

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040007

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.08

(21) Номер заявки
201892448

(22) Дата подачи заявки
2017.04.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/70* (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
C07H 19/02 (2006.01)
C07H 19/04 (2006.01)
C07H 19/056 (2006.01)

(54) АЛКИНСОДЕРЖАЩИЕ НУКЛЕОТИДНЫЕ И НУКЛЕОЗИДНЫЕ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СПОСОБЫ
ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/328,857

(32) 2016.04.28

(33) US

(43) 2019.06.28

(86) PCT/US2017/030080

(87) WO 2017/189978 2017.11.02

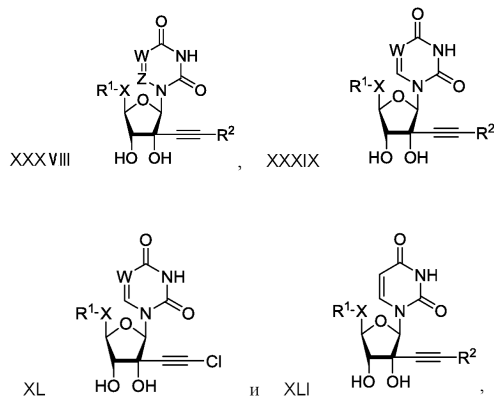
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭМОРИ ЮНИВЕРСИТИ (US)

(56) US-A1-20120245335
US-A-5607925
US-A1-20150299243
US-A1-20150232501

(72) Изобретатель:
Блумлинг Грегори, Де Ла Роза Абель,
Пэйнтер Джордж, Купер Дамьен,
Колыхалов Александр (US)

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

(57) Изобретение относится к соединениям формулы



а также к терапевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и способам их применения при лечении или предотвращении вирусных инфекций.

B1

040007

040007

B1

Область техники

Изобретение относится к алкинсодержащим нуклеотидным и нуклеозидным терапевтическим композициям и связанным с ними способам применения. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к нуклеозидам, необязательно конъюгированным с оксидом фосфора, или их солям. В некоторых вариантах осуществления настоящее описание относится к конъюгированным соединениям или их солям, которые содержат сложный эфир аминокислоты, липид или сфинголипид, или их производное, соединенное посредством оксида фосфора с нуклеотидом или нуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления описание предусматривает фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, предназначенные для применения в лечении инфекционных заболеваний, вирусных инфекций и рака.

Предпосылки создания изобретения

Нуклеозид- и нуклеотид-фосфаты и фосфонаты применяются в клинике в качестве противовирусных агентов. Двумя примерами являются тенофовира дизопроксилфумарат, предназначенный для лечения от вируса иммунодефицита человека, и адефовира дипивоксил для лечения инфекций, вызванных вирусом гепатита В. Введение комбинации из трех или более антиретровирусных препаратов, например высокоактивная антиретровирусная терапия (HAART), существенно снижает частоту осложнений и смертность, связанную с ВИЧ-инфекцией. Однако растет потребность в новых противовирусных агентах для решения критических проблем резистентности и проникновения в инфицированные вирусами труднодоступные места (обычно именуемые привилегированными компартментами). Возможность проникновения в привилегированные компартменты, в частности, может определять существующую неспособность средств химиотерапии полностью уничтожить у пациента инфекцию ВИЧ, а также отвечать за появление резистентности.

Антивирусные агенты, которые представляют собой нефосфорилированные нуклеотиды и производные нуклеотидов, должны быть фосфорилированы, чтобы они активно ингибировали репликацию вирусов. Аналоги нуклеозидов попадают в клетку при помощи двух типов транспортеров, обладающих широкой специфичностью, концентрирующих нуклеозидных транспортеров (CNT) и уравнивающих нуклеозидных транспортеров (ENT). Попадая внутрь клетки, они последовательно фосфорилируются дезоксинуклеозидкиназами (dNK), дезоксинуклеозидмонофосфаткиназами (dNMPK) и нуклеозиддифосфаткиназами (NDPK) в рамках пути реутилизации (salvage pathway) нуклеозидов клетки-хозяина. Однако внутриклеточная активация этих соединений часто оказывается под угрозой из-за высокой субстратной специфичности эндогенных киназ клетки-хозяина. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что первое и/или второе фосфорилирование, катализируемые dNK и dNMPK, часто представляют собой лимитирующие скорость этапы при активации нуклеозидных аналогов. Таким образом, существует потребность в идентификации улучшенных противовирусных аналогов нуклеозидов со структурными особенностями, обеспечивающими их достаточную активацию клеточными киназами.

McGuigan et al., J Med Chem, 2005, 48(10), 3504-3515 описывают фенилметоксиаланинил фосфорамидат абакавира в качестве пролекарства, вызывающий усиление противовирусного эффекта. Painter et al., Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(10), 3505-3509 описывают стимуляцию доступности тенофовира при пероральном применении при помощи пролекарственного гексадецилоксипропилового сложноэфир, названного CMX157.

Сфинголипиды участвуют в межклеточных и клеточно-субстратных взаимодействиях и помогают регулировать рост и дифференцировку при помощи различных механизмов, таких как ингибирование рецепторных киназ ростовых факторов и влияние на многочисленные клеточные системы сигнальной трансдукции. В патенте США 6,610,835 описываются аналоги сфингозина. Также описываются способы лечения инфекций и рака. Pruett et al., J. Lipid Res. 2008, 49(8), 1621-1639 описывают сфингозин и его производные. Bushnev et al., ARKIVOC, 2010, (viii):263-277 описывают асимметричный способ синтеза для получения производных сфинголипидов. Dougherty et al., Org. Lett. 2006, 8(4), 649-652 описывают синтез производных 1-дезоксисфингозина. Wiseman et al., Org. Lett. 2005, 7(15), 3155-3157 описывают 1-дезоксис-5-гидроксисфинголипиды для борьбы с раком и стереоселективные способы синтеза 2-амино-3,5-диолов.

Ссылки, указанные в настоящем документе, не являются признанием предыдущего уровня техники.

Краткое изложение

Настоящее изобретение относится к алкинсодержащим нуклеотидным и нуклеозидным терапевтическим композициям и связанным с ними способам применения. Изобретение включает в себя нуклеозиды, необязательно конъюгированные с оксидом фосфора, или их соли, пролекарства или их конъюгированные соединения или соли, содержащие сложный эфир аминокислоты, липид или сфинголипид или его производное, соединенное оксидом фосфора с нуклеотидом или нуклеозидом.

Подробное описание

Настоящее изобретение относится к алкинсодержащим нуклеотидным и нуклеозидным терапевтическим композициям и связанным с ними способам применения. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к нуклеозидам, необязательно конъюгированным с оксидом фосфора, или их солям. В некоторых вариантах осуществления настоящее описание относится к конъюгированным соединениям или их солям, которые содержат сложный эфир аминокислоты, липид или сфинголипид, или их

производное, соединенное посредством оксида фосфора с нуклеотидом или нуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления описание предусматривает фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, предназначенные для применения в лечении инфекционных заболеваний, вирусных инфекций и рака.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к оксидфосфорным пролекарствам 2'-алкинсодержащих нуклеозидов, предназначенным для лечения вирусных инфекций с положительно-полярными и отрицательно-полярными РНК путем нацеливания на закодированную в вирусе РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp). В настоящем изобретении также предлагается общее применение липидов и сфинголипидов для получения аналогов нуклеозидов, предназначенных для лечения инфекционного заболевания и рака.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к конъюгированным соединениям или их солям, содержащим сфинголипид или его производное, соединенное оксидом фосфора с нуклеотидом или нуклеозидом. В некоторых вариантах осуществления оксид фосфора представляет собой фосфат, фосфонат, полифосфат или полифосфонат, причем фосфат, фосфонат или фосфат в полифосфате или полифосфонате обязательно представляет собой фосфоротиоат или фосфорамидат. В некоторых вариантах осуществления липид или сфинголипид ковалентно связан с оксидом фосфора посредством аминогруппы или гидроксильной группы.

Нуклеотид или нуклеозид содержит гетероцикл, включающий в себя два или более гетероатомов азота, причем замещенный гетероцикл необязательно содержит в качестве заместителей один или более одинаковых или разных алкила, галогена или циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления сфинголипид представляет собой насыщенный или ненасыщенный 2-аминоалкил или 2-аминооктадекан, необязательно содержащий один или более заместителей. В некоторых вариантах осуществления производное сфинголипида представляет собой насыщенный или ненасыщенный 2-аминооктадекан-3-ол, необязательно содержащий один или более заместителей. В некоторых вариантах осуществления производное сфинголипида представляет собой насыщенный или ненасыщенный 2-аминооктадекан-3,5-диол, необязательно содержащий один или более заместителей.

В некоторых вариантах осуществления описание предусматривает фармацевтические композиции, содержащие любое из соединений, описанных в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет форму содержащей сахарид пилюли, капсулы, таблетки или солевого буферного раствора. В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать второй активный агент, например обезболивающее средство, противовоспалительное средство, нестероидное противовоспалительное средство, противовирусное средство, антибиотик или противораковое средство.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения или предотвращения инфекции, включающим введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе. Как правило, у субъекта диагностирован риск инфекции, вызываемой вирусом, бактериями, грибами, простейшими или паразитами.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения вирусной инфекции, включающим введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления субъект является млекопитающим, например человеком. В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностируется хроническая вирусная инфекция. В некоторых вариантах осуществления введение проводят в таких условиях, что вирусная инфекция более не обнаруживается. В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностируется РНК-вирус, ДНК-вирус или ретровирусы. В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностируется вирус, представляющий собой вирус с двухцепочечной ДНК, вирус со смысловой одноцепочечной ДНК, вирус с двухцепочечной РНК, вирус со смысловой одноцепочечной РНК, вирус с антисмысловой одноцепочечной РНК, ретровирус со смысловой одноцепочечной РНК или ретровирус с двухцепочечной ДНК.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностируют вирус гриппа А, включая подтип H1N1, H3N2, H7N9 или H5N1, вирус гриппа В, вирус гриппа С, ротавирус А, ротавирус В, ротавирус С, ротавирус D, ротавирус Е, человеческий коронавирусы, коронавирусы SARS, коронавирусы MERS, человеческие аденовирусы разных типов (от HAdV-1 до 55), человеческий папилломавирус (HPV) типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59, парвовирус В19, вирус контагиозного моллюска, вирус JC (JCV), вирус ВК, полиомавирус клеток Меркеля, вирус Коксаки А, норовирус, вирус краснухи, вирус лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), вирус Денге, чикунгунья, вирус восточного лошадиного энцефалита (EEEV), вирус западного лошадиного энцефалита (WEEV), вирус венесуэльского лошадиного энцефалита (VEEV), вирус реки Росс, вирус леса Барма, вирус желтой лихорадки, вирус кори, вирус свинки, респираторно-синцитиальный вирус, вирус чумы, вирус калифорнийского энцефалита, хантавирус, вирус бешенства, вирус Эбола, вирус марбургской болезни, вирус простого герпеса 1 типа (HSV-1), вирус простого герпеса 2 типа (HSV-2), вирус ветряной оспы (VZV), вирус Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV), лимфотропный вирус герпеса, розеолюсовирус или связанный с саркомой Капоши герпесвирус, вирус гепатита А, гепатита В, гепатита С, гепатита D, гепатита Е или вирус иммунодефицита человека

(ВИЧ).

В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностируют вирус гриппа А, включая подтип H1N1, H3N2, H7N9 или H5N1 (низкопатогенный) и H5N1 (высокопатогенный), вирус гриппа В, вирус гриппа С, ротавирус А, ротавирус В, ротавирус С, ротавирус D, ротавирус Е, коронавирусы SARS, MERS-CoV, человеческие аденовирусы разных типов (от HAdV-1 до 55), человеческий папилломавирус (HPV) типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59, парвовирус В19, вирус контагиозного моллюска, вирус JC (JCV), вирус ВК, полиомавирус клеток Меркеля, вирус Коксаки А, норовирус, вирус краснухи, вирус лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), вирус желтой лихорадки, вирус кори, вирус свинки, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа 1 и 3, вирус чумы, чикунгунья, вирус восточного лошадиного энцефалита (EEEV), вирус венозного лошадиного энцефалита (VEEV), вирус западного лошадиного энцефалита (WEEV), вирус калифорнийского энцефалита, вирус японского энцефалита, вирус лихорадки долины Рифт (RVFV), хантавирус, вирус Денге серотипов 1, 2, 3 и 4, вирус лихорадки Западного Нила, вирус Зика, вирус Повассан, вирус Такарибе, вирус Хунин, вирус бешенства, вирус Эбола, вирус марбургской болезни, аденовирус, вирус простого герпеса 1 типа (HSV-1), вирус простого герпеса 2 типа (HSV-2), вирус ветряной оспы (VZV), вирус Эпштейна - Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV), лимфотропный вирус герпеса, розеолюсовирус или связанный с саркомой Капоши герпесвирус, вирус гепатита А, гепатита В, гепатита С, гепатита D, гепатита Е или вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностирован гастроэнтерит, острое респираторное заболевание, тяжелый острый респираторный синдром, синдром усталости после вирусного заболевания, вирусные геморрагические лихорадки, синдром приобретенного иммунодефицита или гепатит.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить в комбинации с любым из US 8466159; US8492386; US6056961, US6143752, US6403564, US6475985, US6689814, US6849254, US6936629, US6995174, US7012066, US7105499, US7125855, US7153848, US7202224, US7205330, US7244721, US7348425, US7423058, US7429572, US7470664, US7491794, US7514557, US7585845, US7592316, US7601820, US7608600, US7648998, US7728027, US7754699, US7772178, US7777395, US7793040, US7820671, US7893264, US7906619, US7910728, US7915291, US7939667, US7951787, US7951789, US7964580, US7973040, US8017771, US8067438, US8080654, US8088368, US8101765, US8106187, US8119602, US8148399, US8178491, US8216999, US8252923, US8466159, US8492386, US20020022015, US20020119122, US20020183690, US20030004119, US20030032590, US20030044824, US20030109697, US20030138403, US20030187000, US20030199518, US20040198840, US20040202641, US20050085528, US20050123628, US20050187170, US20050245502, US20050249702, US20050288245, US20060083785, US20060100148, US20060105063, US20060142238, US20060228333, US20060229293, US20060275366, US20060276404, US20060276406, US20060276407, US20060281689, US20060287248, US20060293267, US20070004635, US20070021351, US20070092512, US20070105781, US20070207949, US20070224167, US20070232527, US20070237818, US20070274951, US20070287664, US20080004236, US20080019950, US20080050336, US20080070861, US20080081791, US20080161232, US20080261906, US20080269205, US20080275005, US20080275141, US20090017457, US20090028824, US20090041716, US20090047245, US20090053263, US20090076100, US20090082366, US20090082414, US20090098123, US20090105471, US20090156545, US20090202476, US20090234102, US20090286843, US20090297518, US20090298916, US20100009970, US20100028301, US20100034839, US20100041617, US20100055055, US20100056770, US20100068182, US20100081672, US20100093792, US20100099695, US20100158866, US20100166661, US20100216725, US20100221217, US20100226885, US20100233122, US20100234585, US20100254942, US20100256217, US20100272682, US20100286083, US20100291034, US20100297080, US20100298257, US20100310512, US20100316594, US20100317568, US20100330173, US20110020272, US20110038833, US20110045001, US20110117055, US20110117057, US20110160149, US20110200582, US20110245484, US20110250176, US20110251152, US20110257122, US20110268697, US20110306541, US20110311482, US20110312973, US20110319323, US20120009148, US20120010170, US20120052046, US20120058084, US20120059033, US20120071434, US20120101049, US20120107278, US20120135949, US20120157404, US20120171157, US20120196272, US20120196794, US20120232247, US20130102526, US20130102557, US20130137084, US20130164261, USRE40525, USRE43298, CA2518115C, DE102005038768A1, EP1627641A1, EP1646639A2, EP1827450A2, EP1970372B1, JP2000212099A, KR20010068676A, MD2549F1, MD3477F1, MD20060037A, MXPA05012606A, RO118842B, RU2158604C2, RU2212248C1, RU2293572C1, RU2306134C2, RU2306934C1, RU2336096C1, RU2345787C2, RU2348412C1, RU2373952C1, RU2398582C1, RU2400229C1, RU2424794C1, RU2429877C1, UA64191A, UA68233A, WO1991009605A1, WO1994001125A1, WO1996018419A1, WO1996029336A1, WO1996036351A1, WO1997027866A1, WO1997033565A1, WO1998014181A1, WO1998019670A2, WO1998048621A1, WO1998049281A1, WO1999015194A1, WO1999018993A1, WO1999029321A1, WO1999030721A1, WO2000001715A1, WO2000023454A1, WO2000037097A1, WO2000037110A2, WO2000047240A1, WO2000061161A2, WO2001007454A1, WO2001012214A2, WO2001077091A2, WO2001079540A2, WO2002003886A1, WO2002010743A1, WO2002018369A2, WO2002030259A2, WO2002030455A2, WO2002032414A2, WO2002053096A2, WO2002055100A2, WO2002079234A1, WO2002089731A2, WO2002091989A2,

WO2003002152A2, WO2003007981A1, WO2003024461A1, WO2003028754A1, WO2003028755A1,
 WO2003030923A1, WO2003037312A2, WO2003037908A1, WO2003040104A1, WO2003042377A1,
 WO2003049760A1, WO2003072135A2, WO2003101199A1, WO2003101478A1, WO2004019934A1,
 WO2004039996A1, WO2004043435A2, WO2004047673A2, WO2004073599A2, WO2004078127A2,
 WO2004078191A1, WO2004078194A1, WO2004094452A2, WO2004103396A1, WO2004112720A2,
 WO2005000308A2, WO2005010143A2, WO2005012327A2, WO2005016288A2, WO2005018330A1,
 WO2005023289A1, WO2005025583A2, WO2005037214A2, WO2005037274A1, WO2005038056A1,
 WO2005040816A1, WO2005042020A2, WO2005043118A2, WO2005062949A2, WO2005063281A2,
 WO2005067454A2, WO2005067963A1, WO2005102353A1, WO2005108418A1, WO2005123076A2,
 WO2006005610A1, WO2006016930A2, WO2006038088A1, WO2006039488A2, WO2006043153A2,
 WO2006046039A2, WO2006050250A2, WO2006063149A1, WO2006064026A1, WO2006067606A1,
 WO2006072347A2, WO2006084141A2, WO2006085747A1, WO2006089113A2, WO2006096285A2,
 WO2006110656A2, WO2006113937A2, WO2006119646A1, WO2006127289A1, WO2006127482A1,
 WO2006127757A2, WO2006130532A2, WO2006130626A2, WO2006130686A2, WO2006133092A1,
 WO2007021494A2, WO2007022459A2, WO2007049265A2, WO2007056016A2, WO2007058384A1,
 WO2007059221A2, WO2007062272A1, WO2007064691A1, WO2007075896A2, WO2007081974A2,
 WO2007098270A2, WO2007109080A2, WO2007109604A2, WO2007109605A2, WO2007111866A2,
 WO2007112028A2, WO2007138116A2, WO2007143164A1, WO2007146712A2, WO2007149382A2,
 WO2008005511A2, WO2008008502A1, WO2008017692A2, WO2008022006A2, WO2008024763A2,
 WO2008024843A2, WO2008033413A2, WO2008033466A2, WO2008039179A1, WO2008058393A1,
 WO2008063727A2, WO2008086161A1, WO2008089034A2, WO2008091763A1, WO2008092954A2,
 WO2008106151A2, WO2008106167A1, WO2008116194A2, WO2008118013A2, WO2008121634A3,
 WO2008124384A2, WO2008137126A2, WO2008137779A2, WO2008141227A1, WO2008143647A2,
 WO2008144072A1, WO2008153610A2, WO2009009951A1, WO2009015336A2, WO2009026292A1,
 WO2009032198A1, WO2009033183A2, WO2009038663A1, WO2009039127A1, WO2009039134A1,
 WO2009039248A2, WO2009043176A1, WO2009046369A2, WO2009061395A2, WO2009062737A1,
 WO2009082701A1, WO2009085267A1, WO2009085659A1, WO2009131696A1, WO2009134616A2,
 WO2009138146A2, WO2009149179A2, WO2009149377A1, WO2009150194A1, WO2009152589A1,
 WO2010017178A1, WO2010017432A1, WO2010020676A1, WO2010021681A2, WO2010024384A1,
 WO2010025380A2, WO2010027921A1, WO2010030359A2, WO2010031832A2, WO2010033443A1,
 WO2010034670A2, WO2010036799A1, WO2010038796A1, WO2010039801A2, WO2010042683A1,
 WO2010045266A1, WO2010049438A2, WO2010053942A1, WO2010076323A1, WO2010081082A2,
 WO2010093843A2, WO2010099458A1, WO2010101649A2, WO2010122538A1, WO2010132601A1,
 WO2010151472A1, WO2010151487A1, WO2010151488A1, WO2011009961A1, WO2011013019A1,
 WO2011014882A1, WO2011038224A1, WO2011041551A1, WO2011046811A1, WO2011053617A1,
 WO2011056630A2, WO2011056650A2, WO2011066082A2, WO2011066260A2, WO2011072370A1,
 WO2011079016A1, WO2011094489A1, WO2011112558A2, WO2011156578A1, WO2011156757A1,
 WO2012009503A1, WO2012015712A1, WO2012016995A1, WO2012018829A1, WO2012041771A1,
 WO2012050850A1, WO2012087596A1, WO2012139028A2, WO2012175733A1, WO2013000855A1,
 WO2013000856A1, WO2013024155A1, WO2013024158A1, WO2013025975A1, WO2013028953A1,
 WO2013040492A2, WO2013066753A1, US8680106, US8685984, US8809265, US8853176, US8889159,
 US8969357, US8993578, US20140080868, US20140080886, US20150174194, WO2014152514A1 или
 WO2014152635A1.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, вводят в комбинации со вторым противовирусным агентом, таким как АБТ-450, АБТ-267, АБТ-333, АБТ-493, АБТ-530, абакавир, ацикловир, ацикловир, адефовир, амантадин, ампренавир, амплиген, арбидол, атазанавир, атрипла, боцепревир, цидофовир, комбивир, даклатасвир, дарунавир, дасабувир, делавирдин, диданозин, докозанола, эдоксудин, эфавиренц, эмтрицитабин, энфувиритид, энтекавир, фамцикловир, фомивирсен, фосампренавир, фоскарнет, фосфонет, ганцикловир, ибацитабин, имуновир, идоксуридин, имиквимод, индинавир, инозин, интерферон III типа, интерферон II типа, интерферон I типа, ламивудин, ледипасвир, лопинавир, ловирид, маравирик, мороксидин, метисазон, нелфинавир, не-вирапин, нексавир, омбитасвир, осельтамивир, паритапревир, пэгинтерферон альфа-2а, пенцикловир, перамивир, плеконарил, подофиллотоксин, ралтегравир, рибавирин, римантадин, ритонавир, пирамидин, саквинавир, симепревир, софосбувир, ставудин, теллапревир, телбивудин, тенофовир, тенофовира дизо-проксил, типранавир, трифлуридин, тризивир, тромантадин, трувада, валакцикловир, валганцикловир, викривирок, видарабин, вирамидин, залцитабин, занамировир или зидовудин и их комбинациями.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения рака, включающим введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления рак выбирают из рака моче-вого пузыря, рака легкого, рака молочной железы, меланомы, рака толстой и прямой кишки, неходжкин-ской лимфомы, рака эндометрия, рака поджелудочной железы, рака почек, рака простаты, лейкемии, ра-ка щитовидной железы и рака головного мозга.

В некоторых вариантах осуществления композиции вводят в комбинации со вторым противораковым агентом, таким как темозоламид, бевацизумаб, прокарбазин, ломустин, винкристин, gefитиниб, эрлотиниб, доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил, гемцитабин, тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозина арабинозид, гидроксикарбамид, адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин, винбластин, виндезин, винорелбин, таксол, таксотере, этопозид, тенипозид, амсакрин, топотекан, камптотецин, бортезомиб, анагрелид, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен, фулвестрант, бикалутамид, флутамид, нилутамид, ципротерон, гозерелин, лейпрорелин, бусерелин, мегестрол, анастрозол, летрозол, воразол, экземестан, финастерид, маримастан, трастузумаб, цетуксимаб, дасатиниб, иматиниб, комбретастатин, талидомид и/или леналидомид или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к применениям соединений, описанных в настоящем документе, в получении или производстве лекарственного средства для лечения или предотвращении инфекционного заболевания, вирусной инфекции или рака.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к производным соединений, описанных в настоящем документе, или описанных любым из пунктов формулы.

Дополнительные преимущества изобретения будут изложены в следующей части описания. Следует понимать, что как приведенное выше общее описание, так и последующее подробное описание служат только для примера и разъяснения, и не ограничивают описание, согласно его формуле.

Следует понимать, что настоящее описание не ограничивается конкретными описанными вариантами осуществления. Также следует понимать, что терминология, используемая в настоящем документе, служит только для цели описания конкретных вариантов осуществления и не является ограничивающей объем настоящего описания, который может быть ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

Все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, если не дано иное их определение, имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой принадлежит настоящее изобретение. В настоящем документе также описаны предпочтительные способы и материалы, хотя для практического осуществления или испытания настоящего изобретения также могут быть использованы любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе.

Все публикации и патенты, процитированные в настоящем описании, включаются в настоящий документ путем ссылки, как если бы каждая индивидуальная публикация или патент были конкретно и по отдельности указаны как включаемые путем ссылки, и включаются в настоящий документ путем ссылки для раскрытия и описания способов и/или материалов, применительно к которым данные публикации цитируются. Цитирование любой публикации дается для ее описания до даты подачи заявки, и его не следует рассматривать как допущение того, что настоящее описание не имеет правомочности предвосхищать такую публикацию путем предшествующего описания. Дополнительно указанные даты публикации могут отличаться от фактических дат публикации, которые могут потребовать независимого подтверждения.

Как будет очевидно обычным специалистам в данной области после прочтения настоящего описания, каждый из отдельных вариантов осуществления, описанных и показанных в настоящем документе, имеет отдельные составляющие и признаки, которые можно легко отделять от признаков любого из нескольких других вариантов осуществления или же объединять с ними без отступления от объема или сущности настоящего описания. Любой упомянутый способ можно осуществлять в порядке следования перечисленных событий или в любом другом логически возможном порядке.

В вариантах осуществления настоящего изобретения будут применяться, при отсутствии особых указаний, методы медицины, органической химии, биохимии, молекулярной биологии, фармакологии и т.п., известные специалистам в данной области. Такие методы подробно описаны в литературе.

Следует отметить, что в рамках настоящего описания и прилагаемой формулы изобретения использование формы единственного числа включает объекты во множественном числе, если из контекста четко не следует иное. В настоящем описании и в приведенной ниже формуле изобретения будет использован ряд терминов, которые в соответствии с определениями имеют следующие значения, если не явно не указано иное.

Перед описанием различных вариантов осуществления приводятся следующие определения, которые следует использовать при отсутствии особых указаний.

При использовании в настоящем документе термин "оксид фосфора" означает любую из разнообразных химических групп, содержащих фосфор-кислородную связь (P-O или P=O). При использовании в настоящем документе в качестве соединительных групп, соединенные молекулы могут связываться с атомами кислорода или непосредственно с атомами фосфора. Данный термин должен включать в себя, без ограничений, фосфаты, в которых фосфор обычно связан с четырьмя атомами кислорода, и фосфонаты, в которых фосфор обычно связан с одним атомом углерода и тремя атомами кислорода. Термин "полифосфат" обычно означает фосфаты, соединенные друг с другом по меньшей мере одной связью фосфор-кислород-фосфор (P-O-P). Термин "полифосфонат" означает полифосфат, содержащий по меньшей мере одну связь фосфор-углерод (C-P-O-P). Помимо наличия фосфор-кислородной связи, оксиды фосфо-

ра могут содержать фосфор-тиоловую (P-S или P=S) связь и/или фосфор-аминную (P-N) связь, соответственно именуясь фосфоротиаомом и фосфорамидатом. В оксидах фосфора атом кислорода может образовывать двойную или одинарную связь с фосфором или комбинациями, а кислород может дополнительно образовывать связи с другими атомами, такими как углерод, или может существовать в виде аниона, уравновешенного катионом, например катионом металла или четвертичного амина.

При использовании в настоящем документе термин "алкил" означает нециклический, циклический, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный углеводород, например содержащий от 1 до 22 атомов углерода, и, в частности, включающий в себя метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, бутил, изобутил, т-бутил, пентил, циклопентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, циклогексил, циклогексилметил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил и 2,3-диметилбутил. Термин включает в себя как замещенные, так и незамещенные алкильные группы. Алкильные группы могут необязательно содержать в качестве заместителей одну или более групп, выбранных, например, из следующих: гидроксил, амина, галоген, дейтеро, алкиламино, ариламино, алкокси, арилокси, нитро, циано, сульфоновой кислоты, сульфат, фосфоновой кислоты, фосфат или фосфонат, или любую другую возможную функциональную группу, не ингибирующую фармакологическую активность данного соединения, в незащищенном или защищенном виде, по необходимости, как известно специалистам в данной области, например как указано в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ed., John Wiley & Sons, 1999, включенной в настоящий документ путем ссылки.

Термин "низший алкил", при использовании в настоящем документе и при отсутствии особых указаний, означает от C1 до C4 насыщенную, неразветвленную, разветвленную или, если уместно, циклическую (например, циклопропильную) алкильную группу, включая как замещенные, так и незамещенные формы. При отсутствии в настоящем изобретении особых указаний, если подходящей функциональной группой является алкил, то предпочтительным является низший алкил.

Термин "гало" или "галоген", при использовании в настоящем документе, включает в себя хлор, бром, йод и фтор.

Неароматические моно- или полициклические алкилы именуются в настоящем документе "карбоциклами" или "карбоциклильными" группами, которые содержат от 3 до 30 атомов углерода. К характерным насыщенным карбоциклам относятся циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п.; при этом к ненасыщенным карбоциклам относятся циклопентенил и циклогексенил и т.п.

"Гетерокарбоциклы" или "гетерокарбоциклильные" группы представляют собой карбоциклы, содержащие от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, которые могут быть насыщенными или ненасыщенными (но не ароматическими), моноциклическими или полициклическими, и причем гетероатомы азота и серы могут необязательно быть окисленными, а гетероатом азота может необязательно быть кватернизован. К гетерокарбоциклам относятся морфолинил, пирролидинонил, пирролидинил, пиперидинил, гидантоинил, валеролактаминил, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидропиридинил, тетрагидропримидинил, тетрагидротииофенил, тетрагидротииопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидротииофенил, тетрагидротииопиранил и т.п.

Термин "арил" означает ароматическое карбоциклическое моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее от 6 до 32 атомов углерода, например фенил или нафтил. Полициклические кольцевые системы могут, но не обязательно, содержать одно или более неароматических колец, если только одно из колец является ароматическим.

При использовании в настоящем документе термин "гетероарил" означает ароматический гетерокарбоцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и содержащий по меньшей мере 1 атом углерода, включая как моно-, так и полициклические кольцевые системы. Полициклические кольцевые системы могут, но не обязательно, содержать одно или более неароматических колец, если только одно из колец является ароматическим. Характерными гетероарилами являются фурил, бензофуранил, тииофенил, бензотииофенил, пирролил, индолил, изоиндолил, азаиндолил, пиридил, хинолинил, изохинолинил, оксазолил, изооксазолил, бензоксазолил, пиазолил, имидазолил, бензимидазолил, тиазолил, бензотиазолил, изотиазолил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил, циннолинил, фталазинил и хиназолинил. Предусмотрено, что использование термина "гетероарил" включает в себя N-алкилированные производные, такие как 1-метилимидазол-5-ильный заместитель.

При использовании в настоящем документе термины "гетероцикл" или "гетероциклил" относятся к использованию моно- и полициклических кольцевых систем, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и содержащих по меньшей мере 1 атом углерода. Моно- и полициклические системы могут быть ароматическими, неароматическими или смесью ароматических и неароматических колец. К гетероциклам относятся гетерокарбоциклы, гетероарилы и т.п.

Термин "алкилтио" означает вышеописанную алкильную группу, присоединенную посредством серного мостика. Примером группы алкилтио является метилтио, (т.е. -S-CH₃).

Термин "алкокси" означает вышеописанную алкильную группу, присоединенную посредством кислородного мостика. К примерам алкоксигрупп относятся метокси, метокси, этокси, н-пропокси, и-пропокси, н-бутокси, в-бутокси, т-бутокси, н-пентокси и в-пентокси. Предпочтительными алкоксигруппами являются метокси, этокси, н-пропокси, и-пропокси, н-бутокси, в-бутокси и т-бутокси.

"Алкиламино" означает вышеописанную алкильную группу, присоединенную аминным мостиком. Примером алкиламиногруппы является метиламино, (т.е. $-\text{NH}-\text{CH}_3$).

"Алконоил" означает вышеописанный алкил, присоединенный карбонильным мостиком (т.е. $-(\text{C}=\text{O})$ алкил).

"Алкилсульфонил" означает вышеописанный алкил, присоединенный сульфонильным мостиком (т.е. $-\text{S}(=\text{O})_2$ алкил), например мезил и т.п., а "арилсульфонил" означает арил, присоединенный при помощи сульфонильного мостика (т.е. $-\text{S}(=\text{O})_2$ арил).

"Алкилсульфинил" означает вышеописанный алкил, присоединенный сульфинильным мостиком (т.е. $-\text{S}(=\text{O})$ алкил).

Термин "замещенный" означает молекулу, в которой по меньшей мере один атом водорода замещен на заместитель. При замещении одна или более групп являются "заместителями". Молекула может быть полизамещенной. В случае оксо-заместителя ($=\text{O}$) замещены два атома водорода. К примерам заместителей в данном контексте могут относиться галоген, гидроксил, алкил, алкокси, нитро, циано, оксо, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетерокарбоцикл, гетерокарбоциклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-\text{NRaRb}$, $-\text{NRaC}(=\text{O})\text{Rb}$, $-\text{NRaC}(=\text{O})\text{NRaNRb}$, $-\text{NRaC}(=\text{O})\text{ORb}$, $-\text{NRaSO}_2\text{Rb}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{ORa}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NRaRb}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NRaRb}$, $-\text{ORa}$, $-\text{SRa}$, $-\text{SORa}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{Ra}$ и $-\text{S}(=\text{O})_2\text{ORa}$. Ra и Rb в данном контексте могут быть одинаковыми или разными, и независимо могут представлять собой водород, галоген, гидроксил, алкил, алкокси, алкил, амина, алкиламино, диалкиламино, карбоцикл, карбоциклоалкил, гетерокарбоцикл, гетерокарбоциклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил.

Термин "необязательно замещенный" при использовании в настоящем документе означает, что замещение является необязательным и, следовательно, возможно, что указанный атом не имеет заместителей.

При использовании в настоящем документе термин "соли" означает производные описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано для получения его кислых или основных солей. Примеры солей включают, без ограничений, неорганические или органические кислые соли основных остатков, таких как амины, алкиламины или диалкиламины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. В типичных вариантах осуществления соли представляют собой традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые соли, включая полученные четвертичные аммонийные соли исходного соединения, а также нетоксичные соли неорганических и органических кислот. К предпочтительным солям относятся производные неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п.; И соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памоевая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изэтионовая и т.п.

"Субъект" представляет собой любое животное, предпочтительно пациента-человека, сельскохозяйственных животных, грызунов, обезьян или домашних животных.

Термин "пролекарство" означает средство, которое превращается в биологически активную форму *in vivo*. Пролекарства часто являются удобными для применения, поскольку в некоторых ситуациях их может быть проще вводить, чем исходное соединение. Например, они могут быть биологически доступными при пероральном применении, тогда как исходное соединение может не обладать этим свойством. Пролекарство также может иметь повышенную растворимость в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарством. Пролекарство может превращаться в исходное лекарство при помощи различных механизмов, включая ферментативные процессы и метаболический гидролиз.

При использовании в настоящем документе термин "производное" означает структурно сходное соединение, сохраняющее существенные функциональные атрибуты выявленного аналога. Производное может быть структурно сходным, поскольку в нем отсутствуют один или более атомов, присутствуют один или более заместителей, оно представляет собой соль, находится в ином состоянии гидратирования/окисления, например имеется замещение одинарной или двойной связи, замещение гидроксильной группы на кетон, или поскольку один или более атомов в молекуле заменены, например, без ограничений, имеется замена атома кислорода на атом серы или атом азота, или замена аминной группы на гидроксильную группу или наоборот. Предусмотренным производным является замена атома углерода на азот в ароматическом кольце. Производное может представлять собой пролекарство. Производные могут быть получены любыми различными способами синтеза или подходящими адаптациями, представленными в химической литературе или в справочниках по химическому синтезу или органической химии, например в March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, Wiley, 6th Edition (2007) Michael B. Smith или Domino Reactions in Organic Synthesis, Wiley (2006) Lutz F. Tietze, таким образом исключенных в настоящий документ путем ссылки.

Используемые в настоящем документе термины "предотвращать" и "предотвращение" включают в себя полное или частичное ингибирование рецидива, распространения или проявления указанного патологического состояния или заболевания. Не предполагается ограничение настоящего изобретения пол-

ным предотвращением. В некоторых вариантах осуществления происходит задержка проявления или уменьшение тяжести заболевания.

При использовании в настоящем документе термины "лечить" и "лечение" не ограничиваются случаем, в котором субъект (например, пациент) излечивается и заболевание устраняется. Вернее, также предусматриваются варианты осуществления настоящего изобретения, которые просто уменьшают симптомы и/или задерживают прогрессирование заболевания.

При использовании в настоящем документе термин "в комбинации с", когда применяется для описание введения совместно с дополнительным лечением, означает, что агент может вводиться до, одновременно или после дополнительного лечения или комбинации.

Аналоги нуклеозидов в качестве противовирусных агентов.

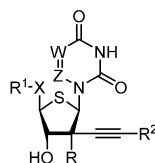
Аналоги нуклеозидов используют путь реутилизации нуклеозидов клетки-хозяина для последовательного фосфорилирования дезоксинуклеозидкиназами (dNK), дезоксинуклеозидмонофосфаткиназами (dNMPK) и нуклеозиддифосфаткиназами (NDPK). Однако внутриклеточная активация этих соединений часто оказывается под угрозой из-за высокой субстратной специфичности эндогенных киназ клетки-хозяина. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что первое и/или второе фосфорилирование, катализируемые dNK и dNMPK, часто представляют собой лимитирующие скорость этапы при активации нуклеозидного аналога. Такие существенные виды блокад каскада фосфорилирования данного аналога нуклеозида приводят к отсутствию какой-либо наблюдаемой активности при проведении анализов на клетках. Для преодоления таких блокад разработаны несколько способов обхода киназ. Например, фосфорамидаты Макгигана (McGuigan) представляют собой химические конъюгаты, применяемые для обхода киназ. См. Serpi et al., J Med Chem, 2012, 55(10):4629-4639. Метаболизм этих пролекарств начинается с катализируемого эстеразой расщепления эфира карбоновой кислоты с несколькими последующими стадиями химических превращений, приводящих к образованию фосфорамидата аминокислоты. Последнее расщепление осуществляет одна из нескольких эндогенных фосфорамидаз, одна из которых идентифицирована как связывающийся с нуклеотидами гистидин-триадный белок 1 (histidine triad nucleotide binding protein 1, hINT1).

Альтернативной пролекарственной стратегией для преодоления блокад является использование сфингооснований для маскирования фосфатов нуклеотидных аналогов. Сфингооснования обладают способностью доставлять фосфаты аналогов нуклеотидов в важные ткани, например в головной мозг. Конструктивный принцип, лежащий в основе использования сфингооснований с формированием нуклеозид-липидных конъюгатов, основывается на наблюдениях, что аналоги сфингооснований обладают следующими особенностями: (а) хорошо абсорбируются при пероральном введении, (б) устойчивы к окислительному катаболизму в энтероцитах и (с) достигают высоких концентраций в головном мозге. Учитывая данные по всасыванию в кишечнике традиционных фосфолипидных лекарственных конъюгатов у мышей, а также наши данные по пероральной абсорбции сфингооснований у крыс, наши конъюгаты со сфингооснованиями должны хорошо абсорбироваться и обладать устойчивостью к первичному метаболизированию. После абсорбции сфингооснования, содержащие сфингозин-1-фосфат, транспортируются в крови как липопротеинами, так и свободными белками плазмы, такими как альбумин. Было показано, что активное поглощение фосфатов сфингооснований эпителиальными клетками осуществляется посредством ABC-транспортера, CFTR, хотя также возможен пассивный белковый транспорт и поглощение путем эндоцитоза; считается, что доставленные в экстраклеточное пространство лекарственные конъюгаты будут сходным образом процессироваться клетками-мишенями в центральной нервной системе (ЦНС) и ассоциированной с кишечником лимфоидной тканью (GALT). Упомянутые выше фармакокинетические (ФК) исследования сфинголипидов у крыс показали, что тканевые концентрации через 24 ч превысили концентрации C_{max} в плазме от 10 до 300+ раз, причем уровни в легких и головном мозге были особенно высокими, а признаки токсичности отсутствовали. Данный подход обладает существенным потенциалом по обеспечению при помощи конъюгатов высоких концентраций лекарственных средств в важных тканях.

Соединения.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к нуклеозидам, конъюгированным с фосфорной группой, или к их фармацевтически приемлемым солям.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула I

или их фармацевтически приемлемым солям, где

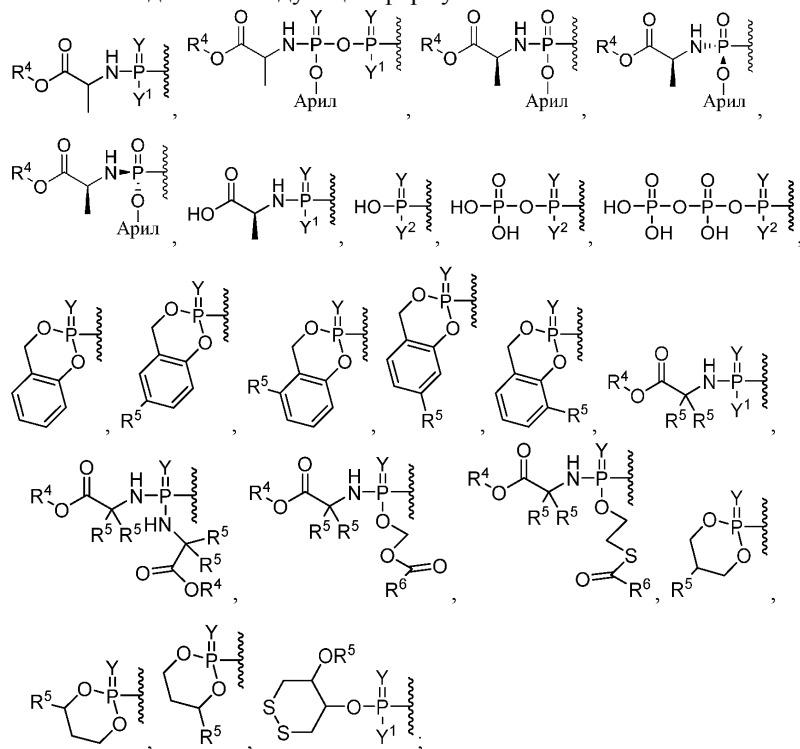
X представляет собой OCH_2 , OCHMe , OCMe_2 , OCHF , OCF_2 или OCD_2 ;

R представляет собой OH, F, Cl или NH₂;

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR⁸;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

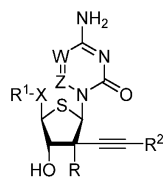
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула II

или их фармацевтически приемлемым солям, где

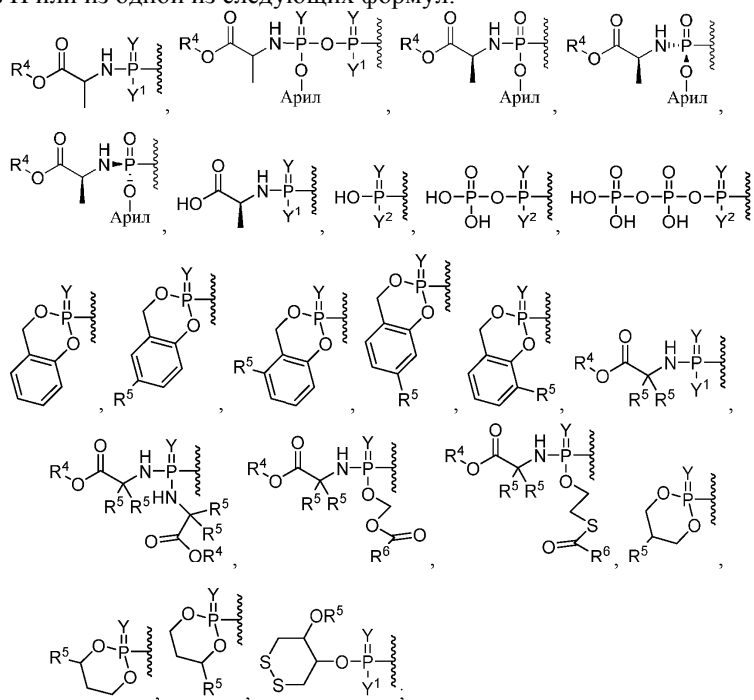
X представляет собой OCH₂, OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

R представляет собой OH, F, Cl или NH₂;

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR⁸;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

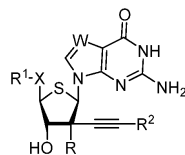
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

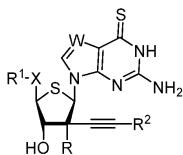
R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

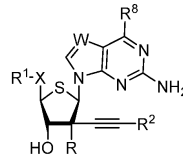
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула IIIa



Формула IIIb



Формула IIIc

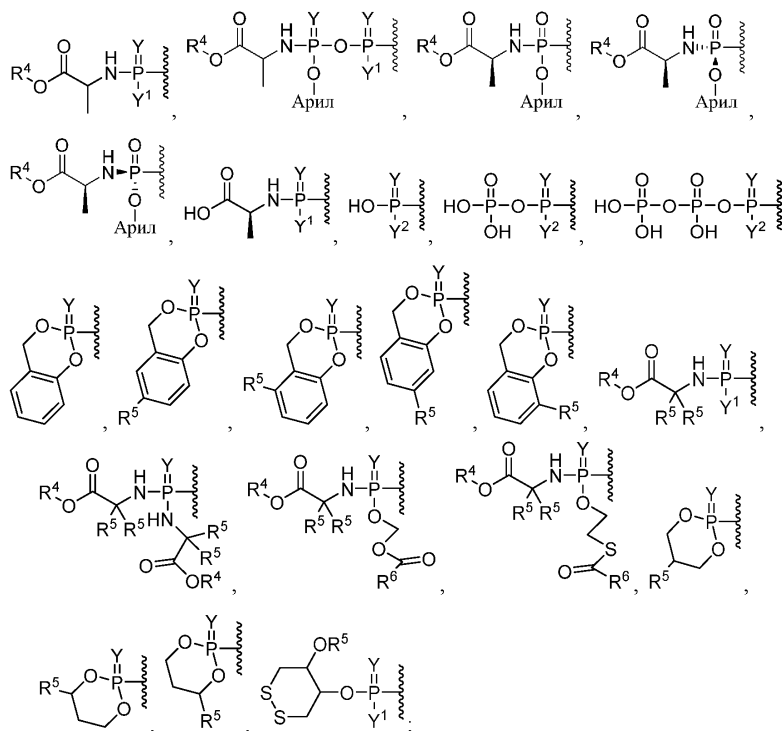
или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCH₂, OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

R представляет собой OH, F, Cl или NH₂;

W представляет собой N или CR⁷;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, aromaticкую группу, гетероарomaticкую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминметил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

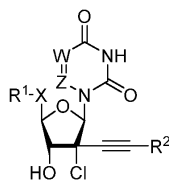
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азио, амина, замещенную амина, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, амина, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный амина или циано;

R⁸ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, амина, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, метокси, этокси, алкокси, замещенный амина или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула IV

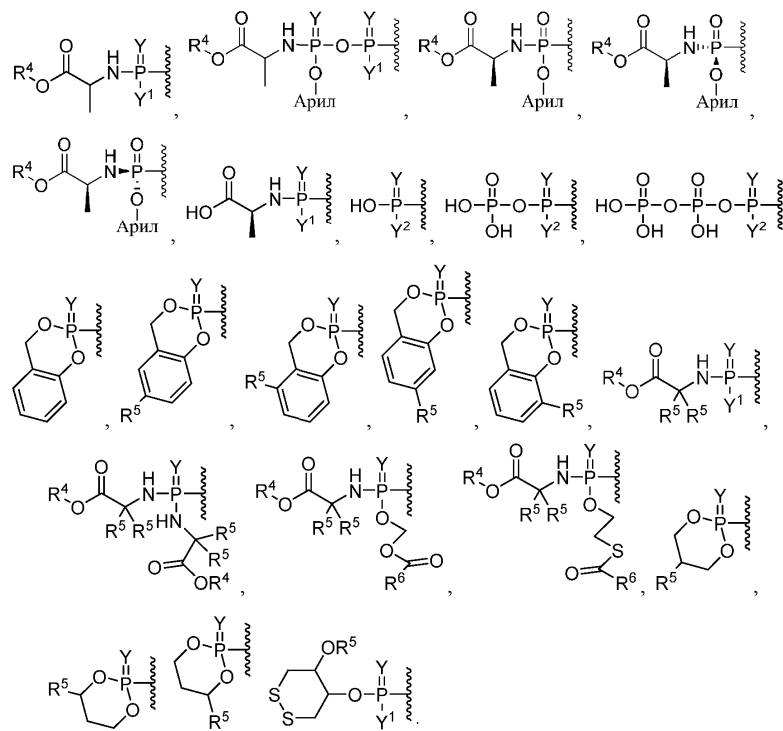
или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCH₂, OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR⁸;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, aromaticкую группу, гетероарomaticкую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминотетил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

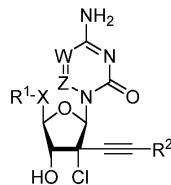
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азида, амина, замещенную амина, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, амина, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азида, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный амина или циано;

R⁸ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, амина, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азида, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный амина или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула V

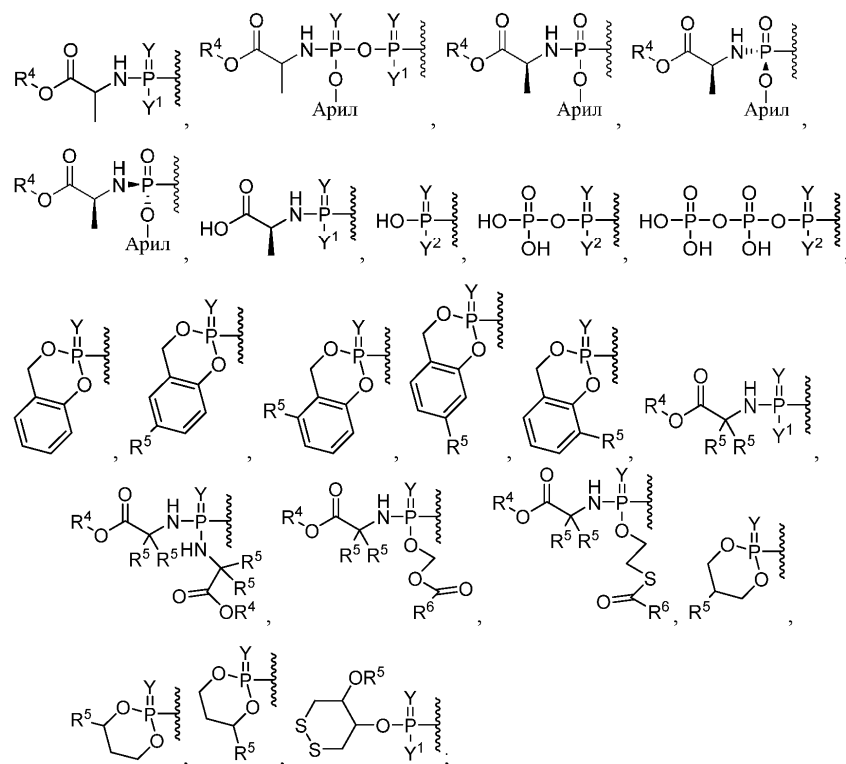
или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCH₂, OCHMe, OCM₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR⁸;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

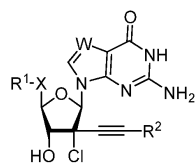
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

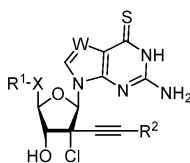
R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

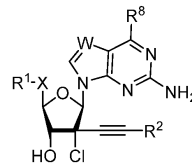
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула VIa



Формула VIb



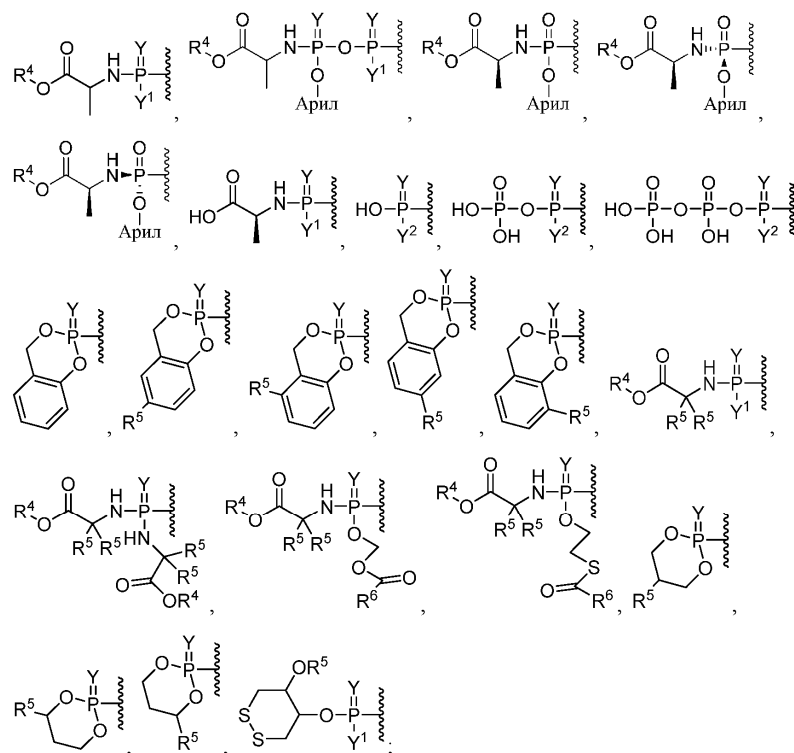
Формула VIc

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCH₂, OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

W представляет собой N или CR⁷;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

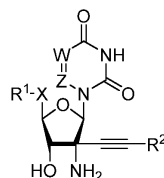
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, метокси, этокси, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула VII

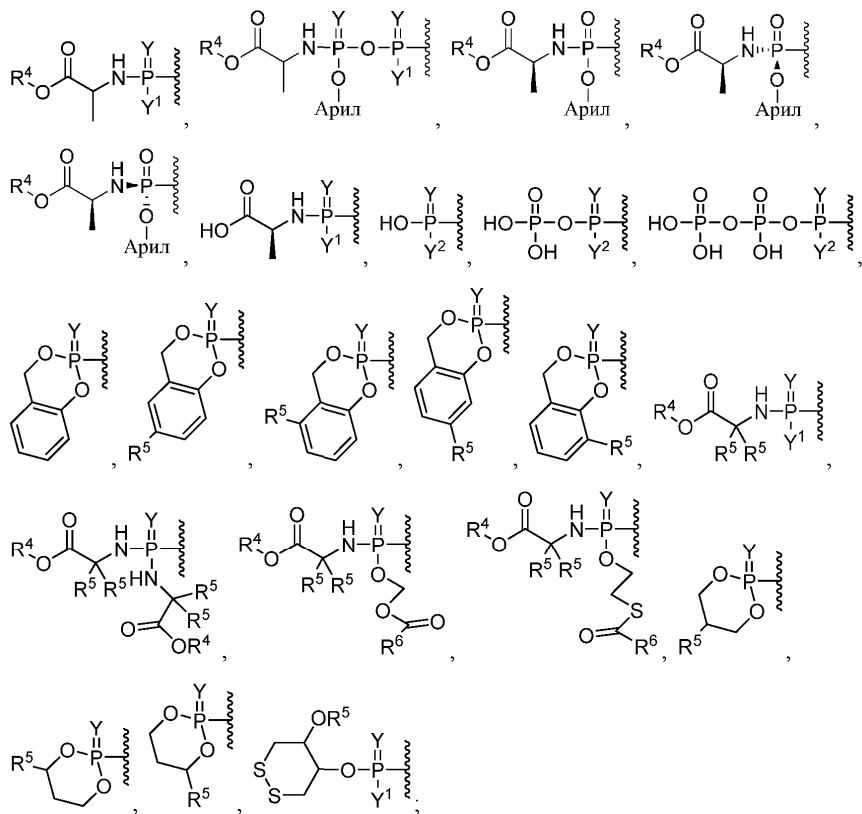
или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR⁸;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $NH_3^+M^+$;

$$Y^2 \text{ представляет собой } OH \text{ или } BH_3^- M^+;$$

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

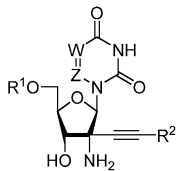
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



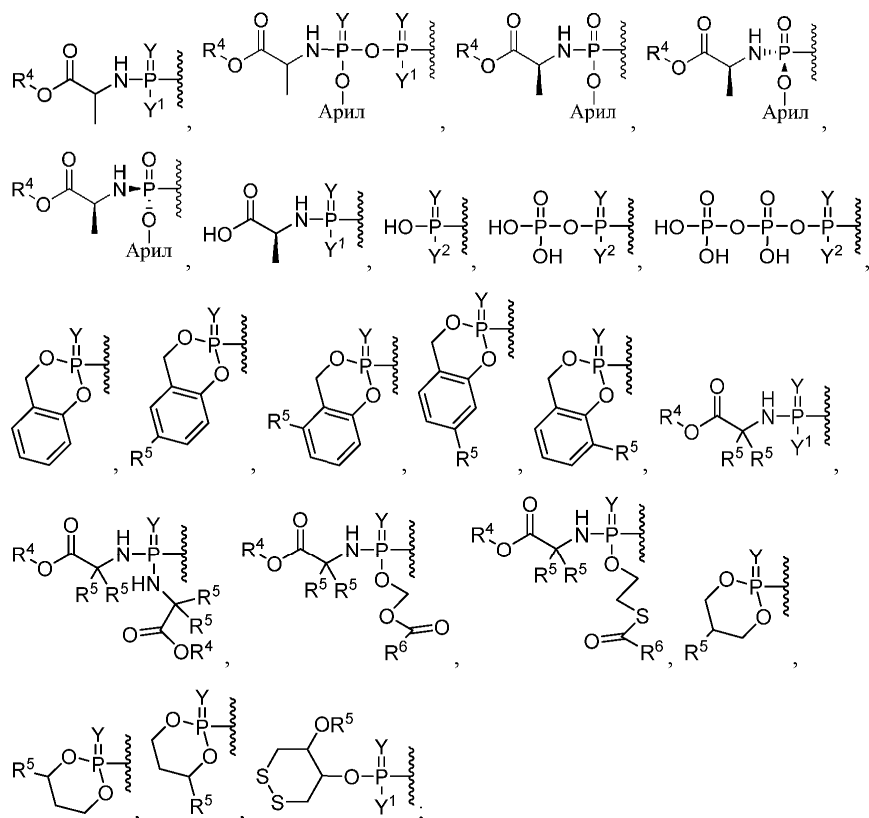
Формула VIII

или их фармацевтически приемлемым солям, где

W представляет собой N или CR^7 ;

Z представляет собой N или CR^8 ;

R¹ выбрано из Н или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

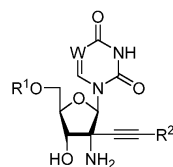
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азио, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:

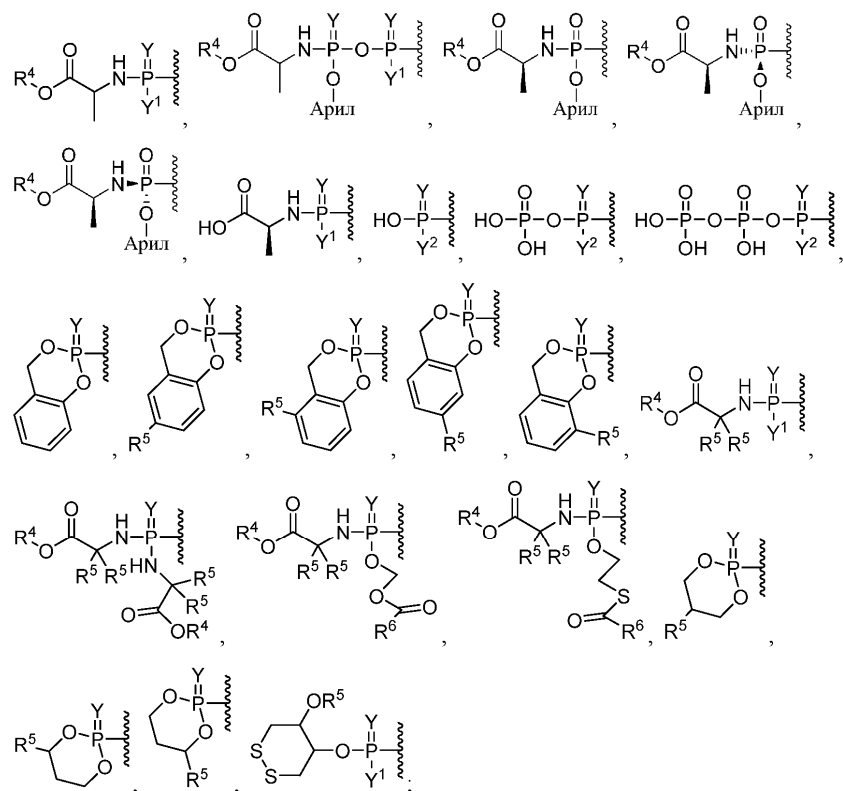


Формула IX

или их фармацевтически приемлемым солям, где

W представляет собой N или CR⁷;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH_3^-M^+ ;

Y² представляет собой OH или BH_3^-M^+ ;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

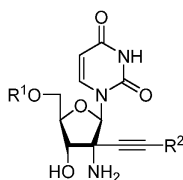
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

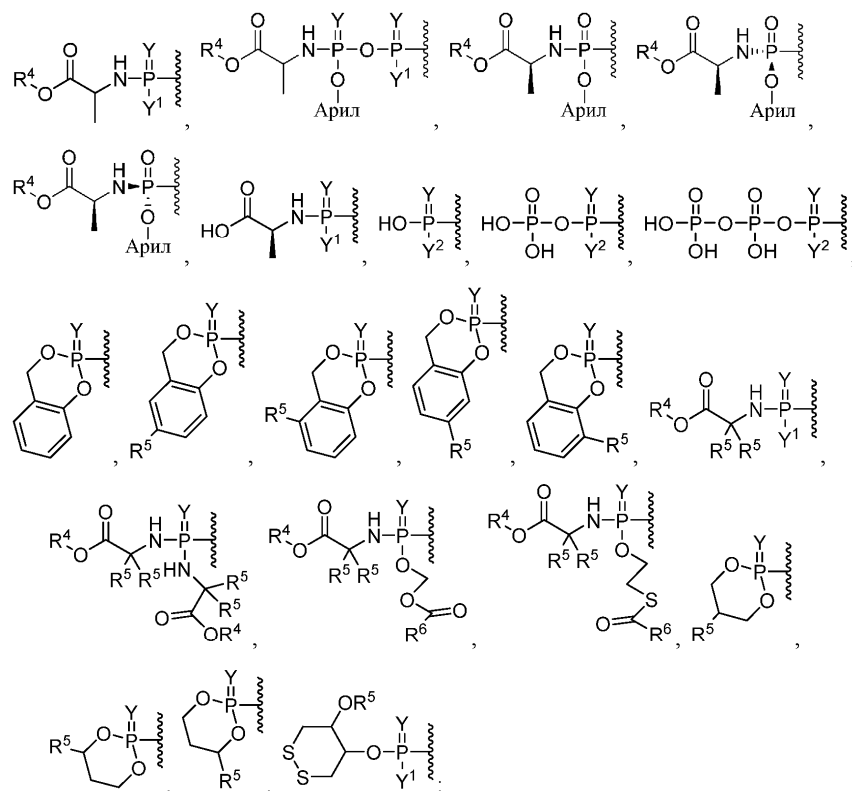
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула X

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

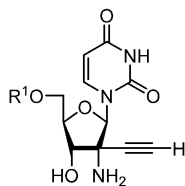
R² представляет собой метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, цикlopентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, амина, замещенную амина, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси.

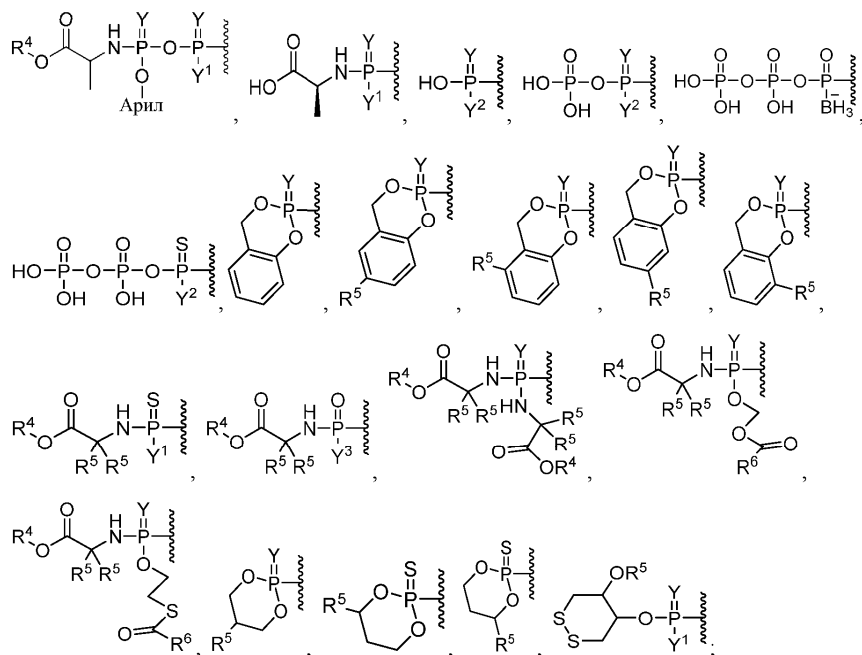
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XI

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R¹ выбрано из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

Y³ представляет собой OH, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

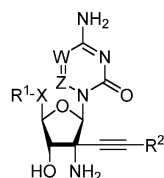
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азио, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокс.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XII

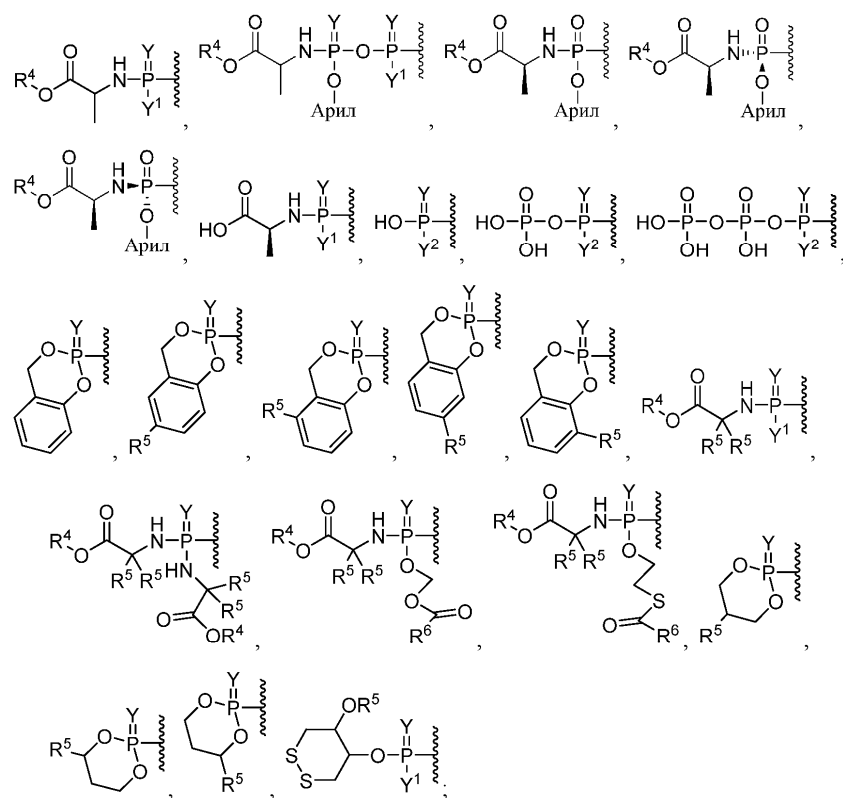
или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCH₂, OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR⁸;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃-M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃-M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

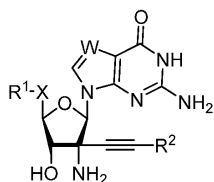
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

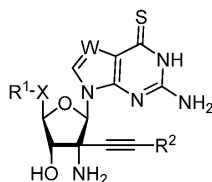
R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

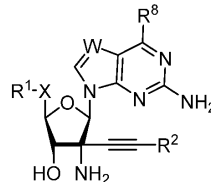
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XIIIa



Формула XIIIb



Формула XIIIc

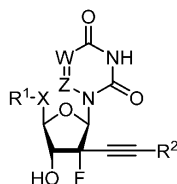
или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCH₂, OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

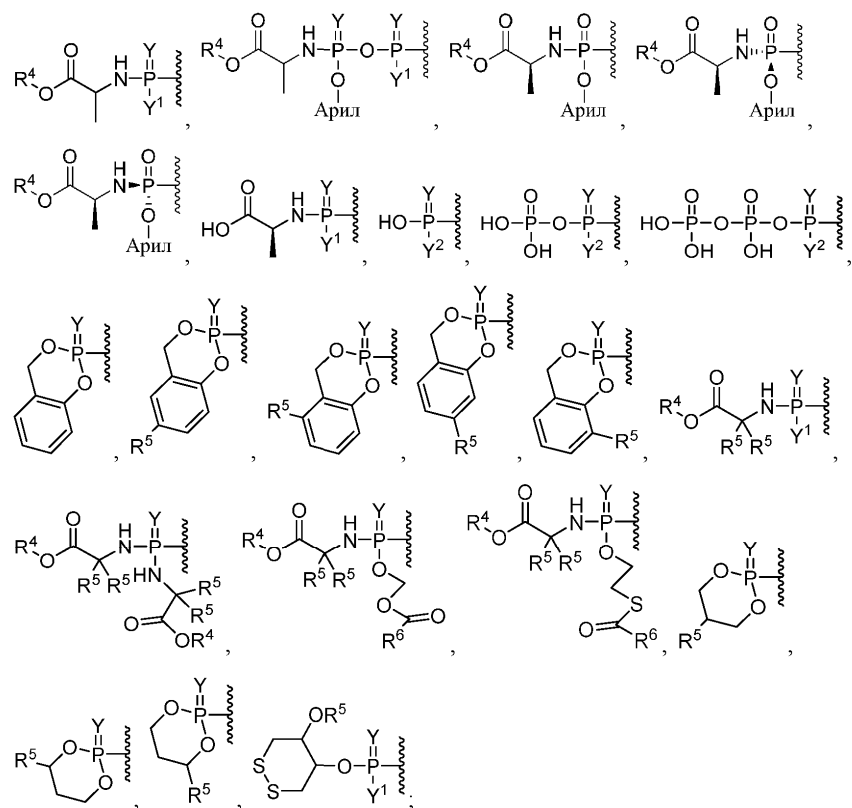
W представляет собой N или CR⁷;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



или их фармацевтически приемлемым солям, где
X представляет собой OCMe_2 , OCHF , OCF_2 или OCD_2 ;
W представляет собой N или CR^7 ;
Z представляет собой N или CR^8 ;
 R^1 выбрано из N или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

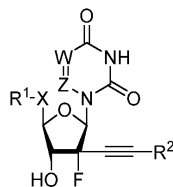
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XV

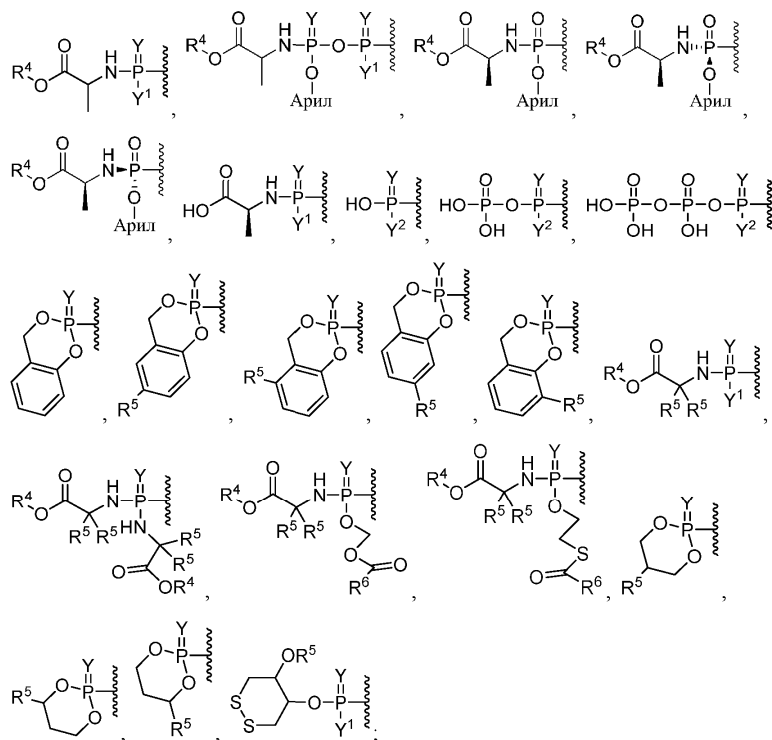
или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCHMe;

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR⁸;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, aromaticкую группу, гетероарomaticкую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

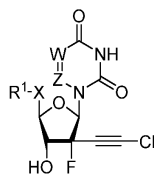
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азио, амина, замещенную амина, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

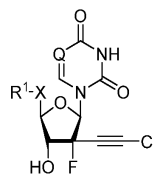
R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, амина, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный амина или циано;

R⁸ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, амина, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный амина или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XVIa



Формула XVIb

или их фармацевтически приемлемым солям, где

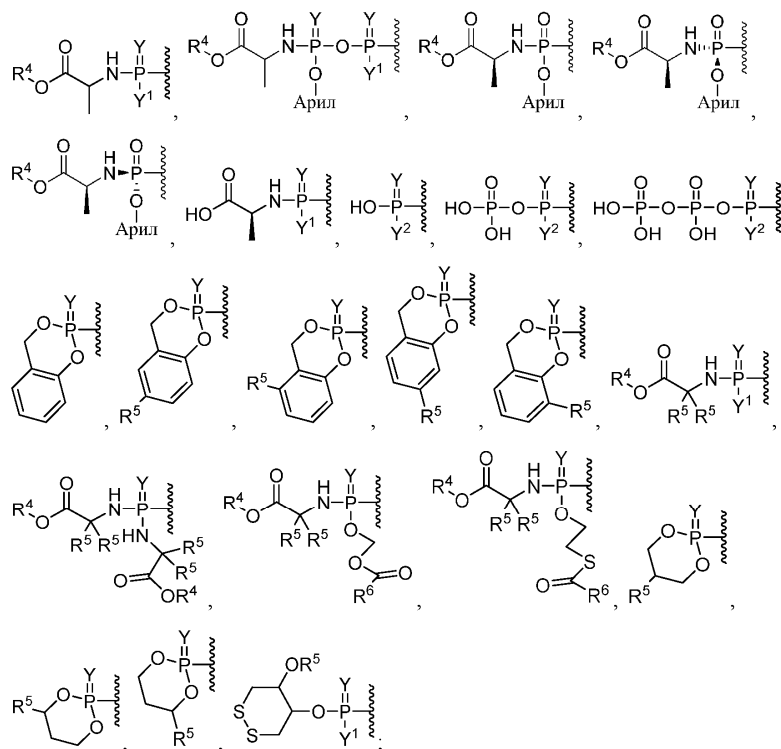
X представляет собой OCHMe;

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR⁸;

Q представляет собой N или CR⁹;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азио, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

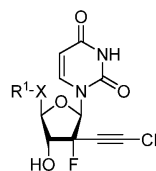
R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁹ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:

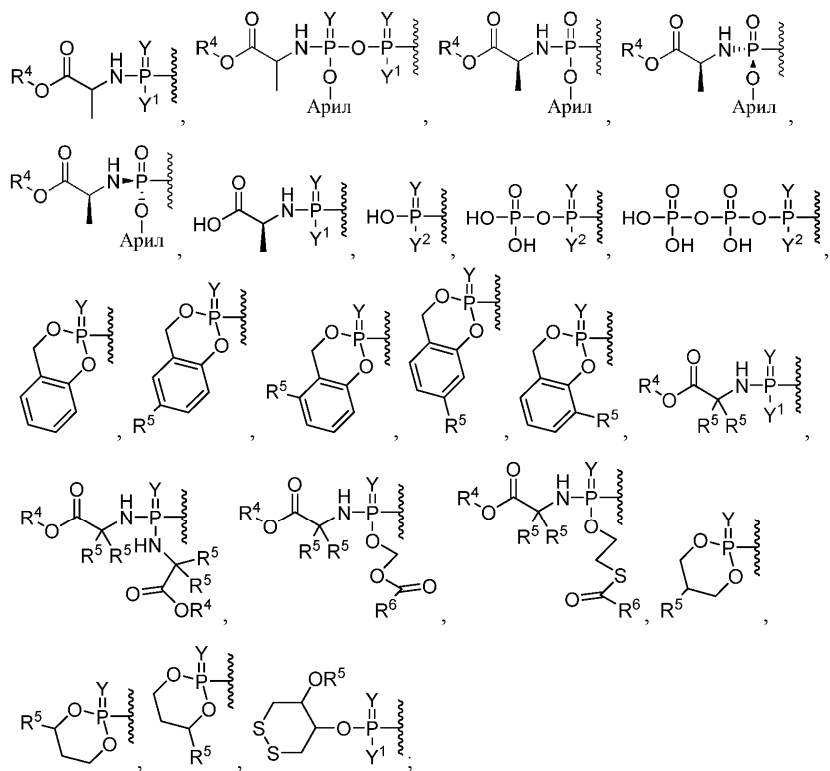


Формула XVII

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCHMe;

R¹ выбрано из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $NH_3^+M^+$;

$$Y^2 \text{ представляет собой } OH \text{ или } BH_3^- M^+;$$

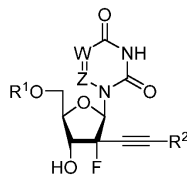
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



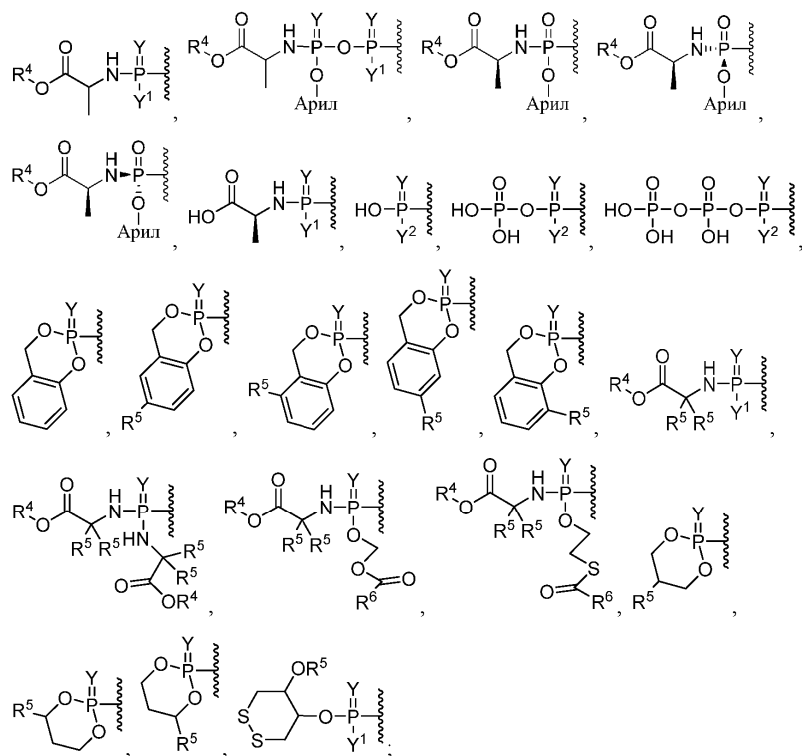
Формула XVIII

или их фармацевтически приемлемым солям, где

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR^8 ;

R^1 выбрано из N или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH_3^-M^+ ;

Y² представляет собой OH или BH_3^-M^+ ;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R² представляет собой фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

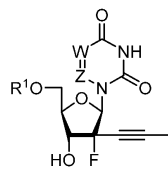
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



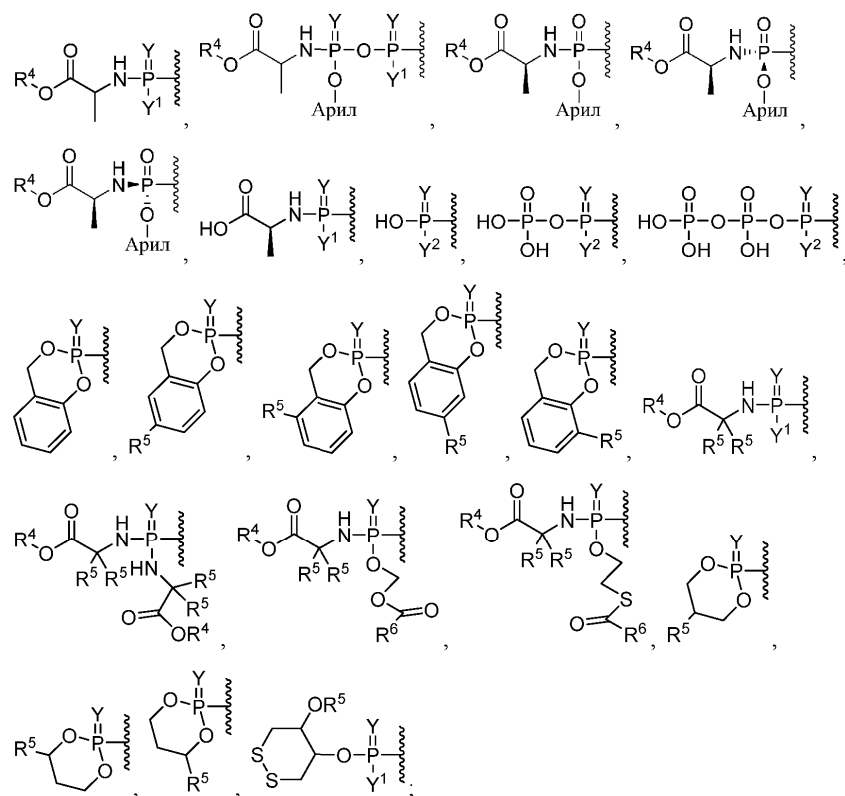
Формула XIX

или их фармацевтически приемлемым солям, где

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR⁸;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

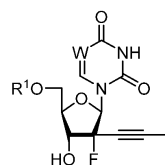
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:

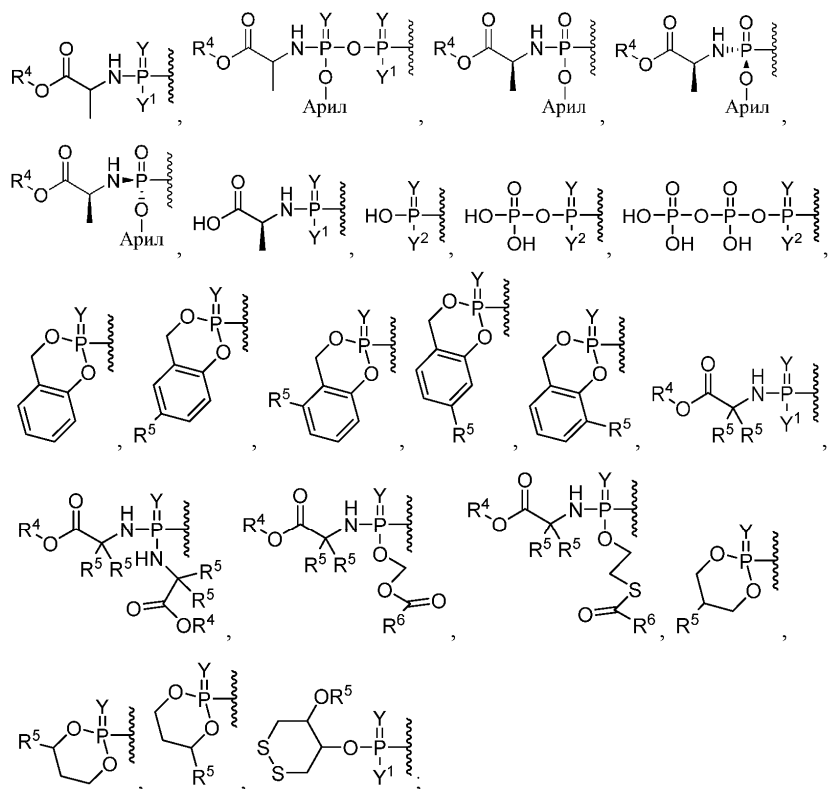


Формула XX

или их фармацевтически приемлемым солям, где

W представляет собой N или CR⁷;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

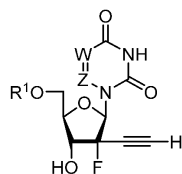
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



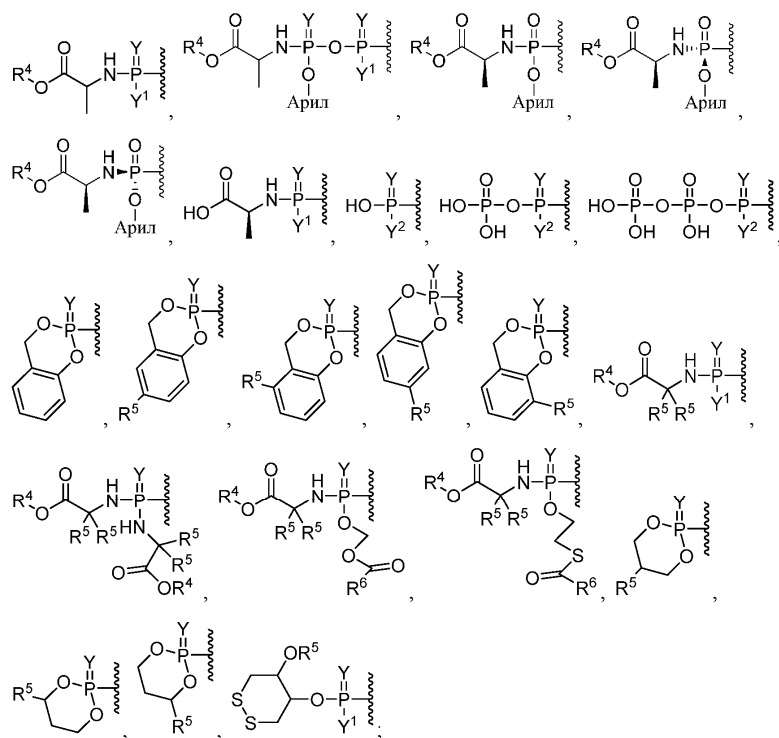
Формула XXI

или их фармацевтически приемлемым солям, где

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR⁸;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃^{-M⁺};

Y² представляет собой OH или BH₃^{-M⁺};

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, цикlopентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

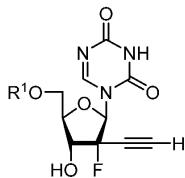
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азио, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

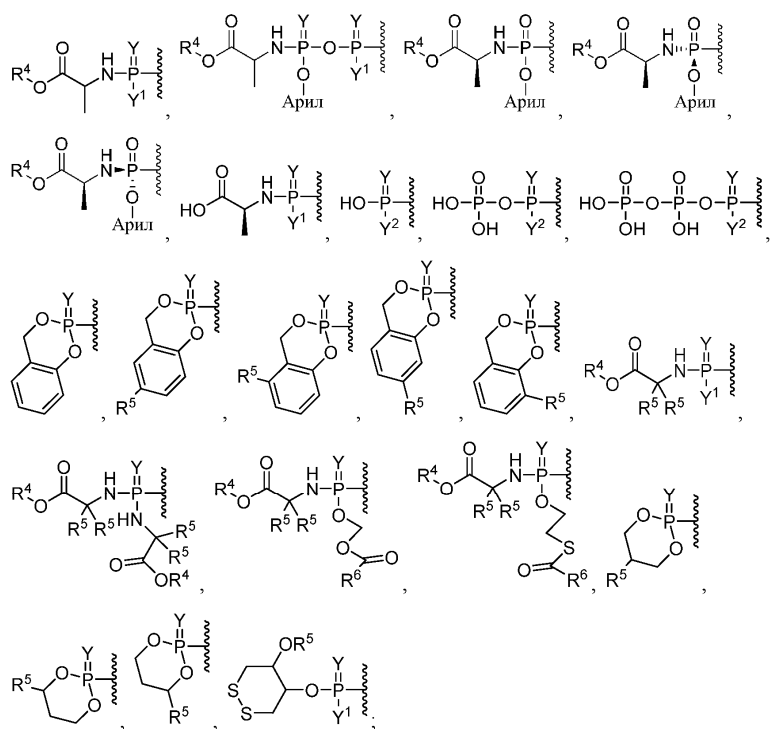
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XXII

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $BH_3 \cdot M^+$;

Y^2 представляет собой OH или $BH_3 \cdot M^+$;

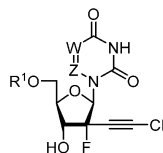
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный гетероарил;

R^6 представляет собой метил, этил, трет-бутил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



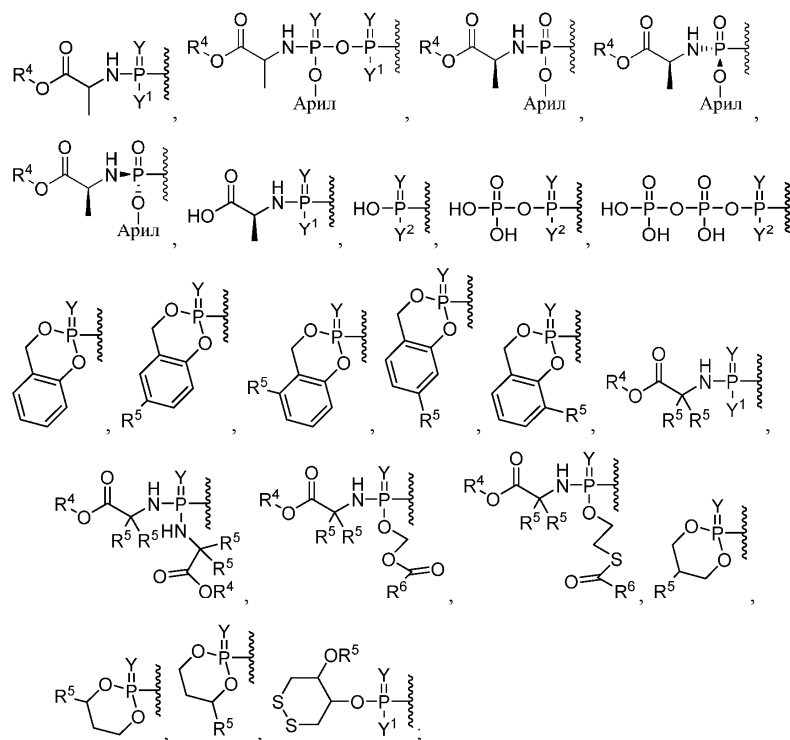
Формула XXIII

или их фармацевтически приемлемым солям, где

W представляет собой N или CR^7 ;

Z представляет собой N или CR^8 ;

R^1 выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

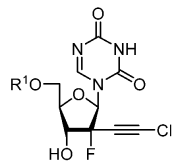
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

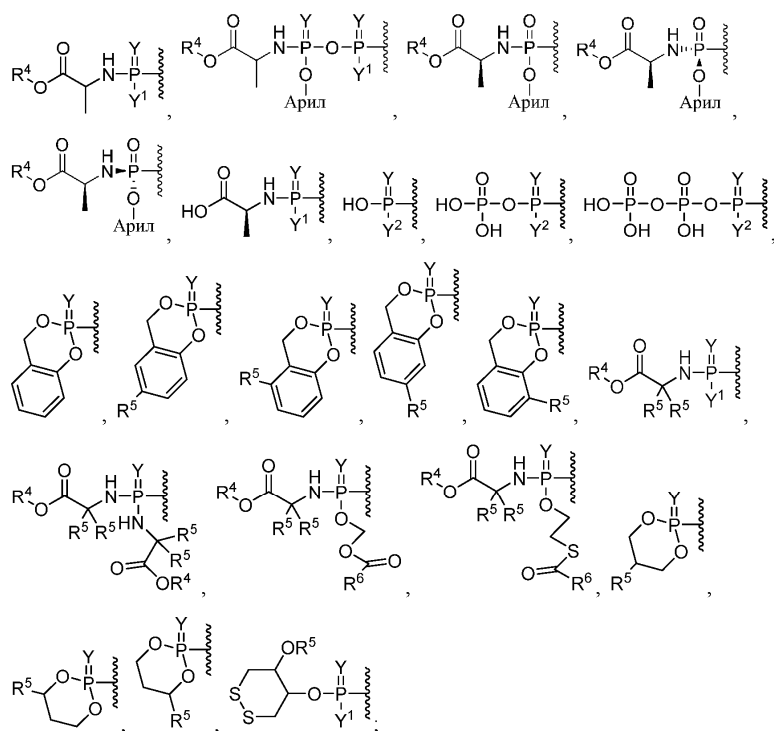
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XXIV

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S ;

Y^1 представляет собой OH , O -арил, O -алкил или $BH_3^+M^+$;

Y^2 представляет собой OH или $BH_3^+M^+$;

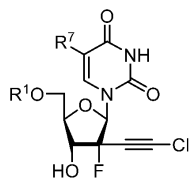
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, цикlopентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный гетероарил;

R^6 представляет собой метил, этил, трет-бутил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси.

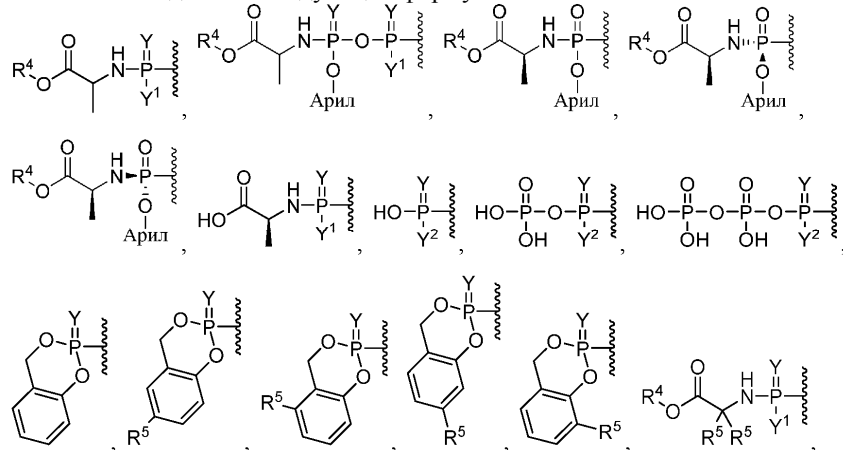
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:

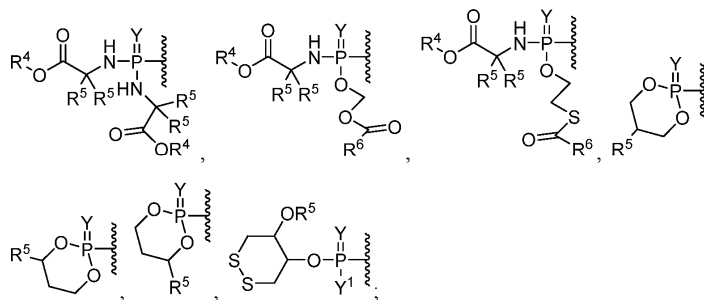


Формула XXV

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R^1 выбрано из H или из одной из следующих формул:





Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

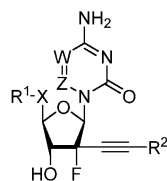
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор,

хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XXVI

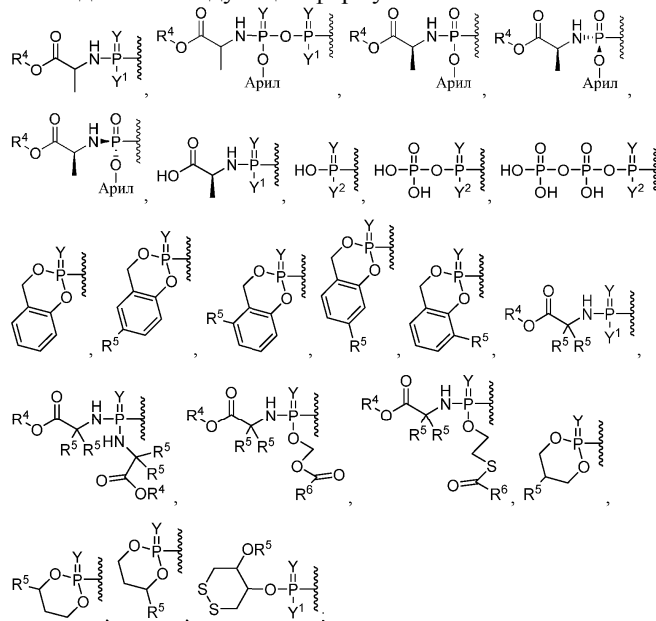
или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCH₂, OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR⁸;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y^2 представляет собой OH или $BH_3^+M^-$;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R^2 представляет собой метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

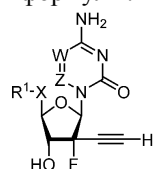
R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азио, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный гетероарил;

R^6 представляет собой метил, этил, трет-бутил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R^7 представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R^8 представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XXVII

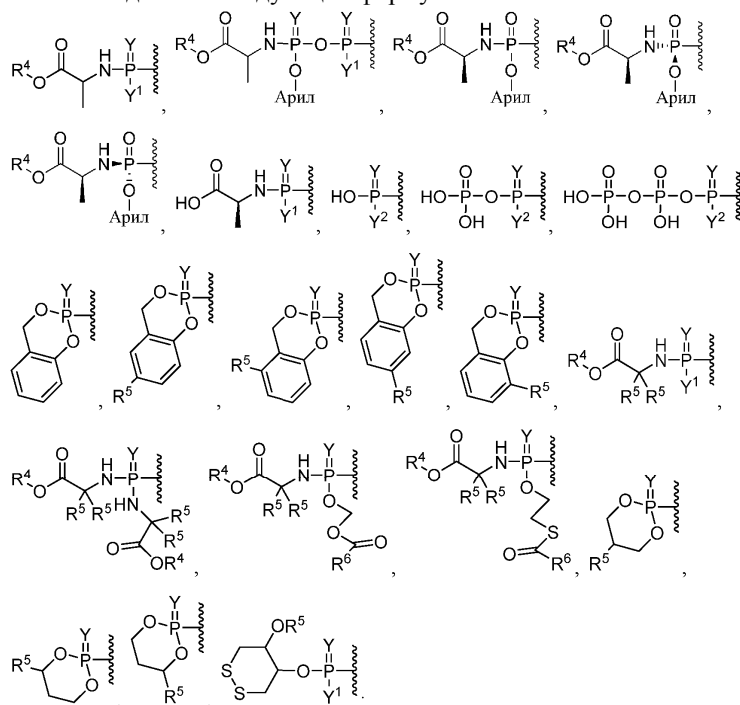
или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR⁸;

R^1 выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $BH_3^+M^-$;

Y^2 представляет собой OH или $BH_3^+M^-$;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азио, amino, замещенную amino,

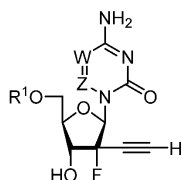
арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азида, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азида, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



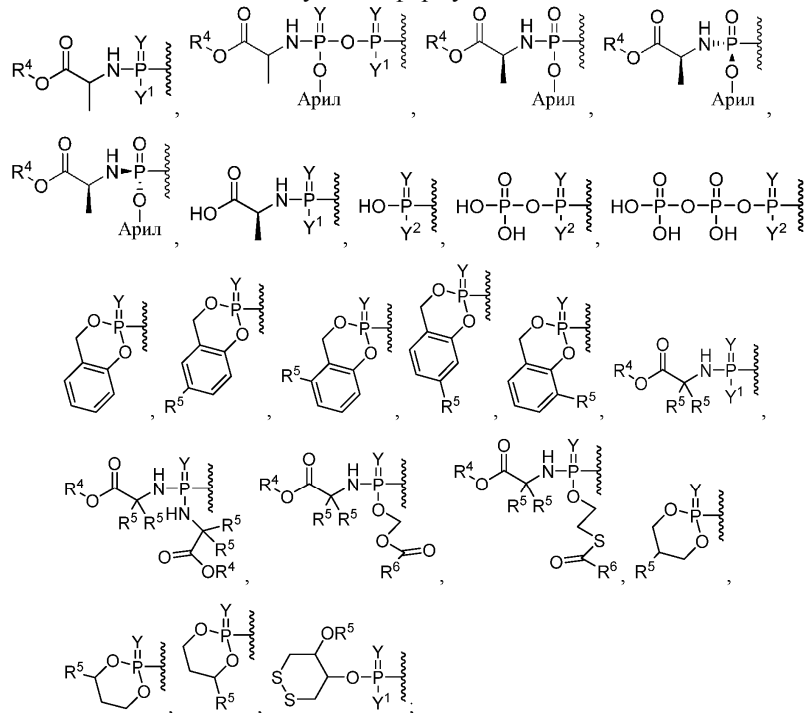
Формула XXVIII

или их фармацевтически приемлемым солям, где

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR⁸;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

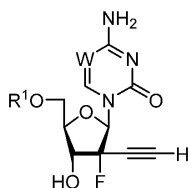
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азида, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азида, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:

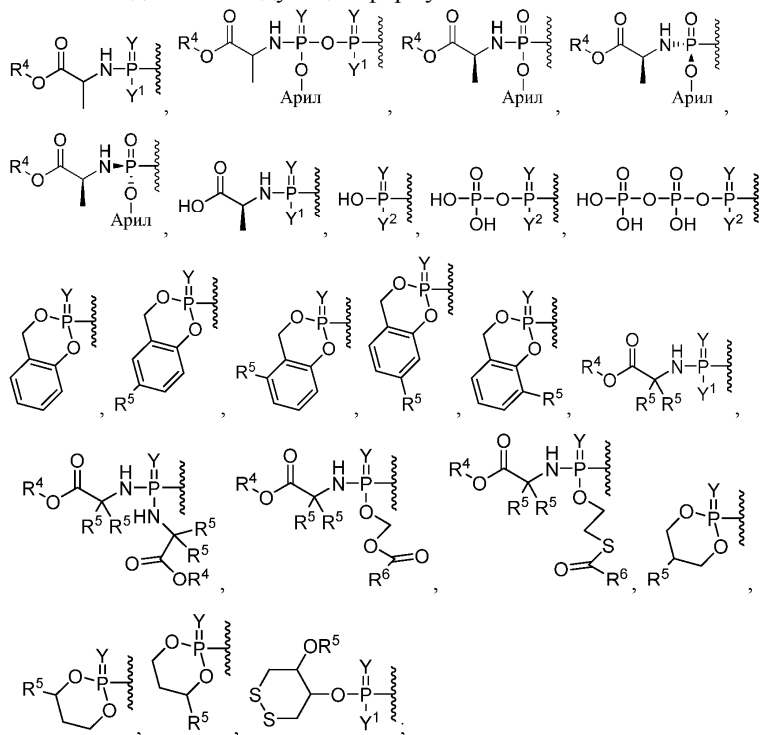


Формула XXIX

или их фармацевтически приемлемым солям, где

W представляет собой N или CR⁷;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

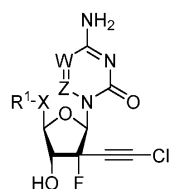
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XXX

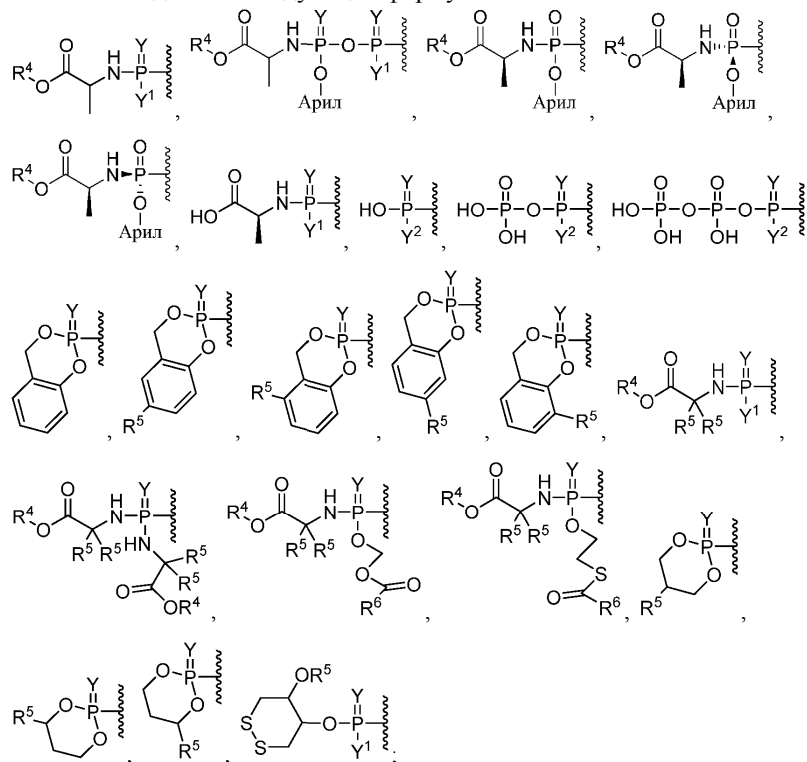
или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OSMe_2 , OCHF , OCF_2 или OCD_2 ;

W представляет собой N или CR^7 ;

Z представляет собой N или CR^8 ;

R^1 выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH_3^+M^- ;

Y^2 представляет собой OH или BH_3^+M^- ;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

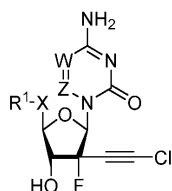
R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный гетероарил;

R^6 представляет собой метил, этил, трет-бутил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R^7 представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R^8 представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XXXI

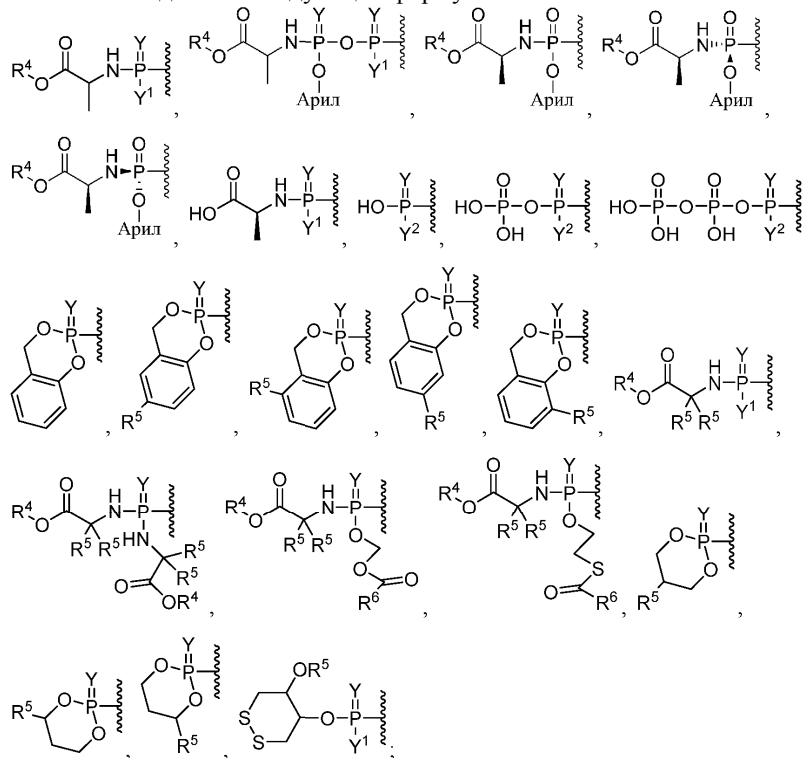
или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCHMe или OCH₂;

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR⁸;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

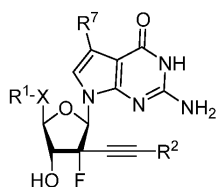
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, амина, замещенную амина, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиоксид;

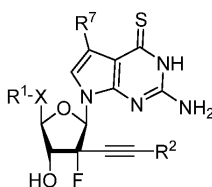
R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, амина, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный амина или циано;

R⁸ представляет собой D, гидроксил, тиол, амина, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный амина или циано.

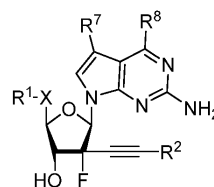
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XXXIIa



Формула XXXIIb

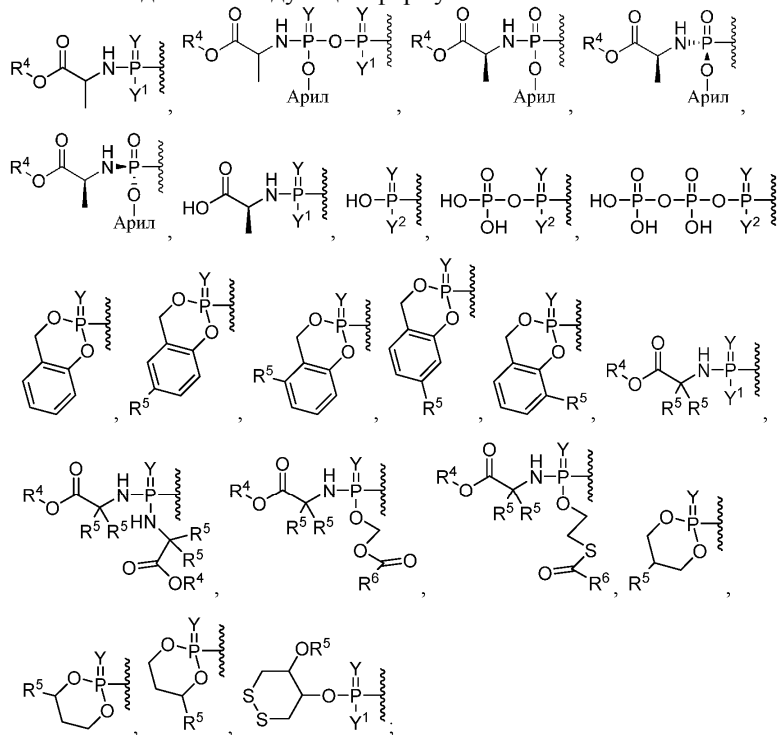


Формула XXXIIc

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCH_2 , OCHMe , OCMe_2 , OCHF , OCF_2 или OCD_2 ;

R^1 выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH_3^+M^- ;

Y^2 представляет собой OH или BH_3^+M^- ;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R^2 представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

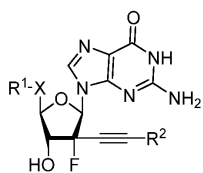
R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азио, амина, замещенную амина, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный гетероарил;

R^6 представляет собой метил, этил, трет-бутил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

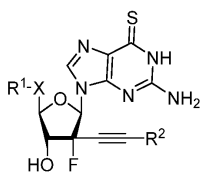
R^7 представляет собой H, D, гидроксил, тиол, амина, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный амина или циано;

R^8 представляет собой H, D, гидроксил, тиол, амина, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, метокси, этокси, алкокси, замещенный амина или циано.

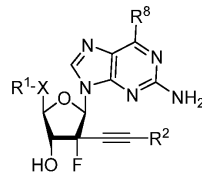
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XXXIIIa



Формула XXXIIIb

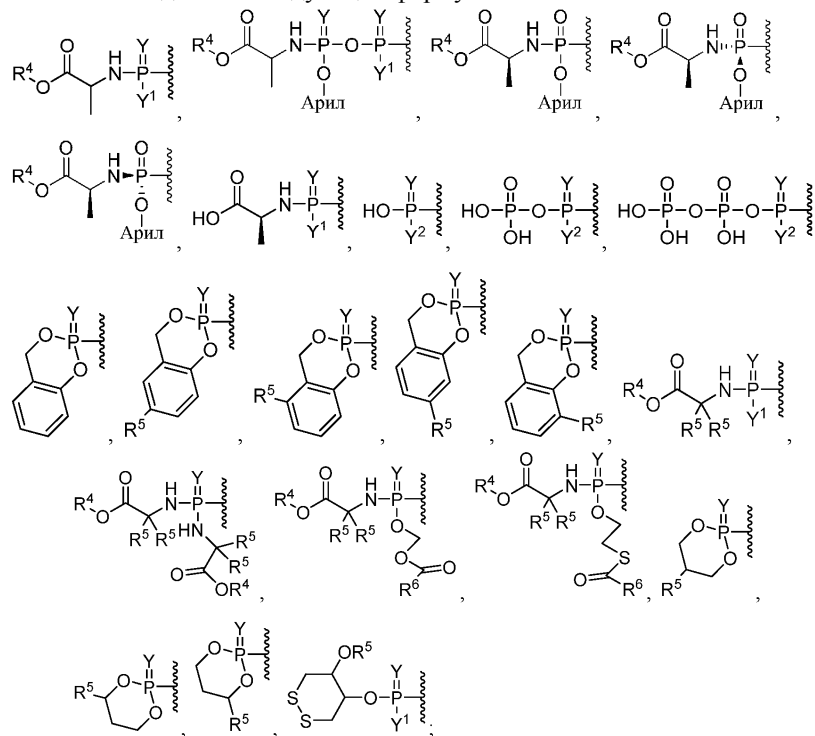


Формула XXXIIIc

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCH_2 , OCHMe , OCMe_2 , OCHF , OCF_2 или OCD_2 ;

R^1 выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH_3^+M^- ;

Y^2 представляет собой OH или BH_3^+M^- ;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R^2 представляет собой метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

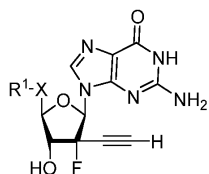
R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азио, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный гетероарил;

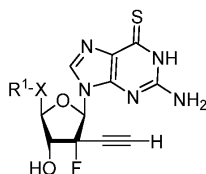
R^6 представляет собой метил, этил, трет-бутил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R^8 представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, метокси, этокси, алкокси, замещенный amino или циано.

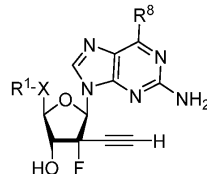
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XXXIVa



Формула XXXIVb

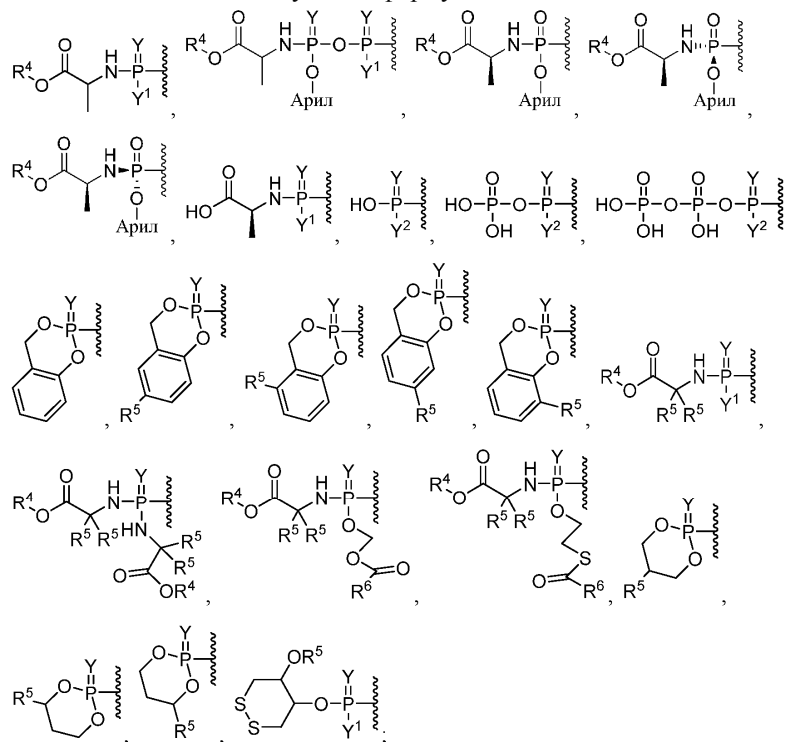


Формула XXXIVc

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

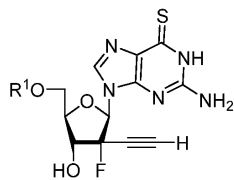
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

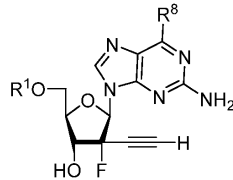
R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁸ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, метокси, этокси, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



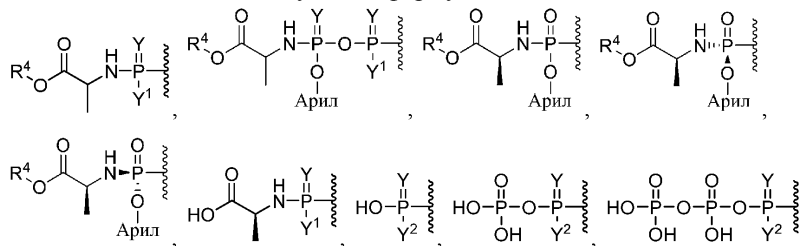
Формула XXXVa

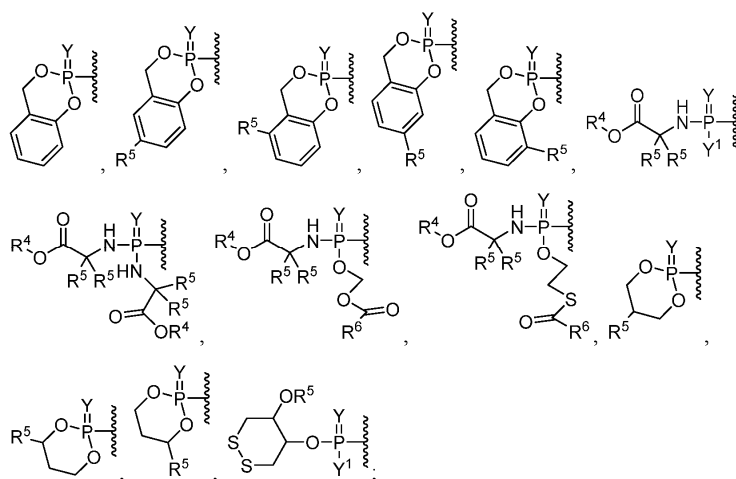


Формула XXXVb

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:





Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃^{-M⁺};

Y² представляет собой OH или BH₃^{-M⁺};

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

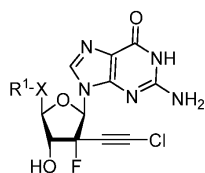
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

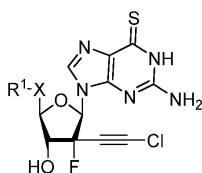
R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁸ представляет собой H, D, тиол, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил или циано.

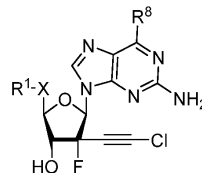
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XXXVIa



Формула XXXVIb

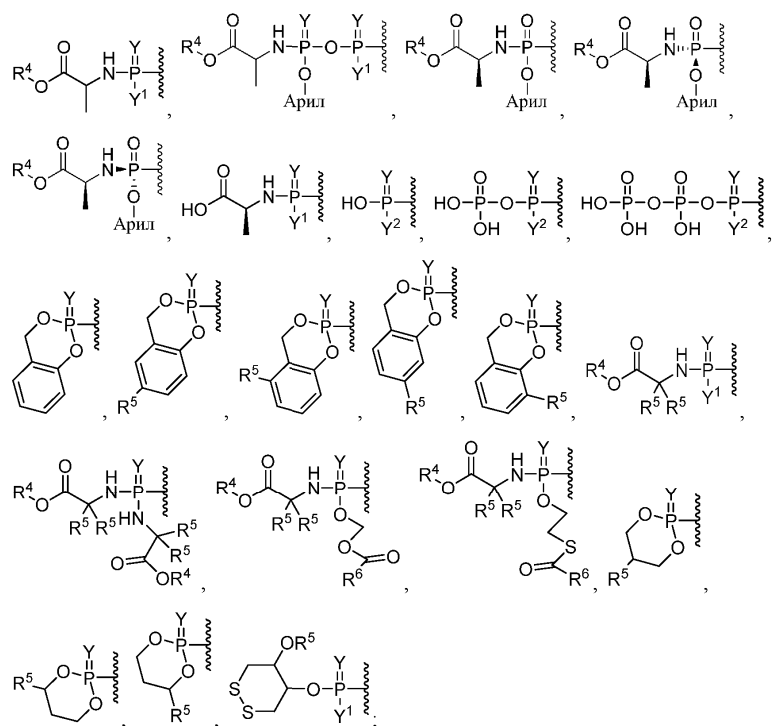


Формула XXXVIc

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

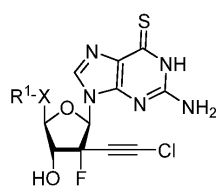
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

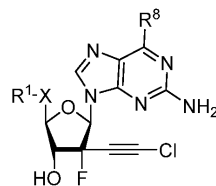
R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиоксид;

R⁸ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, метокси, этокси, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XXXVIIa

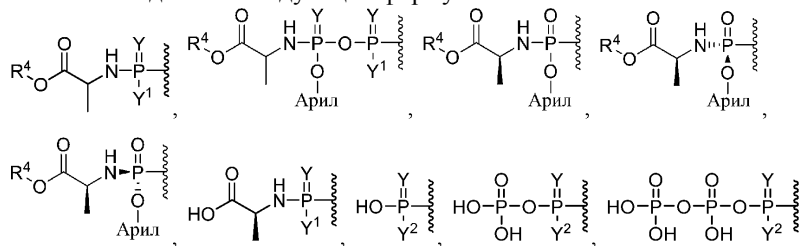


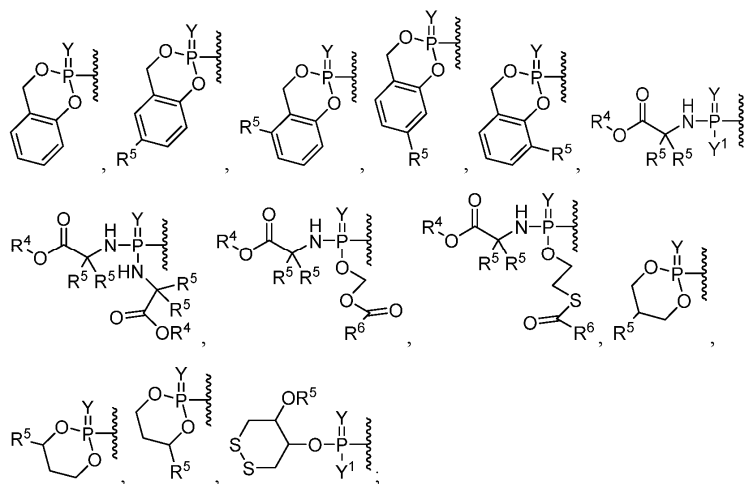
Формула XXXVIIb

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCH₂ или OCHMe;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:





Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

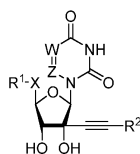
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиоксид;

R⁸ представляет собой H, D, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XXXVIII

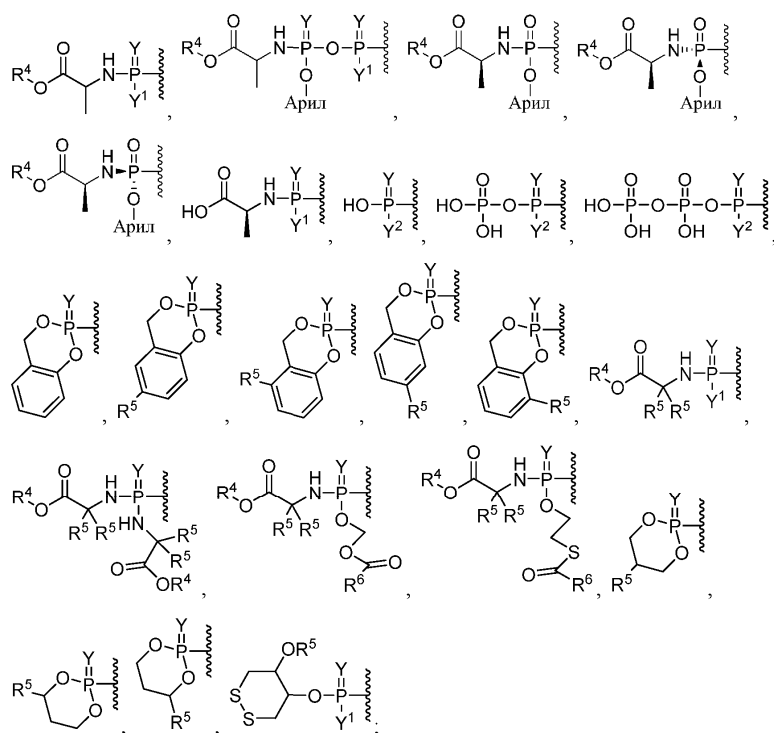
или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCH₂, OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR⁸;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, aromaticкую группу, гетероарomaticкую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминотетил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

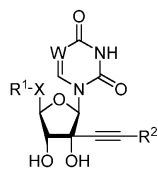
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азио, амина, замещенную амина, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, амина, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный амина или циано;

R⁸ представляет собой D, гидроксил, тиол, амина, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный амина или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



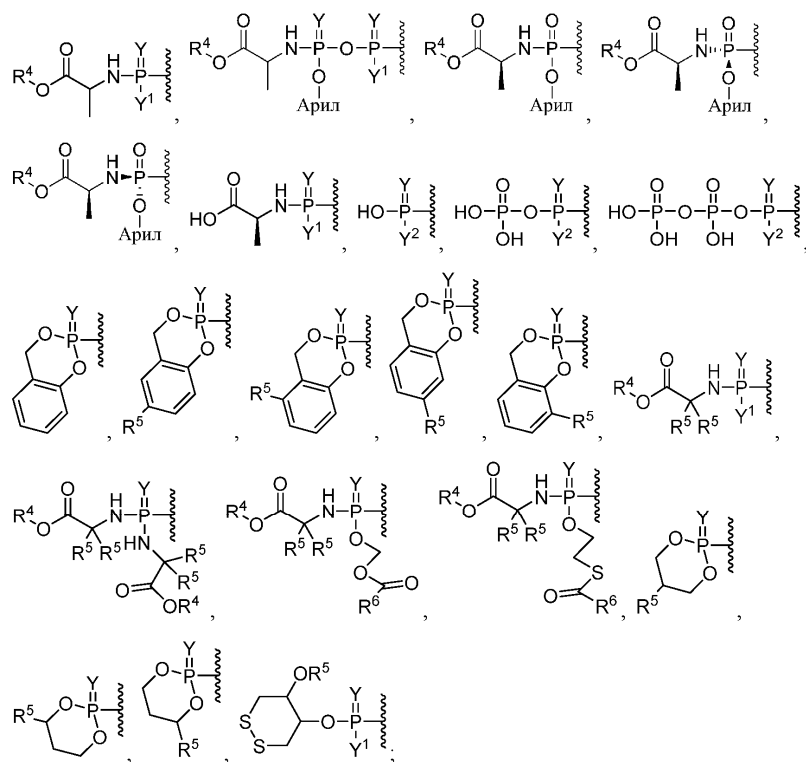
Формула XXXIX

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCH₂, OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

W представляет собой N или CR⁷;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁺M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁺M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

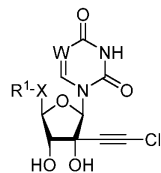
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, амина, замещенную амина, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой D, гидроксил, тиол, амина, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный амина или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



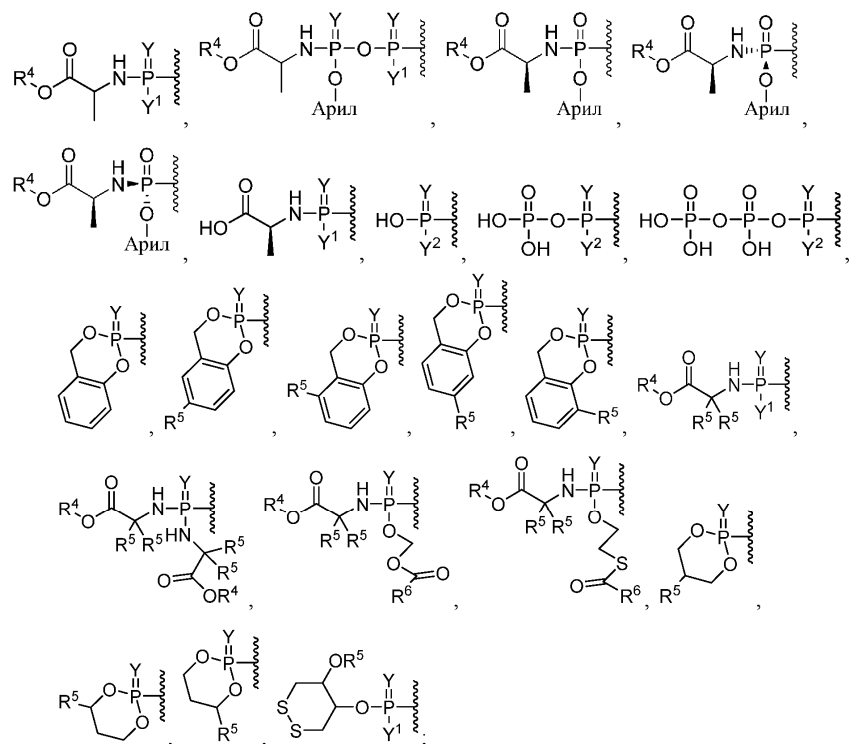
Формула XL

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCM₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

W представляет собой N или CR⁷;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

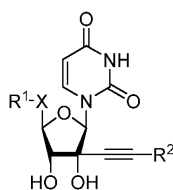
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азио, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:

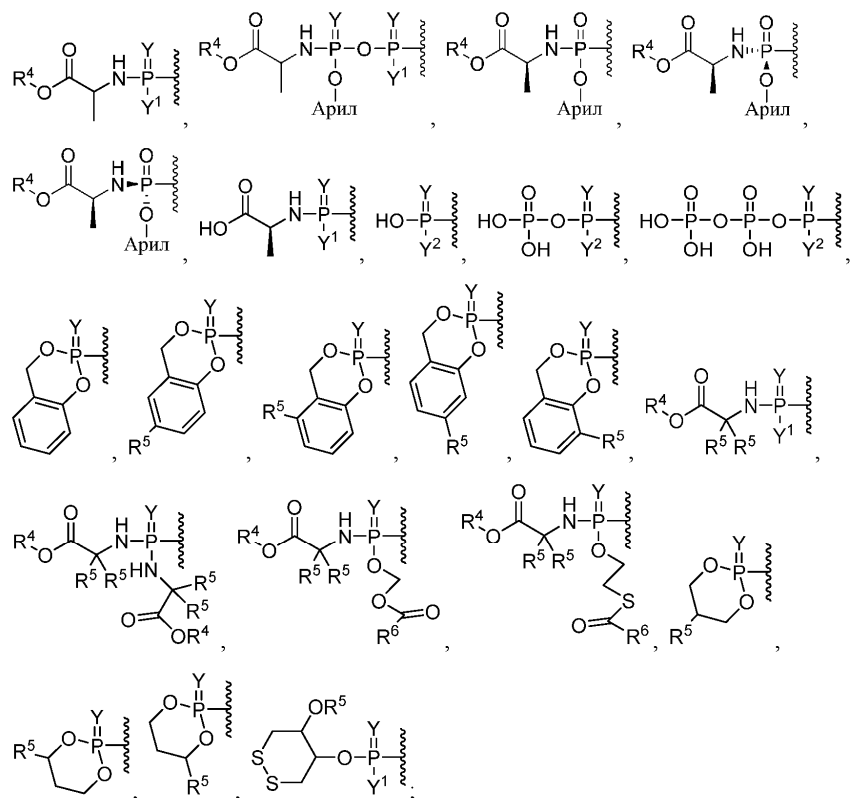


Формула XLI

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCM₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

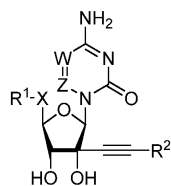
R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, амино, замещенную амино, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XLII

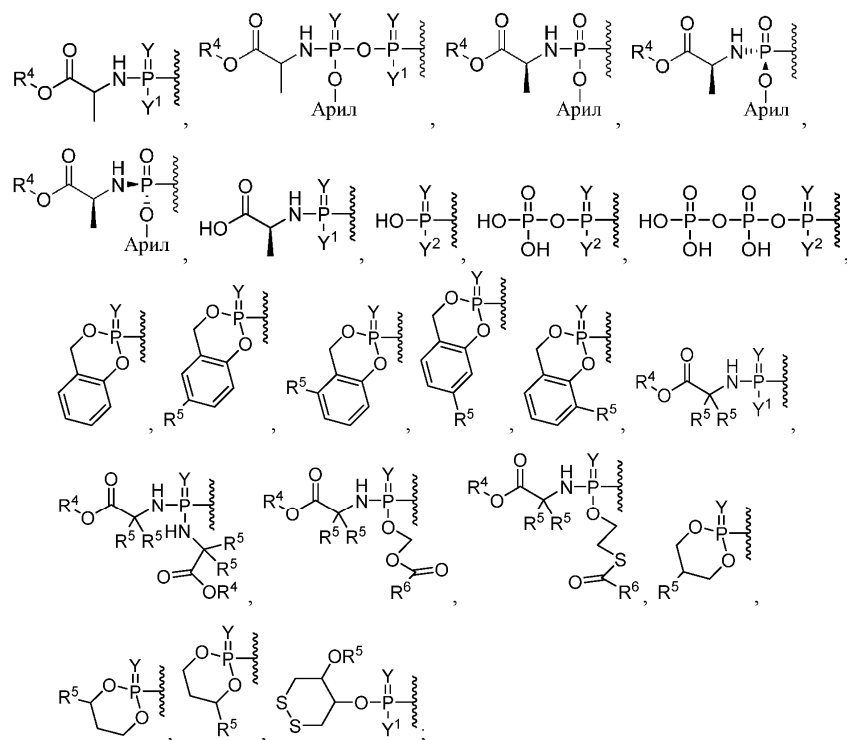
или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCH₂, OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR⁸;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁺M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁺M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

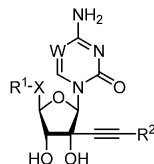
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азио, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



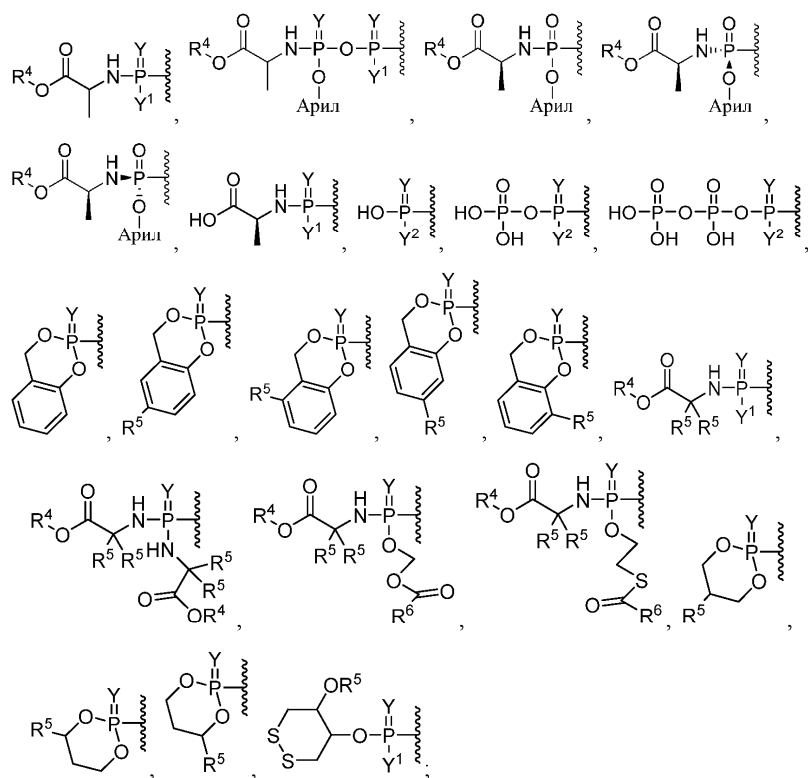
Формула XLIII

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCH₂, OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

W представляет собой N или CR⁷;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁺M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁺M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, гидроксиметил, аминметил, винил или циклобутил;

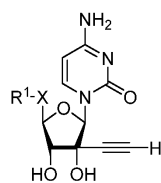
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азида, амина, замещенную амина, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой D, гидроксил, тиол, амина, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азида, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный амина или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:

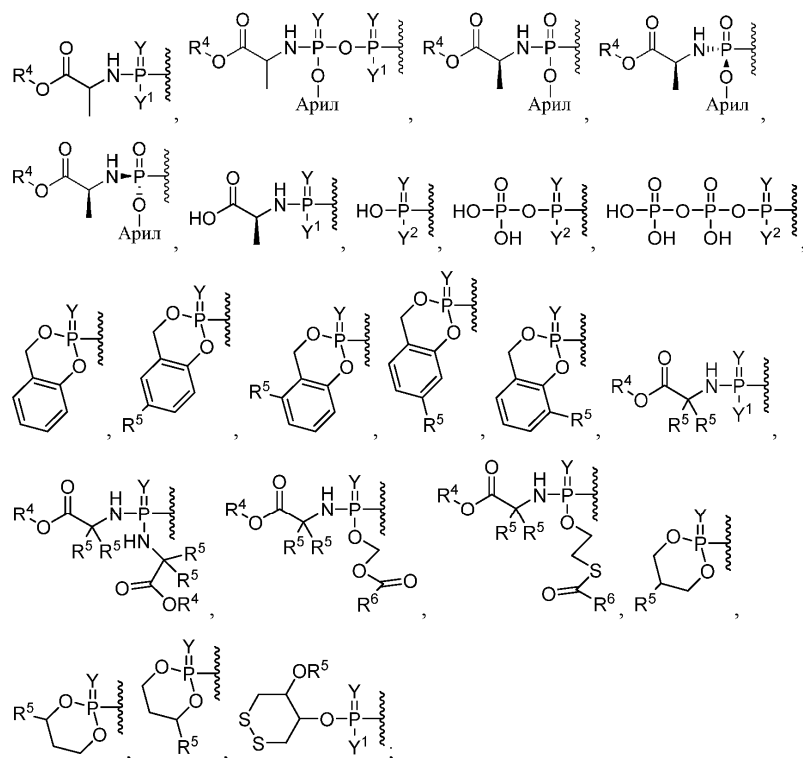


Формула XLIV

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

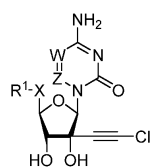
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиоксид.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XLV

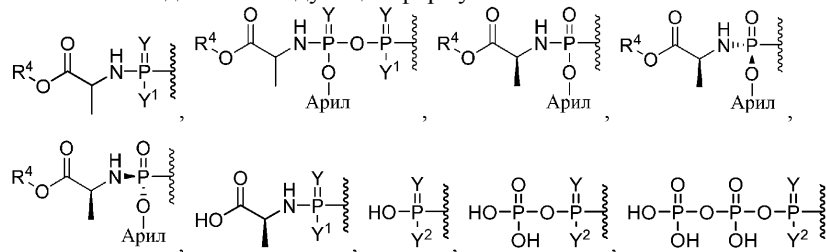
или их фармацевтически приемлемым солям, где

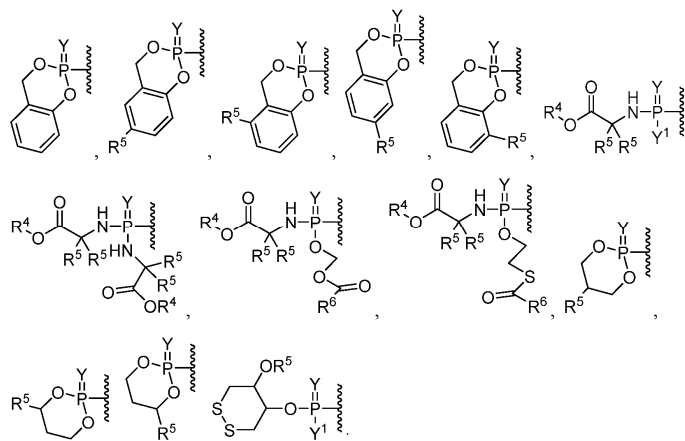
X представляет собой OCH₂, OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

W представляет собой N или CR⁷;

Z представляет собой N или CR⁸;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:





Y представляет собой O или S ;

Y^1 представляет собой OH , O -арил, O -алкил или $BH_3 \cdot M^+$;

Y^2 представляет собой OH или $BH_3 \cdot M^+$;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

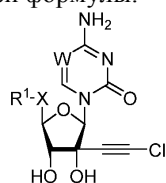
R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, цикlopентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный гетероарил;

R^6 представляет собой метил, этил, трет-бутил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R^7 представляет собой H , D , гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R^8 представляет собой D , гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



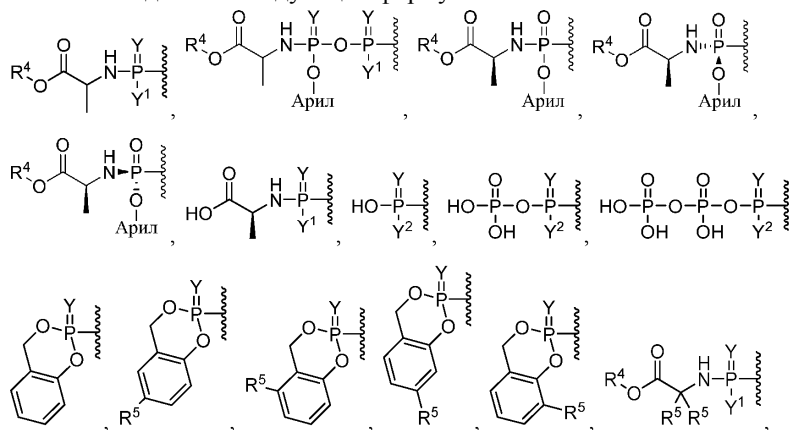
Формула XLVI

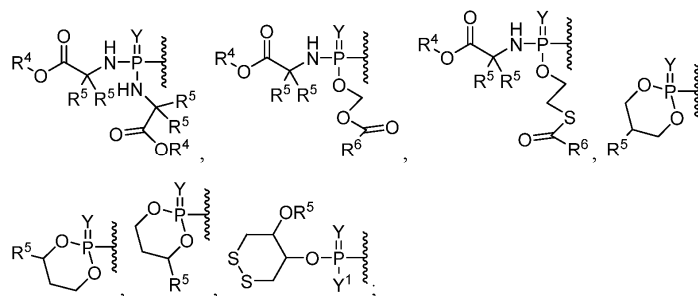
или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой $OSMe_2$, $OSHF$, OCF_2 или OCD_2 ;

W представляет собой N или CR^7 ;

R^1 выбрано из H или из одной из следующих формул:





Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

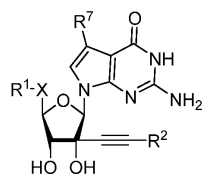
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

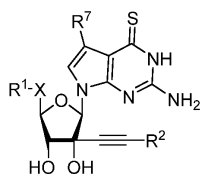
R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

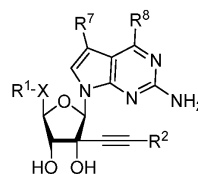
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XLVIIa



Формула XLVIIb

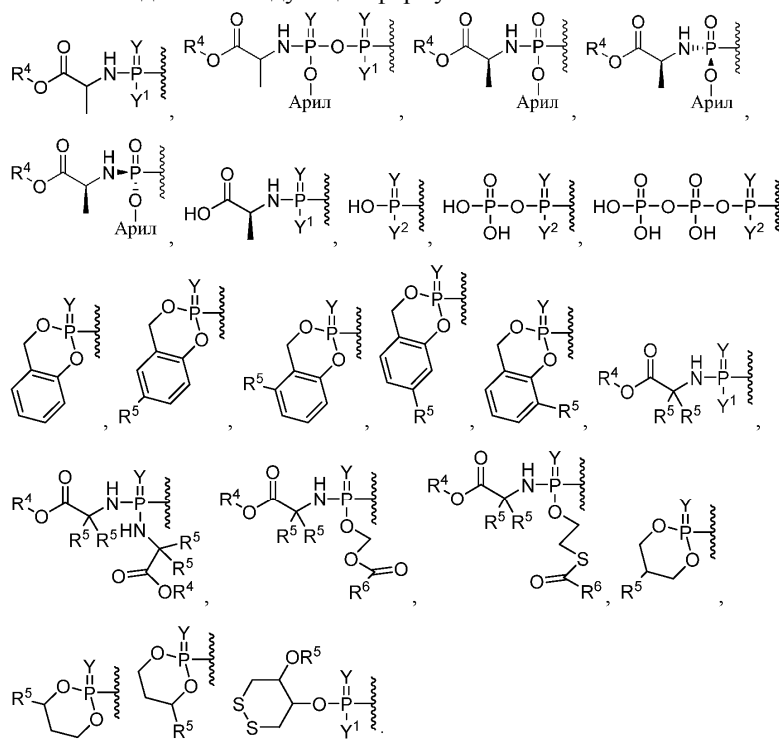


Формула XLVIIc

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCH₂, OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $BH_3^+M^-$;

Y^2 представляет собой OH или $BH_3^+M^-$;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R^2 представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

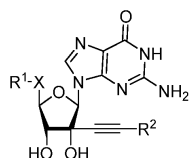
R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный гетероарил;

R^6 представляет собой метил, этил, трет-бутил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

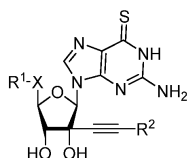
R^7 представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R^8 представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, метокси, этокси, алкокси, замещенный amino или циано.

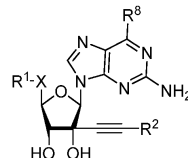
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XLVIIIa



Формула XLVIIIb

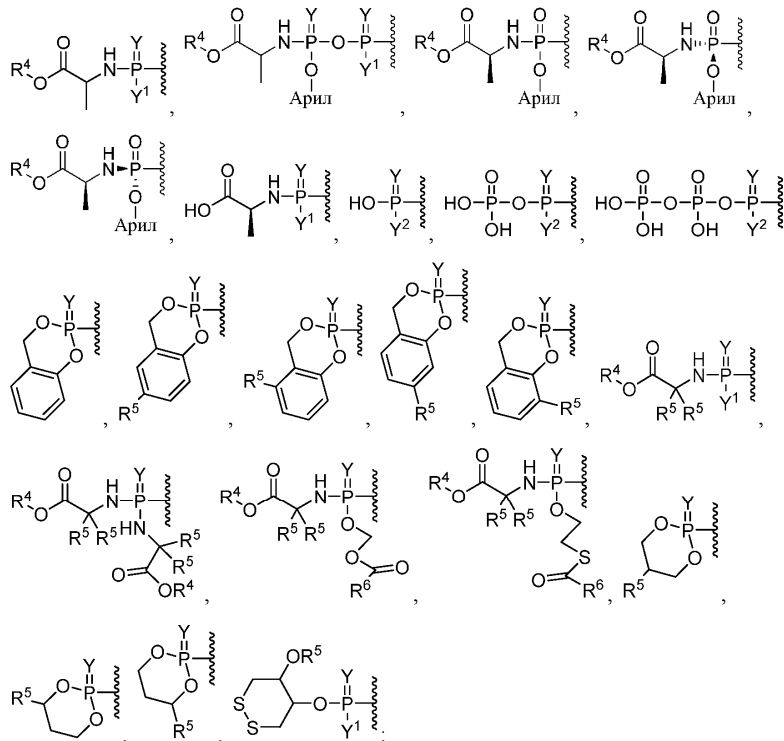


Формула XLVIIIc

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой $OSCH_2$, $OSCHMe$, $OSMe_2$, $OSCHF$, OCF_2 или OCD_2 ;

R^1 выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $BH_3^+M^-$;

Y^2 представляет собой OH или $BH_3^+M^-$;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R^2 представляет собой метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, циклопропил, фтор, гидро-

ксиметил, аминотетил, винил или циклобутил;

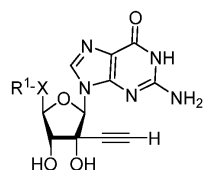
R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азио, амина, замещенную амина, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный гетероарил;

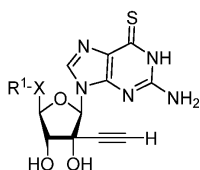
R^6 представляет собой метил, этил, трет-бутил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R^8 представляет собой H, D, гидроксил, тиол, амина, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, метокси, этокси, алкокси, замещенный амина или циано.

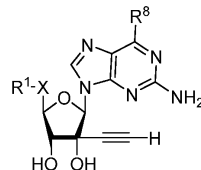
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула XLIXa



Формула XLIXb

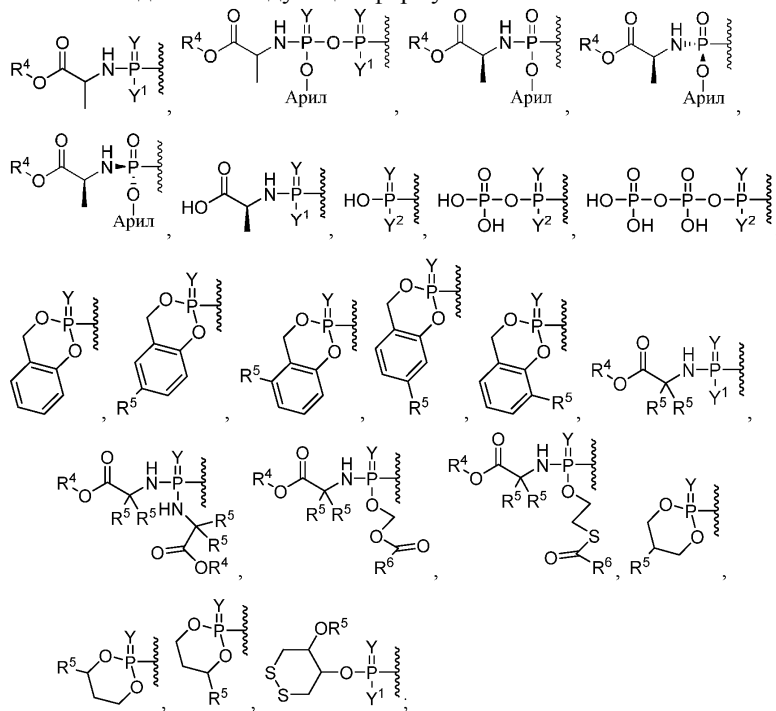


Формула XLIXc

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

R^1 выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $BH_3^-M^+$;

Y^2 представляет собой OH или $BH_3^-M^+$;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

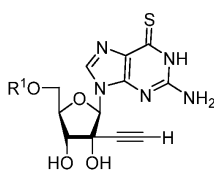
R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азио, амина, замещенную амина, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный гетероарил;

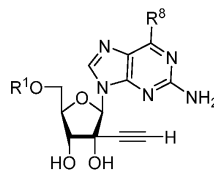
R^6 представляет собой метил, этил, трет-бутил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R^8 представляет собой H, D, гидроксил, тиол, амина, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азио, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, метокси, этокси, алкокси, замещенный амина или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:

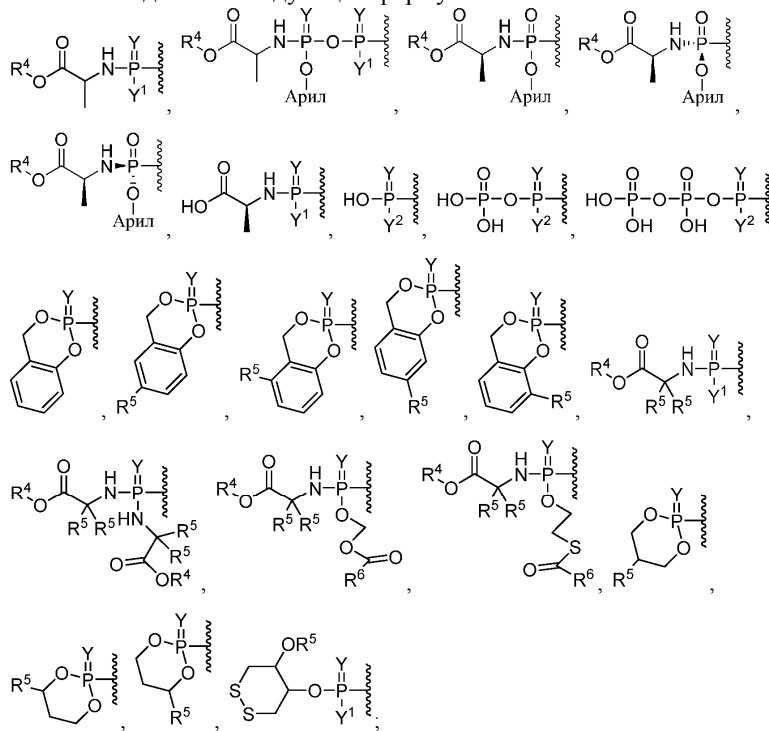


Формула La



Формула Lb

или их фармацевтически приемлемым солям, где R^1 выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $BH_3^-M^+$;

Y^2 представляет собой OH или $BH_3^-M^+$;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

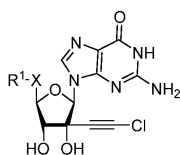
R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный гетероарил;

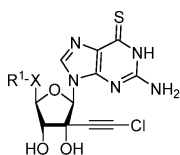
R^6 представляет собой метил, этил, трет-бутил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R^8 представляет собой H, D, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, замещенный amino или циано.

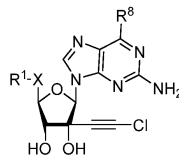
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула LIa



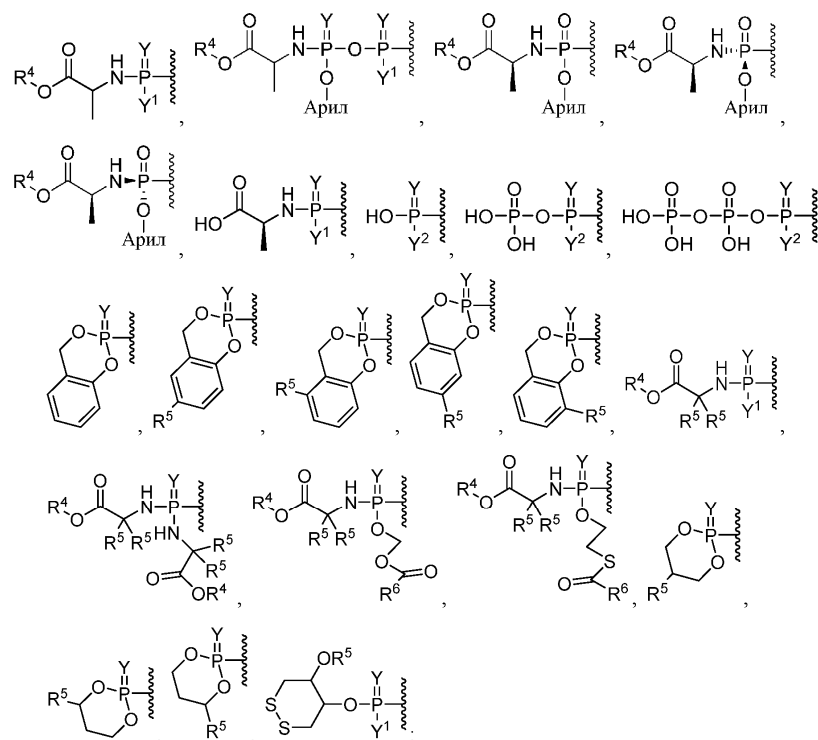
Формула LIb



Формула LIc

или их фармацевтически приемлемым солям, где X представляет собой $OSMe_2$, $OSHF$, OCF_2 или OCD_2 ;

R^1 выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

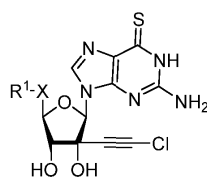
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

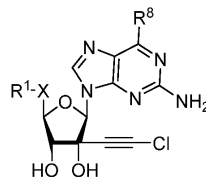
R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁸ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, метокси, этокси, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула IPa

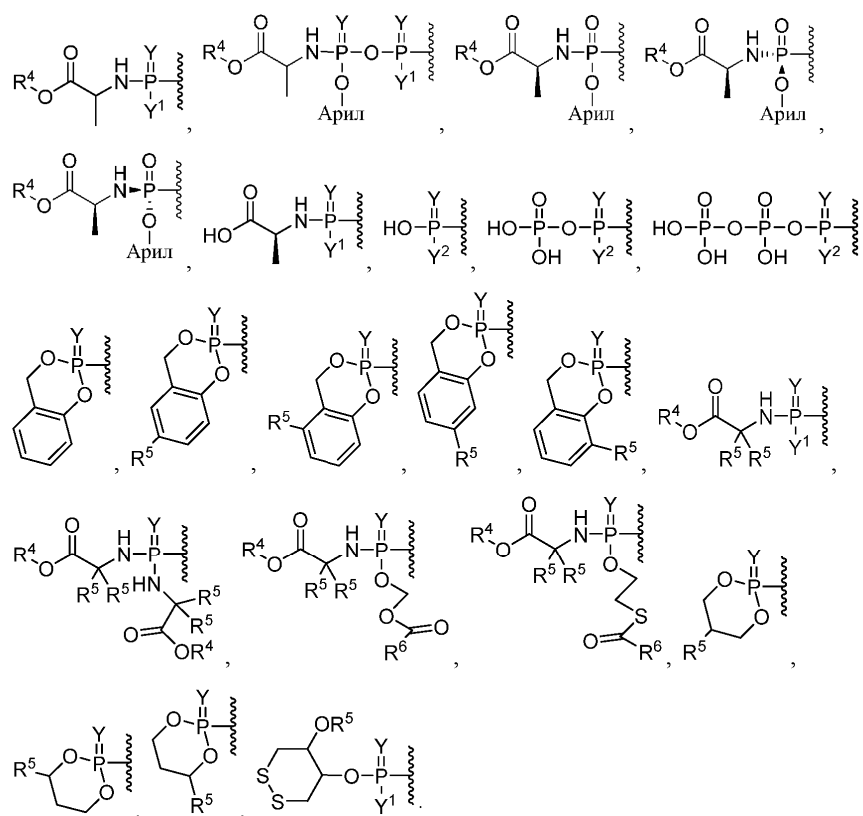


Формула IPIb

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCH₂ или OCHMe;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁺M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁺M⁺;

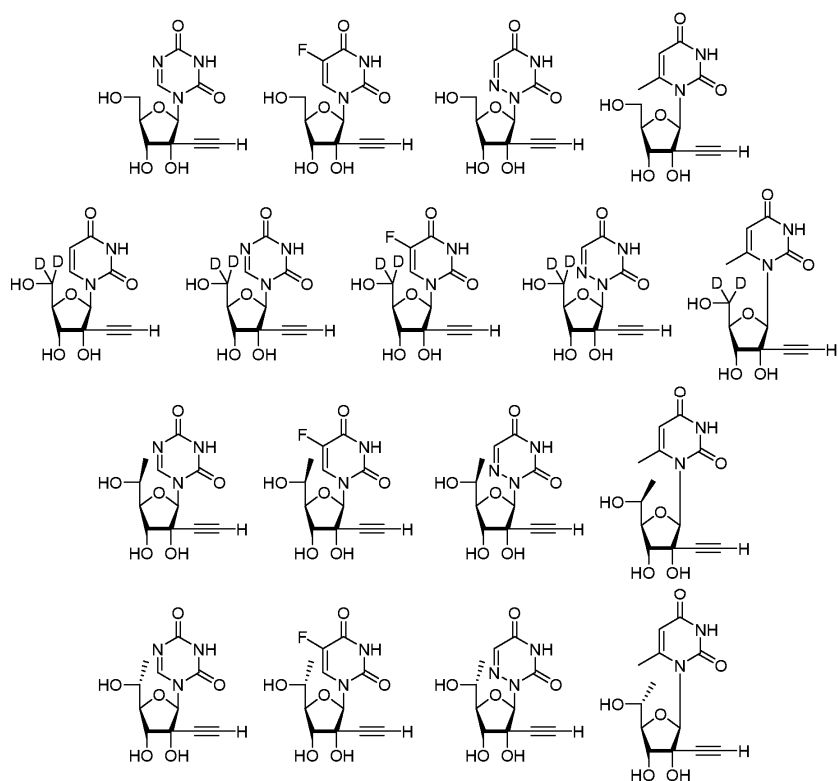
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

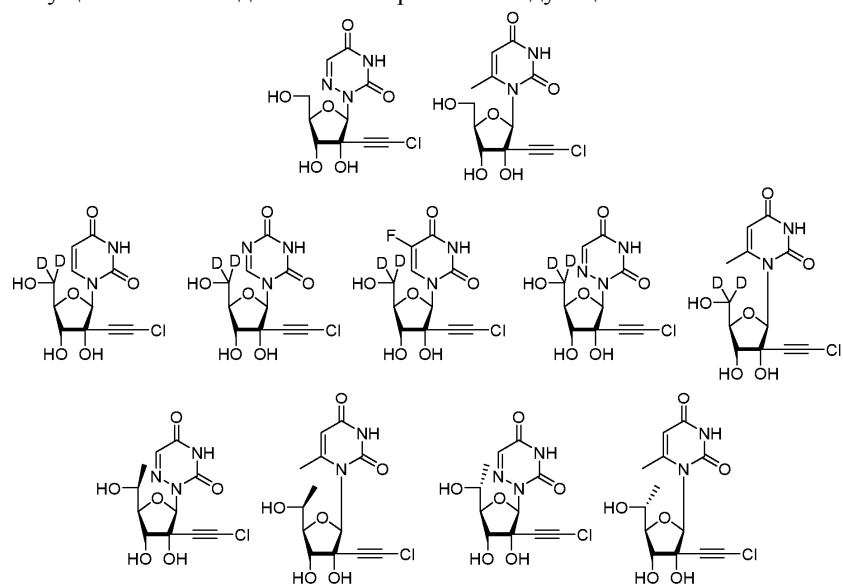
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

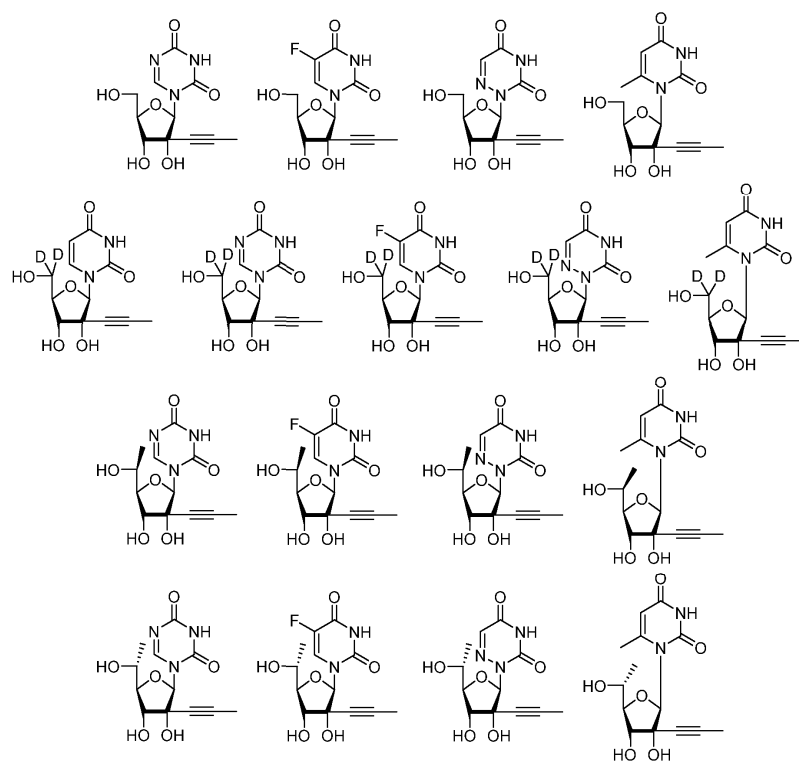
R⁸ представляет собой H, D, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, замещенный amino или циано. В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



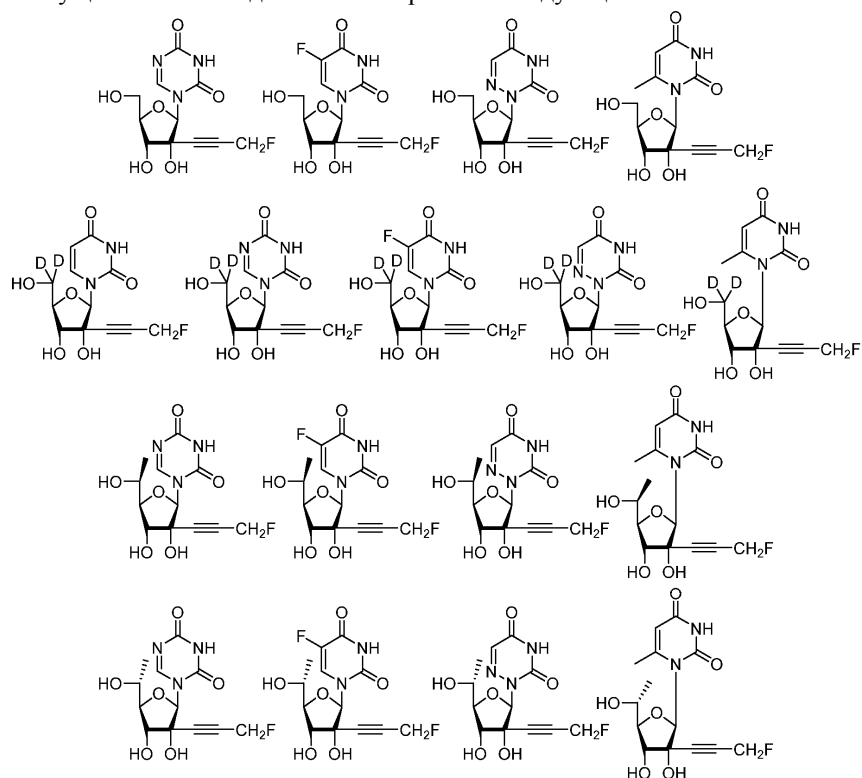
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



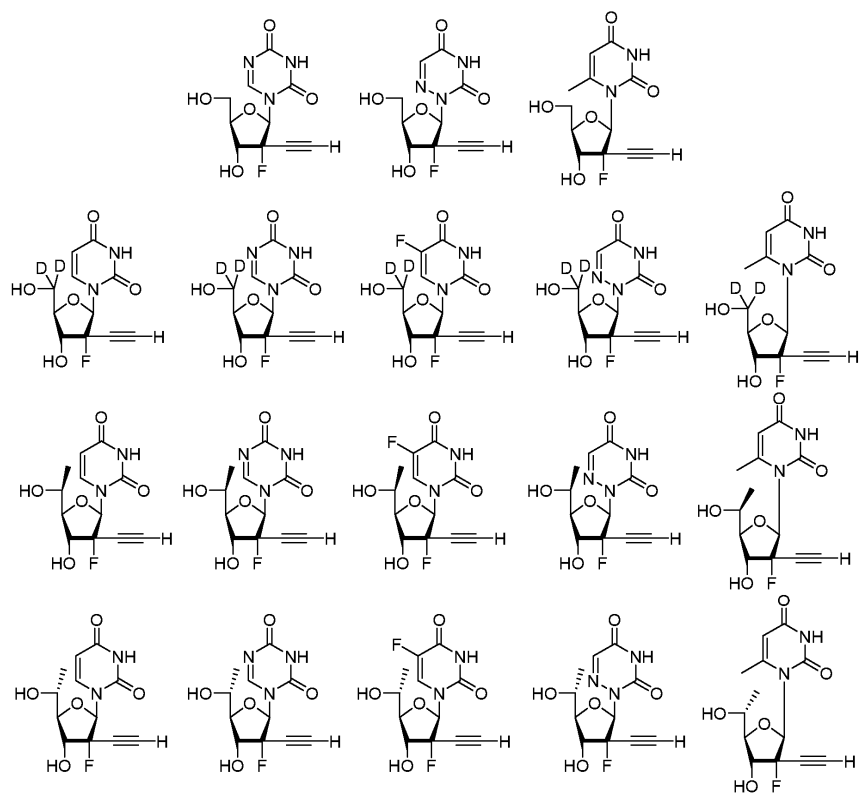
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



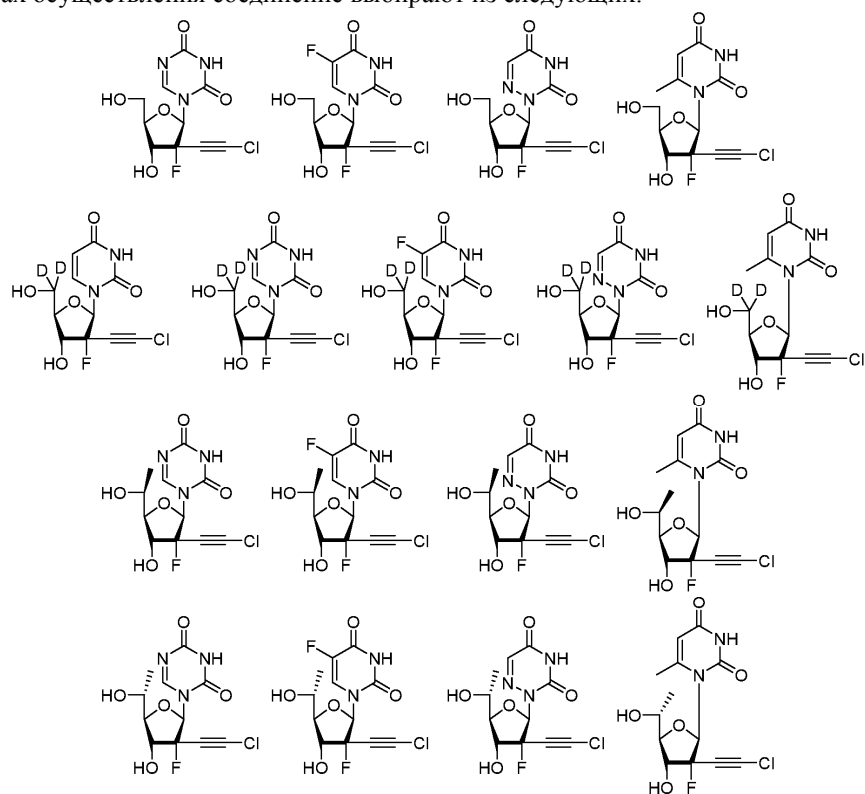
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



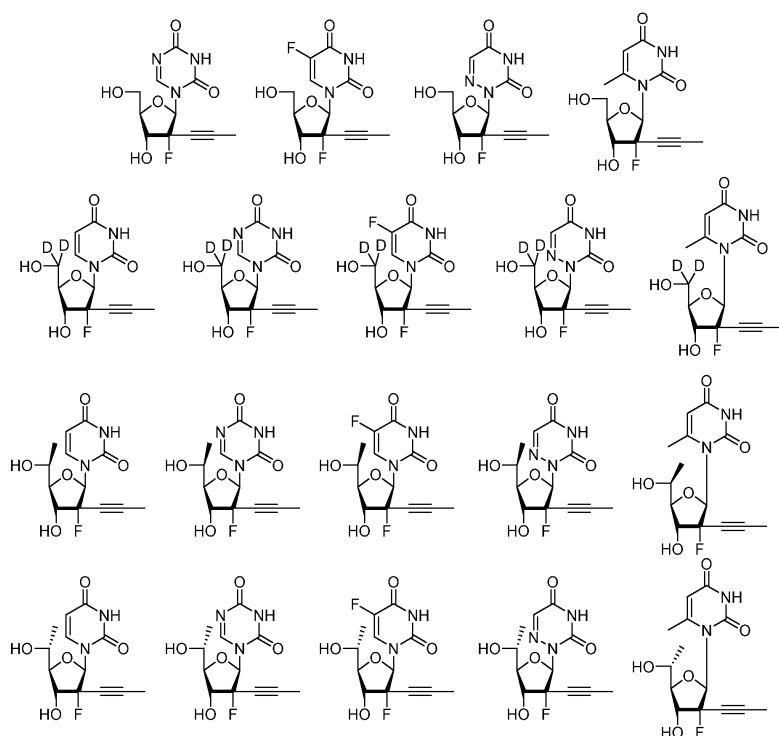
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



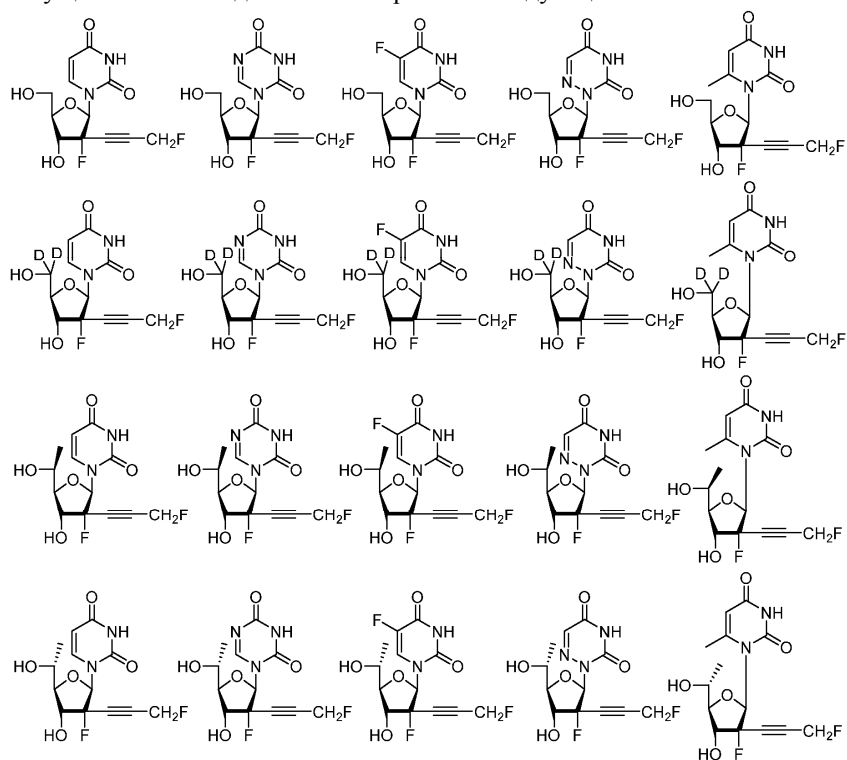
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



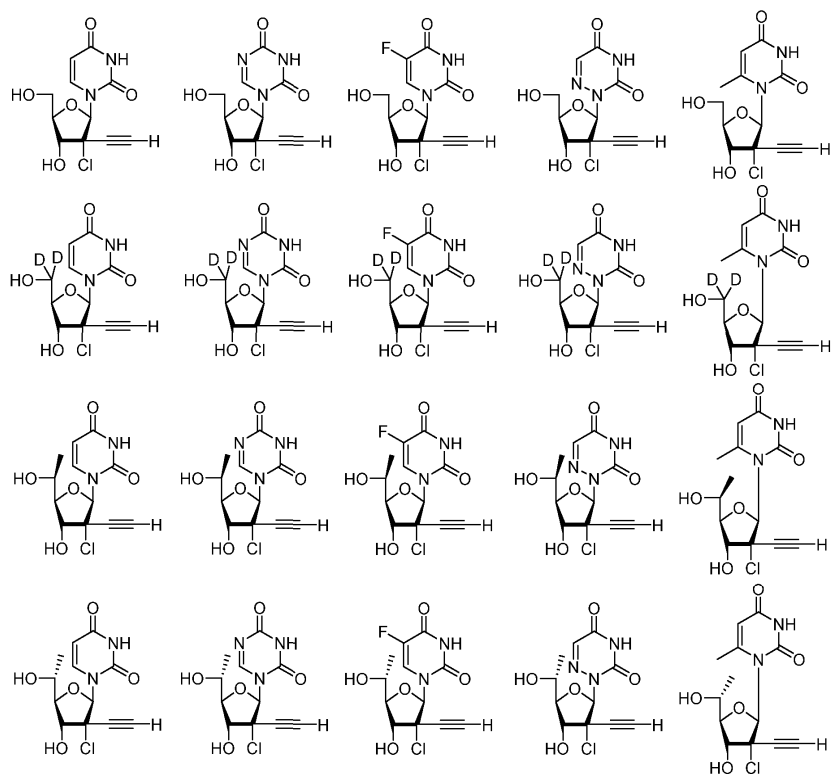
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



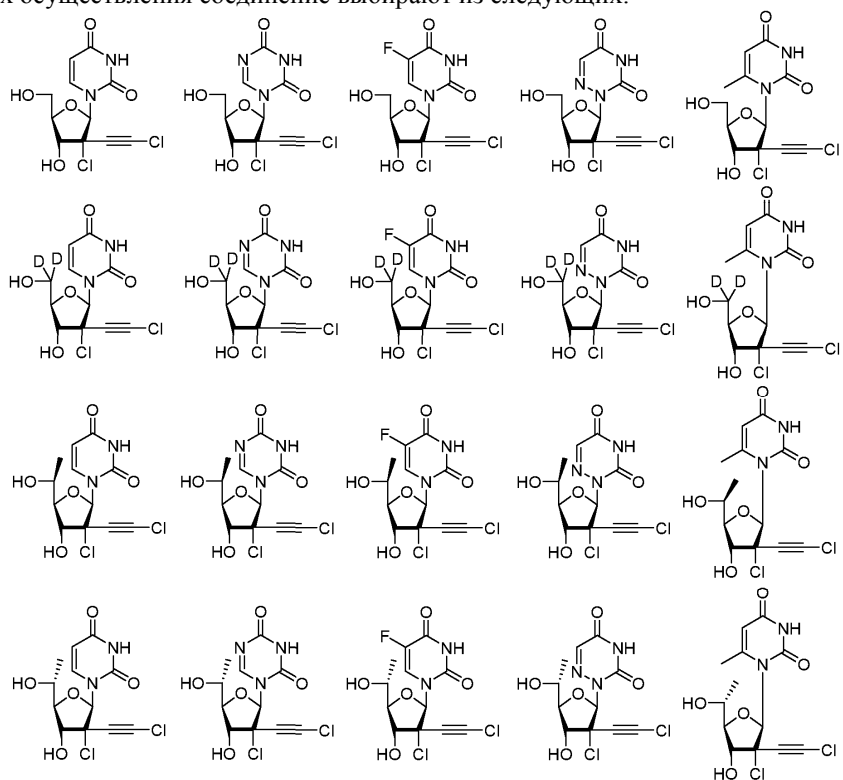
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



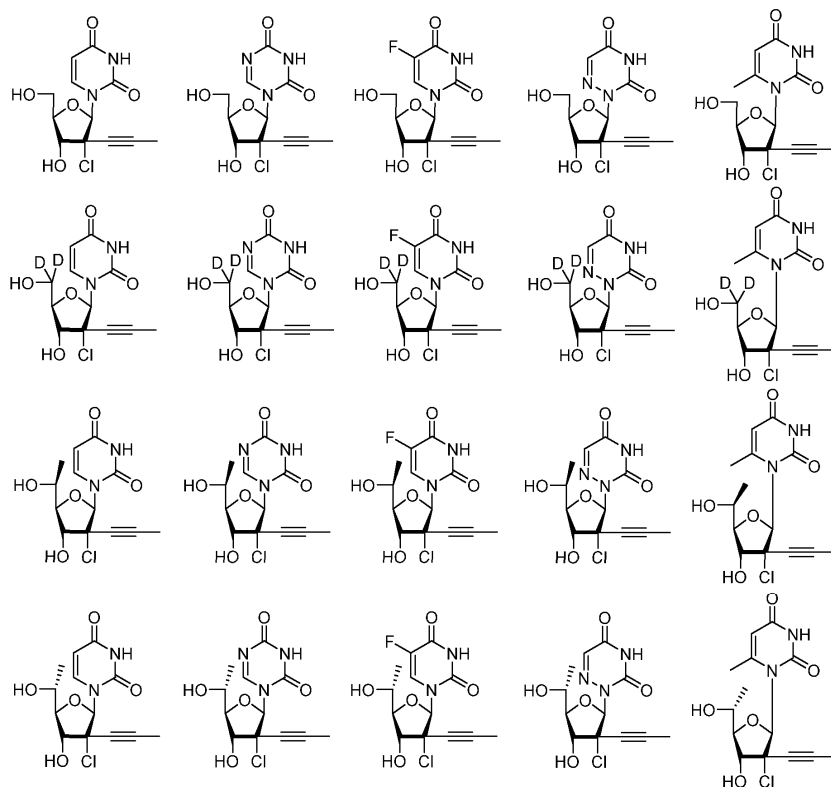
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



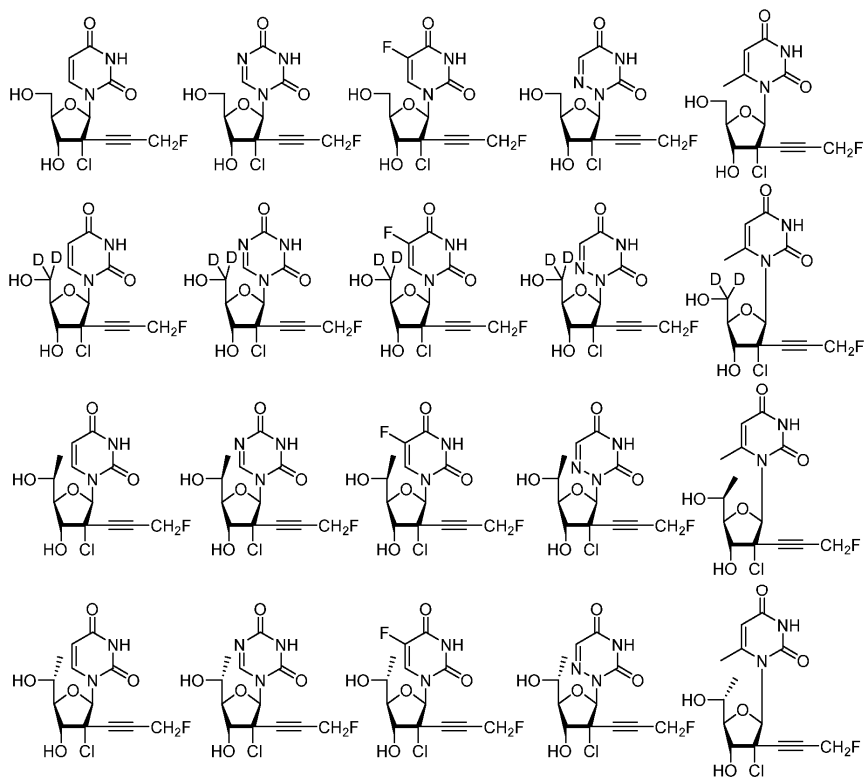
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:

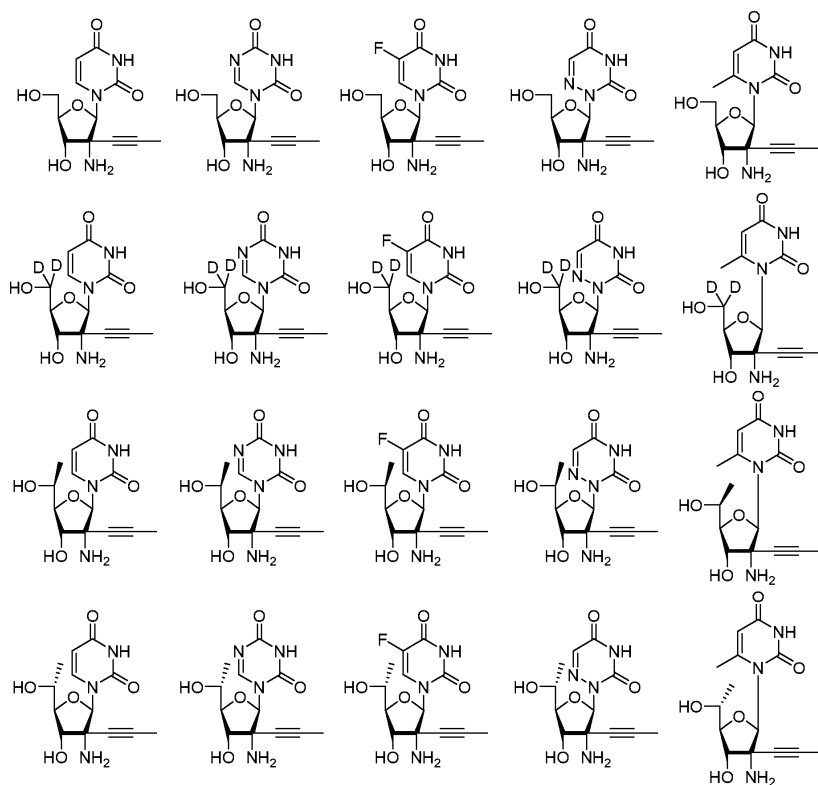


В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:

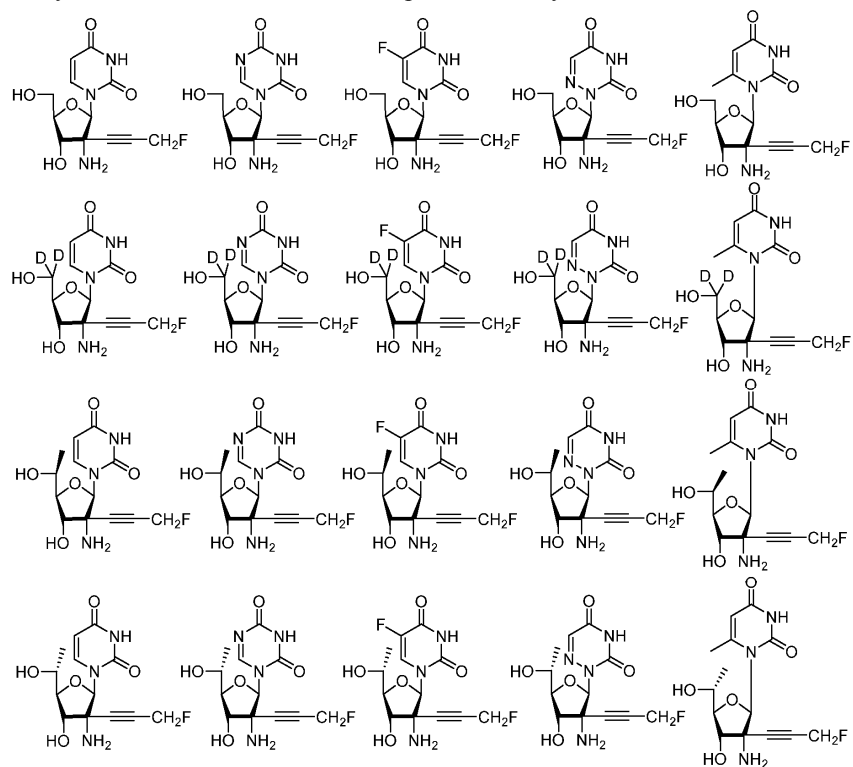


В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:

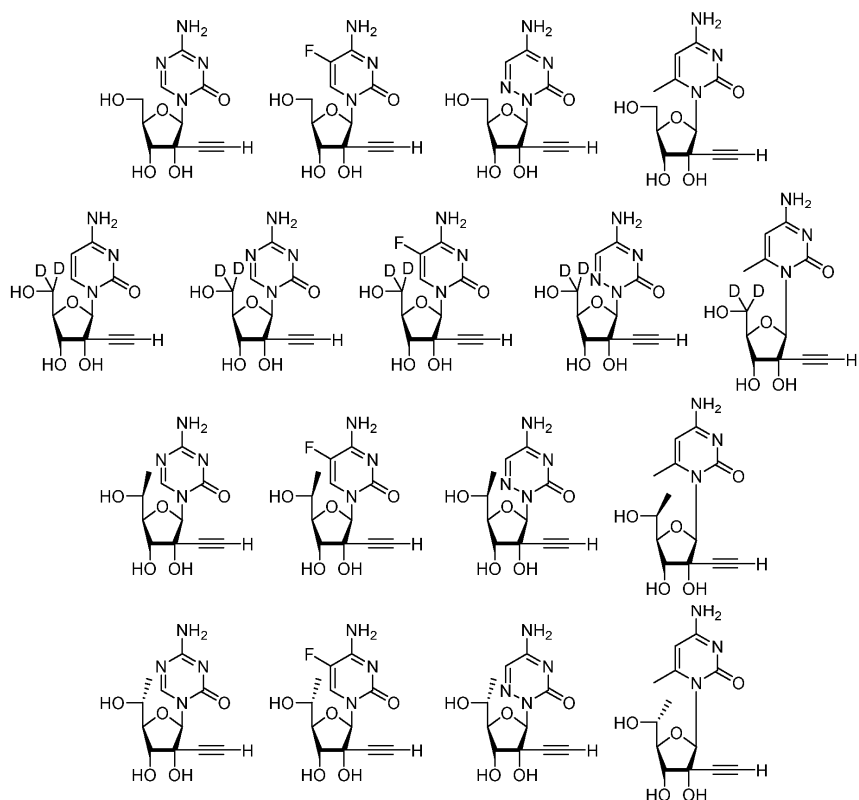
- 65 -



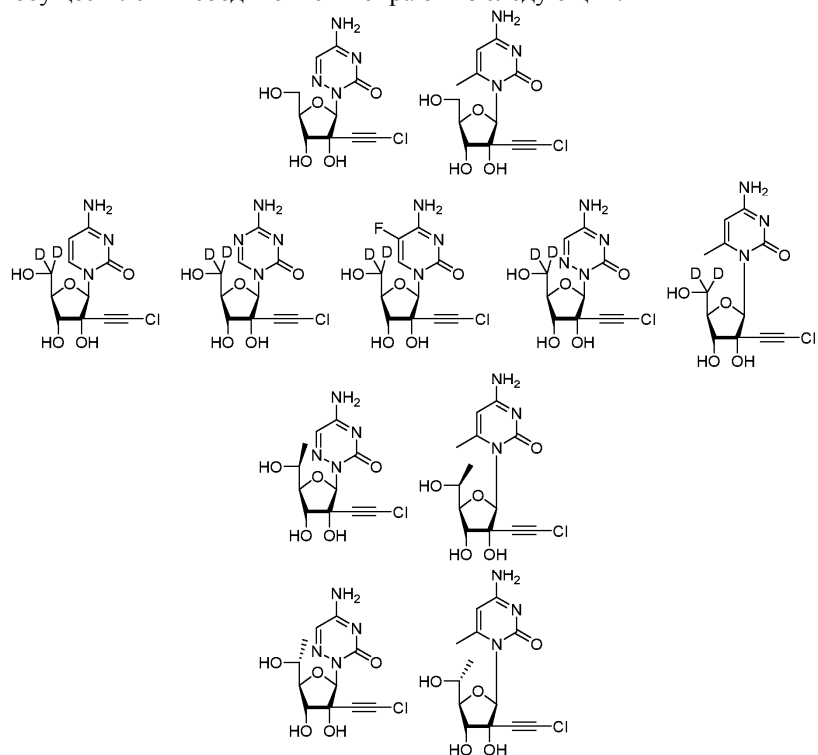
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



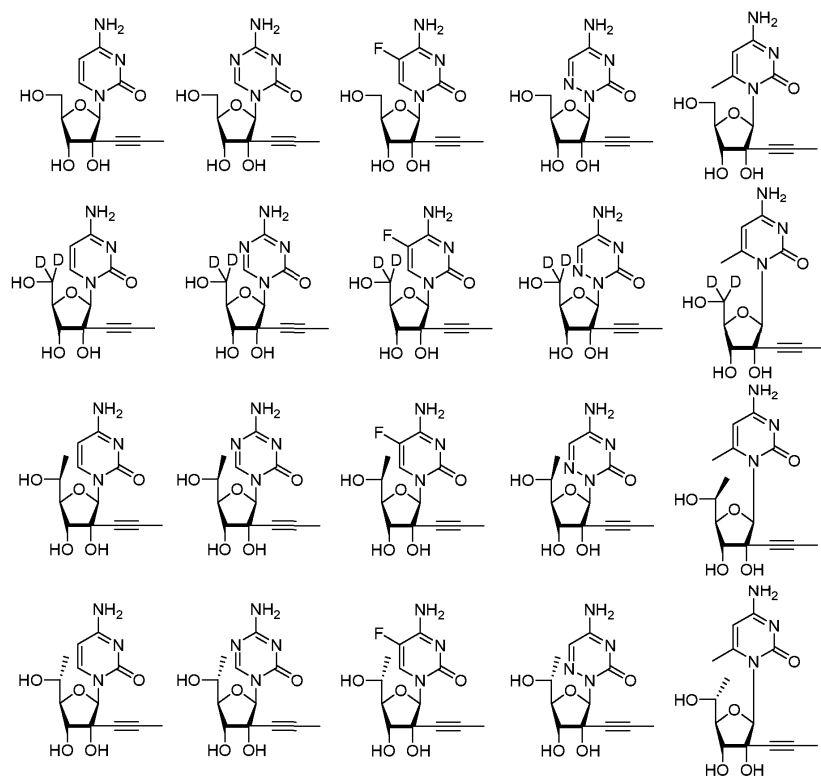
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



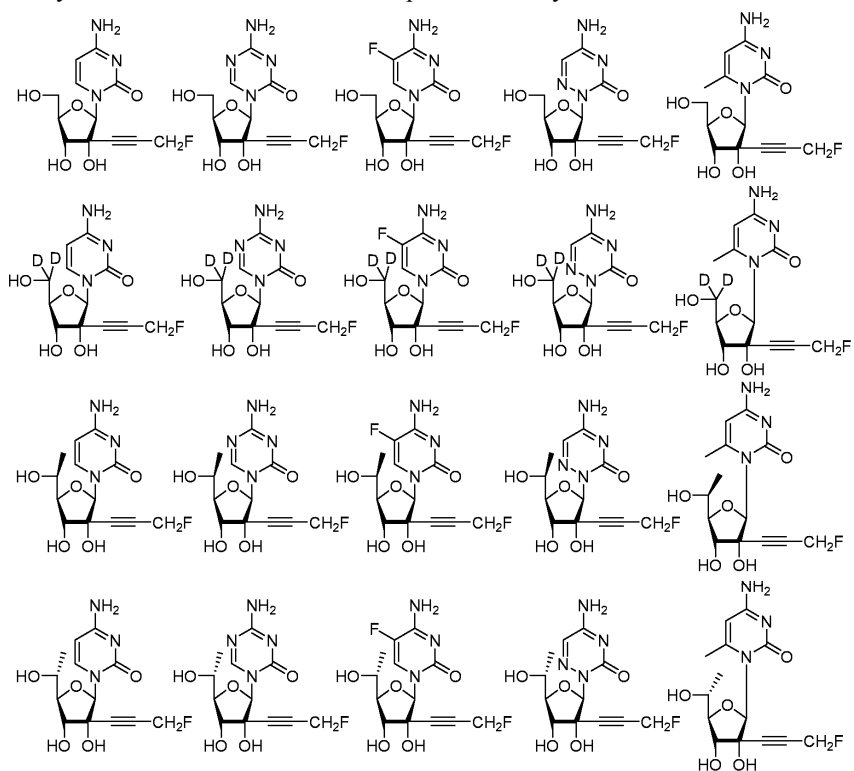
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



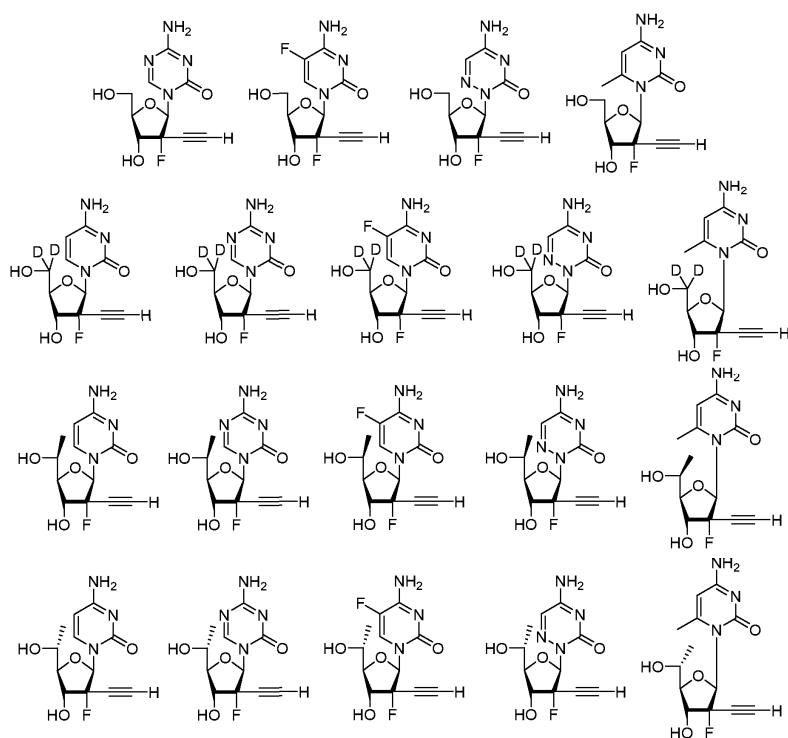
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



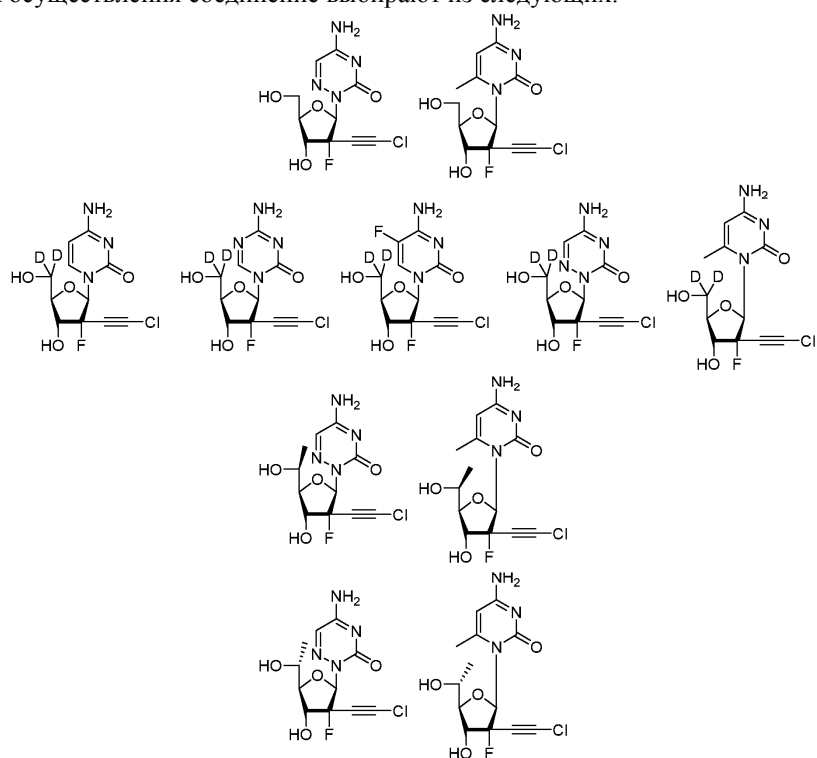
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



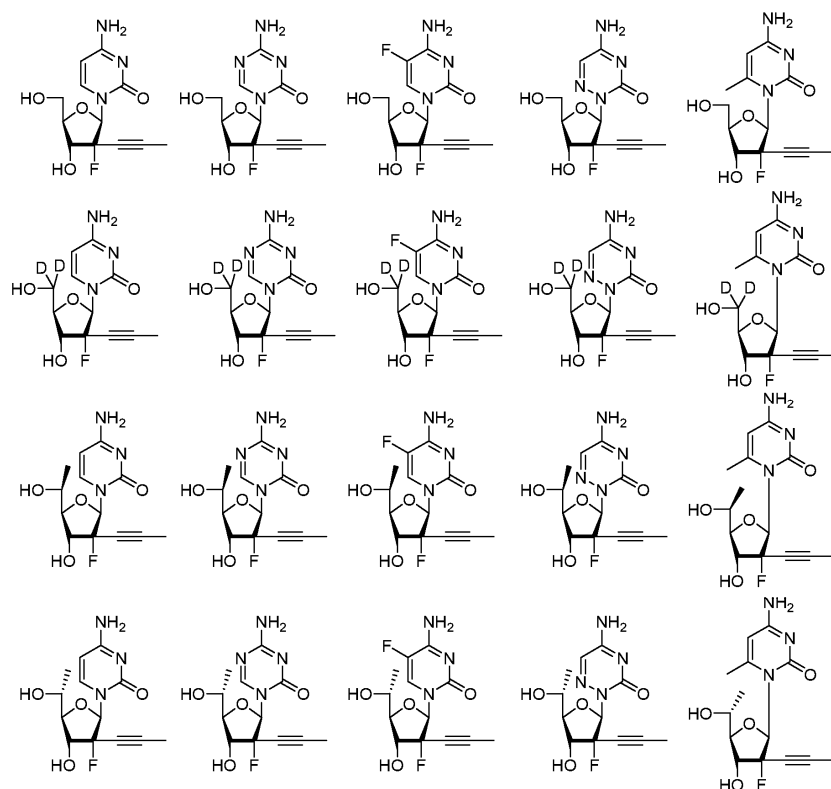
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



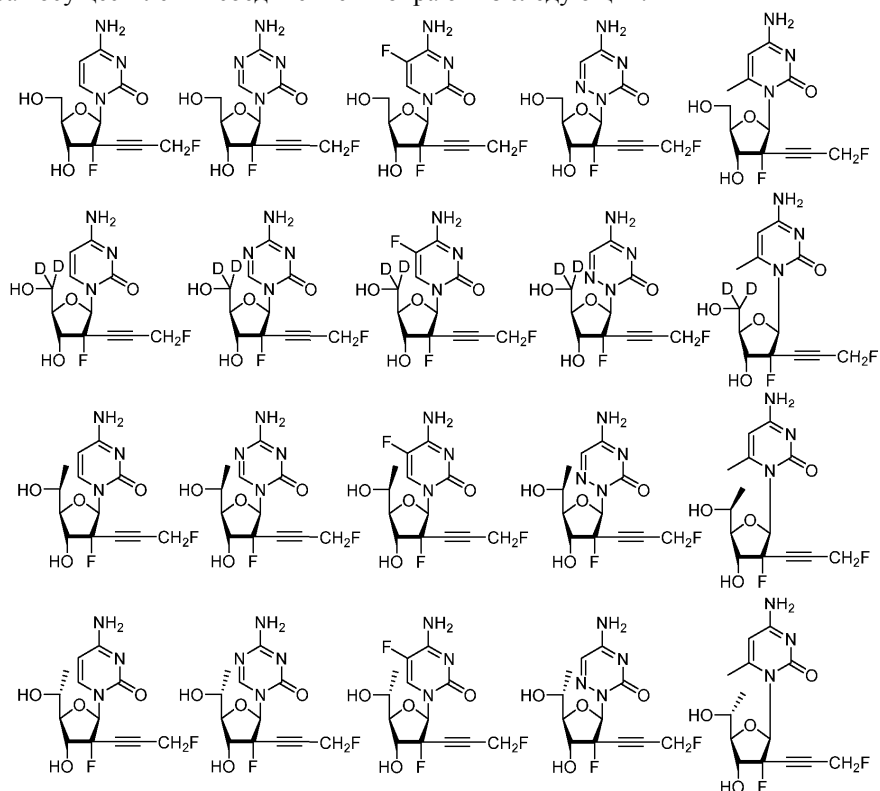
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



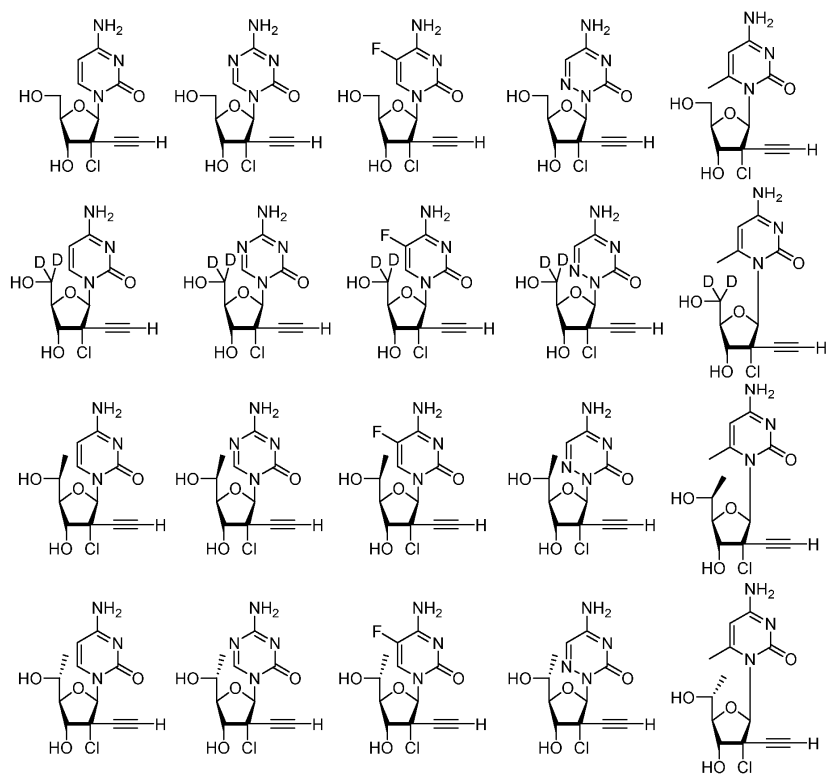
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



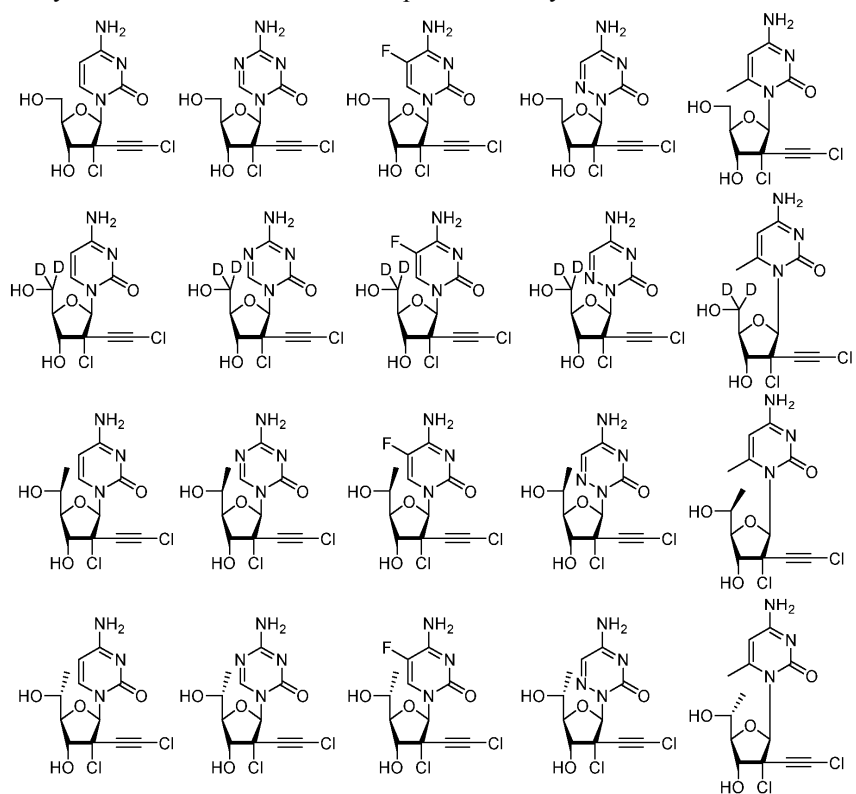
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



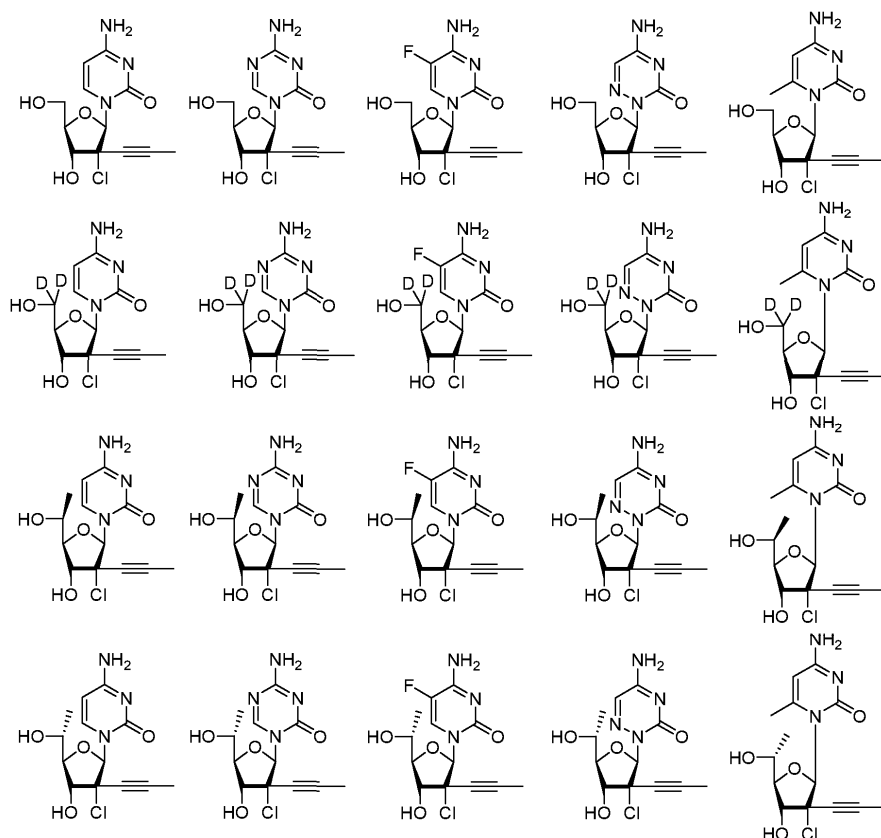
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



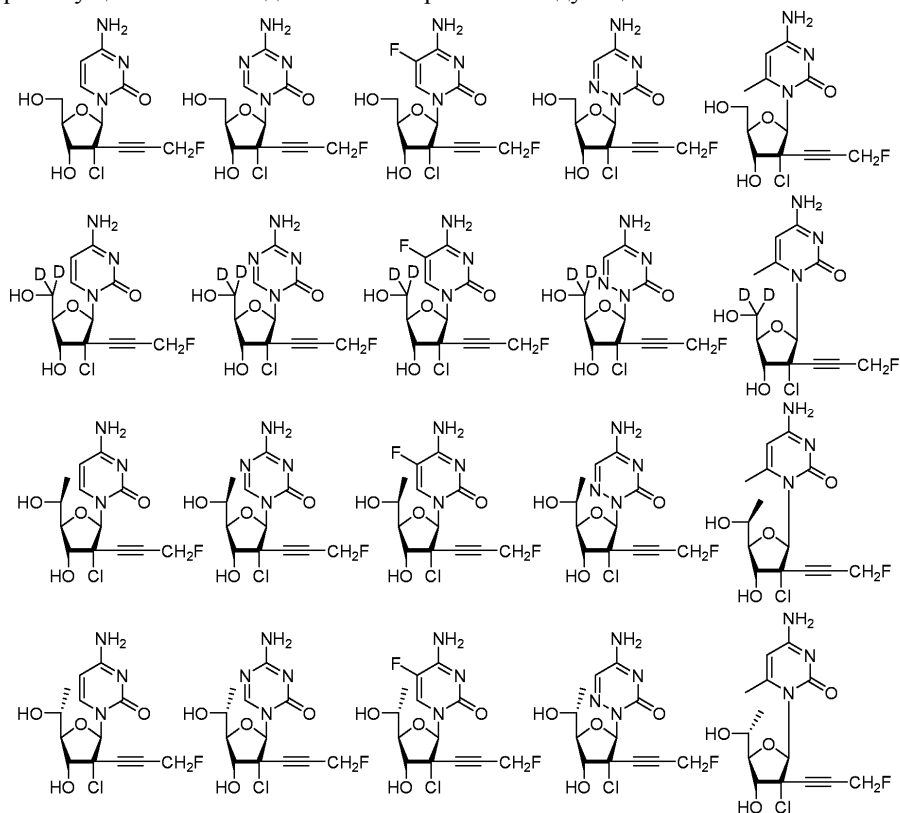
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



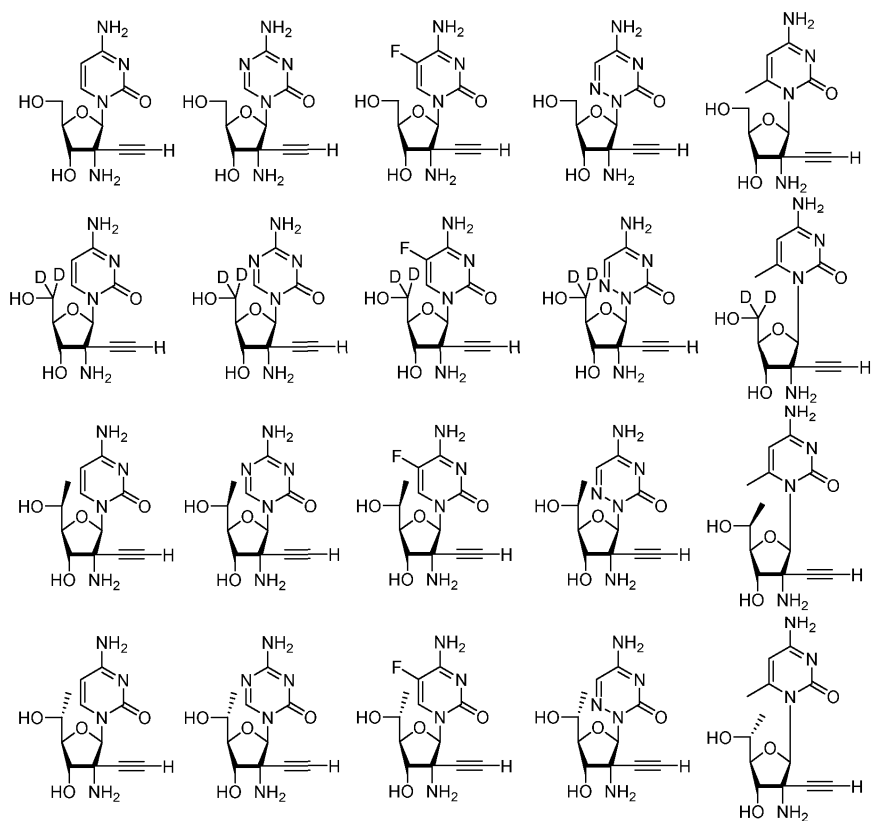
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



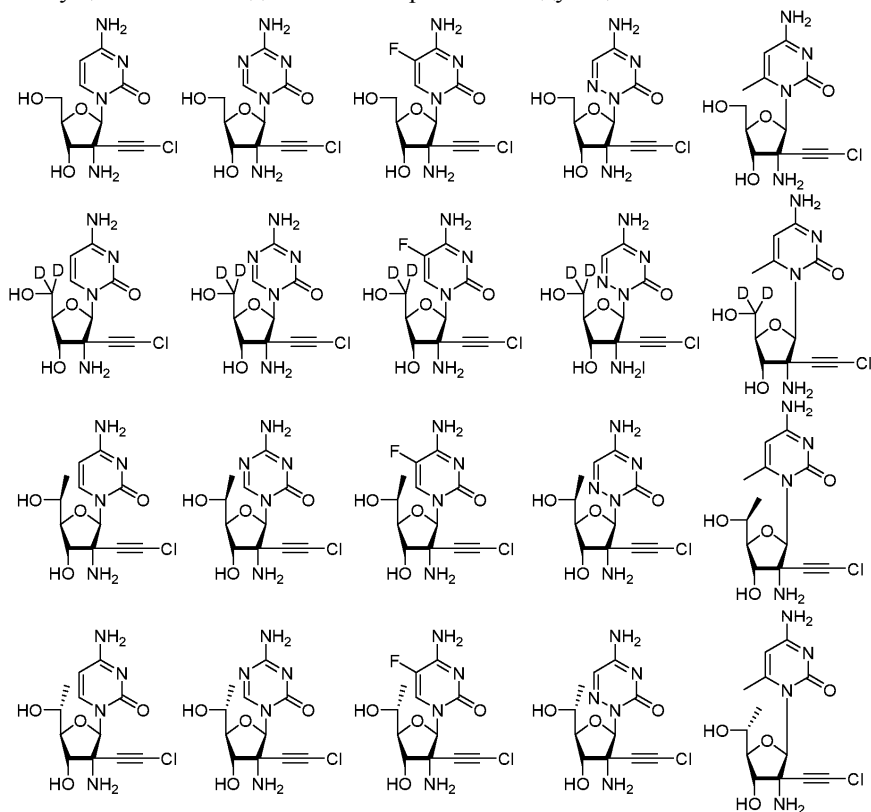
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



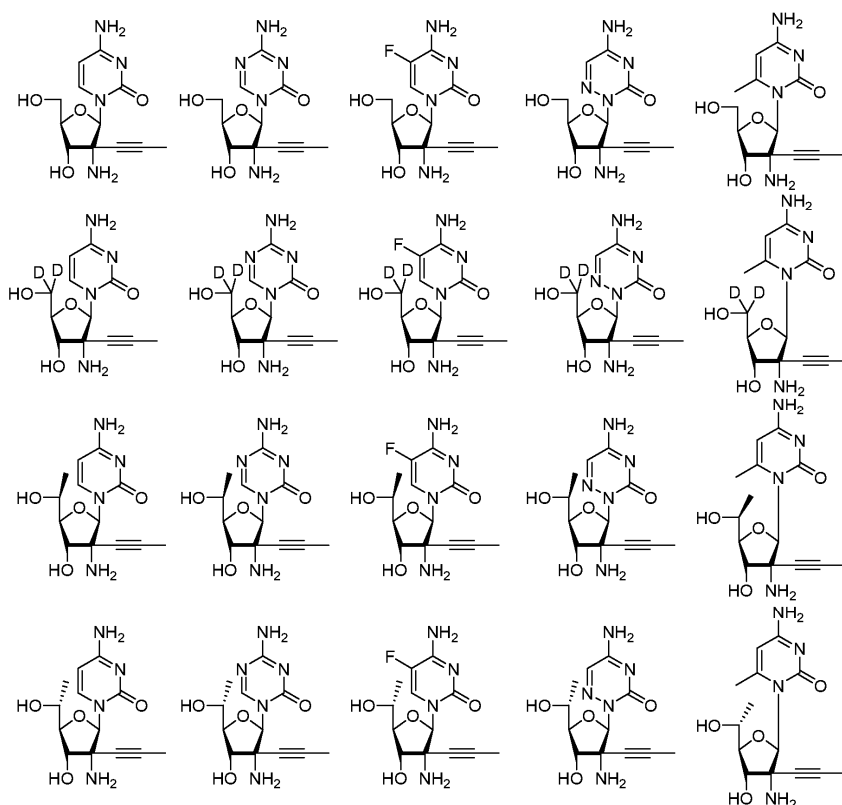
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



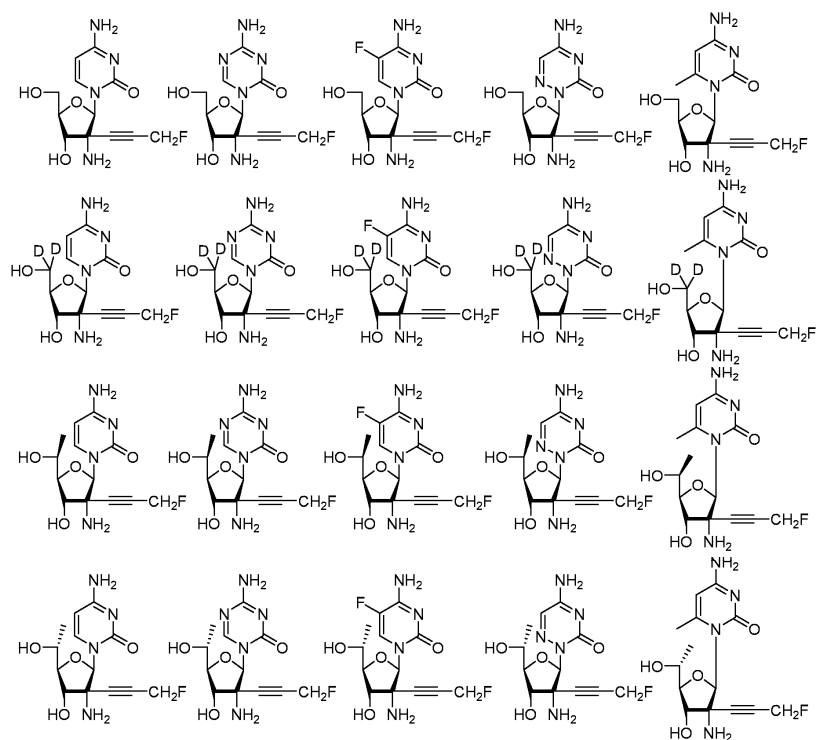
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



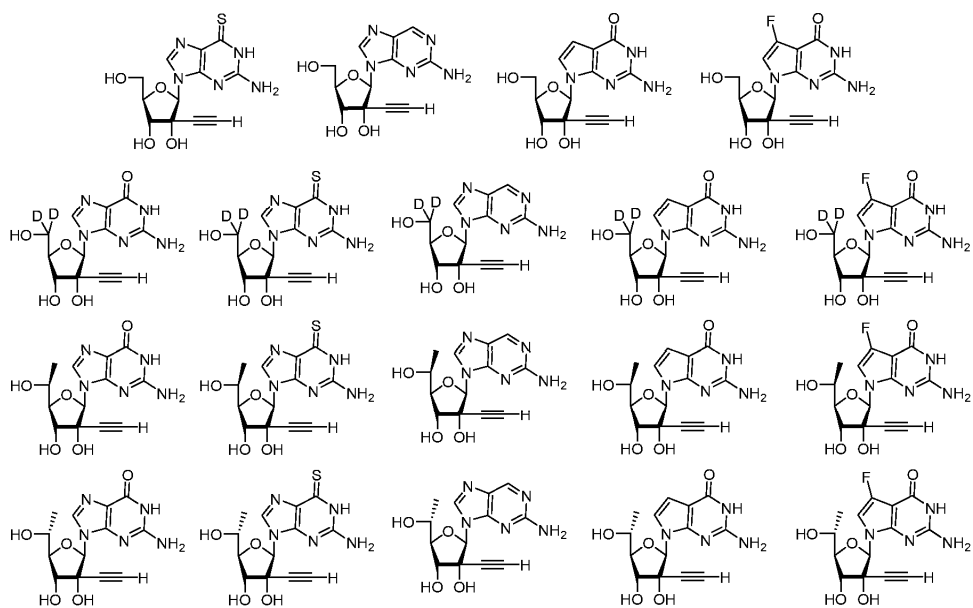
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



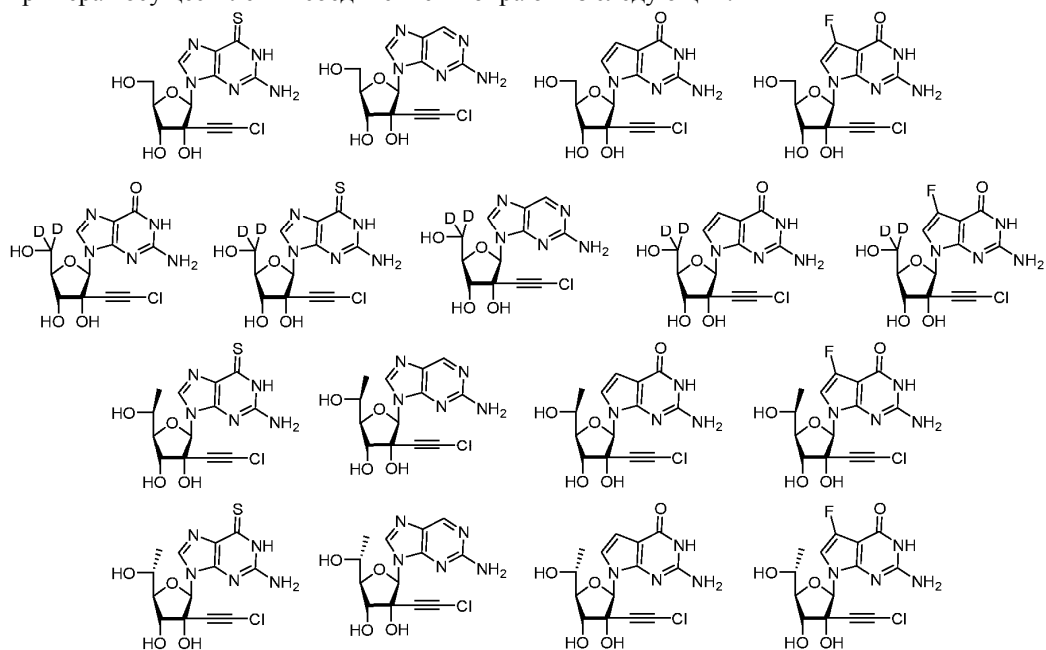
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



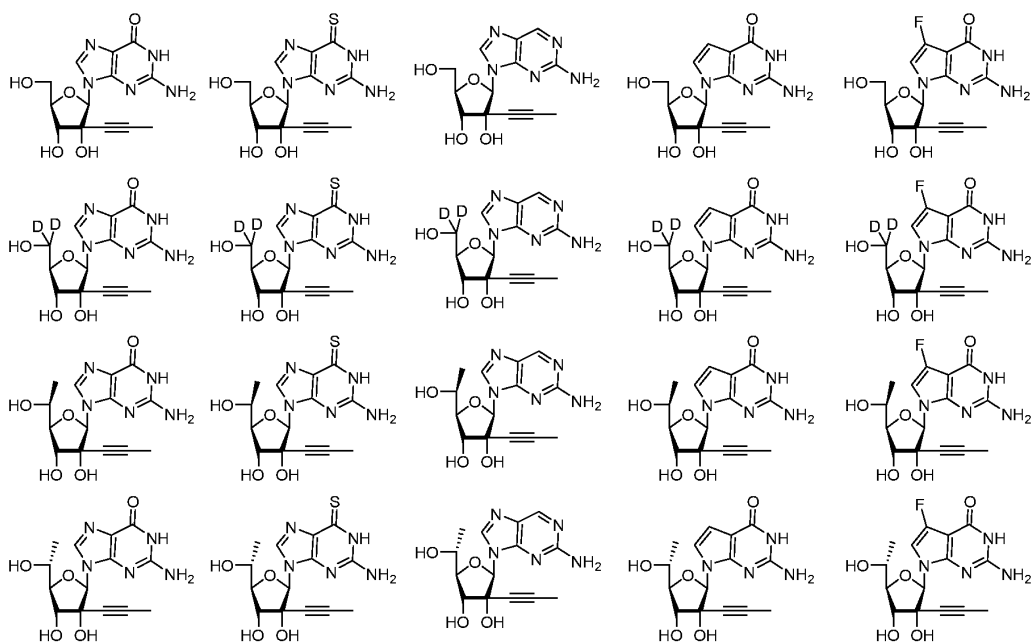
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



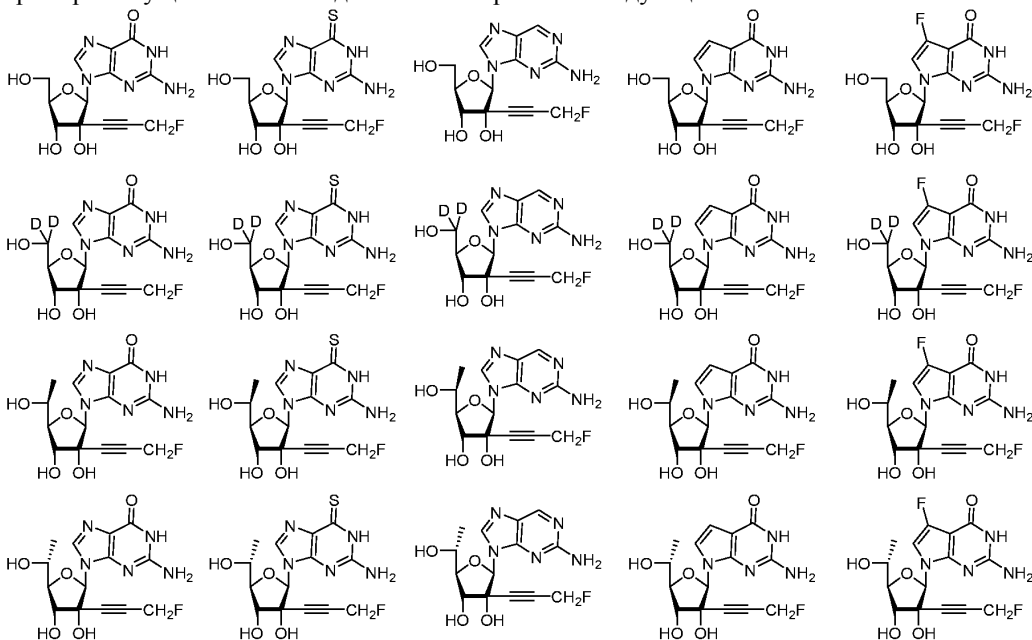
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



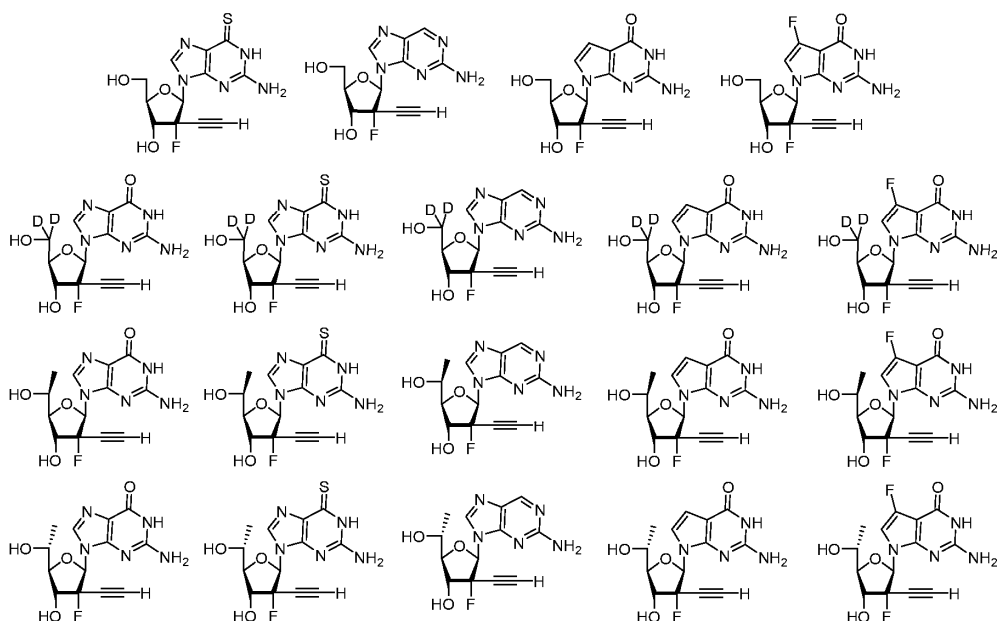
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



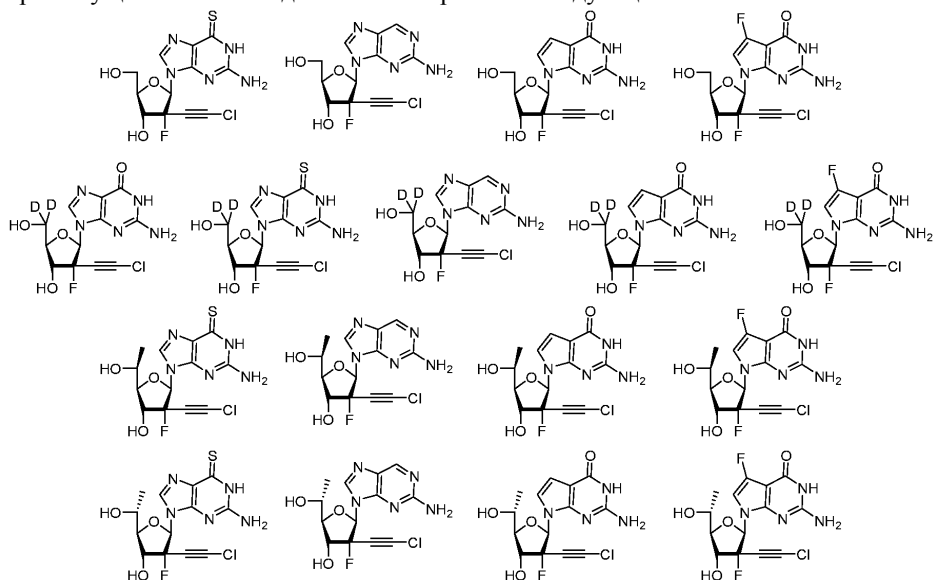
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



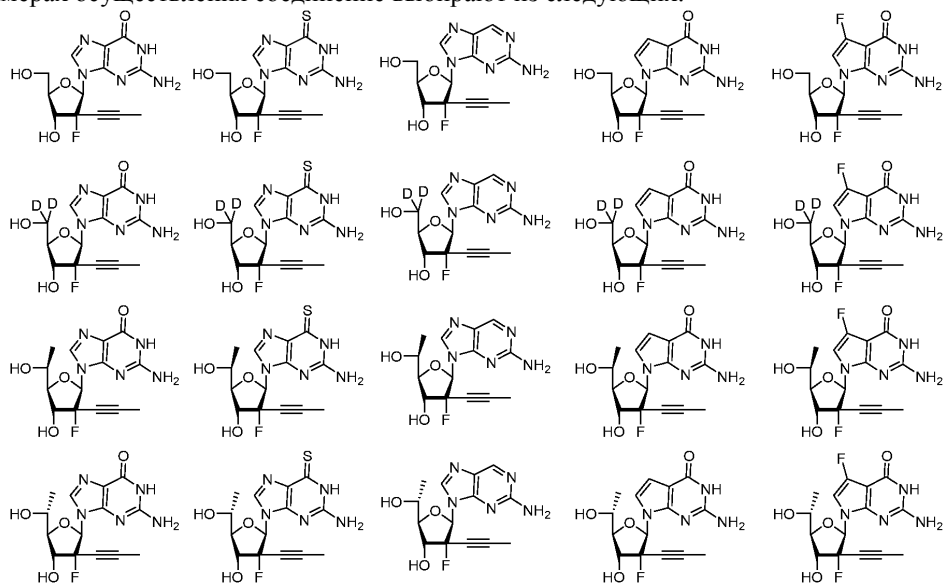
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



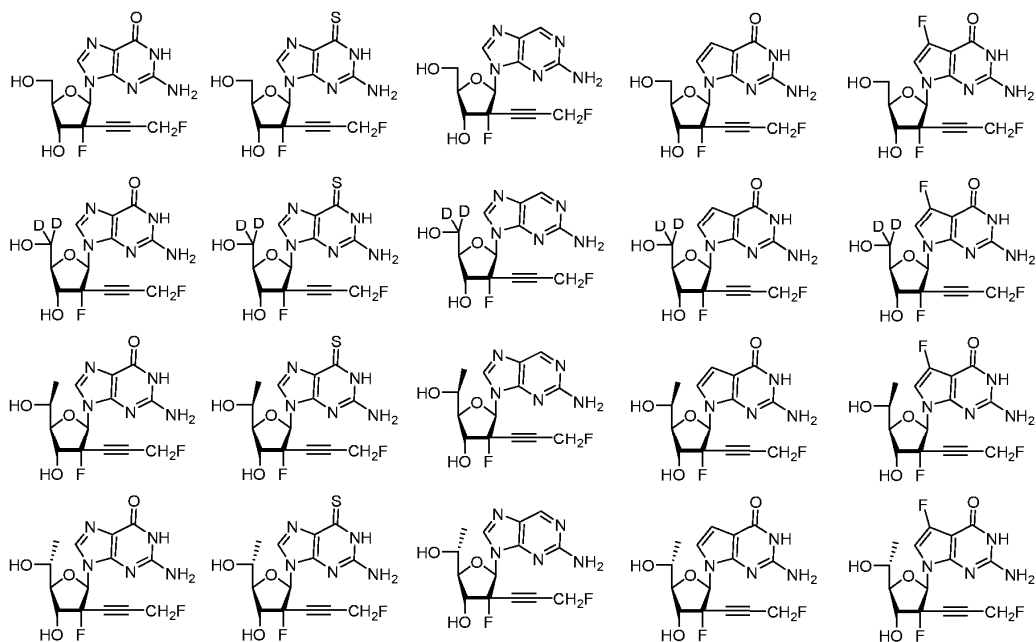
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



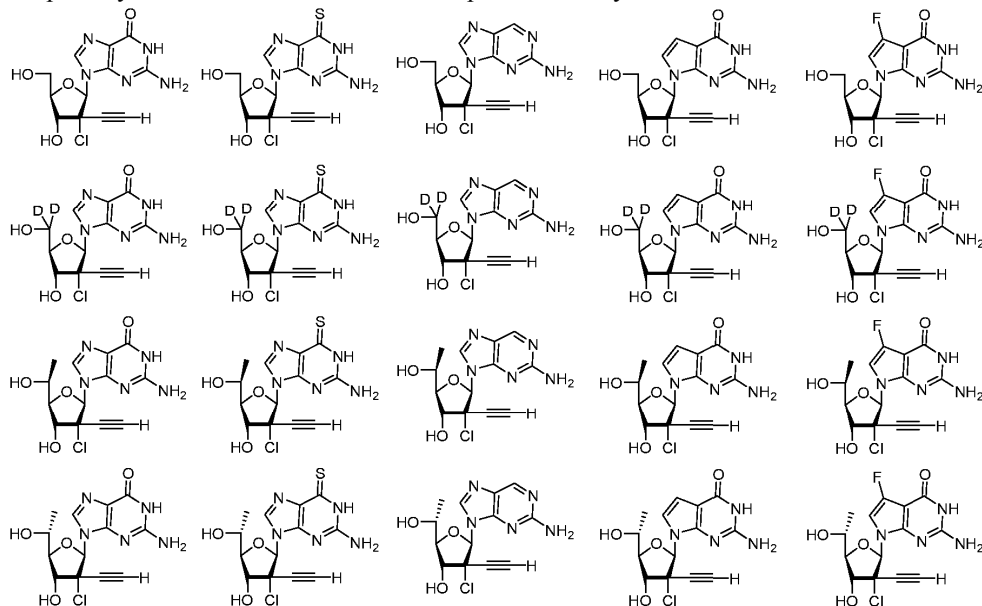
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



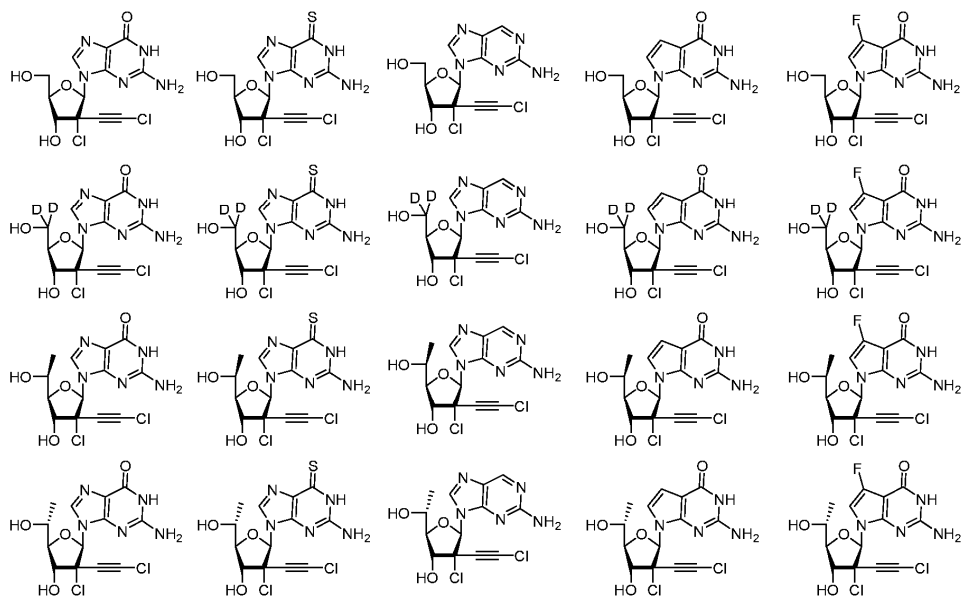
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



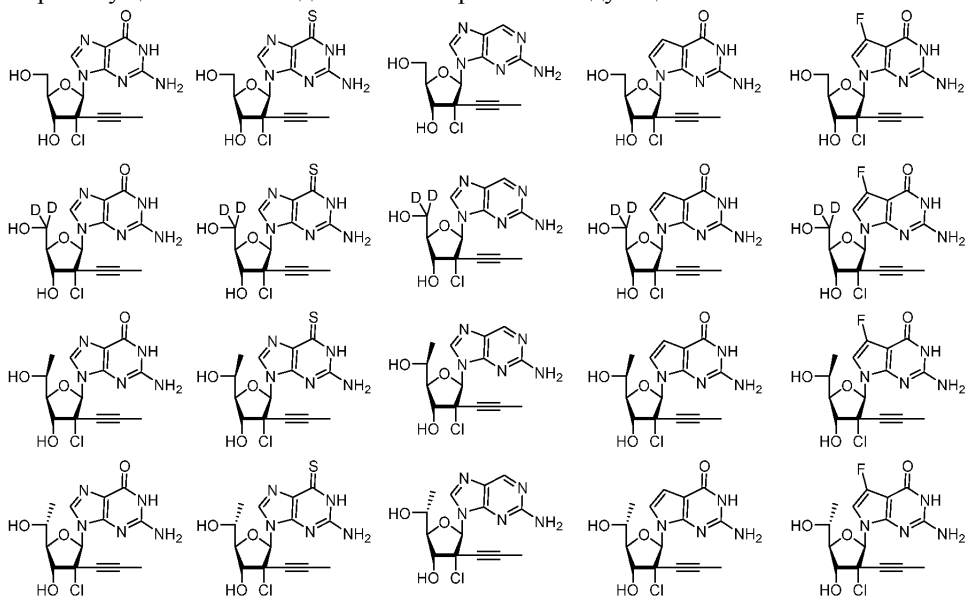
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



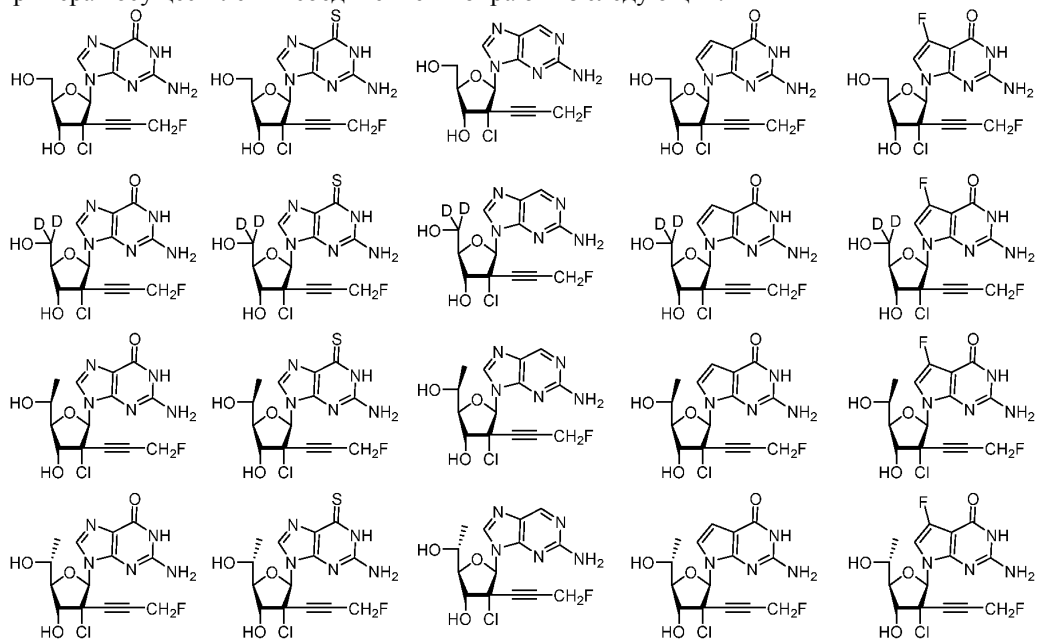
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



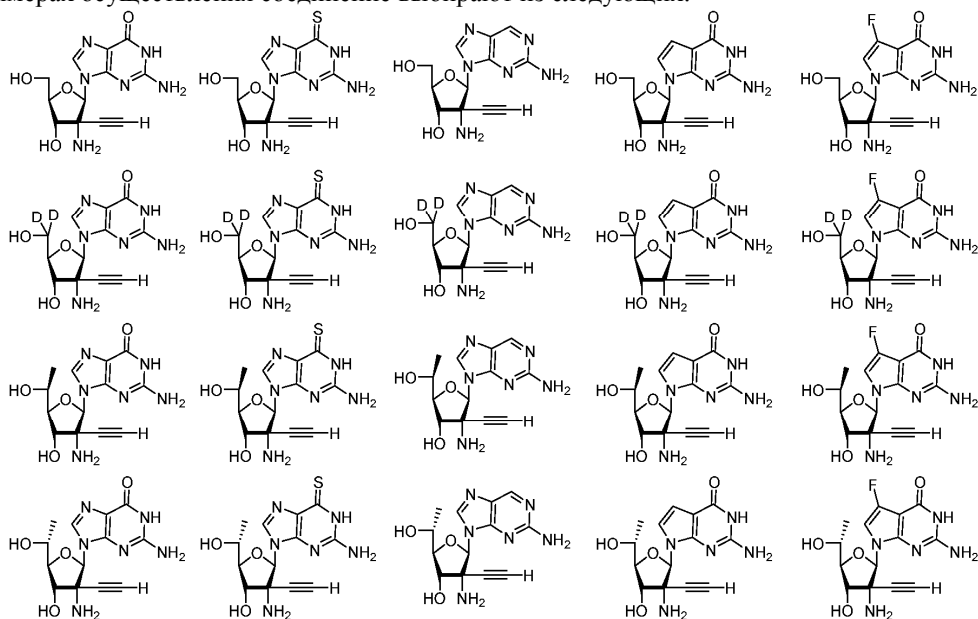
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



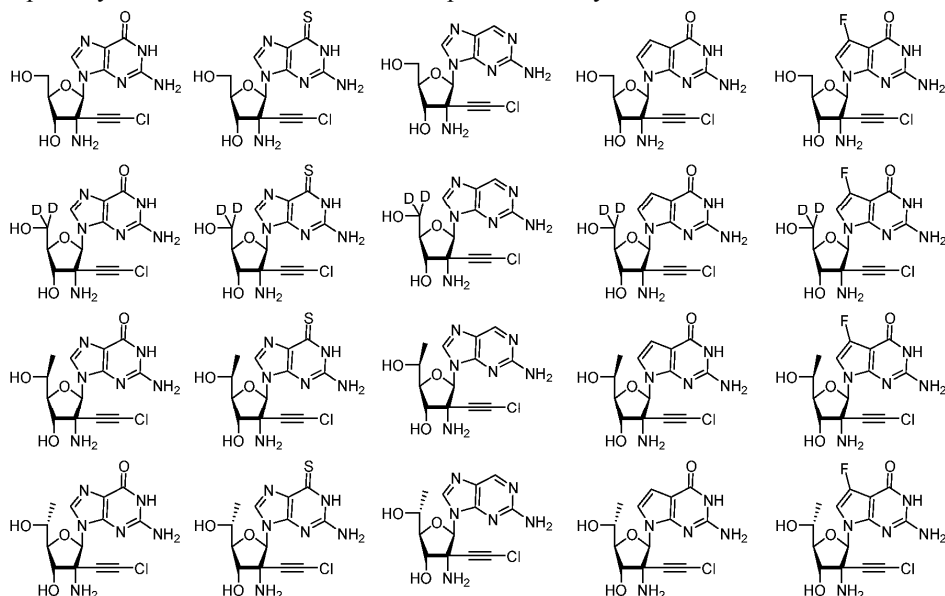
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



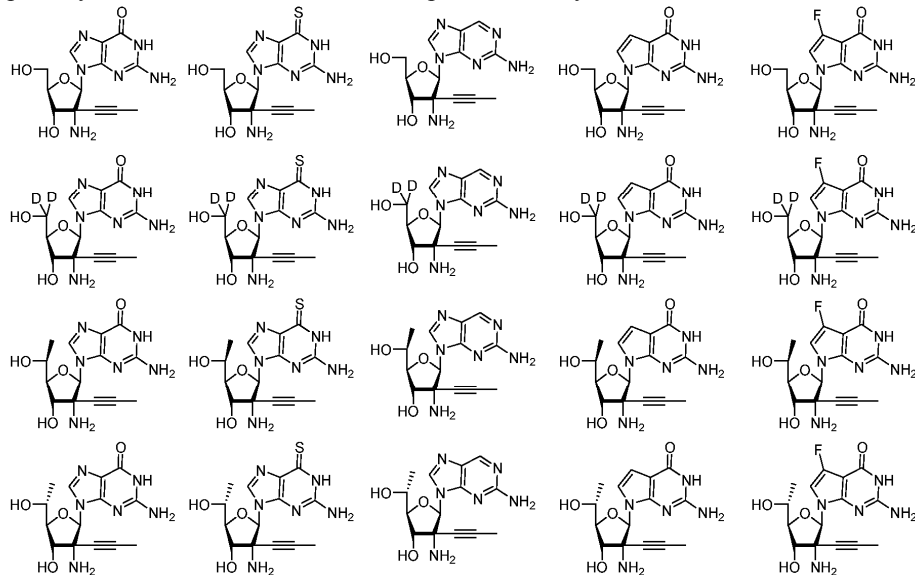
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



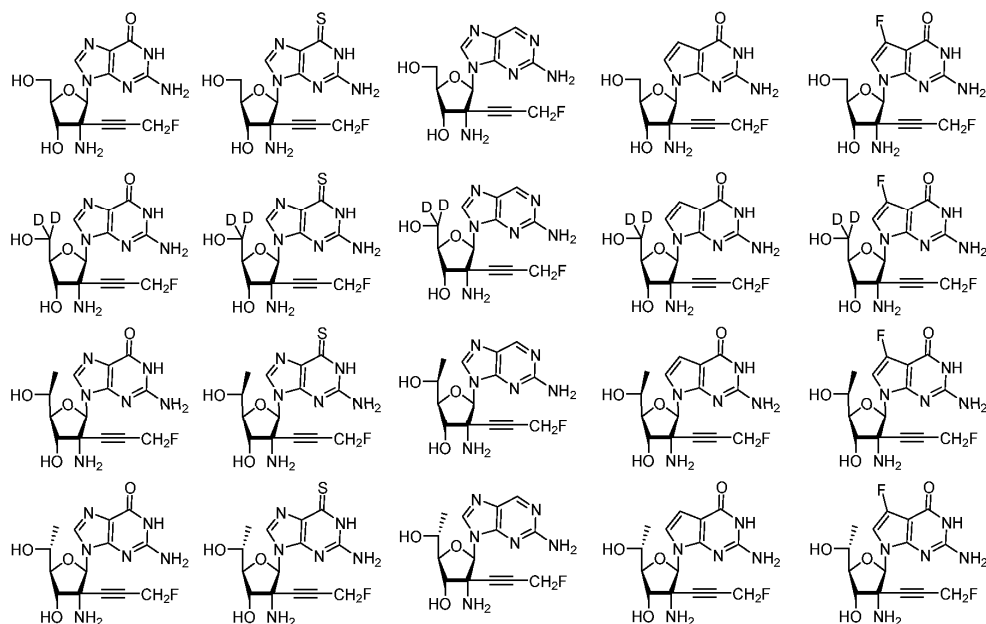
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



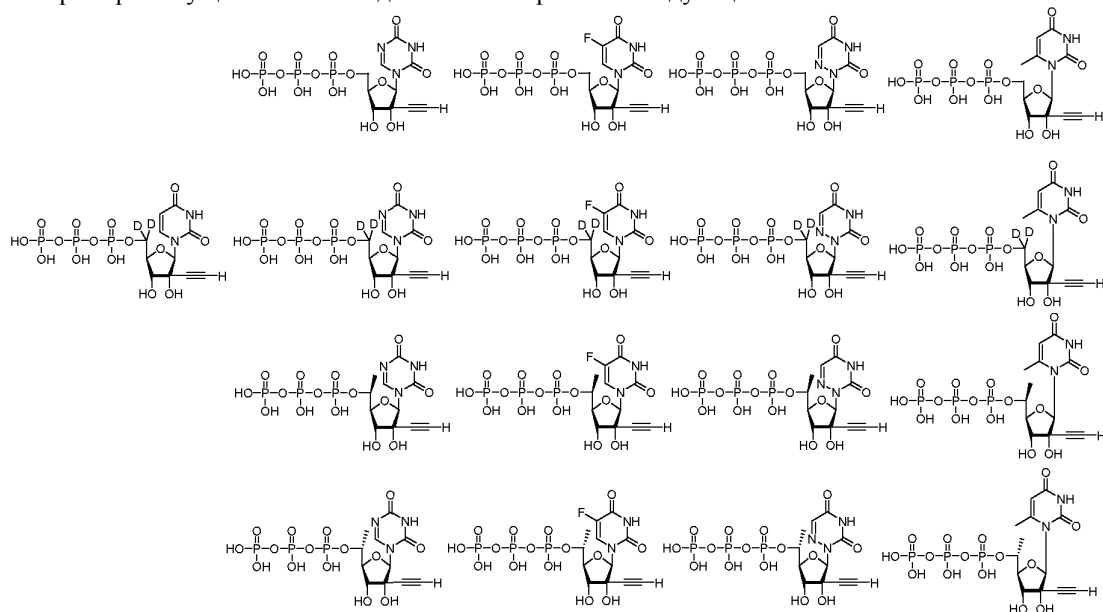
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



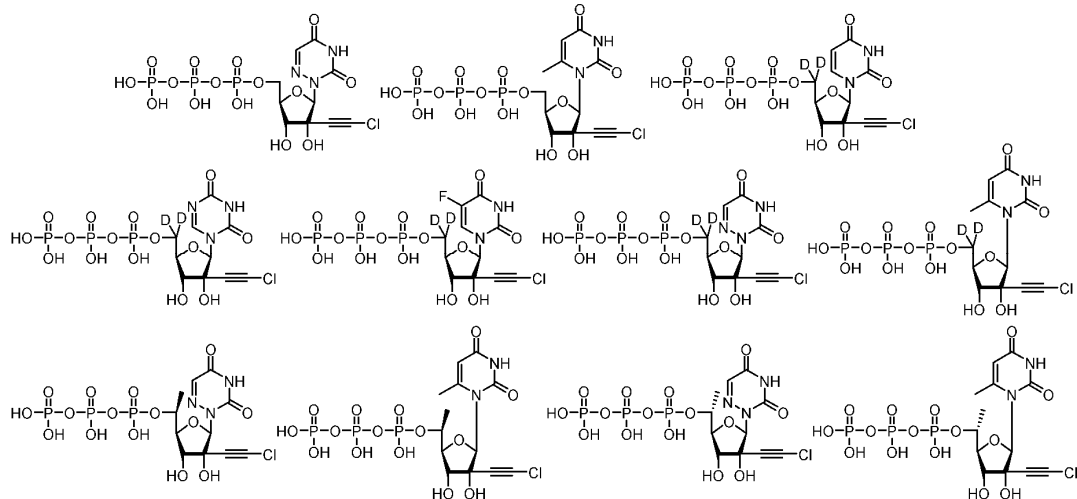
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



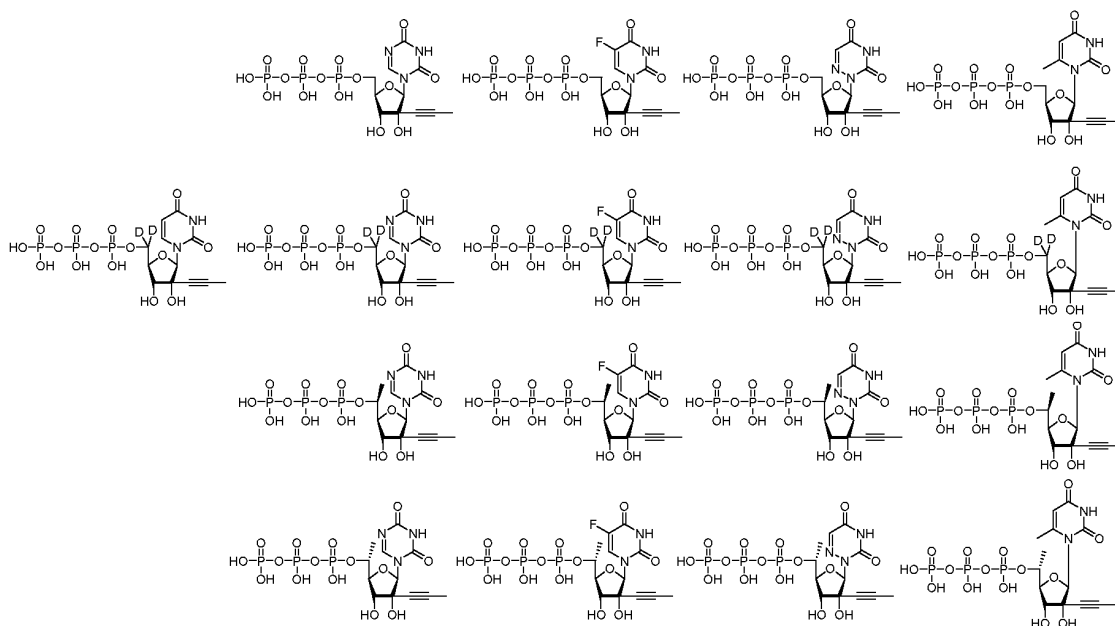
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



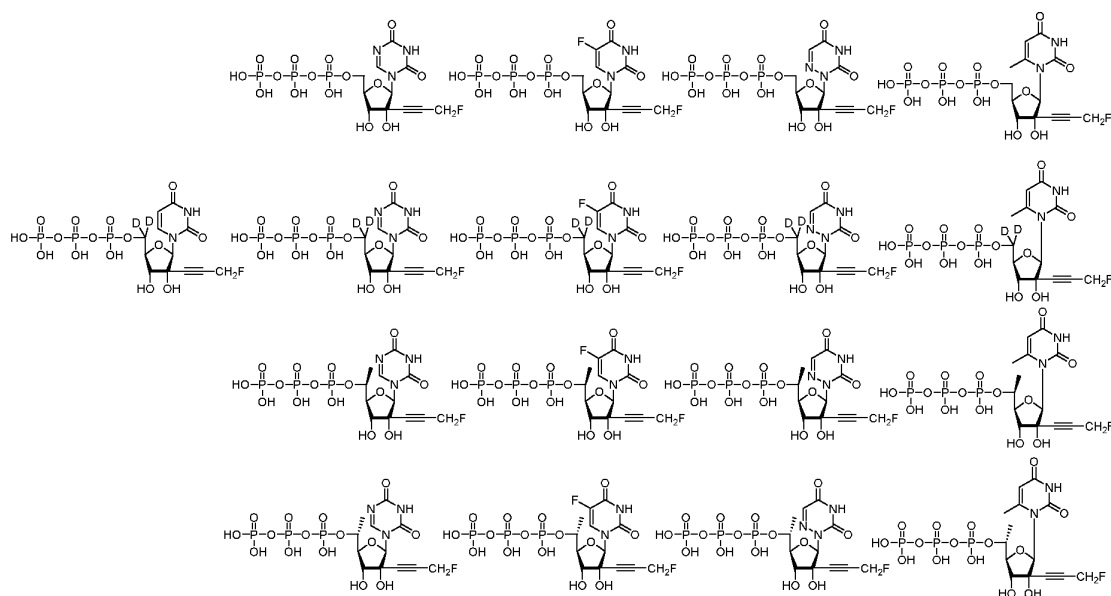
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



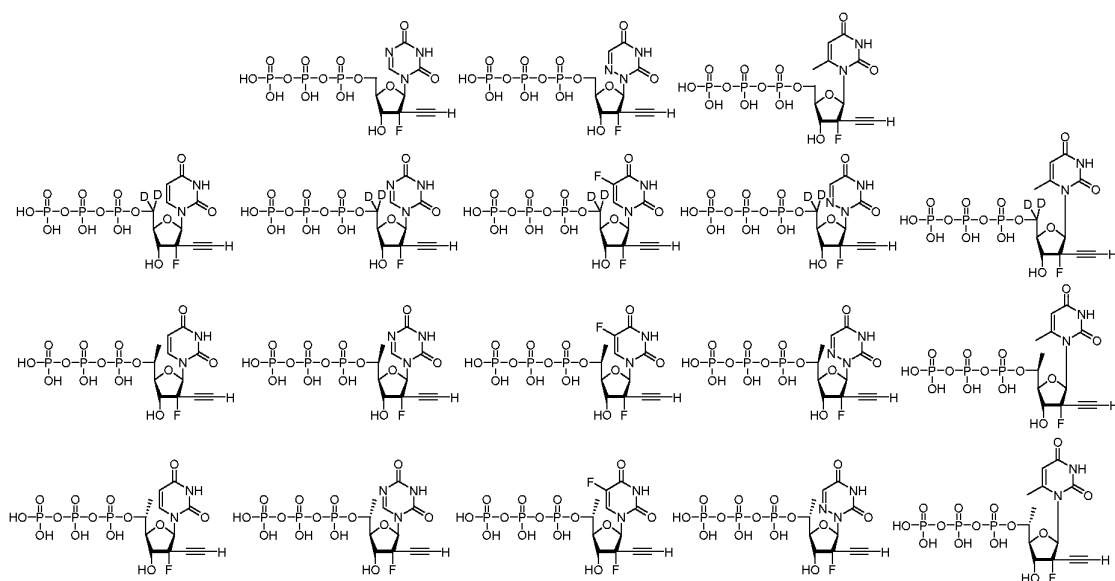
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



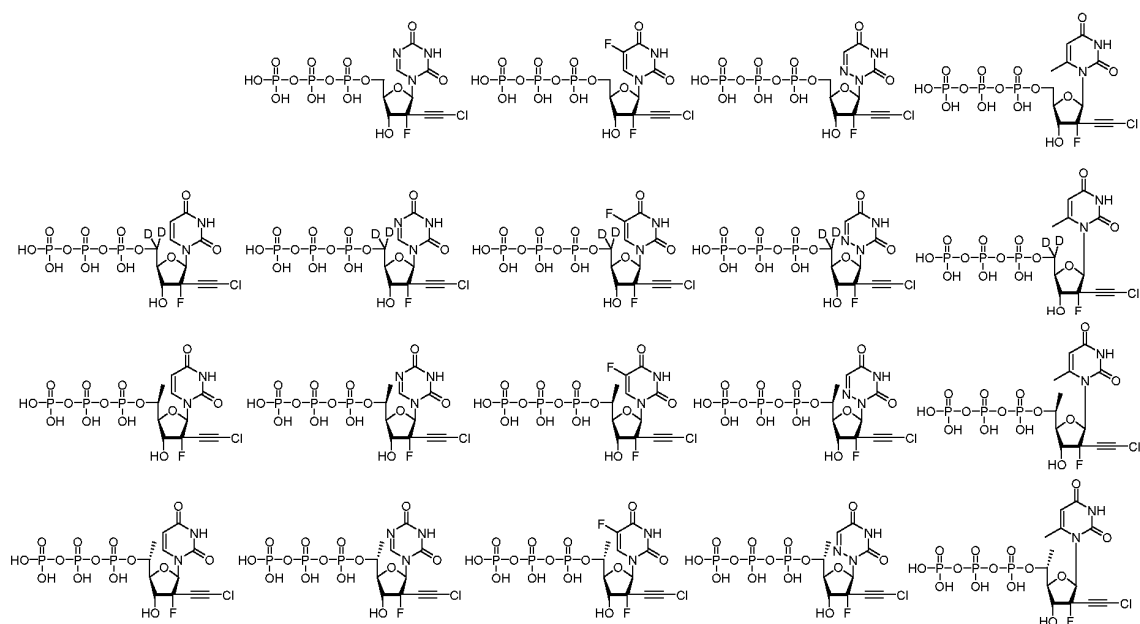
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



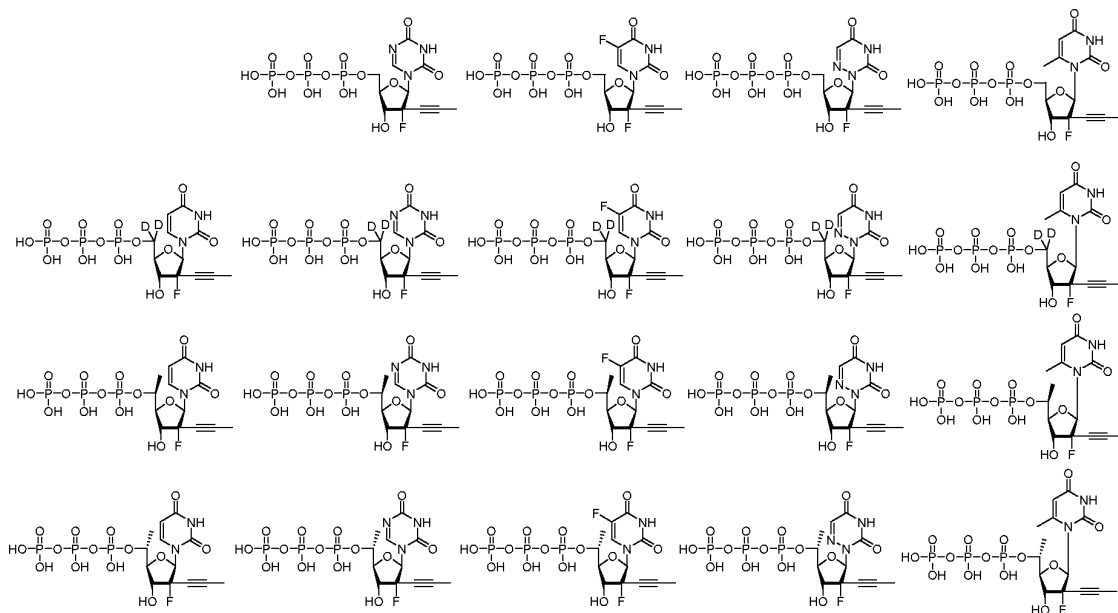
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



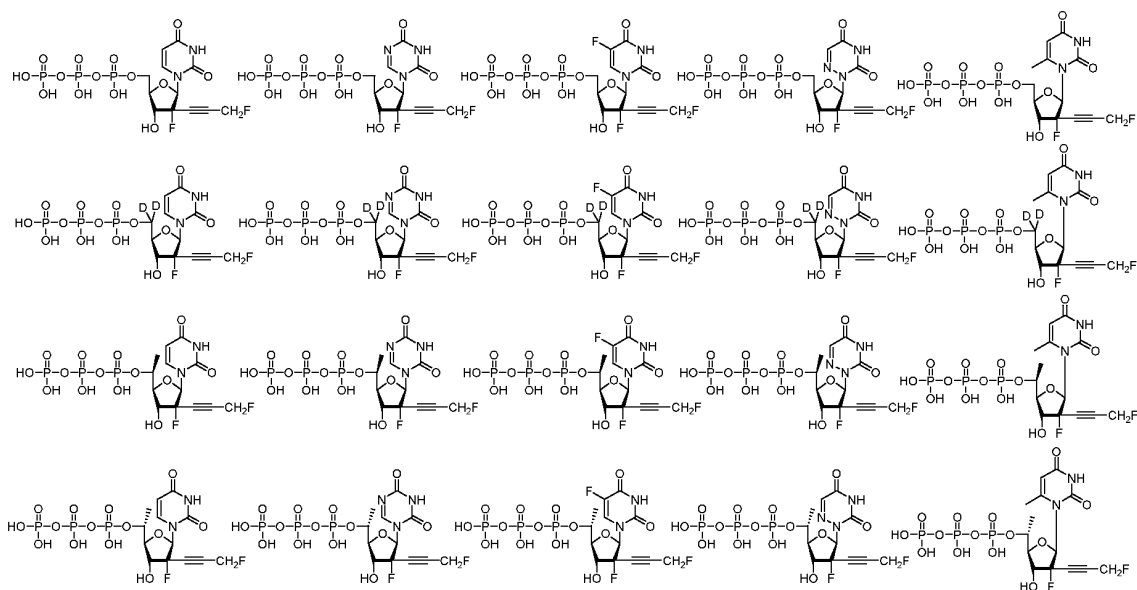
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



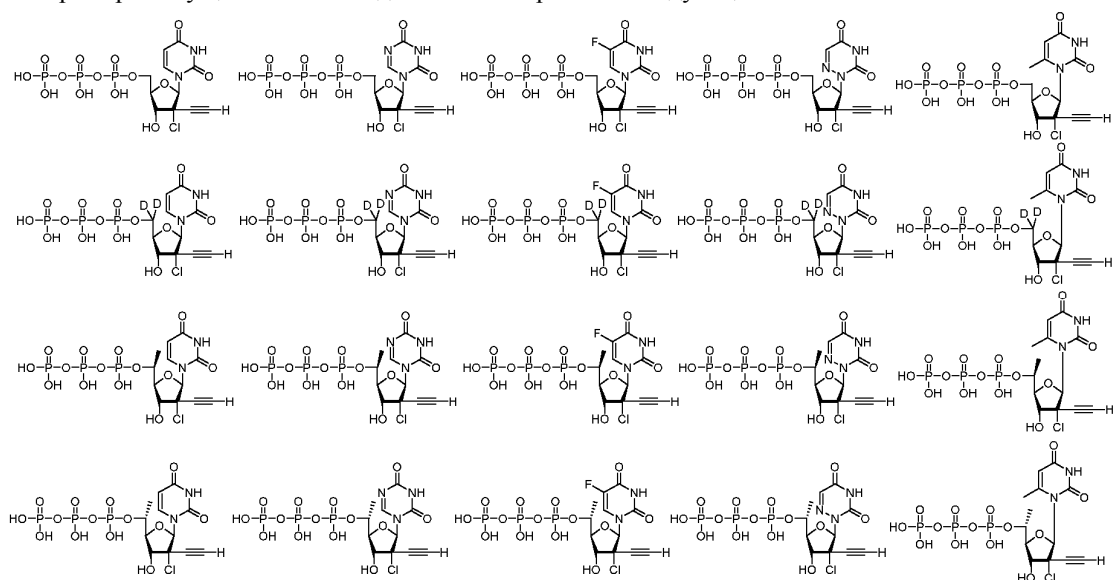
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



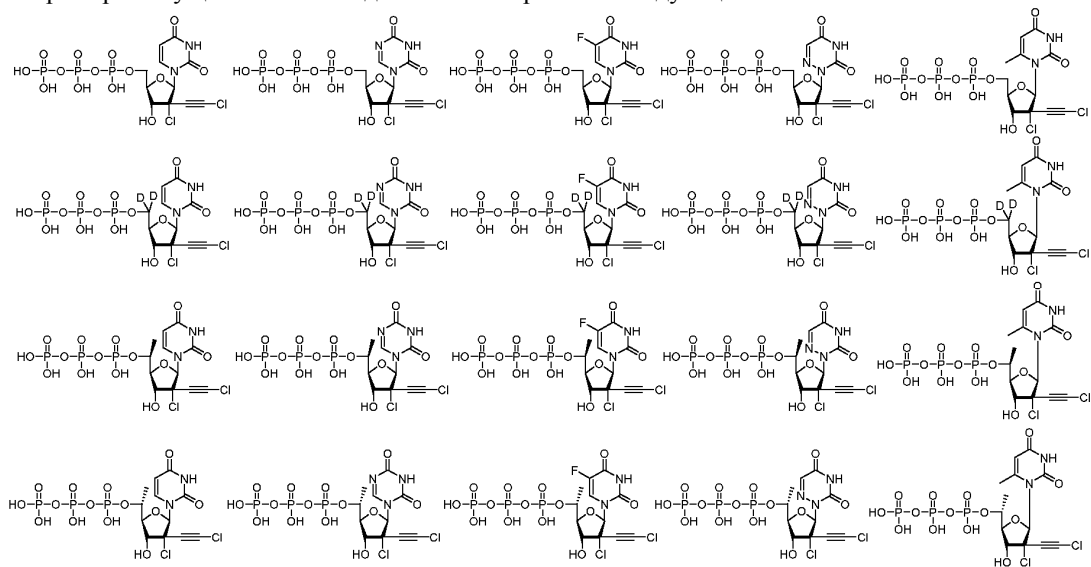
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



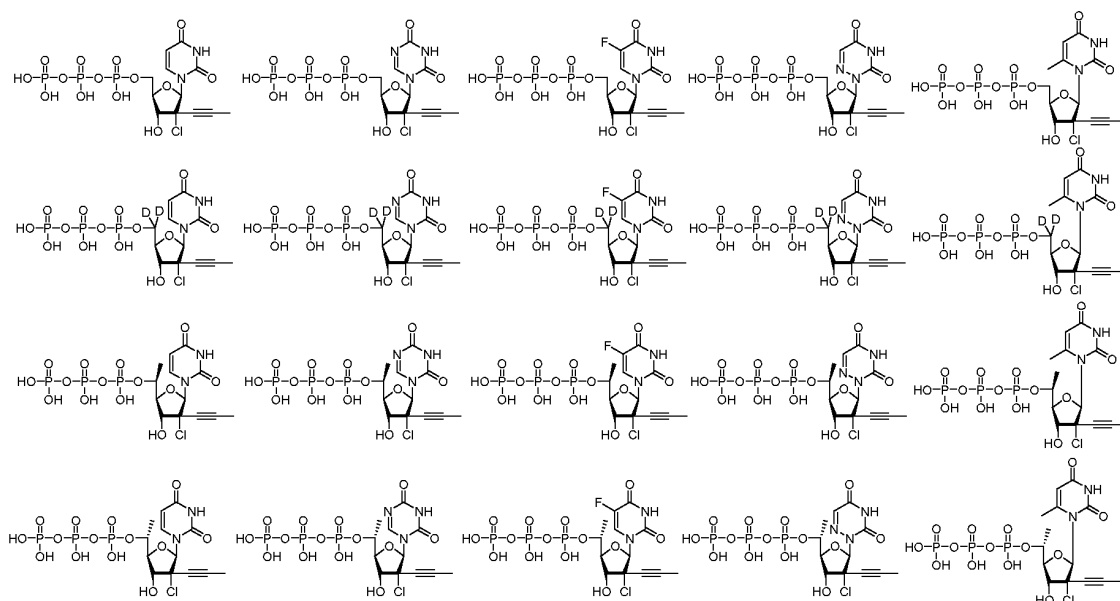
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



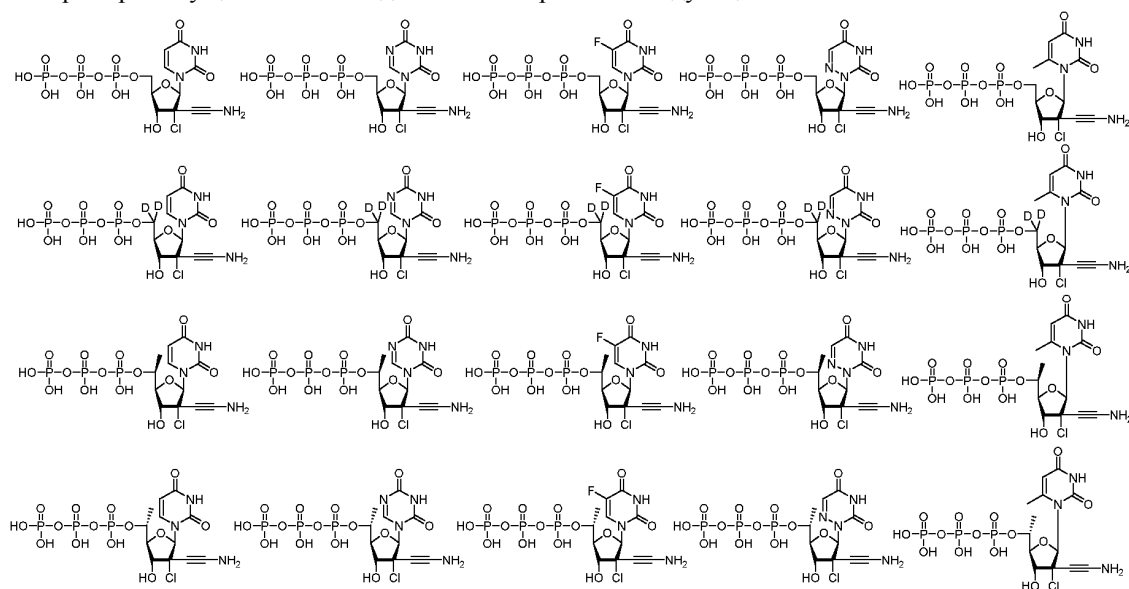
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



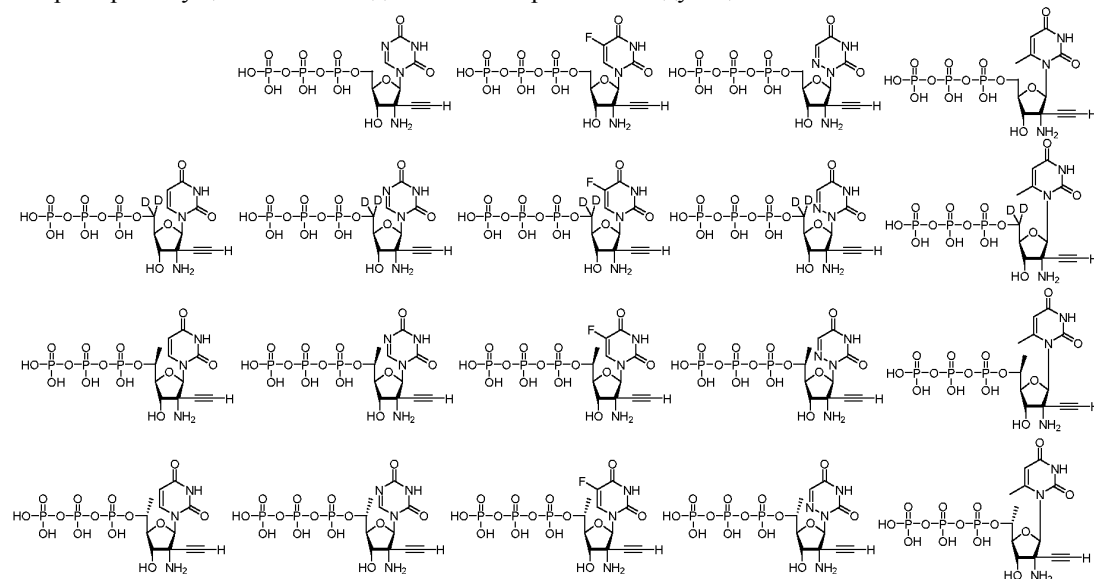
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



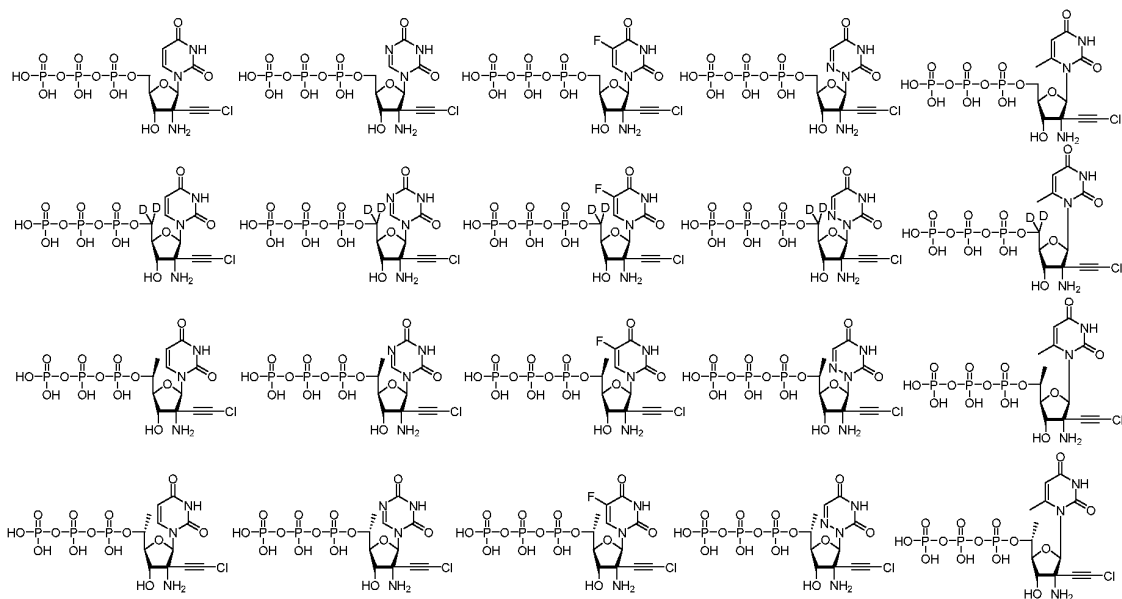
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



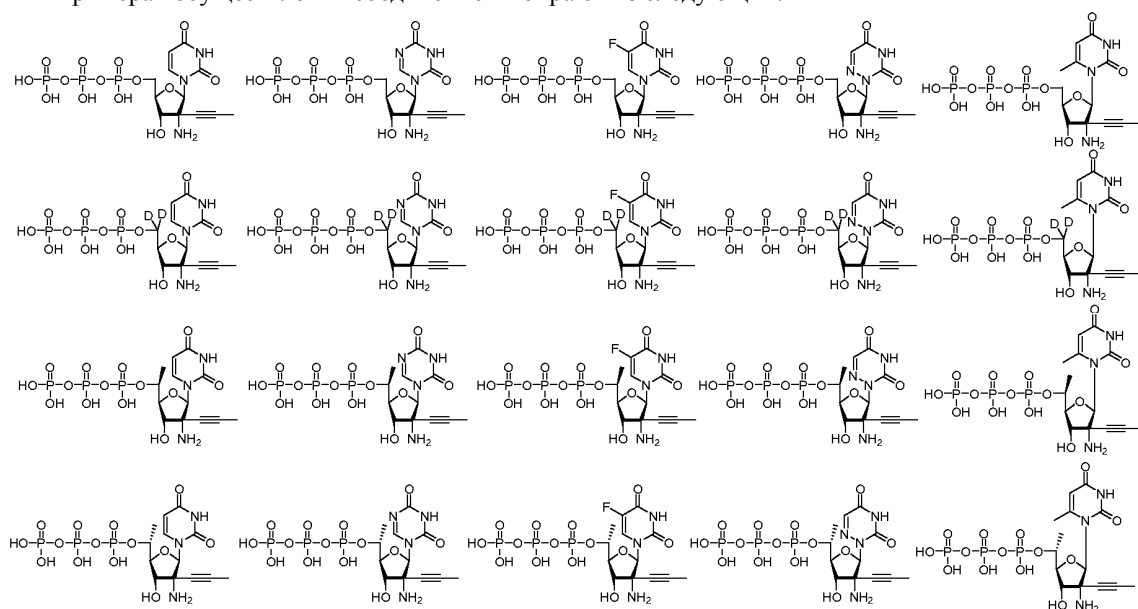
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



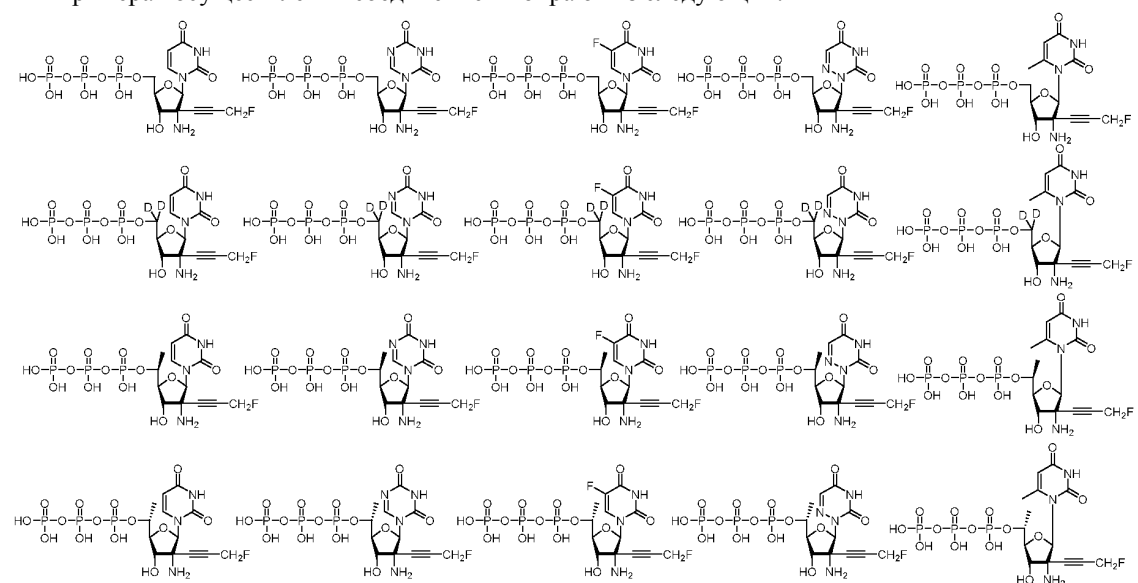
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



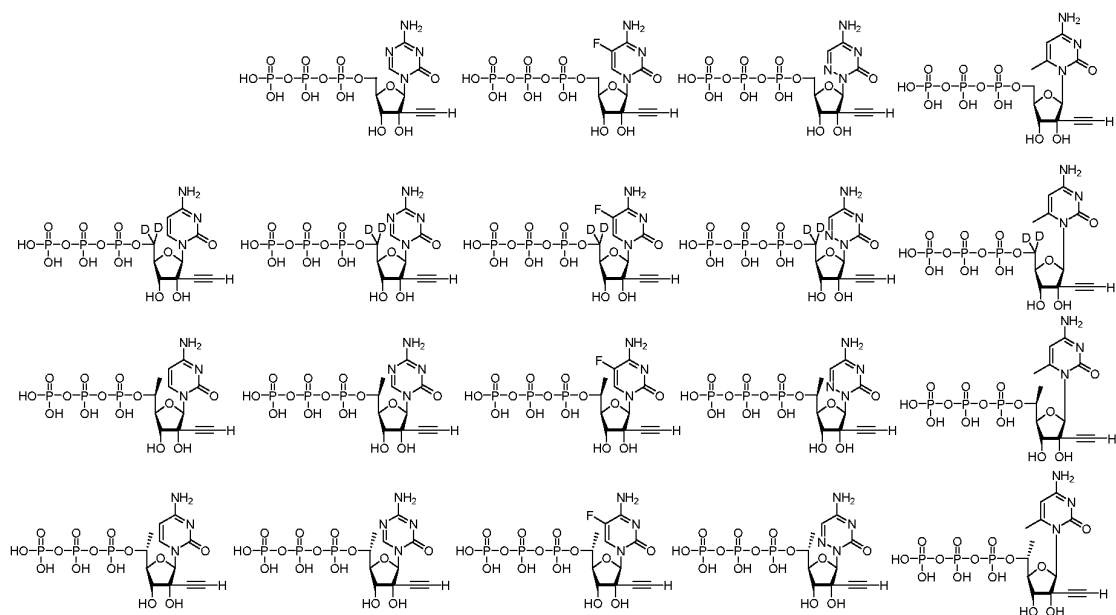
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



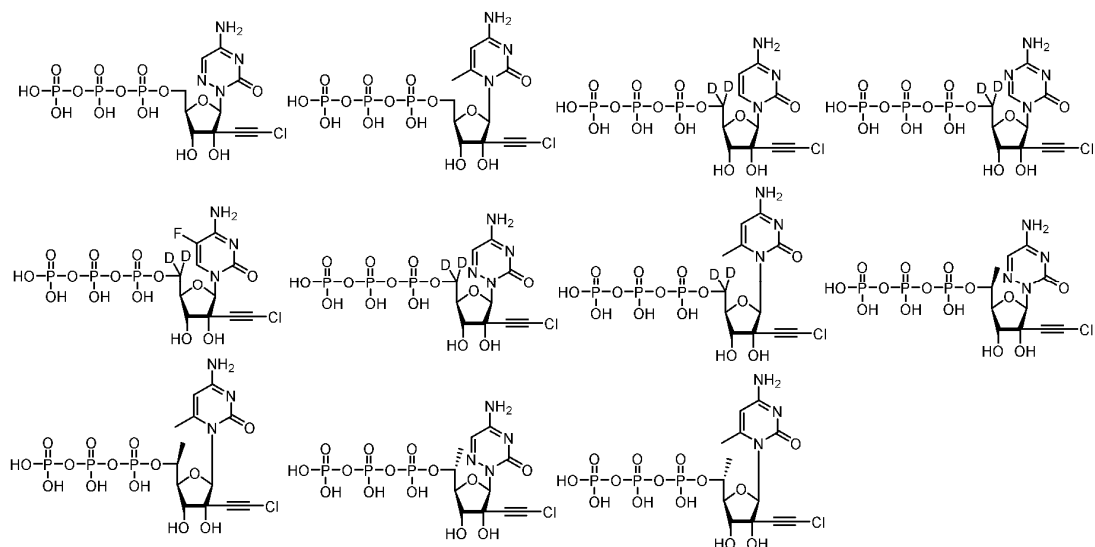
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



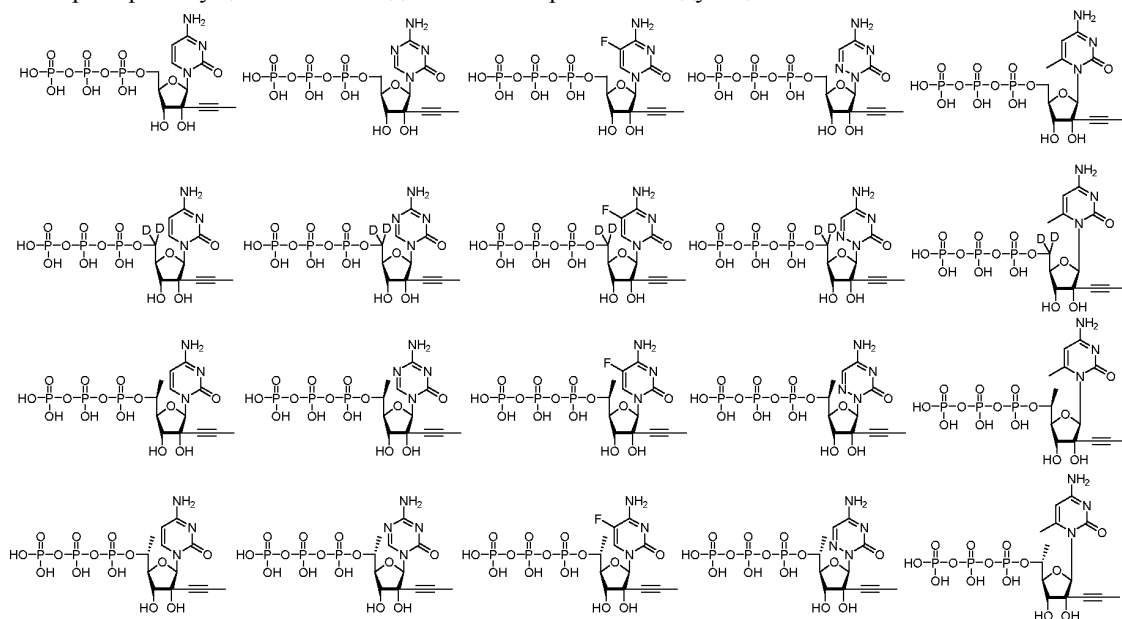
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



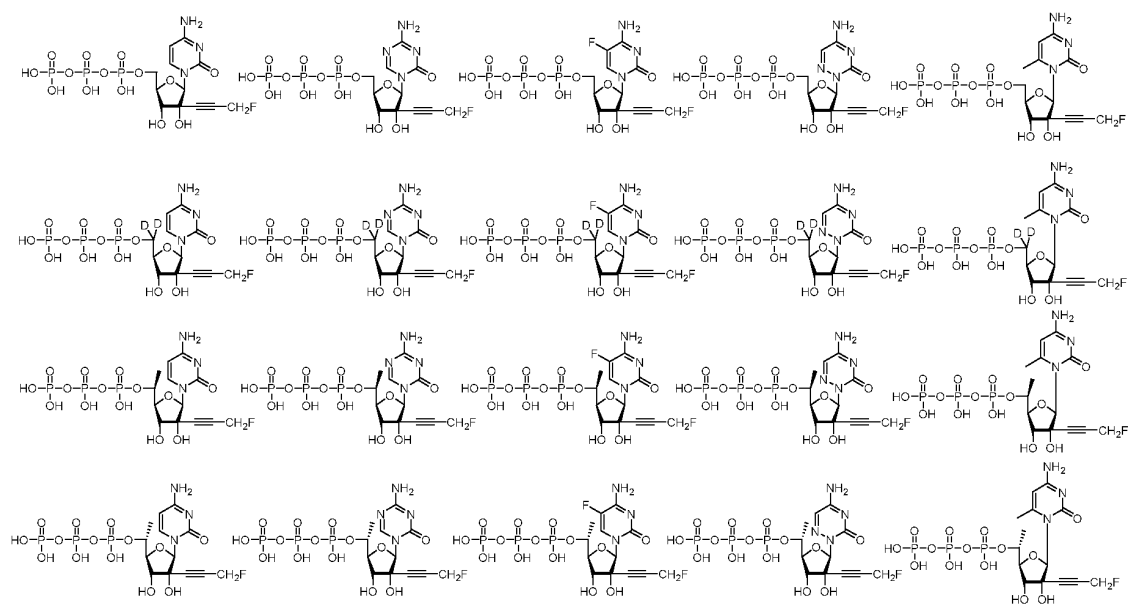
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



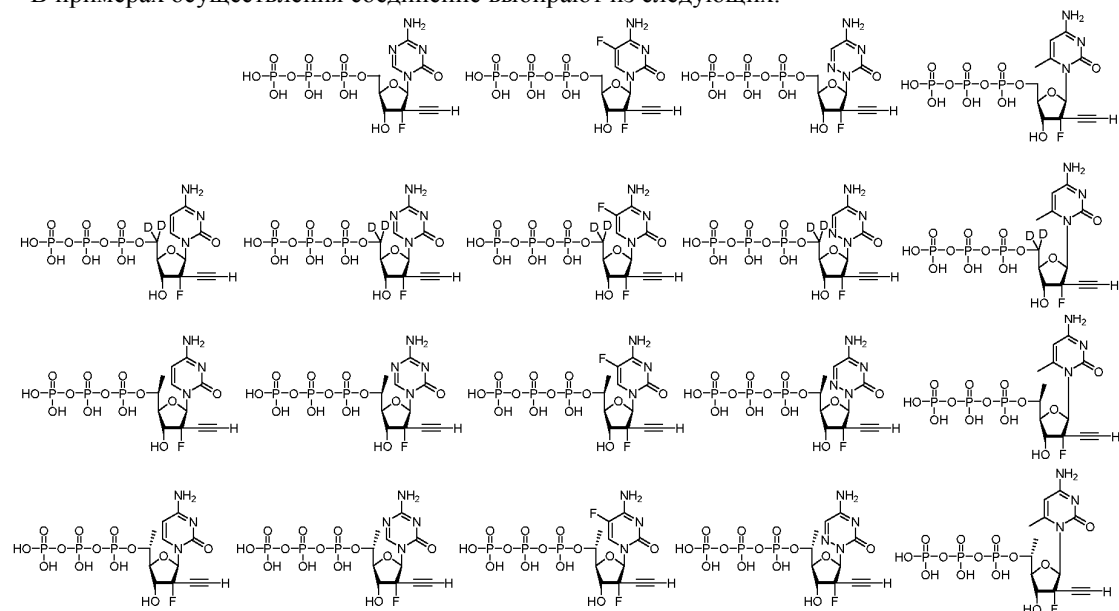
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



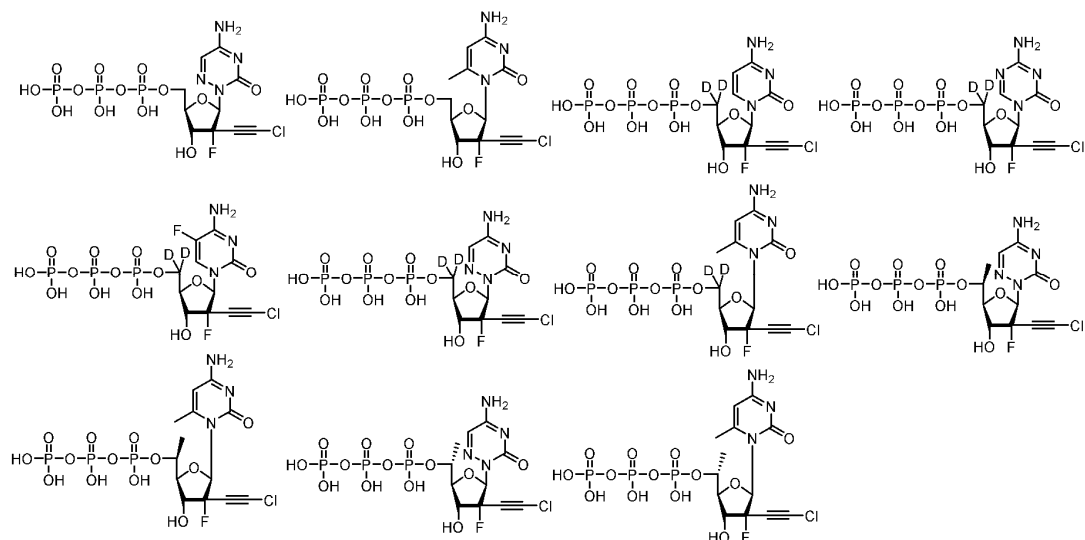
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



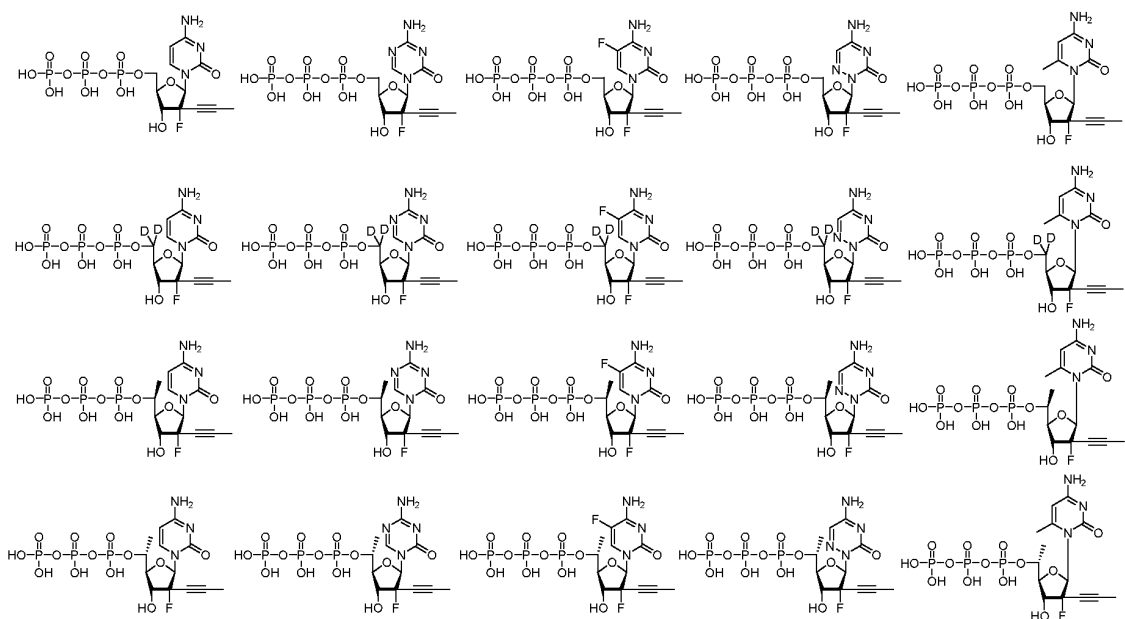
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



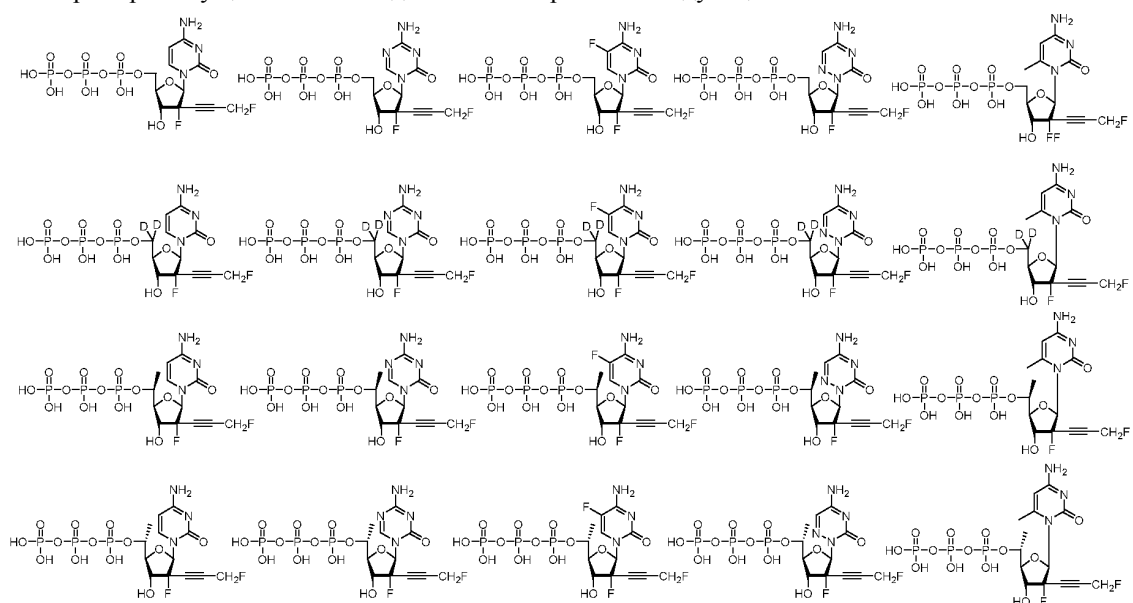
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



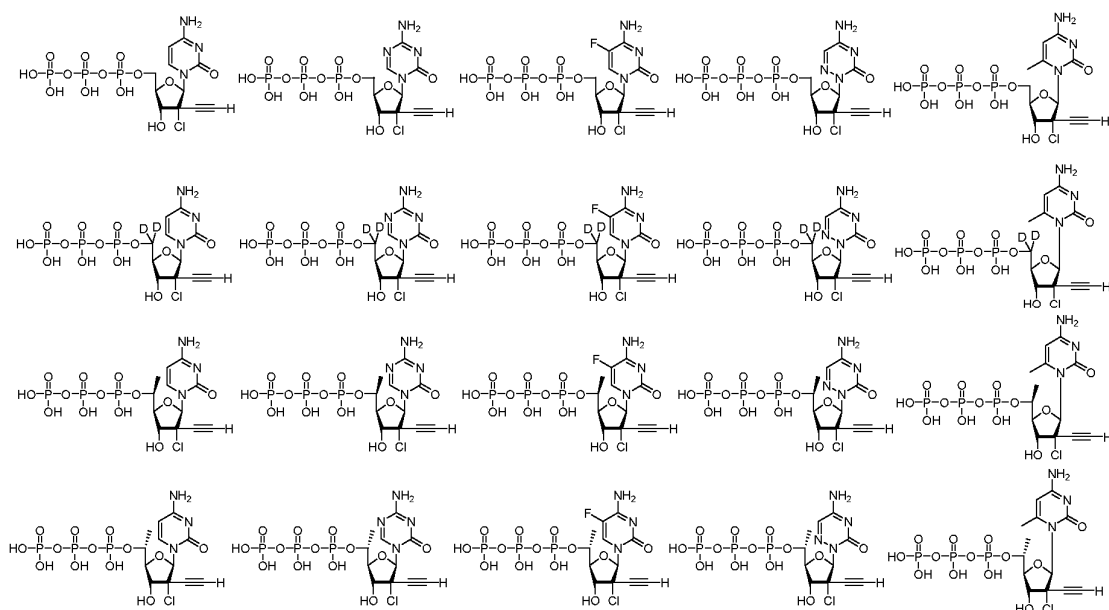
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



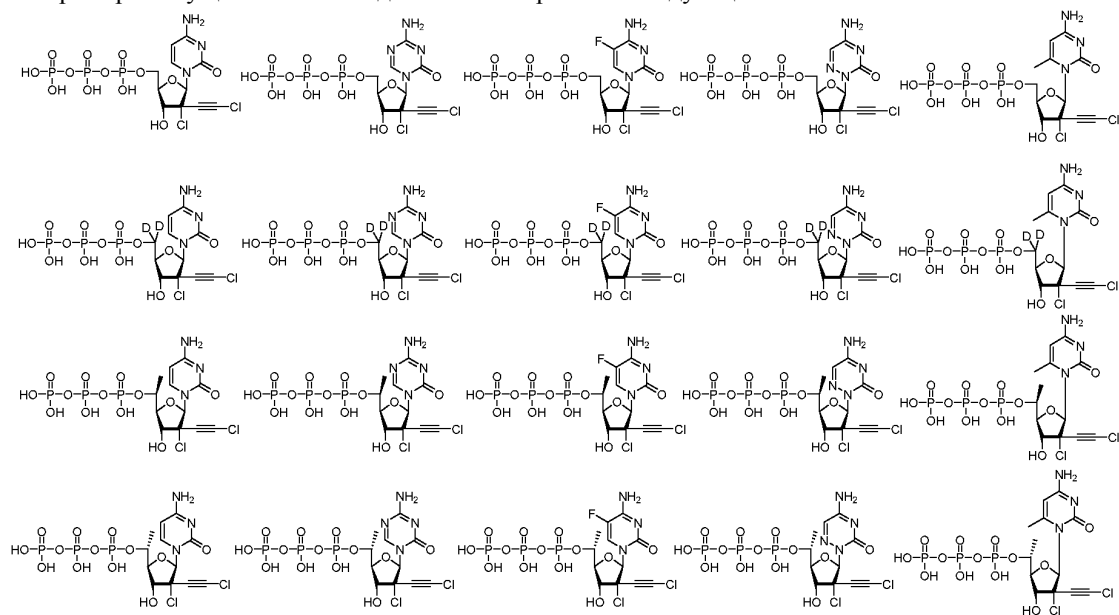
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



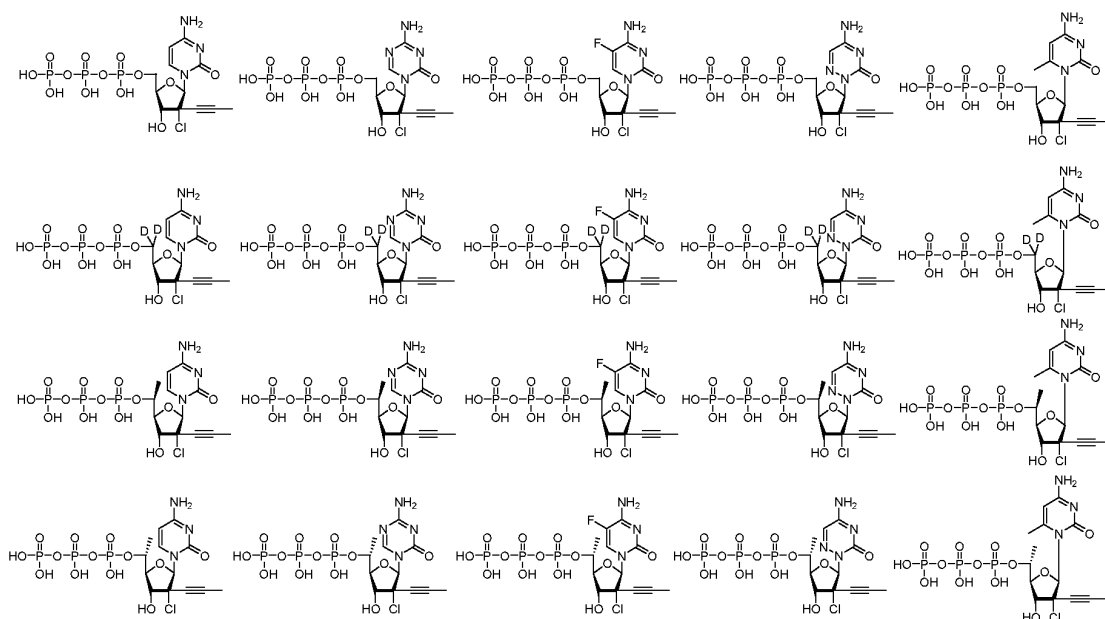
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



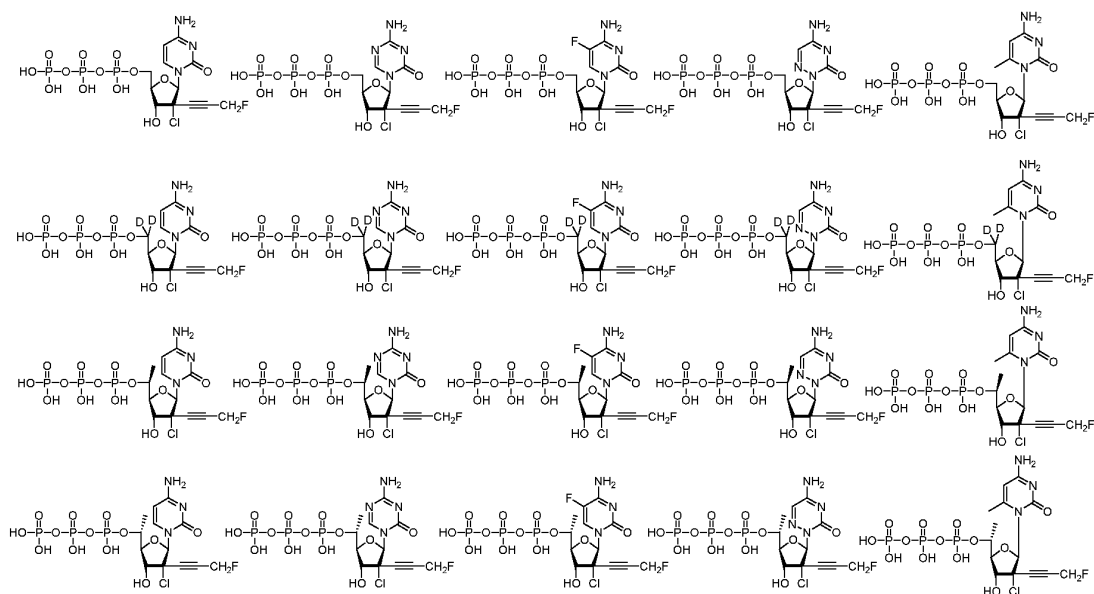
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



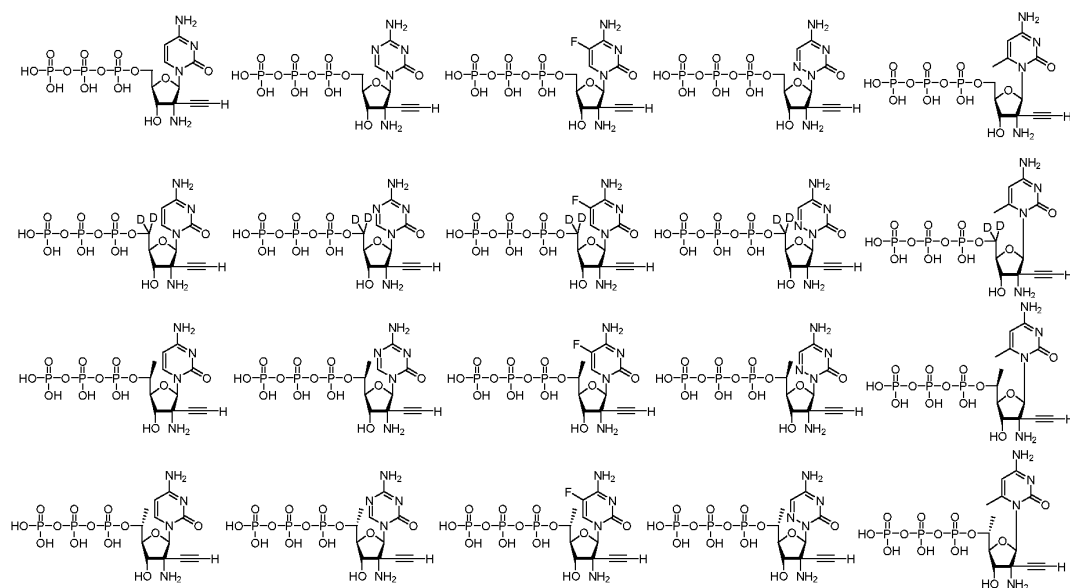
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



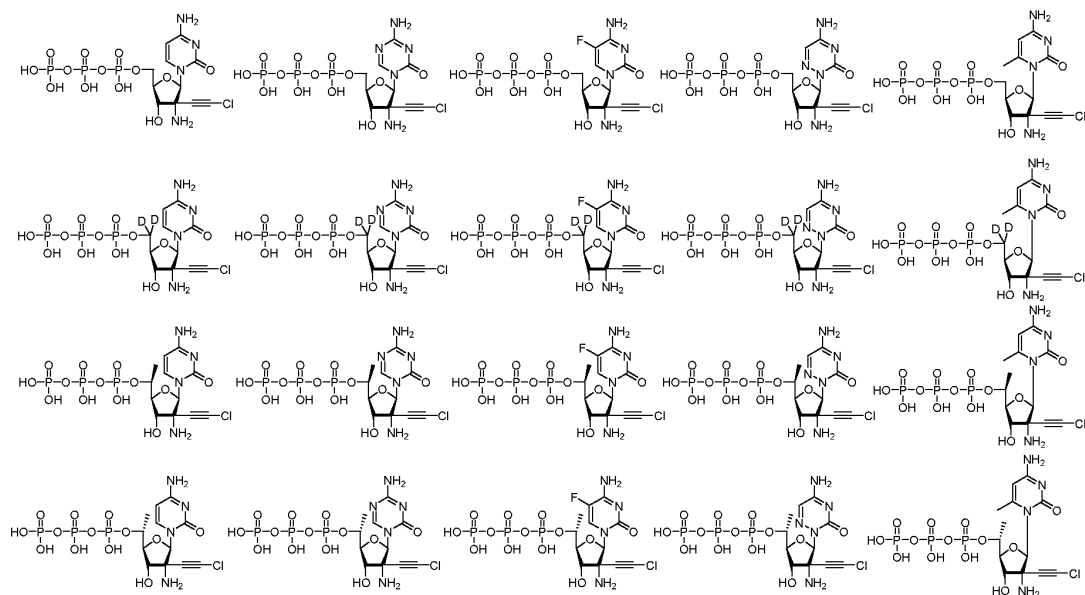
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



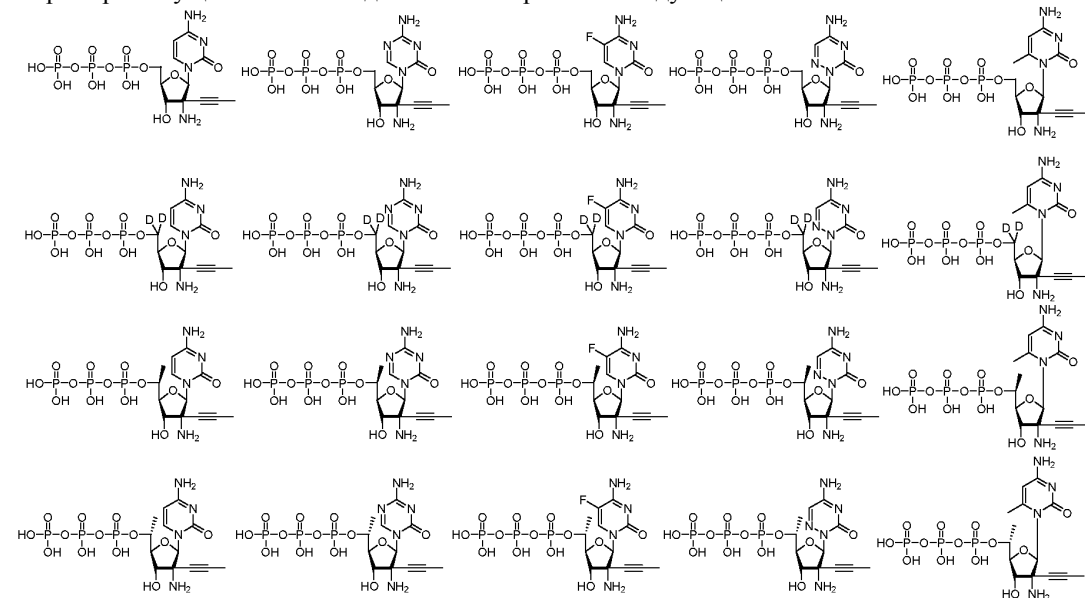
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



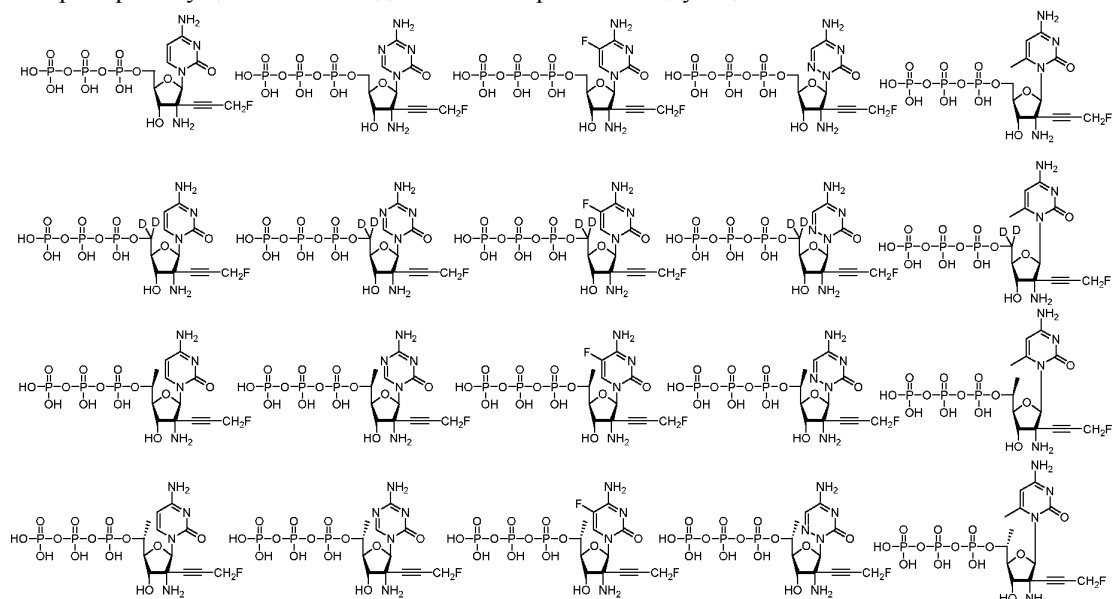
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



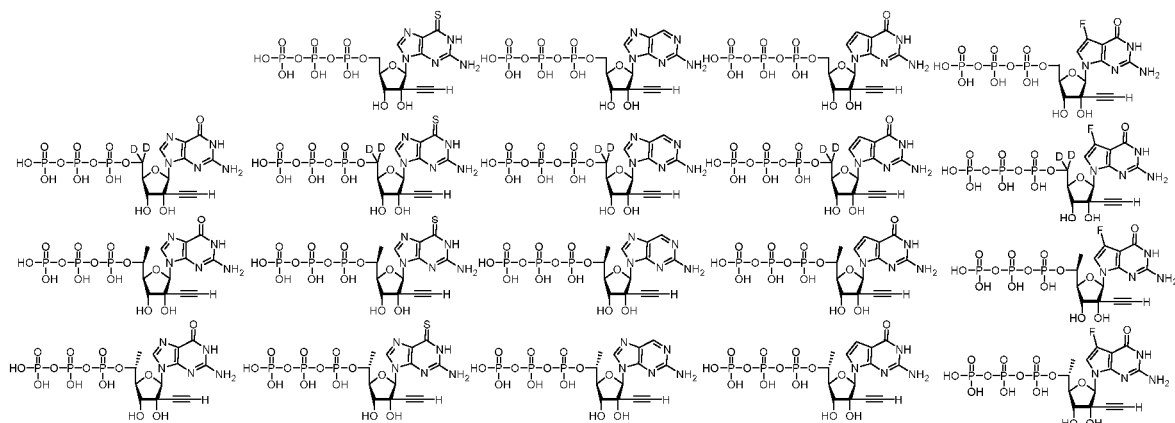
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



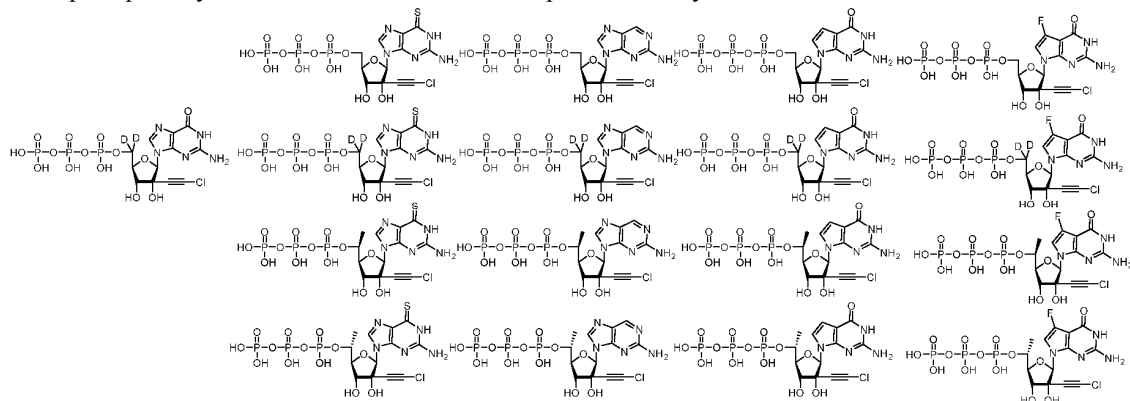
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



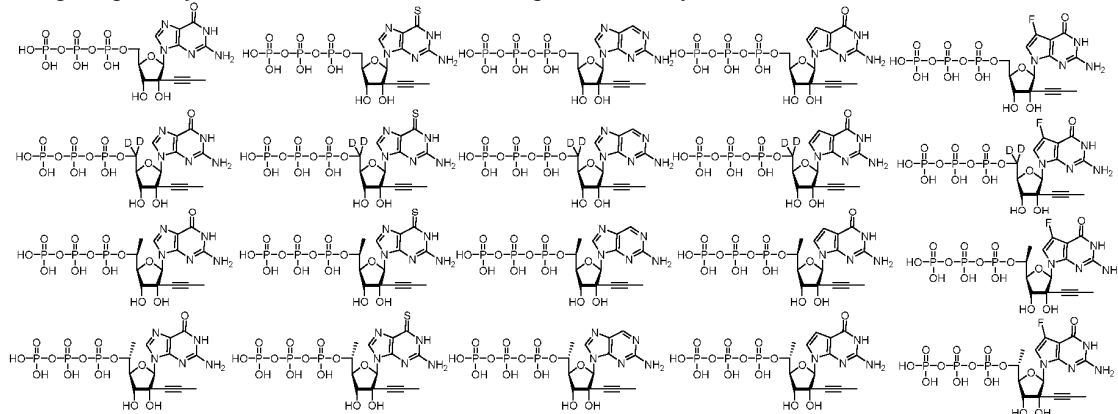
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



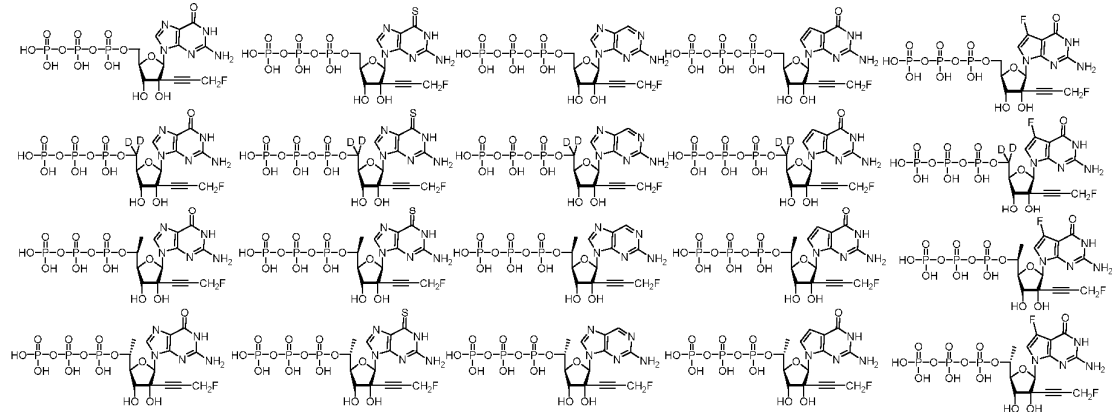
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



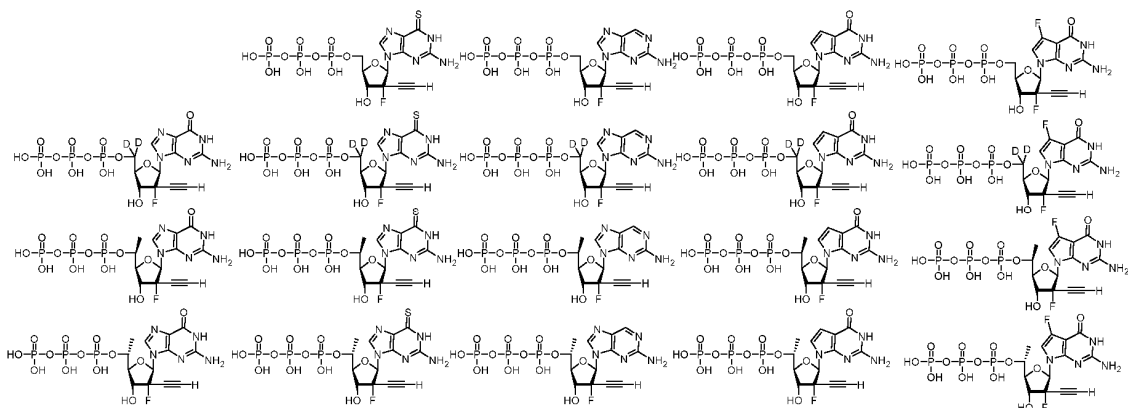
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



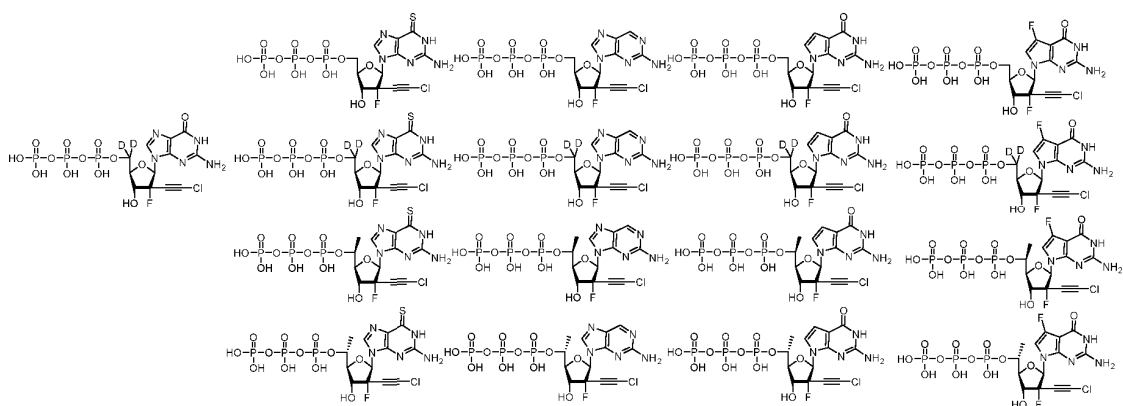
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



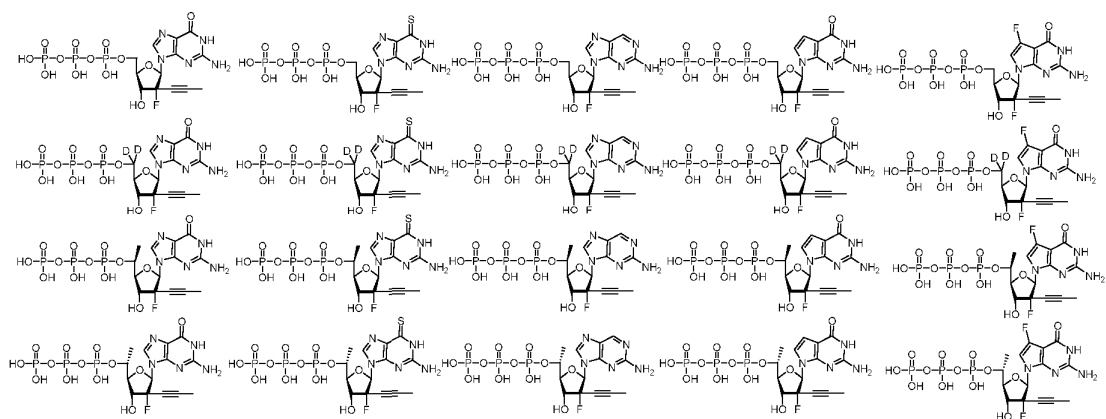
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



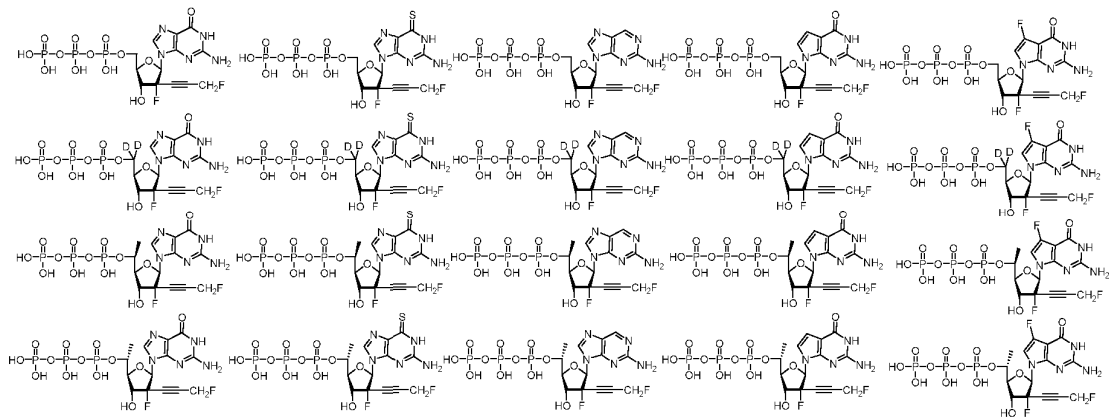
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



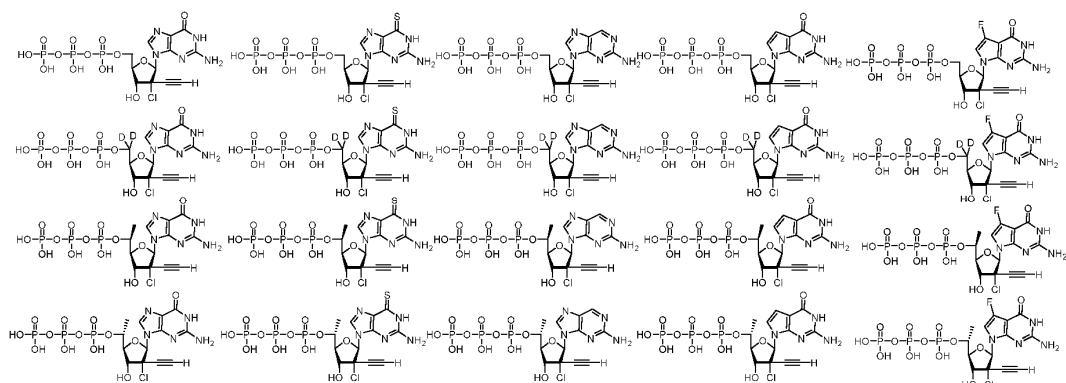
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



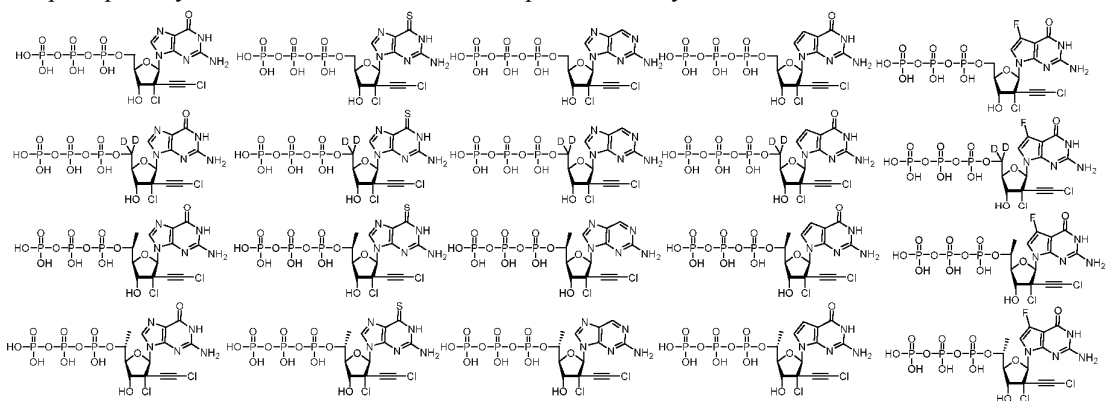
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



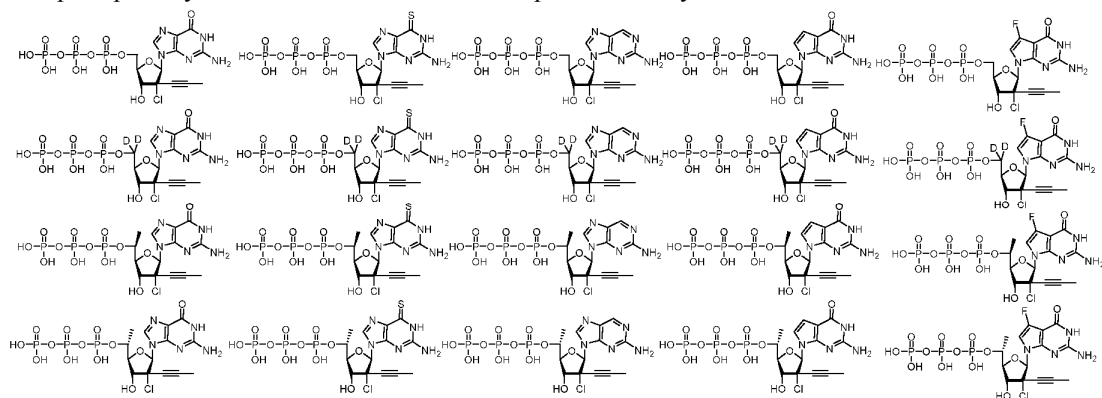
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



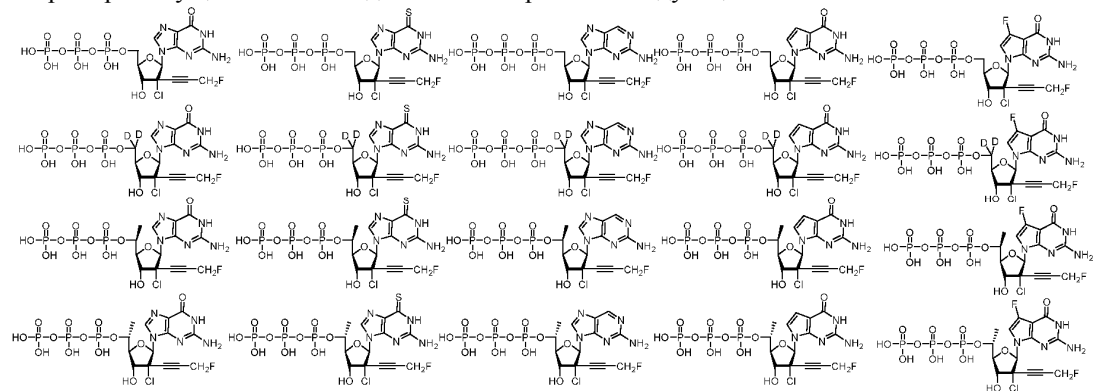
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



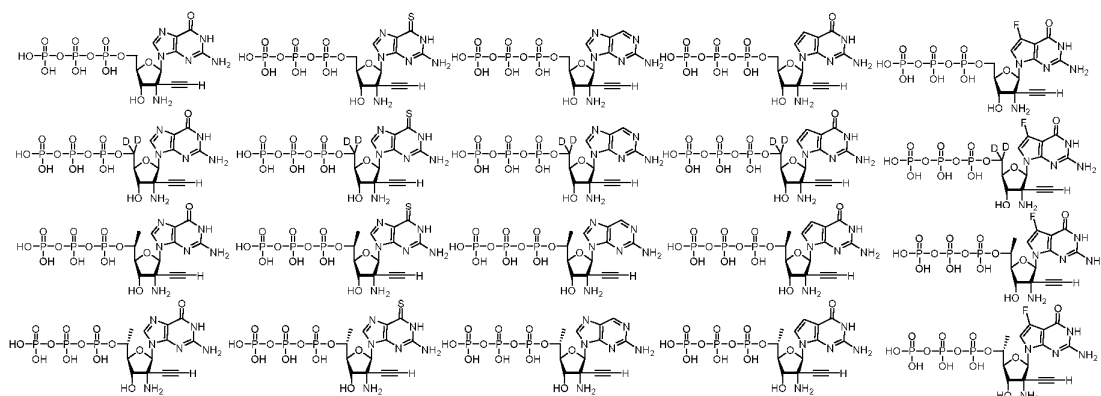
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



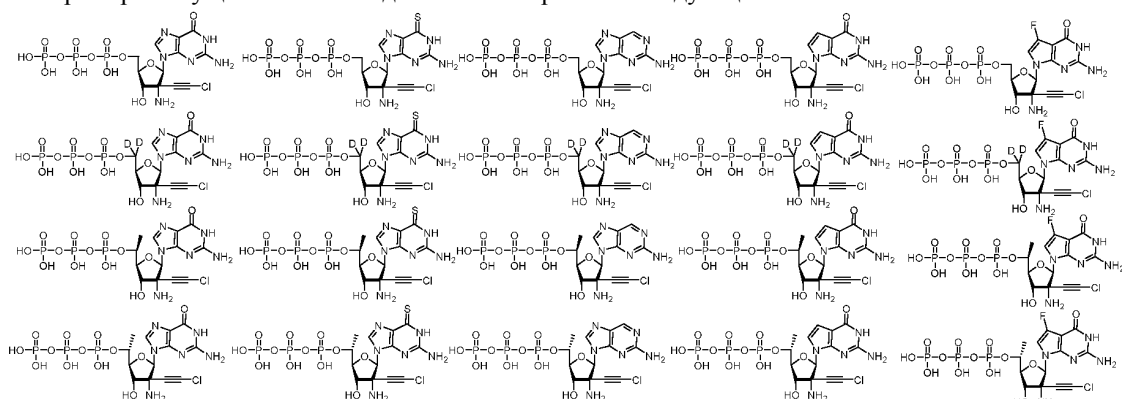
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



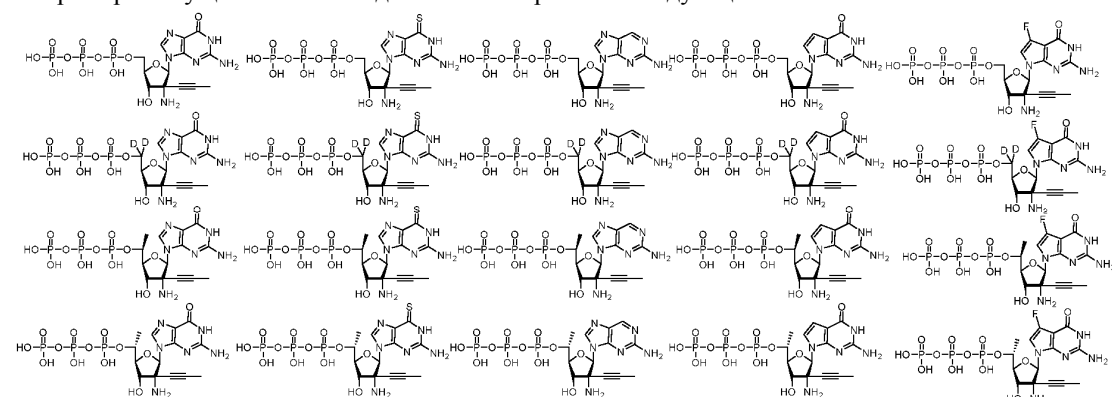
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



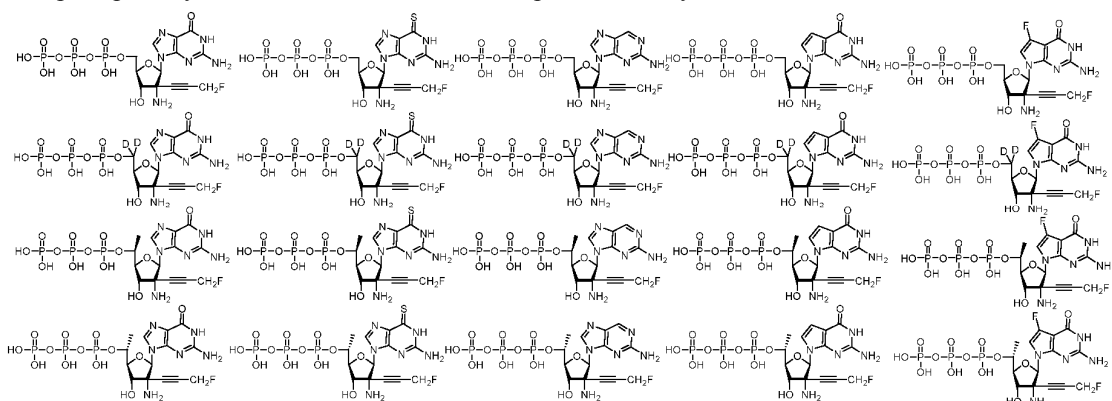
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



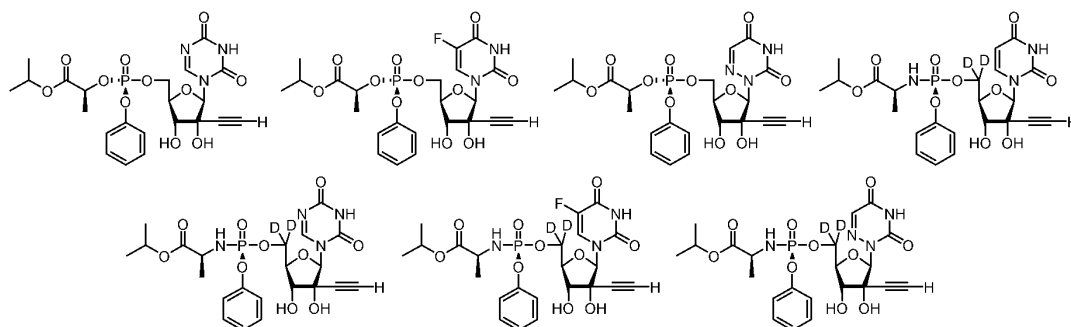
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



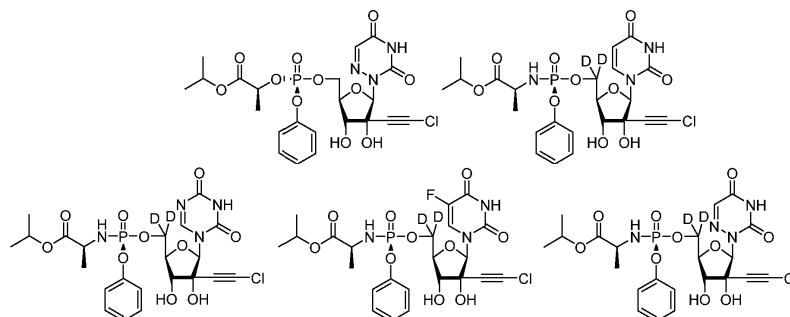
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



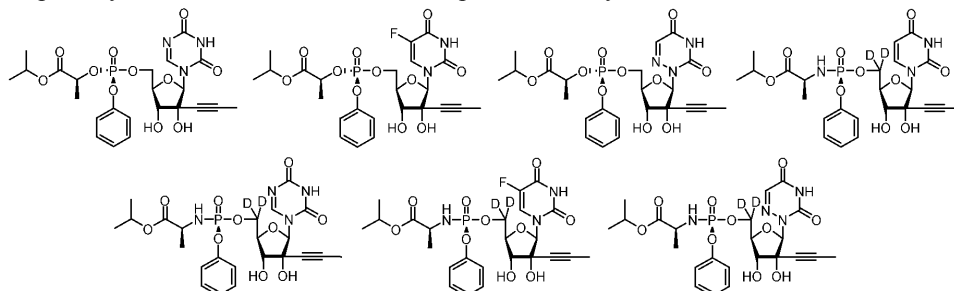
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



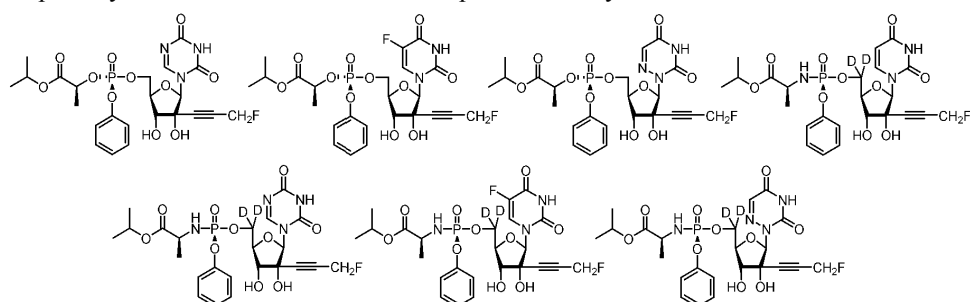
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



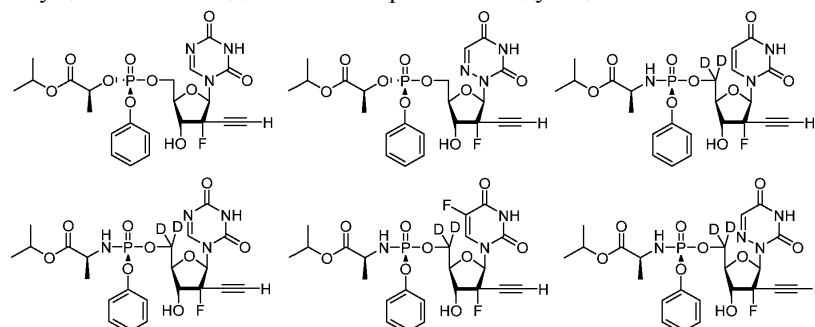
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



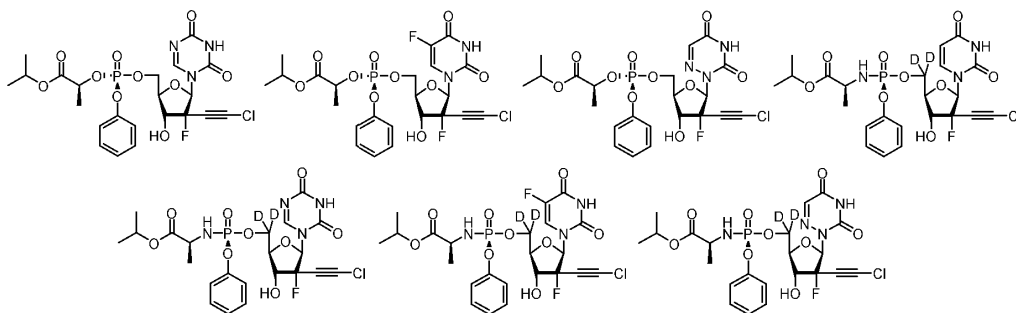
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



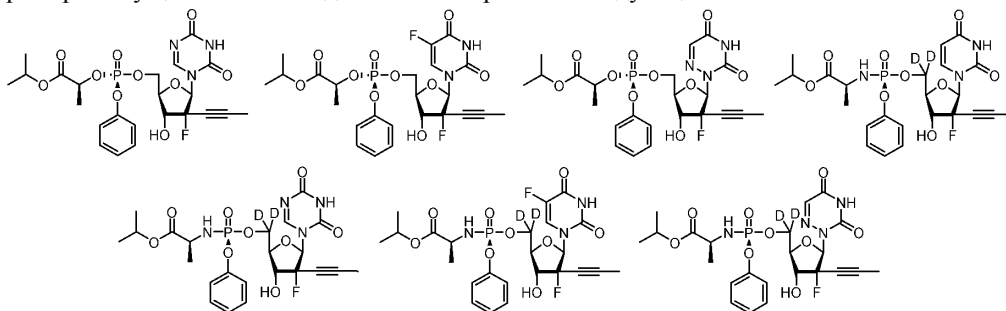
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



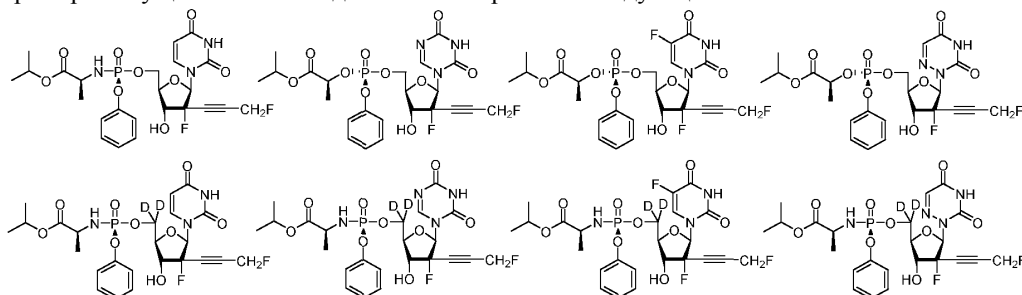
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



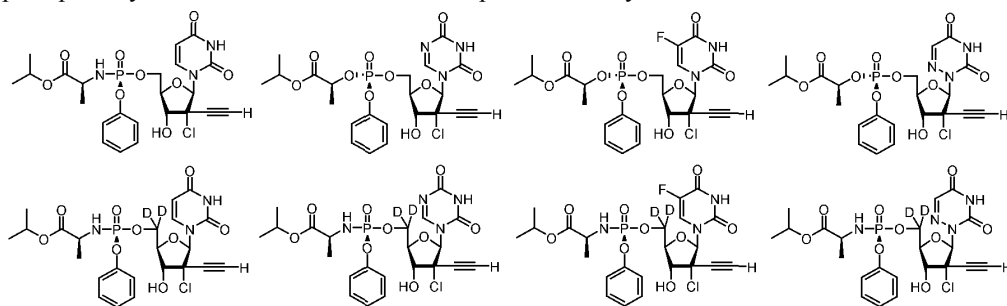
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



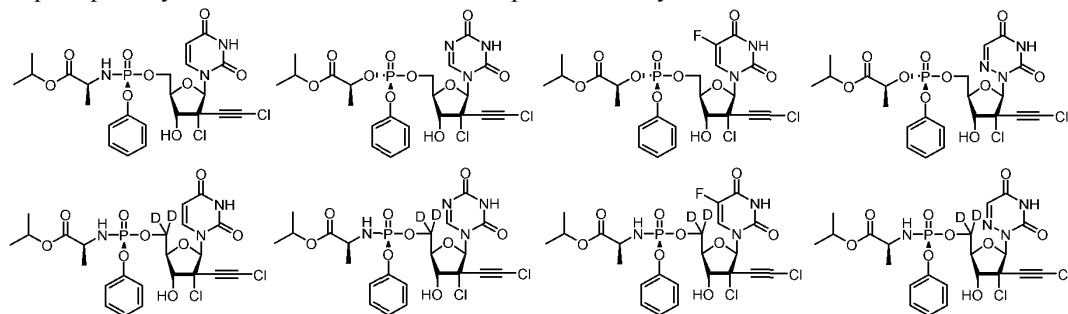
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



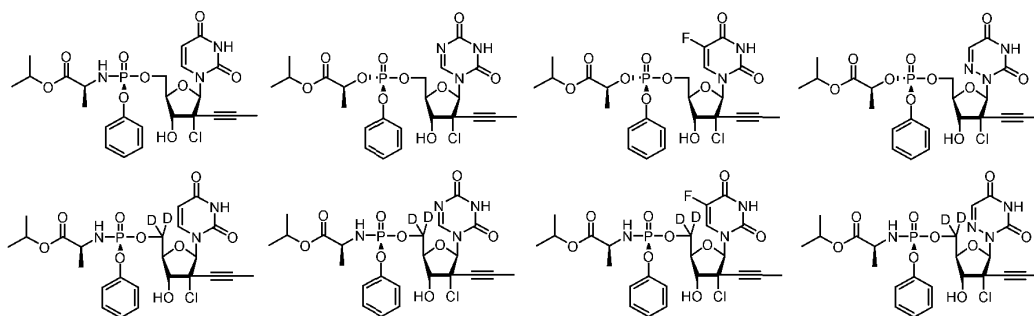
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



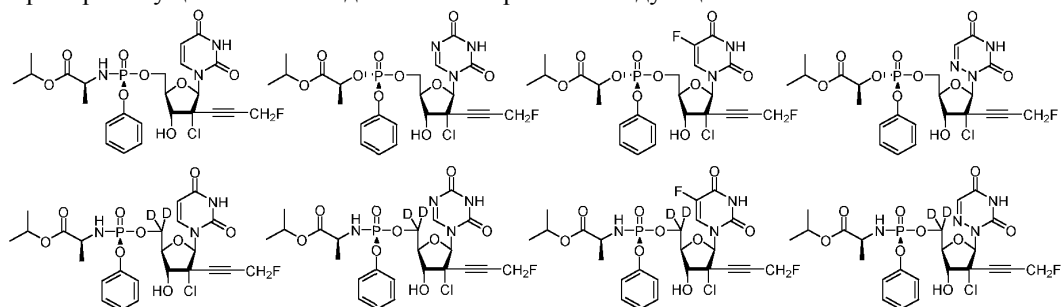
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



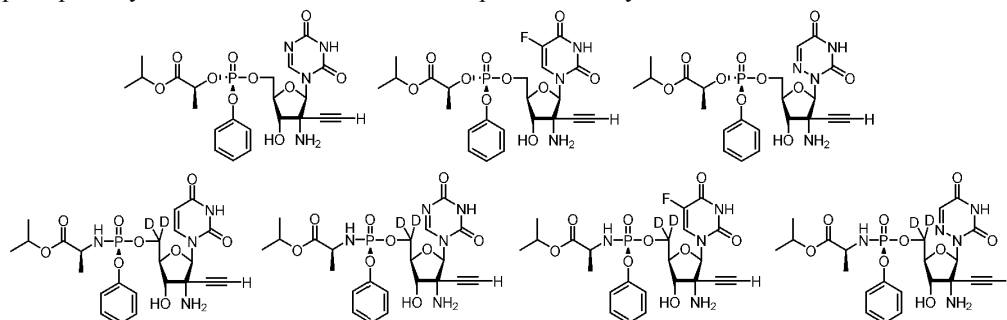
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



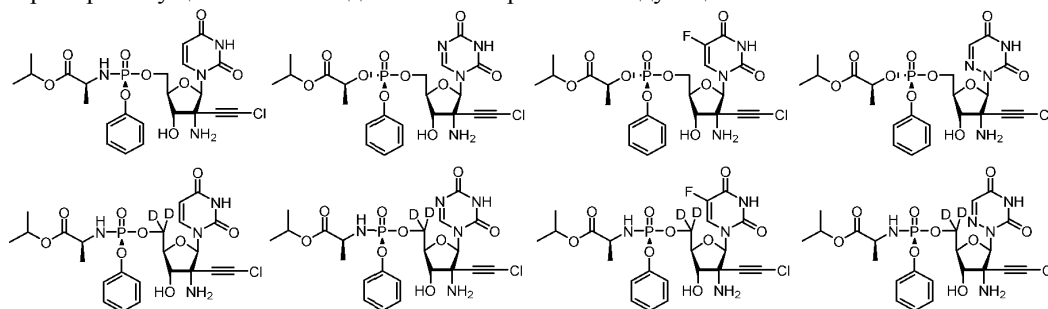
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



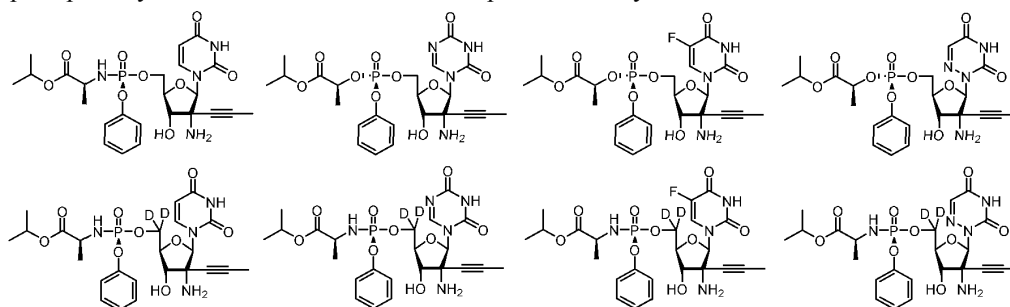
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



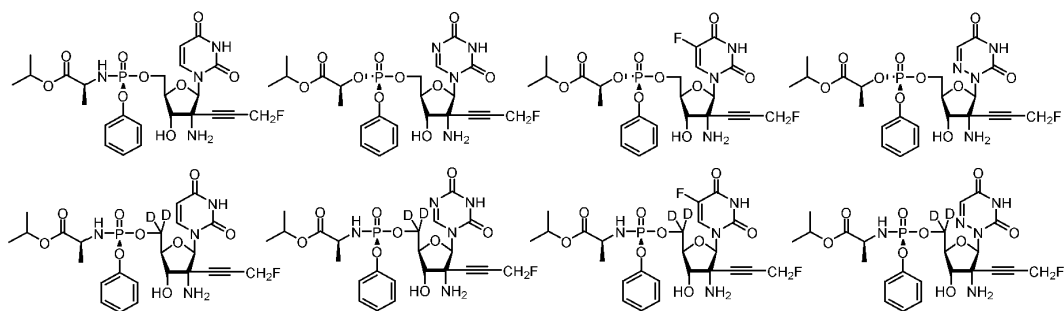
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



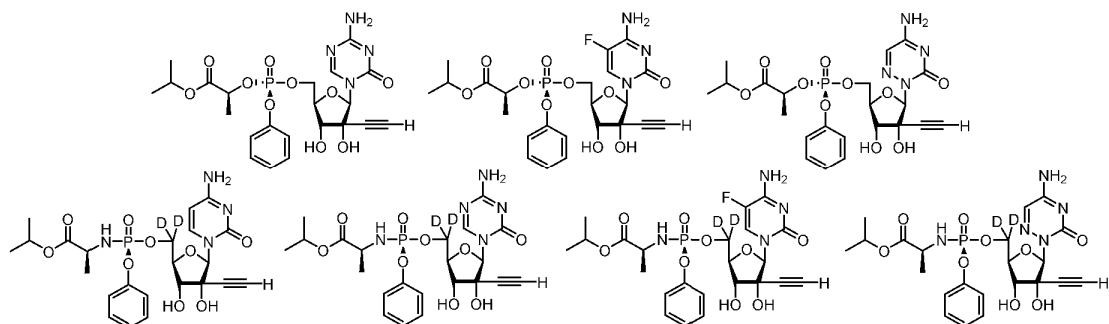
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



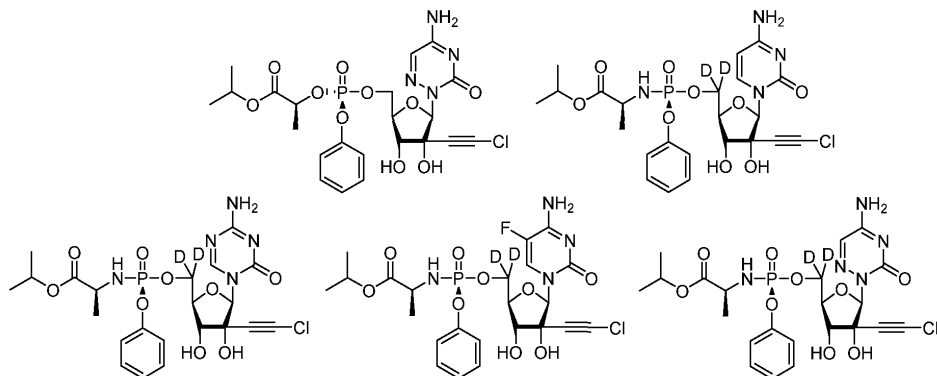
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



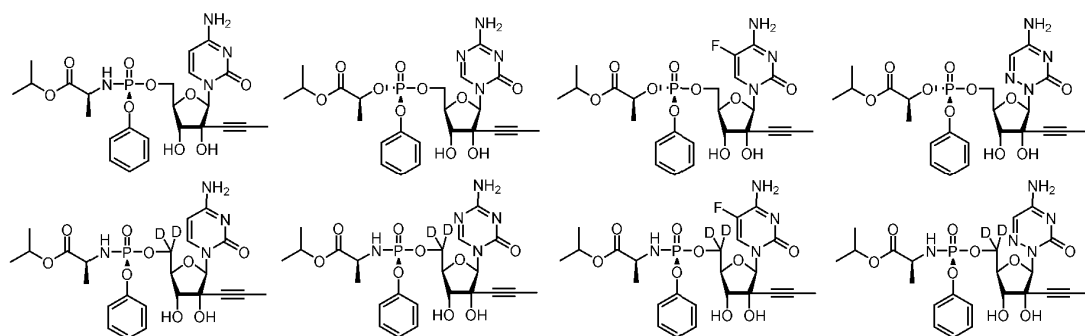
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



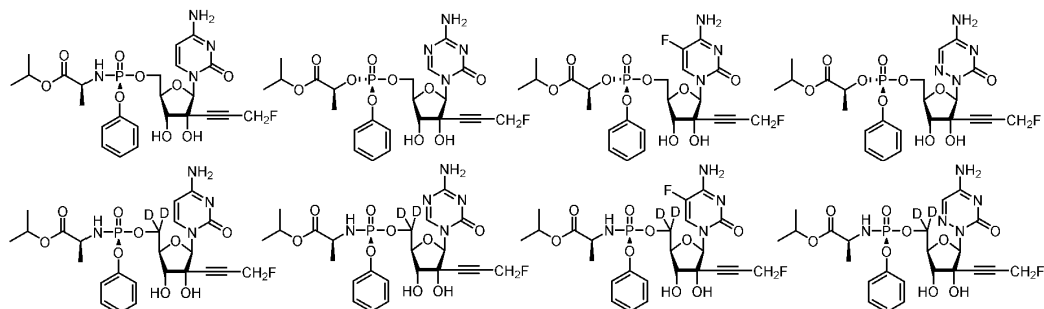
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



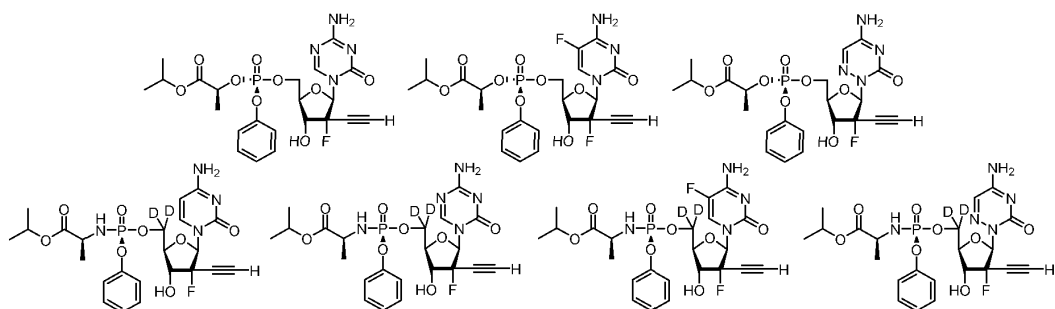
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



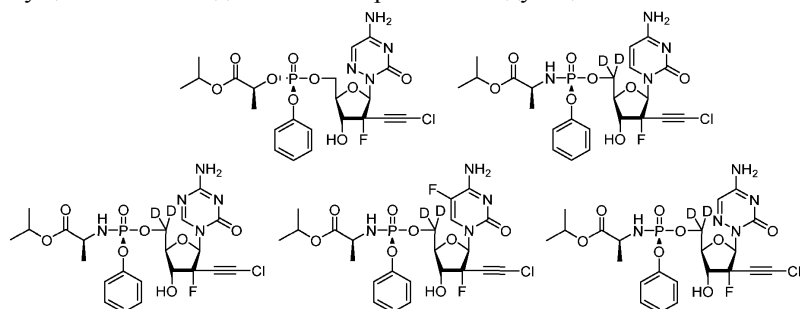
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



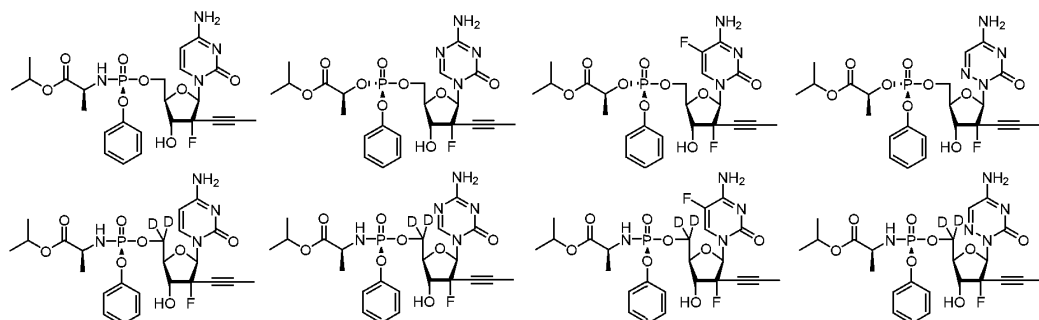
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



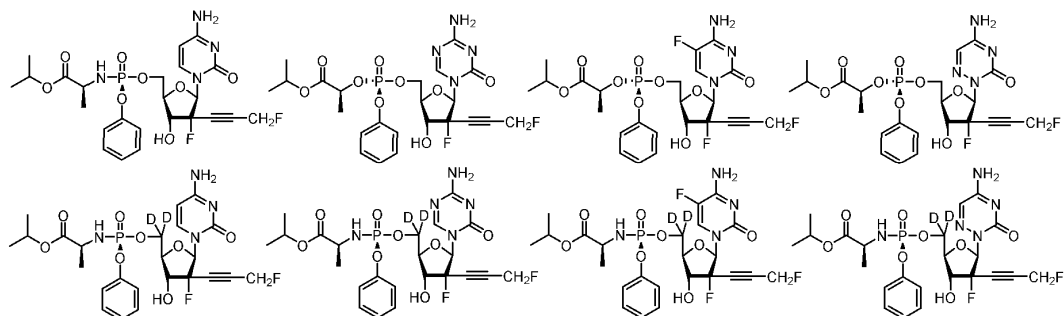
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



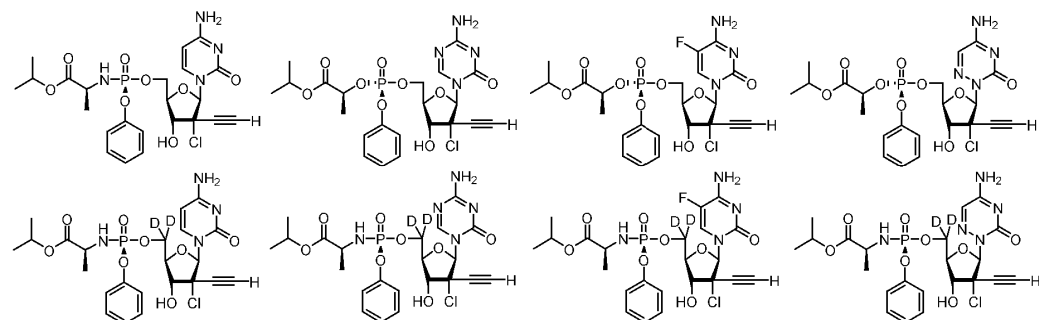
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



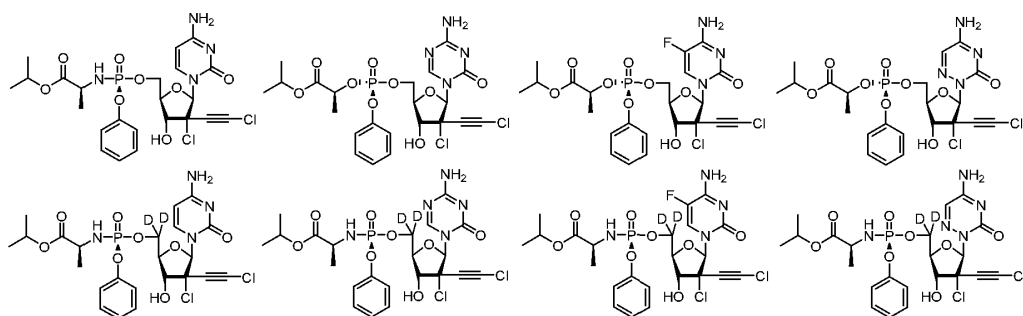
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



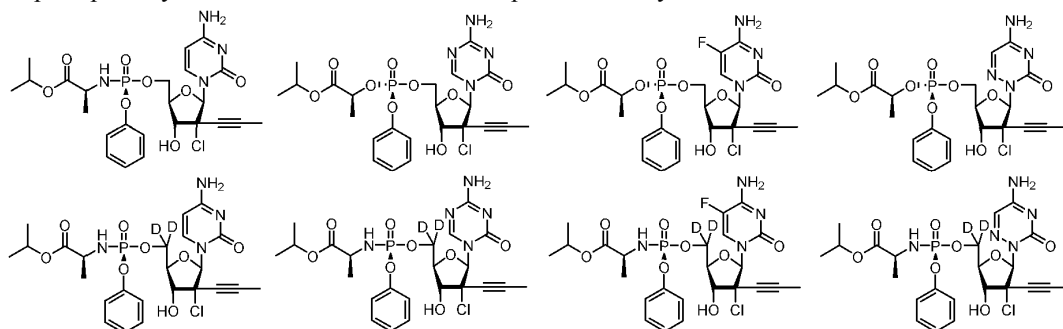
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



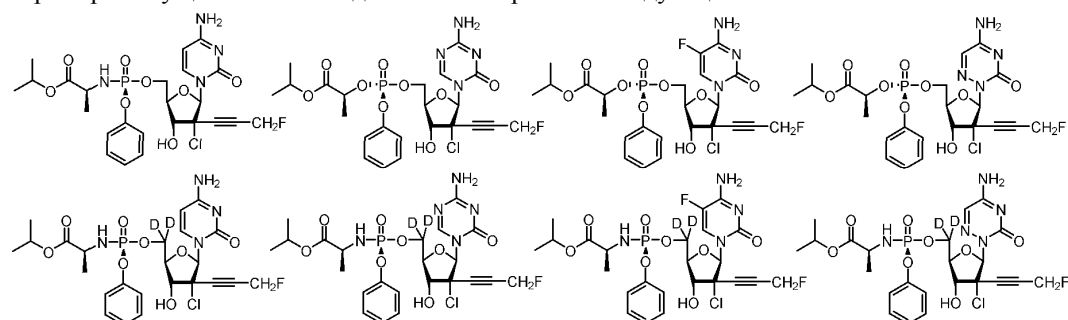
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



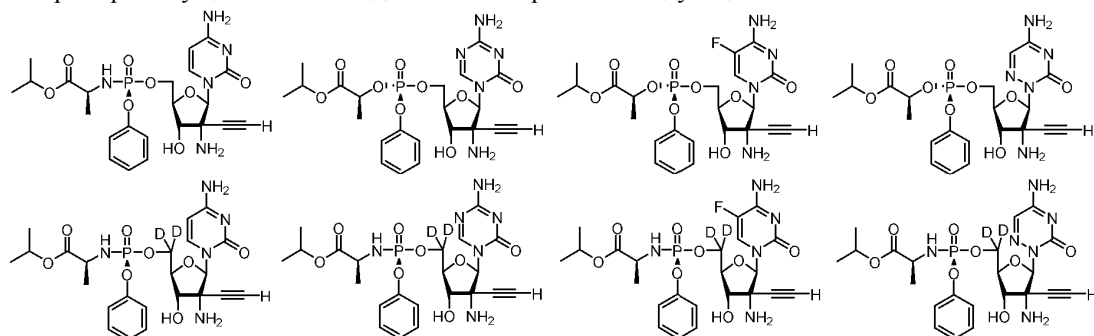
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



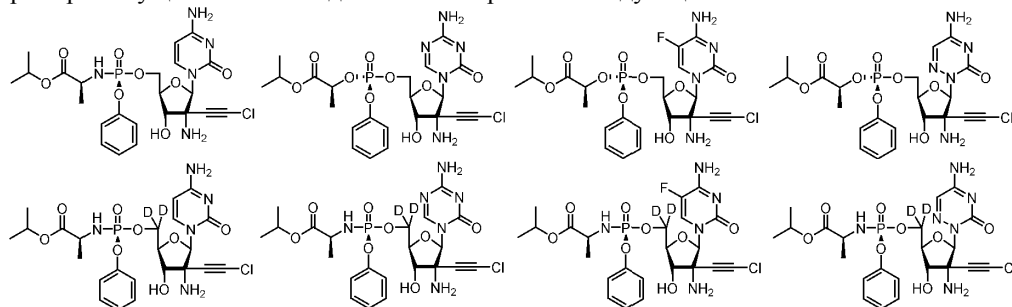
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



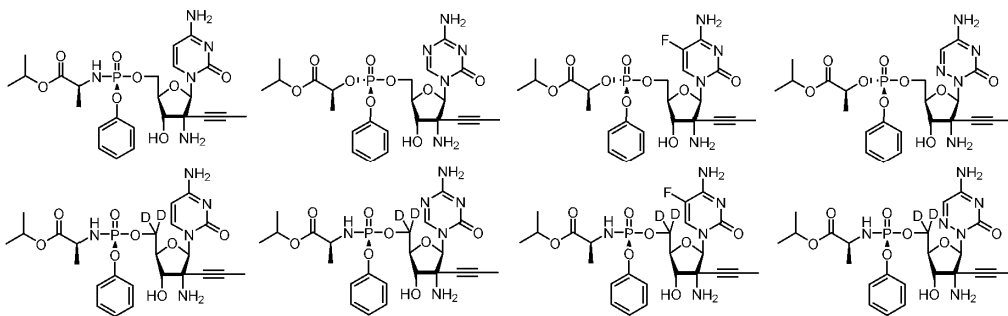
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



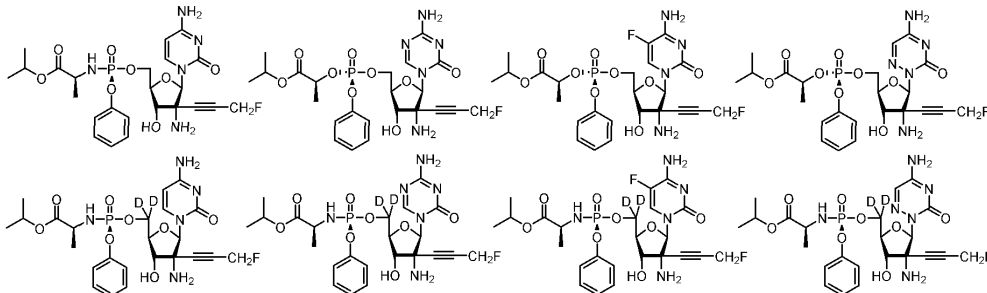
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



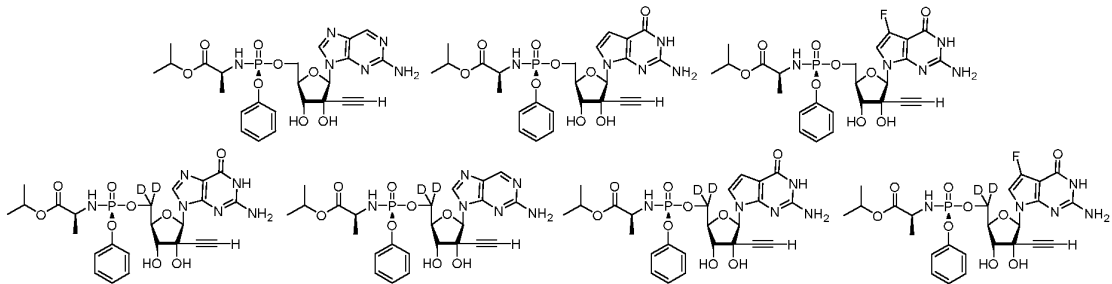
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



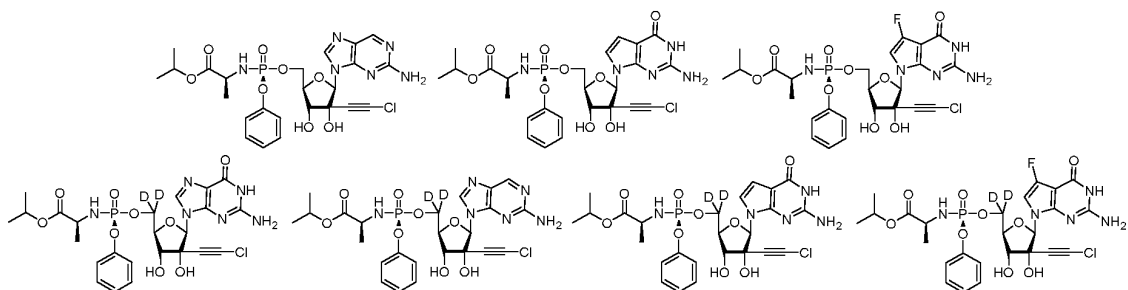
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



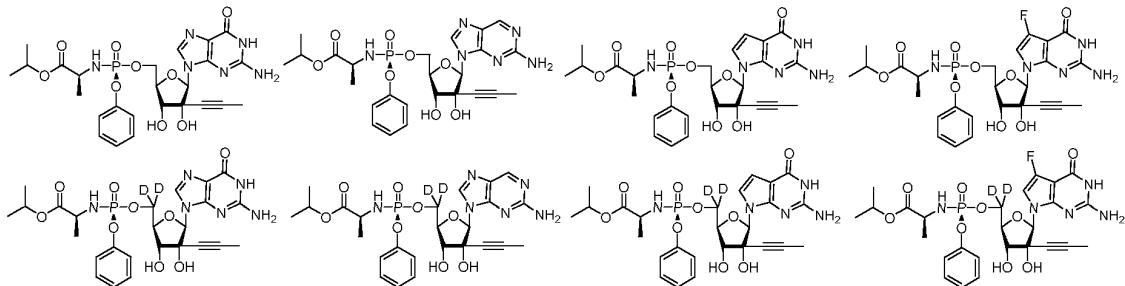
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



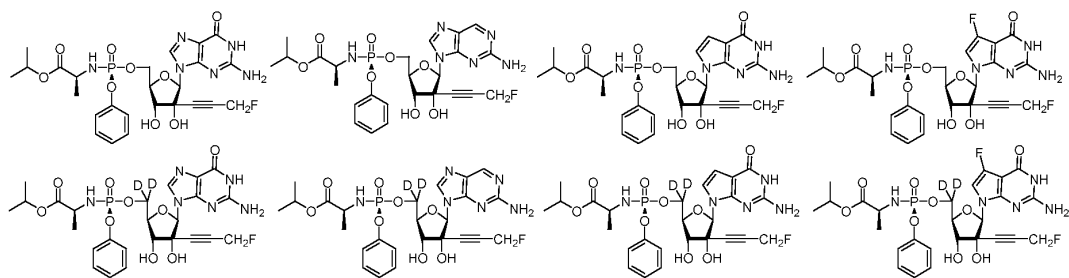
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



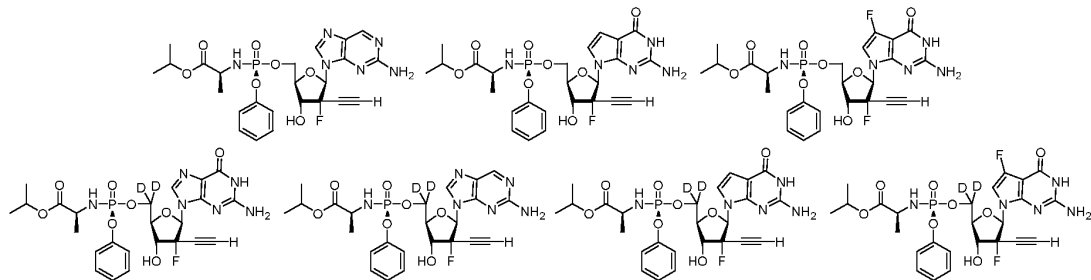
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



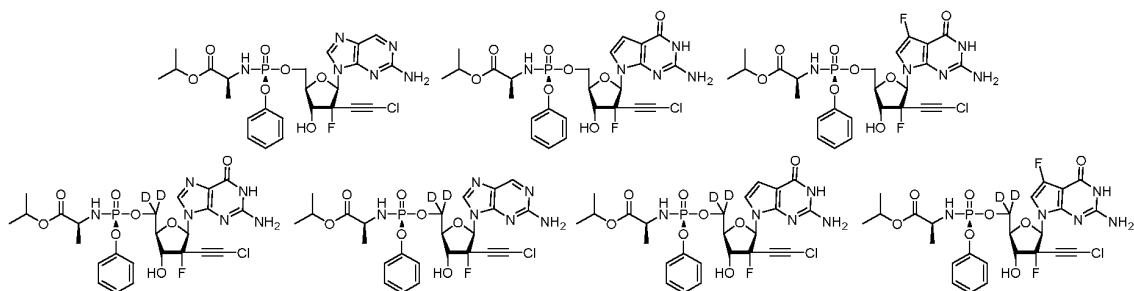
В примерах осуществления соединения выбирают из следующих:



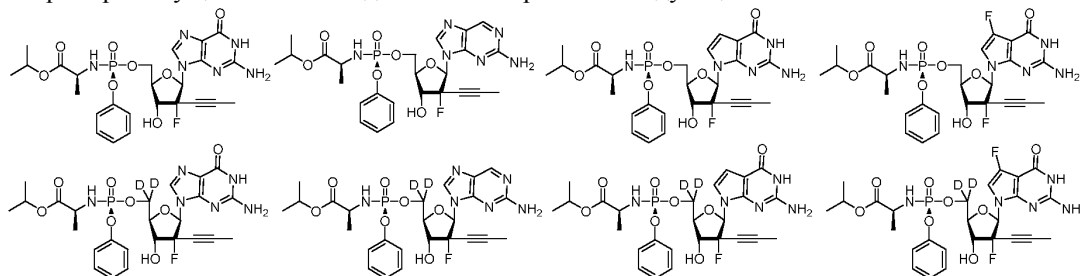
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



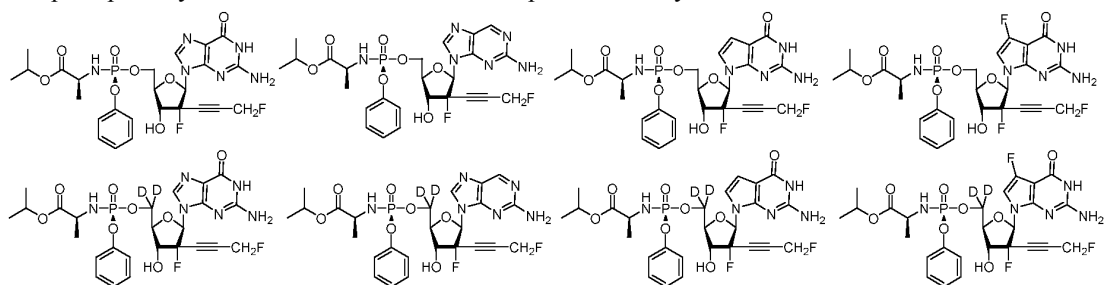
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



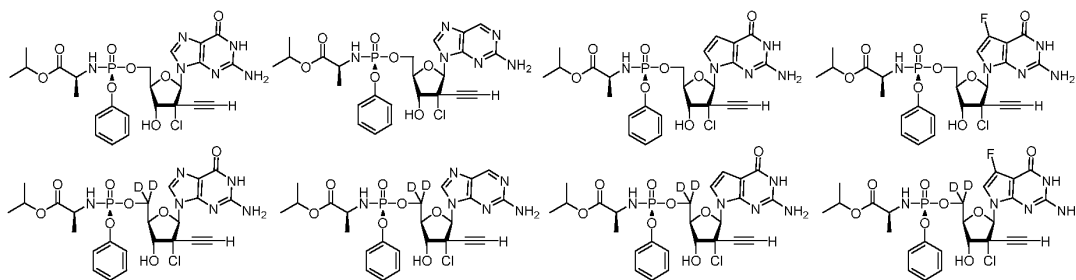
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



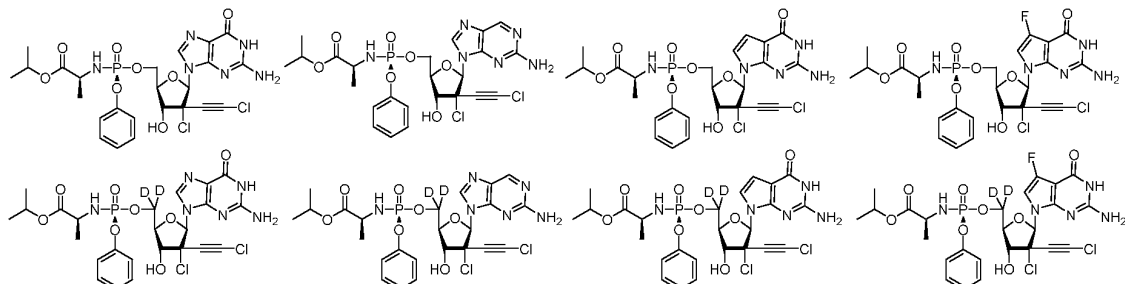
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



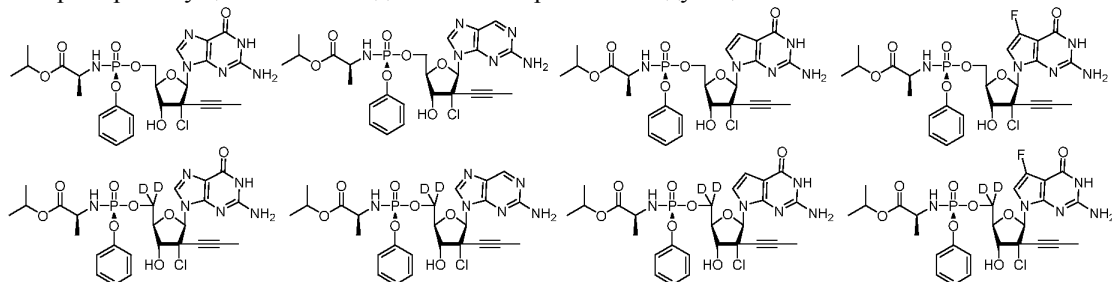
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



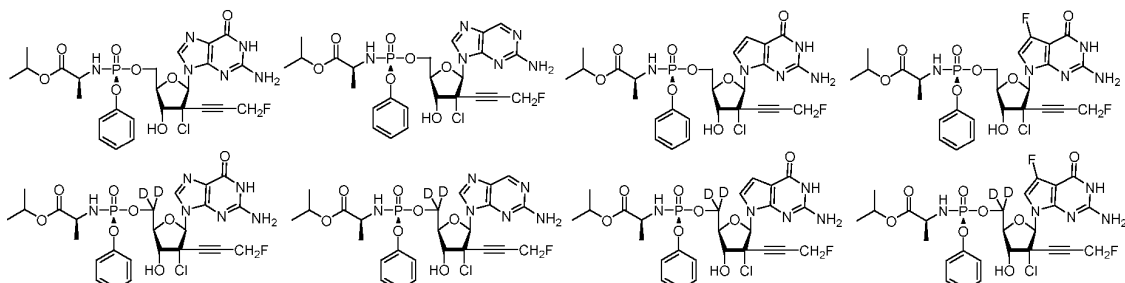
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



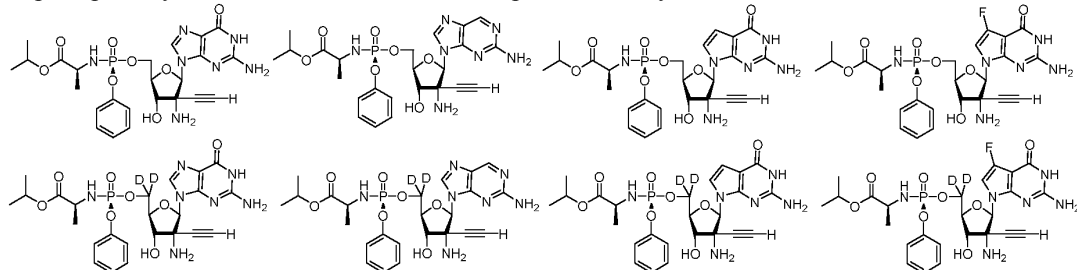
В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:



В примерах осуществления соединение выбирают из следующих:

Chemical structures of the eight nucleoside phosphonates (1-8) used in the study. The structures are arranged in two rows of four. Each structure consists of a nucleoside core (a sugar ring with a base and a fluoromethyl group) linked via a phosphonate group to a chiral auxiliary (a 2-methylbutyrate derivative). The nucleoside cores vary in the sugar (ribose or deoxyribose) and the base (adenine, guanine, or cytosine).

Nc1ncnc2n(cnc12)[C@H]3O[C@@H](R'O)[C@H](O)[C@H]3O[illegible]

- 106 -

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $VH_3^+M^+$;

Y^2 представляет собой OH или $VH_3^+M^+$;

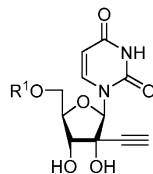
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный гетероарил;

R^6 представляет собой метил, этил, трет-бутил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси.

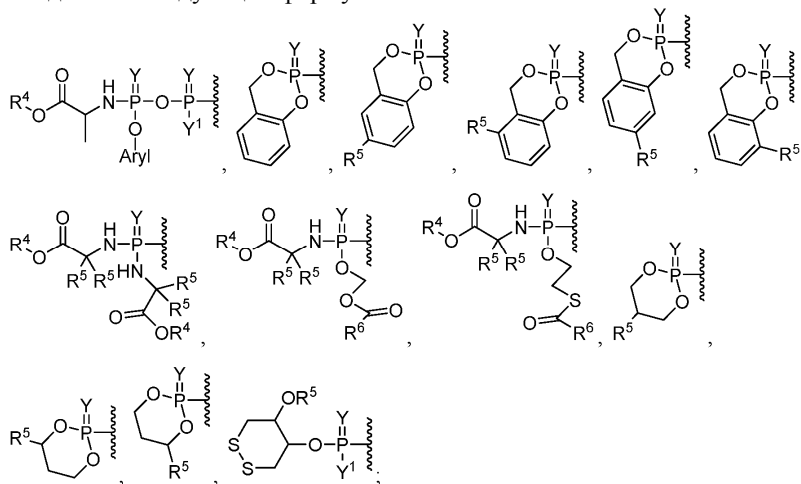
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула LIV

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R^1 выбрано из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $VH_3^+M^+$;

Y^2 представляет собой OH или $VH_3^+M^+$;

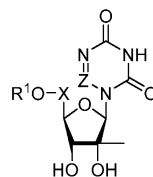
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный гетероарил;

R^6 представляет собой метил, этил, трет-бутил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



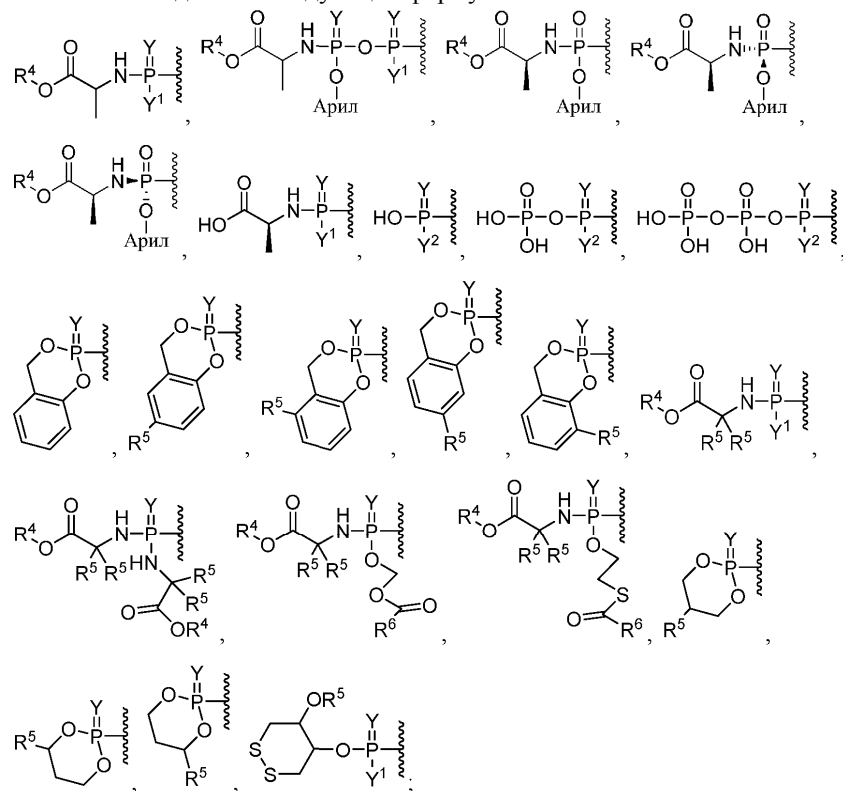
Формула LV

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCH_2 , $OCHMe$, $OCMe_2$, $OCHF$, OCF_2 или OCD_2 ;

Z представляет собой N или CR^8 ;

R^1 выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $BH_3 \cdot M^+$;

Y² представляет собой OH или $BH_3 \cdot M^+$;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

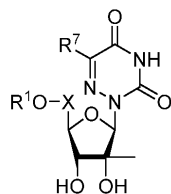
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокс;

R⁸ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:

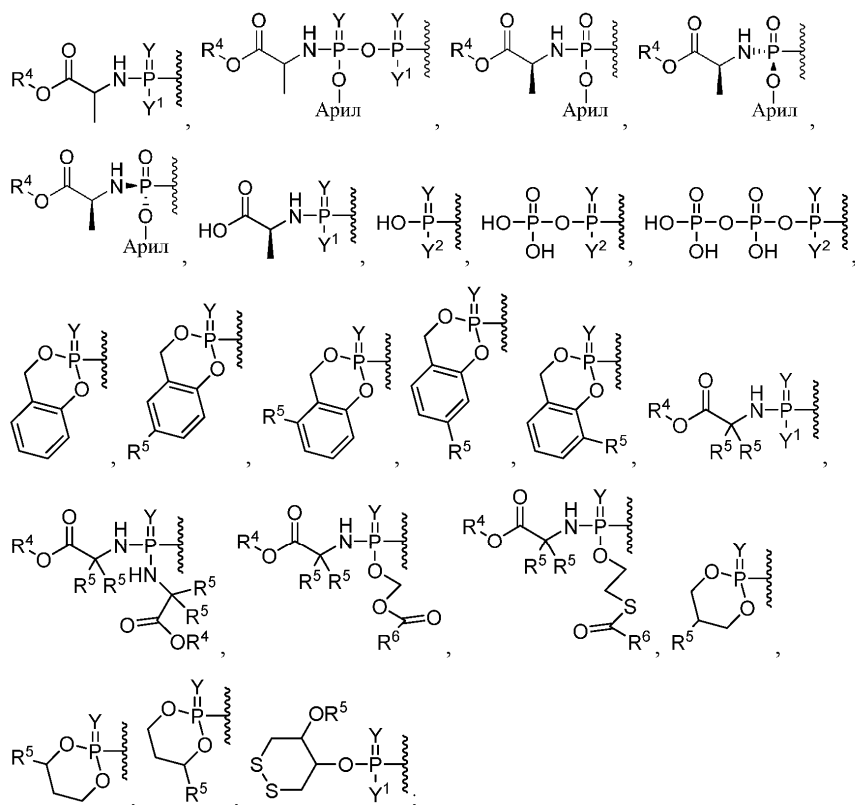


Формула LVI

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

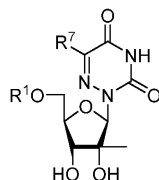
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

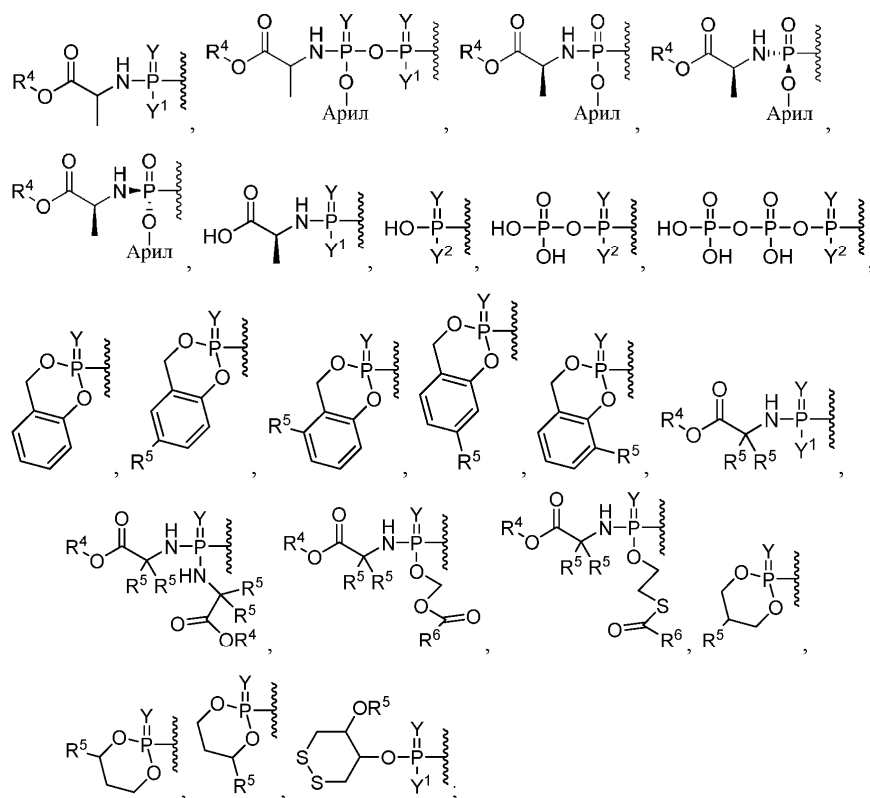
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула LVII

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $BH_3^-M^+$;

Y^2 представляет собой OH или $BH_3^-M^+$;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, aromaticкую группу, heteroaromaticкую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

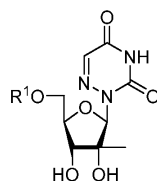
R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, цикlopентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, ази́до, амино, замещенную амино, арил, heteroарил, замещенный арил, липид, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный heteroарил;

R^6 представляет собой метил, этил, трет-бутил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R^7 представляет собой D, гидроксил, тиол, амино, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, ази́до, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный амино или циано.

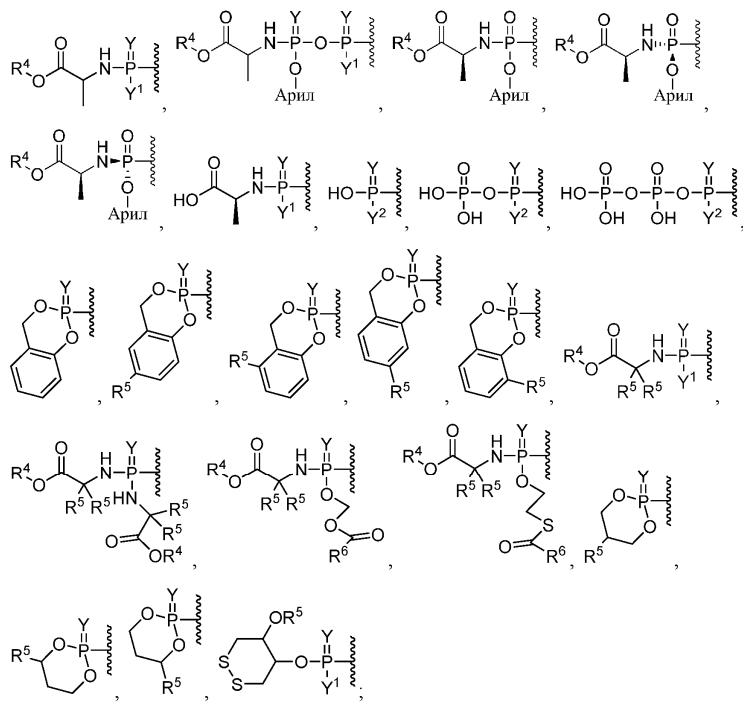
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула LVIII

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R^1 выбрано из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $BH_3^+M^+$;

 Y^2 представляет собой OH или $BH_3 \cdot M^+$;

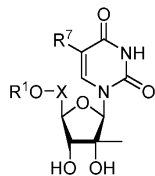
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:

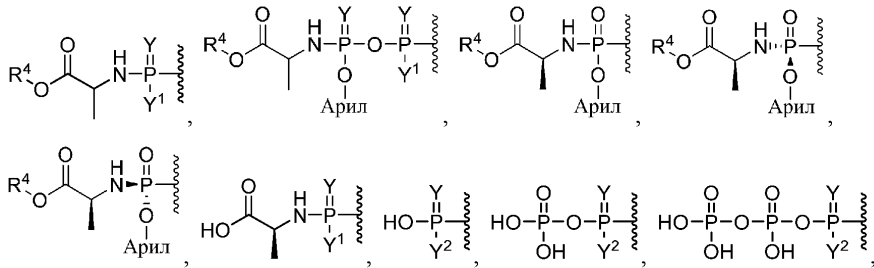


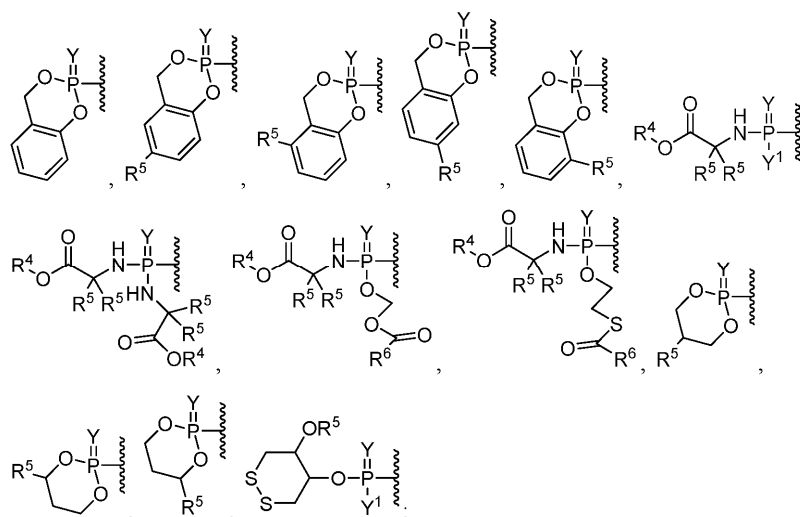
Формула LIX

или их фармацевтически приемлемым солям, где

Х представляет собой ОСНМe, ОСМe₂, ОСНF или ОСF₂;

R^1 выбрано из N или из одной из следующих формул:





Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

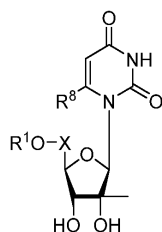
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:

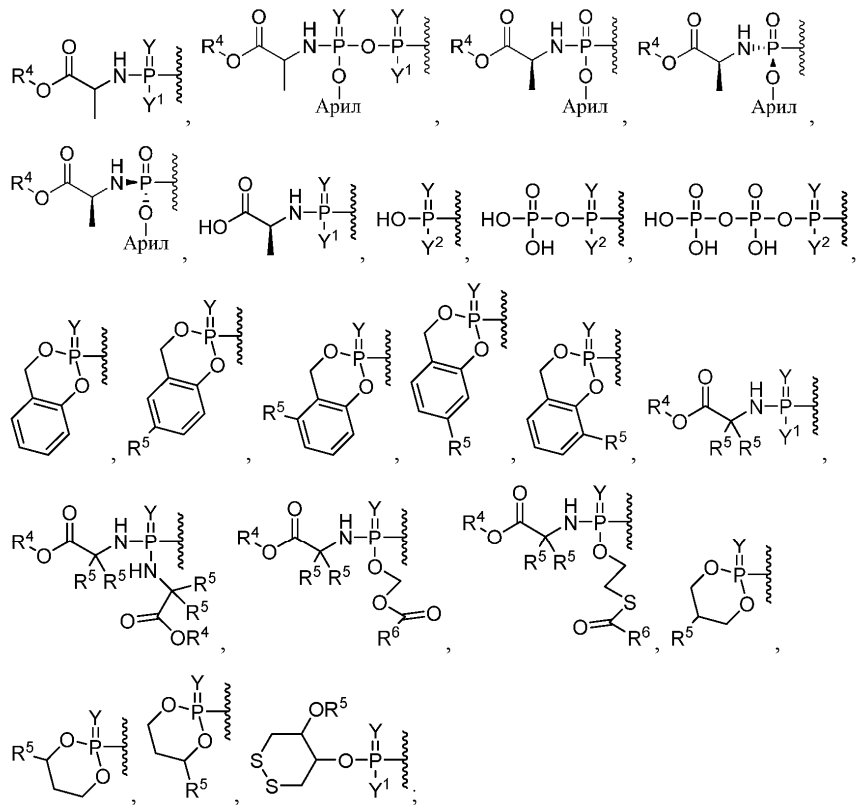


Формула LX

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или CD₂;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $BH_3^-M^+$;

Y^2 представляет собой OH или $BH_3^-M^+$;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

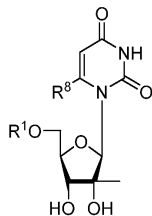
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁸ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

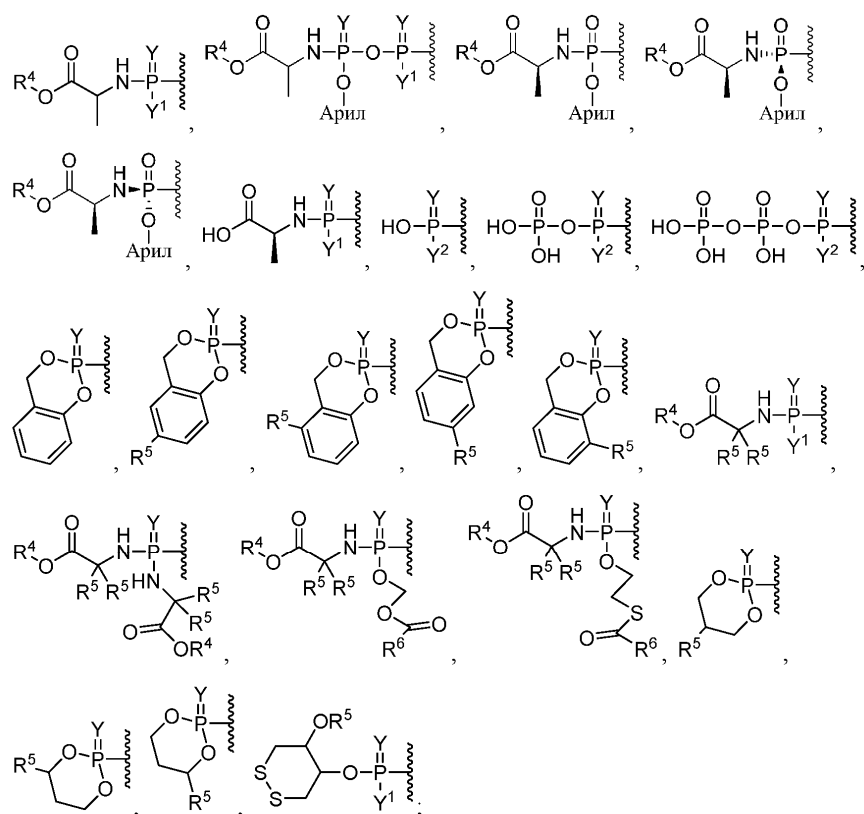
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула LXI

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R^1 выбрано из N или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $BH_3 \cdot M^+$;

Y^2 представляет собой OH или $BH_3 \cdot M^+$;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

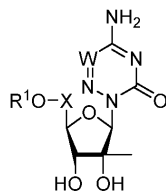
R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный гетероарил;

R^6 представляет собой метил, этил, трет-бутил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиоксид;

R^8 представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси или замещенный amino.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



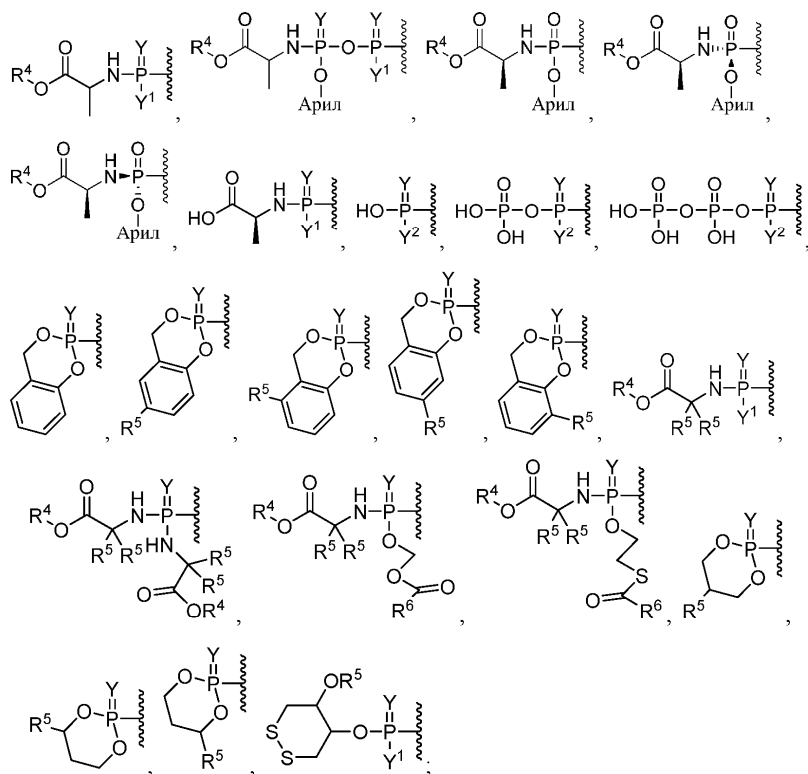
Формула LXII

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

W представляет собой N или CR⁷;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH , O -арил, O -алкил или $BH_3 \cdot M^+$;

 Y^2 представляет собой OH или $VH_3^-M^+$;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

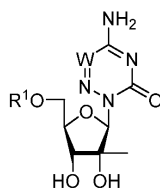
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, амино, замещенную амина, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:

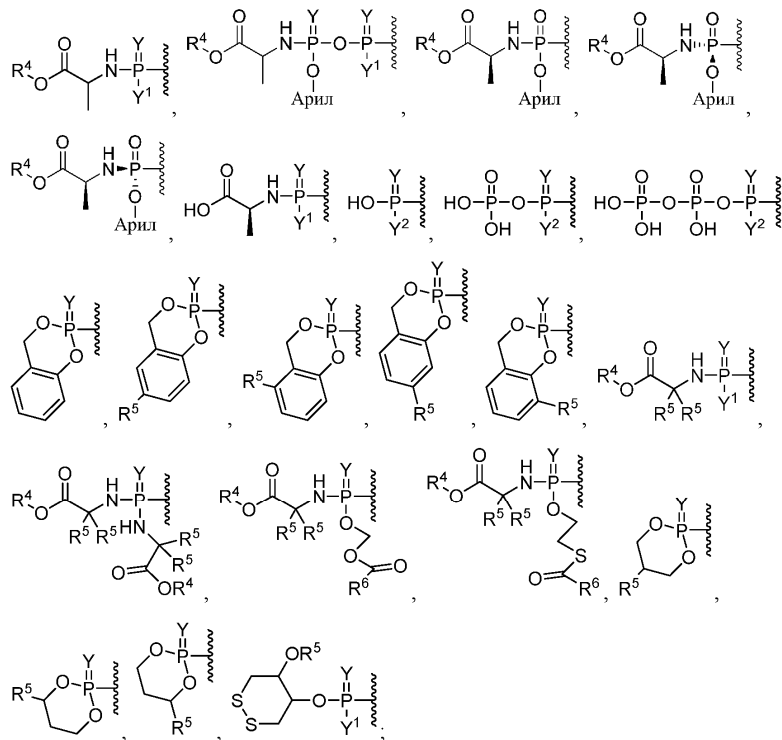


Формула LXIII

или их фармацевтически приемлемым солям, где

W представляет собой N или CR^7 ;

R¹ выбрано из Н или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $BH_3 \cdot M^+$;

$$Y^2 \text{ представляет собой } OH \text{ или } BH_3^-M^+;$$

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

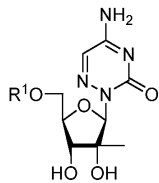
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

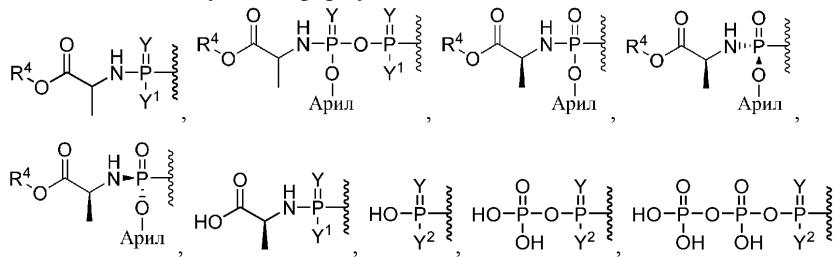
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:

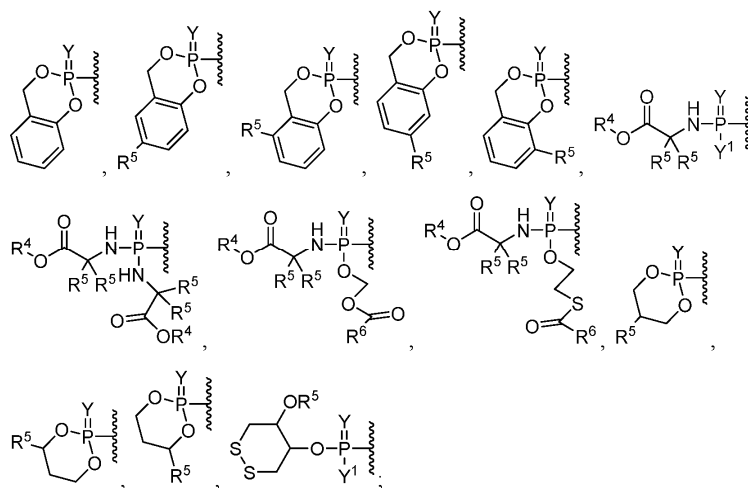


Формула LXIV

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R^1 выбрано из одной из следующих формул:





Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

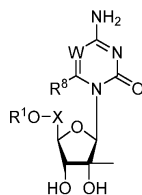
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



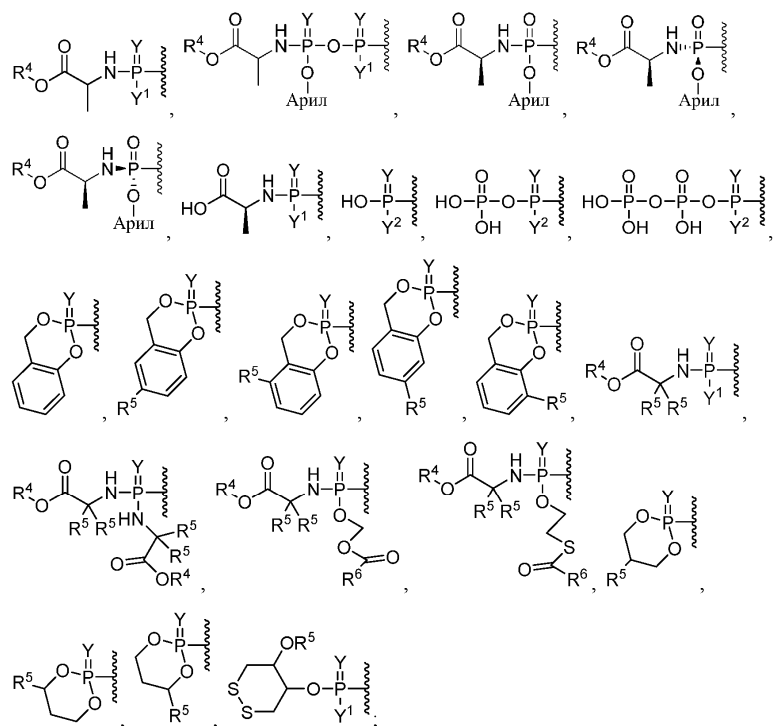
Формула LXV

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

W представляет собой N или CR⁷;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃-M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃-M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

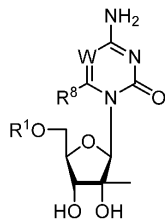
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:

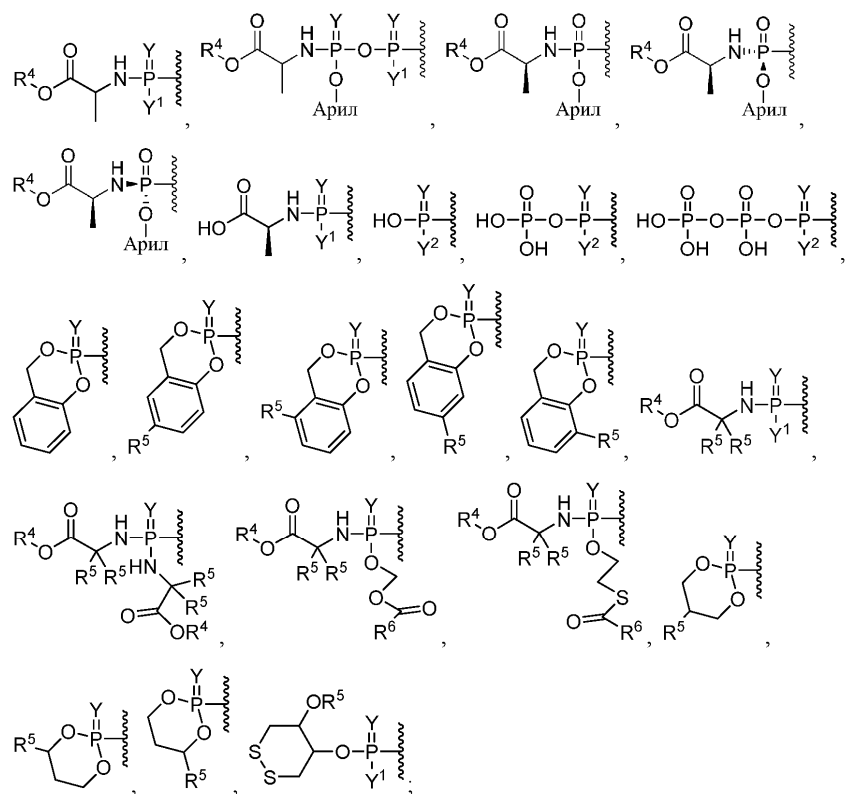


Формула LXVI

или их фармацевтически приемлемым солям, где

W представляет собой N или CR⁷;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

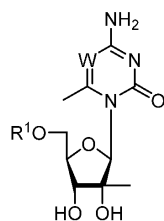
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, амино, замещенную амино, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, амино, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный амино или циано;

R⁸ представляет собой D, гидроксил, тиол, амино, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный амино или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:

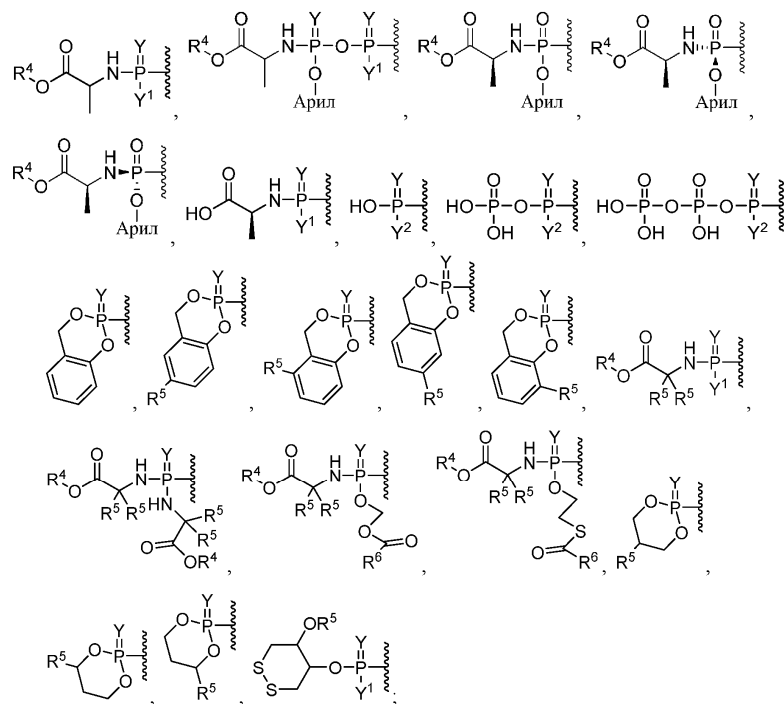


Формула LXVII

или их фармацевтически приемлемым солям, где

W представляет собой N или CR⁷;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

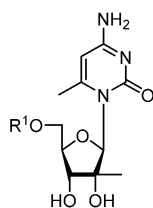
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

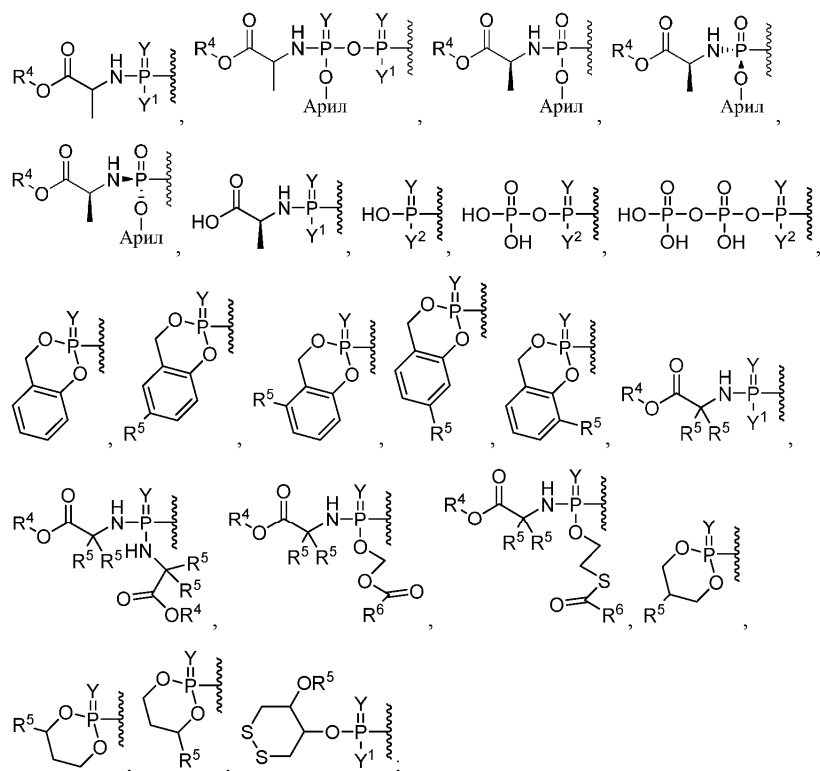
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула LXVIII

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R¹ выбрано из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

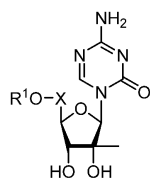
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиоксид.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:

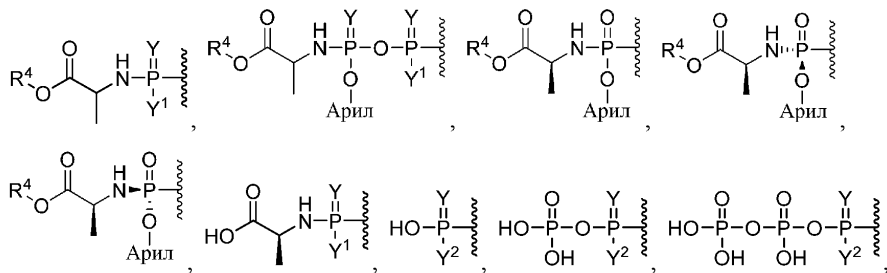


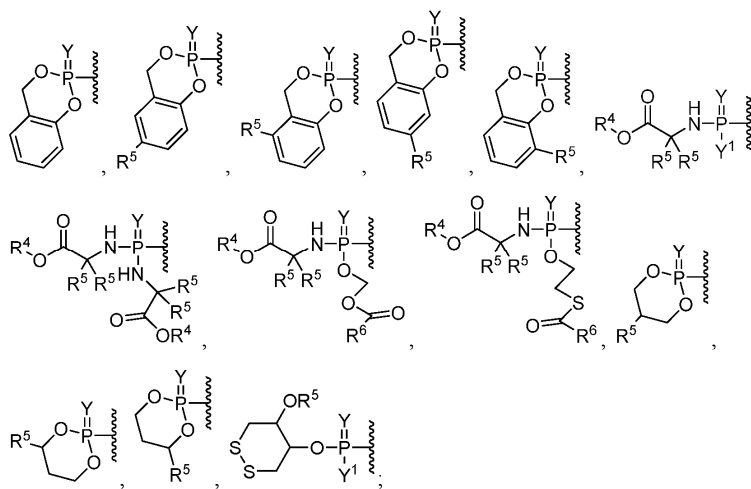
Формула XIX

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

R¹ выбрано из H или из следующих формул:





Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $BH_3 \cdot M^+$;

Y^2 представляет собой OH или $BH_3^-M^+$;

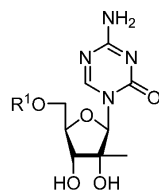
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, амино, замещенную амино, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси.

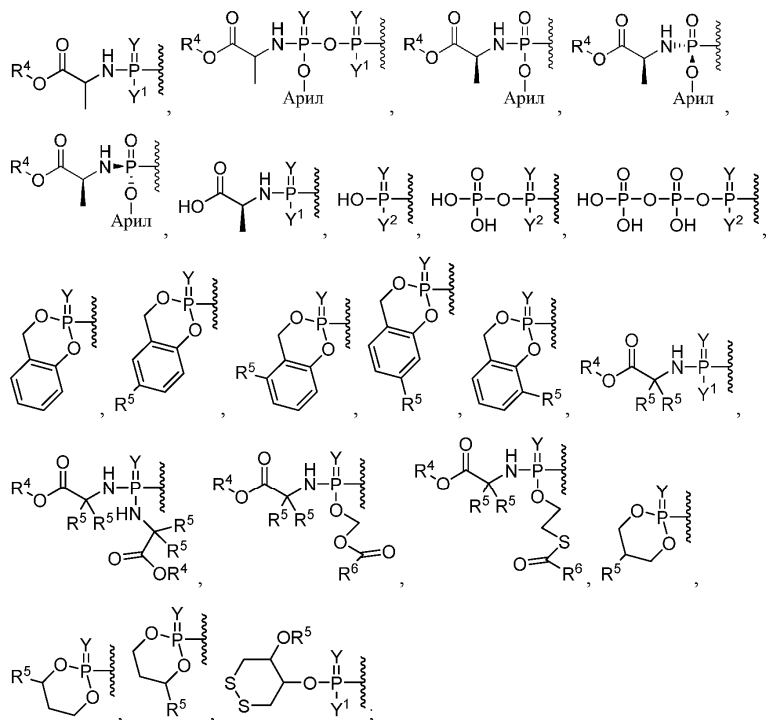
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула LXX

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R^1 выбрано из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

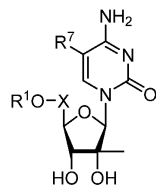
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокс.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:

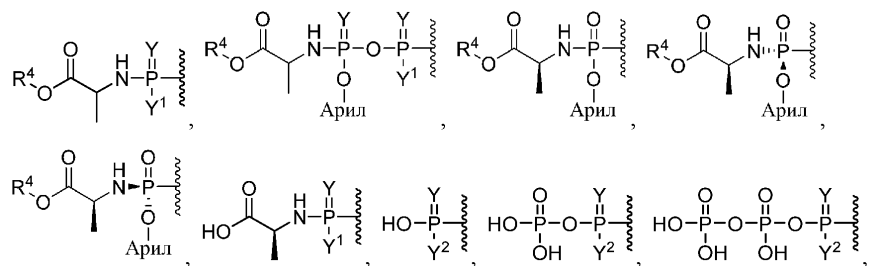


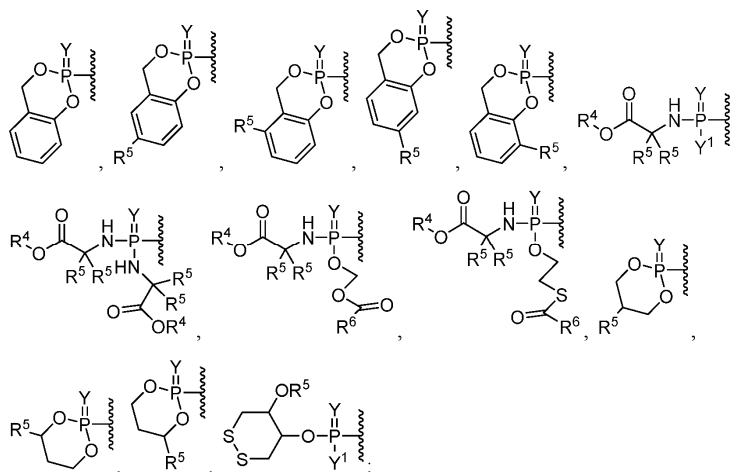
Формула LXXI

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:





Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

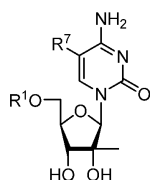
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

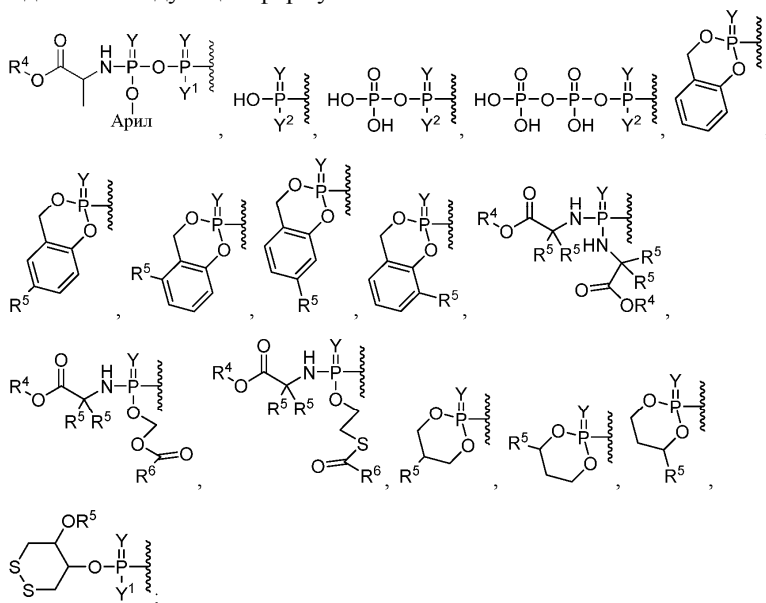
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула LXXII

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R¹ выбрано из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

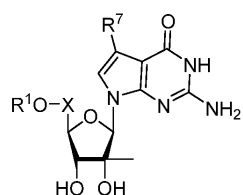
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

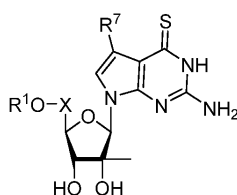
R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

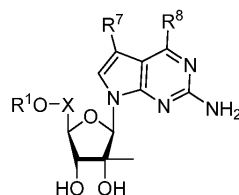
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула LXXIIIa



Формула LXXIIIb

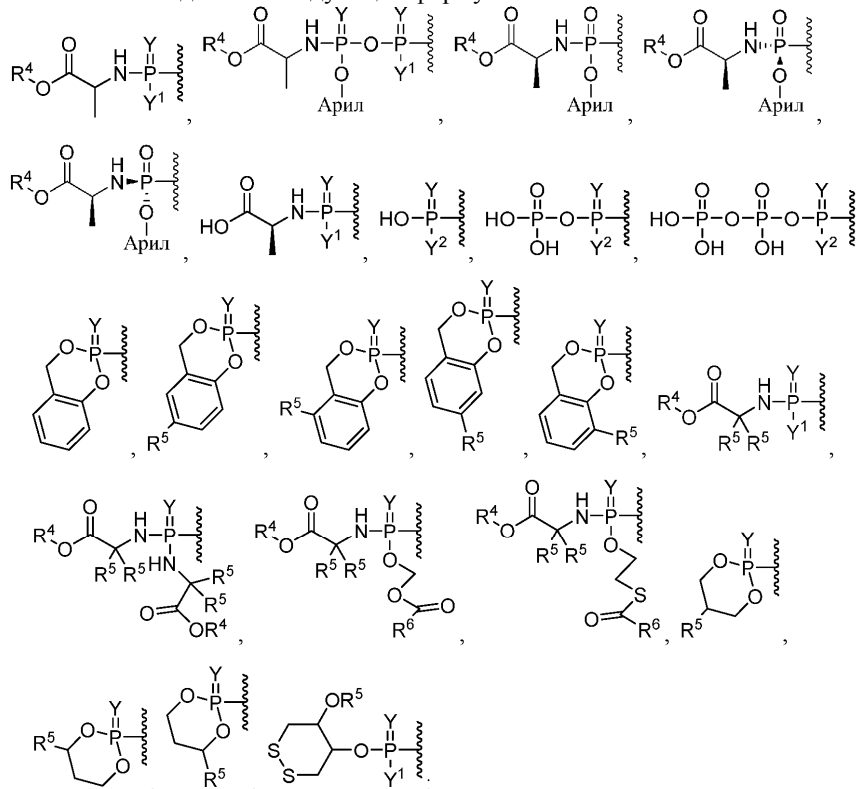


Формула LXXIIIc

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino,

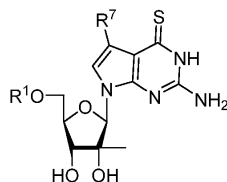
арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокс;

R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азида, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано;

R⁸ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азида, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, метокси, этокси, алкокси, замещенный amino или циано.

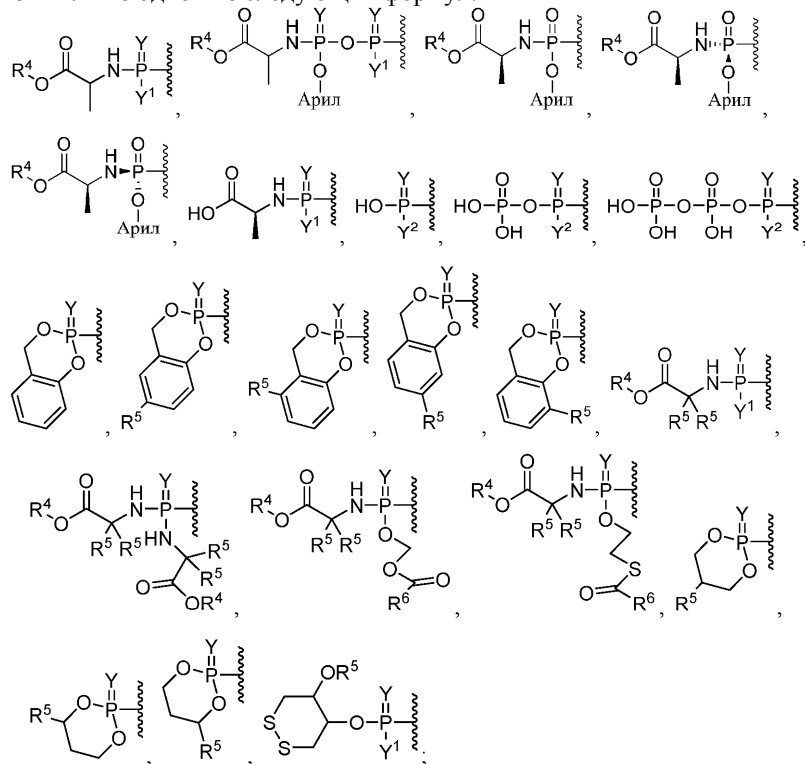
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула LXXIV

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁺M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁺M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

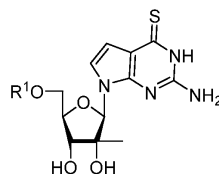
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азида, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокс;

R⁷ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азида, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следую-

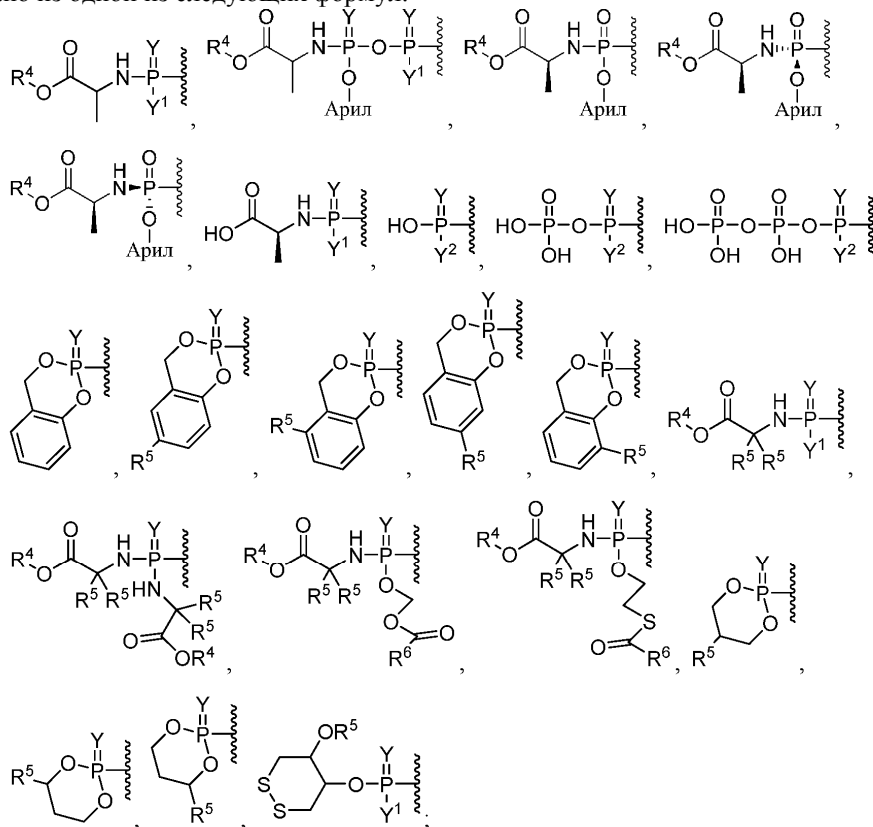
шей формулы:



Формула LXXV

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R¹ выбрано из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

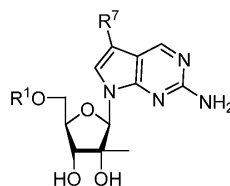
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁-₂₂алкокси, C₁-₂₂алкил, C₂-₂₂алкенил, C₂-₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁-₂₂алкокси, C₁-₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокс.

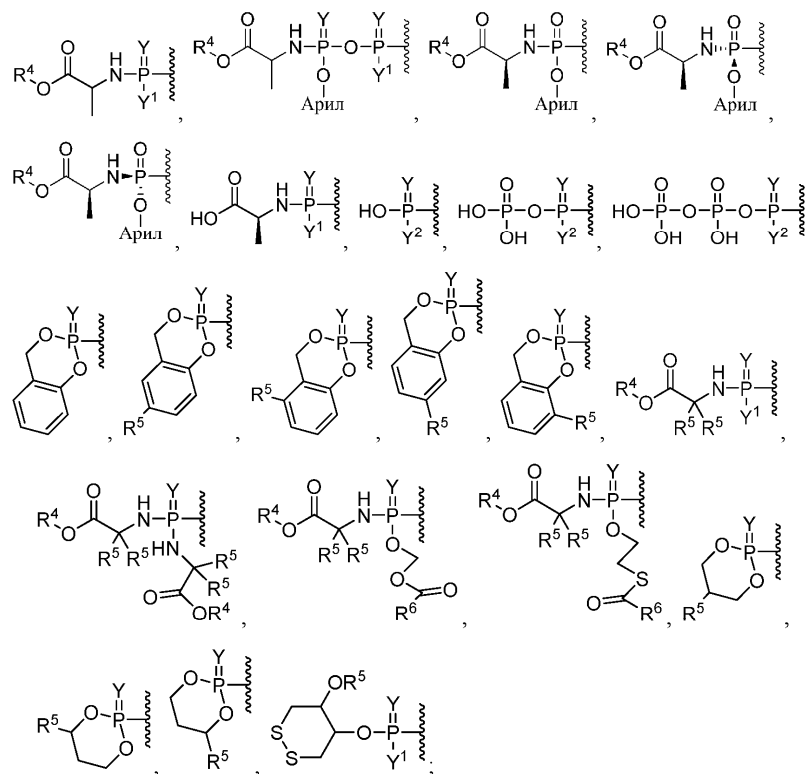
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула LXXVI

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

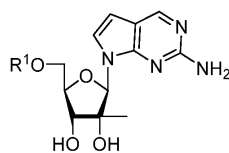
R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси;

R⁷ представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, алкил, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, алкенил, алкинил, этинил, азидо, галоген, фтор, хлор, бром, йод, ацил, эстерил, формил, алкокси, замещенный amino или циано.

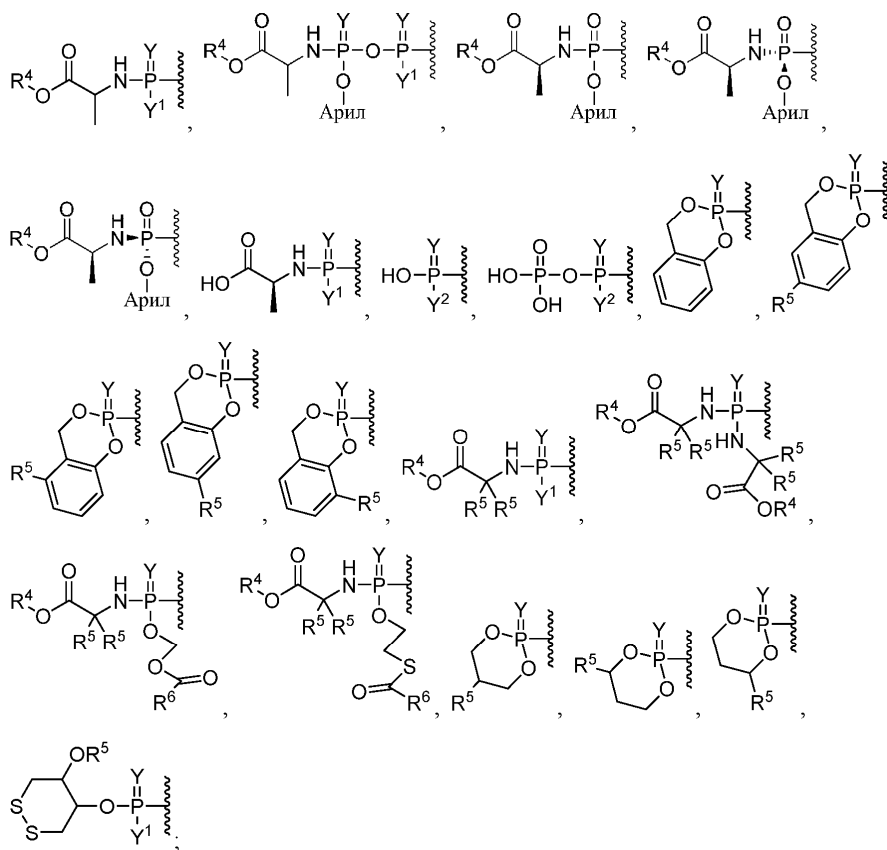
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы:



Формула LXXVII

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R¹ выбрано из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

 Y^2 представляет собой OH или $BH_3^+M^+$;

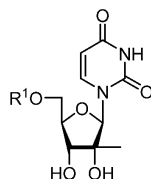
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси.

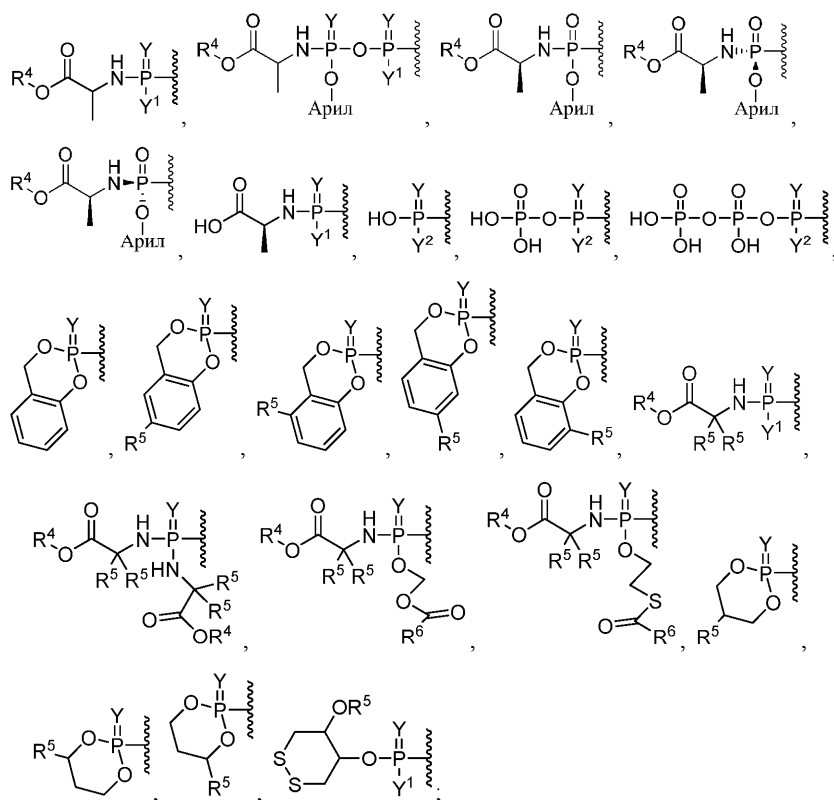
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам применения соединений следующей формулы:



Формула LXXVIII

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R^1 выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $BH_3^+M^+$;

Y^2 представляет собой OH или $BH_3^+M^+$;

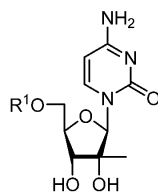
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, цикlopентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, амино, замещенную амино, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный гетероарил;

R^6 представляет собой метил, этил, трет-бутил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси.

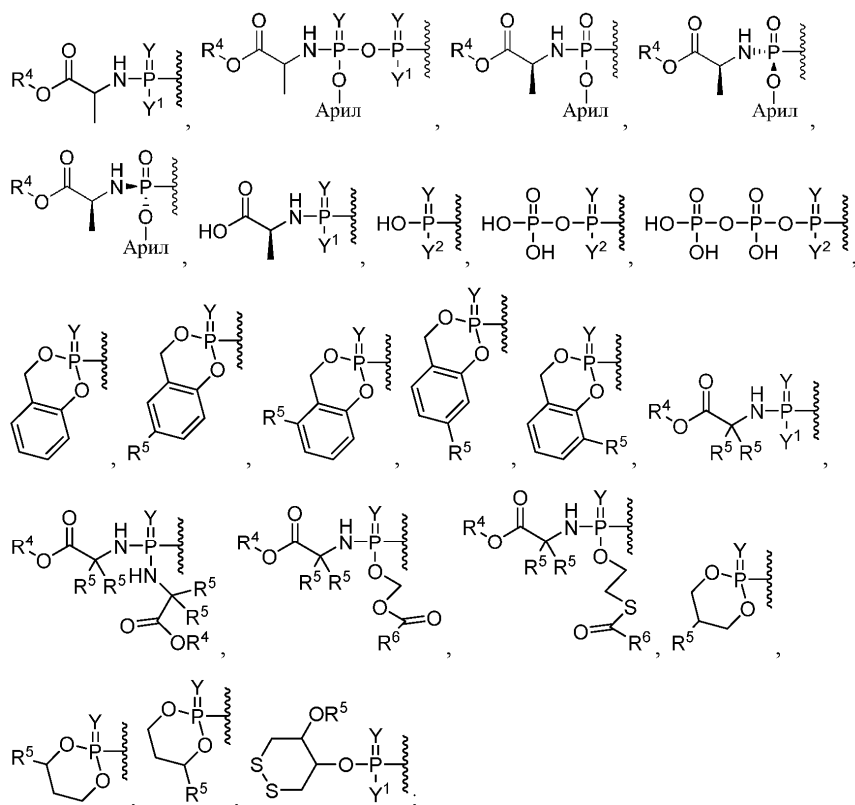
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам применения соединений следующей формулы:



Формула LXXIX

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R^1 выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁻M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁻M⁺;

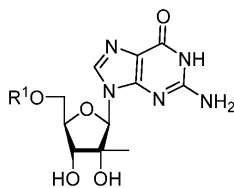
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, амина, замещенную амина, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси.

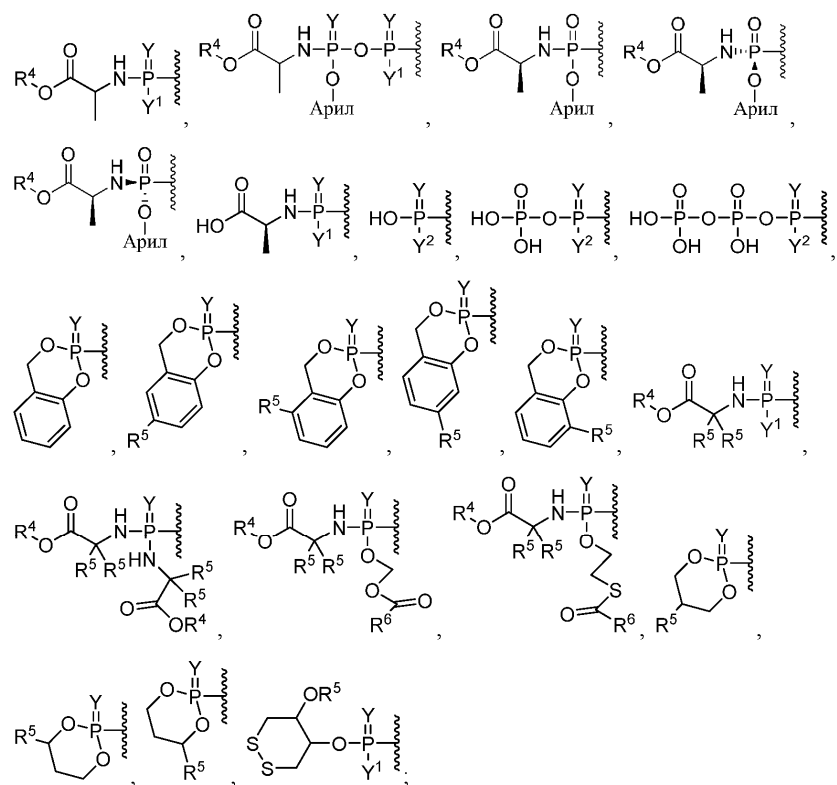
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам применения соединений следующей формулы:



Формула LXXX

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃⁺M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃⁺M⁺;

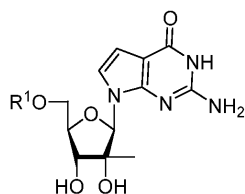
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, амина, замещенную амина, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокс.

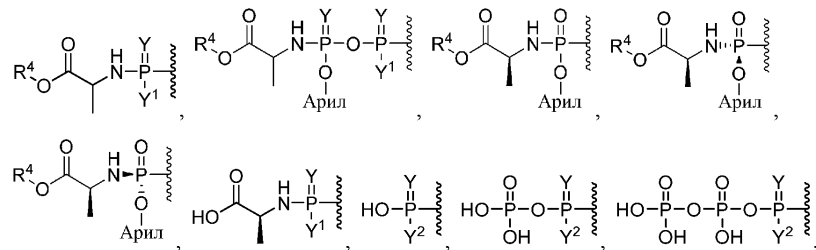
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам применения соединений следующей формулы:

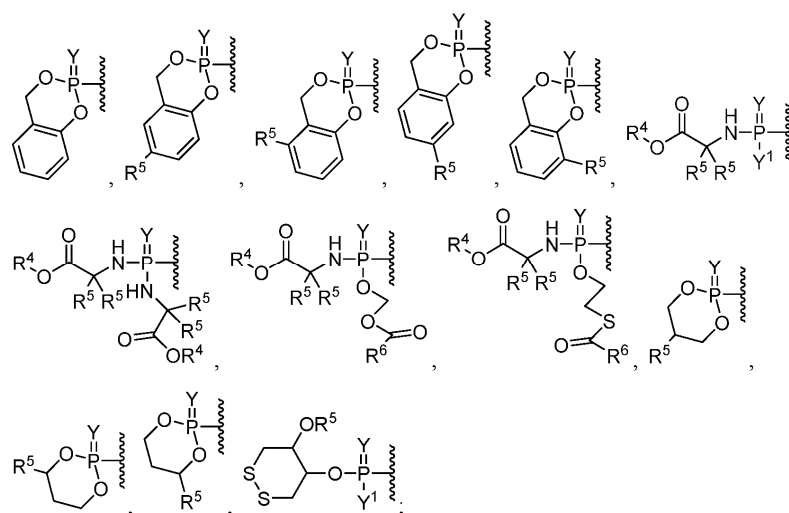


Формула LXXXI

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:





Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил, O-алкил или $BH_3 \cdot M^+$;

Y^2 представляет собой OH или $BH_3 \cdot M^+$;

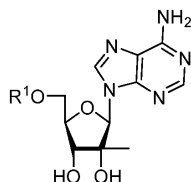
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R^4 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный гетероарил;

R^6 представляет собой метил, этил, трет-бутил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиокси.

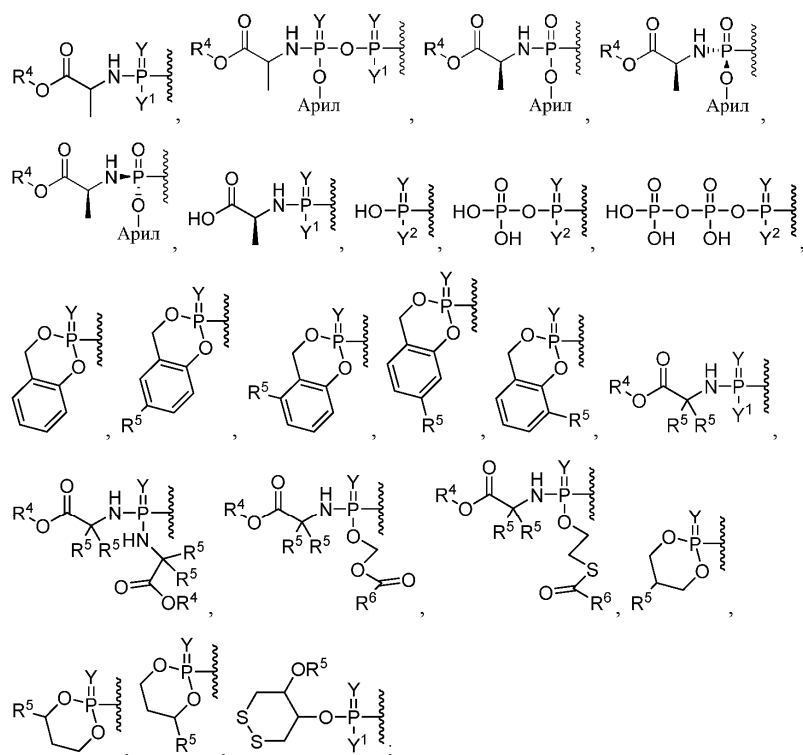
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам применения соединений следующей формулы:



Формула LXXXII

или их фармацевтически приемлемым солям, где

R^1 выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил, O-алкил или BH₃·M⁺;

Y² представляет собой OH или BH₃·M⁺;

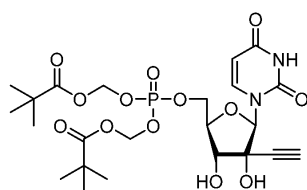
арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, ароматическую группу, гетероароматическую группу, 4-замещенный фенил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил;

R⁴ представляет собой водород, метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил, неопентил, бензил, алкил, разветвленный алкил, циклоалкил или липид;

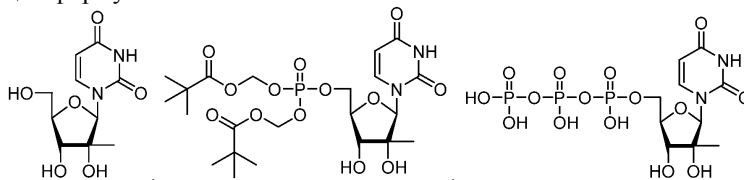
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, липид, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой метил, этил, трет-бутил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, замещенный арил или алкиоксид.

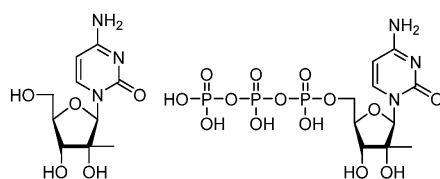
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям со следующей структурой:



В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам применения соединений следующей формулы:

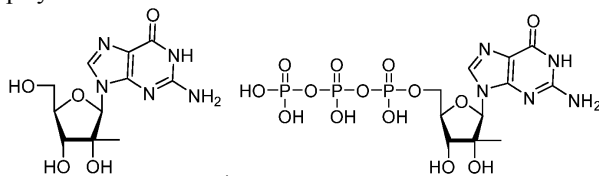


В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам применения соединений следующей формулы:

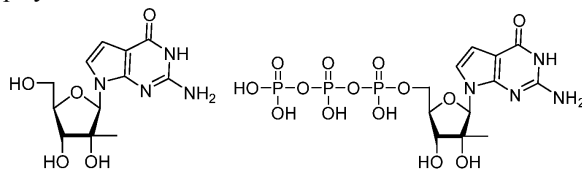


В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам применения

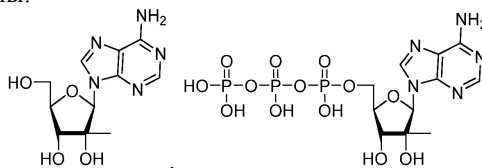
соединений следующей формулы:



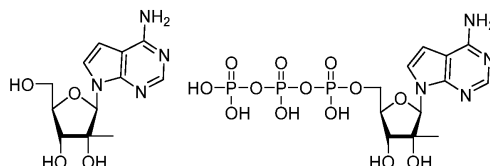
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам применения соединений следующей формулы:



В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам применения соединений следующей формулы:



В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам применения соединений следующей формулы:



Липид при использовании в настоящем документе представляет собой C_{6-22} алкил, алкокси, полиэтиленгликоль или арил, содержащий в качестве заместителя алкильную группу.

В некоторых вариантах осуществления липид представляет собой жирный спирт, жирный амин или жирный тиол, производный от незаменимых и заменимых жирных кислот.

В некоторых вариантах осуществления липид представляет собой ненасыщенный, полиненасыщенный, омега-ненасыщенный или омега-полиненасыщенный жирный спирт, жирный амин или жирный тиол, производный от незаменимых и заменимых жирных кислот.

В некоторых вариантах осуществления липид представляет собой жирный спирт, жирный амин или жирный тиол, производный от незаменимых и заменимых жирных кислот, в котором один или более из углеродных звеньев замещены на кислород, азот или серу.

В некоторых вариантах осуществления липид представляет собой ненасыщенный, полиненасыщенный, омега-ненасыщенный или омега-полиненасыщенный жирный спирт, жирный амин или жирный тиол, производный от незаменимых и заменимых жирных кислот, в котором один или более из углеродных звеньев замещены на кислород, азот или серу.

В некоторых вариантах осуществления липид представляет собой жирный спирт, жирный амин или жирный тиол, производный от незаменимых и заменимых жирных кислот, необязательно содержащий заместители.

В некоторых вариантах осуществления липид представляет собой ненасыщенный, полиненасыщенный, омега-ненасыщенный или омега-полиненасыщенный жирный спирт, жирный амин или жирный тиол, производный от незаменимых и заменимых жирных кислот, необязательно содержащий заместители.

В некоторых вариантах осуществления липид представляет собой жирный спирт, жирный амин или жирный тиол, производный от незаменимых и заменимых жирных кислот, в котором один или более из углеродных звеньев замещены на кислород, азот или серу, необязательно содержащий заместители.

В некоторых вариантах осуществления липид представляет собой ненасыщенный, полиненасыщенный, омега-ненасыщенный или омега-полиненасыщенный жирный спирт, жирный амин или жирный тиол, производный от незаменимых и заменимых жирных кислот, в котором один или более из углеродных звеньев замещены на кислород, азот или серу, необязательно также содержащий заместители.

В некоторых вариантах осуществления липид представляет собой гексадецициклоксипропил.

В некоторых вариантах осуществления липид представляет собой 2-аминогексадецициклоксипропил.

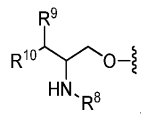
В некоторых вариантах осуществления липид представляет собой 2-аминоарахидил.

В некоторых вариантах осуществления липид представляет собой 2-

бензилоксигексадециклоксипропил.

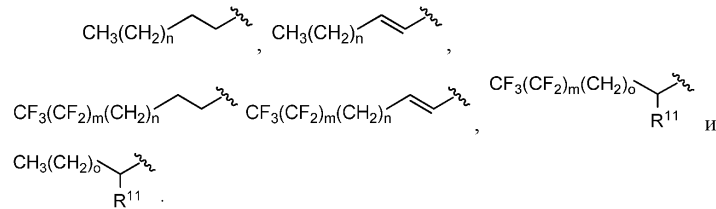
В некоторых вариантах осуществления липид представляет собой лаурил, миристил, пальмитил, стеарил, арахидил, бегенил или лигноцерил.

В некоторых вариантах осуществления липид представляет собой сфинголипид с формулой:

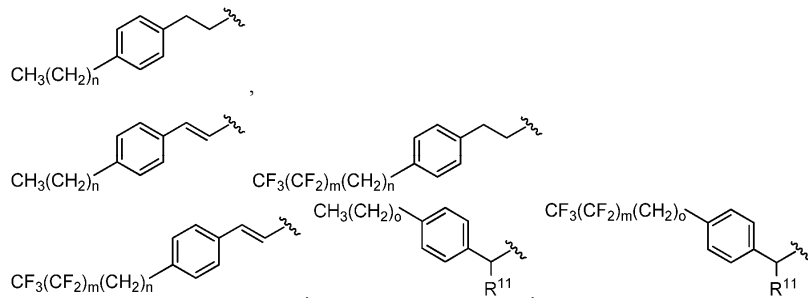


где R^8 сфинголипида представляет собой водород, алкил, $C(=O)R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$ или $C(=O)NHR^{12}$, R^9 сфинголипида представляет собой водород, фтор, OR^{12} , $OC(=O)R^{12}$, $OC(=O)OR^{12}$ или $OC(=O)NHR^{12}$,

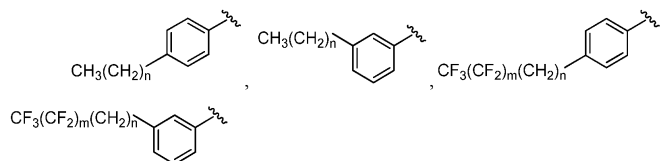
R^{10} сфинголипида представляет собой насыщенную или ненасыщенную цепь алкила с числом углеродных атомов более 6 и менее 22, необязательно содержащую в качестве заместителей одну или более галогеновых или гидроксильных групп, или структуру следующей формулы:



n составляет от 8 до 14 или от меньше или равно 8 до меньше или равно 14, o составляет от 9 до 15 или от меньше или равно 9 до меньше или равно 15, сумма m и n составляет от 8 до 14 или от меньше или равно 8 до меньше или равно 14, сумма m и o составляет от 9 до 15 или от меньше или равно 9 до меньше или равно 15; или



n составляет от 4 до 10 или от меньше или равно 4 до меньше или равно 10, o составляет от 5 до 11 или от меньше или равно 5 до меньше или равно 11, сумма m и n составляет от 4 до 10 или от меньше или равно 4 до меньше или равно 10, и сумма m и o составляет от 5 до 11 или от меньше или равно 5 до меньше или равно 11; или



n составляет от 6 до 12 или n составляет от меньше или равно 6 до меньше или равно 12, сумма m и n составляет от 6 до 12 или n составляет от меньше или равно 6 до меньше или равно 12;

R^{11} сфинголипида представляет собой OR^{12} , $OC(=O)R^{12}$, $OC(=O)OR^{12}$ или $OC(=O)NHR^{12}$;

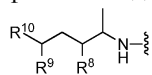
R^{12} сфинголипида представляет собой водород, разветвленный или линейноцепочечный C_{1-12} алкил, C_{13-22} алкил, циклоалкил или арил, выбранный из бензила или фенила, причем арил необязательно содержит в качестве заместителей один или более одинаковых или разных R^{13} , и

R^{13} сфинголипида представляет собой галоген, нитро, циано, гидрокси, трифторметокси, трифторметил, amino, формил, карбокси, карбамоил, меркапто, сульфамойл, метил, этил, метокси, этокси, ацетил, ацетокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, N-метил-N-этиламино, ацетиламино, N-метилкарбамоил, N-этилкарбамоил, -N,N-диметилкарбамоил, N,N-диэтилкарбамоил, N-метил-N-этилкарбамоил, метилтио, этилтио, метилсульфинил, этилсульфинил, мезил, этилсульфонил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, N-метилсульфамойл, N-этилсульфамойл, N,N-диметилсульфамойл, N,N-диэтилсульфамойл, N-метил-N-этилсульфамойл, карбоцикл, арил или гетероцикл.

В некоторых вариантах осуществления R^{12} сфинголипида представляет собой H, алкил, метил, этил, пропил, н-бутил, разветвленный алкил, изопропил, 2-бутил, 1-этилпропил, 1-пропилбутил, циклоалкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бензил, фенил, монозамещенный фенил, дизаме-

щенный фенил, тризамещенный фенил или насыщенный или ненасыщенный C_{12} - C_{19} длинноцепочечный алкил.

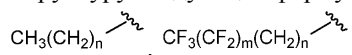
В некоторых вариантах осуществления сфинголипид имеет формулу:



где R^8 сфинголипида представляет собой водород, гидроксиль, фтор, OR^{12} , $OC(=O)R^{12}$, $OC(=O)OR^{12}$ или $OC(=O)NHR^{12}$;

R^9 сфинголипида представляет собой водород, гидроксиль, фтор, OR^{12} , $OC(=O)R^{12}$, $OC(=O)OR^{12}$ или $OC(=O)NHR^{12}$;

R^{10} сфинголипида представляет собой насыщенную или ненасыщенную алкильную цепь, содержащую более 6 и менее 22 атомов углерода, необязательно содержащую в качестве заместителей один или более атомов галогена, или имеющий структуру следующей формулы:



n составляет от 8 до 14, или от меньше или равно 8 до меньше или равно 14, сумма m и n составляет от 8 до 14 или от меньше или равно 8 до меньше или равно 14;

R^{12} сфинголипида представляет собой водород, разветвленный или линейноцепочечный C_{1-12} алкил, C_{13-22} алкил, циклоалкил или арил, выбранный из бензила или фенила, причем арил необязательно содержит в качестве заместителей один или более одинаковых или разных R^{13} ; и

R^{13} сфинголипида представляет собой галоген, нитро, циано, гидроксиль, трифторметокси, трифторметил, амино, формил, карбокси, карбамоил, меркапто, сульфамид, метил, этил, метокси, этокси, ацетил, ацетокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, N-метил-N-этиламино, ацетиламино, N-метилкарбамоил, N-этилкарбамоил, N,N-диметилкарбамоил, N,N-диэтилкарбамоил, N-метил-N-этилкарбамоил, метилтио, этилтио, метилсульфинил, этилсульфинил, мезил, этилсульфонил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, N-метилсульфамид, N-этилсульфамид, N,N-диметилсульфамид, N,N-диэтилсульфамид, N-метил-N-этилсульфамид, карбоцикл, арил или гетероцикл.

В некоторых вариантах осуществления R^{12} сфинголипида представляет собой H, алкил, метил, этил, пропил, n-бутил, разветвленный алкил, изопропил, 2-бутил, 1-этилпропил, 1-пропилбутил, циклоалкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бензил, фенил, монозамещенный фенил, дизамещенный фенил, тризамещенный фенил или насыщенный или ненасыщенный C_{12} - C_{19} длинноцепочечный алкил.

К подходящим сфинголипидам относятся, без ограничений, сфингозин, церамид или сфингомиелин, или 2-аминоалкил, необязательно содержащий один или более заместителей.

К другим подходящим сфинголипидам относятся, без ограничений, 2-аминооктадекан-3,5-диол; (2S,3S,5S)-2-аминооктадекан-3,5-диол; (2S,3R,5S)-2-аминооктадекан-3,5-диол; 2-(метиламино)октадекан-3,5-диол; (2S,3R,5S)-2-(метиламино)октадекан-3,5-диол; 2-(диметиламино)октадекан-3,5-диол; (2R,3S,5S)-2-(диметиламино)октадекан-3,5-диол; 1-(пирролидин-2-ил)гексадекан-1,3-диол; (1S,3S)-1-((S)-пирролидин-2-ил)гексадекан-1,3-диол; 2-амино-11,11-дифтороктадекан-3,5-диол; (2S,3S,5S)-2-амино-11,11-дифтороктадекан-3,5-диол; 11,11-дифтор-2-(метиламино)октадекан-3,5-диол; (2S,3S,5S)-11,11-дифтор-2-(метиламино)октадекан-3,5-диол; N-((2S,3S,5S)-3,5-дигидроксиоктадекан-2-ил)ацетамид; N-((2S,3S,5S)-3,5-дигидроксиоктадекан-2-ил)пальмитамид; 1-(1-аминоциклопропил)гексадекан-1,3-диол; (1S,3R)-1-(1-аминоциклопропил)гексадекан-1,3-диол; (1S,3S)-1-(1-аминоциклопропил)гексадекан-1,3-диол; 2-амино-2-метилоктадекан-3,5-диол; (3S,5S)-2-амино-2-метилоктадекан-3,5-диол; (3S,5R)-2-амино-2-метилоктадекан-3,5-диол; (3S,5S)-2-метил-2-(метиламино)октадекан-3,5-диол; 2-амино-5-гидрокси-2-метилоктадекан-3-он; (Z)-2-амино-5-гидрокси-2-метилоктадекан-3-он оксим; (2S,3R,5R)-2-амино-6,6-дифтороктадекан-3,5-диол; (2S,3S,5R)-2-амино-6,6-дифтороктадекан-3,5-диол; (2S,3S,5S)-2-амино-6,6-дифтороктадекан-3,5-диол; (2S,3R,5S)-2-амино-6,6-дифтороктадекан-3,5-диол; и (2S,3S,5S)-2-амино-18,18,18-трифтороктадекан-3,5-диол; которые могут необязательно содержать один или более заместителей.

Инфекционные заболевания.

Соединения, представленные в настоящем документе, можно использовать для лечения вирусных инфекционных заболеваний. К примерам вирусных инфекций относятся, без ограничений, инфекции, вызванные РНК-вирусами (включая вирусы с отрицательно-полярной РНК, вирусы с положительно-полярной РНК, вирусы и ретровирусы с двухцепочечной РНК) или ДНК-вирусы. Настоящее изобретение предусматривает все штаммы, типы и подтипы РНК-вирусов и ДНК-вирусов.

Примеры РНК-вирусов включают, без ограничений, пикорнавирусы, к которым относятся афтовирусы (например, вирус ящура О, А, С, Азия 1, SAT1, SAT2 и SAT3), кардиовирусы (например, вирус энцефаломиокардита и вирус мышинного энцефаломиелита Тейлера), энтеровирусы (например, полиовирусы 1, 2 и 3, человеческие энтеровирусы А-Д, бычьи энтеровирусы 1 и 2, человеческий вирус Коксаки А1-А22 и А24, человеческие вирусы Коксаки В1-В5, человеческие эховирусы 1-7, 9, 11-12, 24, 27, 29-33, человеческие энтеровирусы 68-71, свиные энтеровирусы 8-10 и обезьяньи энтеровирусы 1-18), эрбовиру-

сы (например, вирус лошадиного ринита), гепатовирус (например, человеческий вирус гепатита А и обезьяний вирус гепатита А), кобувирусы (например, бычий кобувирус и вирус Аичи), парэховирусы (например, человеческий парэховирус 1 и человеческий парэховирус 2), риновирус (например, риновирус А, риновирус В, риновирус С, HRV16, HRV16 (VR-11757), HRV14 (VR-284) или HRV1A (VR-1559), человеческий риновирус 1-100 и бычий риновирусы 1-3) и тешовирусы (например, свиной тешовирус).

К дополнительным примерам РНК-вирусов относятся калицивирусы, к которым относятся норовирусы (например, вирус Норфолк), саповирусы (например, вирус Саппоро), лаговирусы (например, вирус геморрагической болезни кроликов и синдром европейского зайца-русака) и везивирусы (например, вирус везикулярной экзантемы свиней и кошачий калицивирус). К другим РНК-вирусам относятся астровирусы, к которым относятся мамастровирусы и авастровирусы. Тогавирусы также являются РНК-вирусами. К тогавирусам относятся альфавирусы (например, вирус чикунгуньи, вирус Синдбис, вирус леса Семлики, вирус западного лошадиного энцефалита, вирус восточного Гета, вирус Эверглейдс, вирус венесуэльского лошадиного энцефалита, вирус реки Росс, вирус леса Брама и вирус Аура) и вирусы краснухи. К дополнительным примерам РНК-вирусов относятся флавивирусы (например, вирус клещевого энцефалита (западный, сибирский и дальневосточный подтипы, вирус омской геморрагической лихорадки, вирус болезни Кьясанурского леса, вирус Альхурма, вирус энцефаломиеелита овец, вирус Тюлений, вирус Ароа, М-вирус (типы с 1 по 4), вирус Кедугу, вирус японского энцефалита (JEV), вирус Западного Нила (WNV), вирус Денге (включая генотипы 1-4), вирус Зика, вирус Повассан, вирус Кокобера, вирус Нтайя, вирус Спандвени, вирус желтой лихорадки, вирус летучих мышей Энтеббе, вирус Модок, вирус Рио-Браво, вирус агента слияния клеток, пестивирус, GB вирус А, подобные GBV-A вирусы, GB вирус С, вирус гепатита G, гепацивирус (вирус гепатита С (HCV)), все шесть генотипов), вирус бычьей вирусной диареи (BVDV) типов 1 и 2 и GB вирус В).

Другими примерами РНК-вирусов являются коронавирусы, к которым относятся человеческие респираторные коронавирусы, такие как SARS-CoV, HCoV-229E, HCoV-NL63 и HCoV-OC43. К коронавирусам также относится SARS-подобный CoV летучей мыши, коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS), коронавирус индеек, коронавирус цыплят, кошачий коронавирус и собачий коронавирус. К дополнительным РНК-вирусам относятся артеривирусы (например, лошадиный артеривирус, свиной артеривирус, вирус репродуктивного и респираторного синдрома свиней, повышающий активность лактатдегидрогеназы вирус мышей и вирус геморрагической лихорадки обезьян). Другими РНК-вирусами являются рабдовирусы, которые включают в себя лиссавирусы (например, вирус бешенства, вирус летучей мыши Лагоса, вирус Мокола, вирус Дювенаге и лиссавирус европейской летучей мыши), везикуловирусы (например, BBC Индиана, BBC Нью-Джерси, BBC Алагоас, вирус Пири, вирус Кокал, вирус Мараба, вирус Исфахана и вирус Чандипура) и эфемеровирусы (например, вирус бычьей эфемерной лихорадки, вирус реки Аделаида и вирус Берримакс). К дополнительным примерам РНК-вирусов относятся филовирусы. Сюда относятся вирусы марбургской болезни и Эбола (например, EBOV-Z, EBOV-S, EBOV-IC и EBOV-R).

Парамиксовирусы также представляют собой РНК-вирусы. Примерами таких вирусов являются рубулавирусы (например, вирус свинки, вирус парагриппа 5, вирус человеческого парагриппа типа 2, вирус Мапуэра и свиной рубулавирус), авулавирусы (например, вирус болезни Ньюкасла), респовирусы (например, вирус Сендай, вирус человеческого парагриппа типа 1 и типа 3, вирус бычьего парагриппа типа 3), генипавирусы (например, вирус Хендра и вирус Нипах), морбилливирусы (например, вирус кори, морбилливирус китообразных, вирус собачьей чумы, вирус чумы мелких жвачных животных, вирус чумы ластоногих и вирус чумы крупного рогатого скота), пневмовирусы (например, человеческий респираторно-синцитиальный вирус (RSV) A2, B1 и S2, бычий респираторно-синцитиальный вирус и вирус пневмонии мышей), метапневмовирусы (например, человеческий метапневмовирус и птичий метапневмовирус). К дополнительным парамиксовирусам относятся вирус ямкоголовой гадюки, парамиксовирус тупайи, вирус Менангле, вирус Тиоман, вирус Бейлонг, вирус J, вирус Моссман, вирус Салем и вирус Нарива.

К дополнительным РНК-вирусам относятся ортомиксовирусы. К этим вирусам относятся вирусы и штаммы гриппа (например, вирусы гриппа А, гриппа А штамм А/Виктория/3/75, гриппа А штамм А/Пуэрто-Рико/8/34, гриппа А H1N1 (включая, без ограничений, штаммы А/WS/33, А/NWS/33 и А/Калифорния/04/2009), гриппа В, гриппа В штамм Lee и гриппа С) H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 и H10N7), а также птичий грипп (например, штаммы H5N1, H5N1 Duck/MN/1525/81, H5N2, H7N1, H7N7 и H9N2) тогатовирусы и изавирусы. Ортобуньявирусы (например, вирус Акабане, калифорнийского энцефалита, вирус долины Кэш, вирус американского зайца-беляка), наировирусы (например, овечий вирус Найроби, вирус конго-крымской геморрагической лихорадки, вирус группы Хьюза), флебовирусы (например, вирусы Кандиру, Пунта Торо, лихорадки долины Рифт, москитной лихорадки, Неаполя, Тосканы, Сицилии и Чагреса) и хантавирусы (например, вирусы Хантаана, Добравы, Сеула, Пуумалы, Син Номбре, Байу, канала Блэк-Крик, Анд и Тоттапалайма) также представляют собой РНК-вирусы. Аренавирусы, такие как вирус лимфоцитарного хориоменингита, вирус Луйо, вирус лихорадки Ласса, вирус аргентинской геморрагической лихорадки, вирус боливийской геморрагической лихорадки, вирус венесуэльской геморрагической лихорадки, SABV и WWAV также представляют собой

РНК-вирусы. Вирус болезни Борна также представляет собой РНК-вирус. Вирус гепатита D (дельта) и гепатита E также представляют собой РНК-вирусы.

К дополнительным РНК-вирусам относятся реовирусы, ротавирусы, бирнавирусы, хризовирусы, цистовирусы, гиповирусы, партитивирусы и тотовирусы. Орбивирусы, такие как вирус африканской болезни лошадей, вирус африканской катаральной лихорадки, вирус Чангвинола, вирус Ченуда, вирус Хобар Горг, вирус Коррипарта, вирус эпизоотической геморрагической лихорадки, вирус лошадиного энцефалита, вирус Юбенинджи, вирус Иери, вирус Грейт Айленд, вирус Лебомбо, вирус Орунго, вирус Палиам, вирус перуанской болезни лошадей, вирус реки Санта-Крус, вирус Уматилла, вирус Вад Медани, вирус Валлал, вирус Варрего и вирус Вонгорр также представляют собой РНК-вирусы. Ретровирусы включают в себя альфаретровирусы (например, вирус саркомы Рауса и вирус птичьей лейкемии), бетаретровирусы (например, вирус опухоли молочной железы мышей, обезьяний вирус Мезон - Пфайзера и ретровирус легочного аденоматоза овец), гаммаретровирусы (например, вирус мышинной лейкемии и вирус кошачьей лейкемии, дельтаретровирусы (например, вирус человеческой Т-клеточной лейкемии (HTLV-1, HTLV-2), вирус бычьей лейкемии, STLV-1 и STLV-2), эпсилонретровирусы (например, вирус дермальной саркомы судака и вирус 1 эпидермальной гиперплазии судака), вирус ретикулэндотелиоза (например, синцитиальный вирус цыплят, лентивирусы (например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) типа 1, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) типа 2, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) типа 3, вирус иммунодефицита обезьян, вирус инфекционной анемии лошадей, вирус иммунодефицита кошек, вирус артроэнцефалита коз и вирус висна-маэди) и спумавирусы (например, человеческий пенящийся вирус и синцитийобразующий вирус кошек).

Примерами ДНК-вирусов являются полиомавирусы (например, обезьяний вирус 40, обезьяний агент 12, вирус ВК, вирус JC, полиомавирус клеток Меркеля, бычий вирус полиомы и лимфотропный паповавирус), папилломавирусы (например, человеческий папилломавирус, бычий папилломавирус), аденовирусы (например, аденовирусы А-Е, собачий аденовирус типа I, собачий аденовирус типа 2), цирковивирусы (например, свиной цирковивирус и вирус заболевания клюва и перьев (BFDV)), парвовирусы (например, собачий парвовирус), эритровирусы (например, аденоассоциированный вирус типов 1-8), беттапарвовирусы, амдовирусы, денсовирусы, итеравирусы, бревиденсовирусы, пифуденсовирусы, вирусы герпеса 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 (например, вирус простого герпеса 1, вирус простого герпеса 2, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна - Барр, цитомегаловирус, ассоциированный с саркомой Капоши вирус герпеса, человеческий вирус герпеса-6 вариант А, человеческий вирус герпеса-6 вариант В и вирус герпеса мартышек 1 (вирус В)), поксвирусы (например, вирус натуральной оспы (оспа), коровьей оспы, обезьяньей оспы, осповакцины, Уасин Джишу, верблюжьей оспы, ложной коровьей оспы, голубиной оспы, лошадиной оспы, оспы кур, оспы индеек и оспы свиней) и гепаднавирусы (например, вирусы гепатита В и гепатит В-подобные вирусы). Также предусмотрены химерные вирусы, содержащие участки более чем одного вирусного генома.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к лечению или предотвращению инфицирования вирусами, бактериями, грибами, простейшими и паразитами. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения вирусной инфекции, включающим введение описанного в настоящем документе соединения субъекту, у которого диагностированы, подозреваются или проявляются симптомы вирусной инфекции.

Вирусы представляют собой инфекционные агенты, которые обычно реплицируются внутри живых клеток организмов. Вирусные частицы (вирионы) обычно состоят из нуклеиновых кислот, белковой оболочки и, в некоторых случаях, внешней оболочки из липидов, окружающей белковую оболочку. Форма вирусов варьирует от простых спиральных или икосаэдрических форм до более сложных структур. Закодированные в вирусе белковые субъединицы подвергаются самосборке с формированием капсида, для чего обычно требуется присутствие вирусного генома. Сложные вирусы могут кодировать белки, помогающие строить капсид. Белки, ассоциированные с нуклеиновой кислотой, называются нуклеопротеинами, а сочетание вирусных капсидных белков с вирусной нуклеиновой кислотой именуется нуклеокапсидом.

Вирусы передаются разнообразными способами, включая прямой контакт или контакт с жидкостями организма, например кровью, слезами, спермой, предсеменной жидкостью, слюной, молоком, вагинальными секретами, с местами повреждений; капельный контакт, фекально-оральный путь, а также в результате укусов животных или при родах. Вирус содержит гены в виде ДНК или РНК и соответственно называется ДНК-вирусом или РНК-вирусом. Вирусный геном является либо одноцепочечным, либо двухцепочечным. Некоторые вирусы содержат геном, который частично является двухцепочечным, а частично - одноцепочечным. В случае вирусов с РНК или одноцепочечной ДНК, цепи именуется положительно-полярными (плюс-цепь) или отрицательно-полярными (минус-цепь), в зависимости от того, являются ли они комплементарными вирусной матричной РНК (мРНК). Положительно-полярная вирусная РНК идентична вирусной мРНК и, следовательно, может быть немедленно транслирована клеткой-хозяином. Отрицательно-полярная вирусная РНК комплементарна мРНК и, следовательно, до трансляции должна быть преобразована в положительно-полярную РНК посредством РНК-полимеразы. Номенклатура ДНК сходна с номенклатурой РНК в том, что цепь, кодирующая вирусную мРНК, компле-

ментарна ей (отрицательная), а не кодирующая цепь является ее копией (положительная).

Новые штаммы могут возникать в результате антигенного сдвига или реассортации. Генетические изменения в вирусах возникают вследствие нескольких механизмов. Сюда относится процесс, именуемый генетическим дрейфом, при котором отдельные основания в ДНК или РНК мутируют в другие основания. Антигенный сдвиг происходит при наличии крупного изменения в геноме вируса. Он может быть результатом рекомбинации или реассортации. РНК-вирусы часто существуют в виде псевдовидов или групп вирусов одного вида, но с несколько различающимися нуклеотидными геномными последовательностями.

Генетический материал внутри вирусов и способ репликации этого материала у разных типов вирусов различаются. Репликация генома большинства ДНК-вирусов происходит в ядре клетки. Если клетка имеет на своей поверхности подходящий рецептор, эти вирусы входят в клетку путем слияния с клеточной мембраной или путем эндоцитоза. Большинство ДНК-вирусов полностью зависят от синтезирующих ДНК и РНК механизмов клетки-хозяина и ее механизмов процессинга РНК. Репликация обычно происходит в цитоплазме. РНК-вирусы обычно используют собственные ферменты-репликазы РНК для создания копий своих геномов.

Балтиморская классификация вирусов основана на механизме продукции мРНК. Вирусы должны со своего генома генерировать мРНК для продуцирования белков и собственной репликации, но для достижения этого используются разные механизмы. Вирусные геномы могут быть одноцепочечными (оц) или двухцепочечными (дц), содержать РНК или ДНК, и могут использовать или не использовать обратную транскриптазу (ОТ). Кроме этого, оцРНК-вирусы могут быть либо смысловыми (плюс), либо антисмысловыми (минус). По этой классификации вирусы делят на семь групп: I, дцДНК-вирусы (например, аденовирусы, герпесвирусы, поксвирусы); II, оцДНК-вирусы с (плюс)-смысловой ДНК (например, парвовирусы); III, дцРНК-вирусы (например, реовирусы); IV, (плюс)-оцРНК-вирусы с (плюс)-смысловой РНК (например, пикорнавирусы, тогавирусы); V, (минус)-оцРНК-вирусы с (минус)-смысловой РНК (например, ортомиксовирусы, рабдовирусы); VI, оцРНК-ОТ вирусы с (плюс)-смысловой РНК с промежуточной ДНК в жизненном цикле (например, ретровирусы); и VII, дцДНК-ОТ вирусы (например, гепаднавирусы).

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) представляет собой лентивирус (представитель семейства ретровирусов), вызывающий синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Лентивирусы передаются в виде вирусов с одноцепочечной положительно-смысловой РНК во внешней оболочке. При входе в клетку-мишень вирусный РНК-геном преобразуется в двухцепочечную ДНК при помощи кодируемой вирусом обратной транскриптазы. Эта вирусная ДНК далее интегрируется в клеточную ДНК при помощи кодируемой вирусом интегразы, в сочетании с кофакторами клетки-хозяина. Существуют два вида ВИЧ. ВИЧ-1 иногда именуется LAV или HTLV-III.

ВИЧ инфицирует главным образом жизненно-важные клетки иммунной системы человека, такие как хелперные Т-клетки (CD4+ Т-клетки), макрофаги и дендритные клетки. ВИЧ-инфекция приводит к низкому уровню Т-клеток CD4+. Когда количество Т-клеток CD4+ падает ниже критического уровня, утрачивается клеточно-опосредованный иммунитет и организм становится все более уязвимым перед другими вирусными или бактериальными инфекциями. У субъектов с ВИЧ обычно развиваются злокачественные новообразования, связанные с прогрессирующим отказом иммунной системы.

Внешняя оболочка вируса состоит из двух слоев фосфолипидов, захваченных с мембраны человеческой клетки, когда новообразованный вирус отщепляется от клетки. В оболочку вируса встроены белки из клетки-хозяина и белок ВИЧ, известный как Env. Env содержит гликопротеины gp120 и gp41. РНК-геном состоит из структурных маркеров (LTR, TAR, RRE, PE, SLIP, CRS и INS) и девяти генов (gag, pol и env, tat, rev, nef, vif, vpr, vpr и иногда десятого, tev, который представляет собой продукт слияния tat, env и rev), которые кодируют 19 белков. Три из этих генов, gag, pol и env, содержат информацию, необходимую для создания структурных белков для новых вирусных частиц. Диагностику ВИЧ-1 обычно проводят при помощи антител, используя методы ELISA, Вестерн-блот, иммуноаффинные анализы, или путем анализа нуклеиновых кислот (например, амплификации вирусной РНК или ДНК).

ВИЧ обычно лечат при помощи комбинации противовирусных агентов, например двух ингибиторов обратной транскрипции на основе аналогов нуклеозидов и одного ненуклеозидного ингибитора обратной транскрипции или ингибитора протеаз. Такая комбинация из трех препаратов обычно называется тройным коктейлем. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к лечению субъекта с диагностированным ВИЧ путем введения фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, в комбинации с двумя ингибиторами обратной транскриптазы на основе аналогов нуклеозидов и одним ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы или ингибитором протеазы.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к лечению субъекта путем введения соединения, описанного в настоящем документе, эмтрицитабина, тенофовира и эфавиренца. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к лечению субъекта путем введения соединения, описанного в настоящем документе, эмтрицитабина, тенофовира и ралтегравира. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к лечению субъекта путем введения соединения, описанного в настоящем документе, эмтрицитабина, тенофовира, ритонавира и дарунавира. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к лечению субъекта путем введения соединения, описанного в

настоящем документе, эмтрицитабина, тенофовира, ритонавира и атазанавира.

Банановый лектин (BanLec или BanLec-1) представляет собой один из преобладающих белков в мякоти зрелого банана, и он обладает специфичностью связывания с маннозой и содержащими маннозу олигосахаридами. BanLec связывается с оболочечным белком gp120 ВИЧ-1. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к лечению вирусных инфекций, таких как ВИЧ, путем введения соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с банановым лектином.

Вирус гепатита С представляет собой вирус с одноцепочечной положительно-полярной РНК. Это единственный известный член рода гепацивирусов из семейства Flaviviridae. Существуют шесть основных генотипов вируса гепатита С, которые обозначены числами. Частица вируса гепатита С состоит из генетического материала (РНК) сердцевины вируса, окруженной икосаэдрической защитной оболочкой и дополнительно заключенного в липидную внешнюю оболочку. В липидную внешнюю оболочку встроены два вирусных оболочечных гликопротеина, Е1 и Е2. Геном состоит из одной открытой рамки считывания, транслируемой для получения единственного белка. Этот большой пребелок позже разрезается клеточными и вирусными протеазами на меньшие белки, которые обеспечивают репликацию вируса внутри клетки-хозяина или сборку зрелых вирусных частиц, например Е1, Е2, NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5, NS5A и NS5B.

Вирус гепатита С (HCV) приводит к воспалению печени, а хроническая инфекция вызывает цирроз печени. У большинства людей с гепатитом С инфекция имеет хроническую форму. HCV диагностируют посредством анализа нуклеиновых кислот в 5'-некодирующей области. Можно проводить анализ методом твердофазного ИФА (ELISA) для обнаружения антител к вирусу гепатита С, и анализ РНК для определения вирусной нагрузки. У субъектов, инфицированных HCV, могут проявляться такие симптомы, как боль в животе, асциты, темная моча, усталость, генерализованный зуд, желтуха, лихорадка, тошнота, бледный или светло-желтый стул и рвота.

Терапевтические агенты в некоторых случаях могут подавить вирус на длительное время. Типичными препаратами является комбинация интерферона-альфа и рибавирина. Субъектам можно вводить инъекции пегилированного интерферона-альфа. Генотипы 1 и 4 менее восприимчивы к лечению интерфероном, чем другие генотипы (2, 3, 5 и 6). В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к лечению субъекта с HCV путем введения описанного в настоящем документе соединения субъекту, демонстрирующему симптомы или имеющему диагноз инфицирования HCV. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в комбинации с интерфероном-альфа и другим противовирусным агентом, таким как рибавирин, и/или ингибитором протеазы, таким как телапревир и боцепревир. В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностирован генотип 2, 3, 5 или 6. В других вариантах осуществления у субъекта диагностирован генотип 1 или 4.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта вирус диагностируется по обнаружению нуклеиновых кислот или по обнаружению вирусного антигена. Цитомегаловирус (CMV) относится к подсемейству Betaherpesvirinae семейства Herpesviridae. У человека его обычно называют HCMV или человеческий герпесвирус 5 (HHV-5). У герпесвирусов обычно имеется общая характерная особенность оставаться латентными в организме в течение длительного времени. Инфекция HCMV может угрожать жизни пациентов с ослабленной иммунной системой. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения субъекта с диагностированной инфекцией цитомегаловирусом или предотвращения инфекции цитомегаловирусом путем введения соединения, описанного в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления субъект обладает ослабленным иммунитетом. В типичных вариантах осуществления субъект является реципиентом трансплантированного органа, получает гемодиализ, имеет диагностированный рак, получает иммуносупрессорные лекарственные средства и/или имеет диагностированную инфекцию ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления у субъекта может быть диагностирован цитомегаловирусный гепатит, причина скоротечной печеночной недостаточности, цитомегаловирусный ретинит (воспаление сетчатки, может быть обнаружено при помощи офтальмоскопии), цитомегаловирусный колит (воспаление толстого кишечника), цитомегаловирусная пневмония, цитомегаловирусный эзофагит, цитомегаловирусный мононуклеоз, полирадикулопатия, поперечный миелит и подострый энцефалит. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с противовирусным агентом, таким как валганцикловир или ганцикловир. В некоторых вариантах осуществления у субъекта регулярно проводят серологический мониторинг.

Инфекции HCMV у беременного субъекта могут вызывать пороки развития. Врожденная инфекция HCMV происходит, если мать в период беременности страдает от первичной инфекции (или реактивации инфекции). В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения беременного субъекта с диагностированной инфекцией цитомегаловирусом или предотвращения инфекции цитомегаловирусом у субъекта, подверженного риску, планирующего беременность или уже беременного, путем введения описанного в настоящем документе соединения.

У субъектов, инфицированных CMV, обычно образуются антитела к данному вирусу. Разработано несколько лабораторных тестов, обнаруживающих антитела к CMV. Вирус можно культивировать из образцов, полученных из мочи, мазков из зева, бронхальных лаважей и образцов тканей, с целью обнаружения активной инфекции. Можно осуществлять мониторинг вирусной нагрузки у субъектов с инфек-

цией CMV при помощи ПЦР. Тест на антигеномию pp65 CMV представляет собой иммуноаффинный анализ для идентификации белка pp65 цитомегаловируса в лейкоцитах периферической крови. Следует подозревать наличие CMV, если у пациента имеются симптомы инфекционного мононуклеоза, но отрицательные результаты теста на мононуклеоз и вирус Эпштейна - Барр, или если имеются признаки гепатита, но отрицательные результаты теста на гепатит А, В и С. Культивирование вируса можно выполнять в любое время, когда у субъекта присутствуют симптомы. Лабораторные тесты на антитела к CMV можно выполнять, если у субъекта уже имелась инфекция CMV.

Твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) является наиболее распространенным доступным серологическим тестом для измерения антител к CMV. Результат можно использовать для определения того, имеется ли острая инфекция, была ли инфекция ранее или имеются ли у младенца пассивно приобретенные от матери антитела. К другим тестам относятся различные флуоресцентные анализы, непрямая гемагглютинация, ПЦР и латекс-агглютинация. Существует метод ELISA для определения CMV-специфичных IgM.

Вирус гепатита В (HBV) представляет собой гепаднавирус. Вирусная частица (вирион) состоит из наружной липидной оболочки и икосаэдрической нуклеокапсидной сердцевины, состоящей из белка. Геном HBV состоит из кольцевой ДНК, но ДНК не является полностью двухцепочечной. Один конец цепочки связан с вирусной ДНК-полимеразой. Вирус реплицируется при помощи промежуточной формы РНК путем обратной транскрипции. Репликация обычно происходит в печени, где она вызывает воспаление (гепатит). Вирус распространяется в кровь, где у инфицированных людей обнаруживаются вирус-специфичные белки и соответствующие им антитела. Для диагностики инфекции проводят анализы крови на эти белки и антитела.

Вирус гепатита В попадает в клетку путем эндоцитоза. Поскольку вирус размножается посредством РНК, производимой ферментом хозяина, вирусная геномная ДНК должна быть перенесена в ядро клетки шаперонами хозяина. Частично двухцепочечная ДНК вируса затем становится полностью двухцепочечной и преобразуется в ковалентно замкнутую кольцевую ДНК (кзкДНК), которая служит матрицей для транскрипции вирусных мРНК. Вирусы делятся на четыре основных серотипа (adr, adw, ayg, ayw) на основе антигенных эпитопов, присутствующих на их оболочечных белках, и на восемь генотипов (А-Н) в соответствии с общей вариацией нуклеотидной последовательности генома.

Для анализа на присутствие этой инфекции обычно используют поверхностный антиген гепатита В (HBsAg). Это первый обнаруживаемый вирусный антиген, появляющийся в ходе инфекции. Однако на ранних этапах инфекции этот антиген может отсутствовать, и может не обнаруживаться на более поздних этапах инфекции, если он был уничтожен хозяином. Инфекционный вирион содержит внутреннюю "коровую частицу", заключающую в себе вирусный геном. Икосаэдрическая коровая частица состоит из корового белка, также именуемого коровым антигеном гепатита В или HBcAg. В качестве серологического маркера можно использовать антитела IgM к коровому антигену гепатита В (анти-HBc IgM). Возможно присутствие антигена "е" гепатита В (HBeAg). Присутствие HBeAg в сыворотке хозяина ассоциируется с высокими скоростями репликации вируса. Некоторые варианты вируса гепатита В не продуцируют антиген "е".

Если хозяин способен справиться с инфекцией, HBsAg обычно становится неопределимым, и далее появляются антитела IgG к поверхностному антигену и коровому антигену гепатита В (анти-HBs и анти-HBc IgG). Период времени между устранением HBsAg и появлением анти-HBs называется периодом окна. Субъект, у которого отсутствует HBsAg, но присутствует анти-HBs, либо справился с инфекцией, либо ранее был вакцинирован. Субъекты, остающиеся положительными по HBsAg в течение по меньшей мере шести месяцев, считаются носителями гепатита В. Носители вируса могут болеть хроническим гепатитом В, что проявляется повышенным уровнем аланинаминотрансферазы в сыворотке и воспалением печени, которое может быть выявлено с помощью биопсии. Были разработаны анализы нуклеиновых кислот (ПЦР) для обнаружения и измерения количества ДНК HBV в клинических пробах.

Острая инфекция вирусом гепатита В ассоциируется с острым вирусным гепатитом. Острый вирусный гепатит обычно начинается с симптомов общего недомогания, потери аппетита, тошноты, рвоты, болей в теле, небольшого жара, темной мочи, и затем прогрессирует в желтуху. Хроническая инфекция вирусом гепатита В может быть либо бессимптомной, либо может быть связана с хроническим воспалением печени (хронический гепатит), которое может приводить к циррозу печени. Наличие инфекции хроническим гепатитом В повышает вероятность развития гепатоклеточной карциномы (рака печени).

При инфекции HBV иммунный ответ хозяина вызывает как повреждение клеток печени, так и уничтожение вирусов. Адаптивный иммунный ответ, в частности специфичные к вирусу цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), отвечает за большую часть повреждений печени, связанных с инфекцией HBV. Уничтожая инфицированные клетки и производя противовирусные цитокины, способные вывести HBV из жизнеспособных гепатоцитов, CTL уничтожают вирус. Хотя CTL-клетками инициируется и опосредуется повреждение печени, не специфичные к антигену воспалительные клетки могут усугубить индуцированную CTL иммунопатологию, и активируемые в зоне инфекции тромбоциты могут ускорять накопление CTL в печени.

Терапевтические агенты могут остановить репликацию вируса и свести к минимуму повреждение

печени. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения субъекта с диагностированной инфекцией HBV путем введения соединения, описанного в настоящем документе описанного в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления субъект обладает ослабленным иммунитетом. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в комбинации с другим противовирусным агентом, таким как ламивудин, адефовир, тенофовир, телбивудин и энтекавир, и/или модуляторами иммунной системы интерфероном альфа-2а и пегилированным интерфероном альфа-2а (Pegasys). В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к предотвращению инфекции HBV у субъекта с ослабленным иммунитетом, подверженного риску инфекции, путем введения фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, и необязательно одного или более дополнительных противовирусных агентов. В некоторых вариантах осуществления субъект подвержен риску инфекции, поскольку у его полового партнера диагностирована инфекция HBV.

Вирус Зика (ZIKV) представляет собой появляющийся человеческий патоген, переносимый членистоногими, относящийся к семейству *Flaviviridae* (род *flavivirus*), впервые выделенный в 1947 г. из используемой как индикатор большой лихорадкой макаки-резус в лесу Зика Уганды. Хотя передача осуществляется главным образом москитом *Aedes aegypti*, текущие данные достоверно свидетельствуют, что вирус передается при родах, половом контакте и при переливании крови. Инфекции ZIKV обычно являются самоограничивающимися, и у 80% инфицированных клинических симптомов не возникает. Симптомы у заболевших пациентов обычно умеренные и не угрожающие жизни. К симптомам относятся лихорадка, макулопапулезная сыпь, боль в суставах и/или конъюнктивит, мышечная боль, головная боль и боль в ретроорбитальной области. В последнее время повышенную по сравнению с нормой частоту синдрома Гийена - Барре (GBS), наиболее часто приводящего к несвязанному с полиовирусом острому периферическому параличу, и случаи первичной микроцефалии связали со вспышками ZIKV во Французской Полинезии и Бразилии. GBS представляет собой серьезное заболевание, которое, как считается, связано с иммуноопосредованным ответом на антигенное воздействие некоторых вирусных и бактериальных инфекций. Приблизительно 20% пациентов получают тяжелую инвалидность, и приблизительно 5% пациентов погибают. Также большой проблемой является очевидная корреляция инфекций ZIKV с 20-кратным увеличением частоты случаев микроцефалии, отмеченным в Бразилии в 2015 г. Среди симптомов наиболее распространены пароксизмальные припадки, умственная отсталость, задержка развития, церебральный паралич, потеря слуха и зрения. В настоящее время не существует вакцин или вариантов терапии для предотвращения или лечения инфекций ZIKV.

Механизм инфекции ZIKV изучен недостаточно, но цикл репликации вируса может быть сходен с другими флавивирусами, такими как DFV. Инокуляция человеческой кожи слюной от инфицированных ZIKV москитов приводит к инфицированию эпидермальных кератиноцитов, кожных фибробластов и клеток Лангерганса. ZIKV продолжает распространяться по организму человека-хозяина через лимфатические узлы и кровоток. Репликация генома ZIKV происходит во внутриклеточных компартментах в эндоплазматическом ретикулуле посредством связанного с мембраной комплекса репликации вируса, состоящего из неструктурных белков вируса, вирусной РНК и белков хозяина, природа которых в основном неизвестна. Геном ZIKV представляет собой одноцепочечную (+)-РНК молекулу длиной приблизительно 10,7 т.п. н. с двумя некодирующими фланкирующими областями (NCR), известными как 5'-NCR и 3'-NCR. РНК-геном ZIKV содержит одну открытую рамку считывания (ORF), кодирующую полипептид из 3419 аминокислот, который расщепляется на три структурных белка (С, ргМ и Е) и семь неструктурных белков (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b и NS5). Комплекс сначала выполняет транскрипцию геномной плюс-цепи РНК в промежуточную комплементарную минус-цепь РНК, приводя к образованию дуплексной РНК. Минус-цепь дуплекса служит матрицей для множества циклов синтеза плюс-цепей РНК. Синтез вирусной РНК происходит путем асимметричного цикла репликации, в котором синтезируется в десять раз больше плюс-цепей, чем минус-цепей РНК.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, вводят в комбинации со вторым противовирусным агентом, таким как АВТ-450, АВТ-267, АВТ-333, АВТ-493, АВТ-530, абакавир, ацикловир, ацикловир, адефовир, амантадин, ампренавир, амплиген, арбидол, атазанавир, атрипла, боцепревир, цидофовир, комбивир, даклатасвир, дарунавир, дасабувир, делавирдин, диданозин, докозанол, эдоксудин, эфавиренц, эмтрицитабин, энфувиртид, энтекавир, фамцикловир, фомивирсен, фосампренавир, фоскарнет, фосфонет, ганцикловир, ибацитабин, имуновир, идоксуридин, имиквимод, индинавир, инозин, интерферон III типа, интерферон II типа, интерферон I типа, ламивудин, ледипасвир, лопинавир, ловирид, маравирик, мороксидин, метисазон, нелфинавир, невирапин, нексавир, омбитасвир, осельтамивир, паритапревир, пэгинтерферон альфа-2а, пенцикловир, перамивир, плеконарил, подофиллотоксин, ралтегравир, рибавирин, римантадин, ритонавир, пирамидин, саквинавир, симепревир, софосбувир, ставудин, теллапревир, телбивудин, тенофовир, тенофовира дизопроксил, типранавир, трифлуридин, тризивир, тромантадин, трувада, валакцикловир, валганцикловир, викривирок, видарабин, вирамидин, залцитабин, занамивир или зидовудин и их комбинациями.

Также предлагаются способы лечения у субъекта инфекции HCV. Способы включают введение соединения настоящего изобретения с предоставлением по меньшей мере двух противовирусных агентов прямого действия (DAA), с рибавирином или без него, в течение периода не более двенадцати недель

или другого периода времени, описанного в настоящем документе. В одном варианте осуществления продолжительность лечения составляет не более двенадцати недель. В другом варианте осуществления продолжительность лечения составляет не более восьми недель. Предпочтительно два или более противовирусных агентов прямого действия (DAA), с рибавирином или без него, вводят в количествах, эффективно обеспечивающих устойчивый вирусологический ответ (SVR) или достигающих для субъекта другой желаемой меры эффективности. Субъекту в ходе курса лечения не вводят интерферон. Иными словами, в одном варианте осуществления способы исключают введение субъекту интерферона, тем самым избегая связанных с интерфероном побочных эффектов. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение субъекту ингибитора цитохрома P-450 (такого как ритонавир) для улучшения фармакокинетики или биодоступности одного или более DAA.

В другом аспекте предлагаются способы лечения у субъекта инфекции HCV. Способы включают введение субъекту (а) ингибитора протеаз, (b) по меньшей мере одного ингибитора полимераз, причем по меньшей мере одна является полимеразой настоящего изобретения, и их комбинации вместе с (с) рибавирином и/или (d) ингибитором цитохрома P-450 или без них в течение периода времени не более двенадцати недель или в течение другого периода, указанного в настоящем документе (например, курс лечения может длиться не более 8 недель). Предпочтительно соединения вводят в количествах, эффективно обеспечивающих у субъекта высокую частоту SVR или иную меру эффективности. В качестве не имеющих ограничительного характера примеров, соединения можно соединять в одном составе и вводить один раз в день, а курс лечения может длиться восемь недель или шесть недель.

В качестве еще одного аспекта предлагаются способы лечения популяции субъектов с инфекцией HCV. Способы включают введение субъектам по меньшей мере двух DAA, причем один из DAA представляет собой соединение настоящего изобретения, с рибавирином или без него, в течение периода времени не более 12, или 8, или 6 недель. Предпочтительно по меньшей мере два DAA вводят субъектам в количествах, эффективно приводящих к SVR или другой мере эффективности у по меньшей мере около 70% популяции, предпочтительно по меньшей мере у 90% популяции.

В вышеуказанных способах, а также описанных ниже в настоящем документе способах, DAA могут быть выбраны из группы, состоящей из ингибиторов протеаз, нуклеозидных и нуклеотидных ингибиторов полимераз (один из которых предложен в настоящем документе), ненуклеозидных ингибиторов полимераз, ингибиторов NS3B, ингибиторов NS4A, ингибиторов NS5A, ингибиторов NS5B, ингибиторов циклофилина и комбинаций любых из вышеуказанных соединений. Например, в некоторых вариантах осуществления, использованные в настоящих способах DAA содержат или состоят по существу из по меньшей мере одного ингибитора протеазы HCV и по меньшей мере одного ингибитора полимеразы HCV, предложенных в настоящем документе.

По меньшей мере один из ингибиторов полимеразы HCV представляет собой одно из соединений настоящего изобретения (описанное в данном документе). Например, соединения настоящего изобретения можно вводить в общей суточной дозе от около 100 мг до около 250 мг или вводить один раз в день в дозе от около 150 мг до около 250 мг.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два DAA включают в себя по меньшей мере один ингибитор полимеразы HCV настоящего изобретения и по меньшей мере один ингибитор NS5A. В качестве примера, ингибитор полимеразы настоящего изобретения можно вводить в общей суточной дозе от около 100 мг до около 250 мг, а ингибитор NS5A можно вводить в общей суточной дозе от около 25 мг до около 200 мг. Ритонавир (или другой ингибитор цитохрома P-450 3A4) можно вводить совместно с ними для улучшения фармакокинетики и биодоступности данных соединений.

В вышеуказанных способах, а также описанных в настоящем документе способах, DAA с рибавирином или без него можно вводить с любыми эффективными схемами и/или частотами введения доз, например каждый из них можно вводить один раз в день. Каждый DAA можно вводить отдельно или в комбинации, и каждый DAA можно вводить по меньшей мере один раз в день, по меньшей мере два раза в день или по меньшей мере три раза в день. Аналогично рибавирин можно вводить по меньшей мере один раз в день, по меньшей мере дважды в день или по меньшей мере трижды в день, по отдельности или в комбинации с одним или более DAA. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соединения вводят один раз в день.

В некоторых аспектах в настоящей технологии предлагаются способы лечения инфекции HCV, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту по меньшей мере двух DAA вместе с рибавирином или без него, в течение периода не более двенадцати или восьми, или шести недель, причем субъекту в течение указанного периода времени не вводят интерферон. В некоторых аспектах по меньшей мере два DAA с рибавирином или без него вводят в количестве, эффективно приводящем к SVR. Некоторые способы дополнительно включают введение субъекту ингибитора цитохрома P450. В некоторых аспектах продолжительность введения составляет не более восьми недель.

В еще одном аспекте по меньшей мере два противовирусных агента прямого действия содержат комбинацию лекарственных средств, выбранных из группы, состоящей из: соединения настоящего изобретения с одним или более из ABT-450 и/или ABT-267, и/или ABT-333, и/или ABT-493, и/или ABT-530; нового соединения настоящего изобретения с соединением, описанным в любом из US 2010/0144608; US

61/339,964; US 2011/0312973; WO 2009/039127 US 2010/0317568; 2012/151158; US 2012/0172290; WO 2012/092411; WO 2012/087833; WO 2012/083170; WO 2009/039135; US 2012/0115918; WO 2012/051361; WO 2012/009699; WO 2011/156337; US 2011/0207699; WO 2010/075376; US 7,9105,95; WO 2010/120935; WO 2010/111437; WO 2010/111436; US 2010/0168384 или US 2004/0167123; соединения настоящего изобретения с одним или более из следующих: симепревир и/или GSK805; соединения настоящего изобретения с одним или более из следующих: асунапревир и/или дакластавир, и/или BMS-325; соединения настоящего изобретения с одним или более из следующих: GS-9451 и/или ледипасвир, и/или софосбувир, и/или GS-9669; соединения настоящего изобретения с одним или более из следующих: ACH-2684 и/или ACH-3102, и/или ACH-3422; соединения настоящего изобретения с одним или более из следующих: боцепревир и/или МК-8742; соединения настоящего изобретения с одним или более из следующих: фалдапревир и/или делеобувир; соединения настоящего изобретения с PPI-668; соединения настоящего изобретения с одним или более из следующих: теллапревир и/или VX-135; соединения настоящего изобретения с одним или более из следующих: саматасвир и/или IDX-437; соединения настоящего изобретения с PSI-7977 и/или PSI-938, соединение настоящего изобретения с BMS-790052 и/или BMS-650032; соединения настоящего изобретения с GS-5885 и/или GS-9451; соединения настоящего изобретения с GS-5885, GS-9190 и/или GS-9451; соединения настоящего изобретения в комбинации с BI-201335 и/или BI-27127; соединения настоящего изобретения в комбинации с теллапревиром и/или VX-222; соединения настоящего изобретения в комбинации с PSI-7977 и/или TMC-435; и соединения настоящего изобретения в комбинации с данопревирином и/или R7128.

В еще одном аспекте по меньшей мере два противовирусных агента прямого действия содержат соединение настоящего изобретения в комбинации с PSI-7977 и/или BMS-790052 (даклатавир). В еще одном аспекте по меньшей мере два противовирусных агента прямого действия содержат соединение настоящего изобретения в комбинации с PSI-7977 и/или BMS-650032 (асунапревир). В еще одном аспекте противовирусные агенты прямого действия по меньшей мере содержат соединение настоящего изобретения в комбинации с PSI-7977, BMS-650032 (асунапревир) и/или BMS-790052 (даклатавир). Соединения настоящего изобретения можно либо добавлять к этим комбинациям, либо использовать в качестве замены указанной полимеразы.

В другом аспекте в настоящей технологии используется комбинация по меньшей мере двух ДАА, применяемых для лечения инфекции HCV, причем продолжительность схемы лечения составляет не более двенадцати недель (например, продолжительность составляет 12 недель; или продолжительность составляет 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или 3 недели). Лечение включает введение по меньшей мере двух ДАА субъекту, инфицированному HCV. Продолжительность лечения может составлять 12 недель и также оно может продолжаться, например, не более восьми недель (например, продолжительность составляет 8 недель; или продолжительность составляет 7, 6, 5, 4 или 3 недели). Лечение может включать введение рибавирина, но не включать введение интерферона. Лечение также может включать введение ритонавира или другого ингибитора СYP3 A4 (например, кобицистата), если для одного из ДАА требуется улучшение фармакокинетики. По меньшей мере два ДАА можно вводить одновременно или последовательно. Например, один ДАА можно вводить один раз в день, а другой ДАА можно вводить дважды в день. В другом примере два ДАА вводят один раз в день. В еще одном примере два ДАА объединены в одну композицию и вводятся одновременно (например, один раз в день). В качестве не имеющего ограничительного характера примера, получающий лечение пациент может быть инфицирован HCV генотипа 1, например генотипа 1a или 1b. В качестве другого не имеющего ограничительного характера примера пациент может быть инфицирован HCV генотипа 2 или 3. В качестве еще одного не имеющего ограничительного характера примера пациент может быть ранее не получавшим лечение от HCV, получавшим лечение от HCV, не реагирующим на лечение интерфероном (например, без ответа, с частичным ответом или с рецидивом) или не позволяющим лечение интерфероном пациентом.

В другом аспекте настоящей технологии свойственно использование для лечения инфекции HCV комбинации по меньшей мере двух ДАА, причем указанная комбинация содержит соединение настоящего изобретения в комбинации с соединениями, выбранными из следующих: комбинации PSI-7977 и/или PSI-938; комбинации BMS-790052 и/или BMS-650032; комбинации GS-5885 и/или GS-9451; комбинации GS-5885, GS-9190 и/или GS-9451; комбинации BI-201335 и/или BI-27127; комбинации теллапревира и/или VX-222; комбинации PSI-7977 и/или TMC-435; комбинации данопревира и/или R7128; комбинации ABT-450 и/или ABT-267, и/или ABT-333, и/или ABT-493, и/или ABT-530; одного или более следующих ингибиторов протеаз: ABT450, ABT-493, симепревира, асунапревира, GS-9451, ACH-2684, боцепревира, МК-5172, фалдапревира и теллапревира; одного или более из следующих ингибиторов NS5A: ABT-267, ABT-530, GSK805, дакластавира, ледипасвира, GS-5816, ACH-3102, МК-8742, PPI-668 и саматасвира; одного или более из следующих нуклеотидных ингибиторов NS5B: ABT-333, TMC055, BMS-325, GS-9669 и делеобувира.

В одном варианте осуществления соединения настоящего изобретения, используемое в комбинированной терапии, представляет собой 1911, 2023 или 2024. В предпочтительном на данный момент варианте осуществления новое соединение настоящего изобретения, используемое в комбинированной терапии, представляет собой 2023. Один или более из 1911, 2033 и 2024 можно сочетать с одним или более из

следующих: ABT-450, ABT-267 и/или ABT-333, и/или ABT-493, и/или ABT-530, и/или соединением, описанным в US 2010/0144608; US 61/339,964; US 2011/0312973; WO 2009/039127 US 2010/0317568; 2012/151158; US 2012/0172290; WO 2012/092411; WO 2012/087833; WO 2012/083170; WO 2009/039135; US 2012/0115918; WO 2012/051361; WO 2012/009699; WO 2011/156337; US 2011/0207699; WO 2010/075376; US 7,9105,95; WO 2010/120935; WO 2010/111437; WO 2010/111436; US 2010/0168384 или US 2004/0167123.

В еще одном аспекте настоящей технологии свойственно использование комбинации по меньшей мере двух DAA для лечения инфекции HCV, причем указанная комбинация содержит соединение настоящего изобретения в комбинации, выбранной из следующих:

ABT-450 и/или ABT-267, и/или ABT-333, и/или соединения, описанного в US 2010/0144608; US 61/339,964; US 2011/0312973; WO 2009/039127 US 2010/0317568; 2012/151158; US 2012/0172290; WO 2012/092411; WO 2012/087833; WO 2012/083170; WO 2009/039135; US 2012/0115918; WO 2012/051361; WO 2012/009699; WO 2011/156337; US 2011/0207699; WO 2010/075376; US 7,9105,95; WO 2010/120935; WO 2010/111437; WO 2010/111436; US 2010/0168384 или US 2004/0167123; комбинации PSI-797 и/или BMS-790052; комбинации PSI-7977 и/или BMS-650032; комбинации PSI-7977, BMS-790052 и/или BMS-650032; комбинации INX-189 и/или BMS-790052; комбинации INX-189 и/или BMS-650032; или комбинации INX-189, BMS-790052 и/или BMS-650032.

В еще одном аспекте настоящей технологии свойственно использование PSI-7977 или комбинации по меньшей мере двух DAA для лечения инфекции HCV, причем указанная комбинация содержит комбинацию соединения настоящего изобретения и соединения, выбранного из следующих: комбинации мерицитабина и/или данопревира; комбинации даклатавира и/или BMS-791325; и комбинации PSI-7977 и/или GS-5885.

Лечение включает введение инфицированному HCV субъекту PSI-7977 или комбинации DAA.

В еще одном аспекте настоящей технологии свойственно использование соединения настоящего изобретения с PSI-7977 или комбинации по меньшей мере двух DAA для лечения инфекции HCV, причем указанная комбинация содержит комбинацию, выбранную из следующих: комбинации мерицитабина и/или данопревира; комбинации INX-189, даклатавира и/или BMS-791325; и комбинации PSI-7977 и/или GS-5885.

Лечение включает введение инфицированному HCV субъекту PSI-7977 или комбинации DAA.

В еще одном аспекте настоящей технологии свойственно использование комбинации по меньшей мере двух DAA для лечения инфекции HCV, причем указанная комбинация включает в себя комбинацию, выбранную из соединения настоящего изобретения и следующего: комбинации теобувира и/или GS-9256; комбинации BMS-791325, асунапревира и/или даклатавира; и комбинации TMC-435 и/или даклатавира.

Лечение включает введение инфицированному HCV субъекту комбинации DAA.

В еще одном аспекте настоящей технологии свойственно использование комбинации соединения настоящего изобретения с PSI-7977 и/или BMS-790052 при лечении инфекции HCV. Лечение включает введение инфицированному HCV субъекту комбинации DAA.

В еще одном аспекте настоящей технологии свойственно использование комбинации соединения настоящего изобретения с PSI-7977 и/или TMC-435 при лечении инфекции HCV.

В еще одном аспекте настоящей технологии свойственно использование комбинации соединения настоящего изобретения с данапревиром и/или мерцитабином при лечении инфекции HCV.

В еще одном аспекте настоящей технологии свойственно использование комбинации соединения настоящего изобретения с даклатавиром и/или BMS-791325 при лечении инфекции HCV. Лечение включает введение инфицированному HCV субъекту комбинации DAA.

В еще одном аспекте настоящей технологии свойственно использование комбинации соединения настоящего изобретения с PSI-7977 и/или GS-5885 при лечении инфекции HCV. Лечение включает введение инфицированному HCV субъекту комбинации DAA.

Продолжительность схем лечения составляет не более шестнадцати недель (например, продолжительность составляет 16 недель; или продолжительность составляет 14, 12 или 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 неделю). Лечение включает введение рибавирина, но не включает введение интерферона. Лечение может включать введение ритонавира или другого ингибитора СРР3А4 (например, кобицистата), если для одного из DAA требуется улучшение фармакокинетики. Два DAA можно вводить одновременно или последовательно. Например, один DAA можно вводить один раз в день, а другой DAA можно вводить дважды в день. В другом примере два DAA вводят один раз в день. В еще одном примере два DAA объединены в одну композицию и вводятся одновременно (например, один раз в день). В качестве не имеющего ограничительного характера примера получающий лечение пациент может быть инфицирован HCV генотипа 1, например генотипа 1a или 1b. В качестве другого не имеющего ограничительного характера примера пациент может быть инфицирован HCV генотипа 2 или 3. В качестве еще одного не имеющего ограничительного характера примера пациент может быть ранее не получавшим лечение от HCV, получавшим лечение от HCV, не реагировавшим на лечение интерфероном (например, без ответа) или не позволяющим лечение интерфероном пациентом.

В еще одном варианте осуществления данного аспекта изобретения по меньшей мере два ДАА включают в себя ингибитор протеазы HCV и ингибитор полимеразы HCV настоящего изобретения. Лечение может длиться, например, без ограничений, не более 12 недель, например 8, 9, 10, 11 или 12 недель. Предпочтительно лечение длится 12 недель. Лечение также может длиться 8 недель.

Получающий лечение субъект может представлять собой, например, ранее не получавшего лечение пациента. Субъект также может быть ранее получавшим лечение пациентом или не реагировавшим на интерферон пациентом (например, без ответа на лечение). Предпочтительно получающий лечение субъект инфицирован HCV генотипа 1, например HCV генотипа 1a. В качестве другого не имеющего ограничительного характера примера субъект, получающий лечение, инфицирован HCV генотипа 3.

В еще одном варианте осуществления данного аспекта изобретения по меньшей мере два ДАА включают в себя соединение настоящего изобретения с ингибитором протеазы HCV и нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором полимеразы HCV. Лечение может длиться, например, без ограничений, не более 12 недель, например 8, 9, 10, 11 или 12 недель. Предпочтительно лечение длится 12 недель. Лечение также может длиться 8 недель. Получающий лечение субъект может представлять собой, например, ранее не получавшего лечение пациента. Субъект также может быть ранее получавшим лечение пациентом или не реагировавшим на интерферон пациентом (например, без ответа на лечение). Предпочтительно получающий лечение субъект инфицирован HCV генотипа 1, например HCV генотипа 1a. В другом не имеющем ограничительного характера примере получающий лечение субъект инфицирован HCV генотипа 3.

В еще одном варианте осуществления данного аспекта изобретения ДАА включают в себя соединение настоящего изобретения с ингибитором протеазы HCV и ингибитором NS5A HCV.

В еще одном варианте осуществления данного аспекта изобретения по меньшей мере два ДАА включают в себя ингибитор полимеразы HCV настоящего изобретения и ингибитор NS5A HCV.

В еще одном варианте осуществления данного аспекта изобретения ДАА включают в себя соединение настоящего изобретения и нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор полимеразы HCV и ингибитор NS5A HCV.

В еще одном варианте осуществления данного аспекта изобретения ДАА могут включать в себя нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор полимеразы HCV настоящего изобретения и ингибитор NS5A HCV.

В еще одном варианте осуществления данного аспекта изобретения по меньшей мере два ДАА включают в себя соединение настоящего изобретения с PSI-7977 и/или TMC-435.

В еще одном варианте осуществления данного аспекта изобретения ДАА включают в себя соединение настоящего изобретения с PSI-7977 и/или даклатавиром.

В еще одном варианте осуществления данного аспекта изобретения ДАА включают в себя соединение настоящего изобретения с PSI-7977 и/или GS-5885.

В еще одном варианте осуществления данного аспекта изобретения ДАА включают в себя соединение настоящего изобретения с мерицитабином и/или данопревином.

В еще одном варианте осуществления данного аспекта изобретения ДАА включают в себя соединение настоящего изобретения с BMS-790052 и/или BMS-650032.

В еще одном варианте осуществления данного аспекта изобретения ДАА включают в себя соединение настоящего изобретения и INX-189, даклатавир и/или BMS-791325.

Схема лечения по настоящей технологии обычно составляет полную схему лечения, т.е. последующая схема с интерфероном не предусматривается. Таким образом, лечение или применение, описанное в настоящем документе, по существу не включает в себя никакого последующего лечения с использованием интерферона.

В одном аспекте изобретения "инфекция" или "бактериальная инфекция" означает инфекцию, вызванную микроорганизмами *acinetobacter* spp, *bacteroides* spp, *burkholderia* spp, *campylobacter* spp, *chlamydia* spp, *chlamydomphila* spp, *clostridium* spp, *enterobacter* spp, *enterococcus* spp, *escherichia* spp, *fusobacterium* spp, *gardnerella* spp, *haemophilus* spp, *helicobacter* spp, *klebsiella* spp, *legionella* spp, *moraxella* spp, *morganella* spp, *mycoplasma* spp, *neisseria* spp, *peptococcus* spp, *peptostreptococcus* spp, *proteus* spp, *pseudomonas* spp, *salmonella* spp, *serratia* spp., *staphylococcus* spp, *streptococcus* spp, *stenotrophomonas* spp или *ureaplasma* spp.

В одном аспекте изобретения "инфекция" или "бактериальная инфекция" означает инфекцию, вызванную микроорганизмами *acinetobacter baumannii*, *acinetobacter haemolyticus*, *acinetobacter junii*, *acinetobacter johnsonii*, *acinetobacter Iwoffii*, *bacteroides bivius*, *bacteroides fragilis*, *burkholderia cepacia*, *campylobacter jejuni*, *chlamydia pneumoniae*, *chlamydia urealyticus*, *chlamydomphila pneumoniae*, *clostridium difficile*, *enterobacter aerogenes*, *enterobacter cloacae*, *enterococcus faecalis*, *enterococcus faecium*, *escherichia coli*, *gardnerella vaginalis*, *haemophilus par influenzae*, *haemophilus influenzae*, *helicobacter pylori*, *klebsiella pneumoniae*, *legionella pneumophila*, резистентным к метициллину *staphylococcus aureus*, чувствительным к метициллину *staphylococcus aureus*, *moraxella catarrhalis*, *morganella morganii*, *mycoplasma pneumoniae*, *neisseria gonorrhoeae*, резистентным к пенициллину *streptococcus pneumoniae*, чувствительным к пенициллину *streptococcus pneumoniae*, *peptostreptococcus magnus*, *peptostreptococcus micros*, *peptostreptococcus an-*

aerobius, peptostreptococcus asaccharolyticus, peptostreptococcus prevotii, peptostreptococcus tetradius, peptostreptococcus vaginalis, proteus mirabilis, pseudomonas aeruginosa, резистентным к хинолону staphylococcus aureus, резистентным к хинолону staphylococcus epidermis, salmonella typhi, salmonella paratyphi, salmonella enteritidis, salmonella typhimurium, serratia marcescens, staphylococcus aureus, staphylococcus epidermidis, staphylococcus saprophyticus, streptococcus agalactiae, streptococcus pneumoniae, streptococcus pyogenes, stenotrophomonas maltophilia, ureaplasma urealyticum, резистентным к ванкомицину enterococcus faecium, резистентным к ванкомицину enterococcus faecalis, резистентным к ванкомицину staphylococcus aureus, резистентным к ванкомицину staphylococcus epidermis, mycobacterium tuberculosis, clostridium perfringens, klebsiella oxytoca, neisseria meningitidis, proteus vulgaris или коагулазонегативный staphylococcus (включая staphylococcus lugdunensis, staphylococcus capitis, staphylococcus hominis или staphylococcus saprophytic).

В одном аспекте изобретения "инфекция" или "бактериальная инфекция" означает аэробные микроорганизмы, облигатные анаэробные микроорганизмы, факультативные анаэробные микроорганизмы, грамположительные бактерии, грамотрицательные бактерии, грамвариабельные бактерии или атипичные респираторные патогены.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к лечению бактериальной инфекции, например гинекологической инфекции, инфекции дыхательных путей (RTI), передающихся половым путем заболеваний или инфекции мочевых путей.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к лечению бактериальной инфекции, вызванной резистентными к лекарственным средствам бактериями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения относится к лечению бактериальной инфекции, такой как внебольничные пневмонии, больничные пневмонии, инфекции кожи и кожных структур, гонококковый цервицит, гонококковый уретрит, фебрильная нейтропения, остеомиелит, эндокардит, инфекции мочевых путей и инфекции, вызванные резистентными к лекарственным средствам бактериями, такими как резистентный к пенициллину *streptococcus pneumoniae*, резистентный к метициллину *staphylococcus aureus*, резистентный к метициллину *staphylococcus epidermidis* и резистентные к ванкомицину энтерококки, сифилис, вентиляторно-ассоциированная пневмония, инфекции брюшной полости, гонорея, менингит, судороги или туберкулез.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к лечению грибковых инфекций, таких как инфекции, вызванные *tinea versicolor*, *microsporum*, *trichophyton*, *epidermophyton*, а также кандидоз, криптококкоз или аспергиллез.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к лечению инфекции, вызванной простейшими, включая, без ограничений, малярию, амебиаз, лямблиоз, токсоплазмоз, криптоспориديоз, трихомоноз, лейшманиоз, сонную болезнь или дизентерию.

Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, используют для предотвращения или лечения у субъекта инфекции малярийным паразитом и/или для предотвращения, лечения и/или облегчения связанных с ней осложнений и/или симптомов, и следовательно их можно использовать для получения лекарственного препарата для лечения и/или предотвращения такого заболевания. Малярия может быть вызвана *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* или *P. malariae*.

В одном варианте осуществления соединения вводят после воздействия на субъекта малярийного паразита. В другом варианте осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят до путешествия субъекта в страну, где малярия является эндемиком.

Соединения или указанные выше фармацевтические композиции также можно использовать в комбинации с одним или более другими применяемыми в терапии веществами, выбранными из группы, включающей противомаларийные препараты, такие как хинолины (например, хинин, хлорохин, амодиахин, мефлохин, примахин, тафенохин); пероксидные противомаларийные средства (например, артемизинин, артемизонин, артемизонин); пириметамин-сульфадоксиновые противомаларийные средства (например, фансидар); гидроксинафтохиноны (например, атоваквон); противомаларийные средства акроинового типа (например, пиринаридин); и средства против простейших, такие как этилстибамин, гидроксистибамидин, пентамидин, стилбамидин, хинапирамин, пуромидин, пропамидин, нифуртимок, меларзопрол, ниморазол, нифуроксим, аминитрозол и т.п.

В одном варианте осуществления соединения, описанные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним дополнительным лекарственным средством, выбранным из группы, состоящей из следующих: хлорохин, артемизин, кингхаосу, 8-аминохинолин, амодиахин, артеетер, артемедер, артемизинин, артесунат, артесуновая кислота, артелиновая кислота, атовоквон, азитромицин, бигуанид, хлорохина фосфат, хлорпрогуанил, циклогуанил, дапсон, десбутилгалофантрин, дезипрамин, доксициклин, ингибиторы дигидрофолатредуктазы, дипиридамола, галофантрин, галоперидол, гидроксихлорохина сульфат, имипрамин, мефлохин, пенфлуридол, ингибиторы фосфолипидов, примахин, прогуанил, пири-метамин, пиронаридин, хинин, хинидин, хинакринартемизин, сульфонамиды, сульфоны, сульфадоксин, сульфален, тафенохин, тетрациклин, тетрандин, триазин, их соли и смеси.

Рак.

В типичном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения рака, включающему

введение пациенту соединения, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению, описанному в настоящем документе, или к его фармацевтически приемлемой соли для использования при лечении рака.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению, описанному в настоящем документе, или к его фармацевтически приемлемой соли, определенной в настоящем документе для использования при лечении рака молочной железы, толстой и прямой кишки, легкого (включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого и бронхоальвеолярный рак) и простаты.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению, описанному в настоящем документе, или к его фармацевтически приемлемой соли, определенной в настоящем документе, для использования при лечении рака желчных протоков, кости, мочевого пузыря, головы и шеи, почек, печени, желудочно-кишечной ткани, пищевода, яичника, эндометрия, поджелудочной железы, кожи, яичек, щитовидной железы, матки, шейки матки и вульвы, и лейкоз (включая ALL и CML), множественной миеломы и лимфом.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению, описанному в настоящем документе, или к его фармацевтически приемлемой соли, определенной в настоящем документе, для использования при лечении рака легкого, рака простаты, меланомы, рака яичника, рака молочной железы, рака эндометрия, рака почек, рака желудка, сарком, раковых заболеваний головы и шеи, опухолей центральной нервной системы и их метастаз, а также для лечения глиобластом.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, можно применять в клинике либо в качестве отдельных агентов самостоятельно, либо в комбинации с другими клинически значимыми агентами. Данное соединение также может предотвращать потенциальные механизмы развития резистентности рака, вероятно связанные с мутациями в наборе генов.

Противораковое лечение, описанное в настоящем документе, может применяться в качестве монотерапии или может включать в себя, помимо соединения настоящего описания, традиционную хирургию, радиотерапию или химиотерапию. Такая химиотерапия может включать в себя одну или более из следующих категорий противоопухолевых средств:

(i) антипролиферативные/антинеопластические препараты и их комбинации, применяемые в медицинской онкологии, такие как алкилирующие средства (например, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан и нитрозомочевина); антиметаболические средства (например, антифолаты, такие как фторпиримидины, например 5-фторурацил и гемцитабин, тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозина арабинозид и гидроксимочевина); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомидин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические средства (например, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и таксоиды, такие как таксол и таксотере); и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан и камптотецин); и ингибиторы протеасом (например, бортезомиб [Velcade®]); и препарат анегрилид [Agrimol®]; и препарат альфа-интерферон;

(ii) цитостатические средства, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), подавители эстрогеновых рецепторов (например, фульвестрант), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерона ацетат), антагонисты или агонисты люлиберина (LHRH) (например, гозерелин, лейпрорелин и бусерелин), прогестогены (например, мегестерола ацетат), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, воразол и экземестран) и ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерид;

(iii) средства, ингибирующие инвазию раковых клеток (например, ингибиторы металлопротеиназы, такие как маримастат, и ингибиторы функции рецептора урокиназного активатора плазминогена);

(iv) ингибиторы функции факторов роста, например к таким ингибиторам относятся антитела к факторам роста (например, антитело к erbB2 трастузумаб [Herceptin™] и антитело к erbB1 цетуксимаб), ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы серин/треонинкиназы, например ингибиторы семейства эпидермальных факторов роста (например, ингибиторы тирозинкиназ семейства EGFR, такие как: N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокс)хиназолин-4-амин (эрлотиниб) и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (CI 1033), например ингибиторы семейства тромбоцитарных факторов роста и например ингибиторы семейства гепатоцитарных факторов роста, например ингибиторы фосфотидилинозит 3-киназы (PI3K) и например ингибиторы киназы митоген-активируемой протеинкиназы (MEK1/2) и например ингибиторы протеинкиназы B (PKB/Akt), например ингибиторы семейства тирозинкиназ Src и/или семейства тирозинкиназ Abelson (AbI), такие как дазатиниб (BMS-354825) и иматиниба мезилат (Gleevec™); и любые агенты, изменяющие сигнализацию STAT;

(v) антиангиогенные средства, например ингибирующие эффекты фактора роста эндотелия сосудов (например, антитело к фактору роста клеток эндотелия сосудов бевацизумаб [Avastin™]) и соединения, работающие по другим механизмам (например, линомид, ингибиторы функции интегрина $\alpha_v\beta_3$ и ангио-

статины);

(vi) повреждающие сосуды агенты, такие как комбрестатин А4;

(vii) антисмысловые терапевтические средства, например, которые ориентированы на вышеуказанные мишени, например антисмысловой агент к *gas*;

(viii) подходы с использованием генной терапии, включая, например, замену аномальных генов, например аномального p53 или аномального BRCA1 или BRCA2, GDEPT (пролекарственная терапия генно-ориентированным ферментом), такие подходы, как использование ферментов цитозиндеаминазы, тимидинкиназы или бактериальной нитроредуктазы, и подходы, связанные с повышением переносимости пациентами химиотерапии или радиотерапии, например генная терапия лекарственной мультирезистентности; и

(ix) иммунотерапевтические подходы, включающие подходы *ex-vivo* и *in-vivo* для увеличения иммуногенности опухолевых клеток пациента, например трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов, подходы, связанные со снижением энергии Т-клеток, подходы с использованием трансфицированных иммунных клеток, таких как трансфицированных цитокинами дендритных клетки, подходы с использованием трансфицированных цитокинами опухолевых клеточных линий, подходы с использованием антиидиотипических антител и подходы с использованием иммуномодуляторных лекарственных средств талидомида и леналидомида [Revlimid®].

Такое объединенное лечение может быть достигнуто путем одновременного, последовательного или раздельного введения отдельных компонентов лечения. В таких комбинированных продуктах используются соединения настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемые соли в диапазоне доз, описанном выше в настоящем документе, и другой фармацевтически активный агент в утвержденном диапазоне доз.

Составы.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут иметь форму фармацевтически приемлемых солей, как описано в общем виде ниже. К некоторым предпочтительным, но не имеющим ограничительного характера примерам подходящих фармацевтически приемлемых органических и/или неорганических кислот относятся хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, уксусная кислота и лимонная кислота, а также другие фармацевтически приемлемые кислоты, известные сами по себе (для которых сделаны отсылки к цитируемой ниже литературе).

Когда соединения настоящего описания содержат кислотную группу, а также основную группу, то соединения настоящего описания также могут образовывать внутренние соли, и такие соединения входят в объем настоящего изобретения. Если соединение настоящего описания содержит гетероатом, являющийся донором водорода (например, NH), то данное описание также охватывает соли и/или изомеры, образованные путем переноса атома водорода на обладающую основными свойствами группу или атом в молекуле.

К фармацевтически приемлемым солям соединений относятся их кислотно-аддитивные соли и основные соли. Подходящие кислотно-аддитивные соли образованы кислотами, формирующими нетоксичные соли. К примерам относятся такие соли, как ацетат, адипат, аспартат, банзоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камсилат, цитрат, цикламат, эдизилат, эзилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодит/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксолат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат и ксинофоат. Подходящие основные соли образованы основаниями, формирующими нетоксичные соли. К примерам относятся соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамин и цинка. Также могут образовываться полусоли кислот и оснований, например гемисульфат и гемикальциевые соли. Обзор подходящих солей см. в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection и Use, Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002), которая включена в настоящий документ путем ссылки.

Соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить в форме пролекарств. Пролекарство может включать в себя ковалентно-связанный носитель, который высвобождает активное исходное лекарственное средство при введении субъекту-млекопитающему. Пролекарства можно получать путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединениях, таким образом, чтобы эти модификации отщеплялись, либо в ходе обычных манипуляций, либо *in vivo*, с получением исходных соединений. К пролекарствам относятся, например, соединения, в которых гидроксильная группа связана с любой группой, которая при введении субъекту-млекопитающему отщепляется с образованием свободной гидроксильной группы. К примерам пролекарств относятся, без ограничений, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых функциональных групп в представленных соединениях. Способы формирования соединений в виде пролекарств описаны, например, в Testa and Mayer, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley (2006). Типичные пролекарства образуют активный метаболит путем

трансформации пролекарства гидролитическими ферментами, гидролиза амида, лактамов, пептидов, сложных эфиров карбоновых кислот, эпоксидов, или расщепления сложных эфиров неорганических кислот. Было показано, что сложноэфирные пролекарства легко разлагаются в организме с высвобождением соответствующего спирта. См., например, Imai, *Drug Metab Pharmacokinet.* (2006) 21(3): 173-85, озаглавленную Human carboxylesterase isozymes: catalytic properties and rational drug design.

Фармацевтические композиции для использования в настоящем изобретении как правило содержат эффективное количество соединения и подходящий фармацевтически приемлемый носитель. Препараты можно получать способом, который сам по себе известен, и обычно включает в себя смешивание по меньшей мере одного соединения, соответствующего изобретению, с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, при необходимости, в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями, и, если необходимо, в асептических условиях. Делается отсылка к патенту США № 6372778, патенту США № 6369086, патенту США № 6369087 и патенту США № 6372733 и к дополнительным указанным выше источникам, а также к стандартным справочникам, например к последнему Remington's Pharmaceutical Sciences.

Как правило, для фармацевтического применения соединения можно готовить в виде фармацевтического препарата, содержащего по меньшей мере одно соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент и необязательно одно или более дополнительных фармацевтически активных соединений.

Фармацевтические препараты настоящего изобретения предпочтительно имеют вид единичной дозированной формы, и могут быть надлежащим образом упакованы, например, в коробку, блистер, флакон, бутылку, пакет-саше, ампулу или любое другое подходящее для одной или нескольких доз емкости или контейнер (на который может быть нанесена надлежащая маркировка); необязательно с одним или более листками, содержащими информацию о продукте и/или инструкции по применению. Как правило, единичные дозированные формы будут содержать от 1 до 1000 мг, а обычно от 5 до 500 мг, по меньшей мере одного соединения настоящего описания, например около 10, 25, 50, 100, 200, 300 или 400 мг на единичную дозированную форму.

Соединения можно вводить различными способами, включая пероральный, внутриглазной, ректальный, чрескожный, подкожный, внутривенный, внутримышечный или интраназальный путь, в зависимости, главным образом, от конкретного используемого препарата. Соединение как правило вводится в "эффективном количестве", под которым понимается любое количество соединения, которого при надлежащем введении достаточно для достижения желаемого терапевтического или профилактического эффекта у субъекта, которому соединение вводят. Обычно, в зависимости от состояния, предотвращение или лечение которого осуществляется, и от способа введения такое эффективное количество обычно будет составлять от 0,01 до 1000 мг на кг массы тела пациента в день, чаще от 0,1 до 500 мг, например от 1 до 250 мг, например около 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 или 250 мг на килограмм массы тела пациента в день, и его можно вводить в виде единственной суточной дозы или разделять на одну или более суточных доз. Вводимое(ые) количество(а), способ введения и дополнительную схему лечения может определять лечащий врач с учетом таких факторов, как возраст, пол, общее состояние пациента и характер и тяжесть излечиваемого заболевания/симптомов. Делается отсылка к патенту США № 6372778, патенту США № 6369086, патенту США № 6369087 и патенту США № 6372733 и к дополнительным указанным выше источникам, а также к стандартным справочникам, например к последнему Remington's Pharmaceutical Sciences.

В случае перорально вводимой формы, соединение можно смешивать с подходящими добавками, такими как эксципиенты, стабилизаторы или инертные разбавители, и формировать при помощи специализированных методов в подходящие для введения формы, такие как таблетки, таблетки с покрытием, твердые капсулы, водные, спиртовые или масляные растворы. К примерам подходящих инертных носителей относятся гуммиарабик, оксид магния, карбонат магния, фосфат калия, лактоза, глюкоза или крахмал, в частности кукурузный крахмал. В данном случае препарат может быть выполнен как в виде сухих, так и в виде влажных гранул. К подходящим масляным эксципиентам или растворителям относятся растительные или животные масла, такие как подсолнечное масло или масло печени трески. К подходящим растворителям для водных или спиртовых растворов относятся вода, этанол, растворы сахара и их смеси. Полиэтиленгликоли и полипропиленгликоли также могут применяться в качестве дополнительных компонентов для других форм введения. Композиции в виде таблеток для немедленного высвобождения могут содержать микрокристаллическую целлюлозу, фосфат дикальция, крахмал, стеарат магния и лактозу и/или другие эксципиенты, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, разбавители и смазывающие вещества, известные в данной области.

При введении в форме назального аэрозоля или ингаляции, композиции могут быть приготовлены в соответствии со способами, хорошо известными в данной области приготовления фармацевтических составов, и могут быть выполнены в виде растворов в солевом растворе с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, активаторов абсорбции для улучшения биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизующих или диспергирующих агентов, известных в данной области. К фармацевтическим составам, подходящим для введения в форме аэрозолей или спреев, относятся, на-

пример, растворы, суспензии или эмульсии соединений настоящего описания или их физиологически переносимых солей в фармацевтически приемлемом растворителе, таком как этанол, вода или смесь этих растворителей. При необходимости состав может дополнительно содержать другие фармацевтические вспомогательные вещества, такие как поверхностно-активные вещества, эмульгаторы и стабилизаторы, а также газ-носитель.

Для подкожного или внутривенного введения, соединения, при необходимости вместе с обычными в данном случае веществами, такими как солюбилизаторы, эмульгаторы и дополнительные вспомогательные средства, приготавливают в виде раствора, суспензии или эмульсии. Соединения также можно лиофилизировать, и полученные лиофилизаты использовать, например, для получения препаратов для инъекции или инфузии. К подходящим растворителям относятся, например, вода, физиологический солевой раствор или спирты, например этанол, пропанол, глицерин, растворы Сахаров, например растворы глюкозы или маннита, или смеси различных упомянутых растворителей. Инъекционные растворы или суспензии можно готовить как известно на данном уровне техники, используя подходящие нетоксичные, пригодные для парентерального введения разбавители или растворители, такие как маннит, 1,3-бутандиол, вода, раствор Рингера или изотонический раствор хлорида натрия, или подходящие диспергирующие, смачивающие и суспендирующие агенты, такие как стерильные легкие жирные масла, включая синтетические моно- или диглицериды, и жирные кислоты, включая олеиновую кислоту.

При ректальном введении в форме суппозитория составы можно готовить путем смешивания соединений формулы I с подходящим не вызывающим раздражения эксципиентом, таким как масло какао, синтетические сложные эфиры глицерина или полиэтиленгликоли, являющимся твердым при обычных температурах, но разжижающимся и/или растворяющимся в полости прямой кишки с высвобождением лекарственного препарата.

В некоторых вариантах осуществления предусматривается, что эти композиции могут представлять собой составы пролонгированного высвобождения. В типичных составах пролонгированного высвобождения используется кишечнорастворимое покрытие. Обычно оболочку наносят на препарат для перорального введения, и она контролирует, в каком месте пищеварительной системы произойдет всасывание. Кишечнорастворимое покрытие предотвращает высвобождение лекарства до того, как оно достигнет тонкого кишечника. Кишечнорастворимые покрытия могут содержать полимеры полисахаридов, такие как мальтодекстрин, ксантан, склероглюкан, декстран, крахмал, альгинаты, пуллулан, гиалуроновую кислоту, хитин, хитозан и т.п.; другие природные полимеры, такие как белки (альбумин, желатин и т.п.), поли-L-лизин; натриевую соль поли(акриловой кислоты); поли(гидроксикарбоната метакрилатов) (например, поли(гидроксиэтилметакрилат)); карбоксиполиметилена (например, Carborol™); карбомер; поливинилпирролидон; камеди, такие как гуаровая камедь, гуммиарабик, камедь карайи, камедь гхатти, камедь бобов рожкового дерева, тамариндовая камедь, геллановая камедь, трагакантовая камедь, агар, пектин, глютен и т.п.; поли(виниловый спирт); этиленвиниловый спирт; полиэтиленгликоль (ПЭГ); и простые эфиры целлюлозы, такие как гидроксиметилцеллюлоза (НМС), гидроксипропилцеллюлоза (НЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НПС), метилцеллюлоза (МС), этилцеллюлоза (ЕС), карбоксиэтилцеллюлоза (СЕС), этилгидроксиэтилцеллюлоза (ЕНЕС), карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлоза (СМНЕС), гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), гидроксипропилэтилцеллюлоза (НРЕС) и натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-CMC); а также сополимеры и/или (простые) смеси любых из вышеуказанных полимеров. Некоторые из вышеуказанных полимеров можно дополнительно подвергать поперечному сшиванию с использованием стандартных методов, известных специалистам.

Выбор полимера будет определяться природой используемого в композиции настоящего описания активного ингредиента/лекарственного средства, а также желаемой скоростью высвобождения. В частности, специалисту в данной области будет понятно, что, например, в случае НРМС, более высокая молекулярная масса будет в целом обеспечивать более медленную скорость высвобождения лекарственного средства из композиции. Более того, в случае НРМС разная степень замещения метоксильных групп и гидроксипропоксильных групп будет приводить к изменениям в скорости высвобождения лекарственного средства из композиции. В этом отношении и как указано выше, может быть желательно получать композиции данного описания в форме покрытий, в которых полимерный носитель формируется путем смешивания двух или более полимеров, например, с разными молекулярными массами, чтобы получить конкретный нужный или желаемый профиль высвобождения.

Для формирования систем доставки белков с замедленным высвобождением можно использовать микросферы из полилактида, полигликолида и их сополимеров поли(лактид-со-гликолида). Белки можно заключать в микросферное депо из поли(лактид-со-гликолида) множеством способов, в том числе путем формирования эмульсии вода-в-масле с растворенным в воде белком и растворенным в органическом растворителе полимером (эмульсионный метод), формирования суспензии твердого вещества в масле, где твердый белок диспергируется в растворе полимера в растворителе (суспензионный метод), или путем растворения белка в растворе полимера в растворителе (метод растворения). К белкам можно присоединять полиэтиленгликоль (пегилирование) для увеличения периода полужизни терапевтических белков в кровотоке и уменьшения вероятности возникновения иммунного ответа.

Также традиционными способами можно готовить липосомные суспензии (включая липосомы, на-

целенные на вирусные антигены) для получения фармацевтически приемлемых носителей. Это может быть уместно для доставки свободных нуклеозидов, ацилнуклеозидов или сложноэфирфосфатных пролекарственных форм нуклеозидных соединений, соответствующих настоящему изобретению.

Следует учитывать, что нуклеозиды настоящего изобретения имеют несколько хиральных центров, и могут существовать и выделяться в оптически активной или рацемической формах. Некоторые соединения могут проявлять полиморфизм. Следует понимать, что настоящее изобретение включает в себя любую рацемическую, оптически активную, диастереомерную, полиморфную или стереоизомерную форму (или их смесь) соединения настоящего изобретения, которая обладает описанными в настоящем документе полезными свойствами. В данной области хорошо известны способы получения оптически активных форм (например, путем разделения рацемической формы методами перекристаллизации, путем синтеза из оптически-активных исходных материалов, путем хирального синтеза или путем хроматографического разделения с использованием хиральной неподвижной фазы).

Углеродные атомы нуклеозида являются хиральными, их неводородные заместители (основание и CHOR-группы, соответственно) могут представлять собой либо цис (расположены с одной стороны), либо транс (с противоположных сторон) форму относительно кольцевой системы сахара. Следовательно, четыре оптических изомера представлены следующими конфигурациями (при ориентации остатка сахара в горизонтальной плоскости так, что атом кислорода находится сзади): цис (обе группы "вверху", что соответствует конфигурации нуклеозидов β -D природного происхождения), цис (обе группы "внизу", что является не встречающейся в природе конфигурацией β -L), транс (с заместителем C2' "вверху" и заместителем C4' "внизу") и транс (с заместителем C2' "внизу" и заместителем C4' "вверху"). "D-нуклеозиды" представляют собой цис-нуклеозиды в природной конфигурации, а "L-нуклеозиды" представляют собой цис-нуклеозиды в не встречающейся в природе конфигурации.

Аналогично, большинство аминокислот являются хиральными (обозначаются L или D, причем L-энантиомер является конфигурацией природного происхождения) и могут существовать в виде отдельных энантиомеров.

Примеры способов получения оптически активных веществ известны в данной области, и включают в себя по меньшей мере следующие: i) физическое разделение кристаллов - метод, в котором макроскопические кристаллы отдельных энантиомеров разделяют вручную. Этот метод можно использовать, если существуют кристаллы отдельных энантиомеров, т.е. вещество является конгломератом и кристаллы визуальны отличимы; ii) одновременная кристаллизация - метод, при котором отдельные энантиомеры кристаллизуют из раствора рацемата по отдельности, что возможно только в том случае, если последний является конгломератом в твердом состоянии; iii) ферментативные методы разделения - метод, в котором частичное или полное разделение рацемата осуществляется благодаря разным скоростям реакции энантиомеров с ферментом; iv) ферментативный асимметричный синтез - метод синтеза, в котором по меньшей мере на одной стадии синтеза используется ферментативная реакция для получения энантиомерно-чистого или обогащенного синтетического предшественника нужного энантиомера; v) химический асимметричный синтез - метод синтеза, при котором нужный энантиомер синтезируют из ахирального предшественника в условиях, формирующих асимметрию (т.е. хиральность) продукта, что может быть достигнуто при помощи хиральных катализаторов или хиральных вспомогательных веществ; vi) диастереомерное разделение - метод, при котором рацемическое соединение взаимодействует с энантиомерно-чистым реагентом (хиральным вспомогательным веществом), которое превращает отдельные энантиомеры в диастереомеры. Полученные диастереомеры далее разделяют хроматографией или кристаллизацией благодаря их более выраженным теперь структурным различиям, и хиральное вспомогательное вещество удаляют для получения желаемого энантиомера; vii) асимметричные трансформации первого и второго порядка - метод, при котором диастереомеры из рацемата доводят до равновесия с получением преобладания в растворе диастереомера из нужного энантиомера, или при котором предпочтительная кристаллизация диастереомера из нужного энантиомера нарушает равновесие так, что в итоге по существу все вещество превращается в кристаллический диастереомер из нужного энантиомера. Нужный энантиомер далее освобождают от диастереомера; viii) кинетическое разделение - при данном методе добиваются частичного или полного разделения рацемата (или дальнейшего разделения для частично разделенного соединения) на основе неравных скоростей реакции энантиомеров с хиральным нерацемическим реагентом или катализатором в кинетических условиях; ix) энантиоспецифический синтез из нерацемических предшественников - метод синтеза, при котором нужный энантиомер получают из нехиральных исходных веществ, и при котором стереохимическая целостность в ходе синтеза не нарушается или лишь минимально нарушается; x) хиральная жидкостная хроматография - метод, при котором энантиомеры рацемата разделяют в жидкой подвижной фазе на основе их разных взаимодействий с неподвижной фазой. Неподвижную фазу можно готовить из хирального вещества или подвижная фаза может содержать дополнительное хиральное вещество, способствующее различающимся взаимодействиям; xi) хиральная жидкостная хроматография - метод, при котором рацемат испаряют, а энантиомеры разделяют на основе их различающихся взаимодействий в газовой подвижной фазе с колонкой, содержащей фиксированную нерацемическую хиральную адсорбирующую фазу; xii) экстракция хиральными раство-

рителями - метод, при котором энантиомеры разделяют на основе преимущественного растворения одного энантиомера в конкретном хиральном растворителе; xiii) транспорт через хиральные мембраны - метод, при котором рацемат вводят в контакт с тонким мембранным барьером. Барьер обычно разделяет две смешивающиеся жидкости, одна из которых содержит рацемат, а движущая сила, например разница концентрации или давления, обеспечивает преимущественную транспортировку через мембранный барьер. Разделение происходит в результате нерацемической, хиральной природы мембраны, которая пропускает только один энантиомер рацемата. В одном варианте осуществления используют хиральную хроматографию, включая хроматографию с псевдодвижущимся слоем. В продаже имеется широкий ассортимент хиральных неподвижных фаз.

Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи, и при отсутствии особых указаний считается, что они содержат геометрические изомеры как E, так и Z.

Кроме этого, некоторые из описанных в настоящем документе нуклеозидов могут существовать в виде таутомеров, например кето-енольных таутомеров. Отдельные таутомеры, а также их смеси должны быть отнесены к соединениям настоящего изобретения.

Примеры

Пример 1.

Получение конъюгата.

Несколькими группами были получены моно- и дифосфатные пролекарства. См. Jessen et al., *Bioreversible Protection of Nucleoside Diphosphates*, *Angewandte Chemie-International Edition English* 2008, 47 (45), 8719-8722, включаемую в настоящий документ путем ссылки. Для предотвращения разрыва ангидридной связи Р-О-Р используют быстро фрагментирующуюся боковую группу (например, бис-(4-ацилоксибензил)нуклеозиддифосфат (BAB-NDP), которая деацилируется эндогенной эстеразой) с образованием отрицательного заряда на втором фосфате. См. также Routledge et al., *Synthesis, Bioactivation and Anti-HIV Activity of 4-Acyloxybenzyl-bis(nucleosid-5'-yl) Phosphates, Nucleosides & Nucleotides* 1995, 14 (7), 1545-1558 и Meier et al., *Comparative study of bis(benzyl)phosphate triesters of 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine (d4T) and cycloSal-d4TMP -hydrolysis, mechanistic insights and anti-HIV activity*, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 2002, 13,101-114, обе которые включены в настоящий документ путем ссылки. После этого ангидридная связь Р-О-Р становится менее чувствительной к расщеплению и оставшаяся защитная группа после этого может обеспечивать ее окончательное раскрытие с образованием нуклеозиддифосфата.

Другие способы получения дифосфатных и монотиодифосфатных пролекарств представлены на фиг. 5. Для получения сфинголипид-нуклеозидмонофосфатных пролекарств используют стандартные условия синтеза. Соответствующие дифосфатные пролекарства можно получать в соответствии с протоколами, показанными на фиг. 5 и изложенными в Smith et al., *Substituted Nucleotide Analogs*. Заявка на патент США 2012/0071434; Skowronska et al., *Reaction of Oxophosphorane-Sulfonyl and Oxophosphorane-Selenenyl Chlorides with Dialkyl Trimethylsilyl Phosphites -Novel Synthesis of Compounds Containing a Sulfur or Selenium Bridge Between 2 Phosphoryl Centers*, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* 1988, 8, 2197-2201; Dembinski et al., *An Expedient Synthesis of Symmetrical Tetra-Alkyl Mono-thiopyrophosphates*, *Tetrahedron Letters* 1994, 35 (34), 6331-6334; Skowronska et al., *Novel Synthesis of Symmetrical Tetra-Alkyl Monothiophosphates*, *Tetrahedron Letters* 1987, 28 (36), 4209-4210 и Chojnowski et al., *Methods of Synthesis of O,O-Bis Trimethylsilyl Phosphorothiolates*. *Synthesis-Stuttgart* 1977, 10, 683-686, которые все полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

Пример 2.

Активность 2'-фторнуклеозидов.

Аналоги рибонуклеозидов при активации до соответствующего трифосфата ингибируют РНК-зависимую репликацию вирусной РНК, действуя как конкурентные субстратные ингибиторы кодируемой вирусом RdRp. Соединения данного класса терапевтических средств могут применяться при лечении обнаруженных вирусов, включая, без ограничений, вирусы семейств arenaviridae, bunyaviridae, flaviviridae, orthomyxoviridae, paramyxoviridae и togaviridae. Предусматривается, что некоторые соединения, описанные в настоящем документе, обладают такими преимуществами, как высокий генетический барьер для развития резистентности к противовирусному агенту; широкий спектр действия среди семейств вирусов и высокая биодоступность при пероральном применении с нацеленной доставкой к зонам инфицирования.

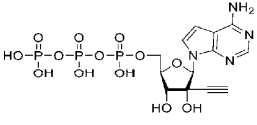
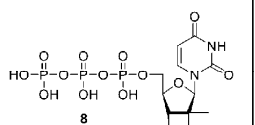
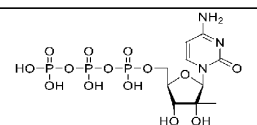
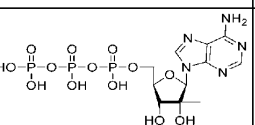
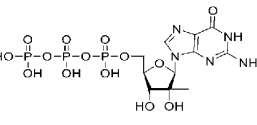
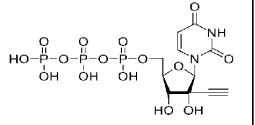
Аналоги нуклеозидов были созданы с 2'-альфа-фтористым заместителем для имитации природных рибонуклеозидов. Длина связи C-F (1,35 Å) сходна с длиной связи C-O (1,43 Å), и фтор является акцептором водородной связи, что делает фтористый заместитель изополярной и изостерической заменой гидроксильной группы. В отличие от аналогов рибонуклеозидов, применяемых в настоящее время в клинических исследованиях при лечении инфекций HCV, в некоторых вариантах осуществления 2',3'-дидезокси-2'-фторнуклеозидные аналоги, относящиеся к настоящему изобретению, не содержат 3'-гидроксильной группы и, следовательно, являются облигатными терминаторами цепи репликации вируса. После превращения нуклеозидов в соответствующие трифосфаты, они действуют как конкурентные субстратные ингибиторы кодируемой вирусом полимеразы RdRp. После встраивания терминатора цепи в

создаваемую РНК вирусная репликация останавливается. Одним преимуществом облигатных терминаторов цепи является то, что они не являются мутагенными для хозяина при лечении хронических заболеваний.

Пример 3.

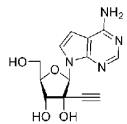
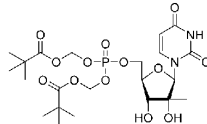
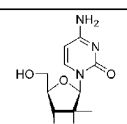
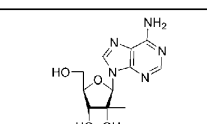
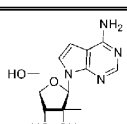
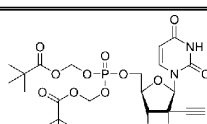
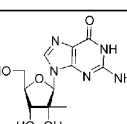
Результаты анализа РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5 вируса ZIKV.

В приведенной ниже таблице показана активность трифосфатов выбранных аналогов в отношении RdRp NS5 ZIKV.

Структура и идентификатор	Анализ полимеразы ZIKV		Структура и идентификатор	Анализ полимеразы ZIKV	
	Km (мкМ)	Дискриминация		Km (мкМ)	Дискриминация
 EIDD-02596	1,26	5	 EIDD-02442	72,82	53
 EIDD-02404	1,45	7	 EIDD-01889	3,03	12
 EIDD-02296	2,82	13	 EIDD-02442	6,59	5

Пример 4.

Результаты анализа инфекции ZIKV.

Структура и идентификатор	ZIKV (EC ₅₀ мкМ)	Клетки Vero (CC ₅₀ мкМ)	Структура и идентификатор	ZIKV (EC ₅₀ мкМ)	Клетки Vero (CC ₅₀ мкМ)
 EIDD-02454	0,34	35,4	 EIDD-02416	3,57	26,4
 EIDD-01020	0,13	9,57	 EIDD-01019	2,75	> 100
 EIDD-02441	2,46	> 100	 EIDD-02290	1,06	11
 EIDD-01021	7,23	> 100			

Пример 5.

Общая процедура синтеза основания.

Персиллированное нуклеотидное основание получали в круглодонной колбе, в которую в атмосфере азота помещали сухое нуклеотидное основание (15,5 ммоль), хлортриметилсилан (12,21 ммоль) и бис-(триметилсилил)амин (222 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником при перемешивании в течение ночи (16 ч) до растворения всех твердых веществ. Смесь охлаждали до комнатной температу-

ры и летучие соединения удаляли на ротормном испарителе с последующей обработкой высоким вакуумом с получением персилилированного нуклеотидного основания. Это соединение сразу использовали на следующей стадии.

Свежеприготовленное персилилированное нуклеотидное основание (15,50 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтано (50 мл) или хлорбензоле (50 мл) в атмосфере азота при перемешивании при комнатной температуре. Раствор β -D-рибофуранозо-1,2,3,5-тетраацетата (7,75 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (50 мл) или хлорбензоле (50 мл) весь сразу добавляли к перемешиваемой смеси.

К этой смеси добавляли SnCl_4 (11,63 ммоль) по каплям через шприц, и смесь перемешивали при комнатной температуре 6 ч до исчерпания всего исходного вещества. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли насыщ. водн. раствор NaHCO_3 (125 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 30 мин. Смесь экстрагировали EtOAc (2×200 мл) и объединенные органические слои промывали соевым раствором (1×100 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали на ротормном испарителе с получением 5,5 г неочищенного продукта. Неочищенное вещество собирали в дихлорметан, иммобилизовали на Celite и разделяли колоночной флэш-хроматографией с получением желаемого продукта с защитными ацетатными группами. Защитные группы с рибонуклеозида снимали с использованием обычных условий снятия защиты.

Пример 6.

Общий синтез аналога цитозина.

В колбу, содержащую защищенный N^4 -бензоилом аналог цитозина (0,793 ммоль), добавляли бис-(триметилсилил)амин (8,45 ммоль) и сульфат аммония (0,02 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, после охлаждения до комн. темп. растворитель удаляли под вакуумом и дополнительно высушивали под высоким вакуумом в течение 1 ч. Остаток растворяли в безводном хлорбензоле (10 мл) и добавляли β -D-рибофуранозо-1,2,3,5-тетраацетат (0,53 ммоль). Далее по каплям добавляли SnCl_4 (0,27 мл, 2,3 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч смесь нагревали при 60°C в течение ночи. После охлаждения до 0°C добавляли твердый бикарбонат натрия (0,85 г), а затем EtOAc (5 мл). Смесь оставляли для перемешивания в течение 15 мин и медленно добавляли воду (0,5 мл). Нерастворимое вещество фильтровали и промывали дополнительным количеством EtOAc (2,5 мл). Фильтрат промывали однократно водой, однократно соевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на SiO_2 .

Пример 7.

Общие условия дезаминирования.

Раствор защищенного бензоилом цитидинового рибонуклеозида (1,02 ммоль) в 80% водной AcOH (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Далее растворитель удаляли под вакуумом и высушивали под высоким вакуумом. Белое твердое вещество растирали с эфиром, фильтровали и промывали дополнительным количеством эфира с получением нужного продукта.

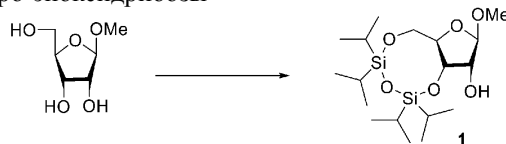
Пример 8.

Общие условия снятия защитных бензоиловых групп.

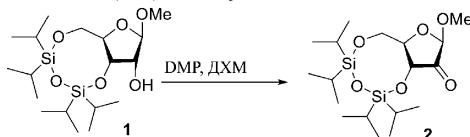
Защищенный бензоилом аналог рибонуклеозида (0,25 ммоль) перемешивали с 7 N раствором аммиака в MeOH при комн. темп. в течение 15,5 ч. Далее растворитель удаляли и неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на SiO_2 с получением желаемого рибонуклеозида.

Пример 9.

Синтез метил- β -D-2'-спиро-эпоксидрибозы

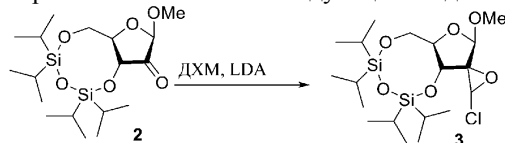


Процедура получения соединения 1. К раствору метил- β -D-рибозиды (40,9 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере аргона при 0°C добавляли по каплям через шприц 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан (45,0 ммоль, 1,1 экв.) в течение периода времени 15 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 3 ч. Реакцию гасили MeOH (10 мл) и выпаривали растворитель. Вязкий остаток растворяли в ДХМ (400 мл) и промывали насыщ. NaCO_3H , соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Растворитель выпаривали и выполняли совместное выпаривание с толуолом для удаления следов пиридина. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан:этилацетат (3:2) с получением желаемого продукта.



Процедура получения соединения 2. К раствору защищенного рибозиды 1 (32,9 ммоль, 1 экв.) в

ДХМ (150 мл) при 0°C добавляли периодинан Десса-Мартина (18,1 г, 42,7 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 24 ч. После этого выпаривали приблизительно 75 мл ДХМ, к реакционной смеси добавляли диэтиловый эфир (400 мл) и осадок фильтровали через слой целита. Полученный фильтрат промывали 300 мл насыщенного раствора NaHCO_3 , содержащего 18,5 г $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, и соевым раствором, соответственно. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали с получением соединения 2, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



Процедура получения соединения 3. К раствору кетона 2 (8,87 ммоль, 1 экв.) и ДХМ (2,28 мл, 35,5 ммоль, 4,0 экв.) в ТГФ (50 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли раствор LDA (31,1 мл, 1,0 М, 3,5 экв.) в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч, а затем в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщ. NH_4Cl . Раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (150 мл×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , выпаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле путем элюирования смесью гексан:этилацетат (3:1) с получением соединения 3. Эпоксид далее можно подвергать воздействию обычных условий раскрытия эпоксидов, используя хлорид натрия, азид натрия с последующим восстановлением, и TBAF. После превращения полученного альдегида в алкин, рибозид можно подвергать обычным условиям синтеза оснований с последующим воздействием условий, подходящих для снятия защиты.

Пример 10.

Общие условия превращения альдегида в алкин.

Полученный в результате вышеуказанного раскрытия эпоксидов 2'-альдегид можно превращать в альдегид с использованием следующего протокола. Раствор 2'-альдегида в безводном ДХМ (10 мл/ммоль рибозида) в атмосфере аргона при 0°C обрабатывали четырехбромистым углеродом (2,0 экв.), а затем раствором трифенилфосфина (2,0 экв.) в безводном ДХМ (10 мл/ммоль рибозида) в течение периода времени 10 мин. Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение ночи для нагрева до комнатной температуры. Реакционную смесь далее разбавляли петролевым эфиром, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищенный продукт получали после хроматографии на силикагеле. Очищенное промежуточное соединение затем растворяли в безводном ТГФ (10 мл/ммоль) в атмосфере аргона и реакционную смесь охлаждали до -78°C. К раствору добавляли бутиллитий (2 экв.). Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 1 ч и гасили либо хлоридом аммония, либо подходящим электрофильным соединением. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали на силикагеле. Если продукт представляет собой углевод, его можно подвергать обычным процедурам синтеза оснований, а затем подходящим для снятия защитных групп условиям, но если продукт представляет собой защищенный рибонуклеозид, то его можно подвергать действию условий, подходящих для снятия защитных групп.

Пример 11.

Общий синтез 2'-хлор-замещенных спироэпоксидных аналогов рибонуклеозидов



Процедура получения соединения 11. К раствору рибонуклеозида (40,9 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере аргона при 0°C по каплям через шприц добавляли 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан (45,0 ммоль, 1,1 экв.) в течение периода времени 15 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 3 ч. Реакцию гасили MeOH (10 мл) и выпаривали растворитель. Вязкий остаток растворяли в ДХМ (400 мл) и промывали насыщ. NaCO_3H , соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Растворитель выпаривали и выполняли совместное выпаривание с толуолом для удаления следов пиридина.

Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан:этилацетат (3:2) с получением желаемого продукта.

Процедура получения соединения 12. К раствору защищенного рибонуклеозида 11 (32,9 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (150 мл) при 0°C добавляли периодинан Десса-Мартина (18,1 г, 42,7 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 24 ч. После этого выпаривали приблизительно 75 мл ДХМ, к реакционной смеси добавляли диэтиловый эфир (400 мл) и осадок фильтровали через слой целита. Полученный фильтрат промывали 300 мл насыщенного раствора NaHCO_3 , содержащего 18,5 г

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, и соевым раствором, соответственно. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали с получением соединения 12, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Процедура получения соединения 13. К раствору кетона 12 (8,87 ммоль, 1 экв.) и ДХМ (2,28 мл, 35,5 ммоль, 4,0 экв.) в ТГФ (50 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли раствор LDA (31,1 мл, 1,0 М, 3,5 экв.) в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч, а затем в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщ. NH_4Cl . Раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (150 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , выпаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле путем элюирования смесью гексан:этилацетат (3:1) с получением соединения 13. Аналоги уридин-рибонуклеозида дополнительно защищали группой РМВ в N3-положении нуклеотидного основания.

Пример 12.

Общая процедура защиты при помощи РМВ.

Добавляли РМВС1 (1,2 экв.) и K_2CO_3 (1,5 экв.) к раствору аналога уридин-рибонуклеозида в DMF при 0°C в атмосфере аргона. Смесь далее оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 12-16 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на силикагеле с элюированием смесью гексанов/этилацетата или использовали без дополнительной очистки.

Пример 13.

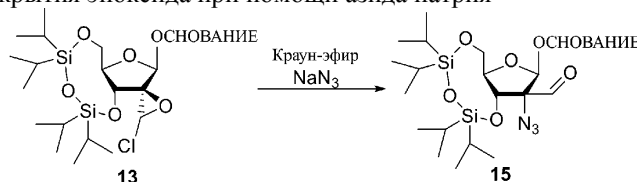
Общие условия раскрытия эпоксида при помощи хлорида натрия



Процедура синтеза соединения 14. К раствору соединения 13 (7,50 ммоль, 1,0 экв.) и 15-краун-5 (1,48 мл, 7,50 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) при комнатной температуре добавляли хлорид натрия (4,38 г, 75,0 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при 45°C в течение 16 ч. Далее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ (150 мл). Раствор промывали водой (2х), соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , выпаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан:этилацетат, получая желаемый продукт. Далее продукт можно подвергать обычным условиям образования алкина.

Пример 14.

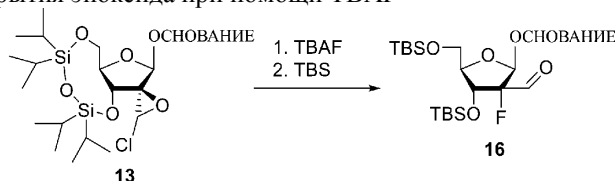
Общие условия раскрытия эпоксида при помощи азидата натрия



Процедура получения соединения 15. К раствору соединения 13 (3,75 ммоль, 1,0 экв.) и 15-краун-5 (0,74 мл, 3,75 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) при комнатной температуре добавляли азидат натрия (1,2 г, 18,7 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Далее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ (100 мл). Раствор промывали водой (2х), соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , выпаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан:этилацетат (3:1), получая желаемый продукт. Далее продукт можно подвергать обычным условиям образования алкина.

Пример 15.

Общие условия раскрытия эпоксида при помощи TBAF



Процедура получения соединения 16. Раствор соединения 13 (3,75 ммоль, 1,0 экв.) и TBAF (6,0 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Далее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ (100 мл). Раствор промывали водой (2х), соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , выпаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан:этилацетат (3:1), получая желаемый продукт. Защитные группы

с желаемого продукта далее снимали, используя TBSCl. Далее продукт можно подвергать обычным условиям образования алкина.

Пример 16.

Общие условия восстановления азидов.

2'-Азидо-рибонуклеозидные аналоги восстанавливали до 2'-амино-рибонуклеозидных аналогов, используя следующую процедуру. 2'-Азидо-рибонуклеозидный аналог растворяли в метаноле с последующим добавлением гидроксида палладия на угле. Реакционную смесь затем оставляли для перемешивания в атмосфере водорода в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, который промывали метанолом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и продукт очищали хроматографией на силикагеле с элюированием ДХМ и метанолом.

Пример 17.

Общие условия десилилирования.

Защищенный силилом аналог рибонуклеозида растворяли в ТГФ с последующим добавлением 1М TBAF (2,1 экв.) при комнатной температуре. Реакционный раствор оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин. Растворитель далее удаляли при пониженном давлении, а полученный остаток растворяли в ДХМ и наносили на силикагелевую колонку. Нужный аналог рибонуклеозида элюировали ДХМ и метанолом.

Пример 18.

Общие условия дебензилирования.

Раствор защищенного бензилом аналога рибонуклеозида в безводном ДХМ обрабатывали при помощи 1 М раствора BCl_3 (3 экв.) в ДХМ при -78°C в атмосфере аргона. Реакционный раствор оставляли для перемешивания при -78°C в течение 2-4 ч. Смесь гасили медленным добавлением метанола при -78°C , и растворитель удаляли при пониженном давлении. Нужный аналог рибонуклеозида очищали хроматографией на силикагеле с элюированием ДХМ и метанолом.

В альтернативном варианте осуществления к раствору нуклеозида в MeOH добавляли 20% гидроксид палладия (II) на угле. Реакционный сосуд продували водородом и выдерживали в атмосфере водорода с использованием баллона в течение 24 ч. После завершения реакции катализатор отфильтровывали, а растворитель удаляли при пониженном давлении с получением нужного продукта.

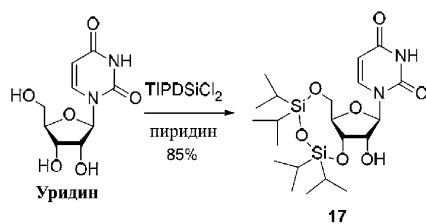
Пример 19.

Общие условия удаления группы PMB.

К защищенному при помощи PMB аналогу рибонуклеозида в $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ (3:1) добавляли CAN (3 экв.). Реакционный раствор оставляли для перемешивания в течение 12-16 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор далее экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Желаемый продукт очищали хроматографией на силикагеле.

Пример 20.

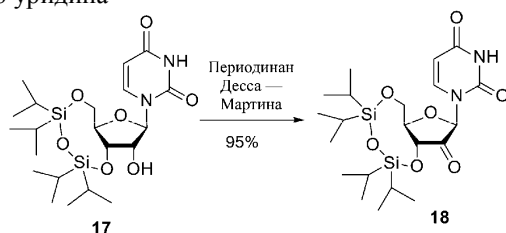
Защита уридина



К раствору уридина (10,0 г, 40,9 ммоль, 1,0 экв.) в безводном пиридине в атмосфере аргона при 0°C по каплям через шприц добавляли 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисулфон (14,4 мл, 45,0 ммоль, 1,1 экв.) в течение периода времени 15 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 3 ч. Реакцию гасили MeOH (10 мл) и выпаривали растворитель. Вязкий остаток растворяли в ДХМ (400 мл) и промывали насыщ. NaCO_3H , соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Растворитель выпаривали и выполняли совместное выпаривание с толуолом для удаления следов пиридина. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексан:этилацетат (3:2), с получением соединения 17 (17,0 г, выход 85%) в виде белой пены.

Пример 21.

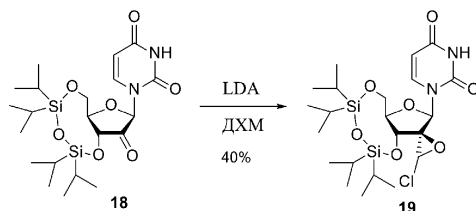
Окисление защищенного уридина



К раствору защищенного сахара 17 (16,0 г, 32,9 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (150 мл) при 0°C добавляли периодинан Десса-Мартина (18,1 г, 42,7 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 24 ч. После выпаривания приблизительно 75 мл ДХМ к реакционной смеси добавляли диэтиловый эфир (400 мл) и осадок отфильтровывали через слой целита. Полученный фильтрат промывали 300 мл насыщенного раствора NaHCO_3 , содержащего 18,5 г $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, и соевым раствором, соответственно. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали с получением 18 (15,1 г, выход 95%) в виде белой пены, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 22.

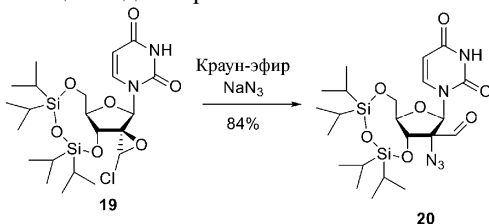
Образование эпоксида



К раствору кетона 18 (4,30 г, 8,87 ммоль, 1 экв.) и ДХМ (2,28 мл, 35,5 ммоль, 4,0 экв.) в ТГФ (50 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли раствор LDA (31,1 мл, 1,0 М, 3,5 экв.) в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч, а затем в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщ. NH_4Cl . Раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (150 мл×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , выпаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан:этилацетат (3:1) с получением 19 (1,90 г, выход 40%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

Пример 23.

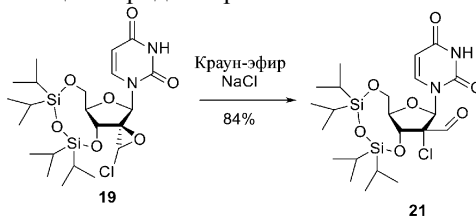
Раскрытие эпоксида при помощи азидата натрия



К раствору соединения 19 (2,0 г, 3,75 ммоль, 1,0 экв.) и 15-краун-5 (0,74 мл, 3,75 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) при комнатной температуре добавляли азид натрия (1,2 г, 18,7 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Далее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ (100 мл). Раствор промывали водой (2х), соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , выпаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан:этилацетат (3:1) с получением 20 (1,71 г, выход 84%) в виде пены светло-коричневого цвета.

Пример 24.

Раскрытие эпоксида при помощи хлорида натрия



К раствору соединения 19 (4,0 г, 7,50 ммоль, 1,0 экв.) и 15-краун-5 (1,48 мл, 7,50 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) при комнатной температуре добавляли хлорид натрия (4,38 г, 75,0 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при 45°C в течение 16 ч. Далее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ (150 мл). Раствор промывали водой (2х), соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , выпаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан:этилацетат (3:1) с получением соединения 21 (2,60 г, выход 65%) в виде пены бледно-желтого цвета.

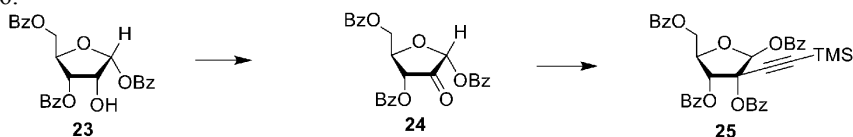
Пример 25.



Этилтриметилсилан (37 ммоль, 3 экв.) растворяли в безводном ТГФ (40 мл) в атмосфере аргона, и затем реакционную колбу охлаждали до -78°C . По каплям добавляли N-бутиллитий (37 ммоль, 3 экв., 2,5 М в гексане). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. По каплям добавляли раствор кетона (12,4 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при -78°C . После нагрева до комнатной температуры реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органические слои объединяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексан:этилацетат (3:1), с получением чистого продукта.

К перемешиваемому раствору полученного спирта (1 г, 1,72 ммоль) в толуоле (8,6 мл, 0,2 М) при -78°C по каплям добавляли DAST (1,13 мл, 8,58 ммоль). После 3 ч перемешивания реакционную смесь гасили насыщенным водным NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали этилацетатом 3×100 мл. Экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в пасту при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 25-75% этилацетатом в гексанах, с получением желаемого продукта.

Пример 26.



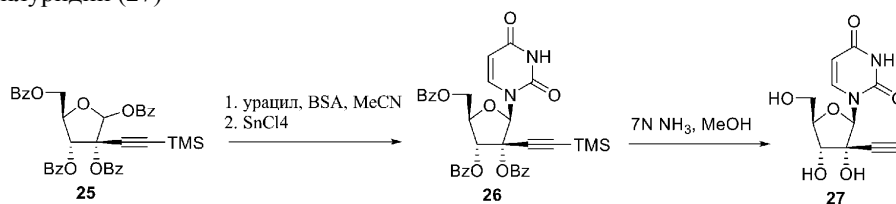
Перемешиваемый раствор DMP (27,5 г, 64,9 ммоль) в ДХМ (162 мл, 0,2 М) охлаждали до 0°C и добавляли соединение 23 (15 г, 32,4 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 0°C и оставляли нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 18 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении в пасту, которую затем суспендировали в 100 мл этилового эфира с последующим фильтрованием через 50 г слоя силикагеля/сульфата магния 1:1 по массе и промывали в сумме 400 мл этилового эфира. Эфирный слой промывали 2,5 г тиосульфата натрия в 15 мл воды, а затем 2×30 мл охлажденного бикарбоната натрия и, наконец, 30 мл солевого раствора. Фильтрат затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением пены, которую использовали без дополнительной очистки. Перед использованием в следующей стадии готовили раствор кетона (32,6 ммоль) в ДХМ (200 мл) и перемешивали в течение ночи над 5 г сульфата магния при комнатной температуре. После 18 ч перемешивания раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

К раствору TMS-этилена при -78°C (11,4 мл, 80 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) в атмосфере аргона добавляли бутиллитий (30,5 мл, 2,5 М в гексанах, 76 ммоль). После 30 мин перемешивания раствор литированного алкина канюлировали в имеющую температуру -78°C суспензию безводного CeCl_3 (33,5 г, 90 ммоль, высушен в течение ночи при 150°C под высоким вакуумом) в безводном ТГФ (130 мл) с промыванием 2×15 мл ТГФ. После 90 мин перемешивания через канюлю добавляли раствор соединения 24 (32,4 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) (промывание ТГФ 2×10 мл). После 3 ч перемешивания полученный раствор гасили насыщенным водным хлоридом аммония (100 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Целитный слой промывали этиловым эфиром (3×100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл). Фильтрат отделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Фильтрат высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 10-50% этилацетата в гексанах с получением продукта в виде смеси аномеров.

К перемешиваемому при 0°C раствору вышеуказанного продукта (32,4 ммоль) в безводном ДХМ (163 мл, 0,2 М) в атмосфере аргона добавляли последовательно триэтиламин (18 мл, 130 ммоль), DMAP (3,98 г, 32,4 ммоль) и бензоилхлорид (9,46 мл, 82 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем суспендировали в 200 мл этилового эфира и фильтровали. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением пасты, которую очищали хроматографией на силикагеле с элюированием 10-25% этилацетата в гексанах с получением 25 в виде смеси аномеров. Соединение 25 далее подвергали воздействию общих условий синтеза оснований, а затем подходящим условиям снятия защитных групп.

Пример 27.

2'-Этилилуридин (27)



Суспензию урацила (5,19 г, 2,1 экв.) в 11 мл ацетонитрила и 3 мл BSA (4 экв.) нагревали при 90°C в течение 30 мин, а затем охлаждали до комн. темп.

Соединение 25 (14,6 г, 1 экв.) азеотропировали с 12 мл ацетонитрила с образованием пасты, а затем снова растворяли в 6 мл ацетонитрила. Раствор соединения 25 добавляли к основанию через канюлю с промыванием 2×3 мл. Затем по каплям добавляли SnCl_4 (1,5 мл, 4,25 экв.) в течение 5 мин. Реакционную смесь далее нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакцию отслеживали при помощи тонкослойной хроматографии (ТСХ) (5% метанол в ДХМ). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем охлаждали до 0°C. В реакционную смесь далее добавляли 5 г NaCO_3 и 5 г целита. Реакционную смесь далее разбавляли 20 мл этилацетата и добавляли 10 мл насыщенного водного NaCO_3 (было интенсивное выделение газа). После 15 мин перемешивания реакционную смесь фильтровали через слой целита. Слой промывали этилацетатом 2×50 мл. Объединенные органические слои промывали 75 мл насыщенного водного NaCO_3 и 75 мл солевого раствора. Проводили обратную экстракцию водного слоя 2×100 мл этилацетата. Объединенные органические слои высушивали сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением пены. Хроматография на силикагеле с элюированием 0-2,5-5% метанола в ДХМ давала 1,74 г соединения 26.

Раствор соединения 26 готовили в 234 мл 7 М раствора аммиака в метаноле. Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали на 20 г целита и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 1-10% метанола в ДХМ, с получением 1 г соединения 27.

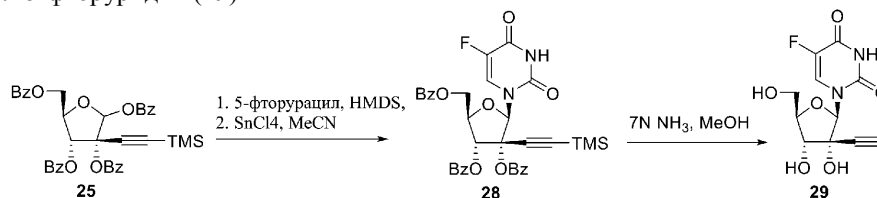
Пример 28.

2'-Этилилуридин-5'-монофосфат.

К перемешиваемому раствору соединения 27 (0,186 ммоль, 1 экв.) в POMe_3 (1,86 мл) при 0°C по каплям добавляли POCl_3 (0,317 ммоль, 1,7 экв.) в течение 5 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться от 0°C до комнатной температуры (комн. темп.) в течение периода времени 3 ч. Реакционную смесь контролировали по ТСХ (7:2:2 IPA, NH_4OH , H_2O). Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали хлороформом (2×100 мл). Далее pH водного слоя делали щелочным, используя концентрированный гидроксид аммония (500 мкл). Водный слой повторно экстрагировали хлороформом (2×100 мл). Далее водный слой концентрировали при пониженном давлении. Затем продукт очищали хроматографией на силикагеле (с элюированием от 16:1:1 IPA, NH_4OH , H_2O до 8:1:1 IPA, NH_4OH , H_2O , до 7:2:2 IPA, NH_4OH , H_2O) несколько раз с получением чистого монофосфата с выходом 8% после лиофилизации.

Пример 29.

2'-Этинил-5-фторуридин (29)

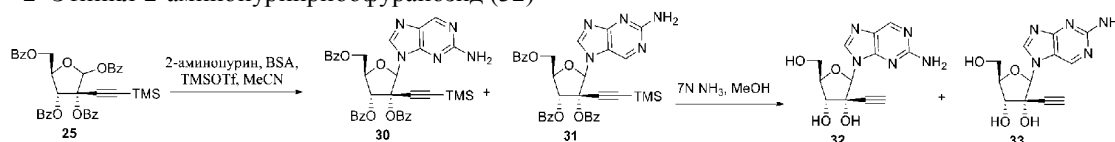


Суспендировали 5-фторурацил (1,96 г, 15,1 ммоль) и сульфат аммония (50 мг, кат.) в HMDS (25 мл) в атмосфере аргона и нагревали при 125°C в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом и к остатку добавляли раствор соединения 25 (5 г, 7,55 ммоль) в MeCN (100 мл), а затем SnCl_4 (1М в ДХМ, 26,5 мл, 26,5 ммоль) и нагревали при 40°C в течение ночи. Реакцию контролировали по ТСХ (33% EtOAc в гексанах). После завершения реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным NaHCO_3 , а затем солевым раствором. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток наносили на силикагелевую колонку из минимального количества ДХМ. Продукт элюировали 20% (с увеличением до 33%) EtOAc в гексанах. Продукт выделяли в виде твердой белой пены 3,34 г, 4,98 ммоль, выход 66%.

В герметичной пробирке защищенный нуклеозид 28 (3,3 г, 4,92 ммоль) растворяли в 7 N растворе аммиака в метаноле (50 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали на силикагелевой колонке и продукт элюировали 5% (с увеличением до 20%) MeOH в ДХМ. Основное пятно отбирали и повторно очищали на силикагеле с изократическим элюированием 13% MeOH в ДХМ. Наконец, продукт очищали на ультраколоне C18 с изократическим элюированием 4% MeOH в воде. Продукт собирали и высушивали сублимацией с получением твердого вещества белого цвета 1,21 г, 4,23 ммоль, выход 86%.

Пример 30.

2'-Этинил-2-аминопуририбофуранозид (32)



При перемешивании готовили суспензию 2-аминопурина (0,459 г, 1,5 экв.) и соединения 25 (1,5 г, 1

экв.) в ацетонитриле (15 мл). Затем добавляли BSA (2,49 мл, 4,5 экв.) и TMSOTf (1,227 мл, 3 экв.). Реакционный раствор далее нагревали при 130°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Реакционную смесь гасили 1,2 мл 1 М триэтанолamina и оставляли для перемешивания в течении 30 мин. Реакционную смесь концентрировали на целите при пониженном давлении и наносили на силикагелевую колонку. Желаемый продукт получали в виде смеси. Вышеуказанную смесь растворяли в 7 N растворе аммиака в метаноле (40 мл) и оставляли для перемешивания в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении на целите. Продукт очищали хроматографией на силикагеле с элюированием 0-15% метанолом в ДХМ. Были получены два продукта, желаемое соединение N9-32 (171 мг) и соединение N7-33 (265 мг).

Пример 31.

2'-Этилилуридин-5'-монофосфат бис-РОМ (34).

В грушевидную колбу на 25 мл с ((гидроксифосфорил)бис-(окси))бис-(метилена) бис-(2,2-диметилпропаноатом) (313 мг, 0,960 ммоль) добавляли безводный ТГФ (4 мл) с получением бесцветного раствора. Колбу вакуумировали и заполняли аргоном. Затем по каплям добавляли триэтиламин (147 мкл, 1,056 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 30 мин добавляли соединение 27 (148 мг, 0,480 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C, и затем добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (334 мкл, 1,920 ммоль), бис-(2-оксооксазолидин-3-ил)фосфиновый хлорид (306 мг, 1,200 ммоль) и 3-нитро-1Н-1,2,4-триазол (137 мг, 1,200 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение ночи с постепенным нагревом до комн. темп. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили насыщенным водным NaHCO₃. Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле ISCO (колонка 12 г), элюируя от 100% ДХМ до 5% MeOH в ДХМ с получением желаемого продукта.

Пример 32.

2'-Этилилуридин-5'-монофосфат моно-РОМ (35).

Раствор NaCl готовили, растворяя 240 мг хлорида натрия в 24 мл воды. Значение pH довели до 7,3, используя 2 М раствор двухзамещенного фосфата натрия в воде. Готовили суспензию соединения 34 и реакционную смесь нагревали при 37°C. После 4 дней реакция не наблюдалась. Добавляли еще 240 мг NaCl и реакционную смесь перемешивали еще 16 ч. Создалось впечатление, что реакция прошла. Реакционную смесь концентрировали до 5 мл при пониженном давлении при 25°C. Полученный остаток наносили на колонку со 100 г C18 с элюированием 0-100% ацетонитрила в воде. Содержащие продукт фракции объединяли, концентрировали и очищали, используя колонку с 50 г C18. Фракции объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением 36 мг желаемого продукта.

Пример 33.

2'-Этилил-5-фторуридин-5'-монофосфат бис-РОМ (36).

К перемешиваемому раствору ((гидроксифосфорил)-бис-(окси))-бис-(метилена)-бис-(2,2-диметилпропаноата) (230 мг, 2 экв.) и соединения 29 (101 мг, 1 экв.) в ТГФ (7 мл) добавляли триэтиламин (0,1 мл, 2,2 экв.). Через 10 мин реакционную смесь охлаждали до 0°C и последовательно добавляли основание Хунига (0,25 мл, 4 экв.), BOPCl (225 мг, 2,5 экв.) и 3-нитро-1Н-1,2,4-триазол (101 мг, 2,5 экв.). Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 14 ч. Реакционную смесь далее концентрировали на целите при пониженном давлении. Целитовый слой помещали на силикагелевую колонку и продукт элюировали 1-7% метанола в ДХМ. Продукт (31 мг) получали в виде твердого вещества белого цвета.

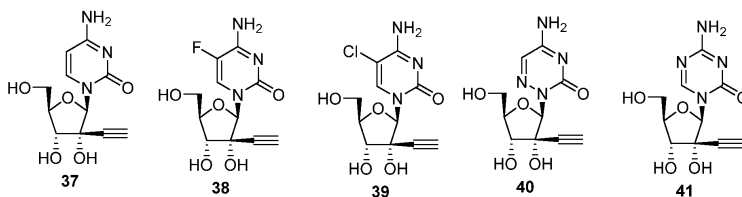
Пример 34.

Альтернативный метод синтеза оснований.

Смесь нуклеотидного основания (9,05 ммоль) и соединения 25 (4,53 ммоль) совместно выпаривали с безводным толуолом (x 3), а затем высушивали под высоким вакуумом в течение 2 ч. Остаток собирали в безводный MeCN (50 мл), добавляли BSA (4,4 мл, 18,11 ммоль) и смесь нагревали при 70°C в течение часа для обеспечения полного растворения нуклеотидного основания. Смеси давали охладиться до комн. темп., добавляли через шприц SnCl₄ (1М в ДХМ, 18,1 мл, 18,1 ммоль), затем нагревали при 70°C в течение ночи. После охлаждения до комн. темп. растворители удаляли in vacuo и остаток помещали в ДХМ и пиридин, чтобы осадить соли Sn. После фильтрования через целит органические слои концентрировали, собирали в этилацетат и промывали NaHCO₃ и солевым раствором. Органический слой далее высушивали, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества. Очистка колоночной хроматографией (SNAP 50 г, от 0 до 100% EA в ДХМ) позволила получить восстановленный углеводный донор и желаемый нуклеозид. Растирование с эфиром позволило получить желаемый нуклеозид в виде твердого вещества белого цвета.

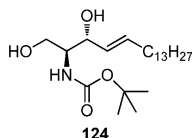
Пример 35.

Цитидиновые нуклеозиды, полученные с использованием альтернативного метода синтеза оснований, и общие условия снятия защитных бензоиловых групп



Пример 36.

N-трет-Бутилоксикарбонил-сфингозин (124)



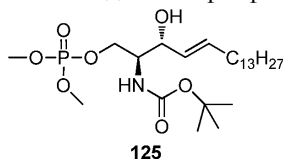
Получен в соответствии с Boumendjel, Ahcene and Miller, Stephen Journal of Lipid Research 1994, 35, 2305.

Смесь сфингозина (450 мг, 1,50 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (0,656 г, 3,01 ммоль) в метиленхлориде (100 мл) при 4°C обрабатывали добавляемым по каплям диизопропилэтиламином (0,53 мл, 3,01 ммоль). После постепенного нагревания до комн. темп., смесь перемешивали еще 12 ч и далее разбавляли метиленхлоридом (100 мл) с последующей промывкой водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (19 мм×175 мм), используя 50% этилацетат в гексанах, с получением N-трет-бутилоксикарбонил-сфингозина (540 мг, 90%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 5,77 (дт, J=15,4, 8,4 Гц, 1H), 5,52 (дд, J=15,4, 8,4 Гц, 1H), 3,93 (дд, J=11,4, 3,7 Гц, 1H), 3,70 (дд, J=11,4, 3,7 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,05 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,52 (с, 9H), 1,25 (с, 22H), 0,87 (т, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 37.

N-трет-Бутилоксикарбонил-сфингозин-1-О-диметилфосфат (125)



N-трет-Бутилоксикарбонил-сфингозин 124 (540 мг, 1,35 ммоль) обезвоживали путем совместного выпаривания с безводным пиридином (2×12 мл). Затем остаток растворяли в безводном пиридине и обрабатывали четырехбромистым углеродом (622 мг, 1,88 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор триметилфосфита (0,25 мл, 2,10 ммоль) в безводном пиридине (3 мл) в течение периода времени 30 мин. Еще через 12 ч при комн. темп. анализы методами жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХМС) и тонкослойной хроматографии ТСХ (5% метанол в метиленхлориде) показали полное превращение. Смесь гасили водой (2 мл) и затем концентрировали досуха. Полученное темное масло растворяли в этилацетате (150 мл) и промывали 3% раствором HCL (2×20 мл) с последующим промыванием насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (19 мм×175 мм), используя 2% метанол в метиленхлориде, с получением N-трет-бутилоксикарбонил-сфингозин-1-О-диметилфосфата 125 (350 мг, 51%) в виде смолы.

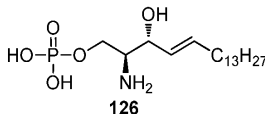
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,82 (дт, J=15,4, 7,1 Гц, 1H), 5,48 (дд, J=15,4, 7,1 Гц, 1H), 4,99 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,32 (ддд, J=10,7, 8,0, 4,6 Гц, 1H), 4,11 (ддт, J=10,7, 7,4, 3,1 Гц, 2H), 3,77 (дд, J=11,1, 2,1 Гц, 6H), 2,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,34 (м, 2H), 1,23 (м, 20H), 0,86 (т, J=6,4 Гц, 3H).

³¹P ЯМР (162 МГц, хлороформ-d) δ 2,00.

МС C₁₇H₂₅NO₄ [M+Na⁺]; расчетная: 330,2, измеренная: 330,2.

Пример 38.

Сфингозин-1-фосфат (126)



К раствору N-трет-бутилоксикарбонил-сфингозин-1-О-диметилфосфата 125 (350 мг, 0,689 ммоль) в безводном метиленхлориде (8 мл) добавляли по каплям триметилсилилбромид (0,45 мл, 3,45 ммоль) при 0°C. После нагрева до комнатной температуры, смесь оставляли для перемешивания при комн. темп. в течение 6 ч и затем концентрировали досуха. Полученный остаток совместно выпаривали с метиленхлоридом для удаления излишков триметилсилилбромида, а затем добавляли 66% водный раствор ТГФ (6

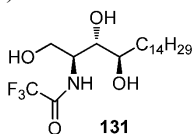
мл). Полученный осадок собирали фильтрованием с получением сфингозин-1-фосфата 126 (218 мг, 83%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4 + $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 5,84 (дт, $J=15,5$, 6,7 Гц, 1H), 5,46 (дд, $J=15,5$, 6,7 Гц, 1H), 4,33 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,13 (ддд, $J=11,8$, 7,7, 3,6 Гц, 1H), 4,03 (дт, $J=11,8$, 8,4 Гц, 1H), 3,47 (ддд, $J=8,3$, 4,8, 3,2 Гц, 1H), 2,10-1,99 (м, 2H), 1,37 (м, 2H), 1,24 (м, 20H), 0,83 (т, $J=6,4$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (162 МГц, хлороформ- d) δ 0,69. МС $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{P}$ $[\text{M}-\text{H}^+]$; расчетная: 378,2, измеренная: 378,2.

Пример 39.

N'-Трифторацетил-фитосфингозин (131)

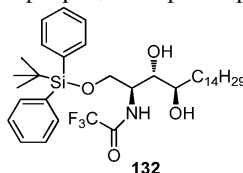


К суспензии фитосфингозина (4 г, 12,6 ммоль) и безводного порошкообразного карбоната калия (5,22 г, 37,8 ммоль) в метилхлориде (85 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (1,96 мл, 13,9 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч, а затем разбавляли метилхлоридом (500 мл). Смесь промывали водой (100 мл). Добавляли метанол (60 мл) для разбивания эмульсии. Затем органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 131 (4,9 г, 94%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,90 (с, 1H), 4,90-4,68 (м, 1H), 4,56 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,43 (с, 1H), 3,97 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,65 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,46 (т, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,32-3,16 (м, 1H), 1,42 (тт, $J=15,7$, 7,5 Гц, 2H), 1,20 (с, 24H), 0,83 т, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 40.

1-О-трет-Бутилдифенилсилил-2-N-трифторацетил-фитосфингозин (132)

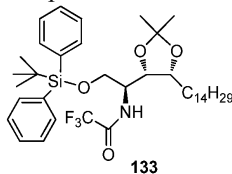


N-трифторацетил-фитосфингозин (131, 1,88 г, 4,5 ммоль) в безводном пиридине (23 мл) обрабатывали при помощи DMAP (56 мг, 0,45 ммоль), а затем по каплям добавляли трет-бутилдифенилсилилхлорид (1,38 г, 5,0 ммоль). Через 18 ч концентрировали досуха. Полученный остаток растворяли в этилацетате (200 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2×50 мл), а затем соевым раствором (50 мл). Проводили обратную экстракцию водной фазы этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 1-О-трет-бутилдифенилсилил-2-N-трифторацетил-фитосфингозина 132 (3 г, 100%) в виде смолы. Вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,62 (м, 2H), 7,60-7,56 (м, 2H), 7,47-7,31 (м, 6H), 7,07 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,23 (дд, $J=8,5$, 4,1 Гц, 1H), 4,04 (дт, $J=11,0$, 2,5 Гц, 1H), 3,82 (ддд, $J=11,0$, 4,3, 1,8 Гц, 1H), 3,64 (дк, $J=10,6$, 6,0, 4,3 Гц, 2H), 1,45 (м, 2H), 1,39-1,15 (м, 24H), 1,05 (м, 9H), 0,94-0,80 (т, $J=6,9$ Гц 3H).

Пример 41.

1-О-трет-Бутилдифенилсилил-3,4-О-изопропилиден-2-N-трифторацетил-фитосфингозин (133)

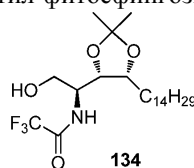


Раствор 1-О-трет-бутилдифенилсилил-2-N-трифторацетил-фитосфингозина 132 (3 г, 4,5 ммоль) в смеси 1/1 (об./об.) 2,2-диметоксипропана/ТГФ обрабатывали при помощи каталитического количества п-толуолсульфоновой кислоты (87 мг, 0,45 ммоль) и оставляли для перемешивания в течение 16 ч при комн. темп. Смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и затем избыток смеси ТГФ/2,2-диметоксипропана удаляли под вакуумом. Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл). После промывки соевым раствором, органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное масло очищали колоночной хроматографией (25 мм×175 мм) на силикагеле с подвижной фазой из гексанов/этилацетата с получением соединения 133 (2,45 г, 78%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,68-7,63 (м, 2H), 7,63-7,57 (м, 2H), 7,39 (м, 6H), 6,54 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,23 (дд, $J=8,2$, 5,6 Гц, 1H), 4,12 (ддд, $J=13,3$, 6,9, 3,8 Гц, 2H), 3,96 (дд, $J=10,5$, 3,9 Гц, 1H), 3,69 (дд, $J=10,5$, 2,9 Гц, 1H), 1,52-1,36 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,24 (м, 24H), 1,03 (с, 9H), 0,86 (т, $J=53,7$, 6,9 Гц, 3H).

Пример 42.

3,4-О-Изопропилиден-2-Н-трифторацетил-фитосфингозин (134)

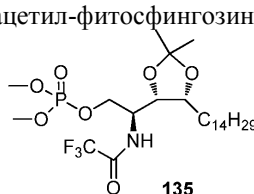


Раствор 1-О-трет-бутилдифенилсилил-3,4-О-изопропилиден-2-Н-трифторацетил-фитосфингозина 133 (2,45 г, 3,54 ммоль) в ТГФ (18 мл) обрабатывали при помощи фторида тетрабутиламмония (4,25 мл 1,0 М раствора в ТГФ, 4,25 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2×50 мл), а затем соевым раствором (50 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества, которое дополнительно очищали колоночной хроматографией (25 мм×175 мм) на силикагеле, используя подвижную фазу 9:1 гексаны:этилацетат, с получением соединения 134 (1,5 г, 93%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,92 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,31-4,16 (м, 2H), 4,11 (дк, J=11,7, 3,7 Гц, 1H), 4,00 (дд, J=11,5, 2,6 Гц, 1H), 3,70 (дд, J=11,5, 3,6 Гц, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,25 (м, 26H), 0,88 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 43.

3,4-О-Изопропилиден-2-Н-трифторацетил-фитосфингозин-1-О-диметилфосфат (135)



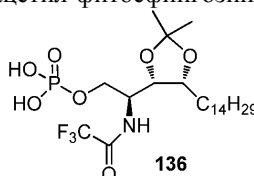
Раствор 3,4-О-изопропилиден-2-Н-трифторацетил-фитосфингозина 134 (630 мг, 1,39 ммоль) обезвоживали путем совместного выпаривания с безводным пиридином (2×12 мл). Затем остаток растворяли в безводном пиридине (12 мл) и обрабатывали четырехбромистым углеродом (533 мг, 1,67 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор триметилфосфита (0,23 мл, 1,95 ммоль) в безводном пиридине (3 мл) в течение периода времени 30 мин. Еще через 12 ч при комн. темп. анализы методами жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХМС) и тонкослойной хроматографии ТСХ (5% метанол в метилхлориде) показали полное превращение. Смесь гасили водой (2 мл) и затем концентрировали досуха. Полученное темное масло растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали 3% раствором HCL (2×20 мл) с последующим промыванием насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (19 мм×175 мм), используя 2% метанол в метилхлориде, с получением соединения 135 (650 мг, 83%).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,42 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,36 (тд, J=10,9, 5,0 Гц, 1H), 4,25 (м, 1H), 4,19 (м, J=6,5, 2,0 Гц, 3H), 3,77 (дд, J=11,2, 7,5 Гц, 6H), 1,44 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,25 (м, 26H), 0,87 (т, J=6,6 Гц, 3H).

³¹P ЯМР (121 МГц, хлороформ-d) δ 1,69. МС C₂₅H₄₇F₃NO₇P [M-H⁺]; расчетная: 560,3, измеренная: 560,2.

Пример 44.

3,4-О-Изопропилиден-2-Н-трифторацетил-фитосфингозин-1-фосфат (136)



К раствору 3,4-О-изопропилиден-2-Н-трифторацетил-фитосфингозин-1-О-диметилфосфата 135 (650 мг, 1,16 ммоль) в безводном метилхлориде (12 мл) добавляли по каплям триметилсилилбромид (0,81 мл, 6,23 ммоль) при 0°C. После 12 ч при комн. темп. смесь концентрировали досуха и полученный остаток совместно выпаривали с метилхлоридом (3×50 мл) для удаления излишков триметилсилилбромида. Затем остаток растворяли в холодном (4°C) растворе 1% NH₄OH, поддерживая pH 7-8. Через 10 мин при комн. темп. смесь концентрировали досуха и полученное твердое вещество растирали со смесью метанола/ацетонитрила. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали ацетонитрилом и высушивали под высоким вакуумом с получением соединения 136 (500 мг, 75%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 4,31 (дд, J=8,7, 5,4 Гц, 1H), 4,09 (м, 4H), 1,42 (с, 3H), 1,36 (с, 3H),

1,31 (м, 26H), 0,89 (т, J=6,4 Гц, 3H).

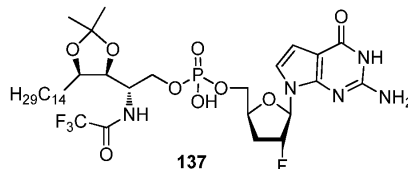
^{31}P ЯМР (121 МГц, метанол- d_4) δ 1,28.

^{19}F ЯМР (282 МГц, метанол- d_4) δ -77,13.

МСВР $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{NO}_7\text{P}$ $[\text{M}-\text{H}^+]$; расчетная: 532,26565, измеренная: 532,26630.

Пример 45.

2',3'-Дидезокси-2'-фтор-5'-(N-трифторацетил-3,4-О-изопропилиден-фитосфингозин-1-фосфо)-7-дезазагуанозин (137)



Смесь N-трифторацетил-фитосфингозин-1-фосфата 136 (200 мг, 0,373 ммоль) и 2',3'-дидезокси-2'-фтор-7-дезазагуанина (100 мг, 0,373 ммоль) обезвоживали путем совместного выпаривания с безводным пиридином (3×10 мл). Полученный остаток затем растворяли в безводном пиридине (4 мл) и добавляли диизопропилкарбодиимид (127 мг, 1,01 ммоль) и НОВт (60 мг, 0,447 ммоль). Через 24 ч при 75°C реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией (19 мм×170 мм) на силикагеле, используя градиент растворителя от 5 до 7,5% метанола в хлороформе с 1% (об./об.) NH_4OH , с получением соединения 137 (80 мг, 27%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 6,88 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,46 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,24 (д, J=19,9 Гц, 1H), 5,34 (дд, J=52,4, 4,6 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,34-3,97 (м, 6H), 2,63-2,17 (м, 2H), 1,40 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,27 (м, 26H), 0,89 (т, J=6,6 Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (121 МГц, метанол- d_4) δ 12,50.

^{19}F ЯМР (282 МГц, метанол- d_4) δ -77,10, (-179,69)-(-180,25) (м). МС $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_9\text{P}$ $[\text{M}-\text{H}^+]$; расчетная: 781,3, измеренная: 782,2.

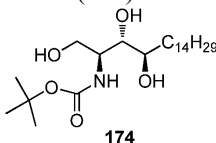
Пример 46.

Экспериментальная процедура синтеза пролекарств.

Раствор изопропил 2-((хлор(фенокси)фосфорил)амино)пропаноата (0,397 г, 1,300 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) добавляли к перемешиваемому при -78°C раствору 2'-дезоксидеокси-2'-фторнуклеозида (0,812 ммоль) и 1-метил-1H-имидазола (0,367 мл, 4,63 ммоль) в пиридине (10,00 мл). Через 15 мин реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще 3 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в 120 мл ДХМ и промывали 20 мл 1 N раствора HCl с последующим промыванием 10 мл воды. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остатки разделяли на силикагелевой колонке (нейтрализация при помощи ТЕА) с использованием в качестве подвижной фазы 5% MeOH в ДХМ, с получением соответствующих продуктов в виде диастереомеров.

Пример 47.

N-трет-Бутилоксикарбонил-фитосфингозин (174)

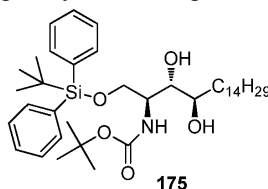


К суспензии фитосфингозина (10,6 г, 33,5 ммоль) и триэтиламина (5,6 мл, 40,2 ммоль) в ТГФ (250 мл) добавляли по каплям ди-трет-бутилдикарбонат (8,6 мл, 36,9 ммоль). Через 12 ч при комн. темп. смесь концентрировали досуха и полученное белое твердое вещество перекристаллизовали из этилацетата (80 мл) и затем высушивали под высоким вакуумом при 35°C в течение 12 ч с получением соединения 174 (10,5 г, 75%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 5,31 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,89 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,74 (дд, J=11,1, 5,2 Гц, 1H), 3,65 (д, J=8,3 Гц, 1H), 3,61 (д, J=3,9 Гц, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,23 (с, 27H), 0,86 (т, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 48.

2-О-трет-Бутилдифенилсилил-1-N-трет-бутилоксикарбонил-фитосфингозин (175)

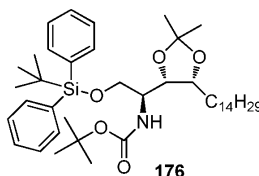


К раствору N-трет-бутилоксикарбонил-фитосфингозина 174 (9,5 г, 22,65 ммоль) и триэтиламина (3,8 мл, 27,2 ммоль) в безводной смеси метиленхлорида/DMF (120 мл/10 мл) добавляли по каплям трет-бутилхлоридифенилсилан (7 мл, 27,25 ммоль). Через 18 ч при комн. темп. смесь разбавляли метиленхлоридом (200 мл) и промывали 0,2 N HCl (100 мл), а затем соевым раствором (100 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали с получением соединения 175 (14,9 г) в виде масла, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,31 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,89 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,83 (м, 1H), 3,74 (дд, J=11,1, 5,2 Гц, 1H), 3,65 (д, J=8,3 Гц, 1H), 3,61 (д, J=3,9 Гц, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,23 (с, 27H), 0,86 (т, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 49.

2-О-трет-Бутилдифенилсилан-1-N-трет-бутилоксикарбонил-3,4-О-изопропилиден-фитосфингозин (176)

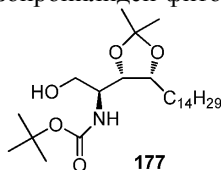


Раствор 2-О-трет-бутилдифенилсилан-1-N-трет-бутилоксикарбонил-фитосфингозина (175, 14,9 г, 22,65 ммоль) в смеси 1/1 (об./об.) ТГФ/2,2-диметоксипропана обрабатывали при помощи каталитического количества пара-толуолсульфоновой кислоты (860 мг, 4,53 ммоль). Через 24 ч смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Смесь концентрировали и затем растворяли в этилацетате (200 мл) и промывали соевым раствором (2×50 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 176 (15,7 г) в виде смолы, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,66 (м, 4H), 7,51-7,27 (м, 6H), 4,78 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=9,3, 5,5 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=9,9, 3,3 Гц, 1H), 3,80 (д, J=9,9 Гц, 1H), 3,72 (д, J=9,9 Гц, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,42 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,25 (с, 27H), 1,05 (с, 9H), 0,87 (т, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 50.

1-N-трет-Бутилоксикарбонил-3,4-О-изопропилиден-фитосфингозин (177)



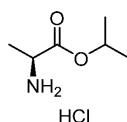
К раствору 2-О-трет-бутилдифенилсилан-1-N-трет-бутилоксикарбонил-3,4-О-изопропилиден-фитосфингозина 176 (15,7 г, 22,6 ммоль) в ТГФ при 0°C добавляли по каплям раствор фторида тетрабутиламмония (1,0 М в ТГФ, 24,9 мл, 24,9 ммоль) в течение периода времени 20 мин. Через 16 ч при комн. темп. ТСХ (3:1 гексаны:этилацетат) показала полное превращение. Смесь концентрировали досуха, затем полученный остаток растворяли в этилацетате (300 мл) и промывали водой (3×100 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное масло очищали колоночной флэш-хроматографией (35 мм×180 мм), используя градиент растворителя от 25 до 50% этилацетата в гексанах, с получением соединения 177 (7,3 г, 71% за 3 стадии) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,93 (д, J=9,1, 1H), 4,16 (к, J=7,1, 6,4 Гц, 1H), 4,07 (т, J=6,5 Гц, 1H), 3,83 (дд, J=11,1, 2,4 Гц, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,67 (дд, J=11,2, 3,6 Гц, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,32 (с, 3H), 1,23 (с, 27H), 0,86 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 51.

Общая процедура получения 5'-фосфорамидатных пролекарств.

Синтез хлорфосфорамидата



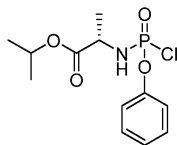
251

Тионилхлорид (80 г, 49,2 мл, 673 ммоль) добавляли по каплям в течение периода времени 30 мин к суспензии L-аланина (50 г, 561 ммоль) в изопропанол (500 мл). Смесь нагревали при мягких условиях с обратным холодильником в течение 5 ч, а затем концентрировали на ротационном испарителе (температура бани установлена на 60°C). Полученную густую смолу отверждали при растирании с эфиром (150 мл). Белый порошок второй раз растирали с эфиром (150 мл), собирали фильтрованием в потоке аргона, а

затем высушивали под высоким вакуумом в течение 18 ч с получением гидрохлорида (S)-изопропил 2-аминопропаноата (88 г, 94%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,62 (с, 3H), 5,10-4,80 (м, 1H), 3,95 (к, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,38 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,22 (д, $J=4,6$ Гц, 3H), 1,20 (д, $J=4,6$ Гц, 3H).

Пример 52.



252

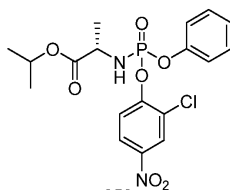
Раствор фенилдихлорфосфата (30,9 г, 146 ммоль) в дихлорметане (450 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли гидрохлорид (S)-изопропил 2-аминопропаноата (24,5 г, 146 ммоль). Смесь далее охлаждали до -78°C и добавляли по каплям триэтиламин (29,6 г, 40,8 мл, 293 ммоль) в течение периода времени 30 мин. Смесь продолжали перемешивать при -78°C еще 2 ч, а затем позволяли постепенно нагреться до комн. темп. Через 18 ч смесь концентрировали досуха и полученную смолу растворяли в безводном эфире (150 мл). Суспензию фильтровали в потоке аргона и собирали твердое вещество, промытое небольшими порциями безводного эфира (3×30 мл). Объединенные фильтраты концентрировали досуха на роторном испарителе с получением смеси диастереомеров 1:1 фосфохлорида (41,5 г, 93%) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 7,43-7,14 (м, 5H), 5,06 (м, 1H), 4,55 (дд, $J=14,9$, 7,0 Гц, 1H), 4,21-4,01 (м, 1H), 1,48 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,27 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,26 (д, $J=5,8$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (121 МГц, хлороформ- d) δ 8,18 и 7,87.

Пример 53.

Синтез 2-хлор-4-нитрофенилфосфорамидата



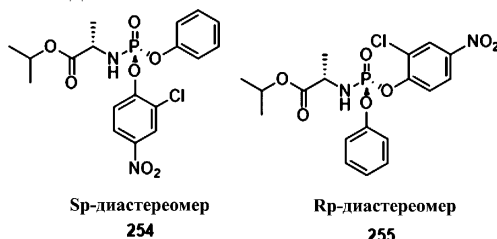
253

Раствор фенилдихлорфосфата (60 г, 42,5 мл, 284 ммоль) в дихлорметане (300 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли гидрохлорид (S)-изопропил 2-аминопропаноата (47,7 г, 284 ммоль). Смесь далее охлаждали до -78°C и добавляли по каплям раствор триэтиламина (57,6 г, 79 мл, 569 ммоль) в метилхлориде (300 мл) в течение периода 1 ч. Реакционную смесь нагревали до 0°C в течение 30 мин, а затем добавляли предварительно приготовленную смесь 2-хлор-4-нитрофенола (46,9 г, 270 ммоль) и триэтиламина (28,8 г, 39,6 мл, 284 ммоль) в дихлорметане (120 мл) в течение периода времени 20 мин. Через 2 ч фильтровали смесь при 0°C через воронку со стеклянным фильтром, и собранный фильтрат концентрировали досуха. Неочищенную смолу растворяли в МТВЕ (500 мл) и промывали 0,2 М K_2CO_3 (2×100 мл), а затем 10% солевым раствором (3×75 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха на роторном испарителе с получением смеси диастереомеров (100 г, 93%) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,33 (дд, $J=2,7$, 1,1 Гц, 1H, диастереомер 1), 8,31 (дд, $J=2,7$, 1,1 Гц, 1H, диастереомер 2), 8,12 (дд, $J=9,1$, 2,7 Гц, 1H), 7,72 (дт, $J=9,1$, 1,1 Гц, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,28-7,19 (м, 6H), 5,01 (пд, $J=6,3$, 5,2 Гц, 1H), 4,22-4,08 (м, 1H), 3,96 (тд, $J=10,7$, 9,1, 3,6 Гц, 1H), 1,43 (дд, $J=7,0$, 0,6 Гц, 3H), 1,40 (дд, $J=7,2$, 0,6 Гц, 3H, диастереомер 2), 1,25-1,20 (м, 9H).

Пример 54.

Разделение диастереомеров соединения 253

Sp-диастереомер
254Rp-диастереомер
255

Смесь диастереомеров 253 (28 г, 63,2 ммоль) растворяли в смеси 2:3 этилацетата:гексанов (100 мл) и охлаждали до -20°C . Через 16 ч полученное белое твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали под высоким вакуумом с получением диастереомерной смеси 16:1 S_p : R_p (5,5 г, 19,6%). Концентрировали маточный раствор и полученный остаток растворяли в смеси 2:3 этилацетата:гексанов (50 мл). Через 16 ч при -10°C полученное белое твердое вещество собирали и высушивали под высоким вакуу-

мом с получением диастереомерной смеси 1:6 $S_p:R_p$ (4 г, 14%). Диастереомерную смесь 16:1 $S_p:R_p$ (5,5 г, 12,4 ммоль) суспендировали в горячих гексанах (50 мл) и медленно добавляли этилацетат (приблизительно 10 мл) до полного растворения. После охлаждения до 0°C полученное белое твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гексанами и высушивали под высоким вакуумом с получением S_p -диастереомера 254 (4,2 г, 76%) в виде одного изомера.

^1H ЯМР (S_p -диастереомер, 400 МГц, хлороформ- d) δ 8,33 (дд, $J=2,7$, 1,1 Гц, 1H), 8,12 (дд, $J=9,1$, 2,7 Гц, 1H), 7,71 (дд, $J=9,1$, 1,2 Гц, 1H), 7,41-7,30 (м, 2H), 7,29-7,11 (м, 3H), 5,00 (м, 1H), 4,25-4,07 (м, 1H), 3,97 (дд, $J=12,7$, 9,4 Гц, 1H), 1,43 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,23 (д, $J=2,2$ Гц, 3H), 1,21 (д, $J=2,2$ Гц, 3H).

Диастереомерную смесь 1:6 $S_p:R_p$ (4 г, 12,4 ммоль) суспендировали в горячих гексанах (50 мл) и медленно добавляли этилацетат (приблизительно 5 мл) до полного растворения. После охлаждения до 0°C полученное белое твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гексанами и высушивали под высоким вакуумом с получением R_p -диастереомера 255 (3,2 г, 80%) в виде одного изомера. Абсолютную стереохимическую структуру подтверждали рентгеновским анализом. ^1H ЯМР (R_p -диастереомер, 400 МГц, хлороформ- d) δ 8,31 (дд, $J=2,7$, 1,1 Гц, 1H), 8,11 (дд, $J=9,1$, 2,7 Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=9,1$, 1,2 Гц, 1H), 7,42-7,30 (м, 2H), 7,31-7,14 (м, 3H), 5,01 (п, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,15 (тк, $J=9,0$, 7,0 Гц, 1H), 4,08-3,94 (м, 1H), 1,40 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,24 (д, $J=3,5$ Гц, 3H), 1,22 (д, $J=3,5$ Гц, 3H).

Пример 55.

Общая процедура получения фосфорамидатного пролекарства.

Нуклеозид (1 экв.), который нужно было превратить в соответствующее 5'-фосфорамидатное пролекарство, высушивали в вакуумной печи при 50°C в течение ночи. Безводный нуклеозид помещали в сухую колбу в инертной атмосфере и суспендировали либо в безводном ТГФ, либо в безводном ДХМ с получением 0,05 М раствора. Колбу далее охлаждали до 0°C, и к суспендированному нуклеозиду добавляли хлорфосфорамидатный реагент (5 экв.). Далее к реакционной смеси по каплям добавляли 1-метилимидазол (8 экв.). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 12-72 ч. После завершения реакции по данным ТСХ реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Разбавленную реакционную смесь далее промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония. Водный слой повторно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои далее промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Концентрированный неочищенный продукт далее очищали на силикагеле с элюированием градиентом от ДХМ до 5% MeOH в ДХМ.

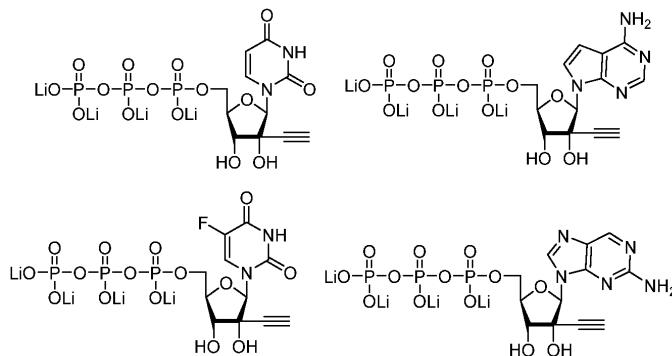
Пример 56.

Общая процедура получения 5'-трифосфатов.

Аналог нуклеозида высушивали под высоким вакуумом при 50°C в течение 18 ч и затем растворяли в безводном триметилфосфате (0,3 М). После добавления реагента proton-sponge® (1,5 молярных экв.) смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям фосфорилхлорид (1,3 молярных экв.) микрошприцем в течение периода времени 15 мин. Смесь продолжали перемешивать при 0°C в течение 4-6 ч с контролем по ТСХ (7:2:1 изопропанол:конц. NH_4OH :вода). После более чем 85% превращения в монофосфат к реакционной смеси добавляли смесь бис-(три- n -бутиламмония пиродифосфата) (3 молярных экв.) и трибутиламина (6 молярных экв.) в безводном DMF (1 мл). После 20 мин выдерживания при 0°C с отслеживанием по ТСХ (11:7:2 NH_4OH :изопропанол:вода) к смеси добавляли 20 мл раствора 100 мМ бикарбоната триэтиламмония (TEAB), перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем экстрагировали эфиром (3×15 мл). Водную фазу затем очищали анионообменной хроматографией на смоле DEAE Sephadex® A-25 (11×200 мм) с использованием градиента буферного раствора от 50 мМ (400 мл) до 600 мМ (400 мл) TEAB. Фракции по 10 мл анализировали методом ТСХ (11:7:2 NH_4OH :изопропанол:вода). Фракции, содержащие трифосфат (элюирующиеся при 500 мМ TEAB), объединяли и концентрировали на ротонном испарителе (баня < 25°C). Полученное твердое вещество снова разводили в деионизированной воде (10 мл) и концентрировали лиофилизацией.

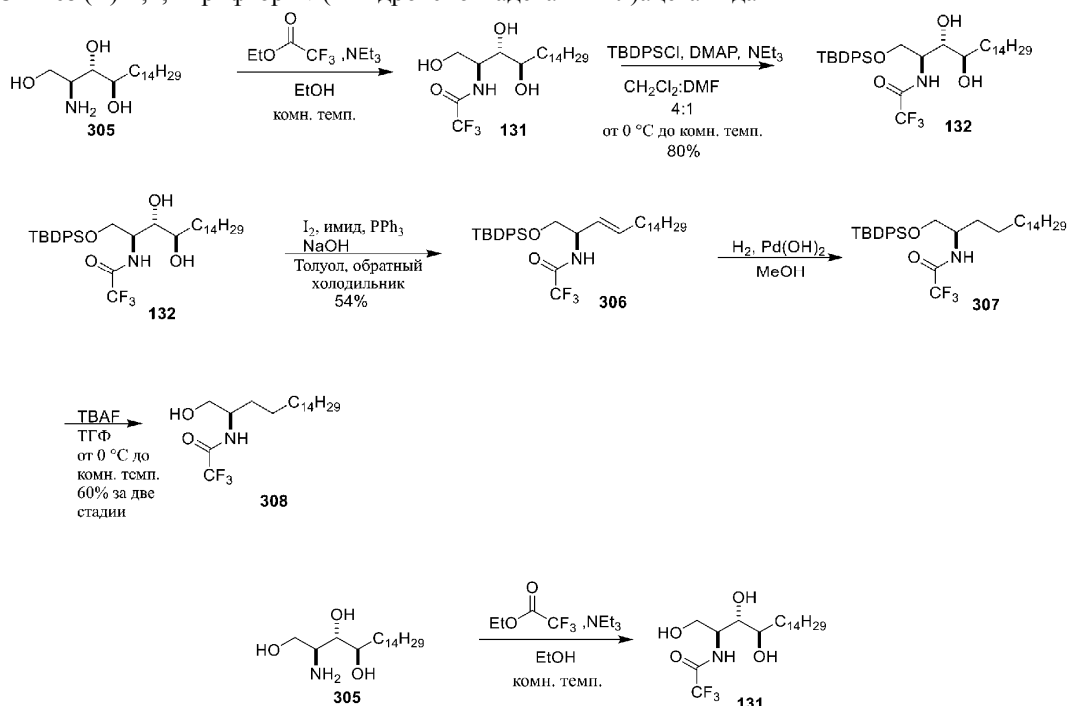
Пример 57.

5'-Трифосфаты, синтезированные с использованием общей процедуры получения 5'-трифосфатов



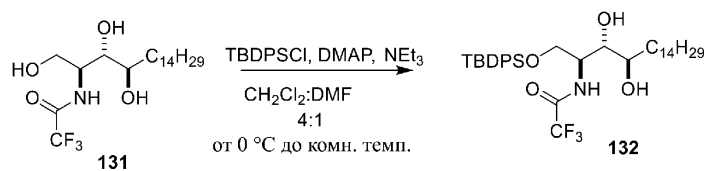
Пример 58.

Синтез (R)-2,2,2-трифтор-N-(1-гидроксиоктадекан-2-ил)ацетамида



Фитосфингозин (15,75 ммоль) растворяли в EtOH (0,5 М) и добавляли по каплям этилтрифторацетат (15,75 ммоль). Далее добавляли NEt_3 (24,41 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом и собирали остаток в EtOAc , промывали соевым раствором, высушивали и концентрировали. Неочищенное вещество в виде белого порошка был достаточно качественным для использования на следующей стадии без дополнительной очистки. Характеристики вещества соответствовали литературным: Synthesis, 2011, 867.

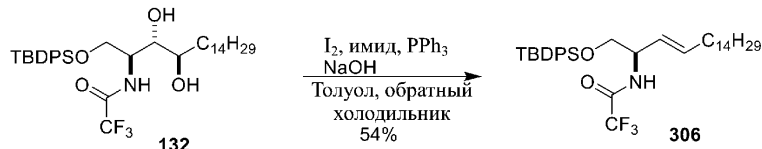
Пример 59.



Первичный спирт (15,75 ммоль), DMAP (1,575 ммоль) и NEt_3 (39,4 ммоль) растворяли в смеси CH_2Cl_2 и DMF (0,18 М) и охлаждали до $0\text{ }^\circ\text{C}$. Добавляли по каплям TBDPSCI (19,69 ммоль), и затем оставляли раствор нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи.

Смесь гасили добавлением раствора NH_4Cl . Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали водой (x 2) для удаления DMF . Далее смесь высушивали и концентрировали. Для очистки смеси использовали колонку. 10-20% EtOAc/Hex . Характеристики вещества соответствовали литературным: Synthesis, 2011, 867.

Пример 60.

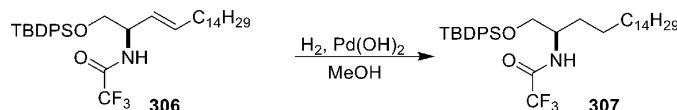


Диол (12,58 ммоль), трифенилфосфин (50,3 ммоль) и имидазол (50,03 ммоль) растворяли в толуоле и повторно нагревали с обратным холодильником. Медленно добавляли йод (37,7 ммоль) и реакционную смесь продолжали перемешивать с обратным холодильником. Через 3 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 экв. йода (12,58 ммоль), а затем 8 экв. 1,5 М NaOH (100,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали до полного растворения твердых веществ. Водный слой удаляли в делительной воронке, а органический слой промывали раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, затем раствором NaHCO_3 , затем соевым раствором. Смесь высушивали и концентрировали. Очистку смеси выполняли на колонке 0-20% EtOAc/Hex и получали смесь цис- и транс-изомеров, которую переносили на следующую стадию.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,64 (ддт, $J=7,8, 3,8, 1,7$ Гц, 4Н), 7,51-7,35 (м, 6Н), 6,68 (дд, $J=16,0, 8,2$ Гц, 1Н), 5,6-5,40 (м, 2Н), 4,57-4,46 (м, 1Н), 3,84-3,62 (м, 2Н), 2,04 (к, $J=7,0$ Гц, 1Н), 1,28-1,21 (м, 24Н), 1,15-0,98 (м, 9Н), 0,90 (т, $J=6,8$ Гц, 3Н).

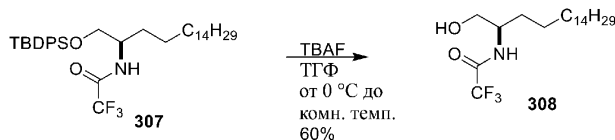
МСВР: 617,38759.

Пример 61.



Алкен (2,91 ммоль) растворяли в MeOH (0,1 М) и добавляли Pd(OH)₂/C (0,146 ммоль). Использовали гидрогенизатор Парра при давлении 276 кПа (40 фунтов на кв. дюйм). Палладиевый катализатор тщательно фильтровали через целит и промывали EtOAc. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии и получали количественный выход.

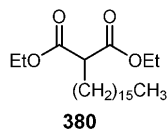
Пример 62.



Силиловый эфир растворяли в ТГФ и охлаждали до 0 °С, затем по каплям добавляли TBAF. После перемешивания в течение 1 ч смесь нагревали до комнатной температуры. Через 2 ч добавляли раствор NH₄Cl, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали. Для очистки использовали колонку и 10-50% EtOAc/Hex.

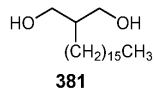
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,60 (т, J=7,0, 1,5 Гц, 2H), 7,48-7,33 (м, 4H), 3,73 3,61 (м, 1H), 1,24 (д, J=3,5 Гц, 18H), 1,05 (с, 6H), 0,86 (т, J=6,8 Гц, 3H). МСВР: 381,28546.

Пример 63.



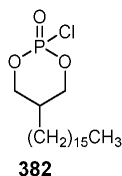
К раствору этоксида натрия 33,4 г (21% масс.) в этаноле по каплям добавляли диэтилмалонат (15 г), а затем 1-бромгексадекан (31,5 г). После нагревания с обратным холодильником в течение 8 ч выпаривали этанол под вакуумом. Оставшуюся суспензию смешивали с ледяной водой (200 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×200 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат выпаривали под вакуумом с получением вязкого маслянистого остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель: 500 г), используя смесь гексана/диэтилового эфира (12:1) в качестве подвижной фазы, с получением основного соединения.

Пример 64.



В круглодонную колбу на 250 мл помещали гидрид лития-алюминия (2,503 г, 66,0 ммоль) в диэтиловом эфире (90 мл) с получением суспензии. К этой суспензии по каплям добавляли диэтил 2-гексадецилмалонат (18,12 г, 47,1 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь контролировали при помощи ТСХ, используя в качестве высушивающих агентов РМА и H₂SO₄. Избыток гидрида лития-алюминия разрушали добавлением 200 мл ледяной воды. Для растворения гидрата алюминия добавляли 150 мл 10% H₂SO₄. Реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (100 мл×3). Фильтровали органический слой, содержащий нерастворенный продукт. Собранные твердые вещества промывали этилацетатом. Фильтрат высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали на силикагелевой колонке (100 г) с элюированием смесью гексана:EtOAc от (3:1) до (1:1).

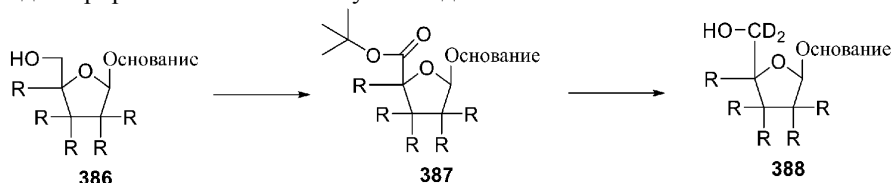
Пример 65.



К раствору 2-гексадецилпропан-1,3-диола (7,04 г, 23,43 ммоль) в 100 мл ДХМ добавляли по каплям трихлорид фосфора (3,59 г, 23,43 ммоль), растворенный в 20 мл ДХМ, а затем триэтиламин (6,53 мл, 46,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение часа. Анализ методом ТСХ показал, что исходное вещество израсходовалось и появились два новых пятна. Смесь концентрировали досуха, растворяли в безводном диэтиловом эфире и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта (8,85 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 66.

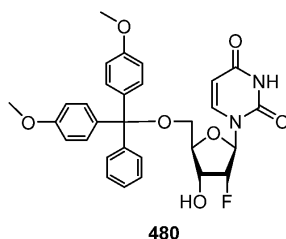
Синтез 5'-дейтерированных аналогов нуклеозидов



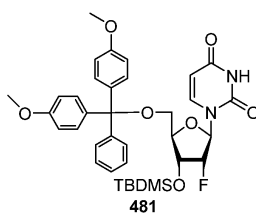
Нуклеозид суспендировали в метиленхлориде (40 мл, частичное растворение). После перемешивания при комн. темп. в течение 30 мин к смеси последовательно добавляли PDC, уксусный ангидрид и затем трет-бутанол. Смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре. ТСХ (5% метанол в ДХМ) и ЖХМС через 4 ч показали лишь небольшое количество оставшегося исходного вещества. Смесь фильтровали через слой силикагеля, помещенного в воронку со стеклянным фильтром на 150 мл. Силикагель элюировали этилацетатом. Собранный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное темное масло очищали хроматографией на силикагеле (25 мм×175 мм) с использованием градиента от 2:1 гексанов:этилацетата до этилацетата. Чистые фракции собирали и концентрировали с получением белой смолы. Вещество помещали под высокий вакуум на 2 дня и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Растворили 5'-защищенный нуклеозид в абсолютном этаноле и затем добавляли твердый бородейтерид натрия. Смесь становилась однородной и далее ее нагревали до 80°C. Через 12 ч образовывался белый/бледно-желтый осадок. Реакционной смеси давали охладиться до комн. темп. Анализ ТСХ (5% метанол в метиленхлориде) показал полное превращение исходного вещества. Смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане, а затем медленно гасили уксусной кислотой (приблизительно 1 мл). Прозрачный раствор нагревали до комн. темп. и затем разделяли между этилацетатом (30 мл) и солевым раствором (3 мл). Органическую фазу концентрировали и затем очищали хроматографией на силикагеле (19 мм×180 мм), используя в качестве подвижной фазы 5% метанол в метиленхлориде.

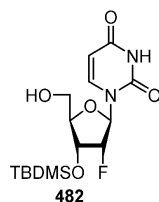
Пример 67.



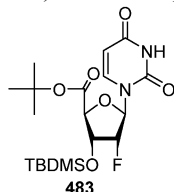
Раствор 2'-дезоксидеокси-2'-фторуридина (6 г, 24,37 ммоль) и 4,4'-(хлор(фенил) метил)-бис-(метоксибензол) (9,91 г, 29,2 ммоль) в пиридине (48,7 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. К смеси добавляли MeOH (20 мл), концентрировали досуха и разделяли между водой (50 мл) и EtOAc (250 мл). Проводили обратную экстракцию водной фазы в EtOAc (50 мл) и объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Раствор концентрировали с получением 2'-дезоксидеокси-2'-фтор-5'-(4',4'-диметокситритил)уридина (14 г, колич.), который использовали без дополнительной очистки.



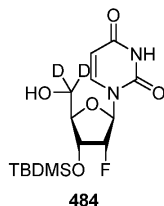
К раствору 2'-дезоксидеокси-2'-фтор-5'-(4',4'-диметокситритил)уридина (13,37 г, 24,37 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) добавляли 1Н-имидазол (2,48 г, 36,6 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (5,51 г, 36,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и затем разбавляли EtOAc (250 мл). Смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2'-дезоксидеокси-2'-фтор-3'-О-(трет-бутилдиметилсилил)-5'-(4',4'-диметокситритил)уридина (16 г, 99%). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.



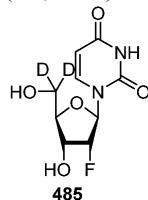
К раствору 2'-дезоксид-2'-фтор-3'-О-(трет-бутилдиметилсилил)-5'-(4',4'-диметокситритил)уридина (13,37 г, 20,17 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли уксусную кислоту (20,19 мл, 353 ммоль) и воду (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, разбавляли EtOAc (250 мл), промывали насыщенным водным NaHCO_3 (2×100 мл) и соевым раствором (100 мл), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1% MeOH в ДХМ, 2% MeOH в ДХМ) с получением 2'-дезоксид-2'-фтор-3'-О-(трет-бутилдиметилсилил)уридина (6,73 г, выход 93%) в виде твердого вещества желтого цвета.



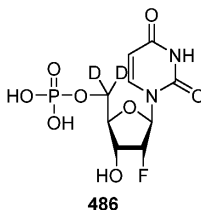
К суспензии PDC (14,05 г, 37,3 ммоль) в безводном ДХМ (37,3 мл)/DMF (9,34 мл) добавляли последовательно 2-метилпропан-2-ол (35,7 мл, 373 ммоль), 2'-дезоксид-2'-фтор-3'-О-(трет-бутилдиметилсилил)уридин (6,73 г, 18,67 ммоль) и уксусный ангидрид (17,62 мл, 187 ммоль). Через 18 ч смесь гасили абсолютным EtOH (5 мл), разбавляли EtOAc (15 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 1% MeOH в ДХМ, с получением (2S,3R,4R,5R)-трет-бутил 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-фтортетрагидрофуран-2-карбоксилата (6,72 г, 83%).



К раствору (2S,3R,4R,5R)-трет-бутил 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-фтортетрагидрофуран-2-карбоксилата (3,29 г, 7,64 ммоль) добавляли бородейтерид натрия (1,422 г, 30,6 ммоль) в один прием. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч в герметизированной пробирке. Смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем гасили уксусной кислотой (6,99 мл, 122 ммоль). Смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc. После концентрирования полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($R_f = 0,5$ гексан EtOAc 1:1) с получением $[5\text{'-}^2\text{H}_2]$ -2'-дезоксид-2'-фтор-3'-О-(трет-бутилдиметилсилил)уридина (1 г, 36%).

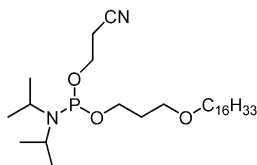


К раствору $[5\text{'-}^2\text{H}_2]$ -2'-дезоксид-2'-фтор-3'-О-(трет-бутилдиметилсилил)уридина (200 мг, 0,552 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли Dowex 50WX8 (форма H+) (6 г) в один прием. Смесь перемешивали в течение 72 ч, фильтровали и концентрировали с получением $[5\text{'-}^2\text{H}_2]$ -2'-дезоксид-2'-фторуридина (150 мг, колич.).



К раствору фосфорилтрихлорида (1,69 мл, 18,13 ммоль) в триметилфосфате (2 мл) при 5°C в атмосфере N_2 добавляли $[5\text{'-}^2\text{H}_2]$ -2'-дезоксид-2'-фторуридин (100 мг, 0,403 ммоль) небольшими порциями. Рас-

твор интенсивно перемешивали в течение 2 ч при 5°C и затем гасили, добавляя по каплям деионизированную воду (8 мл). Реакционную смесь экстрагировали хлороформом (2×10 мл) и в водную фазу добавляли концентрированный NH_4OH до pH 6,5, поддерживая температуру раствора ниже 30°C. Водный слой еще раз экстрагировали хлороформом (10 мл) и затем концентрировали досуха. Остаток суспендировали в MeOH (15 мл), фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (7:2:1 $\text{iPrOH/конц. NH}_4\text{OH, H}_2\text{O}$, $R_f = 0,2$). Продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией на DEAE, используя метанол, а затем градиент подвижной фазы от 0 до 100 mM водного бикарбоната аммония. Фракции концентрировали досуха, растворяли в воде и лиофилизировали с получением $[5'\text{-}^2\text{H}_2]\text{-2'-дезоксид-2'-фторуридин-5'-монофосфата}$ (27 мг, 20%) в виде аморфного белого твердого вещества.

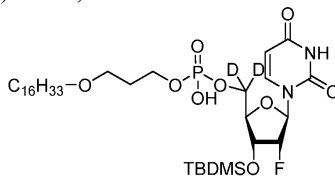


487

К суспензии 3-гексадецилпропан-1-ола (2,02 г, 6,72 ммоль) и DIPEA (4,7 мл, 26,9 ммоль) в безводном метилхлориде (45 мл) добавляли по каплям в течение периода времени 10 мин 3-((хлор(диизопропиламино)фосфино)окси)пропаннитрил (3 мл, 13,45 ммоль). Через 18 ч при комнатной температуре смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы концентрировали досуха и полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (25 мм×140 мм), используя градиент растворителя от 10 до 20% этилацетата в гексанах, с получением гексадецилпропил-(2-цианоэтил)диизопропилфосфорамидита (2,1 г, 65%) в виде твердого вещества белого цвета.

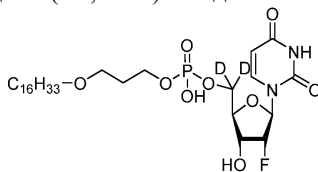
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 3,89-3,54 (м, 6H), 3,49 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,39 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,64 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,87 (п, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,57 (п, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,25 (с, 26H), 1,18 (дд, $J=6,8$, 3,5 Гц, 12H), 0,87 (т, $J=6,6$ Гц, 3H).

^{31}P ЯМР (162 МГц, хлороформ- d) δ 147,40.



488

К раствору $[5'\text{-}^2\text{H}_2]\text{-2'-дезоксид-2'-фтор-3'-O-(трет-бутилдиметилсилил)уридина}$ (600 мг, 1,65 ммоль) и гексадецилпропил-(2-цианоэтил) диизопропилфосфорамидита (1,65 г, 3,31 ммоль) в безводном ТГФ (22 мл) добавляли по каплям 1-Н-тетразол (14,7 мл 0,45 М раствора в ацетонитриле, 6,62 ммоль). Через 16 ч при комнатной температуре к смеси добавляли по каплям трет-бутилгидропероксид (1,5 мл 5,5 М раствора в нонане, 8,28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем гасили 1,0 М водным раствором тиосульфата натрия (40 мл). Через 30 мин смесь экстрагировали этилацетатом (2×80 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (40 мл) и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40 г) градиентом подвижной фазы от 1% до 5% метанола в метилхлориде с получением промежуточного цианоэтилфосфата, который без дополнительной очистки растворяли в метаноле (30 мл) и добавляли к нему концентрированный гидроксид аммония (5 мл, 128 ммоль). Через 4 ч при комнатной температуре смесь концентрировали досуха. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя прибор CombiFlash, оснащенный картриджом с 40 г силикагеля, с элюированием градиентом растворителей от 5 до 25% метанола в метилхлориде с получением $[5'\text{-}^2\text{H}_2]\text{-2'-дезоксид-2'-фтор-3'-O-(трет-бутилдиметилсилил)-5'-(гексадецилпропил) фосфо)уридина}$ (1 г, 82%) в виде белой пены.



489

К раствору $[5'\text{-}^2\text{H}_2]\text{-2'-дезоксид-2'-фтор-3'-O-(трет-бутилдиметилсилил)-5'-(гексадецилпропил)-фосфо)уридина}$ (1 г, 1,38 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли уксусную кислоту (0,5 г, 8,28 ммоль) и фторид триэтиламония (1,2 г, 5,52 ммоль). Через 36 ч смесь концентрировали и полученный остаток элюировали на короткой колонке (11 мм×90 мм) Dowex 50WX8 (форма H^+), используя в качестве подвижной фазы

метанол (120 мл). Продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (24 г), используя градиент подвижной фазы от 0 до 25% метанола в метиленхлориде с 2,5% (об./об.) гидроксида аммония. Чистые фракции объединяли и концентрировали. Полученное твердое вещество совместно выпаривали с метиленхлоридом (2×75 мл), а затем высушивали под высоким вакуумом в течение 19 ч с получением [5'-²H₂]-2'-дезоксид-2'-фтор-5'-((гексадецилциклопропил)фосфо)уридина (455 мг, 54%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d₄/метанол-d₄) δ 7,75 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,95 (дд, J=17,9, 1,6 Гц, 1H), 5,70 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,01 (ддд, J=52,8, 4,6, 1,7 Гц, 1H), 4,30 (ддд, J=20,7, 8,1, 4,5 Гц, 1H), 4,16-4,07 (м, 3H), 3,51 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,41 (т, J=6,7 Гц, 2H), 1,92 (п, J=7,6 Гц, 2H), 1,53 (п, J=7,6 Гц, 2H), 1,25 (с, 26H), 0,87 (д, J=7,6 Гц, 3H).

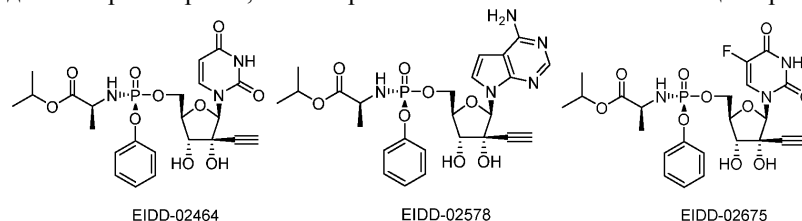
¹³C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d₄/метанол-d₄) δ 164,31, 150,24, 140,33, 102,11, 94,19, 92,32, 88,88, 88,53, 80,83, 80,75, 71,18, 67,62, 67,45, 66,50, 66,40, 64,83, 64,77, 63,81, 31,81, 30,37, 30,29, 29,59, 29,57, 29,54, 29,51, 29,47, 29,41, 29,25, 26,00, 25,96, 22,57, 13,96.

³¹P ЯМР (162 МГц, хлороформ-d₄/метанол-d₄) δ -0,87.

МСВР C₂₈H₄₉D₂FN₂O₉P [M+H⁺]; расчетная: 611,34359, измеренная: 611,34363.

Пример 68.

Фосфорамидатные пролекарства, синтезированные с использованием общей процедуры



Пример 69.

Протоколы анализа.

(1) Скрининговые анализы с DENV, JEV, POWV, WNV, YFV, PTV, RVFV, CHIKV, EEEV, VEEV, WEEV, TCRV, PCV, JUNV, MPRLV.

Первичный анализ снижения цитопатического действия (CPE). Выполняют анализы подавления CPE для четырех концентраций. Получают конфлюэнтные или почти конфлюэнтные монослои клеточных культур в одноразовых 96-луночных микропланшетах. Клетки поддерживают в среде MEM или DMEM с добавлением FBS, как требуется для каждой клеточной линии. Для анализов противовирусного действия используют ту же среду, но с содержанием FBS, сниженным до 2% или менее, и с добавлением 50 мкг/мл гентамицина. Исследуемое соединение готовят в четырех конечных концентрациях с разведением log₁₀, обычно 0,1, 1,0, 10 и 100 мкг/мл или мкМ. На каждом микропланшете присутствуют лунки с контролем вируса и контролем клеток. Параллельно тестируют известное активное лекарственное средство в качестве положительного контроля лекарственного средства, используя ту же методику, что и для исследуемых соединений. В каждом анализе тестируют положительный контроль. Начинают анализ исходным удалением культуральной среды из 96-луночных планшетов с клетками. Затем в лунки наносят исследуемое соединение в объеме 0,1 мл с концентрацией 2X. Вирус, обычно в дозах < 100 50% заражающей дозы для клеточных культур (CCID₅₀) в объеме 0,1 мл, вносят в лунки, предназначенные для вирусного инфицирования. Среду без вируса помещают в лунки для контроля токсичности и лунки для контроля клеток. В лунки для контроля вируса вводят вирус аналогичным образом. Планшеты инкубируют при 37°C с 5% CO₂ до момента наблюдения в лунках с контролем вируса максимального CPE. Далее планшеты окрашивают красителем нейтральным красным 0,011% в течение приблизительно 2 ч при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂. Среду с нейтральным красным удаляют путем полной аспирации, и клетки можно промывать 1 X фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) для удаления остатков красителя. PBS полностью удаляют, а включенный в клетки нейтральный красный краситель элюируют смесью 50% цитратного буферного раствора Соренсена/50% этанола (pH 4,2) в течение по меньшей мере 30 мин. Нейтральный красный краситель проникает в живые клетки и, следовательно, чем больше интенсивность красного цвета, тем большее число жизнеспособных клеток присутствует в лунках. Содержание красителя в каждой лунке количественно определяют с использованием 96-луночного спектрофотометра при длине волны 540 нм. Содержание красителя в каждом наборе лунок преобразуют в процентное содержание красителя относительно необработанных контрольных лунок с использованием электронной таблицы Microsoft Excel на компьютере. Далее по анализу линейной регрессии вычисляют концентрации с 50% эффективностью (EC₅₀, ингибирование вируса) и 50% цитотоксичностью (CC50, ингибирование клеток). Частное от деления CC₅₀ на EC₅₀ представляет собой значение индекса селективности (SI).

Вторичный анализ CPE/снижения урожая вируса (VYR). В этом анализе используется методология, сходная с описанной в предыдущих абзацах, с применением 96-луночных микропланшетов с клетками. Отличия описаны в данном разделе. На противовирусную активность и цитотоксичность тестируют восемь концентраций ингибитора с разведением в половину log₁₀. После достижения достаточной реплика-

ции вируса из каждой инфицированной лунки отбирают образец супернатанта (объединяют три лунки с повторами) и, при необходимости, сохраняют для той части анализа, где определяют VYR. В альтернативном варианте осуществления можно готовить отдельный планшет и замораживать его для анализа VYR. После достижения максимального CPE, планшеты с жизнеспособными клетками окрашивают красителем нейтральным красным. Содержание включенного красителя количественно определяют, как описано выше. В этой части анализа получают данные по EC_{50} , CC_{50} и SI по нейтральному красному. Соединения, оказавшиеся в указанном выше анализе активными, дополнительно тестируют в анализе VYR. Анализ VYR - это прямое определение того, насколько исследуемое соединение ингибирует репликацию вируса. Вирус, который реплицировался в присутствии исследуемого соединения, титруют и сравнивают с вирусом из необработанных инфицированных контрольных клеток. Титрование объединенных образцов вирусов (собранных как описано выше) выполняют методом титрования до конечной точки. Это осуществляется путем титрования разведений $\log_{10}$ вируса с использованием 3 или 4 микролунок на разведение на свежих монослоях клеток методом титрования до конечной точки. Лунки оценивают на присутствие или отсутствие вируса после наблюдения отчетливого CPE (оцениваемого по захвату нейтрального красного). Построение графика зависимости $\log_{10}$ концентрации ингибитора от $\log_{10}$ продуцированного вируса при каждой концентрации позволяет вычислить 90% (один $\log_{10}$) эффективную концентрацию методом линейной регрессии. Деление EC_{90} на значение CC_{50} , полученное в части 1 анализа, дает значение SI для данного теста.

Пример 70.

(2) Скрининговые анализы с вирусом лихорадки Ласса (LASV).

Первичный анализ с вирусом лихорадки Ласса. Получают конфлюэнтные или почти конфлюэнтные монослои клеточных культур в одноразовых 12-луночных планшетах для культивирования клеток. Клетки поддерживают в среде DMEM с добавлением 10% FBS. Для анализов противовирусного действия используют ту же среду, но с содержанием FBS, сниженным до 2% или менее, и с добавлением 1% пенициллина/стрептомицина. Исследуемое соединение готовят в четырех конечных концентрациях с разведением $\log_{10}$, обычно 0,1, 1,0, 10 и 100 мкг/мл или мМ. Параллельно с каждым исследуемым соединением тестируют контроль вируса и контроль клеток. Дополнительно тестируют известное активное лекарственное средство в качестве положительного контроля лекарственного средства, используя ту же схему эксперимента, описанную для контроля вируса и клеток. В каждом анализе тестируют положительный контроль. Начинают анализ с исходного удаления культуральной среды из 12-луночных планшетов с клетками, и инфицируют клетки 0,01 MOI вируса LASV, штамм Josiah. Клетки инкубируют в течение 90 мин: 500 мкл инокулята/лунку M12, при 37°C, 5% CO_2 при постоянном осторожном покачивании. Извлекают инокуляты и клетки промывают 2 X с помощью среды. Далее наносят исследуемое соединение в общем объеме среды 1 мл. Супернатант тканевой культуры (TCS) собирают в подходящие моменты времени. TCS далее используют для определения ингибирующего действия соединений на репликацию вируса. Вирус, который реплицировался в присутствии исследуемого соединения, титруют и сравнивают с вирусом из необработанных инфицированных контрольных клеток. Для титрования TCS готовят последовательные десятикратные разведения, которые используют для инфицирования свежих монослоев клеток. На клетки наносят 1% агарозу, смешанную 1:1 с 2X MEM с добавлением 10% FBS и 1% пенициллина, и определяют количество бляшек. Построение графика зависимости $\log_{10}$ концентрации ингибитора от $\log_{10}$ продуцированного вируса при каждой концентрации позволяет вычислить 90% (один $\log_{10}$) эффективную концентрацию методом линейной регрессии.

Вторичный анализ с вирусом лихорадки Ласса. Во вторичном анализе используется методология, сходная с описанной в предыдущих абзацах, с применением 12-луночных планшетов с клетками. Отличия описаны в данном разделе. Клетки инфицируют, как описано выше, но на этот раз наносят 1% агарозу, разведенную 1:1 с 2 X MEM с добавлением 2% FBS и 1% пенициллина/стрептомицина, и с добавлением соответствующей концентрации лекарственного средства. Клетки инкубируют при 37°C с 5% CO_2 в течение 6 дней. Нанесенную среду далее удаляют и планшеты окрашивают 0,05% красителем кристаллическим фиолетовым в 10% буферизованном формалине в течение приблизительно 20 мин при комнатной температуре. Далее планшеты отмывают, высушивают и подсчитывают количество бляшек. Количество бляшек для каждого набора разведений соединения преобразуют в процентную долю относительно необработанного вирусом контроля. Концентрации с 50% эффективностью (EC_{50} , ингибирование вируса) далее вычисляют при помощи анализа линейной регрессии.

Пример 71.

(3) Скрининговые анализы с вирусом Эбола (EBOV) и вирусом Нипах (NIV).

Первичный анализ с вирусом Эбола/Нипах. Выполняют анализы уменьшения числа бляшек для четырех концентраций. Получают конфлюэнтные или почти конфлюэнтные монослои клеточных культур в одноразовых 12-луночных планшетах для культивирования клеток. Клетки поддерживают в среде DMEM с добавлением 10% FBS. Для анализов противовирусного действия используют ту же среду, но с содержанием FBS, сниженным до 2% или менее, и с добавлением 1% пенициллина/стрептомицина. Исследуемое соединение готовят в четырех конечных концентрациях с разведением $\log_{10}$, обычно 0,1, 1,0, 10 и 100 мкг/мл или мМ. Параллельно с каждым исследуемым соединением тестируют контроль вируса

и контроль клеток. Дополнительно тестируют известное активное лекарственное средство в качестве положительного контроля лекарственного средства, используя ту же схему эксперимента, описанную для контроля вируса и клеток. В каждом анализе тестируют положительный контроль. Начинают анализ исходным удалением культуральной среды из 12-луночных планшетов с клетками. Затем в лунки наносят исследуемое соединение в объеме 0,1 мл с концентрацией 2X. Вирус, обычно в концентрации приблизительно 200 бляшкообразующих единиц в объеме 0,1 мл, вносят в лунки, предназначенные для вирусного инфицирования. Среда без вируса помещают в лунки для контроля токсичности и лунки для контроля клеток. В лунки для контроля вируса вводят вирус аналогичным образом. Планшеты инкубируют при 37°C с 5% CO₂ в течение 1 ч. Инокулянты с вирусом удаляют, клетки промывают и наносят на них 1,6% трагакантовую камедь, разведенную 1:1 с 2X MEM с добавлением 2% FBS и 1% пенициллина/стрептомицина, и с добавлением соответствующей концентрации лекарственного средства. Клетки инкубируют при 37°C с 5% CO₂ в течение 10 дней. Нанесенную среду далее удаляют и планшеты окрашивают 0,05% красителем кристаллическим фиолетовым в 10% буферизованном формалине в течение приблизительно 20 мин при комнатной температуре. Далее планшеты отмывают, высушивают и подсчитывают количество бляшек. Количество бляшек для каждого набора разведений соединения преобразуют в процентную долю относительно необработанного вирусом контроля. Концентрации с 50% эффективностью (EC₅₀, ингибирование вируса) далее вычисляют при помощи анализа линейной регрессии.

Вторичный анализ с вирусами Эбола/Нипах с компонентом VYR. Во вторичном анализе используется методология, сходная с описанной в предыдущих абзацах, с применением 12-луночных планшетов с клетками. Отличия описаны в данном разделе. На противовирусную активность тестируют восемь концентраций ингибитора с разведением в половину log₁₀. С каждой партией соединений оценивают одно лекарственное средство положительного контроля. В данном анализе клетки инфицируют вирусом. Клетки инфицируют, как описано выше, но на этот раз инкубируют с DMEM с добавлением 2% FBS и 1% пенициллина/стрептомицина, и с добавлением соответствующей концентрации лекарственного средства. Клетки инкубируют в течение 10 дней при 37°C с 5% CO₂, ежедневно отслеживая количество клеток с зеленой флуоресценцией под микроскопом. Ежедневно отбирают аликвоты супернатанта от инфицированных клеток, и материал из трех повторяющихся лунок объединяют. Объединенные супернатанты используют для определения ингибирующего действия соединений на репликацию вируса. Вирус, который реплицировался в присутствии исследуемого соединения, титруют и сравнивают с вирусом из необработанных инфицированных контрольных клеток. Для титрования объединенных образцов с вирусом, готовят последовательные десятикратные разведения, которые используют для инфицирования монослоев клеток. На клетки наносят трагакантовую камедь и определяют количество бляшек. Построение графика зависимости log₁₀ концентрации ингибитора от log₁₀ продуцированного вируса при каждой концентрации позволяет вычислить 90% (один log₁₀) эффективную концентрацию методом линейной регрессии.

Пример 72.

Анализ защиты клеток от вируса Денге.

Подготовка клеток: перед применением в анализе противовирусного действия высевали клетки BHK21 (клетки почки сирийского золотистого хомячка, ATCC кат. № CCL-I 0), клетки Vero (клетки почки африканской зеленой мартышки, ATCC кат. № CCL-81) и клетки Huh-7 (человеческая гепатоцитарная карцинома) в среду DMEM с добавлением 10% FBS, 2 мМ L-глутамин, 100 Ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина во флаконы T-75. За день до анализа клетки разделяли 1:2, чтобы обеспечить их пребывание в фазе экспоненциального роста на момент инфицирования. Проводили количественное определение общего количества и жизнеспособности клеток с использованием гемоцитометра и методом исключения красителя трипанового синего. Для клеток, используемых в анализе, жизнеспособность составляла более 95%. Клетки ресуспендировали по 3×10³ (5×10⁵ для клеток Vero и клеток Huh-7) клеток на лунку в среде для культивирования тканей и вносили в плоскодонные микротитровальные планшеты в объеме 100 мкл. Планшеты инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение ночи для обеспечения прикрепления клеток. По наблюдению, конфлюэнтность монослоя составляла приблизительно 70%.

Подготовка вируса: вирус Денге типа 2, штамм Новая Гвинея С, получали из ATCC (кат. № VR-1584) и выращивали в клетках LLC-MK2 (клетки почки макака-резуса; кат. №CCL-7,1) для получения маточных пулов вируса. Аликвоту вируса, предварительно титрованного в клетках BHK21, извлекали из морозильника (-80°C) и давали медленно оттаять до комнатной температуры в ламинарном боксе биологической защиты. Вирус ресуспендировали и разводили в аналитической среде (DMEM с добавлением 2% инактивированной нагреванием FBS, 2 мМ L-глутамин, 100 Ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина), так чтобы количество вируса, добавленного к каждой лунке в объеме 100 мкл, представляло собой количество, обеспечивающее в итоге 85-95% гибель клеток на 6 день после инфицирования.

Формат планшета: каждый планшет содержит лунки с контролем клеток (только клетки), лунки с контролем вируса (клетки плюс вирус), по три лунки для определения токсичности на каждое лекарственное средство (только клетки плюс препарат), а также по три экспериментальные лунки (лекарственное средство плюс клетки плюс вирус).

Эффективность и токсичность методом ХТТ: после инкубации при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂: исследуемые планшеты окрашивали тетразолиевым красителем ХТТ (2,3-бис-(2-метокси-4-нитро-5-

сульфофенил)-5-[(фениламино)карбонил]-2Н-тетразолия гидроксид). ХТТ-тетразолий метаболизировался митохондриальными ферментами метаболически активных клеток в растворимый продукт формазан, что позволяло проводить быстрый количественный анализ ингибирования индуцированной вирусом гибели клеток исследуемыми противовирусными веществами. Раствор ХТТ готовили ежедневно в виде маточного раствора 1 мг/мл в RPMI 1640. Раствор феназина метасульфата (PMS) готовили с концентрацией 0,15 мг/мл в PBS и хранили в темноте при -20°C. Маточный раствор ХТТ/PMS готовили непосредственно перед использованием, добавляя 40 мкл PMS на мл раствора ХТТ. В каждую лунку планшета добавляли по пятьдесят микролитров ХТТ/PMS, и планшет повторно инкубировали в течение 4 ч при 37°C. Планшеты запечатывали клейким герметиком для планшетов и осторожно встряхивали или переворачивали несколько раз для перемешивания растворимого формазана, после чего планшет сканировали методом спектрофотометрии при 450/650 нм, используя сканер для планшетов Molecular Devices Vmax.

Анализ данных: необработанные данные получали программным обеспечением Softmax Pro 4.6 и импортировали для анализа в электронную таблицу Microsoft Excel. Для каждого соединения вычисляли процент снижения вирусного цитопатического действия по сравнению с необработанными вирусом контролями. Для каждого соединения вычисляли процентное значение для контроля клеток, сравнивая обработанные лекарственным средством неинфицированные клетки с неинфицированными клетками в одной среде.

Пример 73.

Анализ защиты клеток от RSV.

Подготовка клеток: перед использованием в анализе противовирусного действия клетки HEp2 (человеческие эпителиальные клетки, ATCC кат. № CCL-23) высевали в среду DMEM с добавлением 10% FBS, 2 mM L-глутамина, 100 Ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 1 mM пирувата натрия и 0,1 mM NEAA, флаконы T-75. За день до анализа клетки разделяли 1:2, чтобы обеспечить их пребывание в фазе экспоненциального роста на момент инфицирования. Проводили количественное определение общего количества и жизнеспособности клеток с использованием гемоцитометра и методом исключения красителя трипанового синего. Для клеток, используемых в анализе, жизнеспособность составляла более 95%. Клетки ресуспендировали по 1×10^4 клеток на лунку в среде для культивирования тканей и вносили в плоскодонные микротитровальные планшеты в объеме 100 мкл. Планшеты инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение ночи для обеспечения прикрепления клеток. Подготовка вируса: вирус RSV, штамм Long, и вирус RSV, штамм 9320, получали из ATCC (кат. № VR-26 и кат. № VR-955, соответственно) и выращивали в клетках HEp2 для получения маточных пулов вирусов. Предварительно оттитрованную аликвоту вируса извлекали из морозильника (-80°C) и давали медленно оттаять до комнатной температуры в ламинарном боксе биологической защиты. Вирус ресуспендировали и разводили в аналитической среде (DMEM с добавлением 2% инактивированной нагреванием FBS, 2 mM L-глутамина, 100 Ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 1 mM пирувата натрия и 0,1 mM NEAA), так чтобы количество вируса, добавленного к каждой лунке в объеме 100 мкл, представляло собой количество, обеспечивающее в итоге 85-95% гибель клеток на 6 день после инфицирования. Эффективность и токсичность методом ХТТ: планшеты окрашивали и анализировали, как описано ранее применительно к анализу защиты клеток от вируса Денге.

Пример 74.

Анализ защиты клеток от вируса гриппа.

Подготовка клеток: перед использованием в анализе противовирусного действия клетки MOCK (клетки почки собаки, ATCC кат. № CCL-34) высевали в среду DMEM с добавлением 10% FBS, 2 mM L-глутамина, 100 Ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 1 mM пирувата натрия и 0,1 mM NEAA, флаконы T-75. За день до анализа клетки разделяли 1:2, чтобы обеспечить их пребывание в фазе экспоненциального роста на момент инфицирования. Проводили количественное определение общего количества и жизнеспособности клеток с использованием гемоцитометра и методом исключения красителя трипанового синего. Для клеток, используемых в анализе, жизнеспособность составляла более 95%. Клетки ресуспендировали по 1×10^4 клеток на лунку в среде для культивирования тканей и вносили в плоскодонные микротитровальные планшеты в объеме 100 мкл. Планшеты инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение ночи для обеспечения прикрепления клеток.

Подготовка вируса: штаммы вируса гриппа A/PR/8/34 (ATCC № VR-95), A/CA/05/09 (CDC), A/NY/18/09 (CDC) и A/NWS/33 (ATCC № VR-219) получали из ATCC или из Центра по контролю заболеваний (Center of Disease Control) и выращивали в клетках MDCK для получения маточных пулов вирусов. Предварительно оттитрованную аликвоту вируса извлекали из морозильника (-80°C) и давали медленно оттаять до комнатной температуры в ламинарном боксе биологической защиты. Вирус ресуспендировали и разводили в аналитической среде (DMEM с добавлением 0,5% BSA, 2 mM L-глутамина, 100 Ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 1 mM пирувата натрия, 0,1 mM NEAA и 1 мкг/мл обработанного TPCK трипсина), так чтобы количество вируса, добавленного к каждой лунке в объеме 100 мкл, представляло собой количество, обеспечивающее в итоге 85-95% гибель клеток на 4 день после инфицирования. Эффективность и токсичность методом ХТТ: планшеты окрашивали и анализировали, как

описано ранее применительно к анализу защиты клеток от вируса Денге.

Пример 75.

Анализ защиты от вируса гепатита С.

Клеточная культура: репортерная клеточная линия Huh-luc/neo-ET была предоставлена Dr. Ralf Bartenschlager (Department of Molecular Virology, Hygiene Institute, University of Heidelberg, Германия) посредством ImQuest BioSciences по специальному лицензионному соглашению. Эта клеточная линия содержит устойчиво реплицирующийся репликон I₃₈₉luc-ubi-neo/NS3-3'/ET, который содержит гибридный белок из продукта гена люциферазы светлячка и убиквитин-неомицин фосфотрансферазы, а также управляемые посредством IRES EMCV кодирующие последовательности NS3-5B HCV, содержащие адаптивные мутации для тканевого культивирования линии ET (E1202G, T12081 и K1846T). Маточную культуру Huh-luc/neo-ET выращивали в среде DMEM с добавлением 10% FCS, 2 mM глутамина, пенициллина (100 мЕд./мл)/стрептомицина (100 мкг/мл) и 1 X заменимых аминокислот плюс 1 мг/мл G418. Клетки разделяли 1:4 и культивировали в течение двух пересевов в той же среде с добавлением 250 мкг/мл G418. Клетки обрабатывали трипсином, подсчитывали с окрашиванием трипановым синим, высевали на 96-луночные планшеты для тканевого культивирования с плотностью клеточной культуры 7,5×10 клеток на лунку и инкубировали при 37°C 5% CO₂ в течение 24 ч. После 24-часовой инкубации среду удаляли и заменяли такой же средой без G418, но с исследуемыми соединениями, в трех повторностях. В шесть лунок на каждом планшете помещали только среду в качестве контроля без обработки. Клетки инкубировали еще 72 ч при 37°C 5% CO₂, затем измеряли активность в отношении HCV по люциферазной конечной точке. Дублирующие планшеты обрабатывали и инкубировали параллельно для оценки токсичности для клеток путем окрашивания ХТТ.

Жизнеспособность клеток: монослой клеточных культур обработанных клеток окрашивали тетразолиевым красителем ХТТ для оценки жизнеспособности клеток репортерной клеточной линии Huh-luc/neo-ET в присутствии указанных соединений.

Измерение репликации вируса: репликацию HCV в аналитической системе с репликоном измеряли по люциферазной активности, используя набор britelite plus с люминесцентным репортерным геном в соответствии с инструкциями производителя (Perkin Elmer, г. Шелтон, штат Коннектикут, США). Если коротко, один флакон лиофилизированного субстрата britelite plus солибилизировали в 10 мл буферного раствора для растворения britelite и осторожно перемешивали путем переворачивания. После 5-минутной инкубации при комнатной температуре, реагент britelite plus добавляли в 96-луночные планшеты в количестве 100 мкл в лунку. Планшеты запечатывали клейкой пленкой и инкубировали при комнатной температуре в течение приблизительно 10 мин для лизиса клеток. Содержимое лунок переносили в белый 96-луночный планшет и в течение 15 мин измеряли люминесценцию с использованием жидкостного сцинтилляционного счетчика Wallac 1450 Microbeta Trilux. Данные импортировали в специальную электронную таблицу Microsoft Excel 2007 для определения 50% ингибирующей вирус концентрации (EC₅₀).

Пример 76.

Анализ защиты клеток от вируса парагриппа-3.

Подготовка клеток: перед использованием в анализе противовирусного действия клетки HEp2 (человеческие эпителиальные клетки, ATCC кат. № CCL-23) высевали в среду DMEM с добавлением 10% FBS, 2 mM L-глутамина, 100 Ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина 1 mM пирувата натрия и 0,1 mM NEAA, флаконы Т-75. За день до анализа клетки разделяли 1:2, чтобы обеспечить их пребывание в фазе экспоненциального роста на момент инфицирования. Проводили количественное определение общего количества и жизнеспособности клеток с использованием гемоцитометра и методом исключения красителя трипанового синего. Для клеток, используемых в анализе, жизнеспособность составляла более 95%. Клетки ресуспендировали по 1×10⁴ клеток на лунку в среде для культивирования тканей и вносили в плоскостонные микротитровальные планшеты в объеме 100 мкл. Планшеты инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение ночи для обеспечения прикрепления клеток.

Подготовка вируса: вирус парагриппа типа 3, штамм SF4, получали из ATCC (кат. № VR-281) и выращивали в клетках HEp2 для получения маточных пулов вируса. Предварительно оттитрованную аликвоту вируса извлекали из морозильника (-80°C) и давали медленно оттаять до комнатной температуры в ламинарном боксе биологической защиты. Вирус ресуспендировали и разводили в аналитической среде (DMEM с добавлением 2% инактивированной нагреванием FBS, 2 mM L-глутамина, 100 Ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина), так чтобы количество вируса, добавленного к каждой лунке в объеме 100 мкл, представляло собой количество, обеспечивающее в итоге 85-95% гибель клеток на 6 день после инфицирования.

Формат планшета: каждый планшет содержит лунки с контролем клеток (только клетки), лунки с контролем вируса (клетки плюс вирус), по три лунки для определения токсичности на каждое лекарственное средство (только клетки плюс препарат), а также по три экспериментальные лунки (лекарственное средство плюс клетки плюс вирус). Эффективность и токсичность методом ХТТ: после инкубации при 37°C в инкубаторе 5% CO₂ исследуемые планшеты окрашивали тетразолиевым красителем ХТТ (2,3-бис-(2-метокси-4-нитро-5-сульфофенил)-5-[(фениламино)карбонил]-2Н-тетразола гидроксид). ХТТ-

тетразолий метаболизировался митохондриальными ферментами метаболически активных клеток в растворимый продукт формазан, что позволяло проводить быстрый количественный анализ ингибирования индуцированной вирусом гибели клеток исследуемыми противовирусными веществами. Раствор ХТТ готовили ежедневно в виде маточного раствора 1 мг/мл в RPMI 1640. Раствор феназина метасульфата (PMS) готовили с концентрацией 0,15 мг/мл в PBS и хранили в темноте при -20°C. Маточный раствор ХТТ/PMS готовили непосредственно перед использованием, добавляя 40 мкл PMS на мл раствора ХТТ. В каждую лунку планшета добавляли по пятьдесят микролитров ХТТ/PMS, и планшет повторно инкубировали в течение 4 ч при 37°C. Планшеты запечатывали клейким герметиком для планшетов и осторожно встряхивали или переворачивали несколько раз для перемешивания растворимого формазана, после чего планшет сканировали методом спектрофотометрии при 450/650 нм, используя сканер для планшетов Molecular Devices Vmax.

Анализ данных: необработанные данные получали программным обеспечением Softmax Pro 4.6 и импортировали для анализа в электронную таблицу Microsoft Excel. Для каждого соединения вычисляли процент снижения вирусного цитопатического действия по сравнению с необработанными вирусом контролями. Для каждого соединения вычисляли процентное значение для контроля клеток, сравнивая обработанные лекарственным средством неинфицированные клетки с неинфицированными клетками в одной среде.

Пример 77.

Анализ ингибирования полимеразы вируса гриппа.

Подготовка вируса: очищенный вирус гриппа A/PR/8/34 (1 мл) получали от Advanced Biotechnologies, Inc. (г. Колумбия, штат Мэриленд, США), оттаивали и разделяли на пять аликвот для хранения при -80°C до использования. В день начала анализа добавляли 20 мкл 2,5% раствора Triton N-101 к 180 мкл очищенного вируса. Разрушенный вирус разбавляли 1:2 в растворе, содержащем 0,25% Triton и PBS. Разрушение позволило получить рибонуклеопротеин вируса гриппа (RNP), содержащий РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса гриппа и матричную РНК. Образцы до использования в анализе хранили на льду.

Полимеразная реакция: каждые 50 мкл смеси для полимеразной реакции содержали: 5 мкл разрушенного RNP, 100 мМ Tris-HCl (pH 8,0), 100 мМ KCl, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ дитиотреитола, 0,25% Triton N-101, 5 мкКю [α -³²P] ГТФ, 100 мкМ АТФ, по 50 мкМ каждого из (СТР, УТР), 1 мкМ GTP и 200 мкМ адензил-(3'-5')-гуанозина.

При тестировании ингибитора реакционные смеси содержали ингибитор, и то же самое делали для реакционных смесей, содержащих положительный контроль (2'-дезоксид-2'-фторгуанозин-5'-трифосфат). Другие контроли содержали RNP + реакционную смесь и RNP + 1% DMSO. Реакционную смесь без праймера ApG и NTP инкубировали при 30°C в течение 20 мин. После добавления к реакционной смеси ApG и NTP, образцы инкубировали при 30°C в течение 1 ч, после чего реакционную смесь немедленно переносили на фильтровальные пластины из стекловолокна и далее осаждали 10% трихлоруксусной кислотой (ТСА). Планшеты далее промывали пятикратно 5% ТСА с последующей однократной промывкой 95% этанолом. Сразу после высушивания фильтра измеряли включение [α -³²P] GTP с использованием жидкостного сцинтилляционного счетчика (Micro beta).

Формат планшета: каждый планшет содержал по три повтора образцов трех соединений (6 концентраций), а также три повтора образцов RNP + реакционная смесь (только RNP), RNP + 1% DMSO и только реакционную смесь (без RNP).

Анализ данных: необработанные данные получали со сцинтилляционного счетчика Micro Beta. Включение радиоактивного GTP напрямую коррелирует с уровнями полимеразной активности. "Процентные значения ингибирования" получали путем деления среднего значения для каждого исследуемого соединения на значение контроля RNP + 1% DMSO. Среднее, полученное для каждой концентрации 2DFGTP, сравнивали с контролем RNP + реакционная смесь. Данные затем импортировали в электронную таблицу Microsoft Excel для расчета значений IC₅₀ методом анализа линейной регрессии.

Пример 78.

Анализ ингибирования полимеразы HCV.

Активность соединений в отношении ингибирования полимеразы HCV оценивали с использованием ранее описанных методов (Lam et al. 2010. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 54(8):3187-3196). Анализы полимеразы NS5B HCV выполняли в объемах 20 мкл в 96-луночных реакционных планшетах. Каждая реакционная смесь содержала 40 нг/мкл очищенной рекомбинантной полимеразы NS5BΔ22 генотипа-1b, 20 нг/мкл комплементарной матрицы IRES HCV генотипа-1b, 1 мкМ каждого из четырех природных рибонуклеотидов, 1 Ед./мл РНКазного ингибитора Optizyme (Promega, г. Мадисон, штат Висконсин, США), 1 мМ MgCl₂, 0,75 мМ MnCl₂ и 2 мМ дитиотреитола (DTT) в 50 мМ буферном растворе HEPES (pH 7,5). Реакционные смеси формировали на льду в две стадии. Стадия 1 состояла из объединения всех реакционных компонентов, за исключением природных нуклеотидов и меченного UTP, в полимеразную реакционную смесь. По десять микролитров (10 мкл) полимеразной смеси вносили в отдельные лунки 96-луночного реакционного планшета на льду. Полимеразные реакционные смеси без поли-

меразы NS5B использовали в качестве бесферментного контроля. Готовили последовательные полулогарифмические разведения исследуемых и контрольных соединений, 2'-О-метил-СТР и 2'-О-метил-GTP (Trilink, г. Сан-Диего, штат Калифорния, США) в воде, и 5 мкл последовательно разведенных соединений или только воду (контроль без соединений) добавляли в лунки, содержащие полимеразную смесь. В лунки реакционного планшета затем добавляли по пять микролитров смеси нуклеотидов (природные нуклеотиды и меченный UTP) и планшет инкубировали при 27°C в течение 30 мин. Реакции гасили добавлением 80 мкл стоп-раствора (12,5 mM EDTA, 2,25 M NaCl и 225 mM цитрата натрия) и РНК-продукты наносили на мембрану Hybond-N+ (GE Healthcare, г. Пискатауэй, штат Нью-Джерси, США) при вакуумировании с использованием аппарата для дот-блота. Мембрану извлекали из аппарата для дот-блота и промывали 4 X SSC (0,6 M NaCl и 60 mM цитрата натрия), и затем ополаскивали один раз водой и один раз 100% этанолом. Мембрану высушивали на воздухе и экспонировали на экране для фотовизуализации, а изображение регистрировали с использованием визуализатора Typhoon 8600 Phospho. После регистрации изображения мембрану помещали в кассету Micro beta со сцинтилляционной жидкостью и регистрировали число импульсов в минуту (CPM) в каждой реакционной смеси с использованием Micro beta 1450. Данные CPM импортировали в специальную таблицу Excel для определения величин IC₅₀ соединений.

Пример 79.

Условия реакции для РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B.

Соединения оценивали на ингибирование NS5B-821 из Con-1 GT-1b HCV. Реакционные смеси содержали очищенный рекомбинантный фермент, 1 ед/мкл минус-цепи матричной РНК IRES HCV и 1 мкМ субстратов NTP, включая либо [³²P]-СТР, либо [³²P]-UTP. Планшеты для анализа инкубировали при 27°C в течение 1 ч, затем гасили. Включение [³²P] в макромолекулярный продукт оценивали по связыванию с фильтром.

Пример 80.

Анализ ингибирования человеческой ДНК-полимеразы.

Человеческую ДНК-полимеразу альфа (кат. № 1075), бета (кат. № 1077) и гамма (кат. № 1076) приобретали в CHIMERx (г. Мадисон, штат Висконсин, США). Ингибирование активности ДНК-полимераз бета и гамма оценивали в микротитровальных планшетах в 50 мкл реакционной смеси, содержащей 50 mM Tris-HCl (pH 8,7), KCl (10 mM для бета 100 mM для гамма), 10 mM MgCl₂, 0,4 мг/мл BSA, 1 mM DTT, 15% глицерина, по 0,05 mM dCTP, dTTP и dATP, 10 мкКю [³²P]-альфа-dGTP (800 Кю/ммоль), 20 мкг активированной ДНК из телячьего тимуса и исследуемое соединение в указанных концентрациях. Реакционная смесь с ДНК-полимеразой альфа для 50 мкл объема образца была следующей: 20 mM Tris-HCl (pH 8), 5 mM ацетата магния, 0,3 мг/мл BSA, 1 mM DTT, 0,1 mM спермина, по 0,05 mM dCTP, dTTP и dATP, 10 мкКю [³²P]-альфа-dGTP (800 Кю/ммоль), 20 мкг активированной ДНК из телячьего тимуса и исследуемое соединение в указанных концентрациях. При каждом анализе ферментативным реакциям давали протекать в течение 30 мин при 37°C, а затем переносили на фильтровальные пластины из стекловолокна и затем осаждали, используя 10% трихлоруксусную кислоту (TCA). Планшет далее промывали 5% TCA с последующей однократной промывкой 95% этанолом. Сразу после высушивания фильтра измеряли включенную радиоактивность, используя жидкостный сцинтилляционный счетчик (Microbeta).

Пример 81.

Анализ клеток PBMC, инфицированных ВИЧ.

Свежие мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) человека получали из коммерческого источника (Biological Specialty) и проверяли их серонегативность на ВИЧ и HBV. Клетки крови после лейкофереза, в зависимости от объема взятой донорской крови, промывали несколько раз PBS. После промывки лейкоферезную кровь разбавляли 1:1 фосфатно-солевым буферным раствором по Дюльбекко (PBS) и наслаивали на градиент плотности 15 мл Ficoll-Нугаке в конической центрифужной пробирке на 50 мл. Эти пробирки центрифугировали в течение 30 мин при 600 g. Полосы PBMC осторожно аспирировали с получившейся границы раздела и троекратно помыли PBS. После окончательной промывки количество клеток определяли по исключению красителя трипанового синего и клетки ресуспендировали в концентрации 1×10⁶ клеток/мл в среде RPMI 1640 с 15% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS), 2 ммоль/л L-глутамина, 2 мкг/мл РНА-Р, 100 Ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина и оставляли инкубироваться 48-72 ч при 37°C. После инкубации клетки PBMC центрифугировали и ресуспендировали в среде для культивирования тканей. Культуры поддерживали до использования, заменяя каждые 3 дня половину объема культуральной среды на содержащую IL-2 свежую среду для культивирования тканей. Анализы с PBMC начинали через 72 ч после стимуляции РНА-Р.

Для сведения к минимуму эффектов, связанных с вариабельностью доноров, использованные в анализе PBMC представляли собой смесь клеток, полученных от 3 доноров. Непосредственно перед использованием клетки-мишени ресуспендировали в свежей среде для культивирования клеток в концентрации 1×10⁶ клеток/мл и высевали в некраевые лунки 96-луночного круглодонного микротитровального планшета в количестве 50 мкл/лунку. Далее по 100 мкл среды, содержащей 2 X концентрации соединений, переносили в лунки 96-луночного планшета, содержащего клетки в 50 мкл среды. В качестве внутренне-

го стандарта для анализа использовали AZT.

После добавления исследуемого соединения в лунки, добавляли 50 мкл вируса ВИЧ с заданным разведением (приготовленного из 4 X раствора относительно желаемой конечной концентрации в лунке) и хорошо перемешивали. Для инфицирования в каждую лунку добавляли 50-150 TCID₅₀ каждого вируса (конечная МОИ приблизительно 0,002). Клетки РВМС подвергали действию вируса в трех повторах, и культивировали в присутствии и при отсутствии исследуемого материала в различных концентрациях, как описано выше, в 96-луночных микротитровальных планшетах. После культивирования в течение 7 дней репликацию ВИЧ-1 количественно оценивали в супернатанте тканевой культуры, измеряя активность обратной транскриптазы (RT). Лунки, содержащие только клетки и вирус, представляли собой контроли вируса. Идентичным образом готовили отдельные планшеты без вируса для исследования цитотоксичности лекарственных средств. Исследование активности обратной транскриптазы: активность обратной транскриптазы измеряли в бесклеточных супернатантах, используя стандартный анализ радиоактивных включений при полимеризации. Меченный тритием тимидинтрифосфат (TTP; New England Nuclear) приобретали с концентрацией 1 Кю/мл, и использовали 1 мкл на ферментативную реакцию. Маточный раствор гAdT готовили, смешивая 0,5 мг/мл поли-гА и 1,7 Ед./мл олиго-dТ в дистиллированной воде, и хранили его при -20°C. Свежий буферный раствор для RT-реакции готовили ежедневно, и он состоял из 125 мкл 1 моль/л EGTA, 125 мкл dH₂O, 125 мкл 20% Triton X-100, 50 мкл 1 моль/л Tris (pH 7,4), 50 мкл 1 моль/л DTT и 40 мкл 1 моль/л MgCl₂. Для каждой реакционной смеси смешивали 1 мкл TTP, 4 мкл dH₂O, 2,5 мкл гAdT и 2,5 мкл реакционного буферного раствора. По десять микролитров каждой реакционной смеси помещали в круглодонный микротитровальный планшет, добавляли 15 мкл вирус-содержащего супернатанта и перемешивали. Планшет инкубировали при 37°C в инкубаторе с увлажнением в течение 90 мин. После инкубации по 10 мкл объема реакционной смеси наносили на плоский фильтр DEAE в соответствующем планшету формате, промывали 5 раз (по 5 мин) в 5% натрий-фосфатном буферном растворе, 2 раза (по 1 минуте) в дистиллированной воде, 2 раза (по 1 минуте) в 70% этаноле, а затем высушивали на воздухе. Высушенный плоский фильтр помещали в пластиковую гильзу и в гильзу добавляли 4 мл реагента Opti-Fluor O. Включенную радиоактивность количественно определяли, используя жидкостный сцинтилляционный счетчик Wallac 1450 Microbeta Trilux.

Пример 82.

HBV.

Клетки HepG2,15 (100 мкл) в среде RPMI 1640 с 10% эмбриональной бычьей сыворотки добавляли во все лунки 96-луночного планшета при плотности 1×10^4 клеток на лунку, и планшет инкубировали при 37°C в среде 5% CO₂ в течение 24 ч.

После инкубации шесть последовательных десятикратных разведений исследуемого соединения, приготовленных в среде RPMI 1640 с 10% эмбриональной бычьей сывороткой, добавляли в отдельные лунки планшета в трех повторах. В шесть лунок на каждом планшете помещали одну среду только в качестве контроля вируса. Планшет инкубировали в течение 6 дней при 37°C в среде 5% CO₂. Культуральную среду заменяли на 3 день средой, содержащей указанную концентрацию каждого соединения. Из каждой лунки отбирали по сто микролитров супернатанта для анализа вирусной ДНК методом количественной полимеразной цепной реакции (qPCR), и оценивали цитотоксичность путем окрашивания монослоя клеточной культуры при помощи ХТТ на шестой день.

Десять микролитров супернатанта клеточной культуры, полученного на шестой день, разбавляли в буферном растворе для разведения qPCR (40 мкг/мл расщепленной ДНК молока лосося) и кипятили в течение 15 мин. Количественную ПЦР в реальном времени проводили в 386-луночных планшетах, используя систему детекции последовательностей Applied Biosystems 7900HT и вспомогательное программное обеспечение SDS 2.4. Пять микролитров (5 мкл) прокипяченной ДНК для каждого образца и последовательные 10-кратные разведения количественного стандарта ДНК подвергали Q-PCR в реальном времени, используя набор Platinum Quantitative PCR SuperMix-UDG (Invitrogen) и специфические олигонуклеотидные ДНК-праймеры (IDT, г. Коралвилл, штат Айова, США) HBV-AD38-qF1 (5'-CCG TCT GTG CCT TCT CAT CTG-3'), HBV-AD38-qR1 (5'-AGT CCA AGA GTY CTC TTA TRY AAG ACC TT-3') и HBV-AD38-qP1 (5'-FAM CCG TGT GCA/ZEN/CTT CGC TTC ACC TCT GC-3'BHQ1) при конечной концентрации каждого праймера 0,2 мкМ в общем объеме реакционной смеси 15 мкл. Количество копий ДНК HBV в каждом образце интерполировали по стандартной кривой программным обеспечением SDS.24, и данные импортировали в электронную таблицу Excel для анализа.

Получали значение 50% цитотоксической концентрации исследуемых веществ путем измерения уменьшения количества тетразолиевого красителя ХТТ в обработанных планшетах для тканевого культивирования. ХТТ метаболизируется в метаболически активных клетках митохондриальным ферментом NADPH-оксидазой в растворимый продукт формазан. Раствор ХТТ готовили ежедневно в виде маточного раствора 1 мг/мл в PBS. Маточный раствор феназина метасульфата (PMS) готовили с концентрацией 0,15 мг/мл в PBS и хранили в темноте при -20°C. Раствор ХТТ/PMS готовили непосредственно перед использованием, добавляя 40 мкл PMS на 1 мл раствора ХТТ. В каждую лунку планшета добавляли по пятьдесят микролитров ХТТ/PMS, и планшет инкубировали в течение 2-4 ч при 37°C. Период инкубации 2-4 ч был определен эмпирическим путем как лежащий в линейном диапазоне чувствительности при

уменьшении окрашивания ХТТ с указанными количествами клеток для каждого анализа. Вместо крышек для планшетов использовали клейкие герметики, запечатанный планшет переворачивали несколько раз для перемешивания растворимого продукта формазана, и планшет сканировали при 450 нм (эталонная длина волны 650 нм) при помощи спектрофотометра Molecular Devices SpectraMax Plus 384. Данные регистрировали программным обеспечением Softmax 4.6 и импортировали для анализа в электронную таблицу Excel.

Пример 83.

Условия реакции для РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса Денге.

Анализ РНК-полимеразы проводили при 30°C, используя 100 мкл реакционной смеси в пробирке на 1,5 мл. Конечные условия реакции следующие: 50 mM Hepes (pH 7,0), 2 mM DTT, 1 mM MnCl₂, 10 mM KCl, 100 nM UTR-Poly A (праймер самоотжига), 10 мкМ UTP, 26 mM фермента RdRp. Реакционную смесь с разными соединениями (ингибиторами) инкубировали при 30°C в течение 1 ч. Для оценки количества пирофосфата, образовавшегося в ходе полимеразной реакции, 30 мкл полимеразной реакционной смеси смешивали с реакционной смесью со связанным с люциферазой ферментом (70 мкл). Конечные условия для люциферазной реакции: 5 mM MgCl₂, 50 mM Tris-HCl (pH 7,5), 150 mM NaCl, 200 мкЕд АТФ-сульфуриказы, 5 мкМ APS, 10 nM люциферазы, 100 мкМ D-люциферина. Белые планшеты, содержащие образцы реакционной смеси (100 мкл) сразу же переносили в люминометр Veritas (Turner Biosystems, штат Калифорния, США) для детекции светового сигнала.

Пример 84.

Процедура инкубации клеток и анализа.

Клетки Huh-7 высевали с плотностью $0,5 \times 10^6$ клеток/лунка в 1 мл полной среды в 12-луночные планшеты, обработанные для тканевого культивирования. Клеткам давали прикрепиться в течение ночи при 37°/5% CO₂. Готовили 40 мкМ маточный раствор исследуемого вещества в 100% DMSO. Из 40 мкМ маточного раствора готовили 20 мкМ раствор исследуемого вещества в 25 мл полной среды DMEM. Для обработки соединением из лунок аспирировали среду, и в соответствующие лунки добавляли 1 мл 20 мкМ раствора в полной среде DMEM. Также готовили отдельный планшет с клетками "без" добавления соединения. Планшеты инкубировали при 37°/5% CO₂ в течение следующих периодов времени: 1, 3, 6 и 24 ч. После инкубации в течение требуемых периодов времени, клетки промывали 2 X 1 мл DPBS. Клетки экстрагировали добавлением 500 мкл смеси 70% метанола/30% воды с введением в каждую лунку внутреннего стандарта, обработанную исследуемым веществом. Необработанные лунки контрольного планшета экстрагировали 500 мкл смеси 70% метанола/30% воды на лунку. Образцы центрифугировали при 16000 об/мин в течение 10 мин при 4°C. Образцы анализировали жидкостной хроматографией с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS) с использованием системы ABSCIEX 5500 QTRAP для LC-MS/MS с колонкой Hupercarb (PGC).

Пример 85.

Условия реакции для РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса Зика.

Анализ РНК-полимеразы проводили при 30°C, используя 100 мкл реакционной смеси в пробирке на 1,5 мл. Конечные условия реакции следующие: 50 mM Hepes (pH 7,0), 2 mM DTT, 1 mM MnCl₂, 10 mM KCl, 100 nM UTR-Poly A (праймер самоотжига), 10 мкМ UTP, 26 mM фермента RdRp. Реакционную смесь с разными соединениями (ингибиторами) инкубировали при 30°C в течение 1 ч. Для оценки количества пирофосфата, образовавшегося в ходе полимеразной реакции, 30 мкл полимеразной реакционной смеси смешивали с реакционной смесью со связанным с люциферазой ферментом (70 мкл). Конечные условия для люциферазной реакции: 5 mM MgCl₂, 50 mM Tris-HCl (pH 7,5), 150 mM NaCl, 200 мкЕд АТФ-сульфуриказы, 5 мкМ APS, 10 nM люциферазы, 100 мкМ D-люциферина. Белые планшеты, содержащие образцы реакционной смеси (100 мкл) сразу же переносили в люминометр Veritas (Turner Biosystems, штат Калифорния, США) для детекции светового сигнала.

Пример 86.

Условия анализа инфекции Зика.

Перед использованием в анализах противовирусного действия, клетки Vero пересевали в среду DMEM во флаконы T-75. За день до анализа клетки разделяли 1:2, чтобы обеспечить их пребывание в фазе экспоненциального роста на момент инфицирования. Клетки ресуспендировали по 5×10^5 клеток на лунку в среде для культивирования тканей и вносили в плоскодонные микротитровальные планшеты в объеме 100 мкл. Планшеты инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение ночи для обеспечения прикрепления клеток. Отдельно титровали вирус Зика в клетках LLCMK2 для определения посевного материала для анализа противовирусного действия. Вирус разбавляли в среде DMEM, чтобы количество вируса, добавляемого в каждую лунку в объеме 100 мкл, было достаточным для достижения 85-95% гибели клеток через 5 дней после инфицирования. После инкубации исследуемые планшеты окрашивали красителем ХТТ. Раствор ХТТ готовили ежедневно в виде маточного раствора 1 мг/мл в RPMI 1640. Раствор PMS готовили с концентрацией 0,15 мг/мл в PBS и хранили в темноте при -20°C. Маточный раствор ХТТ/PMS готовили непосредственно перед использованием, добавляя 40 мл PMS на мл раствора ХТТ. В каждую лунку планшета добавляли по пятьдесят микролитров ХТТ/PMS, и планшет повторно инкубиро-

вали в течение 4 ч при 37°C. Планшеты запечатывали клейким герметиком для планшетов и осторожно встряхивали для перемешивания растворимого формазана, после чего планшет сканировали методом спектрофотометрии при 450/650 нм, используя сканер для планшетов Molecular Devices Vmax. Необработанные данные регистрировали, используя Softmax Pro, и импортировали в электронную таблицу XLfit4 Microsoft Excel для анализа с использованием расчетов с аппроксимацией кривой по четырем параметрам.

Пример 87.

Анализ митохондриальной РНК-полимеразы Очистка фермента POLRMT.

Вариант кодирующей последовательности человеческой POLRMT амплифицировали из кДНК-плазмиды POLRMT (номер доступа: BC098387, идентификатор клона: 5264127, Dharmacon, штат Колорадо, США) и клонировали в вектор pMal-c5X под контролем промотора tac. Для экспрессии белка плазмидой трансформировали компетентные клетки Stellar (Clontech). Экспрессионный вектор pMal-c5X содержит ген lacI, обеспечивающий индуцибельную экспрессию POLRMT в клетках Stellar. Трансформированные клетки выращивали в среде LB, содержащей 100 мкг/мл ампициллина, при 35°C до оптической плотности 1 при 600 нм. Клетки охлаждали в холодильнике с температурой 4°C в течение 1 ч. Добавляли $MgCl_2$ до конечной концентрации 1 mM. Экспрессию белка индуцировали при 16°C в течение ночи путем добавления 0,4 mM IPTG. Клетки собирали путем центрифугирования при 4000×g в течение 20 мин при 4°C. Осажденные клетки хранили при -80°C до дальнейшей обработки. Для очистки белка осажденные клетки ресуспендировали в буферном растворе для ультразвуковой обработки (20 mM Tris-HCl pH 7,5, 10% глицерин, 500 mM NaCl, 0,5% Triton X-100, 10 mM DTT, 10 mM $MgCl_2$, 30 mM имидазол и 1X коктейль ингибиторов протеаз). Разрушение клеток выполняли на льду в течение 10 мин, используя ультразвуковой аппарат с зондом. Экстракт клеток очищали центрифугированием при 16000×g в течение 20 мин при 4°C. Супернатант инкубировали с агарозной смолой HisPur Ni-NTA при осторожном покачивании в течение 15 мин при 4°C. Смолу далее промывали 5 раз 10 объемами промывочного буферного раствора (20 mM Tris-HCl pH 7,5, 10% глицерин, 500 mM NaCl, 0,1% Triton X-100, 1 mM DTT, 2 mM $MgCl_2$), содержащего 30 mM имидазола, а затем однократно промывочным буферным раствором, содержащим 2M NaCl. Белок элюировали из смолы 1 объемом элюирующего буферного раствора (20 mM Tris-HCl, pH 7,5, 10% глицерин, 50 mM NaCl, 0,5% Triton X-100, 10 mM DTT и 300 mM имидазола). Элюированный фермент доводили до 50% глицерина и хранили до использования при -80°C. Идентификацию белка осуществляли масс-спектроскопией. Концентрацию целевого белка измеряли методом SDS-PAGE с применением в качестве стандарта BSA (Sigma, г. Сент-Луис, штат Миссури, США).

Измерение эффективности включения аналогов рибонуклеотидов.

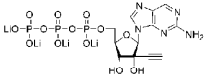
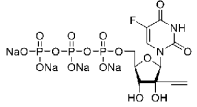
Для исследования отдельных аналогов rNTP были разработаны различные матрицы, табл. 1. Для иницирования реакций разные концентрации исследуемых аналогов рибонуклеотидов добавляли к реакционным смесям, содержащим 10 nM P/T и 20 nM POLRMT в реакционном буферном растворе (5 mM Tris-HCl, pH 7,5, 10 mM DTT, 20 mM $MgCl_2$, 0,5% X-100, 10% глицерин). Реакции проводили при 22°C в течение разного периода времени и затем гасили при помощи гасящего буферного раствора (8 M мочевины, 90 mM Tris-основание, 29 mM таурин, 10 mM EDTA, 0,02% SDS и 0,1% бромфеноловый синий). Образцы после гашения денатурировали при 95°C в течение 15 мин и продукты дотройки праймера разделяли, используя электрофорез в 20% денатурирующем полиакриламидном геле (Urea PAGE) в 1 X буферном растворе TTE (90 mM Tris-основание, 29 mM таурин и 0,5 mM EDTA). После электрофореза гели сканировали, используя систему инфракрасной визуализации Odyssey. Интенсивность полос разных РНК количественно оценивали, используя Image Studio Software Lite версии 4.0. Эффективности встраивания разных аналогов rNTP оценивали путем измерения $K_{1/2}$ и соответствующих коэффициентов дискриминации (согласно G Lu).

Анализ полимеразной активности по дотройке праймера.

Активность полимераз POLRMT определяли в реакции дотройки праймера с использованием флуоресцентно-меченного комплекса РНК-праймер/ДНК-матрица. Типичную реакцию дотройки праймера проводили в 20 мкл реакционной смеси, содержащей реакционный буферный раствор (5 mM Tris-HCl, pH 7,5, 10 mM DTT, 20 mM $MgCl_2$, 0,1% Triton X-100, 0,01 Ед ингиб. РНКазы, 10% глицерин), 10 nM комплекса P/T и 20 nM POLRMT. Реакционную смесь иницировали путем добавления rNTP в конечной концентрации 100 мкМ с последующим инкубированием в течение 1 ч при 22°C. Реакцию гасили путем добавления 20 мкл гасящего буферного раствора (8 M мочевины, 90 mM Tris-основание, 29 mM таурин, 10 mM EDTA, 0,02% SDS и 0,1% бромфеноловый синий). Образцы после гашения денатурировали при 95°C в течение 15 мин и продукты дотройки праймера разделяли, используя электрофорез в 20% денатурирующем полиакриламидном геле (Urea PAGE) в 1 X буферном растворе TTE (90 mM Tris-основание, 29 mM таурин и 0,5 mM EDTA). После электрофореза гели сканировали, используя систему инфракрасной визуализации Odyssey (LI-COR Biosciences, г. Линкольн, штат Небраска, США). Изображения анализировали и соответствующие полосы РНК количественно оценивали с помощью Image Studio software Lite версии 4.0 (LI-COR Biosciences, г. Линкольн, штат Небраска, США).

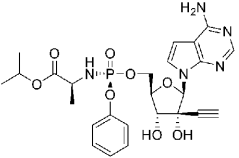
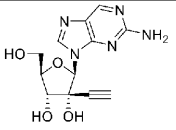
Пример 88.

Результаты анализа полимераз ZIKV, DENV и POLRMT.

	Анализ полимеразы ZIKV		Анализ полимеразы DENV		Анализ полимеразы POLRMT	
Идентификатор и структура	K _{1/2} (мкМ)	Дискриминация	K _{1/2} (мкМ)	Дискриминация	K _{1/2} (мкМ)	Дискриминация
 EIDD-02780	1,1	6,4	0,97	11,4	Нет встраивания	
 EIDD-02689	11,9	5,08	1,6	14,83	-	-

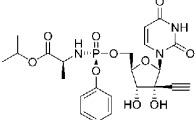
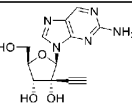
Пример 89.

Результаты анализа для DENV.

	DENV2 штамм Новая Гвинея С	
Идентификатор и структура	Клеточная линия	EC ₅₀ (мкМ)
 EIDD-02578	BHK21	27,7
 EIDD-02691	Vero	> 100

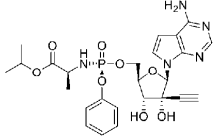
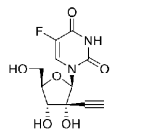
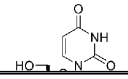
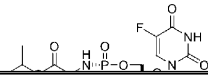
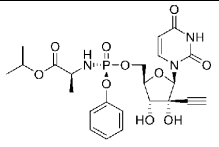
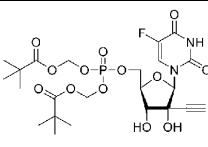
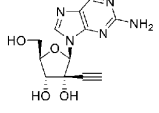
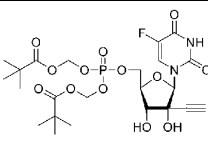
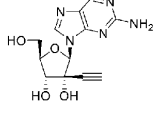
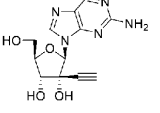
Пример 90.

Результаты анализа для риновируса человека.

	HRV-26	
Идентификатор и структура	Клеточная линия	EC ₅₀ (мкМ)
 EIDD-02464	HeLa	3,22
 EIDD-02691	HeLa	> 100

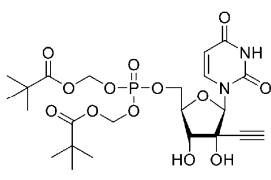
Пример 91.

Результаты анализа для ZIKV.

Идентификатор и структура	ZIKV		Идентификатор и структура	ZIKV	
	Клеточная линия	EC ₅₀ (мкМ)		Клеточная линия	EC ₅₀ (мкМ)
 EIDD-02578	Huh-7	0,001	 EIDD-02673	Huh-7	> 100
 EIDD-02650	Huh-7	> 100	 EIDD-02675	Huh-7	13
 EIDD-02464	Vero	> 100	 EIDD-02764	Vero	> 100
 EIDD-02691	Huh-7	0,5	 EIDD-02764	Huh-7	5,3
	Vero	> 100			
 EIDD-02691	HeLa	> 100	 EIDD-02691	Vero	> 100

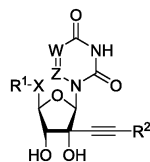
Пример 92.

Результаты анализа противовирусного действия для EIDD-02290.

Идентификатор и структура	Вирус	Клеточная линия	EC ₅₀ (мкМ)
 EIDD-02290	RSV	Huh-7	90
	HRV	HeLa	0,05
	DENV2	BHK	7,76
		Vero	7,56
		Huh-7	0,24
	ZIKV	Vero	1,06
		Huh-7	0,31

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

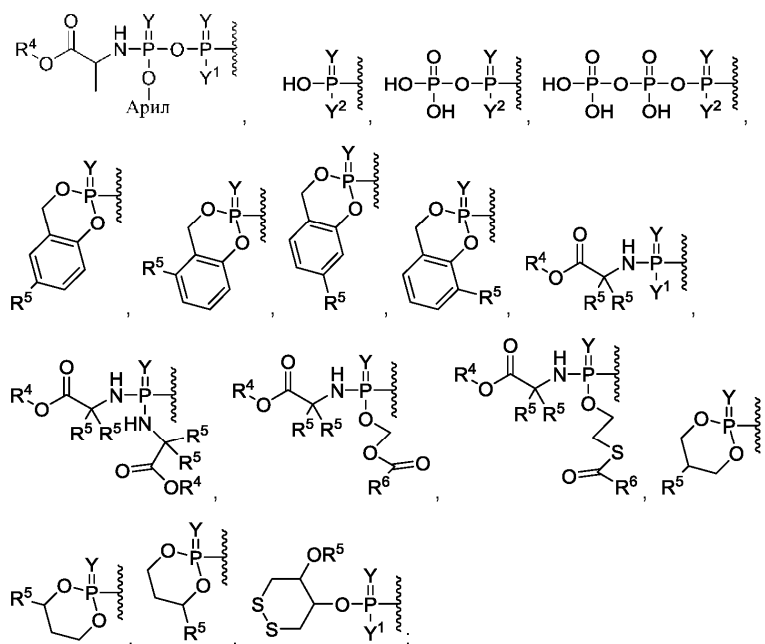
1. Соединение следующей формулы:



Формула XXXVIII

или его фармацевтически приемлемые соли, где

X представляет собой OCH₂, OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;W представляет собой N или CR⁷;Z представляет собой N или CR⁸;R¹ выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил или O-C₁₋₂₂алкил;

Y² представляет собой OH;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминотетил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, бензил, C₁₋₂₂алкил или C₃₋₃₀циклоалкил;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, амина, замещенную амина, арил, гетероарил, замещенный арил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₃₋₃₀циклоалкил, арил или замещенный арил;

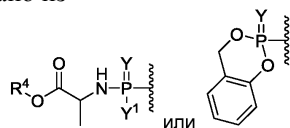
R⁷ представляет собой H, D, гидроксил, тиол, амина, C₁₋₂₂алкил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил, азидо, галоген или циано;

R⁸ представляет собой D, гидроксил, тиол, амина, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил или галоген,

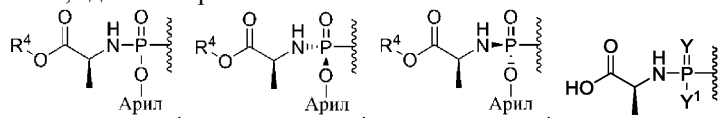
арил представляет собой C₆₋₃₂карбоциклическое ароматическое кольцо, гетероароматическую группу или 4-замещенный фенил;

где гетероарильная и гетероароматическая группы представляют собой моно- или полициклическую ароматическую кольцевую систему, содержащую 1-4 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и из 1-36 атомов углерода, и при наличии заместителя заместитель выбран из галогена, гидрокси, C₁-C₂₂-алкила, C₁-C₂₂-алкокси, нитро, циано, арила или гетероарила.

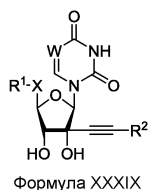
2. Соединение по п.1, где R¹ выбрано из



3. Соединение по п.2, где R¹ выбрано из



4. Соединение следующей формулы:



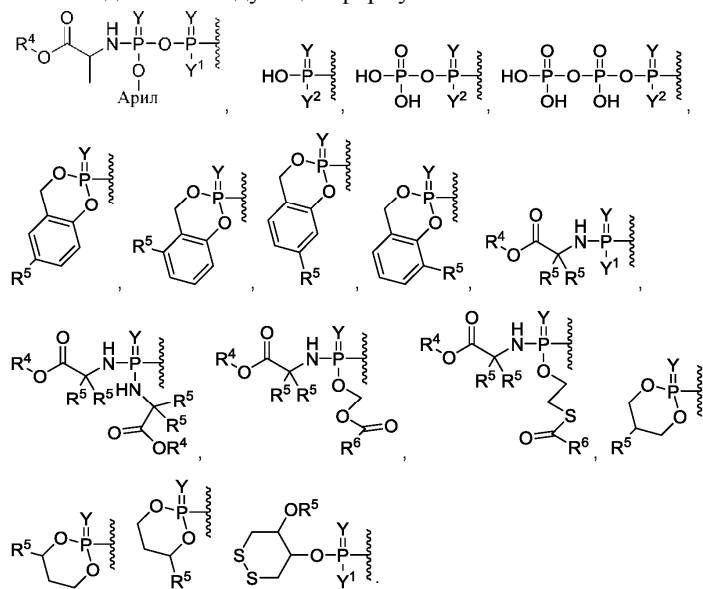
Формула XXXIX

или его фармацевтически приемлемые соли, где

X представляет собой OCH₂, OCHMe, OCHMe₂, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

W представляет собой N или CR⁷;

R¹ выбрано из Н или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил или O-C₁₋₂₂алкил;

Y² представляет собой OH;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, гидроксиметил, аминометил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, бензил, C₁₋₂₂алкил или C₃₋₃₀циклоалкил;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, амина, замещенную амина, арил, гетероарил, замещенный арил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

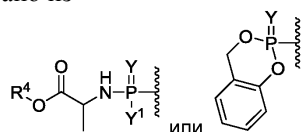
R⁶ представляет собой C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₃₋₃₀циклоалкил, арил или замещенный арил;

R⁷ представляет собой D, гидроксил, тиол, амина, C₁₋₂₂алкил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил, азидо, галоген или циано;

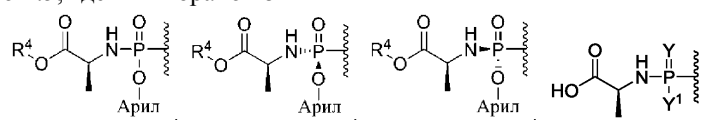
арил представляет собой C₆₋₃₂карбоциклическое ароматическое кольцо, гетероароматическую группу или 4-замещенный фенил;

где гетероарильная и гетероароматическая группы представляют собой моно- или полициклическую ароматическую кольцевую систему, содержащую 1-4 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и из 1-36 атомов углерода, и при наличии заместителя заместитель выбран из галогена, гидроксид, C₁₋₂₂-алкила, C₁₋₂₂-алкокси, нитро, циано, арила или гетероарила.

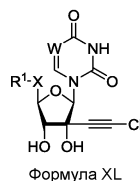
5. Соединение по п.4, где R¹ выбрано из



6. Соединение по п.5, где R¹ выбрано из



7. Соединение следующей формулы:



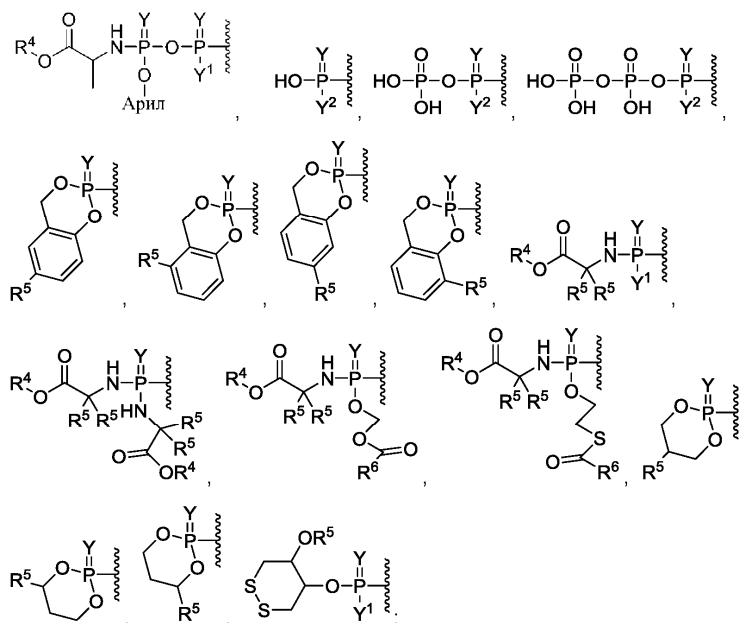
Формула XL

или его фармацевтически приемлемые соли, где

X представляет собой OCHMe, OCHF, OCF₂ или OCD₂;

W представляет собой N или CR⁷;

R¹ выбрано из Н или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y^1 представляет собой OH, O-арил или O- C_{1-22} алкил;

Y^2 представляет собой OH;

R^4 представляет собой водород, бензил, C_{1-22} алкил или C_{3-30} циклоалкил;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азио, amino, замещенную amino, арил, гетероарил, замещенный арил, C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил или замещенный гетероарил;

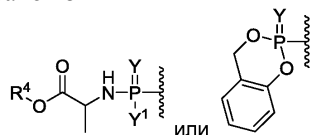
R^6 представляет собой C_{1-22} алкокси, C_{1-22} алкил, C_{3-30} циклоалкил, арил или замещенный арил;

R^7 представляет собой D, гидроксил, тиол, amino, C_{1-22} алкил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, C_{2-22} алкенил, C_{2-22} алкинил, азио, галоген или циано;

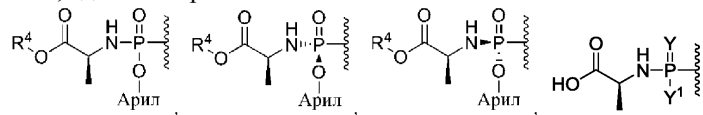
арил представляет собой C_{6-32} карбоциклическое ароматическое кольцо, гетероароматическую группу или 4-замещенный фенил;

где гетероарильная и гетероароматическая группы представляют собой моно- или полициклическую ароматическую кольцевую систему, содержащую 1-4 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и из 1-36 атомов углерода, и при наличии заместителя заместитель выбран из галогена, гидрокси, C_{1-22} -алкила, C_{1-22} -алкокси, нитро, циано, арила или гетероарила.

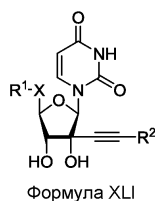
8. Соединение по п.7, где R^1 выбрано из



9. Соединение по п.8, где R^1 выбрано из



10. Соединение следующей формулы:

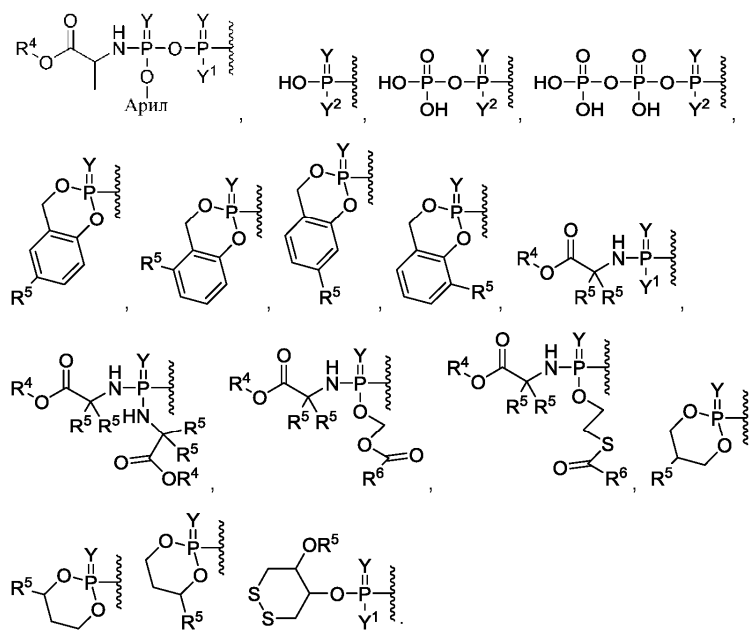


Формула XI

или его фармацевтически приемлемые соли, где

X представляет собой $OSMe_2$, $OSiH_3$, OCF_3 или OCF_2 ;

R^1 выбрано из H или из одной из следующих формул:



Y представляет собой O или S;

Y¹ представляет собой OH, O-арил или O-C₁₋₂₂алкил;

Y² представляет собой OH;

R² представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этил, циклопропил, фтор, хлор, гидроксиметил, аминотетил, винил или циклобутил;

R⁴ представляет собой водород, бензил, C₁₋₂₂алкил или C₃₋₃₀циклоалкил;

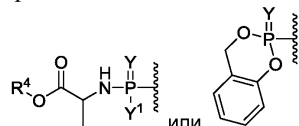
R⁵ представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, циано, азидо, амина, замещенную амина, арил, гетероарил, замещенный арил, C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₂₋₂₂алкенил, C₂₋₂₂алкинил или замещенный гетероарил;

R⁶ представляет собой C₁₋₂₂алкокси, C₁₋₂₂алкил, C₃₋₃₀циклоалкил, арил или замещенный арил;

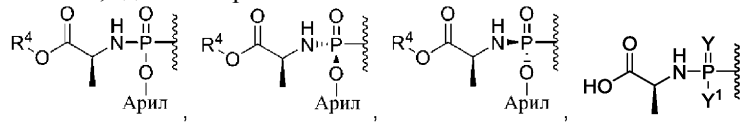
арил представляет собой C₆₋₃₂карбоциклическое ароматическое кольцо, гетероароматическую группу или 4-замещенный фенил;

где гетероарильная и гетероароматическая группы представляют собой моно- или полициклическую ароматическую кольцевую систему, содержащую 1-4 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и из 1-36 атомов углерода, и при наличии заместителя заместитель выбран из галогена, гидроксид, C₁-C₂₂-алкила, C₁-C₂₂-алкокси, нитро, циано, арила или гетероарила.

11. Соединение по п.10, где R¹ выбрано из



12. Соединение по п.11, где R¹ выбрано из



13. Соединение по любому из пп.1-12, где R⁴ представляет собой метил, этил, изопропил, циклопентил, циклогексил или неопентил.

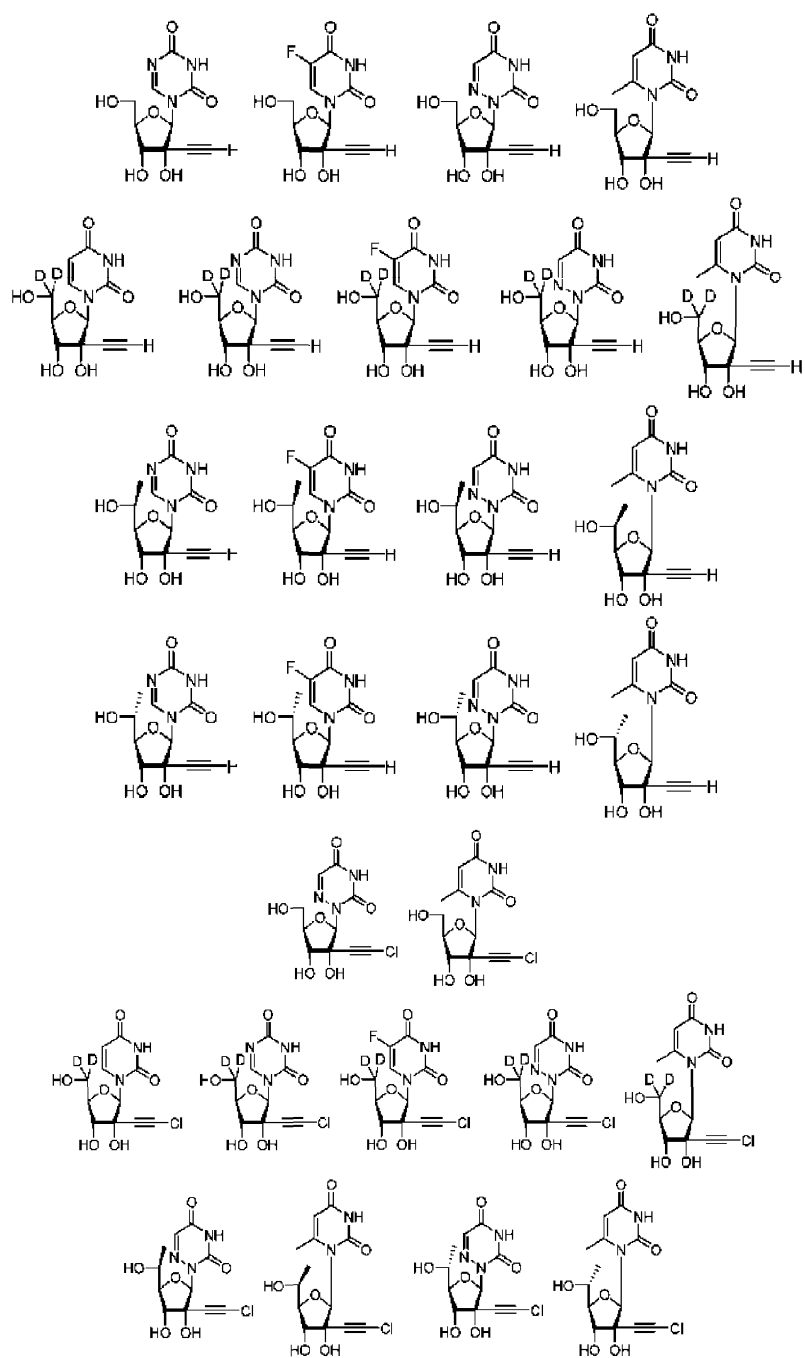
14. Соединение по любому из пп.1-12, где R⁶ представляет собой метил, этил или трет-бутил.

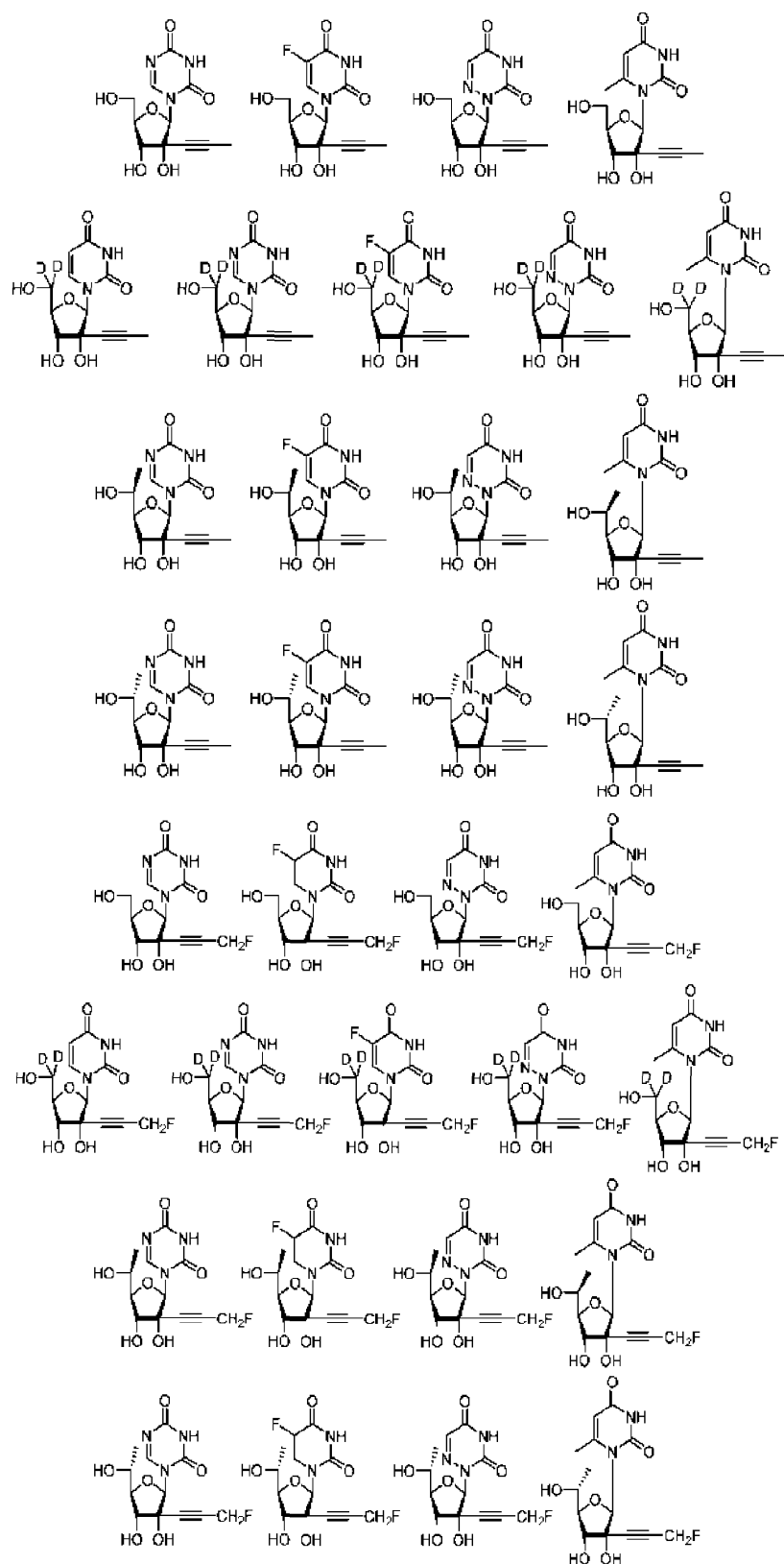
15. Соединение по любому из пп.1-9, где R⁷ представляет собой метил, этинил, фтор, хлор, бром или йод.

16. Соединение по п.1, где R⁸ представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

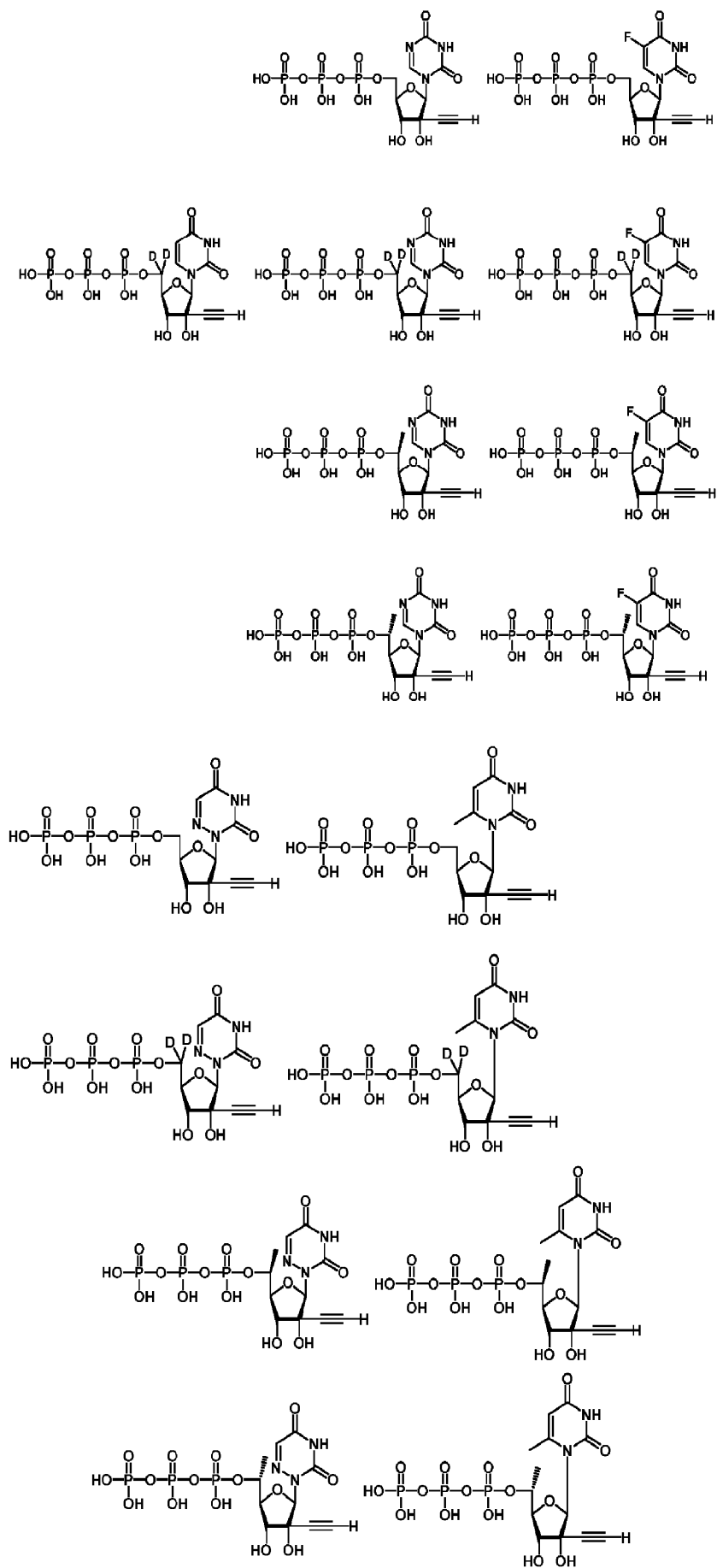
17. Соединение по любому из пп.1-12, где арил представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-хлорфенил или 4-бромфенил.

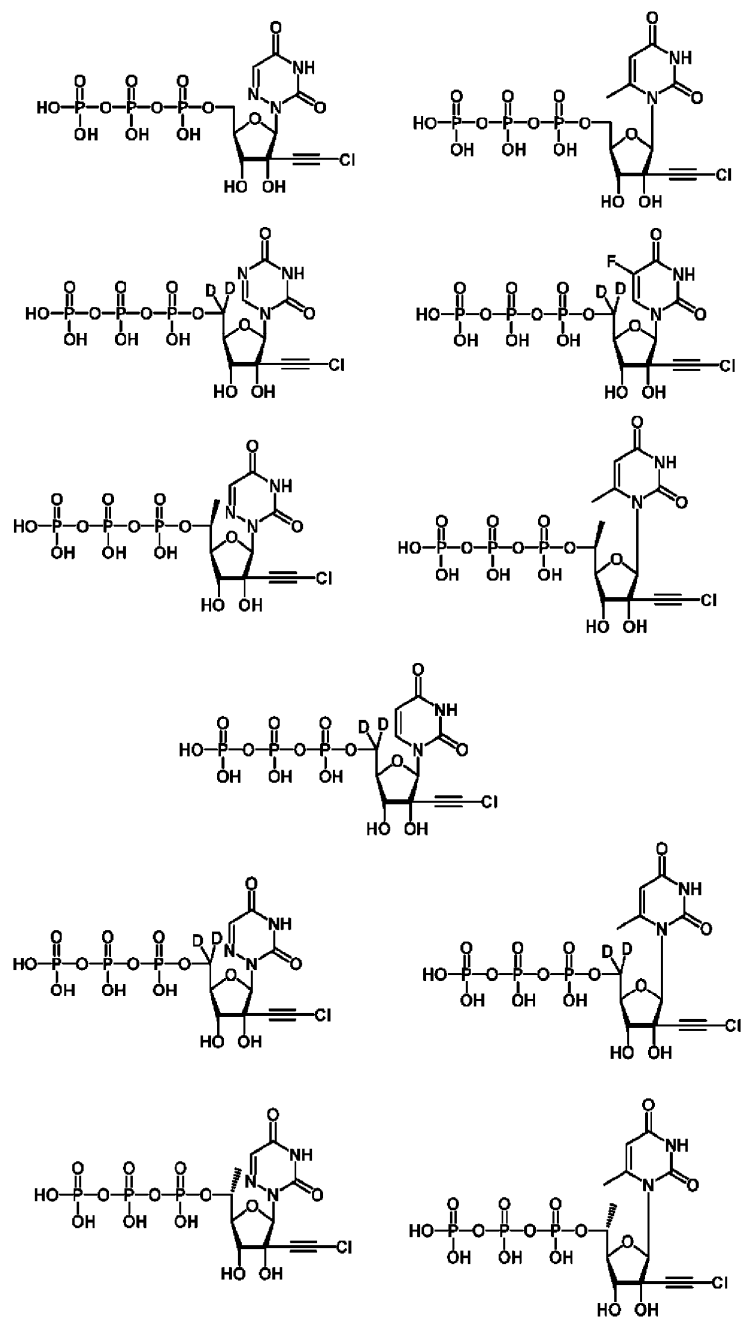
18. Соединение, выбранное из следующего:

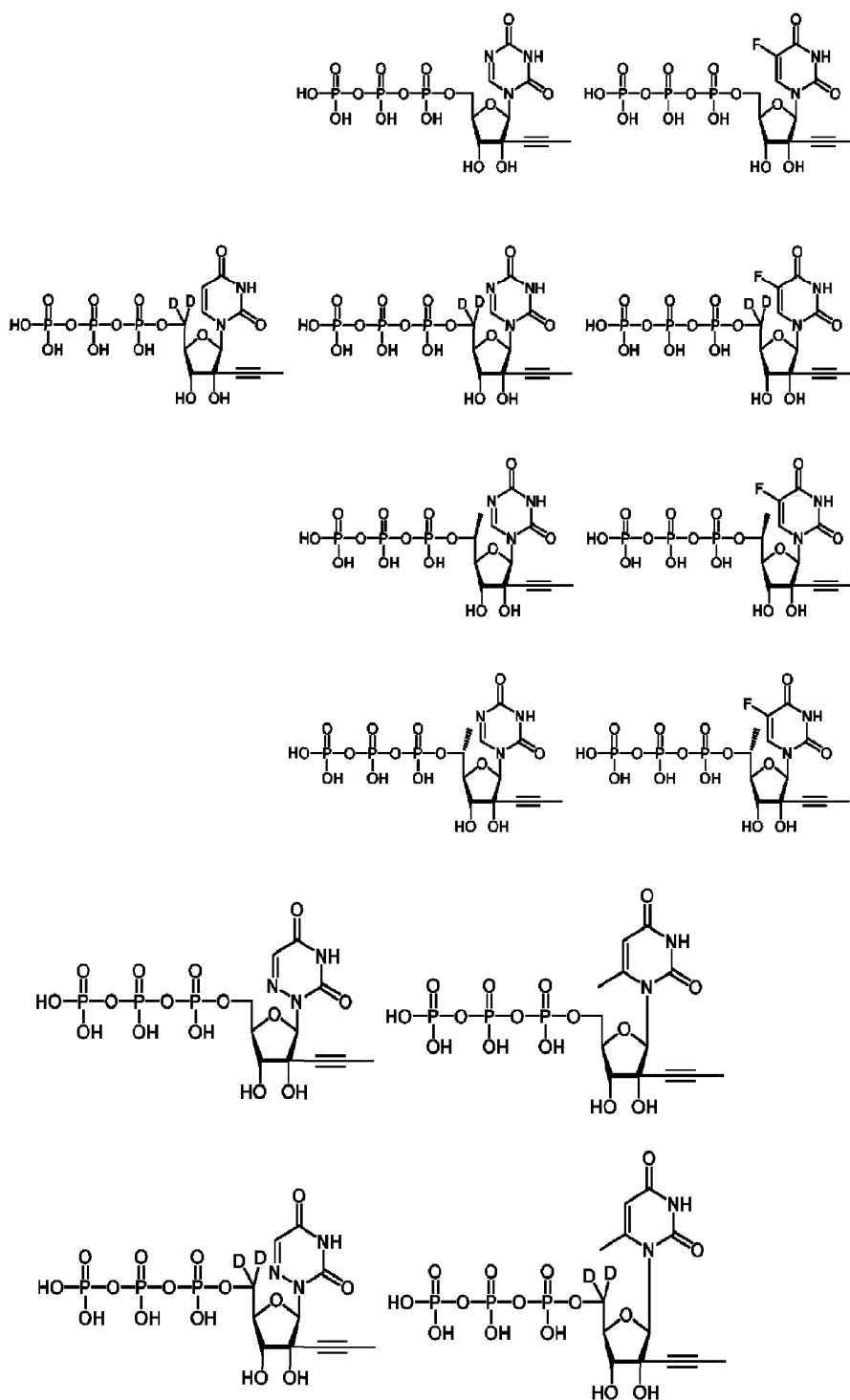


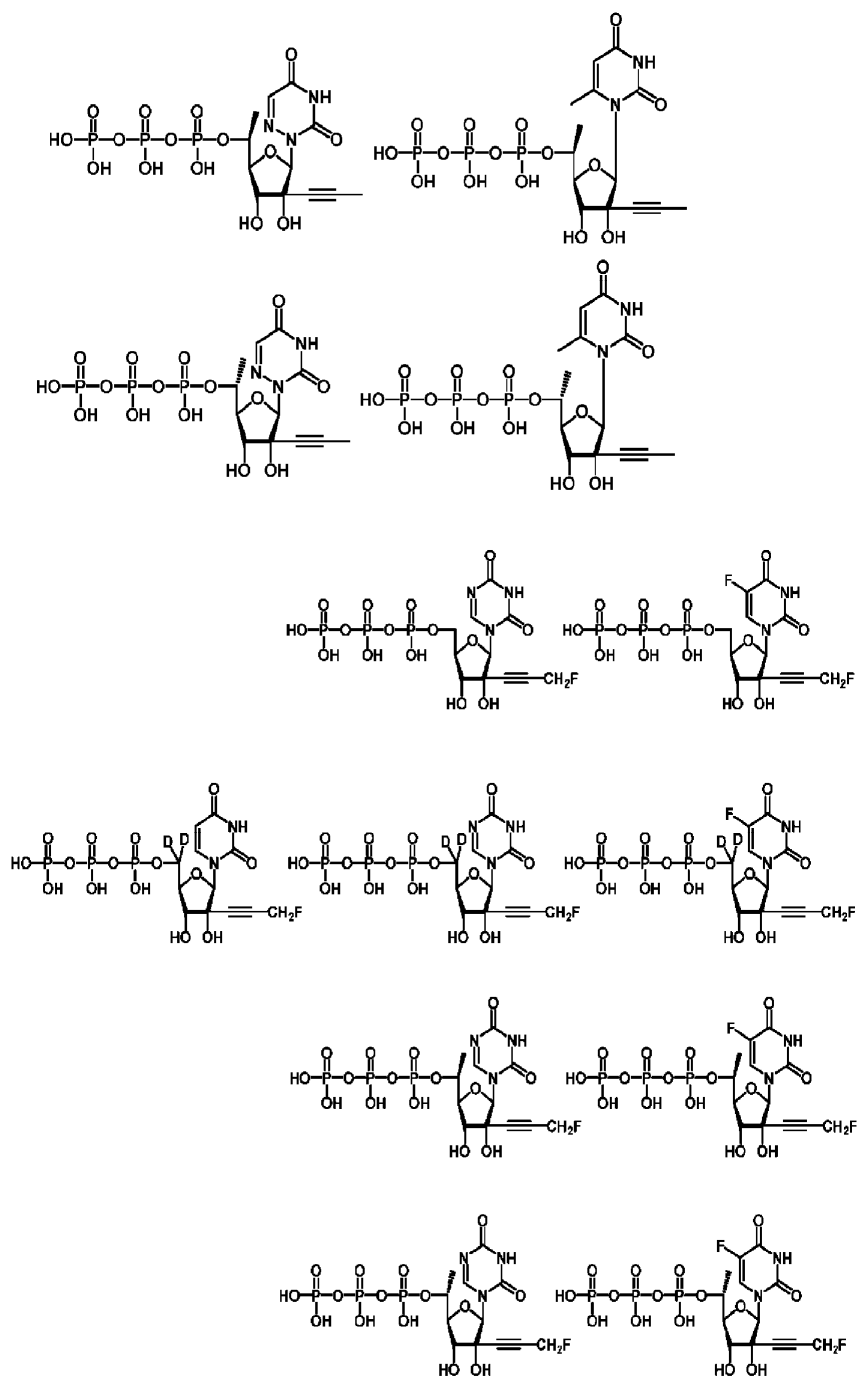


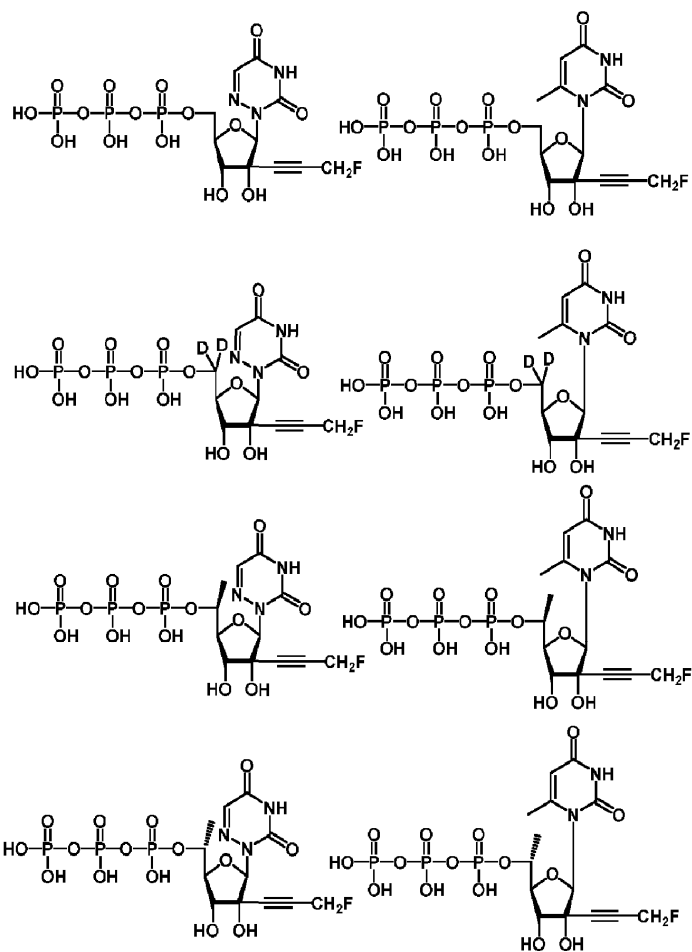
19. Соединение, выбранное из следующего:



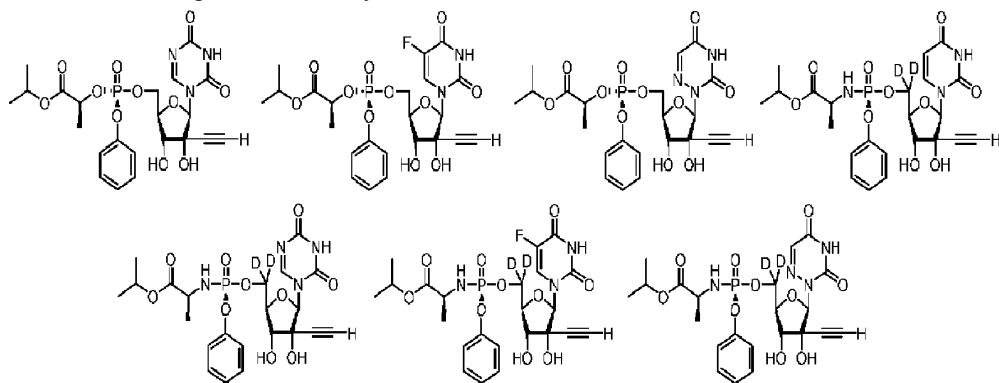


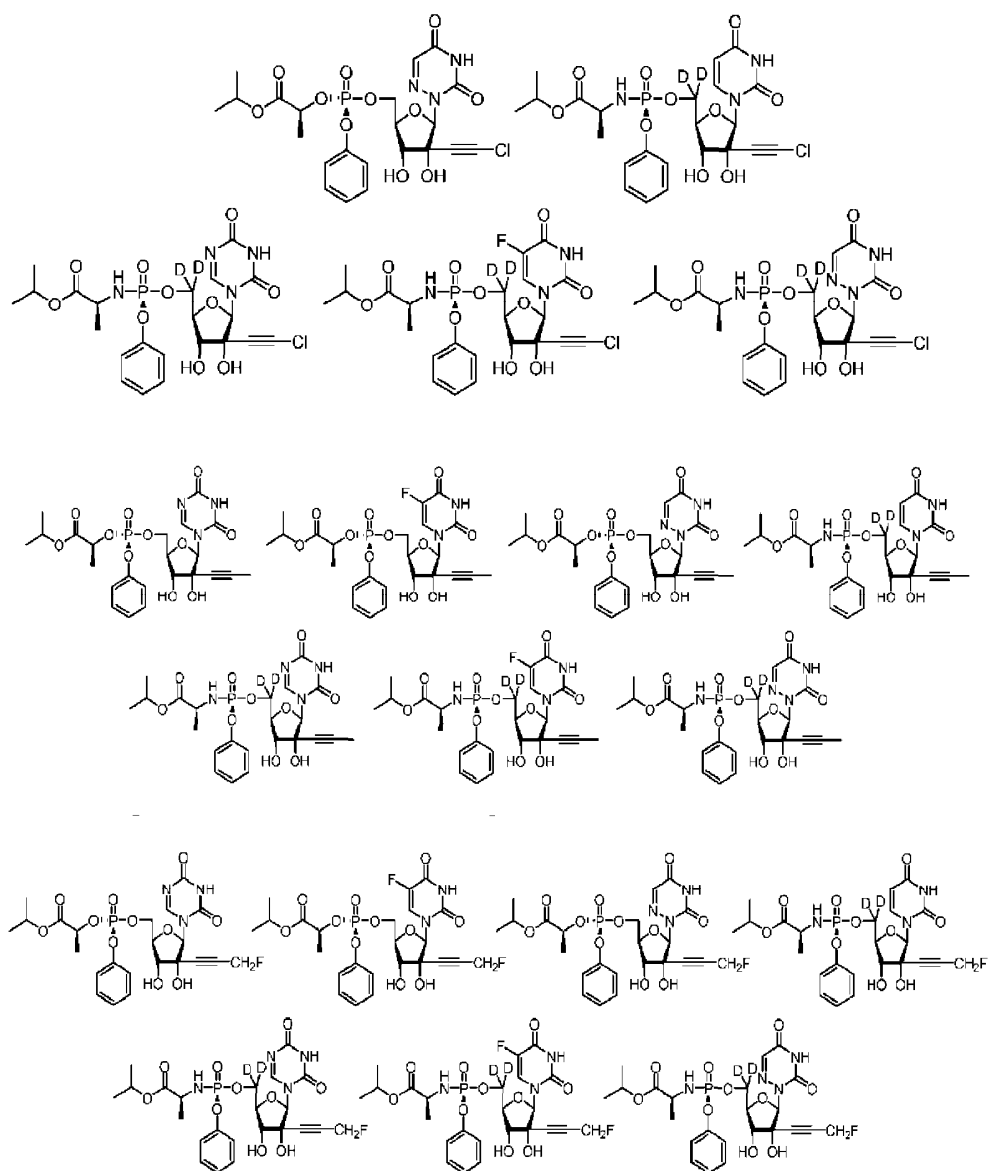




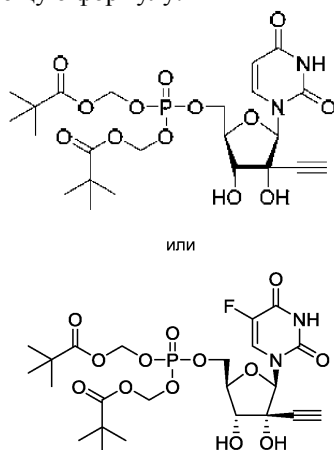


20. Соединение, выбранное из следующего:





21. Соединение, имеющее следующую формулу:



22. Фармацевтическая композиция для лечения или предотвращения вирусной инфекции, содержащая соединение по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

23. Композиция по п.22, где вирусная инфекция вызвана инфекционным агентом, содержащим РНК-вирус.

24. Композиция по п.23, где РНК-вирус представляет собой гепатитовирус, флавивирус, пикорнавирус или вирус Зика.

25. Липосомальная композиция для лечения или предотвращения вирусной инфекции, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

26. Композиция для лечения или предотвращения вирусной инфекции, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому одному из пп.1-21 и по меньшей мере один второй противовирусный агент, выбранный из АВТ-450, АВТ-267, АВТ-333, АВТ-493, АВТ-530, абакавира, ацикловира, адефовира, амантадина, ампренавира, амплигена, арбидола, атазанавира, атриплы, боцепревира, цидофовира, комбивира, даклатасвира, дарунавира, дасабувира, делавирдина, диданозина, докозанола, эдоксудина, эфавиренца, эмтрицитабина, энфувиртида, энтекавира, фамцикловира, фомивирсена, фосампренавира, фоскарнета, фосфонета, ганцикловира, ибацитабина, имуновира, идоксуридина, имиквимода, индинавира, инозина, интерферона III типа, интерферона II типа, интерферона I типа, ламивудина, ледипасвира, лопинавира, ловирида, маравирока, мороксидина, метисазона, нелфинавира, невирапина, нексавира, омбитасвира, осельтамивира, паритапревира, пэгинтерферона альфа-2а, пенцикловира, перамивира, плеконарила, подофиллотоксина, ралтегравира, рибавирина, римантадина, ритонавира, пирамидина, саквинавира, симепревира, софосбувира, ставудина, теллапревира, телбивудина, тенофовира, тенофовира дизопроксила, типранавира, трифлуридина, тризивира, тромантадина, трувады, валацикловира, валганцикловира, викривирока, видарабина, вирамидина, залцитабина, занамивира или зидовудина и их комбинаций.

27. Применение соединения по любому из пп.1-21 или композиции по п.26 для лечения или предотвращения инфекций, вызванных РНК-вирусами.

28. Применение по п.27, где РНК-вирус представляет собой гепацивирус, флавивирус, пикорнавирус или вирус Зика.

29. Применение по п.28, где флавивирус выбран из вируса клещевого энцефалита, вируса Повассан, вируса омской геморрагической лихорадки, вируса Альхурма, вируса болезни Кьясанурского леса или вируса японского энцефалита.

30. Применение по п.28, где пикорнавирус выбран из человеческого риновируса, вируса Коксаки, энтеровируса или полиовируса.

