

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039090

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.12.02

(21) Номер заявки
201691623

(22) Дата подачи заявки
2011.03.22

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07H 11/04 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(54) 2'-ФТОРЗАМЕЩЕННЫЕ КАРБАНУКЛЕОЗИДНЫЕ АНАЛОГИ ДЛЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

(31) 12/885,917; 13/050,820

(32) 2010.09.20; 2011.03.17

(33) US

(43) 2017.05.31

(62) 201390141; 2011.03.22

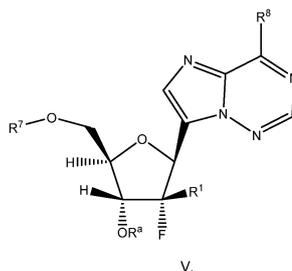
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Чо Эзоп, Ким Чонг, Рэй Эдриан (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2009132123
WO-A2-2002057287
WO-A2-2006065335
WO-A2-2010002877

(57) Изобретение относится к имидазо[1,2-f][1,2,4]триазилил нуклеозидам формулы V и их фармацевтически приемлемым солям



V.

где заместители R^a, R¹, R⁷ и R⁸ такие, как определено в описании, а также фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и к способам лечения инфекций, вызванных вирусом Flaviviridae, в частности инфекций гепатита С.

B1

039090

039090

B1

Область техники

Изобретение относится в общем к соединениям с противовирусной активностью, в частности к нуклеозидам, активным против инфекций *Flaviviridae* и, в частности, к ингибиторам РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гепатита С.

Уровень техники

Вирусы, включающие семейство *Flaviviridae*, содержат по меньшей мере три различных рода, включая пестивирусы, флавивирусы и гепацивирусы (Calisher et al., *J. Gen Virol.*, 1993, 70, 37-43). В то время как пестивирусы являются причиной многих экономически значимых болезней животных, таких как вирус бычьей диареи (BVDV), вирус классической лихорадки свиней (ВКЛС, холера свиней) и пограничное заболевание овец (BDV), их значение в человеческих болезнях менее охарактеризовано (Moennig, V., et al., *Adv. Vir. Res.* 1992, 48, 53-98). Флавивирусы несут ответственность за важные человеческие заболевания, такие как лихорадка денге и желтая лихорадка, в то время как гепацивирусы приводят к инфекции вируса гепатита С у людей. Другие важные вирусные инфекции, вызванные семейством *Flaviviridae*, включают вирус Западного Нила (WNV), вирус японского энцефалита (JEV), вирус клещевого энцефалита, вирус Junjin, энцефалит долины Мюррея, энцефалит Сент-Луиса, вирус омской геморрагической лихорадки и вирус Зика. Комбинированные инфекции из семейства вирусов *Flaviviridae* приводят к значительной смертности, заболеваемости и экономическим потерям по всему миру. Таким образом, существует необходимость в разработке эффективных способов лечения инфекций *Flaviviridae*-вируса.

Вирус гепатита С (HCV) является ведущей причиной хронических заболеваний печени во всем мире (Boyer, N. et al. *J Hepatol.* 32:98-112, 2000), поэтому значительное внимание в текущих противовирусных исследованиях направлено на разработку усовершенствованных способов лечения хронических HCV-инфекций у человека (Di Besceglie, A.M. and Bacon, B.R., *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C.P., et al., *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; et al., *Nat. Rev. Micro.* 2007, 5(6), 453-463). Ряд способов лечения HCV рассматривается Vumock et al. в *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11:2; 79-95 (2000).

РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp) является одной из наиболее хорошо изученных целей для разработки новых терапевтических агентов HCV. Полимераза NS5B является мишенью для ингибиторов в начале клинических испытаний на человеке (Sommadossi, J., WO 01/90121 A2, США 2004/0006002 A1). Эти ферменты были широко охарактеризованы на биохимическом и структурном уровнях со скринингом для выявления селективных ингибиторов (De Clercq, E. (2001) *J. Pharmacol Exp. Ther.* 297:1-10; De Clercq, E. (2001) *J. Clin. Virol.* 22:73-89). Биохимические цели, такие как NS5B, важны в разработке терапии гепатита С с тех пор как HCV не реплицируется в лаборатории, и существуют трудности в развитии клеточных анализов и доклинических животных систем.

В настоящее время существуют в основном два противовирусных соединения - рибавирин, аналог нуклеозидов, и интерферон альфа (α) (ИФН), которые используются для лечения хронической HCV-инфекции у людей. Рибавирин сам по себе не эффективен в снижении уровней вирусной РНК, имеет значительную токсичность и, как известно, вызывает анемию. Сочетание интерферона и рибавирина, как сообщается, эффективно в лечении хронического гепатита С (Scott, L.J., et al. *Drugs* 2002, 62, 507-556), но меньше чем половина пациентов, инфицированных некоторыми генотипами, показали постоянную пользу при таком лечении. Другие патентные заявки, раскрывающие использование аналогов нуклеозидов для лечения вируса гепатита С, включают WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920, WO 02/18404, WO 04/046331, WO 2008/089105 и WO 2008/141079, но дополнительное лечение HCV-инфекции пока не стало доступным для пациентов.

Вирусологическое лечение пациентов с хронической HCV-инфекцией трудно достичь из-за огромной суммы ежедневного производства вируса у хронически инфицированных пациентов и высокой спонтанной изменчивости вируса HCV (Neumann, et al., *Science* 1998, 282, 103-7; Fukimoto, et al., *Hepatology*, 1996, 24, 1351-4; Domingo, et al., *Gene*, 1985, 40, 1-8; Martell, et al., *J. Virol.* 1992, 66, 3225-9). Экспериментальные антивирусные нуклеозидные аналоги были показаны вызывающими жизнеспособные мутации вируса HCV как *in vivo*, так и *in vitro* (Migliaccio, et al., *J. Biol. Chem.* 2003, 926; Carroll, et al., *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2009, 926; Brown, A.B., *Expert Opin. Investig. Drugs* 2009, 18, 709-725). Таким образом, лекарственные средства, обладающие улучшенными противовирусными свойствами, в частности повышенной активностью против устойчивых штаммов вируса; улучшенной оральной биодоступностью; меньшими нежелательными побочными эффектами и расширенным эффективным периодом полувыведения *in vivo* (De Francesco, R. et al. (2003) *Antiviral Research* 58:1-16), срочно необходимы.

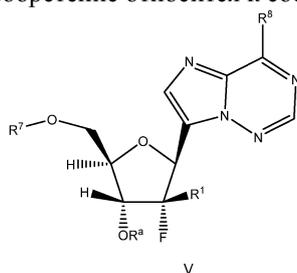
Некоторые рибозиды из нуклеиновых оснований пирроло[1,2-f][1,2,4]триазина, имидазо[1,5-f][1,2,4]триазина, имидазо[1,2-f][1,2,4]триазина и [1,2,4]триазол[4,3-f][1,2,4]триазина были раскрыты в *Carbohydrate Research* 2001, 331(1), 77-82; *Nucleosides & Nucleotides* (1996), 15(1-3), 793-807; *Tetrahedron Letters* (1994), 35(30), 5339-42; *Heterocycles* (1992), 34(3), 569-74; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 3, 621-30; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 2, 229-38; WO 2000056734; *Organic Letters* (2001), 3(6), 839-842; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 20, 2929-2936; и *J. Med. Chem.* 1986, 29(11), 2231-5. Однако эти соединения не были раскрыты как полезные для лечения HCV.

Рибозиды пирроло[1,2-f][1,2,4]триазирил, имидазо[1,5-f][1,2,4]триазирил, имидазо[1,2-f][1,2,4]триазирил и [1,2,4]триазол[4,3-f][1,2,4]триазирил нуклеосований с противовирусной, анти-HCV и анти-RdRp активностью были раскрыты Babu, Y.S., WO 2008/089105 и WO 2008/141079; Cho, et al., WO 2009/132123 и Francom, et al. WO 2010/002877. Butler, et al., WO 2009/132135, раскрыл антивирусные пирроло[1,2-f][1,2,4]триазирил, имидазо[1,5-f][1,2,4]триазирил, имидазо[1,2-f][1,2,4]триазирил и [1,2,4]триазол[4,3-f][1,2,4]триазирил нуклеозиды, в которых в 1'-положении нуклеозида сахар замещен.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют вирусы семейства Flaviviridae. Настоящее изобретение включает соединения формулы V, которые ингибируют вирусные полимеразы нуклеиновой кислоты, в частности HCV РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp), а не клеточные полимеразы нуклеиновых кислот. Было обнаружено, что соединения формулы V эффективны как против дикого типа, так и против S282Т мутантных штаммов вируса HCV. Таким образом, соединения формулы V пригодны для лечения Flaviviridae-инфекций у человека и других животных.

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к соединению формулы V



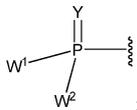
или его фармацевтически приемлемой соли;

где

R¹ представляет собой C₁₋₈алкил;

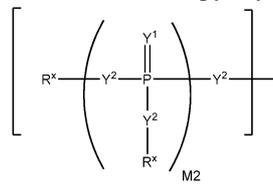
R^a представляет собой H или -C(=O)R¹¹;

R⁷ представляет собой



Y представляет собой O;

W¹ и W² представляют собой, каждый независимо, группу формулы IVa



IVa

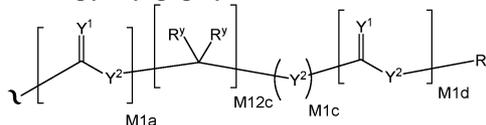
где

каждый Y¹ представляет собой O;

каждый Y² представляет собой O или NR;

M₂ представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R^x представляет собой группу формулы IVb



IVb

где

каждый M_{1a}, M_{1c} и M_{1d} представляет собой 0;

M_{12c} представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12;

взятые вместе два R^y на том же атоме углерода образуют карбоциклическое кольцо из 3-7 атомов углерода; и оставшийся R^y представляет собой H, -C(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)R, C₁₋₈алкил, C₆₋₂₀арил, или C₇₋₂₀арилалкил;

где каждый C₆₋₂₀арил в R^y не замещен или замещен 1-3 R²⁰-группами; и

каждый R представляет собой, независимо, H, C₁₋₈алкил или C₃₋₂₀карбоциклил;

где каждый C₁₋₈алкил в R необязательно замещен одним или более гидроксидными;

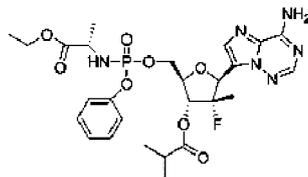
R⁸ представляет собой NR¹¹R¹²;

каждый R^{11} представляет собой, независимо, H или C_{1-8} алкил;

R^{12} представляет собой H; и

каждый R^{20} представляет собой, независимо, галоген.

В еще одном из аспектов настоящее изобретение относится к соединению формулы PD-B-8i



или его фармацевтически приемлемой соли.

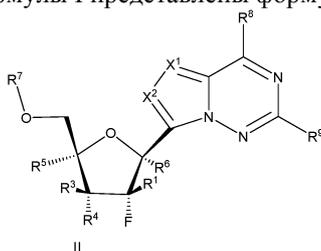
В еще одном из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения инфекции, вызванной вирусом Flaviviridae, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы V и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу лечения инфекции, вызванной вирусом Flaviviridae, более конкретно вирусной инфекции гепатита C, еще более конкретно инфекции, вызванной S282T мутантом вируса гепатита C, включающему введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы V.

Подробное описание вариантов осуществления

Ссылка будет теперь сделана в деталях касательно определенных вариантов осуществления изобретения, примеры которых показаны в прилагаемых описании, структурах и формулах. В то время как изобретение будет описано в связи с перечисленными вариантами осуществления, следует понимать, что они не предназначены для ограничения изобретения указанными вариантами осуществления. Напротив, изобретение предназначено охватить все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения.

В другом аспекте соединения формулы I представлены формулой II



или его фармацевтически приемлемой солью;

где

R^1 представляет собой (C_1-C_8)алкил, (C_4-C_8)карбоциклилалкил, (C_1-C_8)замещенный алкил, (C_2-C_8)алкенил, (C_2-C_8)замещенный алкенил, (C_2-C_8)алкинил, (C_2-C_8)замещенный алкинил или арил (C_1-C_8)алкил;

каждый R^3 , R^4 , R^5 представляют собой, независимо, H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, галоген, (C_1-C_8)алкил, (C_4-C_8)карбоциклилалкил, (C_1-C_8)замещенный алкил, (C_2-C_8)алкенил, (C_2-C_8)замещенный алкенил, (C_2-C_8)алкинил, (C_2-C_8)замещенный алкинил или арил (C_1-C_8)алкил;

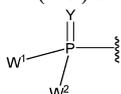
или любые два из R^3 , R^4 и R^5 на соседних атомах углерода, взятые вместе, являются $-O(CO)O-$ или, взятые вместе с атомами углерода кольца, к которому они присоединены, образуют двойную связь;

R^6 представляет собой H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, галоген, (C_1-C_8)алкил, (C_4-C_8)карбоциклилалкил, (C_1-C_8)замещенный алкил, (C_2-C_8)алкенил, (C_2-C_8)замещенный алкенил, (C_2-C_8)алкинил, (C_2-C_8)замещенный алкинил или арил (C_1-C_8)алкил;

каждый n, независимо, является 0, 1 или 2;

каждый R^a , независимо, представляет собой H, (C_1-C_8)алкил, (C_2-C_8)алкенил, (C_2-C_8)алкинил, арил(C_1-C_8)алкил, (C_4-C_8)карбоциклилалкил, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ или $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

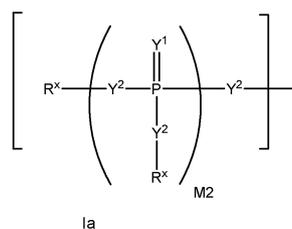
R^7 представляет собой H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$,



$-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$ или

каждый Y или Y^1 является, независимо, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$ или N-NR₂;

W^1 и W^2 , взятые вместе, являются $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; или один из W^1 или W^2 , вместе с либо R^3 , либо R^4 , представляет собой $-Y^3-$, а другой W^1 или W^2 является формулой Ia; или W^1 и W^2 , каждый независимо, - группа формулы Ia



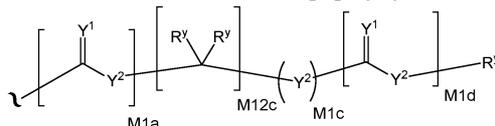
где

каждый Y^2 представляет собой, независимо, связь, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O) или $S(O)_2$;

каждый Y^3 представляет собой, независимо, O, S или NR;

M2 является 0, 1 или 2;

каждый R^x представляет собой, независимо, R^y или формулу



где

каждый M1a, M1c и M1d представляет собой, независимо, 0 или 1;

M12c является 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12;

каждый R^y представляет собой, независимо, H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^-N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(O)R$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)N(R)_2$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$ или W^3 ; или, взятые вместе, два R^y на тех же атомах углерода образуют карбоциклические кольца из от 3 до 7 атомов углерода;

каждый R, независимо, представляет собой H, (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) замещенный алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) замещенный алкенил, (C_2-C_8) алкинил, (C_2-C_8) замещенный алкинил, C_6-C_{20} -арил, C_6-C_{20} -замещенный арил, C_2-C_{20} -гетероцикл, C_2-C_{20} -замещенный гетероцикл, арилалкил или замещенный арилалкил;

W^3 является W^4 или W^5 ; W^4 является R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$ или $-SO_2W^5$; и W^5 является карбоциклом или гетероциклом, где W^5 , независимо, замещен от 0 до 3 группами R^y ;

каждый X^1 или X^2 , независимо, представляет собой $C-R^{10}$ или N;

каждый R^8 представляет собой галоген, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, (C_4-C_8) карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкил, $-S(O)N(C_1-C_8)$ алкил, арил (C_1-C_8) алкил, OR^{11} или SR^{11} ;

каждый R^9 и R^{10} , независимо, представляет собой H, галоген, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} или SR^{11} ;

каждый R^{11} или R^{12} , независимо, представляет собой H, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, (C_4-C_8) карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкил, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкил или арил (C_1-C_8) алкил; или R^{11} и R^{12} , взятые вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют от 3 до 7-членные гетероциклические кольца, где любой один атом углерода указанного гетероциклического кольца может быть, необязательно, заменен $-O-$, $-S-$ или $-NR^a-$;

где каждый (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил или арил (C_1-C_8) алкил каждого R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} или R^{12} является, независимо, необязательно замещенным одним или более галогенов, гидрокси, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ или OR^a ; и где один или более из нетерминальных атомов углерода каждого указанного (C_1-C_8) алкила, необязательно, может быть заменен $-O-$, $-S-$ или $-NR^a-$.

В одном из вариантов осуществления изобретения формулы II R^1 представляет собой (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил или (C_2-C_8) алкинил. В другом аспекте этого осуществления R^1 представляет собой (C_1-C_8) алкил. В другом аспекте этого осуществления R^1 представляет собой метил, CH_2F или этинил. В другом аспекте этого осуществления R^1 представляет собой метил. В другом аспекте этого осуществления R^1 представляет собой (C_1-C_8) алкил, и R^6 является H. В другом аспекте этого осуществления R^1 представляет собой (C_1-C_8) алкил, и по меньшей мере один из X^1 или X^2 является N. В другом аспекте этого осуществления R^1 представляет собой (C_1-C_8) алкил, и R^6 является CN, OH или CH_3 .

В одном из вариантов осуществления формулы II R^3 представляет собой H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , галоген, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил или (C_2-C_8) алкинил. В одном из аспектов этого осуществления R^3 является H. В другом аспекте этого осуществления R^3 представляет собой H, и R^1 является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом или (C_2-C_8) алкинилом. В другом аспекте этого осуществления R^3 пред-

C_8)алкенил, (C_2-C_8) замещенный алкенил, (C_2-C_8) алкинил, (C_2-C_8) замещенный алкинил или арил(C_1-C_8)алкил;

R^2 представляет собой галоген;

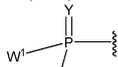
R^3 , R^4 и R^5 представляют собой, каждый независимо, H, галоген, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, (C_1-C_8) алкил, (C_4-C_8) карбоциклалкил, (C_1-C_8) замещенный алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) замещенный алкенил, (C_2-C_8) алкинил, (C_2-C_8) замещенный алкинил или арил(C_1-C_8)алкил;

или любые два из R^3 , R^4 или R^5 на соседних атомах углерода, взятые вместе, являются $-O(CO)O-$ или, взятые вместе с атомами углерода кольца, к которому они присоединены, образуют двойную связь;

каждый n представляет собой, независимо, 0, 1 или 2;

каждый R^a представляет собой, независимо, H, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, арил(C_1-C_8)алкил, (C_4-C_8) карбоциклалкил, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ или $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

R^7 представляет собой H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$,



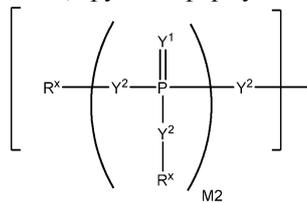
$-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, или

Y представляет собой O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$ или N-NR₂;

W^1 и W^2 , вместе взятые, являются $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; или

один из W^1 или W^2 , вместе с либо R^3 , либо R^4 , представляет собой $-Y^3-$, а другие W^1 или W^2 представляют собой формулу Ia; или

W^1 и W^2 являются, каждый независимо, группой формулы IVa



IVa

где

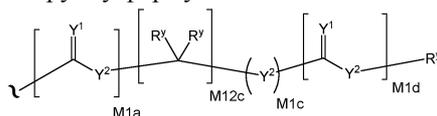
каждый Y^1 представляет собой, независимо, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$ или N-NR₂;

каждый Y^2 представляет собой, независимо, связь, O, CR₂, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, N-NR₂, S, S-S, S(O) или S(O)₂;

каждый Y^3 представляет собой, независимо, O, S или NR;

M2 представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R^x представляет собой группу формулы IVb



IVb

где

каждый M1a, M1c и M1d представляет собой, независимо, 0 или 1;

M12c представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12;

каждый R^y представляет собой, независимо, H, F, Cl, Br, I, OH, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)R^{13}$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^-N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, C_6-C_{20} -арил, C_3-C_{20} -карбоциклл, C_2-C_{20} -гетероциклл, арилалкил, гетероарилалкил;

где каждый (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, C_6-C_{20} -арил, C_3-C_{20} -карбоциклл, C_2-C_{20} -гетероциклл, арилалкил или гетероарилалкил, необязательно, замещен 1-3 R^{20} -группами;

или, взятые вместе, два R^y на тех же атомах углерода образуют карбоциклические кольца из от 3 до 7 атомов углерода;

каждый R представляет собой, независимо, H, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, C_6-C_{20} -арил, C_3-C_{20} -карбоциклл, C_2-C_{20} -гетероциклл или арилалкил;

каждый R^8 представляет собой галоген, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , OR^{11} или $S(O)_nR^{11}$;

каждый R^9 представляет собой, независимо, H, галоген, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} или $S(O)_nR^{11}$;

каждый R^{11} или R^{12} представляет собой, независимо, H, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, (C_4-C_8) карбоциклалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный ге-

тероарил, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкил, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкил или арил (C_1-C_8) алкил; или R^{11} и R^{12} , вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 3-7-членный гетероцикл, где любой атом углерода указанного гетероциклического кольца может быть необязательно заменен -O-, -S- или $-NR^b$ -;

каждый R^{13} представляет собой, независимо, карбоцикл или гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 R^{20} -группами;

каждый R^{20} представляет собой, независимо, галоген, CN, N_3 , $N(R)_2$, OR, -SR, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$ или $C(=Y^1)N(R)_2$;

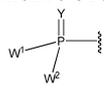
где каждый (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил или арил (C_1-C_8) алкил каждого R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} или R^{12} представляет собой, независимо, необязательно замещенный одним или более галогенов, гидрокси, CN, N_3 , $N(R^b)_2$ или OR^b ; и где один или более нетерминальных атомов углерода каждого указанного (C_1-C_8) алкила может быть, необязательно, заменен -O-, -S- или $-NR^b$;

каждый R^b представляет собой, независимо, H, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, арил (C_1-C_8) алкил, (C_4-C_8) карбоциклалкил, $-C(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{21}$, $-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-C(=O)SR^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-S(O)(OR^{21})$, $-S(O)_2(OR^{21})$ или $-SO_2NR^{21}R^{22}$;

каждый R^{21} или R^{22} представляет собой, независимо, H, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, (C_4-C_8) карбоциклалкил, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкил, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкил или арил (C_1-C_8) алкил; с необязательным условием, что соединения 1, 1d, 1e, 2, TP-1, A-1, 8 и 21 исключены.

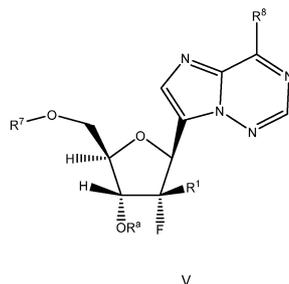
В другом аспекте этого осуществления Y и Y^1 представляют собой O. В другом аспекте этого осуществления R^8 представляет собой галоген, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} или $S(O)_nR^{11}$. В другом аспекте этого осуществления R^9 представляет собой H, галоген, $S(O)_nR^{11}$ или $NR^{11}R^{12}$. В другом аспекте этого осуществления R^4 является OR^a . В другом аспекте этого осуществления R^1 представляет собой CH_3 . В другом аспекте этого осуществления R^2 представляет собой F. В другом аспекте этого осуществ-

ствления R^7 является



где Y является -O-; W^1 представляет собой формулу Ia, и W^2 , вместе с R^4 , представляет собой -O-.

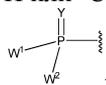
В другом варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы V или их фармацевтически приемлемым солям



где

R^1 представляет собой C_{1-8} алкил;

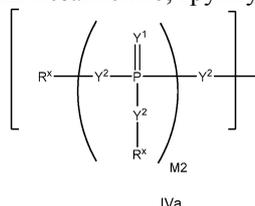
R^a представляет собой H или $-C(=O)R^{11}$;



R^7 представляет собой

Y представляет собой O;

W^1 и W^2 представляют собой, каждый независимо, группу формулы IVa



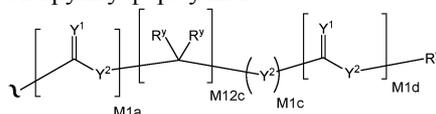
где

каждый Y^1 представляет собой O;

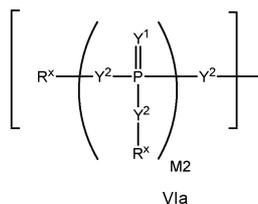
каждый Y^2 представляет собой O или NR;

M_2 представляет собой 0, 1 или 2;

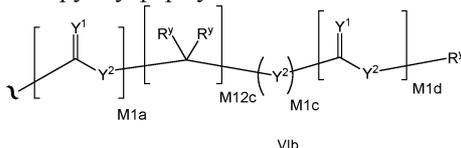
каждый R^x представляет собой группу формулы IVb



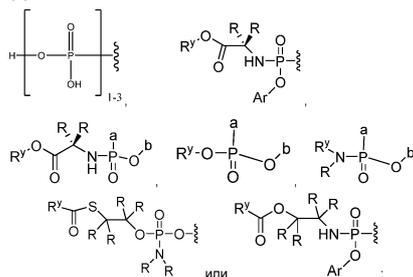
IVb



где
 каждый Y^1 представляет собой, независимо, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$ или N-NR₂;
 каждый Y^2 представляет собой, независимо, связь, O, CR₂, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, N-NR₂, S, S-S, S(O) или S(O)₂;
 каждый Y^3 представляет собой, независимо, O, S или NR;
 M2 представляет собой 0, 1 или 2;
 каждый R^x представляет собой группу формулы VIb



где
 каждый M1a, M1c и M1d представляет собой, независимо, 0 или 1;
 M12c представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12;
 каждый R^y , независимо, представляет собой H, F, Cl, Br, I, OH, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)R^{13}$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^-N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил, C₆-C₂₀-арил, C₃-C₂₀-карбоцикл, C₂-C₂₀-гетероцикл, арилалкил, гетероарилалкил;
 где каждый (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил, C₆-C₂₀-арил, C₃-C₂₀-карбоцикл, C₂-C₂₀-гетероцикл, арилалкил или гетероарилалкил, необязательно, замещен 1-3 R²⁰-группами;
 каждый R представляет собой, независимо, H, (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил, C₆-C₂₀-арил, C₃-C₂₀-карбоцикл, C₂-C₂₀-гетероцикл или арилалкил;
 каждый R¹¹ или R¹² представляет собой, независимо, H, (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил, (C₄-C₈)карбоциклалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкил, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкил или арил(C₁-C₈)алкил;
 каждый R¹³ представляет собой, независимо, карбоцикл или гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 R²⁰-группами;
 каждый R²⁰ представляет собой, независимо, галоген, CN, N₃, N(R)₂, OR, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$ или $C(=Y^1)N(R)_2$;
 где каждый (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил или арил(C₁-C₈)алкил каждого R⁴, R¹¹ или R¹² представляет собой, независимо, необязательно замещенный один или более гало, гидрокс, CN, N₃, N(R^b)₂ или OR^b; и где один или более неконцевых атомов углерода каждого указанного (C₁-C₈)алкила могут быть, необязательно, заменены -O-, -S- или -NR^b;
 каждый R^b представляет собой, независимо, H, (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил, арил(C₁-C₈)алкил, (C₄-C₈)карбоциклалкил, $-C(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{21}$, $-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-C(=O)SR^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-S(O)(OR^{21})$, $-S(O)_2(OR^{21})$ или $-SO_2NR^{21}R^{22}$;
 каждый R²¹ или R²² представляет собой, независимо, H, (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)алкинил, (C₄-C₈)карбоциклалкил, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкил, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкил или арил(C₁-C₈)алкил; и с необязательным условием, что соединения 1, 1c, 1d, 1e, 2, TP-1, A-1, 8 и 21 исключены.
 В другом аспекте этого осуществления R^a представляет собой H, (C₁-C₈)алкил или $-C(=O)(C_1-C_6)$ алкил; R⁷ или R⁷ вместе с R⁴ представляет собой



где
 а является точкой присоединения к R⁷;
 b - это точка присоединения к R⁴;

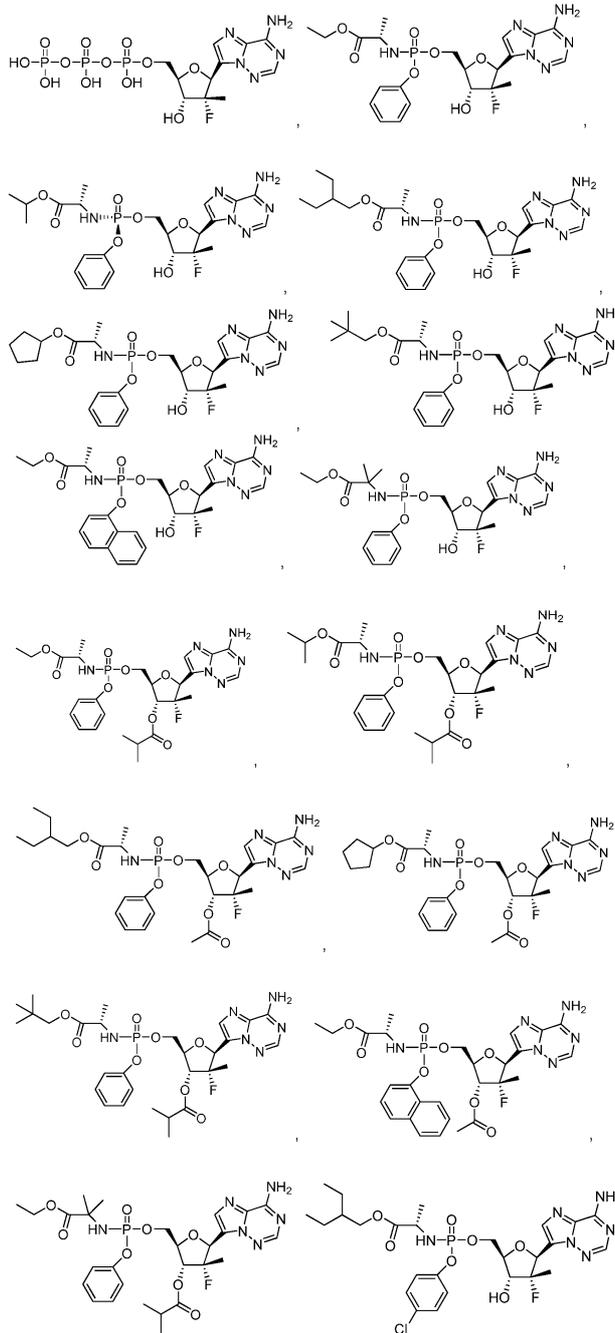
Ag представляет собой фенил или нафтил, причем фенил и нафтил, необязательно, замещены 1-3 R²⁰-группами;

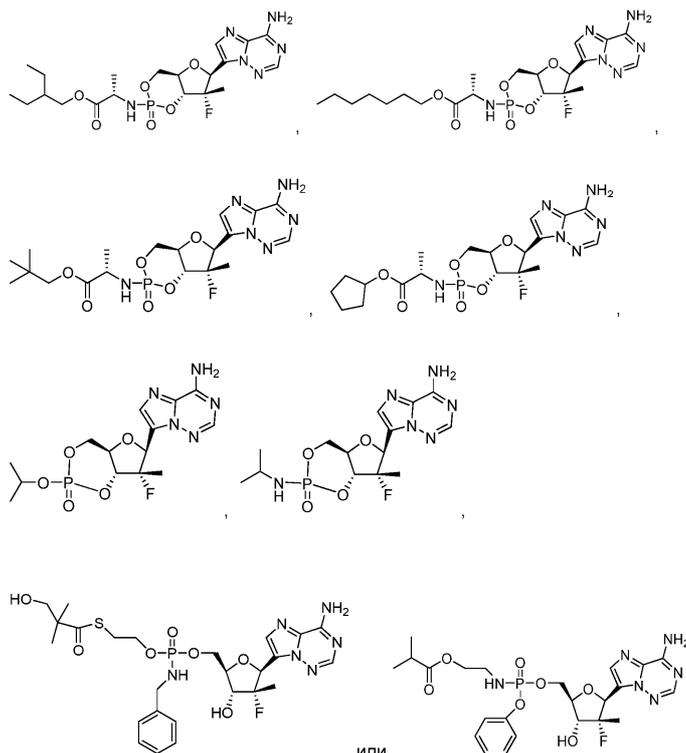
каждый R^y представляет собой, независимо, (C₁-C₈)алкил или C₅-C₆-карбоциклл, где алкил и карбоциклл, необязательно, замещены 1-3 R²⁰-группами;

каждый R, независимо, представляет собой H, (C₁-C₆)алкил или арилалкил; и

каждый R²⁰, независимо, представляет собой галоген, CN, N(R)₂, OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -C(=O)R, -C(=O)OR или C(=O)N(R)₂.

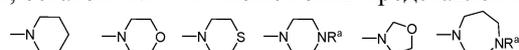
В другом варианте осуществления соединения формул IV-VI представлены соединениями, имеющими структуру





или их фармацевтически приемлемыми солями.

В одном варианте осуществления формул I-III и формул IV-VI R^{11} или R^{12} , независимо, представляет собой H, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, (C_4-C_8) карбоцикلیلалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкил, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкил или арил (C_1-C_8) алкил. В другом варианте осуществления R^{11} и R^{12} , взятые вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют от 3- до 7-членный гетероцикл, где любой атом углерода указанного гетероциклического кольца может быть, необязательно, заменен $-O-$, $-S-$ или $-NR^a$. Таким образом, в качестве примера, но не ограничения, остаток $-NR^{11}R^{12}$ может быть представлен гетероциклами

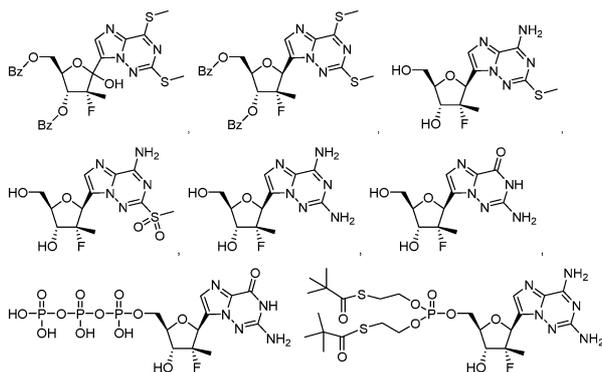


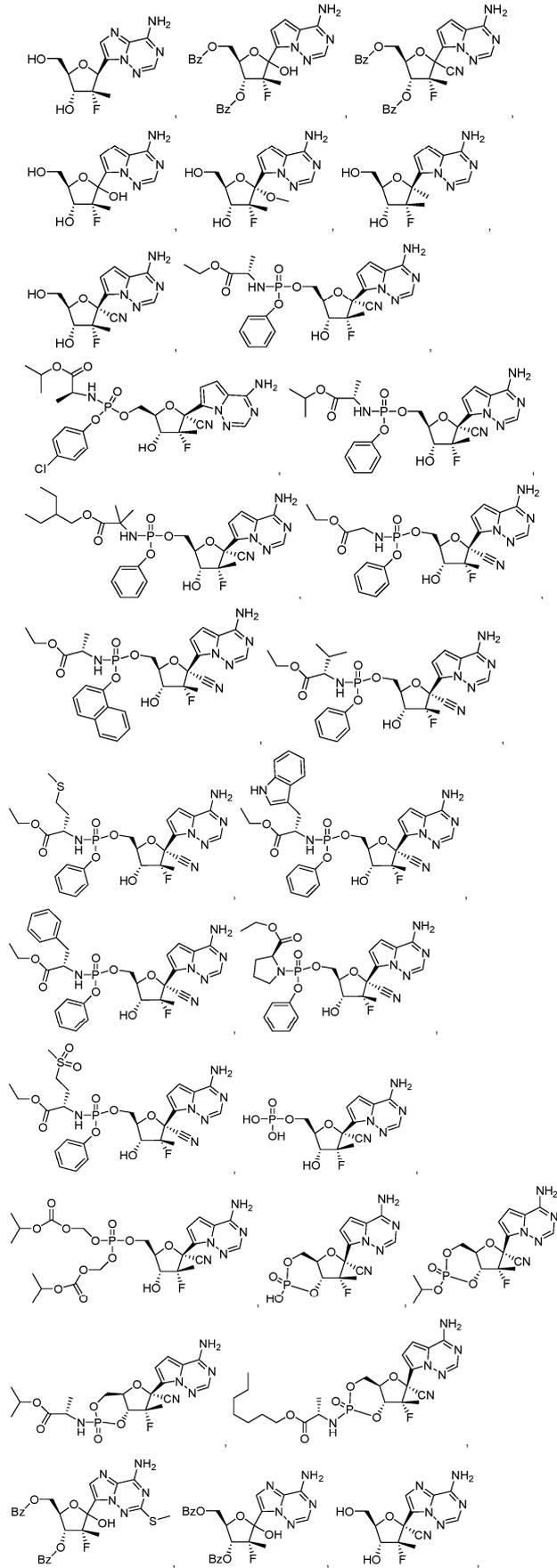
и тому подобным.

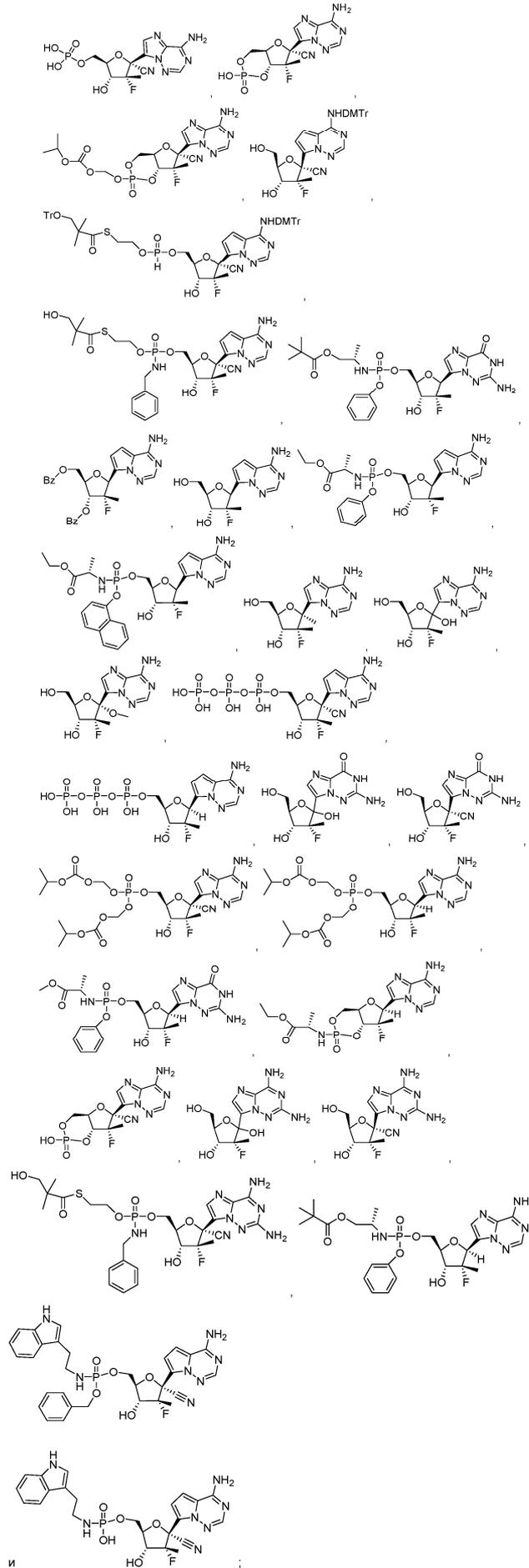
В другом варианте осуществления формул I-III и формул IV-VI каждый R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} или R^{12} представляет собой, независимо, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил или арил (C_1-C_8) алкил, где указанный (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил или арил (C_1-C_8) алкил, независимо, необязательно замещен одним или более гало, гидроксигруппой, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ или OR^a . Таким образом, в качестве примера, но не ограничения, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} или R^{12} может представлять фрагменты, такие как $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ и тому подобное.

В другом варианте осуществления формул I-III и формул IV-VI R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} или R^{12} представляет собой (C_1-C_8) алкил, где один или более нетерминальных атомов углерода каждого указанного (C_1-C_8) алкила, необязательно, может быть заменен $-O-$, $-S-$ или $-NR^a$. Таким образом, в качестве примера, но не ограничения, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} или R^{12} может представлять фрагменты, такие как $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$ и тому подобное.

В другом варианте осуществления формул I-III представляют собой соединение, выбранное из группы, состоящей из

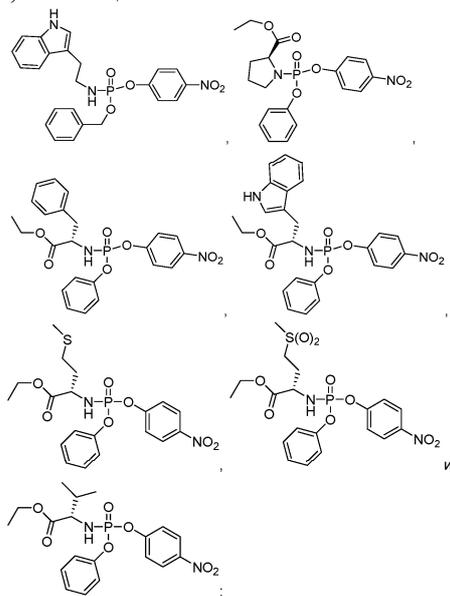






или его фармацевтически приемлемой соли, или эфира.

В другом варианте осуществления предоставлено соединение, полезное для синтеза соединений формулы I, выбранных из группы, состоящей из



или их солей, или эфиров.

Определения.

Если не указано иное, следующие термины и фразы, используемые здесь, предназначены для понимания в следующих значениях:

Когда торговые марки использованы здесь, заявители намерены независимо включать торговое название продукта и активный фармацевтический ингредиент(ы) продукта торговой марки.

Как здесь используется, "соединения по изобретению" или "соединение формулы I" означает соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. Аналогичным образом, в отношении выделяемых интермедиатов фраза "соединение формулы (число)" означает соединение этой формулы и его фармацевтически приемлемые соли.

"Алкил" представляет собой углеводород, содержащий нормальные, вторичные, третичные или циклические атомы углерода. Например, алкильные группы могут иметь от 1 до 20 атомов углерода (например, C₁-C₂₀-алкил), от 1 до 8 атомов углерода (например, C₁-C₈-алкил) или от 1 до 6 атомов углерода (например, C₁-C₆-алкил). Примеры подходящих алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me, -CH₃), этил (Et, -CH₂CH₃), 1-пропил (n-Pr, n-пропил, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропил (i-Pr, i-пропил, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (n-Bu, n-бутил, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропил (i-Bu, i-бутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (s-Bu, s-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (t-Bu, t-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил (n-пентил, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гексил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-метил-2-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-метил-3-пентил (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-метил-3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) и октил (-C(CH₂)₇CH₃).

"Алкокси" означает группу, имеющую формулу -O-алкил, в которой алкил, как определено выше, присоединен к материнской молекуле через атом кислорода. Алкильная часть алкоксигруппы может иметь от 1 до 20 атомов углерода (например, C₁-C₂₀-алкокси), от 1 до 12 атомов углерода (например, C₁-C₁₂-алкокси) или от 1 до 6 атомов углерода (например, C₁-C₆-алкокси). Примеры подходящих алкоксигрупп включают, но не ограничиваются этим, метокси (-O-CH₃ или -OMe), этокси (-OCH₂CH₃ или OEt), трет-бутокси (-O-C(CH₃)₃ или -OtBu) и тому подобное.

"Галоалкил" представляет собой алкильную группу, как определено выше, в которой один или более атомов водорода алкильной группы замещены атомами галогена. Алкильная часть галоген алкильной группы может иметь от 1 до 20 атомов углерода (например, C₁-C₂₀-галогеналкил), от 1 до 12 атомов углерода (например, C₁-C₁₂-галогеналкил) или от 1 до 6 атомов углерода (например, C₁-C₆-алкил). Примеры подходящих галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются этим, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ и тому подобное.

"Алкенил" представляет собой углеводород, содержащий нормальные, вторичные, третичные или циклические атомы углерода по меньшей мере с одним сайтом ненасыщенности, т.е. углерод-углерод,

sp^2 двойную связь. Например, алкенильная группа может иметь от 2 до 20 атомов углерода (например, C_2-C_{20} -алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (например, C_2-C_8 -алкенил) или 2 до 6 атомов углерода (например, C_2-C_6 -алкенил). Примеры подходящих алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этилен или винил ($-CH=CH_2$), аллил ($-CH_2CH=CH_2$), циклопентенил ($-C_5H_7$) и 5-гексенил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

"Алкинил" представляет собой углеводород, содержащий нормальные, вторичные, третичные или циклические атомы углерода по меньшей мере с одним сайтом ненасыщенности, т.е. углерод-углерод, sp тройную связь. Например, алкинил может иметь от 2 до 20 атомов углерода (например, C_2-C_{20} -алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (например, C_2-C_8 -алкинил) или от 2 до 6 атомов углерода (например, C_2-C_6 -алкинил). Примеры подходящих алкинильных групп включают, но не ограничиваются этим, ацетиленовую ($-C\equiv CH$), пропаргиловую ($-CH_2C\equiv CH$) и подобные.

"Алкилен" относится к насыщенному, разветвленному или прямому цепочечному или циклическому углеводородному радикалу, имеющему два одновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух атомов углерода исходного алкана. Например, алкиленовая группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Типичные алкиленовые радикалы включают, но не ограничиваются этим, метилен ($-CH_2-$), 1,1-этил ($-CH(CH_3)-$), 1,2-этил ($-CH_2CH_2-$), 1,1-пропил ($-CH(CH_2CH_3)-$), 1,2-пропил ($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-пропил ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-бутил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) и тому подобное.

"Алкенилен" относится к ненасыщенному, разветвленному или прямому цепочечному или циклическому углеводородному радикалу, имеющему два одновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух атомов углерода исходного алкена. Например, алкенилен-группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Типичные алкенилен-радикалы включают, но не ограничиваются этим, 1,2-этилен ($-CH=CH-$).

"Алкинилен" относится к ненасыщенному, разветвленному или прямому цепочечному или циклическому углеводородному радикалу, имеющему два одновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух атомов углерода исходного алкина. Например, алкинилен-группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Типичные алкинилен-радикалы включают, но не ограничиваются этим, ацетилен ($-C\equiv C-$), пропаргил ($-CH_2C\equiv C-$) и 4-пентинил ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv C-$).

"Амино" относится в целом к радикалу азота, который может рассматриваться как производное амиака, имеющему формулу $-N(X)_2$, где каждый "X" представляет собой, независимо, H, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный карбоциклил, замещенный или незамещенный гетероциклил и т.д. Гибридизация азота составляет около sp^3 . Неограничивающие типы амино включают $-NH_2$, $-N(\text{алкил})_2$, $-NH(\text{алкил})$, $-N(\text{карбоциклил})_2$, $-NH(\text{карбоциклил})$, $-N(\text{гетероциклил})_2$, $-NH(\text{гетероциклил})$, $-N(\text{арил})_2$, $-NH(\text{арил})$, $-N(\text{алкил})(\text{арил})$, $-N(\text{алкил})(\text{гетероциклил})$, $-N(\text{карбоциклил})(\text{гетероциклил})$, $-N(\text{арил})(\text{гетероарил})$, $-N(\text{алкил})(\text{гетероарил})$ и т.д. Термин "алкиламино" относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой. Неограничивающие примеры аминогрупп включают $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NH(\text{фенил})$, $-N(\text{фенил})_2$, $-NH(\text{бензил})$, $-N(\text{бензил})_2$ и т.д. Замещенный алкиламино в целом относится к алкиламиногруппам, как указано выше, в которых по меньшей мере один замещенный алкил, как определено здесь, прикреплен к аминиатому азота. Неограничивающие примеры замещенных алкиламино включают в себя $-NH(\text{алкилен-}C(O)-OH)$, $-NH(\text{алкилен-}C(O)-O-\text{алкил})$, $-N(\text{алкилен-}C(O)-OH)_2$, $-N(\text{алкилен-}C(O)-O-\text{алкил})_2$ и т.д.

"Арил" означает ароматический углеводородный радикал, полученный путем удаления одного атома водорода от одного атома углерода кольцевой системы ароматических родителей. Например, арильная группа может иметь от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода или от 6 до 10 атомов углерода. Типичные арильные группы включают, но не ограничиваются этим, радикалы, полученные из бензола (например, фенил), замещенного бензола, нафталина, антрацена, дифенила и тому подобного.

"Арилалкил" относится к радикалу ациклического алкила, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, как правило, терминальным или sp^3 атомом углерода, заменяется на арил-радикал. Типичные арилалкил-группы включают, но не ограничиваются этим, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтотфенилэтан-1-ил и тому подобное. Арилалкил-группа может включать в себя от 7 до 20 атомов углерода, например, алкильная часть составляет от 1 до 6 атомов углерода, и арильная часть составляет от 6 до 14 атомов углерода.

"Арилалкенил" относится к ациклическому алкенил-радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, как правило, терминальным или sp^3 атомом углерода, а также и атом углерода sp^2 , заменяется арильным радикалом. Арильная часть арилалкенила может включать в себя, например, любую из арильных групп, описанных здесь, и алкенильная часть арилалкенила может включать в себя, например, любую из алкенильных групп, описанных здесь. Арилалкенильная группа может содержать от 8 до 20 атомов углерода, например, алкенильную часть, составляющую от 2 до 6 атомов углерода, и арильную часть, которая составляет от 6 до 14 атомов углерода.

"Арилалкинил" относится к ациклическому алкинил-радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, как правило, терминальным или sp^3 атомом углерода, а также атом углерода sp , заменяется арильным радикалом. Арильная часть арилалкинила может включать в себя, например, любую из арильных групп, описанных здесь, и алкинильная часть арилалкинила может включать в себя, например, любую из алкинильных групп, описанных здесь. Арилалкинильная группа может содержать от 8 до 20 атомов углерода, например, алкинильную часть, составляющую от 2 до 6 атомов углерода, и арильную часть, составляющую от 6 до 14 атомов углерода.

Термин "замещенный" в отношении алкила, алкилена, арила, арилалкила, алкокси, гетероциклила, гетероарила, карбоциклила и т.д., например "замещенный алкил", "замещенный алкилен", "замещенный арил", "замещенный арилалкил", "замещенный гетероциклил" и "замещенный карбоциклил", если не указано иное, означает алкил, алкилен, арил, арилалкил, гетероциклил, карбоциклил соответственно, в которых один или более атомов водорода, независимо друг от друга, заменены неводородным заместителем. Типичные заместители включают, но не ограничиваются этим, $-X$, $-R^b$, $-O$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S$, $-NR^b$, $-N^+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-O(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$, где каждый X , независимо, представляет собой галоген: F, Cl, Br или I; и каждый R^b , независимо, представляет собой H, алкил, арил, арилалкил, гетероцикл или защитную группу, или часть пролекарства. Алкилен-, алкинилен- и алкинилен-группы также могут быть легко замещены. Если не указано иное, когда термин "замещенный" используется в сочетании с такими группами, как арилалкильная, которые имеют два или более фрагментов, способных к замещению, заместители могут быть присоединены к арильной части, алкильной части или обеим.

Термин "пролекарство", используемый здесь, относится к любому соединению, которое при введении в биологическую систему генерирует лекарственное вещество, т.е. активный ингредиент, в результате спонтанной химической реакции(й), ферментативно катализируемой химической реакции(й), фотолиза и/или метаболической химической реакции(й). Пролекарство, таким образом, представляет собой ковалентно модифицированный аналог или скрытую форму терапевтически активного соединения.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что заместители и другие фрагменты соединений формул I-III и формул IV-VI должны быть выбраны для того, чтобы обеспечить соединение, которое является достаточно стабильным, чтобы обеспечить фармацевтически полезные соединения, которые могут быть объединены в приемлемо стабильную фармацевтическую композицию. Определения и заместители различного рода и подрода настоящих соединений описаны и проиллюстрированы здесь. Должно быть понятно специалисту в данной области техники, что любые комбинации определений и заместителей, описанных выше, не должны приводить к неработоспособности видов или соединения. "Неработоспособность видов или соединения" означает соединение структур, которые нарушают соответствующие научные принципы (такие как, например, атом углерода, присоединенный к более чем четырем ковалентным связям), или соединения, слишком нестабильные, чтобы позволить выделение и объединение в фармацевтически приемлемые дозирочные формы.

"Гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода заменены гетероатомом, таким как O, N или S. Например, если атом углерода алкильной группы, которая присоединена к родительской молекуле, заменен гетероатомом (например, O, N или S), полученная гетероалкильная группа представляет собой соответственно алкоксигруппу (например, OCH_3 и т.д.), амин (например, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ и т.д.) или тиоалкильную группу (например, $-SCH_3$). Если нетерминальный атом углерода алкильной группы, которая не привязана к исходной молекуле, заменяется гетероатомом (например, O, N или S), полученная гетероалкильная группа представляет собой соответственно алкилэфир (например, $-CH_2CH_2-O-CH_3$ и т.д.), алкиламин (например, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ и т.д.) или тиоалкилэфир (например, $-CH_2-S-CH_3$). Если терминальный атом углерода алкильной группы замещен гетероатомом (например, O, N или S), полученная гетероалкильная группа представляет собой соответственно гидроксиалкильную группу (например, $-CH_2CH_2-OH$), аминоалкильную группу (например, $-CH_2NH_2$) или алкильную тиоловую группу (например, $-CH_2CH_2-SH$). Гетероалкильная группа может иметь, например, от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. C_1 - C_6 -гетероалкильная группа означает гетероалкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода.

"Гетероцикл" или "гетероциклил", как используется здесь, включает в себя в качестве примера, но не ограничения, гетероциклы, описанные в Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), в частности, главы 1, 3, 4, 6, 7 и 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), в частности, тома 13, 14, 16, 19 и 28, и J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. В одном конкретном варианте осуществления изобретения "гетероцикл" включает в себя "карбоцикл", как определено здесь, в котором один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода были заменены на гетероатом (например, O, N или S). Термин "гетероцикл" или "гетероциклил" включает в себя насыщенные кольца, частично ненасыщенные кольца и ароматические кольца (т.е. гетероароматические кольца). Замещенные гетероциклы включают, напри-

мер, гетероциклические кольца, замещенные любым из заместителей, описанным здесь, включая карбонильные группы. Неограничивающим примером карбонильного замещенного гетероциклила является



Примеры гетероциклов включают в качестве примера, а не ограничения, пиридил, дигидропиридил, тетрагидропиридил (пиперидил), тиазолил, тетрагидротиофенил, окисленный по сере тетрагидротиофенил, пиримидинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тетразолил, бензофуранил, тианафталинил, индолил, индоленил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, 2-пирролидонил, пирролинил, тетрагидрофуранил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, октагидроизохинолинил, азацинил, триазилил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 2Н,6Н-1,5,2-дйтиазилил, тиенил, тиантренил, пиранил, изобензофуранил, хроменил, ксантенил, феноксатинил, 2Н-пирролил, изотиазолил, изоксазолил, пиразинил, пиридазинил, индолизинил, изоиндолил, 3Н-индолил, 1Н-индазолил, пуринил, 4Н-хинолизинил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, птеридинил, 4аН-карбазолил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, фуразанил, феноксазинил, изохроманил, хроманил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперазинил, индолинил, изоиндолинил, хинуклидинил, морфолинил, оксазолидинил, бензотриазолил, бензизоксазолил, охиндолил, бензоксазолинил, изатиноил и бис-тетрагидрофуранил



В качестве примера, а не ограничения, углеродсвязанные гетероциклы связаны в положении 2, 3, 4, 5 или 6 пиридина, положении 3, 4, 5 или 6 пиридазина, положении 2, 4, 5 или 6 пиримидина, положении 2, 3, 5 или 6 пиазина, положении 2, 3, 4 или 5 фурана, тетрагидрофурана, тиофурана, тиофена, пиррола или тетрагидропиррола, положении 2, 4 или 5 оксазола, имидазола или тиазола, положении 3, 4 или 5 изоксазола, пиразола или изотиазола, положении 2 или 3 азиридина, положении 2, 3 или 4 азетидина, положении 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 хинолина или положении 1, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 изохинолина. Еще более типично углеродсвязанные гетероциклы включают 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 5-пиридил, 6-пиридил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 5-пиридазинил, 6-пиридазинил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил, 2-пиразинил, 3-пиразинил, 5-пиразинил, 6-пиразинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил или 5-тиазолил.

В качестве примера, а не ограничения, азотсвязанные гетероциклы связаны в положении 1 азиридина, азетидина, пиррола, пирролидина, 2-пирролина, 3-пирролина, имидазола, имидазолидина, 2-имидазолина, 3-имидазолина, пиразола, пиразолина, 2-пиразолина, 3-пиразолина, пиперидин, пиперазина, индола, индолина, 1Н-индазола, положении 2 изоиндола или изоиндолина, положении 4 морфолина и положении 9 карбазола или β-карболина. Еще более типично азотсвязанные гетероциклы включают 1-азиринил, 1-азетидил, 1-пирролил, 1-имидазолил, 1-пиразолил и 1-пиперидинил.

"Гетероциклилалкил" относится к ациклическому алкилу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, как правило, терминальным или sp^3 атомом углерода, заменяется гетероциклическим радикалом (т.е. гетероциклилалкильным фрагментом). Типичные гетероциклилалкильные группы включают, но не ограничиваются этим, гетероциклил- CH_2 -, 2-(гетероциклил)этан-1-ил и т.п., в которых "гетероциклильная" часть включает в себя любую из гетероциклильных групп, описанных выше, в том числе описанных в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Специалистам в данной области будет также понятно, что гетероциклильная группа может быть присоединена к алкильной части гетероциклильного алкила с помощью связей углерод-углерод или связи углерод-гетероатом, при условии, что в результате группа является химически стабильной. Гетероциклил алкильной группы содержит от 3 до 20 атомов углерода, например, алкильная часть арилалкильной группы - от 1 до 6 атомов углерода, и гетероциклильная часть составляет от 2 до 14 атомов углерода. Примеры гетероциклилалкилов включают в качестве примера, а не ограничения, 5-членные серу, кислород и/или азотсодержащие гетероциклы, такие как тиазолилметил, 2-тиазолилэтан-1-ил, имидазолилметил, оксазолилметил, тиадиазолилметил и т.д., 6-членные серу, кислород и/или азотсодержащие гетероциклы, такие как пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, пиридинилметил, пиридинилметил, пиримидилметил, пиразинилметил и т.д.

"Гетероциклилалкенил" относится к ациклическому алкенильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, как правило, терминальным или sp^3 атомом углерода, а также атом углерода sp^2 заменяется гетероциклильным радикалом (т.е. гетероциклилалкенилен-фрагментом). Гетероциклильная часть гетероциклилалкенильной группы включает в себя любую из гетероциклильных групп, описанных здесь, в том числе описанную в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, и алкенильная часть гетероциклилалкенильной группы включает в себя любую из алкенильных групп, описанных здесь. Специалистам в данной области будет также понятно, что гетероциклильная группа

может быть присоединена к алкенильной части гетероциклилалкенила с помощью связей углерод-углерод или связи углерод-гетероатом при условии, что в результате группа является химически стабильной. Гетероциклилалкенильная группа содержит от 4 до 20 атомов углерода, например алкенильная часть гетероциклилалкенильной группы составляет от 2 до 6 атомов углерода, и гетероциклильная часть составляет от 2 до 14 атомов углерода.

"Гетероциклилалкинил" относится к ациклическому алкинильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, как правило, терминальным или sp^3 атомом углерода, а также атом углерода sp заменяется гетероциклильным радикалом (т.е. гетероциклилалкинилен-фрагментом). Гетероциклильная часть гетероциклилалкинильной группы включает в себя любую из гетероциклильных групп, описанных здесь, в том числе описанных в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, и алкинильная часть гетероциклилалкинильной группы включает в себя любую из алкинильных групп, описанных здесь. Специалистам в данной области будет также понятно, что гетероциклильная группа может быть присоединена к алкинильной части гетероциклилалкинила с помощью связей углерод-углерод или связи углерод-гетероатом, при условии, что в результате группа является химически стабильной. Гетероциклилалкинильная группа содержит от 4 до 20 атомов углерода, например алкинильная часть гетероциклилалкинильной группы составляет от 2 до 6 атомов углерода, и гетероциклильная часть составляет от 2 до 14 атомов углерода.

"Гетероарил" относится к ароматическому гетероциклилу, имеющему по меньшей мере один гетероатом в кольце. Неограничивающие примеры подходящих гетероатомов, которые могут быть включены в ароматическое кольцо, включают кислород, серу и азот. Неограничивающие примеры гетероарильного кольца включают в себя все ароматические кольца, перечисленные в определении "гетероциклил", в том числе пиридинил, пирролил, оксазолил, индолил, изоиндолил, пуринил, фуранил, тиенил, бензофуранил, бензотиофенил, карбазолил, имидазолил, тиазолил, изоксазолил, пиразолил, изотиазолил, хинолил, изохинолил, пиридазил, пиримидил, пиразил и т.д.

"Карбоцикл" или "карбоциклил" относится к насыщенному (например, циклоалкил), частично ненасыщенному (например, циклоалкенил, циклоалкадиенил и т.д.) или ароматическому кольцу, имеющему от 3 до 7 атомов углерода как моноцикл, от 7 до 12 атомов углерода как бицикл и вплоть до 20 атомов углерода как полицикл. Моноциклические карбоциклы имеют от 3 до 7 атомов в кольце, еще более типично 5 или 6 атомов в кольце. Бициклические карбоциклы имеют от 7 до 12 атомов в кольце, например, устроены как бицикло [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] системы, или же 9 или 10 атомов в кольце расположены как бицикло [5,6] или [6,6] системы, или спироконденсированные кольца. Неограничивающие примеры моноциклических карбоциклов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил и фенил. Неограничивающие примеры карбоциклов бицикло включают в себя нафтил, тетрагидронафталин и декалин.

"Карбоциклилалкил" относится к ациклическому алкилу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, заменен карбоциклилом, как описано здесь. Типичные, но не ограничивающие примеры карбоциклилалкильной группы включают циклопропилметил, циклопропилэтил, циклобутилметил, циклопентилметил и циклогексилметил.

"Арилгетероалкил" относится к гетероалкилу, как определено здесь, в котором атом водорода (который может быть прикреплен либо к атому углерода, либо гетероатому) был заменен арильной группой, как определено здесь. Арильные группы могут быть связаны с атомом углерода гетероалкильной группы или гетероатомом гетероалкильной группы при условии, что в результате арилгетероалкильная группа обеспечивает химически стабильный фрагмент. Например, арилгетероалкильная группа может иметь общие формулы алкилен-О-арил, -алкилен-О-алкилен-арил, алкилен-NH-арил, -алкилен-NH-алкилен-арил, -алкилен-S-арил, -алкилен-S-алкилен-арил и т.д. Кроме того, любая из алкиленовых частей в общей формуле выше может быть дополнительно замещена любым из заместителей, определенных или приведенных здесь.

"Гетероарилалкил" относится к алкильной группе, как определено здесь, в которой атом водорода заменен на гетероарильную группу, как определено здесь. Неограничивающие примеры гетероарилалкила включают $-CH_2$ -пиридинил, $-CH_2$ -пирролил, $-CH_2$ -оксазолил, $-CH_2$ -индолил, $-CH_2$ -изоиндолил, $-CH_2$ -пуринил, $-CH_2$ -фуранил, $-CH_2$ -тиенил, $-CH_2$ -бензофуранил, $-CH_2$ -бензотиофенил, $-CH_2$ -карбазолил, $-CH_2$ -имидазолил, $-CH_2$ -тиазолил, $-CH_2$ -изоксазолил, $-CH_2$ -пиразолил, $-CH_2$ -изотиазолил, $-CH_2$ -хинолил, $-CH_2$ -изохинолил, $-CH_2$ -пиридазил, $-CH_2$ -пиримидил, $-CH(CH_3)$ пиридинил, $-CH(CH_3)$ пирролил, $-CH(CH_3)$ оксазолил, $-CH(CH_3)$ индолил, $-CH(CH_3)$ изоиндолил, $-CH(CH_3)$ пуринил, $-CH(CH_3)$ фуранил, $-CH(CH_3)$ тиенил, $-CH(CH_3)$ бензофуранил, $-CH(CH_3)$ бензотиофенил, $-CH(CH_3)$ карбазолил, $-CH(CH_3)$ имидазолил, $-CH(CH_3)$ тиазолил, $-CH(CH_3)$ изоксазолил, $-CH(CH_3)$ пиразолил, $-CH(CH_3)$ изотиазолил, $-CH(CH_3)$ хинолил, $-CH(CH_3)$ изохинолил, $-CH(CH_3)$ пиридазил, $-CH(CH_3)$ пиримидил, $-CH(CH_3)$ пиразил и т.д.

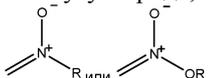
Термин "необязательно замещенный" со ссылкой на конкретный фрагмент соединения формул I-III и формул IV-VI (например, необязательно замещенная арил-группа) относится к фрагменту, в котором все заместители являются водородом или в которых один или более из водородов частично может быть

заменен заместителями, такими как перечисленные под определением "замещенный", или как указано иное.

Термин "необязательно заменен" со ссылкой на конкретный фрагмент соединения формул I-III и формул IV-VI (например, атомы углерода указанного (C₁-C₈)алкила необязательно могут быть заменены -O-, -S- или -NR^a-) означает, что одна или более метиленовых групп (C₁-C₈)алкила могут быть заменены на 0, 1, 2 или более из указанных групп (например, -O-, -S- или -NR^a-).

Термин "нетерминальный атом(ы) углерода" со ссылкой на алкильную, алкенильную, алкинильную, алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую часть относится к атомам углерода в части, которая помещается между первым атомом углерода части и последним атомом углерода в части. Поэтому, в качестве примера, а не ограничения, в алкильном фрагменте -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₃ или алкиленовой группе -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₂- C*-атомы будут считаться нетерминальными атомами углерода.

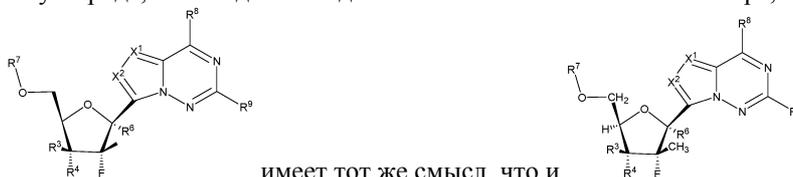
Некоторые Y и Y¹ альтернативы являются оксидами азота, такими как ⁺N(O)(R) или ⁺N(O)(OR). Эти оксиды азота, как показаны здесь прикрепленными к атому углерода, могут также быть представлены

посредством групп с разделенным зарядом, таких как , соответственно, и предназначены для эквивалентного представления вышеупомянутых групп для целей описания настоящего изобретения.

"Линкер" или "связь" означает фрагмент химического вещества, содержащий ковалентную связь или цепочку атомов. Линкеры включают звенья алкилокси (например, полиэтиленокси, ПЭГ, полиметиленокси) и алкиламино (например, полиэтиленамино, Jeffamine™); а также двухосновных кислот эфиры и амиды, в том числе сукцинат, сукцинамид, дигликолят, малонат и капроамид.

Такие термины как "кислородсвязанный", "азотсвязанный", "углеродсвязанный", "серасвязанный" или "фосфорносвязанный" означают, что если связь между двумя фрагментами может быть сформирована с помощью более чем одного типа атомов в группе, то связь образуется между фрагментами через указанный атом. Например, азотсвязанная аминокислота может быть связана через атом азота аминокислоты, а не через кислород или атом углерода аминокислоты.

Если не указано иное, атомы углерода соединений формул I-III и формул IV-VI предназначены, чтобы иметь валентность четыре. В некоторых химических изображениях структур, где атомы углерода не имеют достаточного количества переменных мест связывания для получения валентности четыре, остальными заместителями углерода, необходимыми для обеспечения валентности четыре, следует считать водород. Например,



имеет тот же смысл, что и

имеет тот же смысл, что и

"Защитная группа" относится к фрагменту соединения, который маскирует или изменяет свойства функциональных групп или свойства соединения в целом. Химическое основание защитной группы колеблется в широких пределах. Одна из функций защитной группы - использование в качестве промежуточного продукта в синтезе родительского лекарственного вещества. Химические защитные группы и стратегии защиты/снятия защиты хорошо известны в данной области техники. См.: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991). Защитные группы часто используются для маскировки реактивности определенных функциональных групп, для оказания помощи в эффективности желаемых химических реакций, например образования и разрушения химических связей в полученном и планируемом дизайне. Защита функциональных групп соединений изменяет другие физические свойства, кроме реакционной способности защищаемых функциональных групп, такие как полярность, липофильность (гидрофобность), и другие свойства, которые могут быть измерены общими аналитическими инструментами. Химически защищенные промежуточные продукты сами по себе могут быть биологически активными или неактивными.

Защищенные соединения могут также проявлять альтернативные, а в некоторых случаях - оптимизированные свойства *in vitro* и *in vivo*, такие как прохождение через клеточные мембраны и устойчивость к ферментативной деградации или поглощению. В этой роли защищенные соединения с предполагаемым терапевтическим эффектом могут рассматриваться как пролекарства. Еще одна функция защитной группы заключается в преобразовании родительского препарата в пролекарство, в результате чего родительский препарат выделяет по конверсии пролекарства *in vivo*. Из-за того, что активные пролекарства могут быть поглощены более эффективно, чем родительские лекарства, пролекарства могут иметь большую эффективность *in vivo*, чем родительский препарат. Защитные группы удаляют либо *in vitro* - в случае промежуточных химических веществ, либо *in vivo* - в случае пролекарств. В случае промежуточных химических веществ это не особенно важно, что полученные продукты после снятия защиты, например, спиртов, будут физиологически приемлемы, хотя в целом более желательно, чтобы продукты являлись фармакологически безвредными.

"Фрагмент пролекарства" означает лабильную функциональную группу, которая отделяется от активного ингибиторного соединения в процессе обмена веществ, системно, внутри клетки, путем гидролиза, ферментативного расщепления или каким-либо другим процессом (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" в Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosggaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Ферменты, которые способны ферментативно активировать механизм с фосфонатного соединения пролекарства по изобретению, включают, но не ограничиваются этим, амидазы, эстеразы, микробные ферменты, фосфолипазы, холинэстеразы и фосфазы. Фрагменты пролекарства могут способствовать повышению растворимости, поглощения и липофильности для оптимизации доставки лекарственных средств, биодоступности и эффективности.

Фрагмент пролекарства может включать в себя активный метаболит или сам препарат.

Примеры фрагментов пролекарства включают гидролитически чувствительные или лабильные алкоксиметильные эфиры $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ и ацилоксиметильные карбонаты $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, где R^{30} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -замещенный алкил, C_6 - C_{20} -арил или C_6 - C_{20} -замещенный арил. Ацилоксиалкильный эфир был использован в качестве стратегии пролекарства для карбоновых кислот и затем применялся к фосфатам и фосфонатам Farquhar и др. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; также патенты США под номерами 4816570, 4968788, 5663159 и 5792756. В некоторых соединениях по изобретению фрагмент пролекарства представляет собой часть фосфатной группы. Ацилоксиалкильный эфир может быть использован для доставки фосфорной кислот через клеточные мембраны и повышения оральной биодоступности. Закрытый вариант ацилоксиалкильного эфира, эфир алкоксикарбонилоксиалкил (карбонат), может также повысить биодоступность как фрагмент пролекарства в соединениях комбинаций изобретения. Примерным ацилоксиметилкарбонатным фрагментом пролекарства является пивалоилоксиметокси, $(\text{POM})-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Примерным ацилоксиметилкарбонатным фрагментом пролекарства является пивалоилоксиметилкарбонат $(\text{POC})-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

Фосфатная группа может быть фрагментом фосфатного пролекарства. Фрагмент пролекарства может быть чувствительным к гидролизу, такой как, но не ограничиваясь этим, те, которые содержат пивалоилоксиметилкарбонат (POC) или POM-группы. Кроме того, фрагмент пролекарства может быть чувствительным к ферментативно потенцированному расщеплению, такой как лактатный эфир или фосфо-намидат-эфирная группа.

Арил-эфиры фосфорных групп, в частности фенил-эфиры, как сообщается, имеют повышенную оральную биодоступность (DeLambert и др. (1994) J. Med. Chem. 37: 498). Фенил-эфиры, содержащие карбоксильный эфир орто к фосфату, также были описаны (Khamnei and Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115). Бензиловые эфиры, как сообщается, генерируют родительскую фосфоновую кислоту. В некоторых случаях заместители в орто- или пара-положении могут привести к ускорению гидролиза. Бензиловые аналоги с ацилированными фенолами или алкилированными фенолами могут генерировать фенольные соединения под действием ферментов, например эстераз, оксидаз и др., которые, в свою очередь, подвергается расщеплению по С-О бензильной связи с получением фосфорной кислоты и хинонов метод интермедиатов. Примеры этого класса пролекарств описаны Mitchell et al. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2/345; Brook et al. WO 91/19721. Еще другие бензиловые пролекарства были описаны как содержащие группу, включающую карбоксильный эфир, связанную с бензильным метилом (Glazier et al. WO 91/19721). Тио-пролекарства, как сообщается, полезны для внутриклеточной доставки фосфонатных лекарств. Эти проэфиры содержат группу этилтио, в которой тиоловая группа является либо этерифицированной с ацильной группой, либо объединенной с другой тиоловой группой с образованием дисульфида. Дезэтерификация или редуцирование дисульфида генерирует свободный тио промежуточный продукт, который впоследствии распадается на фосфорную кислоту и эписульфид (Puech et al. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958). Циклические эфиры фосфоната также были описаны как пролекарства фосфоросодержащих соединений (Egion и др., патент США № 6312662).

Следует отметить, что все энантиомеры, диастереомеры и рацемические смеси, таутомеры, полиморфы, псевдополиморфы соединений в рамках формул I, II, III, IV, V или VI и их фармацевтически приемлемые соли охватываются настоящим изобретением. Все смеси таких энантиомеров и диастереомеров находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Соединение формул I-III и формул IV-VI и его фармацевтически приемлемые соли могут существовать в виде различных полиморфов или псевдополиморфов. Как здесь используется, кристаллический полиморфизм означает способность кристаллического соединения существовать в различных кристаллических структурах. Кристаллический полиморфизм может возникнуть в результате различий в кристаллической упаковке (упаковочный полиморфизм) или различия в упаковке различных конформеров одной и той же молекулы (конформационный полиморфизм). Как здесь используется, кристаллический псевдополиморфизм означает способность гидрата или сольвата соединения существовать в различных кристаллических структурах. Псевдополиморфы настоящего изобретения могут существовать в силу различий в кристаллической упаковке (упаковочный полиморфизм) или из-за различий в упаковке различных конформеров одной и той же молекулы (конформационный полиморфизм). Настоящее изобретение включает в себя все полиморфные и псевдополиморфные соединения формул I-III и формул IV-VI и их фармацевтически приемлемые соли.

Соединение формул I-III и формул IV-VI и его фармацевтически приемлемые соли могут также существовать в виде аморфного твердого вещества. Как здесь используется, аморфное твердое вещество представляет собой твердое вещество, в котором нет дальнего порядка расположения атомов в твердом теле. Это определение применимо, когда размер кристалла составляет два нанометра или меньше. Добавки, в том числе растворители, могут быть использованы для создания аморфных форм данного изобретения. Настоящее изобретение включает в себя все аморфные формы соединения формул I-III и формул IV-VI и их фармацевтически приемлемые соли.

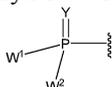
Выбранные заместители, содержащие соединения формул I-III и формул IV-VI присутствуют в рекурсивной степени. В этом контексте "рекурсивный заместитель" означает, что заместитель может иметь еще один экземпляр, подобный себе. В связи с рекурсивным характером таких заместителей, в принципе, большое число соединений может присутствовать в любом варианте. Например, R^x включает в себя заместитель R^y . R^y может быть R . R может быть W^3 . W^3 может быть W^4 , и W^4 может быть R или содержать заместители, содержащие R^y . Специалисту в данной области медицинской химии понятно, что общее число таких заместителей разумно ограничено желаемыми свойствами предназначенного соединения. Такие свойства включают в себя, в качестве примера, а не ограничения, физические свойства, такие как молекулярная масса, растворимость или $\log P$, свойства применения, такие как активность в отношении намеченной цели, и практические свойства, такие как простота синтеза.

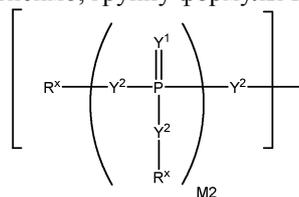
В качестве примера, а не ограничения, W^3 и R^y являются рекурсивными заместителями в некоторых вариантах осуществления. Как правило, каждая рекурсивная замена может происходить независимо друг от друга 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 раз в данном варианте осуществления. Более типично каждая рекурсивная замена может происходить независимо друг от друга 12 или меньшее количество раз в данном варианте осуществления. Еще более типично каждая рекурсивная замена может происходить независимо друг от друга 3 или меньше раз в данном варианте осуществления. Например, W^3 будет происходить от 0 до 8 раз, R^y будет происходить от 0 до 6 раз в данном варианте осуществления. Еще более типично W^3 будет происходить от 0 до 6 раз, и R^y будет происходить от 0 до 4 раз в данном варианте осуществления.

Рекурсивные заместители являются включенными в аспект изобретения. Специалисту в данной области медицинской химии понятна универсальность таких заместителей. В той мере, в какой рекурсивные заместители присутствуют в варианте осуществления изобретения, общее количество будет определяться, как указано выше.

Модификатор "около" используется в связи с количеством и включает указанные значения, и имеет смысл, диктуемый контекстом (например, включает в себя степень ошибки, связанной с измерением определенного количества).

Соединения формул I-III и формул IV-VI могут содержать фосфатные группы, как R^7 , которая мо-

жет быть фрагментом пролекарства  где каждый Y или Y^1 является, независимо, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$ или N-NR₂; W^1 и W^2 , взятые вместе, являются $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; или один из W^1 или W^2 , вместе с любым R^3 или R^4 , представляет собой $-Y^3-$, а другой W^1 или W^2 представляет собой формулу Ia, или W^1 и W^2 , каждый независимо, группу формулы Ia



где

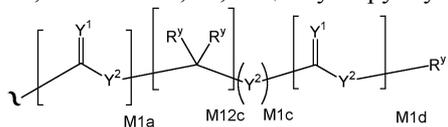
каждый Y^2 представляет собой, независимо, связь, O, CR₂, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, N-NR₂, S, S-S, S(O) или S(O)₂;

каждый Y^3 представляет собой, независимо, O, S или NR;

M2 представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R^y представляет собой, независимо, H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^-N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(O)R$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)N(R)_2$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$ или $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, защитную группу или W^3 ; или, взятые вместе, два R^y на тех же атомах углерода образуют карбоциклические кольца из от 3 до 7 атомов углерода;

каждый R^x представляет собой, независимо, R^y , защитную группу или формулу:



где

M1a, M1c и M1d представляют собой, независимо, 0 или 1;

M12c представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12;

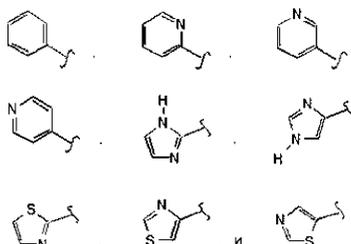
каждый R представляет собой H, галоген, (C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)замещенный алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)замещенный алкенил, (C₂-C₈)алкинил, (C₂-C₈)замещенный алкинил, C₆-C₂₀-арил, C₆-C₂₀-замещенный арил, C₂-C₂₀-гетероцикл, C₂-C₂₀-замещенный гетероцикл, арилалкил, замещенный арилалкил или защитную группу;

W³ представляет собой W⁴ или W⁵; W⁴ представляет собой R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y или -SO₂W⁵; и W⁵ представляет собой карбоцикл или гетероцикл, где W⁵ представляет собой, независимо, замещенный от 0 до 3 R^y-группами.

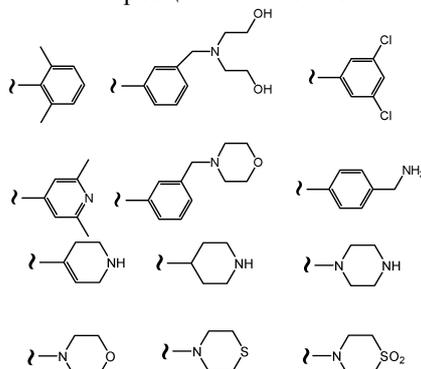
W⁵ карбоциклы и W⁵ гетероциклы могут быть, независимо, замещенными от 0 до 3 R^y-группами. W⁵ может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим кольцом, содержащим моно- или бициклический карбоцикл или гетероцикл. W⁵ может иметь от 3 до 10 атомов кольца, например от 3 до 7 атомов кольца. W⁵ кольца представляют собой насыщенные кольца, которые содержат 3 кольцевых атома, насыщенные или мононенасыщенные, которые содержат 4 кольцевых атома, насыщенные или моно-, или диненасыщенные, которые содержат 5 кольцевых атомов, и насыщенные, моно- или диненасыщенные, или ароматические, которые содержат 6 кольцевых атомов.

W⁵ гетероцикл может быть моноциклом, имеющим от 3 до 7 членов в кольце (от 2 до 6 атомов углерода и от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O, P и S), или бициклом, имеющим от 7 до 10 членов кольца (от 4 до 9 атомов углерода и от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O, P и S). W⁵ гетероциклические моноциклы могут иметь от 3 до 6 атомов кольца (от 2 до 5 атомов углерода и от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S), или 5, или 6 атомов в кольце (от 3 до 5 атомов углерода и от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и S). W⁵ гетероциклические бициклы имеют от 7 до 10 атомов кольца (6 до 9 атомов углерода и от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S), расположенных в бицикло[4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] системе, или от 9 до 10 атомов кольца (8 до 9 атомов углерода и от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и S), расположенных в бицикло[5,6] или [6,6] системе. W⁵ гетероцикл может быть связан с Y² через атом углерода, азота, серы или другие атомы стабильной ковалентной связью.

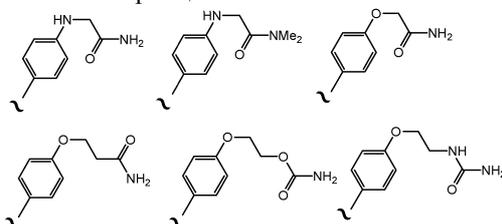
W⁵ гетероциклы включают, например, пиридил, дигидропиридинил изомеры, пиперидин, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, s-триазинил, оксазол, имидазол, тиазол, изоксазол, пиразол, изотиазол, фуранил, тиофуранил, тиенил и пирролил. W⁵ также включает в себя, но не ограничивается этим, такие примеры как



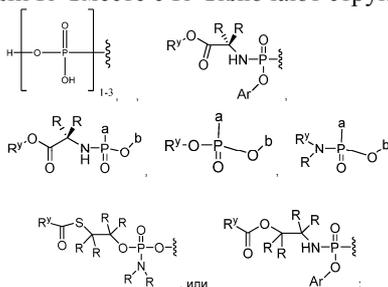
W⁵ карбоциклы и гетероциклы могут быть, независимо, замещенными от 0 до 3 R-группами, как указано выше. Например, замещенные W⁵ карбоциклы включают



Примеры замещенных фенильных карбоциклов включают



Варианты осуществления R^7 или R^7 вместе с R^4 включают структуры



где

a представляет собой точку присоединения к R^7 ;

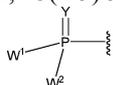
b представляет собой точку присоединения к R^4 ;

Ar представляет собой фенил или нафтил, где фенил и нафтил представляют собой, необязательно, замещенный 1-3 R^{20} -группами;

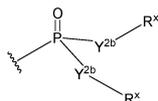
каждый R^y представляет собой, независимо, (C_1-C_8) алкил или C_5-C_6 -карбоцикл, где алкил и карбоцикл представляют собой необязательно замещенный 1-3 R^{20} -группами;

каждый R представляет собой, независимо, H, (C_1-C_6) алкил или арилалкил; и

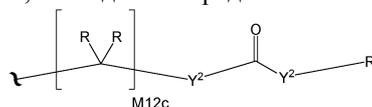
каждый R^{20} представляет собой, независимо, галоген, CN, $N(R)_2$, OR, -SR, -S(O)R, -S(O) $_2$ R, -S(O)(OR), -S(O) $_2$ (OR), -C(=O)R, -C(=O)OR или C(=O)N(R) $_2$



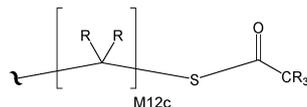
Варианты осуществления соединений формул I-III и формул IV-VI включают субструктуры, такие как



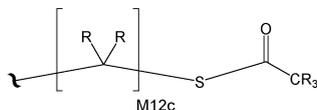
где каждый Y^{2b} представляет собой, независимо, O или N(R). В другом аспекте этого осуществления каждый Y^{2b} представляет собой O, и каждый R^x представляет собой независимо



где M12c представляет собой 1, 2 или 3, и каждый Y^2 представляет собой, независимо, связь, O, CR_2 или S. В другом аспекте этого осуществления один $Y^{2b}-R^x$ представляет собой NH(R), и другой $Y^{2b}-R^x$ представляет собой O- R^x , где R^x представляет собой



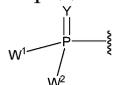
где M12c представляет собой 2. В другом аспекте этого осуществления каждый Y^{2b} представляет собой O, и каждый R^x представляет собой независимо



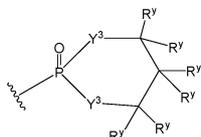
где M12c представляет собой 2. В другом аспекте этого осуществления каждый Y^{2b} представляет собой O, и каждый R^x представляет собой независимо



где M12c представляет собой 1, и Y^2 представляет собой связь, O или CR_2 .

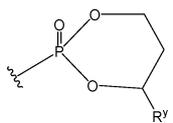


Другие осуществления соединений формул I-III и формул IV-VI включают субструктуры, такие как

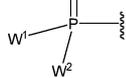


где каждый Y^3 представляет собой, независимо, O или N(R). В другом аспекте этого осуществления

каждый Y^3 представляет собой O. В другом аспекте этого осуществления субструктура представляет собой

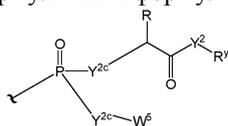


где R^y представляет собой W^5 , как определено здесь.

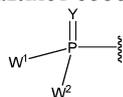


Другое осуществление

формул I-III и формул IV-VI включает субструктуры

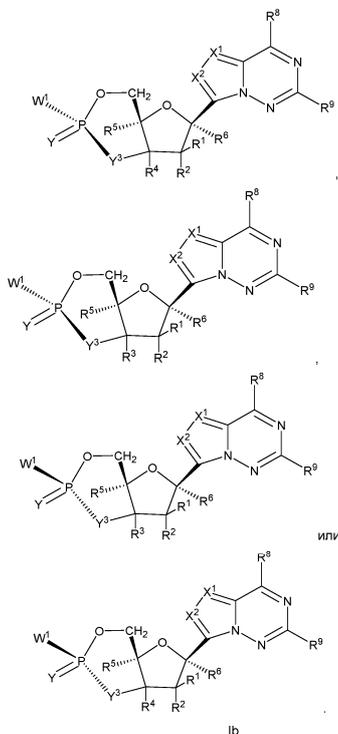


где каждый Y^{2c} представляет собой, независимо, O, $N(R^y)$ или S.



Другое осуществление

соединений формул I-III и формул IV-VI включает субструктуры, где один W^1 или W^2 , вместе с или R^3 , или R^4 представляет собой $-Y^3-$, а другой W^1 или W^2 представляет собой формулу Ia. Такой вариант осуществления представляет собой соединение формулы Ib, выбранное из



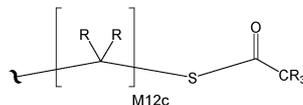
или

Ib

В другом аспекте варианта осуществления формулы Ib каждый Y и Y^3 представляет собой O. В другом аспекте осуществления формулы Ib W^1 или W^2 представляет собой $Y^{2b}-R^x$; каждый Y, Y^3 и Y^{2b} представляет собой O, и R^x представляет собой



где M12c представляет собой 1, 2 или 3, и каждый Y^2 представляет собой, независимо, связь, O, CR_2 или S. В другом аспекте осуществления формулы Ib W^1 или W^2 представляет собой $Y^{2b}-R^x$; каждый Y, Y^3 и Y^{2b} представляет собой O, и R^x представляет собой

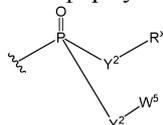


где M12c представляет собой 2. В другом аспекте осуществления формулы Ib W^1 или W^2 представляет собой $Y^{2b}-R^x$; каждый Y, Y^3 и Y^{2b} представляет собой O, и R^x представляет собой

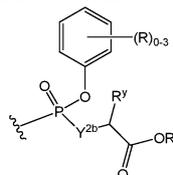


где M12c представляет собой 1, и Y² представляет собой связь, O или CR₂.

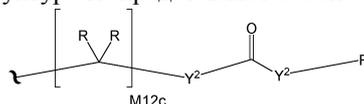
Другое осуществление соединений формул I-III и формул IV-VI включает субструктуру



где W⁵ представляет собой карбоцикл, такой как фенил или замещенный фенил. В другом аспекте этого осуществления субструктура представляет собой

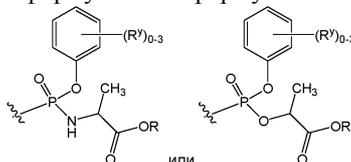


где Y^{2b} представляет собой O или N(R), и фенил карбоцикл замещен от 0 до 3 R-группами. В другом аспекте этого осуществления субструктура R^x представляет собой



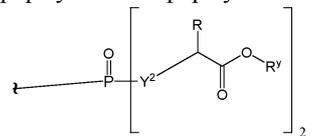
где M12c представляет собой 1, 2 или 3, и каждый Y² представляет собой, независимо, связь, O, CR₂ или S.

Другое осуществление формул I-III и формул IV-VI включает субструктуру



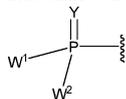
Хиральный углерод аминокислоты и фрагменты лактата могут быть либо R-, либо S-конфигурации, или рацемической смесью.

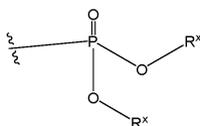
Другое осуществление формул I-III и формул IV-VI представляет собой субструктуру



где каждый Y² представляет собой, независимо, -O- или -NH-. В другом аспекте этого осуществления R^y представляет собой (C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)замещенный алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)замещенный алкенил, (C₂-C₈)алкинил или (C₂-C₈)замещенный алкинил. В другом аспекте этого осуществления R^y представляет собой (C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)замещенный алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)замещенный алкенил, (C₂-C₈)алкинил или (C₂-C₈)замещенный алкинил; и R представляет собой CH₃. В другом аспекте этого осуществления R^y представляет собой (C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)замещенный алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₂-C₈)замещенный алкенил, (C₂-C₈)алкинил или (C₂-C₈)замещенный алкинил; R представляет собой CH₃; и каждый Y² представляет собой -NH-. В аспекте этого осуществления W¹ и W² представляют собой, независимо, азотсвязанные встречающиеся в природе аминокислоты или естественные эфиры аминокислот. В другом аспекте этого осуществления W¹ и W² представляют собой, независимо, встречающиеся в природе 2-гидрокси карбоновые кислоты или встречающиеся в природе 2-гидрокси эфиры карбоновых кислот, где кислота или эфир связаны с P через 2-гидроксигруппу.

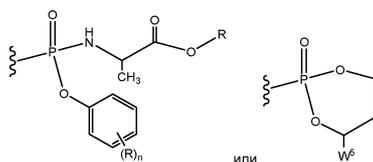
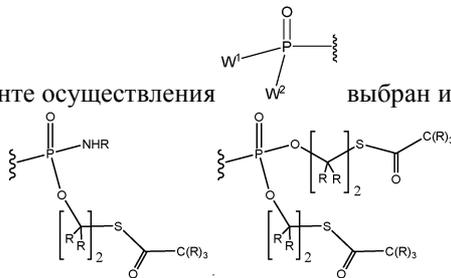
Другое осуществление формул I, II, III, IV, V или VI представляет собой структуру



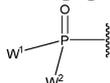


В одном аспекте осуществления каждый R^x представляет собой, независимо, (C_1-C_8) алкил. В другом аспекте этого осуществления каждый R^x представляет собой, независимо, C_6-C_{20} -арил или C_6-C_{20} -замещенный арил.

В предпочтительном варианте осуществления выбран из



Другое осуществление формул I-III и формул IV-VI представляет собой субструктуру



где W^1 и W^2 , независимо, выбраны из одной из формул в табл. 20.1-20.37 и табл. 30.1 ниже. Переменные, используемые в табл. 20.1-20.37 (например, W^{23} , R^{21} и т.д.), относятся только к табл. 20.1-20.37, если не указано иное.

Переменные, используемые в табл. от 20.1 до 20.37, имеют следующие определения:

каждый R^{21} представляет собой, независимо, H или (C_1-C_8) алкил;

каждый R^{22} представляет собой, независимо, H, R^{21} , R^{23} или R^{24} , где каждый R^{24} представляет собой, независимо, замещенный от 0 до 3 R^{23} ;

каждый R^{23} представляет собой, независимо, R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} или R^{23d} при условии, что, когда R^{23} связан с гетероатомом, тогда R^{23} представляет собой R^{23c} или R^{23d} ;

каждый R^{23a} представляет собой, независимо, F, Cl, Br, I, -CN, N_3 или $-NO_2$;

каждый R^{23b} представляет собой, независимо, Y^{21} ;

каждый R^{23c} представляет собой, независимо, $-R^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$, $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-SC(=Y^{21})R^{2x}$, $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$ или $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

каждый R^{23d} представляет собой, независимо, $-C(=Y^{21})R^{2x}$, $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ или $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

каждый R^{2x} представляет собой, независимо, H, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, арил, гетероарил; или два R^{2x} , взятые вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 3-7-членный гетероцикл, где любой атом углерода указанного гетероциклического кольца может быть, необязательно, заменен -O-, -S- или $-NR^{21}$ -; и где один или более нетерминальных атомов углерода каждого указанного (C_1-C_8) алкила может быть, необязательно, заменен -O-, -S- или $-NR^{21}$ -;

каждый R^{24} представляет собой, независимо, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил или (C_2-C_8) алкинил;

каждый R^{25} представляет собой, независимо, R^{24} , где каждый R^{24} замещен от 0 до 3 R^{23} -группами;

каждый R^{25a} представляет собой, независимо, (C_1-C_8) алкилен, (C_2-C_8) алкенилен или (C_2-C_8) алкинилен, каждый из указанных (C_1-C_8) алкилена, (C_2-C_8) алкенилена или (C_2-C_8) алкинилена замещен 0-3 R^{23} -группами;

каждый W^{23} представляет собой, независимо, W^{24} или W^{25} ;

каждый W^{24} представляет собой, независимо, R^{25} , $-C(=Y^{21})R^{25}$, $-C(=Y^{21})W^{25}$, $-SO_2R^{25}$ или $-SO_2W^{25}$;

каждый W^{25} представляет собой, независимо, карбоцикл или гетероцикл, где W^{25} , независимо, замещен от 0 до 3 R^{22} -группами; и

каждый Y^{21} представляет собой, независимо, O или S.

Таблица 20.1

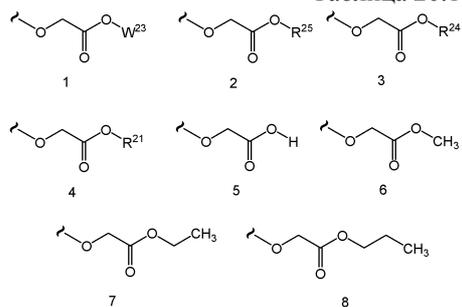


Таблица 20.2

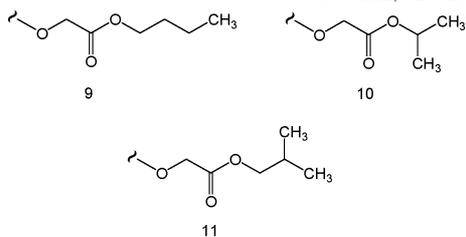


Таблица 20.3

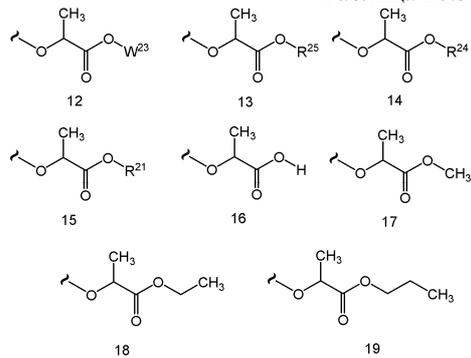


Таблица 20.4

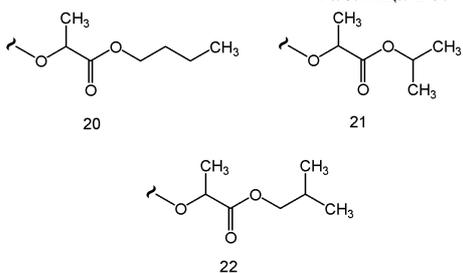


Таблица 20.5

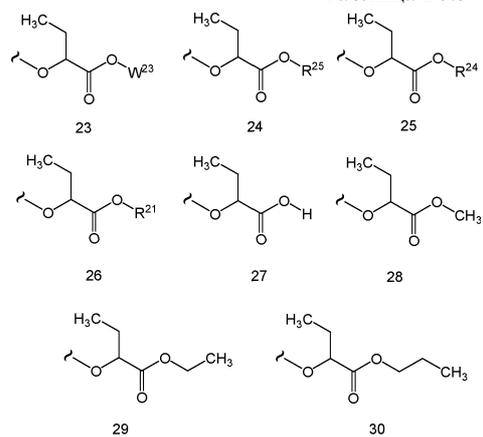


Таблица 20.6

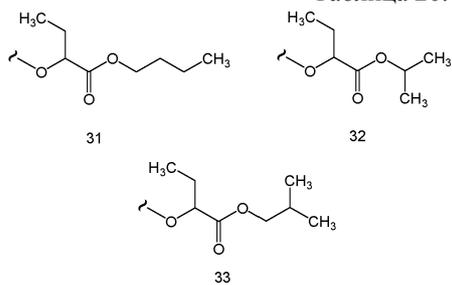


Таблица 20.7

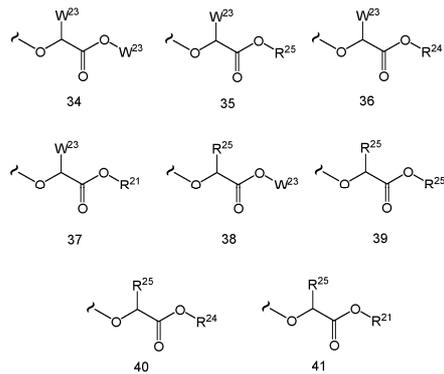


Таблица 20.8

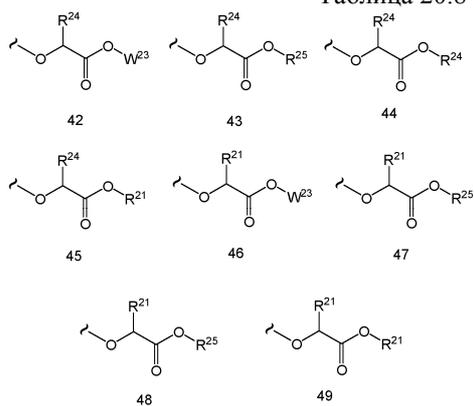


Таблица 20.9

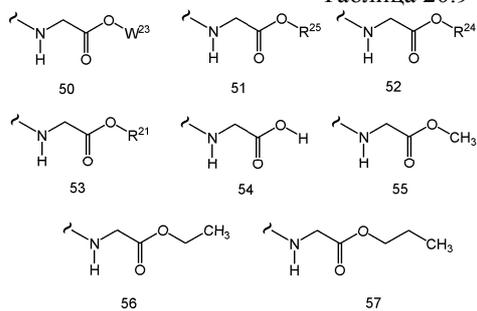


Таблица 20.10

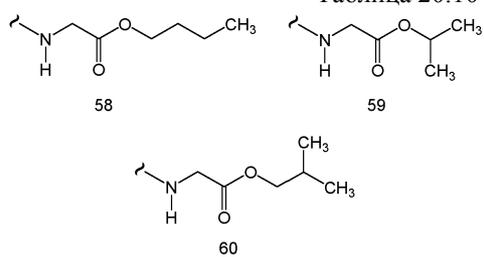


Таблица 20.11

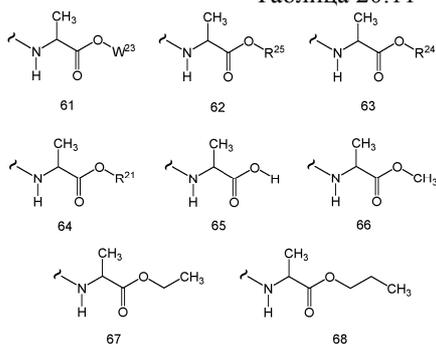


Таблица 20.12

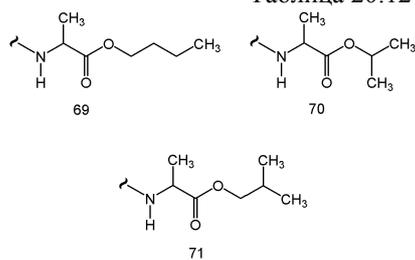


Таблица 20.13

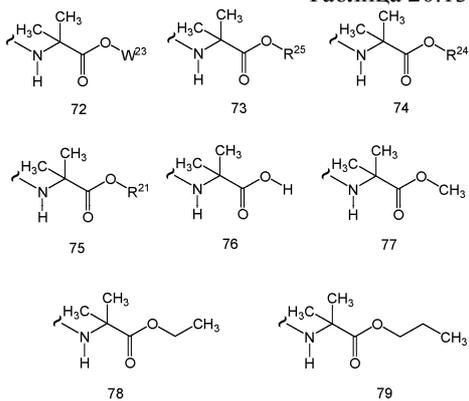


Таблица 20.14

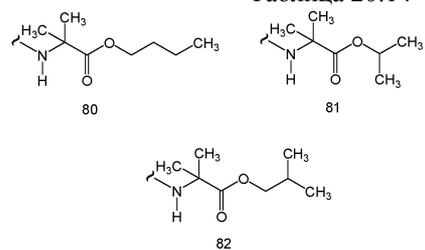


Таблица 20.15

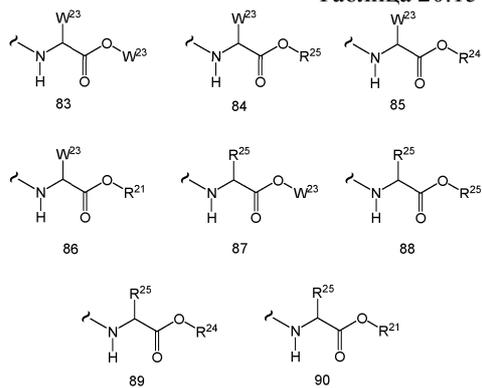


Таблица 20.16

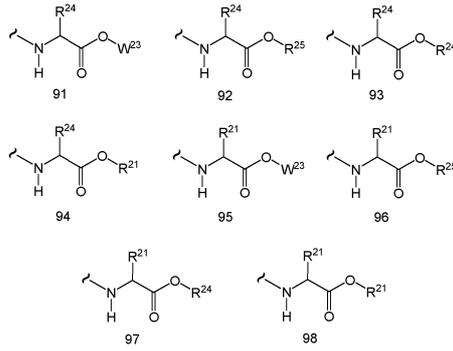


Таблица 20.17

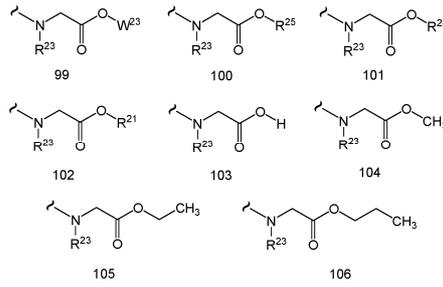


Таблица 20.18

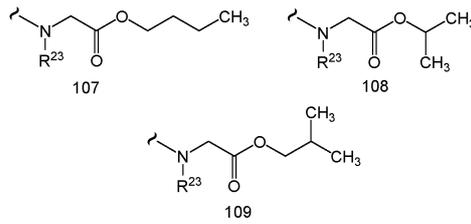


Таблица 20.19

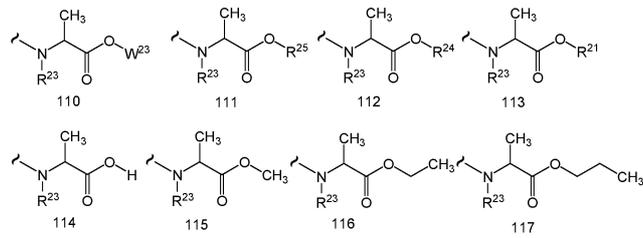


Таблица 20.20

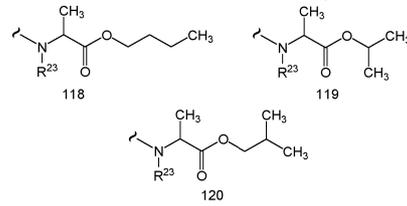


Таблица 20.21

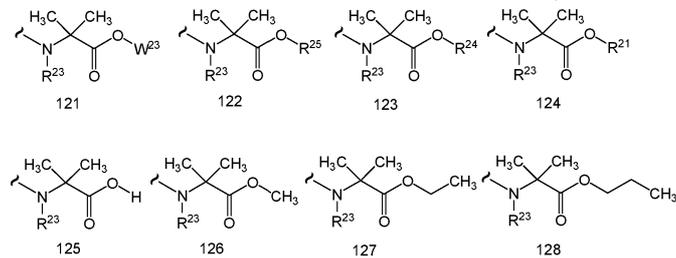


Таблица 20.22

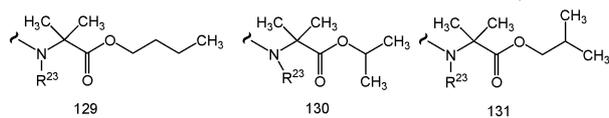


Таблица 20.23

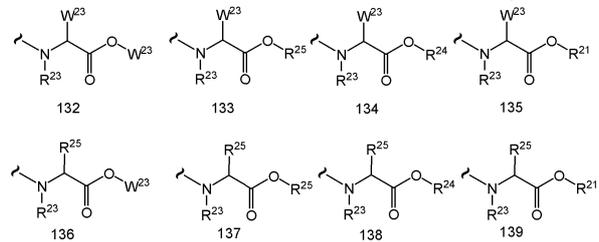


Таблица 20.24

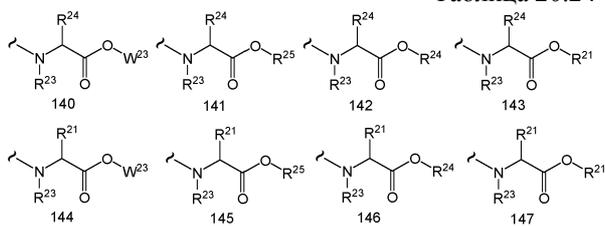


Таблица 20.25

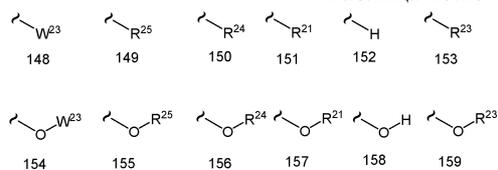


Таблица 20.26

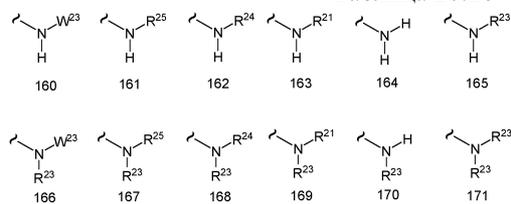


Таблица 20.27

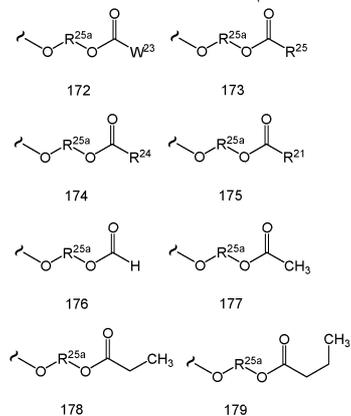


Таблица 20.28

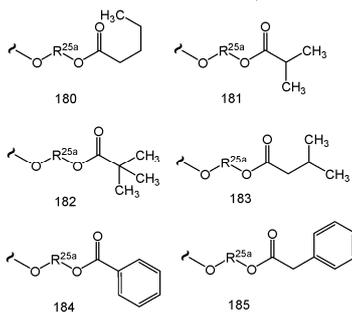


Таблица 20.29

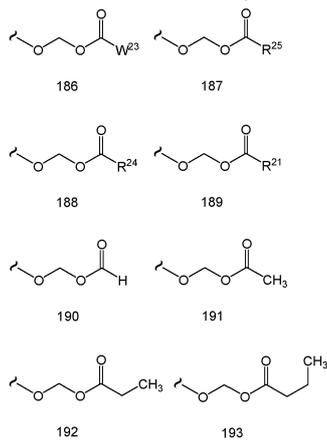


Таблица 20.30

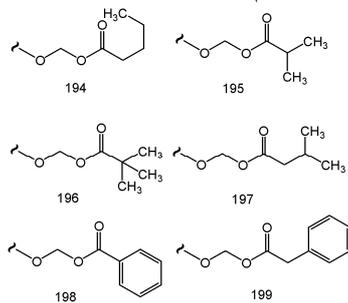


Таблица 20.31

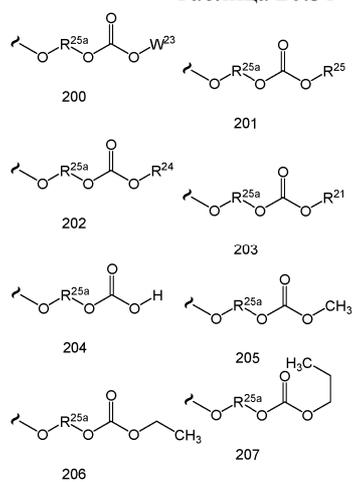


Таблица 20.32

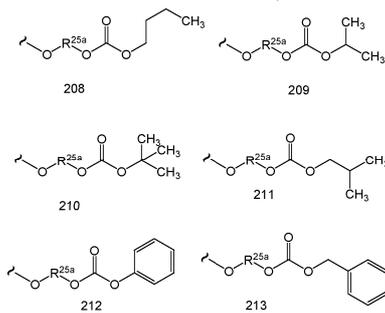


Таблица 20.33

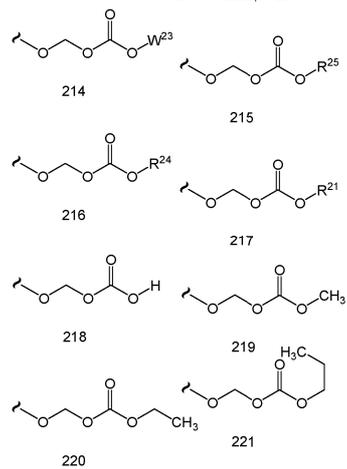


Таблица 20.34

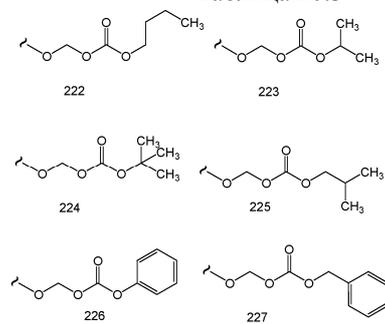


Таблица 20.35

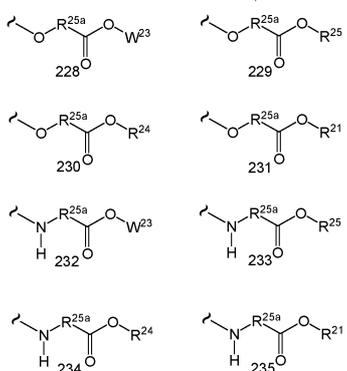


Таблица 20.36

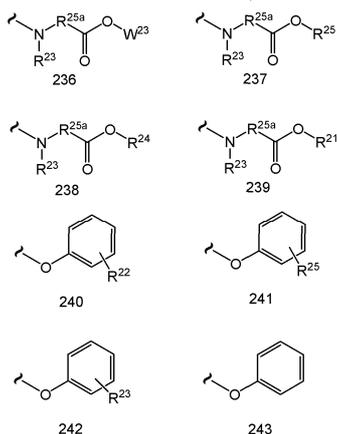


Таблица 20.37

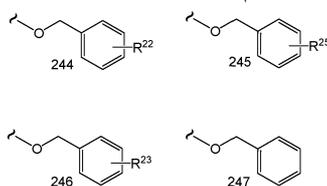
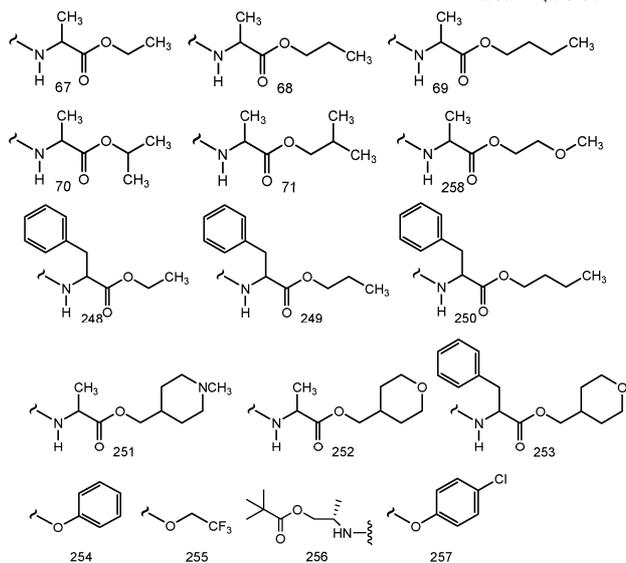
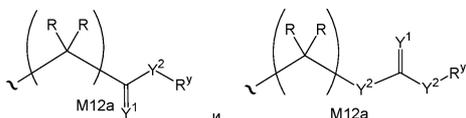


Таблица 30.1



Варианты осуществления R^x включают сложные эфиры, карбаматы, карбонаты, тиоэфиры, амиды, тиамиды и группы мочевины



Любая ссылка на соединения по изобретению, описанному здесь, также включает в себя ссылки на физиологически приемлемые соли. Примеры физиологически приемлемых солей соединений по изобретению включают соли, полученные из соответствующих оснований, таких как щелочные металлы или щелочноземельные (например, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} и Mg^{+2}), аммония и NR_4^+ (где R определено здесь). Физиологически приемлемые соли атома азота или аминогруппы включают в себя: (а) кислотнo-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, например соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, сульфаминовой кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой и т.п.; (б) соли, образованные с органическими кислотами, такими как, например, уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, изетионовая кислота, лактобионовая кислота, дубильные кислоты, пальмитиновая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфокислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфокислота, бензол-

сульфокислота, нафталиндисульфоная кислота, полигалактурононая кислота, малоновая кислота, сульфосалициловая кислота, гликолевая кислота, 2-гидрокси-3-нафтоат, памоат, салициловая кислота, стеариновая кислота, фталевая кислота, миндальная кислота, молочная кислота, этансульфокислота, лизин, аргинин, глутаминовая кислота, глицин, серин, треонин, аланин, изолейцин, лейцин и т.п.; и (с) соли, образованные от элементарных анионов, например хлор, бром и йод. Физиологически приемлемые соли соединения гидроксильной группы включают анион указанного соединения в сочетании с подходящим катионом, таким как Na^+ и NR_4^+ .

Для терапевтического применения соли активных ингредиентов соединения по изобретению будут физиологически приемлемыми, то есть они будут солями, полученными из физиологически приемлемой кислоты или основания. Однако соли кислот и оснований, которые не являются физиологически приемлемыми, также могут найти применение, например, в получении или очистке физиологически приемлемого соединения. Все соли, полученные или не полученные, образованные физиологически приемлемыми кислотами или основаниями, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Наконец, следует понимать, что композиции включают соединения по изобретению в их неионизованных, а также цвиттерионных формах и сочетаниях со стехиометрическим количеством воды, как в гидратах.

Соединения изобретения на примере формул I-III и формул IV-VI могут иметь хиральные центры, например хиральный углерод или атомы фосфора. Соединения по изобретению включают, таким образом, рацемические смеси всех стереоизомеров, в том числе энантиомеры, диастереомеры и атропизомеры. Кроме того, соединения по изобретению включают в себя обогащенные или разрешенные оптические изомеры любого или всех асимметричных хиральных атомов. Иными словами, хиральные центры очевидны из описания и представлены в виде хиральных изомеров или рацемических смесей. Как рацемические, так и диастереомерные смеси, а также индивидуальные оптические изомеры, выделенные или синтезированные, по существу, свободные от их энантиомерных или диастереомерных партнеров, находятся в пределах объема изобретения. Рацемические смеси разделяются на отдельные, по существу, оптически чистые изомеры, с помощью хорошо известных способов, таких как, например, разделение диастереомерных солей, образованных с оптически активными добавками, например кислотами или основаниями, с последующим превращением обратно в оптически активные вещества. В большинстве случаев желаемый оптический изомер синтезируют с помощью стереоспецифической реакции, начиная с соответствующего стереоизомера желаемого исходного материала.

Термин "хиральный" относится к молекулам, которые обладают свойством неналожимости партнера зеркально, в то время как термин "ахиральный" относится к молекулам, которые наложимы на своего партнера зеркально.

Термин "стереоизомеры" относится к соединениям, которые имеют одинаковый химический состав, но отличаются в связи с расположением атомов или групп в пространстве.

"Диастереомер" относится к стереоизомеру с двумя или более центрами хиральности и молекулы которых не являются зеркальным отражением друг друга. Диастереомеры имеют различные физические свойства, например температуру плавления, температуру кипения, спектральные свойства и реакционную способность. Смеси диастереомеров можно разделять при высоком разрешении аналитических процедур, таких как электрофорез и хроматография.

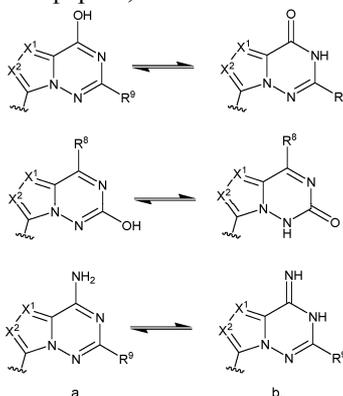
"Энантиомеры" относятся к двум стереоизомерным соединениям, которые не являются наложимым зеркальным отражением друг друга.

Стереохимические определения и условные обозначения, используемые здесь, как правило, следуют S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984), McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994), John Wiley & Sons, Inc., New York. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т.е. они обладают способностью вращать плоскость поляризованного света. При описании оптически активного соединения префиксы D и L или R и S используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального центра(ов). Префиксы d и l, D и L или (+) и (-) используются для обозначения знака вращения плоскости поляризованного света в соединении с S, (-), или l означает, что соединение является левовращающим, в то время как соединение с префиксом R, (+), или d, является правовращающим. Для данной химической структуры эти стереоизомеры идентичны, за исключением того, что они являются зеркальным отображением друг друга. Специфический стереоизомер может быть также назван энантиомером, и смеси таких изомеров часто называют энантиомерной смесью. 50:50 смесь энантиомеров называется рацемической смесью или рацематом, который может возникнуть там, где не было стереоселективности или стереоспецифичности в химической реакции или процессе. Термины "рацемическая смесь" и "рацемат" относятся к эквимольной смеси двух энантиомерных видов, лишенных оптической активности.

Всякий раз, когда соединение, описанное здесь, заменяется более чем одним из той же назначенной группы, например, "R" или "R¹", будет понятно, что группы могут быть одинаковыми или разными, т.е. каждая группа независимо выбрана. Волнистые линии, , указывают место ковалентной связи вложения в соседние подструктуры, группы, фрагменты или атомы.

Соединения по изобретению могут также существовать в виде таутомерных изомеров в некоторых случаях. Хотя только одна делокализованная резонансная структура может быть изображена, все такие формы предусмотрены в рамках изобретения. Например, еп-амин таутомеры могут существовать для пурина, пиримидина, имидазола, гуанидина, амидина и тетразольных систем, и все их возможные таутомерные формы входят в объем изобретения.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин, имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин, имидазо[1,2-f][1,2,4]триазин и [1,2,4]триазол[4,3-f][1,2,4]триазин нуклеозиды могут существовать в таутомерных формах. Так, например, но не с целью ограничения, структуры (a) и (b) могут иметь эквивалентные таутомерные формы, как показано ниже



Все возможные таутомерные формы гетероциклов во всех вариантах осуществления, описанных здесь, находятся в пределах объема изобретения.

Способы ингибирования HCV-полимеразы.

Другой аспект изобретения относится к способам ингибирования активности HCV-полимеразы, включающий стадию обработки образца, предположительно содержащего HCV, композицией изобретения.

Композиции по изобретению могут выступать в качестве ингибиторов полимеразы HCV, в качестве промежуточных продуктов для таких ингибиторов или иметь другие утилиты, как описано ниже. Ингибиторы будут связываться с местом на поверхности или в полости полимеразы HCV, имеющим геометрию, уникальную для HCV-полимеразы. Композиции, связывающие полимеразу HCV, могут связываться с различной степенью обратимости. Те соединения, для которых связывание существенно необратимо, являются идеальными кандидатами для использования в этом способе изобретения. Будучи отмеченными, по существу, необратимо связывающие композиции являются полезными в качестве зондов для обнаружения HCV-полимеразы. Таким образом, изобретение относится к способам выявления HCV-полимеразы в образце, предположительно содержащем HCV-полимеразу, включающим стадии: взаимодействия образца, предположительно содержащего полимеразу HCV, с композицией, содержащей соединение изобретения, связанное с меткой; и наблюдения влияния образца на активность метки. Подходящие метки хорошо известны в области диагностики и включают в себя стабильные свободные радикалы, флуорофоры, радиоизотопы, ферменты, хемиллюминесцентные группы и хромогены. Соединения здесь помечены обычным способом с использованием функциональных групп, таких как гидроксильные, карбоксильные, сульфгидрильные или аминокислотные.

В контексте настоящего изобретения образцы, предположительно содержащие полимеразы HCV, включают природные или искусственные материалы, такие как живые организмы, ткани или клеточные культуры; биологические образцы, такие как биологические образцы материала (крови, сыворотки, мочи, цереброспинальной жидкости, слез, мокроты, слюны, образцы тканей и т.п.); лабораторные образцы; образцы пищи, воды или воздуха; образцы биопрепарата, такие как экстракт клеток, в частности клеток, синтезирующих рекомбинантно желаемый гликопротеин, и тому подобное. Как правило, образец будет предположительно содержать организм, который производит HCV-полимеразу, часто - патогенных организмов, таких как HCV. Образцы могут содержаться в любой среде, включая воду и смесь органический растворитель/вода. Образцы включают живые организмы, такие как люди, и искусственные материалы, такие как клеточные культуры.

Этап обработки по изобретению включает в себя добавление композиции по изобретению к образцу или включает в себя добавление предшественника композиции к образцу. Дополнительный этап включает в себя любой способ введения, как описано выше.

При желании, активность полимеразы HCV после нанесения композиции можно наблюдать любым способом, включая прямой и косвенный способы обнаружения HCV-полимеразной активности. Количественные, качественные и полуколичественные способы определения HCV-полимеразной активности все рассматриваются. Обычно один из способов скрининга, описанных выше, применяется, однако, любые другие способы, такие как наблюдение за физиологическими свойствами живого организма, также применимы.

Организмы, которые содержат HCV-полимеразу, включают HCV-вирус. Соединения данного изобретения являются полезными в лечении или профилактике HCV-инфекции у животных или у человека.

Тем не менее, в скрининге соединений, способных ингибировать вирусы иммунодефицита человека, следует иметь в виду, что результаты анализов ферментов могут не коррелировать с анализом клеточной культуры. Таким образом, клетки на основе анализа должны быть основным инструментом проверки.

Скрининг для ингибиторов HCV-полимеразы.

Композиции по изобретению проверяются на ингибирующую активность в отношении HCV-полимеразы любым из обычных способов для оценки активности фермента. В контексте настоящего изобретения, как правило, композиции сначала тестируются на ингибирование HCV-полимеразы *in vitro*, и композиции, показывающие ингибирующую активность, затем подвергаются скринингу на активность *in vivo*. Композиции, имеющие *in vitro* K_i (ингибирующие константы) меньше чем примерно 5×10^{-6} М, как правило, менее 1×10^{-7} М и предпочтительно менее чем примерно 5×10^{-8} М, являются предпочтительными для использования *in vivo*.

Полезные тесты *in vitro* подробно описаны и не будут рассмотрены здесь. Тем не менее, примеры описывают подходящие анализы *in vitro*.

Фармацевтические композиции.

Соединения данного изобретения объединены с традиционными носителями и наполнителями, которые будут выбраны в соответствии с обычной практикой. Таблетки будут содержать вспомогательные вещества, способствующие скольжению вещества, наполнители, связующие и тому подобное. Водные препараты готовят в стерильной форме и, когда они предназначены для доставки кроме орального введения, в целом будут изотоническими. Все композиции будут дополнительно содержать наполнители, такие как те, которые изложены в "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Вспомогательные вещества включают аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатные агенты, такие как EDTA, углеводы, такие как декстран, гидроксилалкилцеллюлозу, гидроксилалкилметилцеллюлозу, стеариновую кислоту и тому подобное. pH составов колеблется от 3 до 11, но обычно - от 7 до 10.

Хотя это возможно для активных ингредиентов, которые только будут использоваться, может быть предпочтительным, чтобы представить их в качестве фармацевтических препаратов. Композиции, как для ветеринарного использования, так и использования для человека по изобретению содержат по меньшей мере один активный ингредиент, как указано выше, вместе с одним или более приемлемых носителей, следовательно, и, необязательно, другие терапевтические ингредиенты. Носитель(и) должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и физиологически безвредным для реципиента.

Композиции включают те, которые подходят для вышеуказанных маршрутов введения. Композиции могут быть представлены в виде единичной дозы и могут быть приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики. Способы и составы, как правило, находятся в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Такие способы включают в себя стадию смешивания активного ингредиента с носителем, который составляет один или более дополнительных ингредиентов. В общем композиции приготавливают путем равномерного и тщательного перемешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями, или обоими, а затем, если необходимо, формования продукта.

Композиции настоящего изобретения, пригодные для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит определенное количество активного ингредиента в виде порошка или гранул, в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде масло-в-воде жидкости или вода-в-масле жидкой эмульсии. Активный ингредиент может также вводиться в виде болуса, лекарственной каши или пасты.

Таблетка выполнена путем прессования или формования, необязательно, с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим, смазкой, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть приготовлены формованием в подходящей машине смеси порошкообразного активного ингредиента, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут быть покрыты или непокрыты и, необязательно, образованы таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из нее.

Для инфекции глаз или других внешних тканей, например, рта и кожи, композиции предпочтительно применять в качестве мази или крема, содержащих активный ингредиент(ы) в количестве, например, от 0,075 до 20% вес./вес. (в том числе активного ингредиента(ов) в диапазоне от 0,1 до 20% с шагом 0,1% вес./вес., таким как 0,6% вес./вес., 0,7% вес./вес. и т.д.), предпочтительно от 0,2 до 15% вес./вес. и наиболее предпочтительно от 0,5 до 10% вес./вес. Когда препарат в виде мази, активные ингредиенты могут быть использованы либо с парафиновой, либо со смешивающейся с водой мазью. Кроме того, активные

ингредиенты могут быть введены в крем с масло-в-воде кремовой основой.

При желании, водная фаза крема может включать в себя, например, по меньшей мере 30% вес./вес. многоатомный спирт, то есть спирт, имеющий две или более гидроксильных групп, таких как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннитол, сорбитол, глицерин и полиэтиленгликоль (в том числе ПЭГ 400), и их смеси. Композиции для местного применения могут желательно включать соединение, которое улучшает поглощение или проникновение активных ингредиентов через кожу или другие пострадавшие области. Примеры таких кожных усилителей проникновения включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Масляная фаза эмульсий настоящего изобретения может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. В то время как фаза может содержать только эмульгатор (иначе известная как эмульгатор), желательно, чтобы она содержала смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом, или с обоими - жиром и маслом. Предпочтительно гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует в качестве стабилизатора. Также предпочтительно, чтобы она включала как масло, так и жир. Вместе эмульгатор(ы) с или без стабилизатора(ов) составляют так называемый эмульсионный воск, а воск вместе с маслом и жиром составляют так называемую эмульгирующую мазь, которая образует жирную дисперсную фазу кремовых композиций.

Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, пригодные для использования в приготовлении препаратов по изобретению, включают Tween®60, Span®80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерин моностеарат и натрия лаурилсульфат.

Выбор подходящих масел или жиров для препарата основан на достижении желаемого косметического свойства. Крем, предпочтительно, должен быть нежирным, не оставляющим пятен и моющимся продуктом с подходящей консистенцией, чтобы избежать утечки из туб или других контейнеров. Эфиры с прямой или разветвленной цепью, моно- или двуосновные, такие как диизоадипат, изоцетиловый стеарат, пропиленгликоль диэфир кокосовых жирных кислот, изопропилмиристан, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь разветвленных эфиров, известная как Crodamol CAP, могут быть использованы, последние три являются предпочтительными эфирами. Они могут быть использованы отдельно или в комбинации, в зависимости от требуемых свойств. Альтернативно используются липиды с высокой температурой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин, или другие минеральные масла.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат комбинацию по изобретению вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями и, необязательно, с другими терапевтическими агентами. Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть в любой форме, пригодной для предполагаемого способа введения. При использовании для перорального применения, например, таблетки, пастилки, леденцы, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры могут быть подготовлены. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены любым способом, известным в данной области техники для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, включая подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, с тем, чтобы обеспечить препарат с приятным вкусом. Таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемым наполнителем, который пригоден для изготовления таблеток, являются приемлемыми. Этими наполнителями могут быть, например, инертные разбавители, такие как кальций или карбонат натрия, лактоза, кальция или натрия фосфат; агенты гранулирования и разрыхлители, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, такие как крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть без покрытия или могут быть покрыты с помощью известных способов, включая микрокапсулирование, задерживающее распад и адсорбцию в желудочно-кишечном тракте, и тем самым обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, материалы задержки, такие как глицерин или глицерилдистеарат, в одиночку или с воском, могут быть использованы.

Композиции для перорального применения могут быть также представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешивают с водой или масляной средой, например, как арахисовое масло, вазелиновое масло или оливковое масло.

Водные суспензии по изобретению содержат активные вещества в смеси с наполнителями, пригодными для изготовления водных суспензий. Такие наполнители включают суспендирующие агенты, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакант и аравийская камедь, и диспергирующие или увлажняющие агенты, такие как природные фосфатиды (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирными кислотами (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации окиси этилена с длинной цепью алифатического спирта (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации окиси этилена с частичным эфиром, полученным из жирных кислот, и гекситол ангидрида (например,

полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат). Водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, таких как этил или н-пропил-п-гидрокси-бензоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии могут быть приготовлены путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Оральные суспензии могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как вышеперечисленные, а также ароматизаторы могут быть добавлены, чтобы обеспечить приемлемое пероральное введение. Эти композиции могут быть сохранены путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Растворимые порошки и гранулы изобретения, пригодные для приготовления водной суспензии путем добавления воды, содержат активный ингредиент в смеси с диспергирующим или увлажняющим агентом, суспендирующий агент и один или более консервантов. Подходящими диспергирующими или увлажняющими агентами и суспендирующими агентами являются, например, те, что описаны выше. Дополнительные наполнители, например, подсластители, ароматизаторы и красители, также могут присутствовать.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть также в виде масло-вводе эмульсии. Масляная фаза может быть растительным маслом, например оливковым маслом или арахисовым маслом, минеральным маслом, таким как жидкий парафин, или их смесями. Подходящие эмульгаторы включают природные камеди, такие как аравийская камедь и трагакант, природные фосфатиды, такие как соевый лецитин, эфиры или неполные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекситола, такие как сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации этих частичных эфиров с окисью этилена, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсия может также содержать подсластители и ароматизаторы. Сиropy и эликсиры могут быть приготовлены с подсластителями, такими как глицерин, сорбит или сахароза. Такие композиции могут содержать также успокоительное средство, консервант, ароматизатор или краситель.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть в виде стерильных инъекционных препаратов, таких как стерильные инъекционные водные или масляные суспензии. Эта суспензия может быть приготовлена в соответствии с известной техникой с использованием подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат может быть также стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор в 1,3-бутандиоле, или подготовленным в виде лиофилизованного порошка. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, - вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные жирные масла могут условно быть использованы в качестве растворителя или суспензионной среды. Для этой цели любое мягкое жирное масло может быть использовано, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, могут также быть использованы в приготовлении инъекции.

Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения единичной дозированной формы, будет изменяться в зависимости от человека, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Например, композиция с замедленным высвобождением для перорального введения человеку может содержать примерно от 1 до 1000 мг активного вещества, смешанного с подходящим и удобным количеством материала-носителя, которое может варьироваться от 5 до 95% от общего состава (вес./вес.). Фармацевтическая композиция должна быть готова обеспечить легко измеримые количества для введения. Например, водный раствор, предназначенный для внутривенного вливания, может содержать от 3 до 500 мкг активного ингредиента на миллилитр раствора для инфузий, что позволит сделать подходящий объем в размере около 30 мл/ч.

Композиции, подходящие для местного введения, в глаз также включают глазные капли, в которых активный ингредиент растворяют или суспендируют в подходящем носителе, в частности в водном растворителе для активного ингредиента. Активный ингредиент предпочтительно присутствует в таких композициях в концентрации от 0,5 до 20%, предпочтительно от 0,5 до 10% и, в частности, около 1,5% вес./вес.

Композиции, подходящие для местного введения в рот, включают лепешки, содержащие активный ингредиент в ароматизированной основе, как правило, сахарозе и аравийской камеди или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь; и полоскания для рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Композиции для ректального введения могут быть представлены в виде суппозитория с подходящей базой, содержащей, например, масло какао или салицилат.

Композиции, пригодные для внутрилеghочного или назального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне от 0,1 до 500 мкм, например, 0,5, 1, 30, 35 мкм и т.д., которые вводятся путем быстрого вдыхания через носовой ход или путем ингаляции через рот, таким образом, чтобы достигать альве-

олярных мешков. Подходящие композиции включают водные или масляные растворы активного ингредиента. Композиции, пригодные для введения в виде аэрозоля или сухого порошка, могут быть приготовлены в соответствии с общепринятыми способами и могут быть доставлены с другими терапевтическими агентами, такими как соединения, до сих пор используемые в лечении или профилактике инфекции HCV, как описано ниже.

Композиции, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде вагинальных суппозиториях, тампонов, кремов, гелей, пасты, пены или спрея, составов, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые известны в данной области и целесообразны.

Композиции, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические и растворенные вещества, которые делают композиции изотоническими с кровью предполагаемого получателя, а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать в себя суспендирующие агенты и загустители.

Композиции представлены в единичной дозе или многодозовых контейнерах, например, запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в сухозамороженном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед использованием. Импровизированный раствор для инъекций и суспензий готовят из стерильных порошков, гранул и таблеток, как было описано ранее. Предпочтительными являются единичные дозы препарата, содержащие суточную дозу или единицу ежедневной субдозы, как здесь описано выше, или соответствующую часть активного ингредиента.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, в частности, упомянутым выше, композиции данного изобретения могут включать другие агенты, обычные в данной области, с учетом типа препарата в задаче, например, пригодные для перорального введения могут включать ароматизаторы.

Кроме того, изобретение предоставляет ветеринарные композиции, содержащие по меньшей мере один активный ингредиент, как определено выше, следовательно, вместе с ветеринарным носителем.

Ветеринарными носителями являются материалы, используемые для целей введения композиции, и могут быть твердыми, жидкими или газообразными материалами, которые инертны и приемлемы в ветеринарной практике, и совместимы с активным ингредиентом. Эти ветеринарные композиции можно вводить перорально, парентерально или любым другим нужным маршрутом.

Соединения по изобретению используются для обеспечения контролируемого высвобождения фармацевтического препарата, содержащие в качестве активного ингредиента одно или более соединений изобретения ("с контролируемым высвобождением"), в которых высвобождение активного ингредиента контролируется и регулируется, чтобы уменьшить частоту дозирования или для улучшения фармакокинетических параметров или профиля токсичности данного активного ингредиента.

Эффективная доза активного ингредиента зависит по меньшей мере от характера состояния, которое лечат, токсичности, является ли соединение используемым профилактически (более низкие дозы) или против активной вирусной инфекции, способа доставки и фармацевтической композиции, и будет определяться врачом с использованием обычных исследований эскалации дозы. Можно ожидать, что это будет от примерно 0,0001 до примерно 100 мг/кг веса тела в сутки; как правило, примерно от 0,01 до примерно 10 мг/кг веса тела в сутки; более типично от примерно 0,01 до примерно 5 мг/кг веса тела в сутки, чаще всего от примерно 0,05 до примерно 0,5 мг/кг веса тела в сутки. Например, суточная предполагаемая доза для взрослого человека примерно с 70 кг веса тела будет колебаться от 1 до 1000 мг, предпочтительно от 5 до 500 мг и может принимать форму одной или нескольких доз.

Пути введения.

Один или несколько соединений изобретения (далее по тексту в качестве активных ингредиентов) вводят по любому маршруту, соответствующему условиям лечения. Подходящие маршруты включают пероральный, ректальный, назальный, местный (в том числе щечный и подъязычный), вагинальный и парентеральный (включая подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутрикожно, интратекально и эпидурально) и тому подобное. Следует иметь в виду, что предпочтительный маршрут может меняться в зависимости, например, от состояния реципиента. Преимуществом соединений данного изобретения является то, что они являются орально биодоступными и могут быть дозированы перорально.

Комбинированная терапия.

Комбинации соединений формул I-III и формул IV-VI, как правило, выбираются в зависимости от состояния, подлежащего лечению, перекрестных реакций компонентов и фармако свойств комбинации. Например, при лечении инфекции (например, HCV), композиции по изобретению сочетаются с другими активными терапевтическими агентами (такими, как описано здесь).

Композиции по изобретению также используются в комбинации с одним или несколькими другими активными ингредиентами. Предпочтительно, другими активными ингредиентами или терапевтическими агентами являются интерфероны, рибавирин или его аналоги, HCV NS3 ингибиторы протеазы, NS5a-ингибиторы, альфа-глюкозидазы 1 ингибиторы, гепатопротекторы, мевалоната декарбоксилазы антагонисты, антагонисты ренин-ангиотензиновой системы, другие антифиброзные агенты, антагонисты эндотелина, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы полимеразы HCV NS5B, нуклеозидные ингиби-

торы полимеразы HCV NS5B, HCV NS5A ингибиторы, TLR-7 агонисты, цитофиллиновые ингибиторы, ингибиторы HCV IRES, фармакокинетические усилители или другие препараты для лечения вируса гепатита С или их смеси.

В частности, одно или более соединений настоящего изобретения могут быть объединены с одним или более соединений, выбранных из группы, состоящей из:

1) интерферонов, например пэгилированный гIFN-альфа-2b (ПЭГ-Интрон), пегилированный гIFN-альфа-2a (Пегасис), гIFN-альфа-2b (Интрон А), гIFN-альфа-2a (Роферон-А), интерферон альфа (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, субалин), интерферон альфакон-1 (Infergen), интерферон альфа-n1 (Wellferon), интерферон альфа-n3 (Alferon), интерферон-бета (Avonex, DL-8234), интерферон-омега (omega DUROS, Biomed 510), албинтерферон альфа-2b (Albuzeron), интерферон альфа-XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, гликозилированного интерферона альфа-2b (AVI-005), ПЭГ-Infergen, ПЭГилированный интерферон лямбда (ПЭГилированный IL-29) и белерофон;

2) рибавирина и его аналоги, например рибавирин (Ребетол, Coregus) и тарибавирин (вирамин);

3) HCV-ингибиторов протеазы NS3, например боцепревил (SCH-503034, SCH-7), телапревил (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), АВТ-450, BI-201335, BI-1230, МК-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 и ITMN-191 (R-7227);

4) альфа-глюкозидазы I ингибиторов, например целгосивир (MX-3253), миглитол и UT-231B;

5) гепатопротекторов, например эмерикасан (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), силибилин и MitoQ;

6) нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов полимеразы HCV NS5B, например R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, валопицитабин (NM-283) и МК-0608;

7) нунуклеозидных ингибиторов полимеразы HCV NS5B, например филибувир (PF-868554), АВТ-333, АВТ-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, МК-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (несбувир), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 и GS-9190;

8) HCV NS5A ингибиторов, например AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) и BMS-790052;

9) TLR-7 агонистов, например имиквимода, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 и SM-360320;

10) циклофиллиновых ингибиторов, например DEBIO-025, SCY-635 и NIM811;

11) HCV IRES ингибиторов, например MCI-067;

12) фармакокинетических усилителей, например BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 и рокситромицин;

13) других препаратов для лечения вируса гепатита С, например тимозин альфа I (Задаксина), нитазоксанида (Alinea, NTZ), BIVN-401 (виристат), PYN-17 (алтирекс), KPE02003002, актилон (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, цитапир, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, тарвацин, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Бавитуксимаб, MDX-1106 (ONO-4538), Оглуфанид, FK-788 и VX-497 (меримеподиб);

14) мевалоната декарбоксилазы антагонистов, например статины, ингибиторы HMGCoA-синтазы (например, химеглусин), ингибиторы синтеза сквалена (например, зарагозовой кислоты);

15) антагонистов ангиотензина II рецепторов, например лозартана, ирбесартана, олмесартана, кандесартана, валсартана, телмисартана, эпросартана;

16) ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, например каптоприла, зофеноприла, эналаприла, рамиприла, квинаприла, периндоприла, лизиноприла, беназеприла, фозиноприла;

17) других антифиброзных агентов, например амилорида, и

18) антагонистов эндотелина, например босентана и амбрисентана.

В еще одном варианте осуществления настоящей заявки описаны фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, сольват и/или сложный эфир, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом и фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем.

В соответствии с настоящим изобретением терапевтическим агентом, используемым в сочетании с соединением или композицией по настоящему изобретению, может быть любое вещество, обладающее терапевтическим эффектом при использовании в комбинации с соединением настоящего изобретения. Например, терапевтическим агентом, используемым в сочетании с соединением или композицией настоящего изобретения, могут быть интерфероны, рибавирин или его аналоги, HCV ингибиторы протеазы NS3, NS5a ингибиторы, альфа-глюкозидазы I ингибиторы, гепатопротекторы, мевалоната декарбоксилазы антагонисты, антагонисты системы ренин-ангиотензин, другие антифиброзные агенты, антагонисты эндотелина, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы полимеразы HCV NS5B, нунуклеозидные ингибиторы полимеразы HCV NS5B, HCV NS5A ингибиторы, TLR-7 агонисты, цитофиллиновые ингибиторы, ингибиторы HCV IRES, фармакокинетические усилители или другие композиции для лечения вируса гепатита С или их смеси.

В частности, композиции из одного или более соединений настоящего изобретения могут быть объ-

единены с одним или более соединений, выбранных из группы, состоящей из:

1) интерферонов, например ПЭГилированный-rIFN-альфа-2b (ПЭГ-Интрон), пегилированный rIFN-альфа-2a (Пегасис), rIFN-альфа-2b (Интрон А), rIFN-альфа-2a (Роферон-А), интерферон альфа (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, субалин), интерферон альфакон-1 (Infergen), интерферон альфа-n1 (Wellferon), интерферон альфа-n3 (Alferon), интерферон-бета (Avonex, DL-8234), интерферон-омега (omega DUROS, Biomed 510), албинтерферон альфа-2b (Albuferon), интерферон альфа-XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, гликозилированного интерферона альфа-2b (AVI-005), ПЭГ-Infergen, ПЭГилированный интерферон лямбда (ПЭГилированный IL-29) и белерофон;

2) рибавирина и его аналогов, например рибавирин (Ребетол, Copegus) и тарибавирин (вирамин);

3) HCV-ингибиторов протеазы NS3, например боцепревир (SCH-503034, SCH-7), телапревир (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), АВТ-450, ВІ-201335, ВІ-1230, МК-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 и ITMN-191 (R-7227);

4) альфа-глюкозидазы I ингибиторов, например целгосивир (MX-3253), миглитол и UT-231B;

5) гепатопротекторов, например эмерикасан (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), силибилин и MitoQ;

6) нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов полимеразы HCV NS5B, например R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, валопицитабин (NM-283) и МК-0608;

7) ненуклеозидных ингибиторов полимеразы HCV NS5B, например филибувир (PF-868554), АВТ-333, АВТ-072, ВІ-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, МК-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (несбувир), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 и GS-9190;

8) HCV NS5A ингибиторов, например AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) и BMS-790052;

9) TLR-7 агонистов, например имиквимода, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 и SM-360320;

10) циклофилиновых ингибиторов, например DEBIO-025, SCY-635 и NIM811;

11) HCV IRES ингибиторов, например MCI-067;

12) фармакокинетических усилителей, например BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 и рокситромицин;

13) других препаратов для лечения вируса гепатита С, например тимозин альфа I (Задаксина), нитазоксанида (Alinea, NTZ), BIVN-401 (виростат), PYN-17 (алтирекс), KPE02003002, актилон (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, цивацир, GI-5005, XTL-6865, ВІТ225, РТХ-111, ІТХ2865, ТТ-033i, ANA 971, NOV-205, тарвацин, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Бавитуксимаб, MDX-1106 (ONO-4538), Оглуфанид, FK-788 и VX-497 (меримеподиб);

14) мевалоната декарбоксилазы антагонистов, например статины, ингибиторы HMGCoA-синтазы (например, химеглусин), ингибиторы синтеза сквалена (например, зарагозой кислоты);

15) антагонистов ангиотензина II рецепторов, например лозартана, ирбесартана, олмесартана, кандесартана, валсартана, телмисартана, эпросартана;

16) ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, например каптоприла, зофеноприла, эналаприла, рамиприла, квинаприла, периндоприла, лизиноприла, беназеприла, фозиноприла;

17) других антифиброзных агентов, например амилорид, и

18) антагонистов эндотелина, например босентана и амбрисентана.

В еще одном варианте осуществления настоящее заявка предоставляет сочетание фармацевтического агента, включающего:

а) первую фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или эфир; и

б) вторую фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из ВИЧ-протеазы ингибирующих соединений, ВИЧ ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ВИЧ-ингибиторов обратной транскриптазы, ВИЧ-нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов ВИЧ-интегразы, gp41 ингибиторов, ингибиторов CXCR4, gp120 ингибиторов, ингибиторов рецепторов CCR5, интерферонов, рибавирина аналогов, ингибиторов протеазы NS3, NS5a ингибиторов, альфа-глюкозидазы I ингибиторов, ингибиторов циклофилина, гепатопротекторов, ненуклеозидных ингибиторов вируса гепатита С и других препаратов для лечения вируса гепатита С, и их комбинаций.

Комбинации соединений формул I-III и формул IV-VI и дополнительные активные терапевтические агенты могут быть выбраны для лечения пациентов, инфицированных вирусом гепатита С и других заболеваний, таких как ВИЧ-инфекций. Соответственно, соединения формул I-III и формул IV-VI могут быть объединены с одним или более соединениями, используемыми в лечении ВИЧ, например, ВИЧ-протеазами ингибирующих соединений, ВИЧ ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, ВИЧ-ингибиторами обратной транскриптазы, ВИЧ нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы, ингибиторами ВИЧ-интегразы, gp41 ингибиторами, ингибиторами CXCR4, gp120 ингибиторами, ингибиторами рецепторов CCR5, интерферонами, рибавирина аналогами, ингибиторами протеазы NS3,

NS5a ингибиторами, альфа-глюкозидазы 1 ингибиторами, ингибиторами циклофилина, гепатопротекторами, нуклеозидными ингибиторами HCV, а также другими препаратами для лечения HCV.

В частности, одно или более соединений настоящего изобретения могут быть объединены с одним или более соединений, выбранных из группы, состоящей из: 1) ингибиторов протеазы ВИЧ, например ампренавир, атазанавир, фосампренавир, индинавир, лопинавир, ритонавир, лопинавир+ритонавир, нелфинавир, саквинавир, типранавира, брекканавир, дарунавир, TMC-126, TMC-114, мозенавир (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100; 2) ВИЧ нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, например каправирин, эмвирин, делаиридина, эфавиренза, невирапина, (+) каланолида А, этравирин, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 и TMC-120, TMC-278 (рилпивирин), эфавиренца, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453, 061, RDEA806; 3) ингибиторов ВИЧ-нуклеозида обратной транскриптазы, например зидовудина, эмтрицитабина, диданозина, ставудина, зальцитабина, ламивудина, абакавир, амдоксовира, элвудитабина, аловудина, MIV-210, рацивир (±-FTC), D-d4FC, эмтрицитабина, фосфазида, фозивудина тидоксила, фозалвудина тидоксила, априцитибина (AVX754), амдоксовира, KP-1461, абакавир+ламивудин, абакавир+ламивудин+зидовудин, зидовудин+ламивудин; 4) ВИЧ-нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, например тенофовира, дизопроксилфумарата тенофовира+эмтрицитабин, дизопроксилфумараттенофовира+эмтрицитабин+эфавиренц и адефовир; 5) ингибиторов ВИЧ-интегразы, например куркумина, производных куркумина, цикориевой кислоты, производных цикориевой кислоты, 3,5-дикафеоилхинолиновой кислоты, производных 3,5-дикафеоилхинолиновой кислоты, ауринтрикарбоновой кислоты, производных ауринтрикарбоновой кислоты, фенэтилового эфира кофейной кислоты, производных фенэтилового эфира кофейной кислоты, тирфостина, производных тирфостина, кверцетина, производных кверцетина, S-1360, зинтевира (AR-177), L-870812 и L-870810, МК-0518 (ралтегравира), BMS-707035, МК-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C; 6) gp41 ингибиторов, например энфувиртид, сифувиртида, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX и REP 9; 7) CXCR4 ингибиторов, например AMD-070; 8) вводимых ингибиторов, например SP01A, TNX-355; 9) gp120 ингибиторов, например BMS-488043 и BlockAide/CR; 10) G6PD и NADH-оксидазы ингибитора, например иммунигина; 10) ингибиторов рецепторов CCR5, например аплавирока, викривирока, INCB9471, PRO-140, INCB15050, ПФ-232798, CCR5mAb004 и мравирока; 11) интерферона, например ПЭГилированного rIFN-альфа-2b, пегилированного rIFN-альфа-2a, rIFN-альфа-2b, интерферона альфа-2b XL, rIFN-альфа-2a, интерферона альфа-консенсус, Infergen, Rebif, локтерона, AVI-005, ПЭГ-Infergen, ПЭГ-интерферона-бета, орального интерферон альфа, Ферона, реаферона, Intermax альфа, r-IFN-бета, infergen+actimmune, IFN-омега с DUROS и Albuferon; 12) аналогов рибавирина, например ребетола, копегуса, VX-497, вирамидина (тарибавирина); 13) NS5a ингибиторов, например А-831, А-689 и BMS-790052; 14) NS5b ингибиторов полимеразы, например NM-283, валопицитабина, R1626, PSI-6130 (R1656), IDX184, PSI-7851, ВГС-796, BILB 1941, МК-0608, NM-107, R7128, VCH-759, ПФ-868554, GSK625433 и XTL-2125; 15) NS3 ингибиторов протеазы, например SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (телапревира), ITMN-191 и BILN-2065; 16) альфа-глюкозидазы 1 ингибиторов, например MX-3253 (целгосивира) и УТ-231В; 17) гепатопротекторов, например IDN-6556, ME 3738, MitoQ и LB-84451; 18) нуклеозидных ингибиторов вируса гепатита С, например производные бензимидазола, бензо-1,2,4-тиадиазин производных и производных фенилаланина; 19) других препаратов для лечения вируса гепатита С, например Задаксина, нитазоксанида (Alinea), BIVN-401 (виростата), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, бавитуксимаба, оглуфанида, PYN-17, KPE02003002, актилона (CPG-10101), KRN-7000, цивацира, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, тарвацина, EHC-18 и NIM811; 20) фармакокинетических усилителей, например BAS-100 и SPI452; 21) РНКазы Н ингибиторов, например ОДН-93 и ОДН-112; 22) других анти-ВИЧ агентов, например VGV-1, PA-457 (бевиримата), Ampligen, HRG214, цитолина, полимуна, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, А-221 ВИЧ, BAY 50-4798, MDX010 (иплимумаба), PBS119, ALG889 и PA-1050040.

Кроме того, можно комбинировать любые соединения по изобретению с одним или несколькими другими активными терапевтическими агентами в единую лекарственную форму для одновременного или последовательного введения пациенту. Комбинированная терапия может быть введена в виде одновременного или последовательного режима. При введении последовательно комбинации могут быть введены в двух или более введениях.

Совместное введение соединения по изобретению с одним или несколькими другими активными терапевтическими агентами, как правило, относится к одновременному или последовательному введению соединения по изобретению и одного или нескольких других активных терапевтических агентов, таких, что терапевтически эффективное количество соединения по изобретению и один или несколько других активных терапевтических агентов оба присутствуют в организме пациента.

Совместное введение включает введение стандартных доз соединений по изобретению до или после введения единичной дозы одного или нескольких других активных терапевтических агентов, например введение соединения по изобретению в течение нескольких секунд, минут или часов введения одного или нескольких других активных терапевтических агентов. Например, единица дозы соединения изобретения может быть введена первой, а затем в течение нескольких секунд или минут путем введения стан-

дартной дозы одного или нескольких других активных терапевтических агентов. Кроме того, доза одного или более других терапевтических агентов может быть введена первой, с последующим введением единичной дозы соединения изобретения в течение нескольких секунд или минут. В некоторых случаях может быть желательно вводить единицу дозы соединения изобретения первой, а затем, после периода от нескольких часов (например, 1-12 ч), путем введения стандартной дозы одного или нескольких других активных терапевтических агентов. В других случаях может быть желательно вводить дозу одного или нескольких других активных терапевтических агентов первой, а затем, после периода от нескольких часов (например, 1-12 ч), путем введения единичной дозы соединения изобретение.

Комбинированная терапия может предоставить "синергию" и "синергизм", т.е. эффект, достигаемый, когда активные ингредиенты, используемые вместе, больше, чем сумма эффектов в результате от использования соединений отдельно. Синергетический эффект может быть достигнут когда активными ингредиентами: (1) совместно приготовлены и введены или вводятся одновременно в комбинированном препарате, (2) применяются по очереди или параллельно, как отдельные композиции, или (3), в некоторых других режимах. При доставке в терапии чередования синергетический эффект может быть достигнут, когда соединения вводят или доставляют последовательно, например, в отдельных таблетках, пилюлях или капсулах, или различных инъекциях в отдельных шприцах. В общем во время терапии чередования, эффективную дозу каждого активного ингредиента вводят одну за другой, то есть последовательно, в то время как в комбинированной терапии, эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводят вместе. Синергический противовирусный эффект означает противовирусное действие, которое больше, чем предсказанный чисто аддитивный эффект комбинации отдельных соединений.

В еще одном варианте осуществления настоящая заявка предусматривает способы ингибирования HCV полимеразы в клетке, включающие: контактирование клетки, инфицированной HCV, с эффективным количеством соединения формул I-III и формул IV-VI или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или сложного эфира, в результате чего полимеразы HCV будут ингибированы.

В еще одном варианте осуществления настоящая заявка предусматривает способы ингибирования HCV полимеразы в клетке, включающие: контактирование клетки, инфицированной HCV, с эффективным количеством соединения формул I-III и формул IV-VI или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или эфира, и по меньшей мере с одним дополнительным активным терапевтическим агентом, который ингибирует HCV полимеразу.

В еще одном варианте осуществления настоящая заявка предусматривает способы ингибирования HCV полимеразы в клетке, включающие: контактирование клетки, инфицированной HCV, с эффективным количеством соединения формул I-III и формул IV-VI или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или эфира, и по меньшей мере одного дополнительного активного терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из одного или нескольких интерферонов, рибавирина или его аналогов, HCV NS3 ингибитора протеазы, NS5a ингибиторов, альфа-глюкозидазы 1 ингибитора, гепатопротекторов, антагониста мевалоната декарбоксилазы, антагониста ренин-ангиотензиновой системы, других анти-фиброзных агентов, антагонистов эндотелина, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов полимеразы HCV NS5B, HCV NS5A ингибиторов, TLR-7 агонистов, ингибиторов циклофилина, HCV IRES ингибиторов, фармакокинетических усилителей и других препаратов для лечения HCV или их смеси.

В еще одном варианте осуществления настоящая заявка предусматривает способы лечения HCV у пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формул I-III и формул IV-VI или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или эфира.

В еще одном варианте осуществления настоящая заявка предусматривает способы лечения HCV у пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формул I-III и формул IV-VI или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или эфира, и по меньшей мере одного дополнительного активного терапевтического агента, который ингибирует HCV полимеразу.

В еще одном варианте осуществления настоящая заявка предусматривает способы лечения HCV у пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формул I-III и формул IV-VI или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или эфира, и по меньшей мере одного дополнительного активного терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из одного или более интерферонов, рибавирина или его аналогов, HCV NS3 ингибитора протеазы, NS5a ингибитора, ингибиторов альфа-глюкозидазы 1, гепатопротекторов, мевалоната декарбоксилазы антагониста, антагониста ренин-ангиотензиновой системы, других анти-фиброзных агентов, антагонистов эндотелина, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов полимеразы HCV NS5B, HCV NS5A ингибиторов, TLR-7 агонистов, ингибиторов циклофилина, HCV IRES ингибиторов, фармакокинетических усилителей и других препаратов для лечения HCV или их смеси.

В еще одном варианте осуществления настоящая заявка предоставляет для использования соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, сольват и/или эфир для получения лекарственного средства для лечения HCV-инфекции у пациента.

Метаболиты соединений по изобретению.

Также подпадающими под действие данного изобретения являются продукты обмена соединений *in vivo*, описанные здесь, в той мере, в какой такие продукты являются новыми и неочевидными по сравнению с предыдущим уровнем техники. Такие продукты могут быть результатом, например, окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т.п. вводимого соединения в основном за счет ферментативных процессов. Соответственно, изобретение включает в себя новые и неочевидные соединения, полученные способом, включающим контактирование соединения по данному изобретению с млекопитающими в течение времени, достаточного для получения метаболитических продуктов. Такие продукты обычно идентифицируются по подготовленной радиоактивной метке (например, ^{14}C или ^3H) соединения по изобретению, при введении его парентерально в дозе, которая обнаруживается (например, более чем примерно 0,5 мг/кг) животным, таким как крысы, мыши, морские свинки, обезьяны, или человеку, предоставив достаточно времени для прохождения метаболизма (обычно от около 30 с до 30 ч) и выделяя продукты метаболизма из мочи, крови или других биологических образцов. Эти продукты легко изолировать, так как они помечены (другие выделяют с использованием антител, способных связывать выжившие эпители в метаболите). Структуру метаболита определяют обычным образом, например, путем анализа MS или ЯМР. В целом анализ метаболитов осуществляется таким же образом, как и обычные исследования метаболизма препарата, хорошо известные специалистам в данной области. Метаболитические продукты до тех пор, пока они не найдены *in vivo*, могут быть использованы в диагностических тестах для терапевтической дозировки соединений изобретения, даже если они не обладают своей собственной ингибирующей активностью по отношению к HCV полимеразе.

Рецепты и способы для определения устойчивости соединений в суррогатах желудочно-кишечного секрета известны. Соединения определены здесь как стабильные в желудочно-кишечном тракте, когда менее чем примерно 50 мол.% защищенных групп снимают защиту в суррогатах кишечного или желудочного сока при инкубации в течение 1 ч при 37°C. Просто потому, что эти соединения являются стабильными в желудочно-кишечном тракте не означает, что они не могут быть гидролизованы *in vivo*. Пролекарства по изобретению обычно будут стабильными в пищеварительной системе, но могут быть существенно гидролизованы до родительского препарата в желудочно-кишечном тракте, печени или других метаболитических органах или внутри клеток в целом.

Примеры

Некоторые аббревиатуры и сокращения используются для описания экспериментальных подробностей. Хотя большинство из них должно быть понятно специалисту в данной области, табл.1 содержит список многих из этих аббревиатур и сокращений.

Таблица 1

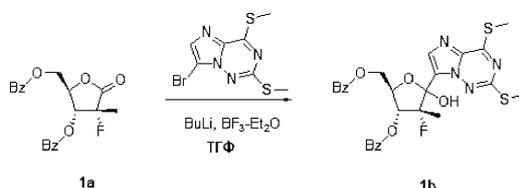
Список аббревиатур и сокращений

Аббревиатура	Значение
Ac ₂ O	Уксусный ангидрид
AIBN	2,2'-азобис (2-метилпропионитрил)
Bn	бензил
BnBr	бензилбромид
BSA	бис (триметилсилил)ацетамид
BzCl	Бензоил хлорид
СДИ	карбонилдимидазол
DABCO	1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан
DBN	1,5- диазабисцикло [4.3.0]нон-5-ен
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дидиан-1,4-бензохинон
DBU	1,5- диазабисцикло [5.4.0]ундек-5-ен
DCA	дихлорацетамид
DCC	дициклогексилкарбодимид
DCM	дихлорметан
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксизтан
DMTCI	Диметокситритил хлорид
DMSO	диметилсульфоксид
DMTr	4, 4'-диметокситритил
DMF	диметилформамид
EtOAc	этилацетат
ESI	Элетроаэрозольная ионизация
HMDS	гексаметилдисилазан
HPLC	Жидкостная хроматография высокого давления
LDA	Лития диизопропиламид
LRMS	Масс-спектр низкого разрешения
MCPBA	мета- хлоропербензойная кислота-
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
MMTc	монометокситритил хлорид
m/z или m/e	Отношение массы к заряду
MH ⁺	Масса плюс 1
MH ⁻	Масса минус 1
MsOH	Метансульфоновая кислота
MS или ms	Масс-спектр

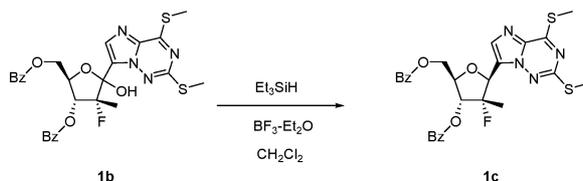
NBS	N-бромсукцинимид
Ph	фенил
rt или r.t.	Комнатная температура
TBAF	Тетрабутиламмоний фторид
TMSCl	хлортриметилсилан
TMSBr	бромтриметилсилан
TMSI	йодтриметилсилан
TMSOTf	(триметилсилил)трифторметилсульфонат
TEA	триэтиламин
TBA	трибутиламин
TBAP	Трибутиламмония пиррофосфат
TBSCl	трет-бутилдиметилсилил хлорид
TEAB	Триэтиламмония бикарбонат
TFA	Трифторуксусная кислота
TLC или tic	Тонкослойная хроматография
Tr	трифенилметил
Tol	4-метилбензоил
Turbo Grignard	1:1 смесь изопропилмагния хлорида и лития хлорида
δ	частей на миллион до поля от тетраметилсилана

Получение соединений.

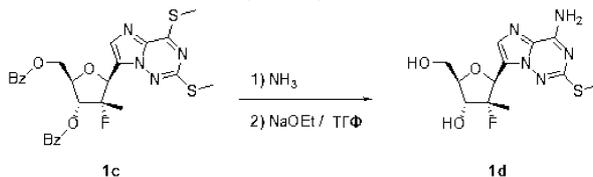
Соединение 1



К суспензии 7-бром-2,4-бис-метилсульфанил-имидазо[2,1-f][1,2,4]триазина (подготовлена в соответствии с WO 2008116064, 500 мг, 1,72 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) по каплям добавляли BuLi (1,6 М в гексане, 1,61 мл, 2,41 ммоль) при -78°C . Суспензия стала красно-коричневым раствором в течение 5 мин, а затем смесь 1a (подготовлена в соответствии с WO 200631725, 675 мг, 1,81 ммоль) и трифторида бора эфира (2,40 мл, 1,89 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют по каплям к смеси. После перемешивания в течение 2 ч при -78°C насыщенный NH_4Cl был добавлен для гашения реакции. Смесь разбавляли этилацетатом, органический слой промывали рассолом и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан), получая 1b как богатую желтую пену (650 мг, 67%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.13 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.36 (t, 2H), 6.40 (brs, 1H), 6.01 (dd, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.60 (dd, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.62 (d, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -167.5. MS=585.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

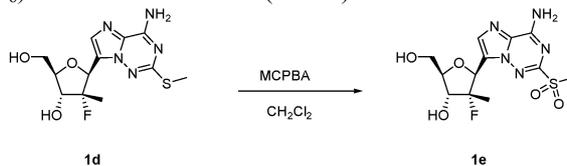


К раствору 1b (820 мг, 1,40 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли трифторид бора эфира (2 мл) и триэтилсилан (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Дополнительно добавляли бора трифторида эфира (1 мл) и триэтилсилан (1 мл) и перемешивали в течение 7 дней. Смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали последовательно водой, насыщенным раствором хлорида аммония и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан), получая 1c (605 мг, 76%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.10 (d, $J=7.2$ Гц, 2H), 8.00 (d, $J=7.2$ Гц, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (t, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.53 (t, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.46 (t, $J=7.2$ Гц, 2H), 7.38 (t, $J=7.2$ Гц, 2H), 5.78 (m, 2H), 4.80 (dd, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.60 (dd, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.32 (d, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -149.9. MS=569.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

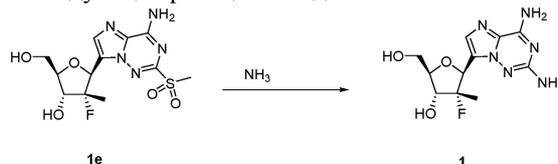


Соединение 1c (635 мг, 1,12 ммоль) помещали в стальную бомбу реактора. Жидкий аммиак (~30 мл) был добавлен, и бомба реактора была плотно закрыта. Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры аммиак выпаривали и твердый остаток растворяли в ТГФ (10 мл) и MeOH (10 мл). Этоксид натрия (25 вес.%, 0,63 мл) добавляли и перемешивали при 60°C в течение

ние 40 мин. Смесь нейтрализовали уксусной кислотой и концентрировали. Остаток очищали с помощью RP ВЭЖХ, получая продукт **1d** (175 мг, 48%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.21 (brs, 2H), 7.60 (s, 1H), 5.45 (brs, 1H), 5.43 (d, 1H), 4.91 (t, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.09 (d, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): δ -153.5. MS=330.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



К раствору **1d** (175 мг, 0,53 ммоль) в дихлорметане (11 мл) добавляли MCPBA (370 мг, ~1,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрируют, получая сырой **1e**, который был использован для следующей реакции без дополнительной очистки. MS=362.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).



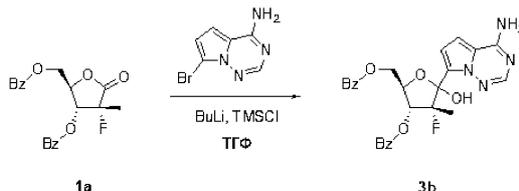
Соединение **1e** (получается из предыдущей реакции) помещали в стальную бомбу реактора. Жидкий аммиак (~30 мл) был добавлен, и бомба реактора была плотно закрыта. Смесь перемешивали при 115°C в течение 3 дней. После охлаждения до комнатной температуры аммиак выпаривали. Твердый остаток очищали с помощью RP ВЭЖХ, получая соединение **1** (105 мг, 66% в два этапа). ^1H ЯМР (400 МГц, D $_2$ O): δ 7.31 (s, 1H), 5.43 (d, J=25.2 Гц, 1H), 4.07 (dd, J=9.6, 23.2, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.83 (dd, J=2.4, 12.8 Гц, 1H), 3.67 (dd, J=4.8, 12.8 Гц, 1H), 1.05 (d, J=22.8 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, D $_2$ O): δ -153.5. MS=299.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение **2**



К раствору соединения **1** (82 мг, 0,28 ммоль) в воде (340 мл) была добавлена аденозиндеаминаза (A5168 бычьей селезенки типа IX от Sigma-Aldrich, 0,125 единицы на мл воды) и перемешивали при 37°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью ОФ ВЭЖХ, получая соединение **2** (56 мг, 68%). ^1H ЯМР (400 МГц, D $_2$ O): δ 7.35 (s, 1H), 5.46 (d, J=25.2 Гц, 1H), 4.08 (dd, J=9.6, 22.6, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.87 (dd, J=2.4, 12.8 Гц, 1H), 3.71 (dd, J=4.8, 12.8 Гц, 1H), 1.12 (d, J=23.2 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, D $_2$ O): δ -153.4. MS=300.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение **3**

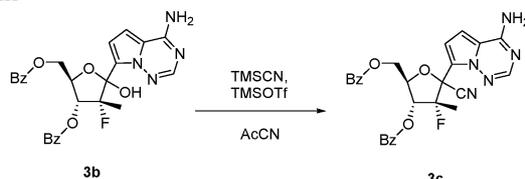


К суспензии 7-бром-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-иламина (подготовлен в соответствии с WO 2007056170, 2,13 г, 10 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют TMSCl (2,66 мл, 21 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере аргона. После охлаждения до -78°C раствор BuLi (1,6 М, 21 мл, 33 ммоль) в гексане добавляют по каплям. Смесь перемешивают в течение 1 ч при той же температуре. Раствор **1a** (подготовлен в соответствии с WO 200631725, 4,46 г, 12 ммоль) в ТГФ (10 мл) затем добавляли. После перемешивания в течение 2 ч при -78°C был добавлен насыщенный раствор хлорида аммония для остановки реакции. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический экстракт концентрируют в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан), получая **3b** в виде желтого твердого вещества (1,6 г, 32%). MS=507.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

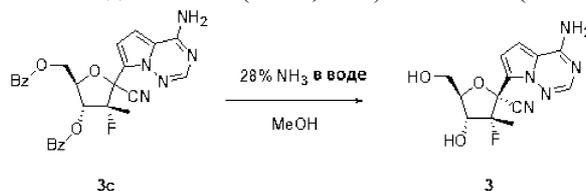
Альтернативная процедура для соединения **3b** с использованием 1,2-бис-[(хлордиметил)силанил]этана вместо хлортриметилсилана.

К суспензии 7-бром-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-иламина (500 мг, 2,35 ммоль) в ТГФ (6,5 мл) добавляли BuLi (1,6 М в гексане, 1,6 мл) при -78°C. Через 30 мин был добавлен раствор 1,2-бис-[(хлордиметил)силанил]этана (538 мг, 2,4 ммоль) в ТГФ (1,2 мл). Через 45 мин был добавлен BuLi (1,6 М). После дополнительных 30 мин был добавлен BuLi (1,5 мл). Через 30 мин раствор **1a** (610 мг, 1,64 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляют по каплям. Полученную смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч в атмосфере аргона. Уксусную кислоту (0,7 мл) добавляют по каплям для остановки реакции с последую-

шим добавлением насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический экстракт концентрируют в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан), получая 3b (320 мг, 40%). Начальное соединение 1a было также восстановлено (350 мг) с помощью хроматографии

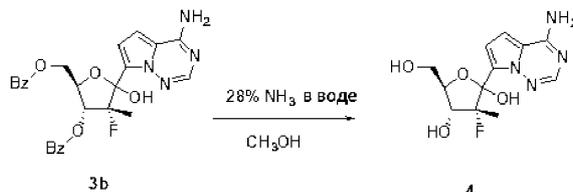


К раствору соединения 3b (50 мг, 0,1 ммоль) и TMSCN (67 мкл, 0,5 ммоль) в ацетонитриле (2,0 мл) при 0°C добавляли TMSOTf (91 мкл, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем при 65°C в течение 3 дней. Реакцию останавливали насыщенным NaHCO₃ при комнатной температуре и разбавляли CH₃CO₂Et. Органическую фазу отделяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (ацетонитрил/вода), получая желаемое соединение 3c (28 мг, 54%). MS=516.1 (M+H⁺).



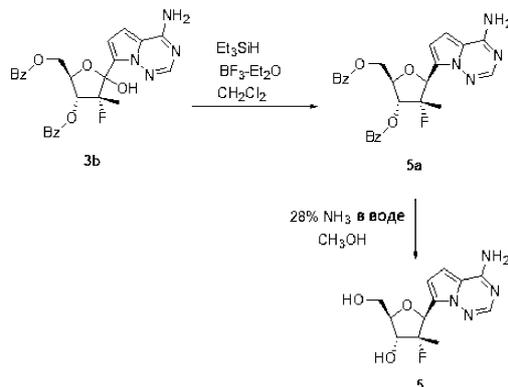
К раствору 3c (56 мг, 0,11 ммоль) в метаноле (1,2 мл) добавляли гидроксид аммония (28% в воде, 0,8 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью RP ВЭЖХ (вода/ацетонитрил), получая соединение 3 (20 мг, 60%). ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O): δ 7.88 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.04 (dd, 1H), 3.87 (dd, 1H), 1.15 (d, 3H). MS=308.1 (M+H⁺).

Соединение 4



К раствору соединения 3b (60 мг, 0,12 ммоль) в метаноле (0,5 мл) добавляли гидроксид аммония (28% в воде, 0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью RP ВЭЖХ (вода/ацетонитрил), получая соединение 4 (25 мг, 70%). MS=299.1 (M+H⁺).

Соединение 5



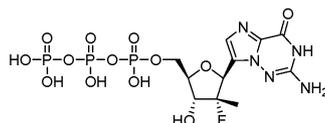
Соединение 3b было преобразовано в соединение 5a по методике, аналогичной преобразованию 1b в 1c. Соединение 5a затем преобразуется в соединение 5 по методике, аналогичной преобразованию 3c в 3. ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): δ 7.68 (s, 1H), 6.75 (d, J=4.5 Гц, 1H), 6.65 (d, J=4.5 Гц, 1H), 5.65 (d, J=25.2 Гц, 1H), 3.95 (m, 3H), 3.74 (dd, 1H), 0.98 (d, J=22.8 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, D₂O): δ -154.2. MS=283.2 (M+H⁺).

Общий порядок приготовления нуклеозидтрифосфата:

В грушевидную колбу (5-15 мл) помещали нуклеозид (~20 мг). Триметилфосфат был добавлен (0,5-1,0 мл). Раствор охлаждали в ванне с ледяной водой. Добавляли POCl₃ (40-45 мг) и перемешивали при 0°C до завершения реакции (от 1 до 4 ч; ход реакции контролируется ионообменной ВЭЖХ, аналитиче-

ские пробы готовят путем взятия ~3 мкл реакционной смеси и разбавления ее с 1,0 М $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ (30-50 мкл). Раствор пиродифосфат- Cu_3N (250 мг) и Cu_3N (90-105 мг) в ацетонитриле или диметилформамиде (1-1,5 мл) затем добавляли. Смесь перемешивали при 0°C в течение от 0,3 до 2,5 ч, а затем реакцию останавливали с 1,0 М $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ (~5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 0,5 - 1 ч при нагревании до комнатной температуры. Смесь концентрировали досуха, повторно растворяли в воде (4 мл) и очищали с помощью ионообменной ВЭЖХ. Фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали досуха, растворяли в воде (~5 мл), концентрировали досуха и снова растворяли в воде (~5 мл). NaHCO_3 (30-50 мг) добавляли и концентрировали досуха. Остаток растворяли в воде и концентрировали досуха снова. Этот процесс повторяется 2-5 раз. Остаток затем подвергают очистке на С-18 ВЭЖХ, получая желаемый продукт в виде натрия или соли. Кроме того, сырую реакционную смесь подвергли С-18 ВЭЖХ, а затем ионообменной ВЭЖХ очистке с получением желаемого продукта в виде соли триэтиламмония.

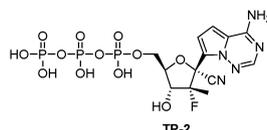
Соединение TP-1



TP-1

Соединение TP-1 было получено основным способом с использованием соединения 2 в качестве исходного материала. ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): δ 7.44 (s, 1H), 5.45 (d, $J=25.5$ Гц, 1H), 4.0-4.4 (m, 4H), 3.05 (m, NCH_2CH_3), 1.10 (m, NCH_2CH_3 и 2'-C- CH_3). ^{31}P ЯМР (121.4 МГц, D_2O): δ -9.5 (d, $J=22.1$ Гц), -11.0 (d, $J=19.9$ Гц), -23.2 (t, $J=23.0$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, D_2O): δ -153.9.

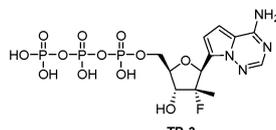
Соединение TP-2



TP-2

Соединение TP-2 было получено основным способом с использованием соединения 3 в качестве исходного материала. ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): δ 7.82 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.1-4.4 (m, 4H), 3.05 (m, NCH_2CH_3), 1.10 (m, NCH_2CH_3 и 2'-C- CH_3). ^{31}P ЯМР (121.4 МГц, D_2O): δ -10.7 (d, $J=19.5$ Гц), -11.3 (d, $J=19.8$ Гц), -23.1 (t, $J=19.8$ Гц).

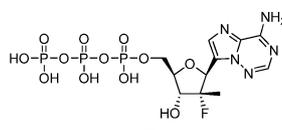
Соединение TP-3



TP-3

Соединение TP-3 было получено основным способом с использованием соединения 5 в качестве исходного материала. ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): δ 7.73 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.71 (d, $J=24.6$ Гц, 1H), 4.0-4.4 (m, 4H), 3.05 (m, NCH_2CH_3), 1.14 (m, NCH_2CH_3), 1.00 (d, $J=22.8$ Гц, 3H, 2'-C- CH_3). ^{31}P ЯМР (121.4 МГц, D_2O): δ -8.1 (d, $J=22.1$ Гц), -11.1 (d, $J=19.9$ Гц), -22.7 (t, $J=23.0$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, D_2O): δ -155.6. MS=520.9 (M- H^+).

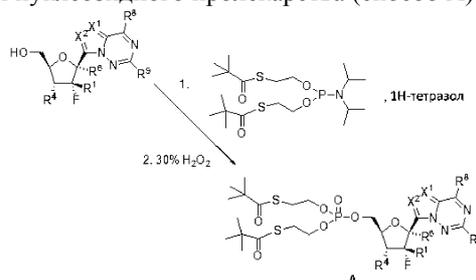
Соединение TP-8a



TP-8a

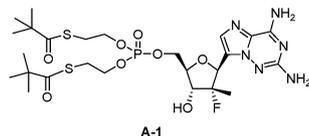
Соединение TP-8a было получено основным способом с использованием соединения 8 в качестве исходного материала. ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): δ 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.63 (d, $J=25.5$ Гц, 1H), 4.0-4.4 (m, 4H), 3.05 (m, NCH_2CH_3), 1.10 (m, NCH_2CH_3 и 2'-C- CH_3). ^{31}P ЯМР (121.4 МГц, D_2O): δ -9.20 (d, $J=22.1$ Гц), -11.07 (d, $J=19.9$ Гц), -23.82 (t, $J=23.0$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, D_2O): δ -155.9. MS=521.6 (M- H^+).

Общий порядок получения нуклеозидного пролекарства (способ А):



К раствору нуклеозида (0,1 ммоль) в триметилфосфите (1,0 мл) добавляли 1Н-тетразол (42 мг, 0,6 ммоль) с последующим добавлением 2,2-диметилтиопропионовой кислоты S-(2-{диизопропиламино-[2-(2,2-диметил-пропионилсульфанил)этокси]фосфанилокси}этил)эфира (приготовлен в соответствии с J. Med Chem, 1985, 38, 3941, 90 мг, 0,2 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 2 ч 30% перекись водорода в H₂O (140 мкл) добавляли к смеси. Затем смесь оставили нагреваться до комнатной температуры. После 30 мин перемешивания был добавлен 1 М Na₂S₂O₃ в H₂O (5 мл) для остановки реакции. Органический слой промывали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (10 мл×2), рассолом, концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью RP-HPLC (MeCN-H₂O градиент) с получением пролекарства А.

Соединение А-1

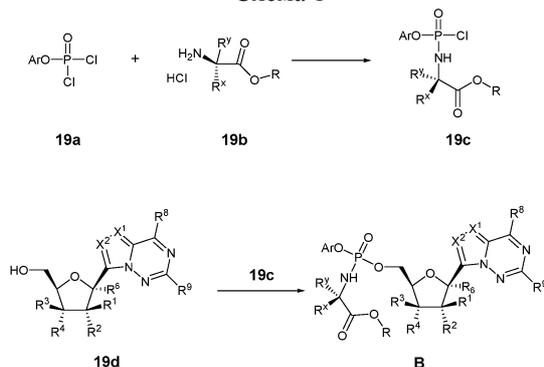


Соединение А-1 было получено способом А с использованием соединения 1 в качестве исходного материала. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.42 (s, 1H), 5.47 (d, J=26.4 Гц, 1H), 4.95 (brs, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.35 (m, 1H, 4'-H), 4.18 (m, 2H, 5'-H), 4.10 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 1.24 (d, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.19 (d, 9H). ³¹P ЯМР (161.9 МГц, CDCl₃): δ - 1.26. MS=667.1 (M+H⁺).

Общий порядок получения нуклеозидного пролекарства (способ В).

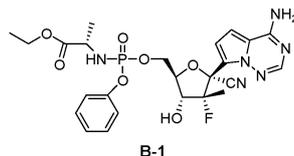
Неограничивающие примеры монофосфорамидатных пролекарств, содержащие настоящее изобретение, могут быть приготовлены в соответствии с общей схемой 1.

Схема 1



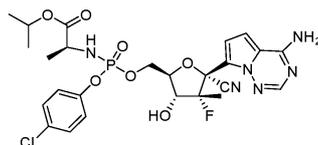
Общая процедура включает взаимодействие соли эфира аминокислоты 19b, например соли соляной кислоты, с арилдихлорфосфатом 19a в присутствии около от двух до десяти эквивалентов подходящего основания, чтобы дать фосфорамидат 19c. Подходящие основания включают, но не ограничиваются ими, имидазолы, пиридины, такие как лутидин и DMAP, третичные амины, такие как триэтиламин и DABCO, и замещенные амидины, таких как DBN и DBU. Третичные амины являются особенно предпочтительными. Предпочтительно, чтобы продукт на каждом этапе использовался непосредственно в последующих этапах без перекристаллизации или хроматографии. Специфические, но не ограничивающие примеры 19a, 19b, 19c могут быть найдены в WO 2006/121820, который приведен здесь в качестве ссылки в полном объеме. Нуклеозидное основание 19d реагирует с фосфорамидатом 19c в присутствии подходящего основания. Подходящие основания включают, но не ограничиваются ими, имидазолы, пиридины, такие как лутидин и DMAP, третичные амины, такие как триэтиламин и DABCO, и замещенные амидины, такие как DBN и DBU. Продукт В может быть выделен путем перекристаллизации и/или хроматографии.

Соединение В-1



Фенил этоксиаланинил фосфорохлоридат (124 мг, 0,42 ммоль; получен в соответствии с McGuigan et al, J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052) был добавлен к смеси соединения 3 (20 мг, 0,065 ммоль) и N-метилимидазола (42 мкл, 0,52 ммоль) в безводном триметилфосфате (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, а затем добавляли метанол для остановки реакции. Метанол растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, а затем колоночной хроматографии на силикагеле (100% этилацетат), получая соединение В-1 (10 мг, 27%). ³¹P ЯМР (121.4 МГц, CDCl₃): δ - 3.42, 3.77. MS=563.0 (M+H⁺), 561.0 (M-H⁺).

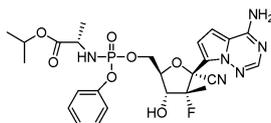
Соединение В-2



В-2

Около 3,1 ммоль 4-хлорфенил 2-пропилоксисиланил фосфорохлоридата (получен в соответствии с McGuigan et al, J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052) добавляется к смеси около 0,5 ммоль соединения 3 и около 3,8 ммоль N-метилимидазола примерно в 3 мл безводного триметилфосфата. Реакционную смесь перемешивают в течение приблизительно одного часа до 24 ч при комнатной температуре и добавляют метанол для остановки реакции. Метанол растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением соединения В-2.

Соединение В-3

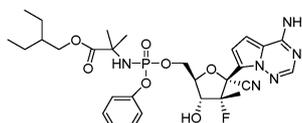


В-3

Соединение В-3 было получено по аналогичной процедуре, используемой для соединения В-1.

^{31}P ЯМР (121.4 МГц, CDCl_3): δ - 3.50, 3.76. MS=577.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение В-4

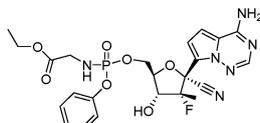


В-4

Соединение В-4 было получено по аналогичной процедуре, используемой для соединения В-1.

^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD): δ 2.2. MS=633.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение В-5

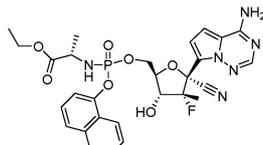


В-5

Соединение В-5 было получено по аналогичной процедуре, используемой для соединения В-1.

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3): δ 4.15, 4.27. MS=549.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение В-6

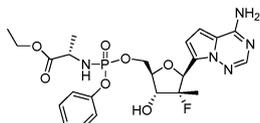


В-6

Соединение В-6 было получено по аналогичной процедуре, используемой для соединения В-1.

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3): δ 3.50, 4.07. MS=613.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение В-7

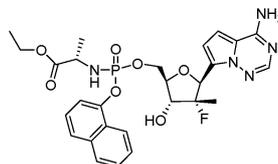


В-7

Соединение В-7 было получено по аналогичной процедуре, используемой для соединения В-1, используя соединение 5 в качестве родительского нуклеозида.

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3): δ 3.37, 3.97. MS=538.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

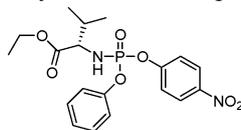
Соединение В-8



В-8

Соединение В-8 было получено по аналогичной процедуре, используемой для соединения В-1, используя соединение 5 в качестве родительского нуклеозида. ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3): δ 3.69, 4.39. MS=588.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Альтернативная процедура получения нуклеозидного пролекарства (способ С)

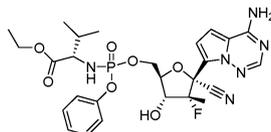


C-1a

В колбу, содержащую этиловый эфир L-валина гидрохлорида (2,5 г, 13,8 ммоль, 1 экв.), добавляли CH_2Cl_2 (46 мл, 0,3 М) и фенилдихлорфосфат (2,1 мл, 13,8 ммоль, 1 экв.), а затем охлаждали до -10°C . Через 10 мин ТЕА (3,8 мл, 13,8 ммоль, 1 экв) медленно добавляли к реакционной смеси в течение пяти минут. Реакцию проводили в течение часа до добавления п-нитрофенола (1,9 г, 13,8 ммоль, 1 экв.) к реакционной смеси с последующим добавлением более ТЕА (3,8 мл, 13,8 ммоль, 1 экв.) в течение пяти минут. Реакционную смесь нагревали и продолжали в течение еще двух часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в диэтиловом эфире (200 мл). Нерастворимые соли отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Колоночная флэш-хроматография проводилась с использованием 4/1 Hex/EtOAc к прозрачному маслу, как C-1a.

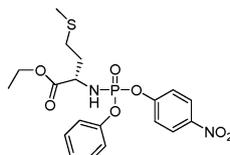
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.21 (s, 2H), 7.41-7.20 (m, 7H), 4.22-4.05 (m, 3H), 2.46 (s, 2H), 1.99 (dd, $J=23.0, 20.1$ Гц, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.20-1.05 (m, 8H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3): δ - 2.79 (dd, $J=28.0, 4.2$ Гц). LC MS m/z 422.99 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Соединение C-1



C-1

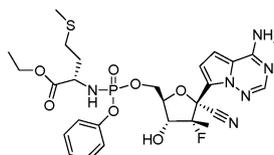
В колбу, содержащую соединение 3 (70 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), добавляли ТГФ (1 мл, 0,2 М) и NMP (1 мл, 0,2 М) охлаждали до 0°C . Трет-BuMgCl (560 мкл, 2,5 экв., 1 М ТГФ) медленно добавляли и перемешивали в течение 5 мин до того, как добавили фенолят C-1a (207 мг, 0,46 ммоль, 2 экв. растворенные в 500 мкл ТГФ). Реакционную смесь нагревали до 50°C . Реакцию контролировали посредством LCMS. После завершения реакции смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью ВЭЖХ, получая соединение C-1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.87 (s, 1H), 7.24-7.10 (m, 4H), 7.03 (t, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.81 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 6.52 (d, $J=4.7$ Гц, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.46 (dd, $J=24.0, 11.4$ Гц, 2H), 4.33-4.14 (m, 2H), 4.06 (dt, $J=7.2, 4.2$ Гц, 2H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.63 (t, $J=10.6$ Гц, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.17 (dd, $J=14.8, 7.6$ Гц, 3H), 0.82 (dd, $J=22.8, 6.8$ Гц, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3): δ 5.11. ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -152.28. LC MS m/z 591.21 [$\text{M}+\text{H}^+$].



C-2a

Соединение C-2a было получено способом, аналогичным примеру для соединения C-1a, но с использованием эфира метионина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.19 (s, 2H), 7.44-7.03 (m, 7H), 4.11 (s, 2H), 3.81 (d, $J=44.5$ Гц, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.61 (s, 2H), 1.21 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 1.01-0.65 (m, 4H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ -2.00 (d, $J=12.9$ Гц). LCMS m/z 455.03 [$\text{M}+\text{H}^+$].

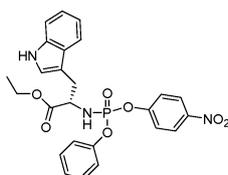
Соединение C-2



C-2

Соединение C-2 было получено способом, аналогичным примеру для соединения C-1 с помощью соединения 3 и C-2a.

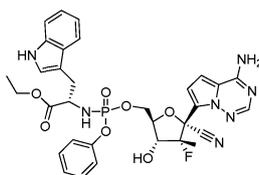
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J=15.8$ Гц, 1H), 7.40-7.06 (m, 13H), 6.93 (d, $J=6.7$ Гц, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.54 (dd, $J=21.6, 11.7$ Гц, 2H), 4.32 (d, $J=12.0$ Гц, 2H), 4.14 (dt, $J=13.0, 6.4$ Гц, 4H), 2.44 (d, $J=7.5$ Гц, 2H), 2.00 (d, $J=16.2$ Гц, 5H), 1.89 (s, 2H), 1.35-1.13 (m, 7H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ 4.12, 3.58. ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ - 152.28 (s). LCMS m/z 623.27 [$\text{M}+\text{H}^+$].



C-3a

Соединение C-3a было получено способом, аналогичным примеру для соединения C-1a, но с использованием триптофанового эфира. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.18-8.03 (m, 3H), 7.29-7.08 (m, 8H), 7.36-6.98 (m, 3H), 4.41-4.11 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 2H), 3.68-3.80 (m, 1H), 3.33-3.04 (m, 2H), 1.06-1.17 (m, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ -2.87, -2.99. LCMS m/z 510.03 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

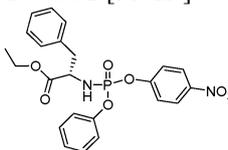
Соединение C-3



C-3

Соединение C-3 было получено способом, аналогичным примеру для соединения C-1 с использованием соединения 3 и C-3a.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36-6.77 (m, 11H), 6.57 (s, 1H), 4.40-3.96 (m, 6H), 3.20 (s, 4H), 2.60 (s, 1H), 1.30-1.04 (m, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ 4.02, 3.75. ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -152.13. LCMS m/z 678.32 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

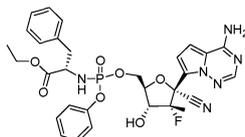


C-4a

Соединение C-4a было получено способом, аналогичным примеру для соединения C-1a путем подстановки фенилаланинового эфира.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.15 (t, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.43-7.11 (m, 10H), 7.04 (ddd, $J=11.4, 6.7, 2.9$ Гц, 2H), 4.32 (ddd, $J=15.3, 11.3, 6.1$ Гц, 4H), 4.15-3.99 (m, 7H), 3.74 (td, $J=11.0, 5.0$ Гц, 8H), 3.01 (d, $J=5.7$ Гц, 2H), 1.17 (td, $J=7.1, 5.2$ Гц, 2H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ -2.97, -2.99. LCMS m/z 471.03 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

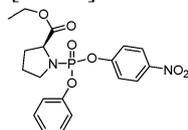
Соединение C-4



C-4

Соединение C-4 было получено способом, аналогичным примеру для соединения C-1 с использованием соединения 3 и C-4a.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J=13.2$ Гц, 1H), 7.46-6.97 (m, 17H), 6.91 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.10 (dd, $J=29.6, 19.2$ Гц, 8H), 2.97 (s, 3H), 1.32-1.05 (m, 7H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ 5.11. ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -152.34 (s). LC MS m/z 639.24 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

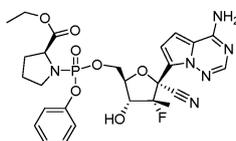


C-5a

Соединение C-5a было получено способом, аналогичным примеру для соединения C-1a, но с использованием пролинового эфира.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.20 (d, $J=7.8$ Гц, 2H), 7.45-7.08 (m, 7H), 4.37 (td, $J=8.0, 3.8$ Гц, 2H), 4.17-3.98 (m, 2H), 3.61-3.34 (m, 2H), 2.21-1.77 (m, 3H), 1.19 (td, $J=7.1, 3.8$ Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ -3.92, -3.96. LC MS m/z 420.98 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

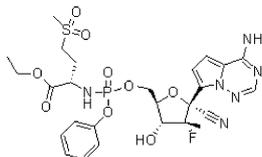
Соединение C-5



C-5

Соединение С-5 было получено способом, аналогичным примеру для соединения С-1 с использованием соединения 3 и С-5а.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J=4.5$ Гц, 1H), 7.39-7.10 (m, 4H), 6.92 (dd, $J=16.0, 4.6$ Гц, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.03 (bs, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.36-3.96 (m, 4H), 3.37 (d, $J=58.9$ Гц, 2H), 2.26-1.66 (m, 4H), 1.39-1.12 (m, 8H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) d 3.47, 2.75. ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) d - 152.36. LC MS m/z 589.14 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

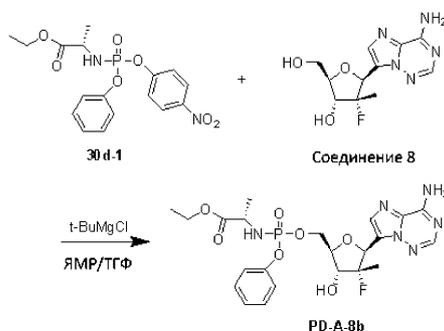


Соединение С-6

Соединение С-6 было получено способом, аналогичным примеру для соединения С-1 с использованием соединения 3 и сульфонного аналога С-1а.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.35-7.01 (m, 5H), 6.93 (d, $J=2.8$ Гц, 1H), 6.58 (d, $J=2.8$ Гц, 1H), 5.79 (bs, 2H), 4.30 (s, 6H), 4.11 (d, $J=7.0$ Гц, 6H), 3.10-2.84 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.54 (s, 6H), 1.31-1.15 (m, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) d 3.39, 3.33. ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) d -152.40. LCMS m/z 655.24 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение PD-A-8b



К раствору соединения 8 (200 мг, 0,71 ммоль) в ТГФ (1 мл) и NMP (1 мл) в атмосфере аргона при 0°C добавляли трет-бутилхлорид магния (1,0 М в ТГФ, 1,06 мл, 1,06 ммоль). Через 15 мин добавили соединение 30d-1 (280 мг, 0,71 ммоль) в виде раствора в ТГФ. Через 5 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , останавливали метанолом и концентрировали. Реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле и затем RP ВЭЖХ, получая PD-A-8b (225 мг, 59%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.09 (two s, 1H), 7.54 (two s, 1H), 7.31-7.12 (m, 5H), 5.66 (dd, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.19-4.03 (m, 4H), 3.87-3.69 (m, 1H), 1.35-1.15 (m, 9H). ^{31}P ЯМР (161 МГц, CDCl_3): δ 4.14 (s), 3.55 (s). LC/MS=539 (M+H⁺).

Время удерживания: 1,94 мин.

LC: Thermo Electron Surveyor ВЭЖХ.

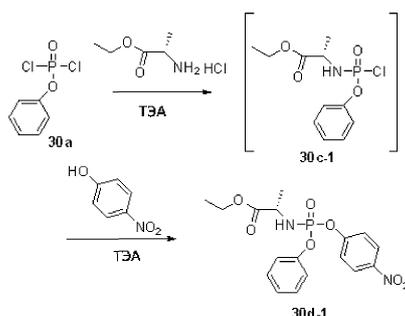
MS: Finnigan LCQ Advantage MAX Масс-спектрометр.

Колонка: Phenomenex Полярный RP 30×4,6 мм.

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой, вода с 0,1% муравьиной кислотой.

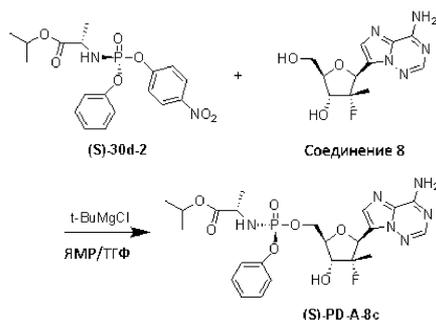
Градиент: 0-0,1 мин 5% ACN, 0,1-1,95 мин 5-100% ACN, 1,95-3,5 мин 100% ACN, 3,5-3,55 мин 100-5% ACN, 3,55-4 мин 5% ACN.

Получение 30d-1



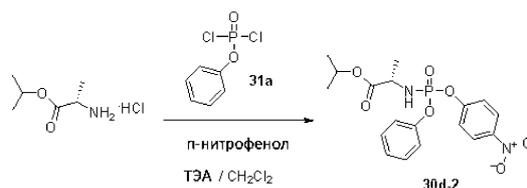
Соединение 30d-1 было получено из 30а в основе похожее на 30d-2, заменяя аланина этиловый эфир гидрохлорид на аланина изопропиловый эфир гидрохлорид.

Соединение (S)-PD-A-8c



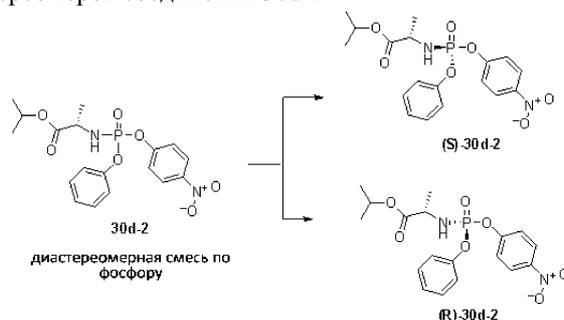
Соединение (S)-PD-A-8c было получено в основе похожее на PD-A-8b, заменяя (S)-30d-2 на 30d-1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.14 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H), 5.66 (dd, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.1-4.3 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.18 (brs, 1H), 1.15-1.4 (m, 12H). ^{31}P ЯМР (161 МГц, CDCl_3): δ 3.70 (s). LC/MS=553 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Получение (S)-30d-2



Аланина изопропиловый эфир гидрохлорид (7,95 г, 47,4 ммоль) был суспендирован в дихлорметане (100 мл). Соединение 31a (10 г, 47,4 ммоль) было добавлено. Триэтиламин (13,2 мл, 95 ммоль) затем добавляют по каплям в течение 15 мин (внутренняя температура реакции; $-10 \sim -3^\circ\text{C}$). Когда реакция была почти завершена (по фосфору ЯМР), был добавлен п-нитрофенол (6,29 г, 45,0 ммоль) в виде твердого вещества в одной порции. К полученной суспензии добавляют триэтиламин (6,28 мл, 45 ммоль) в течение 15 мин. Затем смесь нагревают до комнатной температуры. Когда реакция была завершена, был добавлен МТБЭ (100 мл). Белый осадок удаляют фильтрацией. Осадок на фильтре промывали МТБЭ (3 \times 50 мл). Фильтрат и промывные воды объединяют и концентрируют. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 50% этилацетат/гексан), получая соединение 30d-2 в качестве диастереомерной смеси в соотношении 1:1 (14,1 г, 77%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.22 (2d, 2H), 7.2-7.4 (m, 7H), 5.0 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 1.39 (2d, 3H), 1.22 (m, 6H). MS=409.0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 407.2 ($\text{M}-\text{H}^+$).

Разделение двух диастереомеров соединения 30d-2



Два диастереомеры были разделены посредством хиральной колоночной хроматографии при следующих условиях.

Колонка: Chiralpak IC, 2 \times 25 см.

Система растворителей: 70% гептана и 30% изопропанола (IPA).

Расход: 6 мл/мин.

Загрузка объема за один проход: 1,0 мл.

Концентрация загрузки образца: 150 мг/мл в 70% гептана и 30% IPA.

(S)-соединения 30d-2: время удерживания 43 мин. ^{31}P ЯМР (162.1 МГц, CDCl_3): δ -2.99 (s).

(R)-Соединение 30d-2: время удерживания 62 мин. ^{31}P ЯМР (162.1 МГц, CDCl_3): δ -3.02 (s).

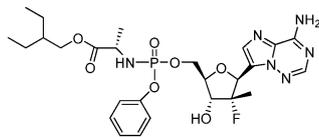
Кроме того, два диастереомера были разделены кристаллизацией в следующем порядке:

Соединение 30d-2 растворяли в диэтиловом эфире (~ 10 мл/г). При перемешивании затем добавляли гексан, пока раствор не стал мутным. Зерна кристаллов (~ 10 мг/г соединения 30d-2) были добавлены для содействия кристаллизации. Полученную суспензию осторожно перемешивали в течение 16 ч, охлаждают до $\sim 0^\circ\text{C}$, перемешивали еще в течение 2 ч и фильтровали, чтобы собрать кристаллический материал (восстановленный выход кристаллического материала 35% -35%). Кристаллический материал содержит $\sim 95\%$ (S)-соединения 30d-2 и $\sim 5\%$ (R)-соединения 30d-2. Рекристаллизация предоставляет 99% диастере-

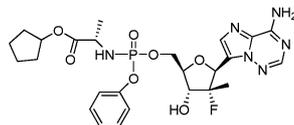
омерно чистого (S)-изомера.

Следующие PD-A соединения в качестве примера приготовлены по общим процедурам.

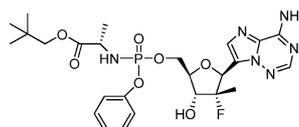
Соединение PD-A-8d



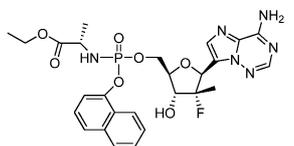
Соединение PD-A-8e



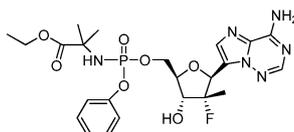
Соединение PD-A-8f



Соединение PD-A-8g



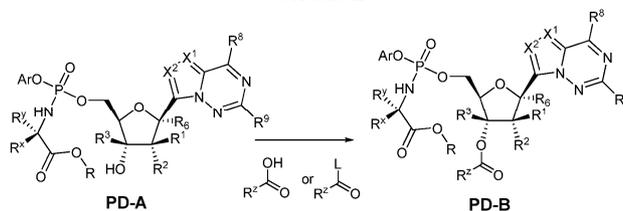
Соединение PD-A-8h



Общий порядок получения нуклеозидного пролекарства (способ D).

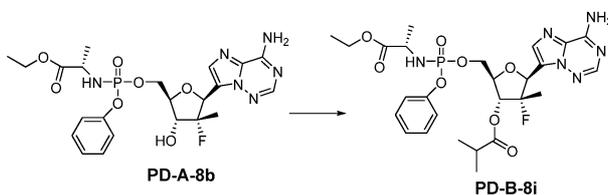
Неограничивающие примеры 3'-O-ацилированных монофосфорамидатов пролекарств, содержащие настоящее изобретение, могут быть приготовлены в соответствии с общей схемой 2

Схема 2



Общая процедура включает в себя реакцию PD-A ($R^4=OH$) с карбоновой кислотой или активированной карбоновой кислотой, такими как хлорангидрид или ангидрид кислоты, которая, как правило, известна специалистам в данной области (Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49, 6614 и Organic Letters, 2003, 6, 807). При $R^8=NH_2$ защита аминогруппы может быть необходима. Короче говоря, к раствору соединения PD-A в ацетонитриле (2 мл) добавляют N,N-диметилформамид диметилацеталь (~1,1 экв.) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Когда защита 6-аминогруппы будет завершена, смесь концентрируют досуха. К остатку добавляют дегидратирующий агент, такой как DCC (~4 экв.), ацетонитрил и карбоновые кислоты (~2 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24-48 ч. Воду (0,2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,1 мл) добавляют при 0°C и перемешивают при комнатной температуре в течение 64 ч. Бикарбонат натрия добавляют при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч и фильтруют. Фильтрат концентрируют и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения PD-B. Если используются хлорангидрид или ангидрид кислоты, добавляют вместо осушителя подходящее основание, такое как триэтиламин.

Соединение PD-B-8i



К раствору PD-A-8b (100 мг, 0,19 ммоль) в DCM (1,0 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли N,N-диметилформамид-диметилацеталь (25 мкл, 0,19 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь концентрируют. Реакция была взята в DCM и концентрируют. Этот процесс повторяется дважды. Полученный остаток растворяли в ТГФ (1,0 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. К раствору добавляли триэтиламин (79 мкл, 0,57 ммоль) и DMAP (5 мг, 0,04 ммоль). Через 5 мин добавляли изобутирил хлорид (60 мкл, 0,57 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь охлаждали до 0°C, останавливали 5% TFA раствором в воде, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью RP ВЭЖХ (ацетонитрил/вода), получая PD-B-8i (71 мг, 61%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.17 (two s, 1H), 7.66 (two s, 1H), 7.34-7.14 (m, 5H), 5.69 (dd, 1H), 5.56-5.43 (m, 1H), 4.55-4.01 (m, 5H), 3.79-3.69 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 1.37-1.17 (m, 15H). ^{31}P ЯМР (161 МГц, CDCl_3): δ 2.99 (s), 2.88 (s). LC/MS=609 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Время удерживания: 2,21 мин.

LC: Thermo Electron Surveyor ВЭЖХ.

MS: Finnigan LCQ Advantage MAX Масс-спектрометр.

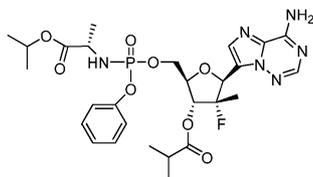
Колонка: Phenomenex Полярный RP 30×4,6 мм.

Растворителей: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой, вода с 0,1% муравьиной кислотой.

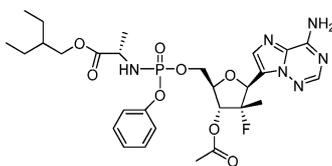
Градиент: 0-0,1 мин 5% ACN, 0,1-1,95 мин 5-100% ACN, 1,95-3,5 мин 100% ACN, 3,5-3,55 мин 100-5% ACN, 3,55-4 мин 5% ACN.

Следующие PD-B соединения в качестве примера были приготовлены по общим процедурам.

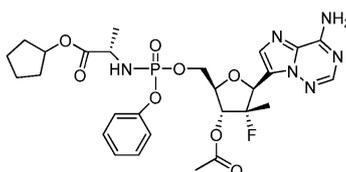
Соединение PD-B-8j



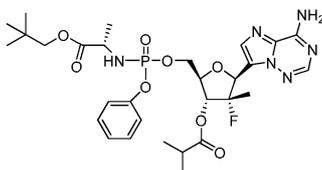
Соединение PD-B-8k



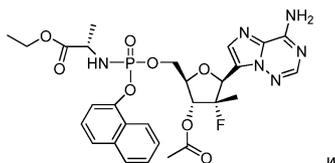
Соединение PD-B-8l



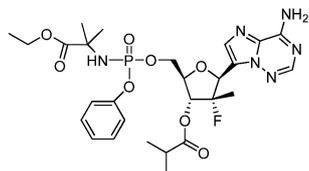
Соединение PD-B-8m



Соединение PD-B-8n



Соединение PD-B-8o



Общий порядок получения нуклеозидного пролекарства (способ E).

Неограничивающие примеры 3',5'-циклических монофосфорамидатных пролекарств, содержащих настоящее изобретение, могут быть приготовлены в соответствии с общей схемой 3.

Схема 3

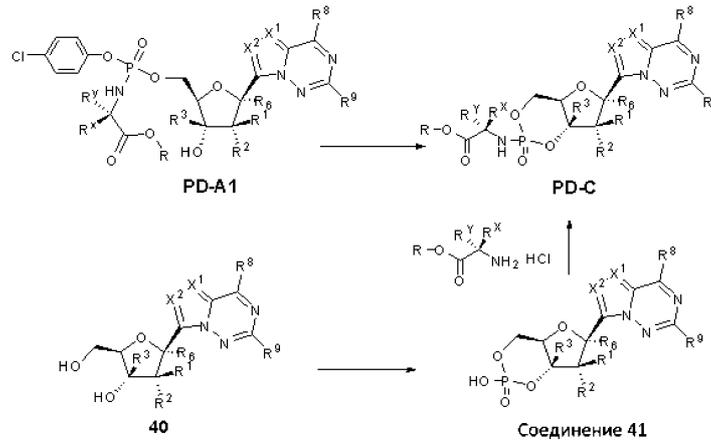
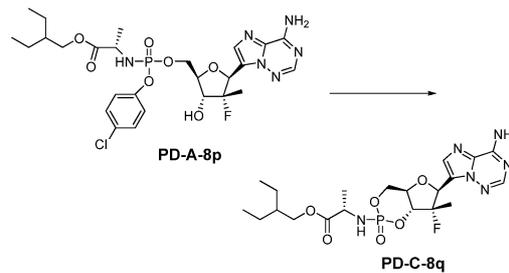


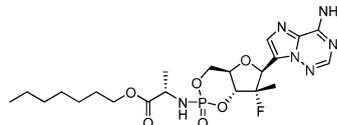
Схема 3 иллюстрирует химические процессы, которые могут быть полезны для получения соединения PD-C. Соответственно, PD-A1 преобразуется в PD-C в присутствии основания, когда Ar замещен на электрон уходящей группы, такой как п-нитро- или п-хлор группы (European Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 44, 3769). Кроме того, соединение 40 превращают в соединение 41 в соответствии с Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17, 2452, которое затем вместе с солью аминокислотного эфира образует PD-C.

Соединение PD-C-8q

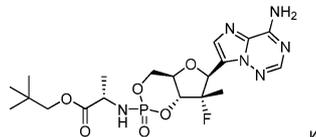


Раствор PD-A-8p в ДМСО обрабатывают при комнатной температуре с трет-бутоксидом калия (~1 экв.) и полученную смесь перемешивают в течение примерно 10 мин около 2 ч. Затем смесь охлаждают до 0°C и нейтрализуют 1N HCl до ~pH 6. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ с получением соединения PD-C-8q.

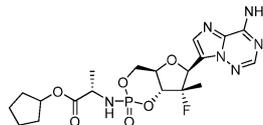
Кроме того, следующие PD-C соединения в качестве примера приготовлены по общим процедурам.
Соединение PD-C-8r



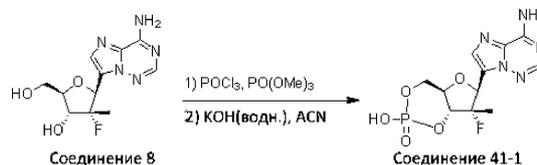
Соединение PD-C-8s



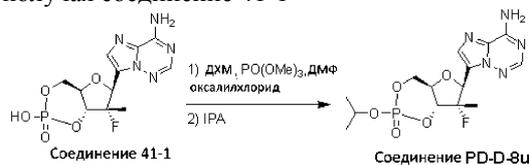
Соединение PD-C-8t



Соединение PD-D-8u

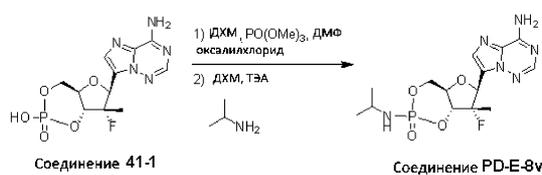


Соединение 8 растворяют в $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (0,1-0,5 М раствор) и охлаждают до 0°C в атмосфере аргона. Для этого при перемешивании в раствор добавляли POCl_3 (1,0-5,0 экв.) по каплям, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2-16 ч. Полученный раствор добавляли по каплям к быстро перемешиваемому раствору ацетонитрила и 0,05-0,5 М водному раствору KOH . Когда добавление завершено, растворители удаляют при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в воде и очищают с помощью ВЭЖХ, получая соединение 41-1



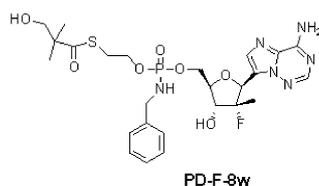
Раствор соединения 41-1 в DCM и $\text{PO}(\text{OMe})_3$ готовят и охлаждают до 0°C . К этому раствору добавляли оксалилхлорид (1,0-5,0 экв.) с последующим каталитическим количеством DMF . Смесь перемешивали в течение примерно 10 мин до около 1 ч. При полной активации большой объем 2-пропанола добавляли к реакционной смеси и перемешивали и нагревали до комнатной температуры. Растворители удаляли при пониженном давлении и полученный сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая соединение PD-D-8u.

Соединение PD-E-8v



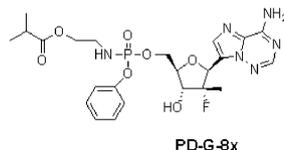
Соединение PD-E-8v приготавливают из соединения 41-1 в основе похожего на соединение PD-D-8u при замене 2-аминопропана на 2-пропанол.

Соединение PD-F-8w



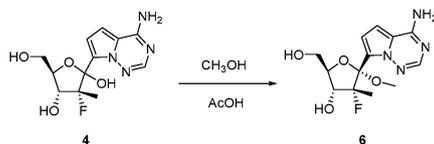
Соединение PD-F-8w приготавливают на основе похожего соединения 20, заменяя соединения 8 на соединения 18.

Соединение PD-G-8x



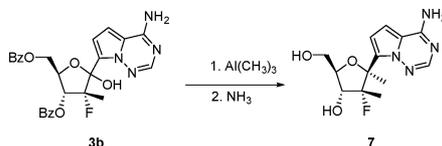
Около 90 мМ соединения 8 в ТГФ охлаждают до -78°C , и около 2,2 до около 5 экв. трет-бутилмагнийхлорида (около 1 М в ТГФ) добавляют. Смесь нагревают до 0°C в течение 30 мин и снова охлаждают до -78°C . Раствор (2S)-2-[(хлор(1-фенокси) фосфорил)амино этилизобутирата (WO 2008085508) (1 М в ТГФ, около 2 экв.) добавляют по каплям. Охлаждение прекращают и реакционную смесь перемешивают в течение приблизительно от одного до 24 ч. Реакцию останавливают водой и смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракты сушат и выпаривают и остаток очищают с помощью хроматографии, получая соединение PD-G-8x.

Соединение 6



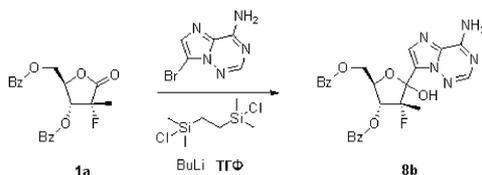
Соединение 4 (около 0,04 ммоль) и безводный метанол (около 5 мл) обрабатывают уксусной кислотой (около 5 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Насыщенный раствор NaHCO_3 добавляют для нейтрализации реакционной смеси и сырой материал очищают с помощью системы ВЭЖХ (ацетонитрил- H_2O), чтобы получить 6.

Соединение 7



В сухую продуваемую аргоном колбу с круглым дном (50 мл) добавляют соединение 3b (около 0,39 ммоль) и безводный дихлорметан (около 10 мл). Колбу помещают в ванну с сухим льдом/ацетоном (~-78°C) и раствор перемешивают в течение примерно 10 мин. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (около 0,10 мл) добавляют по каплям и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. AlMe_3 (около 1,16 ммоль, 2,0 М в толуоле) затем добавляют. Через несколько минут, сухой лед/ацетон удаляют и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре до примерно 45°C в течение примерно 4 ч до 4 дней. Раствор пиридина (около 2 мл) в метаноле (около 10 мл) добавляют и растворитель удаляют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии и обрабатывают гидроксидом аммония в метаноле в течение 16 ч при комнатной температуре. Смесь концентрируют и остаток очищают с помощью ВЭЖХ с получением 7.

Соединение 8



К суспензии 7-бромимидазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амина (полученного в соответствии с ACS Medicinal Chemistry Letters, 2010, 1, 286; 375 мг, 1,75 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) в атмосфере аргона добавляли 1,2-бис-[(хлордиметил)силанил]этан (452 мг, 2,10 ммоль). Через 60 мин реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли BuLi (1,6 М в ТГФ, 3,8 мл, 6,10 ммоль). Через 10 мин при -78°C раствор 1a (получен в соответствии с WO 200631725, 782 мг, 2,10 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония был добавлен и нагревали до 0°C. Добавляют воду, пока все твердые вещества стали растворимыми. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический экстракт сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан), получая 8b (606 мг, 59%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS=508 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Время удерживания: 2,17-2,26 мин.

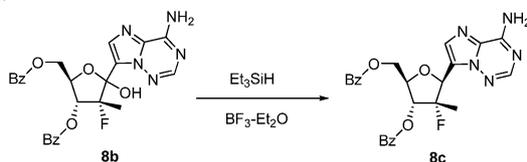
LC: Thermo Electron Surveyor ВЭЖХ.

MS: Finnigan LCQ Advantage MAX Масс-спектрометр.

Колонка: Phenomenex Полярная RP 30×4,6 мм.

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой, вода с 0,1% муравьиной кислотой.

Градиент: 0-0,1 мин 5% ACN, 0,1-1,95 мин 5-100% ACN, 1,95-3,5 мин 100% ACN, 3,5-3,55 мин 100-5% ACN, 3,55-4 мин 5% ACN.



К раствору соединения 8b (510 мг, 1,39 ммоль) в дихлорэтане (10,0 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляют триэтиламин силана (1,77 мл, 11,09 ммоль), а затем $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,41 мл, 11,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 55°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и останавливают насыщенным NaHCO_3 (водный). Продукты реакции экстрагируют DCM, а затем EtOAc. Объединенную органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан), получая 8c (453 мг, 64%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.10-7.94 (m, 5H), 7.6-7.33 (m, 7H), 5.91 (dd, 1H), 5.78 (d, $J=24.6$ Гц, 1H), 4.87 (dd, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.58 (dd, 1H), 1.31 (d, $J=22.4$ Гц, 3H). LC/MS=491 (M^+).

Время удерживания: 2,36 мин.

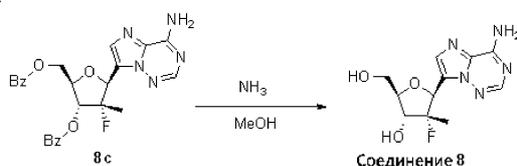
LC: Thermo Electron Surveyor ВЭЖХ.

MS: Finnigan LCQ Advantage MAX Масс-спектрометр.

Колонка: Phenomenex Полярная RP 30×4,6 мм.

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой, вода с 0,1% муравьиной кислотой.

Градиент: 0-0,1 мин 5% ACN, 0,1-1,95 мин 5-100% ACN, 1,95-3,5 мин 100% ACN, 3,5-3,55 мин 100-5% ACN, 3,55-4 мин 5% ACN.



К раствору 8c (500 мг, 01,02 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляют гидроксид лития (122 мг, 5,09 ммоль) в виде раствора в H_2O (5,0 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1ч. Реакционную

смесь охлаждают до 0°C и нейтрализуют 1N HCl в воде (5,1 мл). Смесь концентрируют и остаток очищают с помощью RP ВЭЖХ (вода/ацетонитрил), получая соединение 8 (185 мг, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.97 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.54 (d, J=24.8 Гц, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H), 1.80 (d, J=22.1 Гц, 3H). LC/MS=284 (M+H⁺).

Время удерживания: 1,06 мин.

LC: Thermo Electron Surveyor ВЭЖХ.

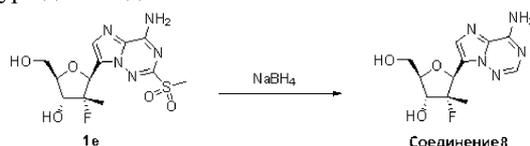
MS: Finnigan LCQ Advantage MAX Масс-спектрометр.

Колонка: Phenomenex Полярная RP 30×4,6 мм.

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой, вода с 0,1% муравьиной кислотой.

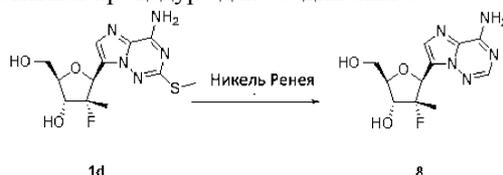
Градиент: 0-0,1 мин 5% ACN, 0,1-1,95 мин 5-100% ACN, 1,95-3,5 мин 100% ACN, 3,5-3,55 мин 100-5% ACN, 3,55-4 мин 5% ACN.

Альтернативная процедура для соединения 8



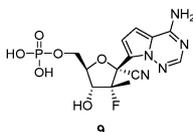
Соединение 1e (сырое получается из предыдущей стадии реакции) растворяют в этаноле. Избыток боргидрида натрия добавляют порциями, пока реакция была почти полной. Смесь нейтрализуют уксусной кислотой. Смесь концентрируют и твердый остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-10% метанол/дихлорметан), получая соединение 27 (210 мг, 50% в два этапа).

Дополнительная альтернативная процедура для соединения 8



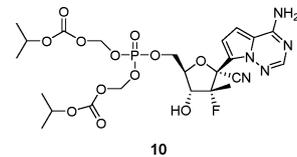
Никель Ренея (около 500 мг) был нейтрализован промывкой H₂O и добавлен к раствору 1d (около 100 мг) в этаноле (около 10 мл). Затем смесь нагревали до 80°C до завершения реакции. Катализатор удаляют фильтрацией и раствор концентрируют в вакууме. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением 8.

Соединение 9



В колбу, содержащую соединение 3 (120 мг, 0,39 ммоль, 1 экв.), добавляют PO(OMe)₃ (1,5 мл, 0,25 M) и охлаждают до 0°C перед добавлением POCl₃ (125 мкл, 1,37 ммоль, 3,5 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч до остановки реакции водой. Она была непосредственно очищена с помощью ВЭЖХ до выделения монофосфата соединения 9. LC MS m/z 387.95 [M+H⁺].

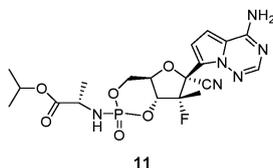
Соединение 10



В колбу, содержащую соединение 9 (30 мг, 0,078 ммоль, 1 экв.), добавляют NMP (0,8 мл, 0,1 M) с последующим добавлением ТЕА (43 мкл, 0,31 ммоль, 4 экв.), тетрабутиламмонийбромид (25 мг, 0,078 ммоль, 1 экв.) перед добавлением карбоната хлорметилизопропила (60 мкл, 0,38 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь нагревают до 50°C и перемешивают в течение ночи. Ее очищали непосредственно высокоэффективной жидкостной хроматографией, получая соединение 10.

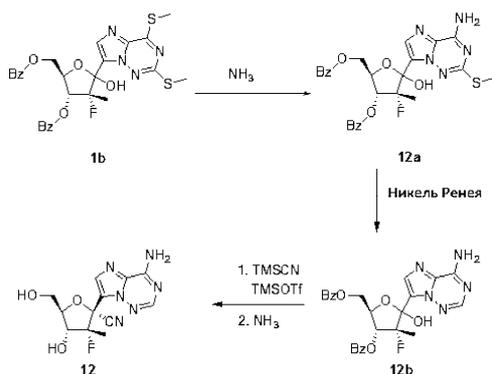
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.01 (d, J=4.7 Гц, 1H), 6.72 (d, J=4.7 Гц, 1H), 6.04 (bs, 2H), 5.74-5.61 (m, 4H), 4.91 (ddt, J=12.6, 9.4, 6.3 Гц, 2H), 4.64-4.28 (m, 4H), 1.37-1.19 (m, 15H). ³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃) δ -4.06. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -76.58, -151.95 TFA соль. LC MS m/z 620.03 [M+H⁺].

Соединение 11



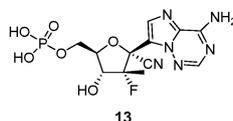
Раствор соединения В-2 в ДМСО обрабатывают около 3 моль эквивалентов трет-бутоксид калия в течение 15 мин до 24 ч. Реакцию останавливают 1N HCl и соединение 11 выделяют ВЭЖХ с обращенной фазой.

Соединение 12



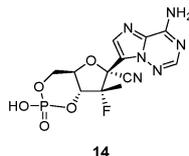
Соединение 1b (около 1 ммоль) помещают в стальную бомбу реактора. В реактор загружают жидкий аммиак (около 30 мл) и смесь перемешивают при 0°C примерно до 50°C в течение примерно 16 ч. Аммиак выпаривают и остаток очищают для получения 12a. Раствор 12a (около 100 мг) в этаноле (около 10 мл) обрабатывают никелем Ренея (около 500 мг), который нейтрализуют промыванием H₂O. Затем смесь нагревают до примерно 35 до примерно 80°C до завершения реакции. Катализатор удаляют фильтрацией и раствор концентрируют в вакууме. Смесь концентрируют и остаток очищают с помощью ВЭЖХ с получением 12b. К раствору соединения 12b (около 50 мг) и TMSCN (около 0,5 ммоль) в ацетонитриле (около 2,0 мл) при около 0°C добавляют TMSOTf (около 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем при 65°C в течение 3 дней. Реакцию останавливают насыщенным NaHCO₃ при комнатной температуре и смесь разбавляют CH₃CO₂Et. Органическую фазу отделяют, промывая рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью RP-HPLC, затем растворяют в метаноле (около 1 мл). Гидроксид аммония (28% в воде, около 0,8 мл) добавляют и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрируют и остаток очищают с помощью RP ВЭЖХ с получением 12.

Соединение 13



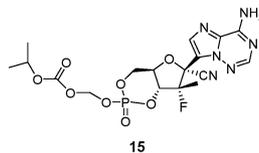
Соединение 13 приготавливают таким же способом, как соединение 9, используя соединение 12 в качестве исходного материала.

Соединение 14



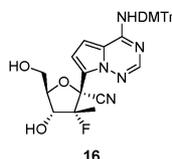
Соединение 14 приготавливают обработкой соединения 13 от около одного до примерно пяти эквивалентов DCC в пиридине и нагреванием реакционной смеси до кипения в течение от около одного до примерно 24 ч. Соединение 14 выделяют обычным ионным обменом и ВЭЖХ с обращенной фазой.

Соединение 15



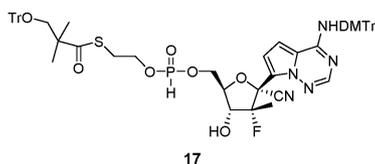
Раствор примерно 0,4 ммоль соединения 14 в примерно 10 мл ДМФ обрабатывают около 0,8 ммоль DIPEA и около 0,8 ммоль хлорметилипропил карбоната (WO 2007/027248). Реакционная смесь нагревается до около 25 до около 80°C в течение примерно 15 мин. до около 24 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают ВЭЖХ с получением соединения 15.

Соединение 16



Соединение 3 (около 0,22 ммоль) растворяют в безводном пиридине (около 2 мл) и хлортриметилсилане (около 0,17 мл). Смесь перемешивают при температуре около 0 до 25°C примерно от около одного до около 24 ч. Дополнительно добавляют хлортриметилсилан (около 0,1 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение от примерно одного до около 24 ч. 4,4'-Диметокситригилхлорид (около 0,66 ммоль) и DMAP (около 0,11 до около 0,22 ммоль) последовательно добавляют. Смесь перемешивают в течение от одного до около 24 ч. Раствор TBAF (1,0 М, около 0,22 мл) в ТГФ добавляют и реакционную смесь перемешивают в течение приблизительно от около одного до около 24 ч. Смесь распределяют между этилацетатом и водой. Слой этилацетата сушат и концентрируют. Остаток очищают хроматографией, получая соединение 16.

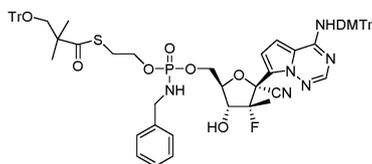
Соединение 17



17

Смесь около 1,25 ммоль соединения 16 и около 1,9 ммоль триэтиламмония 2-(2,2-диметил-3-(третилокси)пропаноилтио)этилфосфината (WO 2008082601) растворяют в безводном пиридине (около 19 мл). Пивалоилхлорид (около 2,5 ммоль) добавляют по каплям при температуре от около -30 до около 0°C и раствор перемешивают от примерно 30 мин до около 24 ч. Реакционную смесь разбавляют метиленхлоридом и нейтрализуют водным раствором хлорида аммония (около 0,5 М). Фазу метиленхлорида выпаривают и остаток высушивают и очищают с помощью хроматографии, получая соединение 17.

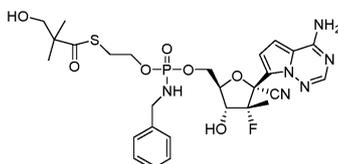
Соединение 18



18

К раствору около 0,49 ммоль соединения 17 в безводном четыреххлористом углероде (около 5 мл) добавляют по каплям бензиламин (около 2,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение от одного до около 24 ч. Растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью хроматографии, получая соединение 18.

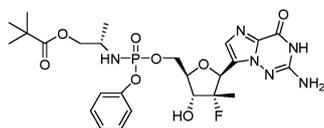
Соединение 20



20

Раствор около 2 ммоль соединения 18 в метиленхлориде (около 10 мл) обрабатывают водным раствором трифторуксусной кислоты (90%, около 10 мл). Реакционную смесь перемешивают при температуре около 25 до около 60°C в течение от одного до около 24 ч. Реакционную смесь разбавляют этанолом, летучие вещества выпаривают и остаток очищают с помощью хроматографии, получая соединение 20.

Соединение 21

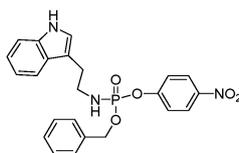


21

Приблизительно 90 мМ соединения 2 охлаждали в ТГФ около минут при температуре приблизительно -78°C и добавили приблизительно от 2,2 до приблизительно 5 экв. т-бутилмагния хлорида (около 1 М в ТГФ). Смесь подогрели до приблизительно до 0°C в течение приблизительно 30 мин и снова охлаждали до приблизительно -78°C.

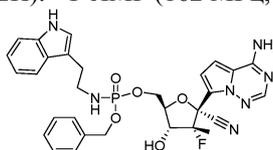
Раствор (2S)-2-{{хлор(1-феноксифосфорил)амино}пропилпивалоата (WO 2008085508) (1 М в ТГФ, около 2 экв.) добавляют по каплям. Охлаждение прекращают и реакционную смесь перемешивают в течение приблизительно от одного до около 24 ч. Реакцию останавливают водой и смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракты сушат и выпаривают и остаток очищают с помощью хроматографии, получая соединение 21.

Соединение 22



22a

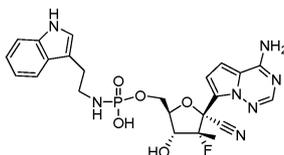
Соединение 22a было получено способом, аналогичным для получения С-1а. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.48 (t, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.42-7.25 (m, 4H), 7.21 (dt, $J=14.9$, 5.5 Гц, 2H), 7.08 (t, $J=7.3$ Гц, 2H), 5.17-5.03 (m, 2H), 4.99 (dd, $J=16.5$, 9.7 Гц, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.35-3.21 (m, 2H), 3.19 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ 4.27. LC MS m/z 452.09 $[\text{M}+\text{H}^+]$.



22b

Соединение 22b было получено способом, аналогичным для получения С-1 с использованием соединения 3 и 22a.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.76 (d, $J=6.3$ Гц, 1H), 7.38 (t, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.27-7.12 (m, 4H), 7.06-6.81 (m, 3H), 6.74 (dd, $J=4.6$, 3.5 Гц, 1H), 4.95-4.79 (m, 1H), 4.35-3.90 (m, 4H), 3.23 (dt, $J=3.2$, 1.6 Гц, 3H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.82 (dt, $J=14.7$, 7.3 Гц, 2H), 1.15 (d, $J=22.4$ Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3OD) δ 10.76, 10.71. LC MS m/z 620.05 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

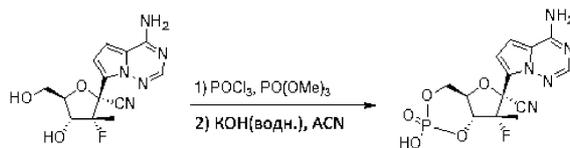


22

В колбу, содержащую 22b (50 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) добавляют этанол (4 мл), затем $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (56 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) и формиат аммония (42 мг, 0,64 ммоль, 8 экв.). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение часа. Твердое вещество отфильтровывают и материал очищают с помощью ВЭЖХ.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.95-7.89 (bs, 2 H), 7.41 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.19-6.66 (m, 3H), 4.20-3.75 (m, 3H), 2.99 (dd, $J=16.5$, 9.6 Гц, 2H), 2.89-2.70 (m, 2H), 2.48-2.58 (m, 8H), 1.10 (d, $J=22.3$ Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO-d_6) δ 7.49. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -154.89. LC MS m/z 530.21 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 23

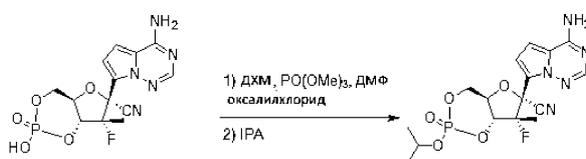


Соединение 3

Соединение 23

Соединение 3 (250 мг, 0,82 ммоль) растворяют в $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (5 мл, 0,16 М) и охлаждают до 0°C в атмосфере аргона. Для этого перемешивания раствор добавляют POCl_3 (0,32 мл, 4,1 ммоль) медленно, по каплям, и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры в течение 16 ч. Полученный раствор добавляют по каплям при быстром перемешивании к раствору ацетонитрила (400 мл) и 0,08 М водного KOH (300 мл). Когда добавление было завершено, прогресс реакции был проверен посредством LCMS. Когда реакция была завершена, растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученный твердый остаток растворяют в воде и очищают с помощью ВЭЖХ с получением 140 мг соединения 23 (выход: 47%). ^1H -ЯМР (400 МГц; CD_3OD): δ 8.15 (s, 1H), 7.40 (d, 1H; $J=4.8$ Гц), 7.09 (d, 1H; $J=4.8$ Гц), 4.64 (dd, 1H; $J=24$ Гц, 7.2 Гц), 4.50-4.36 (m, 3H), 1.32 (d, 3H; $J=22$ Гц). ^{19}F -ЯМР (376 МГц; CD_3OD): δ -153.11. ^{31}P -ЯМР (162 МГц; CD_3OD): δ -2.20. MS $[\text{M}+\text{H}^+]=370.2$.

Соединение 24



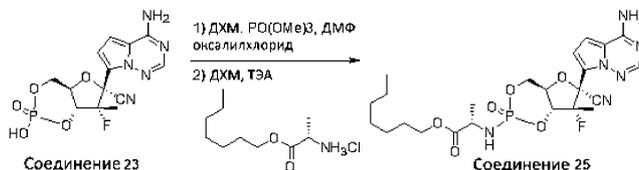
Соединение 23

Соединение 24

Раствор соединения 23 (7 мг, 0,02 ммоль) в DCM (2 мл) и $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (1 мл) приготавливают и охлаждают до 0°C . К этому раствору добавляют оксалил-Cl (10 мкл), а затем ДМФ (2 мкл). Смесь перемешивают

вают в течение 1 мин, аликвоту вынимают и охлаждают в метаноле и затем проверяют посредством LCMS для активации. Добавляют последовательные количества оксалил-Cl (10 мкл) и ДМФА (2 мкл) до полной активации. В этой точке большой объем 2-пропанола (5 мл) добавляют к реакционной смеси и перемешивают и нагревают до комнатной температуры. После завершения реакции растворитель удаляют при пониженном давлении и полученный сырой продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 5,5 мг соединения 24 (выход 70%). ¹H-ЯМР (400 МГц; DMSO-d₆): δ 8.26 (br, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.00 (d, 1H; J=4.4 Гц), 6.88 (d, 1H; J=4.4 Гц), 4.59-4.51 (m, 2H), 4.37-4.25 (m, 2H), 1.23 (d, 3H; J=22.8 Гц). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц; CD₃OD): δ -151.72. ³¹P-ЯМР (162 МГц; CD₃OD): δ -5.69. MS [M+H⁺]=412.0.

Соединение 25



Соединение 25 приготавливают из соединения 23 подобного в основном соединению 24, заменяя гептиловый эфир аланина на 2-пропанол (выход 5,3%). ¹H-ЯМР (400 МГц; CD₃OD): δ 7.91 (s, 1H), 6.98 (d, 1H; J=4.8 Гц), 6.92 (d, 1H; J=4.8 Гц), 5.29 (dd, 1H; J=24.4 Гц, 8.8 Гц), 4.66-4.60 (m, 2H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 3H), 3.92 (dd, 1H; J=9.6 Гц, 7.2 Гц), 1.67-1.64 (m, 3H), 1.40-1.27 (m, 15H), 0.91-0.87 (m, 6H). ¹⁹F-ЯМР (376 МГц; CD₃OD): δ -151.46. ³¹P-ЯМР (162 МГц; CD₃OD): δ 7.36. MS [M+H⁺]=539.4.

Соединение 26



Соединение 26 приготавливают из соединения 22 в основном подобному получению соединения 10.

Противовирусная активность.

Другой аспект изобретения предоставляет к способам ингибирования вирусных инфекций, включающим стадию обработки образца или предмета, подозреваемого в необходимости такого ингибирования композицией изобретения.

В контексте настоящего изобретения образцы, предположительно содержащих вирусы, включают природные или искусственные материалы, такие как живые организмы; ткани или клеточные культуры; биологические образцы, таких как биологические образцы материала (крови, сыворотки, мочи, цереброспинальной жидкости, слез, мокроты, слюны, образцы тканей и т.п.); лабораторные образцы; образцы пищи, вода или воздуха; биопродукты образцов, такие как экстракт клеток, в частности клеток, синтезирующих рекомбинантный желаемый гликопротеин, и тому подобное. Как правило, образец будет предположительно содержать организм, который вызывает вирусную инфекцию, часто патогенные организмы, таких как вирус опухоли. Образцы могут содержаться в любой среде, включая воду и смеси органический растворитель/вода. Образцы включают живые организмы, такие как люди, и искусственные материалы, такие как клеточные культуры.

При желании, противовирусную активность соединения по изобретению после нанесения композиции можно наблюдать любым способом, в том числе прямыми и косвенными способами обнаружения такой активности. Количественные, качественные и полуколичественные способы определения такой активности все рассматриваются. Обычно один из способов скрининга, описанных выше, применяется, однако, любые другие способы, такие как наблюдение за физиологическими свойствами живого организма, также применимы.

Противовирусная активность соединения по изобретению может быть измерена с помощью стандартных протоколов скрининга, которые известны. Например, противовирусную активность соединения можно измерить с помощью следующих общих протоколов.

Клеточный Flavivirus иммунологический анализ.

ВНК21 или A549 клетки обрабатывают трипсином, подсчитывают и разбавляют до 2×10^5 клеток/мл в Nams F-12 среде (A549 клетки) или RPMI-1640 среде (ВНК21 клетки) с добавлением 2% эмбриональной телячьей сыворотки (FBS) и 1% пенициллина/стрептомицина. 2×10^4 клеток на лунку помещают в лунки 96-луночного планшета для культуры ткани и оставляют при 37°C, 5% CO₂ в течение ночи. На следующий день клетки, зараженные вирусами при множественности инфекции (MOI) 0,3 в присутствии разнообразных концентраций исследуемых соединений, выдерживают в течение 1 ч при 37°C и 5% CO₂ и оставляют еще на 48 ч. Клетки один раз промывают PBS и фиксируют холодным метанолом в течение 10 мин. После мытья дважды PBS фиксированные клетки блокируются с PBS, содержащим 1% FBS и 0,05%

Твин-20, в течение 1 ч при комнатной температуре. Первичный раствор антител (4G2) затем добавляют в концентрации от 1:20 до 1:100 в PBS, содержащем 1% FBS и 0,05% Твин-20 и выдерживают в течение 3 ч. Затем клетки промывают три раза PBS, затем следует один час инкубации с конъюгированными с пероксидазой хрена (HRP) антителами против мышинного IgG (Sigma, в разведении 1:2000). После трехкратного отмывания PBS 50 мкл 3,3',5,5'-тетраметилбензидина (ТМБ) раствора субстрата (Sigma) добавляют в каждую лунку в течение двух минут. Реакцию останавливают добавлением 0,5 М серной кислоты. Пластины считывают при 450 нм абсорбции для количественного определения вирусной нагрузки. После измерения клетки промывают три раза PBS с последующей инкубацией с пропидия йодидом в течение 5 мин. Пластины считывают в Tecan Safire™ фотометре (возбуждение 537 нм, излучение 617 нм) для количественного определения клеток. Кривые доза-ответ построены по средней оптической плотности против десятичного логарифма концентрации исследуемых соединений. EC₅₀ рассчитывается путем нелинейного регрессионного анализа. Положительный контроль, такой как N-нонил-диоксиноиримицин, может быть использован.

Клеточный анализ цитопатического эффекта Flavivirus.

Для тестирования на вирус Западного Нила или вирус японского энцефалита ВНК21 клетки обрабатывают трипсином и разбавляют до концентрации 4×10^5 клеток/мл в RPMI-1640 среде с 2% FBS и 1% пенициллина/стрептомицина. Для испытаний против вируса лихорадки денге Huh7 клетки обрабатывают трипсином и разбавляют до концентрации 4×10^5 клеток/мл в DMEM среде с добавлением 5% FBS и 1% пенициллина/стрептомицина. 50 мкл клеточной суспензии (2×10^4 клеток) распределяют на лунку в 96-луночные планшеты на полимерной основе, оптически доступные с нижней стороны PIT (Nunc). Клетки выращивают в течение ночи в культуральной среде при 37°C, 5% CO₂, а затем инфицированные вирусом Западного Нила (например, штамм B956) или вирусом японского энцефалита (например, Накаяма штамм) на MOI=0,3, или вирусом денге (например, DEN-2 NGC штамм) при MOI=1, изучают в присутствии различных концентраций исследуемых соединений. Планшет, содержащий вирус и соединения, дополнительно инкубируют при 37°C, 5% CO₂ в течение 72 ч. В конце инкубации 100 мкл CellTiter-Glo™ реагента добавляют в каждую лунку. Содержимое перемешивают в течение 2 мин на орбитальном шейкере, чтобы вызвать лизис клеток. Планшеты инкубируют при комнатной температуре в течение 10 мин для стабилизации люминесцентного сигнала. Люминесценцию считывают с записанных планшетов с помощью планшетного ридера. Положительный контроль, такой как N-нонил-диоксиноиримицин, может быть использован.

Противовирусная активность в мышинной модели инфекции денге.

Соединения проходят испытания *in vivo* на мышинной модели инфекции вируса денге (Schul et al. J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74). Шести-десяти недельных мышей AG129 (B&K Universal Ltd, НП, UK) помещают в индивидуальные вентилируемые клетки. Мышам внутрибрюшинно вводят 0,4 мл TSV01 вируса денге 2 в суспензии. Пробы крови брали через ретроорбитальный прокол под изофлурановой анестезией. Образцы крови собирали в пробирки, содержащие цитрат натрия, до конечной концентрации 0,4%, и сразу же центрифугировали 3 мин при 6000 г для получения плазмы. Плазму (20 мкл) разбавляли в 780 мкл RPMI-1640 и замораживали в жидком азоте до последующего эпидемиологического анализа. Остаточную плазму зарезервировали для определения уровня цитокинов и белка NS1. К мышей развивалась лихорадка денге с возрастающей вирусемией в течение нескольких дней, достигая максимума на 3-й день после заражения.

Для тестирования противовирусной активности соединения по изобретению растворяли в несущей жидкости, например 10% этаноле, 30% ПЭГ-300 и 60% D5W (5% декстрозы в воде, или бн. HCl (1,5 экв.): 1н. NaOH (рН до 3,5): 100 мМ цитратного буфера рН 3,5 (0,9% об./об.: 2,5% об./об.: 96,6% об./об.). 36 6-10 недельных мышей AG129 разделили на шесть групп по шесть мышей в каждой. Всех мышей инфицировали вирусом денге, как описано выше (день 0). Группе 1 вводили через желудочный зонд 200 мл/мышь с 0,2 мг/кг соединения по изобретению два раза в день (один раз рано утром и один раз во второй половине дня) в течение трех дней, начиная с дня 0 (первая доза непосредственно перед инфекцией денге). Группы 2, 3 и 4 дозируются таким же образом с 1, 5 и 25 мг/кг соединения соответственно. Положительный контроль может быть использован, например, (2R,3R,4R,5R)-2-(2-амино-6-гидрокси-пурин-9-ил)-5-гидроксиметил-3-метил-тетрагидро-фуран-3,4-диол, дозированный через желудочный зонд 200 мкл/мышь так же, как и в предыдущих группах. Другая группа рассматривается только с несущей жидкостью.

На 3-й день после заражения примерно 100 мкл крови (антикоагулируют с цитратом натрия) взяты из мышей посредством ретроорбитального прокола под изофлурановой анестезией. Плазму получали из каждой пробы крови путем центрифугирования и замораживали в жидком азоте для последующего эпидемиологического анализа. Собранные образцы плазмы анализируют посредством эпидемиологического анализа, как описано Schul et al. Цитокины также проанализировали, как описано Schul. NS1 уровни белка анализировали с помощью Platelia™ комплекта (BioRad Laboratories). О противовирусном эффекте свидетельствует снижение уровня цитокинов и/или NS1 белка.

Как правило, снижение вирусемии около 5-100 раз, более типично 10-60 раз, чаще всего 20-30 раз,

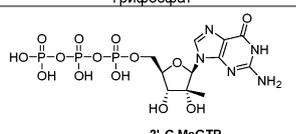
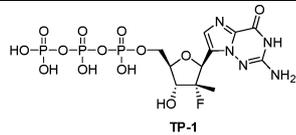
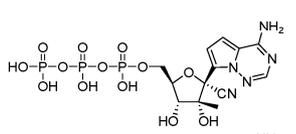
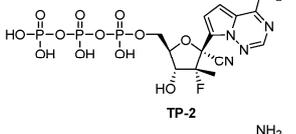
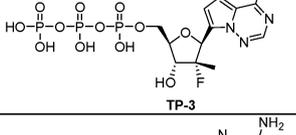
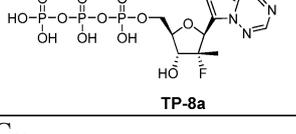
получено при 5-50 мг/кг объеме дозы соединений по изобретению.

Определение HCV IC₅₀.

Протокол анализ: либо дикого типа или S282T (Migliaccio, et al., J. Biol. Chem. 2003, 49164-49170; Klumpp, et al., J. Biol. Chem. 2006, 3793-3799) мутантный фермент полимеразы была использован в этом анализе. NS5b полимеразы для анализа (40 мкл) была собрана путем добавления 28 мкл смеси полимеразы (конечная концентрация: 50 мМ Трис-НСl при рН 7,5, 10 мМ КCl, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 10 мМ EDTA, 4 нг/мкл РНК шаблон и 75 нМ HCV Δ 21 NS5b полимеразы) для анализа планшетов, затем добавили 4 мкл растворенного соединения. Полимеразу и соединение предварительно инкубировали при 35°C в течение 10 мин перед добавлением 8 мкл нуклеотидной смеси субстрата (33Р-α-меченого нуклеотида в конкуретным значением K_M и 0,5 мМ из оставшихся трех нуклеотидов). Анализируемые планшеты закрывали и инкубировали при 35°C в течение 90 мин. Реакционные смеси затем фильтровали через 96- и DEAE-81 фильтрующие планшеты с помощью вакуума. Фильтрующие планшеты затем промывали под вакуумом с несколькими объемами 0,125 М NaHPO₄, воды и этанола для удаления неинкорпорированных меток. Затем планшеты анализировали на TopCount для оценки уровня продуктов синтеза по сравнению с фоновыми элементами контроля. IC₅₀ объем определяли с использованием установленной программы Prism.

Предпочтительно соединения, описанные здесь, ингибируют NS5b полимеразу с IC₅₀ ниже 1000 мкМ, более предпочтительно ниже 100 мкМ и наиболее предпочтительно ниже 10 мкМ. Например, соединение TP-1 имеет IC₅₀ 0,15 мкМ и против дикого типа ВГС полимеразы и S282T мутантного фермента. Табл. II ниже показывает активность TP-1 и TP-2 и против дикого типа и мутантного фермента S282T по сравнению с активностью, полученной с трифосфатом 2'-метилгуанидина и трифосфатом (2R,3R,4R,5R)-2-(4-аминопирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-2-карбонитрила. Это свидетельствует о том, что замена 2'ОН пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил нуклеозидов на 2' F неожиданно придает активность против устойчивых S282T HCV мутантных штаммов вируса.

Таблица II

Трифосфат	WT IC ₅₀ (мкМ)	S282T IC ₅₀ (мкМ)	Примечание
 2'-C-MeGTP	0,1	20	из J. Bio. Chem., 2003, 278, 49164 (200 кратный сдвиг)
 TP-1	0,15	0,15	(1 кратный сдвиг)
 TP-2	0,525	111	WO/2009/132135 (242 кратный сдвиг)
 TP-3	0,24	1,60	(7 кратный сдвиг)
 TP-8a	0,034		
 TP-8a	0,30	1,6	(5,3 кратный сдвиг)

Определение HCV EC₅₀.

Репликон клетки высевали в 96-луночные планшеты при плотности 8×10³ клеток на лунку в 100 мкл культуральной среды, за исключением Генетидина. Соединение серийно разводили в 100% ДМСО и затем добавляли к клеткам в разведении 1:200 до достижение конечной концентрации 0,5% ДМСО и общего объема 200 мкл. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 3 дней, после чего культуральную среду удаляли и клетки лизировали в буфере для лизиса, предоставляемом системой анализа люциферазы Promega. После по инструкции завода-изготовителя 100 мкл субстрата люциферазы был добавлен в

лизированные клетки и активность люциферазы измеряли в TopCount люминометре. Предпочтительно соединения, описанные здесь, имеют EC_{50} ниже 1000 мкМ, более предпочтительно ниже 100 мкМ и наиболее предпочтительно ниже 10 мкМ. Активности представленных соединений формулы I приведены в табл. III ниже.

Таблица III

Соединение №	EC_{50} , мкМ
A-1	23
B-1	1,4-4,3
B-3	16-28
B-4	8,4-19
B-5	1,93-25,5
B-6	3,75-11,1
B-7	63-73
B-8	35-60
C-1	67-70
C-2	3,9-12
C-3	43-84
C-4	9,8-31
C-5	24-28
C-6	11
10	6,5-8
22	31-45
23	39,4-40,3
24	40,3-70,5
25	9,7-10
PD-A-8b	0,68

Цитотоксичность соединения по изобретению можно определить с помощью следующих общих протоколов.

Исследование метаболизма.

Заявители отметили, что монофосфат пролекарств аналогов нуклеозидов с азотом при X^1 положении может иметь повышенную активность по сравнению со своими партнерами с углеродом при X^1 положении. Эта разница в активности коррелирует с количеством активного трифосфата аналогов соединений в клетках. Это может быть количественно определено при исследовании метаболизма, которое количественно определяет внутриклеточные концентрации трифосфата аналогов. Повышенная внутриклеточная концентрация трифосфата метаболита коррелирует с пролекарством с повышенной активностью.

Например, сравнение пролекарства соединения B-7 с пролекарством соединения PD-A-8b показывает повышенную активность, когда в X^1 позиции азот. Это можно наблюдать в табл. III, где EC_{50} HCV для соединения, где в X^1 позиции азот (соединение PD-A-8b) составляет 0,68 мкМ по сравнению с 63-73 мкМ для соединения B-7. Активация пролекарства аналога PD-A-8b (его трифосфатный аналог TP-8a) показала, что оно более чем на два порядка более эффективно, чем это наблюдается для его коллеги пролекарства, где в X^1 позиции - углерод, B-7 (в его трифосфатном аналоге TP-3), как показано в табл. IV.

Экспериментальные данные:

Huh-luc/neo репликоны клетки, содержащие HCV генотип 1b субгеномные репликоны, были сохранены в модифицированной Дульбекко среде Игла, содержащей GlutaMax с добавлением 10% инактивированной нагреванием эмбриональной телячьей сыворотки, пенициллин-стрептомицина и G418 дисульфата солевого раствора. Клетки были перенесены на 12-луночный планшет для культуральной ткани, трипонизированы и выращены до слияния ($0,88 \times 10^6$ клеток/луночку). Клетки обрабатывали в течение 24 ч с 10 мкМ нуклеозидов или 10 мкМ пролекарства. После 24 ч клетки промывали 2 раза с 2,0 мл ледяного 0,9% физиологического раствора хлорида натрия. Затем клетки повреждали 0,5 мл 70% метанола (MeOH) и замораживали в течение ночи для облегчения экстракции нуклеотидных метаболитов. Извлеченный клеточный матер в 70% MeOH был перенесен в пробирки и высушен. После сушки образцы ресуспендировали в 1 мМ фосфата аммония, pH 8,5, содержащего внутренний стандарт (100 нМ СИАТР). Внутриклеточный уровень нуклеозидтрифосфатов количественно определяли на основе подлинных стандартных кривых с помощью жидкостной хроматографии, связанной с тандемной масс-спектрометрией.

Результаты

Таблица IV
Внутриклеточные концентрации трифосфатных аналогов,
образуемых в клетках Huh-luc/neo репликаона после 24 ч
инкубации с 10 мкМ PD-A-8b и B-7

Пролекарство	Трифосфат	Внутриклеточная концентрация трифосфатного аналога (мкМ/миллион)
B-7	TP-3	< 0,11 ^a
PD-A-8b	TP-8a	20,5 ^b

^a Внутриклеточные концентрации были ниже нижнего предела количественного анализа.
^b Значение является средним результатом 2 отдельных пунок.

Анализ цитотоксичности на культуре клеток (определение CC50):

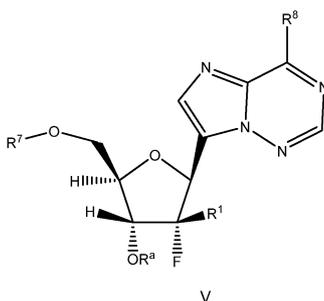
Анализ основан на оценке цитотоксического эффекта испытываемых соединений с использованием метаболического субстрата. Протокол анализа для определения CC50:

1. Поддерживать MT-2 клетки в RPMI-1640 среде с добавлением 5% эмбриональной телячьей сыворотки и антибиотиков.
2. Распределить клетки в 96-луночный планшет (20000 клеток в 100 мкл среды на лунку) и добавить различные концентрации тестируемого соединения в трех экземплярах (100 мкл/лунку). Включить необработанный контроль.
3. Инкубировать клетки в течение 5 дней при 37°C.
4. Подготовить ХТТ раствор (6 мл для анализа планшета) в темноте при концентрации 2 мг/мл в фосфатно-солевом буфере pH 7,4. Нагреть раствор в водяной бане при температуре 55°C в течение 5 мин. Добавить 50 мкл N-метилфеназониум метасульфата (5 мкг/мл) в 6 мл раствора ХТТ.
5. Удалить 100 мкл среды из каждой лунки на анализируемого планшета и добавить 100 мкл ХТТ раствора субстрата на лунку. Инкубировать при 37°C в течение от 45 до 60 мин в CO₂-инкубаторе.
6. Добавить 20 мкл 2% Triton X-100 на лунку, чтобы остановить метаболическое преобразование ХТТ.
7. Считать абсорбцию при 450 нм с вычитанием фона при 650 нм.
8. Построить процент поглощения по сравнению с необработанным контролем и оценить значение CC50 как концентрацию препарата, в результате которой наблюдается 50% ингибирование роста клеток. Рассмотреть поглощения прямо пропорционально росту клеток.

Все публикации, патенты и патентные документы, приведенные здесь выше, включены сюда в качестве ссылки, как будто индивидуально, в качестве ссылки. Изобретение было описано со ссылкой на различные конкретные и предпочтительные варианты осуществления и способы. Тем не менее, специалистам в данной области техники будет понятно, что многие изменения и модификации могут быть сделаны, оставаясь при этом в пределах сущности и объема изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы V

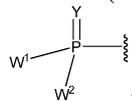


или его фармацевтически приемлемая соль;

где

R¹ представляет собой C₁₋₈алкил;

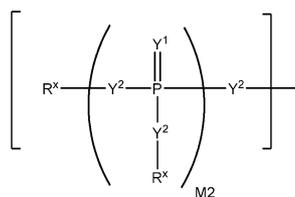
R^a представляет собой H или -C(=O)R¹¹;



R⁷ представляет собой

Y представляет собой O;

W¹ и W² представляют собой, каждый независимо, группу формулы IVa



IVa

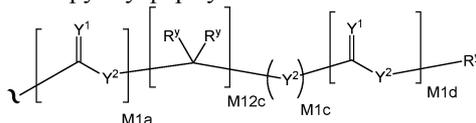
где

каждый Y^1 представляет собой O;

каждый Y^2 представляет собой O или NR;

M2 представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R^x представляет собой группу формулы IVb



IVb

где

каждый M1a, M1c и M1d представляет собой 0;

M12c представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12;

взятые вместе два R^y на том же атоме углерода образуют карбоциклическое кольцо из 3-7 атомов углерода; и оставшийся R^y представляет собой H, $-C(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)R$, C_{1-8} алкил, C_{6-20} арил, или C_{7-20} арилалкил;

где каждый C_{6-20} арил в R^y не замещен или замещен 1-3 R^{20} -группами; и

каждый R представляет собой, независимо, H, C_{1-8} алкил или C_{3-20} карбоциклил;

где каждый C_{1-8} алкил в R необязательно замещен одним или более гидроксигруппами;

R^8 представляет собой $NR^{11}R^{12}$;

каждый R^{11} представляет собой, независимо, H или C_{1-8} алкил;

каждый R^{12} представляет собой H; и

каждый R^{20} представляет собой, независимо, галоген.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой CH_3 .

3. Фармацевтическая композиция для лечения инфекции, вызванной вирусом Flaviviridae, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

4. Способ лечения инфекции, вызванной вирусом Flaviviridae, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что вирусная инфекция является вирусной инфекцией гепатита С.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что вирусная инфекция вызвана S282T мутантом вируса гепатита С.

