

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037868

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.28

(21) Номер заявки
201990628

(22) Дата подачи заявки
2017.09.06

(51) Int. Cl. C07H 23/00 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)
C07H 19/207 (2006.01)

(54) 2'-ЗАМЕЩЕННЫЕ-N⁶-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПУРИНОВЫЕ НУКЛЕОТИДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ВЫЗВАННЫХ РНК-ВИРУСОМ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 62/384,664

(32) 2016.09.07

(33) US

(43) 2019.09.30

(86) PCT/US2017/050323

(87) WO 2018/048937 2018.03.15

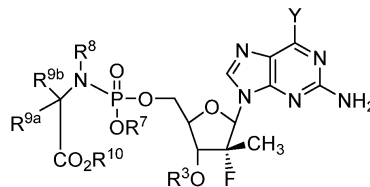
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АТЕА ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.
(US)

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

(74) Представитель:
Строкова О.В., Глухарёва А.О., Лыгу
Т.Н., Угрюмов В.М., Христофоров
А.А., Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Костюшенкова М.Ю., Осипенко
Н.В., Лебедев В.В., Парамонова К.В.,
Николаева О.А. (RU)

(56) US-A1-20080286230
US-A1-20140212382
US-A1-20120135951
US-A1-20120251487
US-A1-20120070411
US-A1-20140256774
US-A1-20140206640
US-A1-20140178338

(57) В изобретении описано применение соединений формулы IIIe или их фармацевтически приемлемых солей для лечения у хозяина вируса из рода Flavivirus, такого как лихорадка денге, лихорадка Западного Нила, желтая лихорадка, вирус Зика или японский энцефалит.



Формула IIIe

037868 B1

037868 B1

Ссылка на родственные заявки

Согласно заявке на данное изобретение испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США с серийным № 62/384664, поданной 7 сентября 2016 г. Полное содержание заявки тем самым включено в настоящий документ посредством ссылки для любых целей.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к нуклеотидным соединениям, композициям и их применениям для лечения заболеваний, вызванных РНК-вирусами, отличными от HCV.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Классификационная система по Балтимору делит вирусы на группы, обозначенные I-VII, в соответствии с их геномом. ДНК-вирусы относятся к группам I, II и VII, а РНК-вирусы относятся к группам III-VI. РНК-вирусы используют рибонуклеиновую кислоту в качестве своего генетического материала. РНК-вирус может иметь двухнитевую (ds) РНК или однонитевую РНК, а также может быть положительно-нитевым или отрицательно-нитевым. Вирусы группы III представляют собой двухнитевые РНК-вирусы. Вирусы групп IV и V являются однонитевыми РНК-вирусами, но вирусы группы IV имеют положительно-смысловую нить, а вирусы группы V имеют отрицательно-смысловую нить. Группа VI представляет вирусы с положительно-смысловой однонитевой РНК, которые реплицируются через промежуточную ДНК.

dsRNA-вирусы группы III включают в себя следующие 11 семейств: Amalgaviridae, Birnaviridae, Chrysovriidae, Cystoviridae, Endornaviridae, Hypoviridae, Megabirnaviridae, Partitiviridae, Picobirnaviridae, Quadriviridae, Reoviridae и Totiviridae.

Вирусы с положительно-смысловой ssRNA группы IV включают в себя три порядка и 33 семейства. Порядок Nidovirales включает в себя следующие семейства: Arteriviridae, Coronaviridae, Mesoniviridae и Roniviridae. Порядок Picornavirales включает в себя следующие семейства: Dicistroviridae, Ifaviridae, Marnaviridae, Picornaviridae и Secoviridae. Порядок Tymovirales включает в себя следующие семейства: Alphaflexiviridae, Betaflexiviridae, Gammaflexiviridae и Tymoviridae. Следующие вирусы с положительно-смысловой ssRNA включают в себя вирусы из следующих несоотнесенных семейств: Alphetraviridae, Alvernaviridae, Astroviridae, Barnaviridae, Benyviridae, Bromoviridae, Caliciviridae, Carmotetraviridae, Closteroviridae, Flaviviridae, Fusariviridae, Hepeviridae, Leviviridae, Luteoviridae, Narnaviridae, Nodaviridae, Permutotetraviridae, Potyviridae, Togaviridae, Tombusviridae и Virgaviridae.

Инфекции вирусов Coronaviridae включают в себя инфекции вирусов родов Alphacoronavirus, Betacoronavirus (который включает в себя вызывающий тяжелый острый респираторный синдром коронавируса (SARS-CoV)), Gammacoronavirus и Deltacoronavirus.

Инфекции вирусов Flaviviridae включают в себя инфекции вирусов родов Flavivirus и Pestivirus. Инфекции вирусов Flavivirus включают в себя лихорадку денге, болезнь кьясанурского леса, болезнь Повассан, болезнь Весселсброн, лихорадку Западного Нила, желтую лихорадку, инфекцию вируса Зика, инфекцию вируса Рио-Браво, инфекцию вируса Росио, инфекцию вируса Негиши и энцефалиты, в том числе калифорнийский энцефалит, центральноевропейский энцефалит, вызванный вирусом лихорадки Ильеуса энцефалит, энцефалит долины Муррея, энцефалит Сент-Луис, японский энцефалит В, вирусный энцефаломиелит овец и весенне-летний клещевой менингоэнцефалит. Инфекции Pestivirus включают в себя главным образом заболевания сельскохозяйственных животных, в том числе лихорадку свиней у свиней, инфекцию BVDV (вируса диареи крупного рогатого скота) у крупного рогатого скота и инфекции вируса, вызывающего пограничную болезнь овец.

Инфекции пикорнавирусов включают в себя инфекции вирусов родов Aphthovirus, Aquamavirus, Avihepatovirus, Cardiovirus, Cosavirus, Dicipivirus, Enterovirus, Erbovirus, Hepatovirus, Kobuvirus, Megrivirus, Parechovirus, Salivirus, Sapelovirus, Senecavirus, Teschovirus и Tremovirus.

Семейство Togaviridae включает в себя четыре рода: Alphavirus, Arterivirus, Rubivirus и Pestivirus. Род Alphavirus содержат четыре вируса, которые приводят к энцефалиту: вирус восточного лошадиного энцефалита (EEE), вирус венесуэльского энцефалита лошадей (VEE), вирус западного энцефалита лошадей (WEE) и вирус Эверглейда. Кроме того, род Alphavirus включает в себя вирус чикунгунья, вирус Майаро, вирус Окейбо, вирус о'Ньонг-ньонг, вирус Росс-ривер, вирус леса Семлики и вирус Синдбис (SINV). Род Arterivirus содержит единственного представителя - вирус артериита лошадей. Род Pestivirus содержит три вируса ветеринарного значения, а именно вирус диареи крупного рогатого скота (BVDV), вирус холеры свиней и вирус пограничной болезни овец. Единственным представителем рода Rubivirus является вирус краснухи.

Вирусы с отрицательно-смысловой ssRNA группы V включают в себя порядок Mononegavirales. Порядок Mononegavirales включает в себя, без ограничения, следующие семейства и вирусы: Bornaviridae, вирус, вызывающий болезнь Борна; Filoviridae, вирус Эбола и вирус, вызывающий "марбургскую болезнь"; Paramyxoviridae, вирус кори, вирус эпидемического паротита, вирус Нипах, вирус Хендра, респираторный синцитиальный вирус (RSV) и вирус, вызывающий ньюкаслскую болезнь (NDV); Rhabdoviridae, вирус бешенства и Nyamiviridae, ниавирус. Несоотнесенные семейства и вирусы включают в себя, без ограничения, Arenaviridae, вирус Ласса; Bunyaviridae, Hantavirus, вирус, вызывающий конго-крымскую геморрагическую лихорадку; Ophioviridae и Orthomyxoviridae, вирус гриппа.

Семейство Bunyaviridae содержит более двух сотен известных вирусов, и семейство делится на пять родов: Hantavirus, Nairovirus, Orthobunyavirus, Phlebovirus и Tospovirus. Род Hantavirus включает в себя вирус Хантаан. Род Nairovirus включает в себя вирус, вызывающий конго-крымскую геморрагическую лихорадку, и вирусы Дугбе. Род Orthobunyavirus состоит приблизительно из 170 вирусов, которые разделили на множество серологических групп. Серологические группы включают в себя серологическую группу Анофелес А, серологическую группу Анофелес В, серологическую группу Бакау, серологическую группу Буньямвера, серологическую группу Бвамба, серологическую группу Калифорния, серологическую группу Капим, серологическую группу Гамбоа, серологическую группу Группа С, серологическую группу Гуама, серологическую группу Кунгол, серологическую группу Маппутта, серологическую группу Минатитлан, серологическую группу Ньяндо, серологическую группу Олифантсвлей, серологическую группу Патоис, серологическую группу Симбу, серологическую группу Тете, серологическую группу Турлок, серологическую группу Вьеомийя и неклассифицированную группу.

Серологическая группа Анофелес А включает в себя вирус анофелес А, вирус Такаиума, вирус Вирджин-Ривер, комплекс Тромбетас, вирус Аруматеуа, вирус Карайпе, вирус Тромбетас и вирус Тукуруи.

Серологическая группа Анофелес В включает в себя вирус Анофелес В и вирус Борацея. Серологическая группа Бакау включает в себя вирус Бакау и вирус Нолы.

Серологическая группа Буньямвера включает в себя вирус Бирао, вирус Бозо, вирус Буньямвера, вирус долины Кэш, вирус форта Шерман, джермистонский вирус, вирус Гуароа, вирус Илеша, вирус Каири, вирус Мэйн-Дрейн, вирус Нортвэй, вирус Плайс, вирус Потоси, вирус Шокве, вирус Стэнфилда, вирус Тенсау, вирус Шингу, вирус Батаи, вирус Калово, вирус Читтур, вирус Гарисса, вирус KV-141 и вирус Нгари.

Серологическая группа Бвамба включает в себя вирусы Бвамба и Понгола.

Серологическая группа Калифорния включает в себя вирус калифорнийского энцефалита, вирус Чатанга, вирус Инку, вирус каньона Джеймстаун, вирус Джерри Сло, вирус Кейстоун, вирус Кхатанга, вирус Ла Кросс, вирус Лумбо, вирус Мелао, вирус Морро-Бэй, вирус Сан-Анжело, вирус Сьерра-до-Навио, вирус зайца-белая, вирус Саус-Ривер, вирус Тахина и вирус Тривиттатус.

Серологическая группа Капим включает в себя вирус Акара, вирус Беневидес и вирус Капим.

Серологическая группа Гамбоа включает в себя вирус Аладжуела, вирус Гамбоа, вирус Пуэбло-Виежо и вирус Сан-Хуан.

Серологическая группа Группа С включает в себя, без ограничения, вирус Бруконга, вирус Осса, вирус Апеу, вирус Бруконга, вирус Карапару, вирус Винчес, вирус Мадрид, вирус Гумбо-Лимбо, вирус Маритуба, вирус Мурутуку, вирус Непуйо, вирус рестан, вирус Итакви и вирус Орибока.

Серологическая группа Гуама включает в себя, без ограничения, вирус Бертиога, вирус Бимити, вирус Кананейя, вирус Гуама, вирус Гуаратуба, вирус Итимири и вирус Мирим.

Серологическая группа Кунгол включает в себя, без ограничения, вирус Кунгол и вирус Вонгал.

Серологическая группа Маппутта включает в себя, без ограничения, вирус Буффало-Крик, вирус Маппутта, вирус Маприк, вирус Маррамбиджи и вирус Солт-Эш.

Серологическая группа Минатитлан включает в себя, без ограничения, вирус Минатитлан и вирус Палестина.

Серологическая группа Ньяндо включает в себя, без ограничения, вирус Eretmapodites и вирус Ньяндо.

Серологическая группа Олифантсвлей включает в себя, без ограничения, вирус Ботамби и вирус Олифантсвлей.

Серологическая группа Патоис включает в себя, без ограничения, вирус Абрас, вирус Бабахойя, вирус Пахайоки, вирус Патоис и вирус Шарк-Ривер.

Серологическая группа Симбу включает в себя, без ограничения, вирус Икитос, вирус Jatobal, вирус Leapeug, вирус Мадре-де-Дьос, вирус Оропуш, вирус Оуа, вирус Тимири, вирус Акабане, вирус Тинару, вирус Дуглас, вирус Сатупери, вирус Айно, вирус Шуни, вирус Питон, вирус Шамонда, вирус Шмалленберг и вирус Симбу.

Серологическая группа Тете включает в себя, без ограничения, вирус Батама и вирус Тете.

Серологическая группа Турлок включает в себя, без ограничения, вирус Мпоко, вирус Турлок и вирус Умбре.

Серологическая группа Вьеомийя включает в себя, без ограничения, вирус Анхемби, вирус Sashoeira Porteira, вирус Иако, вирус Макауа, вирус Соророка, вирус Тайассуй, вирус Tuscunduba и вирус Вьеомийя.

Неклассифицированная серологическая группа включает в себя, без ограничения, вирус Батама, вирус Белмонт, вирус Энсеада, вирус Эстеро-Реал, вирус Jugona, вирус Каенг Кхой и вирус Кованьяма. Род Phlebovirus включает в себя, без ограничения, вирусы неаполитанской и сицилийской флеботомной лихорадки и вирус лихорадки долины Рифт. Род Tospovirus включает в себя, без ограничения, типичные виды вируса бронзовости томатов и следующие виды: вирус некротической мозаики бобов, вирус хлороза перца, вирус некроза почек арахиса, вирус округлой пятнистости арахиса, вирус желтой пятнистости

земляного реха, вирус некротической пятнистости бальзамина, вирус желтой пятнистости ириса, вирус желтой пятнистости дыни, вирус некроза почек арахиса, вирус желтой пятнистости арахиса, вирус некроза прожилок сои, вирусы хлорозной пятнистости томатов, вирус кольцевой пятнистости томатов, вирус желтой кольцевой пятнистости томатов, вирус окаймления томатов, вирус некроза почек арбуза, вирус серебристой крапчатости арбуза и вирус летального хлороза цуккини.

Инфекции Picornavirus включают в себя инфекции вирусов родов Aphthovirus, Aquamavirus, Avihepatovirus, Cardiovirus, Cosavirus, Dicipivirus, Enterovirus, Erbovirus, Hepatovirus, Kobuvirus, Megrivirus, Parechovirus, Salivirus, Sapelovirus, Senecavirus, Teschovirus и Tremovirus. Инфекции Coronavirus включают в себя инфекции вирусов родов Alphacoronavirus, Betacoronavirus (который включает в себя вызывающий тяжелый острый респираторный синдром коронавирус (SARS-CoV)), Gammacoronavirus и Deltacoronavirus.

Патентные документы Соединенных Штатов Америки и заявки WO, в которых описаны нуклеозидные ингибиторы полимеразы для лечения вызываемых вирусом заболеваний, включают в себя поданные компанией 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); компанией Merck (№ 6777395; 7105499; 7125855; 7202224; 7323449; 7339054; 7534767; 7632821; 7879815; 8071568; 8148349; 8470834; 8481712; 8541434; 8697694; 8715638, 9061041; 9156872 и WO 2013/009737); Emory University (6348587; 6911424; 7307065; 7495006; 7662938; 7772208; 8114994; 8168583; 8609627; US 2014/0212382 и WO 2014/1244430); компанией Gilead Sciences/Pharmasset Inc. (№ 7842672; 7973013; 8008264; 8012941; 8012942; 8318682; 8324179; 8415308; 8455451; 8551973; 8563530; 8841275; 8853171; 8871785; 8877733; 8889159; 8906880; 8912321; 8957045; 8957046; 9045520; 9085573; 9090642; 9139604; 9206217; 9284342 и 9394331) и (№№ 6908924; 6949522; 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); компанией Hoffman La-Roche (№ 6660721), компанией Roche (№№ 6784166; 7608599, 7608601 и 8071567); компанией 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), компанией Epana Pharmaceuticals (патенты США № 8575119; 8846638; 9085599; WO2013/044030; WO2012/125900), компанией Biota (№ 7268119; 7285658; 7713941; 8119607; 8415309; 8501699 и 8802840), компанией Biocryst Pharmaceuticals (№ 7388002; 7429571; 7514410; 7560434; 7994139; 8133870; 8163703; 8242085 и 8440813), компанией Alla Chem, LLC (№ 8889701 и WO2015/053662), компанией Inhibitex (№ 8759318 и WO 2012/092484), компанией Janssen Products (№№ 8399429; 8431588, 8481510, 8552021, 8933052; 900629 и 9012428) University of Georgia Foundation (№№ 6348587; 7307065; 7662938; 8168583; 8673926, 8816074; 8921384 и 8946244), компанией RFS Pharma, LLC (Ms 8895531; 8859595; 8815829; 8609627; 7560550; US2014/0066395; US2014/0235566; US2010/0279969; WO 2010/091386 и WO 2012/158811) компанией University College Cardiff Consultants Limited (WO 2014/076490, WO 2010/081082; WO 2008/062206), компанией Achillion Pharmaceuticals, Inc. (WO 2014/169278 и WO 2014/169280), компанией Cocrystal Pharma, Inc. (патент США № 9173893), компанией Katholieke Universiteit Leuven (WO 2015/158913), компанией Catabasis (WO 2013/090420), Regents of the University of Minnesota (WO 2006/004637) и компанией Atea Pharmaceuticals, Inc (WO 2016/144918).

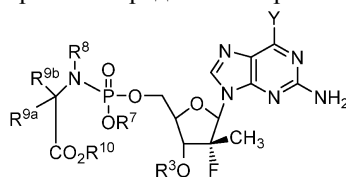
Дополнительные патенты Соединенных Штатов Америки, заявки на выдачу патентов Соединенных Штатов Америки и заявки согласно РСТ, в которых описаны нуклеозидные соединения как ингибиторы вирусной инфекции, включают в себя патентные документы США № 7388002; 7560434; 8415321; 9126971; 9326991; а также US2004/0229839.

В медицине сохраняется острая потребность в разработке терапевтических средств против РНК-вирусов, которые являются безопасными, эффективными и хорошо переносимыми. Потребность усиливается ожиданием того, что РНК-вирусы продолжат распространяться в неинфицированных районах земного шара и что РНК-вирусы будут мутировать под давлением лекарственных средств.

Поэтому целью настоящего изобретения является обеспечение соединений, фармацевтических композиций, способов и применений для лечения и/или предупреждения инфекций РНК-вируса, в частности, РНК-вирусов, отличных от HCV.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

В одном аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы IIIe



Формула IIIe

или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения вируса из рода Flavivirus у хозяина, нуждающегося в этом,

где Y представляет собой NR^1R^2 ;

R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород;

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

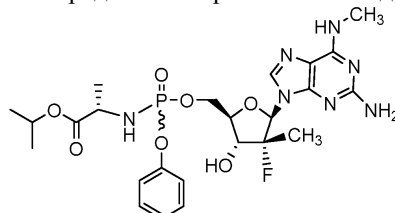
R^8 представляет собой водород или C_{1-6} -алкил;

R^{9a} и R^{9b} независимо выбраны из водорода, C_{1-6} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^{10} представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-7} -циклоалкил или арил, где арил выбран из фенила и нафтила.

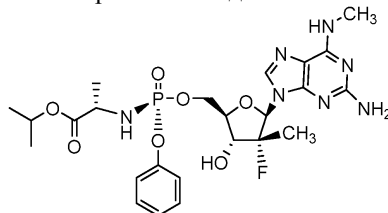
В одном варианте осуществления R^7 представляет собой арил. В еще одном варианте осуществления R^7 представляет собой фенил. В еще одном варианте осуществления R^7 представляет собой нафтил. В одном варианте осуществления R^8 представляет собой водород. В еще одном варианте осуществления R^{9a} представляет собой водород и R^{9b} представляет собой метил. В одном варианте осуществления R^{10} представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В еще одном варианте осуществления R^7 представляет собой арил; R^8 представляет собой водород; R^{9a} и R^{9b} независимо выбраны из метила и водорода и R^{10} представляет собой C_{1-6} -алкил. R^7 представляет собой фенил; R^8 представляет собой водород; R^{9a} и R^{9b} независимо выбраны из метила и водорода; и R^{10} представляет собой изопропил. 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; R^{10} представляет собой изопропил и фосфорамидат находится в L-конфигурации.

В еще одном аспекте изобретения предложено применение соединения



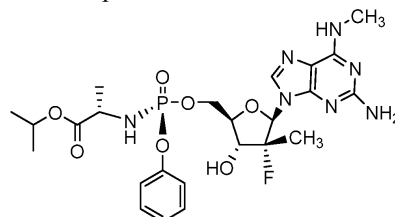
или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения вируса из рода Flavivirus у хозяина, нуждающегося в этом.

В одном варианте осуществления изобретения соединение имеет следующую формулу:



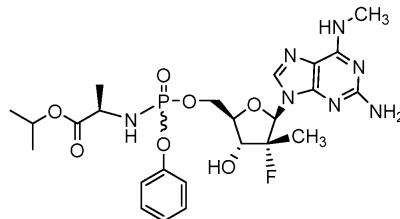
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления изобретения соединение имеет следующую формулу:



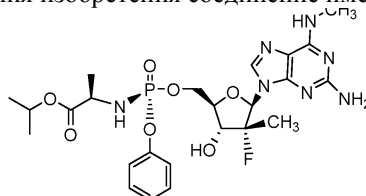
или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения



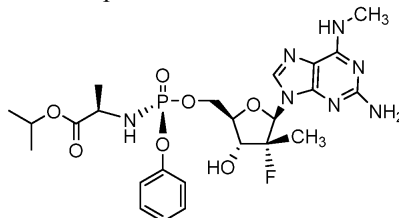
или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения вируса из рода Flavivirus у хозяина, нуждающегося в этом.

В одном варианте осуществления изобретения соединение имеет следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления изобретения соединение имеет следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления изобретения вирус выбран из лихорадки денге, лихорадки Западного Нила, желтой лихорадки, вируса Зика и японского энцефалита. В одном варианте осуществления изобретения вирус лихорадки денге представляет собой вирус лихорадки денге 2. В одном варианте осуществления изобретения вирус лихорадки денге представляет собой вирус лихорадки денге 3.

В одном варианте осуществления изобретения хозяином является человек.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение, раскрываемое в настоящем документе, относится к соединениям, а также их применениям, способам и композициям, описываемым в настоящем документе, для лечения инфекций или воздействия на людей или другого животного-хозяина РНК-вируса, что включает введение эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V или формулы VI, описываемого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. Соединения, описываемые в настоящем документе, либо обладают активностью против РНК, либо метаболизируются до соединения, которое проявляет такую активность. Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V или формулы VI или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции вирусом с однонитевой положительно-смысловой РНК, отличным от *Hepacivirus* или отличным от *HCV*, у хозяина при необходимости этого, в том числе у человека. Согласно альтернативному варианту осуществления представлен способ, который включает введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V или формулы VI или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции вирусом с однонитевой положительно-смысловой РНК из семейства *Flaviviridae*, в том числе, без ограничения, вирусом лихорадки денге 2 и вирусом желтой лихорадки, у хозяина при необходимости этого, в том числе у человека. Согласно альтернативному варианту осуществления представлен способ, который включает введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V или формулы VI или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции вирусом с однонитевой отрицательно-смысловой РНК у хозяина при необходимости этого, в том числе у человека. Согласно альтернативному варианту осуществления представлен способ, который включает введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V или формулы VI или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции двухнитевого РНК-вируса у хозяина при необходимости этого, в том числе у человека.

Соединения и композиции также могут быть использованы для лечения состояния, связанного с воздействием РНК-вируса или возникающего в результате воздействия РНК-вируса. Согласно одному варианту осуществления соединения или составы, которые включают в себя соединения, также могут быть использованы профилактически для предупреждения или замедления прогрессирования клиниче-

ского заболевания у индивидуумов, которые являются положительными по антителу против РНК-вируса или антигену.

В частности, выяснили, что 5'-стабилизированное фосфатное пролекарство или производное 2'-замещенного-N⁶-метил-2,6-диаминопуринового нуклеотида, а также 2'-замещенный-N⁶-диметил-2,6-диаминопуриновый нуклеотид и другие 2'-замещенные-N⁶-замещенные пуриновые нуклеотиды, описываемые ниже, являются высокоактивными против РНК-вируса, например, отличного от *Hepacivirus* или отличного от HCV.

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 замещающая группа, которая проявляет хиральность, может быть представлена в рацемической, энантиомерной, диастереомерной форме или в какой-либо их смеси. Если фосфорамидатное, тиофосфорамидатное или другое стабилизированное фосфорное пролекарство, в котором фосфор проявляет хиральность, используют в виде R⁴ стабилизированного фосфатного пролекарства, то оно может быть обеспечено в виде R или S хирального фосфорного производного или их смеси, в том числе рацемической смеси. Аминокислота фосфорамидата или тиофосфорамидата может характеризоваться D- или L-конфигурацией или их смесью, в том числе рацемической смесью. Все комбинации таких стереоконфигураций включены в настоящее изобретение, описываемое в настоящем документе.

Настоящее изобретение включает следующие признаки:

(a) соединения формул I-VI, описываемые в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства для применения в лечении или профилактике инфекции РНК-вируса и согласно одному варианту осуществления вируса, отличного от *Hepacivirus* или отличного от HCV;

(b) применение соединений формул I-VI, а также их фармацевтически приемлемых солей и пролекарств в изготовлении медицинского препарата для лечения инфекции РНК-вируса и вируса, отличного от *Hepacivirus* или отличного от HCV;

(c) способ изготовления медицинского препарата, предназначенного для терапевтического применения при лечении инфекции РНК-вируса, например вируса, отличного от *Hepacivirus* или отличного от HCV, характеризующийся тем, что в изготовлении используют соединения формул I-VI, описываемые в настоящем документе; и

(d) фармацевтический состав, содержащий эффективное для лечения хозяина количество соединения формул I-VI или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем для лечения заболевания, вызванного РНК-вирусом, отличным от *Hepacivirus* или отличным от HCV.

Было выяснено, что соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V и формулы VI, в том числе 2'-замещенные-N⁶-замещенные пуриновые нуклеотиды, подходят для лечения вызванных РНК-вирусами заболеваний, в частности РНК-вирусами, отличными от HCV, при введении в эффективном количестве хозяину при необходимости этого. Хозяином может быть человек или любое животное, которое несет вирусную инфекцию.

Раскрываемые нуклеотиды включают в себя нуклеотиды с подходящей активностью, например, против вируса диареи крупного рогатого скота (BVDV), вируса лихорадки денге 2, вируса лихорадки Западного Нила (WNV), вируса Зика и вируса желтой лихорадки (YFV) *in vitro*. Раскрываемые нуклеотиды также включают в себя нуклеотиды с подходящей активностью против подтипа 5 вируса Косаки В. Согласно одному варианту осуществления представлен способ лечения заболевания, вызванного вирусом с одонитевой положительно-смысловой РНК, отличным от *Hepacivirus* или отличным от HCV. Согласно следующему варианту осуществления представлен способ лечения заболевания, вызванного вирусом лихорадки денге 2 или вирусом желтой лихорадки. Согласно альтернативному варианту осуществления представлен способ лечения заболевания, вызванного вирусом с одонитевой отрицательно-смысловой РНК. Согласно альтернативному варианту осуществления представлен способ лечения заболевания, вызванного вирусом с двухнитевой РНК.

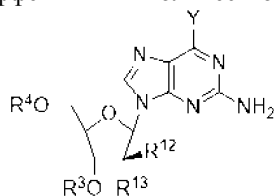
Соединения в соответствии с настоящим изобретением анаболизируются до 5-монофосфата N⁶-замещенного-пурина без существенного N⁶-дезаминирования, а затем последовательно анаболизируются по 6-положению с образованием активных гуанинтрифосфатных соединений способом, который обеспечивает хорошие активность и терапевтический индекс.

В качестве примера метаболизм β-D-2'-замещенного-N⁶-метил-2,6-диаминопуринового нуклеозида в виде фосфорамидата включает в себя образование 5'-монофосфата и последующий анаболизм N⁶-метил-2,6-диаминопуринового основания с образованием 2'-замещенного гуанинового нуклеозида в виде 5'-монофосфата. Затем монофосфат далее анаболизируется до активного соединения, которое является 5'-трифосфатом.

В частности, выяснили, что 5'-стабилизированное фосфатное пролекарство или производное 2'-замещенного-N⁶-метил-2,6-диаминопуринового нуклеотида, а также 2'-замещенного-2-N⁶-диметил-2,6-диаминопуринового нуклеотида и других 2'-замещенных-N⁶-замещенных пуриновых нуклеотидов, опи-

сываемых ниже, являются активными против ряда РНК-вирусов. Например, обсуждаемое в примере 14 и показанное в табл. 5 соединение 205 является эффективным против лихорадки денге ($EC_{50}=0,8$ мкМ) и желтой лихорадки ($EC_{50}=1,2$ мкМ).

Таким образом, согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению представленного ниже соединения формулы I для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, например у человека, при необходимости этого. Согласно одному варианту осуществления представлен способ лечения хозяина, в том числе человека, инфицированного вирусом с одонитевой положительно-смысловой РНК, отличным от *Hepacivirus* или отличным от HCV, эффективным количеством соединения формулы I. Согласно альтернативному варианту осуществления представлен способ лечения хозяина, в том числе человека, инфицированного вирусом с одонитевой положительно-смысловой РНК из семейства *Flaviviridae*, в том числе, без ограничения, вирусом лихорадки денге 2 и вирусом желтой лихорадки, эффективным количеством соединения формулы I. Согласно альтернативному варианту осуществления представлен способ лечения хозяина, в том числе человека, инфицированного вирусом с одонитевой отрицательно-смысловой РНК, эффективным количеством соединения формулы I. Согласно альтернативному варианту осуществления представлен способ лечения хозяина, в том числе человека, инфицированного вирусом с двухнитевой РНК, эффективным количеством соединения формулы I



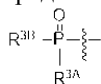
Формула I

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, $-(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_6-циклоалкил)$, $-(C_0-C_2-алкил)(гетероцикл)$, $-(C_0-C_2-алкил)(арил)$, $-(C_0-C_2-алкил)(гетероарил)$, $-OR^{25}$, $-C(O)R^{3C}$ (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^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 CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 и CF_2CF_3), $-(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_6-циклоалкил)$, $-C(O)R^{3C}$ (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 $-C(O)OC_5H_{11}$), $-(C_0-C_2-алкил)(арил)$, $-(C_0-C_2-алкил)(гетероцикл)$, $-(C_0-C_2-алкил)(гетероарил)$; и

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, R^{3B} , дифосфат, трифосфат, необязательно замещенную связанную карбонилем аминокислоту 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 необязательно замещенного N-связанного сложного эфира аминокислоты;

R^{3C} 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, в том числе, без ограничения, фосфорамидат, тиофосфорамидат или любой другой фрагмент, который метаболизируется в монофосфат, дифосфат или трифосфат *in vivo* в хозяине-человеке или животном; 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 фосфатное пролекарство;

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

R^{13} представляет собой водород, фтор, хлор, бром, N_3 , NH_2 , CN или OR^3 ;

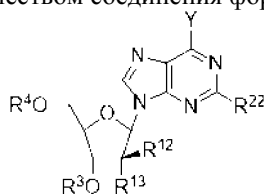
Причем, если R^{12} представляет собой метил, R^{13} представляет собой бром, хлор, N_3 , NH_2 , CN или OR^3 .

Согласно альтернативному варианту осуществления по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет

собой циклопентил.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению представленного ниже соединения формулы II для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, например у человека, при необходимости этого. Согласно одному варианту осуществления представлен способ лечения хозяина, в том числе человека, инфицированного вирусом с однонитевой положительно-смысловой РНК, отличным от *Hepacivirus* или отличным от HCV, эффективным количеством соединения формулы II. Согласно альтернативному варианту представлен способ лечения хозяина, в том числе человека, инфицированного вирусом с однонитевой положительно-смысловой РНК из семейства *Flaviviridae*, в том числе, без ограничения, вирусом лихорадки денге 2 и вирусом желтой лихорадки, эффективным количеством соединения формулы II. Согласно альтернативному варианту осуществления представлен способ лечения хозяина, в том числе человека, инфицированного вирусом с однонитевой отрицательно-смысловой РНК, эффективным количеством соединения формулы II. Согласно альтернативному варианту осуществления представлен способ лечения хозяина, в том числе человека, инфицированного вирусом с двухнитевой РНК, эффективным количеством соединения формулы II



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, $-(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_6-циклоалкил)$, $-(C_0-C_2-алкил)(гетероцикл)$, $-(C_0-C_2-алкил)(арил)$, $-(C_0-C_2-алкил)(гетероарил)$, $-OR^{25}$, $-C(O)R^{3C}$ (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^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 $-(C_0-C_2-алкил)(C_3-C_6-циклоалкил)$, 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 $-SO_2R^{28}$; и

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, R^{3B} - дифосфат, трифосфат, необязательно замещенную связанную карбонилем аминокислоту 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 необязательно замещенного N-связанного сложного эфира аминокислоты;

R^{3C} 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- $-(C_0-C_2)(арил)$, 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, в том числе, без ограничения, фосфорамидат, тиофосфорамидат или любой другой фрагмент, который метаболизируется в монофосфат, дифосфат или трифосфат *in vivo* в хозяине-человеке или животном; 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 фосфатное 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),

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, CHF, 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

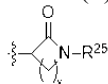
R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать гетероциклическое кольцо;

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

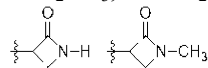
R¹³ представляет собой водород, фтор, хлор, бром, N₃, NH₂, CN или OR³;

причем, если R¹² представляет собой метил, R¹³ представляет собой бром, хлор, N₃, NH₂, CN или OR³;

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 -NR^{5R6}; 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, тиетан, пирролидин, тетрагирофуран, тиолан, пиразолидин, пиперидин, океан, тиан, -(CH₂)-азиридин, -(CH₂)-оксиран, -(CH₂)-тиран, -(CH₂)-азетидин, -(CH₂)-оксетан, -(CH₂)-тиетан, -(CH₂)-пирролидин, -(CH₂)-тетрагирофуран, -(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-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), причем, 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), причем, за исключением водорода, каждый из которых может быть необязательно замещен;

R²⁶ независимо выбран из водорода, C₁-C₆-алкила, -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-циклоалкил), -(C₀-C₂-алкил)(гетероцикл), -(C₀-C₂-алкил)(арил) или -(C₀-C₂-алкил)(гетероарил), причем, 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), причем, 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;

R³⁰ 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), причем, за исключением водорода, каждый из которых может быть необязательно замещен; или

R²⁹ и R³⁰ могут быть связаны вместе с образованием гетероциклического кольца;

x представляет собой 1, 2 или 3.

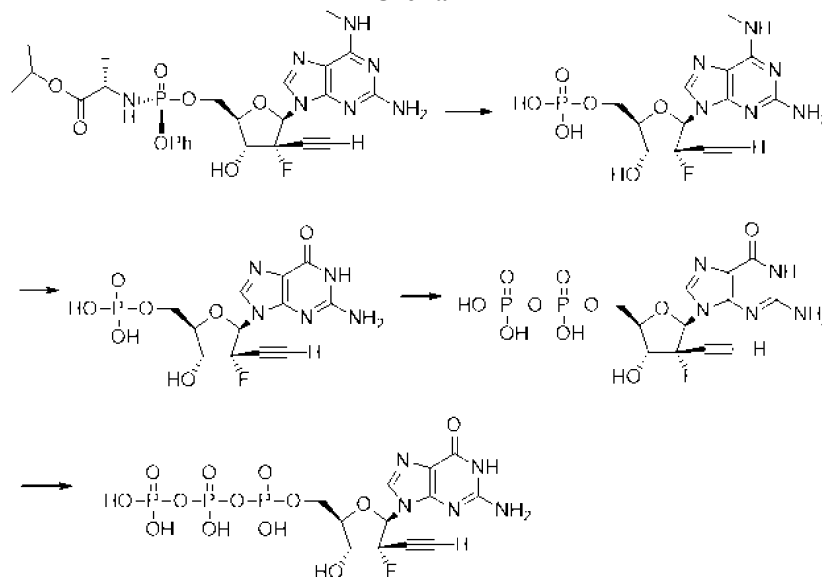
Согласно альтернативному варианту осуществления по меньшей мере один из R¹ и R² представляет собой циклопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления по меньшей мере один из R¹ и R² представляет собой циклопентил.

Согласно альтернативному варианту осуществления R²³ представляет собой -(C₀-C₂-алкил)-(гетероцикл) или -(C_{0,2}-алкил)(арил).

Фосфорамидат β-D-2'-дезоксидезокси-2'-α-фтор-2'-β-этинил-N⁶-метил-2,6-диаминопуринового нуклеозида сначала метаболизируется до 5'-монофосфата, а затем N⁶-метил-2,6-диаминопуриновое основание анаболизируется с образованием β-D-2'-дезоксидезокси-2'-α-фтор-2'-β-этинилгуанинового нуклеозида в виде 5'-монофосфата. Затем монофосфат далее анаболизируется до активного соединения 5'-трифосфата (схема 1).

Схема 1



2'-Замещенные-N⁶-замещенные-2,6-диаминопуриновые нуклеотиды могут быть далее замещены по N²-положению путем алкилирования или ацилированы. Это может модифицировать липофильность, фармакокинетические параметры и/или нацеливание нуклеотида на печень. Выяснили, что 2'-замещенные-N⁶-замещенные-2,6-диаминопуриновые нуклеотиды, модифицированные по 2-положению диаминопурина, могут быть дезалкилированы или дезацилированы печеночными ферментами с дальнейшим повышением специфичности нуклеотидных производных как *in vitro*, так и *in vivo*, если только N²-аминогруппа полностью не замещена другим фрагментом, описываемым в настоящем документе, таким как фтор. Согласно одному варианту осуществления N² модификации будут усиливать проницаемость клеток. Согласно одному варианту осуществления N² модификации будут усиливать нацеливание на печень.

Если не указано иное, соединения, описываемые в настоящем документе, представлены в β-D-конфигурации. Подобным образом, в фосфорамидатной или тиофосфорамидатной форме часть аминокислот может иметь L- или D-конфигурацию. Согласно альтернативному варианту осуществления соединения могут быть представлены в β-L-конфигурации. Подобным образом, любая замещающая группа, которая проявляет хиральность, может быть представлена в рацемической, энантиомерной, диастереомерной форме или в какой-либо их смеси. Если фосфорамидатное, тиофосфорамидатное или другое стабилизированное фосфорное пролекарство, в котором фосфор проявляет хиральность, используют в виде R⁴ стабилизированного фосфатного пролекарства, то оно может быть обеспечено в виде R или S хирального фосфорного производного или их смеси, в том числе рацемической смеси. Все комбинации таких стереоконфигураций включены в настоящее изобретение, описываемое в настоящем документе.

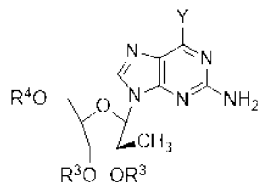
Соответственно, настоящее изобретение включает в себя применение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V или формулы VI или его фармацевтически приемлемой композиции, соли или пролекарства, описываемых в настоящем документе, в эффективном количестве для лечения заболевания, вызванного РНК-вирусом, например РНК-вирусом, отличным от HCV.

Согласно одному конкретному варианту осуществления исходный нуклеозид, т.е. нуклеозид, в котором R⁴ представляет собой водород, и 5'-положение, таким образом, имеет гидроксильную группу, практически не дезаминируется аденозиндезаминазой при условиях, которые имитируют *in vivo* окружение (например, комнатная температура и водная физиологическая рН), в течение периода 7, 10, 30, 60 или 120 мин. Если не указано иное, период времени составляет 30 мин. Согласно данному варианту осуществления термин "практически не дезаминируется" означает, что исходное соединение не превращается в соответствующее гуаниновое производное или 6-оксопроизводное в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического эффекта *in vivo*.

Представлены соединения, способы и композиции для лечения хозяина, инфицированного РНК-вирусом, путем введения эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединение или составы, которые включают в себя соединения, также могут быть использованы в эффективном количестве профилактически для предупреждения или ограничения прогрессирования клинического заболевания у индивидуумов, которые являются положительными по антителу против РНК-вируса или антигену.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества представленного ниже соединения формулы Ia для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, например человека, при необходимости этого. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения хозяина, инфицированного вирусом с однонитевой положительно-смысловой РНК, отличным от *Hepacivirus* или отличными от HCV. Согласно альтернативному варианту осуществления представлен способ, который включает введение эффективного количества соединения формулы Ia для лечения заболевания, вызванного вирусом с однонитевой положительно-смысловой РНК из семейства *Flaviviridae*, в том числе, без ограничения, вирусом лихорадки денге 2 и вирусом желтой лихорадки, у хозяина, в том числе человека, при необходимости этого. Согласно альтернативному варианту осуществления представлен способ, который включает введение эффективного количества соединения формулы Ia для лечения заболевания, вызванного вирусом с однонитевой отрицательно-смысловой РНК, у хозяина, в том числе человека, при необходимости этого. Согласно альтернативному варианту осуществления представлен способ, который включает введение эффективного количества соединения формулы Ia для лечения заболевания, вызванного вирусом с двухнитевой РНК, у хозяина, в том числе человека, при необходимости этого:



Формула Ia

где Y, R³, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D} и R⁴ определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы Ia R³ представляет собой водород.

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

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

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

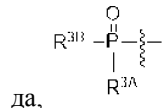
Согласно одному варианту осуществления формулы Ia, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопропил и R² представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы Ia, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопропил и R² представляет собой циклопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы Ia, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопентил и R² представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы Ia R⁴ представляет собой стабилизированный фосфорамидат.

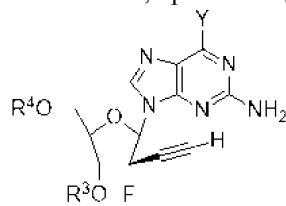
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы Ia R³ независимо выбран из водоро-



да, дифосфата, трифосфата, необязательно замещенной связанной карбонилем аминокислоты

и $-C(O)R^{3C}$.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы Ib или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



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 NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил и R^2 представляет собой водород.

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

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

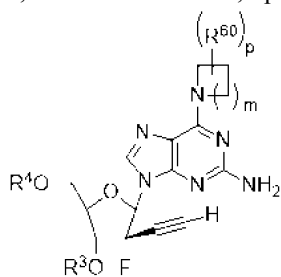
Согласно одному варианту осуществления формулы Ib, если Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой циклопропил и R^2 представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы Ib, если Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой циклопропил и R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы Ib, если Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой циклопентил и R^2 представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы Ib R^4 представляет собой стабилизированный фосфорамидат.

Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы Ib' или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула Ib'

где m представляет собой 1, 2 или 3;

p представляет собой 0, 1 или 2;

R^{60} независимо выбран из C_1 - C_5 -алкила (включая метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил), C_1 - C_3 -галогеналкила (включая CHF_2 , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 и CF_2CF_3), C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, $-(C_0$ - 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 $-C(O)OC_5H_{11}$), $-C(S)R^{3D}$ и $-SO_2R^{28}$, каждый из которых может быть необязательно замещен; и

R^3 , R^4 , R^{3C} , R^{3D} , R^{25} и R^{28} определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы Ib' m представляет собой 1 и p представляет собой 0.

Согласно одному варианту осуществления формулы Ib' m представляет собой 2 и p представляет собой 0.

Согласно одному варианту осуществления формулы Ib' m представляет собой 3 и p представляет собой 0.

Согласно одному варианту осуществления формулы Ib' m представляет собой 2, p представляет собой 0 и R^3 представляет собой водород.

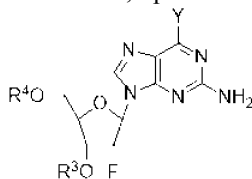
Согласно одному варианту осуществления формулы Ib' m представляет собой 2, p представляет собой 0, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой стабилизированный фосфорамидат.

Согласно одному варианту осуществления формулы Ib' m представляет собой 3, p представляет со-

бой 0, R³ представляет собой водород и R⁴ представляет собой стабилизированный фосфорамидат.

Согласно одному варианту осуществления формулы Ib' R⁴ представляет собой стабилизированный фосфорамидат.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы Ic или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула Ic

где Y, R³ и R⁴ определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы Ic R³ представляет собой водород.

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

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

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

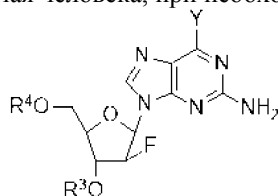
Согласно одному варианту осуществления формулы Ic, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопропил и R² представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы Ic, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопропил и R² представляет собой циклопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы Ic, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопентил и R² представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы Ic R⁴ представляет собой стабилизированный фосфорамидат.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы Id или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула Id

где Y, R³ и R⁴ определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы Id R³ представляет собой водород.

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

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

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

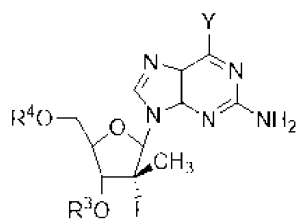
Согласно одному варианту осуществления формулы Id, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопропил и R² представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы Id, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопропил и R² представляет собой циклопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы Id, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопентил и R² представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы Id R⁴ представляет собой стабилизированный фосфорамидат.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы Ie или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула Ie

где Y, R³ и R⁴ определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы Ie R³ представляет собой водород.

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

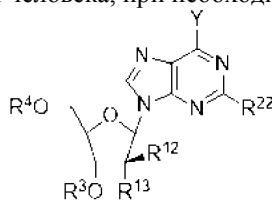
Согласно одному варианту осуществления формулы Ie, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой метил и R² представляет собой циклопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы Ie, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопропил и R² представляет собой циклопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы Ie, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопентил и R² представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы Ie R⁴ представляет собой стабилизированный фосфорамидат.

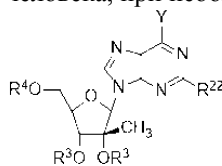
Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула II

где Y, R³, R⁴, R¹², R¹³ и R²² определены выше.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIa или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIa

где Y, R³, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R⁴ и R²² определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIa R³ представляет собой водород.

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

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

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

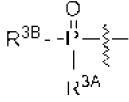
Согласно одному варианту осуществления формулы IIa, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопропил и R² представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIa, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопропил и R² представляет собой циклопропил.

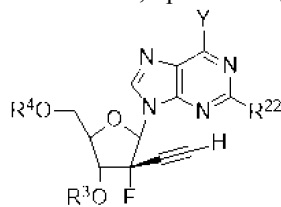
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIa, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопентил и R² представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIa R⁴ представляет собой стабилизированный фосфорамидат.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIa R³ независимо выбран из водоро-

да, , дифосфата, трифосфата, необязательно замещенной связанной карбонилем аминокислоты и $-C(O)R^{3C}$.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIb или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIb

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

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

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

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

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

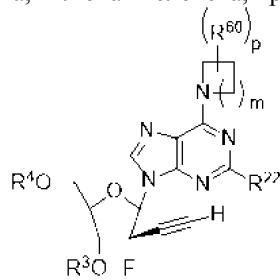
Согласно одному варианту осуществления формулы IIb, если Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой циклопропил и R^2 представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIb, если Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой циклопропил и R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIb, если Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой циклопентил и R^2 представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIb R^4 представляет собой стабилизированный фосфорамидат.

Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIb' или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIb'

где R^3 , R^4 , R^{22} , R^{60} , m и p определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIb' m представляет собой 1 и p представляет собой 0.

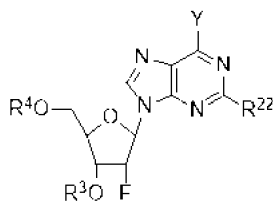
Согласно одному варианту осуществления формулы IIb' m представляет собой 2 и p представляет собой 0.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIb' m представляет собой 3 и p представляет собой 0.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIb' m представляет собой 2, p представляет собой 0, R^{22} представляет собой NR^5R^6 и R^3 представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIb' R^4 представляет собой стабилизированный фосфорамидат.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIc или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIc

где Y, R³, R⁴ и R²² определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIc R³ представляет собой водород.

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

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

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

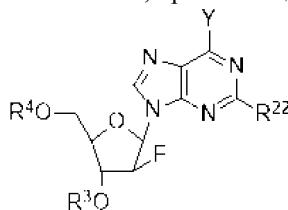
Согласно одному варианту осуществления формулы IIc, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопропил и R² представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIc, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопропил и R² представляет собой циклопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIc, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопентил и R² представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIc R⁴ представляет собой стабилизированный фосфорамидат.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IId или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IId

где Y, R³, R⁴ и R²² определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы IId R³ представляет собой водород.

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

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

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

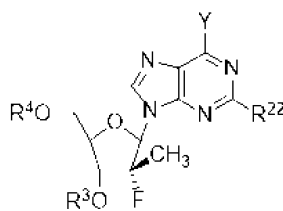
Согласно одному варианту осуществления формулы IId, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопропил и R² представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IId, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопропил и R² представляет собой циклопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IId, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопентил и R² представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IId R⁴ представляет собой стабилизированный фосфорамидат.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIe или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIe

где Y, R³, R⁴ и R²² определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIe R³ представляет собой водород.

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

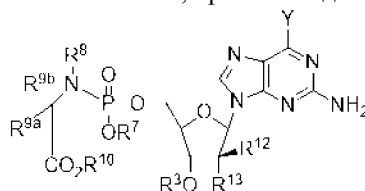
Согласно одному варианту осуществления формулы IIe, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой метил и R² представляет собой циклопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIe, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопропил и R² представляет собой циклопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIe, если Y представляет собой NR¹R², R¹ представляет собой циклопентил и R² представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIe R⁴ представляет собой стабилизированный фосфорамидат.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула III

где R⁷ представляет собой водород, C₁₋₆алкил; C₃₋₇циклоалкил; гетероарил, гетероциклическое соединение 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 -SO₂C₁₋₆алкилом; (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 вместе представляют собой (CH₂)_n, чтобы образовывать циклическое кольцо, которое включает в себя примыкающие атомы N и C; где n представляет собой 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 могут быть необязательно 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} вместе представляют собой (CH₂)_g, чтобы образовывать спирокольцо; (iv) R^{9a} представляет собой водород и R^{9b} и R⁸ вместе представляют собой (CH₂)_n, чтобы образовывать циклическое кольцо, которое включает в себя примыкающие атомы N и C; (v) R^{9b} представляет собой водород и R^{9a} и R⁸ вместе представляют собой (CH₂)_n, чтобы образовывать циклическое кольцо, которое включает в себя примыкающие атомы N и C, где c представляет собой 1-6, n представляет собой 2-4, g представляет собой 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, C₁₋₆алкил, необязательно замещенный алкокси, ди(низший алкил)-амино или галоген; C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₇циклоалкил, гетероциклоалкил, аминоацил, арил, такой как фенил; гетероарил, такой как пиридинил, замещенный арил или замещенный гетероарил;

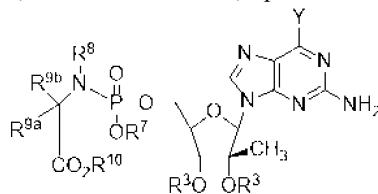
R¹¹ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный циклоал-

кил; необязательно замещенный C₂₋₆алкинил, необязательно замещенный C₂₋₆алкенил или необязательно замещенный ацил;

R¹¹ представляет собой водород, необязательно замещенный C₁₋₆алкил, необязательно замещенный циклоалкил; необязательно замещенный C₂₋₆алкинил, необязательно замещенный C₂₋₆алкенил или необязательно замещенный ацил; и

переменные Y, R³, R¹² и R¹³ описаны в настоящем изобретении.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIIa или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIIa

где переменные Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b} и R¹⁰ описаны в настоящем изобретении.

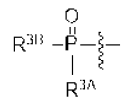
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIIa фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIIa фосфорамидат находится в D-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIIa R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

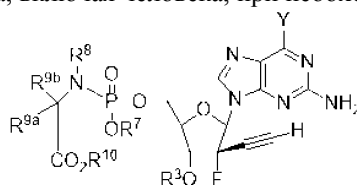
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIIa R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIIa R³ представляет собой водород,



дифосфат, трифосфат, необязательно замещенную связанную карбонилем аминокислоту или -C(O)R^{3C}.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIIb или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIIb

где переменные Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b} и R¹⁰ описаны в настоящем изобретении.

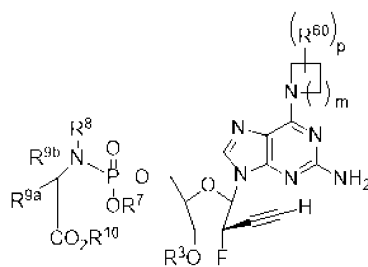
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIIb фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIIb фосфорамидат находится в D-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIIb R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIIb, R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления настоящего изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIIb' или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIIb'

где переменные R^3 , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} , R^{60} , m и p описаны в настоящем изобретении.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb' m представляет собой 1 и p представляет собой 0.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb' m представляет собой 2 и p представляет собой 0.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb' m представляет собой 3 и p представляет собой 0.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb' m представляет собой 2, p представляет собой 0 и R^3 представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb' фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb' фосфорамидат находится в D-конфигурации.

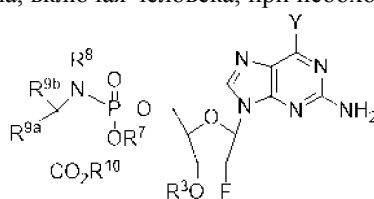
Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb' R^7 представляет собой фенил, R^8 представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R^{10} представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb' 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 и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb' R^3 представляет собой водород, m представляет собой 2, p представляет собой 0, 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.

Согласно одному варианту осуществления формулы IIIb' R^3 представляет собой водород, m представляет собой 3, p представляет собой 0, 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.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIIc или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIIc

где переменные Y , R^3 , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} и R^{10} описаны в настоящем изобретении.

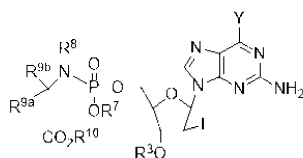
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIIc фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIIc фосфорамидат находится в D-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIIc 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 и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IIIc 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 и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIId или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула III d

где переменные Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b} и R¹⁰ описаны в настоящем изобретении.

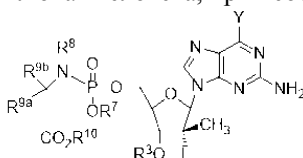
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы III d фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы III d фосфорамидат находится в D-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы III d R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы III d R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы III e или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула III e

где переменные Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b} и R¹⁰ описаны в настоящем изобретении.

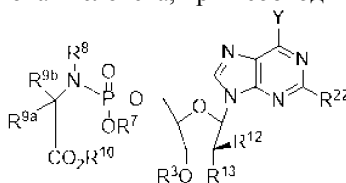
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы III e фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы III e фосфорамидат находится в D-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы III e R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы III e R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IV или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IV

где переменные Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰, R¹², R¹³ и R²² описаны в настоящем изобретении.

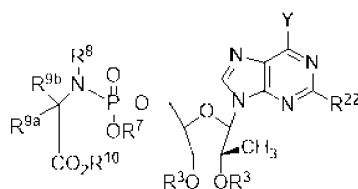
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IV фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IV фосфорамидат находится в D-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IV R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IV R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IV a или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IVa

где переменные Y, R³, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰ и R²² описаны в настоящем изобретении.

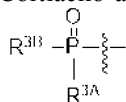
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVa фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVa фосфорамидат находится в D-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVa R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

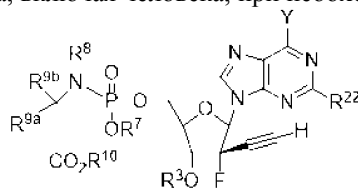
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVa R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVa R³ независимо выбран из водо-



рода, R^{3B}, R^{3A}, дифосфата, трифосфата, необязательно замещенной связанной карбонилем аминокислоты или -C(O)R^{3C}.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IVb или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IVb

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

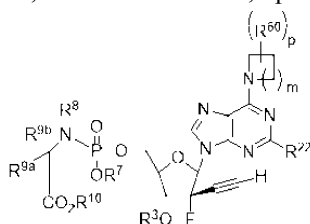
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVb фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVb фосфорамидат находится в D-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVb R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVb R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IVb' или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IVb'

где переменные R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰, R²², R⁶⁰, m и p описаны в настоящем изобретении.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVb' m представляет собой 1 и p представляет собой 0.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVb' m представляет собой 2 и p представляет собой 0.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVb' m представляет собой 3 и p представляет собой 0.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVb' m представляет собой 2, p представляет собой 0 и R³ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVb' m представляет собой 2, p представляет собой 0, R²² представляет собой NR⁵R⁶ и R³ представляет собой водород.

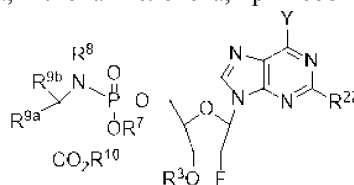
Согласно одному варианту осуществления формулы IVb' фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVb' фосфорамидат находится в D-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVb' R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы IVb' R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IVc или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IVc

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

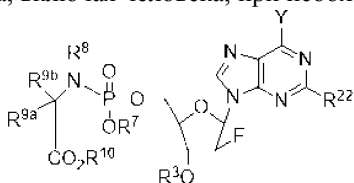
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVc фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVc фосфорамидат находится в D-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVc R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVc R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IVd или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IVd

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

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVd фосфорамидат находится в L-конфигурации.

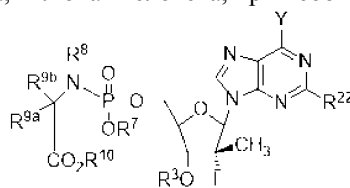
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVd фосфорамидат находится в D-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVd R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVd R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эф-

фективного количества соединения формулы IVe или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IVe

где переменные Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b} и R¹⁰ описаны в настоящем изобретении.

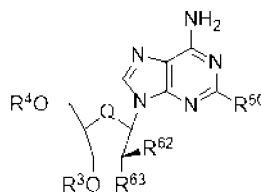
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVe фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVe фосфорамидат находится в D-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVe R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления формулы IVe R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления раскрываются соединения формулы V. Согласно следующему альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, в том числе человека, при необходимости этого, включающему введение эффективного количества соединения формулы V или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение эффективного количества соединения формулы V для лечения заболевания, вызванного вирусом с одонитевой положительно-смысловой РНК, отличным от Нерасivirus или отличными от HCV, у хозяина, в том числе человека, при необходимости этого. Согласно альтернативному варианту осуществления способ включает введение эффективного количества соединения формулы V для лечения заболевания, вызванного вирусом с одонитевой положительно-смысловой РНК из семейства Flaviviridae, в том числе, без ограничения, вирусом лихорадки денге 2 и желтой лихорадки, у хозяина, в том числе человека, при необходимости этого. Согласно альтернативному варианту осуществления способ включает введение эффективного количества соединения формулы V для лечения заболевания, вызванного вирусом с одонитевой отрицательно-смысловой РНК, у хозяина, в том числе человека, при необходимости этого. Согласно альтернативному варианту осуществления способ включает введение эффективного количества соединения формулы V для лечения заболевания, вызванного вирусом с двухнитевой РНК, у хозяина, в том числе человека, при необходимости этого:



Формула V

где Q представляет собой CHR⁶⁵.

R⁵⁰ выбран из водорода, NF₂ и R²²;

R⁶² представляет собой водород, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ или этинил;

R⁶³ представляет собой водород, фтор, хлор, бром, N₃, NH₂, CN или OR³;

R⁶⁵ представляет собой C₁-C₃-алкил (включая метил, этил, изопропил и циклопропил) или C₁₋₃галогеналкил (включая CH₂F, CHF₂ и CF₃);

R³, R⁴, R⁵ и R²² определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы V R³ представляет собой водород.

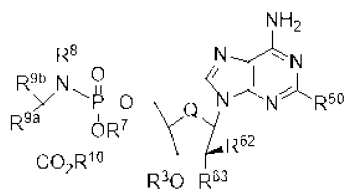
Согласно одному варианту осуществления формулы V R⁶⁵ представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы V R⁵⁰ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы V R⁵⁰ представляет собой -NH₂.

Согласно одному варианту осуществления формулы V Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁶⁵ представляет собой метил и R⁵⁰ представляет собой водород.

Согласно альтернативному варианту осуществления раскрыты соединения формулы Va. Согласно дополнительно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы Va или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула VI

где Q, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰, R⁵⁰, R⁶² и R⁶³ определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI R³ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI R⁶⁵ представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI R⁵⁰ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI R⁵⁰ представляет собой -NH₂.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁶⁵ представляет собой метил и R⁵⁰ представляет собой водород.

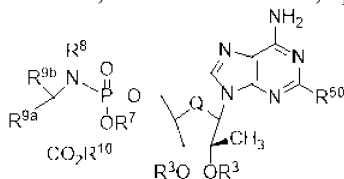
Согласно одному варианту осуществления формулы VI фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления фосфорамидат находится в D-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно альтернативному варианту осуществления раскрыты соединения формулы VIa. Согласно дополнительному альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы VIa или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула VIa

где Q, R³, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰ и R⁵⁰ определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIa R³ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIa R⁶⁵ представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIa R⁵⁰ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIa R⁵⁰ представляет собой -NH₂.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIa Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁶⁵ представляет собой метил и R⁵⁰ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIa фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIa фосфорамидат находится в D-конфигурации.

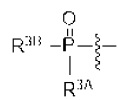
Согласно одному варианту осуществления формулы VIa R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIa R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIa Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил.

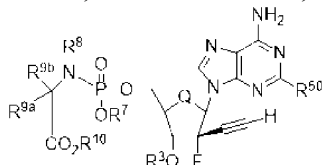
Согласно одному варианту осуществления формулы VIa Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁶⁵ представляет собой метил, R⁵⁰ представляет собой водород, R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIa R³ независимо выбран из водорода,



дифосфата, трифосфата, необязательно замещенной связанной карбонилем аминокислоты или $-C(O)R^{3C}$.

Согласно альтернативному варианту осуществления раскрыты соединения формулы VIb. Согласно дополнительному альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы VIb или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула VIb

где Q, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰ и R⁵⁰ определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIb R³ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIb R⁶⁵ представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIb R⁵⁰ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIb R⁵⁰ представляет собой $-NH_2$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIb Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁶⁵ представляет собой метил и R⁵⁰ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIb фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIb фосфорамидат находится в D-конфигурации.

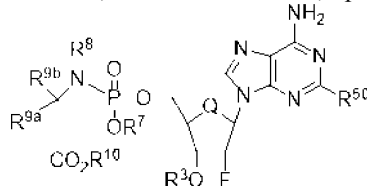
Согласно одному варианту осуществления формулы VIb R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIb R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIb Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIb Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁶⁵ представляет собой метил, R⁵⁰ представляет собой водород, R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления раскрыты соединения формулы VIc. Согласно дополнительному альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы VIc или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула VIc

где Q, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰ и R⁵⁰ определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIc R³ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIc R⁶⁵ представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIc R⁵⁰ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIc R⁵⁰ представляет собой $-NH_2$.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIc Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁶⁵ представляет собой метил и R⁵⁰ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIc фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIc фосфорамидат находится в D-конфигурации.

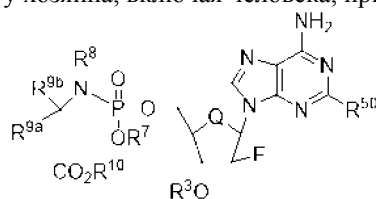
Согласно одному варианту осуществления формулы VIc R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIc R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIc Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIc Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁶⁵ представляет собой метил, R⁵⁰ представляет собой водород, R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления раскрыты соединения формулы VIId. Согласно дополнительному альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы VIId или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула VIId

где Q, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰ и R⁵⁰ определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId R³ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId R⁶⁵ представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId R⁵⁰ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId R⁵⁰ представляет собой -NH₂.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId фосфорамидат находится в D-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁶⁵ представляет собой метил и R⁵⁰ представляет собой водород.

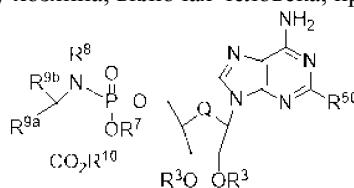
Согласно одному варианту осуществления формулы VIId R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIId Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁶⁵ представляет собой метил, R⁵⁰ представляет собой водород, R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления раскрыты соединения формулы VIe. Согласно дополнительному альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы VIe или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула VIe

где Q, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰ и R⁵⁰ определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIe R³ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIe R⁶⁵ представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIe R⁵⁰ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIe R⁵⁰ представляет собой -NH₂.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIe Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁶⁵ представляет собой метил и R⁵⁰ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIe фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIe фосфорамидат находится в D-конфигурации.

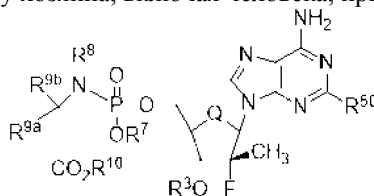
Согласно одному варианту осуществления формулы VIe R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIe R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIe Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VIe Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁶⁵ представляет собой метил, R⁵⁰ представляет собой водород, R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления раскрыты соединения формулы VI f. Согласно дополнительному альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы VI f или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула VI f

где Q, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰ и R⁵⁰ определены выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI f R³ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI f R⁶⁵ представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI f R⁵⁰ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI f R⁵⁰ представляет собой -NH₂.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI f Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁶⁵ представляет собой метил и R⁵⁰ представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI f фосфорамидат находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI f фосфорамидат находится в D-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI f R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в L-конфигурации.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI f R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил и фосфорамид находится в D-конфигурации.

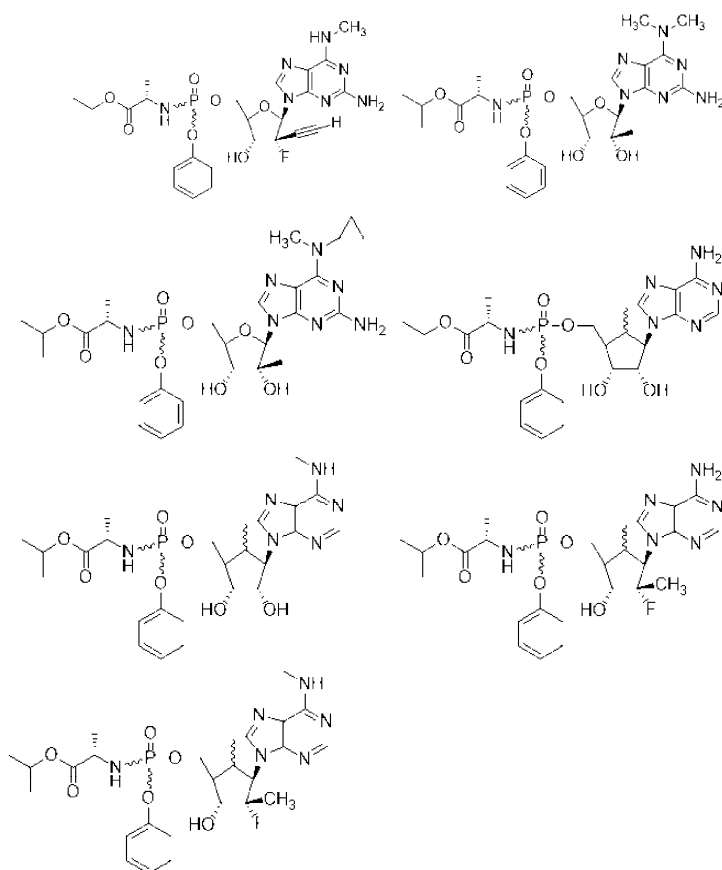
Согласно одному варианту осуществления формулы VI f Q представляет собой CHR⁶⁵, R³ представляет собой водород, R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил.

Согласно одному варианту осуществления формулы VI f Q представляет собой CHR⁶⁵,

R³ представляет собой водород, R⁶⁵ представляет собой метил, R⁵⁰ представляет собой водород, R⁷ представляет собой фенил, R⁸ представляет собой водород, R^{9a} представляет собой метил, R^{9b} представляет собой водород и R¹⁰ представляет собой изопропил.

Фосфор в любой из формул, описанных выше, может быть хиральным и, таким образом, может быть представлен в виде R или S энантиомера или его смеси, включая рацемическую смесь.

Неограничивающие варианты осуществления включают в себя:

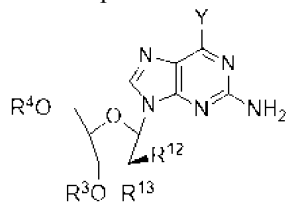


Согласно одному варианту осуществления представлены соединения, способы и композиции для лечения хозяина, инфицированного РНК-вирусом, описываемым в настоящем документе, например, отличным от Нерасивируса или HCV. Например, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены в эффективном количестве отдельно или в комбинации с другим средством против РНК-вируса для лечения инфицированного хозяина при необходимости этого. Согласно некоторым вариантам осуществления полезно вводить комбинацию лекарственных средств, которые модулируют тот же или другой путь, или ингибируют другую цель в вирусе. Поскольку раскрываемые 2'-замещенные-N⁶-замещенные пуриновые нуклеотиды являются ингибиторами полимеразы, может быть полезным введение соединения хозяину в комбинации с ингибитором протеазы или ингибитором NS5A. Соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут быть введены в комбинации со структурно отличным ингибитором полимеразы, таким как другое соединение, описываемое в настоящем документе или иным образом известное специалистам в данной области. Соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут быть введены в комбинации с рибавирином и/или интерфероном.

2'-Замещенные-N⁶-замещенные пуриновые нуклеотиды в соответствии с настоящим изобретением, как правило, вводят перорально, например, в форме пилюли или таблетки, но они могут быть введены другим путем, который лечащий врач считает целесообразным, в том числе внутривенным, чрескожным, подкожным, местным, парентеральным или другим подходящим путем.

I. 2'-Деокси-2'-замещенные-2-модифицированные-N⁶-замещенные пуриновые нуклеотиды по настоящему изобретению

Активные соединения по настоящему изобретению изображены, например, в формуле I, которые могут быть обеспечены в их фармацевтически приемлемой композиции, соли или пролекарстве:



Формула I

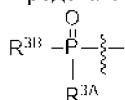
где Y представляет собой NR¹R²;

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, CH₂Cl, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CH₃ и CF₂CF₃), C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -(C₀-C₂-алкил)(C₃-C₆-циклоалкил), -(C₀-C₂-алкил)(гетероцикл),

$-(C_0-C_2\text{-алкил})(\text{арил})$, $-(C_0-C_2\text{-алкил})(\text{гетероарил})$, $-\text{OR}^{25}$, $-\text{C(O)R}^{3C}$ (включая $-\text{C(O)CH}_3$, $-\text{C(O)CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C(O)CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C(O)OCH}_3$, $-\text{C(O)OC}_2\text{H}_5$, $-\text{C(O)OC}_3\text{H}_7$, $-\text{C(O)OC}_4\text{H}_9$ и $-\text{C(O)OC}_5\text{H}_{11}$), $-\text{C(S)R}^{3D}$ или $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$, каждый из которых может быть необязательно замещен;

R^2 представляет собой водород, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_5$ -алкил (включая метил, этил, *n*-пропил, *изопропил*, *n*-бутил, *изобутил*, *втор-бутил*, *трет-бутил* и *пентил*), $\text{C}_1\text{-C}_5$ -галогеналкил (включая CHF_2 , CH_2F , CF_3 , CH_2CF_3 и CF_2CF_3), необязательно замещенный $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{-алкил})(\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил})$, необязательно замещенный $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{-алкил})(\text{гетероцикл})$, необязательно замещенный $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{-алкил})(\text{арил})$, необязательно замещенный $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{-алкил})(\text{гетероарил})$, $-\text{C(O)R}^{3C}$ (включая $-\text{C(O)CH}_3$, $-\text{C(O)CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C(O)CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C(O)OCH}_3$, $-\text{C(O)OC}_2\text{H}_5$, $-\text{C(O)OC}_3\text{H}_7$, $-\text{C(O)OC}_4\text{H}_9$ и $-\text{C(O)OC}_5\text{H}_{11}$), $-\text{C(S)R}^{3D}$ или $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$;

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 связанную карбонилем аминокислоту или $-\text{C(O)R}^{3C}$;

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 необязательно замещенного N- связанного сложного эфира аминокислоты;

R^{3C} 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), O-алкил , O-алкенил , 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, в том числе, без ограничения, фосфорамидат, тиофосфорамидат или любой другой фрагмент, который метаболизируется в монофосфат, дифосфат или трифосфат *in vivo* в хозяине-человеке или животном; 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 фосфатное пролекарство;

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

R^{13} представляет собой водород, фтор, хлор, бром, N_3 , NH_2 , CN или OR^3 ;

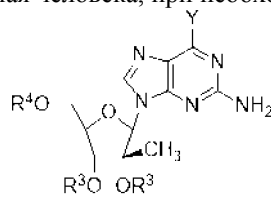
причем, если R^{12} представляет собой метил, R^{13} представляет собой бром, хлор, N_3 , NH_2 , CN или OR^3 .

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

Согласно альтернативному варианту осуществления по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно альтернативному варианту осуществления по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой циклопентил.

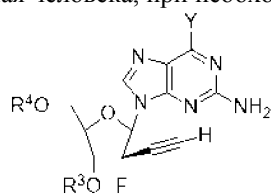
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула Ia

где Y , R^3 и R^4 определены выше.

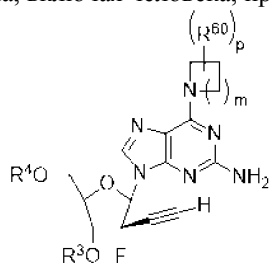
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы Ib или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула Ib

где Y, R³ и R⁴ определены выше.

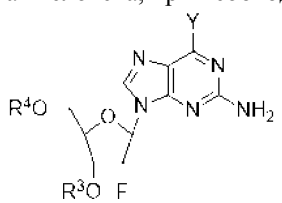
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы Ib' или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула Ib'

где R³, R⁴, R⁶⁰, m и p определены выше.

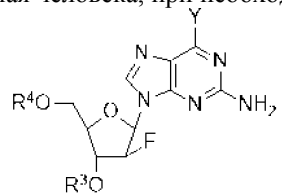
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы Ic или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула Ic

где Y, R³ и R⁴ определены выше.

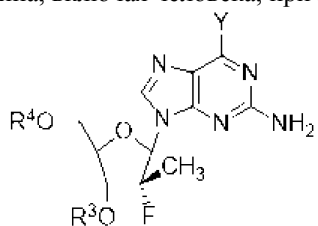
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы Id или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула Id

где Y, R³ и R⁴ определены выше.

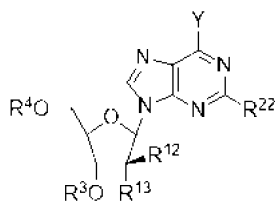
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы Ie или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула Ie

где Y, R³ и R⁴ определены выше.

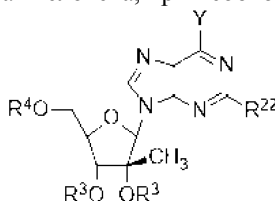
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула II

где Y, R³, R⁴, R¹², R¹³ и R²² определены выше.

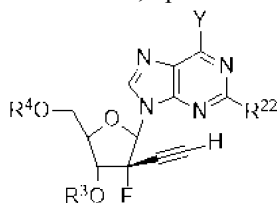
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIa или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIa

где Y, R³, R⁴ и R²² определены выше.

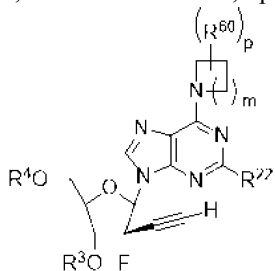
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIb или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIb

где Y, R³, R⁴ и R²² определены выше.

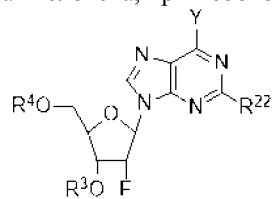
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIb' или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIb'

где R³, R⁴, R²², R⁶⁰, m и p определены выше.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIc или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:

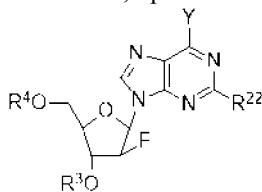


Формула IIc

где Y, R³, R⁴ и R²² определены выше.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIд или его фармацевтически приемлемой соли для лечения

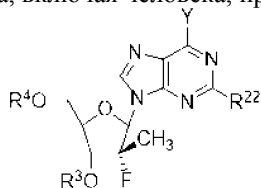
инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIId,

где Y, R³, R⁴ и R²² определены выше.

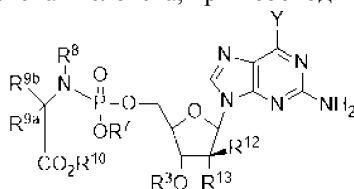
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIe или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIe

где Y, R³, R⁴ и R²² определены выше.

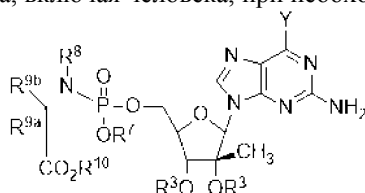
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула III

где переменные Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰, R¹² и R¹³ описаны в настоящем изобретении.

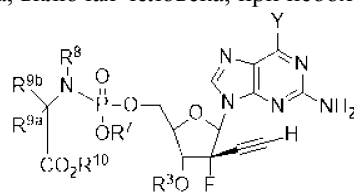
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIIa или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIIa

где переменные Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b} и R¹⁰ описаны в настоящем изобретении.

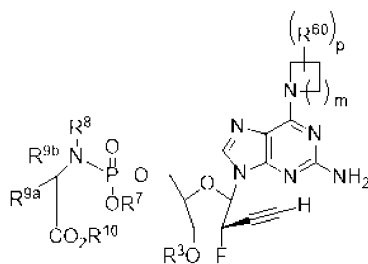
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIIb или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIIb

где переменные Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b} и R¹⁰ описаны в настоящем изобретении.

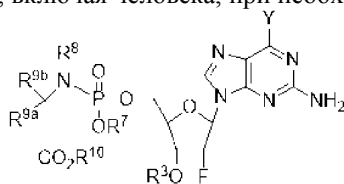
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIIb' или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIIb'

где переменные Y , R^3 , R^7 , R^8 , $\text{R}^{9\text{a}}$, $\text{R}^{9\text{b}}$, R^{10} , R^{60} , m и p описаны в настоящем изобретении.

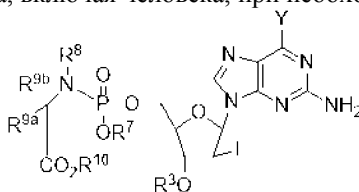
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIIc или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIIc

где переменные R^3 , R^7 , R^8 , $\text{R}^{9\text{a}}$, $\text{R}^{9\text{b}}$ и R^{10} описаны в настоящем изобретении.

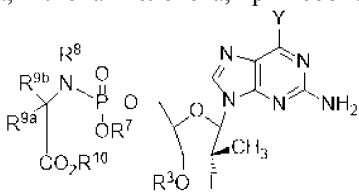
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIId или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIId

где переменные Y , R^3 , R^7 , R^8 , $\text{R}^{9\text{a}}$, $\text{R}^{9\text{b}}$ и R^{10} описаны в настоящем изобретении.

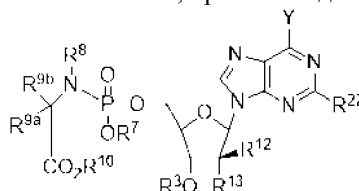
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IIIе или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IIIe

где переменные Y , R^3 , R^7 , R^8 , $\text{R}^{9\text{a}}$, $\text{R}^{9\text{b}}$ и R^{10} описаны в настоящем изобретении.

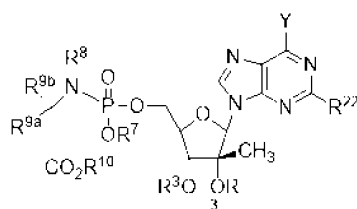
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IV или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IV

где переменные Y , R^3 , R^7 , R^8 , $\text{R}^{9\text{a}}$, $\text{R}^{9\text{b}}$, R^{10} , R^{12} , R^{13} и R^{22} описаны в настоящем изобретении.

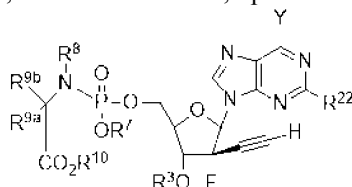
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IVa или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IVa

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

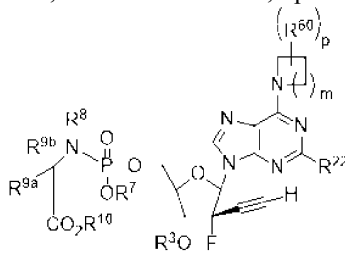
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IVb или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IVb

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

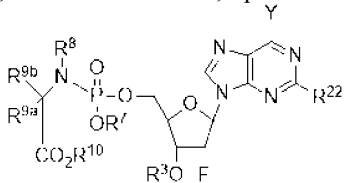
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IVb' или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IVb'

где переменные R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰, R²², R⁶⁰, m и p описаны в настоящем изобретении.

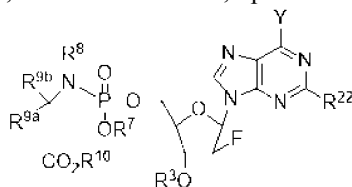
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IVc или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IVc

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

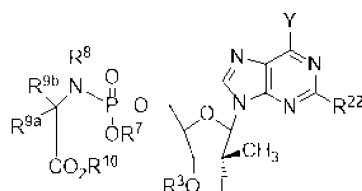
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IVd или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IVd

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

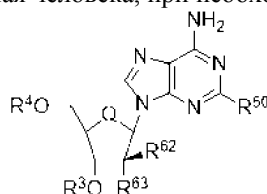
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы IVe или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула IVe

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

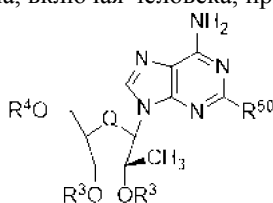
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы V или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула V

где R³, R⁴, R⁵⁰, R⁶², R⁶³ и Q определены выше.

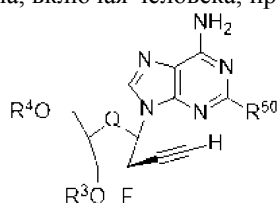
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы V или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула Va

где R³, R⁴, R⁵⁰ и Q определены выше.

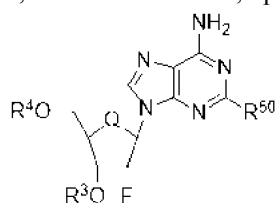
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы Vb или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула Vb

где R³, R⁴, R⁵⁰ и Q определены выше.

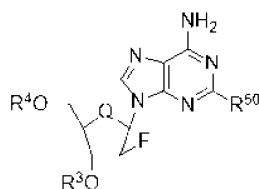
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы Vc или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула Vc

где R³, R⁴, R⁵⁰ и Q определены выше.

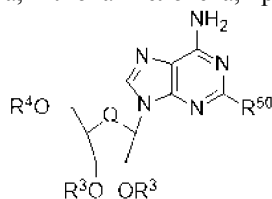
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы Vd или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула Vd

где R^3 , R^4 , R^{50} и Q определены выше.

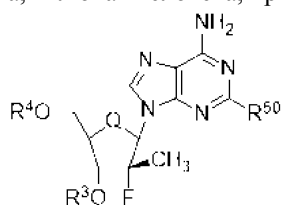
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы Ve или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула Ve

где R^3 , R^4 , R^{50} и Q определены выше.

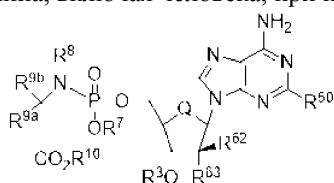
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы Vf или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула Vf

где R^3 , R^4 , R^{50} и Q определены выше.

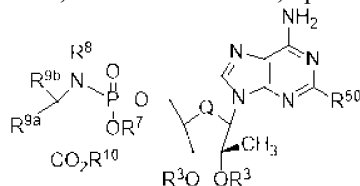
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы VI или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула VI

где R^3 , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} , R^{50} , R^{62} и R^{63} и Q определены выше.

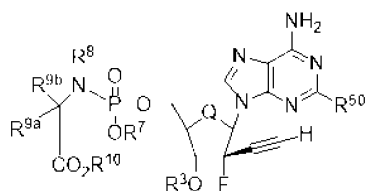
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы VIa или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула VIa

где R^3 , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} , R^{50} и Q определены выше.

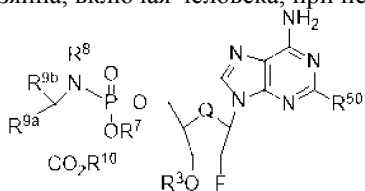
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы VIb или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула VIb

где R^3 , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} , R^{50} и Q определены выше.

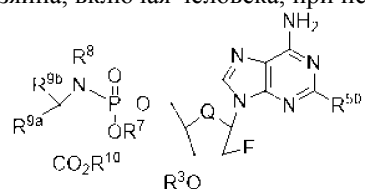
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы VIc или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула VIc

где R^3 , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} , R^{50} и Q определены выше.

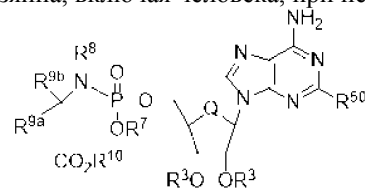
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы VIд или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула VIд

где R^3 , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} , R^{50} и Q определены выше.

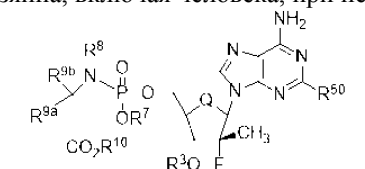
Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы VIe или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула VIe

где R^3 , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} , R^{50} и Q определены выше.

Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эффективного количества соединения формулы VIф или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого:



Формула VIф

где R^3 , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} , R^{50} и Q определены выше.

Согласно типичному варианту осуществления соединение представляет собой β -D изомер со ссылкой на соответствующий нуклеозид (т.е. в конфигурации природного происхождения). Согласно альтернативной конфигурации соединение представлено в виде β -L изомера. Как правило, соединение по меньшей мере на 90% свободно от противоположного энантиомера и может быть по меньшей мере на 95, 96, 97, 98, 99 или даже 100% свободно от противоположного энантиомера. Если не описано иное, соединение быть по меньшей мере на 90% свободно от противоположного энантиомера.

Метаболизм β -D-2'-дезоксидеокси-2'- α -фтор-2'- β -C-замещенных-N⁶-замещенных-2,6-диаминопуриновых нуклеотидов.

Метаболизм фосфорамидата β -D-2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -этинил-N⁶-метил-2,6-диаминопуринового нуклеозида включает в себя образование 5'-монофосфата и последующий анаболизм N⁶-метил-2,6-диаминопуринового основания с образованием β -D-2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -этинилгуанинового нуклеозида в виде 5'-монофосфата. Затем монофосфат далее анаболизируется до активного соединения - 5'-трифосфата. Метаболический путь для фосфорамидата β -D-2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -этинил-N⁶-метил-2,6-диаминопуринового нуклеозида показан на схеме 1.

Метаболизм β -D-2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -этинил-N⁶-диметил-2,6-диаминопуринового нуклеотида включает в себя и образование трифосфата β -D-2'-дезоксид-2'- α -фтор-2'- β -этинил-N⁶-диметил-2,6-диаминопуринового нуклеозида, и образование соответствующего трифосфата гуанинового нуклеотида. Данные метаболические пути показаны на схемах 2 и 3.

Схема 2

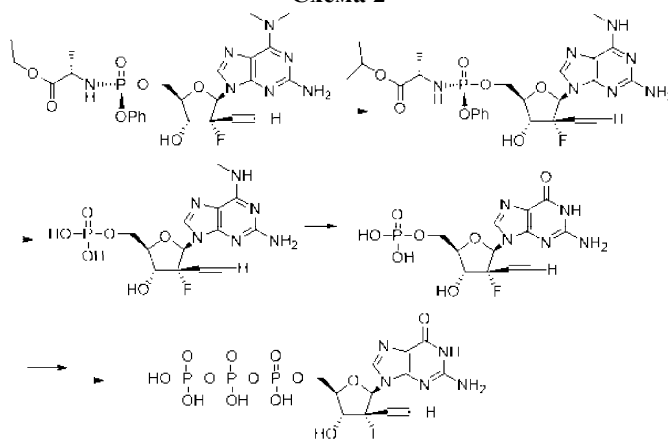
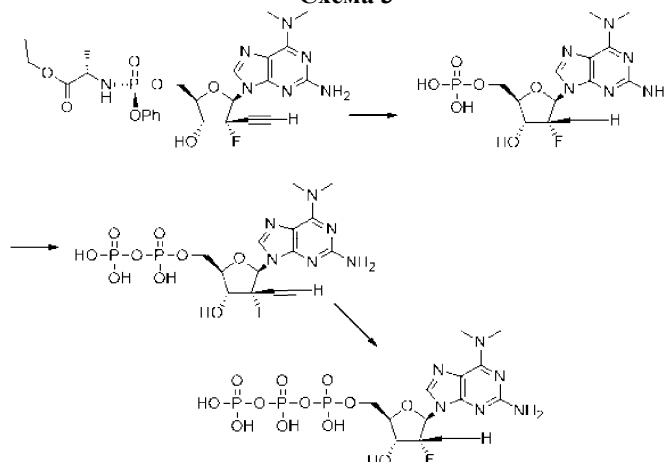


Схема 3

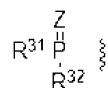


Стабилизированные фосфатные пролекарства.

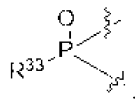
Стабилизированные фосфатные пролекарства являются фрагментами, которые могут доставлять моно-, ди- или трифосфат *in vivo*. Например, у McGuigan раскрыты фосфорамидаты в патентах США № 8933053; 8759318; 8658616; 8263575; 8119779; 7951787 и 7115590. У Alios раскрыты тиофосфорамидаты в патентах США № 8895723 и 8871737, включенных в настоящий документ посредством ссылки. У Alios также раскрыты циклические нуклеотиды в патенте США № 8772474, включенном в настоящий документ посредством ссылки. У Idenix раскрыты циклические фосфорамидаты и фосфорамидатные/SATE производные в WO 2013/177219, включенной в настоящий документ посредством ссылки. У Idenix также раскрыты замещенные карбонилосиметилфосфорамидатные соединения в WO2013/039920, включенной в настоящий документ посредством ссылки. У Hostetler раскрыты липидные фосфатные пролекарства, см., например, патент США № 7517858, включенный в настоящий документ посредством ссылки. У Hostetler также раскрыты липидные конъюгаты фосфонатных пролекарств, см., например, патенты США № 8889658; 8846643; 8710030; 8309565; 8008308 и 7790703. У Emory University раскрыты нуклеотидные сфингоидные и липидные производные в WO 2014/124430, включенной в настоящий документ посредством ссылки. У RFS Pharma раскрыты пролекарства монофосфата пуринового нуклеозида в WO2010/091386. У Cocrystal Pharma Inc. Также раскрыты 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 фос-

фатные пролекарства включают в себя, без ограничения, фосфатные сложные эфиры, 3',5'-циклические фосфаты, в том числе CycloSAL, SATE производные (сложные S-ацил-2-тиоэфиры) и DTE (дитиодиэтиловые) пролекарства. Литературные обзоры, в которых раскрываются неограничивающие примеры, см. в 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, описываемое в любом из этих патентных или литературных источников, может быть использовано в R⁴ положении соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Согласно одному альтернативному варианту осуществления стабилизированные фосфатные пролекарства включают в себя, без ограничения, пролекарства, описанные в патенте США № 9173893 и патенте США № 8609627, включенных в настоящее описание посредством ссылки, включая способы получения. Например, 5'-пролекарства формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V и формулы VI могут быть представлены группой:

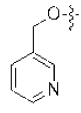
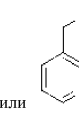



Согласно альтернативному варианту осуществления 3',5'-пролекарства формулы I-VI могут быть представлены группой:



где если хиральность существует в фосфорном центре, она может быть полностью или частично R_p или S_p или любой их смесью;

Z представляет собой O или S;

R³³ выбран из OR³⁴, линолеил-O- или  и полученного жирного спирта (например, без ограничения, олеил-O-), где R³⁴, R³⁵ и R³⁶ определены ниже;

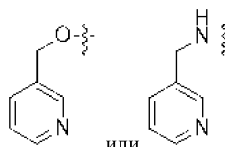
R³¹ и R³², при введении in vivo, способны к обеспечению нуклеозида монофосфата или тиоомонофосфата, который может быть или не быть частично или полностью стойким к 6-NH₂ дезаминированию в биологической системе.

Приводимые в качестве примера R³¹ и R³² независимо выбраны из:

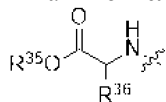
(a) OR³⁴, где R³⁴ выбран из H, Li, Na, K, фенила и пиридинила; фенил и пиридинил замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из (CH₂)₀₋₆CO₂R³⁷ и (CH₂)₀₋₆CON(R³⁷)₂;

R³⁷ 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;

(b)



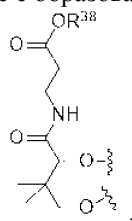
(c) сложного эфира D-аминокислоты или L-аминокислоты:



где R³⁶ ограничен такими боковыми цепями, которые встречаются в природных L-аминокислотах; и R³⁵ 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 заме-

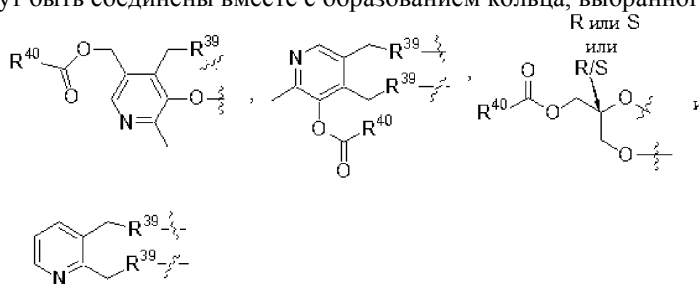
щенный гетероарил; где заместители представляют собой C_{1-5} алкил или C_{1-5} алкил, замещенный низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)амино, фтором, C_{3-10} циклоалкилом или циклоалкилом;

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



где R^{38} представляет собой H, C_{1-20} алкил, C_{1-20} алкенил, углеродную цепь, полученную из жирного спирта (такого как олеиловый спирт, октакозанол, триаконтанол, линолеиловый спирт и т.п.), или C_{1-20} алкил, замещенный низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)амино, фтором, C_{3-10} циклоалкилом, циклоалкил, алкил, циклогетероалкил, арил, такой как фенил, гетероарил, такой 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;

(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 олеиновая 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

собой метил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой стабилизированное тиофосфатное пролекарство;

(xxxviii) в формуле Ib, 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;

(xxxix) в формуле Ib 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;

(xl) в формуле Ib 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;

(xli) в формуле Ib 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;

(xlii) в формуле Ib 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;

(xliii) в формуле Ib 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;

(xliv) в формуле Ib 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;

(xlv) в формуле Ib 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;

(xlvi) в формуле Ib 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;

(xlvii) в формуле Ib 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;

(xlviii) в формуле Ib 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;

(xlix) в формуле Ib 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;

(l) в формуле Ib 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;

(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;

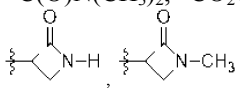
(liii) в формуле Ib Y представляет собой NR^1R^2 , R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой циклопропил, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой тиофосфорамидат;

(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 альтернативным вариантам осуществления любого из вышеописанного соединения содержит заместитель R^{22} . Согласно некоторым из этих конкретных вариантов осуществления R^{22} представляет собой F, амид или карбамат. Согласно другим конкретным аспектам вариантов осуществления выше 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, тиетан, пирролидин, тетрагирофуран, тиолан, пиразолидин, пиперидин, оксан, тиан, $-(CH_2)$ -азиридин, $-(CH_2)$ -оксиран, $-(CH_2)$ -тиран, $-(CH_2)$ -азетидин, $-(CH_2)$ -оксетан, $-(CH_2)$ -тиетан, $-(CH_2)$ -пирролидин, $-(CH_2)$ -тетрагирофуран, $-(CH_2)$ -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 , $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-NHNH_2$, $-NHNHCH_3$, $-N=NH$, $-N=NCH_3$, $-N=NCH_2CH_3$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(S)NHNH_2$, $-C(O)NHNH_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2Ph$, 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)(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 или -NHC(O)OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃.

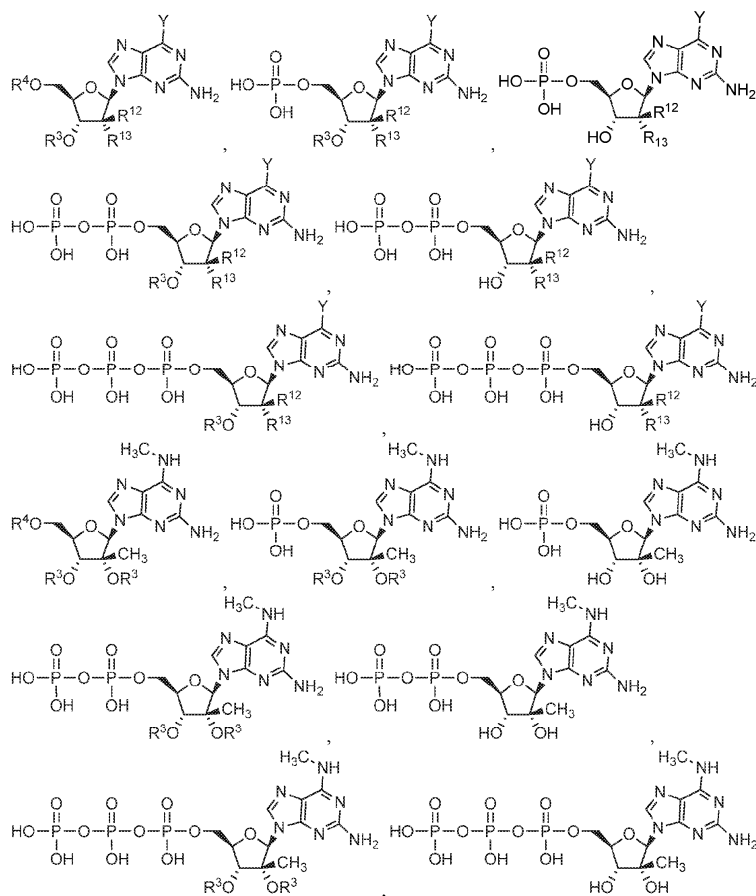
Согласно альтернативным вариантам осуществления соединений (i)-(lvi) L-нуклеозид использовали в формуле I-VI.

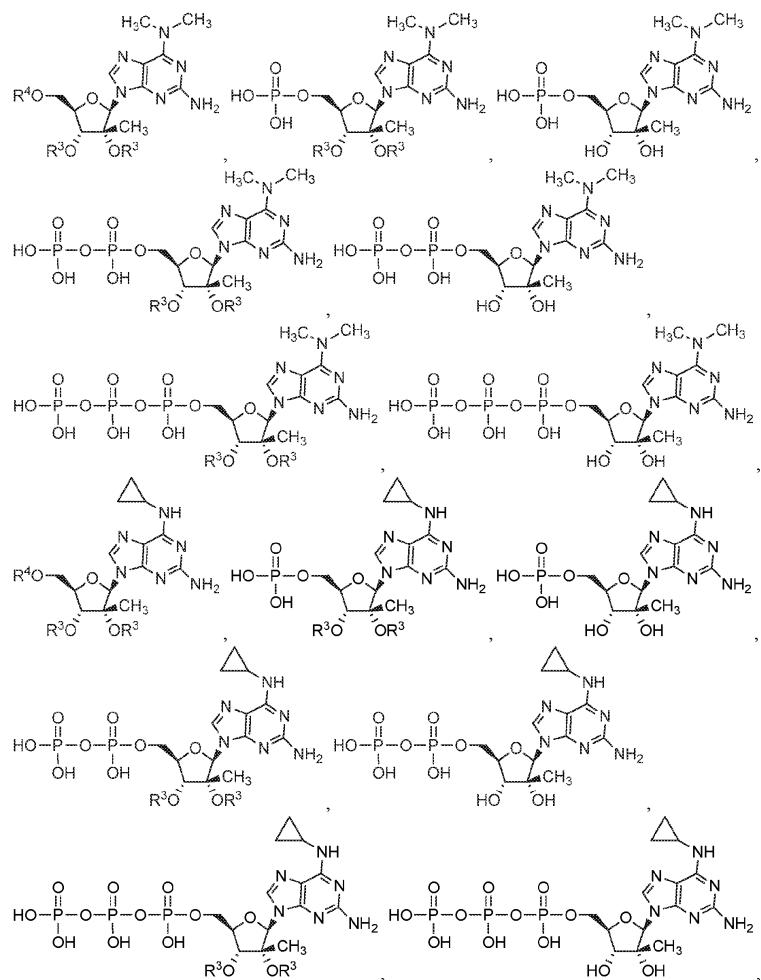
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы I R¹² переменная представляет собой CH₂F.

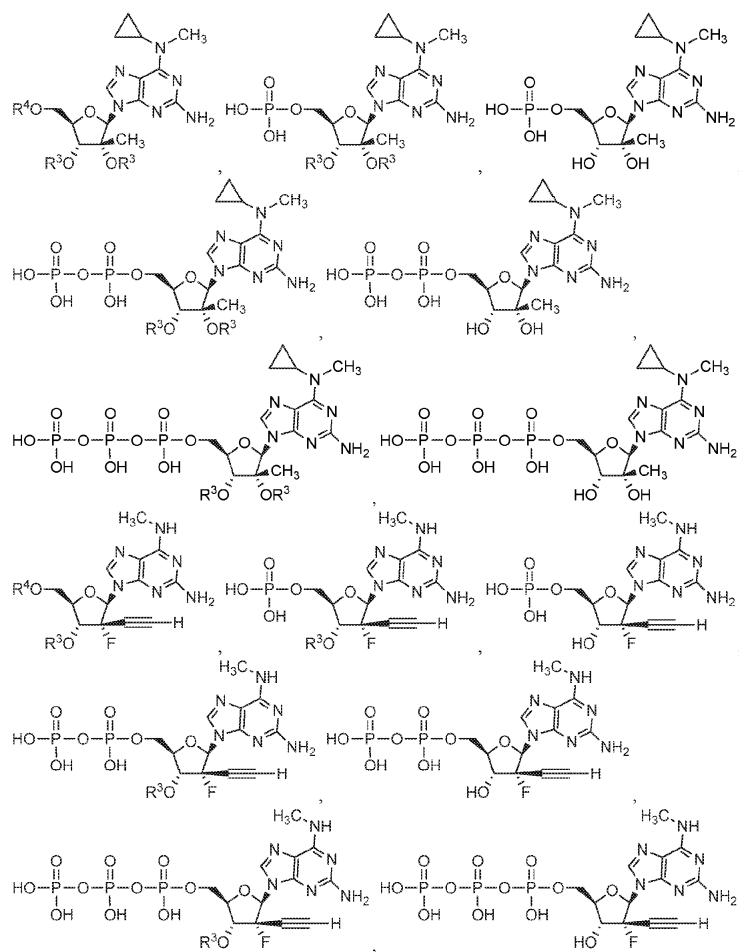
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы I R¹² переменная представляет собой CHF₂.

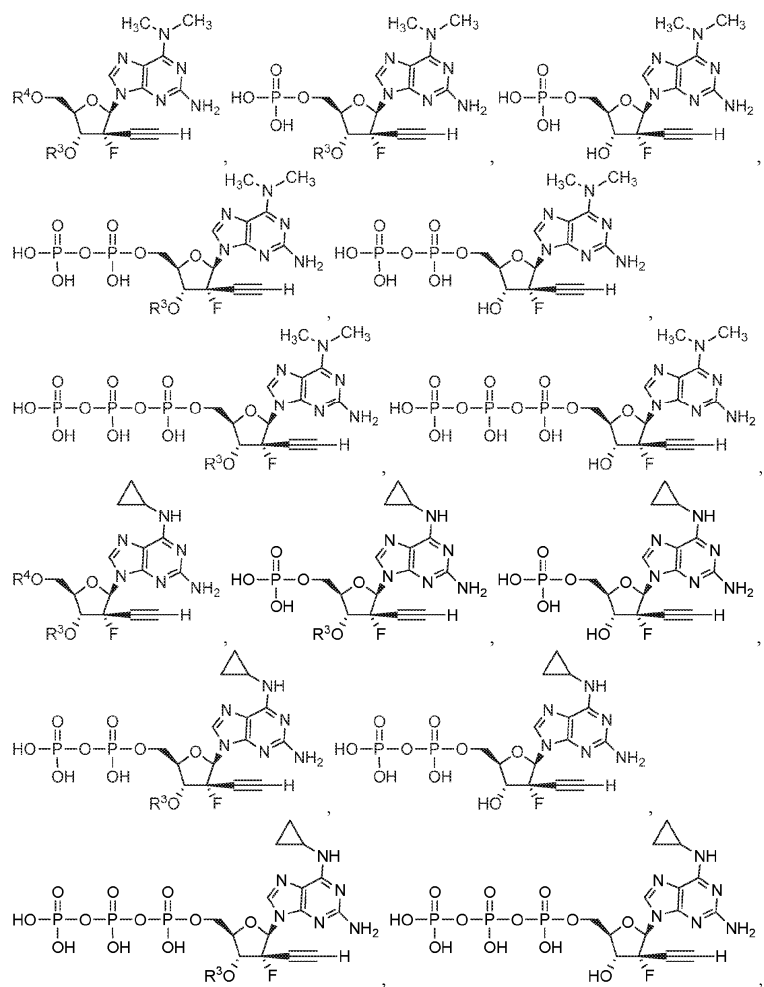
Согласно альтернативному варианту осуществления формулы I R¹² переменная представляет собой CF₃.

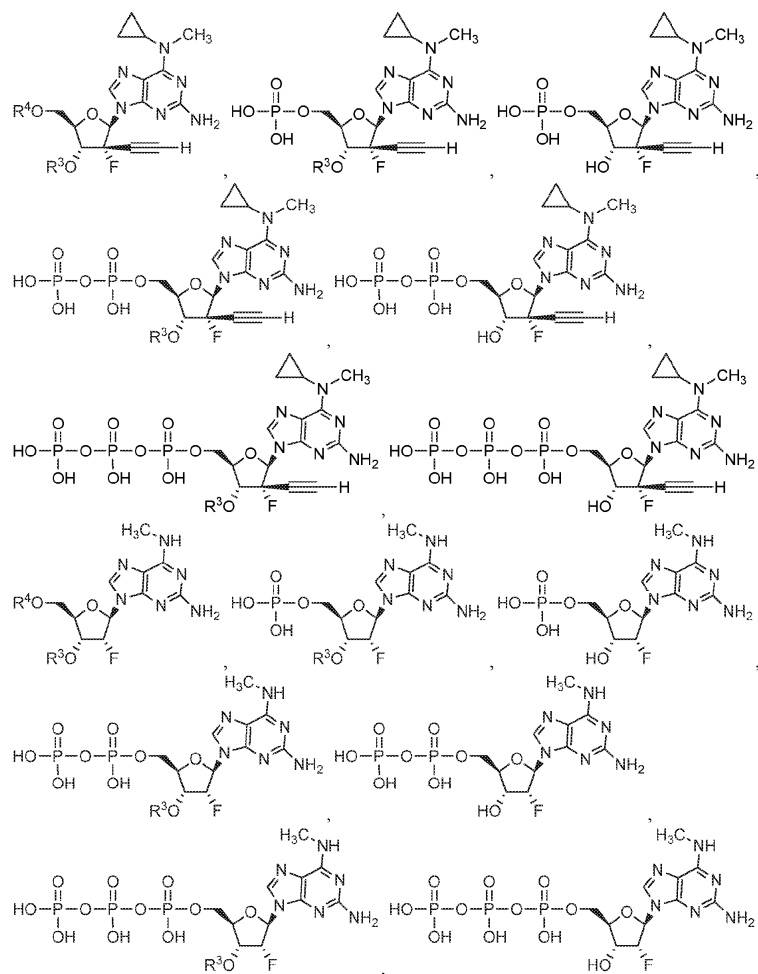
Согласно одному варианту осуществления представлено применение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого. Неограничивающие примеры соединений формулы I включают в себя:

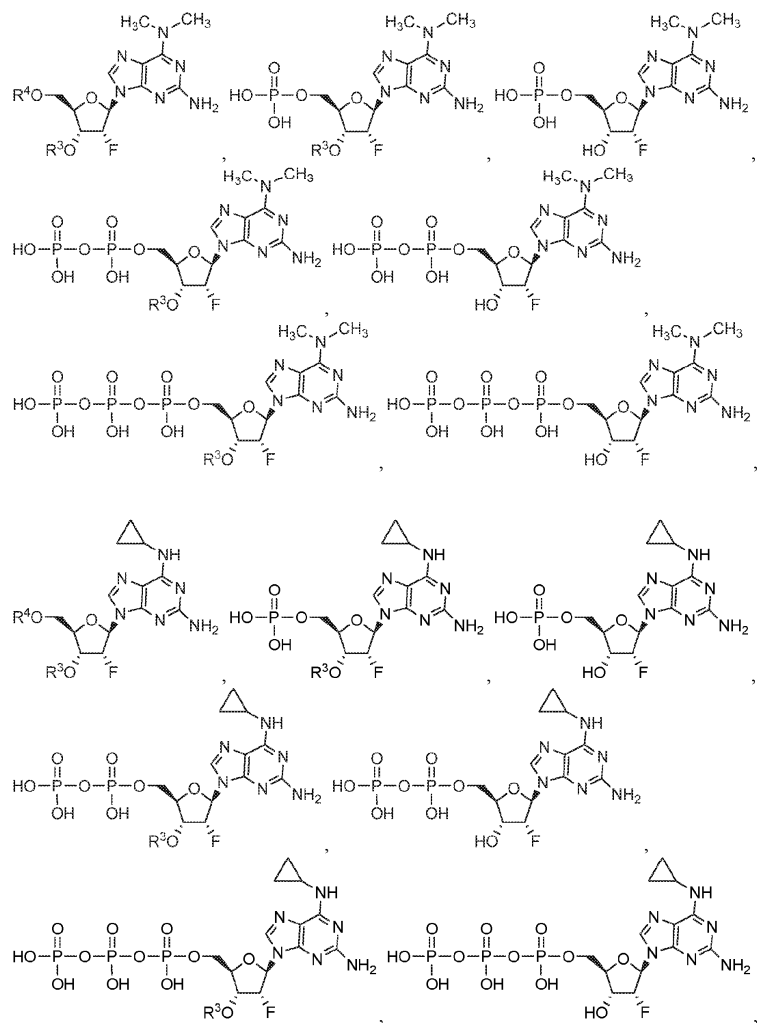


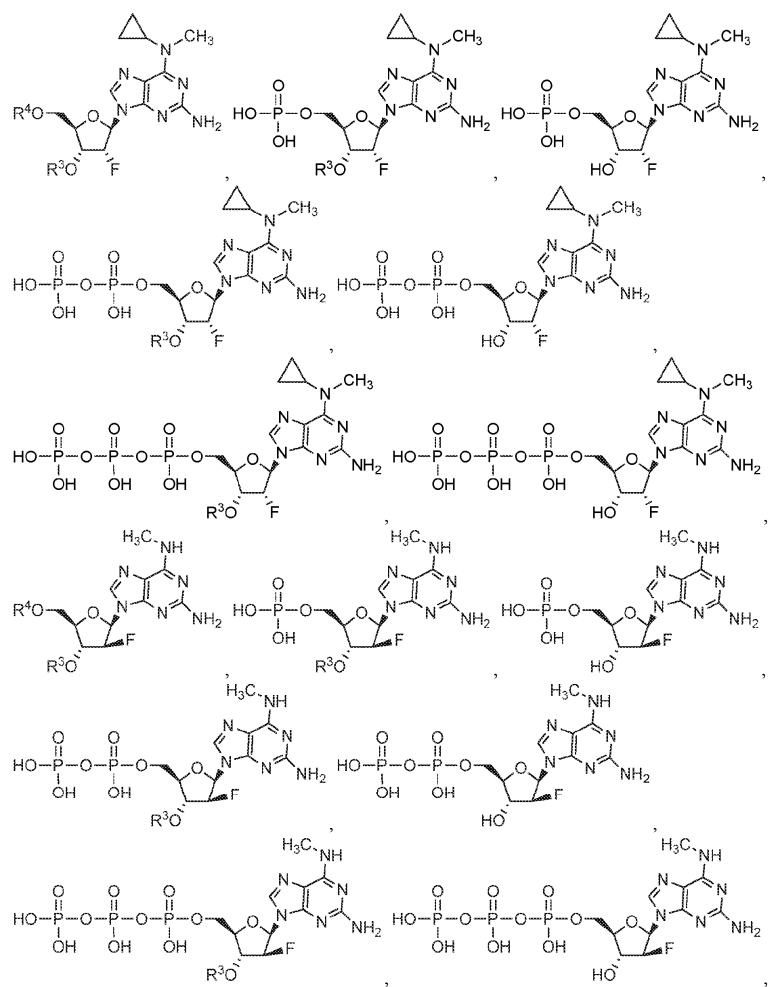


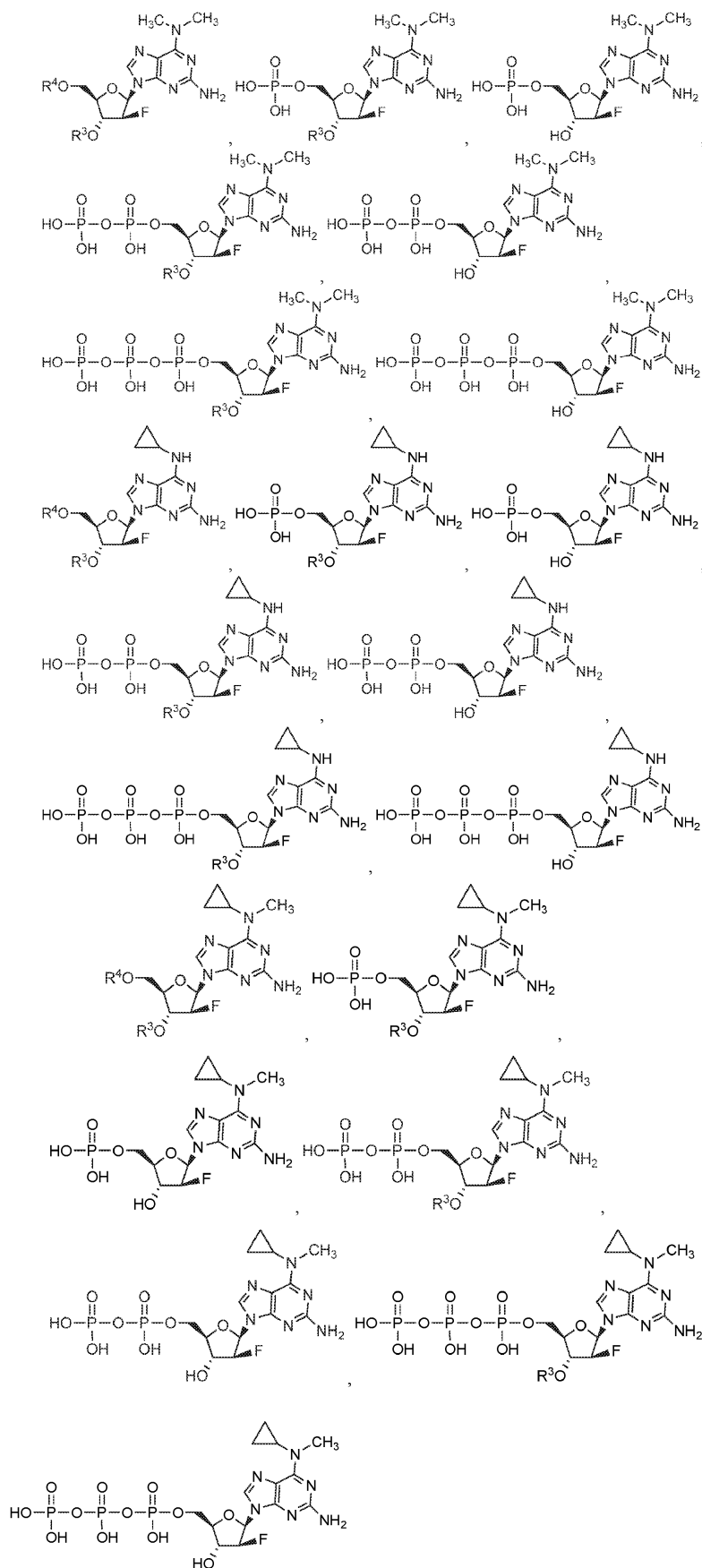






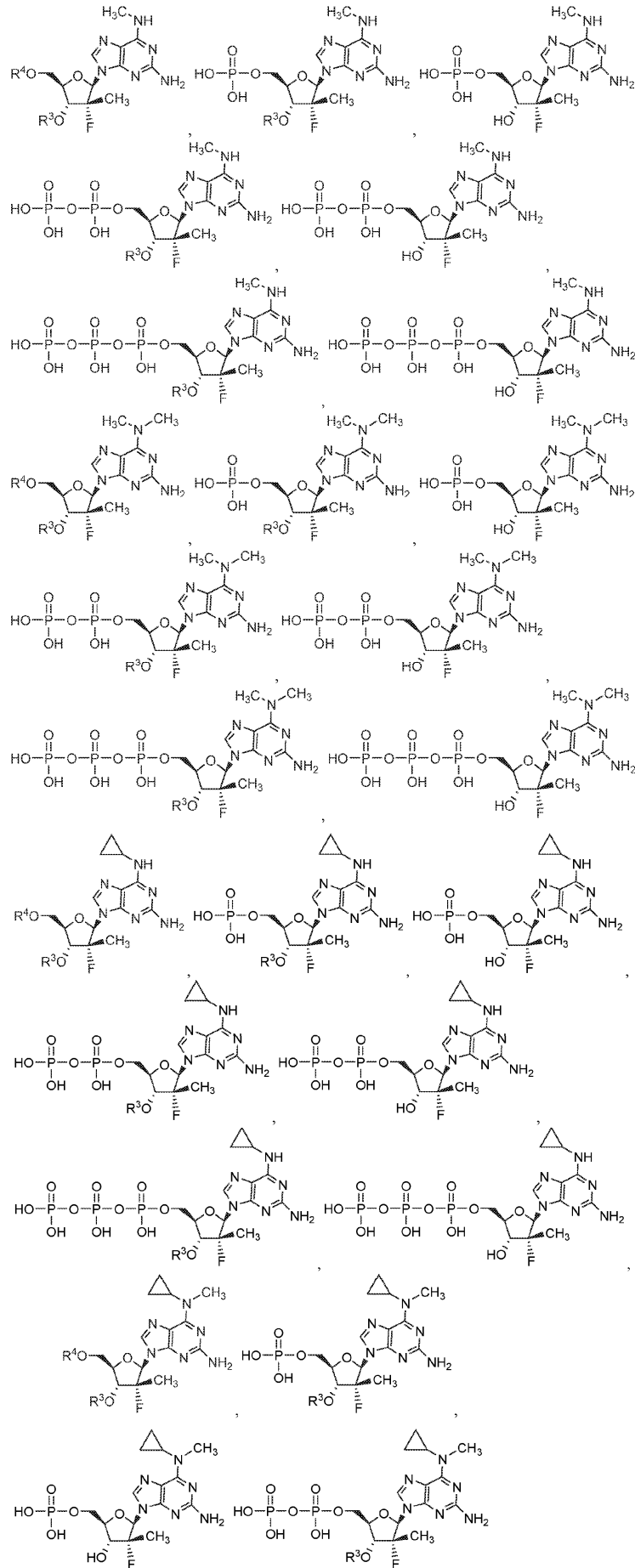


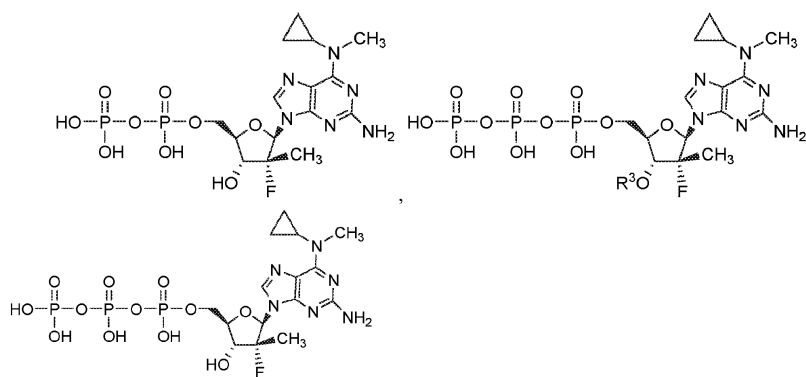




и

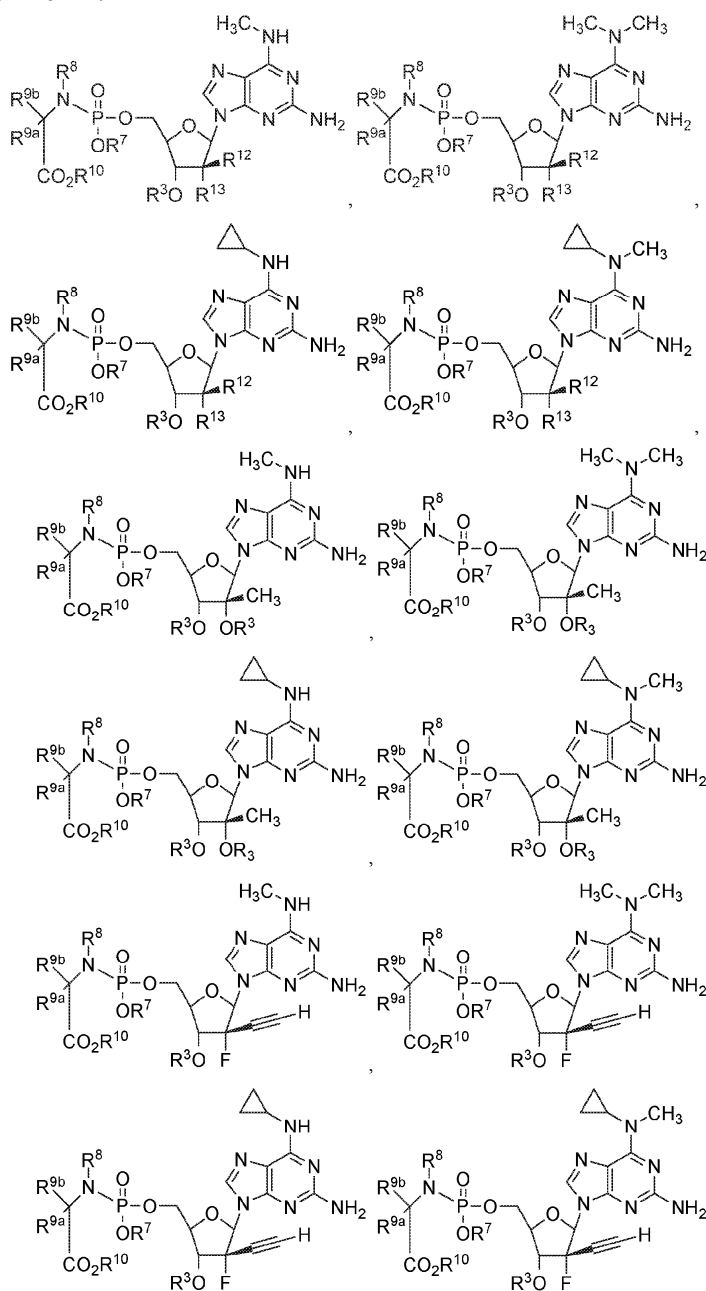
Согласно альтернативному варианту осуществления представлено применение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого. Дополнительные неограничивающие примеры соединений формулы I включают в себя:

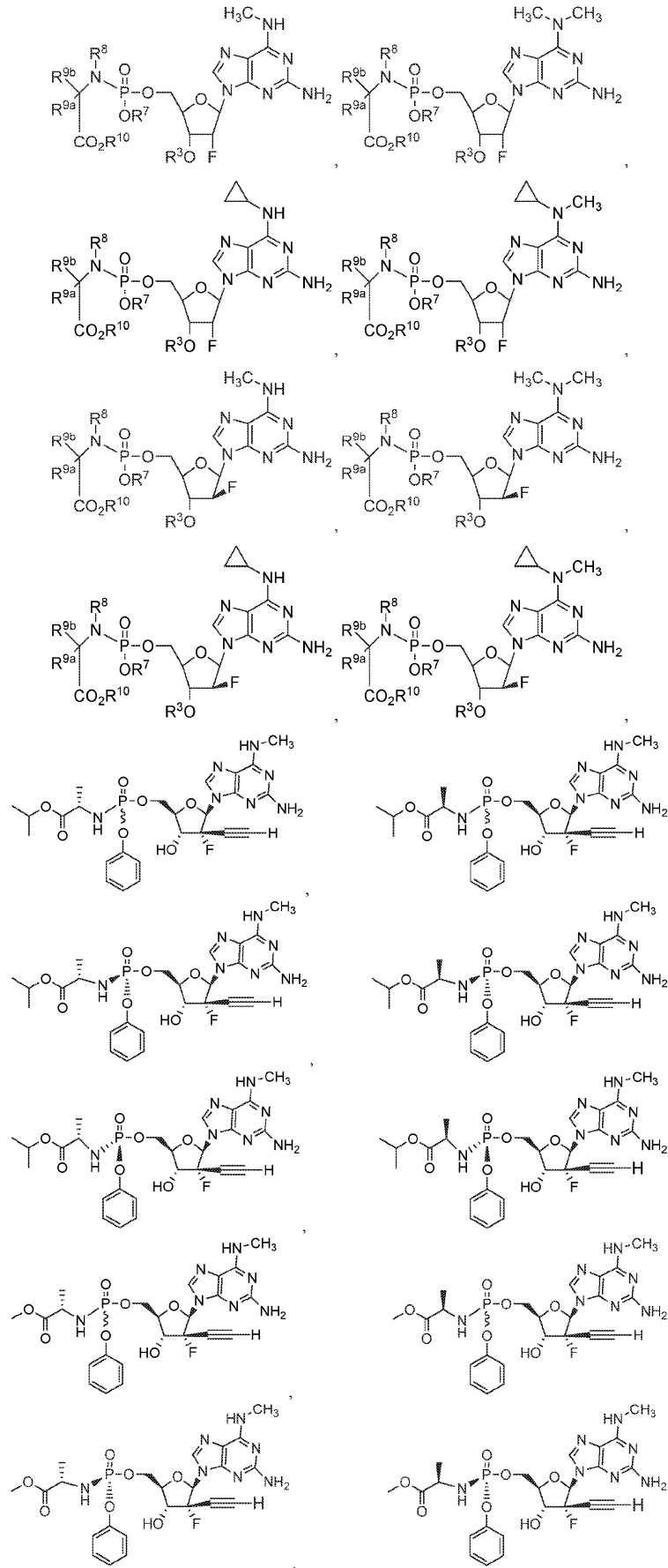


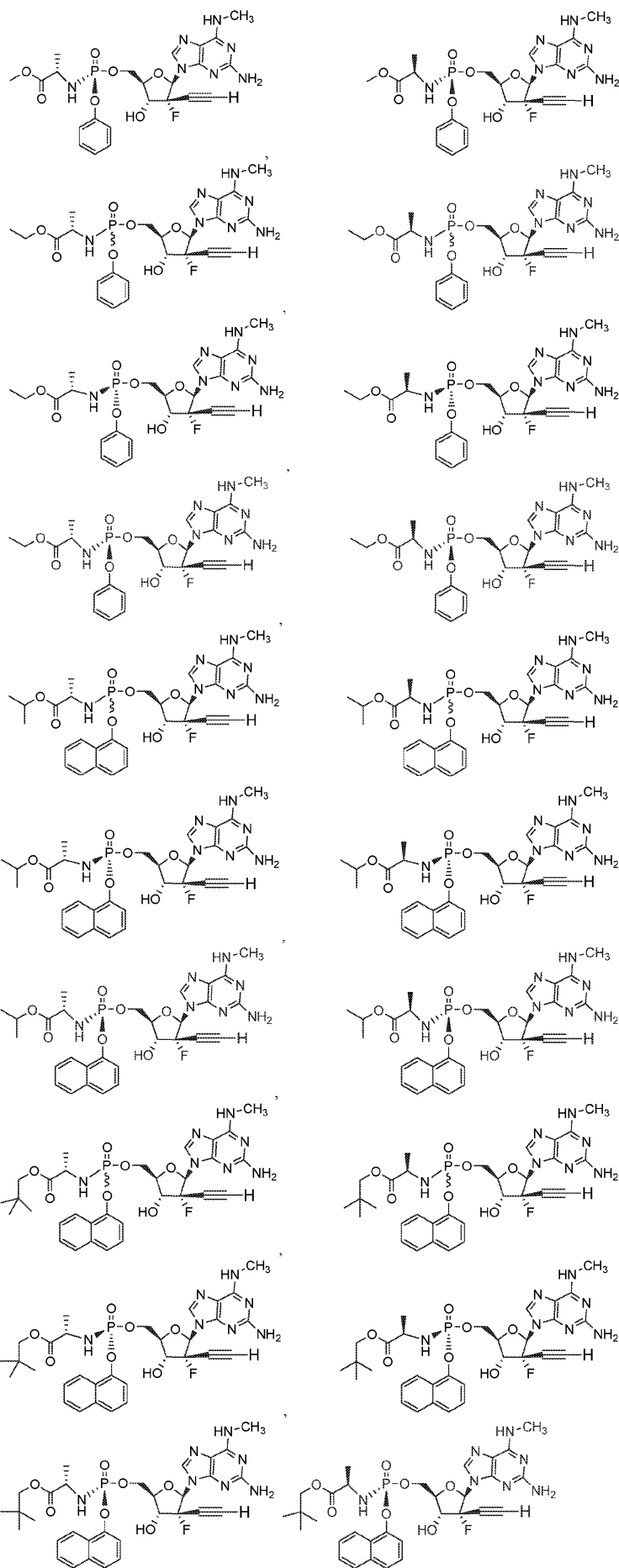


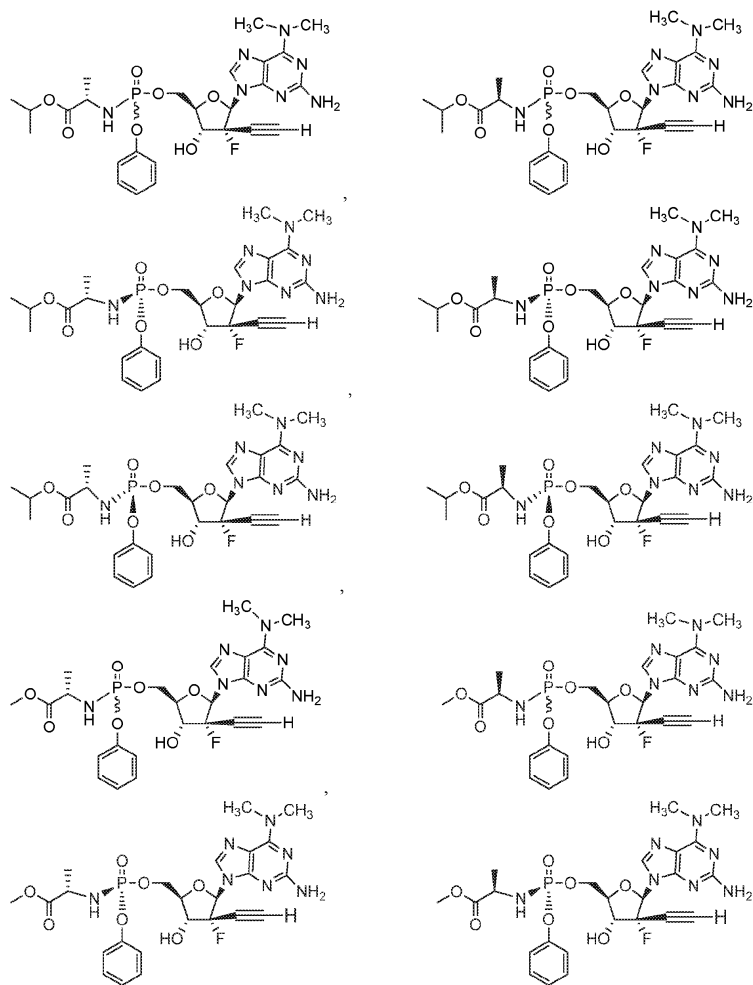
и

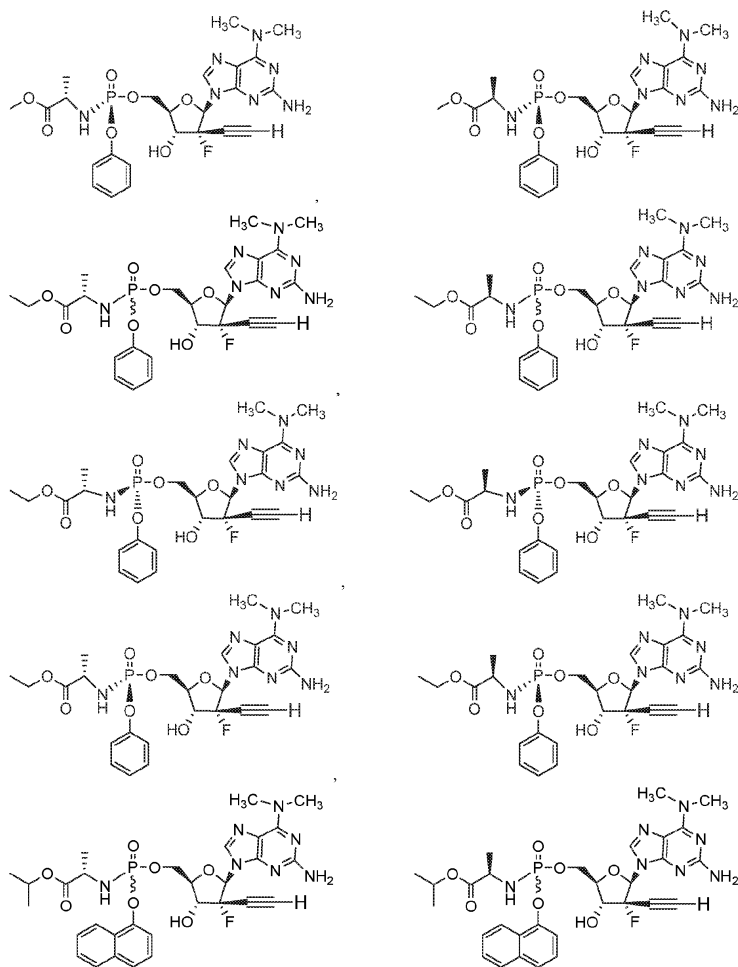
Согласно одному варианту осуществления представлено применение эффективного количества соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого. Неограничивающие примеры формулы III включают в себя, без ограничения:

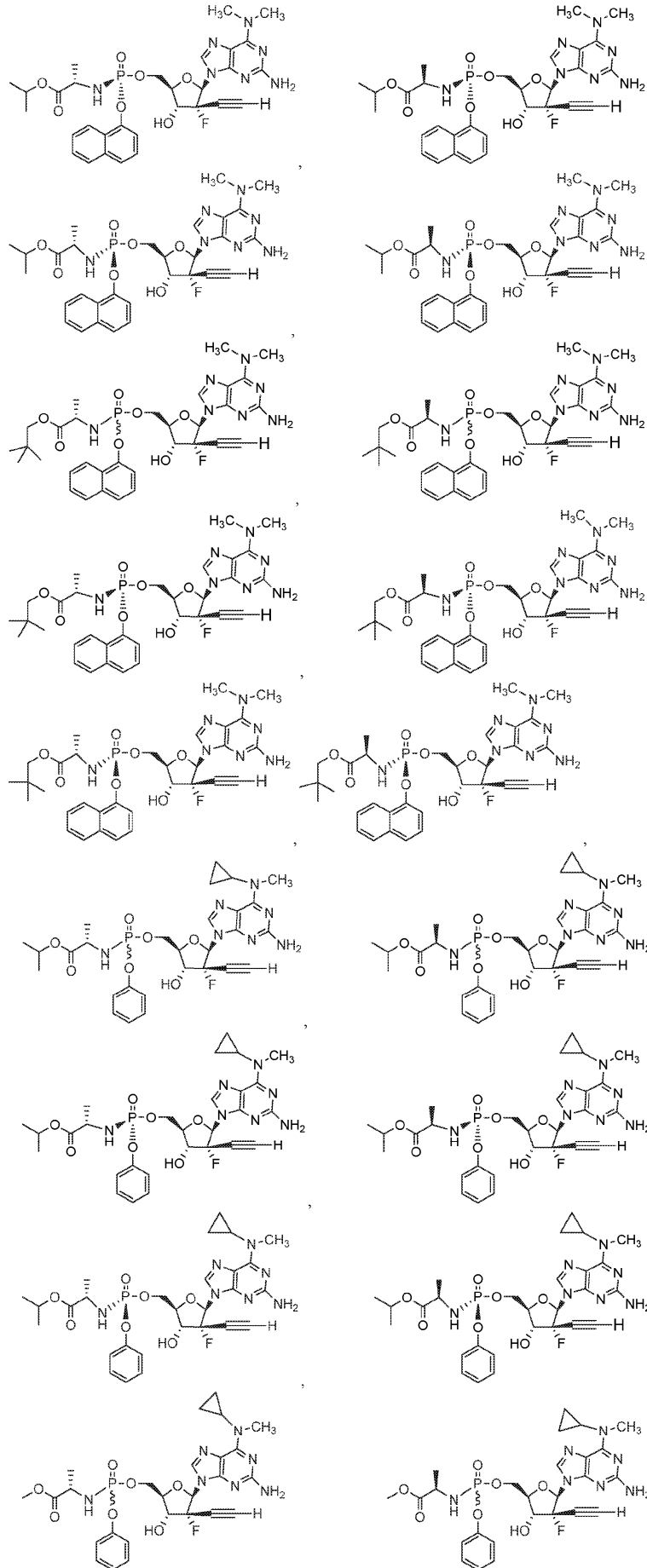


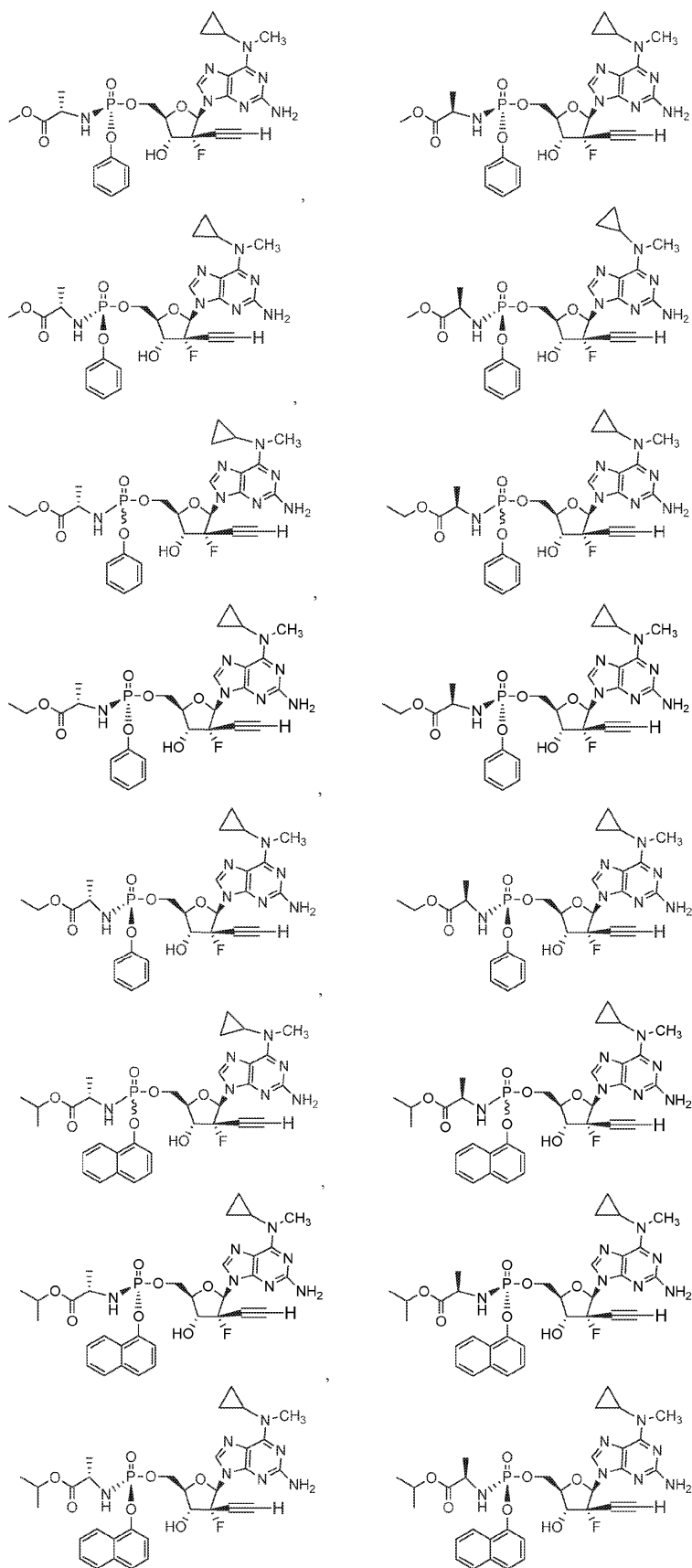


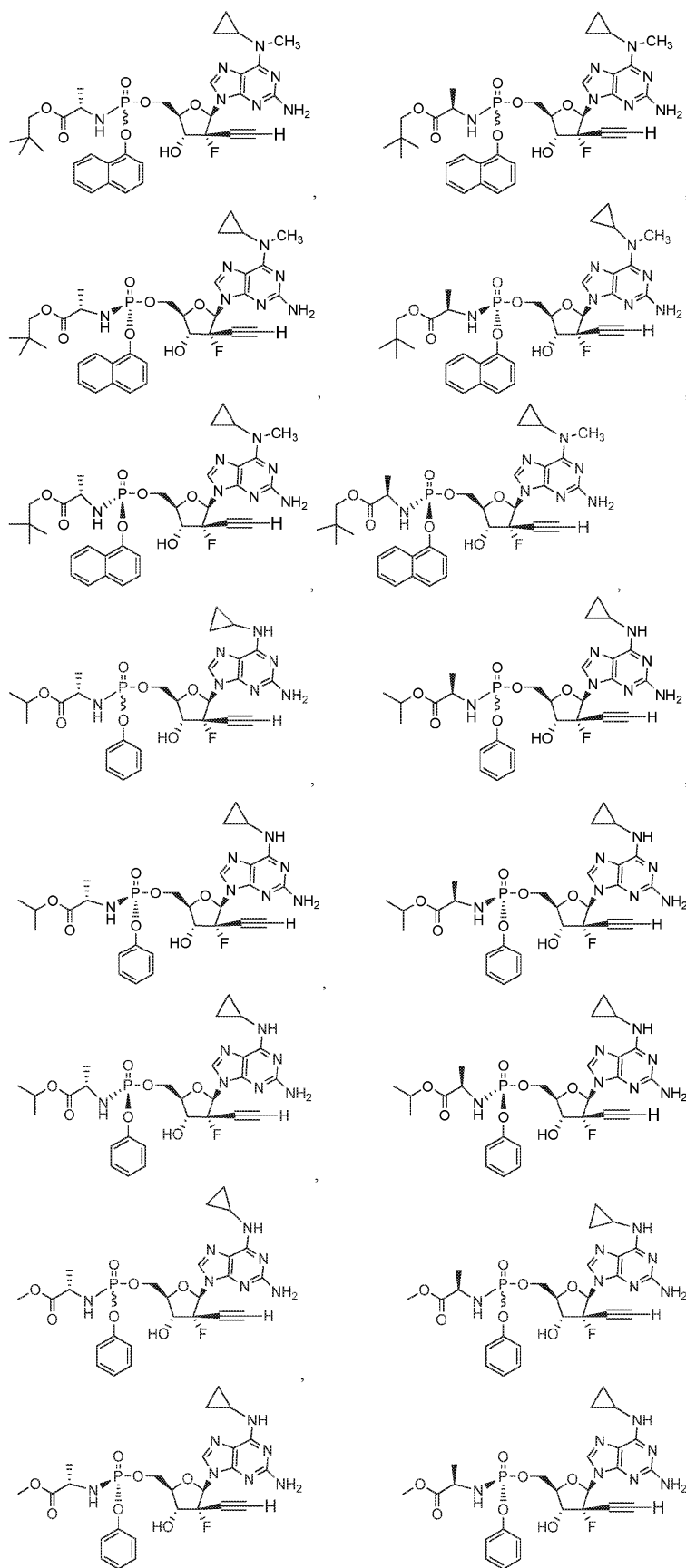


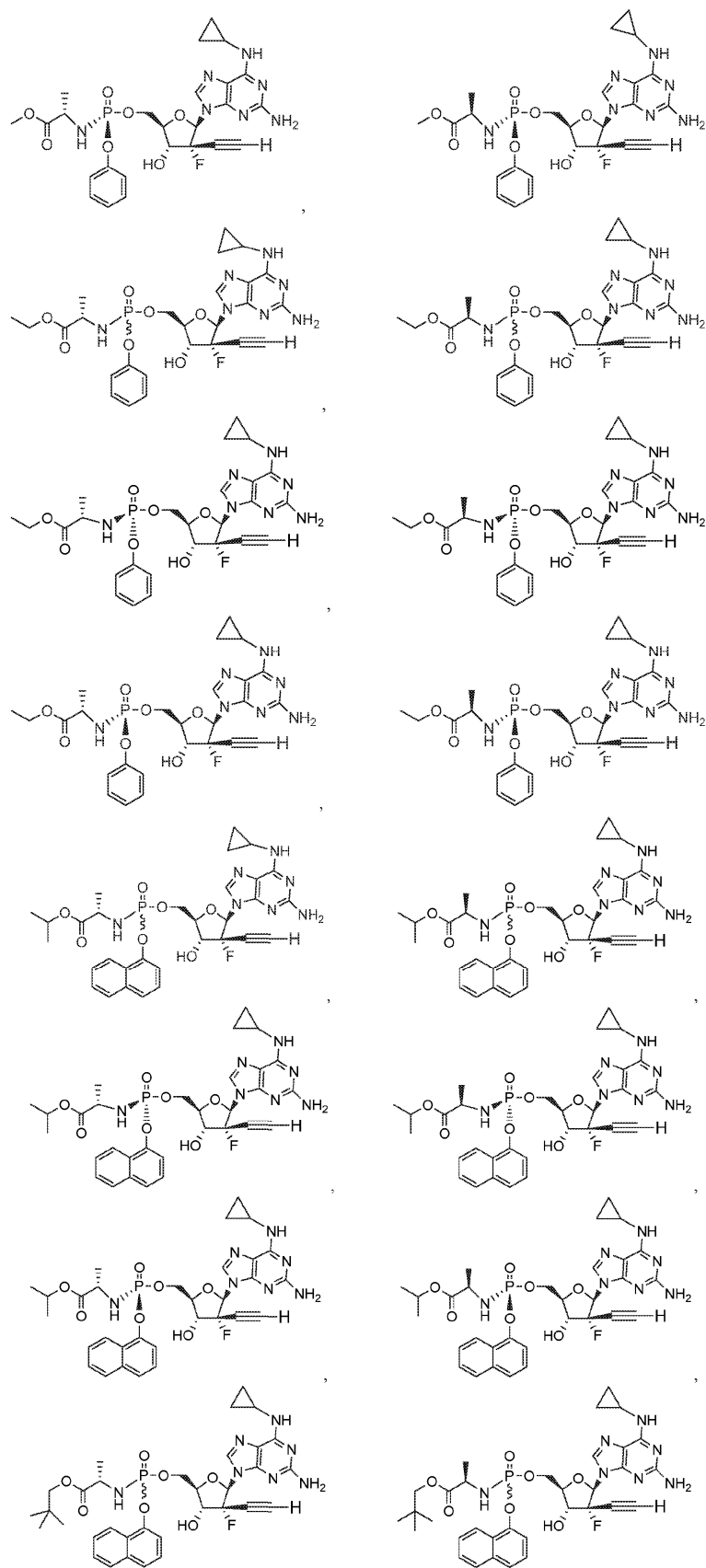


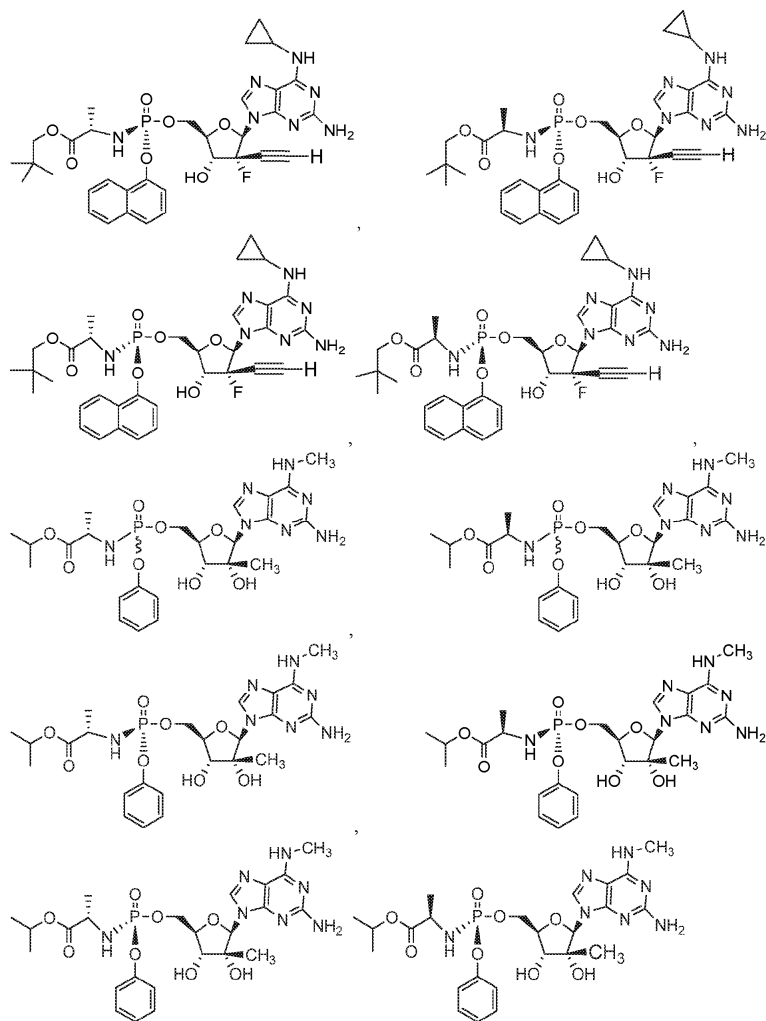


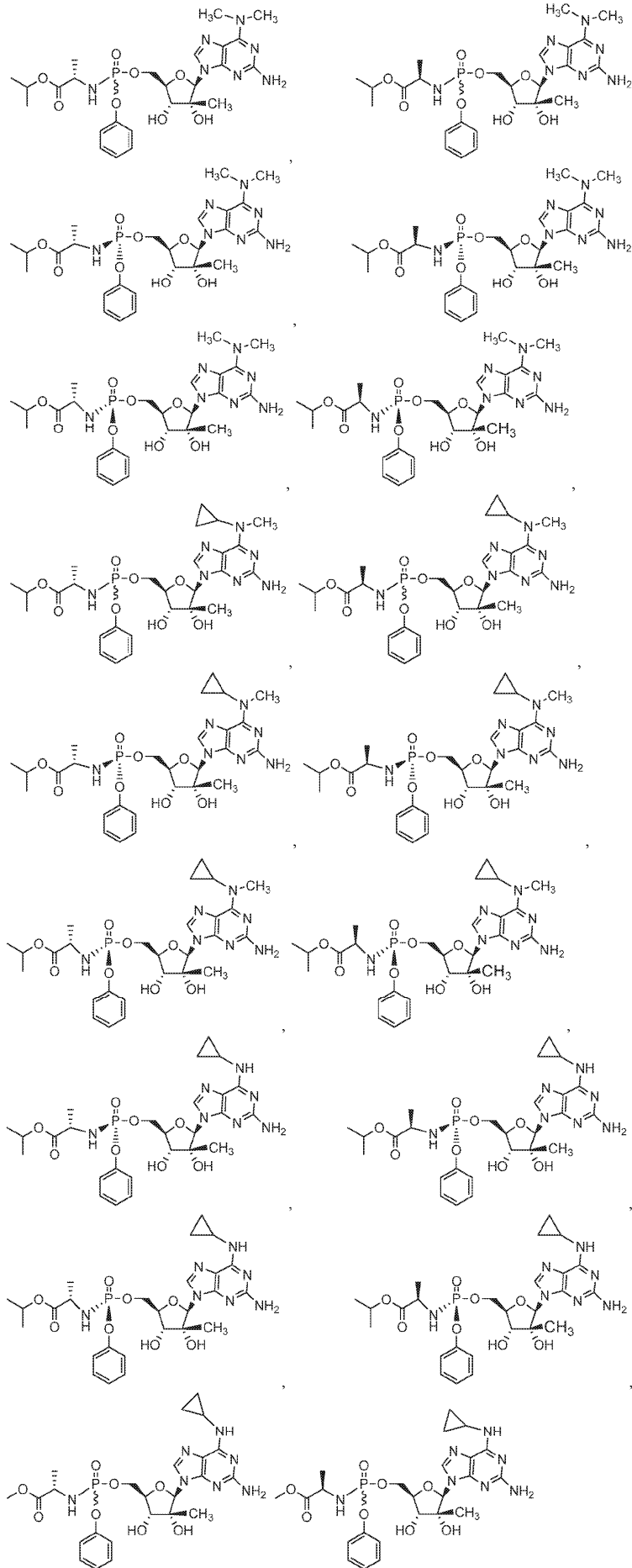


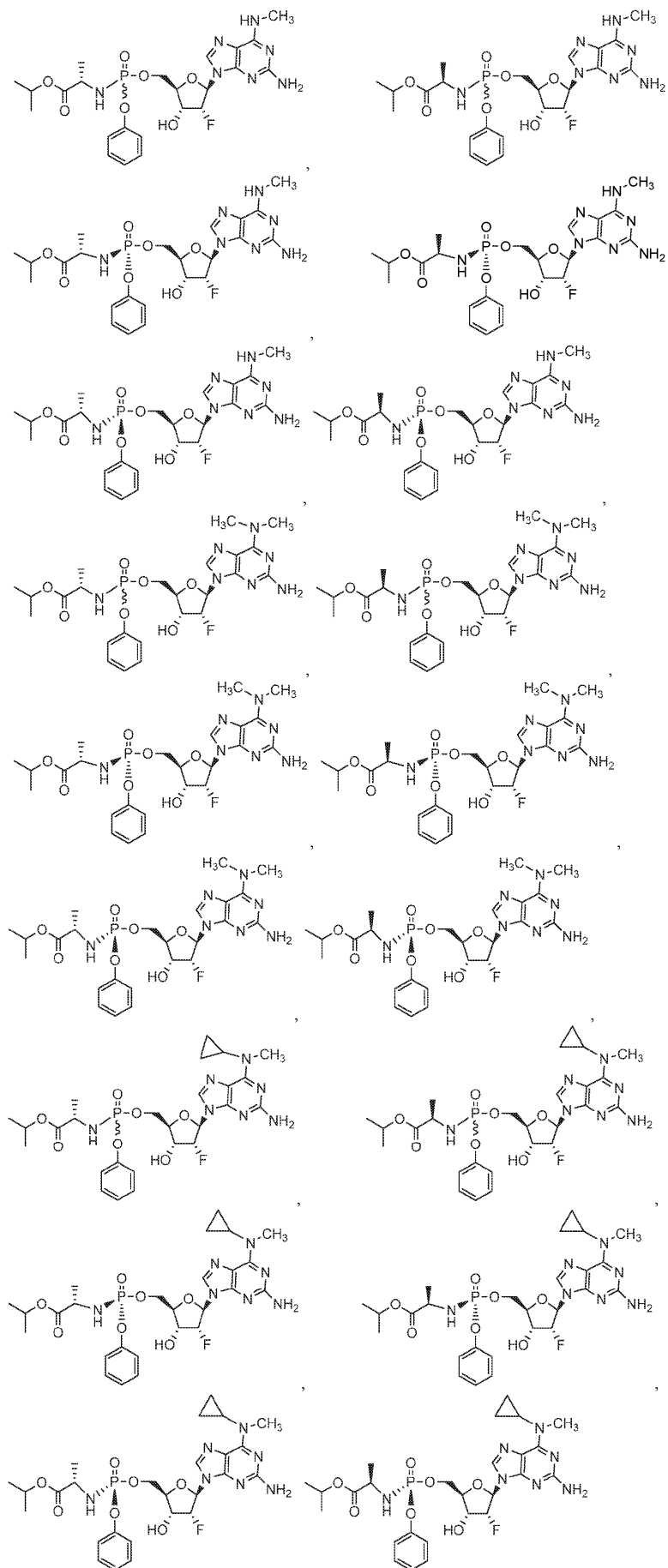


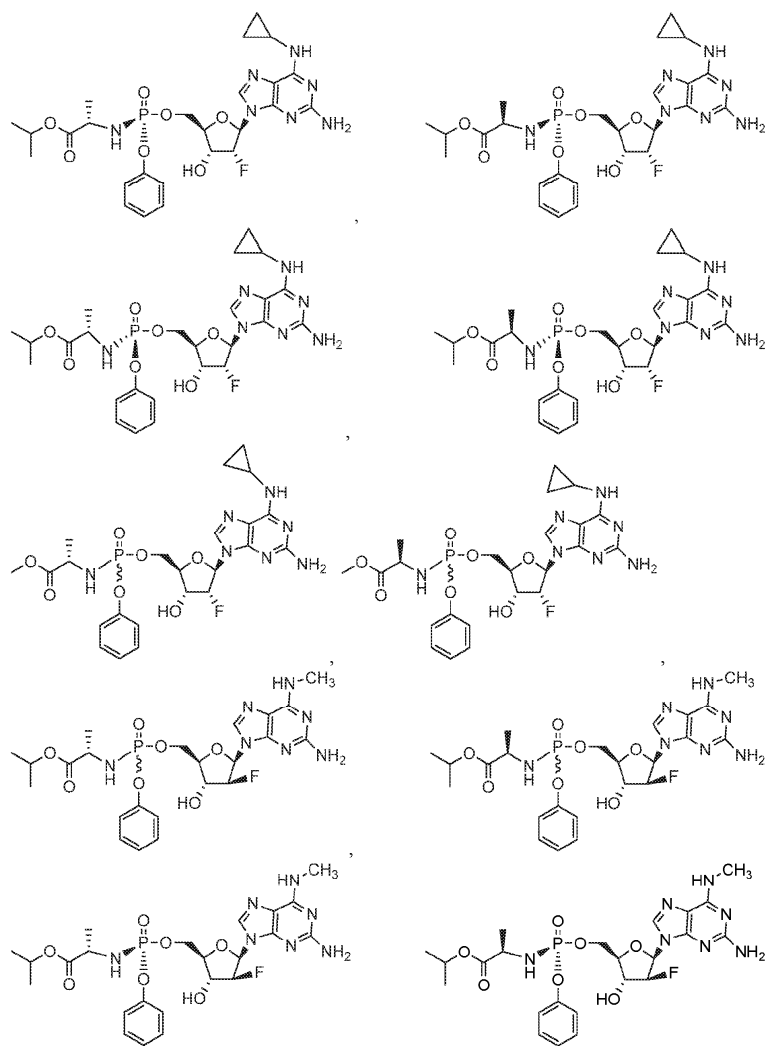


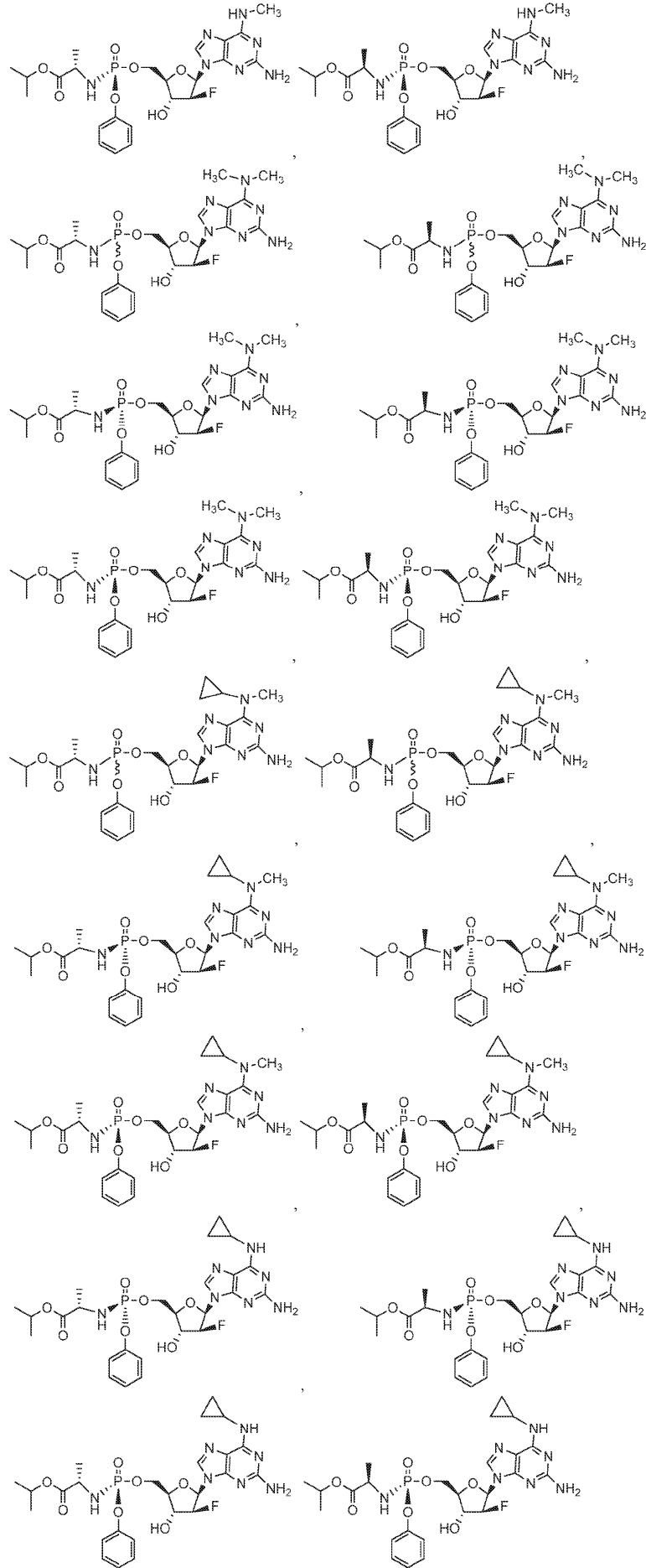


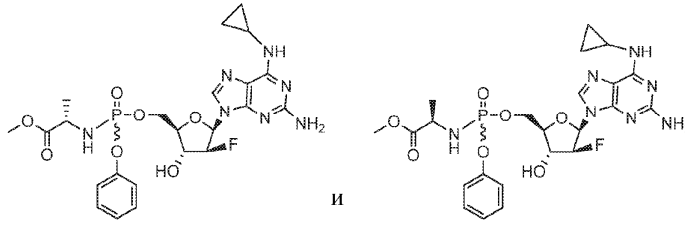




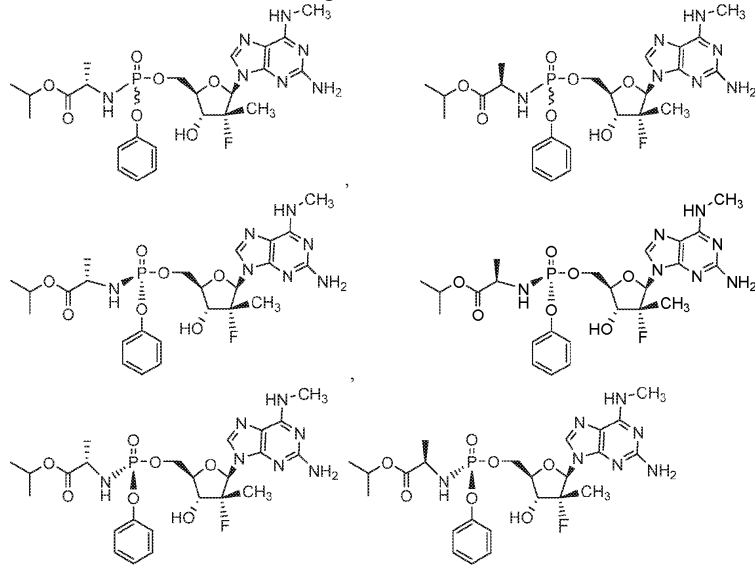




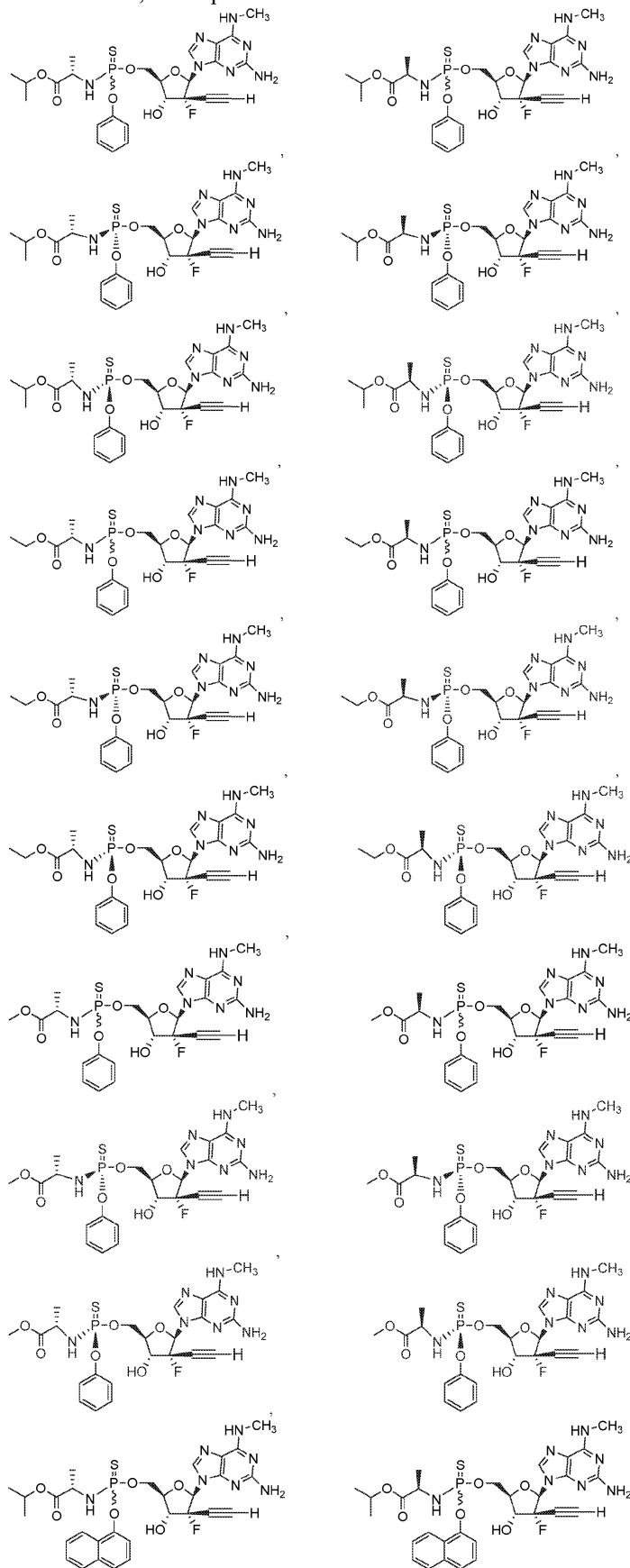


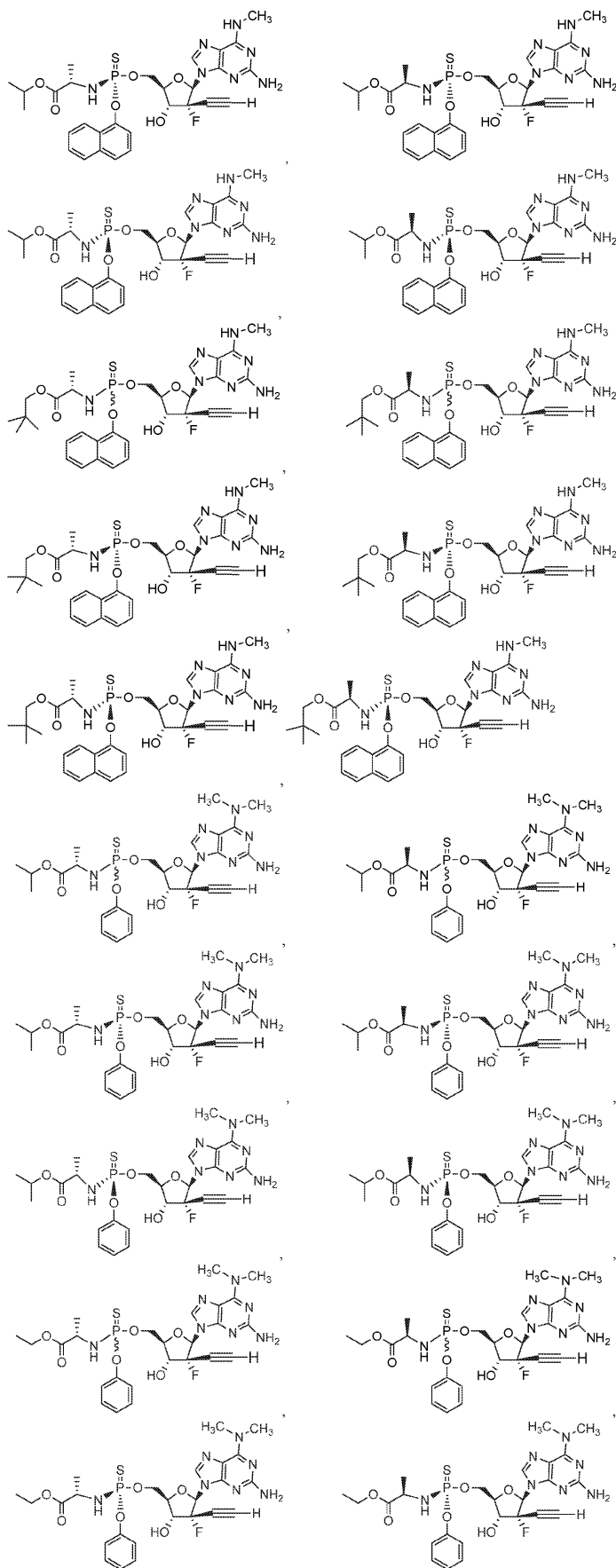


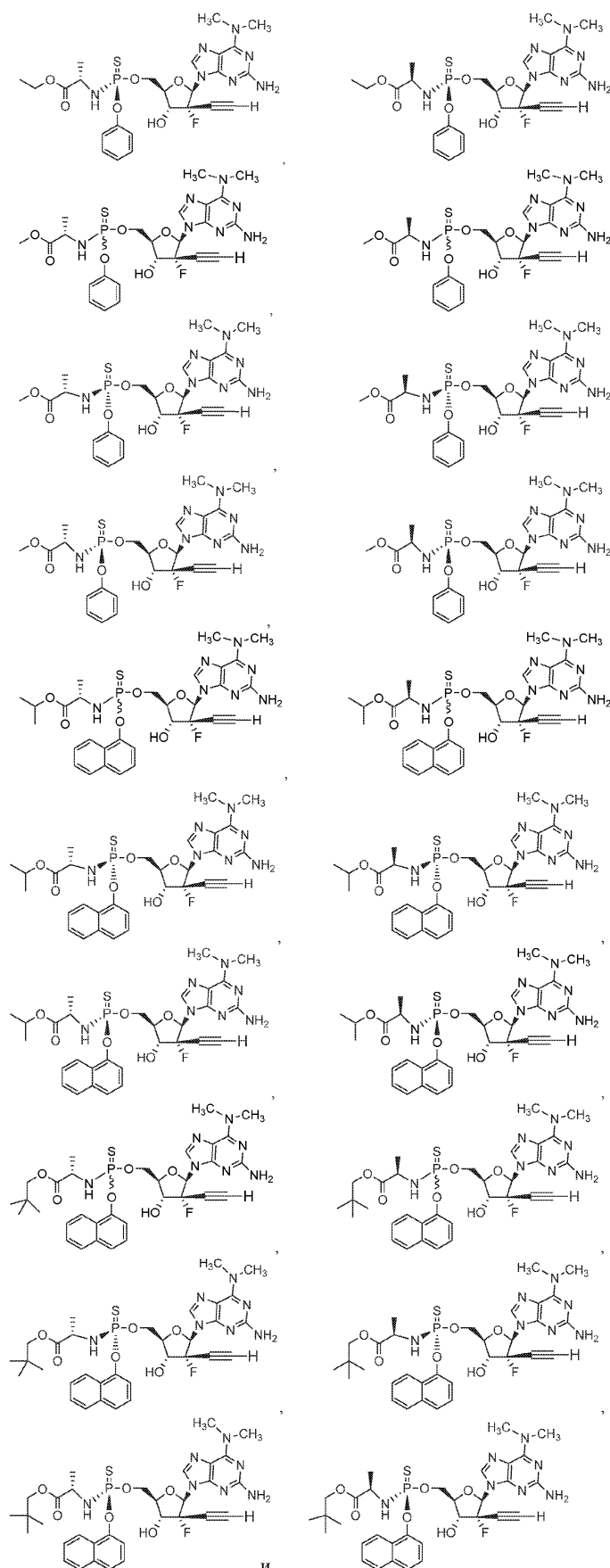
Согласно альтернативному варианту осуществления представлено применение эффективного количества соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого. Дополнительные неограничивающие примеры формулы III включают в себя, без ограничения:



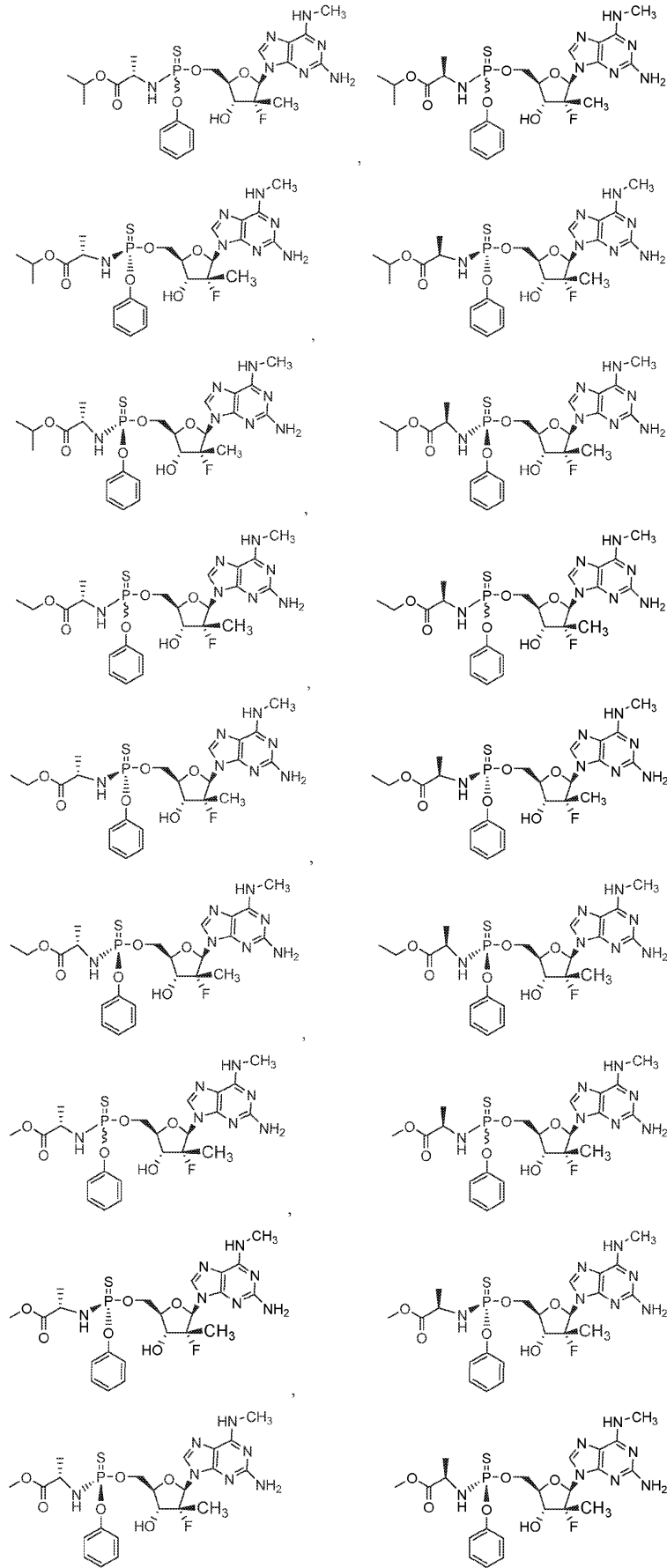
Согласно одному варианту осуществления представлено применение эффективного количества соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого. Неограничивающие примеры тииофосфорамидатов формулы III включают в себя, без ограничения:

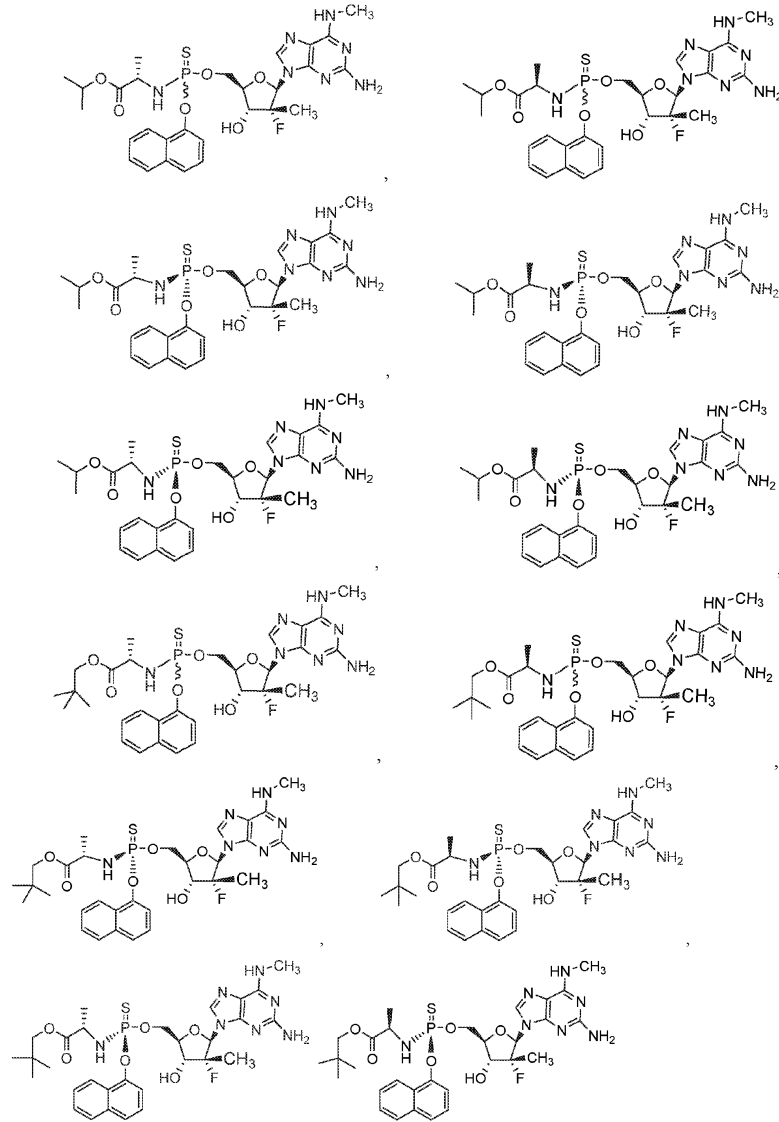




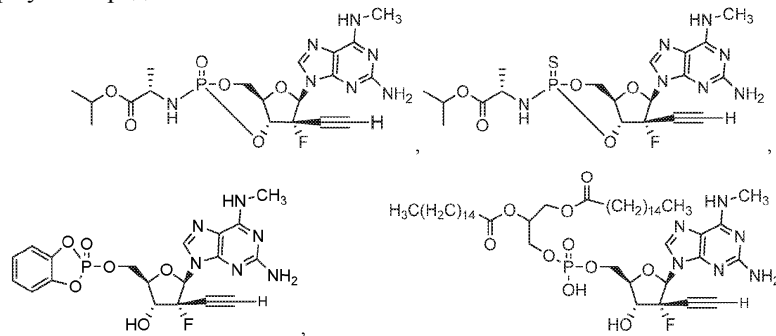


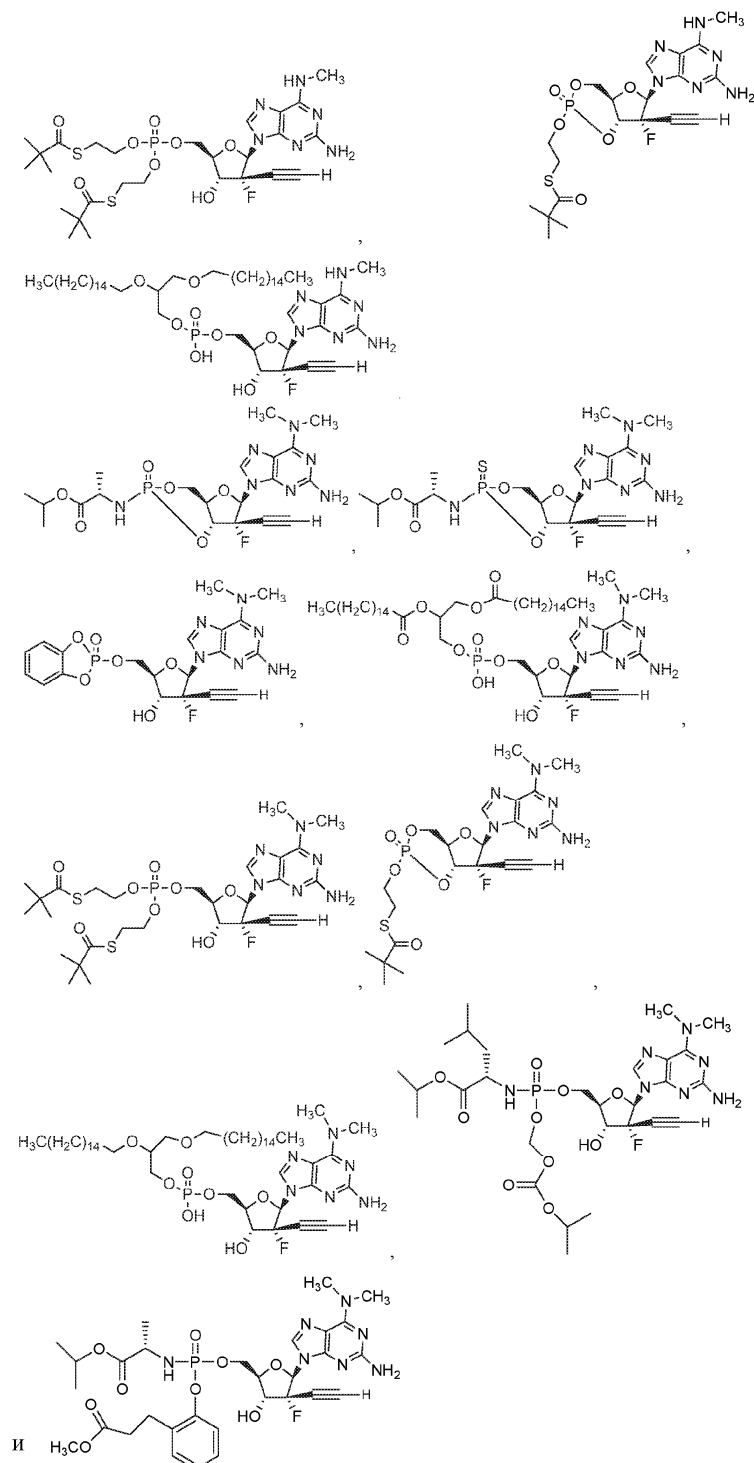
Согласно альтернативному варианту осуществления представлено применение эффективного количества соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого. Дополнительные неограничивающие примеры тиоофосфорамидата формулы III включают в себя, без ограничения:



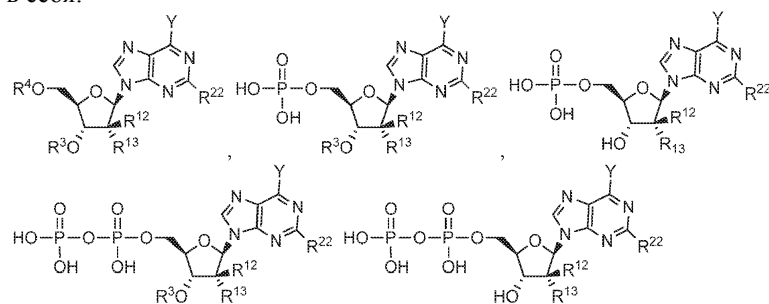


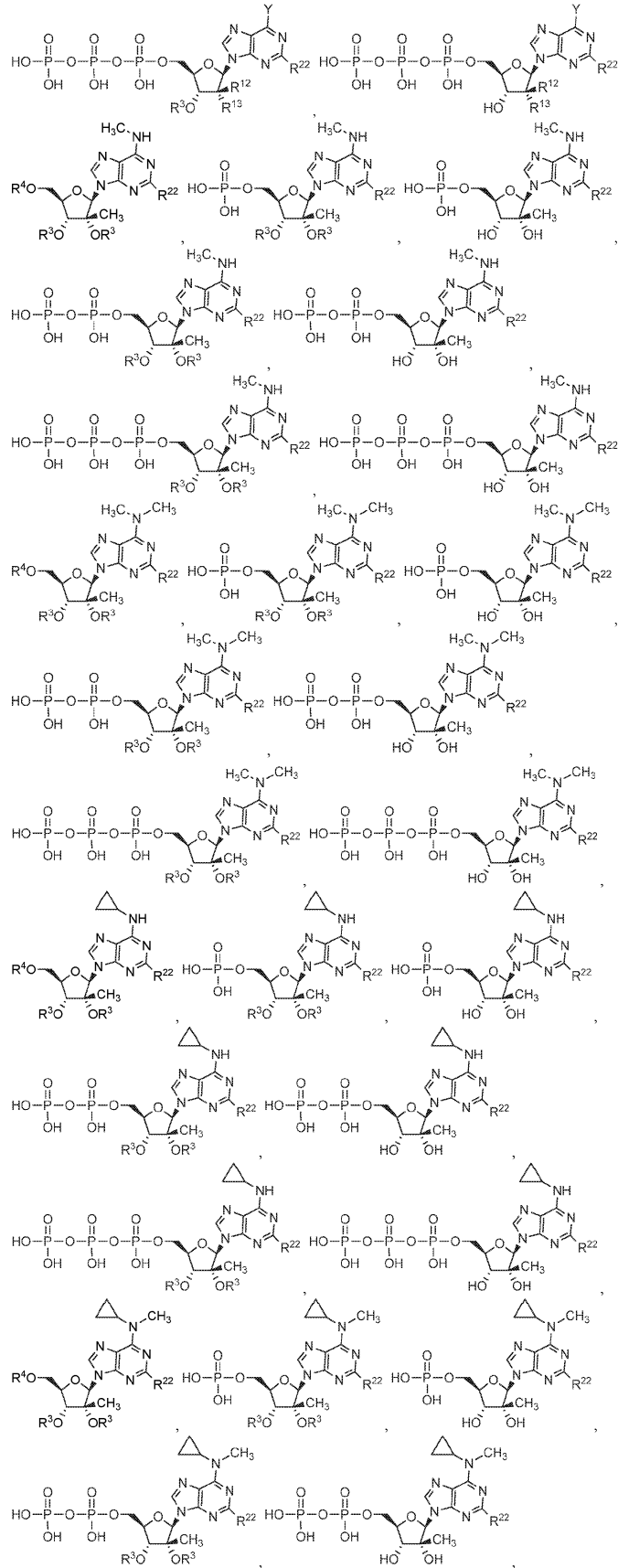
Согласно одному варианту осуществления применение эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого. Неограничивающие примеры стабилизированных фосфатных пролекарств формулы I представлены ниже:

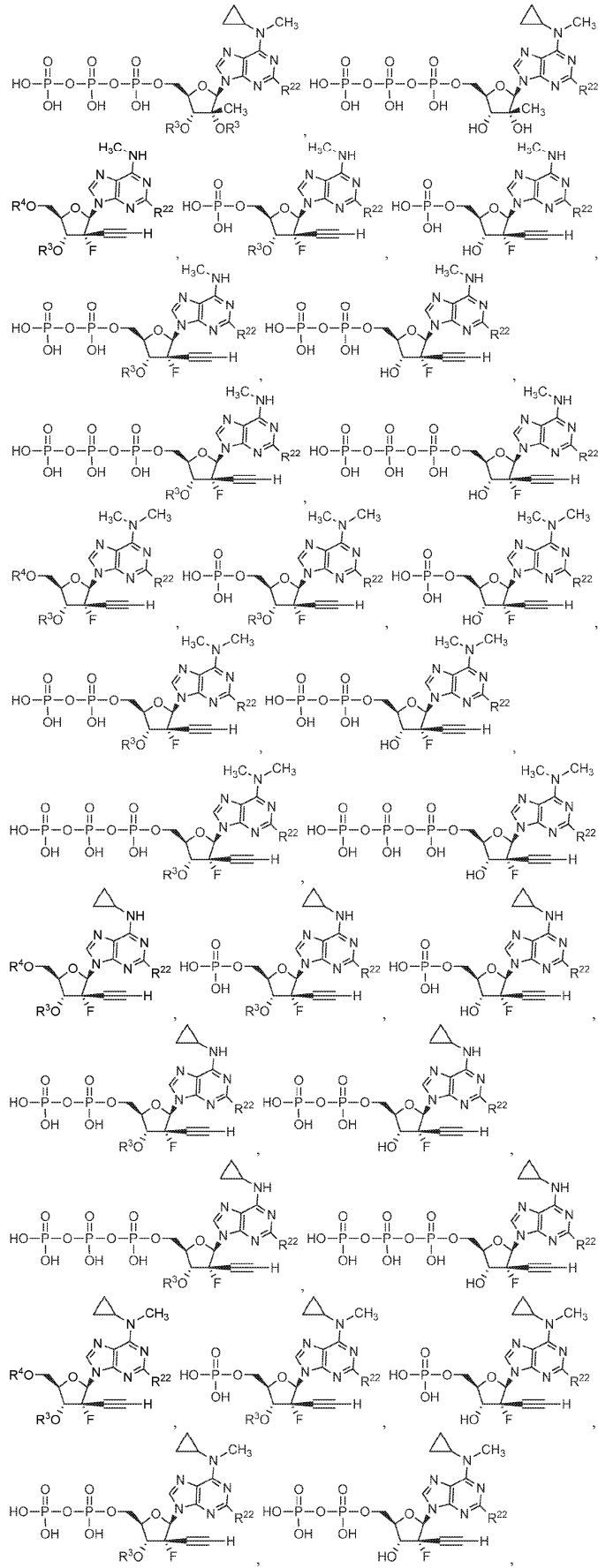


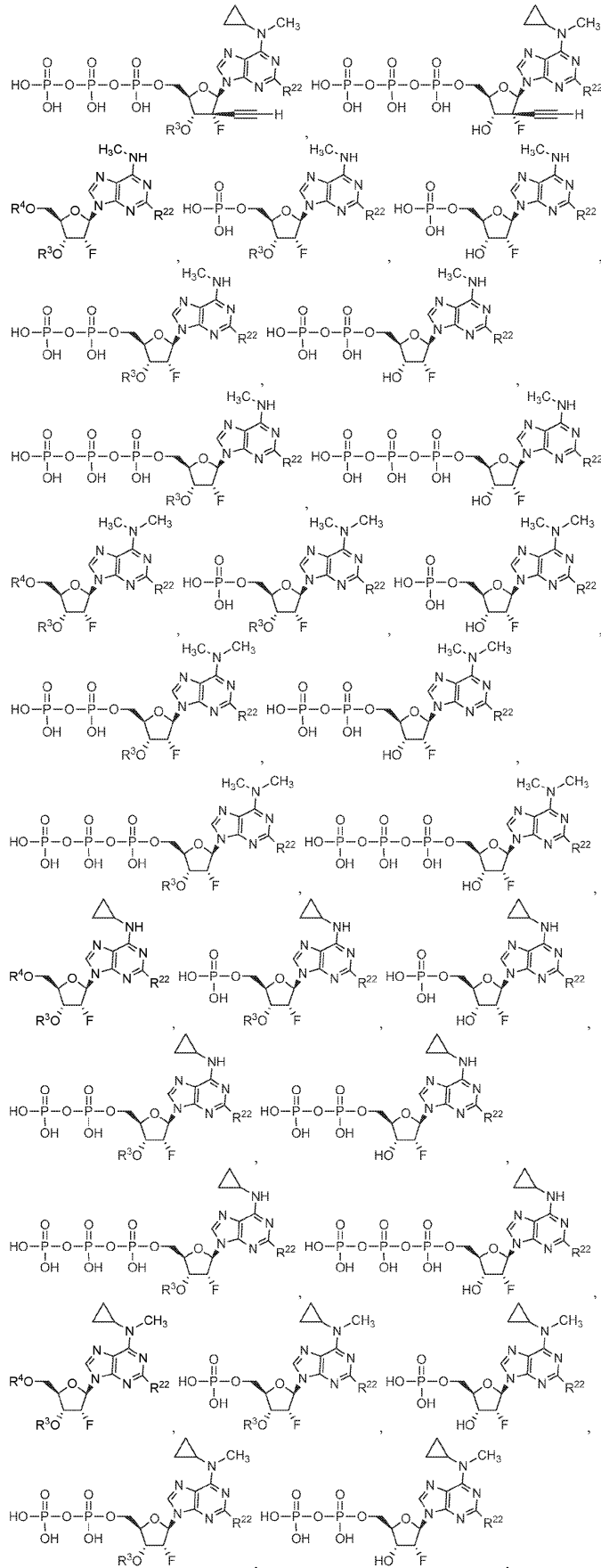


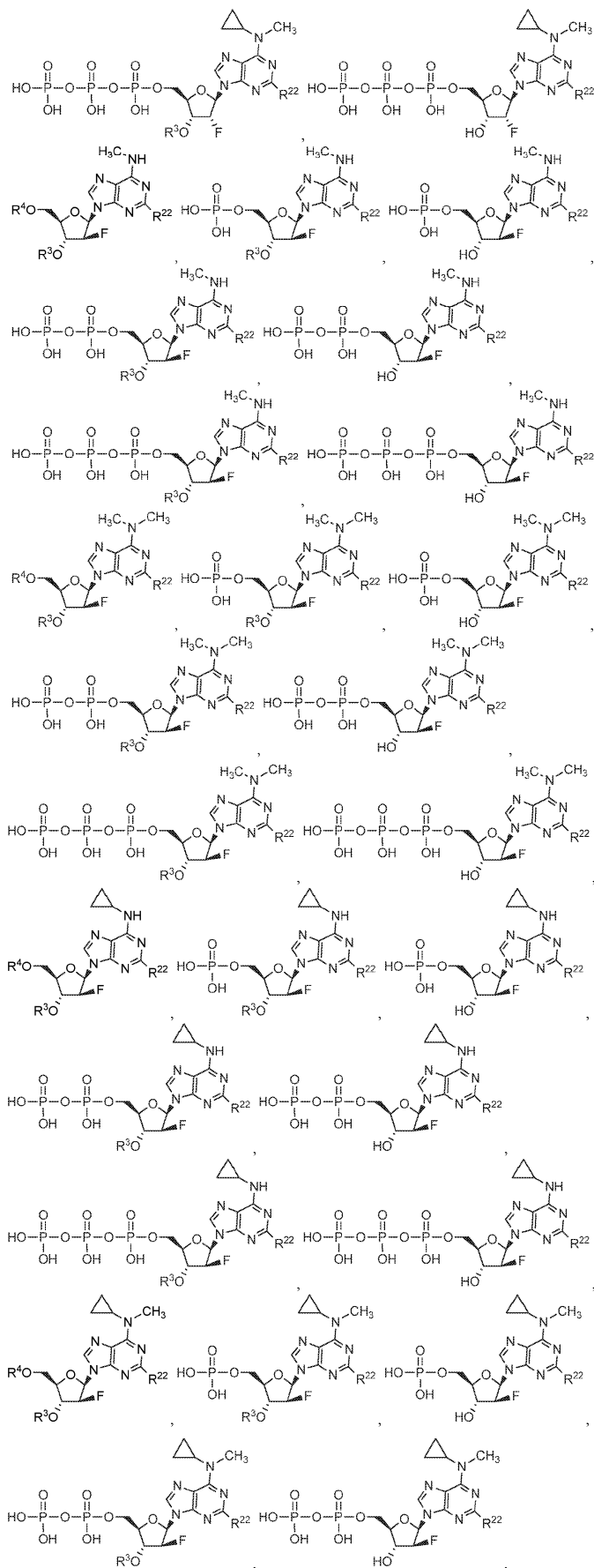
Согласно одному варианту осуществления представлено применение эффективного количества соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого. Неограничивающие примеры соединений формулы II включают в себя:

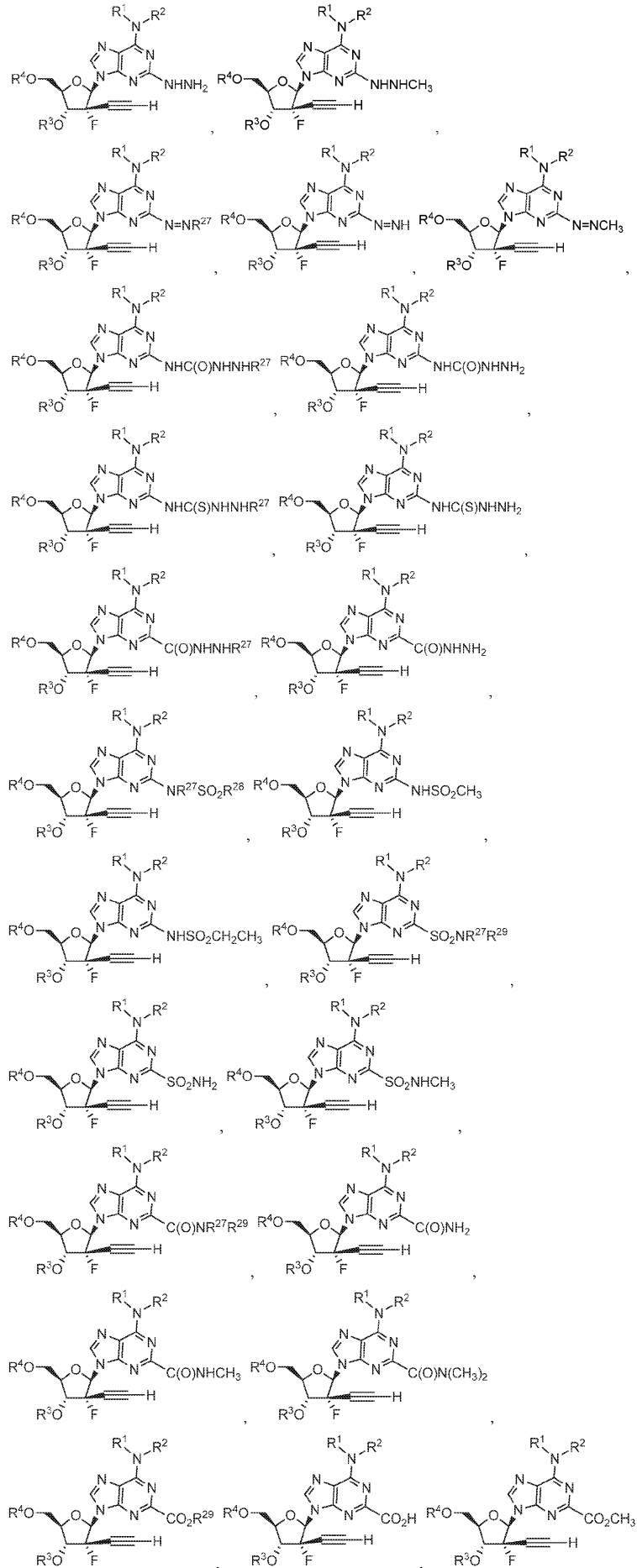


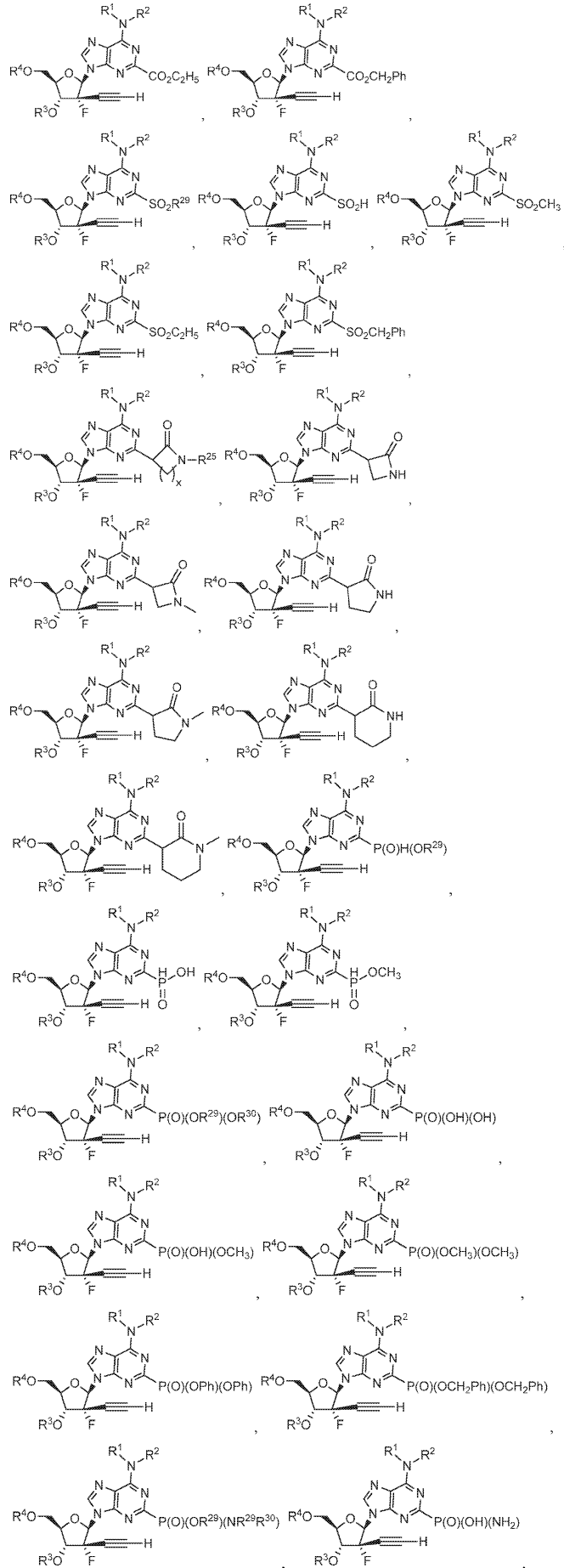


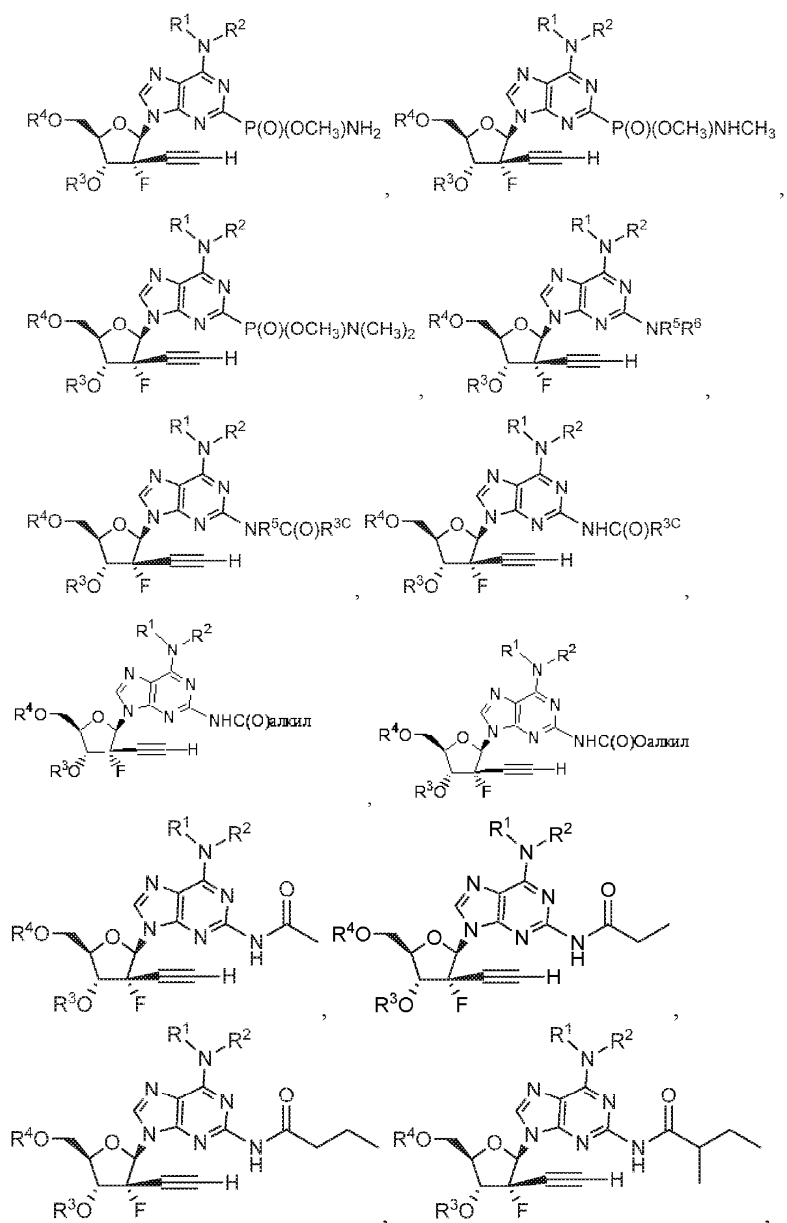


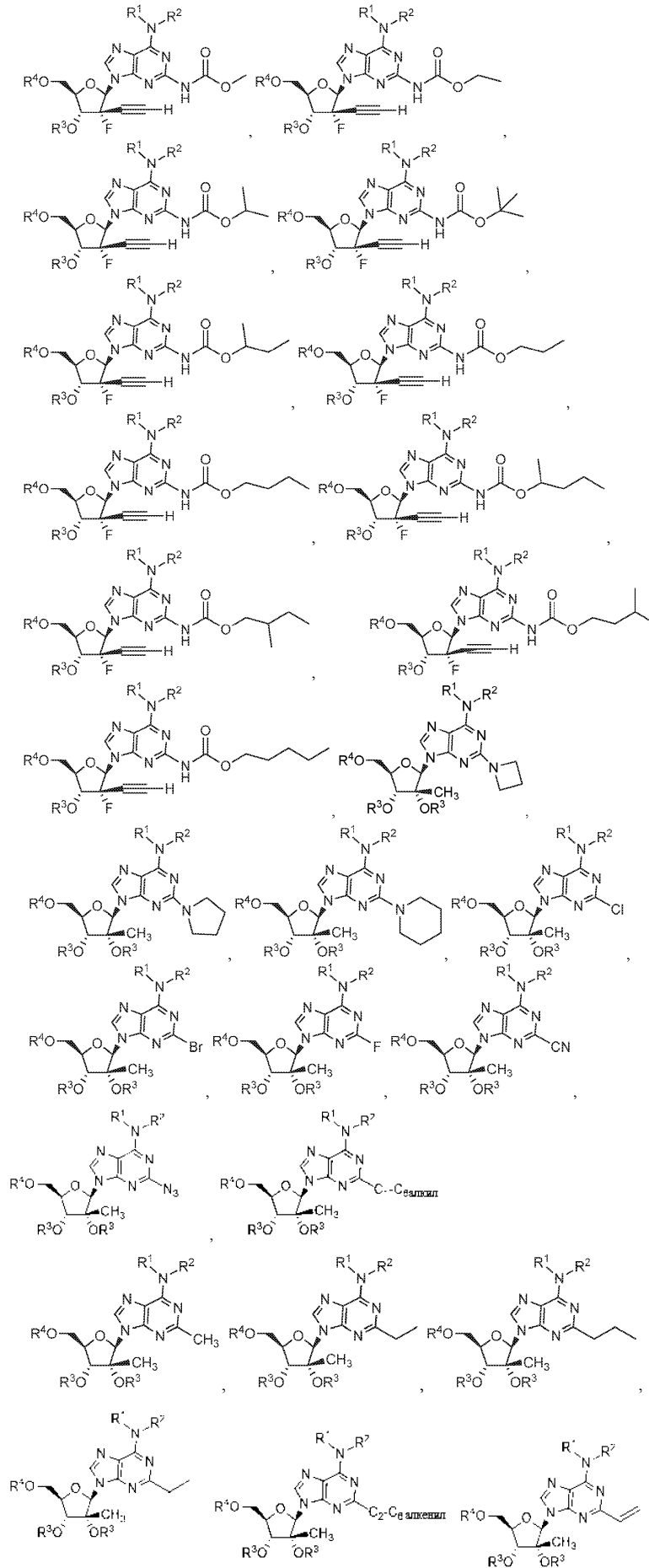


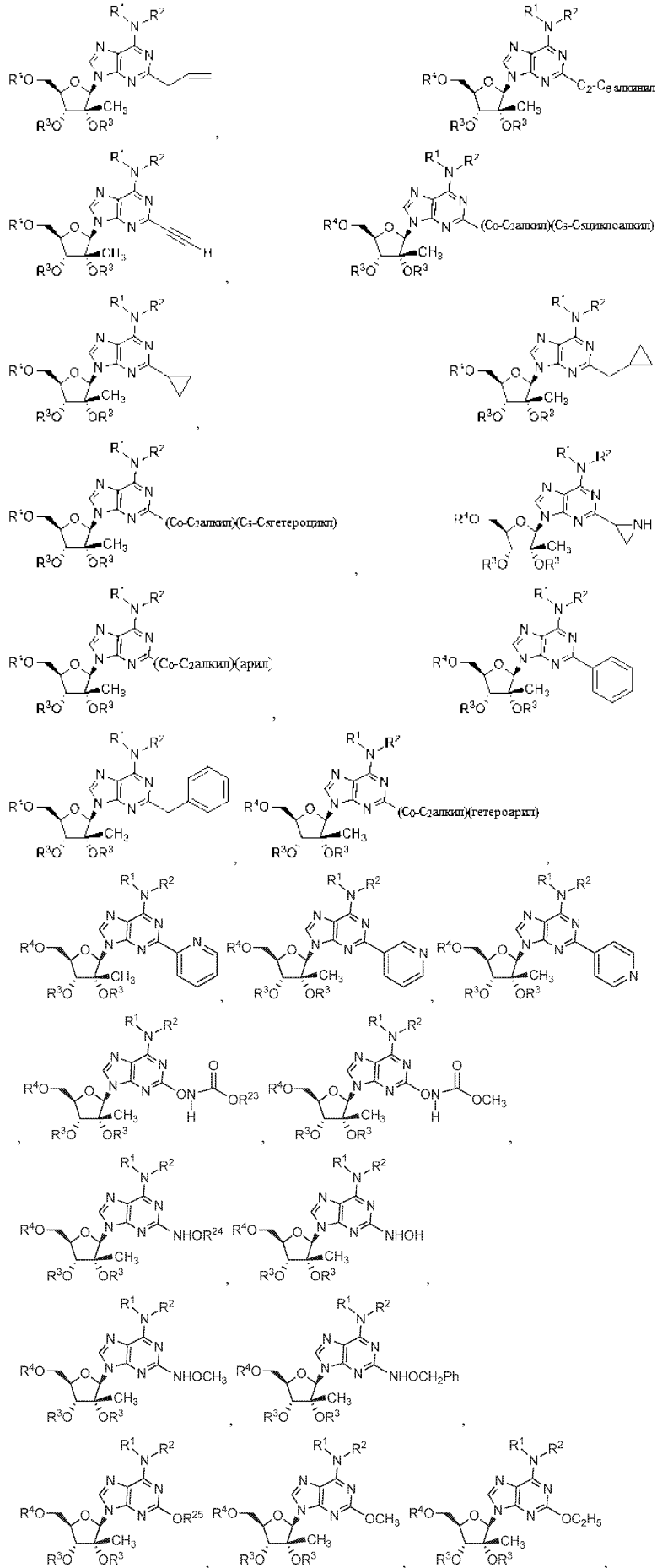


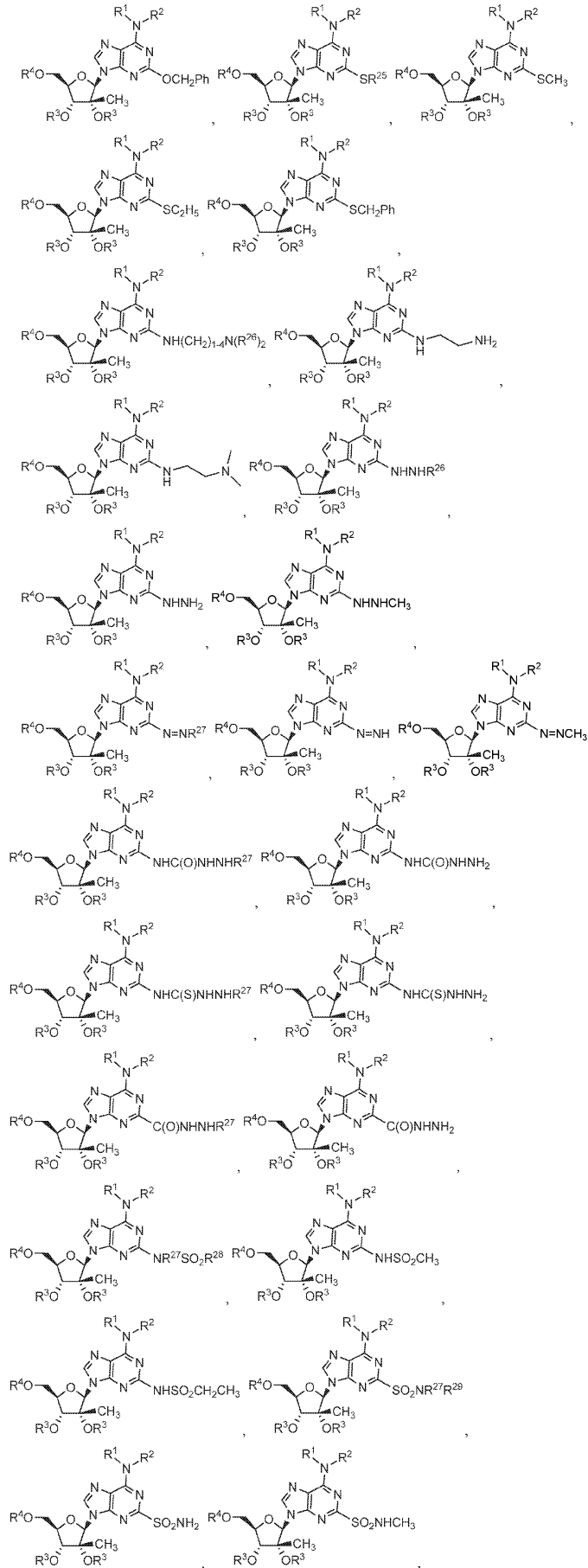


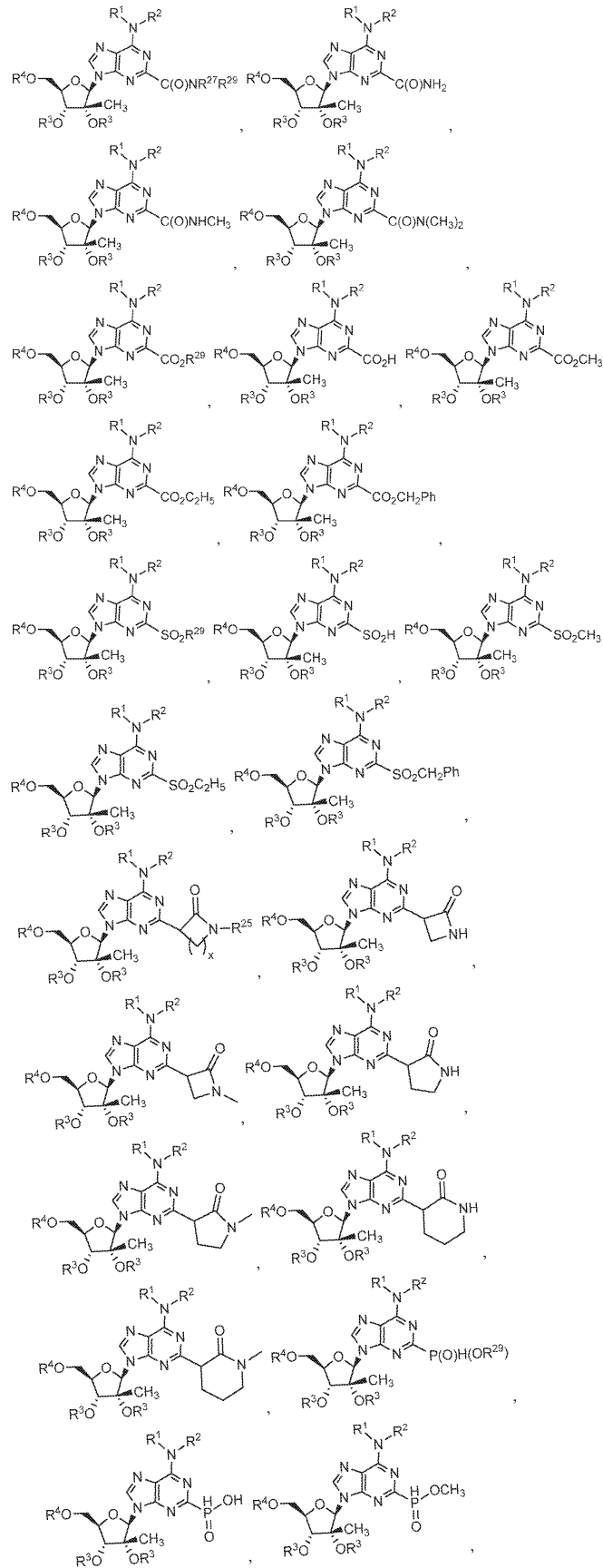


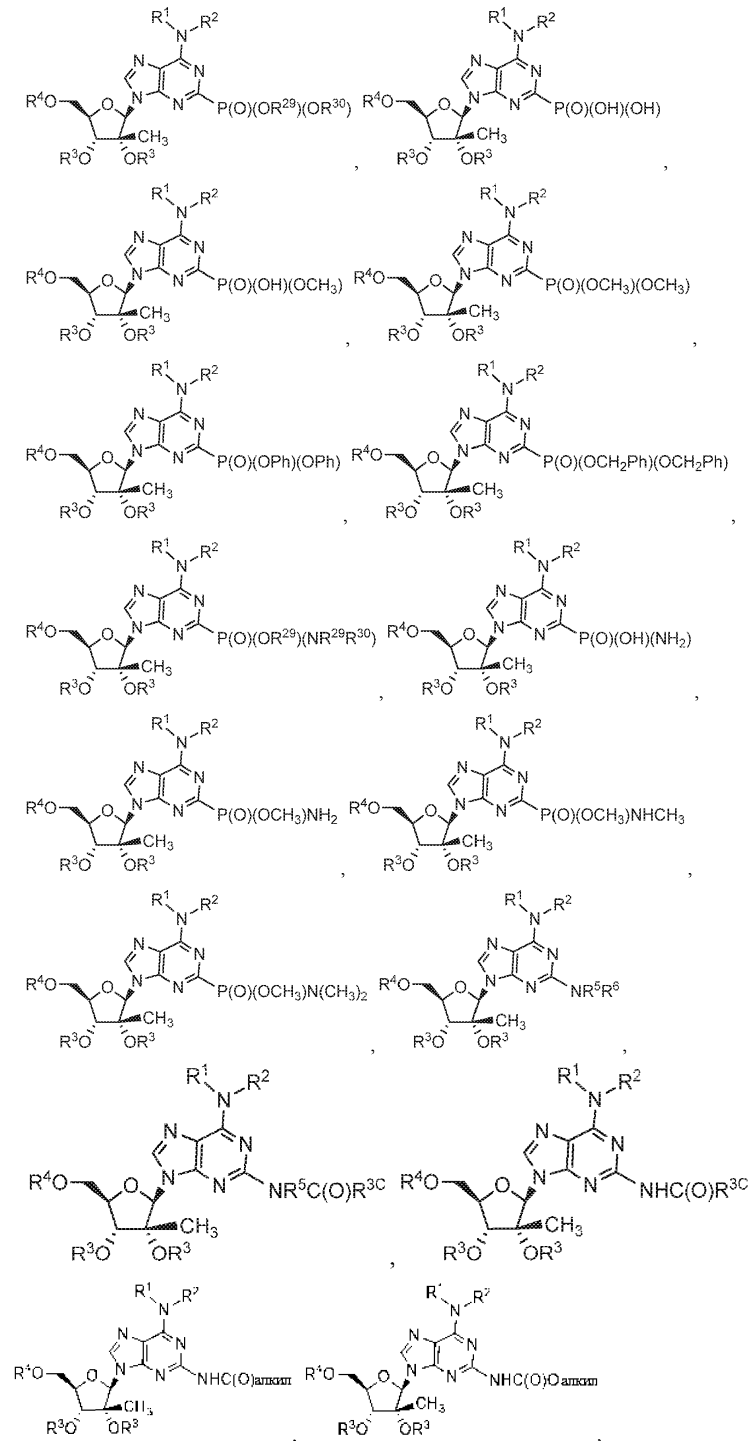


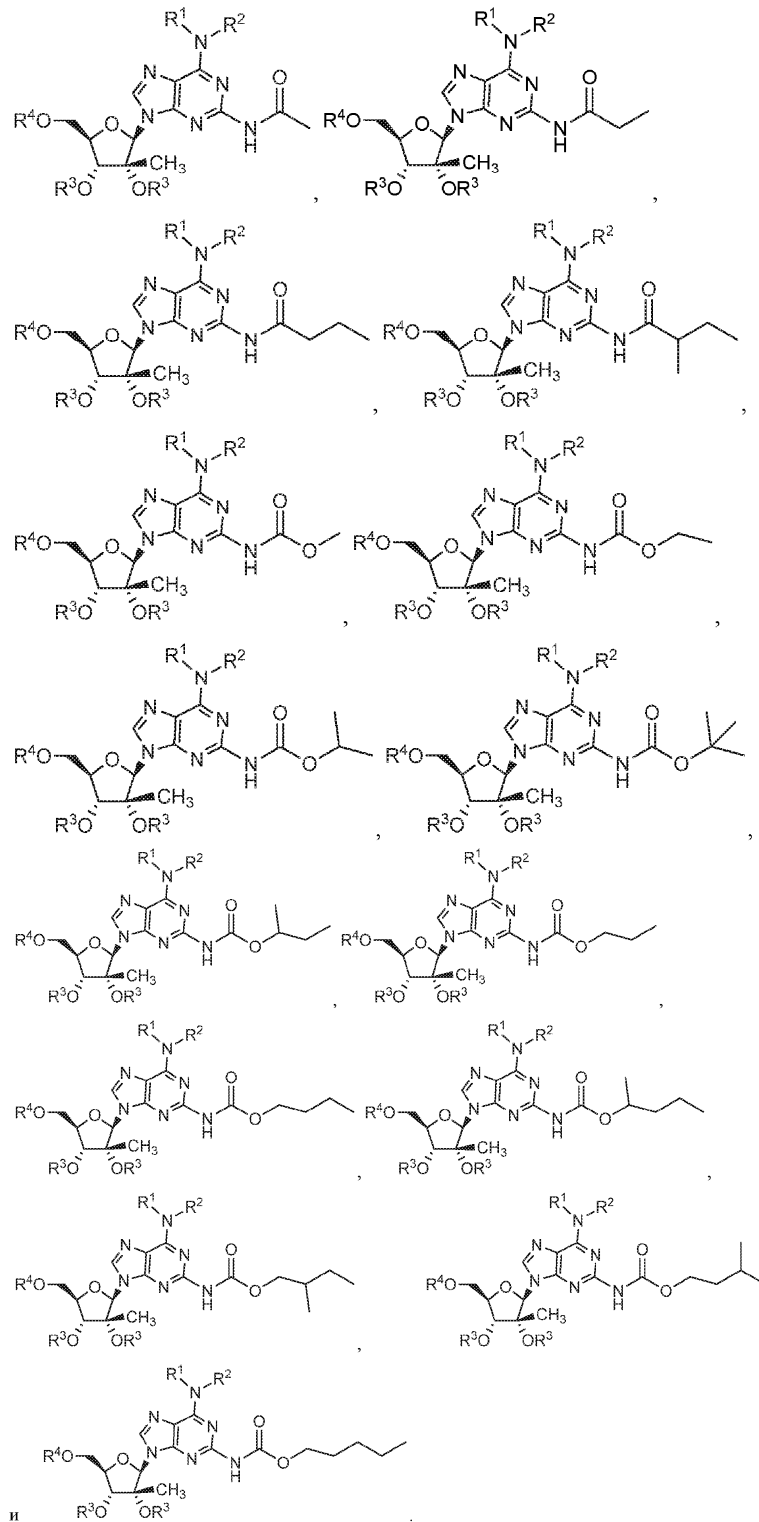




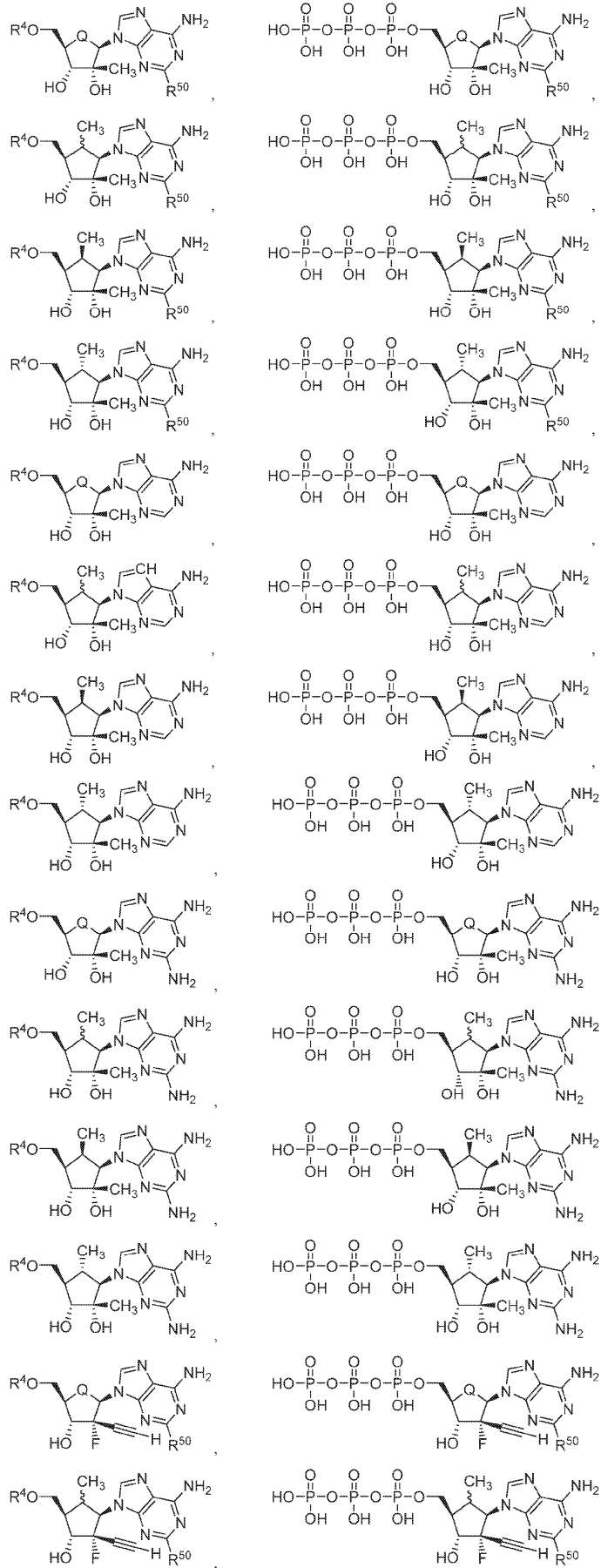


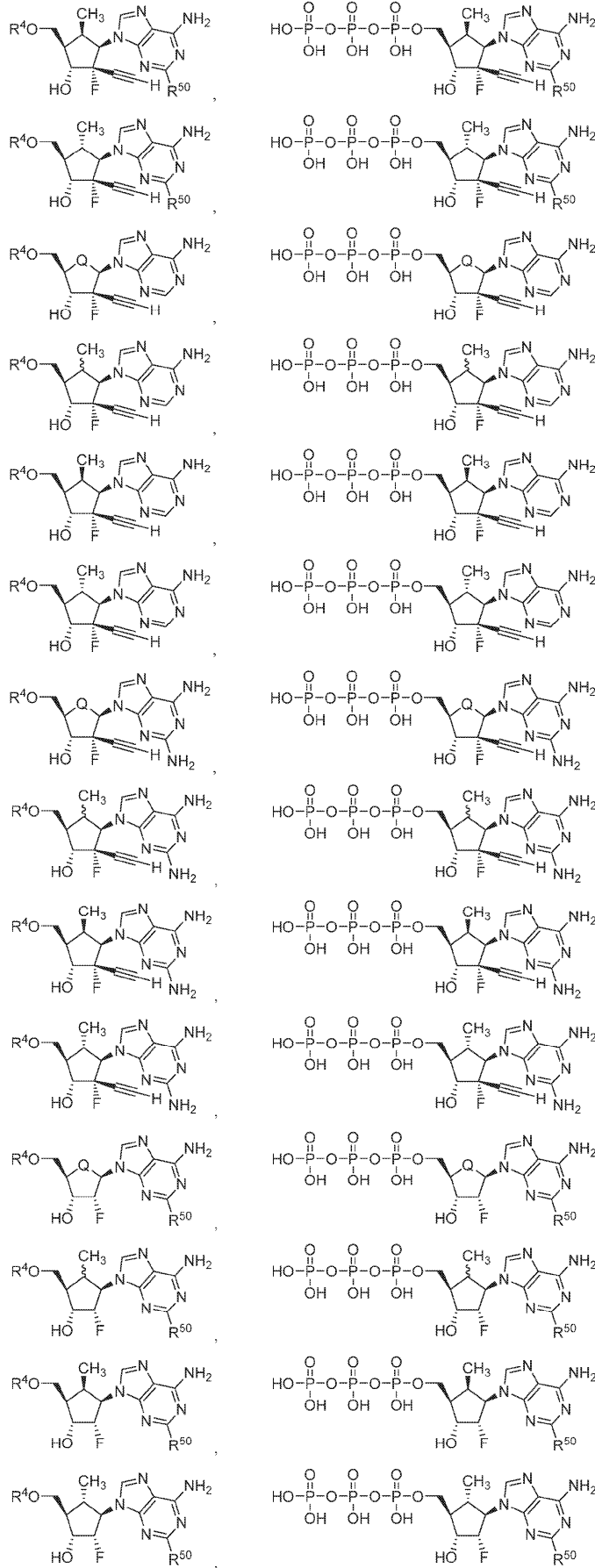


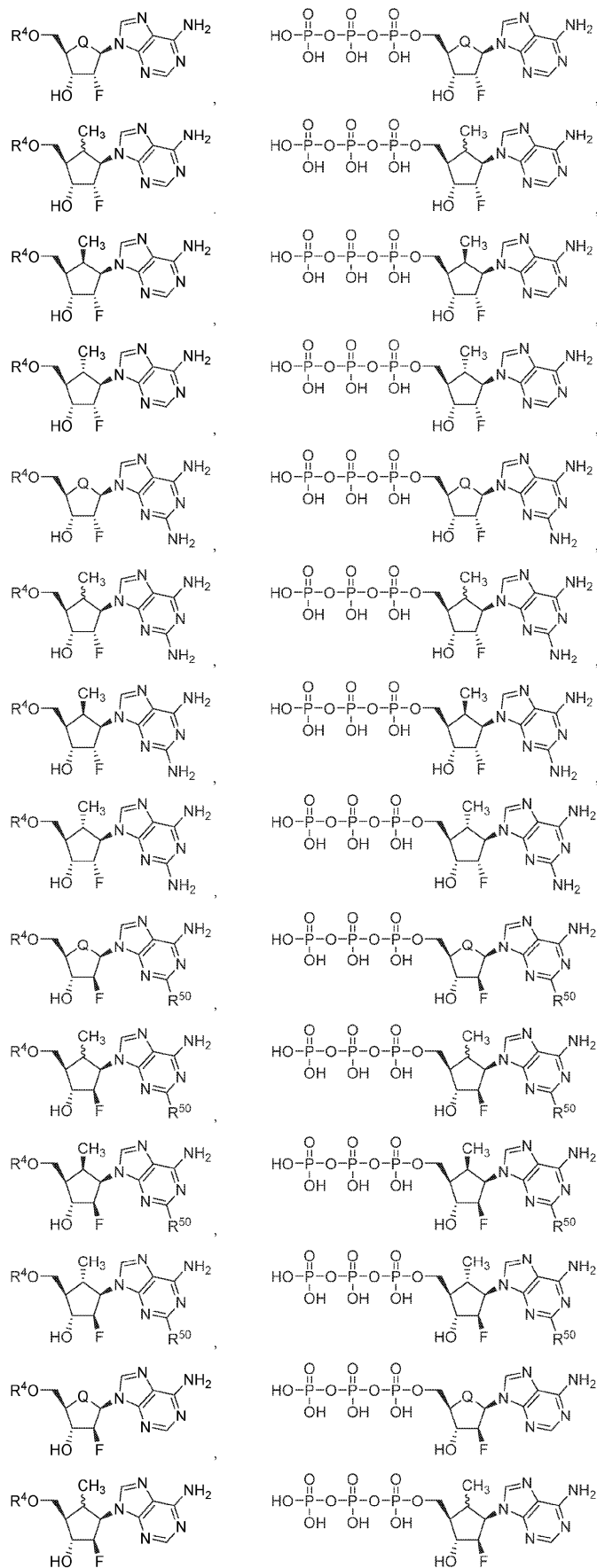


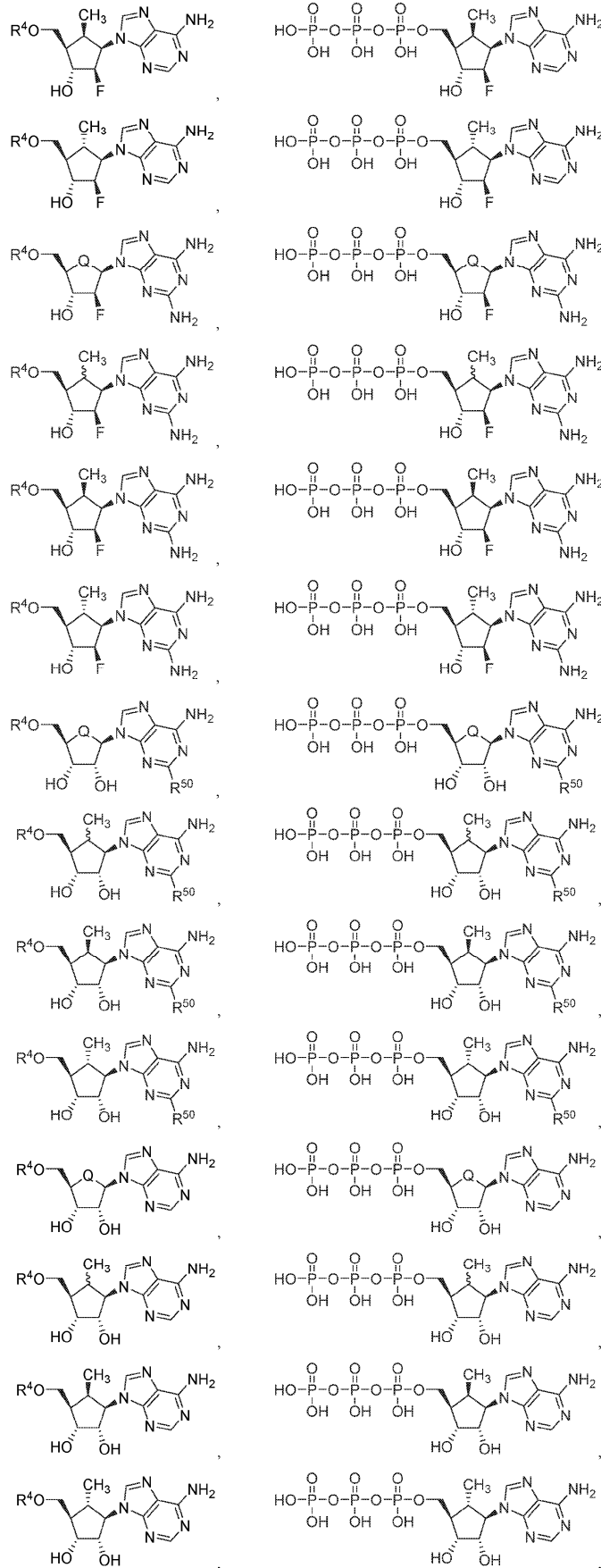


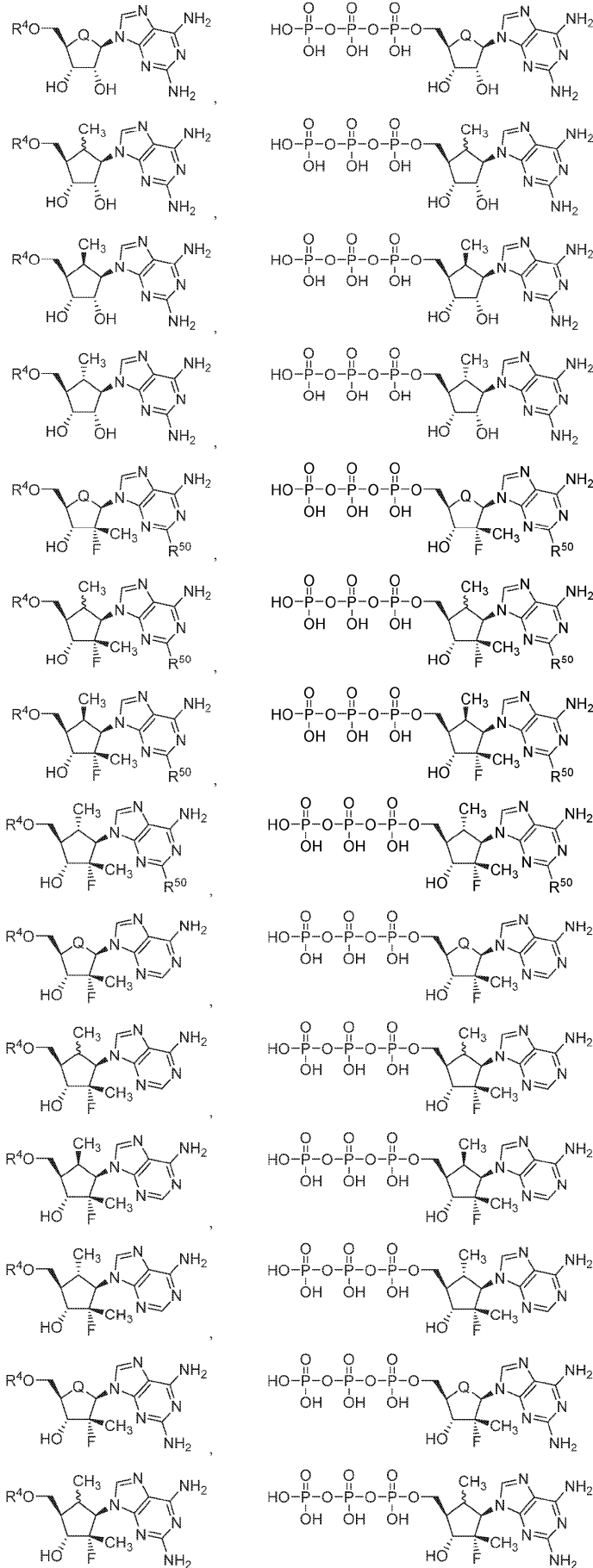
Согласно альтернативному варианту осуществления представлено применение эффективного количества соединения формулы V или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого. Неограничивающие примеры соединений формулы V включают в себя:

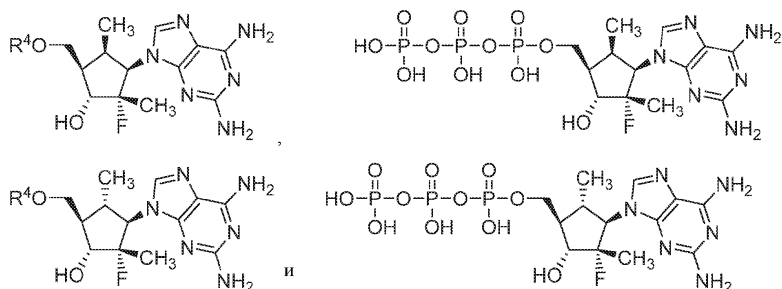




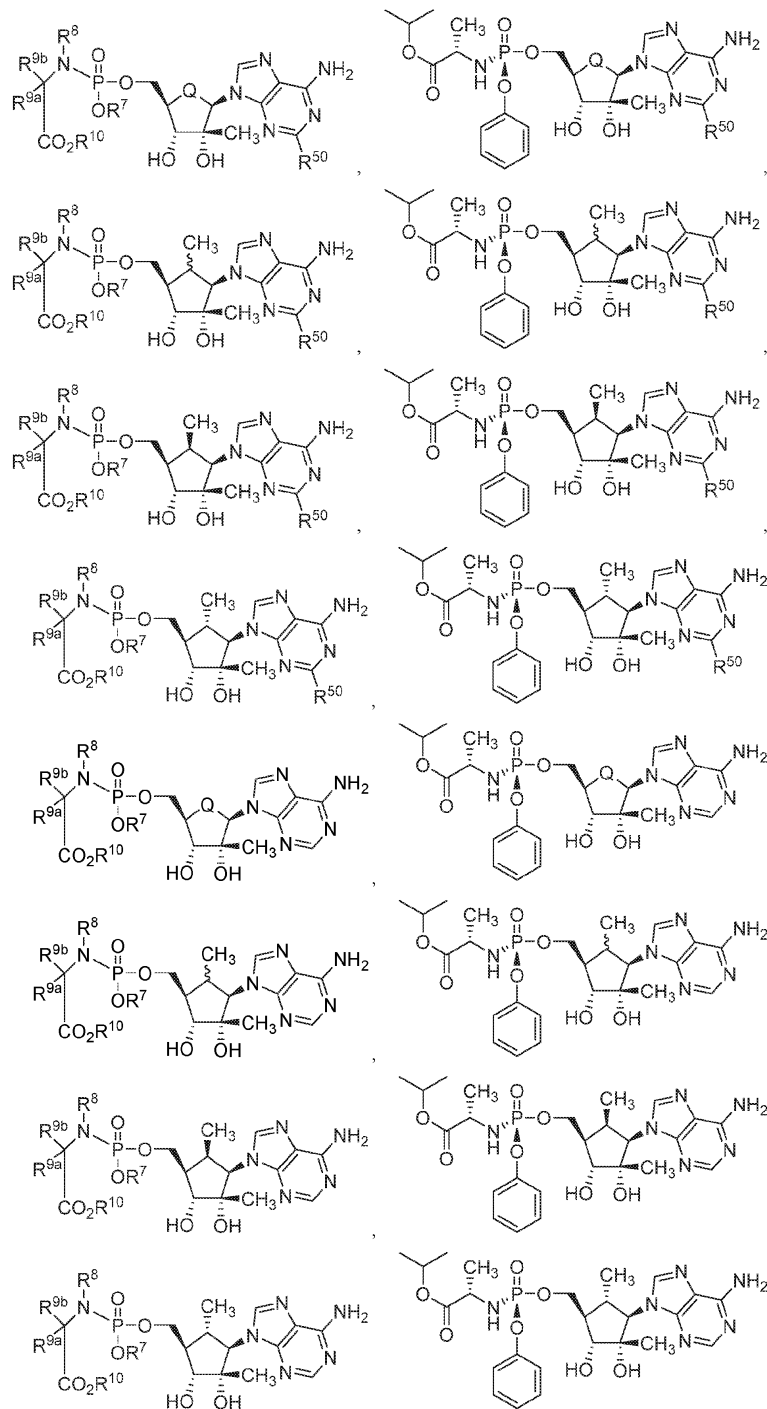


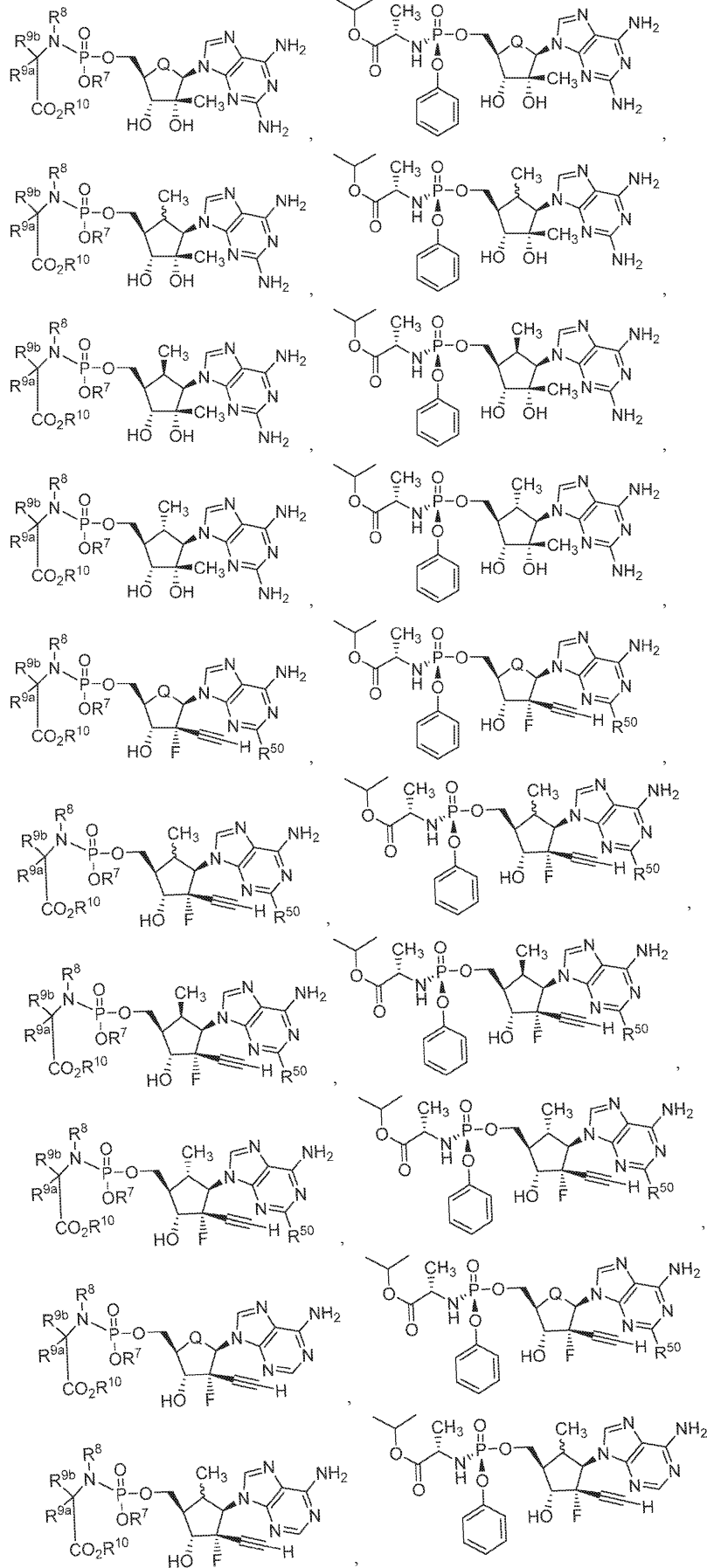


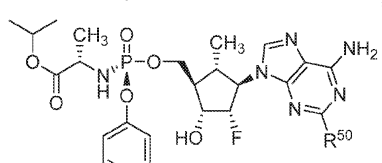
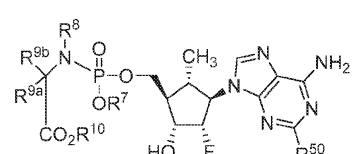
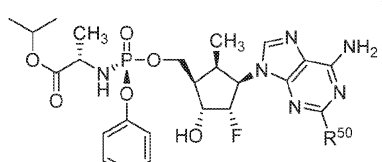
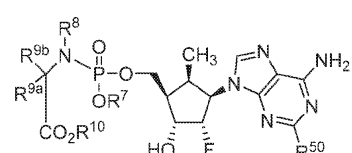
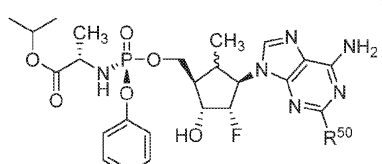
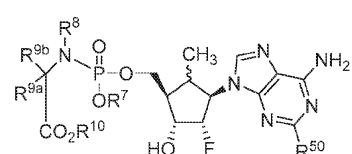
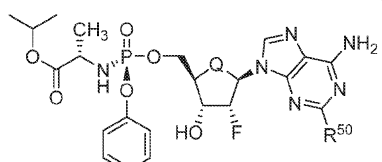
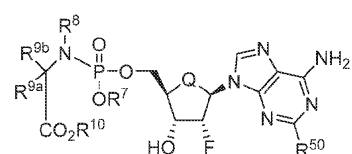
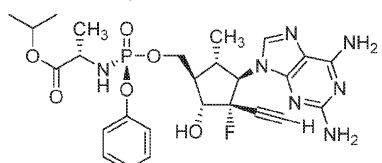
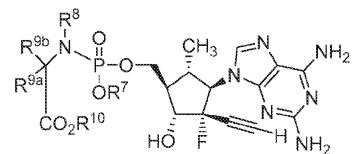
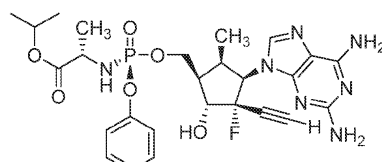
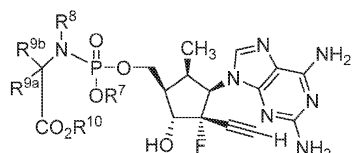
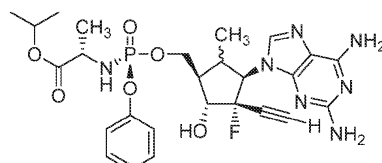
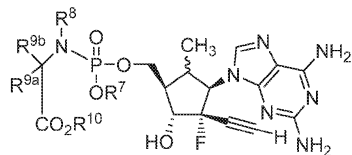
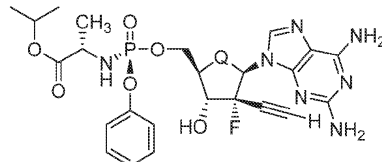
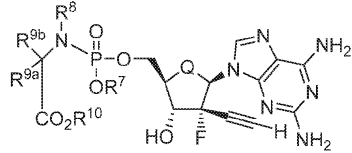
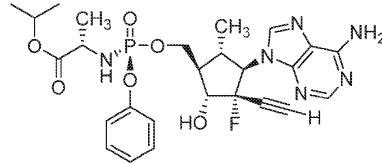
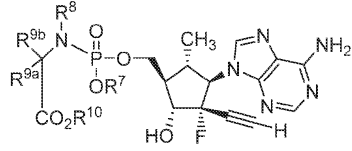
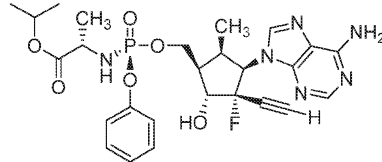
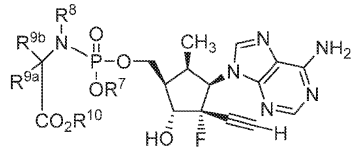


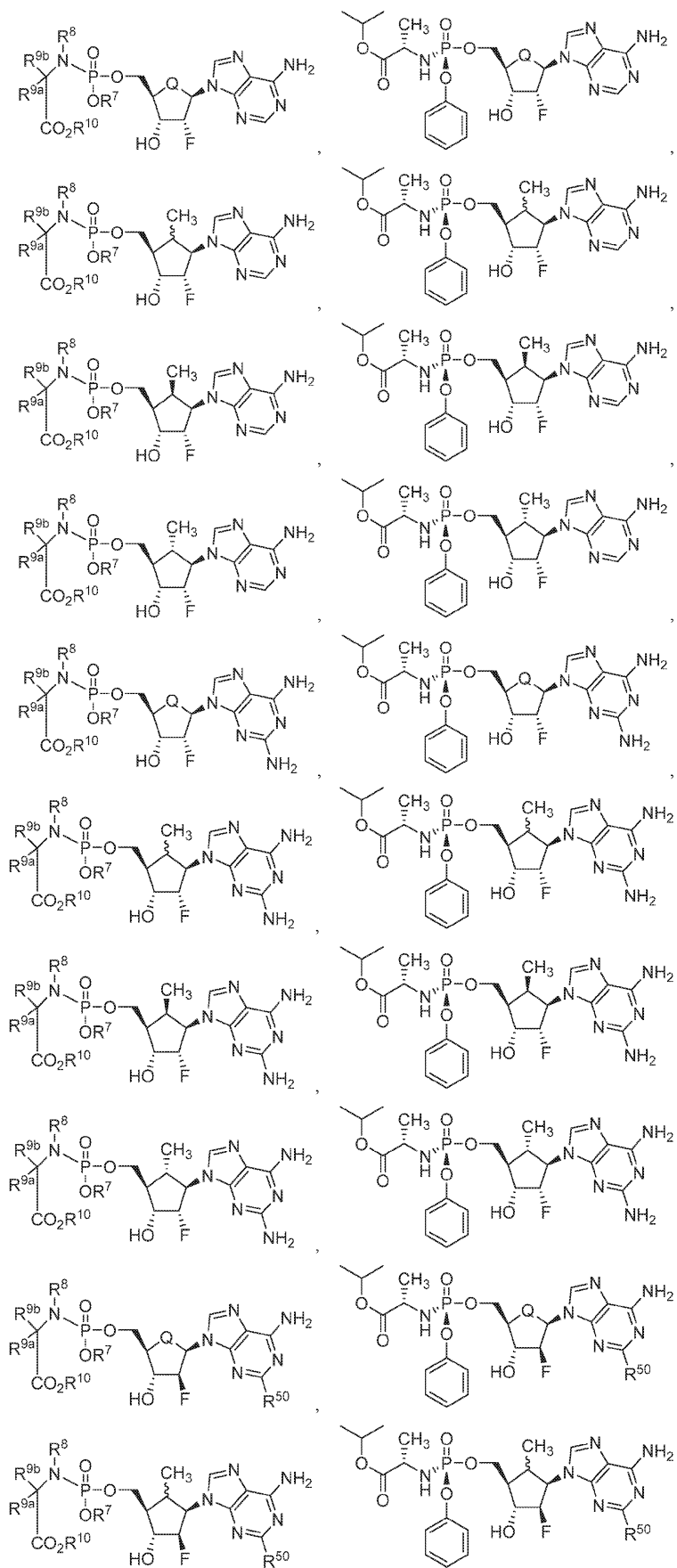


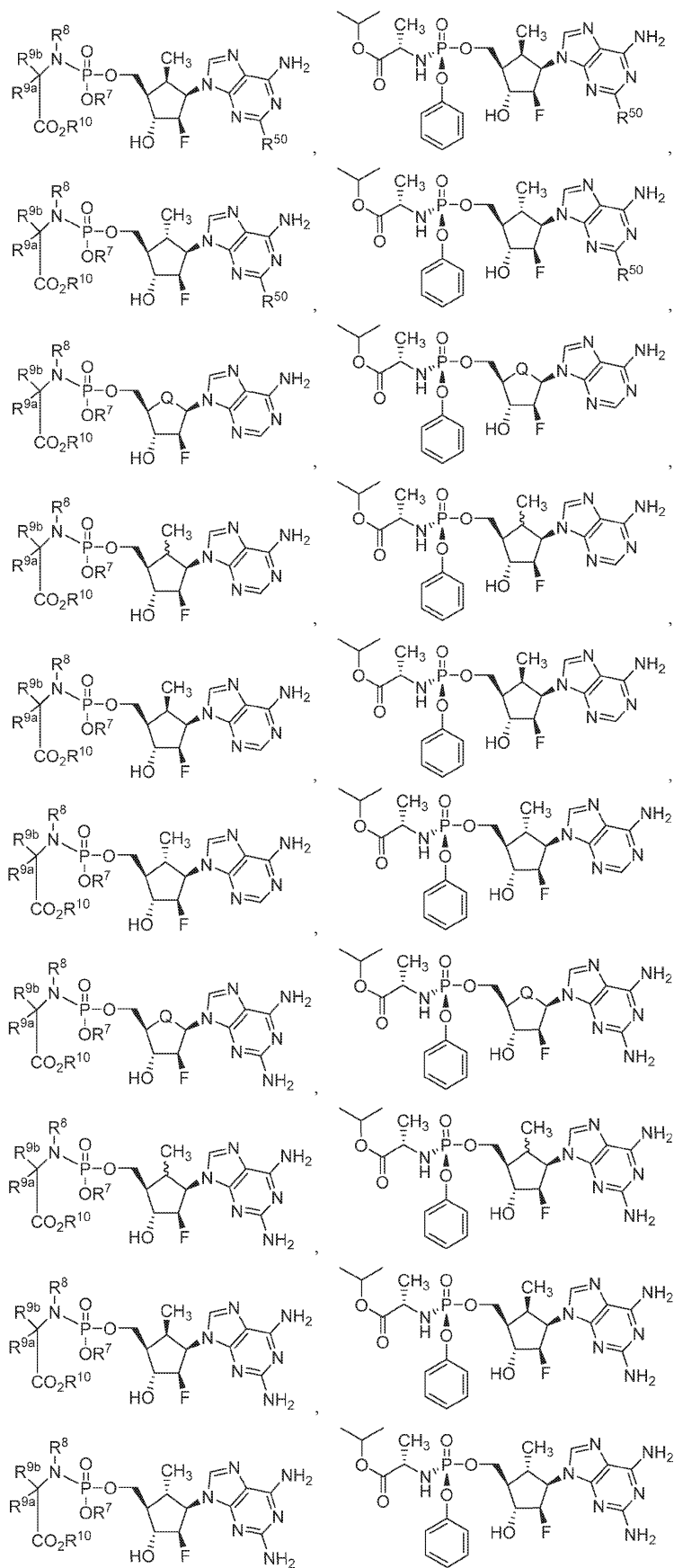
Согласно одному варианту осуществления представлено применение эффективного количества соединения формулы VI или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого. Неограничивающие примеры соединений формулы VI включают в себя:

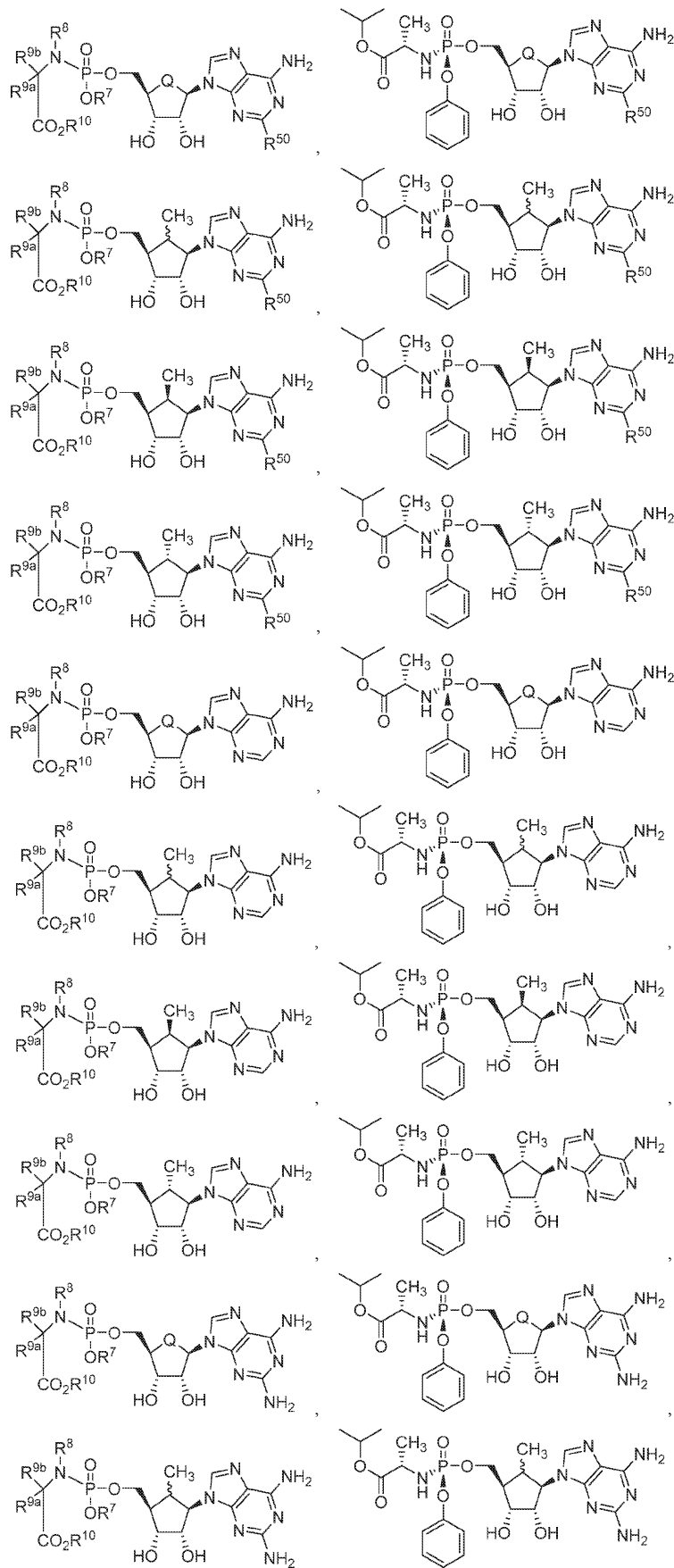


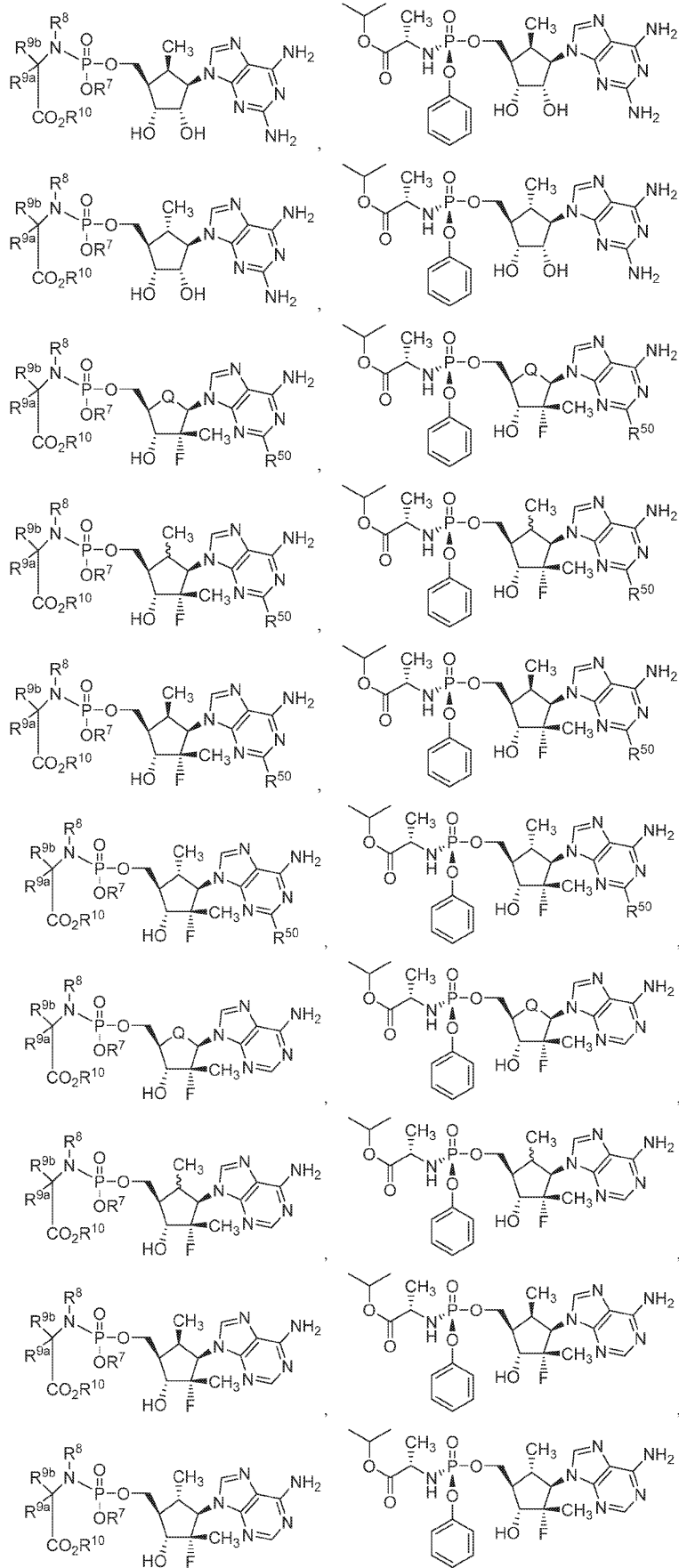


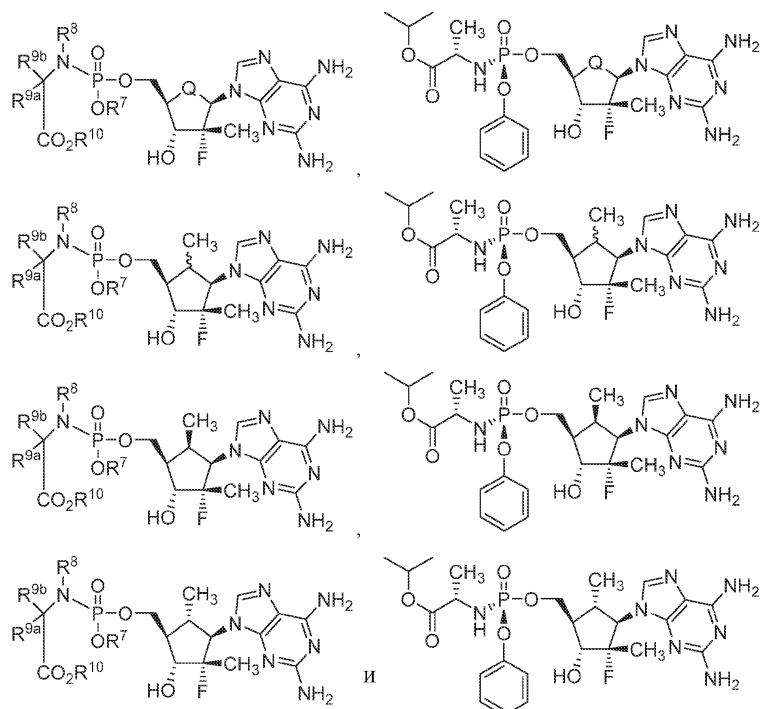




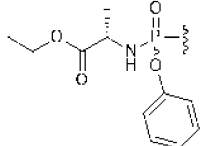




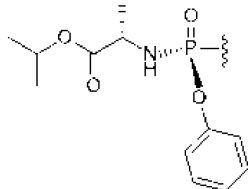




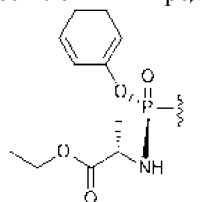
Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой Н и R^4 представляет собой



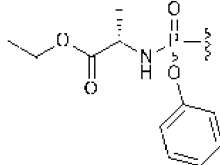
Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой Н и R^4 представляет собой



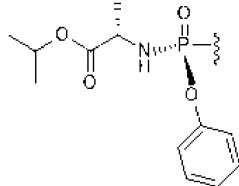
Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой Н и R^4 представляет собой



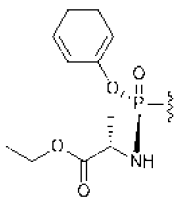
Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой Н и R^4 представляет собой



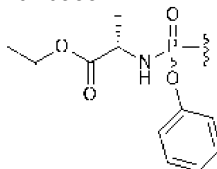
Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой Н и R^4 представляет собой



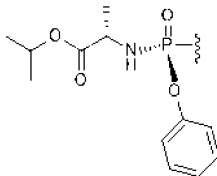
Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой Н и R^4 представляет собой



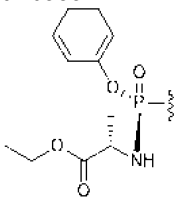
Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой CH_3 , R^2 представляет собой H , R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



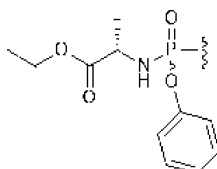
Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой CH_3 , R^2 представляет собой H , R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



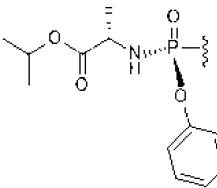
Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой CH_3 , R^2 представляет собой H , R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



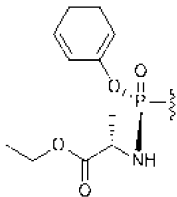
Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой CH_3 , R^2 представляет собой CH_3 , R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



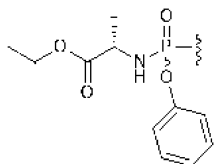
Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой CH_3 , R^2 представляет собой CH_3 , R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



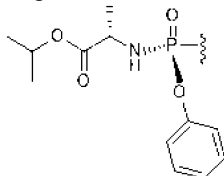
Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой CH_3 , R^2 представляет собой CH_3 , R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



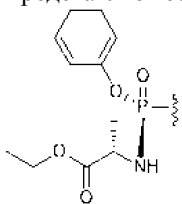
Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой CH_3 , R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



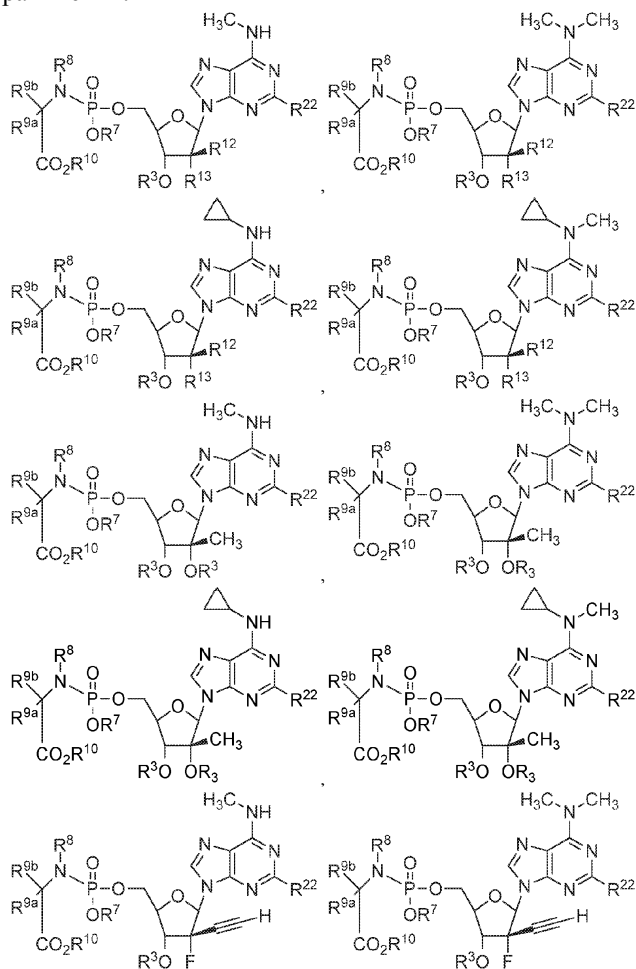
Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой CH_3 , R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой

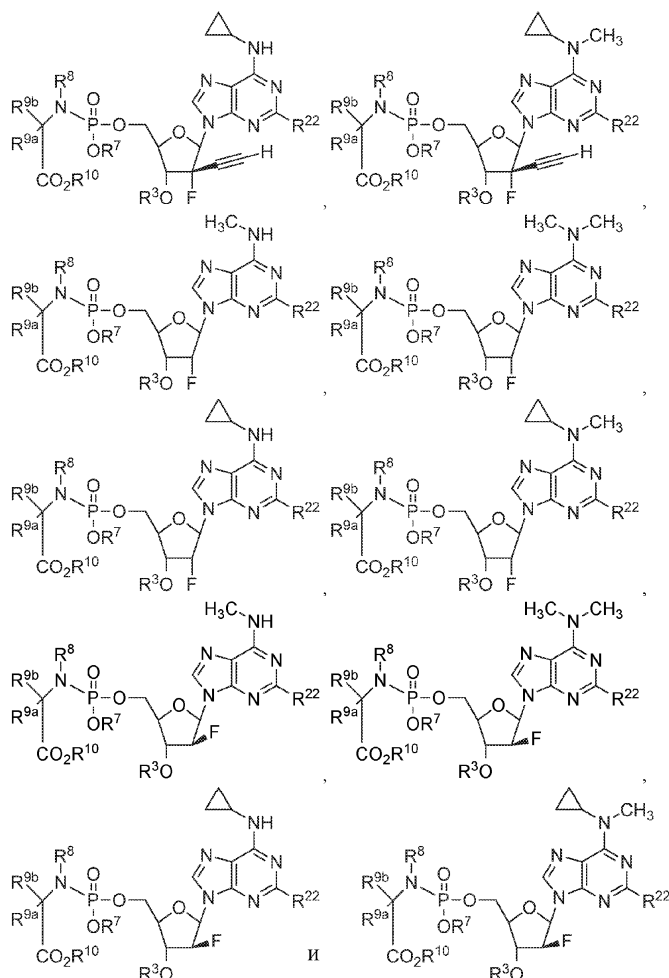


Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой циклопропил, R^2 представляет собой CH_3 , R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой



Согласно одному варианту осуществления представлено применение эффективного количества соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции РНК-вируса у хозяина, включая человека, при необходимости этого. Неограничивающие примеры формулы III включают в себя, без ограничения:





II. Определения.

Следующие термины использовали для описания настоящего изобретения. В случаях, в которых термин конкретно не определен в настоящем описании, такой термин представлен в принятом в настоящей области значении специалистами настоящей области с использованием такого термина в контексте его применения при описании настоящего изобретения.

Под термином "алкил" в пределах его контекста понимают неразветвленный или разветвленный полностью насыщенный углеводородный радикал или алкильную группу, которая может быть необязательно замещенной (например, галогеном, включая F). Например, алкильная группа может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода (т.е. C₁-C₈-алкил), 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода (т.е. C₁-C₆-алкил) или 1-4 атома углерода (т.е. C₁-C₄-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 она подобна алкильной группе по структуре, как иным образом описано в настоящем изобретении. Например, алкенильная группа может содержать от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C₂-C₈-алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C₂-C₄-алкенил). Примеры подходящих алкенильных групп включают в себя, без ограничения, этенил или винил (-CH=CH₂), аллил (-CH₂CH=CH₂), 1-бутенил (-C=CH-CH₂CH₃) и 2-бутенил (-CH₂CH=CHCH₃). 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 она подобна алкильной группе по структуре, как иным образом описано в настоящем изобретении. Например, алкинильная группа может содержать от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C₂-C₈-алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C₂-C₄-алкинил). Примеры алкинильных групп включают в себя, без ограничения, ацетиленовую группу или этинил и пропаргил. Алкинильная группа может быть необязательно замещенной, как описано в настоящем изобретении.

Термин "ацил" относится к фрагменту -C(O)R, в котором карбонильный фрагмент связан с R, например, -C(O)алкил. R может быть выбран из алкокси, алкила, циклоалкила, низшего алкила (т.е. C₁-C₄); алкоксиалкила, включая метоксиметил; аркил-, включая бензил, арилоксиалкил-, такой как фе-

ноксиметил; арила, включая фенил, необязательно замещенный галогеном, C₁-C₄-алкилом или C₁-C₄-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. C₁-C₄).

Термин "алкокси" относится к группе -OR', где -OR' представляет собой -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.

Термин "амино" относится к группе -NH₂.

Термин "аминокислота" или "аминокислотный остаток" относится к D- или L-аминокислоте природного или не природного происхождения. Типичные 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, среди прочих.

Термин "азидо" относится к группе -N₃.

Термин "арил" или "ароматический" в контекст относится к замещенному (как иным образом описано в настоящем изобретении) или незамещенному моновалентному ароматическому радикалу, содержащему одиночное кольцо (например, фенил или бензил) или конденсированные кольца (например, нафтил, антраценил, фенантренил и т.п.), и может быть связан с соединением по настоящему изобретению при любом доступном стабильном положении на кольце(ах) или как иным образом отмечено в представленной химической структуре. Арильная группа может быть необязательно замещенной, как описано в настоящем изобретении.

"Циклоалкил", "карбоцикл" или "карбоциклиз" относится к насыщенному (т.е. циклоалкил) или частично ненасыщенному (например, циклоалкенил, циклоалкадиенил 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-циклогекс-3-енил.

Термин "циано" относится к группе -CN.

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

Гетероарильная кольцевая система представляет собой насыщенное или ненасыщенное кольцо с одним или несколькими атомами азота, кислорода или серы в кольце (моноциклическом), включая 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., среди прочих, которые могут быть необязательно замещенными, как описано выше. Гетероарильные группы включают 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, содержащие сероароматические гетероциклы, такие как тиофен и бензотиофен; кислородсодержащие ароматические гетероциклы, такие как фуран, пиран, цикlopентапиран, бензофуран и изобензофуран; и ароматические гетероциклы, содержащие два или несколько гетероатомов, выбранных из 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, среди прочих, все их 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, среди прочих, все их 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 тексту для описания любой фармацевтически приемлемой формы (такой как сложный эфир, фосфорамидат, тиофосфорамидат, фосфатный сложный эфир, соль сложного эфира или связанная группа) 2'-замещенного-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, тартрат, 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 процедур, хорошо известных из области техники, например, путем осуществления взаимодействия достаточным образом основного соединения, такого как амин, с подходящей кислотой с получением физиологически приемлемого аниона. Соли щелочного металла (например, натрия, калия или лития) или щелочноземельного металла (например, кальция) карбоновых кислот также могут быть получены.

"Фармацевтически приемлемое пролекарство" относится к соединению, которое метаболизируется, например, гидролизовано или окислено, у хозяина с образованием соединения по настоящему изобретению. Типичные примеры пролекарств включают в себя соединения, которые одержат биологически лабильные защитные группы на функциональном фрагменте активного соединения. Пролекарства включают в себя соединения, которые могут быть окислены, восстановлены, аминированы, деаминированы, гидроксильированы, дегидроксильированы, гидролизованы, дефосфорилированы, алкилированы, деалкилированы, ацилированы, деацилированы, фосфорилированы, дефосфорилированы, тиофосфорилированы, деотиофосфорилированы, фосфорамидированы или дефосфорамидированы с получением активного соединения. Соединения по настоящему изобретению обладают противовирусной активностью по отношению к РНК-вирусу или метаболизируются в соединение, которое проявляет такую активность. 2'-Замещенный-N⁶-замещенный пуриновый нуклеозид также может быть введен в виде 5'-фосфоэфирного липида, бисфосфорамидата, 3',5'-циклического фосфорамидата, 3',5'-циклического тиофосфорамидата, ДТЕ конъюгата, смешанного фосфорамидата-производного SATE или производного "SATE".

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

Согласно одному варианту осуществления термин пуриновое или пиримидиновое основание включает в себя, без ограничения, аденин, N⁶-алкилпурины, N⁶-ацилпурины (где ацил представляет собой $-C(O)алкил$, $-C(O)(арил)C_0-C_4-алкил$ или $-C(O)(C_0-C_4-алкил)арил$), N⁶-бензилпурин, N⁶-галогенпурин, N⁶-винилпурин, N⁶-ацетиленовый пурин, N⁶-ацилпурин, N⁶-гидроксиалкилпурин, N⁶-тиоалкилпурин, N²-алкилпурины, N²-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, C₅-алкилпиримидины, C₅-бензилпиримидины, C₅-галогенпиримидины, C₅-винилпиримидин, C₅-ацетиленовый пиримидин, C₅-ацилпиримидин, C₅-гидроксиалкилпурин, C₅-амидопиримидин, C₅-цианопиримидин, C⁵-нитропиримидин, C₅-аминопиримидин, N²-алкилпурины, N²-алкил-6-тиопурины, 5-азацитидинил, 5-азарацил, триазолопиримидинил, имидазолпиримидинил, пирролопиримидинил и пиразолопиримидинил. Пуриновые основания включают в себя, без ограничения, гуанин, аденин, гипоксантин, 2,6-диаминопурин и 6-хлорпурин. Функциональные кислородные и азотные группы на основании могут быть защищены, как необходимо или требуется. 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 так, что оно образует приемлемое пролекарство, которое может быть отщеплено *in vivo*. Примеры подходящих заместителей включают в себя ацильный фрагмент.

Термин "замещенный" или "необязательно замещенный" означает, что фрагмент может содержать по меньшей мере один дополнительный заместитель, включая в себя, без ограничения, галоген (F, Cl, Br, I), OH, фенил, бензил, N₃, CN, ацил, алкил, включая метил; алкенил, алкинил, алкокси, галогеналкил; включая CHF₂, CH₂F и CF₃; и т.п. Согласно одному варианту осуществления, термин "замещенный" или "необязательно замещенный" означает, что фрагмент может содержать по меньшей мере один дополнительный заместитель, включая в себя, 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, $R^{14}S(O)_2OR^{15}$, содержат R¹⁴, где R¹⁴ представляет собой алкил, галогеналкил, аралкил или арил. R¹⁵ представляет собой алкил, арил или аралкил.

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

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

Используемый в настоящем описании термин "защитная группа для азота" относится к фрагменту, который ковалентно присоединен к азоту и который может быть удален и типично заменен водородом,

при необходимости. Например, защитная группа для азота может быть группой, которая удалена *in vivo* после введения хозяину, *in vitro* при помощи клетки или она может быть удалена в течение процесса производства. Подходящие защитные группы для азота, применимые в настоящем изобретении, описаны у Greene and Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991) New York, John Wiley and Sons, Inc.

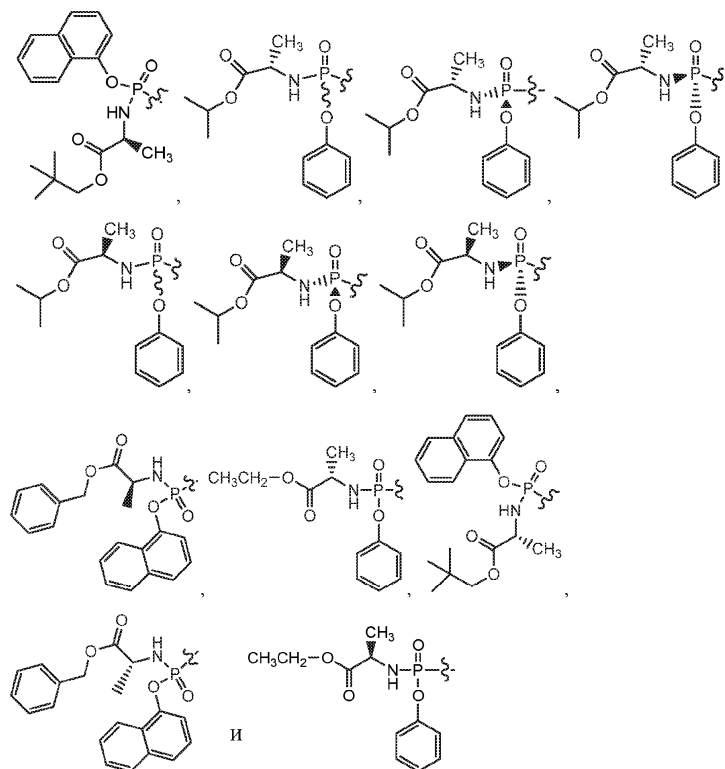
Используемый в настоящем описании термин "защитная группа для кислорода" относится к фрагменту, который ковалентно присоединен к кислороду и который может быть удален, и типично заменен водородом, при необходимости. Например, защитная группа для кислорода может быть группой, которая удалена *in vivo* после введения хозяину, *in vitro* при помощи клетки или она может быть удалена в течение процесса производства. Подходящие защитные группы для кислорода, 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 $-OP(O)(OH)_2$.

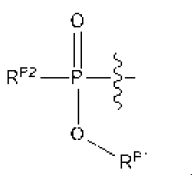
"Сложный эфир фосфорной кислоты" относится к моно-, ди- и трифосфатам, если не отмечено иное.

Термин "фосфоамидат", "фосфорамидат" или "фосфороамидат" представляет собой фрагмент, который содержит фосфор, связанный 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, описанных в уровне техники настоящего изобретения.

Фосфорамидатные группы для применения в настоящем изобретении включают в себя группы структур:



Другие фосфорамидаты для применения по настоящему изобретению включают в себя фосфорамидаты структуры:



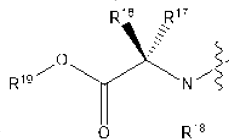
где $R^{\text{P}1}$ представляет собой необязательно замещенную неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу или необязательно замещенную арильную, гетероарильную или гетероцик-

лическую группу или их связанную комбинацию; и

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

R^{N1} и R^{N2} , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-8} 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 замещенный; или

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



V' представляет собой

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 иным образом 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);

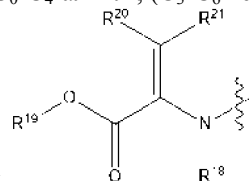
R^{17} представляет собой водород, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, (C_3-C_8) -циклоалкил) C_0-C_4 -алкил-, (арил) C_0-C_4 -алкил-, (C_3-C_6) -гетероцикло) C_0-C_4 -алкил-, (гетероарил) C_0-C_4 -алкил- или боковую цепь аминокислоты, например, боковую цепь аминокислоты (как иным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

R^{19} представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) алкенил, (C_3-C_6) 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



V' представляет собой

R^{20} представляет собой водород, (C_1-C_3) алкил, (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- или (гетероарил) C_0-C_4 -алкил-;

R^{21} представляет собой водород, (C_1-C_3) алкил, (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- или (гетероарил) C_0-C_4 -алкил-; и

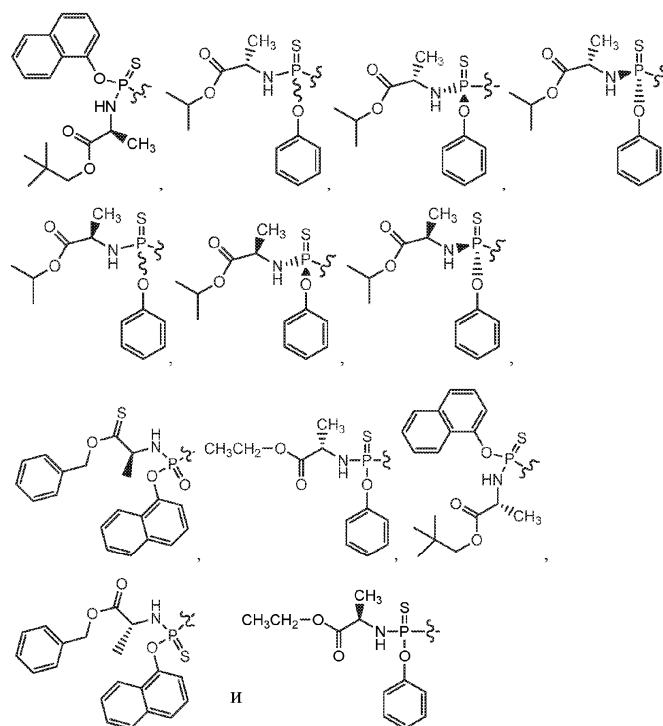
R^{18} и R^{19} определены выше.

Типичные R^{P1} группы включают в себя необязательно замещенные фенильные, нафтильные и моноклические гетероарильные группы, особенно такие группы (в частности, липофильные группы), которые усиливают биологическую доступность соединений в клетках пациента и которые проявляют пониженную токсичность, повышенный терапевтический индекс и повышенную фармакокинетику (соединения метаболизируются и выделяются более медленно).

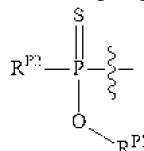
Термин фосфорамидат использовали по всему описанию для описания группы, которая находится в 5' или 3' положении фуранозного кольца нуклеозидного соединения и образует пролекарственную форму нуклеозидного соединения. Согласно одному варианту осуществления фосфорамидаты могут находиться в 5' и 3' положении фуранозного кольца нуклеозидного соединения и образуют пролекарственную форму нуклеозидного соединения. Согласно другому варианту осуществления фосфорамидат, который находится в 5' положении фуранозного кольца нуклеозидного соединения, может образовывать циклическое фосфорамидатное соединение образованием 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, который содержит фосфор, связанный с серой, две кислородные группы и амин (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 группы структур:



Другие тиофосфорамидаты включают в себя тиофосфорамидаты структуры:

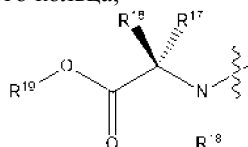


где R^{P1} представляет собой необязательно замещенную неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу или необязательно замещенную арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу или их связанную комбинацию;

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

R^{N1} и R^{N2} каждый независимо представляет 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, соединены с образованием 3-7-членного гетероциклического кольца;



B' представляет собой R^8 группу;

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 иным образом 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);

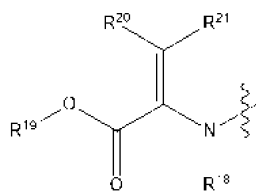
R^{17} представляет собой водород, (C_1 - C_8)алкил, (C_2 - C_8)алкенил, (C_2 - C_8)алкинил, (C_3 - C_8 -циклоалкил) C_0 - C_4 -алкил-, (арил) C_0 - C_4 -алкил-, (C_3 - C_6 -гетероцикло) C_0 - C_4 -алкил-, (гетероарил) C_0 - C_4 -алкил- или боковую цепь аминокислоты, например, боковую цепь аминокислоты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

R^{19} представляет собой водород, (C_1 - C_6)алкил, (C_3 - C_6)алкенил, (C_3 - C_6)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



V¹ представляет собой R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ и R²¹ определены выше.

Типичные R^{P1} группы включают в себя необязательно замещенные фенильные, нафтильные и моноциклические гетероарильные группы, особенно те группы (в частности, липофильные группы), которые усиливают биодоступность соединений клеткам пациента и которые обладают пониженной токсичностью, повышенным терапевтическим индексом и повышенными фармакокинетическими параметрами (соединения метаболизируются и выделяются медленнее).

Тиофосфорамидат может находиться в 5'- или 3'-положении фуранозного кольца нуклеозидного соединения с образованием пролекарственной формы нуклеозидного соединения. Согласно одному варианту осуществления тиофосфорамидаты могут находиться и в 5'-, и в 3'-положении фуранозного кольца нуклеозидного соединения и образовывать пролекарственную форму нуклеозидного соединения. Согласно другому варианту осуществления тиофосфорамидат, находящийся в 5'-положении фуранозного кольца нуклеозида, может образовывать циклическое тиофосфорамидатное соединение путем образования связи с 3'-гидроксильным заместителем по 3'-положению фуранозного кольца нуклеозидного соединения и образования пролекарственной формы нуклеозидного соединения.

Используемый в контексте настоящего изобретения термин "D-конфигурация" относится к основной конфигурации, которая имитирует естественную конфигурацию сахарных фрагментов в отличие от не встречающихся в природе нуклеозидов или "L-конфигурации". Термин "β" или "β-аномер" относится к нуклеозидным аналогам, в которых нуклеозидное основание конфигурировано (расположено) выше плоскости фуранозного фрагмента в нуклеозидном аналоге.

Термины "совместно вводить" и "совместное введение" или "комбинированная терапия" используют для описания введения по меньшей мере одного из соединений 2'-замещенного-N⁶-замещенного пуринового нуклеотида в соответствии с настоящим изобретением в комбинации по меньшей мере с одним другим активным средством, например, где это целесообразно по меньшей мере с одним дополнительным средством против РНК-вируса, в том числе с другими средствами 2'-замещенного-N⁶-замещенного пуринового нуклеотида, которые раскрываются в настоящем документе. Время совместного введения лучше всего определит медицинский специалист, лечащий пациента. Иногда предпочтительно вводить средства в одно и то же время. В качестве альтернативы лекарственные средства, выбранные для комбинированной терапии, могут быть введены пациенту в разные моменты времени. Конечно, когда присутствует более чем одна вирусная или другая инфекция, или другое состояние, соединения в соответствии с настоящим изобретением при необходимости могут быть объединены с другими средствами для лечения таких других инфекции или состояния.

Используемый в настоящем документе термин "хозяин" относится к одноклеточному или многоклеточному организму, в котором РНК-вирус может реплицироваться, в том числе к клеточным линиям и животным и, как правило, к человеку. Термин "хозяин", в частности, относится к инфицированным клеткам, клеткам, трансфицированным полным геномом РНК-вируса или его частью, а также к животным, в частности, приматам (в том числе шимпанзе) и людям. В большинстве случаев применения настоящего изобретения на животных хозяином является пациент-человек. Однако в некоторых случаях настоящее изобретение явным образом включает ветеринарные применения (например, для шимпанзе). Хозяином может быть, например, бык, лошадь, птица, собака, кошка и т.д.

Изотопное замещение.

Настоящее изобретение включает в себя применение соединений с требуемыми изотопными замещениями атомов в количествах, выше распространенности в природе изотопа, т.е. обогащенных. 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 где угодно в описанных структурах. Альтернативно или в дополнение могут быть использованы изотопы углерода, например ¹³C и ¹⁴C. Типичным изотопным замещением является дейтерий с водородом в одном или нескольких положениях на молекуле для улучшения характеристики лекарственного средства. Дейтерий может быть связан в положении разрыва связи в течение метаболизма (кинетический изотопный эффект α-дейтерия) или рядом с или возле участка разрыва связи (кинетический изотопный эффект β-дейтерия). Achillion Pharmaceuticals, Inc. (WO 2014/169278 и WO 2014/169280) описывает дейтерирование нуклеотидов для улучшения их фармакокинетики или фармакодинамики, включая при 5'-положении молекулы.

Замещение изотопами, такими как дейтерий, может оказывать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей устойчивостью в процессе метаболизма, так, например, повышенный *in vivo* период полураспада или пониженные режимы дозирования. Замещение дейтерием водорода на

участке метаболического распада может сокращать скорость или устранять 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 соединение охватывает все возможные изотопные формы, если в контексте четко не отмечено иное.

Термин "изотопно меченый" аналог относится к аналогу, который является "дейтерированным аналогом", " ^{13}C -меченым аналогом" или "дейтерированным/ ^{13}C -меченым аналогом". Термин "дейтерированный аналог" означает соединение, описанное в настоящем изобретении, при котором 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 водород замещен по меньшей мере одним дейтерием. Согласно некоторым вариантам осуществления изотоп на 90, 95, 96, 97, 98 или 99% или более обогащен в изотопе при любом интересующем положении. Согласно некоторым вариантам осуществления он является дейтерием, который на 90, 95, 96, 97, 98 или 99% обогащен в требуемом положении. Если не отмечено противоположное, дейтерирование составляет по меньшей мере 80% при выбранном положении. Дейтерирование нуклеозида может проходить при любом заменяемом водороде, что обеспечивает требуемые результаты.

III. Способы лечения или профилактики.

Лечение, используемое в настоящем документе, относится к введению активного соединения хозяину, который инфицирован РНК-вирусом, например, человеку.

Используемый в настоящем документе термин "профилактическое" или "превентивное" относится к введению активного соединения для предупреждения или уменьшения вероятности возникновения вирусного нарушения. Настоящее изобретение включает как лечение, так и профилактические или превентивные терапевтические средства. Согласно одному варианту осуществления активное соединение вводят хозяину, который подвергся воздействию РНК-вируса и тем самым подвергается риску инфицирования инфекцией РНК-вируса.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания, вызванного РНК-вирусом, в том числе устойчивыми к лекарственному средству и устойчивыми к нескольким лекарственным средствам формами РНК-вируса, и родственных состояний болезни, состояний или осложненных инфекции РНК-вируса, а также других состояний, которые являются вторичными по отношению к инфекции РНК-вируса, таких как слабость, потеря аппетита, потеря массы, увеличение молочной железы (особенно у мужчин), сыпь (особенно на ладонях), трудность со свертыванием крови, паутинообразные кровеносные сосуды на коже, спутанность сознания, кома (энцефалопатия), накопление жидкости в брюшной полости (асцит), варикозное расширение вен пищевода, портальная гипертензия, почечная недостаточность, увеличение селезенки, уменьшение клеток крови, анемия, тромбоцитопения, желтуха и печеночноклеточный рак среди прочих. Способ включает введение хозяину при необходимости этого эффективного количества по меньшей мере одного 2'-замещенного- N^6 -замещенного пуринового нуклеотида, описываемого в настоящем документе, необязательно в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным биоактивным средством, например, дополнительным средством против РНК-вируса, дополнительно в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителем, добавкой и/или вспомогательным средством.

Согласно следующему аспекту настоящее изобретение относится к способу предупреждения или профилактики инфекции РНК-вируса, или состояния болезни, или родственного, или последующего состояния болезни, состояния или осложнения инфекции РНК-вируса, в том числе гепатотоксичностей, слабости, потери аппетита, потери массы, увеличения молочной железы (особенно у мужчин), сыпи (особенно на ладонях), трудности со свертыванием крови, паутинообразных кровеносных сосудов на коже, спутанности сознания, комы (энцефалопатии), накопления жидкости в брюшной полости (асцита), варикозного расширения вен пищевода, портальной гипертензии, почечной недостаточности, увеличения селезенки, уменьшения клеток крови, анемии, тромбоцитопении, желтухи и печеночноклеточного рака (печени) среди прочих, при этом указанный способ включает введение пациенту с риском эффективного количества по меньшей мере одного соединения в соответствии с настоящим изобретением, описываемого выше, в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителем, добавкой или вспомогательным средством, необязательно в комбинации с другим средством против РНК-вируса.

5'-Стабилизированный 2'-замещенный- N^6 -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 проявляют свою активность. Неограничивающими примерами являются фармацевтически приемлемые соли и соединения, которые были модифицированы по функциональной группе, такой как гидроксильная или аминная функциональная группа, для модификации биологической активности, фармакокинетических параметров, времени полужизни, контролируемой доставки, липофильности, кинетических параметров абсорбции, легкости фосфорилирования до активного 5'-трифосфата или эффективности доставки с использованием желаемого пути введения соединения. Способы модификации свойств активного соединения для достижения целевых свойств известны специалистам в данной области или могут быть легко

вызывающим ньюкаслскую болезнь (NDV). Согласно одному варианту осуществления активное соединение вводят хозяину, который инфицирован Rhabdoviridae. Согласно одному варианту осуществления активное соединение вводят хозяину, который инфицирован вирусом бешенства. Согласно одному варианту осуществления активное соединение вводят хозяину, который инфицирован Nyamiviridae. Согласно одному варианту осуществления активное соединение вводят хозяину, который инфицирован ниавирусом. Согласно одному варианту осуществления активное соединение вводят хозяину, который инфицирован Arenaviridae. Согласно одному варианту осуществления активное соединение вводят хозяину, который инфицирован вирусом Ласса.

Согласно одному варианту осуществления активное соединение вводят хозяину, который инфицирован Bunyaviridae. Согласно одному варианту осуществления активное соединение вводят хозяину, который инфицирован хантавирусом. Согласно одному варианту осуществления активное соединение вводят хозяину, который инфицирован конго-крымской геморрагической лихорадкой. Согласно одному варианту осуществления активное соединение вводят хозяину, который инфицирован Orthomyxoviridae. Согласно одному варианту осуществления активное соединение вводят хозяину, который инфицирован Orthomyxoviridae. Согласно одному варианту осуществления активное соединение вводят хозяину, который инфицирован вирусом гриппа. Согласно одному варианту осуществления активное соединение вводят хозяину, который инфицирован подтипом 5 вируса Косаки В.

IV. Фармацевтические композиции.

Согласно аспекту настоящего изобретения фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат эффективное против РНК-вируса количество по меньшей мере одного из соединений 5'-стабилизированного 2'-замещенного- N⁶-замещенного пуринового нуклеотида, описываемых в настоящем документе, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой или вспомогательным средством, кроме того, необязательно в комбинации или при чередовании по меньшей мере с одним другим активным соединением. Согласно некоторым вариантам осуществления вирус, вызывающий подлежащую лечению инфекцию, является отличным от Herpesvirus или отличным от HCV.

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

Настоящее изобретение включает в себя фармацевтические композиции, которые содержат эффективное количество для лечения заболевания, вызванного инфекцией РНК-вируса, одного из соединений 2'-замещенного- N⁶-замещенного пуринового нуклеотида в соответствии с настоящим изобретением или его соли или пролекарства в фармацевтически приемлемом носителе или вспомогательном средстве. Согласно альтернативному варианту осуществления настоящее изобретение включает в себя фармацевтические композиции, которые содержат эффективное для предупреждения инфекции РНК-вируса количество одного из соединений 2'-замещенного- N⁶-замещенного пуринового нуклеотида в соответствии с настоящим изобретением или его соли или пролекарства в фармацевтически приемлемом носителе или вспомогательном средстве.

Специалисту в данной области будет понятно, что терапевтически эффективное количество будет варьировать в зависимости от инфекции или состояния, подлежащих лечению, их тяжести, используемого режима лечения, фармакокинетических параметров используемого средства, а также от пациента или субъекта (животного или человека), подлежащего лечению, и такое терапевтическое количество может быть определено лечащим врачом или специалистом. Согласно одному варианту осуществления пациентом является человек.

Соединения 5'-стабилизированного 2'-замещенного- N⁶-замещенного пуринового нуклеотида в соответствии с настоящим изобретением могут быть составлены в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. В целом, фармацевтическую композицию обычно вводят в перорально вводимой форме, но некоторые составы могут быть введены парентеральным, внутривенным, внутримышечным, местным, чрескожным, буккальным, подкожным, с помощью суппозитория или другим путем, в том числе интраназальным аэрозолем. Внутривенные и внутримышечные составы зачастую вводят в стерильном солевом растворе. Рядовой специалист в данной области сможет модифицировать составы для обеспечения большей растворимости их в воде или другой среде-носителе, например, этого можно легко достичь путем незначительных модификаций (солевой состав, эстерификация и т.д.), которые хорошо известны рядовому специалисту в данной области. Кроме того, специалистам в данной области известно, как модифицировать путь введения и режим дозирования конкретного соединения, чтобы управлять фармакокинетическими параметрами соединений в соответствии с настоящим изобретением для достижения максимального положительного эффекта у пациентов.

В некоторых фармацевтических дозированных формах типичной является пролекарственная форма соединений, особенно включающая ацилированные (ацетилированные или другие) и эфирные (алкиль-

ные и родственные) производные, сложные фосфатные эфиры, тиофосфорамидаты, фосфорамидаты и различные солевые формы соединений в соответствии с настоящим изобретением. Рядовому специалисту в данной области будет известно, как легко модифицировать соединения в соответствии с настоящим изобретением в пролекарственные формы для облегчения доставки активных соединений в целевой участок в организме хозяина или пациента. Рутинер также воспользуется преимуществами благоприятных фармакокинетических параметров пролекарственных форм при необходимости в доставке соединений в соответствии с настоящим изобретением в целевой участок в организме хозяина или пациента, чтобы максимизировать предполагаемый эффект соединения.

Количество соединения, содержащееся в терапевтически активных составах в соответствии с настоящим изобретением, относится к эффективному количеству для лечения инфекции РНК-вируса, снижения вероятности инфекции РНК-вируса или ингибирования, уменьшения и/или устранения РНК-вируса или его вторичных эффектов, в том числе состояний болезни, состояний и/или осложнений, которые являются вторичными по отношению к инфекции РНК-вируса. В целом, 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 слегка менее приблизительно 0,1 до более приблизительно 25 мг/кг массы пациента в сутки или значительно больше, в зависимости от используемого соединения, состояния или инфекции, подлежащих лечению, а также пути введения. Активное нуклеозидное соединение в соответствии с настоящим изобретением часто вводят пациенту в количествах, варьирующих от приблизительно 0,1 до приблизительно

15 мг/кг в сутки в зависимости от фармакокинетических параметров средства у пациента. Данный диапазон дозировки, как правило, обеспечивает эффективные уровни концентраций в крови активного соединения, которые могут варьировать от приблизительно 0,001 до приблизительно 100, от приблизительно 0,05 до приблизительно 100 мкг/см³ крови у пациента.

Зачастую для лечения, предупреждения или замедления проявления этих инфекций и/или для уменьшения вероятности инфекции РНК-вируса или вторичного состояния болезни, состояния или осложнения инфекции РНК-вируса композиции следует 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 вводят перорально, но можно вводить парентерально, местно или в форме суппозитория, а также интраназально, в виде назального аэрозоля или иным путем, описываемым в настоящем документе.

В случае совместного введения соединений в соответствии с настоящим изобретением в комбинации с другим соединением против РНК-вируса, как описывается иным образом в настоящем документе, количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, подлежащее введению пациенту, варьирует от приблизительно 0,01 до приблизительно 500 мг/кг или больше, или значительно больше в зависимости от второго средства, подлежащего совместному введению, и его эффективности против вируса, состояния пациента и тяжести заболевания или инфекции, подлежащих лечению, а также от пути введения. Другое средство против РНК-вируса, например, может быть введено в количествах, варьирующих от приблизительно 0,01 до приблизительно 500 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления эти соединения часто могут быть введены в количестве, варьирующем от приблизительно 0,5 до приблизительно 50 мг/кг или больше (обычно до приблизительно 100 мг/кг), как правило, в зависимости от фармакокинетических параметров двух средств у пациента. Такой диапазон дозировок, как правило, дает эффективные уровни концентраций активного соединения в крови у пациента.

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

Введение активного соединения может варьировать от непрерывного внутривенного капельного введения до нескольких пероральных или интраназальных введений в сутки (например, четыре раза в сутки) или чрескожных введений и может включать в себя пероральное, местное, парентеральное, внутримышечное, внутривенное, подкожное, чрескожное (которое может включать усиливающее проникновение средство), буккальное, а также ведение с помощью суппозитория среди прочих путей введения. Покрытые кишечнорастворимой оболочкой пероральные таблетки также могут быть использованы для повышения биодоступности соединений при пероральном пути введения. Наиболее эффективная дозированная форма будет зависеть от биодоступности/фармакокинетических параметров конкретного выбранного средства, а также от тяжести заболевания у пациента. Пероральные дозированные формы являются особенно характерными из-за легкости введения и предполагаемого успешного соблюдения пациентом режима лечения.

Для получения фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений в соответствии с настоящим изобретением часто тщательно смешивают с фармацевтически приемлемым носителем согласно традицион-

ным техникам фармацевтического составления для получения дозы. Носитель может принимать самые 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 подходящие носители и добавки, в том числе, без ограничения, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители. Для твердых пероральных препаратов, таких как порошки, таблетки, капсулы, и для твердых препаратов, таких как суппозитории, могут быть использованы подходящие носители и добавки, в том числе, без ограничения, крахмалы, сахарные носители, такие как декстроза, маннит, лактоза, и родственные носители, разбавители, гранулирующие средства, смазки, связующие, разрыхлители. При необходимости, таблетки или капсулы могут быть обеспечены кишечнорастворимым покрытием или замедленным высвобождением с помощью стандартных методик. Применение таких дозированных форм может существенно повысить биодоступность соединений у пациента.

Для парентеральных составов носитель обычно будет содержать стерильную воду или водный раствор хлорида натрия, хотя также могут быть включены и другие ингредиенты, в том числе те, которые обеспечивают дисперсию. Конечно, если должна использоваться стерильная вода, и сохраняться стерильность, композиции и носители также должны быть стерилизованы. Также могут быть приготовлены инъекционные суспензии, и в этом случае могут быть использованы подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п.

Липосомальные суспензии (включающие в себя липосомы, нацеленные на вирусные антигены) также могут быть получены традиционными способами для получения фармацевтически приемлемых носителей. Это может подходить для доставки свободных нуклеозидов, ацил/алкилнуклеозидов или пролекарственных форм сложного фосфатного эфира нуклеозидных соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Согласно типичным вариантам осуществления настоящего изобретения соединения и композиции используют для лечения, предупреждения или задержки инфекции РНК-вируса или вторичного состояния болезни, состояния или осложнения инфекции РНК-вируса.

V. Комбинация и альтернативная терапия.

Хорошо известно, что устойчивые к лекарственному средству варианты вирусов могут возникать после длительного лечения противовирусным средством. Устойчивость к лекарственному средству чаще всего возникает в результате мутации гена, который кодирует фермент, используемый в вирусной репликации. Эффективность лекарственного средства против инфекции РНК-вируса может быть пролонгирована, усилена или восстановлена с помощью введения соединения в комбинации или при чередовании с другим и, возможно, даже с двумя или тремя другими противовирусными соединениями, которые индуцируют другую мутацию или действуют по другому пути, чем основное лекарственное средство. В качестве альтернативы, фармакокинетические параметры, биораспределение, время полужизни или другой параметр лекарственного средства может быть изменен такой комбинированной терапией (которая может включать в себя чередующуюся терапию, если она считается согласованной). Поскольку раскрываемые 2'-замещенные-N⁶-замещенные пуриновые нуклеотиды являются ингибиторами полимеразы, они могут быть применимы для введения соединения хозяину в комбинации, например, с:

- (1) ингибитором протеазы, таким как ингибитор протеазы NS3/4A;
- (2) ингибитором NS5A;
- (3) другим ингибитором полимеразы;
- (4) несубстратным ингибитором NS5B;
- (5) интерфероном альфа-2а, который может быть пэгилирован или иным путем модифицирован, 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 микроРНК и SiRNA;
- (12) антителом, частичным антителом или доменным антителом против вируса или
- (13) вирусным антигеном или частичным антигеном, который индуцирует у хозяина ответ на анти-тело.

Лекарственными средствами, которые в настоящий момент одобрены для гриппа, являются амантадин, римантадин, осельтамивир и Rapivab®. Любое из этих лекарственных средств может быть использовано 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 бронхолита и SARS, а также других вирусных инфекций и, поэтому, особенно применим в комбинации с соединением в соответствии с настоящим изобретением для лечения хозяина, инфицированного вирусом с однонитевой РНК.

На данный момент нет одобренных лекарственных средств против вируса лихорадки Западного Нила. Врачам рекомендуется обеспечивать интенсивную поддерживающую терапию, которая может включать в себя госпитализацию, внутривенное введение жидкостей, применение аппарата искусственной вентиляции легких для облегчения дыхания, медицинских препаратов для контроля судорог, отека мозга, тошноты и рвоты, а также применение антибиотиков для предотвращения бактериальных инфекций, приводящих к еще более тяжелому заболеванию. Это подчеркивает важность соединений в соответствии с настоящим изобретением для противовирусной медикаментозной терапии.

Кроме того, не существует вакцины или специального лечения против вируса Зика. Вместо этого основное внимание уделяется облегчению симптомов, что включает отдых, регидратацию и ацетаминофен от лихорадки и боли.

Также не существует вакцины или специального лечения при лихорадке денге. Поддерживающие случаи для инфицированных включают в себя замещение жидкости и анальгетики, а также ацетаминофен, аспирин и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства для лечения лихорадки и других симптомов.

Вакцина против желтой лихорадки (YF-Vax) изготавливается компанией Sanofi Pasteur, Inc. и рекомендуется для лиц в возрасте 9 лет и старше, которые путешествуют в районах высокого риска, в том числе в Южной Америке и Африке. Согласно одному варианту осуществления соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V или формулы VI вводят хозяину в комбинации с YF-Vax. Лечение желтой лихорадки не существует, но акцент делается на облегчение лихорадки, мышечной боли и обезвоживания. Из-за риска внутреннего кровотечения аспирин и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства не рекомендуются.

VI. Способ получения 2'-замещенных-2-N⁶-замещенных пуриновых нуклеотидов по настоящему изобретению.

Общие способы получения соединений по настоящему изобретению известны из области техники или описаны в настоящем изобретении. Синтез 2'-хлорнуклеотидов описан в заявке на патент США № 20150366888, WO 2014/058801, WO 2015/066370 и WO 2015/200219.

На схемах синтеза использовали следующие аббревиатуры.

n-BuLi: н-бутиллитий;
 BSA: N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид;
 CBr₄: тетрабромид углерода;
 DBU: 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен;
 DAST: диэтиламиносеры трифторид;
 DCM: дихлорметан;
 DIEA: N,N-диизопропилэтиламин;
 DMF: N,N-диметилформамид;
 EA: этилацетат;
 EtOAc: этилацетат;
 EtOH: этанол;
 Et₃N: триэтиламин;
 Na₂SO₄: сульфат натрия (безводный);
 MeCN: ацетонитрил;
 MeNH₂: метиламин;
 MeOH: метанол;
 NaOH: гидроксид натрия;
 Na₂SO₄: сульфат натрия;
 Na₂S₂O₃: тиосульфат натрия;
 NaHCO₃: бикарбонат натрия;
 NH₄Cl: хлорид аммония;
 NH₄OH: гидроксид аммония;
 NLT: не менее чем;
 PE: петролейный эфир;
 Ph₃P: трифенилфосфин;
 pTSA H₂O: паратолуолсульфоновой кислоты моногидрат;
 к.т.: комнатная температура;
 силикагель (230-400 меш, сорбент);
 TBAF: тетрабутиламмония фторид;
 THF: тетрагирофуран (THF), безводный;
 TMSCl: хлортриметилсилан;
 TMSOTf: триметилсилилтрифторметансульфонат;
 TIPDSiCl₂: 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисулфонат;
 трет-BuMgCl: трет-бутилмагния хлорид;
 трет-BuOK: натрия трет-бутилат;

трет-БуОН: трет-бутанол.

Примеры

Общие способы.

^1H , ^{19}F и ^{31}P ЯМР спектры регистрировали на 300 МГц спектрометре Brüker с преобразованием Фурье. Спектры получали из образцов, полученных в пробирках диаметром 5 мм в CDCl_3 , CD_3OD или DMSO-d_6 . Спиновые мультиплетности обозначали символами s (синглет), d (дублет), t (триплет), m (мультиплет) и br (широкий). Константы связи (J) описаны в герцах. MS спектры получали с применением ионизации электрораспылением (ESI) на приборе Agilent Technologies 6120 с квадрупольной масс-спектрометрией. Реакции обычно проводили в атмосфере сухого азота с применением безводных растворителей Sigma-Aldrich. Все традиционные химические вещества покупали у коммерческих источников.

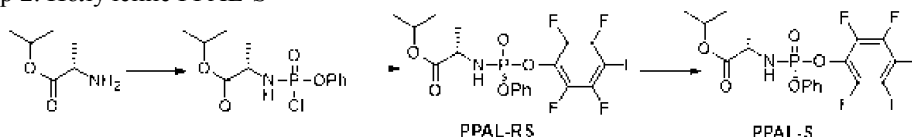
Получение стереоспецифических фосфорных энантимеров.

Определенные активные соединения, описанные в настоящем изобретении, содержат хиральный фосфорный фрагмент. Любое из активных соединений, описанных в настоящем изобретении, может быть обеспечено в виде выделенной фосфорной энантиомерной формы, например, по меньшей мере на 80, 90, 95, 96, 97 или 98% R- или S-энантиомера, с применением способов, известных специалисту в настоящей области техники. Например, существует множество публикаций, в которых описано, как получать такие соединения, включая, без ограничения, колоночную хроматографию, например, как описано в патентах США № 8859756; 8642756 и 8333309 Ross et al.

Пример 1. Модификация 2-аминофрагмента в активных соединениях.

Специалист в настоящей области техники может добавить заместитель к 2-аминопуриновому фрагменту способами, хорошо известными специалистам в настоящей области техники. Один неограничивающий способ представлен в настоящем описании, а другие могут быть легко приспособлены. ((2R,3R,4R,5R)-3-(Бензоилокси)-5-бром-4-фтор-4-метилтетрагирофуран-2-ил)метилбензоат обрабатывали коммерчески доступным 2,6-дихлорпурином, основанием и смесью органических растворителей при повышенной температуре с образованием (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-2-(бензоилоксиметил)-4-фтор-4-метил-тетрагирофуран-3-илбензоата. Согласно одному варианту осуществления основание представляет собой трет-бутилат калия. Согласно одному варианту осуществления смесь органических растворителей включает в себя трет-бутанол и ацетонитрил. Соединение (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-дихлор-9H-пурин-9-ил)-2-(бензоилоксиметил)-4-фтор-4-метилтетрагирофуран-3-илбензоат обрабатывали амином, основанием и органическим растворителем при температуре окружающей среды с получением 2-хлор- N^6 -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. Специалист в настоящей области техники также определит, что при обработке амином и основанием бензоатные группы на нуклеозиде одновременно будут удалены с образованием фуранозного фрагмента без защитных групп. 2-Хлор- N^6 -замещенные пурины затем могут быть обработаны амином и органическим растворителем в закупоренной пробирке при повышенной температуре приблизительно 100°C с образованием N^2, N^6 -дизамещенных пуриновых нуклеозидов по настоящему изобретению. Согласно одному варианту осуществления амин представляет собой метиламин. Согласно одному варианту осуществления органический растворитель представляет собой этанол. N^2, N^6 -Дизамещенные пуриновые нуклеозиды по настоящему изобретению могут быть обработаны основанием, изопропил((R,S)-(пентафторфенокси)фенокси)фосфорил-L-аланинатов и органическим растворителем при пониженной температуре с образованием соединений формулы I-VI. Согласно одному варианту осуществления основание представляет собой трет-бутилмагния хлорид. Согласно одному варианту осуществления органический растворитель представляет собой тетрагирофуран.

Пример 2. Получение PPAL-S



Стадия 1. Получение рацемического PPAL.

К перемешиваемому раствору фенилдихлорфосфата (250 г) в EtOAc (800 мл) добавляли изопропил-L-аланин (200 г) в триэтиламин (120 г) при -10°C . Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 1 ч. 2,3,4,5,6-Пентафторфенол (220 г) в триэтиламин (120 г) и EtOAc (400 мл) добавляли при -5°C и перемешивали при -5°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Раствор фильтровали, промывали EtOAc (2×200 мл) и объединенные органические фазы выпаривали под вакуумом с получением твердого соединения PPAL-RS (рацемат).

Стадия 2. Получение PPAL-RS.

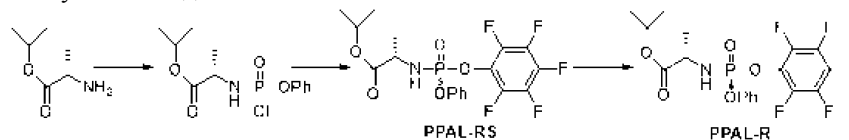
К перемешиваемому раствору PPAL-RS в EtOAc (200 мл) и n-гептане (1,4 л) добавляли 2,3,4,5,6-пентафторфенол (10,1 г) в триэтиламин (6 г) и реакционную смесь перемешивали приблизительно 4-8 ч. После того как R-изомер твердого вещества составлял менее 0,5% реакционной смеси, твердое вещество

фильтровали. Твердое вещество растворяли в EtOAc (4 л), промывали водой (2×100 мл), солевым раствором (1 л), сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель удаляли под вакуумом с получением соединения PPAL-S (350 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7.42-7.40 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 3H), 6.87 (dd, J=14.1, 9.9 Гц, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 1.27 (dd, J=7.1, 1.1 Гц, 3H), 1.15 (dd, J=6.2, 1.2 Гц, 6H) ppm.

¹³P ЯМР (160 МГц, DMSO-d₆) δ=0.37 ppm.

Пример 3. Получение соединения PPAL-R



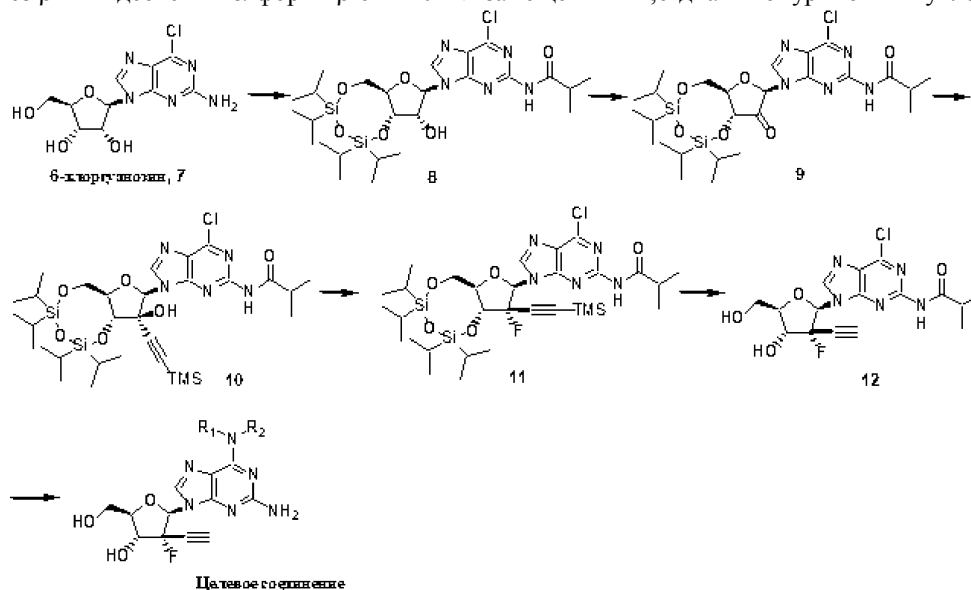
В трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную механической мешалкой, добавляли фенилди-хлорфосфат (189,6 г, 0,90 моль) и безводный EtOAc (750 мл). Раствор охлаждали до -10°C в атмосфере азота. Изопропил-L-аланинат (118 г, 0,90 ммоль) и триэтиламин (100 г, 1,1 экв.) добавляли к вышеуказанному раствору. 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 к смеси при помощи капельной воронки при -5°C и полученную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 ч. Белый осадок (TEA·HCl) отфильтровывали и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения PPAL-RS (приблизительно 280 г (S/R=1/1)) в виде белого твердого вещества. Соединение PPAL-RS (280 г) растирали в порошок в 300 мл гептана/EtOAc (20:1) при комнатной температуре в течение 5 мин. Белую суспензию фильтровали и твердое вещество промывали смесью гептана/EtOAc (20:1). Фильтрат охлаждали до 8°C и твердое вещество собирали фильтрацией. Неочищенное соединение PPAL-R (10 г) получали с 95% хиральной чистотой. Неочищенный продукт очищали на основе вышеописанной стадии. Соединение PPAL-R (5 г) получали не менее чем с 98% хиральной чистотой.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=7.43-7.39 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 3H), 6.87 (dd, J=14.1, 9.9 Гц, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 1.27 (dd, J=7.1, 1.1 Гц, 3H), 1.14 (dd, J=6.2, 1.2 Гц, 6H).

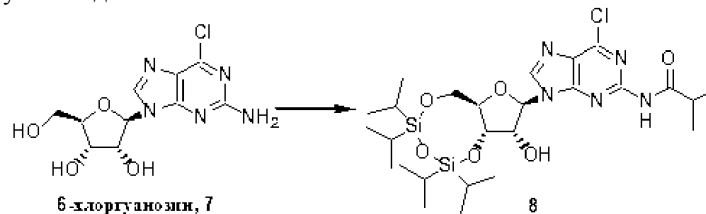
¹³P ЯМР (160 МГц, DMSO-d₆) δ=0.35.

Стереоспецифический синтез соединений формул I-IV.

Синтез β-D-2'-деокси-2'-α-фор-2'-β-этинил-N⁶-замещенных-2,6-диаминопуриновых нуклеотидов



Пример 4. Общий путь для β-D-2'-деокси-2'-α-фор-2'-β-этинил-N⁶-замещенных-2,6-диаминопуриновых нуклеотидов

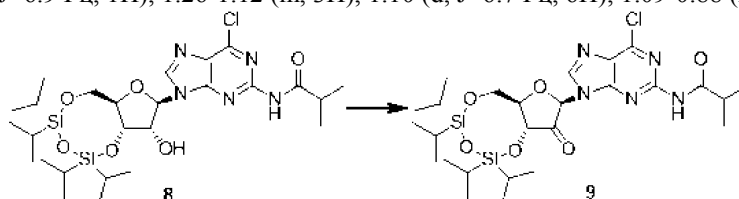


Стадия 1. Получение соединения 8.

К раствору 6-хлоргуанозина (100 г, 332 ммоль) в пиридине (400 мл) по каплям добавляли TIPDSiCl₂ (110 мл, 1,05 экв.) при -5-5°C в атмосфере N₂. После перемешивания при -5-5°C в течение 2 ч при помо-

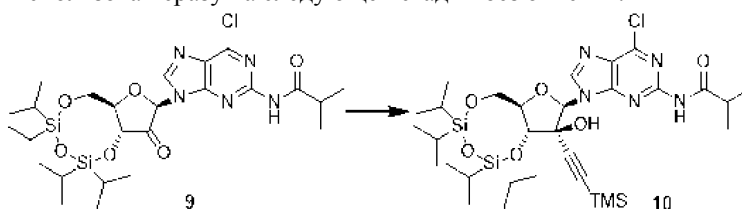
щи TLC наблюдали израсходование исходного вещества. DCM (600 мл) добавляли и TMSCl (85 мл, 2 экв.) добавляли по каплям при 0-5°C. После перемешивания при 0-5°C в течение 2 ч при помощи TLC наблюдали израсходование промежуточного соединения. Изобутирилхлорид добавляли по каплям при 0-5°C. После перемешивания при 0-5°C в течение 2 ч при помощи TLC наблюдали израсходование промежуточного соединения. Воду добавляли и содержимое экстрагировали DCM. Органическую фазу промывали 0,5 н HCl с удалением пиридина. Значение pH содержимого промывали до 5-6 и добавляли парата-TSA·H₂O (9,2 г, 484,5 ммоль) при 0-5°C. После перемешивания при 0-5°C в течение 1 ч при помощи TLC наблюдали израсходование промежуточного соединения. Воду добавляли и органическую фазу промывали водой, насыщенным водным NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (PE/EA=100->10/1) с получением светло-желтого твердого вещества (82 г, 40%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 5.91 (d, J=1.6 Гц, 1H), 5.53 (d, J=4.6 Гц, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 4.16 (dd, J=12.4, 4.8 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J=7.7, 4.8, 2.6 Гц, 1H), 3.93 (dd, J=12.4, 2.7 Гц, 1H), 2.78 (h, J=6.9 Гц, 1H), 1.26-1.12 (m, 3H), 1.10 (d, J=6.7 Гц, 6H), 1.09-0.88 (m, 24H).



Стадия 2. Получение соединения 9.

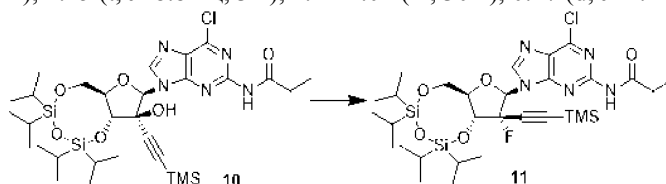
К раствору соединения 8 (10,0 г, 16,3 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли перйодинан Десса-Мартина при к.т. и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. При помощи TLC наблюдали израсходование исходного вещества. Реакционную смесь затем разбавляли DCM (200 мл) и промывали насыщенным водным Na₂S₂O₃ и соевым раствором. Органическую фазу затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получение неочищенного соединения 9 в виде светло-желтого твердого вещества (12 г). Неочищенный продукт может быть использован сразу на следующей стадии без очистки.



Стадия 3. Получение соединения 10.

К раствору этинилтриметилсилана (18,6 мл, 142,7 ммоль) в THF (240 мл) добавляли n-BuLi (46 мл, 2,5 М, 115,0 ммоль) по каплям при -15-20°C в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь охлаждали до -70°C и соединение 9 (неочищенное, 16,3 ммоль) в THF (60 мл) добавляли при 15-20°C. Содержимое затем нагревали до 0°C. При помощи TLC наблюдали израсходование исходного вещества. Добавляли насыщенный водный NH₄Cl и реакционную смесь экстрагировали EA (100 мл) трижды. Органическую фазу объединяли, промывали соевым раствором и дополнительно сушили над Na₂SO₄. После концентрирования в вакууме остаток очищали методом колоночной хроматографии (PE/EA=100->10/1) с получением светло-желтого твердого вещества (6,0 г, 52%).

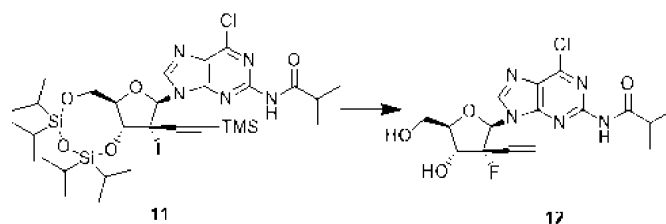
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.42 (d, J=7.2 Гц, 1H), 4.21-4.02 (m, 3H), 2.94 (d, J=8.5 Гц, 1H), 1.25 (t, J=8.8 Гц, 3H), 1.12-1.01 (m, 30H), 0.17 (d, J=1.4 Гц, 9H).



Стадия 4. Получение соединения 11.

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

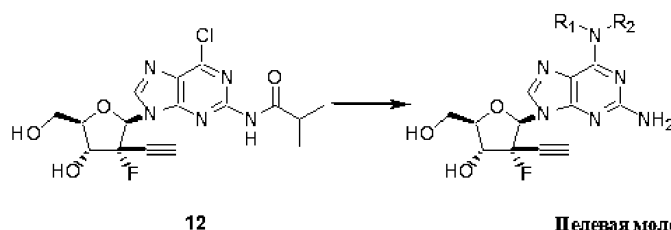
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.44 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.23-4.07 (m, 4H), 2.91 (m, 1H) 1.32-1.27 (m, 10H), 1.13-1.06 (m, 24H), 0.23 (s, 9H).



Стадия 5. Получение соединения 12.

К раствору соединения 11 (3,8 г, 5,3 ммоль) в THF (120 мл) добавляли AcOH (1,3 г, 22 ммоль) и TBAF (4,2 г, 15,9 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. При помощи TLC наблюдали израсходование исходного вещества. После концентрирования в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (EA) с получением продукта в виде белого твердого вещества (2,0 г, 95%).

^1H ЯМР (300 МГц, Methanol- d_4) δ 8.75 (s, 1H), 6.57 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 4.99 (dd, $J=21.7, 9.3$ Гц, 1H), 4.14-3.95 (m, 2H), 3.91 (dd, $J=12.8, 3.8$ Гц, 1H), 3.14 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 2.81 (dt, $J=13.7, 6.8$ Гц, 1H), 1.22 (dd, $J=6.9, 3.1$ Гц, 6H).



Общий способ замены и снятия защитных групп с amino.

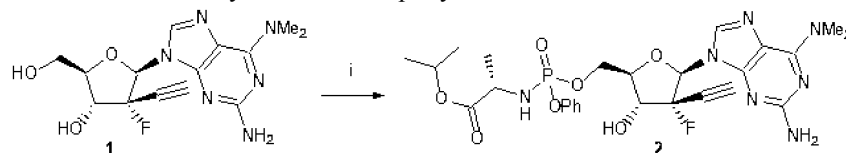
К раствору соединения 12 (350 мг, 0,88 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли метаноловый или водный раствор соответствующего амина (свободное основание или соль в виде гидрохлорида плюс DIEA) при к.т. Содержимое перемешивали при к.т. в течение 1-12 ч. При помощи TLC наблюдали израсходование исходного вещества. После концентрирования в вакууме остаток использовали сразу на следующей стадии без очистки. Остаток растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли водный NaOH (2,5н., 10 мл). После перемешивания всю ночь при к.т. при помощи TLC наблюдали израсходование исходного вещества. Значение pH содержимого доводили до 7-8 при помощи 1н. HCl. Раствор концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (DCM/MeOH=100->20/1) с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества (выход: 40-80% за две стадии). В табл. 1 представлены структуры соединений 1, 3 и 5 и соответствующие масс-спектры и ^1H ЯМР для соответствующих соединений.

Таблица 1

Характеристика соединений 1, 3 и 5

№ соединения	Структура	^1H ЯМР/МС
1		^1H ЯМР (400 МГц, Methanol- d_4) δ 8.05 (s, 1H), 6.27 (d, $J = 16.9$ Гц, 1H), 4.75 (dd, $J = 21.7, 9.1$ Гц, 1H), 4.06 (dd, $J = 11.0, 2.4$ Гц, 2H), 3.87 (dd, $J = 13.1, 3.2$ Гц, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.37 (s, 2H), 3.18 (d, $J = 5.4$ Гц, 1H). [M+H] $^+$ = 336.9
3		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.20 – 6.09 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 5.33 (t, $J = 5.3$ Гц, 1H), 4.57 (dt, $J = 22.1, 8.0$ Гц, 1H), 4.12 (q, $J = 5.3$ Гц, 1H), 3.91 (d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 3.70 (t, $J = 8.6$ Гц, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.18 (d, $J = 5.2$ Гц, 2H), 2.89 (d, $J = 7.0$ Гц, 3H). [M+H] $^+$ = 323.0
5		^1H ЯМР (400 МГц, Methanol- d_4) δ 8.07 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 16.9$ Гц, 1H), 4.76 (dd, $J = 21.8, 9.3$ Гц, 1H), 4.11 – 4.01 (m, 2H), 3.89 (d, $J = 3.0$ Гц, 1H), 3.89 – 3.75 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.21 (d, $J = 5.4$ Гц, 1H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 1.00 – 0.77 (m, 2H), 0.67 – 0.46 (m, 2H). [M+H] $^+$ = 348.8

Пример 5. Синтез 6-N-алкилнуклеозидных пронуклеотидов



i) Изопропил ((*R,S*)-(пентафторфенокси)-феноксифосфорил)-*L*-аланинат, *t*-BuMgCl, THF, 0°C

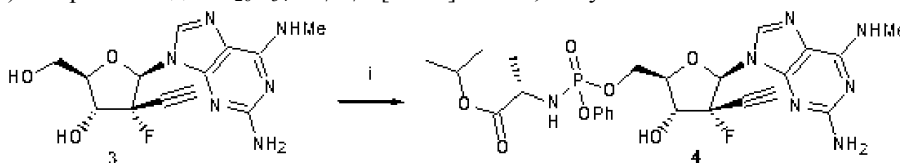
Получение (2*S*)-изопропил-2-((((2*R,3R,4R,5R*)-5-(2-амино-6-(диметиламино)-9Н-пурин-9-ил)-4-этинил-4-фтор-3-гидрокситетрагирофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)амино)пропаноата (2).

К раствору соединения 1 (30 мг, 0,09 ммоль) в сухом THF (2,0 мл) по каплям добавляли трет-бутилмагния хлорид (1н. в THF) (125 мкл, 0,13 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 15 мин при 0°C и в течение 45 мин при комнатной температуре (к.т.). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор изопропил((*R,S*)-(пентафторфенокси)феноксифосфорил)-*L*-аланината (49 мг, 0,11 ммоль) в сухом THF (1,0 мл). Полученный раствор медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (10 мл) и насыщенным водн. раствором NH₄Cl (8 мл). Фазы разделяли и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водн. раствором NH₄Cl (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH 0-10%) и методом колоночной хроматографии с обращенной фазой (C-18 силикагель, H₂O/MeOH 0-100%). Продукт 2 (12 мг, 22%) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7.79 (s, 0.5H), 7.77 (s, 0.5H), 7.36-7.14 (m, 5H), 6.28 (d, J=17.4 Гц) и 6.26 (d, J=17.5 Гц, 1H), 5.00-4.44 (m, 5H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.69-3.81 (m, 1H), 3.42 (bs, 3H), 3.40 (bs, 3H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.20-1.15 (m, 6H).

³¹P ЯМР (121 МГц, CD₃OD) δ 4.04 (s), 3.98 (s).

MS (ESI) *m/z* расчит. для C₂₆H₃₄FN₇O₇P [M+H]⁺ 606.2; получено 606.2.



i) Изопропил ((*R,S*)-(пентафторфенокси)-феноксифосфорил)-*L*-аланинат, *t*-BuMgCl, THF, 0°C

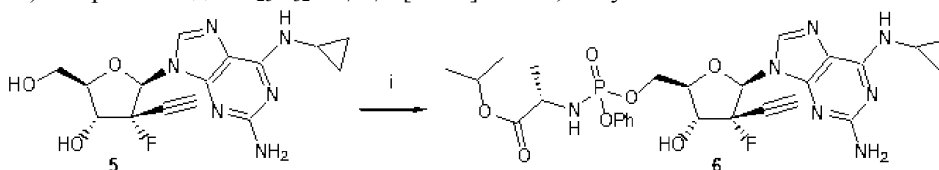
Получение (2*S*)-изопропил-2-((((2*R,3R,4R,5R*)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил)-4-этинил-4-фтор-3-гидрокситетрагирофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)амино)пропаноата (4).

К раствору соединения 3 (30 мг, 0,09 ммоль) в сухом THF (2,0 мл) по каплям добавляли трет-бутилмагния хлорид (1н. в THF) (112 мкл, 0,11 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 15 мин при 0°C и в течение 45 мин при к.т. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор изопропил((*R,S*)-(пентафторфенокси)феноксифосфорил)-*L*-аланината (51 мг, 0,11 ммоль) в сухом THF (1,0 мл). Полученный раствор медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (10 мл) и насыщенным водн. раствором NH₄Cl (8 мл). Фазы разделяли и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водн. раствором NH₄Cl (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH 0-10%) и методом колоночной хроматографии с обращенной фазой (C-18 силикагель, H₂O/MeOH 0-100%). Продукт 4 (9 мг, 16%) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7.81, 7.79 (s+s, 1H), 7.36-7.14 (m, 5H), 6.26 (d, J=17.4 Гц, 0.1H), 6.24 (d, J=17.4 Гц, 0.9H), 4.93-4.89 (перекрытый H₂O, m, 1H), 4.80-4.78 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 2H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 3.04 (bs, 1H), 1.31-1.14 (m, 9H).

³¹P ЯМР (121 МГц, CD₃OD) δ 4.06 (s), 3.97 (s).

MS (ESI) *m/z* расчит. для C₂₅H₃₂FN₇O₇P [M+H]⁺ 592.2; получено 592.2.



i) Изопропил ((*R,S*)-(пентафторфенокси)-феноксифосфорил)-*L*-аланинат, *t*-BuMgCl, THF, 0°C

Получение (2*S*)-изопропил-2-((((2*R,3R,4R,5R*)-5-(2-амино-6-(циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил)-4-этинил-4-фтор-3-гидрокситетрагирофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)амино)пропаноата (6).

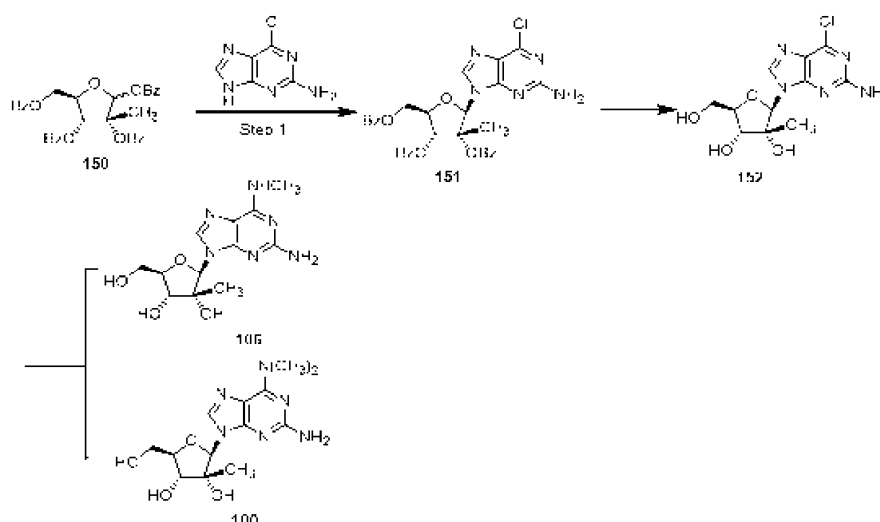
К раствору соединения 5 (30 мг, 0,09 ммоль) в сухом THF (3,0 мл) по каплям добавляли трет-бутилмагния хлорид (1н. в THF) (120 мкл, 0,12 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 15 мин при 0°C и в течение 45 мин при к.т. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор изопропил((R,S)-(пентафторфенокси)феноксифосфорил)-L-аланината (47 мг, 0,10 ммоль) в сухом THF (1,0 мл). Полученный раствор медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (10 мл) и насыщенным водн. раствором NH₄Cl (8 мл). Фазы разделяли и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водн. раствором NH₄Cl (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH 0-10%) и методом колоночной хроматографии с обращенной фазой (C-18 силикагель, H₂O/MeOH 0-100%). Продукт 6 (19 мг, 35%) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7.82, 7.79 (s+s, 1H), 7.44-7.17 (m, 5H), 6.26 (d, J=17.1 Гц), 6.24 (d, J=17.1 Гц, 1H), 4.93-4.89 (перекрытый H₂O, m, 1H), 4.79-4.46 (m, 3H), 4.24-4.07 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 1.31-1.14 (m, 9H), 0.85-0.82 (m, 2H), 0.63-0.57 (m, 2H).

³¹P ЯМР (121 МГц, CD₃OD) δ 4.03 (s), 3.94 (s).

MS (ESI) m/z расчит. для C₂₇H₃₄FN₇O₇P [M+H]⁺ 618.2; получено 618.2.

Пример 6. Синтез β-D-2'-α-гидрокси-2'-β-метил-N⁶-замещенных-2,6-диаминопуриновых нуклеотидов



Стадия 1. Получение соединения 151.

К предварительно охлажденному (0°C) раствору, содержащему 1,2,3,5-тетра-О-бензоил-2-С-метил-D-рибофуранозу, соединение 150, (2,50 г, 4,3 ммоль), 2-амино-6-хлорпуриин (0,8 г, 4,68 ммоль), 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (1,94 г, 12,75 ммоль) и безводный ацетонитрил (50 мл), по каплям добавляли триметилсилилтрифлат (3,8 г, 17,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 4 ч, оставляли охлаждаться до комнатной температуры, выливали в насыщенный водный натриевый раствор (150 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали над силикагелем с применением гексана/этилацетата (4:1) в качестве элюента с получением соединения 151 (3,5 г, 73%) в виде бесцветной пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.04 (ddt, J=22.8, 6.9, 1.4 Гц, 4H), 7.98-7.83 (m, 3H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.63-7.46 (m, 4H), 7.40 (t, J=7.8 Гц, 2H), 7.22 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.97 (d, J=4.5 Гц, 1H), 4.92-4.75 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

Стадия 2. Получение соединения 152.

Раствор, содержащий соединение 151 (0,65 г, 1,03 ммоль) и насыщенный метанольный аммиак (15 мл), перемешивали в закупоренном контейнере в течение 7 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали на силикагеле с применением метанола/DCM (1:40) в качестве элюента. Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением соединения 152 (0,30 г, 92%) в виде бесцветного порошка.

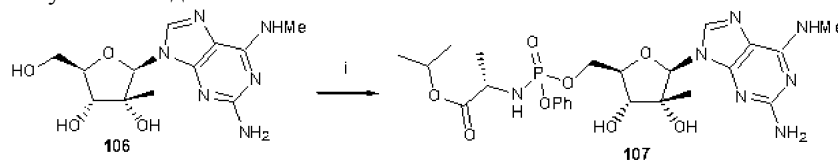
Стадия 3. Получение соединения 106.

К раствору, содержащему соединение 152 (0,3 г, 1,0 ммоль) и 1,4-диоксан (2 мл), добавляли метиламиновый раствор (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле с применением метанола/DCM (1:40) в качестве элюента. Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением соединения 106 (0,150 г, 50%) в виде бесцветного порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.20 (dd, J=6.2,

3.2 Гц, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.11 (q, J=5.2 Гц, 1H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.66 (ddd, J=12.2, 5.4, 3.3 Гц, 1H), 3.17 (d, J=5.3 Гц, 3H), 0.79 (s, 3H).

Стадия 4. Получение соединения 107.



i) Изопропил ((R,S)-(пентафторфенокси)-феноксифосфорил)-L-аланинат, *t*-BuMgCl, DMF, 0°C

(2S)-Изопропил-2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагирофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат (107).

К раствору соединения 106 (55 мг, 0,18 ммоль) в сухом DMF (4,0 мл) по каплям добавляли трет-бутилмагния хлорид (1н. в THF) (265 мкл, 0,27 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 15 мин при 0°C и в течение 45 мин при к.т. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор изопропил-((R,S)-(пентафторфенокси)феноксифосфорил)-L-аланината (105 мг, 0,23 ммоль) в сухом THF (2,0 мл). Полученный раствор медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и насыщенным водн. раствором NH₄Cl (10 мл). Фазы разделяли и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водн. раствором NH₄Cl (15 мл) и солевым раствором (15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH 0-10%) и методом колоночной хроматографии с обращенной фазой (C-18 силикагель, H₂O/MeOH 0-100%). Продукт 107 (23 мг, 22%) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.38-7.16 (m, 5H), 5.96-5.93 (s+s, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.63-4.42 (m, 2H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.33-1.29 (m, 3H), 1.22-1.15 (m, 6H), 0.98-0.95 (s+s, 3H).

³¹P ЯМР (121 МГц, CD₃OD) δ 4.18 (s), 4.05 (s).

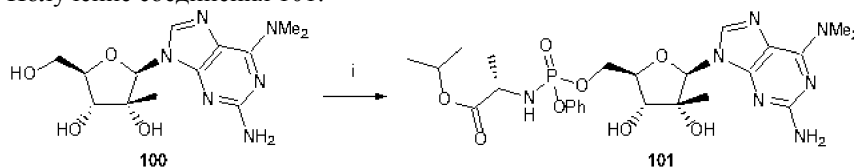
MS (ESI) m/z расчет. для C₂₄H₃₅N₇O₈P [M+H]⁺ 580.2; получено 580.2.

Стадия 5. Получение соединения 100.

К раствору, содержащему соединение 152 (0,3 г, 1,0 ммоль) и 1,4-диоксан (2 мл), добавляли раствор диметиламина (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле с применением метанола/DCM (1:40) в качестве элюента. Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением соединения 100 (0,200 г, 70%) в виде бесцветного порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 8.10 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.24 (d, J=8.7 Гц, 1H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.9-3.82 (m, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.37 (s, 2H), 0.95 (s, 3H).

Стадия 6. Получение соединения 101.



i) Изопропил ((R,S)-(пентафторфенокси)-феноксифосфорил)-L-аланинат, *t*-BuMgCl, THF, 0°C

(2S)-Изопропил-2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагирофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат (101).

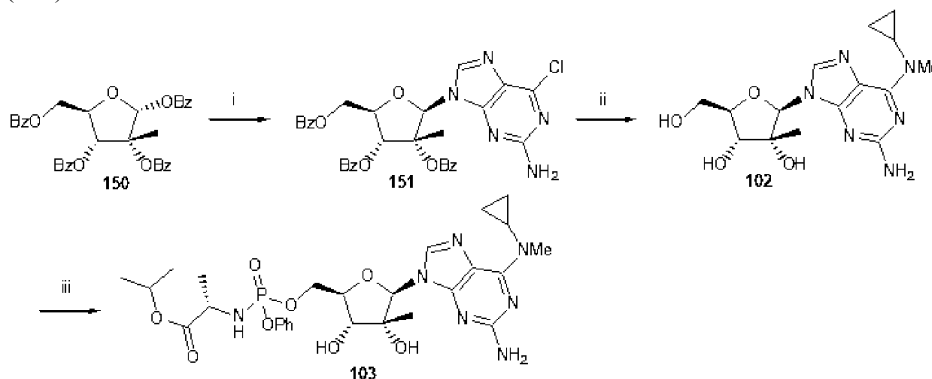
К раствору соединения 100 (30 мг, 0,09 ммоль) в сухом THF (2,0 мл) по каплям добавляли трет-бутилмагния хлорид (1н. в THF) (130 мкл, 0,13 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 15 мин при 0°C и в течение 45 мин при к.т. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор изопропил-((R,S)-(пентафторфенокси)феноксифосфорил)-L-аланината (46 мг, 0,11 ммоль) в сухом THF (1,0 мл). Полученный раствор медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (10 мл) и насыщенным водн. раствором NH₄Cl (8 мл). Фазы разделяли и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водн. раствором NH₄Cl (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH 0-10%) и методом колоночной хроматографии с обращенной фазой (C-18 силикагель, H₂O/MeOH 0-100%). Продукт 101 (30 мг, 55%) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7.81, 7.80 (s+s, 1H), 7.37-7.15 (m, 5H), 5.97, 5.95 (s+s, 1H), 4.96-4.88 (перекрытый H₂O, m, 1H), 4.60-4.42 (m, 2H), 4.19-3.90 (m, 3H), 3.41 (ls, 6H), 1.33-1.15 (m, 10H), 0.96, 0.93 (s+s, 3H).

³¹P ЯМР (121 МГц, CD₃OD) δ 4.16 (s), 4.07 (s).

MS (ESI) m/z расчет. для C₂₅H₃₇N₇O₈P [M+H]⁺ 594.2; получено 594.2.

Пример 7. Синтез (2S)-изопропил-2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(циклопропил(метил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагирофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)амино)пропаноата (103)



i) 2-Амино-6-хлорпурин, BSA, TMSOTf, MeCN, нагрев с обратным холодильником; ii) N-Метилциклопропиламина гидрохлорид, Et₃N, MeOH, 100°C; iii) Изопропил ((R,S)-(пентафторфеноксифеноксифосфорил)-L-аланинат, t-BuMgCl, THF, 0°C

Стадия 1. Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(2-амино-6-хлор-9H-пурин-9-ил)-5-((бензоилокси)метил)-3-метилтетрагирофуран-3,4-диилдобензоата (151).

К суспензии 2-амино-6-хлорпурина (1,17 г, 6,90 ммоль) в сухом ацетонитриле (100 мл) добавляли N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид (2,50 мл, 10,20 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Полученный раствор охлаждали до к.т. и добавляли соединение 150 (2,00 г, 3,45 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли TMSOTf (1,87 мл, 10,20 ммоль) в течение 2 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали до к.т. и концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc (100 мл) и насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (80 мл). Фазы разделяли и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, PE/EtOAc 10-80%). Продукт 151 (1,75 г, 81%) получали в виде белой пены.

Стадия 2. Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(2-амино-6-(циклопропил(метил)амино)-9H-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)-3-метилтетрагирофуран-3,4-диола (102).

К суспензии соединения 151 (610 мг, 0,97 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли N-метилциклопропиламина гидрохлорид (313 мг, 2,91 ммоль) и триэтиламин (410 мкл, 2,91 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в закупоренном контейнере в течение 15 ч и охлаждали до к.т. Затем добавляли 30% NH₄OH (5 мл) и смесь нагревали при 100°C в закупоренном контейнере в течение 2 ч. Раствор охлаждали до к.т. и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH 0-15%). Продукт 102 (245 мг, 72%) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР(300 МГц, CD₃OD) δ 8.14 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.21 (d, J=8.7 Гц, 1H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.83 (dd, J=3.0, 12.9 Гц, 1H), 3.31 (перекрытый MeOH, s, 3H), 3.16-3.09 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 5H), 0.72-0.69 (m, 2H).

MS (ESI) m/z расчет. для C₁₅H₂₃N₆O₄ [M+H]⁺ 351.2; получено 351.2.

Стадия 3. Получение (2S)-изопропил-2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(циклопропил(метил)амино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагирофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)амино)пропаноата (103).

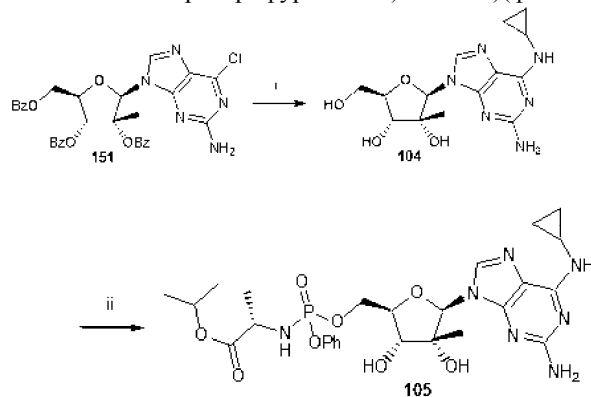
К раствору соединения 102 (60 мг, 0,17 ммоль) в сухом THF (4.0 мл) по каплям добавляли трет-бутилмагния хлорид (1н. в THF) (240 мкл, 0,24 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 15 мин при 0°C и в течение 45 мин при к.т. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор изопропил((R,S)-(пентафторфеноксифеноксифосфорил)-L-аланината (85 мг, 0,19 ммоль) в сухом THF (1,5 мл). Полученный раствор медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (10 мл) и насыщенным водн. раствором NH₄Cl (8 мл). Фазы разделяли и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водн. раствором NH₄Cl (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH 0-10%) и методом колоночной хроматографии с обращенной фазой (C-18 силикагель, H₂O/MeOH 0-100%). Продукт 103 (51 мг, 48%) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,84 (s+s, 1H), 7.35-7.15 (m, 5H), 5.98, 5.96 (s+s, 1H), 4.95-4.86 (перекрытый H₂O, m, 1H), 4.60-4.43 (m, 2H), 4.24-4.14 (m, 2H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.35, 3.34 (s+s, 3H), 3.17-3.11 (m, 1H), 1.32-1.27 (m, 3H), 1.20-1.15 (m, 6H), 0.97-0.90 (m, 5H), 0.73-0.69 (m, 2H).

³¹P ЯМР (121 МГц, CD₃OD) δ 4.06 (s), 3.97 (s).

MS (ESI) m/z расчит. для $C_{27}H_{39}N_7O_8P$ $[M+H]^+$ 620.3; получено 620.2.

Пример 8. Синтез (2S)-изопропил-2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагирофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноата (105)



i) Циклопропиламин, MeOH, 100° C; ii) Изопропил ((R,S)-(пентафторфенокси)-феноксифосфорил)-L-аланинат, $t\text{-BuMgCl}$, THF, 0° C

Стадия 1. Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-5-(гидроксиметил)-3-метилтетрагирофуран-3,4-диола (104).

К суспензии соединения 151 (1,00 г, 1,59 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли циклопропиламин (1,45 мл, 20,67 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°С в закупоренном контейнере в течение 15 ч и охлаждали до к.т. Затем добавляли 30% NH_4OH (5 мл) и смесь нагревали при 100°С в закупоренном контейнере в течение 3 ч. Раствор охлаждали до к.т. и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH 0-20%). Продукт 104 (438 мг, 82%) получали в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.23 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.87 (dd, $J=3.3, 12.6$ Гц, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.85-0.82 (m, 2H), 0.62-0.60 (m, 2H).

MS (ESI) m/z расчит. для $C_{14}H_{21}N_6O_4$ $[M+H]^+$ 337.2; получено 337.2.

Стадия 2. Получение (2S)-изопропил-2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагирофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноата (105).

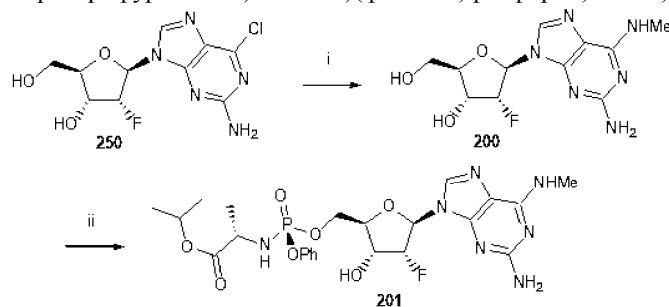
К раствору соединения 104 (104 мг, 0,31 ммоль) в сухом THF (6,0 мл) по каплям добавляли трет-бутилмагния хлорид (1н. в THF) (430 мкл, 0,43 ммоль) при 0°С. Раствор перемешивали в течение 15 мин при 0°С и в течение 45 мин при к.т. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°С и по каплям добавляли раствор изопропил((R,S)-(пентафторфенокси)феноксифосфорил)-L-аланината (154 мг, 0,34 ммоль) в сухом THF (2,5 мл). Полученный раствор медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли $EtOAc$ (20 мл) и насыщенным водн. раствором NH_4Cl (15 мл). фазы разделяли и водный слой повторно экстрагировали $EtOAc$ (2×10 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водн. раствором NH_4Cl (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH 0-10%) и методом колоночной хроматографии с обращенной фазой (C-18 силикагель, $H_2O/MeOH$ 0-100%). Продукт 105 (75 мг, 40%) получали в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7.83 (s, 1H), 7.36-7.17 (m, 5H), 5.95-5.92 (s+s, 1H), 4.97-4.84 (перекрытый H_2O , m, 1H), 4.60-4.44 (m, 2H), 4.25-4.16 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 3H), 1.20-1.14 (m, 6H), 0.97-0.94 (s+s, 3H), 0.86-0.83 (m, 2H), 0.63-0.56 (m, 2H).

^{31}P ЯМР (121 МГц, CD_3OD) δ 4.00 (s), 3.92 (s).

MS (ESI) m/z расчит. для $C_{26}H_{37}N_7O_8P$ $[M+H]^+$ 606.2; получено 606.2.

Пример 9. Синтез (S)-изопропил-2-((((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-тетрагирофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноата (201)



i) $MeNH_2$, EtOH, 85° C; ii) Изопропил ((S)-(пентафторфенокси)-феноксифосфорил)-L-аланинат, $t\text{-BuMgCl}$, DMF, -10° C

Стадия 1. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил) тетрагирофуран-3-ола (200).

Соединение 250 может быть получено согласно Tuttle, J.V. et al., "Purine 2'-Deoxy-2'-fluororibosides as Antiinfluenza Virus Agents", J. Med. Chem., 36:119-125 (1992). Раствор соединения 250 (5,2 г, 17,3 ммоль) в метиламине (33% в EtOH) (150 мл) нагревали при 85°C в закупоренном контейнере в течение 3 ч, охлаждали до к.т. и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH 0-15%). Продукт, соединение 200 (4,9 г, 95%), получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-D₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.30 (bs, NH), 6.06 (dd, J=3.3, 16.5 Гц, 1H), 5.93 (bs, NH₂), 5.68 (bs, OH), 5.32 (dt, J=53.1, 3.6 Гц, 1H), 5.30 (bs, OH), 4.40 (dt, J=16.8, 4.5 Гц, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.76-3.56 (m, 2H), 2.89 (bs, 3H).

MS (ESI) m/z расчит. для C₁₁H₁₆FN₆O₃ [M+H]⁺ 299.1; получено 299.2.

Стадия 2. Получение (S)-изопропил-2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси тетрагирофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)амино)пропаноата (201).

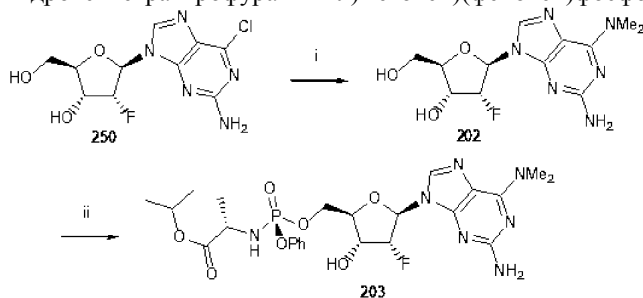
К раствору соединения 200 (70 мг, 0,23 ммоль) в сухом DMF (3 мл) по каплям добавляли трет-бутилмагния хлорид (1н. в THF) (310 мкл, 0,31 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 20 мин при 0°C и в течение 40 мин при к.т. Реакционную смесь охлаждали до -10°C и по каплям добавляли раствор изопропил((S)-(пентафторфеноксифосфорил)феноксифосфорил)-L-аланината (118 мг, 0,27 ммоль) в сухом DMF (3 мл). Полученный раствор медленно нагревали до 10°C и перемешивали в течение 15 ч при этой температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и насыщенным водн. раствором NH₄Cl (15 мл). Фазы разделяли и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водн. раствором NH₄Cl (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH 0-10%) и методом колоночной хроматографии с обращенной фазой (C-18 силикагель, H₂O/MeOH 0-100%). Продукт 201 (22 мг, 17%) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7.82 (s, 1H), 7.33-7.13 (m, 5H), 6.13 (dd, J=18.6, 1.9 Гц, 1H), 5.39 (ddd, J=52.9, 4.5, 2.0 Гц, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.81-4.68 (m, 1H), 4.46 (ddd, J=11.5, 6.3, 2.6 Гц, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.87 (dq, J=9.6, 7.2 Гц, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.28 (d, J=7.1 Гц, 3H), 1.18 (d, J=6.2 Гц), 1.16 (d, J=6.2 Гц).

³¹P ЯМР (121 МГц, CD₃OD) δ 2.40 (s).

MS (ESI) m/z расчит. для C₂₃H₃₂FN₇O₇P [M+H]⁺ 568.2; получено 568.2.

Пример 10. Синтез (S)-изопропил-2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси тетрагирофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)амино)пропаноата (203)



i) Me₂NH HCl, Et₃N, EtOH, 85°C; ii) Изопропил((S)-(пентафторфеноксифосфорил)феноксифосфорил)-L-аланинат, *t*-BuMgCl, DMF, -10°C

Стадия 1. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)тетрагирофуран-3-ола (202).

К раствору соединения 250 (10,5 г, 35 ммоль) в EtOH (220 мл) добавляли диметиламина гидрохлорид (14,0 г, 173 ммоль) и триэтиламина (24,0 мл, 173 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в закупоренном контейнере в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры (к.т.) и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH 0-10%). Продукт, соединение 202 (10,8 г, 99%), получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-D₆) δ 7.97 (s, 1H), 6.07 (dd, J=3.0, 16.5 Гц, 1H), 5.91 (bs, NH₂), 5.66 (bs, OH), 5.27 (dt, J=53.1, 3.3 Гц, 1H), 5.25 (t, J=5.4 Гц, OH), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.76-3.54 (m, 2H), 3.34 (s, перекрытый H₂O, 6H).

MS (ESI) m/z расчит. для C₁₂H₁₈FN₆O₃ [M+H]⁺ 313.1; получено 313.2.

Стадия 2. Получение (S)-изопропил-2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси тетрагирофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)амино)пропаноата (203).

К раствору соединения 202 (70 мг, 0,22 ммоль) в сухом DMF (3 мл) по каплям добавляли трет-бутилмагния хлорид (1н. в THF) (305 мкл, 0,31 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 20 мин при 0°C и в течение 40 мин при к.т. Реакционную смесь охлаждали до -10°C и по каплям добавляли раствор изопропил((S)-(пентафторфеноксифосфорил)феноксифосфорил)-L-аланината (116 мг, 0,27 ммоль) в сухом

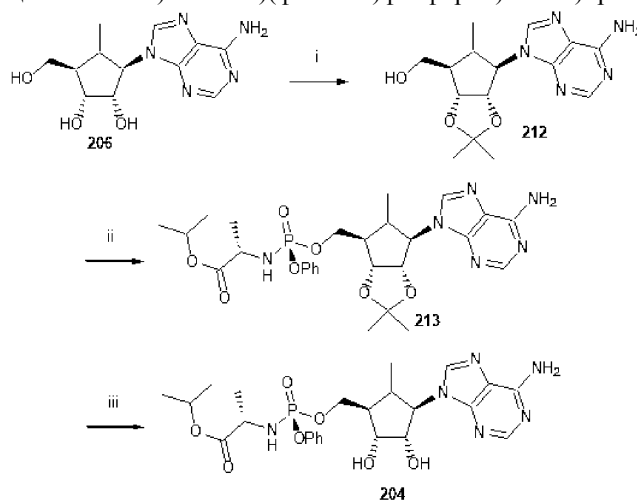
DMF (3 мл). Полученный раствор медленно нагревали до 10°C и перемешивали в течение 15 ч при этой температуре. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (20 мл) и насыщенным водн. раствором NH₄Cl (15 мл). Фазы разделяли и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водн. раствором NH₄Cl (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH 0-10%) и методом колоночной хроматографии с обращенной фазой (C-18 силикагель, H₂O/MeOH 0-100%). Продукт 203 (27 мг, 21%) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7.80 (s, 1H), 7.33-7.13 (m, 5H), 6.14 (dd, J=18.7, 2.0 Гц, 1H), 5.38 (ddd, J=53.0, 4.6, 2.1 Гц, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.72 (ddd, J=19.7, 7.6, 4.7 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J=11.5, 6.2, 2.6 Гц, 1H), 4.32 (ddd, J=10.8, 5.9, 4.6 Гц, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.88 (dq, J=9.7, 7.0 Гц, 1H), 3.39 (s, 6H), 1.28 (dd, J=7.1, 0.6 Гц, 3H), 1.18 (d, J=6.2 Гц), 1.17 (d, J=6.3 Гц).

³¹P ЯМР (121 МГц, CD₃OD) δ 2.41 (s).

MS (ESI) m/z расчит. для C₂₄H₃₄FN₇O₇P [M+H]⁺ 582.2; получено 582.2.

Пример 11. Синтез (2S)-изопропил-2-(((S)-(((1R,3R,4S,5R)-3-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4,5-дигидрокси-2-метилциклопентил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноата (соединение 204)



i) 2,2-Диметоксипропан, H₂SO₄ ацетон; ii) Изопропил ((S)-((S)-((1R,3R,4S,5R)-3-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4,5-дигидрокси-2-метилциклопентил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат, t-BuMgCl, THF, 10 °C; iii) HCl, 2-пропанол

Стадия 1. Получение ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,2,5-триметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (212).

К раствору соединения 206 (32 мг, 0,115 ммоль) в ацетоне (5,0 мл) добавляли 2,2-диметоксипропан (300 мкл, 2,30 ммоль) и концентрированную H₂SO₄ (1 каплю). Реакционную смесь перемешивали при к.т. Затем добавляли триэтиламин (100 мкл) и растворитель удаляли. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH 100:0-90:10) с получением соединения 212 (33 мг, 0,102 ммоль, 89%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. Получение (2S)-изопропил-2-(((S)-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2,2,5-триметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноата (213).

К раствору соединения 212 (32 мг, 0,10 ммоль) в сухом THF (2 мл) при 0°C по каплям добавляли трет-бутилмагния хлорид (1,0 M в THF, 150 мкл, 0,15 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C, а затем еще 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, перед этим по каплям добавляли раствор изопропил((S)-((S)-((1R,3R,4S,5R)-3-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4,5-дигидрокси-2-метилциклопентил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (61 мг, 0,14 ммоль), растворенного в сухом THF (1 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и 18 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (4 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH 100:0-90:10) с получением соединения 213 (26 мг, 0,04 ммоль, 44%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. (2S)-Изопропил-2-(((S)-(((1R,3R,4S,5R)-3-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4,5-дигидрокси-2-метилциклопентил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат (204).

Соединение 213 (26 мг, 0,04 ммоль) обрабатывали раствором HCl (2н. в 2-пропанол) (3 мл) в течение 30 мин при 0°C и в течение 2 ч при к.т. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH 100:0-90:10) и методом колоночной хроматографии с обращенной фазой (C-18 силикагель, H₂O/MeOH 100:0-0:100). Соединение 204 (смесь 2 диастереоизомеров, 6 мг, 0,01 ммоль, 25% выход) получали в виде белого твердого вещества.

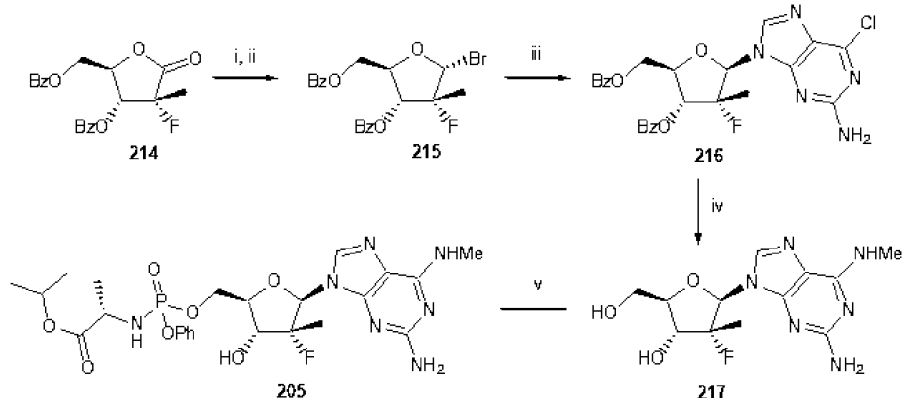
¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8.25-8.09 (m, 2H), 7.42-7.14 (m, 5H), 5.05-4.90 (m, 1H, перекрытый H₂O), 4.63-4.20 (m, 4H), 4.11-3.84 (m, 2H), 2.91-1.87 (m, 2H), 1.40-1.18 (m, 9H), 1.00 (d, J=6.7 Гц) и 0.57 (d,

$J=7.6$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (121 МГц, CD_3OD) δ 2.14 (s), 2.09 (s).

MS (ESI) m/z расчит. для $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 549.2; получено 549.2.

Пример 12. 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)феноксифосфорил)-*L*-аланината (205).



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 BuOK, t BuOH/MeCN 9 : 1, 65°C ; iv) MeNH₂ (33%), MeOH, 85°C ((*R,S*)-(пентафторфенокси)-феноксифосфорил)-*L*-аланинат, t BuMgCl, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{к. т.}$

Стадия 1. Получение ((2*R,3R,4R,5R*)-3-(бензоилокси)-5-бром-4-фтор-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (215).

К раствору (2*R*)-3,5-ди-*O*-бензоил-2-фтор-2-*C*-метил-*D*-рибон- γ -лактона (соединение 214, 24,8 г, 66,6 ммоль) в сухом THF (333 мл) в атмосфере азота и охлажденному до -30°C по каплям добавляли 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. Добавляли EtOAc (300 мл) и смесь гасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl (200 мл). Полученный раствор фильтровали на Celite® и фильтрат дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток поглощали в сухом DCM (225 мл) в атмосфере азота, охлаждали до -20°C и добавляли PPh_3 (19,1 г, 72,8 ммоль). Через 10 мин перемешивания при -20°C добавляли CBr_4 (26,0 г, 78,4 ммоль) и реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до 0°C в течение 2 ч. Полученную смесь выливали в колонку с силикагелем и элюировали PE/EtOAc (градиент 100:0-80:20). Фракции, содержащие α -бромфуранозид, собирали и концентрировали с получением продукта 215 (18,1 г, 41,3 ммоль, 62% за две стадии) в виде густого бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.15-8.11 (m, 2H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 4H), 6.34 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 5.29 (dd, $J=5.5$, 3.1 Гц, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 4.78 (dd, $J=12.5$, 3.2 Гц, 1H), 4.63 (dd, $J=12.5$, 4.5 Гц, 1H), 1.72 (d, $J=21.6$ 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 (216).

2-Амино-6-хлорпурин (2,63 г, 15,5 ммоль) суспендировали в трет-БуОН (54 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 30°C и добавляли трет-бутилат калия (1,69 г, 15,1 ммоль). Через 45 мин добавляли раствор бромфуранозид 2 (2,24 г, 5,12 ммоль), растворенный 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 полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали дважды методом колоночной хроматографии (градиент PE/EtOAc 80:20-0:100, затем 60:40-20:80) с получением продукта 216 (1,56 г, 2,96 ммоль, 57%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.05-8.02 (m, 2H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.53-7.41 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.43 (dd, $J=22.6$, 9.1 Гц, 1H), 6.12 (d, $J=18.3$ Гц, 1H), 5.34 (br s, 2H), 5.00 (dd, $J=11.9$, 4.5 Гц, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.60 (dd, $J=11.9$, 5.3 Гц, 1H), 1.34 (d, $J=22.6$ 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; получено 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 (217).

К раствору соединения 216 (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 закупоренной пробирке в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100:0-85:15) и методом колоночной хроматографии с обращенной фазой (градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 100:0-0:100) с получением продукта 217 (286 мг, 0,91 ммоль,

84%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 6.11 (d, $J=18.1$ Гц, 1H), 4.41 (dd, $J=24.4, 9.1$ Гц, 1H), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.86 (dd, $J=12.9, 3.3$ Гц, 1H), 3.04 (br s, 3H), 1.16 (d, $J=22.3$ 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; получено 313.2.

Стадия 4. Получение изопрропил(((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагирофуран-2-ил)метокси)-феноксифосфорил)-L-аланината (205).

К раствору соединения 217 (114 мг, 365 мкмоль) в сухом THF (4 мл) в атмосфере азота и охлажденному до 0°C по каплям добавляли трет-бутилмагния хлорид (1,0 М в THF, 0,66 мл, 660 мкмоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C , а затем еще 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , перед этим раствор изопрропил((R,S)-(пентафторфеноксифеноксифосфорил)-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 сухом THF (1 мл), добавляли по каплям в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl (4 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические вещества сушили, фильтровали (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (градиент DCM/MeOH 100:0-90:10) и методом колоночной хроматографии с обращенной фазой (градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 100:0-0:100) с получением продукта 205 (смесь диастереомеров, 101 мг, 174 мкмоль, 48%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7.83 (s, 0.55H), 7.82 (s, 0.45H), 7.38-7.16 (m, 5H), 6.15 (d, $J=18.5$ Гц, 0.45 H), (d, $J=18.8$ Гц, 0.55 H), 4.99-4.88 (перекрытый H_2O , m, 1H), 4.65-4.36 (m, 3H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.05 (br s, 3H), 1.32-1.28 (m, 3H), 1.25-1.15 (m, 9H).

^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -162.8 (s), -163.3 (s).

^{31}P ЯМР (121 МГц, CD_3OD) δ 4.10 (s), 3.99 (s).

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; получено 582.2.

В табл. 2 показаны структуры соединений 207, 208, 209 и 210 вместе с соответствующими масс-спектрами и ^1H ЯМР для соответствующих соединений. Соединения синтезировали общим способом, показанным в примере 4.

Таблица 2

Масс-спектры и ^1H ЯМР соединений 207, 208, 209 и 210

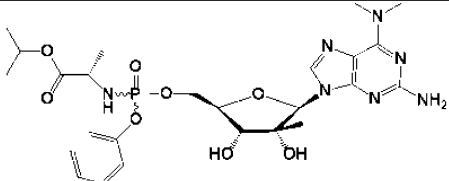
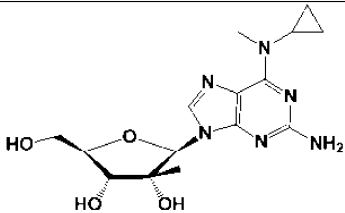
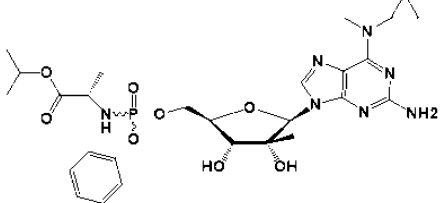
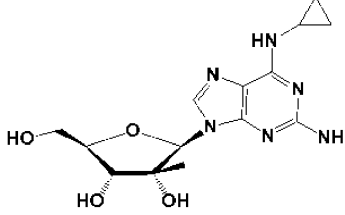
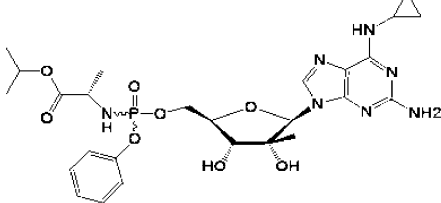
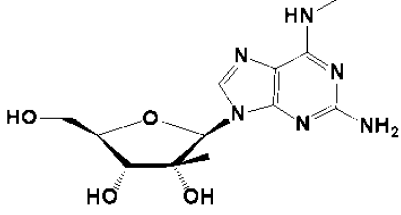
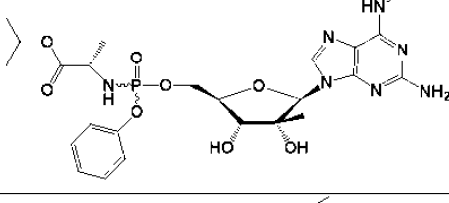
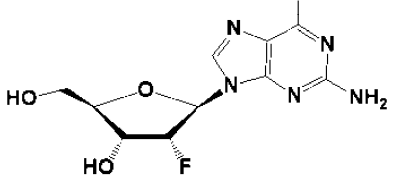
№ соед.	Структура	^1H ЯМР и масс-спектры
207		^1H ЯМР (400 МГц, Methanol- d_4) δ 8.11 (s, 1H), 6.29 (d, $J = 16.9$ Гц, 1H), 4.76 (dd, $J = 21.7, 9.0$ Гц, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 2H), 3.87 (dd, $J = 13.1, 3.1$ Гц, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 2H), 1.00 – 0.87 (m, 2H), 0.74 (td, $J = 4.6, 2.8$ Гц, 2H). [M+H] $^+$ = 363.0
208		^1H ЯМР (400 МГц, Methanol- d_4) δ 8.16 (s, 1H), 6.30 (d, $J = 16.8$ Гц, 1H), 4.76 (dd, $J = 21.6, 9.1$ Гц, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 2H), 3.87 (dd, $J = 12.9, 2.9$ Гц, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.00 (tt, $J = 7.0, 3.7$ Гц, 2H), 1.21 (s, 4H), 1.03 – 0.86 (m, 4H), 0.77 (dt, $J = 5.5, 3.4$ Гц, 4H). [M+H] $^+$ = 389.0
209		^1H ЯМР (400 МГц, Methanol- d_4) δ 8.05 (s, 1H), 6.25 (d, $J = 16.9$ Гц, 1H), 4.77 (dd, $J = 21.8, 9.2$ Гц, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.11 – 4.01 (m, 2H), 3.87 (dd, $J = 13.0, 3.0$ Гц, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.21 (d, $J = 5.4$ Гц, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 1.89 – 1.70 (m, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.68 – 1.50 (m, 1H). [M+H] $^+$ = 377.0
210		^1H ЯМР (400 МГц, Methanol- d_4) δ 8.08 (s, 1H), 6.28 (d, $J = 16.7$ Гц, 1H), 4.76 (dd, $J = 21.7, 9.0$ Гц, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (dd, $J = 13.1, 3.2$ Гц, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.19 (d, $J = 5.4$ Гц, 1H), 2.03 (s, 4H). [M+H] $^+$ = 363.1

Пример 13. Неограничивающие примеры соединений по настоящему изобретению

Соединения по настоящему изобретению включают в себя соединения, показанные в табл. 3 и 4. Также показаны номер соединения, структура и молекулярная масса приводимых в качестве примера соединений по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению

№ соед.	Структура	MW
1		336.3
2		605.6
3		322.3
4		591.5
5		348.3
6		617.6
100		324.3

101		593.6
102		350.4
103		619.6
104		336.4
105		605.6
106		310.3
107		579.5
200		298.3

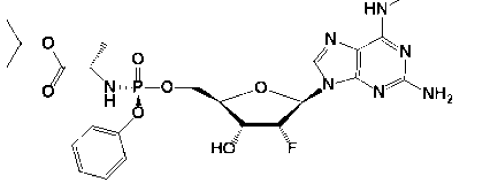
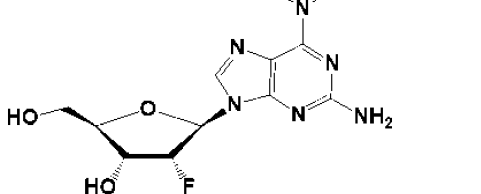
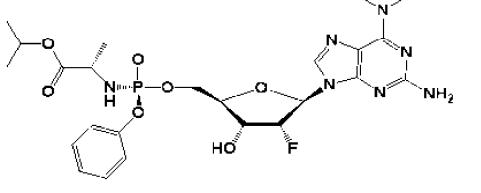
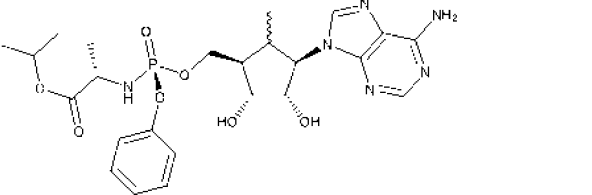
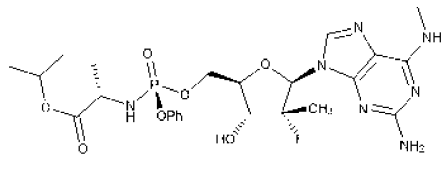
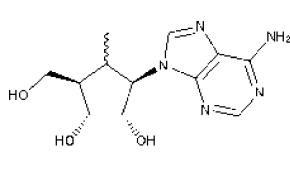
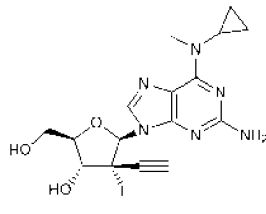
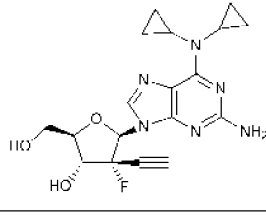
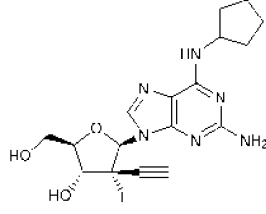
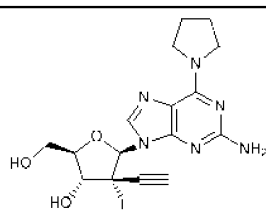
201		567.5
202		312.3
203		581.5

Таблица 4

Дополнительные соединения по настоящему изобретению

204	
-----	---

205	
206	
207	
208	
209	
210	

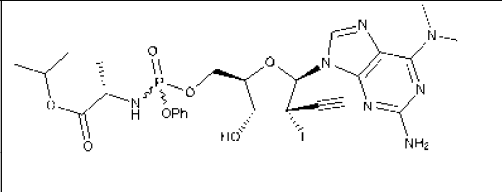
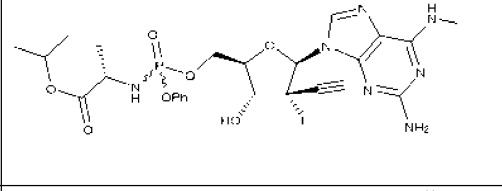
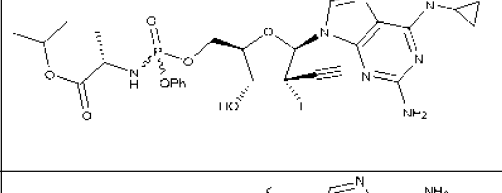
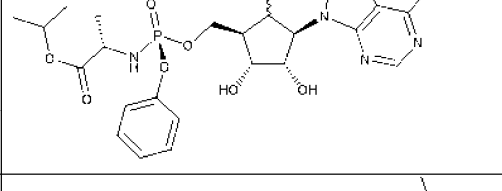
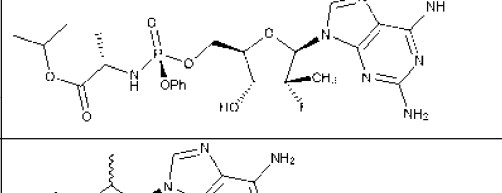
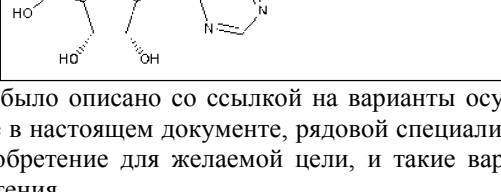
Пример 14. Соединения в соответствии с настоящим изобретением являются активными против вируса лихорадки денге 2 типа и вируса желтой лихорадки.

Измеряли активность соединений в соответствии с настоящим изобретением против вируса лихорадки денге 2 типа (DENV-2) и вируса желтой лихорадки (YFV). Ингибирование индуцированных вирусом цитопатических эффектов (CPE) и жизнеспособности клеток после репликации YFV в клетках ВНК21 измеряли с помощью окрашивания тетразолиевым красителем ХТТ. Клетки (3×10^3 клеток на лунку) высевали в 96-луночные плоскодонные планшеты для культуры тканей и обеспечивали прилипание на протяжении ночи. После инкубации на протяжении ночи в планшет добавляли разбавленные тестируемые соединения и вирус, разбавленный до предварительно определенного титра, для получения 85-95% убитых клеток через 6 суток после инфицирования. После инкубации при 37°C , 5% CO_2 в течение шести суток измеряли жизнеспособность клеток с помощью окрашивания ХТТ. Оптическую плотность в планшете с клеточной культурой определяли спектрофотометрически при 450 и 650 нм с использованием программного обеспечения Softmax Pro 4.6. Процент снижения CPE в инфицированных вирусом лунках и процент жизнеспособности клеток неинфицированных контрольных лунках с лекарственным средством вычисляли для определения значений EC_{50} с использованием анализа с использованием подгонки четырехпараметрической кривой.

Результаты представлены в табл. 5. Соединение 205 является наиболее эффективным соединением с EC_{50} 0,8 мкМ в анализе с DENV-2 и значением EC_{50} 1,2 мкМ в анализе с YFV.

Таблица 5

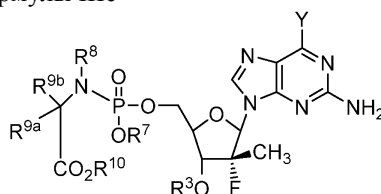
Активность выбранных соединений против DENV-2 и YFV

№ соединения	Структура	EC ₅₀	EC ₅₀
		DENV-2	YFV
		(мкМ)	(мкМ)
2		72,5	12,6
4		612,0	7,0
6		42,0	4,4/6
204		>2,1	>2,1
205		0,8	1,2
206		1,83	2,3

Настоящее описание было описано со ссылкой на варианты осуществления настоящего изобретения. Учитывая изложенное в настоящем документе, рядовой специалист в данной области сможет модифицировать настоящее изобретение для желаемой цели, и такие вариации рассматриваются в рамках объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения формулы IIIe



Формула IIIe

или его фармацевтически приемлемой соли для лечения вируса из рода Flavivirus у хозяина, нуждающегося в этом,

где Y представляет собой NR¹R²;

R¹ представляет собой метил;

R² представляет собой водород;

R³ представляет собой водород;

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} независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-7} циклоалкила;
 R^{10} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил или арил, где арил вы-

бран из фенила и нафтила.

2. Применение по п.1, в котором R^7 представляет собой арил.

3. Применение по п.2, в котором R^7 представляет собой фенил.

4. Применение по п.2, в котором R^7 представляет собой нафтил.

5. Применение по любому из пп.1-4, в котором R^8 представляет собой водород.

6. Применение по любому из пп.1-5, в котором R^{9a} представляет собой водород и R^{9b} представляет собой метил.

7. Применение по любому из пп.1-6, в котором R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил.

8. Применение по п.1, где

R^7 представляет собой арил;

R^8 представляет собой водород;

R^{9a} и R^{9b} независимо выбраны из метила и водорода;

R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил.

9. Применение по п.8, где

R^7 представляет собой фенил;

R^8 представляет собой водород;

R^{9a} и R^{9b} независимо выбраны из метила и водорода;

R^{10} представляет собой изопропил.

10. Применение по п.1, в котором

R^7 представляет собой фенил;

R^8 представляет собой водород;

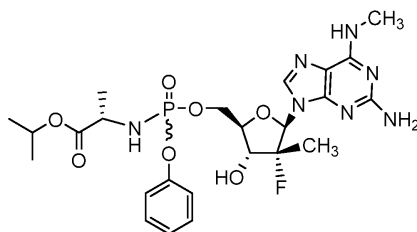
R^{9a} представляет собой метил;

R^{9b} представляет собой водород;

R^{10} представляет собой изопропил;

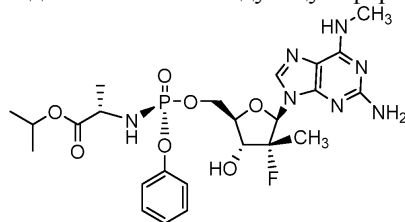
фосфорамидат находится в L-конфигурации.

11. Применение соединения



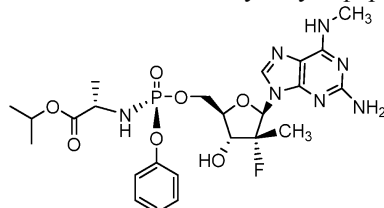
или его фармацевтически приемлемой соли для лечения вируса из рода Flavivirus у хозяина, нуждающегося в этом.

12. Применение по п.11, где соединение имеет следующую формулу:



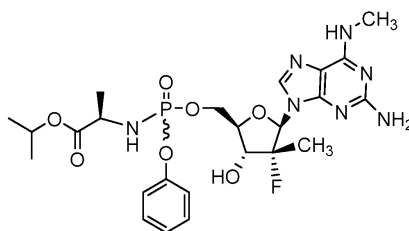
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Применение по п.11, где соединение имеет следующую формулу:



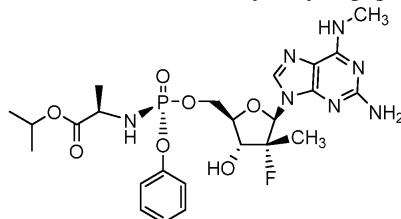
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Применение соединения



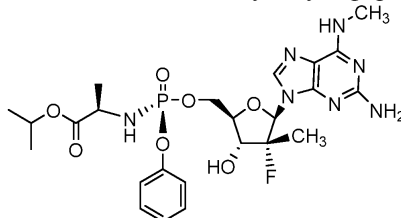
или его фармацевтически приемлемой соли для лечения вируса из рода Flavivirus у хозяина, нуждающегося в этом.

15. Применение по п.14, где соединение имеет следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Применение по п.14, где соединение имеет следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Применение по любому из пп.1-10 и 14-16, в котором вирус выбран из лихорадки денге, лихорадки Западного Нила, желтой лихорадки, вируса Зика и японского энцефалита.

18. Применение по п.17, в котором вирус представляет собой лихорадку денге.

19. Применение по любому из пп.11-13, в котором вирус выбран из лихорадки денге, лихорадки Западного Нила, желтой лихорадки, вируса Зика и японского энцефалита.

20. Применение по п.19, в котором вирус представляет собой лихорадку денге.

21. Применение по п.18, в котором вирус лихорадки денге представляет собой вирус лихорадки денге 2.

22. Применение по п.18, в котором вирус лихорадки денге представляет собой вирус лихорадки денге 3.

23. Применение по п.17, в котором вирус представляет собой вирус Зика.

24. Применение по п.17, в котором вирус представляет собой желтую лихорадку.

25. Применение по любому из пп.1-10, 14-18 и 21-24, в котором хозяином является человек.

26. Применение по п.20, в котором вирус лихорадки денге представляет собой вирус лихорадки денге 2.

27. Применение по п.20, в котором вирус лихорадки денге представляет собой вирус лихорадки денге 3.

28. Применение по п.19, в котором вирус представляет собой вирус Зика.

29. Применение по п.19, в котором вирус представляет собой желтую лихорадку.

30. Применение по любому из пп.11-13, 19-20 и 26-29, в котором хозяином является человек.

