

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037098

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.05

(51) Int. Cl. A61K 31/7076 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)

(21) Номер заявки
201791903

(22) Дата подачи заявки
2016.03.07

(54) β-D-2'-ДЕЗОКСИ-2'-α-ФТОР-2'-β-C-ЗАМЕЩЕННЫЕ-2-МОДИФИЦИРОВАННЫЕ-N⁶-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПУРИНОВЫЕ НУКЛЕОТИДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЫЗВАННЫХ HCV ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 62/129,319; 62/253,958; 62/276,597

(32) 2015.03.06; 2015.11.11; 2016.01.08

(33) US

(43) 2018.01.31

(86) PCT/US2016/021276

(87) WO 2016/144918 2016.09.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АТЕА ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.
(US)

(56) US-A1-20110257121
FREEMAN et al. 2-Amino.9.(3-Azido-2,3-Dideoxy-D-Erythro-Pentofuranosyl)-6-Substituted-9H-Purines: Synthesis and Anti-HIV Activity", Bioorganic and Medicinal Chemistry, 1995, Vol. 3, p. 447-458. pg 447, Col. 1, para 1, pg 450, Table 1

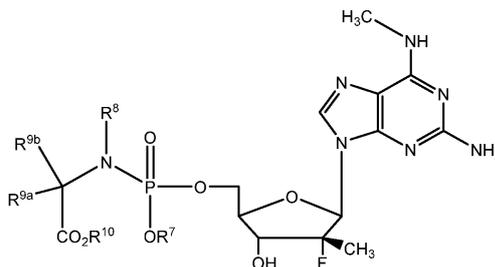
US-A1-20040063658

US-A1-20120135951

(72) Изобретатель:
Соммадосси Жан-Пьер, Мусса Адель
(US)

(74) Представитель:
Строкова О.В. (RU)

(57) Раскрыто соединение структуры



или его фармацевтически приемлемая соль или композиция для лечения вируса гепатита С (HCV) у человека. Раскрыто также применение указанного соединения в лечении HCV и для изготовления лекарственного средства для лечения HCV у человека.

B1

037098

037098

B1

Ссылка на родственные заявки

Согласно заявке на данное изобретение испрашивается приоритет в соответствии с заявкой на выдачу патента США с серийным № 62/129319, поданной 6 марта 2015 г., заявкой на выдачу патента США с серийным № 62/253958, поданной 11 ноября 2015 г., а также заявкой на выдачу патента США с серийным № 62/276597, поданной 8 января 2015 г., каждая из которых включена в настоящий документ посредством отсылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к нуклеотидным соединениям и композициям, а также к их применениям для лечения вызванных вирусом гепатита С ("HCV") заболеваний.

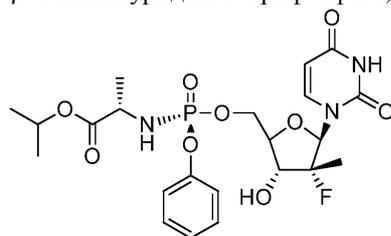
Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Вирус гепатита С (HCV) является содержащим однонитевую РНК вирусом и представителем рода *Hepacivirus*. По имеющимся оценкам, 75% всех случаев заболеваний печени вызываются HCV. Инфекция HCV может приводить к циррозу и злокачественной опухоли печени, а при прогрессировании к печеночной недостаточности, которая может потребовать трансплантации печени. Приблизительно 170-200 миллионов людей в мире являются инфицированными, при этом в Соединенных Штатах Америки насчитывают 3-4 миллиона случаев инфекции.

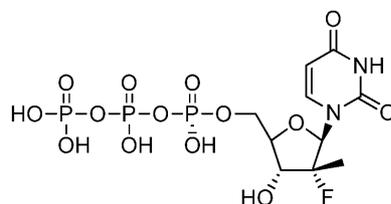
РНК-полимераза является ключевым компонентом в нацеливании на содержащие однонитевую РНК вирусы. РНК-зависимая РНК-полимераза - неструктурный белок NS5B - HCV является ключевым ферментом, отвечающим за инициацию и катализ синтеза вирусной РНК. По этой причине в настоящий момент NS5B HCV представляет собой привлекательную мишень для поиска и разработки лекарственных средств против HCV. Существуют два основных подкласса ингибиторов NS5B: нуклеозидные аналоги, которые анаболизируются до их активных трифосфатов, которые действуют как альтернативные субстраты для полимеразы, и нуклеозидные ингибиторы (NNI), которые связываются с аллостерическими участками в белке. Нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы имитируют естественный субстрат полимеразы и действуют как терминаторы цепи. Они ингибируют инициацию транскрипции РНК и удлинение растущей цепи РНК.

Кроме того, при нацеливании на РНК-полимеразу другие белки содержащего РНК вируса также могут быть мишенью для комбинированных терапевтических средств. Например, белками HCV, которые также представляют собой мишени для терапевтических подходов, являются NS3/4A (серинпротеаза) и NS5A (неструктурный белок, который является незаменимым компонентом репликазы HCV и оказывает ряд эффектов на клеточные пути).

В декабре 2013 года был одобрен первый нуклеозидный ингибитор NS5B полимеразы софосбувир (Sovaldi®, Gilead Sciences). Sovaldi® представляет собой уридин-фосфорамидатное пролекарство, которое поглощается гепатоцитами и подвергается внутриклеточной активации с получением активного метаболита 2'-дезокси-2'-α-фтор-β-С-метилуридин-5'-трифосфата; см. приведенные ниже структуры:



Sovaldi®,



2'-дезоксидеокси-2'-α-фтор-β-С-метилуридин-5'-трифосфат.

Sovaldi® является первым лекарственным средством, которое продемонстрировало безопасность и эффективность в лечении некоторых типов инфекции HCV без потребности совместного введения интерферона. Sovaldi® является третьим лекарственным средством, получившим статус принципиально нового лекарственного средства при одобрении FDA.

В 2014 году FDA США одобрило Harvoni® (ледиспасвир, ингибитор NS5A и софосбувир) для лечения хронической инфекции вируса гепатита С 1 генотипа. Harvoni® является первой комбинированной пилюлей, одобренной для лечения хронической инфекции HCV 1 генотипа. Это также первый одобрен-

ный режим, который не требует введения интерферона или рибавирина. Кроме того, FDA одобрило симепревив (Olysio™) в комбинации с софосбувиром (Sovaldi®) как не предусматривающее интерферон и рибавирин лечение один раз в сутки, все перорально, для взрослых с инфекцией HCV 1 генотипа.

В 2014 году FDA США также одобрило VIEKIRA Pak™ компании AbbVie, упаковку с множеством пилюль, содержащую дасабувир (ненуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B), омбитасвир (ингибитор NS5A), паритапревив (ингибитор NS3/4A) и ритонавир. VIEKIRA Pak™ может быть использован с рибавирином или без него для лечения инфицированных HCV 1 генотипа больных, в том числе больных компенсированным циррозом. VIEKIRA Pak™ не требует совместного лечения интерфероном.

В 2015 году FDA США одобрило Technivie™ и Daklinza™ для лечения инфекции HCV 4 генотипа и HCV 3 генотипа, соответственно. Technivie™ (омбитасвир/паритапревив/ритонавир) был одобрен для применения в комбинации с рибавирином для лечения инфекции HCV 4 генотипа у больных без рубцевания и цирроза и является первым вариантом для инфицированных HCV-4 больных, который не требует совместного введения интерферона. Daklinza™ был одобрен для применения с Sovaldi® при лечении инфекций HCV 3 генотипа. Daklinza™ является первым лекарственным средством, которое продемонстрировало безопасность и эффективность в лечении инфекции HCV 3 генотипа без необходимости совместного введения интерферона или рибавирина.

В октябре 2015 года FDA США предупредило о том, что лечение инфекции HCV с помощью Viekira Pak и Technivie может вызывать серьезное поражение печени, прежде всего у больных с первоначальным запущенным заболеванием печени, и потребовало добавить дополнительную информацию о безопасности на этикетку.

Другие одобренные на данный момент терапевтические средства против HCV

включают в себя интерферон альфа-2b или пегилированный интерферон альфа-2b (Pegintron®), который может быть введен с рибавирином (Rebetol®), NS3/4A теллапревив (Incivek®, Vertex и Johnson & Johnson), боцепревив (Victrelis™, Merck), симепревив (Olysio™, Johnson & Johnson), паритапревив (AbbVie), омбитасвир (AbbVie), (NNI) дасабувир (ABT-333) и Zepatier™ компании Merck (комбинация в одной таблетке двух лекарственных средств гразопревива и элбасвира).

В настоящее время разрабатываются дополнительные ингибиторы NS5B полимеразы. Merck является разработчиком пролекарства нуклеотида уридина МК-3682 (ранее называвшегося Idenix IDX21437). Данное лекарственное средство в настоящее время проходит комбинированные испытания II фазы.

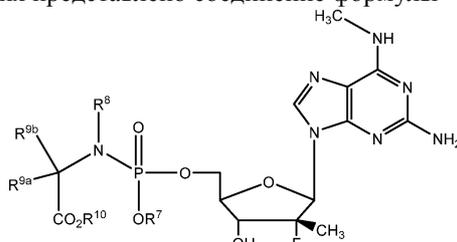
Патенты Соединенных Штатов Америки и ВО заявки, которые описывают нуклеозидные ингибиторы полимеразы для лечения Flaviviridae, в том числе HCV, включают в себя поданные компаниями Idenix Pharmaceuticals (6812219; 6914054; 7105493; 7138376; 7148206; 7157441; 7163929; 7169766; 7192936; 7365057; 7384924; 7456155; 7547704; 7582618; 7608597; 7608600; 7625875; 7635689; 7662798; 7824851; 7902202; 7932240; 7951789; 8193372; 8299038; 8343937; 8362068; 8507460; 8637475; 8674085; 8680071; 8691788, 8742101, 8951985; 9109001; 9243025; US2016/0002281; US2013/0064794; WO 2015/095305; WO 2015/081133; WO 2015/061683; WO 2013/177219; WO 2013/039920; WO 2014/137930; WO 2014/052638; WO 2012/154321); Merck (6777395; 7105499; 7125855; 7202224; 7323449; 7339054; 7534767; 7632821; 7879815; 8071568; 8148349; 8470834; 8481712; 8541434; 8697694; 8715638, 9061041; 9156872 и WO2013/009737); Emory University (6348587; 6911424; 7307065; 7495006; 7662938; 7772208; 8114994; 8168583; 8609627; US2014/0212382 и WO 2014/1244430); Gilead Sciences/Pharmasset Inc. (7842672; 7973013; 8008264; 8012941; 8012942; 8318682; 8324179; 8415308; 8455451; 8563530; 8841275; 8853171; 8871785; 8877733; 8889159; 8906880; 8912321; 8957045; 8957046; 9045520; 9085573; 9090642 и 9139604) и (6908924; 6,949,522; 7094770; 7211570; 7429572; 7601820; 7638502; 7718790; 7772208; RE42015; 7919247; 7964580; 8093380; 8114997; 8173621; 8334270; 8415322; 8481713; 8492539; 8551973; 8580765; 8618076; 8629263; 8633309; 8642756; 8716262; 8716263; 8735345; 8735372; 8735569; 8759510 и 8765710); Hoffman La-Roche (6660721), Roche (6784166; 7608599, 7608601 и 8071567); Alios BioPharma Inc. (8895723; 8877731; 8871737, 8846896, 8772474; 8980865; 9012427; US2015/0105341; US2015/0011497; US2010/0249068; US2012/0070411; WO 2015/054465; WO 2014/209979; WO 2014/100505; WO 2014/100498; WO 2013/142159; WO 2013/142157; WO 2013/096680; WO 2013/088155; WO 2010/108135), Enanta Pharmaceuticals (US 8575119; 8846638; 9085599; WO 2013/044030; WO 2012/125900), Biota (7268119; 7285658; 7713941; 8119607; 8415309; 8501699 и 8802840), Biocryst Pharmaceuticals (7388002; 7429571; 7514410; 7560434; 7994139; 8133870; 8163703; 8242085 и 8440813), Alla Chem, LLC (8889701 и WO 2015/053662), Inhibitex (8759318 и WO 2012/092484), Janssen Products (8399429; 8431588, 8481510, 8552021, 8933052; 900629 и 9012428), University of Georgia Foundation (6348587; 7307065; 7662938; 8168583; 8673926, 8816074; 8921384 и 8946244), RFS Pharma, LLC (8895531; 8859595; 8815829; 8609627; 7560550; US2014/0066395; US2014/0235566; US2010/0279969; WO 2010/091386 и WO 2012/158811) University College Cardiff Consultants Limited (WO 2014/076490, WO 2010/081082; WO 2008/062206), Achillion Pharmaceuticals, Inc. (WO 2014/169278 и WO 2014/169280), Cocrystal Pharma, Inc. (US9173893), Katholieke Universiteit Leuven (WO 2015/158913), Catabasis (WO 2013/090420) и Regents из University of Minnesota (WO2006/004637).

Тем не менее в медицине сохраняется острая необходимость в разработке терапевтических средств против HCV, которые являлись бы безопасными, эффективными и хорошо переносимыми. Потребность усугубляется ожиданием устойчивости к тем лекарственным средствам. Более эффективные противовирусные средства прямого действия могут значительно сократить продолжительность лечения и улучшить соблюдение режима лечения и частоту SVR для больных, инфицированных всеми генотипами HCV.

Поэтому целью настоящего изобретения является обеспечение соединений, фармацевтических композиций, а также способов и применений для лечения и/или предупреждения инфекций HCV.

Сущность настоящего изобретения

В одном аспекте изобретения представлено соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^7 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил или арил;

R^8 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{9a} и R^{9b}

(i) независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила или C_{3-7} циклоалкила или

(ii) оба представляют собой C_{1-6} алкил;

R^{10} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{3-7} циклоалкил;

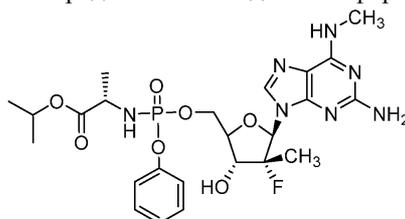
причем арил представляет собой 6-7-членное моноциклическое или бициклическое кольцо.

В одном варианте осуществления R^7 представляет собой арил; R^8 представляет собой водород; R^{9a} представляет собой C_{1-6} -алкил; R^{9b} представляет собой водород; и R^{10} представляет собой C_{1-6} -алкил.

В еще одном варианте осуществления R^7 представляет собой фенил; R^8 представляет собой водород; R^{9a} представляет собой метил; R^{9b} представляет собой водород и R^{10} представляет собой изопропил.

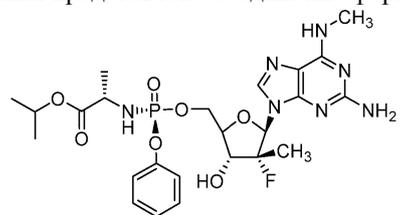
В одном варианте осуществления R^7 представляет собой фенил или нафтил. В еще одном варианте осуществления R^8 представляет собой метил. В еще одном варианте осуществления R^{9a} и R^{9b} , оба, представляют собой C_{1-6} алкил. В еще одном варианте осуществления R^{9a} и R^{9b} представляют собой метил. В еще одном варианте осуществления R^{9a} представляет собой метил и R^{9b} представляет собой водород. В еще одном варианте осуществления R^{10} представляет собой метил, этил или изопропил. В еще одном варианте осуществления R^{10} представляет собой изопропил.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы



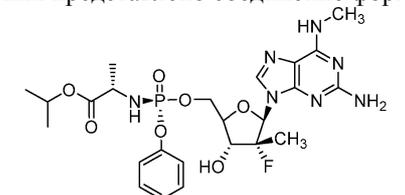
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы



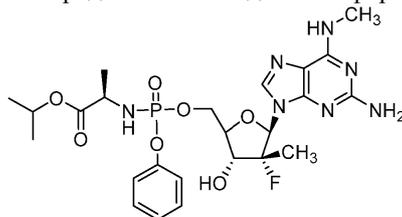
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы



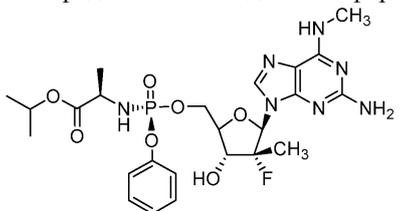
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы



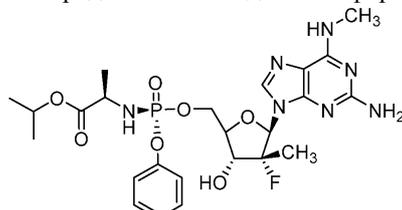
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

Представлена также фармацевтическая композиция для лечения HCV у человека, содержащая эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению в фармацевтически приемлемом носителе. В одном варианте осуществления композиция представлена в пероральной лекарственной форме. В еще одном варианте осуществления композиция представлена в таблетке или капсуле.

Также представлен способ терапевтического лечения HCV у человека, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению в фармацевтически приемлемом носителе. В одном варианте осуществления генотип HCV представляет собой 1a или 1b. В еще одном варианте осуществления генотип HCV представляет собой 2a или 2b. В еще одном варианте осуществления генотип HCV представляет собой 3a. В одном варианте осуществления генотип HCV представляет собой 4a или 4d.

Также представлено применение соединения согласно настоящему изобретению в фармацевтически приемлемом носителе в лечении HCV у человека или в изготовлении лекарственного средства для указанного лечения.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлена простая хроматограмма полупрепаративного хроматографирования, иллюстрирующая разделение стереоизомеров соединения 5 с использованием колонки Phenomenex Luna, как раскрывается в примере 9. По оси y показаны mAU, а по оси x показаны измерения в минутах.

На фиг. 2 представлен график кривых ингибирования репликации HCV для соединения 5-2 (табл. 7) и софосбувира. Соединение 5-2 характеризуется EC₅₀=4 нМ, TC₅₀, превышающей 10 мкМ, и терапевтическим индексом более чем 25000. Софосбувир характеризуется EC₅₀=53 нМ, TC₅₀, превышающей 100 мкМ, и терапевтическим индексом более чем 1920. По оси y показан вирусный контроль, а по оси x - концентрация лекарственного средства в мкМ.

На фиг. 2 представлен график кривых ингибирования репликации HCV для соединения 25 (табл. 7) и софосбувира. Как описывается в примере 27, соединение 25 характеризуется EC₅₀=4 нМ, TC₅₀, превышающей 100 мкМ, и терапевтическим индексом более чем 25000. Софосбувир характеризуется EC₅₀=53 нМ, TC₅₀, превышающей 100 мкМ, и терапевтическим индексом более чем 1920. По оси y показан вирусный контроль, а по оси x - концентрация лекарственного средства в мкМ.

На фиг. 4 представлено сравнение внутри анализа активности в отношении HCV для соединений 5-2, 25, 27 (табл. 7) и софосбувира. По оси y показан вирусный контроль, а по оси x - концентрация лекарственного средства в мкМ. См. пример 27.

На фиг. 5 представлен график, который показывает стабильность соединений 5-2, N²-ацетата соединения 5-2, N²-бутирата соединения 5-2, N²-метильного производного соединения 5-2 и N²-н-пентилкарбамата соединения 5-2 в организме человека. По оси x показано время инкубации, измеренное в минутах, а по оси y показано измерение оставшегося исходного соединения в процентах.

На фиг. 6 представлен график, демонстрирующий *in vitro* зависимость от времени деалкилирования фосфорамидата 2'-дезоксидезокси-2'-α-фтор-2'-β-метил-N⁶-метил-2,6-диаминопуринового нуклеозида до фосфорамидата 2'-дезоксидезокси-2'-α-фтор-2'-β-метил-N⁶-метил-2,6-диаминопуринового нуклеозида в присутствии фракции S9 печени человека. По оси x показаны измерения в минутах, а по оси y представлено измерение концентрации оставшегося соединения в нМ.

На фиг. 7 представлен график, который показывает стабильность соединений 5-2, N²-ацетата соединения 5-2, N²-бутирата соединения 5-2, N²-метильного производного соединения 5-2 и N²-н-пентилкарбамата соединения 5-2 в присутствии фракции S9 печени человека. По оси x показаны измерения в минутах, а по оси y показано измерение оставшегося исходного соединения в процентах.

На фиг. 8 показаны преобладающие метаболиты соединения 25, образовавшиеся в гепатоцитах человека. По оси x показано время инкубации в часах. По оси y показана внутриклеточная концентрация в пмоль/10⁶ клеток. См. пример 33.

На фиг. 9 показаны преобладающие метаболиты соединения 27, образовавшиеся в гепатоцитах человека. По оси x показано время инкубации в часах. По оси y показана внутриклеточная концентрация в пмоль/10⁶ клеток. См. пример 33.

На фиг. 10 показаны преобладающие метаболиты соединения 5-2, образовавшиеся в гепатоцитах человека. По оси x показано время инкубации в часах. По оси y показана внутриклеточная концентрация в пмоль/10⁶ клеток. См. пример 33.

На фиг. 11 представлен график, который показывает пути активации для соединений 25, 27 и 5-2. Как можно видеть, соединения 25, 27 и 5-2 превращаются в их соответствующие монофосфатные аналоги, которые затем метаболизируются до общего МР аналога - монофосфата β-D-2'-дезоксидезокси-2'-α-фтор-2'-β-метил-гуанина. Монофосфат затем постадийно фосфорилируется до активного трифосфата - трифосфата β-D-2'-дезоксидезокси-2'-α-фтор-2'-β-метил-гуанина. См. пример 33.

Подробное описание настоящего изобретения

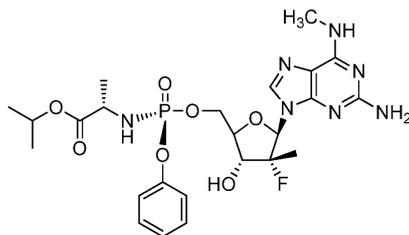
Выяснили, что соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII и в том числе β-D-2'-дезоксидезокси-2'-α-фтор-2'-β-С-замещенные-N⁶-(моно- или диметил)пуриновые нуклеотиды являются высокоактивными против вируса HCV при введении в эффективном количестве хозяину при необходимости этого. Хозяином может быть человек или любое животное, которые несут вирусную инфекцию.

Раскрываемые нуклеотиды включают в себя нуклеотиды с наномолярной активностью в отношении HCV *in vitro* и терапевтическими индексами, которые варьируют до 25000 или больше.

Удивительно, что исходные N⁶-(метил)пуриновые нуклеозиды раскрываемых соединений не были разработаны или конкретно раскрыты в качестве кандидатов на лекарственные средства до настоящего изобретения. Например, в 2010 году сообщалось, что 3'-азидо-N⁶-диметил-2,6-диаминопурин фактически не дезаминируется аденозиндезаминазой в течение длительного периода (120 мин), и по этой причине он считался несоответствующим соединением для дериватизации в качестве лекарственного средства (см., например, WO 2010/091386, страница 86, и соответствующий патент США № 8609627).

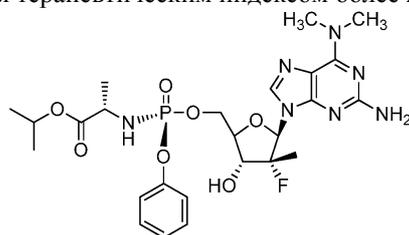
Однако теперь обнаружили, что соединения в соответствии с настоящим изобретением анаболизируются до 5-монофосфата N⁶-замещенного-пурина без существенного N⁶-дезаминирования, а затем анаболизируются по 6-положению с образованием активных гуанинтрифосфатных соединений способом, который обеспечивает исключительные активность и терапевтический индекс.

В частности, выявили, что 5'-стабилизированное фосфатное пролекарство или производное β-D-2'-дезоксидезокси-2'-α-фтор-2'-β-метил-N⁶-метил-2,6-диаминопуринового нуклеотида, а также β-D-2'-дезоксидезокси-2'-α-фтор-2'-β-метил-N⁶-диметил-2,6-диаминопуринового нуклеотида и другие β-D-2'-D-2'-α-фтор-2'-β-С-замещенные-2-модифицированные-N⁶-замещенные пуриновые нуклеотиды, раскрываемые ниже, являются высокоактивными в отношении HCV. И это удивительно, поскольку активность исходного нуклеозида β-D-2'-дезоксидезокси-2'-α-фтор-2'-β-метил-N⁶-метил-2,6-диаминопурина в анализе репликонов (EC₅₀=15,7 мкМ) указывает на то, что он не является приемлемым для применения в качестве лекарственного средства для человека из-за недостаточной активности (в комбинации со ссылкой на WO 2010/091386, страница 86, и соответствующим патентом США № 8609627, в которых утверждается, что N⁶-метил-2,6-диаминопурины не дезаминируются *in vivo*), однако стабилизированное рацемическое фосфатное пролекарство (фосфорамидат) демонстрирует EC₅₀=26 нМ в анализе репликонов, что является повышением активности по меньшей мере в 600 раз. Соответствующий (S)-фосфорамидат демонстрирует EC₅₀=4 нМ, что является повышением активности по меньшей мере в 3900 раз; см. приведенную ниже структуру и соединение 5-2 в табл. 7. С TC₅₀, превышающей 100 мкМ, соединение, таким образом, характеризуется терапевтическим индексом более 25000. Для сравнения, софосбувир характеризуется EC₅₀=53 нМ, TC₅₀ более 100 мкМ и терапевтическим индексом более 1920.

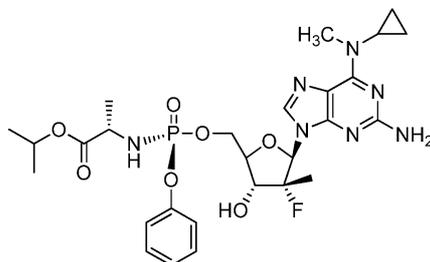


Соединение 5-2 (таблица 7)

Подобным образом, активность исходного нуклеозида β -D-2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -метил-N⁶-диметил-2,6-диаминопурина в анализе репликонов (EC_{50} =10,7 мкМ) указывает на то, что он также не подходит для применения в качестве лекарственного средства для человека из-за недостаточной активности, однако стабилизированное рацемическое фосфатное пролекарство (фосфорамидат) демонстрирует EC_{50} =12 нМ, в анализе репликонов, что является повышением активности более чем в 890 раз. Соответствующий (S)-фосфорамидат (соединение 25, табл. 7) также демонстрирует EC_{50} =4 нМ, что является повышением активности по меньшей мере в 2600 раз; см. приведенную ниже структуру. Кроме того, соединение 25 также характеризуется терапевтическим индексом более 25000.

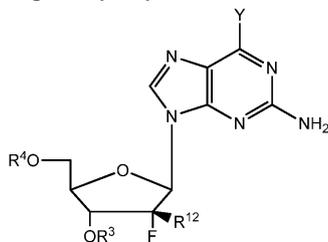


В другом примере соединение изопропил-(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(N-метил-N-циклопропил-амино)-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-феноксифосфорил)-L-аланинат демонстрировало EC_{50} =7 нМ, и соответствующий (S)-фосфорамидат демонстрировал EC_{50} =5 нМ в анализе репликонов; см. соединение 27 в табл. 7 и приведенную ниже структуру:



Как указано выше, метаболизм β -D-2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -метил-N⁶-метил-2,6-диаминопуринового нуклеозида в виде фосфорамидата вовлекает продуцирование 5'-монофосфата и последующий анаболизм N⁶-метил-2,6-диаминопуринового основания с образованием β -D-2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -метил-гуанинового нуклеозида в виде 5'-монофосфата. Затем монофосфат далее анаболизируется до активного соединения - 5'-трифосфата. β -D-2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -метил-гуанинтрифосфат характеризуется IC_{50} =0,15 мкМ в отношении NS5B полимеразы HCV 1b генотипа.

Таким образом, согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к



Формула I

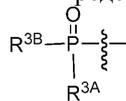
где Y представляет собой NR¹R²;

R¹ представляет собой C₁-C₅-алкил (включая метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил), C₁-C₅-галогеналкил (включая CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CH₃ и CF₂CF₃), C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-циклоалкил), -(C₀-C₂-алкил)(гетероцикл), -(C₀-C₂-алкил)(арил), -(C₀-C₂-алкил)(гетероарил), -OR²⁵, -C(O)R^{3C} (включая -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃-C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC₃H₇, -C(O)OC₄H₉ и

$-\text{C}(\text{O})\text{OC}_5\text{H}_{11}$), $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{3\text{D}}$ или $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$, каждый из которых может быть необязательно замещен;

R^2 представляет собой водород, C_1 - C_5 -алкил (включая метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил), C_1 - C_5 -галогеналкил (включая CHF_2 , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 и CF_2CF_3), $-(\text{C}_0$ - C_2 -алкил)(C_3 - C_6 -циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3\text{C}}$ (включая $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_5\text{H}_{11}$), $-(\text{C}_0$ - C_2 -алкил)(арил), $-(\text{C}_0$ - C_2 -алкил)-(гетероцикл), $-(\text{C}_0$ - C_2 -алкил)(гетероарил); и

где по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой метил, CH_2F , CHF_2 или CF_3 ;



R^3 представляет собой водород, дифосфат, трифосфат, необязательно замещенную аминокислоту с карбонильной связью или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3\text{C}}$;

$\text{R}^{3\text{A}}$ может быть выбран из O , OH , $-\text{O}$ -необязательно замещенного арила, $-\text{O}$ -необязательно замещенного гетероарила или необязательно замещенного гетероцикла;

$\text{R}^{3\text{B}}$ может быть выбран из O , OH , необязательно замещенной N-связанной аминокислоты или сложного эфира необязательно замещенной N-связанной аминокислоты;

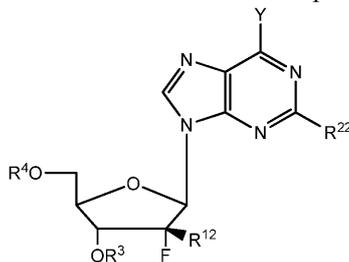
$\text{R}^{3\text{C}}$ представляет собой алкил, алкенил, алкинил, $-(\text{C}_0$ - $\text{C}_2)$ (циклоалкил), $-(\text{C}_0$ - $\text{C}_2)$ (гетероцикло), $-(\text{C}_0$ - $\text{C}_2)$ (арил), $-(\text{C}_0$ - $\text{C}_2)$ (гетероарил), $-\text{O}$ -алкил, $-\text{O}$ -алкенил, $-\text{O}$ -алкинил, $-\text{O}$ - $(\text{C}_0$ - $\text{C}_2)$ (циклоалкил), $-\text{O}$ - $(\text{C}_0$ - $\text{C}_2)$ (гетероцикло), $-\text{O}$ - $(\text{C}_0$ - $\text{C}_2)$ (арил) или $-\text{O}$ - $(\text{C}_0$ - $\text{C}_2)$ (гетероарил), каждый из которых может быть необязательно замещен;

R^4 представляет собой монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство, включающее в себя без ограничения фосфорамидат, тиофосфорамидат или любой другой фрагмент, который метаболизируется до монофосфата, дифосфата или трифосфата in vivo у человека-хозяина или животного-хозяина; или

R^3 и R^4 вместе с атомами кислорода, с которыми они связаны, могут образовывать 3',5'-циклическое пролекарство, включая в себя без ограничения 3',5'-циклическое пролекарство;

R^{12} представляет собой CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 или этинил.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к



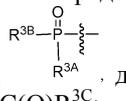
Формула II

где Y представляет собой NR^1R^2 ;

R^1 представляет собой C_1 - C_5 -алкил (включая метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил), C_1 - C_5 -галогеналкил (включая CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 и CF_2CF_3), C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, $-(\text{C}_0$ - C_2 -алкил)(C_3 - C_6 -циклоалкил), $-(\text{C}_0$ - C_2 -алкил)(гетероцикл), $-(\text{C}_0$ - C_2 -алкил)(арил), $-(\text{C}_0$ - C_2 -алкил)(гетероарил), $-\text{OR}^{25}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3\text{C}}$ (включая $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_5\text{H}_{11}$), $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{3\text{D}}$ или $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$, каждый из которых может быть необязательно замещен;

R^2 представляет собой водород, необязательно замещенный C_1 - C_5 -алкил (включая метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил), C_1 - C_5 -галогеналкил (включая CHF_2 , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 и CF_2CF_3), необязательно замещенный $-(\text{C}_0$ - C_2 -алкил)(C_3 - C_6 -циклоалкил), необязательно замещенный $-(\text{C}_0$ - C_2 -алкил)(гетероцикл), необязательно замещенный $-(\text{C}_0$ - C_2 -алкил)(арил), необязательно замещенный $-(\text{C}_0$ - C_2 -алкил)(гетероарил), $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3\text{C}}$ (включая $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_5\text{H}_{11}$), $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{3\text{D}}$ или $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$; и

где по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой метил, CH_2F , CHF_2 или CF_3 ;



R^3 представляет собой водород, дифосфат, трифосфат, необязательно замещенную аминокислоту с карбонильной связью или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3\text{C}}$;

$\text{R}^{3\text{A}}$ может быть выбран из O , OH , $-\text{O}$ -необязательно замещенного арила, $-\text{O}$ -необязательно замещенного гетероарила или необязательно замещенного гетероцикла;

$\text{R}^{3\text{B}}$ может быть выбран из O , OH , необязательно замещенной N-связанной аминокислоты или сложного эфира необязательно замещенной N-связанной аминокислоты;

$\text{R}^{3\text{C}}$ представляет собой алкил, алкенил, алкинил, $-(\text{C}_0$ - $\text{C}_2)$ (циклоалкил), $-(\text{C}_0$ - $\text{C}_2)$ (гетероцикло),

$-(C_0-C_2)$ (арил), $-(C_0-C_2)$ (гетероарил), $-O$ -алкил, $-O$ -алкенил, $-O$ -алкинил, $-O-(C_0-C_2)$ (циклоалкил), $-O-(C_0-C_2)$ (гетероцикло), $-O-(C_0-C_2)$ (арил), $-O-(C_0-C_2)$ (гетероарил), $-S$ -алкил, $-S$ -алкенил, $-S$ -алкинил, $-S-(C_0-C_2)$ (циклоалкил), $-S-(C_0-C_2)$ (гетероцикло), $-S-(C_0-C_2)$ (арил) или $-S-(C_0-C_2)$ (гетероарил), каждый из которых может быть необязательно замещен;

R^{3D} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, $-(C_0-C_2)$ (циклоалкил), $-(C_0-C_2)$ (гетероцикло), $-(C_0-C_2)$ (арил), $-(C_0-C_2)$ (гетероарил), $-O$ -алкил, $-O$ -алкенил, $-O$ -алкинил, $-O-(C_0-C_2)$ (циклоалкил), $-O-(C_0-C_2)$ (гетероцикло), $-O-(C_0-C_2)$ (арил) или $-O-(C_0-C_2)$ (гетероарил), каждый из которых может быть необязательно замещен;

R^4 представляет собой монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство, включающее в себя без ограничения фосфорамидат, тиофосфорамидат или любой другой фрагмент, который метаболизируется до монофосфата, дифосфата или трифосфата *in vivo* у человека-хозяина или животного-хозяина; или

R^3 и R^4 вместе с атомами кислорода, с которыми они связаны, могут образовывать 3',5'-циклическое пролекарство, включая в себя без ограничения 3',5'-циклическое пролекарство;

R^5 представляет собой C_1-C_5 -алкил (включая метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил), C_1-C_5 -галогеналкил (включая CHF_2 , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 и CF_2CF_3), C_2-C_6 -алкенил, C_2-C_6 -алкинил, $-(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_6-циклоалкил)$, $-(C_0-C_2-алкил)$ (гетероцикл), $-(C_0-C_2-алкил)$ (арил), $-(C_0-C_2-алкил)$ (гетероарил), $-OR^{25}$, $-C(O)R^{3C}$ (включая $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)OC_3H_7$, $-C(O)OC_4H_9$ и $-C(O)OC_5H_{11}$), $-C(S)R^{3D}$ или $-SO_2R^{28}$, каждый из которых может быть необязательно замещен;

R^6 представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_5 -алкил (включая метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил), C_1-C_5 -галогеналкил (включая CHF_2 , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 and CF_2CF_3), необязательно замещенный $-(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_6-циклоалкил)$, необязательно замещенный $-(C_0-C_2-алкил)$ (гетероцикл), необязательно замещенный $-(C_0-C_2-алкил)$ (арил), необязательно замещенный $-(C_0-C_2-алкил)$ (гетероарил), $-C(O)R^{3C}$ (включая $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)OC_3H_7$, $-C(O)OC_4H_9$ и $-C(O)OC_5H_{11}$), $-C(S)R^{3D}$ или $-SO_2R^{28}$; или

R^5 и R^6 вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать гетероциклическое кольцо;

R^{12} представляет собой CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 или этинил;

R^{22} представляет собой Cl , Br , F , CN , N_3 , C_1-C_6 -алкил, C_2-C_6 -алкенил, C_2-C_6 -алкинил, $-(C_1-C_2-алкил)(C_3-C_6-циклоалкил)$, $-(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_6-гетероцикл)$, $-(C_0-C_2-алкил)$ (арил), $-(C_0-C_2-алкил)$ (гетероарил);

$-ONHC(=O)OR^{23}$, $-NHOR^{24}$, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-NH(CH_2)_{1-4}N(R^{26})_2$, $-NHNHR^{26}$, $-N=NR^{27}$, $-NHC(O)NHNHR^{27}$, $-NHC(S)NHNHR^{27}$, $-C(O)NHNHR^{27}$, $-NR^{27}SO_2R^{28}$, $-SO_2NR^{27}R^{29}$, $-C(O)NR^{27}R^{29}$,

$-CO_2R^{29}$, $-SO_2R^{29}$,  $\cdot P(O)H(OR^{29})$, $P(O)(OR^{29})(OR^{30})$, $P(O)(OR^{29})(NR^{29}R^{30})$ или $-NR^5R^6$;

например, включая в себя, без ограничения, следующие варианты осуществления: хлор, бром, фтор, циано, азидо, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и н-пентил, 1,1-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 3-метилбутил, 1-метилбутила, 1-этилпропил, винил, аллил, 1-бутинил, 2-бутинил, ацетиленил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, $-(CH_2)$ -циклопропил, $-(CH_2)$ -циклобутил, $-(CH_2)$ -циклопентил, $-(CH_2)$ -циклогексил, азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тиэтан, пирролидин, тетрагидрофуран, тиолан, пиразолидин, пиперидин, оксан, тиан, $-(CH_2)$ -азиридин, $-(CH_2)$ -оксиран, $-(CH_2)$ -тиран, $-(CH_2)$ -азетидин, $-(CH_2)$ -оксетан, $-(CH_2)$ -тиэтан, $-(CH_2)$ -пирролидин, $-(CH_2)$ -тетрагидрофуран, $-(CH_2)$ -тиолан, $-(CH_2)$ -пиразолидин, $-(CH_2)$ -пиперидин, $-(CH_2)$ -оксан, $-(CH_2)$ -тиан, фенил, пиридил, $-ONHC(=O)OCH_3$, $ONHC(=O)OCH_2CH_3$, $-NHON$, $NHOCH_3$, $-OCH_3$, OC_2H_5 , $-OPh$, OCH_2Ph , $-SCH_3$, $-SC_2H_5$, $-SPh$, SCH_2Ph , $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-NHNH_2$, $-NHNHCH_3$, $-N=NH$, $-N=NCH_3$, $-N=NCH_2CH_3$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(S)NHNH_2$, $-C(O)NHNH_2$, $-NHOSO_2CH_3$, $-NHOSO_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2Ph$, $-CO_2CH_2Ph$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2Ph$,

$-SO_2CH_2Ph$,  $\cdot P(O)H(OH)$, $P(O)H(OCH_3)$, $P(O)(OH)(OH)$, $P(O)(OH)(OCH_3)$, $P(O)(OCH_3)(OCH_3)$, $P(O)(OH)(NH_2)$, $P(O)(OH)(NHCH_3)$, $P(O)(OH)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)OCH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH(CH_3)_2$, $-NHC(O)OCH_2CH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH_2CH_2CH_2CH_3$ и $-NHC(O)OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$;

R^{23} представляет собой C_1-C_3 -алкил, $-(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_6-циклоалкил)$, $-(C_0-C_2-алкил)$ (гетероцикл)- $(C_0-2-алкил)$ (арил) или $-(C_0-C_2-алкил)$ (гетероарил), каждый из которых может быть необязательно замещен;

R^{24} представляет собой водород, C_1-C_6 -алкил, $-(C_1-C_2-алкил)(C_3-C_6-циклоалкил)$, $-(C_1-C_2-алкил)(C_3-C_6-гетероцикл)$ $-(C_0-C_2-алкил)$ (арил) или $-(C_0-C_2-алкил)$ (гетероарил), где, за исключением водорода, каж-

дый из которых может быть необязательно замещен;

R^{25} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, $-(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_6-циклоалкил)$, $-(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_6-гетероцикл)$, $-(C_0-C_2-алкил)(арил)$ или $-(C_0-C_2-алкил)(гетероарил)$, где, за исключением водорода, каждый из которых может быть необязательно замещен;

R^{26} независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 -алкил, $-(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_6-циклоалкил)$, $-(C_0-C_2-алкил)(гетероцикл)$, $-(C_0-C_2-алкил)(арил)$ или $-(C_0-C_2-алкил)(гетероарил)$, где, за исключением водорода, каждый из которых может быть необязательно замещен;

R^{27} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил;

R^{28} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, $-(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_6-циклоалкил)$, $-(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_6-гетероцикл)$, $-(C_0-C_2-алкил)(арил)$ или $-(C_0-C_2-алкил)(гетероарил)$, каждый из которых может быть необязательно замещен;

R^{29} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, $-(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_6-циклоалкил)$, $-(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_6-гетероцикл)$, $-(C_0-C_2-алкил)(арил)$ или $-(C_0-C_2-алкил)(гетероарил)$, где, за исключением водорода, каждый из которых может быть необязательно замещен; или

R^{27} и R^{29} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать гетероциклическое кольцо;

R^{30} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, $-(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_6-циклоалкил)$, $-(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_6-гетероцикл)$, $-(C_0-C_2-алкил)(арил)$ или $-(C_0-C_2-алкил)(гетероарил)$, где, за исключением водорода, каждый из которых может быть необязательно замещен; или

R^{29} и R^{30} могут быть связаны вместе с образованием гетероциклического кольца;

x равно 1, 2 или 3.

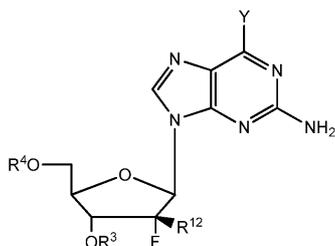
Метаболизм β -D-2'-дезоксидезокси-2'- α -фтор-2'- β -метил- N^6 -диметил-2,6-диаминопуринового нуклеотида предусматривает как образование трифосфата β -D-2'-дезоксидезокси-2'- α -фтор-2'- β -метил- N^6 -диметил-2,6-диаминопуринового нуклеотида, так и образование соответствующего трифосфата гуанинового нуклеотида. См. схемы 2 и 3.

2'-Дезокси-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенные- N^6 -замещенные-2,6-диаминопуриновые нуклеотиды могут быть далее замещены по N^2 -положению путем алкилирования или ацилирования, что может модифицировать липофильность, фармакокинетические показатели и/или нацеливание нуклеотида на печень. Выявили, что 2'-дезоксидезокси-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенные- N^6 -замещенные-2,6-диаминопуриновые нуклеотиды, модифицированные по 2-положению диаминопурина, могут быть деалкилированы или деацилированы ферментами печени с дальнейшим повышением специфичности нуклеотидных производных как *in vitro*, так и *in vivo*, если только N^2 -аминогруппа не заменена другим фрагментом, как описывается в настоящем документе, таким как фтор. Например, фосфорамидат нуклеотида - фосфорамидат 2'-дезоксидезокси-2'- α -фтор-2'- β -метил- N^2 -метил- N^6 -метил-2,6-диаминопуринового нуклеотида деалкилируется до фосфорамидата 2'-дезоксидезокси-2'- α -фтор-2'- β -метил- N^6 -метил-2,6-диаминопуринового нуклеотида при инкубации с фракцией S9 печени человека *in vitro* до 60 мин, эти условия имитируют *in vivo* условия. Согласно одному варианту осуществления модификации N^2 будут повышать клеточную проницаемость и нацеливание на печень.

Несмотря на объем литературы по противовирусным нуклеотидам и поданные патентные документы, 5'-стабилизированное фосфатное производное 2'-дезоксидезокси-2'- α -фтор-2'- β -метил- N^6 -метил-2,6-диаминопуринового нуклеотида, 2'-дезоксидезокси-2'- α -фтор-2'- β -метил- N^6 -диметил-2,6-диаминопуриновый нуклеотид и другие производные β -D-2'-D-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенного-2-модифицированного- N^6 -замещенного пуринового нуклеотида, описываемые в настоящем документе, не были конкретно раскрыты, а также не были описаны их положительные эффекты.

Если не указано иное, соединения, описываемые в настоящем документе, представлены в β -D-конфигурации. Подобным образом, при фосфорамидной или тиофосфорамидатной форме аминокислотная часть может иметь L- или D-конфигурацию. Согласно альтернативному варианту осуществления соединения могут быть представлены в β -L-конфигурации. Подобным образом, любая группа заместителей, которая обладает хиральностью, может быть представлена в рацемической, энантиомерной, диастереомерной форме или любой их смеси. Если фосфорамидат, тиофосфорамидат или другое стабилизированное содержащее фосфор пролекарство, в котором фосфор обладает хиральностью, используют в качестве R^4 -стабилизированного фосфатного пролекарства, то они могут быть обеспечены в виде R или S хирального фосфорного производного или его смеси, в том числе рацемической смеси. Все комбинации этих стереоконфигураций включены в настоящее изобретение, описываемое в настоящем документе.

Следовательно, настоящее изобретение относится к соединению формулы I-VII или его к фармацевтически приемлемой композиции, соли или пролекарству, описываемым в настоящем документе:



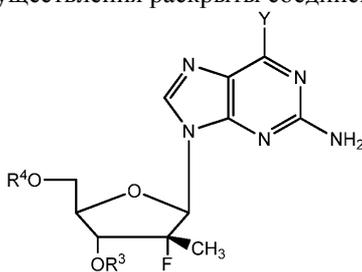
формула I.

Согласно одному конкретному варианту осуществления исходный нуклеозид, т.е. нуклеозид, в котором R^4 представляет собой водород, и 5'-положение, таким образом, содержит гидроксильную группу, фактически не дезаминируется аденозиндезаминазой при условиях, которые имитируют *in vivo* окружение (например, окружающую температуру и водный физиологический pH), в течение периода 7, 10, 30, 60 или 120 мин. Если не указано иное, временной период составляет 30 мин. Согласно данному варианту осуществления термин "фактически не дезаминируется" означает, что исходное соединение не превращается в соответствующее гуаниновое производное или 6-оксопроизводное в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического эффекта *in vivo*.

Соединения, способы и композиции предназначены для лечения хозяина, инфицированного вирусом HCV, путем введения эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения и композиции также могут быть использованы для лечения родственных состояний, таких как состояния, которые сопровождаются наличием антител против HCV и антигенов, вызванное вирусом хроническое воспаление печени, злокачественная опухоль печени, вызванная запущенным гепатитом C, цирроз, хронический или острый гепатит C, молниеносный гепатит C, хронический персистирующий гепатит C и утомление, вызванное образованием антител против HCV. Соединение или составы, которые включают в себя соединения, также могут быть использованы профилактически для предупреждения или ограничения прогрессирования клинической болезни у индивидуумов с наличием антител против HCV или наличием антигенов, или которые подверглись воздействию вируса гепатита C.

Согласно другому варианту осуществления раскрыты соединения формулы Ia



Формула Ia

где Y, R^3 и R^4 определены выше.

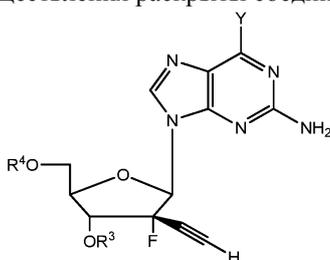
Согласно одному варианту осуществления формулы Ia R^3 представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы Ia, если Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил и R^2 представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы Ia, если Y представляет собой NR^1R^2 , оба R^1 и R^2 представляют собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы Ia, если Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил и R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно другому варианту осуществления раскрыты соединения формулы Ib



Формула Ib

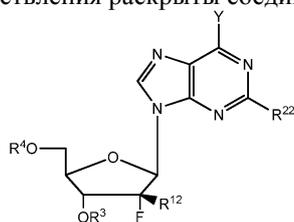
где Y, R^3 и R^4 определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы Ib R^3 представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы Ib, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой метил и R² представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы Ib, если Y представляет собой NR¹R², оба R¹ и R² представляют собой метил.

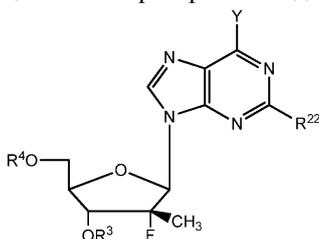
Согласно одному варианту осуществления раскрыты соединения формулы II



Формула II

где Y, R³, R⁴, R¹² и R²² определены выше.

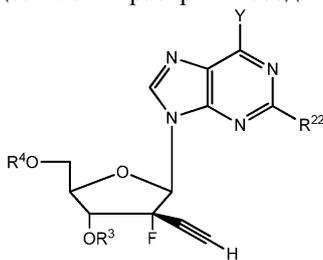
Согласно другому варианту осуществления раскрыты соединения формулы IIa



Формула IIa

где Y, R³, R⁴ и R²² определены выше.

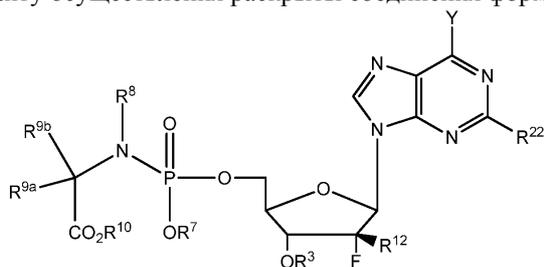
Согласно другому варианту осуществления раскрыты соединения формулы IIb



Формула IIb

где Y, R³, R⁴ и R²² определены выше.

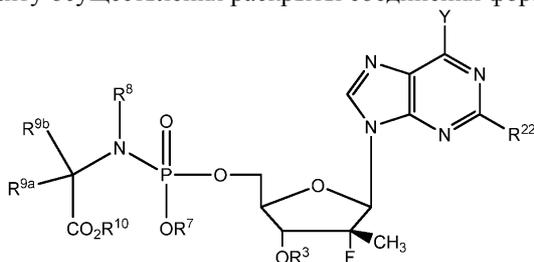
Согласно одному варианту осуществления раскрыты соединения формулы III



Формула III

где переменные Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰, R¹² и R²² раскрыты в настоящем описании.

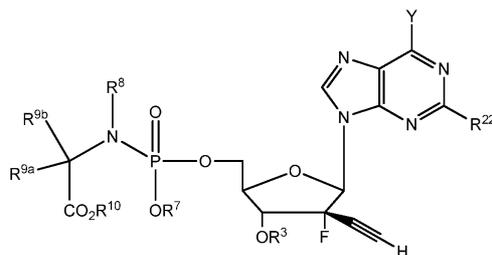
Согласно одному варианту осуществления раскрыты соединения формулы IV



Формула IV

где переменные Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰ и R²² раскрыты в настоящем описании.

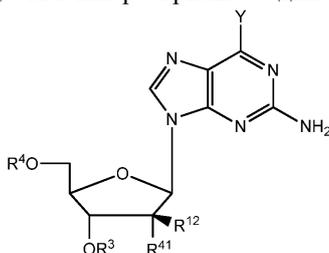
Согласно одному варианту осуществления раскрыты соединения формулы V



Формула V

где переменные Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰ и R²² раскрыты в настоящем описании.

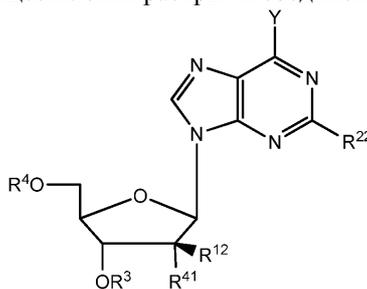
Согласно одному варианту осуществления раскрыты соединения формулы VI



Формула VI

где R⁴¹ представляет собой галоген (в частности, F или Cl), OR³, N₃, NH₂ или CN; переменные Y, R³, R⁴ и R¹² раскрыты в настоящем описании.

Согласно одному варианту осуществления раскрыты соединения формулы VII



Формула VII

где переменные Y, R³, R⁴, R¹² и R⁴¹ раскрыты в настоящем описании.

Фосфор в любой из приведенных выше формул может быть хиральным и, таким образом, может быть представлен в виде R- или S-энантиомера или их смеси, в том числе рацемической смеси.

Соединение 5 разделяли на энантиомерные соединения 5-1 и 5-2. Соединение 5-2 также получали с помощью хирального синтеза и обозначали как соединение 24.

Согласно одному варианту осуществления соединения, способы и композиции предназначены для лечения хозяина, инфицированного вирусом гепатита С или подвергнувшегося воздействию такового, как описывается в настоящем документе. Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены в эффективном количестве отдельно или в комбинации с другим лекарственным средством против HCV для лечения инфицированного хозяина. Согласно некоторым вариантам осуществления полезно вводить комбинацию лекарственных средств, которые модулируют один и тот же путь или разные пути или ингибируют другую мишень в вирусе. Когда раскрываемое β-D-2'-D-2'-α-фтор-2'-β-С-замещенные-2-модифицированные-N⁶-замещенные пуриновые нуклеотиды являются ингибиторами NS5B полимеразы, полезно вводить соединение хозяину в комбинации с ингибитором протеазы, таким как ингибитор NS3/4A протеазы (например, телапревир (Incivek®), боцепревир (Victrelis™), симепревир (Olysio™) или паритапревир, или ингибитор NS5A (например, омбитасвир). Соединения в соответствии с настоящим изобретением также можно вводить в комбинации со структурно отличающимся ингибитором NS5B полимеразы, таким как другое соединение, описываемое в настоящем документе выше или ниже, в том числе Sovaldi® компании Gilead. Соединения в соответствии с настоящим изобретением также можно вводить в комбинации с интерфероном альфа-2а, который может быть пегилированным или иным образом модифицированным, и/или рибавирином.

β-D-2'-D-2'-α-фтор-2'-β-С-замещенные-2-модифицированные-N⁶-замещенные пуриновые нуклеотиды в соответствии с настоящим изобретением, как правило, вводятся перорально, например, в форме пилюли или таблетки, но могут вводиться другим путем, который определяет лечащий врач, в том числе внутривенным, чрескожным, подкожным, местным, парентеральным или другим приемлемым путем.

Настоящее изобретение, раскрываемое в настоящем документе, относится к соединению, способу и композиции для лечения инфекций у людей и других животных-хозяев вируса HCV или для воздействия на таковых, при этом предусматривается введение эффективного количества соединения формул I-VII, описываемых в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. Соединения в соответствии с настоящим изобретением либо обладают противовирусной активностью, либо метаболизируются до соединения, которое проявляет такую активность.

Соединения и композиции также могут быть использованы для лечения состояний, связанных с воздействием вируса HCV или возникающих в результате такового. Например, активное соединение может быть использовано для лечения состояний, которые сопровождаются наличием антител против HCV и антигенов, вызванного вирусом хронического воспаления печени, злокачественной опухоли печени, вызванной запущенным гепатитом С, цирроза, хронического или острого гепатита С, молниеносного гепатита С, хронического персистирующего гепатита С и утомления, вызванного образованием антител против HCV. Согласно одному варианту осуществления соединения или составы, которые включают в себя соединения, также могут быть использованы профилактически для предупреждения или замедления прогрессирования прогрессирования клинической болезни у индивидуумов с наличием антител против HCV или наличием антигенов HCV, или которые подверглись воздействию вируса гепатита С.

В частности, выявили, что 5'-стабилизированное фосфатное пролекарство или производное β -D-2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -метил-N⁶-метил-2,6-диаминопуринового нуклеотида, а также β -D-2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -метил-N⁶-диметил-2,6-диаминопуриновый нуклеотид и другие β -D-2'-D-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенные-2-модифицированные-N⁶-замещенные пуриновые нуклеотиды, раскрываемые ниже, являются высокоактивными в отношении HCV. И это удивительно, поскольку активность исходного нуклеозида β -D-2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -метил-N⁶-метил-2,6-диаминопурина а анализе репликонов (EC₅₀=15,7 мкМ) указывает на то, что он не является приемлемым для применения в качестве лекарственного средства для человека из-за недостаточной активности, однако, стабилизированное фосфатное пролекарство (фосфорамидат) демонстрирует EC₅₀=26 нМ в анализе репликонов, что является повышением активности по меньшей мере в 870 раз. Подобным образом, активность исходного нуклеозида β -D-2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -метил-N⁶-диметил-2,6-диаминопурина в анализе репликонов (EC₅₀=10,7 мкМ) указывает на то, что он также не подходит для применения в качестве лекарственного средства для человека из-за недостаточной активности, однако, стабилизированное фосфатное пролекарство (фосфорамидат) демонстрирует EC₅₀=12 нМ в анализе репликонов, что является повышением активности более чем в 1300 раз.

Несмотря на объем литературы по противовирусным нуклеозидам и поданные патентные документы, 5'-стабилизированное фосфатное производное 2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -метил-N⁶-метил-2,6-диаминопуринового нуклеотида, 2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -метил-N⁶-диметил-2,6-диаминопуриновый нуклеотид и другие производные β -D-2'-D-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенного-2-модифицированного-N⁶-замещенного пуринового нуклеотида, описываемые в настоящем документе, не были конкретно раскрыты.

Если не указано иное, соединения, описываемые в настоящем документе, представлены в β -D-конфигурации. Согласно альтернативному варианту осуществления соединения могут быть представлены в β -L-конфигурации. Подобным образом, любая группа заместителей, которая обладает хиральностью, может быть представлена в рацемической, энантиомерной, диастереомерной форме или любой их смеси. Если фосфорамидат, тиофосфорамидат или другое стабилизированное содержащее фосфор пролекарство, в котором фосфор обладает хиральностью, используют в качестве R⁴-стабилизированного фосфатного пролекарства, оно может быть обеспечено в виде R или S хирального фосфорного производного или его смеси, в том числе рацемической смеси. Аминокислота фосфорамидата или тиофосфорамидата может быть в L- или D-конфигурации или их смеси, в том числе рацемической смеси. Все комбинации этих стереоконфигураций включены в настоящее изобретение, описываемое в настоящем документе.

Настоящее изобретение включает в себя следующие признаки:

- (a) соединение формул I-VII, описываемое в настоящем документе, и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства;
- (b) соединение формул I-VII, описываемое в настоящем документе, и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства для применения в лечении или профилактике инфекции вируса гепатита С;
- (c) применение соединения формул I-VII, описываемого в настоящем документе, и его фармацевтически приемлемых солей и пролекарств в изготовлении лекарственного средства для лечения инфекции вируса гепатита С;
- (d) способ изготовления лекарственного средства, предназначенного для терапевтического применения при лечении инфекции вируса гепатита С, характеризующийся тем, что в изготовлении используют соединение формул I-VII, описываемое в настоящем документе;
- (e) фармацевтический состав, содержащий эффективное для лечения хозяина количество соединения формул I-VII или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства вместе с фармацевтиче-

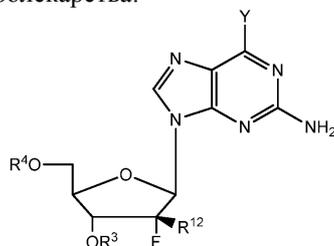
ски приемлемым носителем или разбавителем;

(f) соединение формул I-VII, описываемое в настоящем документе, при отсутствии, по сути, стерео-изомеров описываемого соединения, или выделенное, по сути, из других химических соединений; и

(g) процессы получения терапевтических продуктов, которые содержат эффективное количество соединения формул I-VII, описываемого в настоящем документе.

I. 2'-Деокси-2'-α-фтор-2'-β-С-замещенные-2-модифицированные-N⁶-замещенные пуриновые нуклеотиды по настоящему изобретению

Активными соединениями по настоящему изобретению являются такие соединения, которые изображены, например, при помощи формулы I, которые могут быть обеспечены в виде их фармацевтически приемлемой композиции, соли или пролекарства:



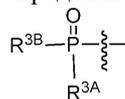
Формула I

где Y представляет собой NR¹R²;

R¹ представляет собой C₁-C₅-алкил (включая метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил), C₁-C₅-галогеналкил (включая CH₂F, CH₂CF₃, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CH₃ и CF₂CF₃), C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-циклоалкил), -(C₀-C₂-алкил)(гетероцикл), -(C₀-C₂-алкил)(арил), -(C₀-C₂-алкил)(гетероарил), -OR²⁵, -C(O)R^{3C} (включая -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃-C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC₃H₇, -C(O)OC₄H₉ и -C(O)OC₅H₁₁), -C(S)R^{3D} или -SO₂R²⁸, каждый из которых может быть необязательно замещен;

R² представляет собой водород, необязательно замещенный C₁-C₅-алкил (включая метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил), C₁-C₅-галогеналкил (включая CHF₂, CH₂F, CF₃, CH₂CF₃ и CF₂CF₃), необязательно замещенный -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-циклоалкил), необязательно замещенный -(C₀-C₂-алкил)(гетероцикл), необязательно замещенный -(C₀-C₂-алкил)(арил), необязательно замещенный -(C₀-C₂-алкил)(гетероарил), -C(O)R^{3C} (включая -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃-C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC₃H₇, -C(O)OC₄H₉ и -C(O)OC₅H₁₁), -C(S)R^{3D} или -SO₂R²⁸; и

по меньшей мере один из R¹ и R² представляет собой метил, CH₂F, CHF₂ или CF₃;



R³ представляет собой водород, R^{3B}, дифосфат, трифосфат, необязательно замещенную аминокислоту с карбонильной связью или -C(O)R^{3C};

R^{3A} может быть выбран из O, OH, -O-необязательно замещенного арила, -O-необязательно замещенного гетероарила или необязательно замещенного гетероцикла;

R^{3B} может быть выбран из O, OH, необязательно замещенной N-связанной аминокислоты или сложного эфира необязательно замещенной N-связанной аминокислоты;

R^{3C} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, -(C₀-C₂)(циклоалкил), -(C₀-C₂)(гетероцикло), -(C₀-C₂)(арил), -(C₀-C₂)(гетероарил), -O-алкил, -O-алкенил, -O-алкинил, -O-(C₀-C₂)(циклоалкил), -O-(C₀-C₂)(гетероцикло), -O-(C₀-C₂)(арил) или -O-(C₀-C₂)(гетероарил), каждый из которых может быть необязательно замещен;

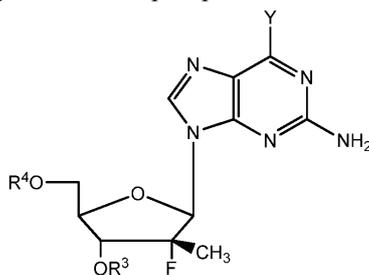
R⁴ представляет собой монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство, включающее в себя без ограничения фосфорамидат, тиофосфорамидат или любой другой фрагмент, который метаболизируется до монофосфата, дифосфата или трифосфата in vivo у человека-хозяина или животного-хозяина; или

R³ и R⁴ вместе с атомами кислорода, с которыми они связаны, могут образовывать 3',5'-циклическое пролекарство, включая в себя без ограничения 3',5'-циклическое пролекарство;

R¹² представляет собой CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ или этинил.

Стабилизированное фосфатное пролекарство представляет собой любой фрагмент, который может доставлять моно-, ди- или трифосфат.

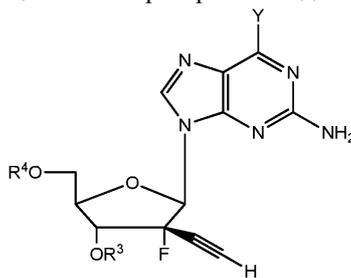
Согласно другому варианту осуществления раскрыты соединения формулы Ia



Формула Ia

где Y, R³ и R⁴ определены выше.

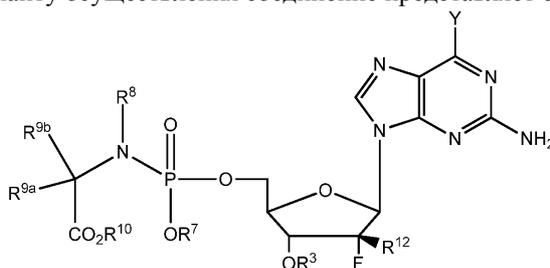
Согласно другому варианту осуществления раскрыты соединения формулы Ib



Формула Ib

где Y, R³ и R⁴ определены выше.

Согласно другому варианту осуществления соединение представляет собой соединение формулы Ic



Формула Ic

где R⁷ представляет собой водород, C₁₋₆алкил; C₃₋₇циклоалкил; гетероарил, гетероциклический радикал или арил, который включает в себя без ограничения фенил или нафтил, где фенил или нафтил необязательно замещены C₁₋₆алкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, C₁₋₆алкокси, F, Cl, Br, I, нитро, циано, C₁₋₆галогеналкилом, -N(R⁷)₂, C₁₋₆ациламино, NHSO₂C₁₋₆алкилом, -SO₂N(R⁷)₂, COR⁷ и SO₂C₁₋₆алкил; (R⁷ независимо представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

R⁷ представляет собой -OR¹¹ или -N(R⁷)₂;

R⁸ представляет собой водород, C₁₋₆алкил; или

R^{9a} или R^{9b} и R⁸, оба, представляют собой (CH₂)_n таким образом, что образуют циклическое кольцо, которое содержит смежные атомы N и C; где n равно 2-4;

R^{9a} и R^{9b}

(i) независимо выбраны из водорода, C₁₋₆алкила, циклоалкила, -(CH₂)_c(NR⁹)₂, C₁₋₆гидроксиалкила, -CH₂SH, -(CH₂)₂S(O)(Me), -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, (1H-индол-3-ил)метила, (1H-имидазол-4-ил)метила, -(CH₂)_cCOR⁹, арила и арил(C₁₋₃алкил)-, арильные группы необязательно могут быть замещены группой, выбранной из гидроксила, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, галогена, нитро и циано;

(ii) R^{9a} и R^{9b}, оба, представляют собой C₁₋₆алкил;

(iii) R^{9a} и R^{9b}, оба, представляют собой (CH₂)_r таким образом, что образуют спирокольцо;

(iv) R^{9a} представляет собой водород и R^{9b} и R⁸, оба, представляют собой (CH₂)_n таким образом, что образуют циклическое кольцо, которое содержит смежные атомы N и C;

(v) R^{9b} представляет собой водород и R^{9a} и R⁸, оба, представляют собой (CH₂)_n таким образом, что образуют циклическое кольцо, которое содержит смежные атомы N и C, где c равно 1-6, n равно 2-4, r равно 2-5, и где R⁹ независимо представляет собой водород или C₁₋₆алкил и R⁹ представляет собой -OR¹¹ или -N(R¹¹)₂;

(vi) R^{9a} представляет собой водород и R^{9b} представляет собой водород, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂Ph, CH₂-индол-3-ил, -CH₂CH₂SCH₃, CH₂CO₂H, CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂COOH, CH₂CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, CH₂-имидазол-4-ил,

CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH₂((4'-OH)-Ph), CH₂SH или низший циклоалкил; или

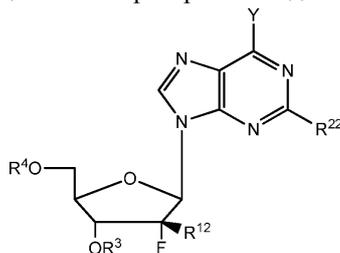
(vii) R^{9a} представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂Ph, CH₂-индол-3-ил, -CH₂CH₂SCH₃, CH₂CO₂H, CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂COOH, CH₂CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, CH₂-имидазол-4-ил, CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH₂((4'-OH)-Ph), CH₂SH или низший циклоалкил и R^{9b} представляет собой водород;

R¹⁰ представляет собой водород, C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный алкокси, ди(низший алкил)амино или галогеном, C₁₋₆-галогеналкил, C₃₋₇-циклоалкил, гетероциклоалкил, аминоксил, арил, такой как фенил, гетероарил, такой как пиридинил, замещенный арил или замещенный гетероарил;

R¹¹ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный циклоалкил; необязательно замещенный C₂₋₆-алкинил, необязательно замещенный C₂₋₆-алкенил или необязательно замещенный ацил, который включает в себя без ограничения C(O)(C₁₋₆-алкил); и

Y, R³ и R¹² определены в настоящем описании.

Согласно одному варианту осуществления раскрыты соединения формулы II



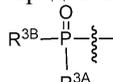
Формула II

где Y представляет собой NR¹R²;

R¹ представляет собой C₁-C₅-алкил (включая метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил), C₁-C₅-галогеналкил (включая CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CH₃ и CF₂CF₃), C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-циклоалкил), -(C₀-C₂-алкил)(гетероцикл), -(C₀-C₂-алкил)(арил), -(C₀-C₂-алкил)(гетероарил), -OR²⁵, -C(O)R^{3C} (включая -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃-C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC₃H₇, -C(O)OC₄H₉ и -C(O)OC₅H₁₁), -C(S)R^{3D} или -SO₂R²⁸, каждый из которых может быть необязательно замещен;

R² представляет собой водород, необязательно замещенный C₁-C₅-алкил (включая метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил), C₁-C₅-галогеналкил (включая CHF₂, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃ и CF₂CF₃), необязательно замещенный -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-циклоалкил), необязательно замещенный -(C₀-C₂-алкил)(гетероцикл), необязательно замещенный -(C₀-C₂-алкил)(арил), необязательно замещенный -(C₀-C₂-алкил)(гетероарил), -C(O)R^{3C} (включая -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃-C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC₃H₇, -C(O)OC₄H₉ и -C(O)OC₅H₁₁), -C(S)R^{3D} или -SO₂R²⁸, и

по меньшей мере один из R¹ и R² представляет собой метил, CH₂F, CHF₂ или CF₃;



R³ представляет собой водород, R^{3A}, дифосфат, трифосфат, необязательно замещенную аминокислоту с карбонильной связью или -C(O)R^{3C};

R^{3A} может быть выбран из O, OH, -O-необязательно замещенного арила, -O-необязательно замещенного гетероарила или необязательно замещенного гетероцикла;

R^{3B} может быть выбран из O, OH, необязательно замещенной N-связанной аминокислоты или сложного эфира необязательно замещенной N-связанной аминокислоты;

R^{3C} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, -(C₀-C₂)(циклоалкил), -(C₀-C₂)(гетероцикло), -(C₀-C₂)(арил), -(C₀-C₂)(гетероарил), -O-алкил, -O-алкенил, -O-алкинил, -O-(C₀-C₂)(циклоалкил), -O-(C₀-C₂)(гетероцикло), -O-(C₀-C₂)(арил), -O-(C₀-C₂)(гетероарил), -S-алкил, -S-алкенил, -S-алкинил, -S-(C₀-C₂)(циклоалкил), -S-(C₀-C₂)(гетероцикло), -S-(C₀-C₂)(арил) или -S-(C₀-C₂)(гетероарил), каждый из которых может быть необязательно замещен;

R^{3D} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, -(C₀-C₂)(циклоалкил), -(C₀-C₂)(гетероцикло), -(C₀-C₂)(арил), -(C₀-C₂)(гетероарил), -O-алкил, -O-алкенил, -O-алкинил, -O-(C₀-C₂)(циклоалкил), -O-(C₀-C₂)(гетероцикло), -O-(C₀-C₂)(арил) или -O-(C₀-C₂)(гетероарил), каждый из которых может быть необязательно замещен;

R⁴ представляет собой монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство, включающее в себя без ограничения фосфорамидат, тиофосфорамидат или любой другой фрагмент, который метаболизируется до монофосфата, дифосфата или трифосфата in vivo у человека-хозяина или животного-хозяина; или

R³ и R⁴ вместе с атомами кислорода, с которыми они связаны, могут образовывать 3',5'-циклическое пролекарство, включая в себя без ограничения 3',5'-циклическое пролекарство;

R⁵ представляет собой C₁-C₅-алкил (включая метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил,

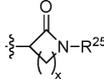
изобутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил), C₁-C₅-галогеналкил (включая CHF₂, CH₂F, CF₃, CH₂CF₃ и CF₂CF₃), C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-циклоалкил), -(C₀-C₂-алкил)(гетероцикл), -(C₀-C₂-алкил)(арил), -(C₀-C₂-алкил)(гетероарил), -OR²⁵, -C(O)R^{3C} (включая -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃-C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC₃H₇, -C(O)OC₄H₉ и -C(O)OC₅H₁₁), -C(S)R^{3D} или -SO₂R²⁸, каждый из которых может быть необязательно замещен;

R⁶ представляет собой водород, необязательно замещенный C₁-C₅-алкил (включая метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил), C₁-C₅-галогеналкил (включая CHF₂, CH₂F, CF₃, CH₂CF₃ и CF₂CF₃), необязательно замещенный -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-циклоалкил), необязательно замещенный -(C₀-C₂-алкил)(гетероцикл), необязательно замещенный -(C₀-C₂-алкил)(арил), необязательно замещенный -(C₀-C₂-алкил)(гетероарил), -C(O)R^{3C} (включая -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃-C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC₃H₇, -C(O)OC₄H₉ и -C(O)OC₅H₁₁), -C(S)R^{3D} или -SO₂R²⁸; или

R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать гетероциклическое кольцо;

R¹² представляет собой CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ или этинил;

R²² представляет собой Cl, Br, F, CN, N₃, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -(C₁-C₂-алкил)(C₃-C₆-циклоалкил), -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-гетероцикл), -(C₀-C₂-алкил)(арил), -(C₀-C₂-алкил)(гетероарил); -ONHC(=O)OR²³, -NHOR²⁴, -OR²⁵, -SR²⁵, -NH(CH₂)₁₋₄N(R²⁶)₂, -NHNHR²⁶, -N=NR²⁷, -NHC(O)NHNHR²⁷, -NHC(S)NHNHR²⁷, -C(O)NHNHR²⁷, -NR²⁷SO₂R²⁸, -SO₂NR²⁷R²⁹,

-C(O)NR²⁷R²⁹, -CO₂R²⁹, -SO₂R²⁹, , -P(O)H(OR²⁹), -P(O)(OR²⁹)(OR³⁰), -P(O)(OR²⁹)(NR²⁹R³⁰) или -NR⁵R⁶;

например, включая в себя, без ограничения, следующие варианты осуществления: хлор, бром, фтор, циано, азидо, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и н-пентил, 1,1-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 3-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, винил, аллил, 1-бутинил, 2-бутинил, ацетиленил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, -(CH₂)-циклопропил, -(CH₂)-циклобутил, -(CH₂)-циклопентил, -(CH₂)-циклогексил, азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тиэтан, пирролидин, тетрагидрофуран, тиолан, пиразолидин, пиперидин, оксан, тиан, -(CH₂)-азиридин, -(CH₂)-оксиран, -(CH₂)-тиран, -(CH₂)-азетидин, -(CH₂)-оксетан, -(CH₂)-тиэтан, -(CH₂)-пирролидин, -(CH₂)-тетрагидрофуран, -(CH₂)-тиолан, -(CH₂)-пиразолидин, -(CH₂)-пиперидин, -(CH₂)-оксан, -(CH₂)-тиан, фенил, пиридил, -ONHC(=O)OCH₃, -ONHC(=O)OCH₂CH₃, -NHOH, NHOCH₃, -OCH₃, OC₂H₅, -OPh, OCH₂Ph, -SCH₃, -SC₂H₅, -SPh, SCH₂Ph, -NH(CH₂)₂NH₂, -NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, -NHNH₂, -NHNHCH₃, -N=NH, -N=NCH₃, -N=NCH₂CH₃, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(S)NHNH₂, -C(O)NHNH₂, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CH₂CH₃, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CO₂Ph, -CO₂CH₂Ph, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂Ph,

-SO₂CH₂Ph, , , -P(O)H(OH), -P(O)H(OCH₃), -P(O)(OH)(OH), -P(O)(OH)(OCH₃), -P(O)(OCH₃)(OCH₃), -P(O)(OH)(NH₂), -P(O)(OH)(NHCH₃), -P(O)(OH)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH₃, -NHC(O)CH(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OCH₂CH₃, -NHC(O)OCH(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₂CH₂CH₃, -NHC(O)OCH₂CH₂CH₂CH₃ и -NHC(O)OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃;

R²³ представляет собой C₁-C₅-алкил, -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-циклоалкил), -(C₀-C₂-алкил)(гетероцикл)-(C₀-C₂-алкил)(арил) или -(C₀-C₂-алкил)(гетероарил), каждый из которых может быть необязательно замещен;

R²⁴ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, -(C₁-C₂-алкил)(C₃-C₆-циклоалкил), -(C₁-C₂-алкил)(C₃-C₆-гетероцикл) -(C₀-C₂-алкил)(арил) или -(C₀-C₂-алкил)(гетероарил), где, за исключением водорода, каждый из которых может быть необязательно замещен;

R²⁵ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-циклоалкил), -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-гетероцикл), -(C₀-C₂-алкил)(арил) или -(C₀-C₂-алкил)(гетероарил), где, за исключением водорода, каждый из которых может быть необязательно замещен;

R²⁶ независимо выбран из водорода, C₁-C₆-алкил, -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-циклоалкил), -(C₀-C₂-алкил)(гетероцикл), -(C₀-C₂-алкил)(арил) или -(C₀-C₂-алкил)(гетероарил), где, за исключением водорода, каждый из которых может быть необязательно замещен;

R²⁷ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆-алкил;

R²⁸ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-циклоалкил), -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-гетероцикл), -(C₀-C₂-алкил)(арил) или -(C₀-C₂-алкил)(гетероарил), каждый из которых может быть необязательно замещен;

R²⁹ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-циклоалкил), -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-гетероцикл), -(C₀-C₂-алкил)(арил) или -(C₀-C₂-алкил)(гетероарил), где, за исключением водорода, каждый из которых может быть необязательно замещен; или

R²⁷ и R²⁹ вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать гетероциклическое

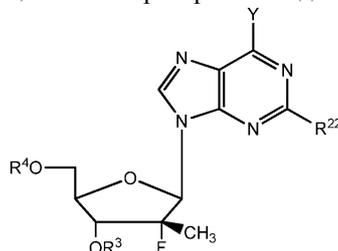
кольцо;

R^{30} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, $-(C_0$ - C_2 -алкил)(C_3 - C_6 -циклоалкил), $-(C_0$ - C_2 -алкил)(C_3 - C_6 -гетероцикл), $-(C_0$ - C_2 -алкил)(арил) или $-(C_0$ - C_2 -алкил)(гетероарил), где, за исключением водорода, каждый из которых может быть необязательно замещен; или

R^{29} и R^{30} могут быть связаны вместе с образованием гетероциклического кольца;

x равно 1, 2 или 3.

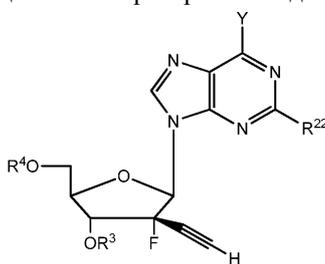
Согласно другому варианту осуществления раскрыты соединения формулы IIa



Формула IIa

где Y, R^3 , R^4 и R^{22} определены выше.

Согласно другому варианту осуществления раскрыты соединения формулы IIb

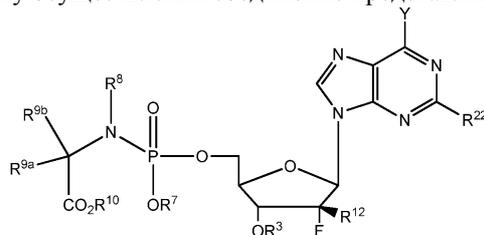


Формула IIb

где Y, R^3 , R^4 и R^{22} определены выше.

Согласно типичному варианту осуществления соединение представляет собой β -D изомер на основании соответствующего нуклеозида (т.е. во встречающейся в природе конфигурации). В альтернативной конфигурации соединение представлено в виде β -L изомера. Соединение типично по меньшей мере на 90% свободно от противоположного энантиомера и может быть по меньшей мере на 98, 99 или даже на 100% свободно от противоположного энантиомера. Если не описано иное, соединение по меньшей мере на 90% свободно от противоположного энантиомера.

Согласно другому варианту осуществления соединения представляет собой соединение формулы III



Формула III

где R^7 представляет собой водород, C_1 -алкил; C_{3-7} -циклоалкил; гетероарил, гетероциклический радикал или арил, который включает в себя без ограничения фенил или нафтил, где фенил или нафтил необязательно замещены C_1 -алкилом, C_2 -алкенилом, C_2 -алкинилом, C_1 -алкокси, F, Cl, Br, I, нитро, циано, C_{1-6} -алогеналкилом, $-N(R^7)_2$, C_1 -ациламино, $NHSO_2C_{1-6}$ -алкилом, $-SO_2N(R^7)_2$, COR^7 и $-SO_2C_{1-6}$ -алкилом; (R^7 независимо представляет собой водород или C_1 -алкил; $R^{7'}$ представляет собой $-OR^{11}$ или $-N(R^7)_2$);

R^8 представляет собой водород, C_1 -алкил или R^{9a} или R^{9b} и R^8 , оба, представляют собой $(CH_2)_n$ таким образом, что образуют циклическое кольцо, которое содержит смежные атомы N и C; где n равно 2-4;

R^{9a} и R^{9b}

(i) независимо выбраны из водорода, C_1 -алкила, циклоалкила, $-(CH_2)_c(NR^9)_2$, C_1 -гидроксиалкила, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2S(O)(Me)$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1H-индол-3-ил)метила, (1H-имидазол-4-ил)метила, $-(CH_2)_cCOR^{9'}$, арила и арил(C_{1-3} -алкил)-, арильные группы необязательно могут быть замещены группой, выбранной из гидроксильной, C_1 -алкила, C_1 -алкокси, галогена, нитро и циано;

(ii) R^{9a} и R^{9b} , оба, представляют собой C_1 -алкил;

(iii) R^{9a} и R^{9b} , оба, представляют собой $(CH_2)_t$ таким образом, что образуют спирокольцо;

(iv) R^{9a} представляет собой водород и R^{9b} и R^8 , оба, представляют собой $(CH_2)_n$ таким образом, что

образуют циклическое кольцо, которое содержит смежные атомы N и C;

(v) R^{9b} представляет собой водород и R^{9a} и R^8 , оба, представляют собой $(CH_2)_n$ таким образом, что образуют циклическое кольцо, которое содержит смежные атомы N и C, где s равно 1-6, n равно 2-4, r равно 2-5 и где R^9 независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил и R^{9n} представляет собой $-OR^{11}$ или $-N(R^{11})_2$;

(vi) R^{9a} представляет собой водород и R^{9b} представляет собой водород, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -индол-3-ил, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -имидазол-4-ил, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH или низший циклоалкил; или

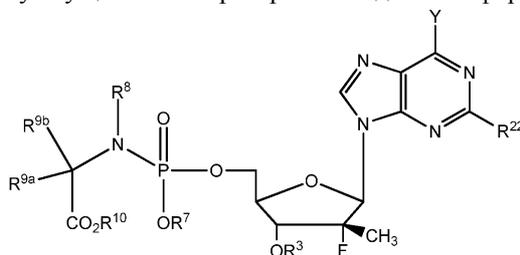
(vii) R^{9a} представляет собой CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -индол-3-ил, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -имидазол-4-ил, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH или низший циклоалкил и R^{9b} представляет собой водород;

R^{10} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный алкокси, ди(низший алкил)амино или галогеном, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, гетероциклоалкил, аминоацил, арил, такой как фенил, гетероарил, такой как пиридинил, замещенный арил или замещенный гетероарил;

R^{11} представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный циклоалкил; необязательно замещенный C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный C_{2-6} алкенил или необязательно замещенный ацил, который включает в себя без ограничения $C(O)(C_{1-6}$ алкил); и

Y , R^3 , R^{12} и R^{22} определены выше.

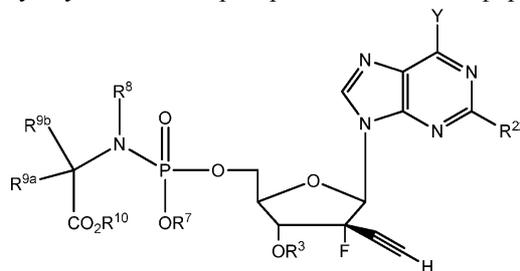
Согласно одному варианту осуществления раскрыты соединения формулы IV



Формула IV

где переменные Y , R^3 , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} и R^{22} раскрыты в настоящем описании.

Согласно одному варианту осуществления раскрыты соединения формулы V

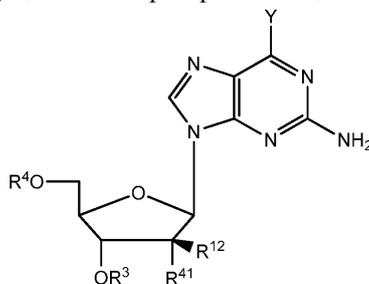


Формула V

где переменные Y , R^3 , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} и R^{22} раскрыты в настоящем описании.

Согласно альтернативному варианту осуществления соединения, способы и композиции представлены для лечения хозяина, инфицированного или подвергнутого воздействию гепатита С.

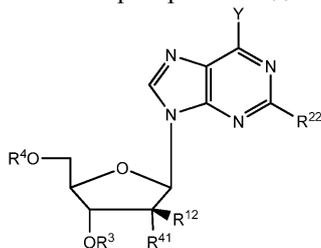
Согласно одному варианту осуществления раскрыты соединения формулы VI



Формула VI

где R^{41} представляет собой галоген (в частности, F или Cl), OR^3 (включая OH), N_3 , NH_2 или CN; переменные Y , R^3 , R^4 и R^{12} раскрыты в настоящем описании.

Согласно одному варианту осуществления раскрыты соединения формулы VII



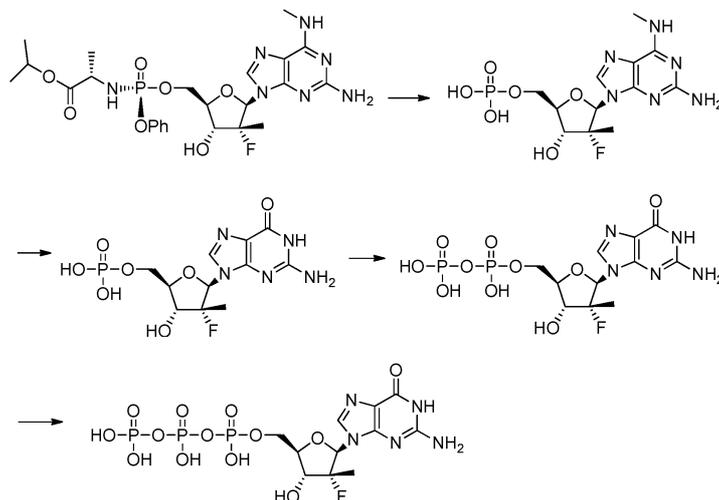
Формула VII

где переменные Y, R³, R⁴, R¹² и R⁴¹ раскрыты в настоящем описании.

Метаболизм β-D-2'-дезоксидезокси-2'-α-фтор-2'-β-С-замещенных-N⁶-замещенных-2,6-диаминопуриновых нуклеотидов.

Метаболизм фосфорамидата β-D-2'-дезоксидезокси-2'-α-фтор-2'-β-метил-N⁶-метил-2,6-диаминопуринового нуклеозида предусматривает продуцирование 5'-монофосфата и последующий анаболизм N⁶-метил-2,6-диаминопуринового основания с образованием β-D-2'-дезоксидезокси-2'-α-фтор-2'-β-метил-гуанинового нуклеозида в виде 5'-монофосфата. Затем монофосфат далее анаболизируется до активных соединений - 5'-трифосфата. Трифосфат β-D-2'-дезоксидезокси-2'-α-фтор-2'-β-метил-гуанина характеризуется IC₅₀=0,15 мкМ в отношении NS5В полимеразы HCV 1b генотипа. Метаболический путь для фосфорамидата β-D-2'-дезоксидезокси-2'-α-фтор-2'-β-метил-N⁶-метил-2,6-диаминопуринового нуклеозида показан на схеме 1.

Схема 1



Метаболизм β-D-2'-дезоксидезокси-2'-α-фтор-2'-β-метил-N⁶-диметил-2,6-диаминопуринового нуклеотида предусматривает как образование трифосфата β-D-2'-дезоксидезокси-2'-α-фтор-2'-β-метил-N⁶-диметил-2,6-диаминопуринового нуклеотида, так и образование соответствующего трифосфата гуанинового нуклеотида. Эти метаболические пути показаны на схемах 2 и 3.

Схема 2

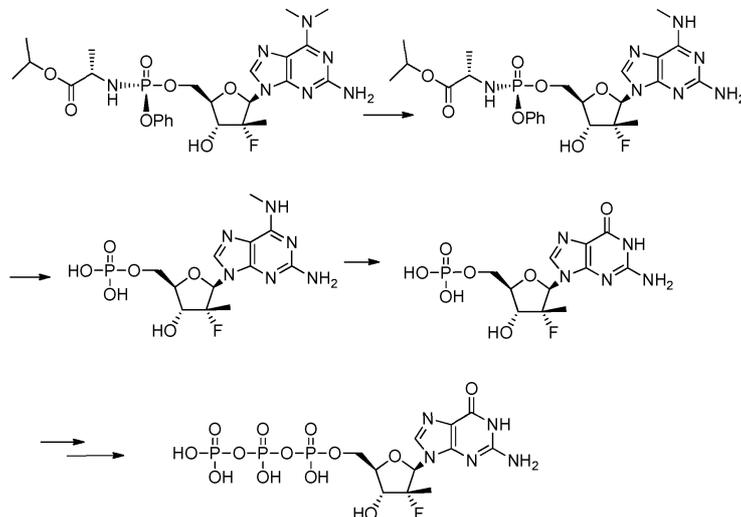
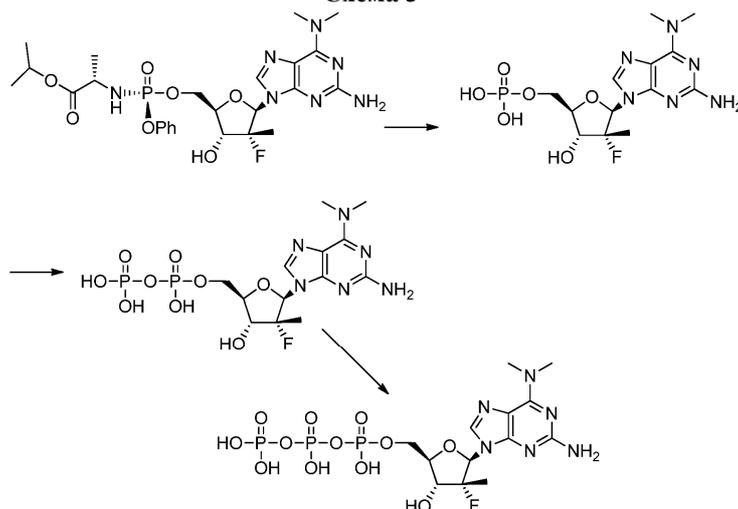


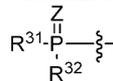
Схема 3



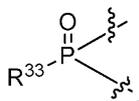
Стабилизированные фосфатные пролекарства.

Стабилизированные фосфатные пролекарства являются фрагментами, которые могут доставлять моно-, ди- или трифосфат *in vivo*. Например, McGuigan раскрывал фосфорамидаты в патентах США № 8933053, 8759318, 8658616, 8263575, 8119779, 7951787 и 7115590. Alios раскрывал тиофосфорамидаты в патентах США № 8895723 и 8871737, включенных в настоящий документ посредством ссылки. Alios также раскрывал циклические нуклеотиды в патенте США № 8772474, включенном в настоящий документ посредством ссылки. Idenix раскрывал циклические фосфорамидаты и фосфорамидатные/SATE производные в WO 2013/177219, включенной в настоящий документ посредством ссылки. Idenix также раскрывал замещенные карбонилосиметилфосфорамидатные соединения в WO2013/039920, включенной в настоящий документ посредством ссылки. Hostetler раскрывал пролекарства на основе фосфата липида, см., например, патент США № 7517858. Hostetler также раскрывал липидные конъюгаты фосфонатных пролекарств, см., например, патенты США № 8889658, 8846643, 8710030, 8309565, 8008308 и 7790703. В WO 2014/124430 Emory University раскрываются нуклеотидные сфингоидные и липидные производные. В WO 2010/091386 RFS Pharma раскрывают пролекарства монофосфата пуринового нуклеозида. Cocrystal Pharma Inc. также раскрывали пролекарства монофосфата пуринового нуклеозида в патенте США № 9173893, включенном в настоящий документ посредством ссылки. Технология HepDirect™ раскрывается в статье "Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P(450) 3A-Activated Prodrugs (HepDirect Prodrugs) Useful for Targeting Phosph(on)ate-Based Drugs to the Liver", (J. Am. Chem. Soc. 126, 5154-5163 (2004). Дополнительные фосфатные пролекарства включают в себя без ограничения фосфаты сложных эфиров, 3',5'-циклические фосфаты, в том числе CycloSAL, SATE производные (сложные S-ацил-2-тиоэфиры) и DTE (дитиодиэтиловые) пролекарства. Для обзоров литературы, в которой раскрываются неограничивающие примеры, см. A. Ray and K. Hostetler, "Application of kinase bypass strategies to nucleoside antivirals", *Antiviral Research* (2011) 277-291; M. Sofia, "Nucleotide prodrugs for HCV therapy", *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 2011; 22-23-49; и S. Peyrottes et al., "SATE Pronucleotide Approaches: An Overview", *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 2004, 4, 395. Согласно одному варианту осуществления 5'-пролекарство, описанное в любом из этих поданных патентных документов или литературных источников, может быть использовано в R⁴-положении представленных соединений.

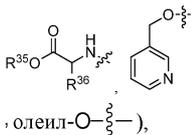
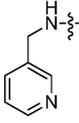
Согласно одному альтернативному варианту осуществления стабилизированные фосфатные пролекарства включают в себя, без ограничения, такие пролекарства, описанные в патенте США № 9173893 и патенте США № 8609627, которые включены путем ссылки, включая способы получения. Например, 5'-пролекарства формулы I-V могут быть представлены группой



Согласно альтернативному варианту осуществления 3',5'-пролекарства формулы I-V могут быть представлены группой



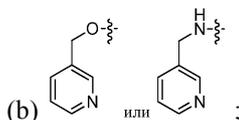
где, если хиральность находится возле фосфорного центра, она может быть полностью или частично R_p или S_p или их смесью;
Z представляет собой O или S;

R^{33} выбран из OR^{34} ,  или  и производного жирного спирта (например, без исключения линолеил- $O-\xi$, олеил- $O-\xi$), где R^{34} , R^{35} и R^{36} определены ниже;

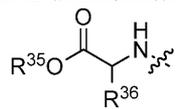
R^{31} и R^{32} , при введении *in vivo*, способны обеспечивать нуклеозидный монофосфат или тиомонофосфат, который может быть или не быть частично или полностью устойчивым к 6-NH₂ дезаминированию в биологической системе. Характерные R^{31} и R^{32} независимо выбраны из:

(a) OR^{34} , где R^{34} выбран из H, Li, Na, K, фенила и пиридинила; фенил и пиридинил замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $(CH_2)_{0-6}CO_2R^{37}$ и $(CH_2)_{0-6}CON(R^{37})_2$;

R^{37} независимо представляет собой H, C₁₋₂₀алкил, углеродную цепь, полученную из жирного спирта (такого как олеиловый спирт, октакозанол, триаконтанол, линолеиловый спирт и т.п.), или C₁₋₂₀алкил, замещенный низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)амино, фтором, C₃₋₁₀циклоалкилом, циклоалкилом, алкил, циклогетероалкил, арил, такой как фенил, гетероарил, такой как пиридинил, замещенный арил или замещенный гетероарил; где заместители представляют собой C₁₋₅алкил или C₁₋₅алкил, замещенный низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)амино, фтором, C₃₋₁₀циклоалкилом или циклоалкилом;



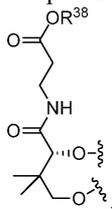
(c) сложного эфира D-аминокислоты или L-аминокислоты



где R^{36} ограничен такими боковыми цепями, которые встречаются в L-аминокислотах природного происхождения, и

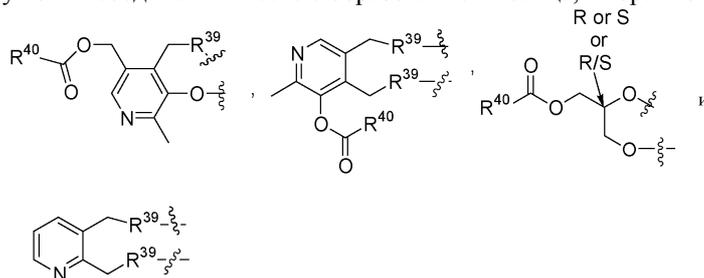
R^{35} представляет собой H, C₁₋₂₀алкил, углеродную цепь, полученную из жирного спирта (такого как олеиловый спирт, октакозанол, триаконтанол, линолеиловый спирт и т.п.), или C₁₋₂₀алкил, замещенный низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)-амино, фтором, C₃₋₁₀циклоалкилом, циклоалкилом, алкил, циклогетероалкил, арил, такой как фенил, гетероарил, такой как пиридинил, замещенный арил или замещенный гетероарил, где заместители представляют собой C₁₋₅алкил или C₁₋₅алкил, замещенный низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)-амино, фтором, C₃₋₁₀циклоалкилом или циклоалкилом:

(d) R^{31} и R^{32} могут быть соединены вместе с образованием кольца



где R^{38} представляет собой H, C₁₋₂₀алкил, C₁₋₂₀алкенил, углеродную цепь, полученную из жирного спирта (такого как олеиловый спирт, октакозанол, триаконтанол, линолеиловый спирт и т.п.) или C₁₋₂₀алкил, замещенный низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)-амино, фтором, C₃₋₁₀циклоалкилом, циклоалкилом, алкил, циклогетероалкил, арил, такой как фенил, гетероарил, такой как пиридинил, замещенный арил или замещенный гетероарил, где заместители представляют собой C₁₋₅алкил или C₁₋₅алкил, замещенный низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)-амино, фтором, C₃₋₁₀циклоалкилом или циклоалкилом;

(e) R^{31} и R^{32} могут быть соединены вместе с образованием кольца, выбранного из



где R^{39} представляет собой O или NH;

R^{40} выбран из H, C_{1-20} алкила, C_{1-20} алкенила, углеродной цепи, полученной из жирной кислоты (такой как масляная кислота, линолевая кислота и т.п.), и C_{1-20} алкила, замещенного низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)амино, фтором, C_{3-10} циклоалкилом, циклоалкилом, алкила, циклогетероалкила, арила, такого как фенил, гетероарила, такого как пиридинил, замещенный арил или замещенный гетероарил; где заместители представляют собой C_{1-5} алкил или C_{1-5} алкил, замещенный низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)-амино, фтором, C_{3-10} циклоалкилом или циклоалкилом.

Соединения могут быть получены, например, получением 5'-ОН аналогов, затем их превращением в монофосфатные аналоги.

Варианты осуществления

Согласно конкретным вариантам осуществления:

(i) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой водород, R^4 представляет собой стабилизированное фосфатное пролекарство;

(ii) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой стабилизированное тиофосфатное пролекарство;

(iii) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой фосфорамидат;

(iv) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой тиофосфорамидат;

(v) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой монофосфат;

(vi) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой дифосфат;

(vii) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой трифосфат;

(viii) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой водород, R^4 представляет собой стабилизированное фосфатное пролекарство;

(ix) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой стабилизированное тиофосфатное пролекарство;

(x) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой фосфорамидат;

(xi) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой тиофосфорамидат;

(xii) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой монофосфат;

(xiii) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой дифосфат;

(xiv) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой метил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой трифосфат;

(xv) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой циклопропил, R^3 представляет собой водород, R^4 представляет собой стабилизированное фосфатное пролекарство;

(xvi) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 is циклопропил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой стабилизированное тиофосфатное пролекарство;

(xvii) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 is циклопропил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой фосфорамидат;

(xviii) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой циклопропил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой тиофосфорамидат;

(xix) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой циклопропил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой монофосфат;

(xx) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой циклопропил, R^3 представляет собой метил и R^4 представляет собой дифосфат;

(xxi) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой циклопропил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой трифосфат;

(xxii) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой пропил, R^3 представляет собой водород, R^4 представляет собой стабилизированное фосфатное пролекарство;

(xxiii) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет со-

циклопропил, R^3 представляет собой водород, R^4 представляет собой стабилизированное фосфатное пролекарство;

(li) в формуле Ib Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой циклопропил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой стабилизированное тиофосфатное пролекарство;

(lii) в формуле Ib Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой циклопропил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой фосфорамидат;

(liii) в формуле Ib Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой циклопропил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой тиофосфорамидат;

(liv) в формуле Ib Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой циклопропил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой монофосфат;

(lv) в формуле Ib Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой циклопропил, R^3 представляет собой метил и R^4 представляет собой дифосфат;

(lvi) в формуле Ia Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой циклопропил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой трифосфат.

Согласно любому из вышеуказанных альтернативных вариантов осуществления соединение содержит R^{22} заместитель. Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления R^{22} представляет собой F, амид или карбамат. Согласно другим конкретным аспектам вышеуказанных вариантов осуществления R^{22} представляет собой хлор, бром, циано, азидо, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и н-пентил, 1,1-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 3-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, винил, аллил, 1-бутинил, 2-бутинил, ацетиленил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, $-(CH_2)$ -циклопропил, $-(CH_2)$ -циклобутил, $-(CH_2)$ -циклопентил, $-(CH_2)$ -циклогексил, азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тиэтан, пирролидин, тетрагидрофуран, тиолан, пиразолидин, пиперидин, оксан, тиан, $-(CH_2)$ -азиридин, $-(CH_2)$ -оксиран, $-(CH_2)$ -тиран, $-(CH_2)$ -азетидин, $-(CH_2)$ -оксетан, $-(CH_2)$ -тиэтан, $-(CH_2)$ -пирролидин, $-(CH_2)$ -тетрагидрофуран, $-(CH_2)$ -тиолан, (CH_2) -пиразолидин, $-(CH_2)$ -пиперидин, $-(CH_2)$ -оксан, $-(CH_2)$ -тиан, фенил, пиридил, $-ONHC(=O)OCH_3$, $-ONHC(=O)OCH_2CH_3$, $-NHOH$, $NHOCH_3$, $-OCH_3$, OC_2H_5 , $-OPh$, OCH_2Ph , $-SCH_3$, $-SC_2H_5$, $-SPh$, SCH_2Ph , $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-NHNH_2$, $-NHNHCH_3$, $-N=NH$, $-N=NCH_3$, $-N=NCH_2CH_3$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(S)NHNH_2$, $-C(O)NHNH_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2Ph$, CO_2CH_2Ph , $-SO_2CH_3$,

$-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2Ph$, $-SO_2CH_2Ph$, , , $-P(O)H(OH)$, $-P(O)H(OCH_3)$, $-P(O)(OH)(OH)$, $-P(O)(OH)(OCH_3)$, $-P(O)(OCH_3)(OCH_3)$, $-P(O)(OH)(NH_2)$, $-P(O)(OH)(NHCH_3)$, $-P(O)(OH)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)OCH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH(CH_3)_2$, $-NHC(O)OCH_2CH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH_2CH_2CH_2CH_3$ и $-NHC(O)OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$.

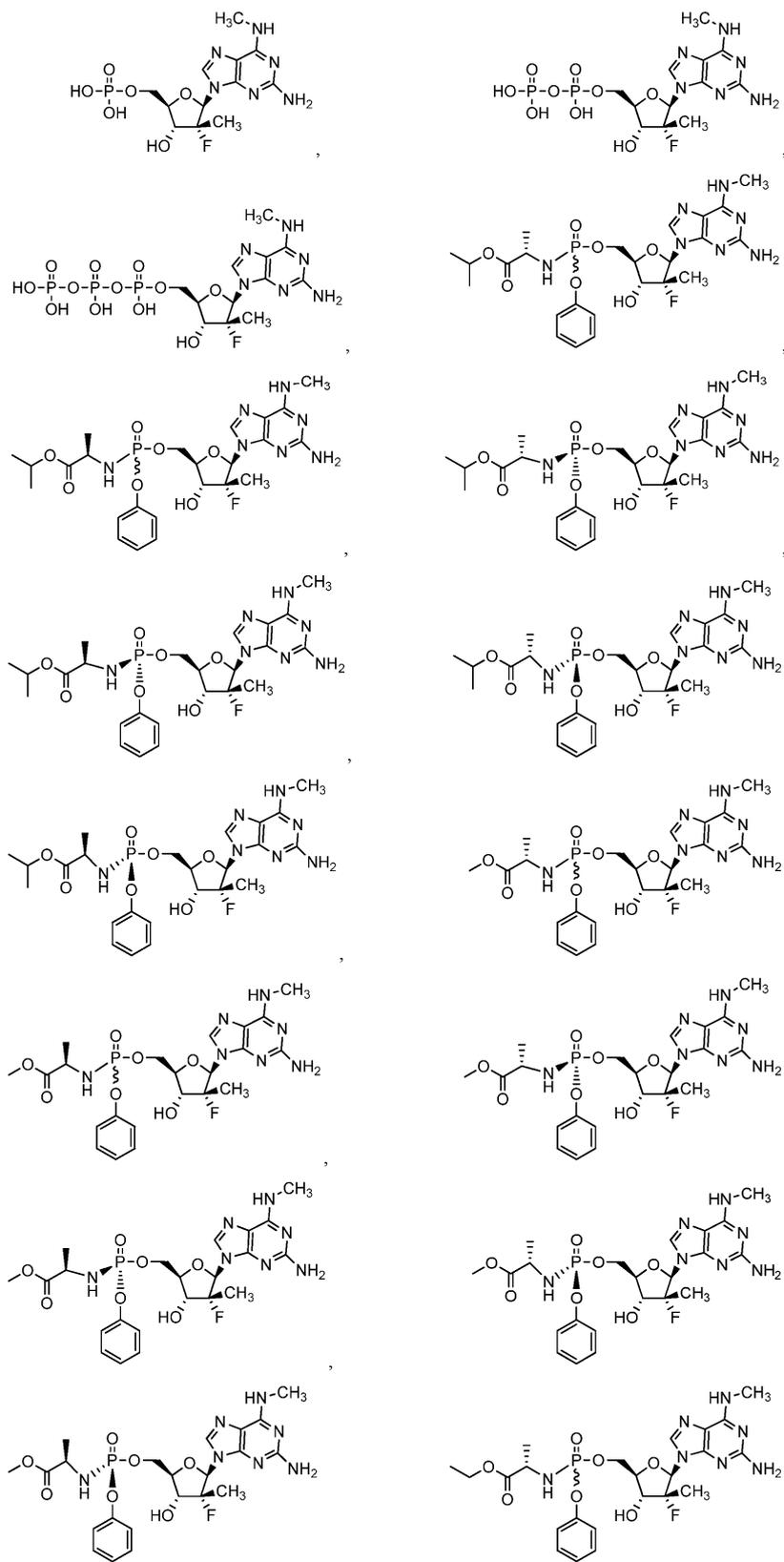
Согласно альтернативным вариантам осуществления соединений (i)-(lvi) L-нуклеозид использовали в формуле I-VTI.

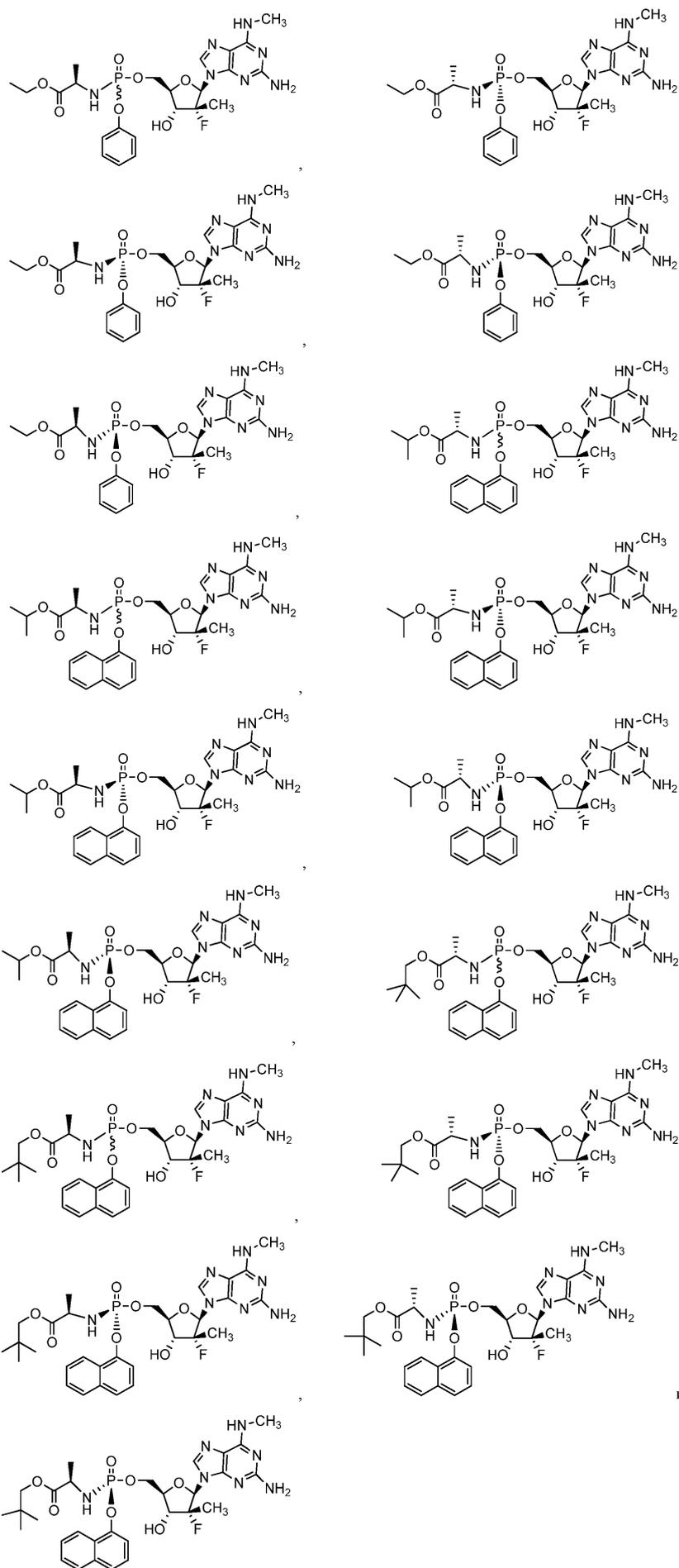
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы I переменная R^{12} представляет собой CH_2F .

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы I переменная R^{12} представляет собой CHF_2 .

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы I переменная R^{12} представляет собой CF_3 .

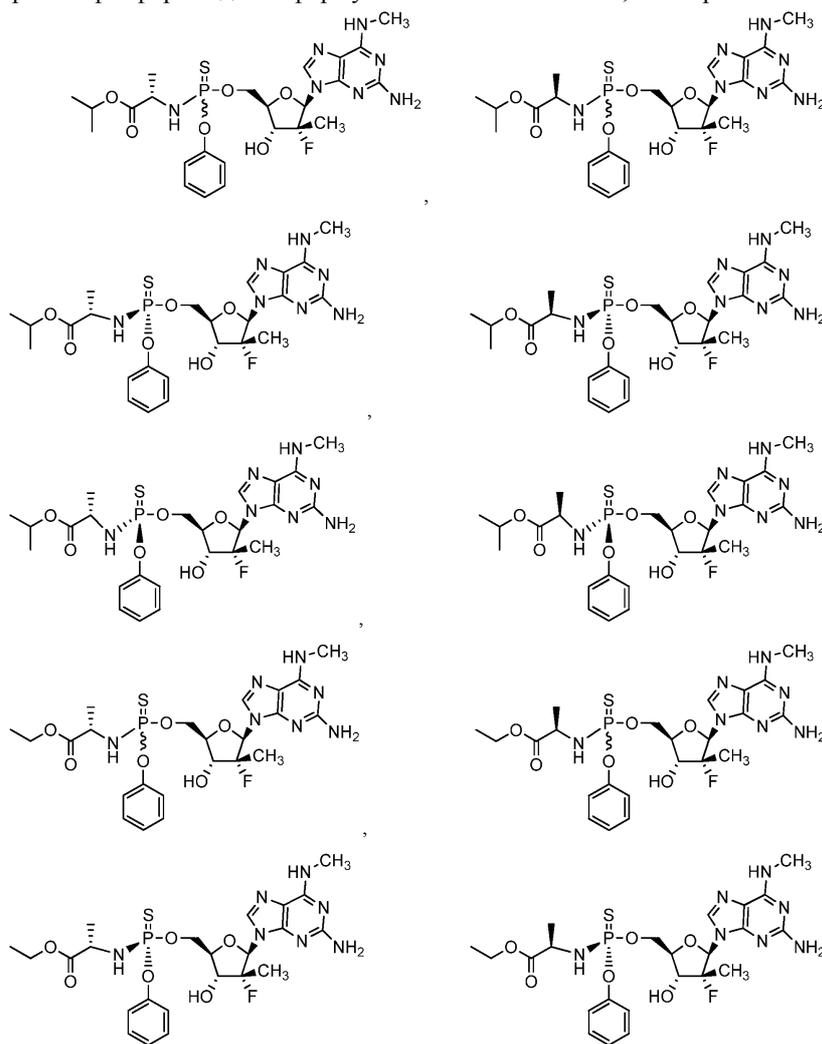
Согласно одному варианту осуществления представлено соединение формулы Ia. Неограничивающие примеры соединений формулы Ia включают в себя:

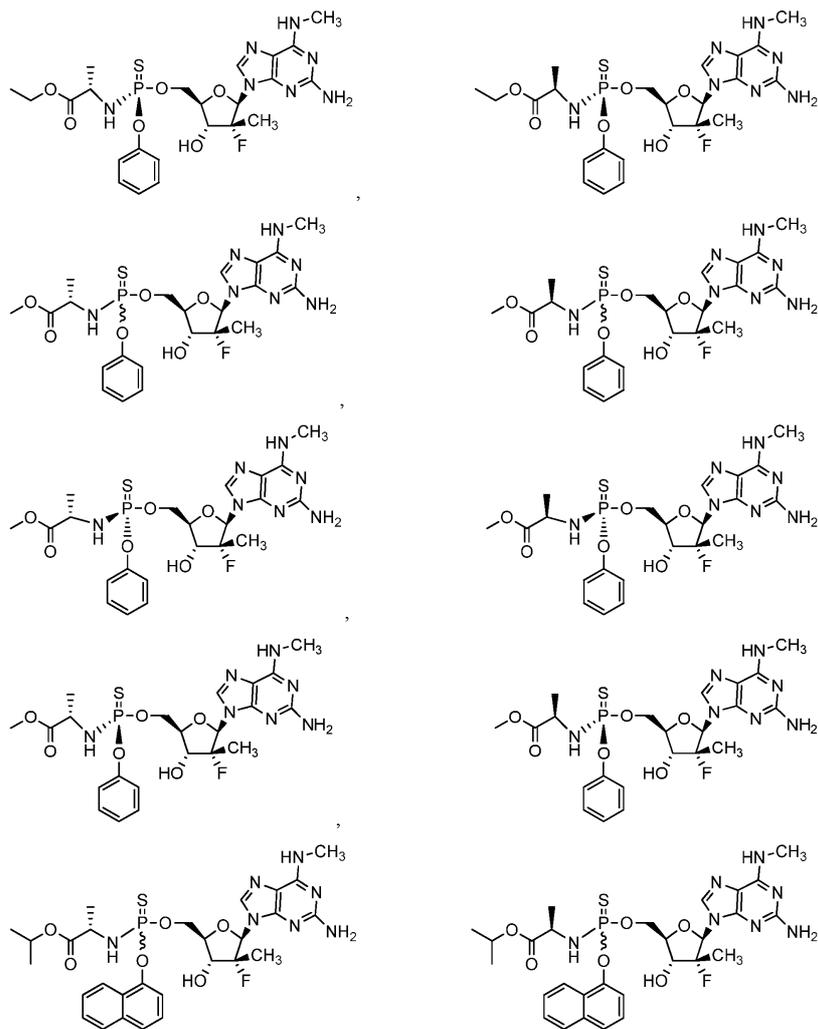


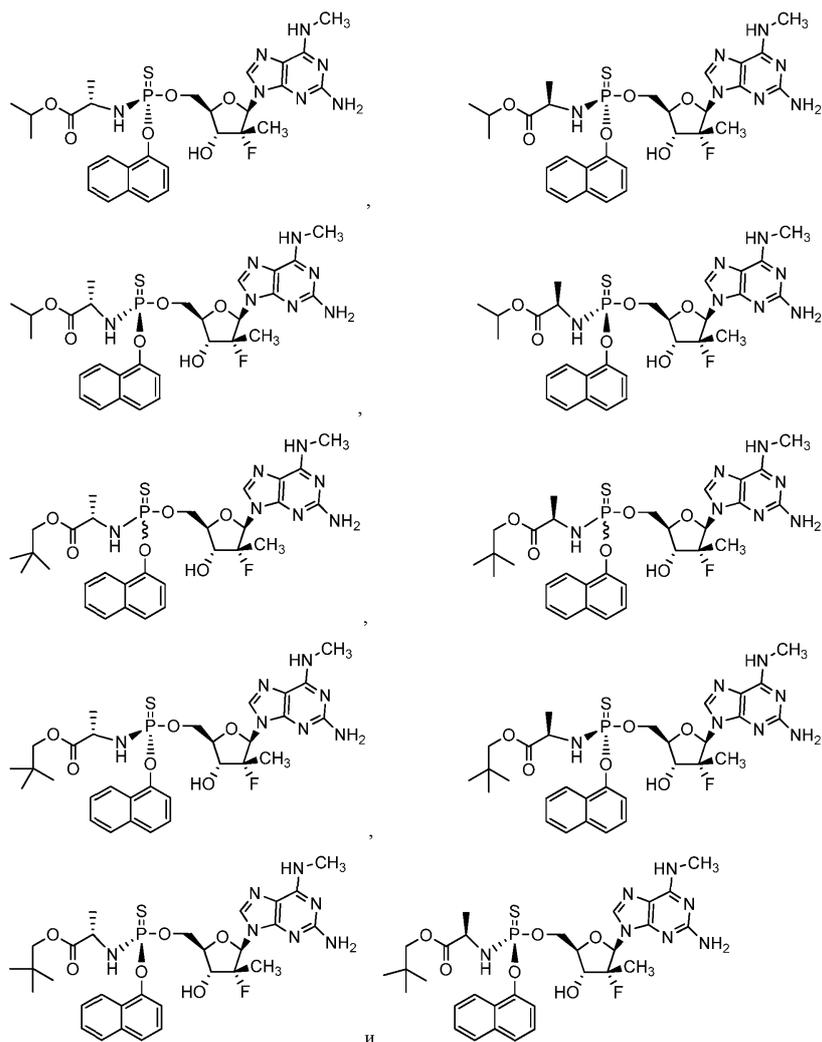


H

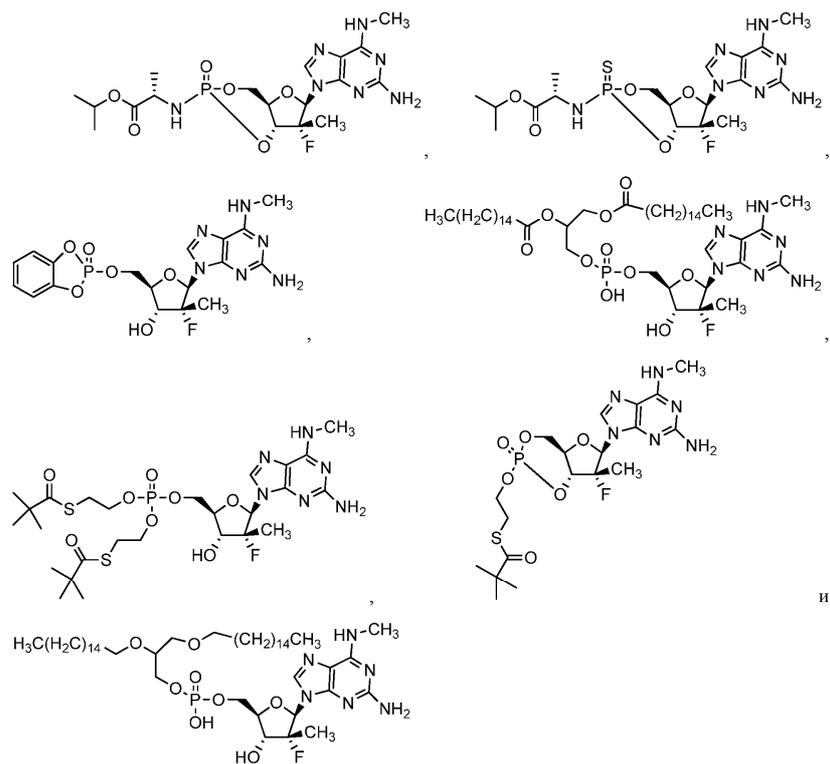
Согласно одному варианту осуществления представлен тиофосфорамидат формулы Ia. Неограничивающие примеры тиофосфорамидатов формулы Ia включают в себя, без ограничения:



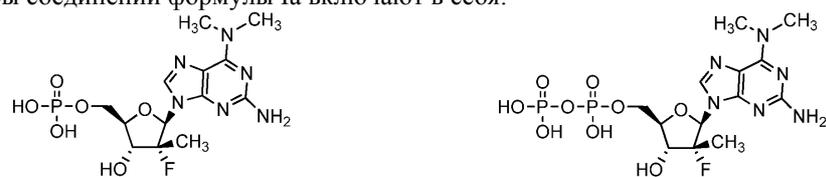


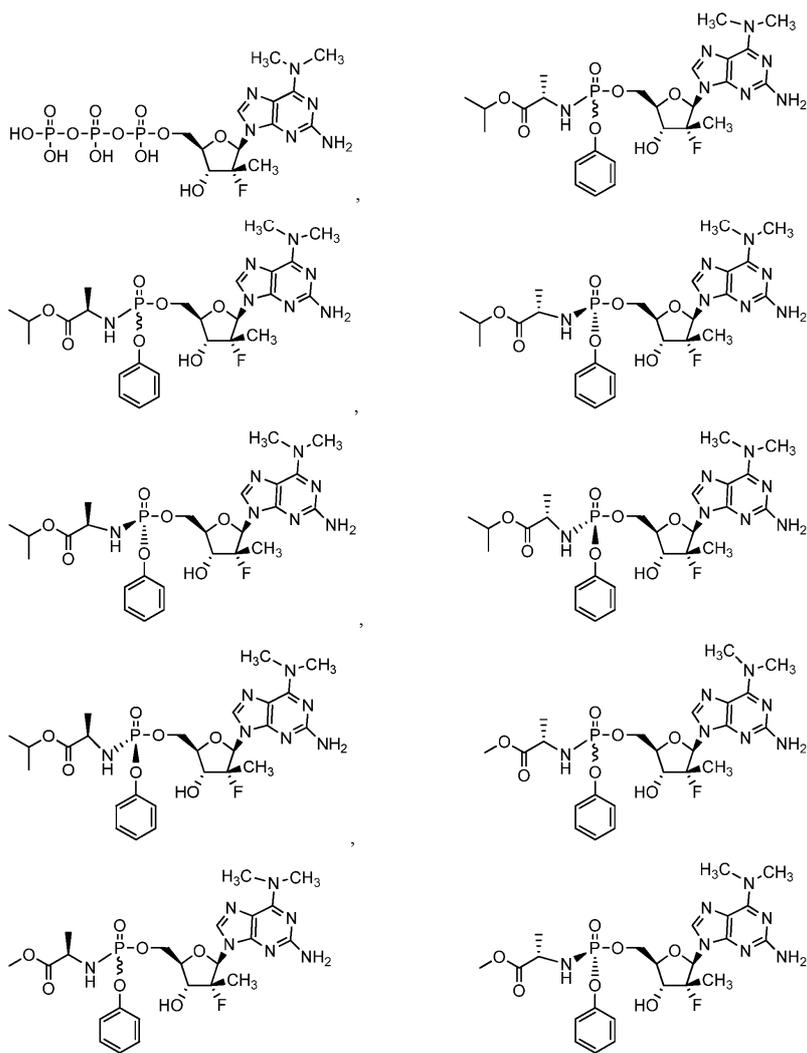


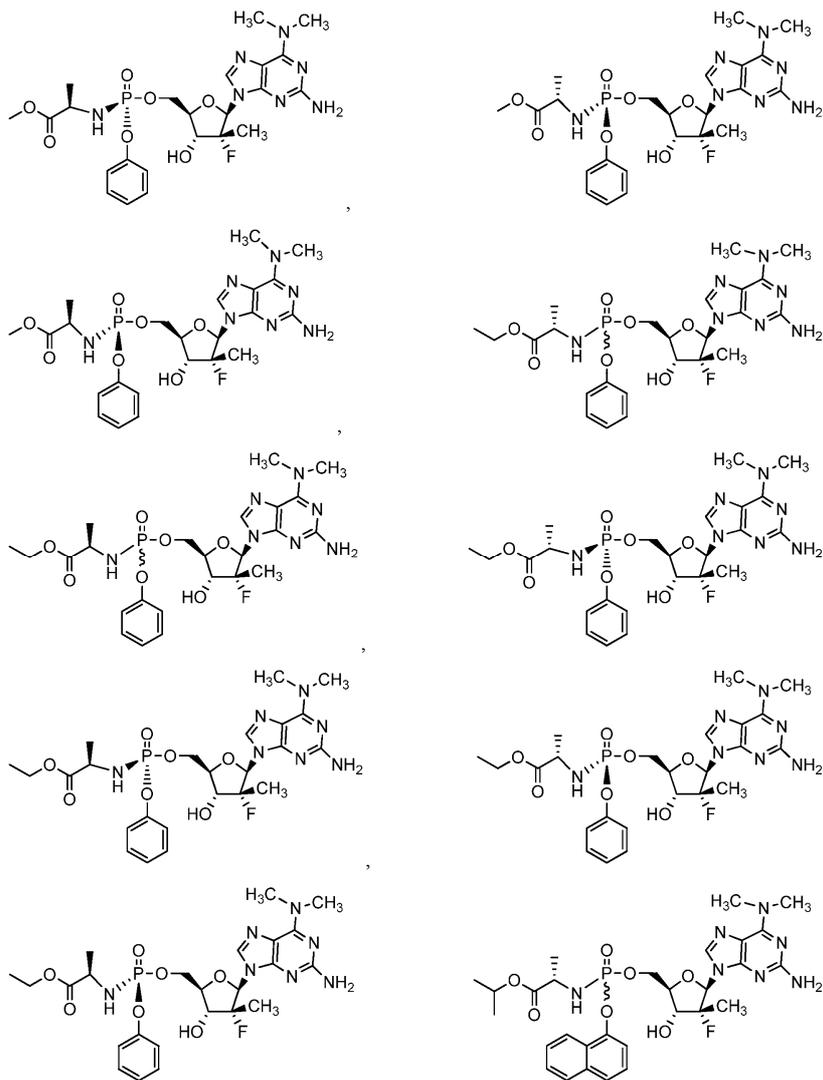
Согласно одному варианту осуществления представлено стабилизированное фосфатное пролекарство формулы Ia. Неограничивающие примеры стабилизированных фосфатных пролекарств формулы Ia представлены ниже:

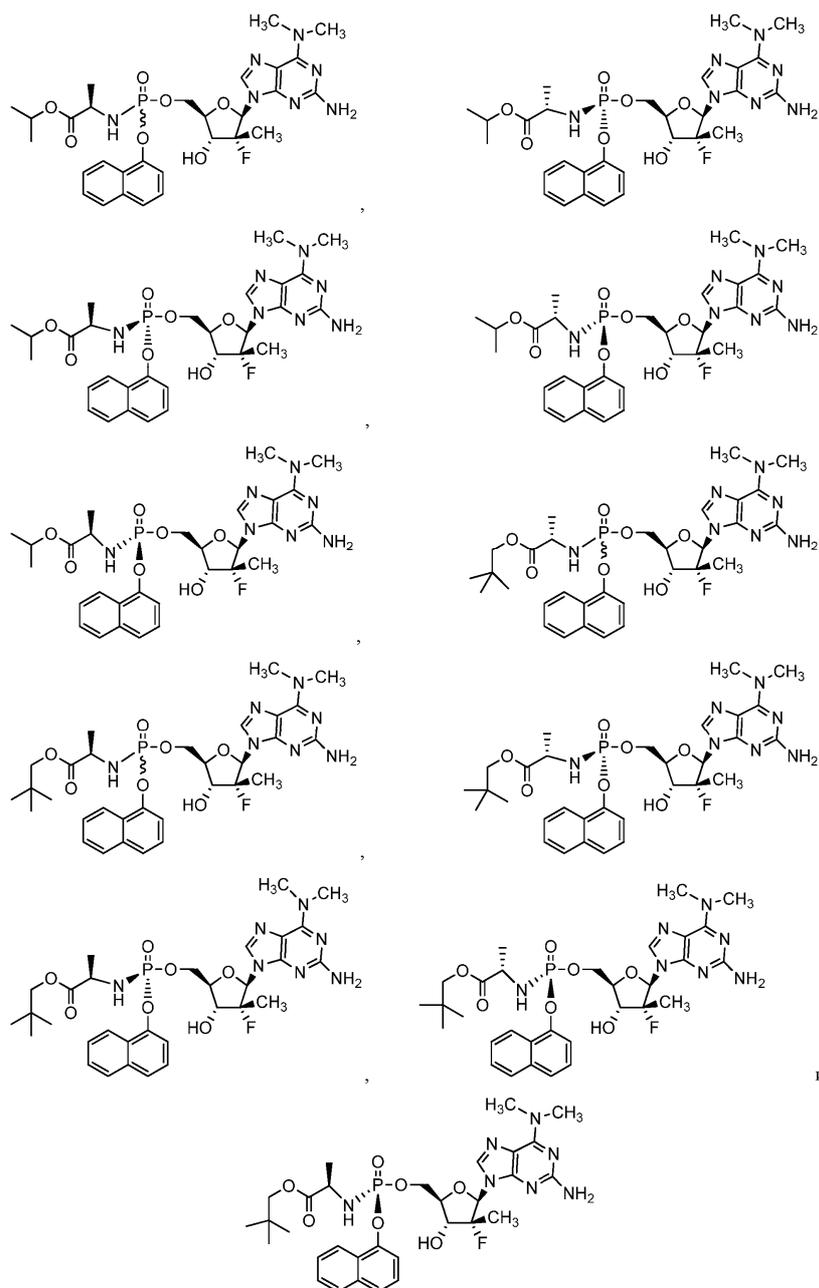


Согласно другому варианту осуществления представлено соединение формулы Ia. Неограничивающие примеры соединений формулы Ia включают в себя:

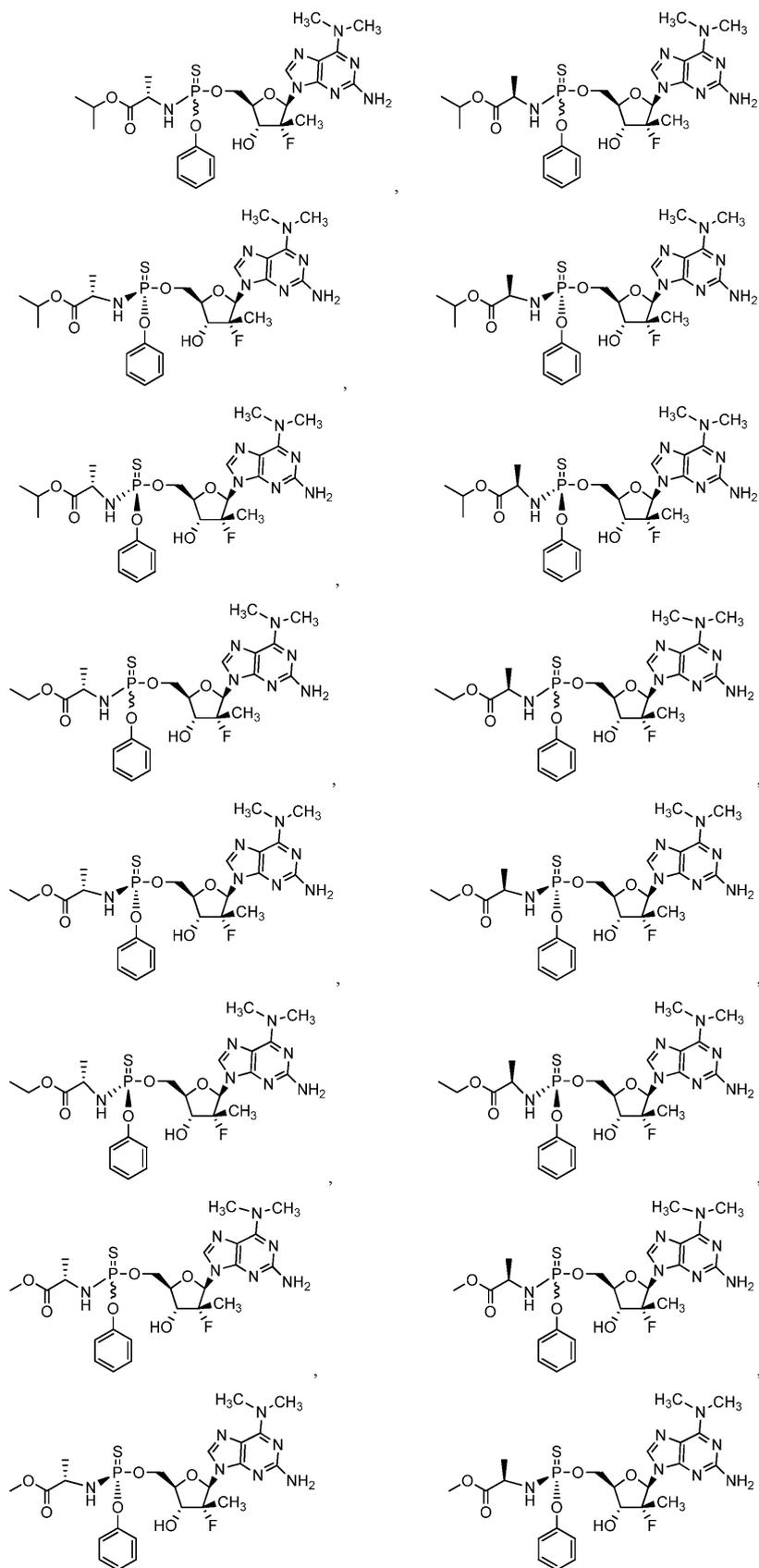


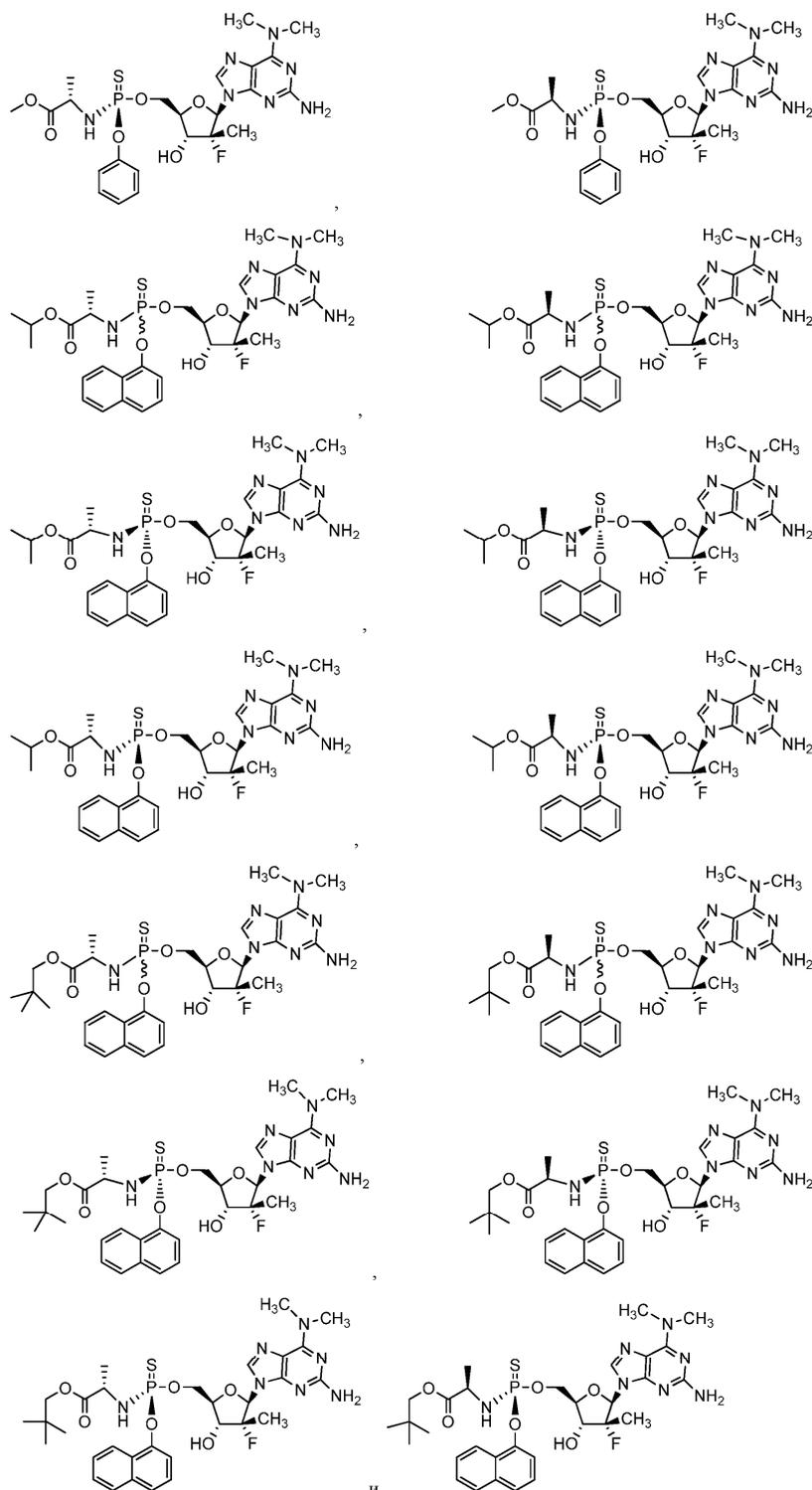




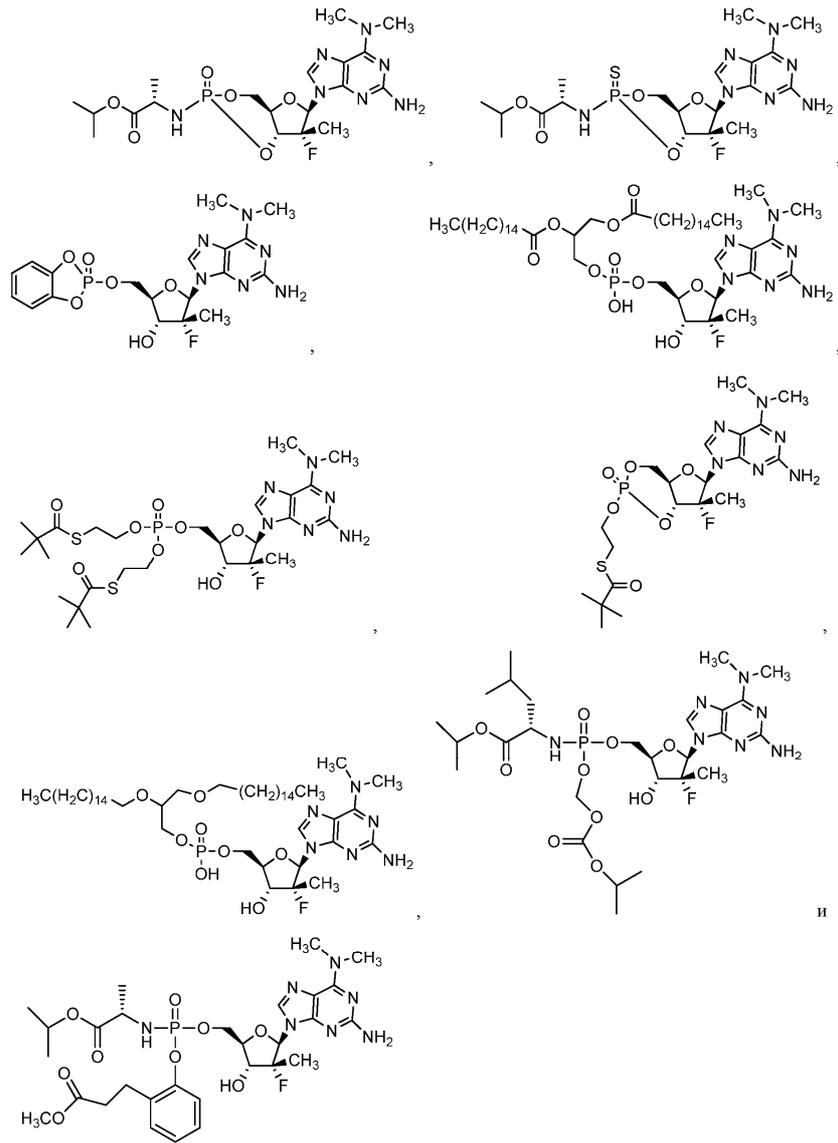


Согласно одному варианту осуществления представлен тиофосфорамидат формулы Ia. Неограничивающие примеры тиофосфорамидатов формулы Ia включают в себя, без ограничения:

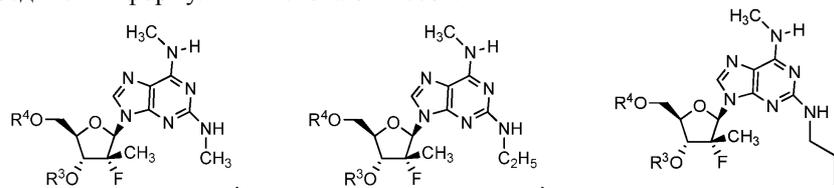


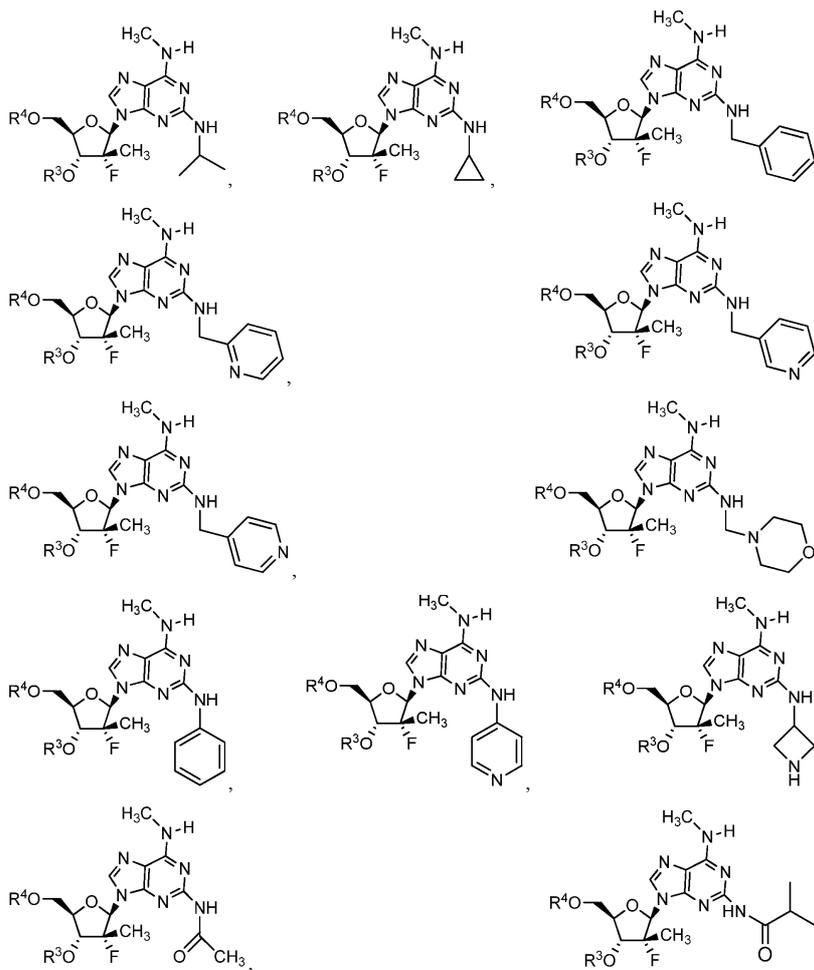


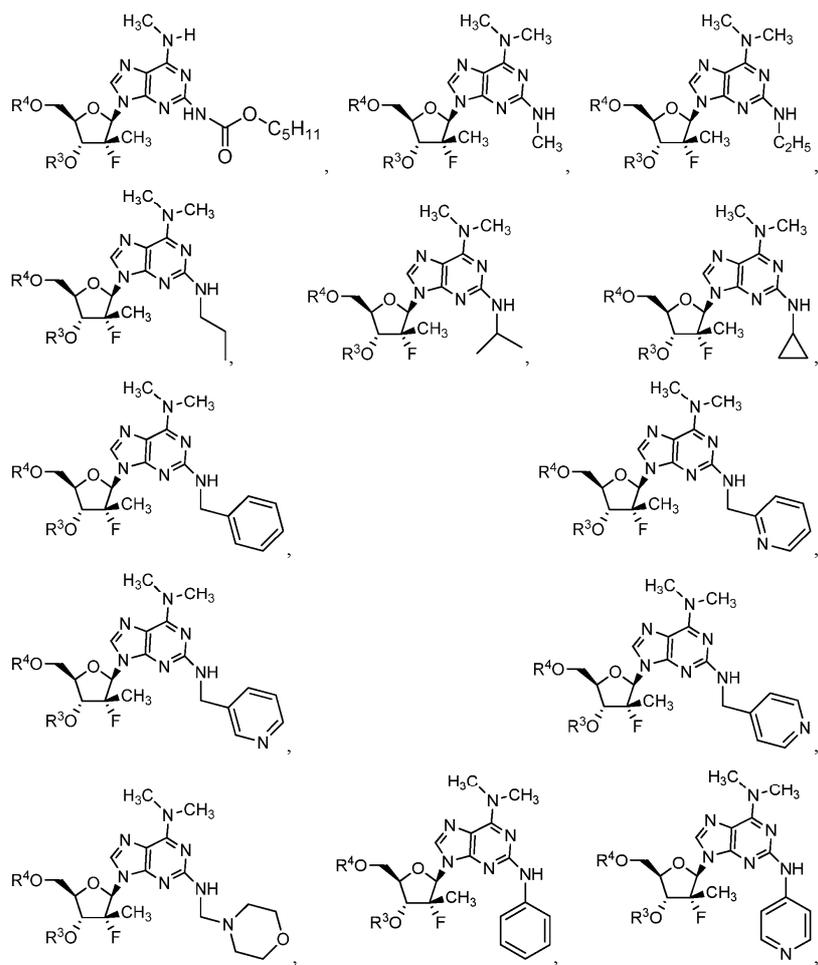
Согласно одному варианту осуществления представлено стабилизированное фосфатное пролекарство формулы Ia. Неограничивающие примеры стабилизированных фосфатных пролекарств формулы Ia представлены ниже:

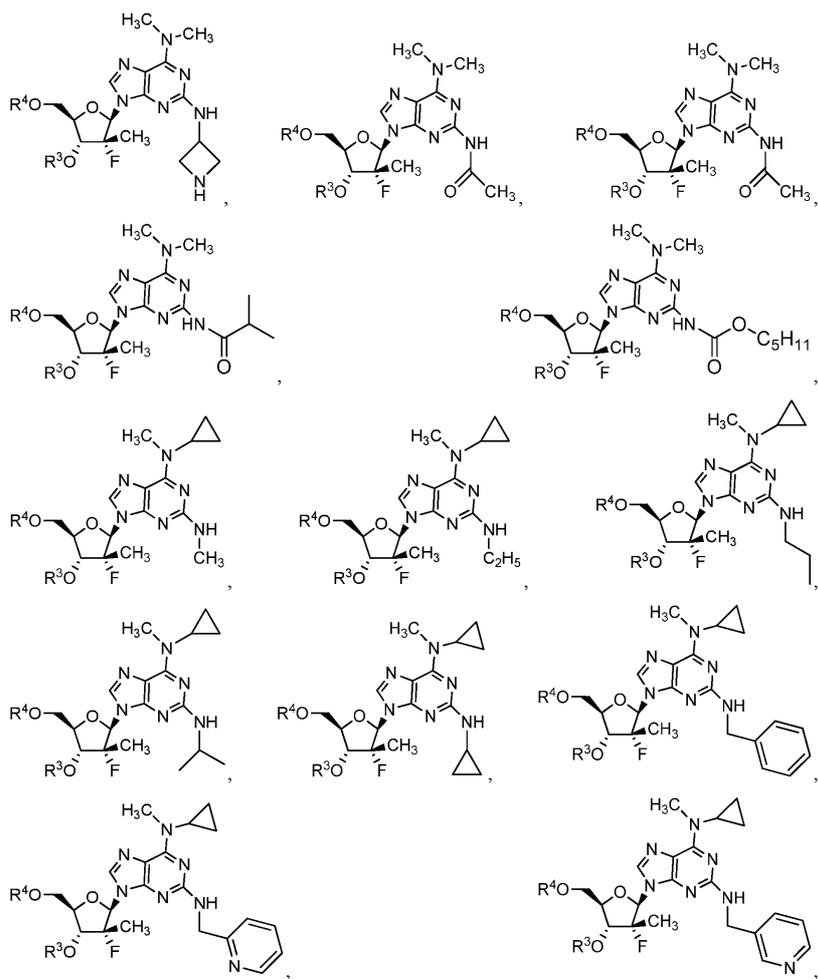


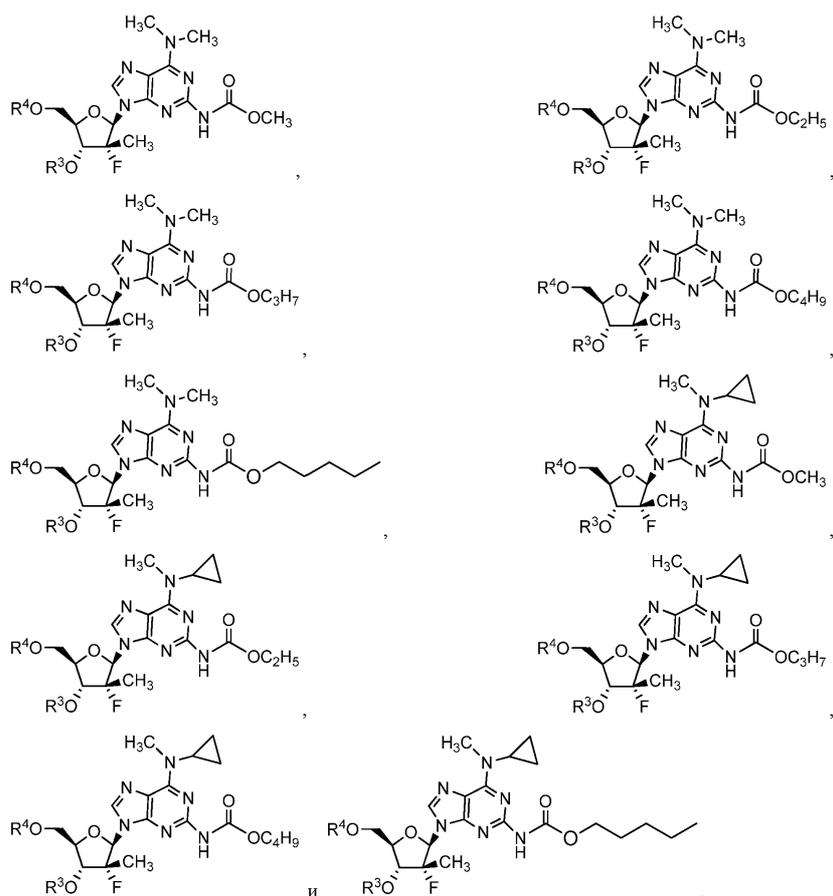
Согласно одному варианту осуществления представлено соединение формулы II. Неограничивающие примеры соединений формулы II включают в себя:



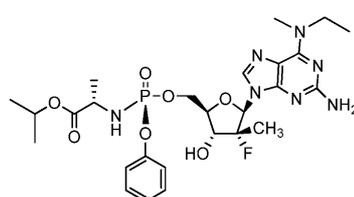
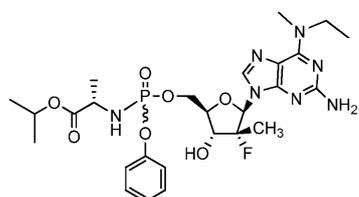
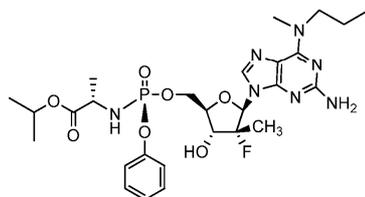
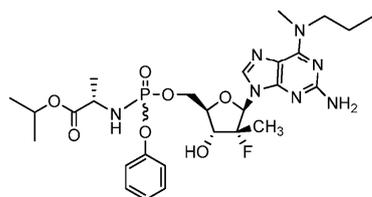
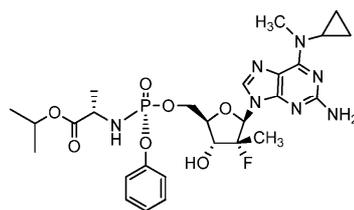
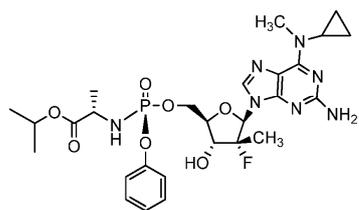
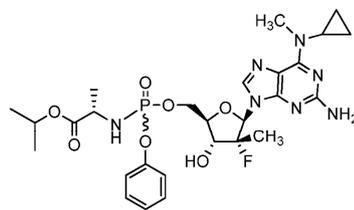
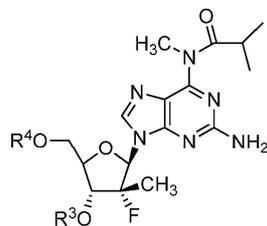
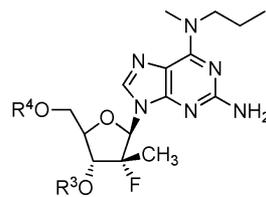
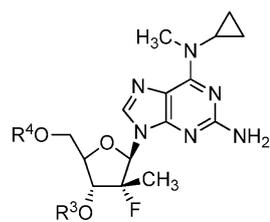


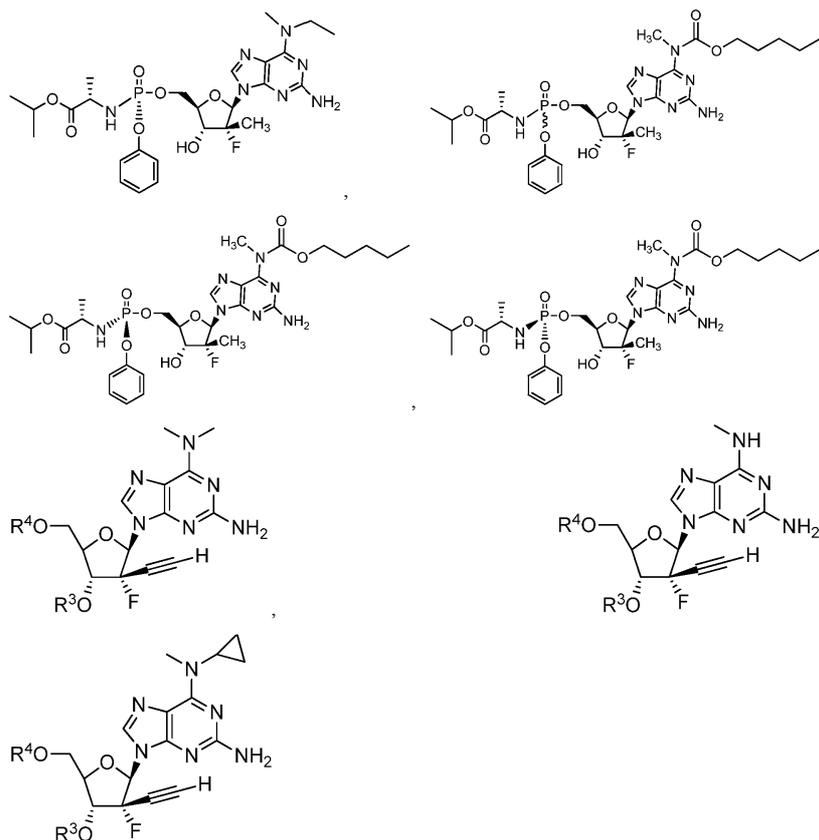




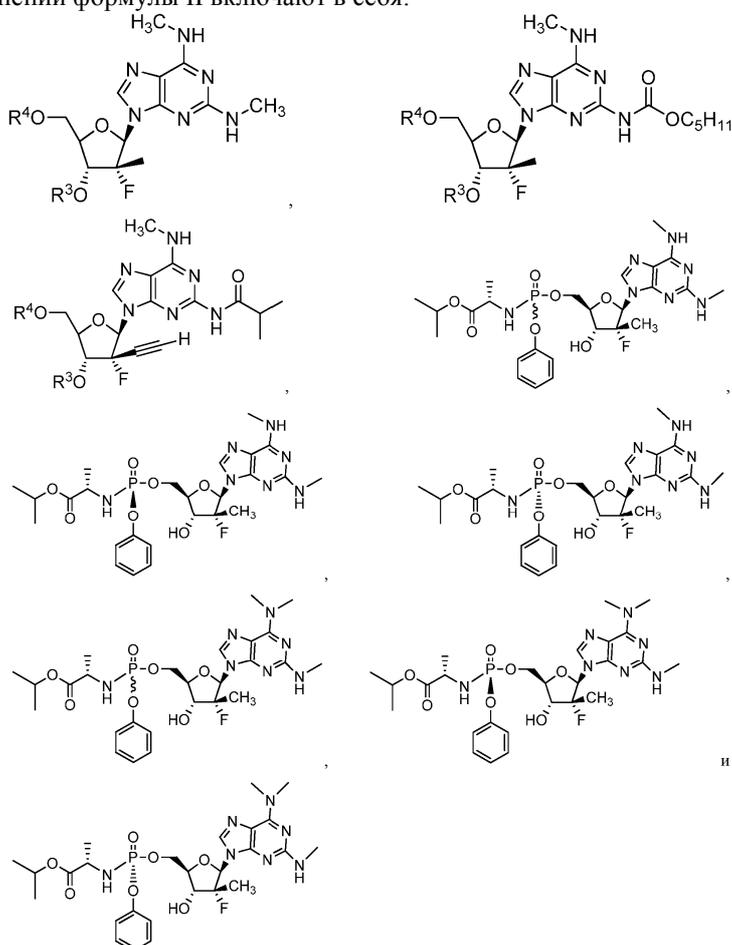


Согласно одному варианту осуществления представлено соединение формулы I. Неограничивающие примеры соединений формулы I включают в себя:

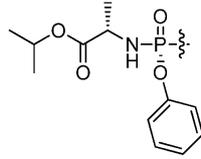




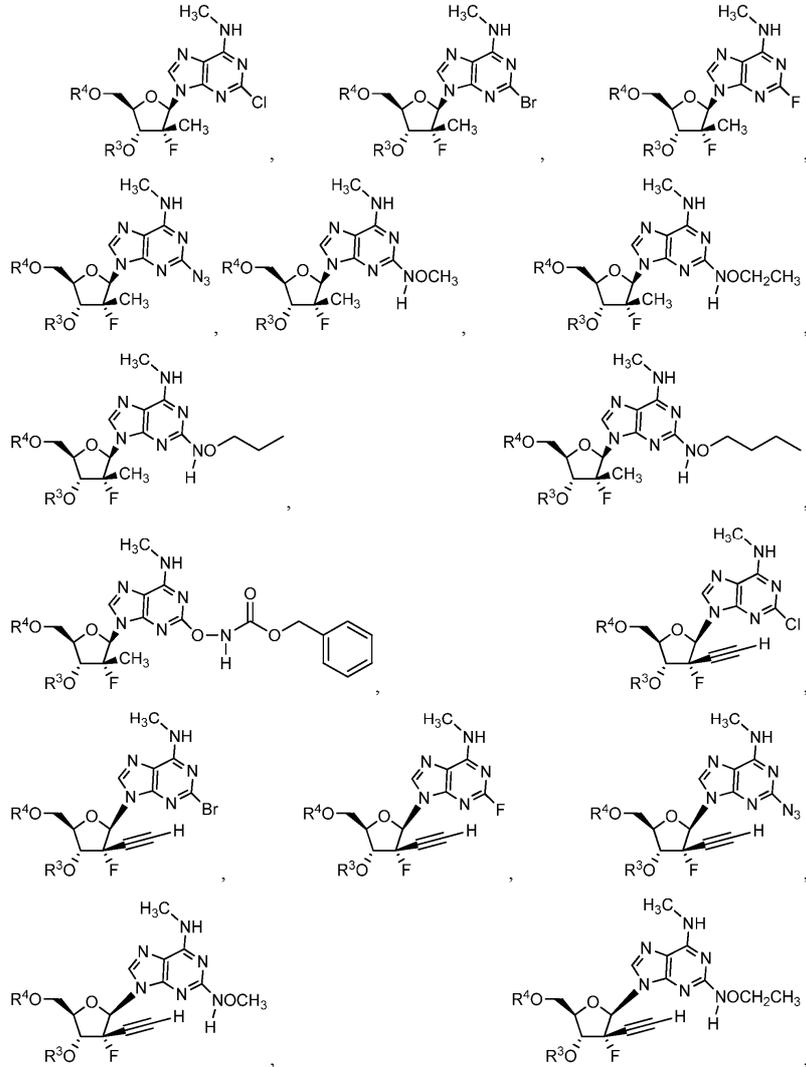
Согласно одному варианту осуществления представлено соединение формулы II. Неограничивающие примеры соединений формулы II включают в себя:

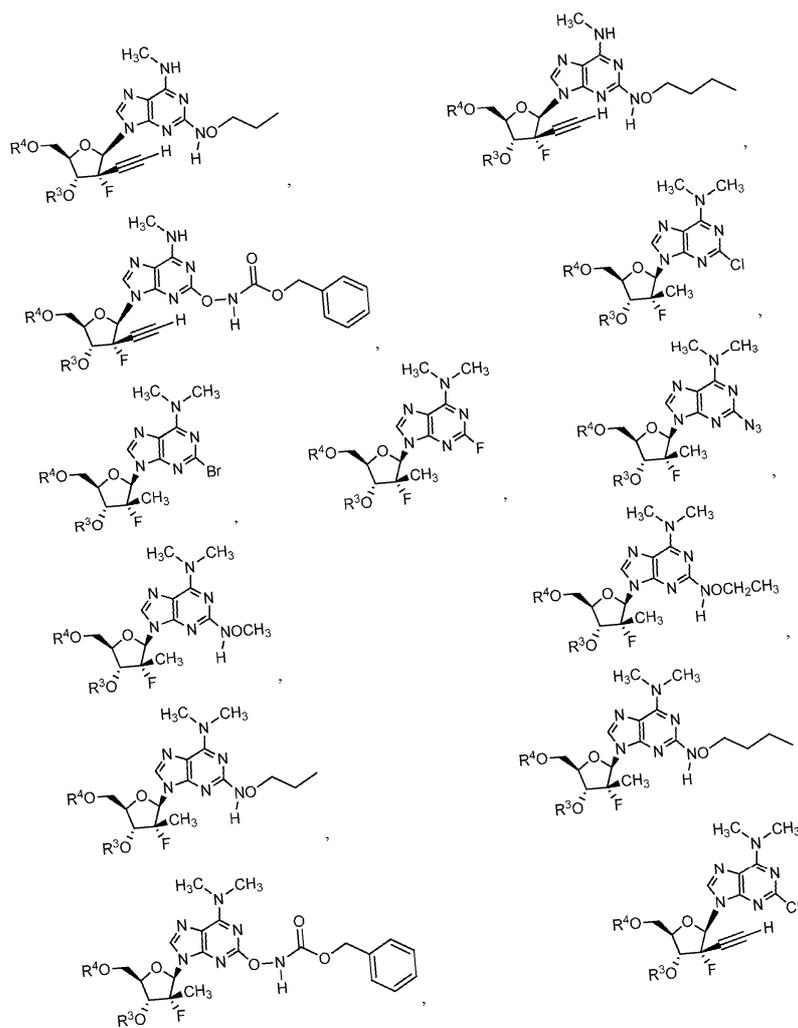


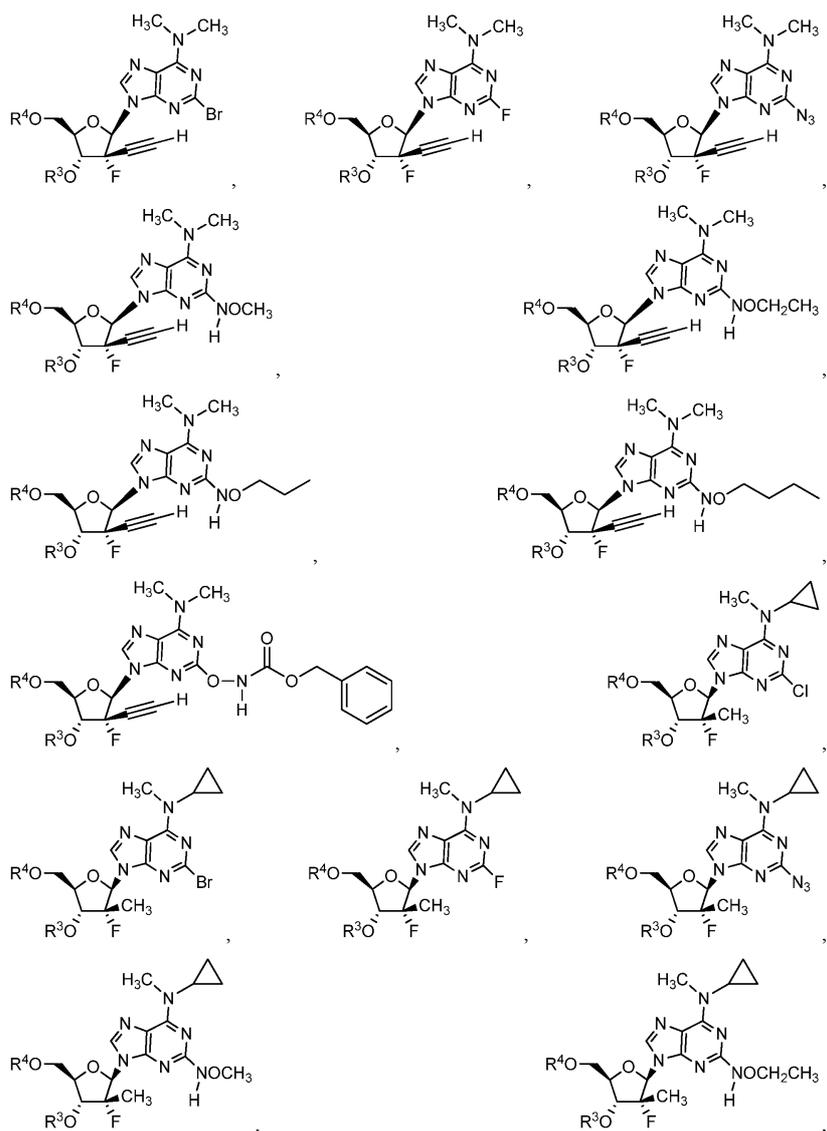
Согласно одному варианту осуществления R^4 представляет собой

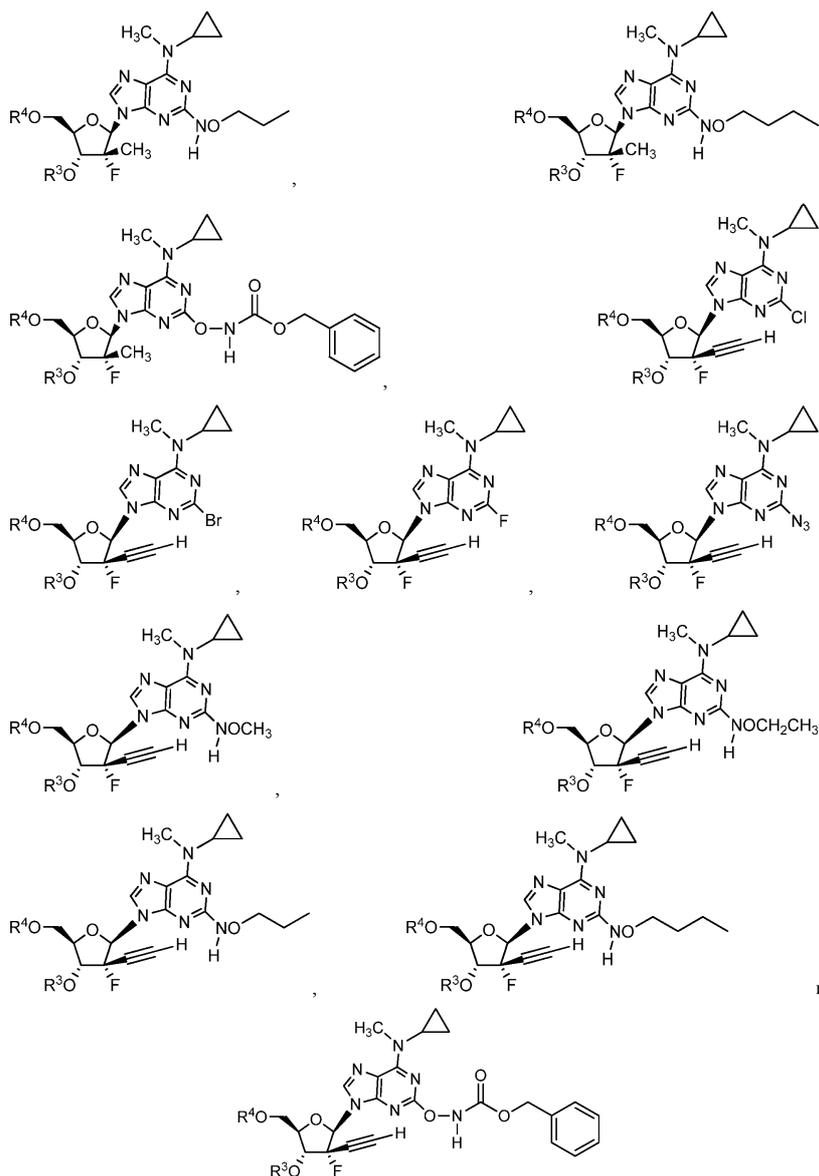


Согласно одному варианту осуществления представлено соединение формулы II. Неограничивающие примеры соединений формулы II включают в себя:

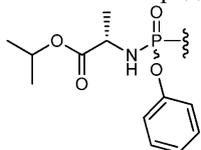




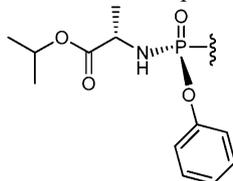




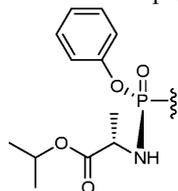
Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой Н и R^4 представляет собой



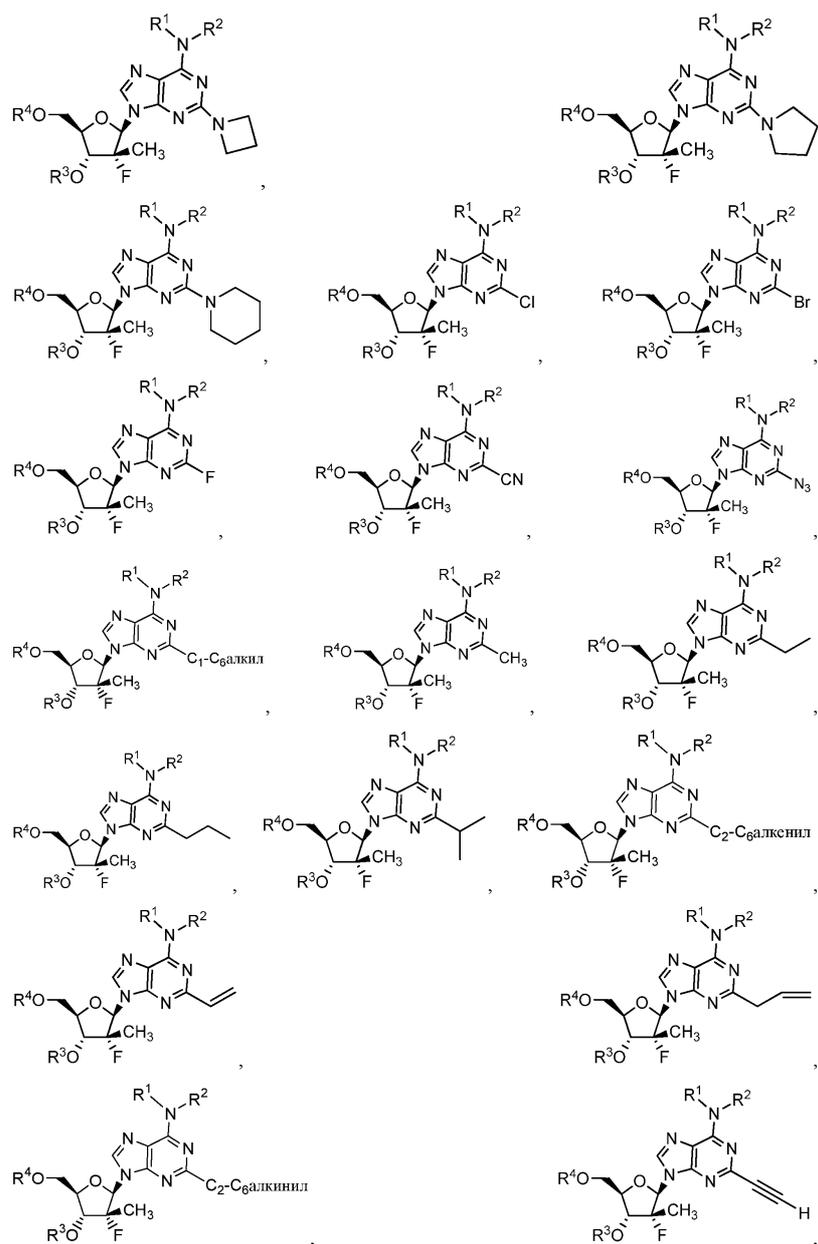
Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой Н и R^4 представляет собой

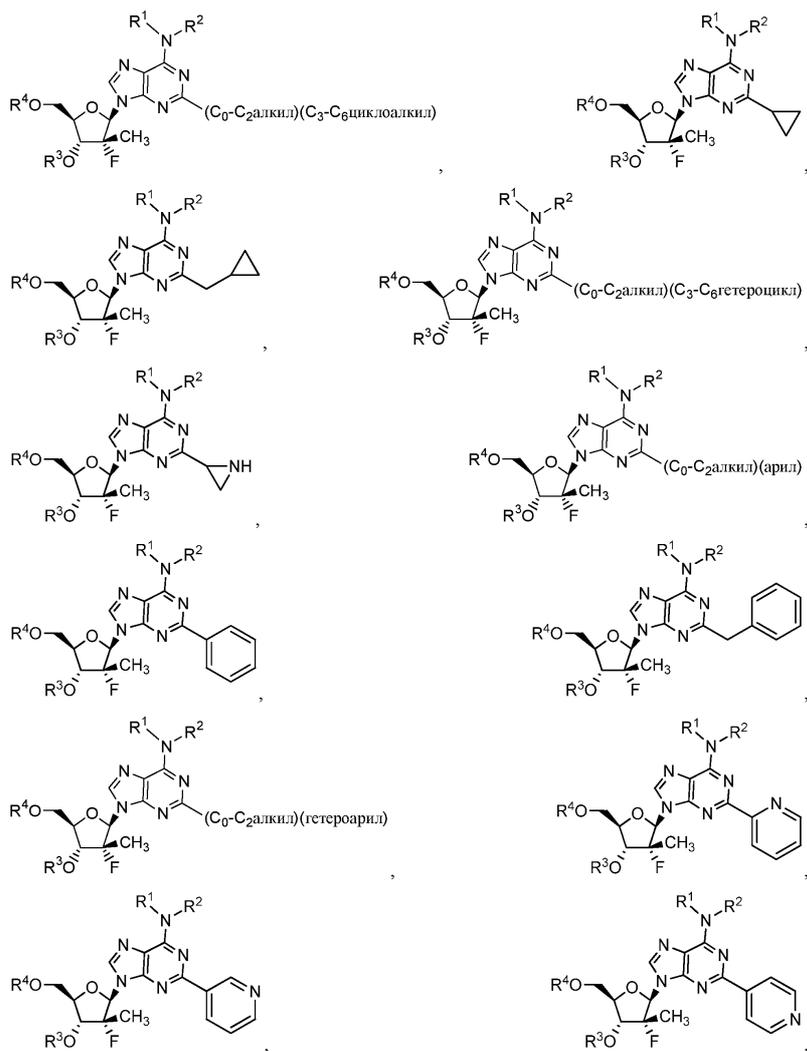


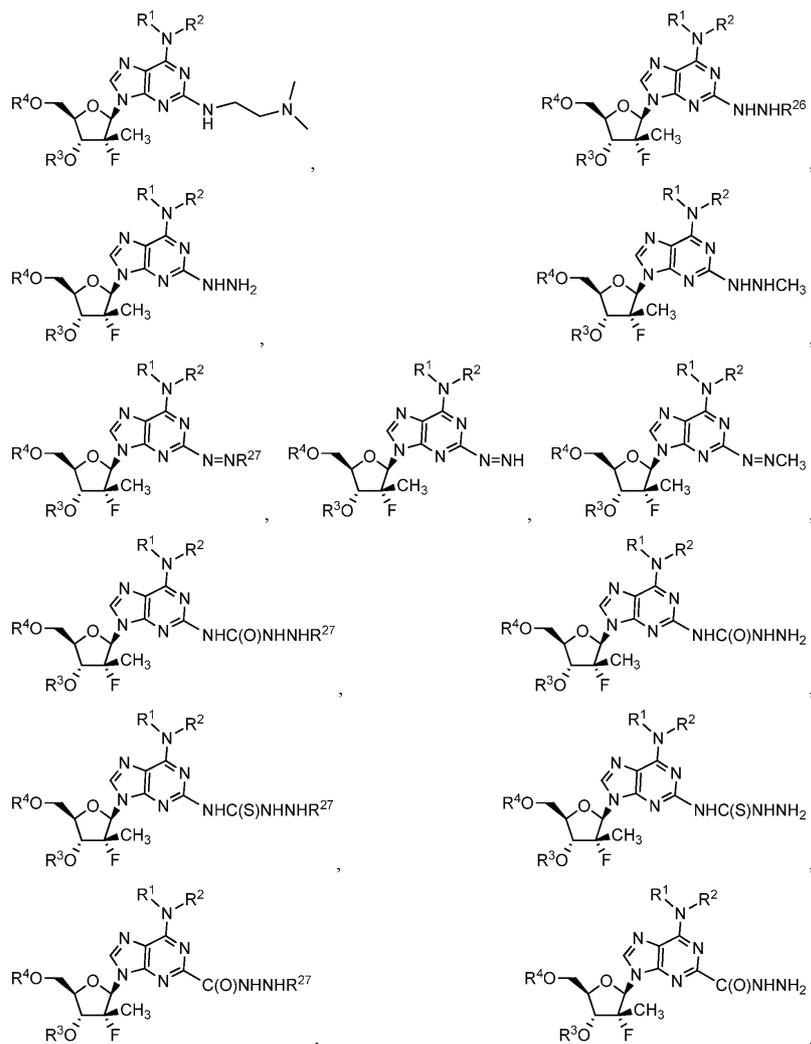
Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой Н и R^4 представляет собой

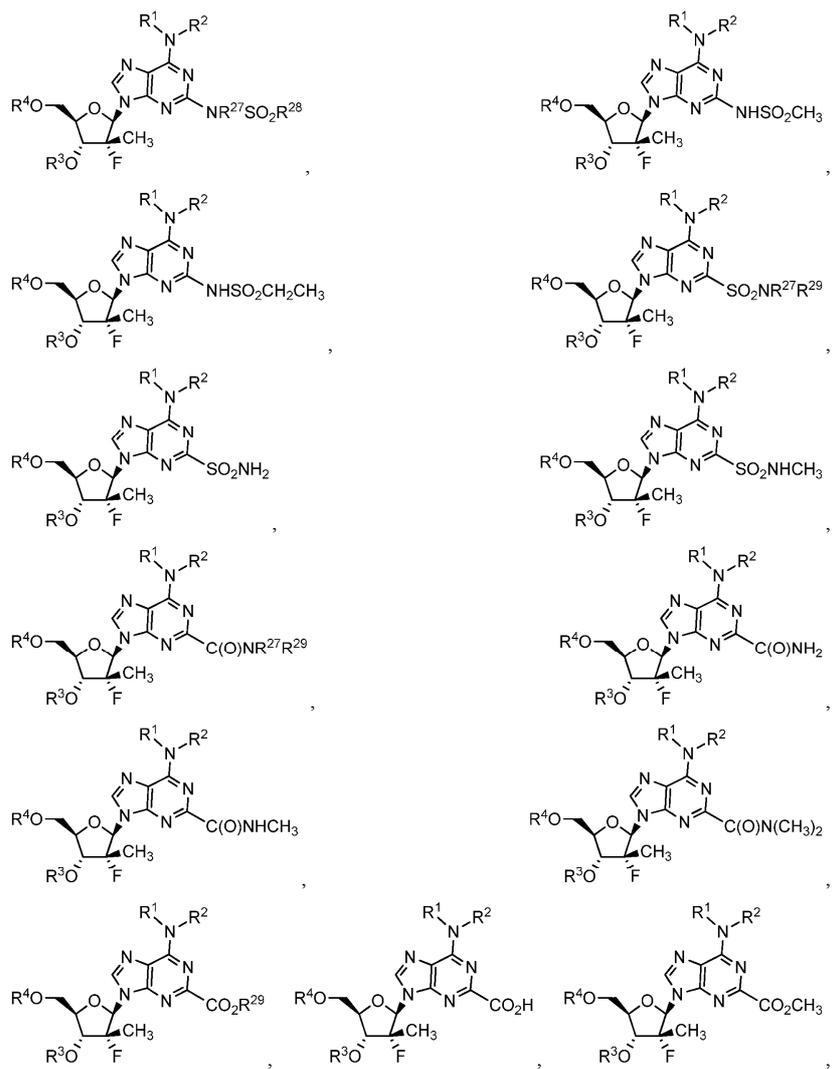


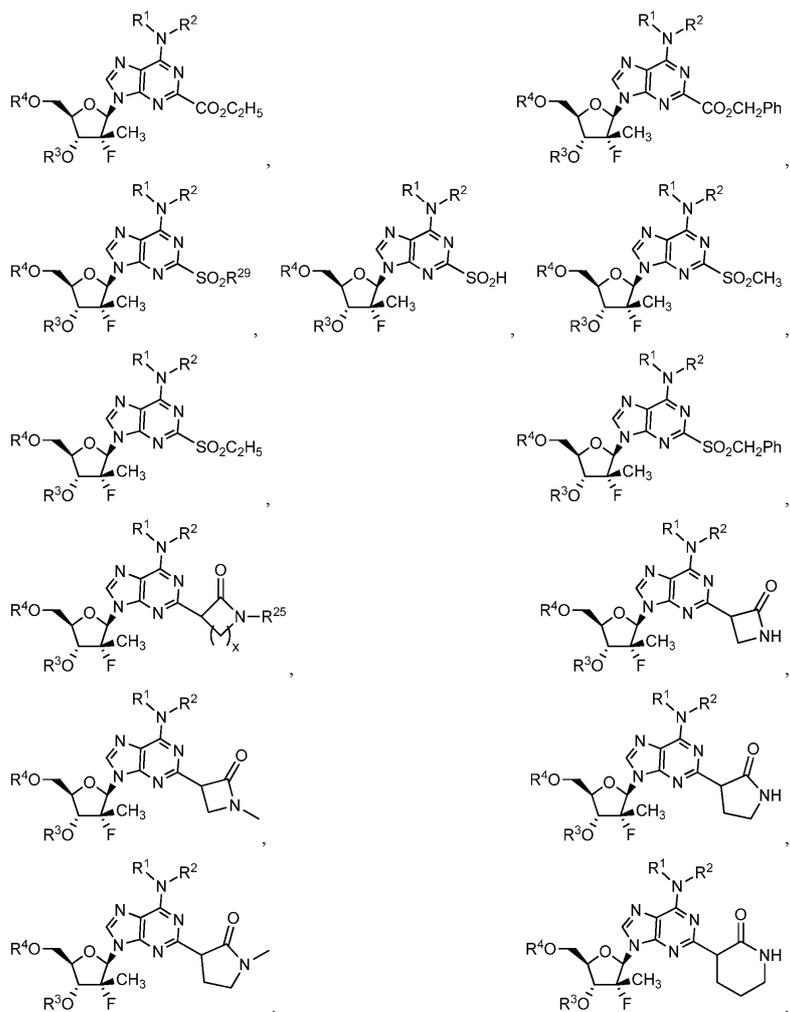
Согласно одному варианту осуществления представлено соединение формулы II. Неограничивающие примеры соединений формулы II включают в себя:

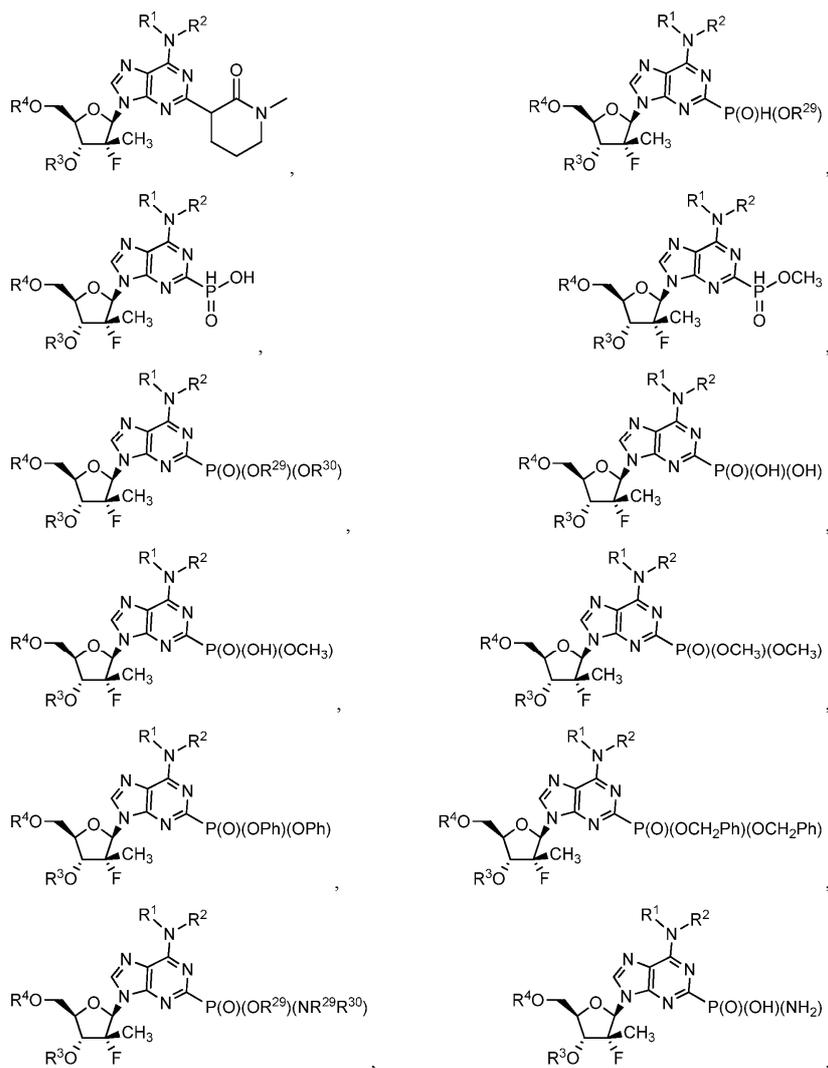


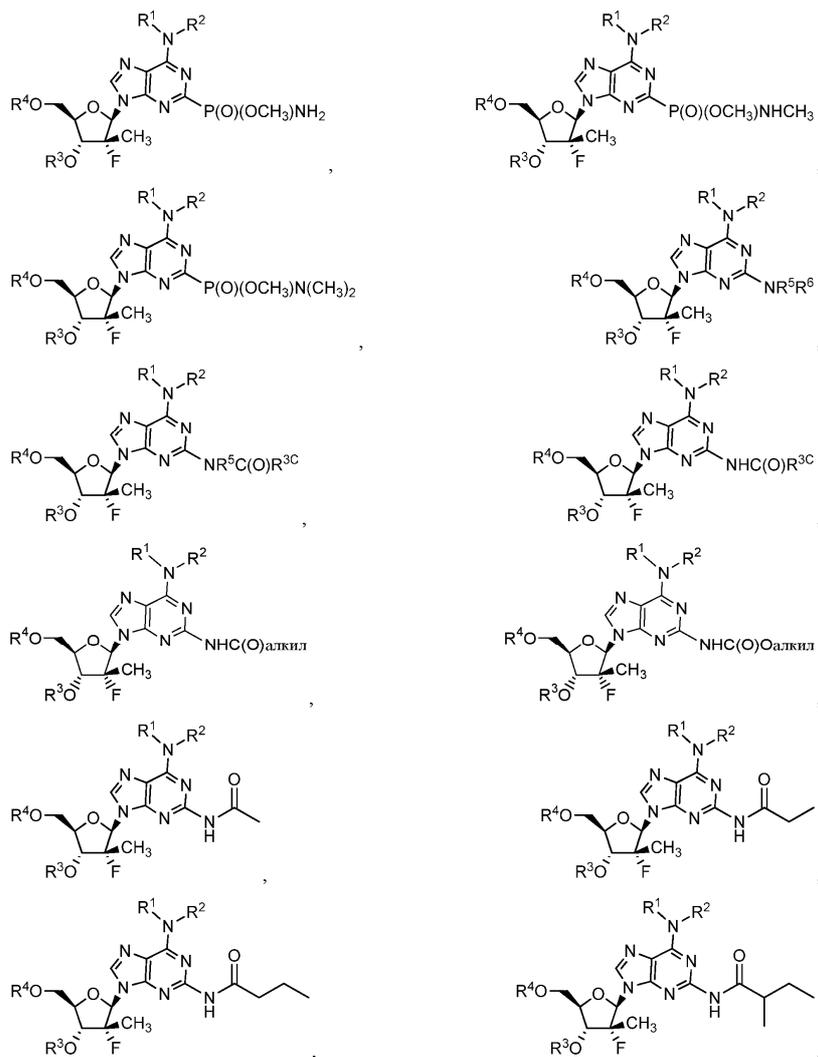


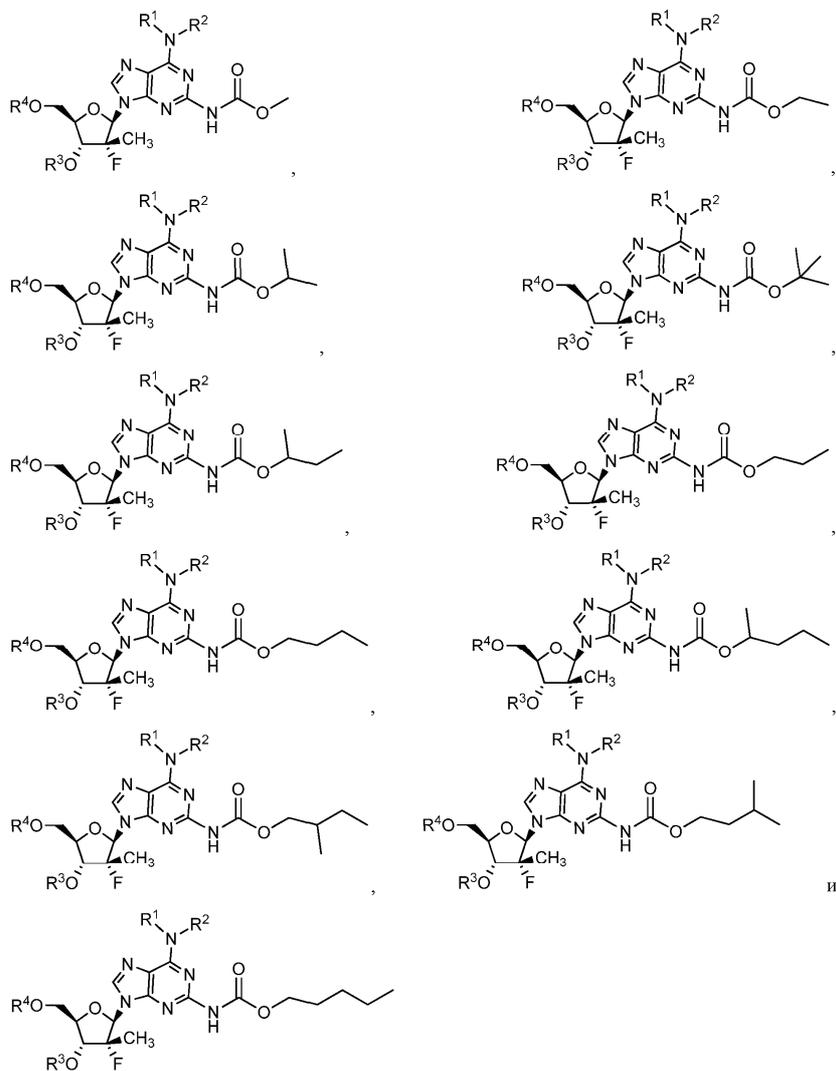




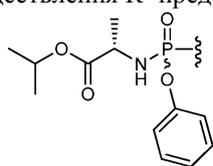




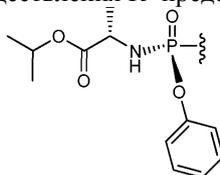




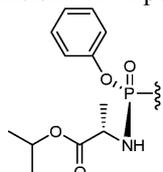
Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



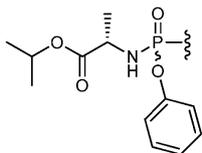
Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



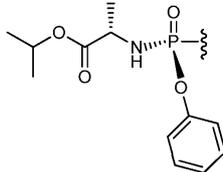
Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



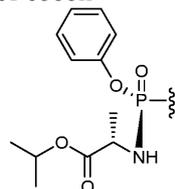
Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой CH_3 , R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



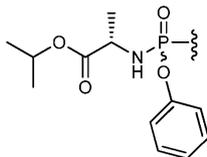
Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой CH_3 , R^2 представляет собой H , R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



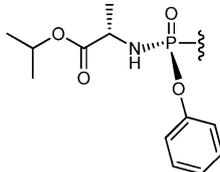
Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой CH_3 , R^2 представляет собой H , R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



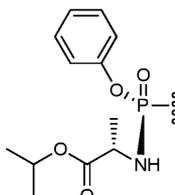
Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой CH_3 , R^2 представляет собой CH_3 , R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



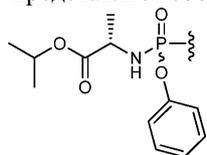
Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой CH_3 , R^2 представляет собой CH_3 , R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



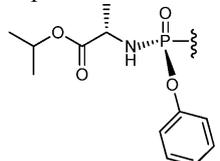
Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой CH_3 , R^2 представляет собой CH_3 , R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой CH_3 , R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой

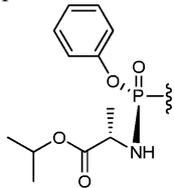


Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой CH_3 , R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой

ет собой CH_3 , R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



II. Определения.

Для описания настоящего изобретения использовали следующие термины. В случаях, если термин точно не определен в настоящем описании, такой термин представлен в принятом в данной области значении специалистом, использующим такой термин в контексте его применения при описании настоящего изобретения.

В контексте термина "алкил" следует понимать полностью насыщенный углеводородный радикал или алкильную группу с неразветвленной или разветвленной цепью, которые могут быть необязательно замещенными (например, галогеном, включая F). Например, алкильная группа может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода (т.е. C_1 - C_8 -алкил), 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода (т.е. C_1 - C_6 -алкил) или 1-4 атома углерода (т.е. C_1 - C_4 -алкил). Примеры подходящих алкильных групп включают в себя, без ограничения, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил и 2,3-диметилбутил.

Термин "алкенил" относится к неароматической углеводородной группе, которая содержит по меньшей мере одну двойную связь между смежными атомами углерода и характеризуется структурой, подобной алкильной группе, как иным образом описано в настоящем изобретении. Например, алкенильная группа может содержать от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C_2 - C_8 -алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C_2 - C_4 -алкенил). Примеры подходящих алкенильных групп включают в себя без ограничения этенил или винил ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), аллил ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-бутенил ($-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$) и 2-бутенил ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$). Алкенильная группа может быть необязательно замещенной, как описано в настоящем изобретении.

Термин "алкинил" относится к неароматической углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну тройную связь между смежными атомами углерода и характеризуется структурой, подобной алкильной группе, как иным образом описано в настоящем изобретении. Например, алкинильная группа может содержать от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C_2 - C_8 -алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C_2 - C_4 -алкинил). Примеры алкинильных групп включают в себя, без ограничения, ацетилен или этинил и пропаргил. Алкинильная группа может быть необязательно замещена, как описано в настоящем изобретении.

Термин "ацил" относится к фрагменту $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, в котором карбонильный фрагмент связан с R, например $-\text{C}(\text{O})$ алкил. R может быть выбран из алкокси, алкила, циклоалкила, низшего алкила (т.е. C_1 - C_4); алкоксиалкила, включая метоксиметил; аралкил-, включая бензил, арилоксиалкил-, такой как феноксиметил; арила, включая фенил, необязательно замещенный галогеном, C_1 - C_4 -алкила или C_1 - C_4 -алкокси. Согласно одному варианту осуществления термин "ацил" относится к моно-, ди- или трифосфату.

Термин "низший ацил" относится к ацильной группе, в которой карбонильный фрагмент представляет собой низший алкил (т.е. C_1 - C_4).

Термин "алкокси" относится к группе $-\text{OR}'$, где $-\text{OR}'$ представляет собой $-\text{O}$ -алкил, $-\text{O}$ -алкенил, $-\text{O}$ -алкинил, $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ (циклоалкил), $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ (гетероцикло), $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ (арил) или $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ (гетероарил), каждый из которых может быть необязательно замещен.

Термин "амино" относится к группе $-\text{NH}_2$.

Термин "аминокислота" или "остаток аминокислоты" относится к D- или L-аминокислоте природного или не природного происхождения. Характерные аминокислоты включают в себя, без ограничения, аланин, β -аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновую кислоту, цистеин, цистин, глутаминовую кислоту, глутамин, глицин, фенилаланин, гистидин, изолейцин, лизин, лейцин, метионин, пролин, серин, треонин, валин, триптофан или тирозин в том числе.

Термин "азидо" относится к группе $-\text{N}_3$.

Термин "арил" или "ароматическое соединение" в контексте относится к замещенному (как описано далее в настоящем изобретении) или незамещенному моновалентному ароматическому радикалу, содержащему простое кольцо (например, фенил или бензил) или конденсированные кольца (например, нафтил, антраценил, фенантренил и т.п.), и он может быть связан с соединением по настоящему изобретению в любом доступном стабильном положении кольца(колец) или как иным образом обозначено в представленной химической структуре. Арильная группа необязательно может быть замещена, как описано в настоящем изобретении.

"Циклоалкил", "карбоцикл" или "карбоцикл" относится к насыщенному (т.е. циклоалкилу) или частично ненасыщенному (например, циклоалкенилу, циклоалкандиенилу и т.п.) кольцу, содержащему

от 3 до 7 атомов углерода в виде моноцикла. Моноциклические карбоциклы содержат от 3 до 7 кольцевых атомов, еще более типично 5 или 6 кольцевых атомов. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил и 1-цикло-гекс-3-енил.

Термин "циано" относится к группе -CN.

Термин "галоген" или "гало" относится к хлору, бромю, фтору или йоду.

Гетероарильная кольцевая система представляет собой насыщенное или ненасыщенное кольцо с одним или более атомами азота, кислорода или серы в кольце (моноциклическом), включающем в себя без ограничения имидазол, фурил, пиррол, фуранил, тиен, тиазол, пиридин, пиримидин, пурин, пиазин, триазол, оксазол, или конденсированные кольцевые системы, такие как индол, хинолин и т.п., наряду с прочим, которые могут быть необязательно замещенными, как описано выше. Гетероарильные группы включают в себя азотсодержащие гетероарильные группы, такие как пиррол, пиридин, пиридон, пиридазин, пиримидин, пиазин, пиазол, имидазол, триазол, триазин, тетразол, индол, изоиндол, индолизин, пурин, индазол, хинолин, изохинолин, хинолизин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, имидазопиридин, имидазотриазин, пиазинопиридазин, акридин, фенантридин, карбазол, карбазолин, перимидин, фенантролин, фенацен, оксадиазол, бензимидазол, пирролопиридин, пирролопиримидин и пиридопиримидин; серосодержащие ароматические гетероциклы, такие как тиофен и бензтиофен; кислородсодержащие ароматические гетероциклы, такие как фуран, пиран, цикlopентапиран, бензофуран и изобензофуран; и ароматические гетероциклы, содержащие два или более гетероатомов, выбранных среди атомов азота, серы и кислорода, такие как тиазол, тиадиазол, изотиазол, бензоксазол, бензотиазол, бензотиадиазол, фенотиазин, изоксазол, фуразан, феноксазин, пиазолоксазол, имидазотиазол, тиенофуран, фуропиррол, пиридоксазин, фуропиридин, фуропиримидин, тиенопиримидин и оксазол, наряду с прочим, все из которых могут быть необязательно замещенными.

Термин "гетероцикл" или "гетероцикло" относится к циклической группе, которая содержит по меньшей мере один гетероатом, т.е. O, N или S, и может быть ароматической (гетероарил) или неароматической. Приводимые в качестве примера неароматические гетероциклические группы для применения в настоящем изобретении включают в себя, например, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, N-метилпиперазинил, имидазолинил, пиазолидинил, имидазолидинил, морфолинил, тетрагидропиранил, азетидинил, оксетанил, оксатиоланил, пиридон, 2-пирролидон, этиленмочевину, 1,3-диоксолан, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, фталимид и сукцинимид, наряду с прочим, все из которых могут быть необязательно замещенными.

Термин "гидроксил" относится к группе -OH.

Термин "нитро" относится к группе -NO₂.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" или "пролекарство" использовали по всему описанию для описания любой фармацевтически приемлемой формы (такой как сложный эфир, фосфорамидат, тиофосфорамидат, фосфатный сложный эфир, соль сложного эфира или связанная группа) β-D-2'-D-2'-α-фтор-2'-β-C-замещенного-2-модифицированного-N⁶-замещенного пуринового нуклеотида, который после введения пациенту обеспечивает требуемое активное соединение. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются органические кислотно-аддитивные соли, образованные с кислотами, которые образуют физиологически приемлемый анион, например, тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тарترات, сукцинат, бензоат, аскорбат, α-кетоглутарат и α-глицерофосфат. Подходящие неорганические соли также могут быть образованы, включая сульфатные, нитратные, бикарбонатные и карбонатные соли. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с применением стандартных способов, хорошо известных из области техники, например, путем осуществления взаимодействия достаточно основного соединения, такого как амин, с подходящей кислотой с получением физиологически приемлемого аниона. Также могут быть получены соли щелочного металла (например, натрия, калия или лития) или соли щелочноземельного металла (например, кальция) карбоновой кислоты.

"Фармацевтически приемлемое пролекарство" относится к соединению, которое метаболизируется, например, гидролизуются или окисляются, у хозяина с образованием соединения по настоящему изобретению. Типичные примеры пролекарств включают в себя соединения, содержащие биологически лабильные защитные группы на функциональном фрагменте активного соединения. Пролекарства включают в себя соединения, которые могут быть окислены, восстановлены, аминированы, деаминированы, гидроксильированы, дигидроксильированы, гидролизированы, дегидролизированы, алкилированы, деалкилированы, ацилированы, деацилированы, фосфорилированы, дефосфорилированы, тиофосфорамидированы, дитиофосфорамидированы, фосфорамидированы или дефосфорамидированы, с получением активного соединения. Соединения по настоящему изобретению обладают противовирусной активностью по отношению к HCV или метаболизируются в соединение, которое проявляет такую активность. β-D-2'-D-2'-α-фтор-2'-β-C-замещенный-2-модифицированный-N⁶-замещенный пуриновый нуклеозид также может быть введен в виде 5'-фосфоэфирного липида, бисфосфорамидата, 3',5'-циклического фосфорамидата, 3',5'-циклического тиофосфорамидата, конъюгата DTE, смешанного производного фос-

форамидата-SATE или "производного SATE".

Термин "фосфоновая кислота" относится к группе $-P(O)(OH)_2$.

Согласно одному варианту осуществления термин пурин или пиримидиновое основание включает в себя, без ограничения, аденин, N^6 -алкилпурины, N^6 -ацилпурины (где ацил представляет собой $-C(O)$ алкил, $-C(O)$ (арил) C_0 - C_4 -алкил или $-C(O)$ (C_0 - C_4 -алкил)арил), N^6 -бензилпурин, N^6 -галогенпурин, N^6 -винилпурин, N^6 -ацетиленовый пурин, N^6 -ацилпурин, N^6 -гидроксиалкилпурин, N^6 -тиоалкилпурин, N^2 -алкилпурины, N^2 -алкил-6-тиопурины, тимин, цитозин, 5-фторцитозин, 5-метилцитозин, 6-азапиримидин, включая 6-азацитозин, 2- и/или 4-меркаптопиримидин, урацил, 5-галогенурацил, включая 5-фторурацил, C_5 -алкилпиримидины, C_5 -бензилпиримидины, C_5 -галогенпиримидины, C_5 -винилпиримидин, C_5 -ацетиленовый пиримидин, C_5 -ацилпиримидин, C_5 -гидроксиалкилпурин, C_5 -амидопиримидин, C_5 -цианопиримидин, C_5 -нитропиримидин, C_5 -аминопиримидин, N^2 -алкилпурины, N^2 -алкил-6-тиопурины, 5-азацитидинил, 5-азаурацилил, триазолопиримидинил, имидазолопиримидинил, пирролопиримидинил и пиразолопиримидинил. Пуриновые основания включают в себя без ограничения гуанин, аденин, гипоксантин, 2,6-диаминопурин и 6-хлорпурин. Кислородные и азотные функциональные группы на основании могут быть защищены при требовании или необходимости. Подходящие защитные группы хорошо известны специалистам настоящей области техники и включают в себя бензил, триметилсилил, диметилгексилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, тритил, алкильные группы и ацильные группы, такие как ацетил и пропионил; метансульфонил и паратолуолсульфонил. Альтернативно, пуриновое или пиримидиновое основание необязательно может быть замещено таким образом, что образует эффективное пролекарство, которое может расщепляться *in vivo*. Примеры соответствующих заместителей включают в себя ацильный фрагмент.

Термин "замещенный" или "необязательно замещенный" означает, что фрагмент может содержать по меньшей мере один дополнительный заместитель, включая без ограничения галоген (F, Cl, Br, I), OH, фенил, бензил, N_3 , CN, ацил, алкил, включая метил; алкенил, алкинил, алкокси, галогеналкил; включая CHF_2 , CH_2F и CF_3 и т.п. Согласно одному варианту осуществления термин "замещенный" или "необязательно замещенный" означает, что фрагмент может содержать по меньшей мере один дополнительный заместитель, включая без ограничения азидо, циано, галоген (фтор, хлор, бром или йод), алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, галогеналкил, гидроксил, алкокси, amino, $-NH(C_1-C_6$ -незамещенный алкил), $-NH(C_1-C_6$ -замещенный алкил), $-NH(C_0-C_2$ -алкил)(C_3-C_8 -циклоалкил), $-NH(C_0-C_2$ -алкил)(C_3-C_8 -гетероцикл), $-NH(C_0-C_2$ -алкил)(арил), $-N(C_1-C_6$ -незамещенный алкил) $_2$, $-N(C_1-C_6$ -незамещенный алкил)(C_1-C_6 -замещенный алкил), $-N(C_1-C_6$ -замещенный алкил) $_2$, $-NH(C_0-C_2$ -алкил)(C_3-C_8 -циклоалкил), $-NH(C_0-C_2$ -алкил)(C_3-C_8 -гетероцикл), $-NH(C_0-C_2$ -алкил)(арил), ацил, нитро, сульфоновую кислоту, сульфат, фосфоновую кислоту, фосфат, фосфонат или тиол.

Термин "сульфонатные сложные эфиры", представленные формулой $R^{14}S(O)_2OR^{15}$, содержит R^{14} , где R^{14} представляет собой алкил, галогеналкил, аралкил или арил. R^{15} представляет собой алкил, арил или аралкил.

Термин "сульфоновая кислота" относится к группе $-SO_2OH$.

Термин "тиол" относится к группе $-SH$.

Используемый в настоящем описании термин "азотсодержащая группа" относится к фрагменту, который ковалентно присоединен к азоту и который может быть удален, и типично заменен водородом при необходимости. Например, азотсодержащая группа может быть группой, которую удаляли *in vivo* после введения хозяину, *in vitro* при помощи клетки или она может быть удалена в процессе производства. Подходящие азотсодержащие группы, применимые в настоящем изобретении, описаны у Greene and Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), New York, John Wiley and Sons, Inc.

Используемый в настоящем описании термин "кислородсодержащая группа" относится к фрагменту, который ковалентно присоединен к кислороду и который может быть удален, и типично заменен водородом при необходимости. Например, кислородсодержащая группа может быть группой, которую удаляли *in vivo* после введения хозяину, *in vitro* при помощи клетки или она может быть удалена в процессе производства. Подходящие кислородсодержащие группы, применимые в настоящем изобретении, описаны у Greene and Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), New York, John Wiley and Sons, Inc.

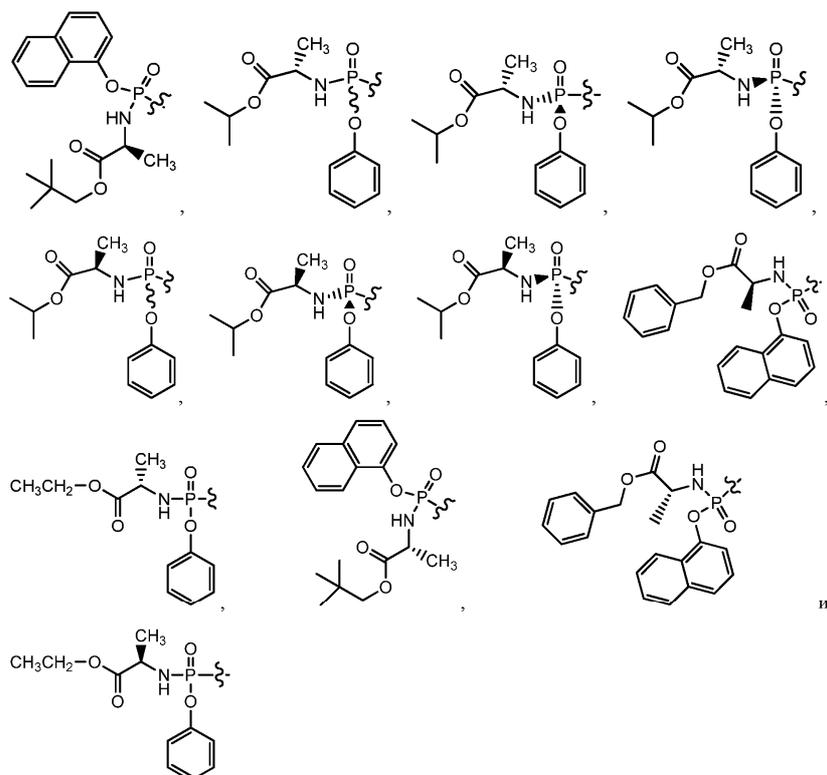
"Фосфат" относится к группе $-OP(O)(OH)_2$.

"Фосфатный сложный эфир" относится к моно-, ди- и трифосфатам, если не отмечено иное.

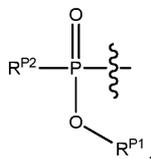
Термин "фосфоамидат", "фосфорамидат" или "фосфороамидат" относится к фрагменту, который содержит фосфорную связь с тремя кислородными группами и амином (который может быть необязательно замещен). Подходящие фосфорамидаты, применимые в настоящем изобретении, описаны у Madela, Karolina and McGuigan in 2012, "Progress in the development of anti-hepatitis C virus nucleoside and nucleotide prodrugs", *Future Medicinal Chemistry* 4(5), pages 625-650 10:1021/jm300074y and Dominique, McGuigan and Balzarini in 2004, "Aryloxy Phosphoramidate Triesters as Pro-Tides", *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 4(4), pages 371-381. Дополнительные фосфорамидаты, применимые в настоящем изобретении, описаны в патентах США № 5233031, 7115590, 7547704, 7879815, 7888330, 7902202, 7951789, 7964580, 8071568; 8148349, 8263575, 8324179, 8334270, 8552021, 8563530, 8580765, 8735372,

8759318; EP 2120565; EP 1143995; 6455513 и 8334270. Другие фосфорамидаты описаны в нуклеозидных патентах в предпосылках изобретения.

Фосфорамидатные группы для применения в настоящем изобретении включают в себя такие структуры:



Другие фосфорамидаты для применения в настоящем изобретении включают в себя следующие структуры:



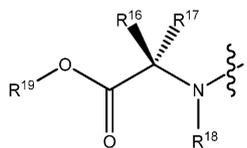
где R^{P1} представляет собой необязательно замещенную неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу или необязательно замещенную арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу или их соединенную комбинацию; и

R^{P2} представляет собой группу $-NR^{N1}R^{N2}$ или группу V' ;

R^{N1} и R^{N2} , каждый независимо, представляют собой H, C_1 - C_8 алкил, $(C_3$ - C_7 -циклоалкил) C_0 - C_4 -алкил-, (арил) C_0 - C_4 -алкил-, $(C_3$ - C_6 -гетероцикло) C_0 - C_4 -алкил- или (гетероарил) C_0 - C_4 -алкил-; который может быть необязательно замещенным; или

R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связаны с образованием 3-7-членного гетероциклического кольца;

V' представляет собой группу



где R^{16} представляет собой водород, $(C_1$ - C_8)алкил, $(C_2$ - C_8)алкенил, $(C_2$ - C_8)алкинил, $(C_3$ - C_8 -циклоалкил) C_0 - C_4 -алкил-, (арил) C_0 - C_4 -алкил-, $(C_3$ - C_6 -гетероцикло) C_0 - C_4 -алкил-, (гетероарил) C_0 - C_4 -алкил- или боковую цепь аминокислоты, например, боковую цепь аминокислоты (как далее описано в настоящем изобретении), часто выбранной из групп, состоящей из аланина, β -аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, цистина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, фенилаланина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, метионина, пролина, серина, треонина, валина, триптофана или тирозина (часто R^{16} представляет собой водород, метил, изопропил или изобутил);

R^{17} представляет собой водород, $(C_1$ - C_8)алкил, $(C_2$ - C_8)алкенил, $(C_2$ - C_8)алкинил, $(C_3$ - C_8 -циклоалкил) C_0 - C_4 -алкил-, (арил) C_0 - C_4 -алкил-, $(C_3$ - C_6 -гетероцикло) C_0 - C_4 -алкил-, (гетероарил) C_0 - C_4 -алкил- или боковую цепь аминокислоты, например боковую цепь аминокислоты (как далее описано в

настоящем изобретении), часто выбранной из группы, состоящей из аланина, β-аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, цистина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, фенилаланина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, метионина, пролина, серина, треонина, валина, триптофана или тирозина (часто R¹⁷ представляет собой водород, метил, изопропил или изобутил);

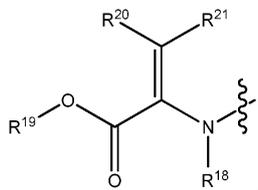
R¹⁸ представляет собой водород или C₁-C₃-алкил; или

R¹⁶ и R¹⁷ могут образовывать (C₃-C₇)циклоалкильную или (C₃-C₇)гетероциклическую группу; или

R¹⁸ и R¹⁶ или R¹⁷ могут образовывать (C₃-C₆)гетероциклическую группу;

R¹⁹ представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₆)алкенил, (C₃-C₆)алкинил, (C₃-C₈-циклоалкил)C₀-C₄-алкил-, (арил)C₀-C₄-алкил-, (C₃-C₆-гетероцикло)C₀-C₄-алкил-, (гетероарил)C₀-C₄-алкил-; или

B' представляет собой группу



где R²⁰ представляет собой водород, (C₁-C₃)алкил, (C₃-C₈-циклоалкил)C₀-C₄-алкил-, (арил)C₀-C₄-алкил-, (C₃-C₆-гетероцикло)C₀-C₄-алкил- или (гетероарил)C₀-C₄-алкил-;

R²¹ представляет собой водород, (C₁-C₃)алкил, (C₃-C₈-циклоалкил)C₀-C₄-алкил-, (арил)C₀-C₄-алкил-, (C₃-C₆-гетероцикло)C₀-C₄-алкил- или (гетероарил)C₀-C₄-алкил-; и

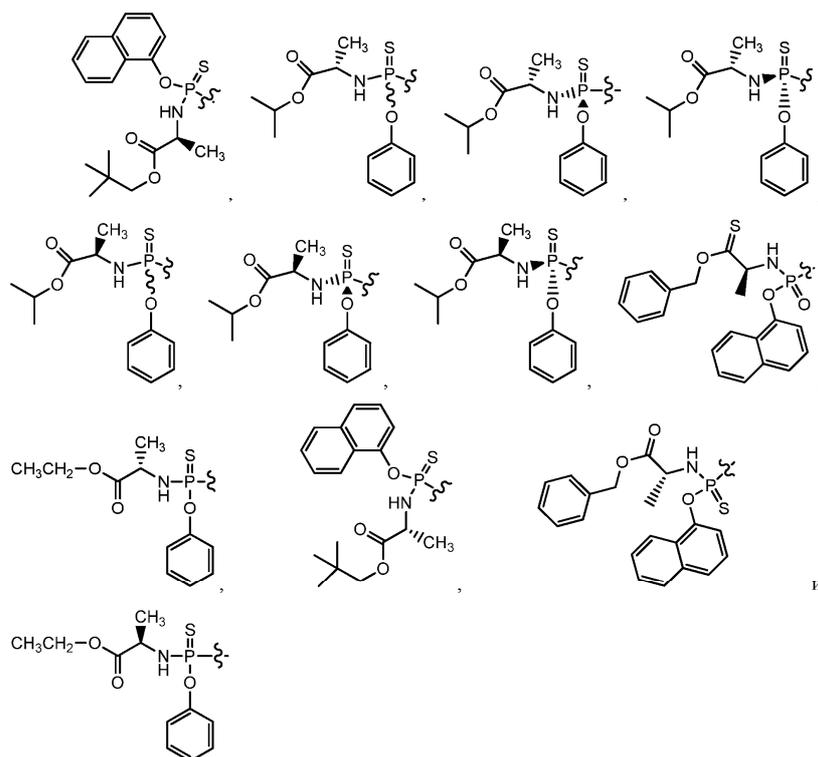
R¹⁸ и R¹⁹ определены выше.

Предпочтительные группы R^{P1} включают в себя необязательно замещенные фенильные, нафтильные и моноциклические гетероарильные группы, особенно такие группы (в частности, липофильные группы), которые усиливают биологическую доступность соединений в клетки пациента и которые проявляют уменьшенную токсичность, улучшенный терапевтический индекс и улучшенную фармакокинетику (соединения метаболизируются и выделялись более медленно).

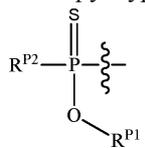
Термин "фосфорамидат" использовали по всему документу для описания группы, которая встречается в 5'- или 3'-положении фуранозного кольца нуклеозидного соединения и образует пролекарственную форму нуклеозидного соединения. Согласно одному варианту осуществления фосфорамидаты могут встречаться в обоих 5'- и 3'-положениях фуранозного кольца нуклеозидного соединения и образовывать пролекарственную форму нуклеозидного соединения. Согласно другому варианту осуществления фосфорамидат, который встречается в 5'-положении фуранозного кольца нуклеозида, может образовывать циклическое фосфорамидатное соединение путем образования связи с 3'-гидроксильным заместителем в 3'-положении фуранозного кольца нуклеозидного соединения и образует пролекарственную форму нуклеозидного соединения.

Термин "тиофосфоамидат", "тиофосфорамидат" или "тиофосфороамидат" представляет собой фрагмент, содержащий фосфорную связь с серой, двумя кислородными группами и амином (который может быть необязательно замещен). Тиофосфорамидаты, применимые в настоящем изобретении, описаны в патенте США № 8772474 и WO 2012/040124.

Тиофосфорамидатные группы для применения в настоящем изобретении включают в себя структуры:



Другие тиофосфорамидаты включают в себя структуры:



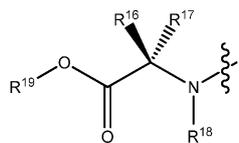
где R^{P1} представляет собой необязательно замещенную неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу или необязательно замещенную арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу или их связанную комбинацию;

R^{P2} представляет собой группу $-NR^{N1}R^{N2}$ или группу V' ;

R^{N1} и R^{N2} , каждый независимо, представляют собой H, C_1 - C_8 -алкил, (C_3 - C_7 -циклоалкил) C_0 - C_4 -алкил-, (арил) C_0 - C_4 -алкил-, (C_3 - C_6 -гетероцикло) C_0 - C_4 -алкил- или (гетероарил) C_0 - C_4 -алкил-; или

R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связаны с образованием 3-7-членного гетероциклического кольца;

V' представляет собой группу



где R^{16} представляет собой водород, (C_1 - C_8)алкил, (C_2 - C_8)алкенил, (C_2 - C_8)алкинил, (C_3 - C_8 -циклоалкил) C_0 - C_4 -алкил-, (арил) C_0 - C_4 -алкил-, (C_3 - C_6 -гетероцикло) C_0 - C_4 -алкил-, (гетероарил) C_0 - C_4 -алкил- или боковую цепь аминокислоты, например боковую цепь аминокислоты (как далее описано в настоящем изобретении), часто выбранной из группы, состоящей из аланина, β -аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, цистина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, фенилаланина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, метионина, пролина, серина, треонина, валина, триптофана или тирозина (часто R^{16} представляет собой водород, метил, изопропил или изобутил);

R^{17} представляет собой водород, (C_1 - C_8)алкил, (C_2 - C_8)алкенил, (C_2 - C_8)алкинил, (C_3 - C_8 -циклоалкил) C_0 - C_4 -алкил-, (арил) C_0 - C_4 -алкил-, (C_3 - C_6 -гетероцикло) C_0 - C_4 -алкил-, (гетероарил) C_0 - C_4 -алкил- или боковую цепь аминокислоты, например, боковую цепь аминокислоты (как далее описано в настоящем изобретении), часто выбранной из группы, состоящей из аланина, β -аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, цистина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, фенилаланина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, метионина, пролина, серина, треонина, валина, триптофана или тирозина (часто R^{17} представляет собой водород, метил, изопропил или изобутил);

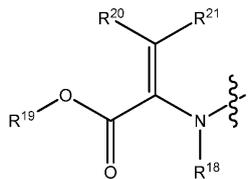
R^{18} представляет собой водород или C_1 - C_3 -алкил; или

R^{16} и R^{17} могут образовывать (C_3 - C_7)циклоалкил или (C_3 - C_7)гетероциклическую группу; или

R^{18} и R^{16} или R^{17} могут образовывать (C_3 - C_6)гетероциклическую группу; и

R¹⁹ представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₆)алкенил, (C₃-C₆)алкинил, (C₃-C₈-циклоалкил)C₀-C₄-алкил-, (арил)C₀-C₄-алкил-, (C₃-C₆-гетероцикло)C₀-C₄-алкил-, (гетероарил)C₀-C₄-алкил-; или

V' представляет собой группу



R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ и R²¹ определены выше.

Предпочтительные группы R^{P1} включают в себя необязательно замещенные фенильные, нафтильные и моноциклические гетероарильные группы, особенно такие группы (в частности, липофильные группы), которые усиливают биологическую доступность соединений в клетки пациента и которые проявляют уменьшенную токсичность, улучшенный терапевтический индекс и улучшенную фармакокинетику (соединения метаболизируются и выделялись более медленно).

Тиофосфорамидат может быть в 5'- или 3'-положении фуранозного кольца нуклеозидного соединения с образованием пролекарственной формы нуклеозидного соединения. Согласно одному варианту осуществления тиофосфорамидаты могут встречаться в обоих 5'- и 3'-положениях фуранозного кольца нуклеозидного соединения и образовывать пролекарственную форму нуклеозидного соединения. Согласно другому варианту осуществления, тиофосфорамидат, который встречается в 5'-положении фуранозного кольца нуклеозида, может образовывать циклическое тиофосфорамидатное соединение путем образования связи с 3'-гидроксильным заместителем в 3'-положении фуранозного кольца нуклеозидного соединения и образует пролекарственную форму нуклеозидного соединения.

Используемый в контексте настоящего изобретения термин "D-конфигурация" относится к основной конфигурации, которая имитирует природную конфигурацию сахарных фрагментов по сравнению с не встречающимися в природе нуклеозидами или "L"-конфигурацией. Термин "β" или "β-аномер" используют для обозначения нуклеозидных аналогов, в которых нуклеозидное основание сконфигурировано (расположено) над плоскостью фуранозного фрагмента в нуклеозидном аналоге.

Термины "совместно вводить" и "совместное введение" или комбинированная терапия используют для описания введения по меньшей мере одного из 2'-дезоксидеокси-2'-α-фтор-2'-β-С-нуклеозидных соединений в соответствии с настоящим изобретением в комбинации по меньшей мере с одним другим активным средством, например, в случае необходимости, по меньшей мере с одним дополнительным средством против HCV, в том числе с другими 2'-дезоксидеокси-2'-α-фтор-2'-β-С-нуклеозидными средствами, которые раскрываются в настоящем документе. Время осуществления совместного введения лучше всего определять медицинскому специалисту, лечащему больного. Иногда предпочтительно вводить средства в одно и то же время. В качестве альтернативы лекарственные средства, выбранные для комбинированной терапии, могут быть введены больному в разные моменты времени. Конечно, при наличии более чем одной вирусной или иной инфекции или другого состояния соединения в соответствии с настоящим изобретением при необходимости могут быть объединены с другими средствами для лечения этих других инфекции или состояния.

Используемый в настоящем документе термин "хозяин" относится к одноклеточному или многоклеточному организму, в котором вирус HCV может реплицироваться, в том числе к клеточным линиям, животным и, как правило, людям. Термин "хозяин", в частности, относится к инфицированным клеткам, клеткам, трансфицированным полным геномом HCV или его частью, и животным, в частности приматам (в том числе шимпанзе) и людям. При большинстве применений для животных в соответствии с настоящим изобретением хозяином является больной человек. Тем не менее применения в ветеринарии, при определенных показаниях, явно предусматриваются настоящим изобретением (например, для шимпанзе). Хозяином могут быть, например, бычки, лошадиные, птицы, собачьи, кошачьи и т.д.

1. Изотопное замещение.

Настоящее изобретение включает в себя соединения и применение соединений с требуемыми изотопными замещениями атомов в количествах, что выше распространенности изотопа в природе, т.е. обогащенные. Изотопы представляют собой атомы с одинаковым атомным числом, но разными массовыми числами, т.е. одинаковое число протонов, но разное число нейтронов. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода, например, дейтерий (²H) и тритий (³H), могут быть использованы в любом месте в описанных структурах. Альтернативно или в дополнение, могут быть использованы изотопы углерода, например ¹³C и ¹⁴C. Предпочтительным изотопным замещением является дейтерий для водорода в одном или более местах молекулы для улучшения характеристики лекарственного средства. Дейтерий может быть связан в месте разрыва связи во время метаболизма (кинетический изотопный эффект α-дейтерия) или рядом с, или возле места разрыва связи (кинетический изотопный эффект β-дейтерия). В Achillion Pharmaceuticals, Inc. (WO 2014/169278 и WO 2014/169280) описано дейтерирование нуклеоти-

дов для улучшения их фармакокинетики или фармакодинамики, включая 5-положение в молекуле.

Замещение изотопами, такими как дейтерий, может позволять определенные терапевтические преимущества, возникающие вследствие большей устойчивости при метаболизме, такие как, например, увеличенный *in vivo* период полураспада или уменьшенные дозировки. Замещение дейтерия водородом на месте метаболического расщепления может уменьшать скорость или убирать метаболизм при такой связи. В любом положении соединения, в котором может присутствовать атом водорода, атом водорода может быть любым изотопом водорода, включая протий (^1H), дейтерий (^2H) и тритий (^3H). Таким образом, ссылка в настоящем изобретении на соединения охватывает все возможные изотопные формы, если в контексте четко не указано иное.

Термин "изотопно меченый" аналог относится к аналогу, который представляет собой "дейтерированный аналог", " ^{13}C -меченый аналог" или "дейтерированный/ ^{13}C -меченый аналог". Термин "дейтерированный аналог" означает описанное в настоящем изобретении соединение, в соответствии с чем Н-изотоп, т.е. водород/протий (^1H), замещен Н-изотопом, т.е. дейтерием (^2H). Замещение дейтерием может быть частичным или полным. Частичное замещение дейтерием означает, что по меньшей мере один атом водорода замещен по меньшей мере одним дейтерием. Согласно определенным вариантам осуществления изотоп на 90, 95 или 99% или более обогащен изотопом в любом нужном месте. Согласно некоторым вариантам осуществления он представляет собой дейтерий, который на 90, 95 или 99% обогащен в требуемом положении. Если не отмечено иное, дейтерирование занимает по меньшей мере 80% в выбранном положении. Дейтерирование нуклеозида может проходить при любом заменяемом атоме водорода, который обеспечивает требуемые результаты.

III. Способы лечения или профилактики.

Используемый в настоящем документе термин "лечение" относится к введению активного соединения хозяину, который инфицирован вирусом HCV.

Используемый в настоящем документе термин "профилактическое" или "предупреждающее" относится к введению активного соединения для предупреждения или снижения вероятности возникновения вирусного нарушения. Настоящее изобретение относится как к лечебным, так и к профилактическим или предупреждающим терапевтическим средствам. Согласно одному варианту осуществления активное соединение вводят хозяину, который подвергся инфекции вируса гепатита С и, таким образом, рискует стать инфицированным таковым.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболеваний, вызванных вирусом гепатита С, в том числе устойчивыми к лекарственному средству и устойчивыми к нескольким лекарственным средствам формами HCV, а также родственных болезненных состояний, состояний или осложнений инфекции HCV, в том числе цирроза и родственных гепатотоксичностей, а также других состояний, являющихся вторичными по отношению к инфекции HCV, таких как, наряду с прочими, слабость, потеря аппетита, потеря веса, увеличение молочной железы (особенно у мужчин), сыпь (особенно на ладонях), затруднение свертывания крови, звездчатые сосуды на коже, спутанность сознания, кома (энцефалопатия), накопление жидкости в брюшной полости (асциты), расширение вен пищевода, портальная гипертензия, почечная недостаточность, увеличение селезенки, уменьшение кровяных клеток, анемия, тромбоцитопения, желтуха и печеночноклеточная злокачественная опухоль. Способ включает введение хозяину при необходимости этого эффективного количества по меньшей мере одного β -D-2'-D-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенного-2-модифицированного-N⁶-замещенного пуринового нуклеотида, описываемого в настоящем документе, необязательно в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным биоактивным средством, например, дополнительным средством против HCV, дополнительно в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителем, добавкой и/или вспомогательным веществом.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу предупреждения или профилактики инфекции HCV, или болезненного состояния, или родственного, или последующего болезненного состояния, состояния или осложнения инфекции HCV, в том числе цирроза и родственных гепатотоксичностей, также других состояний, являющихся вторичными по отношению к инфекции HCV, таких как, наряду с прочими, слабость, потеря аппетита, потеря веса, увеличение молочной железы (особенно у мужчин), сыпь (особенно на ладонях), затруднение свертывания крови, звездчатые сосуды на коже, спутанность сознания, кома (энцефалопатия), накопление жидкости в брюшной полости (асциты), расширение вен пищевода, портальная гипертензия, почечная недостаточность, увеличение селезенки, уменьшение кровяных клеток, анемия, тромбоцитопения, желтуха и печеночноклеточная злокачественная опухоль, при этом указанный способ включает введение больному с риском эффективного количества по меньшей мере одного соединения в соответствии с настоящим изобретением, как описывается выше, в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителем, добавкой или вспомогательным веществом, необязательно в комбинации с другим средством против HCV. Согласно другому варианту осуществления активные соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены больному после связанной с гепатитом трансплантации печени для защиты нового органа.

5'-Стабилизированный β -D-2'-D-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенный-2-модифицированный-N⁶-замещенный пуриновый нуклеотид может быть введен при необходимости в виде каких-либо соли или

пролекарства, которые при введении реципиенту способны обеспечивать непосредственно или опосредованно исходное соединение или которые сами ингибируют активность. Неограничивающими примерами являются фармацевтически приемлемые соли и соединения, которые были модифицированы по функциональной группе, такой как функциональная гидроксильная или аминогруппа, для модификации биологической активности, фармакокинетических показателей, периода полувыведения, контролируемой доставки, липофильности, кинетических показателей поглощения, облегчения фосфорилирования до активного 5'-трифосфата или эффективности доставки с использованием желаемого пути введения соединения. Способы модификации свойств активного соединения с целью достижения целевых свойств известны специалистам в данной области или могут быть легко оценены стандартными способами, например, ацилирование, фосфорилирование, тиофосфорамидирование, фосфорамидирование, фосфонирование, алкилирование или пегилирование.

IV. Фармацевтические композиции.

Согласно аспекту настоящего изобретения фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат эффективное против вируса HCV количество по меньшей мере одного из соединений 5'-стабилизированного β -D-2'-D-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенного-2-модифицированного-N⁶-замещенного пуринового нуклеотида, описываемых в настоящем документе, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителем, добавкой или вспомогательным веществом, кроме того, необязательно в комбинации или при чередовании по меньшей мере с одним другим активным соединением.

Согласно аспекту настоящего изобретения фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат эффективное против вируса HCV количество по меньшей мере одного из активных соединений β -D-2'-D-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенного-2-модифицированного-N⁶-замещенного пуринового нуклеотида, описываемых в настоящем документе, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителем, добавкой или вспомогательным веществом, кроме того, необязательно в комбинации по меньшей мере с одним другим противовирусным средством, таким как средство против HCV.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые включают в себя количество, эффективное для лечения инфекции вируса гепатита С, одного из соединений β -D-2'-D-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенного-2-модифицированного-N⁶-замещенного пуринового нуклеотида в соответствии с настоящим изобретением или их соли или пролекарства в фармацевтически приемлемом носителе или вспомогательном веществе. Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые включают в себя количество, эффективное для предупреждения инфекции вируса гепатита С, одного из соединений β -D-2'-D-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенного-2-модифицированного-N⁶-замещенного пуринового нуклеотида в соответствии с настоящим изобретением или их соли или пролекарства в фармацевтически приемлемом носителе или вспомогательном веществе.

Специалисту в данной области будет очевидно, что терапевтически эффективное количество будет варьировать в зависимости от инфекции или состояния, подлежащих лечению, их тяжести, применяемого режима лечения, фармакокинетических показателей используемого средства, а также больного или субъекта (животного или человека), подлежащего лечению, и такое терапевтическое количество может быть определено лечащим врачом или специалистом.

Соединения 5'-стабилизированного β -D-2'-D-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенного-2-модифицированного-N⁶-замещенного пуринового нуклеотида в соответствии с настоящим изобретением могут быть составлены в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. Как правило, предпочтительно вводить фармацевтическую композицию в пероральной вводимой форме, но некоторые составы можно вводить парентеральным, внутривенным, внутримышечным, местным, чрескожным, буккальным, подкожным, с помощью суппозитория или другим путем, в том числе интраназальным распылением. Внутривенные и внутримышечные составы часто вводят в стерильном солевом растворе. Специалист в данной области может модифицировать составы, чтобы сделать их более растворимыми в воде или другой среде-носителе, например, это можно легко осуществить с помощью небольших модификаций (солеобразования, эстерификации и т.д.), которые хорошо известны специалисту в данной области. Также специалисту в данной области хорошо известно, как модифицировать путь введения и режим дозирования конкретного соединения для регулирования фармакокинетических показателей соединений в соответствии с настоящим изобретением для максимально полезного эффекта для больных.

В некоторых фармацевтических дозированных формах предпочтительной является пролекарственная форма соединений, в том числе ацилированные (ацетилированные или иные) и эфирные (алкиловые и родственные) производные, фосфатные сложные эфиры, тиофосфорамидаты, фосфорамидаты и различные солевые формы соединений в соответствии с настоящим изобретением. Специалисту в данной области будет понятно, как легко модифицировать соединения в соответствии с настоящим изобретением в пролекарственные формы с целью облегчения доставки активных соединений в целевой участок организма хозяина или больного. Специалист также сможет использовать благоприятные фармакокине-

тические параметры пролекарственных форм при применении в доставке соединений в соответствии с настоящим изобретением в целевой участок организма хозяина или больного для максимизации предполагаемого эффекта соединения.

Количество соединения, включенного в терапевтически активные составы в соответствии с настоящим изобретением, представляет собой количество, эффективное для лечения инфекции HCV, снижения вероятности возникновения инфекции HCV или ингибирования, снижения и/или устранения HCV или его вторичных эффектов, в том числе болезненных состояний, состояний и/или осложнений, которые являются вторичными по отношению к инфекции HCV. Как правило, терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с настоящим изобретением в фармацевтической дозированной форме обычно варьирует от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг/кг в сутки или больше, чаще от чуть менее приблизительно 0,1 до более чем приблизительно 25 мг/кг массы тела больного в сутки или существенно больше, в зависимости от используемого соединения, подлежащих лечению состояния или инфекции и пути введения. Активное нуклеозидное соединение в соответствии с настоящим изобретением часто вводят в количествах, варьирующих от приблизительно 0,1 до приблизительно 15 мг/кг массы тела больного в сутки, в зависимости от фармакокинетических показателей средства у больного. Данный диапазон дозировки, как правило, обеспечивает эффективные уровни концентраций активного соединения в крови, которые могут варьировать от приблизительно 0,001 до приблизительно 100, от приблизительно 0,05 до приблизительно 100 мкг/см³ крови у больного.

Часто для лечения, предупреждения или замедления начала этих инфекций и/или для снижения вероятности инфекции вируса HCV или вторичного болезненного состояния, состояния или осложнения инфекции HCV композиции будут вводить в пероральной дозированной форме в количествах, варьирующих от приблизительно 250 мкг до приблизительно 500 мг или больше по меньшей мере один раз в сутки, например, по меньшей мере 25, 50, 100, 150, 250 или 500 мг до четырех раз в сутки. Соединения в соответствии с настоящим изобретением часто вводятся перорально, но могут быть введены парентерально, местным путем или в форме суппозитория, а также интраназально, в виде назального распыления или иным описываемым в настоящем документе способом.

В случае совместного введения соединений в соответствии с настоящим изобретением в комбинации с другим соединением против HCV, как иным образом описывается в настоящем документе, количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, подлежащее введению, варьирует от приблизительно 0,01 больного до приблизительно 500 мг/кг массы тела больного или больше или значительно больше, в зависимости от второго средства, подлежащего совместному введению, и его эффективности против вируса, состояния больного и тяжести заболевания или инфекции, подлежащих лечению, а также от пути введения. Другое средство против HCV может быть введено, например, в количествах, варьирующих от приблизительно 0,01 до приблизительно 500 мг/кг. Согласно некоторым предпочтительным вариантам осуществления эти соединения часто можно вводить в количестве, варьирующем от приблизительно 0,5 до приблизительно 50 мг/кг или больше (как правило, до приблизительно 100 мг/кг), как правило, в зависимости от фармакокинетических показателей двух средств у больного. Такие диапазоны дозировки, как правило, обеспечивают эффективные уровни концентраций активного соединения в крови у больного.

Для целей настоящего изобретения профилактическое или превентивное эффективное количество композиций в соответствии с настоящим изобретением попадает в тот же диапазон концентраций, что изложен выше для терапевтически эффективного количества, и обычно является таким же, как и терапевтически эффективное количество.

Введение активного соединения может варьировать от непрерывного (внутривенного капельного введения) до нескольких пероральных или интраназальных введений в сутки (например, Q.I.D.) или чрескожного введения и может предусматривать пероральное, местное, парентеральное, внутримышечное, внутривенное, подкожное, чрескожное (которое может предусматривать усиливающее проницаемость средство), буккальное введение и введение с помощью суппозитория, среди прочих путей введения. Покрытые энтеросолюбильной оболочкой пероральные таблетки также могут быть использованы для усиления биодоступности соединений для перорального пути введения. Наиболее эффективная дозированная форма будет зависеть от биодоступности/фармакокинетических показателей конкретного выбранного средства, а также от тяжести заболевания у больного. Пероральные дозированные формы являются особенно предпочтительными из-за простоты введения и предполагаемого благоприятного соблюдения больным режима лечения.

Для получения фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением терапевтически эффективное количество одного или более соединений в соответствии с настоящим изобретением зачастую тщательно смешивают с фармацевтически приемлемым носителем согласно традиционным методикам фармацевтического составления для получения дозы. Носитель может принимать разнообразные формы в зависимости от формы препарата, желаемой для введения, например, пероральной или парентеральной. При получении фармацевтических композиций в пероральной дозированной форме может быть использована любая из обычных фармацевтических сред. Таким образом, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы, могут быть использованы приемлемые

носители и добавки, в том числе вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п. Для твердых пероральных препаратов, таких как порошки, таблетки, капсулы, и для твердых препаратов, таких как суппозитории, могут быть использованы приемлемые носители и добавки, в том числе крахмалы, сахарные носители, такие как декстроза, manifold, лактоза, а также родственные носители, разбавители, гранулирующие средства, смазки, связующие, разрыхлители и т.п. При необходимости таблетки или капсулы могут быть покрыты энтеросолюбильным покрытием или обеспечены с замедленным высвобождением с помощью стандартных методик. Применение таких дозированных форм может существенно улучшить биодоступность соединений у больного.

В парентеральных составах носитель, как правило, будет содержать стерильную воду или водный раствор натрия хлорида, хотя также могут быть включены другие ингредиенты, в том числе те, которые обеспечивают дисперсию. Конечно, если должна быть использована стерильная вода при сохранении ее стерильности, композиции и носители также должны быть стерилизованными. Также могут быть получены инъекционные суспензии, и в этом случае могут быть использованы подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п.

Липосомные суспензии (в том числе липосомы, нацеленные на вирусные антигены) также могут быть получены традиционными способами получения фармацевтически приемлемых носителей. Они могут подходить для доставки свободных нуклеозидов, ацил/алкилнуклеозидов или пролекарственных форм фосфатов сложных эфиров нуклеозидных соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Согласно типичным вариантам осуществления в соответствии с настоящим изобретением соединения и композиции используют для лечения, предупреждения или задержки инфекции HCV или вторичного болезненного состояния, состояния или осложнения HCV.

V. Комбинированная и чередующаяся терапия.

Хорошо известно, что устойчивые к лекарственному средству варианты вирусов могут появляться после длительного лечения противовирусным средством. Чаще всего устойчивость к лекарственному средству, как правило, возникает из-за мутации гена, который кодирует фермент, используемый в вирусной репликации. Эффективность лекарственного средства против инфекции HCV может быть пролонгирована, усилена или восстановлена путем введения соединения в комбинации или при чередовании с другим, а возможно даже с двумя или тремя другими противовирусными соединениями, которые индуцируют другую мутацию или действуют через другой путь, по сравнению с основным лекарственным средством. В качестве альтернативы, фармакокинетические показатели, биораспределение, период полувыведения или другой параметр лекарственного средства могут быть изменены такой комбинированной терапией (которая может включать в себя чередующуюся терапию, если считается совместимой). Поскольку раскрываемые β -D-2'-D-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенные-2-модифицированные-N⁶-замещенные пуриновые нуклеотиды являются ингибиторами NS5B полимеразы, может быть полезно вводить соединение хозяину в комбинации, например, с

- (1) ингибитором протеазы, таким как ингибитор NS3/4A протеазы;
- (2) ингибитором NS5A;
- (3) другим ингибитором NS5B полимеразы;
- (4) несубстратным ингибитором NS5B;
- (5) интерфероном альфа-2а, который может быть пегилированным или иным образом модифицированным, и/или рибавирином;
- (6) несубстратным ингибитором;
- (7) ингибитором геликазы;
- (8) антисмысловым олигодезоксинуклеотидом (S-ODN);
- (9) аптамером;
- (10) устойчивым к нуклеазе рибозимом;
- (11) iRNA, в том числе microRNA и SiRNA;
- (12) антителом, частичным антителом или доменным антителом против вируса или
- (13) вирусным антигеном или частичным антигеном, который индуцирует образование антител у хозяина.

Неограничивающими примерами средств против HCV, которые можно вводить в комбинации с β -D-2'-D-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенными-2-модифицированными-N⁶-замещенными пуриновыми нуклеотидами в соответствии с настоящим изобретением, являются:

(i) ингибиторы протеазы, такие как телапревир (Incivek®), боцепревир (VICTRELIS™), симепревир (Olysio™), паритапревир (ABT-450), ACH-2684, AZD-7295, BMS-791325, данопревир, филибувир, GS-9256, GS-9451, MK-5172, сетробувир, совапревир, теобувир, VX-135, VX-222 и ALS-220;

(ii) ингибитор NS5A, такой как ACH-2928, ACH-3102, IDX-719, даклатасвир, ледиспасвир и омбитасвир (ABT-267);

(iii) ингибиторы NS5B, такие как ACH-3422, AZD-7295, клемизол, ITX-5061, PPI-461, PPI-688, Sovaldi®, MK-3682 и мерицитабин;

(iv) ингибиторы NS5B, такие как ABT-333, MBX-700; и

(v) антитело, такое как GS-6624.

Если β -D-2'-D-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенный-2-модифицированный-N⁶-замещенный пуриновый нуклеотид вводят для лечения запущенного вирусного гепатита С, приводящего к злокачественной опухоли печени или циррозу, согласно одному варианту осуществления соединение может быть введено в комбинации или при чередовании с другим лекарственным средством, которое, как правило, используют для лечения гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), например, как описано Andrew Zhu в "New Agents on the Horizon in Hepatocellular Carcinoma", *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, V 5(1), January 2013, 41-50. Примеры приемлемых соединений для комбинированной терапии, если хозяин страдает HCC или рискует заболеть HCC, включают в себя противоангиогенные средства, сунитиниб, бриваниб, линифаниб, рамуцирумаб, бевацизумаб, цедираниб, пазопаниб, TSU-68, ленватиниб, антитела против EGFR, ингибиторы mTog, ингибиторы MEK и ингибиторы гистондеацетилазы.

Лекарственными средствами, которые на данный момент одобрены для гриппа, являются амантадин, римантадин и оселтамивир. Любые из этих лекарственных средств могут быть использованы в комбинации или при чередовании с активным соединением, представленным в настоящем документе, для лечения вирусной инфекции, восприимчивой к таковому. Рибавирин используется для лечения кори, гриппа А, гриппа В, парагриппа, тяжелого вызванного RSV бронхиолита и SARS, а также других вирусных инфекций, и, поэтому, особенно применимы в комбинации с соединением в соответствии с настоящим изобретением для лечения хозяина, инфицированного содержащим одонитевую РНК вирусом. Паливизумаб одобрен для применения детям с высоким риском инфекции RSV.

На данный момент имеются неодобренные лекарственные средства против вируса Западного Нила. Врачи рекомендуют проводить интенсивную поддерживающую терапию, которая может предусматривать госпитализацию, внутривенные жидкости, использование вентилятора для облегчения дыхания, лекарства для контроля приступов, отека головного мозга, тошноты и рвоты, а также применение антибиотиков для предотвращения бактериальных инфекций, осложняющих заболевание. Это подчеркивает важность соединений в соответствии с настоящим изобретением для противовирусной лекарственной терапии.

VI. Процесс получения β -D-2'-D-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенных-2-модифицированных-N⁶-замещенных пуриновых нуклеотидов в соответствии с настоящим изобретением.

Общие способы обеспечения соединений в соответствии с настоящим изобретением известны в уровне техники или описываются в настоящем документе. Синтез 2'-хлорнуклеотидов описывается в US20150366888, WO 2014/058801; WO 2015/066370 и WO 2015/200219.

В схемах синтеза используют следующие сокращения.

CBr₄: тетрабромид углерода.

DBU: 1,8-диазабисцикло[5,4,0]ундец-7-ен.

DCM: дихлорметан.

THF: тетрагидрофуран (THF), безводный.

EtOAc: этилацетат. EtOH: этанол.

Li(OtBu)₃AlH: три-трет-бутоксид алюминия гидрид лития.

Na₂SO₄: сульфат натрия (безводный).

MeCN: ацетонитрил.

MeNH₂: метиламин.

MeOH: метанол.

Na₂SO₄: сульфат натрия.

NaHCO₃: бикарбонат натрия.

NH₄Cl: хлорид аммония.

NH₄OH: гидроксид аммония.

PE: петролейный эфир.

Ph₃P: трифенилфосфин.

Силикагель (230-400 меш, Sorbent).

t-BuMgCl: хлорид трет-бутилмагния.

t-BuOK: трет-бутоксид натрия.

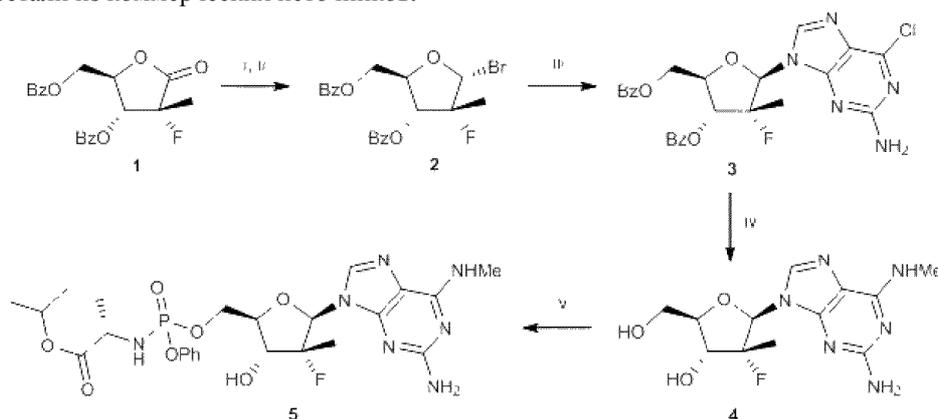
t-BuOH: трет-бутанол.

Примеры

Общие способы.

Спектры ¹H, ¹⁹F и ³¹P ЯМР регистрировали при 300 МГц на спектрометре с преобразованием Фурье производства Brücker. Спектры получали из образцов, полученных в пробирках диаметром 5 мм в CDCl₃, CD₃OD или DMSO-d₆. Спиновые мультиплетности обозначали символами с (синглет), д (дублет), т (триплет), м (мультиплет) и ушир. (уширенный). Константы взаимодействия (J) выражали в герцах. Масс-спектры получали с использованием ионизации электрораспылением (ESI) на квадрупольном масс-спектрометре Agilent Technologies 6120. Реакции, как правило, проводили в атмосфере осушенного азота с использованием безводных растворителей производства Sigma-Aldrich. Все обычные химические веще-

ства приобретали из коммерческих источников.



i) $\text{Li}(\text{O}t\text{Bu})_3\text{AlH}$, THF , $-30^\circ\text{C} \rightarrow -15^\circ\text{C}$, ii) PPh_3 , CBr_4 , DCM , $-20^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, iii) 2-амино-6-хлорпурин, $t\text{BuOK}$, $t\text{BuOH}/\text{MeCN}$ 9/1 65°C , iv) MeNH_2 (33%), MeOH , 85°C v) изопропил-((*R,S*)-(пентафторфенокси)фенокси)фосфорил)-L-аланинат, $t\text{BuMgCl}$, THF $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{к т}$

Пример 1. Получение изопропил-(((*R,S*)-(2*R,3R,4R,5R*)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)фенокси)фосфорил)-L-аланината.

Стадия 1. Получение ((2*R,3R,4R,5R*)-3-(бензоилокси)-5-бром-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (2).

К раствору (2*R,3R,4R,5R*)-3,5-ди-*O*-бензоил-2-фтор-2-*C*-метил-*D*-рибозо- γ -лактона (24,8 г, 66,6 ммоль) в безводном THF (333 мл), находящемся в атмосфере азота и охлажденному до -30°C , по каплям добавляли три-трет-бутоксиалюмогидрид лития (1,0 М в THF , 22,6 мл, 22,6 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь медленно нагревали до -15°C в течение 90 мин, затем добавляли EtOAc (300 мл) и смесь гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl (200 мл). Полученный раствор фильтровали на Celite^\circledR и дважды экстрагировали фильтрат EtOAc . Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток поглощали безводным DCM (225 мл) в атмосфере азота, охлаждали до -20°C , а затем добавляли PPh_3 (19,1 г, 72,8 ммоль). После 10 мин перемешивания при -20°C добавляли CBr_4 (26,0 г, 78,4 ммоль) и оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до 0°C в течение 2 ч. Полученную смесь выливали на колонку с силикагелем и элюировали PE/EtOAc (градиент 100/0 \rightarrow 80/20). Фракции, содержащие α -бромфуранозид, собирали и концентрировали с получением продукта 2 (18,1 г, 41,3 ммоль, 62% в два этапа) в виде плотного бесцветного масла.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,15-8,11 (м, 2H), 8,04-8,01 (м, 2H), 7,64-7,55 (м, 2H), 7,51-7,41 (м, 4H), 6,34 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,29 (дд, $J=5,5$, 3,1 Гц, 1H), 4,89-4,85 (м, 1H), 4,78 (дд, $J=12,5$, 3,2 Гц, 1H), 4,63 (дд, $J=12,5$, 4,5 Гц, 1H), 1,72 (д, $J=21,6$ Гц, 3H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -150,0.

Стадия 2. Получение (2*R,3R,4R,5R*)-5-(2-амино-6-хлор-9*H*-пурин-9-ил)-2-(бензоилоксиметил)-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-3-илбензоата (3).

2-Амино-6-хлорпурин (2,63 г, 15,5 ммоль) суспендировали в трет- BuOH (54 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 30°C , а затем добавляли трет-бутоксид калия (1,69 г, 15,1 ммоль). Спустя 45 мин добавляли раствор бромфуранозида 2 (2,24 г, 5,12 ммоль), растворенного в безводном MeCN (6 мл), реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный водн. раствор NH_4Cl (70 мл), и экстрагировали полученный раствор EtOAc (3 \times 60 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток дважды очищали методом колоночной хроматографии (градиент PE/EtOAc 80/20 \rightarrow 0/100, затем 60/40 \rightarrow 20/80) с получением продукта 3 (1,56 г, 2,96 ммоль, 57%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,05-8,02 (м, 2H), 7,95-7,92 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,53-7,41 (м, 3H), 7,35-7,30 (м, 2H), 6,43 (дд, $J=22,6$, 9,1 Гц, 1H), 6,12 (д, $J=18,3$ Гц, 1H), 5,34 (ушир. с, 2H), 5,00 (дд, $J=11,9$, 4,5 Гц, 1H), 4,79-4,73 (м, 1H), 4,60 (дд, $J=11,9$, 5,3 Гц, 1H), 1,34 (д, $J=22,6$ Гц, 3H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -157,0.

MS (ESI) m/z расчит. для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 526,9; обнаружено 527,0.

Стадия 3. Получение (2*R,3R,4R,5R*)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (4).

К раствору соединения 3 (575 мг, 1,09 ммоль) в MeOH (9 мл) добавляли метиламин (33% в абсолютном EtOH , 1,7 мл, 1,81 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в герметизированной пробирке в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0 \rightarrow 85/15), а затем методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии (градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 100/0 \rightarrow 0/100) с получением продукта 4 (286 мг, 0,91 ммоль, 84%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,06 (с, 1H), 6,11 (д, $J=18,1$ Гц, 1H), 4,41 (дд, $J=24,4, 9,1$ Гц, 1H), 4,07-4,01 (м, 2H), 3,86 (дд, $J=12,9, 3,3$ Гц, 1H), 3,04 (ушир. с, 3H), 1,16 (д, $J=22,3$ Гц, 3H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -163,7.

MS (ESI) m/z рассчит. для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313,1; обнаружено 313,2.

Стадия 4. Получение изопропил-((((R,S))-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината (5).

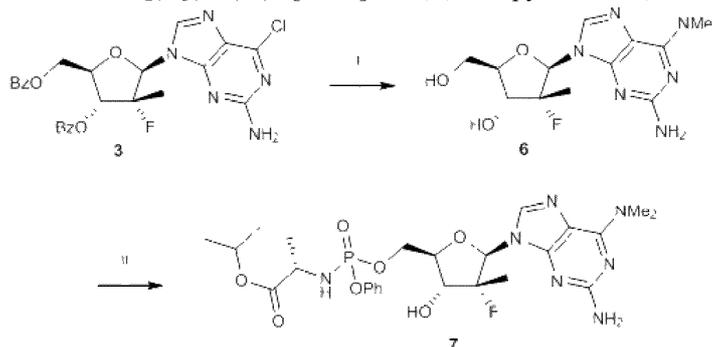
К раствору соединения 4 (114 мг, 365 мкмоль) в безводном THF (4 мл), находящемуся в атмосфере азота и охлажденному до 0°C , в течение 10 мин по каплям добавляли трет-бутилмагнийхлорид (1,0 М в THF, 0,66 мл, 660 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C , а затем дополнительно в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , а затем в течение 10 мин по каплям добавляли раствор изопропил-(((R,S))-(пентафторфенокси)феноксифосфорил)-L-аланината (Ross, B.S., Reddy, P.G., Zhang, H.R., Rachakonda, S., and Sofia, M.J., J. Org. Chem., (2011)) (253 мг, 558 мкмоль), растворенного в безводном THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем в течение 18 ч при комнатной температуре, затем гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl (4 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили, фильтровали (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0 \rightarrow 90/10), а затем методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии (градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 100/0 \rightarrow 0/100) с получением продукта 5 (смесь диастереоизомеров, 101 мг, 174 мкмоль, 48%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,83 (с, 0,55H), 7,82 (с, 0,45H), 7,38-7,16 (м, 5H), 6,15 (д, $J=18,5$ Гц, 0,45 H), (д, $J=18,8$ Гц, 0,55 H), 4,99-4,88 (перекрывается с H_2O , м, 1H), 4,65-4,36 (м, 3H), 4,25-4,17 (м, 1H), 3,97-3,85 (м, 1H), 3,05 (ушир. с, 3H), 1,32-1,28 (м, 3H), 1,25-1,15 (м, 9H).

^{19}P -ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -162,8 (с), -163,3 (с).

^{31}P -ЯМР (121 МГц, CD_3OD) δ 4,10 (с), 3,99 (с).

MS (ESI) m/z рассчит. для $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{FN}_7\text{O}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 582,2; обнаружено 582,2.



i) $\text{Me}_2\text{NH HCl}$, DBU, MeOH, 85°C v) изопропил-(((R,S))-(пентафторфенокси)феноксифосфорил)-L-аланинат / $t\text{BuMgCl}$ THF 0°C

Пример 2. Получение изопропил-((((R,S))-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината (7).

Стадия 1. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (6).

К раствору полученного в примере 1 соединения 3 (500 мг, 0,95 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли диметиламина гидрохлорид (783 мг, 9,6 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,43 мл, 9,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в герметизированной пробирке в течение 6 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0 \rightarrow 85/15), а затем методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии (градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 100/0 \rightarrow 0/100), с получением продукта 6 (200 мг, 0,61 ммоль, 64%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,07 (с, 1H), 6,14 (д, $J=18,1$ Гц, 1H), 4,41 (дд, $J=24,4, 9,2$ Гц, 1H), 4,08-4,02 (м, 2H), 3,87 (дд, $J=12,8, 2,9$ Гц, 1H), 3,42 (ушир. с, 6H), 1,16 (д, $J=22,0$ Гц, 3H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -163,8.

MS (ESI) m/z рассчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{FN}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327,2; обнаружено 327,2.

Стадия 2. Получение изопропил-((((R,S))-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината (7).

К раствору соединения 6 (80 мг, 245 мкмоль) в безводном THF (4 мл), находящемуся в атмосфере азота и охлажденному до 0°C , в течение 10 мин по каплям добавляли трет-бутилмагнийхлорид (1,0 М в THF, 0,64 мл, 640 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C , а затем дополнительно в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , а затем в течение 10 мин по каплям добавляли раствор изопропил-(((R,S))-(пентафторфенокси)феноксифосфорил)-

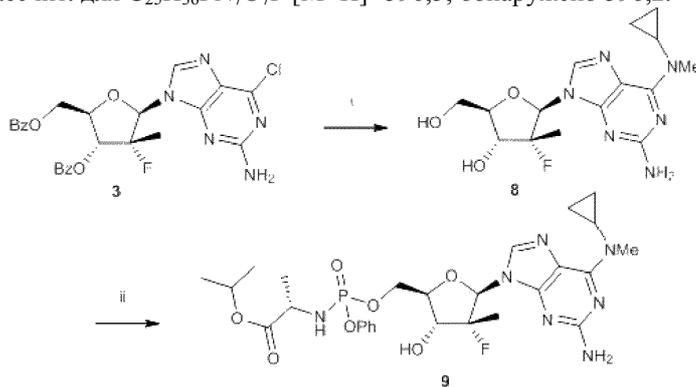
L-аланината (167 мг, 367 мкмоль), растворенного в безводном THF (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH₄Cl (4 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили, фильтровали (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0→90/10), а затем методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии (градиент H₂O/MeOH 100/0→0/100) с получением продукта 7 (смесь диастереоизомеров, 35 мг, 58 мкмоль, 24%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,83 (с, 0,5H), 7,82 (с, 0,5H), 7,34-7,16 (м, 5H), 6,15 (д, J=18,7 Гц, 0,5H), 6,13 (д, J=18,8 Гц, 0,5H), 4,99-4,85 (перекрывается с H₂O, м, 1H), 4,65-4,26 (м, 3H), 4,27-4,12 (м, 1H), 3,99-3,81 (м, 1H), 3,42, 3,41 (2 ушир. с, 6H), 1,36-1,25 (м, 3H), 1,24-1,11 (м, 9H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CD₃OD) δ -162,7 (с), -163,2 (с).

³¹P-ЯМР (121 МГц, CD₃OD) δ 4,08 (с), 4,00 (с).

MS (ESI) m/z расчит. для C₂₅H₃₆FN₇O₇P [M+H]⁺ 596,5; обнаружено 596,2.



i) N-Метилциклопропиламина гидрохлорид, Et₃N, MeOH, 100 °C; b) NH₄OH, MeOH, 100 °C;
ii) изопропил-((R,S)-(пентафторфенокси)феноксифосфорил)-L-аланинат. *t*BuMgCl, THF, 0 °C.

Пример 3. Получение изопропил-(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(N-метилциклопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината (9).

Стадия 1. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(N-метилциклопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (8).

К раствору соединения 3 (600 мг, 1,14 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли N-метилциклопропиламина гидрохлорид (366 мг, 3,40 ммоль) и триэтиламин (470 мкл, 3,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в герметизированной пробирке в течение 15 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 30% водный раствор NH₄OH (4 мл), реакционную смесь нагревали при 100°C в герметизированной пробирке в течение 2 ч, охлаждали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0→90/10) с получением продукта 8 (351 мг, 0,99 ммоль, 87%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,13 (с, 1H), 6,15 (д, J=18,0 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=24,3, 9,0 Гц, 1H), 4,06-4,02 (м, 2H), 3,89-3,83 (м, 1H), 3,32 (м, 3H), 3,18-3,11 (м, 1H), 1,16 (д, J=22,2 Гц, 3H), 0,96-0,89 (м, 2H), 0,74-0,69 (м, 2H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CD₃OD) δ -163,8.

MS (ESI) m/z расчит. для C₁₅H₂₂FN₆O₃ [M+H]⁺ 353,2; обнаружено 353,2.

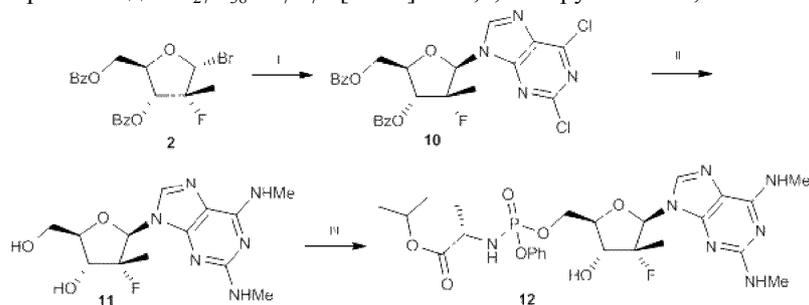
Стадия 2. Получение изопропил-(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(N-метилциклопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината (9).

К раствору соединения 8 (200 мг, 0,57 ммоль) в безводном THF (15 мл) при 0°C в течение 10 мин по каплям добавляли трет-бутилмагнийхлорид (1,0 M в THF, 680 мкл, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C, а затем дополнительно в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и в течение 10 мин по каплям добавляли раствор изопропил-((R,S)-(пентафторфенокси)феноксифосфорил)-L-аланината (283 мг, 0,62 ммоль), растворенного в безводном THF (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH₄Cl (4 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0→90/10), а затем методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии (градиент H₂O/MeOH 100/0→0/100) с получением продукта 9 (смесь 2 диастереоизомеров, 160 мг, 0,26 ммоль, 45%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,85 (м, 1H), 7,38-7,16 (м, 5H), 6,18 (д, J=18,6 Гц), 6,16 (д, J=18,9 Гц, 1H), 4,95-4,90 (перекрывается с H₂O, м, 1H), 4,58-4,47 (м, 3H), 4,22-4,19 (м, 1H), 3,95-3,87 (м, 1H), 3,36-3,34 (перекрывается с MeOH, м, 3H), 3,19-3,12 (м, 1H), 1,32-1,22 (м, 12H), 0,96-0,89 (м, 2H), 0,74-0,69 (м, 2H).

³¹P-ЯМР (121 МГц, CD₃OD) δ 4,11 (с), 4,02 (с).

MS (ESI) m/z рассчит. для C₂₇H₃₈FN₇O₇P [M+H]⁺ 622,2; обнаружено 622,2.



i) 2,6-дихлорпурин, tBuOK, tBuOH/MeCN 65 °С. ii) MeNH₂, MeOH, 130 °С. iii) изопропил-((R,S)-пентафторфеноксифосфорил)-L-аланинат, tBuMgCl THF 0 °С - к т

Пример 4. Получение изопропил-(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-бис-метиламино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината (12).

Стадия 1. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-2-(бензоилоксиметил)-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-3-илбензоата (10).

2,6-Дихлорпурин (1,30 г, 6,86 ммоль) суспендировали в трет-БуОН (25 мл) в атмосфере азота. Порциями добавляли трет-бутоксид калия (778 мг, 6,92 ммоль), а затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. Спустя 1 ч добавляли раствор бромфуранозида 2 (1,0 г, 2,29 ммоль), растворенного в безводном MeCN (20 мл), реакционную смесь нагревали при 65 °С в течение ночи, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный водн. раствор NH₄Cl, и экстрагировали полученный раствор EtOAc (трижды). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент PE/EtOAc 100/0→0/100) с получением продукта 10 (148 мг, 0,27 ммоль, 12%) в виде липкого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (с, 1H), 8,12-8,09 (м, 2H), 8,02-7,99 (м, 2H), 7,64-7,39 (м, 6H), 6,38 (д, J=17,2 Гц, 1H), 6,02 (дд, J=21,2, 8,9 Гц, 1H), 4,90-4,68 (м, 3H), 1,33 (д, J=22,4 Гц, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -158,0.

MS (ESI) m/z рассчит. для C₂₅H₂₀Cl₂FN₄O₅ [M+H]⁺ 546,4; обнаружено 546,3.

Стадия 2. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-бис-метиламино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (11).

Раствор соединения 10 (148 мг, 0,27 ммоль) в метиламине (33% в EtOH, 30 мл) нагревали при 130 °С в герметизированной пробирке в течение 4 суток, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0→50/50), а затем методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии (градиент H₂O/MeOH 100/0→0/100), с получением продукта 11 (33 мг, 0,10 ммоль, 37%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,00 (с, 1H), 6,12 (д, J=18,5 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=24,4, 9,5 Гц, 1H), 4,06-3,85 (м, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 1,20 (д, J=22,4 Гц, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CD₃OD) δ -163,2.

MS (ESI) m/z рассчит. для C₁₃H₂₀FN₆O₃ [M+H]⁺ 327,2; обнаружено 327,2.

Стадия 3. Получение изопропил-(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-бис-метиламино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината (12).

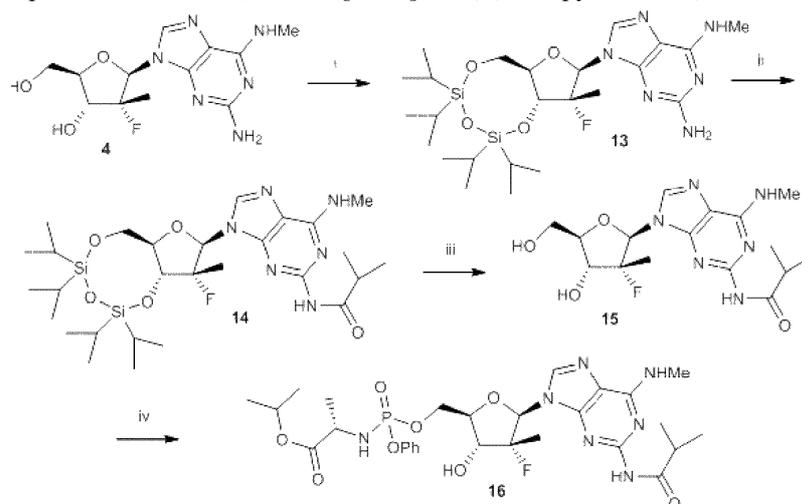
К раствору соединения 11 (55 мг, 0,17 ммоль) в безводном THF (2 мл) при 0 °С в течение 10 мин по каплям добавляли трет-бутилмагнийхлорид (1 М в THF, 304 мкл, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °С, а затем в течение 15 мин при комнатной температуре. Раствор охлаждали до 0 °С, и в течение 10 мин по каплям добавляли раствор изопропил-((R,S)-пентафторфеноксифосфорил)-L-аланината (115 мг, 0,25 ммоль), растворенного в безводном THF (1 мл). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 суток. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (трижды). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0→50/50) с получением продукта 12 (смесь диастереоизомеров, 13 мг, 0,02 ммоль, 13%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,78 (с, 1H), 7,35-7,12 (м, 5H), 6,13 (д, J=19,1 Гц, 0,53H), 6,10 (д, J=19,2 Гц, 0,47H), 4,99-4,78 (перекрывается с H₂O, м, 1H), 4,72-4,46 (м, 3H), 4,24-4,15 (м, 1H), 3,79-3,92 (м, 1H), 3,02 (ушир. с, 3H), 2,92 (с+с, 3H), 1,29-1,11 (м, 12H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CD₃OD) δ -162,0 (с), -162,3 (с).

^{31}P -ЯМР (121 МГц, CD_3OD) δ 3,97 (с), 3,89 (с).

MS (ESI) m/z расчит. для $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{FN}_7\text{O}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 596,6; обнаружено 596,2.



i) TIPDCl_2 , имидазол, DMF; ii) изобутирилхлорид, пиридин; iii) TBAF, THF; iv) изопропил-((*R,S*)-(пентафторфенокси)феноксифосфорил)-L-аланинат, tBuMgCl , THF, 0 °C.

Пример 5. Получение изопропил-(((*R,S*)-(2*R,3R,4R,5R*)-5-(2-изобутирамидо-6-метиламино-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината (16).

Стадия 1. Получение соединения 13.

К раствору соединения 4 (286 мг, 0,92 ммоль) и имидазола (370 мг, 5,43 ммоль) в безводном DMF (6 мл) при 0 °C добавляли 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан (300 мкл, 0,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т., разбавляли EtOAc (50 мл), и промывали суспензию насыщенным водн. раствором NH_4Cl и соевым раствором (по 40 мл каждого). Органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент PE/EtOAc 7/3→3/7) с получением продукта 13 (283 мг, 0,51 ммоль, 56%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z расчит. для $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{FN}_6\text{O}_4\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 555,8; обнаружено 555,2.

Стадия 2. Получение соединения 14.

К раствору соединения 13 (200 мг, 0,36 ммоль) в безводном пиридине (3 мл) при 0 °C добавляли изобутирилхлорид (38 мкл, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Реакционную смесь гасили добавлением воды (500 мкл). Смесь концентрировали и упаривали совместно с толуолом (3×10 мл). Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент PE/EtOAc 1/0→1/1) с получением продукта 14 (99 мг, 0,16 ммоль, 44%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z расчит. для $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{FN}_6\text{O}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 625,9; обнаружено 625,3.

Стадия 3. Получение (2*R,3R,4R,5R*)-5-(2-изобутирамидо-6-метиламино-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (15).

К раствору соединения 14 (90 мг, 0,14 ммоль) в безводном THF (2 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М в THF, 38 мкл, 0,38 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 10/0→9/1), а затем методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии (градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 100/0→0/100) с получением продукта 15 (42 мг, 0,11 ммоль, 77%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,31 (с, 1H), 6,29 (д, $J=17,9$ Гц, 1H), 4,70-4,60 (м, 1H), 4,07-3,98 (м, 2H), 3,89 (дд, $J=12,5, 3,4$ Гц, 1H), 3,10 (ушир. с, 3H), 2,87 (ушир. с, 1H), 1,23-1,16 (м, 9H).

^{19}F -ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -163,8.

MS (ESI) m/z расчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{FN}_6\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383,4; обнаружено 383,2.

Стадия 4. Получение изопропил-(((*R,S*)-(2*R,3R,4R,5R*)-5-(2-изобутирамидо-6-метиламино-9*H*-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината (16).

К раствору соединения 15 (27 мг, 0,07 ммоль) в безводном THF (1 мл) при 0 °C в течение 10 мин по каплям добавляли трет-бутилмагнийхлорид (1,0 М в THF, 130 мкл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °C, а затем дополнительно в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и в течение 10 мин по каплям добавляли раствор изопропил-((*R,S*)-(пентафторфенокси)феноксифосфорил)-L-аланината (50 мг, 0,11 ммоль), растворенного в безводном THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин, затем в течение 18 ч при комнатной температуре, а затем гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl (2 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали.

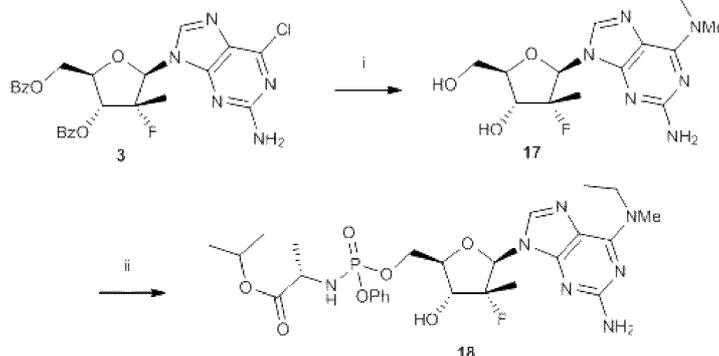
Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0→95/5), а затем методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии (градиент H₂O/MeOH 100/0→0/100) с получением продукта 16 (смесь 2 диастереоизомеров, 25 мг, 0,04 ммоль, 54%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,05 (с, 1H), 7,33-7,13 (м, 5H), 6,27 (д, J=18,6 Гц) и 6,21 (д, J=19,1 Гц, 1H), 5,10-4,95 (м, 1H), 4,93-4,78 (перекрывается с H₂O, м, 1H), 4,60-4,42 (м, 2H), 4,26-4,18 (м, 1H), 3,90-3,80 (м, 1H), 3,09 (ушир. с, 3H), 2,84-2,80 (м, 1H), 1,33-1,15 (м, 18H).

³¹P-ЯМР (121 МГц, CD₃OD) δ 3,69 (с).

³¹P-ЯМР (121 МГц, CD₃OD) δ 4,11 (с), 3,99 (с).

MS (ESI) m/z рассчит. для C₂₈H₄₀FN₇O₈P [M+H]⁺ 652,6; обнаружено 652,3.



i) N-Метилэтиламин, MeOH, 100 °C; ii) изопропил-((R,S)-(2,3,4,5R)-5-(2-амино-6-(N-метилэтиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланинат (tBuMgCl, THF, 0 °C).

Пример 6. Получение изопропил-(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(N-метилэтиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината (18).

Стадия 1. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(N-метилэтиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (17).

К раствору соединения 3 (150 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли N-метилэтиламин (245 мкл, 2,90 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100 °C в герметизированной пробирке в течение 15 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0→90/10) с получением продукта 31 (89 мг, 0,26 ммоль, 89%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,06 (с, 1H), 6,13 (д, J=18,0 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=24,9, 8,7 Гц, 1H), 4,11-4,01 (м, 4H), 3,98-3,83 (м, 1H), 3,34 (ушир. с, 3H), 1,24-1,11 (м, 6H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CD₃OD) δ -163,7.

MS (ESI) m/z рассчит. для C₁₄H₂₂FN₆O₃ [M+H]⁺ 341,2; обнаружено 341,2.

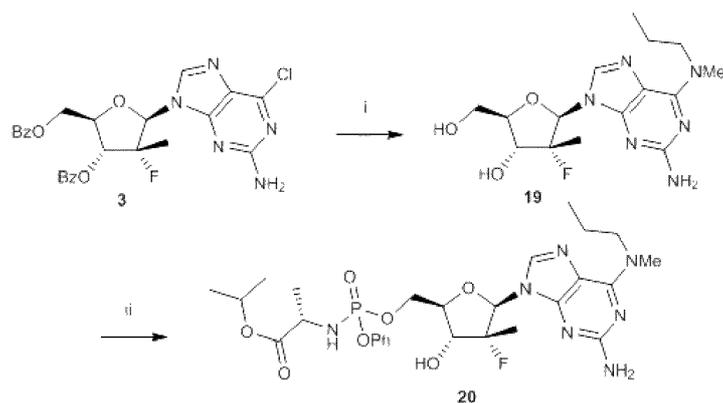
Стадия 2. Получение изопропил-(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(N-метилэтиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината (18).

К раствору соединения 17 (30 мг, 0,09 ммоль) в безводном THF (2 мл) при 0 °C в течение 10 мин по каплям добавляли трет-бутилмагнийхлорид (1,0 M в THF, 110 мкл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °C, а затем дополнительно в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, и в течение 10 мин по каплям добавляли раствор изопропил-((R,S)-(2,3,4,5R)-5-(2-амино-6-(N-метилэтиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланинат (48 мг, 0,11 ммоль), растворенный в безводном THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 и в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH₄Cl (4 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0→90/10) с получением продукта 18 (смесь 2 диастереоизомеров, 22 мг, 0,04 ммоль, 40%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,69 (м, 1H), 7,26-7,04 (м, 5H), 6,05 (д, J=18,6 Гц) и 6,03 (д, J=18,9 Гц, 1H), 4,86-4,79 (перекрывается с H₂O, м, 1H), 4,50-4,32 (м, 3H), 4,12-4,06 (м, 1H), 3,96-3,79 (м, 3H), 3,25 (ушир. с, 3H), 1,24-1,02 (м, 15H).

³¹P-ЯМР (121 МГц, CD₃OD) δ 4,07 (с), 4,00 (с).

MS (ESI) m/z рассчит. для C₂₆H₃₈FN₇O₇P [M+H]⁺ 609,3; обнаружено 609,2.



i) N Метилпропиламин, MeOH, 100 °С; ii) изопропил-((R,S)-(пентафторфенокси)-фенокси)фосфорил)-L-аланинат (tBuMgCl, THF, 0 °С).

Пример 7. Получение изопропил-(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(N-метилпропиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)фенокси)фосфорил)-L-аланината (20).

Стадия 1. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(N-метилпропиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (19).

К раствору соединения 3 (150 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли N-метилпропиламин (295 мкл, 2,90 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100 °С в герметизированной пробирке в течение 15 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0→90/10), а затем методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии (градиент H₂O/MeOH 100/0→0/100) с получением продукта 19 (80 мг, 0,23 ммоль, 78%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,04 (с, 1H), 6,13 (д, J=18,3, 1H), 4,40 (дд, J=24,2, 9,2 Гц, 1H), м, 4,06-3,84 (м, 5H), 1,68 (sept, J=7,5 Гц, 2H), 1,15 (д, J=22,2 Гц, 3H), 0,93 (т, J=7,5 Гц, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CD₃OD) δ -163,8.

MS (ESI) m/z расчит. для C₁₅H₂₄FN₆O₃ [M+H]⁺ 355,2; обнаружено 355,2.

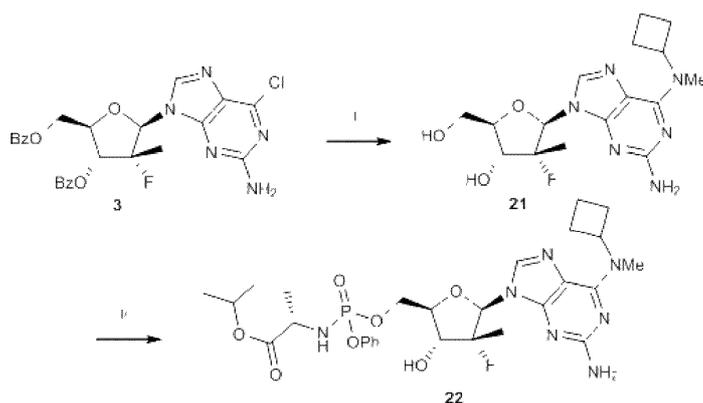
Стадия 2. Получение изопропил-(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(N-метилпропиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)фенокси)фосфорил)-L-аланината (20).

К раствору соединения 19 (30 мг, 0,09 ммоль) в безводном THF (2 мл) при 0 °С в течение 10 мин по каплям добавляли трет-бутилмагнийхлорид (1,0 М в THF, 110 мкл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °С, а затем дополнительно в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и в течение 10 мин по каплям добавляли раствор изопропил-((R,S)-(пентафторфенокси)фенокси)фосфорил)-L-аланината (46 мг, 0,11 ммоль), растворенного в безводном THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH₄Cl (4 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0→90/10) с получением продукта 20 (смесь 2 диастереоизомеров, 22 мг, 0,03 ммоль, 33%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,78, 7,77 (с+с, 1H), 7,37-7,13 (м, 5H), 6,15 (д, J=18,6 Гц) и 6,13 (д, J=18,9 Гц, 1H), 4,97-4,89 (перекрывается с H₂O, м, 1H), 4,63-4,30 (м, 3H), 4,22-4,14 (м, 1H), 4,02-3,84 (м, 2H), 1,74-1,63 (3H, м), 1,32-1,27 (м, 3H), 1,23-1,13 (м, 9H), 0,94 (т, J=7,4 Гц) и 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H).

³¹P-ЯМР (121 МГц, CD₃OD) δ 4,05 (с), 4,00 (с).

MS (ESI) m/z расчит. для C₂₇H₄₀FN₇O₇P [M+H]⁺ 623,3; обнаружено 623,2.



i) a) N-Метилциклобутиламина гидрохлорид, Et₃N, MeOH 100 °С, б) NH₄OH, MeOH 100 °С.
ii) изопропил-((R,S)-(пентафторфенокси)феноксифосфорил)-L-аланинат (tBuMgCl, THF, 0 °С

Пример 8. Получение изопропил-(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(N-метилциклобутиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината (22).

Стадия 1. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(N-метилциклобутиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (21).

К раствору соединения 3 (150 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли N-метилциклобутиламина гидрохлорид (105 мг, 0,90 ммоль) и триэтиламин (190 мкл, 1,00 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100 °С в герметизированной пробирке в течение 15 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 30% водный раствор NH₄OH (1 мл), реакционную смесь нагревали при 100 °С в герметизированной пробирке в течение 2 ч, охлаждали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0→90/10) с получением продукта 21 (90 мг, 0,25 ммоль, 86%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,09 (с, 1H), 6,14 (д, J=18,0 Гц, 1H), 5,80-5,70 (м, 1H), 4,44-4,33 (м, 1H), 4,06-4,02 (м, 2H), 3,88-3,84 (м, 1H), 3,34 (с, 3H), 2,38-2,19 (м, 4H), 1,79-1,71 (м, 2H), 1,17 (д, J=22,2 Гц, 3H).

¹⁹F-ЯМР (282 МГц, CD₃OD) δ -163,8.

MS (ESI) m/z расчит. для C₁₆H₂₄FN₆O₃ [M+H]⁺ 367,2; обнаружено 367,2.

Стадия 2. Получение изопропил-(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(N-метилциклобутиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината (22).

К раствору соединения 21 (50 мг, 0,14 ммоль) в безводном THF (2 мл) при 0 °С в течение 10 мин по каплям добавляли трет-бутилмагнийхлорид (1,0 М в THF, 210 мкл, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °С, а затем дополнительно в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и в течение 10 мин по каплям добавляли раствор изопропил-((R,S)-(пентафторфенокси)феноксифосфорил)-L-аланинат (74 мг, 0,16 ммоль), растворенного в безводном THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH₄Cl (4 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0→90/10), а затем методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии (градиент H₂O/MeOH 100/0→0/100) с получением продукта 22 (смесь 2 диастереоизомеров, 24 мг, 0,04 ммоль, 28%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,79 (с, 0,2H), 7,77 (с, 0,8H), 7,38-7,12 (м, 5H), 6,18 (д, J=17,6 Гц) и 6,16 (д, J=17,5 Гц, 1H), 4,95-4,81 (м, 2H), 4,62-4,43 (м, 3H), 4,25-4,18 (м, 1H), 3,96-3,83 (м, 1H), 3,38 (с) и 3,36 (с, 3H), 2,38-2,21 (м, 4H), 1,75-1,63 (м, 2H), 1,32-1,16 (м, 12H).

³¹P-ЯМР (121 МГц, CD₃OD) δ 4,04 (с), 3,97 (с).

MS (ESI) m/z расчит. для C₂₈H₄₀FN₇O₇P [M+H]⁺ 636,3; обнаружено 636,2.

Модификация 2-аминогруппы активных соединений.

Средний специалист в данной области техники может добавить заместитель 2-аминогруппы пуринового фрагмента способами, хорошо известными специалистам в данной области техники. Один неограничивающий способ представлен в настоящем документе, а другие могут быть легко адаптированы. ((2R,3R,4R,5R)-3-(бензоилокси)-5-бром-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат обрабатывают коммерчески доступным 2,6-дихлорпурином, основанием и смесью органических растворителей при повышенной температуре с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-2-(бензоилоксиметил)-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-3-илбензоата. Согласно одному варианту осуществления, основание представляет собой трет-бутоксид калия. Согласно другому варианту осуществления, смесь органических растворителей содержит трет-бутанол и ацетонитрил. Соединение, (2R,3R,4R,5R)-5-

(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-2-(бензоилоксиметил)-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-3-илбензоат, обрабатывают амином, основанием и органическим растворителем при температуре окружающей среды с получением 2-хлор-N⁶-замещенных пуринов. Согласно одному варианту осуществления амин представляет собой метиламин. Согласно одному варианту осуществления основание представляет собой триэтиламин. Согласно одному варианту осуществления, органический растворитель представляет собой этанол. Специалисту в данной области техники следует понимать, что после обработки амином и основанием бензоатные группы нуклеозида будут одновременно удалены с получением фуранозного фрагмента со снятой защитой. Затем 2-хлор-N⁶-замещенные пурины могут быть обработаны амином и органическим растворителем в герметизированной пробирке при повышенной температуре около 100°C с получением N²,N⁶-дизамещенных пуриновых нуклеозидов согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту осуществления, амин представляет собой метиламин. Согласно одному варианту осуществления, органический растворитель представляет собой этанол. N²,N⁶-дизамещенные пуриновые нуклеозиды согласно настоящему изобретению могут быть обработаны основанием, изопропил-((R,S)-(пентафторфенокси)феноксифосфорил)-L-аланинамом и органическим растворителем при пониженной температуре с получением соединений формул I-V. Согласно одному варианту осуществления, основание представляет собой трет-бутилмагнийхлорид. Согласно одному варианту осуществления, органический растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

Получение стереоспецифических энантиомеров по фосфору.

Определенные активные соединения, описанные в настоящем документе, характеризуются наличием хирального фосфорсодержащего фрагмента. Любое из активных соединений, описанных в настоящем документе, может быть предоставлено в виде выделенной энантиомерной по фосфору формы, например R- или S-энантиомера с чистотой по меньшей мере 80, 90, 95 или 98%, с использованием способов, известных специалистам в данной области техники. Например, существует целый ряд публикаций, в которых описано получение таких соединений с использованием без ограничения метода колоночной хроматографии, например, как описано ниже в примере 17 и патентах США № 8859756; 8642756 и 8333309, полученных Ross, et al.

Пример 9. Разделение стереоизомеров соединения 5.

Стереоизомеры соединения 5 разделяли на колонке PhenomineX Luna с использованием следующих условий:

Колонка: PhenomineX Luna 5 мкм C18 (2) 250×10 мм; кат. № OOG-4252-BO.

Концентрация образца: приблизительно 50 мг/мл в ацетонитриле.

Вводимый объем: 50 мкл.

Подвижная фаза А: вода с чистотой "для HPLC".

Подвижная фаза В: ацетонитрил с чистотой "для HPLC".

Скорость потока: 5 мл/мин.

УФ: 283 нм.

Градиент:

Время, мин	%В
0	2
40	50
41	50
41,1	2
45	2

Время прогона: 45 мин.

Температура колонки: 40°C.

Пример хроматограммы полупрепаративного прогона представлен на фиг. 1. Объединенные фракции оценивали с использованием аналитической колонки в следующих условиях:

Колонка: PhenomineX Luna 5 мкм C18 (2) 250×2 мм; кат. № OOG-4252-BO.

Вводимый объем: 10 мкл.

Подвижная фаза А: вода с чистотой "для HPLC".

Подвижная фаза В: ацетонитрил с чистотой "для HPLC".

Скорость потока: 0,2 мл/мин.

УФ: 283 нм.

Градиент:

Время, мин	%В
0	2
30	50
40	50
40,1	2
45	2

Время прогона: 45 мин.

Температура колонки: 40°C.

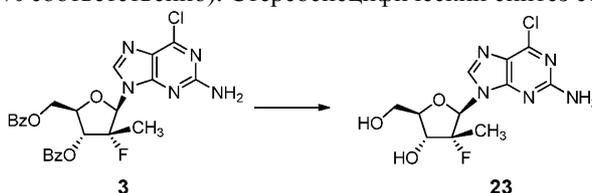
Объединенные фракции для каждого стереоизомера упаривали досуха с использованием роторного испарителя с температурой бани 30°C. Полученные твердые вещества растворяли в 1 мл ацетонитрила, переносили в пробирки для микроцентрифугирования объемом 1,7 мл и выпаривали растворитель на вакуумной центрифуге при температуре 30°C.

Данные для конечных образцов являются следующими:

1. Элюируемый первым пик: соединение 5 #1 (5-1) (21,7 мг - 97,8% э.и.).

2. Элюируемый вторым пик: соединение 5 #2 (5-2) (13,2 мг - 95,9% э.и.).

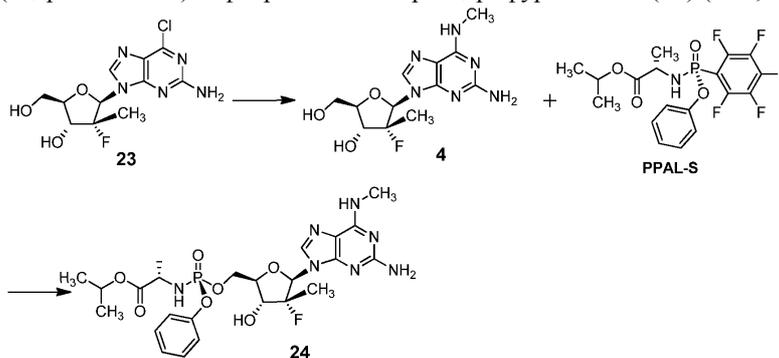
Окончательные массы для 1- и 2-го пиков хорошо соотносятся с их процентным содержанием в начальной смеси (62,2 и 37,8% соответственно). Стереоспецифический синтез соединений формул I-VII



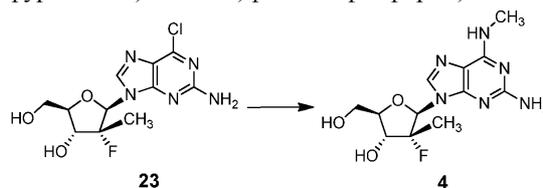
Пример 10. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (23).

Стадия 1. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (23).

Соединение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-(бензоилоксиметил)-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-3-илбензоат (3, 80 г, 140 ммоль) добавляли к раствору триметиламина в метаноле (7 М, 800 мл), и перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали, а затем очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 100/1) с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (23) (40 г, 90%).



Пример 11. Получение (((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината

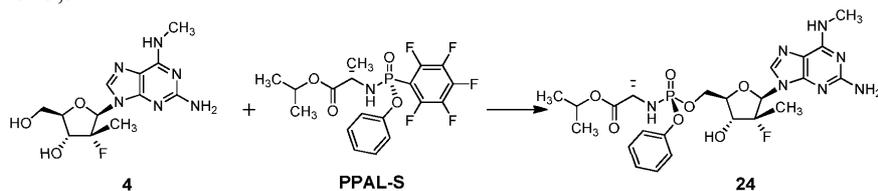


Стадия 1 Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (4).

К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (2,0 г, 1,0 экв) в диоксане (15 мл) добавляли вводный раствор MeNH₂ (5,0 экв.) После перемешивания в течение ночи при к.т. методом TLC обнаруживали расходование исходного вещества. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии

(DCM/MeOH = 40/1→30/1) с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ола в виде белого порошка (1,6 г, 81,6%).

$[M+H]^+ = 313,5$.

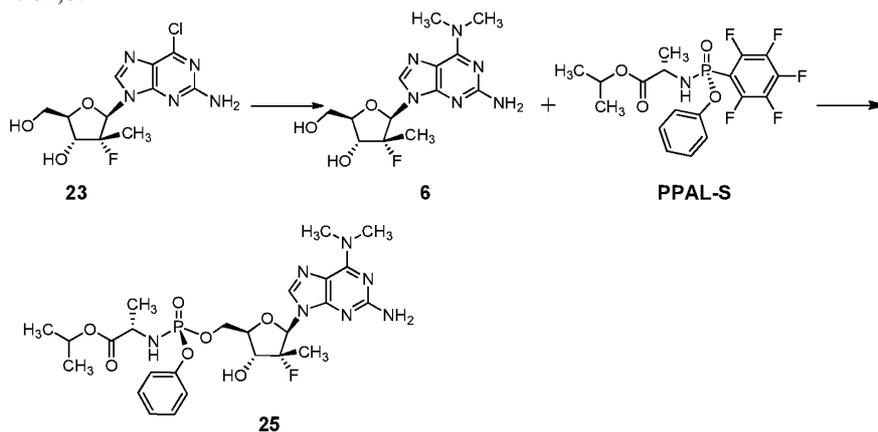


Стадия 2. Получение (((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината.

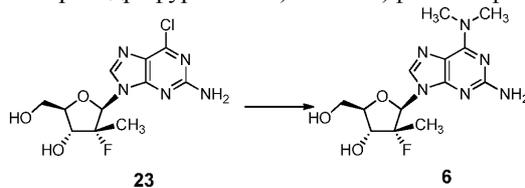
Соединение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ол (1,47 г, 1,0 экв.) и PPAL-S (2,35 г, 1,1 экв.) растворяли в безводном THF (29 мл). После охлаждения смеси до -10°C под слоем N_2 медленно добавляли трет-BuMgCl (5,8 мл, 1,7 M, 2,1 экв.). После перемешивания при к.т. в течение 45 мин смесь гасили добавлением насыщенного водн. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 50/1→20/1) с получением (((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината в виде белого порошка (1,1 г, 40,3%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 1H), 7,33-7,16 (м, 5H), 6,10 (д, $J=18,4$ Гц, 1H), 4,90-4,84 (м, 5H), 4,55-4,46 (м, 3H), 4,20-4,16 (м, 1H), 3,91-3,87 (м, 1H), 3,30 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 1,30-1,20 (м, 12H).

$[M+H]^+ = 582,8$.



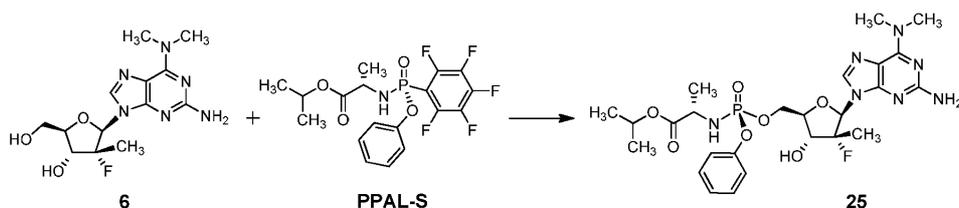
Пример 12. Получение изопропил-(((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината (25).



Стадия 1 Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ола.

К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (2,8 г, 8 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли водный раствор диметиламина (5 мл). После перемешивания при к.т. в течение 3 ч методом TLC обнаруживали расходование исходного вещества. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 60/1) с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (2,2 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,08 (с, 1H), 6,13 (д, $J=18,0$ Гц, 1H), 4,43 (дд, $J=9,2, 9,2$ Гц, 1H), 4,06 (д, $J=10,8$ Гц, 2H), 3,90 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 1,18(д, $J=22$ Гц, 3H).

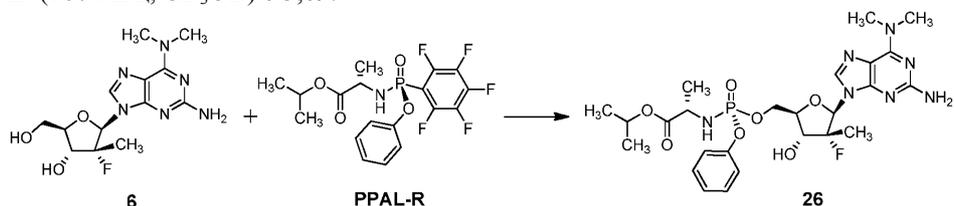


Стадия 2 Получение изопропил-(((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(диметиламино)-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината (25).

Соединение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(диметиламино)-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ол (8 г, 1,0 экв) и PPAL-S (11,1 г, 1 экв) растворяли в безводном THF (100 мл). Смесь охлаждали до $-5-0^{\circ}\text{C}$ и в атмосфере N_2 медленно добавляли трет-БуMgCl (30,5 мл, 1,7 М, 2,1 экв). После перемешивания при кт в течение 2 ч, смесь гасили добавлением насыщенного водн раствора NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×70 мл). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 50/1) с получением изопропил-(((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(диметиламино)-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-феноксифосфорил)-L-аланината в виде белого порошка (9,5 г, 65%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 1H), 7,35-7,19 (м, 5H), 6,15 (д, $J=18,8$ Гц, 1H), 4,90 (м, 1H), 4,54-4,49 (м, 3H), 4,22-4,19 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,43 (с, 3H), 1,32 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,24-1,17 (м, 9H).

^{31}P -ЯМР (160 МГц, CD_3OD) δ 3,89.

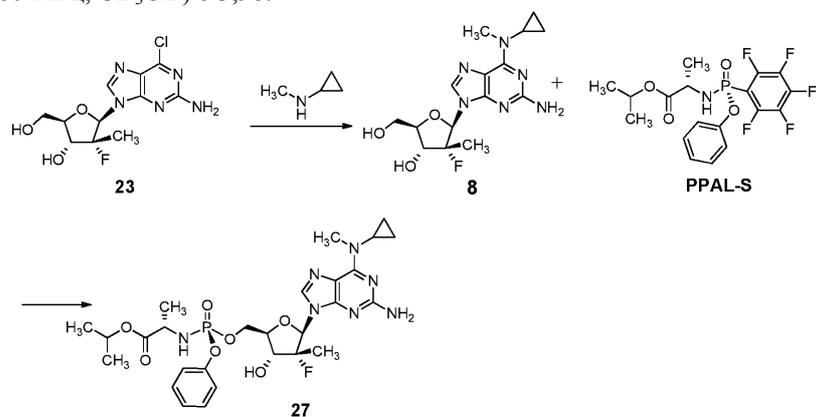


Пример 13. Получение изопропил-(((R)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(диметиламино)-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината (26).

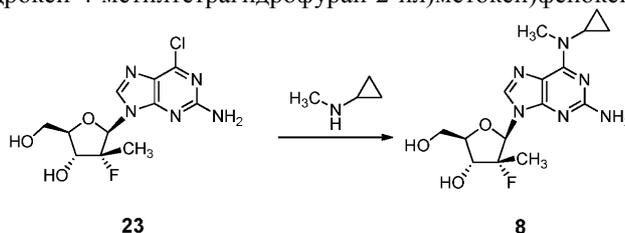
Соединение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(диметиламино)-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ол (3 г, 1,0 экв.) и PPAL-R (4,17 г, 1 экв.) растворяли в безводном THF (60 мл). Смесь охлаждали до $-5-0^{\circ}\text{C}$ и в атмосфере N_2 медленно добавляли трет-БуMgCl (11,4 мл, 1,7 М, 2,1 экв.). После перемешивания при к.т. в течение 16 ч смесь гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 50/1) с получением изопропил-(((R)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(диметиламино)-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)-феноксифосфорил)-L-аланинат в виде белого порошка (2,2 г, 41%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,8 (с, 1H), 7,35-7,29 (м, 5H), 6,18 (д, $J=18,8$ Гц, 1H), 4,92 (м, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,51-4,23 (м, 3H), 3,90 (м, 1H), 3,44 (с, 6H), 1,29 (д, $J=6$ Гц, 3H), 1,22-1,16 (м, 10H).

^{31}P -ЯМР (160 МГц, CD_3OD) δ 3,98.



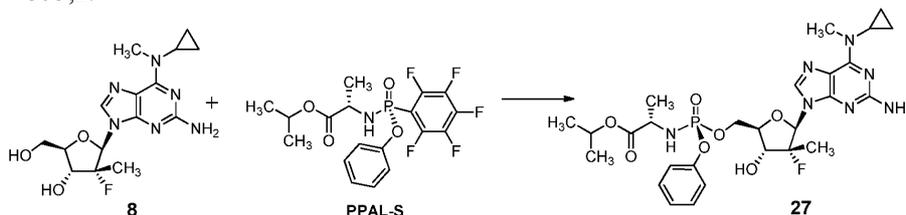
Пример 14. Получение изопропил-(((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метилциклопропанамино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината



Стадия 1. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метилциклопропанамино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ол (8).

К водному раствору N-метилциклопропанамина гидрохлорида (100 мл) добавляли K_2CO_3 (53 г, 500 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 10 мин добавляли раствор (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-хлор-9H-пурин-9-ил)-2-(гидроксиметил)-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (35 г, 109 ммоль) в диоксане (300 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч и методом HPLC обнаруживали завершение реакции. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 60/1) с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метилциклопропанамино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (30 г, 82%).

1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,16 (с, 1H), 6,17 (д, $J=18,0$ Гц, 1H), 4,41 (дд, $J=9,2, 9,2$ Гц, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,90 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,16 (м, 1H), 1,18 (д, $J=22,4$ Гц, 3H), 0,94 (м, 2H), 0,74 (м, 2H).
 $[M+H]^+ = 353,2$.

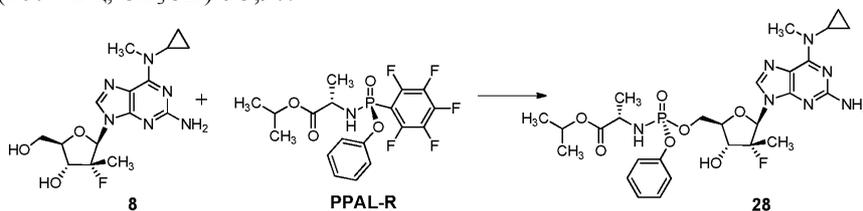


Стадия 2. Получение изопропил-(((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метилциклопропанамино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината.

Соединение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метилциклопропанамино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ол (8 г, 1,0 экв.) и PPAL-S (10,3 г, 1 экв.) растворяли в безводном THF (100 мл). После охлаждения смеси до $-5-0^\circ C$ в атмосфере N_2 медленно добавляли трет-БуMgCl (28 мл, 1,7 М, 2,1 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×70 мл). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 100/1 \rightarrow 50/1) с получением изопропил-(((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метилциклопропанамино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината в виде белого порошка (9,5 г, 65%).

1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,86 (с, 1H), 7,35-7,19 (м, 5H), 6,17 (д, $J=19,2$ Гц, 1H), 4,91 (м, 1H), 4,52 (м, 3H), 4,21 (м, 1H), 3,93 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,16 (м, 1H), 2,0 (с, 1H), 1,26-1,16 (м, 12H), 0,93 (м, 2H), 0,73 (м, 2H).

^{31}P -ЯМР (160 МГц, CD_3OD) δ 3,90.



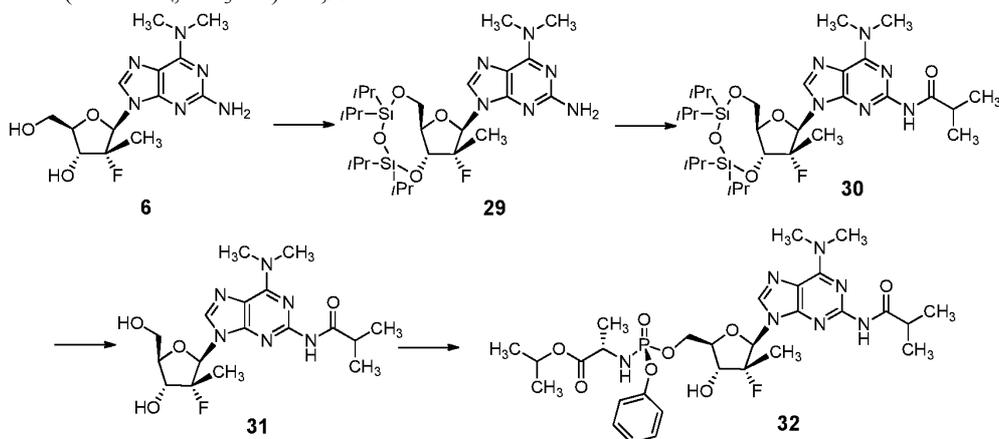
Пример 15. Получение изопропил-(((R)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метилциклопропанамино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината.

Соединение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метилциклопропанамино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ол (3 г, 1,0 экв.) и PPAL-R (2,8 г, 1 экв.) растворяли в безводном THF (60 мл). После охлаждения смеси до $-5-0^\circ C$ в атмосфере N_2 медленно добавляли трет-БуMgCl (7,6 мл, 1,7 М, 2,1 экв.). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 100/1 \rightarrow 50/1) с получением

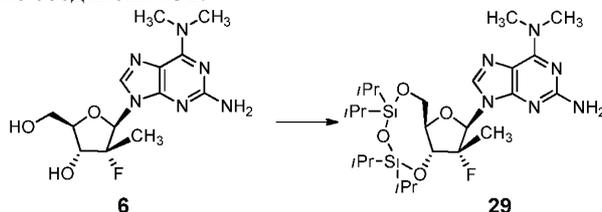
продукта в виде белого порошка (3 г, 55%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,81 (с, 1H), 7,30-7,25 (м, 5H), 6,16 (д, $J=24,8$ Гц, 1H), 4,84 (м, 1H), 4,84-4,50 (м, 3H), 4,22-4,19 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,14 (м, 1H), 2,0 (с, 1H), 1,28-1,13 (м, 12H), 0,92 (м, 2H), 0,90 (м, 2H).

^{31}P -ЯМР (160 МГц, CD_3OD) δ 3,99.

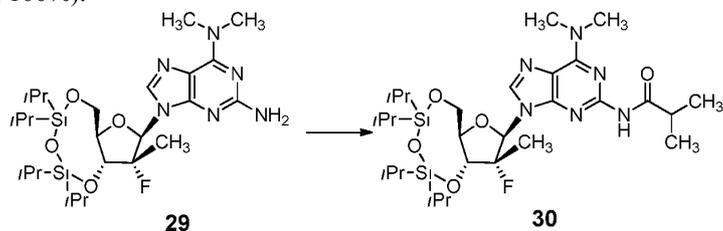


Пример 16. Получение соединения 32.



Стадия 1. Получение соединения 29.

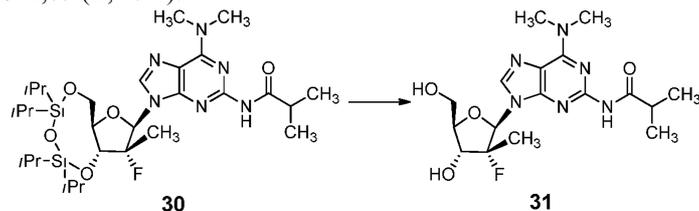
К раствору 6 (3,0 г, 1,0 экв.) в пиридине (30 мл) при 0°C добавляли TIPDSCl_2 (4,35 г, 1,5 экв.). После перемешивания при к.т. в течение 4 ч методом TLC обнаруживали расходование исходного вещества. Смесь разбавляли EtOAc , промывали 1 М водн. раствором HCl , насыщенным водным раствором NaHCO_3 , соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 29 в виде желтого масла (6,3 г, 100%).



Стадия 2. Получение соединения 30.

К смеси соединения 29 (800 мг, 1,0 экв.), DMAP (16 мг, 0,1 экв.), пиридина (1,6 мл) и DCM (10 мл) при 0°C добавляли изобутирилхлорид (209 мг, 1,5 экв.). После перемешивания при к.т. в течение 2 ч методом TLC обнаруживали расходование исходного вещества. Смесь гасили добавлением воды, промывали 1 М водн. раствором HCl , насыщенным водным раствором NaHCO_3 , соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии с получением продукта 30 в виде белого масла (563 мг, 62,3%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,98 (с, 1H), 787 (с, 1H), 6,20 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 4,32-4,07 (м, 4H), 3,50 (с, 6H), 2,3 (м, 1H), 1,29-1,05 (м, 45H).

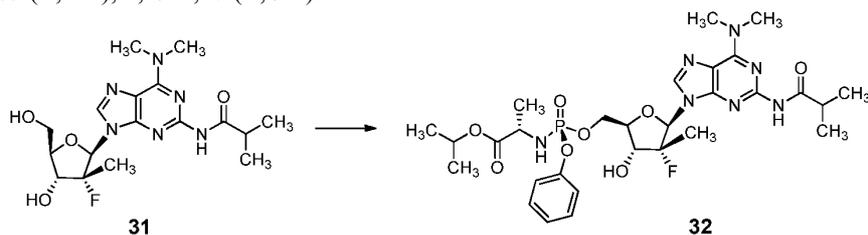


Стадия 3. Получение соединения 31.

К смеси соединения 30 (560 мг, 1,0 экв.) в THF (10 мл) при к.т. добавляли $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (706 мг, 5 экв.) и Et_3N (890 мг, 10 экв.). После перемешивания при к.т. в течение 1,5 ч, методом TLC обнаруживали расходование исходного вещества. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии

с получением соединения 31 в виде белого порошка (288 мг, 83%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,72 (с, 1H), 5,96 (д, $J=44,0$ Гц, 1H), 5,22 (м, 1H), 4,13-3,99 (м, 4H), 3,42 (с, 6H), 2,83-2,63 (м, 2H), 1,29-1,17 (м, 9H).

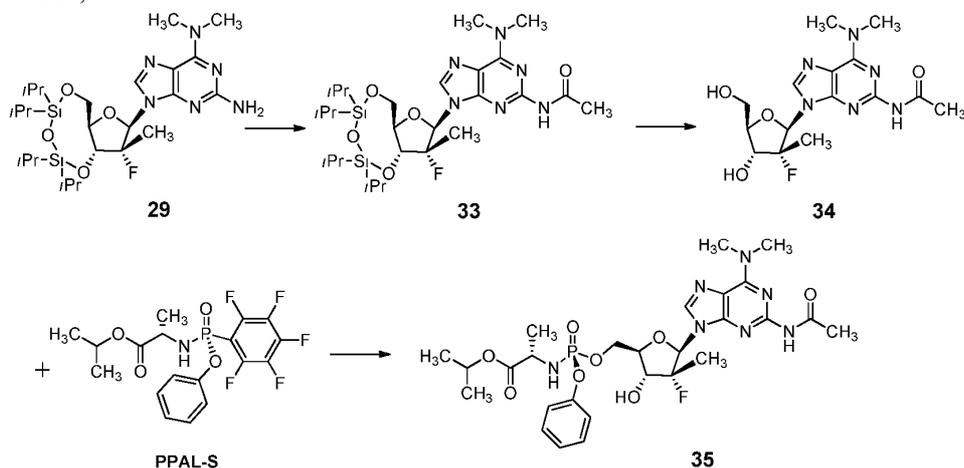


Стадия 4. Получение соединения 32.

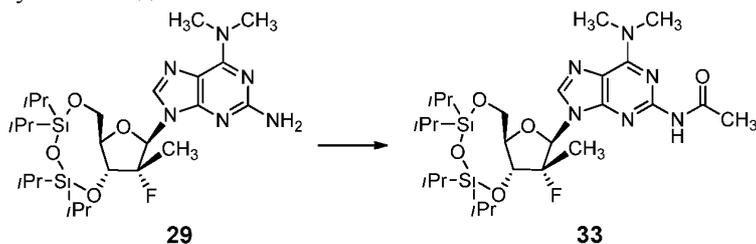
Соединение 31 (280 мг, 1,0 экв.) и PPAL-S (320 мг, 1 экв.) растворяли в безводном THF (10 мл). После охлаждения смеси до -5°C в атмосфере N_2 медленно добавляли трет-BuMgCl (0,87 мл, 1,7 М, 2,1 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl , и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии с получением продукта в виде белого порошка (260 мг, 50%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,98 (с, 1H), 7,25 (м, 5H), 6,23 (д, $J=18,8$ Гц, 1H), 4,52 (м, 3H), 4,38 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,48 (с, 6H), 2,81 (м, 1H), 1,32 (м, 18H).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 666,9$.



Пример 17. Получение соединения 35.

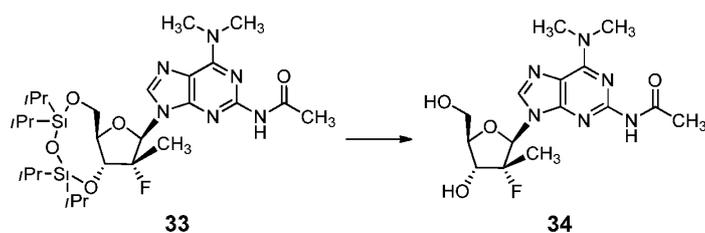


Стадия 1. Получение соединения 33.

К смеси соединения 29 (2,0 г, 1,0 экв.), DMAP (0,04 г, 0,1 экв.), пиридина (4 мл) и DCM (20 мл) при 0°C добавляли AcCl (0,414 г, 1,5 экв.). После перемешивания при к.т. в течение 2 ч методом TLC обнаруживали расходование исходного вещества. Смесь гасили добавлением воды, промывали 1 М водн. раствором HCl , насыщенным водным раствором NaHCO_3 , а затем соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии с получением продукта 33 в виде белого масла (1,73 г, 80,8%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,99 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,20 (д, $J=20,0$ Гц, 1H), 4,33-4,11 (м, 4H), 3,50 (с, 6H), 2,63 (с, 3H), 2,3 (м, 1H), 1,26-1,05 (м, 29H).

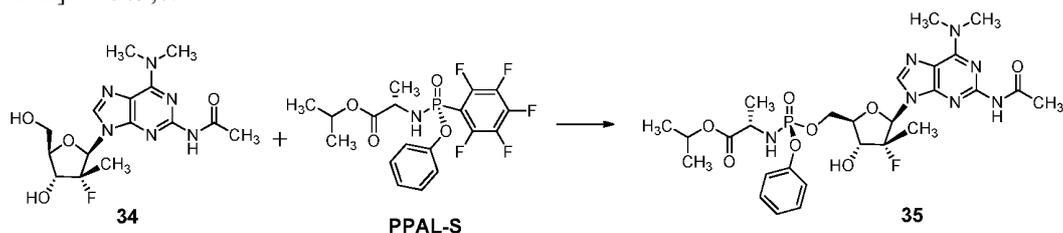
$[\text{M}+\text{H}]^+ = 611,9$.



Стадия 2. Получение соединения 34.

К смеси соединения 33 (1,58 г, 1,0 экв.) в THF (20 мл) при к.т. добавляли Et₃N·3HF (2,1 г, 5 экв.) и Et₃N (2,6 г, 10 экв.). После перемешивания при к.т. в течение 1,5 ч методом TLC обнаруживали расходование исходного вещества. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии с получением соединения 34 в виде белого порошка (782 мг, 82%).

[M+H]⁺ = 369,6.



Стадия 3. Получение соединения 35.

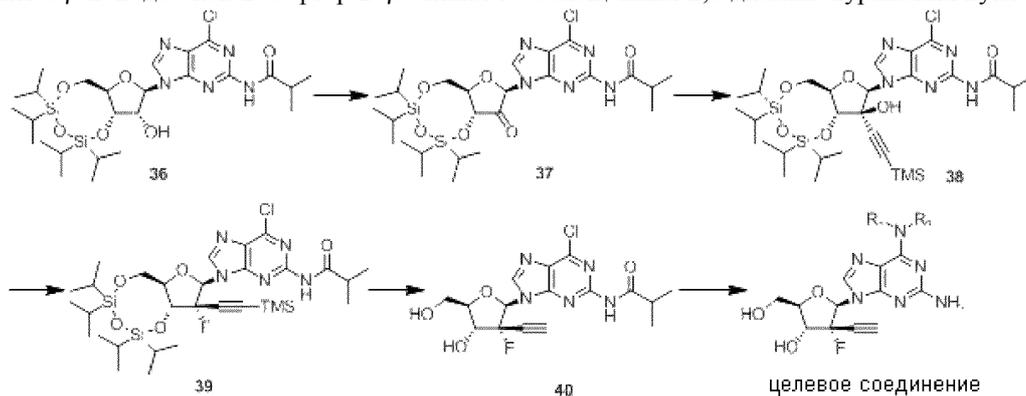
Соединение 34 (136 мг, 1,0 экв.) и PPAL-S (184 мг, 1,1 экв.) растворяли в безводном THF (3 мл). После охлаждения смеси до -5°C в атмосфере N₂ медленно добавляли трет-БуMgCl (0,5 мл, 1,7 М, 2,1 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 50/1→20/1) с получением фосфорамидата 35 в виде белого порошка (150 мг, 63,8%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,81 (с, 1H), 7,35-7,16 (м, 5H), 6,10 (д, J=18,4 Гц, 1H), 4,87 (м, 1H), 4,52-4,46 (м, 3H), 4,21 (м, 1H), 3,91-3,87 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 1,30-1,13 (м, 12H).

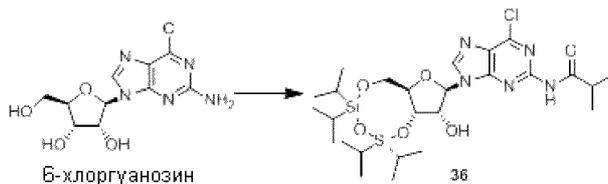
³¹P-ЯМР (160 МГц, CD₃OD) δ 3,84.

¹⁹F-ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -162,79.

Синтез β-D-2'-дезоксидеокси-2'-α-фтор-2'-β-этинил-N⁶-замещенных-2,6-диаминопуриновых нуклеотидов



Пример 18. Общий путь получения β-D-2'-дезоксидеокси-2'-α-фтор-2'-β-этинил-N⁶-замещенных-2,6-диаминопуриновых нуклеотидов



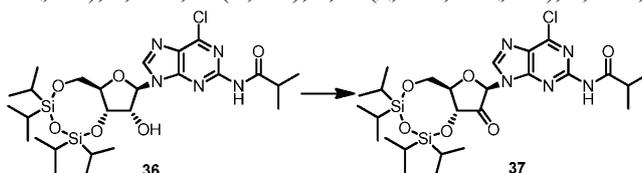
Стадия 1. Получение соединения 36.

К раствору 6-хлоргуанозина (100 г, 332 ммоль) в пиридине (400 мл) при -5-5°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли TPDSCl₂ (110 мл, 1,05 экв.). После перемешивания при указанной температуре в течение 2 ч методом TLC обнаруживали расходование исходного вещества. Добавляли DCM (600 мл), а затем при 0-5°C по каплям добавляли TMSCl (85 мл, 2 экв.). После перемешивания при указанной температуре в течение 2 ч методом TLC обнаруживали расходование промежуточного продукта.

При 0-5°C по каплям добавляли изобутирилхлорид. После перемешивания при указанной температуре в течение 2 ч, методом TLC обнаруживали расходование промежуточного продукта. Добавляли воду, и экстрагировали содержимое DCM. Органическую фазу затем промывали 0,5н. HCl для удаления пиридина.

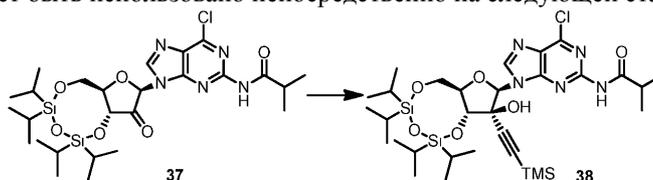
После корректировки содержимого до pH 5-6, при 0-5°C добавляли рTSA H₂O (9,2 г, 484,5 ммоль). После перемешивания при указанной температуре в течение 1 ч методом TLC обнаруживали расходование промежуточного продукта. Затем добавляли воду и промывали органическую фазу водой, насыщенным водным NaHCO₃ и соевым раствором. После сушки над Na₂SO₄ растворитель удаляли в условиях вакуума. Затем остаток очищали методом колоночной хроматографии (PE/EA = 100→10/1) с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (82 г, 40%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,88 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 5,91 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,53 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,72 - 4,58 (м, 2H), 4,16 (дд, J=12,4, 4,8 Гц, 1H), 4,00 (ддд, J=7,7, 4,8, 2,6 Гц, 1H), 3,93 (дд, J=12,4, 2,7 Гц, 1H), 2,78 (h, J=6,9 Гц, 1H), 1,26-1,12 (м, 3H), 1,10 (д, J=6,7 Гц, 6H), 1,09-0,88 (м, 24H).



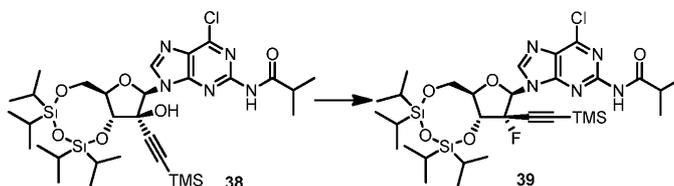
Стадия 2. Получение соединения 37.

К раствору соединения 36 (10,0 г, 16,3 ммоль) в DCM (100 мл) при к.т. добавляли перйодинан Десс-Мартина и перемешивали реакционную смесь в течение 12 ч. Методом TLC обнаруживали расходование исходного вещества. Реакционную смесь затем разбавляли DCM (200 мл) и промывали насыщенным водным Na₂S₂O₃ и соевым раствором. Органическую фазу затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного соединения 37 в виде светло-желтого твердого вещества (12 г). Неочищенное соединение 53 может быть использовано непосредственно на следующей стадии без очистки.



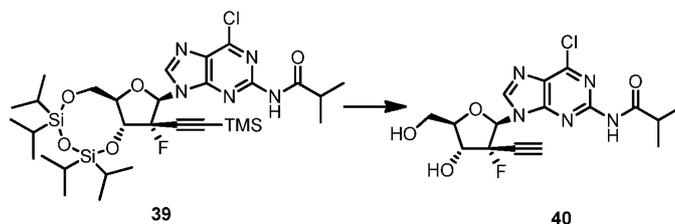
Стадия 3. Получение соединения 38.

К раствору этинилтриметилсилана (18,6 мл, 142,7 ммоль) в THF (240 мл) при (-15-20)°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли n-BuLi (46 мл, 2,5 M, 115,0 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь охлаждали до -70°C и при указанной температуре добавляли соединение 37 (неочищ., 16,3 ммоль) в THF (60 мл). Содержимое затем нагревали до 0°C. Методом TLC обнаруживали расходование исходного вещества. Добавляли насыщенный водный NH₄Cl, и трижды экстрагировали реакционную смесь EA (100 мл). Органическую фазу объединяли, затем промывали соевым раствором, а затем сушили над Na₂SO₄. После концентрирования в условиях вакуума, остаток очищали методом колоночной хроматографии (PE/EA = 100→10/1) с получением светло-желтого твердого вещества (6,0 г, 52%).



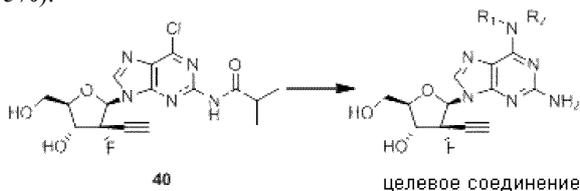
Стадия 4. Получение соединения 39.

К раствору соединения 38 (6,0 г, 8,4 ммоль) в DCM (240 мл) в атмосфере N₂ добавляли пиридин (4,2 мл, 52,9 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -70°C и добавляли DAST (12 мл, 90,4 ммоль). Содержимое затем нагревали до -30°C. Методом TLC обнаруживали расходование исходного вещества. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный NaHCO₃, а затем экстрагировали DCM (200 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования в условиях вакуума, остаток очищали методом колоночной хроматографии (PE/EA = 100→10/1) с получением светло-желтого твердого вещества (3,8 г, 63%).



Стадия 5. Получение соединения 40.

К раствору соединения 39 (3,8 г, 5,3 ммоль) в THF (120 мл) при к.т. добавляли АсОН (1,3 г, 22 ммоль) и TBAF (4,2 г, 15,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Методом TLC обнаруживали расходование исходного вещества. После концентрирования в условиях вакуума остаток очищали методом колоночной хроматографии (ЕА) с получением продукта в виде белого твердого вещества (2,0 г, 95%).



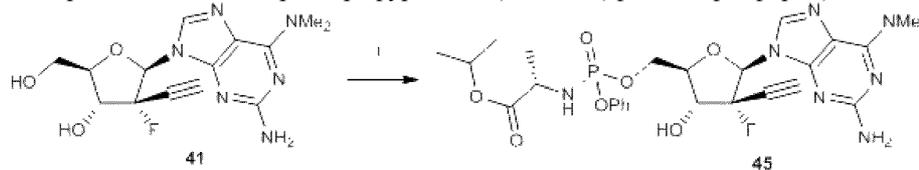
Общая методика замещения амином и снятия защиты с аминогруппы.

К раствору соединения 40 (350 мг, 0,88 ммоль) в диоксане (20 мл) при к.т. добавляли метанольный или водный раствор соответствующего амина (свободное основание или гидрохлорид плюс DIEA). Содержимое перемешивали при к.т. в течение 1-12 ч. Методом TLC обнаруживали расходование исходного вещества. После концентрирования в условиях вакуума остаток использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. Упомянутый выше остаток растворяли в метаноле (10 мл). Добавляли водный NaOH (2,5н., 10 мл). После перемешивания в течение ночи при к.т. методом TLC обнаруживали расходование исходного вещества. Значение pH содержимого корректировали до 7-8 добавлением 1н. HCl. Раствор концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 100→20/1) с получением продукта в виде не совсем белого твердого вещества (выход: 40-80% в два этапа). В табл. 1 представлены структуры соединений 57-63 и соответствующие масс-спектры и спектры ¹H-ЯМР для соответствующих соединений.

Таблица 1

Соединение №	Структура	¹ H-ЯМР / MS
41		¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,05 (с, 1H), 6,27 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 21,7, 9,1 Гц, 1H), 4,06 (дд, J = 11,0, 2,4 Гц, 2H), 3,87 (дд, J = 13,1, 3,2 Гц, 1H), 3,42 (с, 6H), 3,37 (с, 2H), 3,18 (д, J = 5,4 Гц, 1H). [M+H] ⁺ = 336,9
42		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,94 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,20 – 6,09 (м, 2H), 5,98 (с, 2H), 5,33 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 4,57 (дт, J = 22,1, 8,0 Гц, 1H), 4,12 (q, J = 5,3 Гц, 1H), 3,91 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 3,70 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 3,36 (с, 1H), 3,18 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 2,89 (д, J = 7,0 Гц, 3H). [M+H] ⁺ = 323,0
43		¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,11 (с, 1H), 6,29 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 21,7, 9,0 Гц, 1H), 4,10 – 4,01 (м, 2H), 3,87 (дд, J = 13,1, 3,1 Гц, 1H), 3,37 (с, 1H), 3,24 – 3,11 (м, 2H), 1,00 – 0,87 (м, 2H), 0,74 (тд, J = 4,6, 2,8 Гц, 2H). [M+H] ⁺ = 363,0
44		¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,07 (с, 1H), 6,26 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 21,8, 9,3 Гц, 1H), 4,11 – 4,01 (м, 2H), 3,89 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 3,89 – 3,75 (м, 1H), 3,37 (с, 2H), 3,21 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 2,97 – 2,86 (м, 1H), 1,00 – 0,77 (м, 2H), 0,67 – 0,46 (м, 2H). [M+H] ⁺ = 348,8

Пример 19. Получение изопропил-(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-диметиламино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината



г) изопропил-(R,S)-(пентафторфеноксифосфорил)-L-аланинат, $t\text{BuMgCl}$, THF, 0 °C

Стадия 1. Получение изопропил-(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-диметиламино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината.

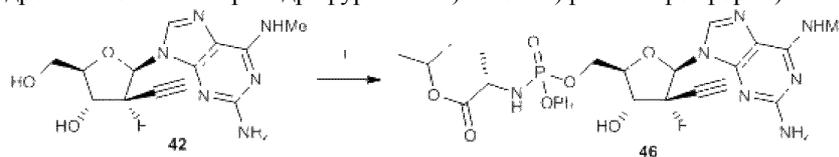
К раствору соединения 41 (30 мг, 0,09 ммоль) в безводном THF (2 мл) при 0 °C в течение 10 мин по каплям добавляли трет-бутилмагнийхлорид (1,0 М в THF, 125 мкл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °C, а затем дополнительно в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и в течение 10 мин по каплям добавляли раствор изопропил-((R,S)-(пентафторфеноксифосфорил)-L-аланината (49 мг, 0,11 ммоль), растворенного в безводном THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин и в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl (4 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0→90/10) с получением продукта (смесь двух диастереоизомеров, 12 мг, 0,02 ммоль, 24%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,79 (с, 0,45H), 7,77 (с, 0,55H), 7,36-7,14 (м, 5H), 6,28 (д, $J=17,4$ Гц) и 6,26 (д, $J=17,5$ Гц, 1H), 5,00-4,44 (м, 5H), 4,23-4,16 (м, 1H), 3,69-3,81 (м, 1H), 3,42 (ушир. с, 3H), 3,40 (ушир. с, 3H), 1,32-1,26 (м, 3H), 1,20-1,15 (м, 6H).

^{31}P -ЯМР (121 МГц, CD_3OD) δ 4,04 (с), 3,98 (с).

MS (ESI) m/z рассчит. для $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{FN}_7\text{O}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 606,2; обнаружено 606,2.

Пример 20. Получение изопропил-(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-метиламино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината



г) изопропил-(R,S)-(пентафторфеноксифосфорил)-L-аланинат, $t\text{BuMgCl}$, THF, 0 °C

Стадия 1. Получение изопропил-(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-метиламино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината.

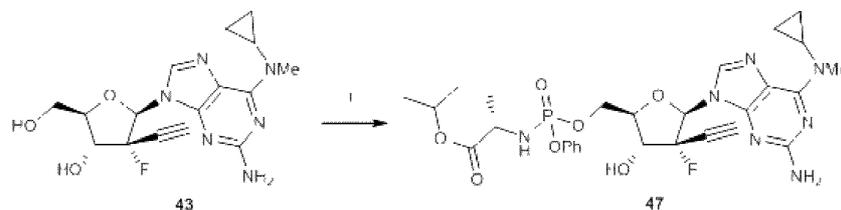
К раствору соединения 42 (30 мг, 0,09 ммоль) в безводном THF (2 мл) при 0 °C в течение 10 мин по каплям добавляли трет-бутилмагнийхлорид (1,0 М в THF, 125 мкл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °C, а затем дополнительно в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и в течение 10 мин по каплям добавляли раствор изопропил-((R,S)-(пентафторфеноксифосфорил)-L-аланината (49 мг, 0,11 ммоль), растворенного в безводном THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин и в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl (4 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0→90/10) с получением продукта (смесь 2 диастереоизомеров, 9 мг, 0,02 ммоль, 18%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,81, 7,79 (0,9с+0,1с, 1H), 7,36-7,14 (м, 5H), 6,26 (д, $J=17,4$ Гц, 0,1 H) и 6,24 (д, $J=17,4$ Гц, 0,9 H), 4,93-4,89 (перекрывается с H_2O , м, 1H), 4,80-4,78 (м, 1H), 4,53-4,49 (м, 2H), 4,21-4,18 (м, 1H), 3,95-3,84 (м, 1H), 3,23-3,20 (м, 1H), 3,04 (ушир. с, 1H), 1,31-1,14 (м, 9H).

^{31}P -ЯМР (121 МГц, CD_3OD) δ 4,06 (с), 3,97 (с).

MS (ESI) m/z рассчит. для $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_7\text{O}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 592,2; обнаружено 592,2.

Пример 21. Получение изопропил-(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(N-метилциклопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината



и) изопропил-(R,S)-(пентафторфеноксифосфорил)-L-аланинат, $t\text{BuMgCl}$, THF 0 °C

Стадия 1. Получение изопропил-(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(N-метилциклопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-этинилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)феноксифосфорил)-L-аланината.

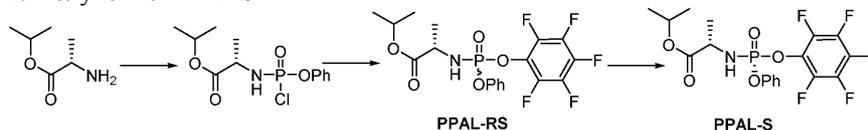
К раствору соединения 43 (40 мг, 0,11 ммоль) в безводном THF (2 мл) при 0°C в течение 10 мин по каплям добавляли трет-бутилмагнийхлорид (1,0 М в THF, 160 мкл, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C, а затем дополнительно в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и в течение 10 мин по каплям добавляли раствор изопропил-((R,S)-(пентафторфеноксифосфорил)-L-аланината (55 мг, 0,12 ммоль), растворенного в безводном THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl (4 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100/0→90/10) с получением продукта (смесь 2 диастереоизомеров, 18 мг, 0,03 ммоль, 26%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,84, 7,82 (с+с, 1H), 7,35-7,14 (м, 5H), 6,30 (д, $J=17,4$ Гц) и 6,26 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 4,99-4,89 (перекрывается с H_2O , м, 1H), 4,82-4,69 (м, 1H), 4,59-4,46 (м, 2H), 4,21 (м, 1H), 3,96-3,82 (м, 1H), 3,24-3,22 (м, 1H), 3,17-3,11 (м, 1H) 1,31-1,26 (м, 3H), 1,20-1,15 (м, 6H), 0,93-0,89 (м, 2H), 0,75-0,68 (м, 2H).

^{31}P -ЯМР (121 МГц, CD_3OD) δ 4,06 (с), 3,98 (с).

MS (ESI) m/z расчит. для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{FN}_7\text{O}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 632,2; обнаружено 632,2.

Пример 22. Получение PPAL-S



Стадия 1. Получение рацемического PPAL.

К перемешанному раствору фенилдихлорфосфата (250 г) в EtOAc (800 мл) при -10°C добавляли изопропил-L-аланинат (200 г) в триэтиламин (120 г). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 1 ч. При -5°C добавляли соединение 2,3,4,5,6-пентафторфенол (220 г) в триэтиламин (120 г) и EtOAc (400 мл) и перемешивали при указанной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали при указанной температуре в течение 2 ч. Раствор фильтровали и промывали EtOAc (2×200 мл) и упаривали объединенные органические фазы в условиях вакуума с получением твердого PPAL-RS (рацемат).

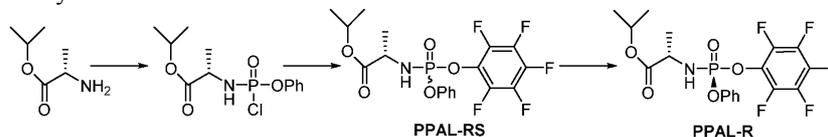
Стадия 2. Получение PPAL-RS.

К перемешанному раствору PPAL-RS в EtOAc (200 мл) и *n*-гептане (1,4 л) добавляли 2,3,4,5,6-пентафторфенол (10,1 г) в триэтиламин (6 г) и продолжали перемешивание приблизительно в течение 4-8 ч. После того как R-изомера в твердом веществе становилось менее 0,5%, твердое вещество фильтровали. Твердое вещество растворяли в EtOAc (4 л), промывали водой (2×100 мл), солевым раствором (1 л), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали, растворитель удаляли в условиях вакуума с получением PPAL-S (350 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,42-7,40 (м, 2H), 7,24-7,22 (м, 3H), 6,87 (дд, $J=14,1$, 9,9 Гц, 1H), 4,90-4,84 (м, 1H), 3,94-3,88 (м, 1H), 1,27 (дд, $J=7,1$, 1,1 Гц, 3H), 1,15 (дд, $J=6,2$, 1,2 Гц, 6H) м.д.

^{13}C -ЯМР (160 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,37 м.д.

Пример 23. Получение PPAL-R



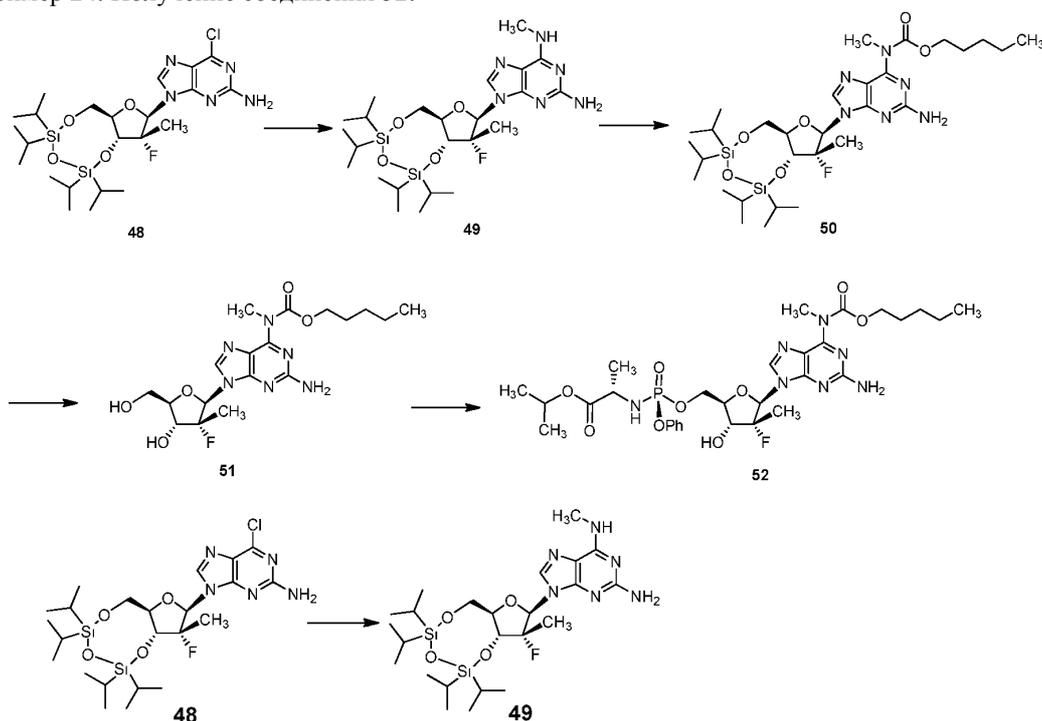
В трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли фенилдихлорфосфат (189,6 г, 0,90 моль) и безводный EtOAc (750 мл). Раствор охлаждали до -10°C в атмосфере азота.

К полученному выше раствору добавляли изопропил L-аланинат (118 г, 0,90 ммоль) и триэтиламин (100 г, 1,1 экв.), предварительно охлажденную (ниже 10°C) смесь 2,3,4,5,6-пентафторфенола (165 г, 1 экв.) и триэтиламина (90,5 г, 1 экв.) в EtOAc (300 мл) добавляли при -5°C к смеси через капельную воронку и перемешивали полученную смесь при 20-25°C в течение 1 ч. Белый осадок (TEA·HCl) отфильтровывали и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением приблизительно 280 г PPAL-RS (S/R=1/1) в виде белого твердого вещества. PPAL-RS (280 г) растирали с 300 мл смеси гептан/EtOAc (20/1) при комнатной температуре в течение 5 мин. Белую суспензию фильтровали и промывали твердое вещество смесью гептан/EtOAc (20/1). Фильтрат охлаждали до 8°C и собирали твердое вещество путем фильтрования. Неочищенный PPAL-R (10 г) получали с хиральной чистотой 95%. Неочищенный продукт очищали, следуя описанной выше процедуре. PPAL-R (5 г) получали с хиральной чистотой не менее 98%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,43-7,39 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 3H), 6,87 (дд, J=14,1, 9,9 Гц, 1H), 4,89-4,85 (м, 1H), 3,95-3,90 (м, 1H), 1,27 (дд, J=7,1, 1,1 Гц, 3H), 1,14 (дд, J=6,2, 1,2 Гц, 6H).

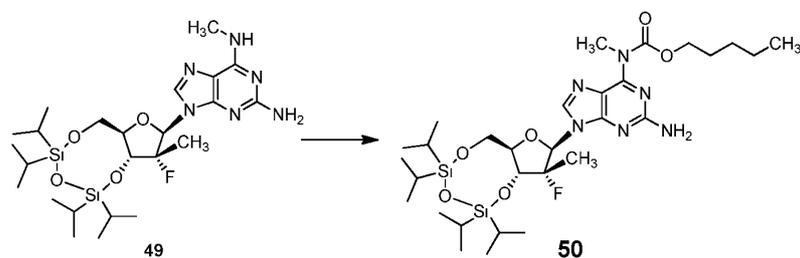
¹³C-ЯМР (160 МГц, DMSO-d₆) δ 0,35.

Пример 24. Получение соединения 52.



Стадия 1. Получение соединения 49.

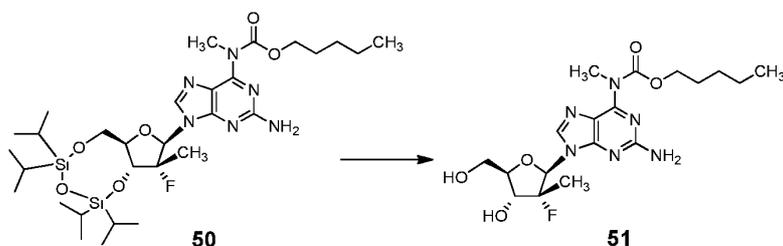
К раствору соединения 48 (1,81 г, 3,23 ммоль) в диоксане (18 мл) добавляли 40% водный раствор CH₃NH₂ (16,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением белого твердого соединения 49 (1,66 г, 92%).



Стадия 2. Получение соединения 50.

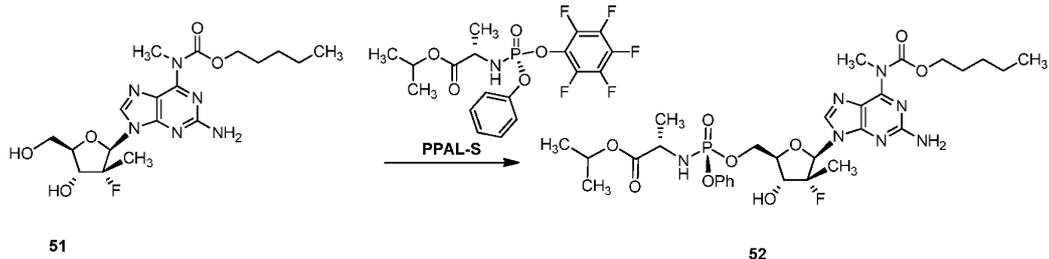
К раствору соединения 49 (1,34 г, 2,42 ммоль) и 1-метилимидазола (794 мг, 9,68 ммоль) в DCM (14 мл) при 0°C медленно добавляли пентилхлороформат (547 мг, 3,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (PE/EtOAc = 5/1 → 2/1) с получением 50 (1,01 г, 62%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,96 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,06-6,10 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,09-4,30 (м, 2H), 3,97-4,09 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 1,39-1,46 (м, 2H), 1,0-1,2 (м, 35H), 0,73-0,76 (т, J=8,0 Гц, 3H).



Стадия 3. Получение соединения 51.

К раствору соединения 50 (1,00 г, 1,5 ммоль) в THF (11 мл) при 0°C добавляли Et₃N (2,0 мл, 15 ммоль) и Et₃N·3HF (1,21 г, 7,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (MeOH/CH₂Cl₂ = 50/1) с получением соединения 51 (460 мг, 72,2%) в виде белого порошка.



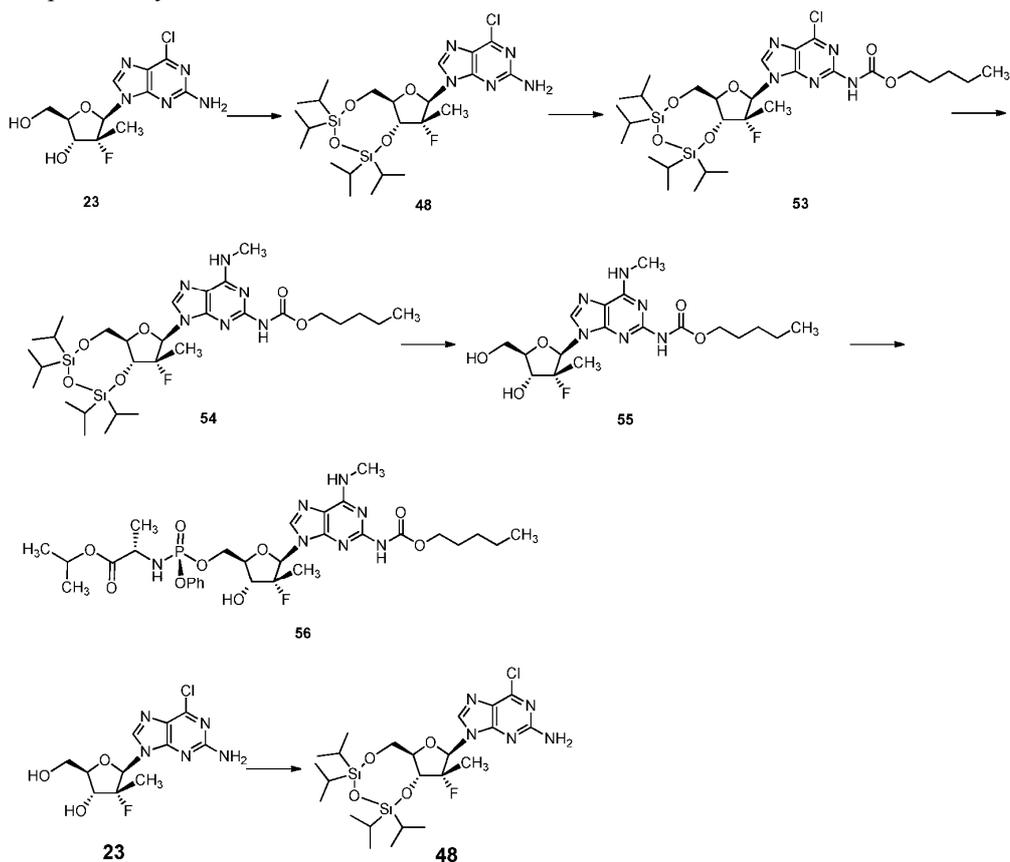
Стадия 4. Получение соединения 52.

К раствору соединения 51 (460 мг, 1,08 ммоль) и PPAL-S (538 мг, 1,19 ммоль) в безводном THF (9 мл) при 5-10°C в атмосфере N₂ медленно добавляли трет-БуMgCl (2,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 40 мин. Смесь гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH₄Cl, экстрагировали EtOAc, промывали 5% водн. раствором K₂CO₃ и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (CH₂Cl₂/MeOH = 15/1) с получением соединения 52 (280 мг, 37,3%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,12 (с, 1H), 7,34-7,38 (м, 2H), 7,18-7,23 (м, 3H), 6,74 (с, 2H), 6,11-6,16 (д, J=16,0 Гц, 1H), 5,99-6,05 (м, 1H), 5,84 (м, 1H), 4,77-4,81 (м, 1H), 4,30-4,41 (м, 3H), 4,03-4,11 (м, 3H), 3,78-3,80 (м, 1H), 3,3 (с, 3H), 1,44-1,51 (м, 2H), 1,00-1,21 (м, 16H), 0,76-0,80 (т, J=8,0 Гц, 3H).

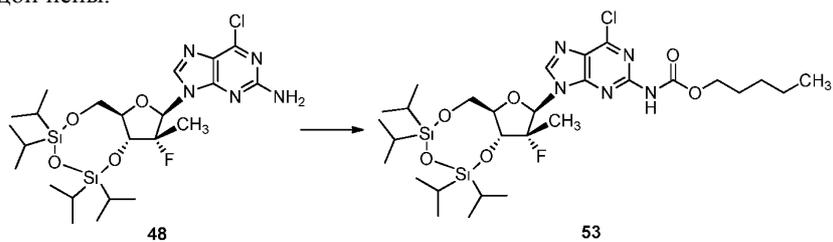
[M+H]⁺ = 696,6.

Пример 25. Получение соединения 56.



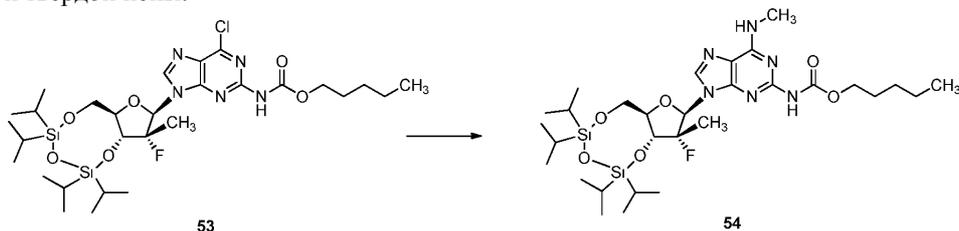
Стадия 1. Получение соединения 48.

К раствору соединения 23 (600 мг, 1 экв.) в пиридине (30 мл) при 0°C добавляли TIPDSCl₂ (1,5 экв.). Полученный раствор оставляли отстаиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды со льдом и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали 1 М водн. раствором HCl, насыщенным водным бикарбонатом натрия и насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток очищали методом хроматографии (MeOH/CH₂Cl₂ = 1/50) с получением соединения 48 (998 мг, 94,4%) в виде белой твердой пены.



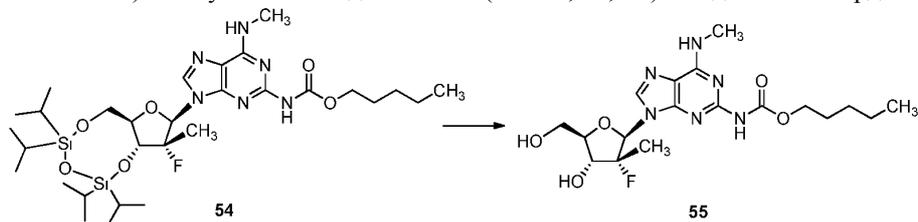
Стадия 2. Получение соединения 53.

Смесь соединения 48 (800 мг, 1 экв.), пиридина (3,2 мл), DMAP (34,9 мг, 0,2 экв.) в DCM (20 мл) перемешивали при комнатной температуре. При 0°C по каплям добавляли N-амилхлороформиат (3,2 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 суток. Органический слой промывали 1 М водным раствором HCl, насыщенным водным бикарбонатом натрия и насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и испаряли в условиях вакуума. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (MeOH/CH₂Cl₂ = 1/50) с получением соединения 53 (255 мг, 26%) в виде белой твердой пены.



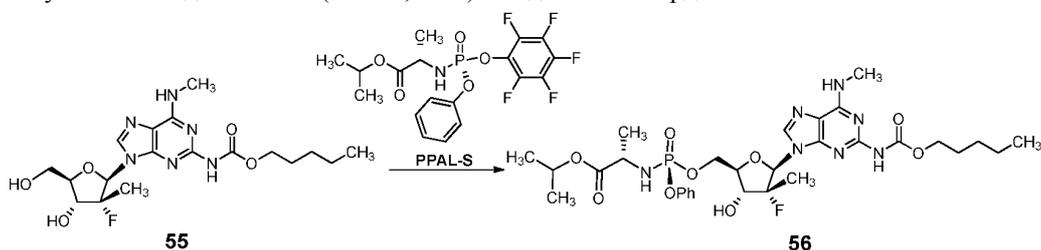
Стадия 3. Получение соединения 54.

К раствору соединения 53 (270 мг, 1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл), по каплям добавляли 40% водный раствор CH_3NH_2 (225,7 мг, 5 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан = 1/40) с получением соединения 54 (220 мг, 81,7%) в виде белой твердой пены.



Стадия 4. Получение соединения 55.

К охлажденному на льду раствору соединения 54 (668 мг, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли триэтиламин (1011,9 мг, 10 экв.) и $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (806,05 мг, 5 экв.) и перемешивали смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали и подвергали хроматографии на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/30$) с получением соединения 55 (492 мг, 84%) в виде белой твердой пены.



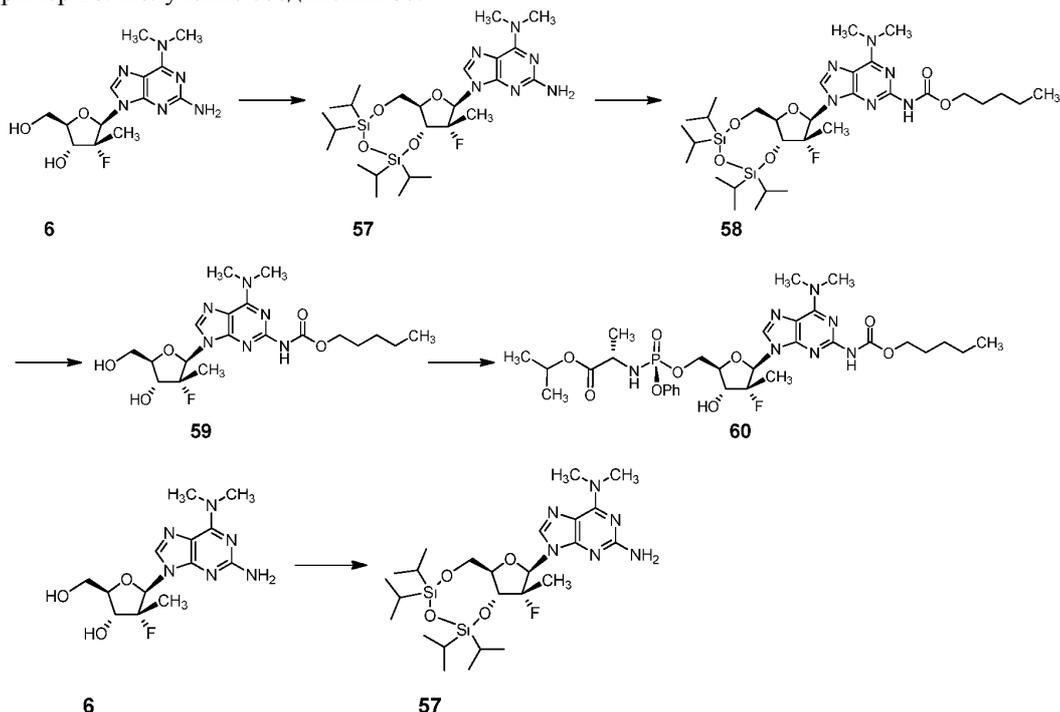
Стадия 5. Получение соединения 56.

К смеси соединения 55 (113 мг, 1 экв) и PPAL-S (120 мг, 1 экв) в THF (4 мл) при -10°C по каплям добавляли 1,7 М трет- BuMgCl в THF (0,327 мл, 2,1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl . Водную фазу экстрагировали EtOAc , органическую фазу промывали солевым раствором, сушили и концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток подвергали флэш-хроматографии с получением соединения 56 (126 мг, 68,5%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,00 (с, 1H), 7,10-7,45 (м, 5H), 6,15-6,20 (д, $J=20,0$ Гц, 1H), 5,00-5,25 (с, 1H), 4,80-4,86 (м, 1H), 4,45-4,70 (м, 2H), 4,12-4,19 (м, 3H), 3,80-3,85 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 1,60-1,75 (м, 2H), 1,10-1,40 (м, 16H), 0,76-0,80 (т, $J=8,0$ Гц, 3H).

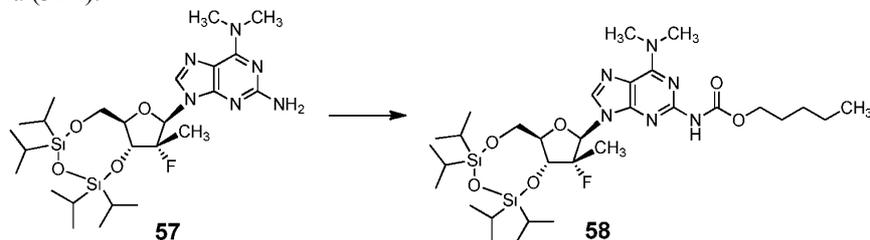
^{31}P -ЯМР (160 МГц, DMSO) δ 3,57 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 696,5$.

Пример 26. Получение соединения 60.



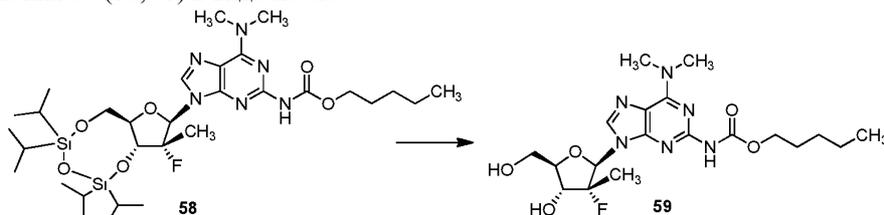
Стадия 1. Получение соединения 57.

К раствору соединения 6 (20 г, 1 экв.) в CH_3CN (100 мл) при $5\pm 5^\circ\text{C}$ последовательно добавляли имидазол (16,6 г) и TIPDSCl_2 (28,9 г, 1,5 экв.). Полученный раствор оставляли отстаиваться при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь гасили добавлением воды со льдом и экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали водой, насыщенным водным бикарбонатом натрия и насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного остатка (32 г).



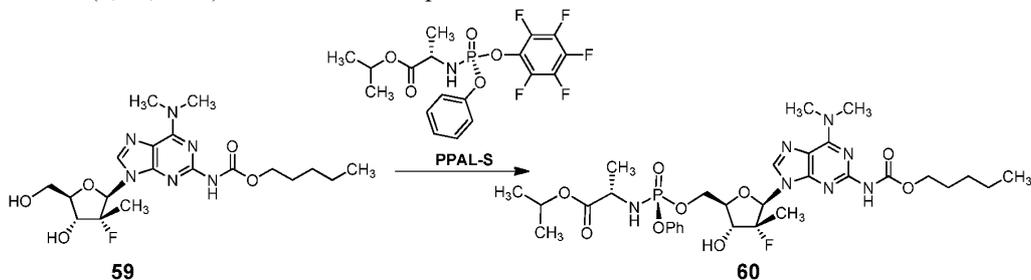
Стадия 2. Получение соединения 58.

К раствору соединения 57 (9,8 г, 1 экв.) в THF (4 мл) при $0-5^\circ\text{C}$ по каплям добавляли 1,7 М трет- BuMgCl в THF (50 мл, 4,8 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и медленно добавляли *n*-амилхлороформат (2,7 г, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при $0-5^\circ\text{C}$ в течение 3-4 ч. Смесь гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl . Водную фазу экстрагировали EtOAc (200 мл), органическую фазу промывали солевым раствором, сушили и концентрировали с получением соединения 58 (10,7 г) в виде масла.



Стадия 3. Получение соединения 59.

К охлажденному на льду раствору соединения 58 (7,3 г, 1 экв.) в THF (100 мл) добавляли триэтиламин (10,119 г) и $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (8,6 г, 5 экв.) и перемешивали смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали и подвергали хроматографии на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/30$) с получением соединения 59 (4,3 г, 91%) в виде белого твердого вещества.



Стадия 4. Получение соединения 60.

К смеси соединения 59 (2 г, 1 экв.) и PPAL-S (2,3 г, 1,1 экв.) в THF (40 мл) при -5°C по каплям добавляли 1,7 М трет- BuMgCl в THF (5,6 мл, 2,1 экв.). Смесь перемешивали при $-20\pm 5^\circ\text{C}$ в течение 1 ч, а затем гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl . Водную фазу экстрагировали EtOAc , органическую фазу промывали солевым раствором, сушили и концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток подвергали флэш-хроматографии с получением соединения 60 (1,5 г, 47%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,9 (с, 1H), 7,1-7,2 (м, 5H), 6,2 (д, $J=20$ Гц, 1H), 5,1 (ушир., 1H), 4,84 (м, 1H), 4,49 (м., 2H), 4,16 (м, 1H), 4,13 (м, 2H), 3,86 (м, 1H), 3,45 (ушир., 6H), 1,70 (м, 2H), 1,26 (м, 4H), 1,20 (м, 6H), 1,14 (м, 6H), 0,93 (м, 3H).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 710,5$.

Биологические данные.

Пример 27. Методика анализа и дополнительные биологические данные.

Клетки Huh-7 luc/neo ET , несущие бицистронный репликон репортера люциферазы HCV 1b генотипа, высевали при $7,5 \times 10^3$ клеток/мл в дублированные 96-луночные планшеты для параллельного определения противовирусной эффективности (EC_{50}) и цитотоксичности (TC_{50}). Планшеты культивировали в течение 24 ч перед добавлением соединений. Готовили шесть серийных разведений в полулогарифми-

ческом масштабе тестируемых изделий (высокая тестируемая концентрация 100,0 мкМ или высокая тестируемая концентрация 1,0 мкМ) и человеческого интерферона-альфа 2b (высокая тестируемая концентрация 10,0 ед./мл) в клеточной культуральной среде и добавляли культивируемые клетки в лунки в трех повторностях для каждого разведения. В шесть лунок тестируемых планшетов помещали среду отдельно в качестве необрабатываемого контроля. После 72 ч культивирования в присутствии соединения один из планшетов использовали для определения цитотоксичности путем окрашивания с помощью ХТТ, а другой - для противовирусной эффективности путем определения активности репортера люциферазы.

Собирали данные цитотоксичности и эффективности и импортировали их в специализированную рабочую книгу Excel для определения значений TC_{50} и EC_{50} . Данные для соединений формул I-VII показаны в табл. 7. Кроме того, на фиг. 2 показаны кривые ингибирования репликации HCV для соединений 5-2 и софосбувира. Как можно видеть на фиг. 2, соединение 5-2 характеризуется $EC_{50}=4$ нМ, тогда как софосбувир характеризуется $EC_{50}=53$ нМ. По оси y показан вирусный контроль, а по оси x - концентрация лекарственного средства в мкМ. На фиг. 3 показаны кривые ингибирования репликации HCV для соединения 25 и софосбувира. Соединение 25 характеризуется $EC_{50}=4$ нМ, а софосбувир характеризуется $EC_{50}=53$ нМ. По оси y показан вирусный контроль, а по оси x - концентрация лекарственного средства в мкМ. На фиг. 4 показано сравнение внутри анализа активности против HCV для соединений 5-2, 25, 27 и софосбувира. По оси y показан вирусный контроль, а по оси x - концентрация лекарственного средства в мкМ.

Различные генотипы полученных от больных HCV, включающие в себя дикий тип и ассоциированные с устойчивостью варианты, использовали для определения их относительной чувствительности репликации к тестируемым соединениям. Получали репликационные векторы для тестирования устойчивости (RTV), содержащие геномные области NS5B, с использованием вирусной РНК, выделенной из плазмы инфицированных HCV больных. Каждую область NS5B амплифицировали полимеразной цепной реакцией с обратной транскриптазой и клонировали в репликационный RTV HCV, который затем переносили с помощью электропорации в клетки Huh-7. После инкубации в отсутствие и присутствии серийно разбавленных тестируемых соединений в течение 72-96 ч измеряли вирусную репликацию по активности люциферазы и определяли 50% ингибиторные концентрации (значения IC_{50}).

В табл. 2 представлены значения IC_{50} и IC_{95} для соединений 25, 27, 5-2 и софосбувира в отношении различных клинических изолятов, включающих в себя дикий тип и ассоциированные с устойчивостью варианты.

Все соединения были существенно более эффективными против репликации HCV, чем софосбувир, и ни соединения 25, 27, ни соединение 5-2 не демонстрировали какой-либо признак перекрестной устойчивости у мутантов L159F, L159F и S282T, а также C316N.

Таблица 2

Противовирусная активность тестируемых соединений в отношении полученных от больных генотипов HCV

Генотип HCV	Мутация NS5B	Тестируемое соединение	Значение IC ₅₀ (нМ)	Значение IC ₉₅ (нМ)	Кратность изменения IC ₅₀ по сравнению с софосбувиром	Кратность изменения IC ₉₅ по сравнению с софосбувиром
1a	нет	софосбувир	62,7	507,7		
		25	4,4	31,3	14,2	16,2
		27	4,2	26,4	15,0	19,3
		5-2	10,5	60,8	6,0	8,4
1b	нет	софосбувир	86,0	642,2	1,0	
		25	5,9	32,0	1,0	20,0
		27	5,0	28,9	0,9	22,2
		5-2	10,6	72,4	0,8	8,9
2a	нет	софосбувир	22,5	195,1		
		25	2,7	22,2	8,4	8,8
		27	2,9	16,2	7,9	12,0
		5-2	6,2	45,4	3,6	4,3
2b	нет	софосбувир	44,8	295,3		
		25	3,0	14,9	15,2	19,9
		27	3,1	14,7	14,4	20,1
		5-2	6,3	32,5	7,1	9,1
3a-1	нет	софосбувир	125,9	689,8		
		25	5,1	27,8	24,5	24,8
		27	4,4	25,4	28,4	27,2
		5-2	11,8	59,3	10,7	11,6
3a-2	нет	софосбувир	123,5	808,1		
		25	4,7	24,2	26,3	33,4
		27	4,5	23,3	27,5	34,6
		5-2	10,4	56,5	11,9	14,3
4a	нет	софосбувир	74,9	681,4		
		25	4,6	33,0	16,2	20,7
		27	3,6	38,1	20,7	17,9
		5-2	9,9	74,4	7,5	9,2

4d	нет	софосбувир	93,7	1019,7		
		25	5,9	44,2	16,0	23,1
		27	5,6	38,4	16,7	26,6
		5-2	14,0	79,9	6,7	12,8
1a	L159F	софосбувир	114,7	1067,5		
		25	5,2	40,4	22,0	26,4
		27	5,1	36,2	22,3	29,5
		5-2	13,0	95,3	8,8	11,2
1a	L159F и S282T	софосбувир	1619,9	16950,9		
		25	17,2	158,5	94,0	107,0
		27	14,9	141,6	108,4	119,7
		5-2	38,7	313,5	41,9	54,1
1b	C316N	софосбувир	73,9	472,8		
		25	3,2	18,1	23,1	26,2
		27	3,1	16,5	23,5	28,7
		5-2	7,7	42,7	9,6	11,1

Выполняли анализ временной трансфекции для определения чувствительности мутанта S282T дикого типа HCV к тестируемым соединениям. Клетки Huh-7 электропорировали в присутствии РНК, транскрибированной из плазмид с репликоном дикого типа или S282T HCV от промотора T7. Трансфицированные клетки высевали в 96-луночные планшеты при $7,5 \times 10^3$ клеток на лунку на модифицированную по способу Дульбекко среду Игла. После 24 ч инкубации среду удаляли и заменяли свежей средой, не содержащей или содержащей различные концентрации тестируемых соединений. После дополнительной 96-часовой инкубации измеряли активность против HCV с помощью люциферазной конечной точки с набором для люминесцентного определения репортерного гена Britelite™ Plus (Perkin Elmer, Shelton, CT), дублированные планшеты обрабатывали и инкубировали параллельно для оценки клеточной токсичности с помощью окрашивания тетразолиевым красителем ХТТ.

В табл. 3 представлены значения IC_{50} и IC_{95} для соединений 25, 27, 5-2 и софосбувира в отношении репликонов дикого типа и S282T HCV.

Все соединения были существенно более эффективными против репликации HCV, чем софосбувир, и ни соединения 25, 27, ни соединение 5-2 не демонстрировали какой-либо признак перекрестной устойчивости у варианта S282T.

Таблица 3
Противовирусная активность тестируемых соединений
в анализе временной инфекции HCV

Соединение	Мутация NS5B	Значение IC_{50} (нМ)	Значение IC_{95} (нМ)	Кратность изменения IC_{50} по сравнению с софосбувиром	Кратность изменения IC_{95} по сравнению с софосбувиром
5-2	нет	1,4	9,98	26	22,2
	S282T	2,8	20,6	99,3	> 48,5
25	нет	< 1	2,7	> 36,4	80,7
	S282T	< 1	9,4	> 278	> 106,4
27	нет	< 1	4,1	> 36,4	53,2
	S282T	< 1	11,8	> 278	> 84,7
Софосбувир	нет	36,4	218		
	S282T	278	> 1000		

Стабильность выбранных соединений в свежей цельной крови человека и во фракции S9 печени человека определяли с помощью инкубаций с 10 мкМ тестируемого соединения. После инкубаций в течение 0, 30, 60 и до 120 мин аликвоты удаляли и сразу же экстрагировали с 3 объемами ледяного метанола/ацетонитрила (1:1, об./об.). Экстракты центрифугировали, а супернатант анализировали с помощью LC-MS/MS по концентрациям не изменившегося тестируемого соединения и потенциальных метаболитов.

тов.

На фиг. 5 показана высокая стабильность соединения 5-2 и всех 2-аминопроизводных в крови человека.

Интересно отметить, что на фиг. 6 показана *in vitro* зависимость от времени деалкилирования фосфорамидата 2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -метил-N²-метил-N⁶-метил-2,6-диаминопуринового нуклеозида до фосфорамидата 2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -метил-N⁶-метил-2,6-диаминопуринового нуклеозида с фракцией S9 печени человека. Более того, наблюдали неожиданную более высокую и более экстенсивную скорость отщепления карбаматного фрагмента фракцией S9 печени человека по сравнению с соединением 5-2 и другими его 2-аминопроизводными (фиг. 7).

Пример 28. Анализ NS5B полимеразы HCV (gt1b).

Ингибирование NS5B полимеразы HCV (gt1b) определяли в трех повторностях путем измерения *de novo* полимеризации в реакционных смесях, содержащих серийные разбавления ТА, *in vitro* транскрибированную вирусную РНК, комплементарную (-) нитевой 3'UTR области HCV, полимеразу, меченный радиоактивным изотопом рибонуклеотид, 250 мкМ неконкурирующих гНТР и 1 мкМ конкурирующего гНТР. Концентрации ТА, которые обеспечивали 50% ингибирование (IC₅₀), определяли по полученным в результате кривым ингибирования.

Пример 29. Анализ клеток-предшественников костного мозга.

Добавляли свежие клетки-предшественники костного мозга (Invitrogen), суспендированные либо в VFU-E-, либо в GM-CSF-специфической культуральной среде, по 10⁵ клеток/лунка в серийные разбавления ТА в трех повторностях в 6-луночных планшетах. После 14-суточных инкубаций использовали подсчет колоний для определения значения CC₅₀. Колонии VFU-E подтверждали с использованием бензидинового метода.

Соединения 25, 27 и 5-2 не показали цитотоксичность в отношении стволовых клеток костного мозга *in vitro*.

Пример 30. Анализ кардиомиоцитов iPS.

Кардиомиоциты iPS (Cellular Dynamics) высевали в микролитровые планшеты при 1,5 × 10⁴ клеток на лунку. После 48-часовой инкубации клетки промывали и добавляли поддерживающую среду, содержащую серийно разбавленный ТА в трех повторностях. После инкубации в течение дополнительных 3 суток измеряли жизнеспособность клеток с помощью окрашивания ХТТ и вычисляли значения CC₅₀.

Соединения 25, 27 и 5-2 не демонстрировали цитотоксичность в отношении кардиомиоцитов iPS *in vitro*.

Пример 31. Анализы ДНК-полимеразы человека.

Ингибирование ДНК-полимераз α , β и γ человека (CHIMERx) определяли в трех повторностях в реакционных смесях серийно разбавленного ТА, 0,05 мМ dCTP, dTTP и dATP, 10 мкКи [³²P]- α -dGTP (800 Ки/ммоль), 20 мкг активированной ДНК из зубной железы тельца и дополнительных реагентов, специфических для каждой полимеразы. После 30-минутных инкубаций измеряли включение [α -³²P]-GTP, а полученные в результате кривые инкубации использовали для вычисления значений IC₅₀.

Трифосфат, β -D-2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -метил-гуанина трифосфат, а также трифосфатные аналоги соединений 25, 27 и 5-2 не ингибируют ДНК-полимеразы α , β или γ человека.

Пример 32. Совместные культуры гепатоцитов человека.

Цитотоксичность и жизнеспособность гепатоцитов оценивали в трех повторностях путем измерения высвобождения АЛТ, продуцирования мочевины, секреции альбумина и содержания АТФ в клетках микроструктурированной совместной культуры гепатоцитов (HepatoPac®, Hepregen Corporation), полученных путем высевания криоконсервированных гепатоцитов женщины (один донор) и фибробластов мыши 3Т3 J2 в микротитрационные планшеты согласно процедурам, установленным Hepregen. Культуральные среды заменяли свежими средами, содержащими ТА, тестируемое изделие, (0, 1, 10 или 30 мкМ) каждые 2 или 3 суток до дня 16. Использованные культуральные среды анализировали на предмет АЛТ и содержания мочевины в дни 2, 5, 7, 9, 12, 16 и 21, а на предмет содержания альбумина в дни 2, 5, 7 и 9. Клеточные уровни АТФ измеряли в дни 9 и 21. Сигналы АТФ в содержащих только стромальные клетки контрольных культурах (мышинные фибробласты 3Т3) вычитали из сигналов совместных культур HepatoPac человека с получением гепатоцит-специфических эффектов. См. приведенные ниже табл. 4-6.

Соединение 5-2 при концентрациях до 30 мкМ не демонстрировало признаков цитотоксичности, измеряемой с помощью высвобождения АЛТ, секреции альбумина, продуцирования мочевины и содержания АТФ в клетках, при инкубировании до 12 суток с гепатоцитами человека в микроструктурированной совместной культуре. Небольшие признаки цитотоксичности, обнаруживаемые при длительном воздействии (до 21 суток культивирования), были значительно меньше, чем наблюдаемые с софосбувиром. См. приведенные ниже табл. 4-6.

INX-189 был высокоцитотоксичным по отношению к совместно культивируемым гепатоцитам человека, демонстрируя пониженную секрецию альбумина уже в день 2 и цитотоксичность по всем показателям. Софосбувир демонстрировал более высокую цитотоксичность, чем АТ-511, при тех же условиях.

Таблица 4

Эффект тестируемого изделия на концентрации АТФ в клетках

Тестируемое изделие	50% ингибиторная концентрация (IC ₅₀) - мкМ	
	день 9	день 21
Соед. 5-2	> 30	12,8
Софосбувир	8,6	2,3
INX-189	8,1	0,1

Таблица 5

Эффект тестируемого изделия на секрецию альбумина

Тестируемое изделие	50% ингибиторная концентрация (IC ₅₀) - мкМ			
	день 2	день 5	день 7	день 9
Соед. 5-2	> 30	> 30	> 30	> 30
Софосбувир	> 30	19,5	10,9	9,3
INX-189	13,6	3,1	3,2	2,4

Таблица 6

Эффект тестируемых изделий на секрецию альбумина

Тестируемое изделие	50% ингибиторная концентрация (IC ₅₀) - мкМ						
	день 2	день 5	день 7	день 9	день 12	день 16	день 21
Соед. 5-2	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	24,2	14,5
Софосбувир	> 30	> 30	> 30	12,1	6,8	2,7	2,3
INX-189	> 30	4,2	1,8	1,8	1,3	<< 1	<< 1

Пример 33. Метаболические исследования.

Метаболизм соединений 25, 27 и 5-2 при концентрации 10 мкМ изучали в свежих первичных культурах гепатоцитов человека, собаки и мыши. Высеянные гепатоциты людей (XenoTech, обоих полов, объединенные от 10 доноров), самца собаки породы бигль (BioreclamationIVT) и самцов мышей ICR/CD-1 (BioreclamationIVT, 8 доноров) в 6-луночных планшетах, покрытых матригелем, инкубировали в синглете с 10 мкМ ТА. Через 2, 4, 6, 8 или 24 ч количественно оценивали внутриклеточные уровни нуклеотидных пролекарств и их потенциальных метаболитов (пролекарств, монофосфатов, трифосфатов и нуклеозидов) с помощью LC-MS/MS. Концентрации ниже нижнего предела количественного определения (1,5 пмоль/10⁶ клеток для пролекарств, монофосфатов и нуклеозидов и 12 пмоль/10⁶ клеток для трифосфатов) экстраполировали из стандартных кривых.

Соединение трифосфат β-D-2'-дезоксид-2'-α-фтор-2'-β-метил-гуанина является преобладающим метаболитом соединений 25, 27 и 5-2, наблюдаемым в культивируемых гепатоцитах человека, и является эффективным ингибитором NS5B полимеразы HCV (gt1b) с IC₅₀ 0,15 мкМ.

На фиг. 8 показаны преобладающие метаболиты соединения 25 в гепатоцитах человека.

На фиг. 9 показаны преобладающие метаболиты соединения 27 в гепатоцитах человека.

На фиг. 10 показаны преобладающие метаболиты соединения 5-2 в гепатоцитах человека.

На фиг. 11 показаны пути активации для соединений 25, 27 и 5-2.

Как можно видеть, соединения 25, 27 и 5-2 превращаются в соответствующие им монофосфатные аналоги, которые затем метаболизируются в общий МР аналог - монофосфат β-D-2'-дезоксид-2'-α-фтор-2'-β-метил-гуанина (соединение 61). Монофосфат затем постадийно фосфорилируется до активного трифосфата - трифосфата β-D-2'-дезоксид-2'-α-фтор-2'-β-метил-гуанина (соединения 62).

Пример 34. Контроли.

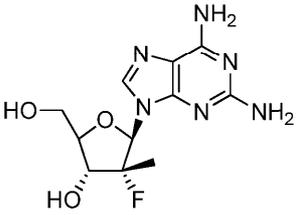
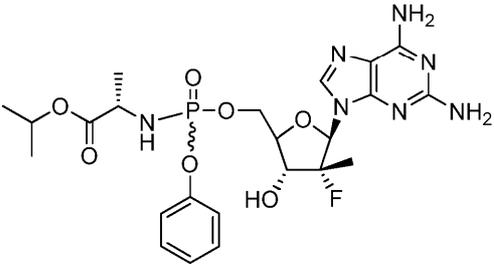
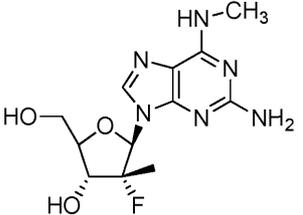
INX-189 (INX-08189/BMS-986094) и софосбувир использовали в качестве контролей в приведенных выше примерах.

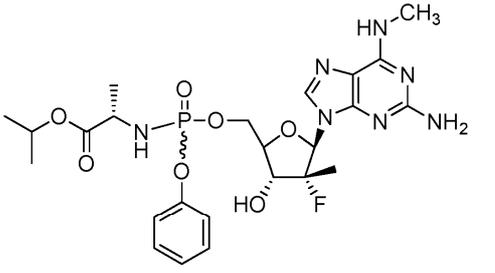
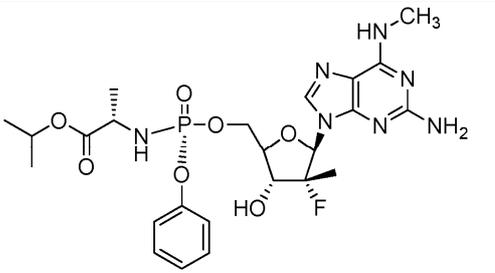
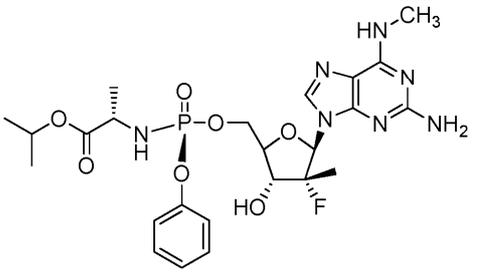
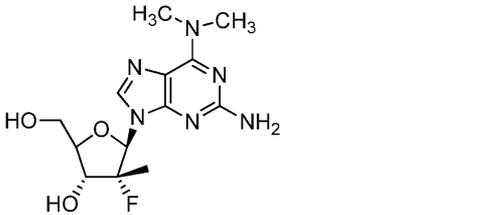
Два наиболее эффективных нуклеотидных пролекарства - соединения 25 и 27 - демонстрировали высокую селективность со значениями CC₅₀ более 100 мкМ в отношении клеток Huh-7, стволовых клеток костного мозга человека и кардиомиоцитов человека. Не наблюдали ингибирование ДНК-полимеразы α, β или γ человека, активность в отношении других содержащих РНК или ДНК вирусов и токсичность в отношении всех линий клеток-хозяев при концентрациях до 100 мкМ.

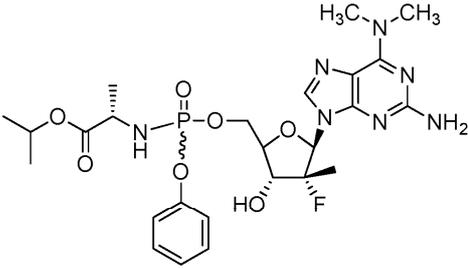
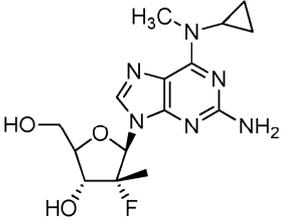
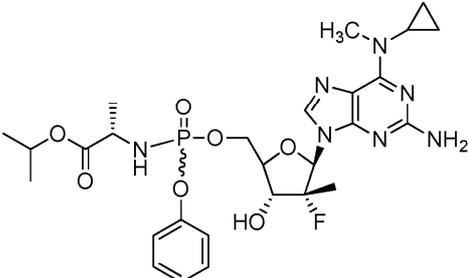
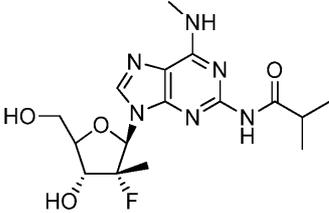
Табл. 7 представляет собой таблицу, иллюстрирующую тестируемые соединения в анализе репликонов HCV вместе с результатами EC₅₀/EC₉₅ (мкМ) и CC₅₀ (мкМ).

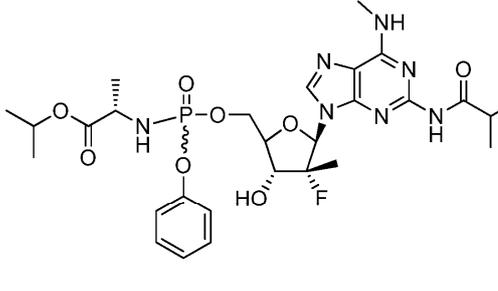
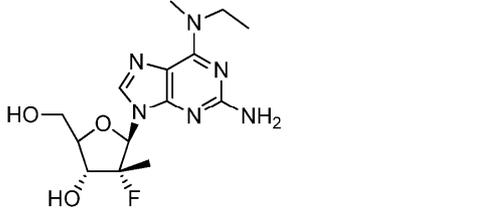
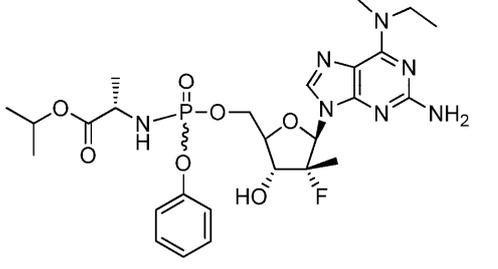
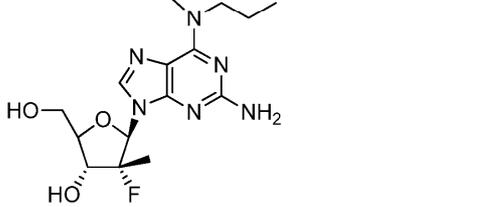
Таблица 7

Результаты анализа репликонов для тестируемых соединений

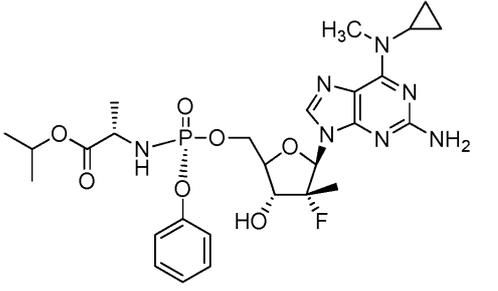
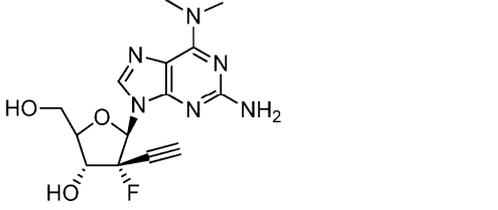
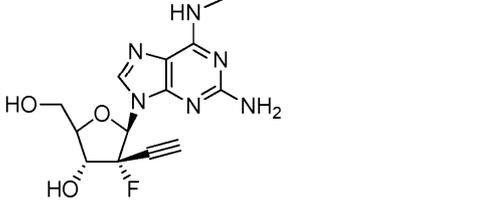
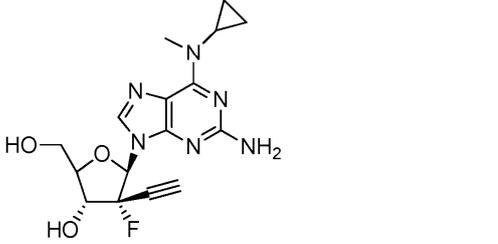
№ соед.	Структура	Репликон HCV, EC ₅₀ /EC ₉₅ (мкМ)	Репликон HCV, CC ₅₀ (мкМ)	Кратность повы- шения актив- ности по сравнению с исходным нуклео- зидом
		6,7	> 100	
		2,1/9,04	> 100	3
4		15,7	> 100	

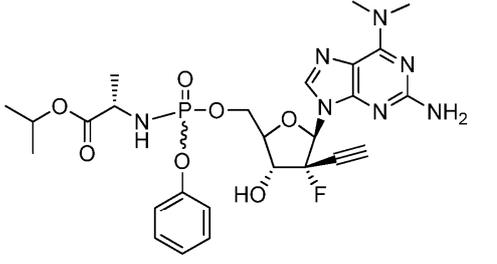
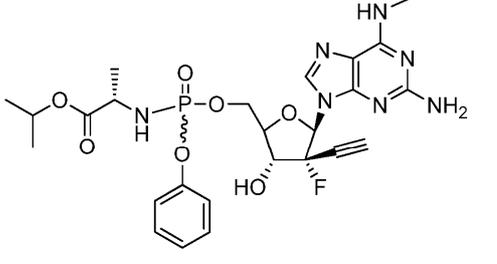
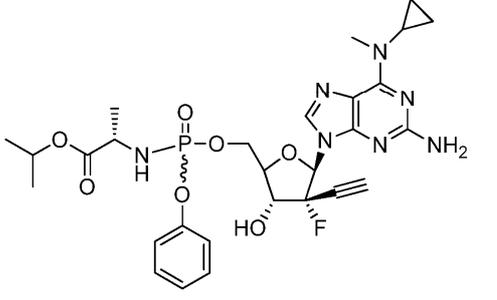
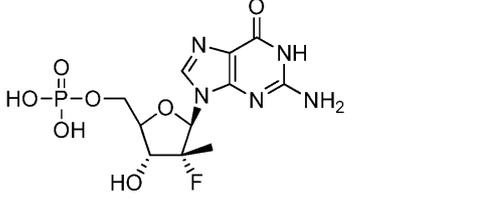
5		0,026/0,12 4	> 100	> 600
5-1		0,0551/0,2 82	> 100	> 280
5-2		0,004/0,02 8	> 100	> 3,900
6		10,7	> 100	

7		0,0121/0,0 71	> 100	> 890
8		5,56	> 100	
9		0,0091/0,0 54	> 100	> 600
15		> 100	> 100	

16		0,576/3,69	> 100	
17		11,5/65,4	> 100	
18		0,048/0,21 9	90,0	
19		7,47	> 100	

20		0,073/0,31 5	> 100	
25		0,004/0,01 9	> 100	> 2,600
26		0,0351/0,0 57	> 100	
27		0,005/0,02 5	> 100	> 1,100

28		0,014/0,07 6	> 100	
41		0,508/25,1	21,8	
42		4,18/20,4	> 100	
43		6,43/24,7	21,6	

45		0,16/0,876	0,68	
46		0,224/0,96 1	> 100	
47		0,338/1,72	1,68	
61				

62				
	 Софосбувир	0,052/0,31 0	> 100	
	 PSI-352938	0,045/0,25 9	> 100	

β -D-2'-D-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенные-2-модифицированные-N⁶-замещенные пуриновые нуклеотиды, описываемые в настоящем документе, демонстрируют значительную активность против вируса HCV. Соединения в соответствии с настоящим изобретением анализировали на предмет желаемой относительной активности с использованием хорошо известных и традиционных анализов, найденных в литературе.

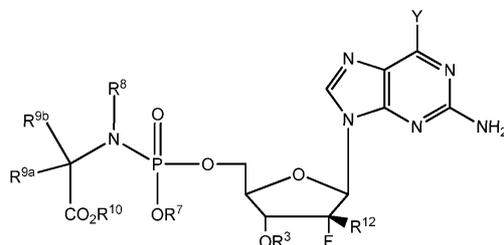
Например, активность против HCV и цитотоксичность соединений могут быть измерены с помощью системы анализа репликаонов субгеномной РНК HCV в клетках Huh7 ET. (См. Korba, et al., Antiviral Research 2008, 77, 56). Результаты могут быть кратко описаны в сравнении с положительным контролем - 2'-C-Me-цитозином {2'-C-Me-C} (Pierra, et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49, 6614).

Другой *in vitro* анализ на предмет активности против вируса гепатита С описывается Stuyver, et al. в патенте США № 7718790, принадлежащем Pharmasset, Inc.

Настоящее раскрытие описано со ссылкой на варианты осуществления настоящего изобретения. В соответствии с изложенным в настоящем документе специалист в данной области сможет модифицировать настоящее изобретение для достижения желаемой цели, и такие вариации рассматриваются в объеме настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль,

где Y представляет собой NR¹R²;

R¹ представляет собой метил;

R² представляет собой водород;

R³ представляет собой водород;

R⁷ представляет собой водород, C₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил или арил;

R⁸ представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

R^{9a} и R^{9b}

(i) независимо выбраны из водорода, C₁₋₆алкила или C₃₋₇циклоалкила или

(ii) оба представляют собой C₁₋₆алкил;

R¹⁰ представляет собой водород, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил или C₃₋₇циклоалкил;

R¹² представляет собой CH₃,

причем арил представляет собой фенил или нафтил.

2. Соединение по п.1, где

R⁷ представляет собой фенил или нафтил;

R⁸ представляет собой водород;

R^{9a} представляет собой C₁₋₆-алкил;

R^{9b} представляет собой водород;

R¹⁰ представляет собой C₁₋₆-алкил.

3. Соединение по п.2, где

R⁷ представляет собой фенил;

R⁸ представляет собой водород;

R^{9a} представляет собой метил;

R^{9b} представляет собой водород;

R¹⁰ представляет собой изопропил.

4. Соединение по п.1, в котором R⁷ представляет собой фенил.

5. Соединение по п.1, в котором R⁷ представляет собой нафтил.

6. Соединение по п.1, в котором R⁸ представляет собой водород.

7. Соединение по п.1, в котором R⁸ представляет собой метил.

8. Соединение по п.1, в котором R^{9a} и R^{9b}, оба, представляют собой C₁₋₆алкил.

9. Соединение по п.8, в котором R^{9a} и R^{9b} представляют собой метил.

10. Соединение по п.1, в котором R^{9a} представляет собой метил и R^{9b} представляет собой водород.

11. Соединение по п.1, в котором R¹⁰ представляет собой метил, этил или изопропил.

12. Соединение по п.11, в котором R¹⁰ представляет собой изопропил.

13. Фармацевтическая композиция для лечения HCV у человека, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-12 и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Фармацевтическая композиция по п.13 в пероральной лекарственной форме.

15. Фармацевтическая композиция по п.14 в таблетке.

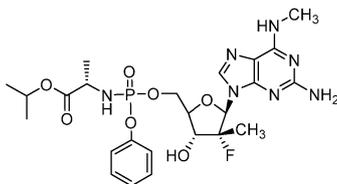
16. Фармацевтическая композиция по п.14 в капсуле.

17. Способ терапевтического лечения HCV у человека, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-12 в фармацевтически приемлемом носителе.

18. Применение соединения по любому из пп.1-12 в лечении HCV у человека.

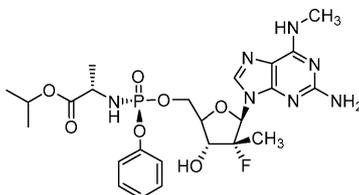
19. Применение соединения по любому из пп.1-12 в изготовлении лекарственного средства для лечения HCV у человека.

20. Соединение формулы



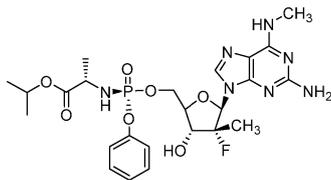
или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение формулы



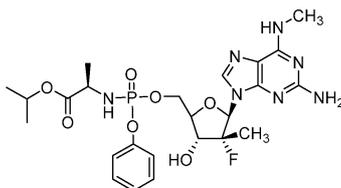
или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по п.20 формулы



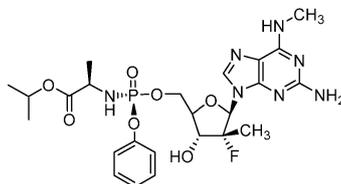
или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение формулы



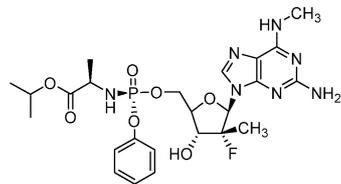
или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по п.23 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по п.23 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Фармацевтическая композиция для лечения HCV у человека, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.20-25 и фармацевтически приемлемый носитель.

27. Фармацевтическая композиция по п.26 в пероральной лекарственной форме.

28. Фармацевтическая композиция по п.27 в таблетке.

29. Фармацевтическая композиция по п.27 в капсуле.

30. Способ терапевтического лечения HCV у человека, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.20-25 в фармацевтически приемлемом носителе.

31. Способ по п.17 или 30, в котором генотип HCV представляет собой 1a или 1b.

32. Способ по п.17 или 30, в котором генотип HCV представляет собой 2a или 2b.

33. Способ по п.17 или 30, в котором генотип HCV представляет собой 3a.

34. Способ по п.17 или 30, в котором генотип HCV представляет собой 4a или 4d.

35. Применение соединения по любому из пп.20-25 в лечении HCV у человека.

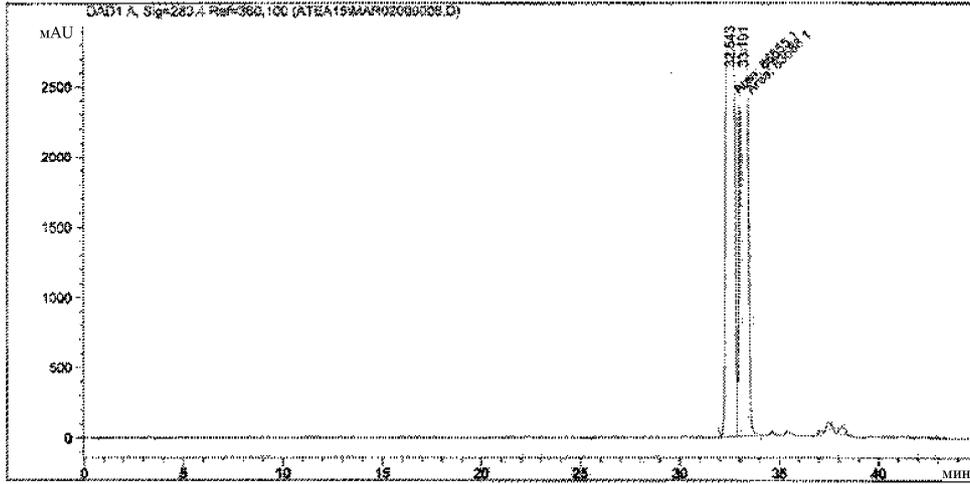
36. Применение соединения по любому из пп.20-25 в изготовлении лекарственного средства для лечения HCV у человека.

37. Применение по любому из пп.18, 19 и 35, 36, в котором генотип HCV представляет собой 1a или 1b.

38. Применение по любому из пп.18, 19 и 35, 36, в котором генотип HCV представляет собой 2a или 2b.

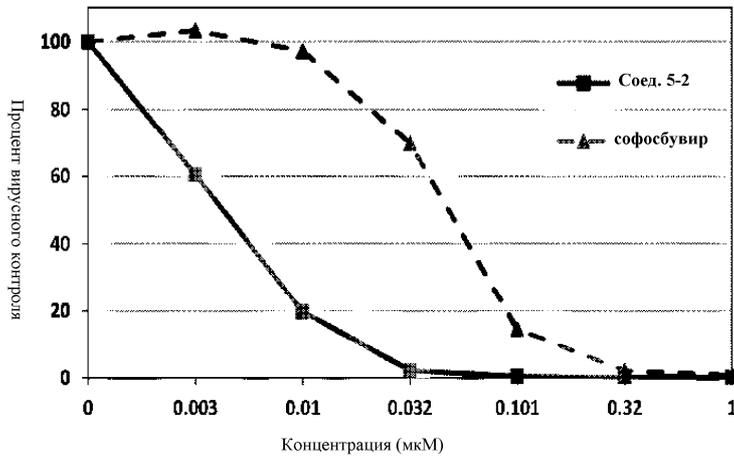
39. Применение по любому из пп.18, 19 и 35, 36, в котором генотип HCV представляет собой 3a.

40. Применение по любому из пп.18, 19 и 35, 36, в котором генотип HCV представляет собой 4a или 4d.



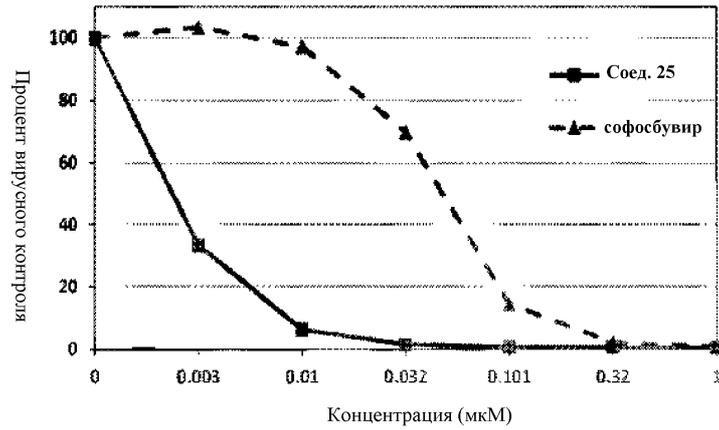
Фиг. 1

Ингибирование репликации HCV в клетках Huh-7



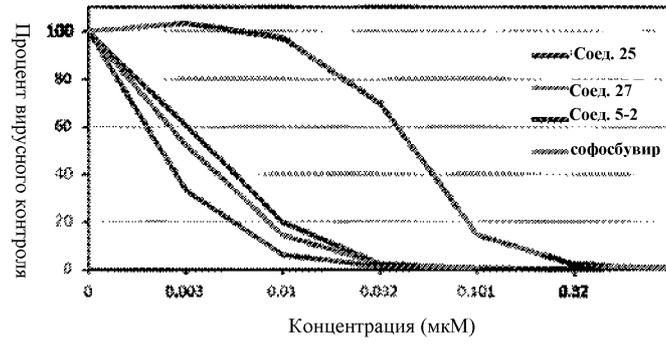
Фиг. 2

Ингибирование репликации HCV в клетках Huh-7



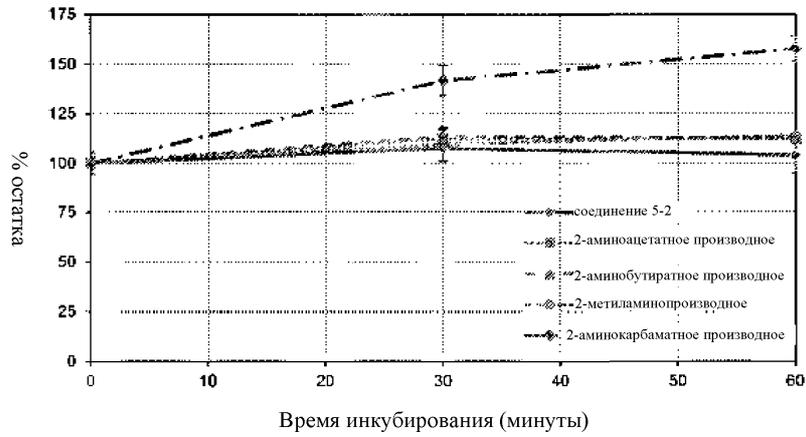
Фиг. 3

Ингибирование репликации HCV



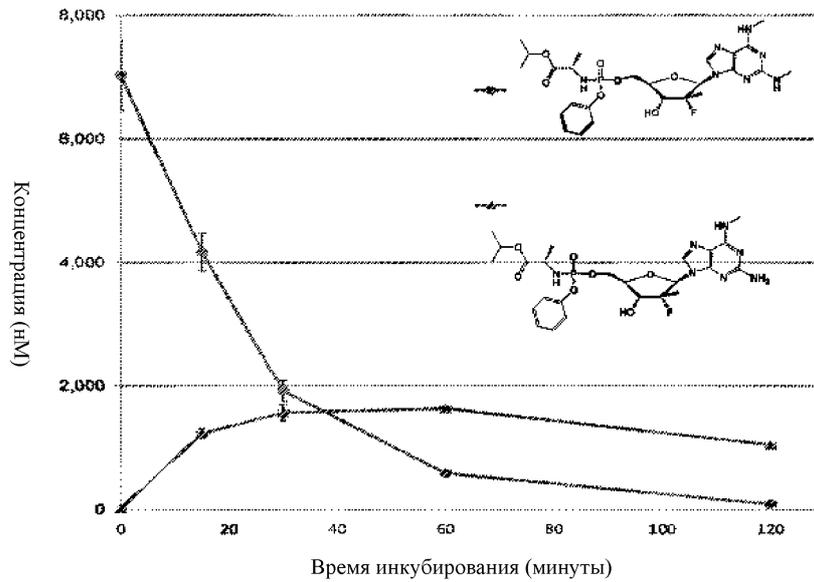
Фиг. 4

Стабильность в крови человека



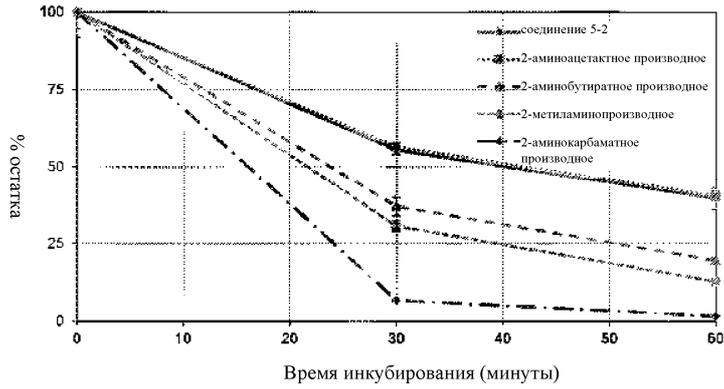
Фиг. 5

Неизменное соединение и преобладающий метаболит в S9 печени человека

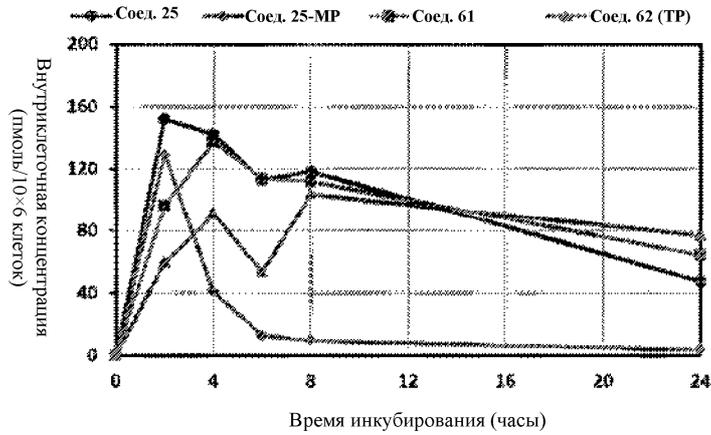


Фиг. 6

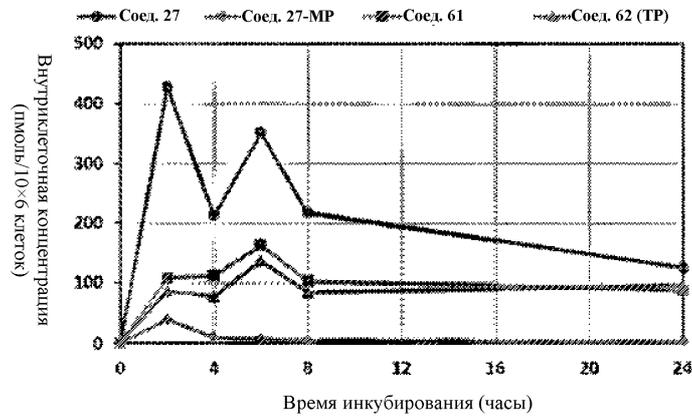
Стабильность во фракции S9 печени человека



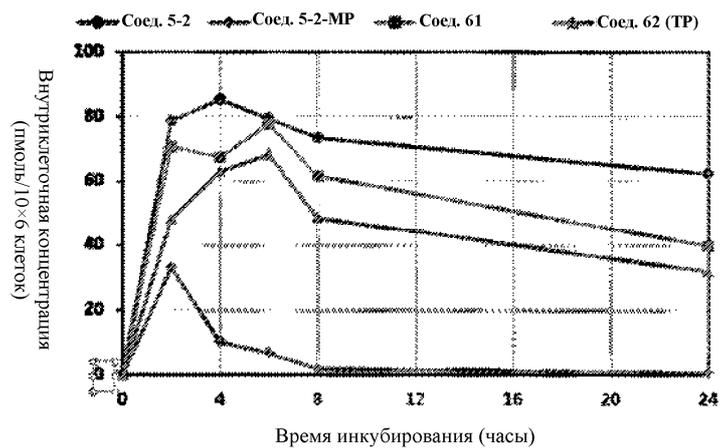
Фиг. 7



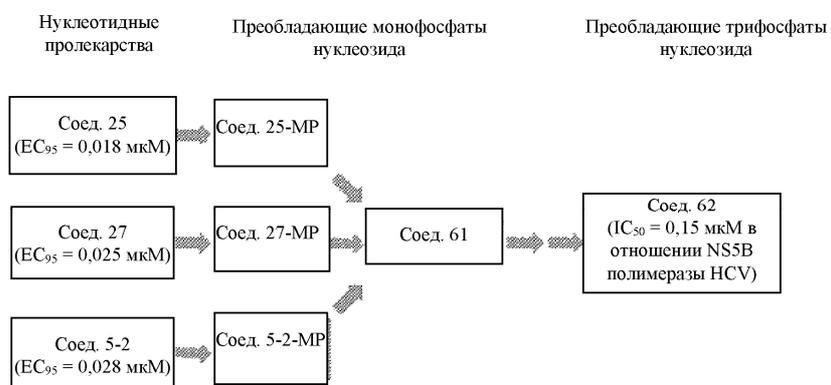
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11

