную аминогруппу или дизамещенную аминогруппу; причем фенильное кольцо может быть замещено R^M 1, 2 или 3 раза; или их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации изобретения 27. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из вариантов реализации изобретения 1-26 в фармацевтически приемлемом носителе.

Вариант реализации изобретения 28. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации изобретения 27, отличающаяся тем, что композиция пригодна для местного применения.

Вариант реализации изобретения 29. Способ лечения хозяина, инфицированного папилломавирусом человека, включающий введение эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации изобретения 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

Вариант реализации изобретения 30. Способ лечения хозяина, инфицированного папилломавирусом человека, включающий введение эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации изобретения 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, причем папилломавирус человека представляет собой папилломавирус человека высокого риска.

Вариант реализации изобретения 31. Способ согласно варианту реализации изобретения 30, отличающийся тем, что папилломавирус человека выбран из группы, состоящей из: ВПЧ-16, ВПЧ-18, ВПЧ-31, ВПЧ-33, ВПЧ-35, ВПЧ-39, ВПЧ-45, ВПЧ-51, ВПЧ-52, ВПЧ-56, ВПЧ-58, ВПЧ-59, ВПЧ-68, ВПЧ-73 и ВПЧ-82.

Вариант реализации изобретения 32. Способ согласно варианту реализации изобретения 30, отличающийся тем, что папилломавирус человека представляет собой ВПЧ-16.

Вариант реализации изобретения 33. Способ согласно варианту реализации изобретения 30, отличающийся тем, что папилломавирус человека представляет собой ВПЧ-16.

чающийся тем, что папилломавирус человека представляет собой ВПЧ-18.

Вариант реализации изобретения 34. Способ согласно варианту реализации изобретения 29, отличающийся тем, что хозяин является человеком.

Вариант реализации изобретения 35. Способ согласно варианту реализации изобретения 30, отличающийся тем, что хозяин является человеком.

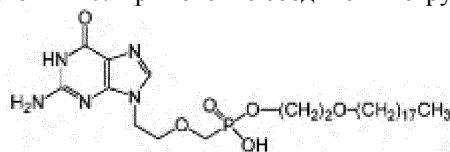
Вариант реализации изобретения 36. Способ согласно варианту реализации изобретения 31, отличающийся тем, что хозяин является человеком.

Вариант реализации изобретения 37. Способ согласно варианту реализации изобретения 32, отличающийся тем, что хозяин является человеком.

Вариант реализации изобретения 38. Применение соединения согласно любому из вариантов реализации изобретения 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства с целью лечения папилломавирусной инфекции.

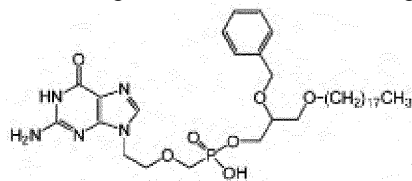
Вариант реализации изобретения 39. Способ производства лекарственного средства, предназначенного для терапевтического применения с целью лечения папилломавирусной инфекции, отличающийся тем, что в производстве применяют соединение, описанное в любой из вариантов реализации изобретения 1-28.

Вариант реализации изобретения 40. Применение соединения структуры



или его фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для лечения папилломавирусной инфекции.

Вариант реализации изобретения 41. Применение соединения структуры

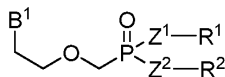


или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения папилломавирусной инфекции.

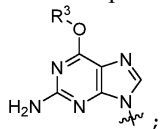
Хотя вышеизложенное описано в определенной степени подробно посредством иллюстраций и примеров для целей ясности и понимания, специалисту в данной области необходимо понимать, что многочисленные и разнообразные модификации могут быть осуществлены без выхода за пределы объема настоящего документа. Таким образом, необходимо четко понимать, что формы, раскрытые в настоящем документе, являются только иллюстративными и не ограничивают объем настоящего документа, скорее они дополнительно охватывают все модификации и альтернативы, возникающие в соответствии с духом настоящего изобретения и в его объеме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль;



где B¹ обозначает

Z¹ обозначает кислород;

Z² выбран из кислорода или NR^Z;

R^Z обозначает водород;

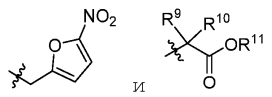
R¹ обозначает C₆₋₁₄арил(C₁₋₄алкил)-;

R² выбран из -(CHR⁴)_a-O-C₁₋₂₄алкила,

R³ обозначает C₁₋₆алкил;

R⁴ обозначает водород;

R⁹ обозначает водород;



R^{10} обозначает C_{1-6} алкил;

R^{11} обозначает C_{1-8} алкил и

а выбран из 2 или 3.

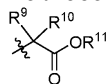
2. Соединение по п.1, в котором R^3 обозначает метил.

3. Соединение по п.1 или 2, в котором Z^1 обозначает кислород и Z^2 обозначает кислород.

4. Соединение по любому из пп.1-3, в котором R^2 обозначает $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_{17}CH_3$.

5. Соединение по любому из пп.1-4, в котором R^1 обозначает бензил.

6. Соединение по любому из пп.1-3 или 5, в котором



R^2 обозначает ;

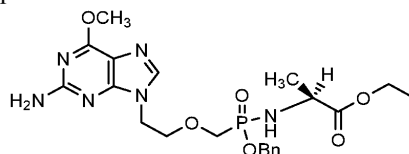
R^9 обозначает водород;

R^{10} обозначает метил и

R^{11} обозначает C_{1-8} алкил.

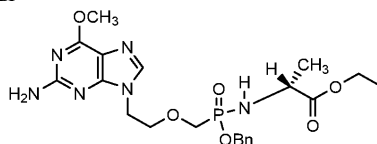
7. Соединение по п.6, в котором R^{11} обозначает метил или этил.

8. Соединение по п.1 структуры



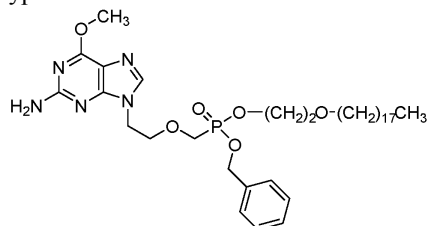
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1 структуры



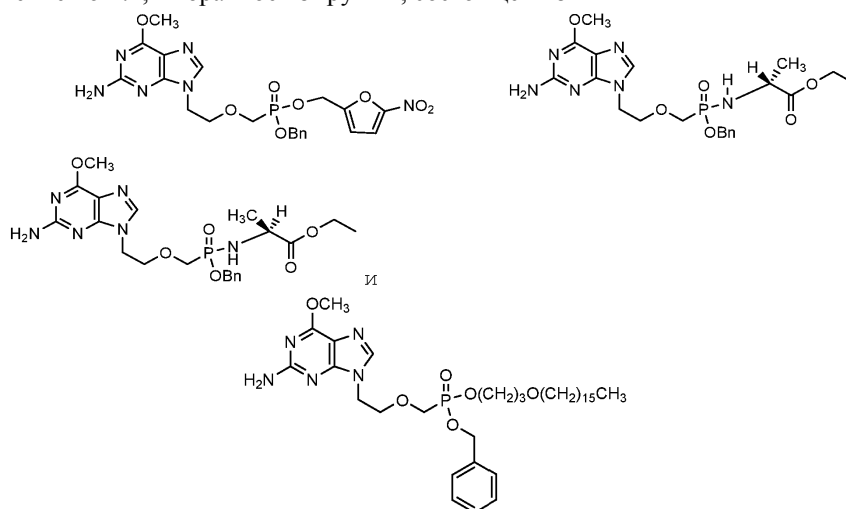
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1 структуры



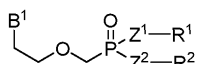
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

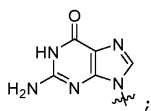


или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль;



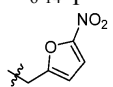
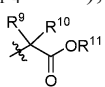
где B^1 обозначает

Z^1 обозначает кислород;

Z^2 обозначает кислород или NR^Z ;

R^Z обозначает водород;

R^1 обозначает C_{6-14} арил(C_{1-4} алкил);

R^2 выбран из  и  ;

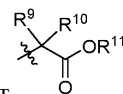
R^9 обозначает водород;

R^{10} обозначает C_{1-6} алкил и

R^{11} обозначает C_{1-8} алкил.

13. Соединение по п. 12, в котором Z^2 обозначает кислород.

14. Соединение по п. 12, в котором Z^2 обозначает NR^Z .

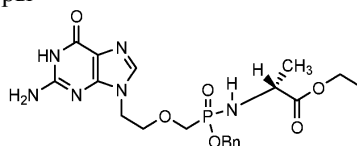


15. Соединение по любому из пп. 12-14, в котором R^2 обозначает

16. Соединение по п. 15, в котором R^9 обозначает водород; R^{10} обозначает метил и R^{11} обозначает C_{1-8} алкил.

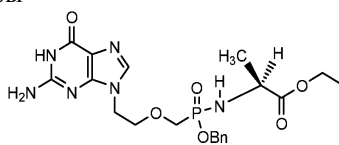
17. Соединение по любому из пп. 12-16, в котором R^1 обозначает бензил.

18. Соединение по п. 12 структуры



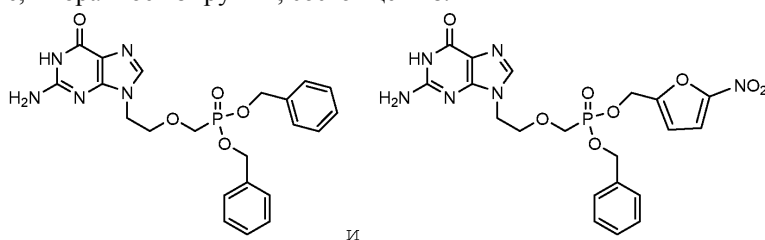
или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п. 12 структуры



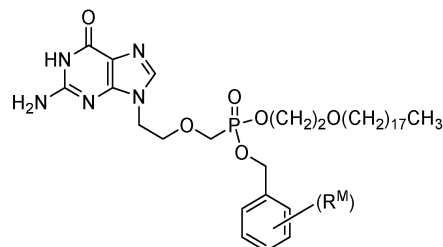
или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

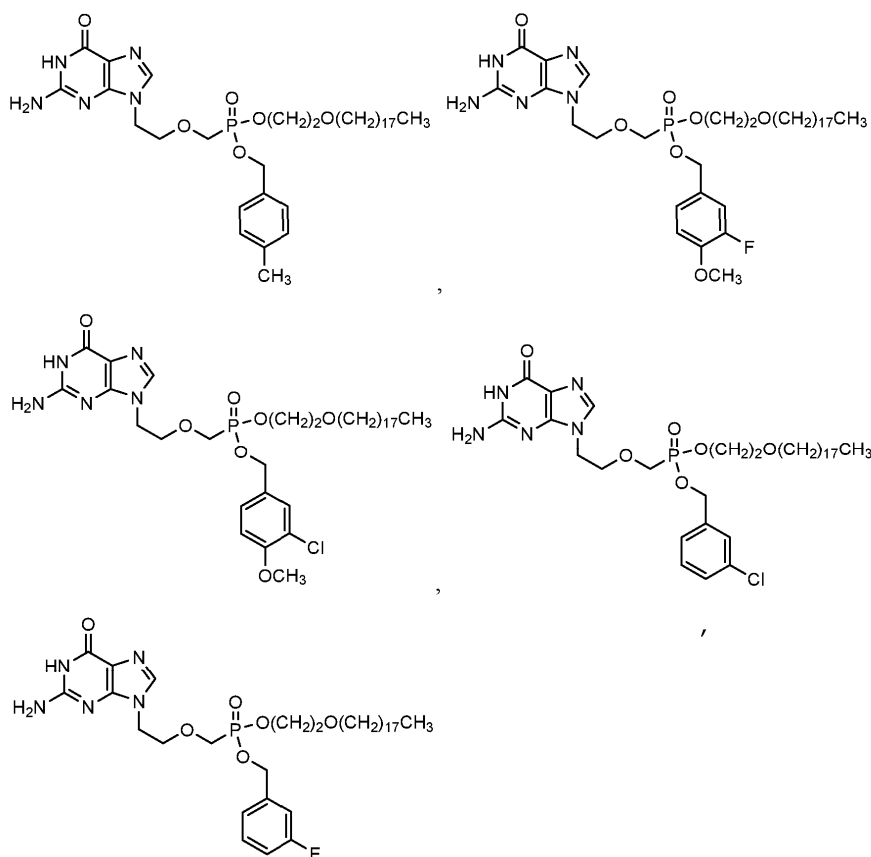
21. Соединение формулы



где R^M представляет собой C_{1-3} алкил, галоген или C_{1-3} алкокси; и фенильное кольцо замещено R^M 1 или 2 раза;

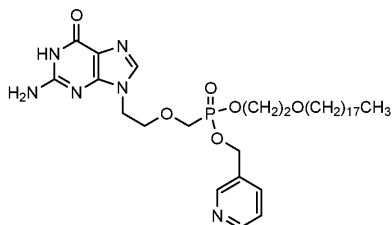
или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



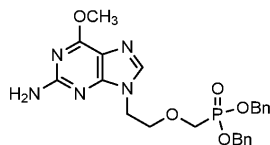
или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Фармацевтическая композиция для лечения папилломавируса человека, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-24, в фармацевтически приемлемом носителе.

26. Фармацевтическая композиция по п.25, отличающаяся тем, что композиция пригодна для топической доставки.

27. Фармацевтическая композиция по п.25, причем композиция пригодна для введения в форме суппозитория.

28. Фармацевтическая композиция по п.27, причем суппозиторий представляет собой интравагинальное кольцо.

29. Фармацевтическая композиция по п.25, причем композиция пригодна для введения в форме крема или геля.

30. Способ лечения папилломавируса человека у пациента, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-24 или его фармацевтически приемлемой соли, в фармацевтически приемлемом носителе.

31. Способ по п.30, в котором папилломавирус выбран из группы, состоящей из ВПЧ-6, ВПЧ-11, ВПЧ-16, ВПЧ-18, ВПЧ-31, ВПЧ-33, ВПЧ-35, ВПЧ-39 и ВПЧ-45.

32. Способ по п.30, в котором папилломавирус человека выбран из группы, состоящей из ВПЧ-51, ВПЧ-52, ВПЧ-56, ВПЧ-58, ВПЧ-59, ВПЧ-68, ВПЧ-73 и ВПЧ-82.

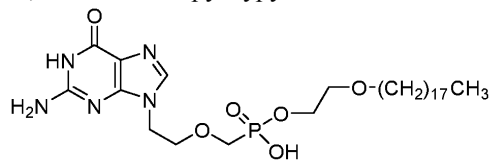
33. Способ по п.31, в котором папилломавирус человека представляет собой ВПЧ-16.

34. Способ по п.31, в котором папилломавирус человека представляет собой ВПЧ-18.

35. Способ по п.32, в котором папилломавирус человека представляет собой ВПЧ-52.

36. Способ по п.32, в котором папилломавирус человека представляет собой ВПЧ-58.

37. Применение соединения, имеющего структуру



или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения папилломавирусной инфекции.

