

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290768** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/70* (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)
C07H 19/173 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.09.11

(54) ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРОЛЕКАРСТВА И ИХ КОМПОЗИЦИИ

(31) 62/898,679

(32) 2019.09.11

(33) US

(86) PCT/US2020/050519

(87) WO 2021/050961 2021.03.18

(71) Заявитель:
ДЗЕ СКРИППС РИСЕРЧ
ИНСТИТУТ (US)

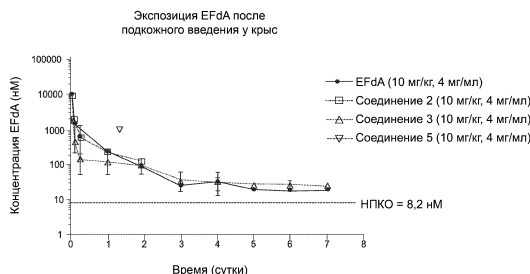
(72) Изобретатель:

Чаттерджи Арнаб Кумар, Гупта
Анил Кумар, Элиасен Андерс Микал,
Джозеф Шон Барри (US)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Описаны соединения, композиции и способы их применения для лечения и/или профилактики инфекций, вызванных вирусами, такими как ВИЧ и ВГВ, путем введения определенных сложных эфиров и других производных 4'-этинил-2'-фтор-2'-дезоксиаденозина (EFdA) или его фармацевтически приемлемой соли.



A1

202290768

202290768

A1

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРОЛЕКАРСТВА И ИХ КОМПОЗИЦИИ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

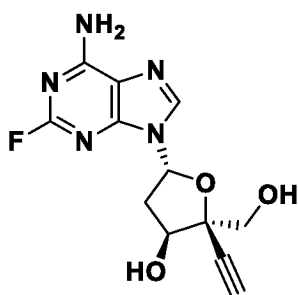
В настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США с порядковым номером 62/898 679, поданной 11 сентября 2019 г., которая включена в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к противовирусным соединениям и композициям, которые могут быть использованы для лечения синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Предпосылки создания изобретения

Соединение (EFdA) (МК-8591) представляет собой нуклеозидный аналог, известный как эффективный ингибитор фермента обратной транскриптазы (*Current Opinion in HIV and AIDS* 2018, 13, 294-299)



МК-8591 (Ислатравир, EFdA).

Некоторые аналоги EFdA описаны в заявке США, опубликованной как US 2019/185508, включая фосфаты, сложные эфиры, карбонаты, карбаматы, где по меньшей мере один из заместителей в гликозильном донорном кольце содержит атом «D» (D = дейтерий = ^2H).

Ингибиторы обратной транскриптазы могут быть эффективны при лечении вирусных инфекций, вызванных вирусами, в случаях, когда функция обратной транскриптазы необходима для репликации вируса и продукции вирусных белков, таких как ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) и ВГВ (вирус гепатита В, HBV). В случае ВИЧ вирус представляет собой РНК-вирус, который использует обратную транскриптазу для синтеза обратных транскриптов ДНК жизненно важного генома, которые транслируются хозяином с получением вирусных белков. В случае ВГВ, ДНК-вируса, вирусная ДНК-полимераза также выполняет функцию обратной транскриптазы, генерируя вирусную ДНК из промежуточной вирусной РНК во время репликации. Примером противовирусного соединения, которое подавляет как ВИЧ, так и ВГВ, является ламивудин.

Изложение сущности изобретения

Изобретение обеспечивает в различных вариантах осуществления: (1) новые композиции химических веществ, содержащие биоактивные пролекарства МК-8591 или фармацевтически приемлемую соль этих пролекарств, и (2) новые составы на основе этих пролекарств, обеспечивающие терапевтическое и профилактическое лечение пациентов в отношении вирусных инфекций, таких как ВИЧ и ВГВ, где ингибирование фермента обратной транскриптазы (РНК-направленной ДНК-полимеразы) замедляет или блокирует вирусную инфекцию. Способ применения для этих видов лечения может включать пероральное, парентеральное введение и имплантаты (композицию и устройство), но не ограничивается только этим. Композиции по данному изобретению обеспечивают медленное, контролируемое или пролонгированное высвобождение EFdA из этих пролекарств при введении состава в виде водной суспензии.

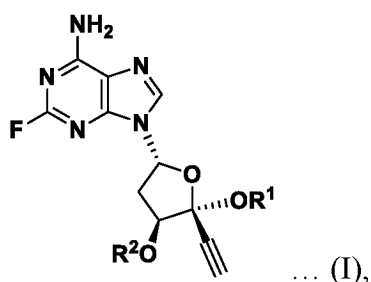
Краткое описание чертежей

На чертежах:

- фиг. 1 показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XPRD) EFdA;
- фиг. 2 показывает данные, полученные с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) EFdA;
- фиг. 3 показывает данные ДСК и ТГА для соединения 2;
- фиг. 4 показывает данные XPRD для соединения 3;
- фиг. 5 показывает данные ДСК для соединения 3;
- фиг. 6 показывает данные ТГА для соединения 3;
- фиг. 7 показывает данные XPRD для соединения 5;
- фиг. 8 показывает данные ДСК для соединения 5;
- фиг. 9 показывает данные ТГА для соединения 5;
- фиг. 10 показывает в графическом виде данные, представленные в таблице 2;
- фиг. 11 показывает в графическом виде данные, представленные в таблице 3;
- фиг. 12 показывает в графическом виде данные, представленные в таблице 4.

Описание предпочтительных вариантов осуществления

Настоящее изобретение обеспечивает в различных вариантах осуществления соединение формулы (I):



где

R^1 представляет собой H или $X-L_m$, где $m = 1$ или 2 , и где $X-L_m$ представляет собой $-C(=O)L$, $-C(=O)OL$, $-C(=O)NH(L)$, $-C(=O)N(L)_2$, $-CH(R)OC(=O)L$, $-C(=O)CH(R)-NH(L)$, $-C(=O)CH(R)-N(L)_2$, $-P(=O)(NHL)_2$, $-P(=O)(NHL)(NL_2)$ или $-P(=O)(NL_2)_2$, и каждый независимо выбранный L представляет собой (C_{1-22}) алкил, (C_{3-22}) алкенил, где алкенил может содержать 1-6 ненасыщенных связей; (C_{3-7}) циклоалкил, $(CHR)_n$ -фенил, где $n=0$ или 1 , или $-CHR-N(R)_2$, или R^1 представляет собой $-OCH(R)OP(=O)(OH)_2$ или R^1 представляет собой фосфатный остаток или остаток его производного, включая монофосфат, дифосфат, трифосфат, фосфонат, фосфатный полиэфир, фосфат амидат (моно- и ди-), фосфотиоат, фосфоселеноат или фосфобораноат;

R представляет собой H, (C_{1-22}) алкил или (C_{3-22}) алкенил, где алкенил может содержать 1-6 ненасыщенных связей, или представляет собой (C_{3-7}) циклоалкил;

R^2 представляет собой H или $X-L_m$, или R^2 представляет собой $-OCH(R)OP(=O)(OH)_2$, или R^2 представляет собой фосфатный остаток или остаток его производного, включая монофосфат, дифосфат, трифосфат, фосфонат, фосфатный полиэфир, фосфат амидат (моно- и ди-), фосфотиоат, фосфоселеноат или фосфобораноат;

за исключением следующих комбинаций: (a) $R^1 = R^2 =$ ацетил, (b) $R^1 = R^2 = H$ и (c) $R^2 = H$, когда R^1 представляет собой фосфатный остаток или остаток его производного, включающий монофосфат, дифосфат, трифосфат, фосфонат, фосфатный полиэфир, фосфат амидат (моно- и ди-), фосфотиоат, фосфоселеноат или фосфобораноат;

или его фармацевтически приемлемую соль.

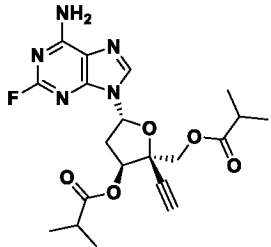
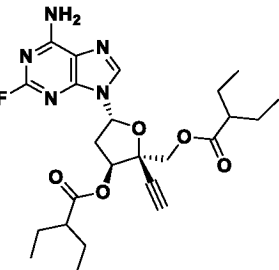
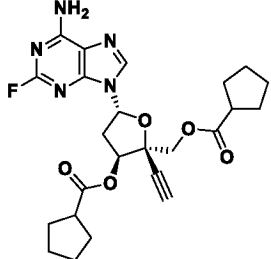
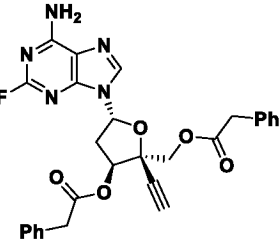
В различных вариантах осуществления соединение формулы (I) может представлять собой любое из конкретных соединений 2-51, показанных в таблице 1.

Изобретение дополнительно обеспечивает в различных вариантах осуществления способ ингибирования биологической активности вирусной обратной транскриптазы, включающий обеспечение контакта вируса, экспрессирующего фермент с биологической активностью обратной транскриптазы, с эффективным количеством или концентрацией соединения формулы (I).

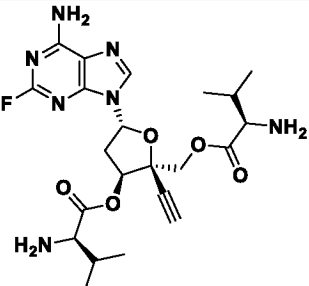
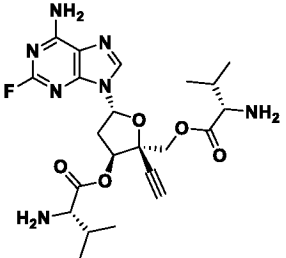
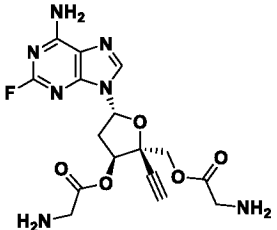
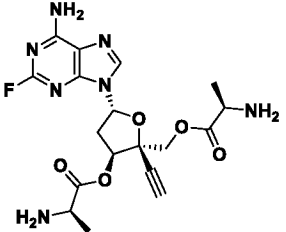
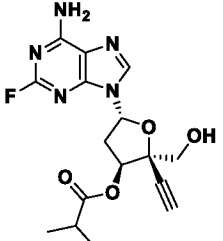
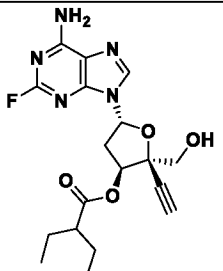
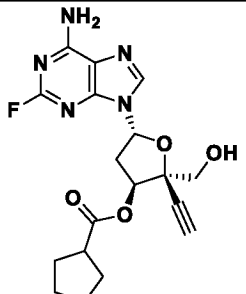
Изобретение дополнительно обеспечивает в различных вариантах осуществления способ профилактики виремии или лечения вирусной инфекции у пациента, у которого по медицинским показаниям необходимо ингибирование обратной транскриптазы, включающий введение пациенту эффективного количества или концентрации соединения формулы (I). Более конкретно, соединение формулы (I) можно вводить в составе, который обеспечивает медленное, контролируемое или пролонгированное высвобождение EFdA из этих пролекарств. Более конкретно, соединение формулы (I) может быть приготовлено в

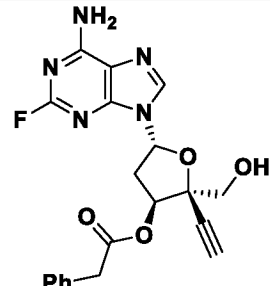
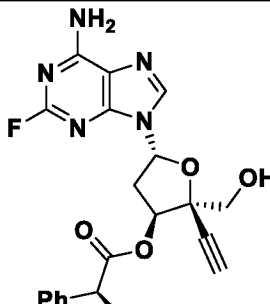
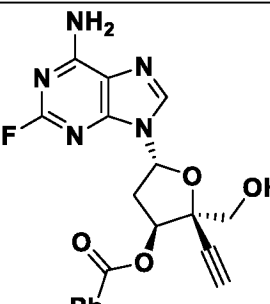
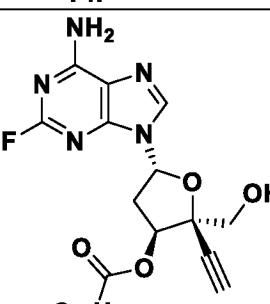
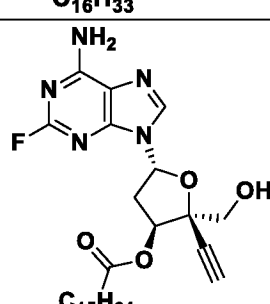
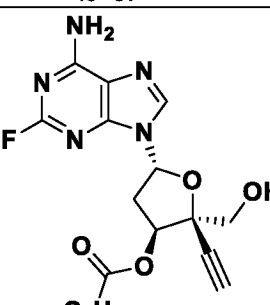
виде водной суспензии, растворов, и может быть инкапсулировано в частицы для медленного высвобождения, включая PLGA и частицы, известные в данной области техники. Более конкретно, вирусная инфекция может быть вызвана ВИЧ или ВГВ. Пути введения этих пролекарств могут включать пероральный, парентеральный и имплантаты (композицию и устройство для доставки лекарственного средства), но не ограничиваются ими. В способе лечения или профилактики вирусной инфекции способ может дополнительно включать дополнительное средство против ВИЧ и/или против ВГВ, включая каботегравир, долутегравир, доравирин, элвитегравир, лерсиверин, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамид фумарат или ламивудин, но не ограничиваясь ими.

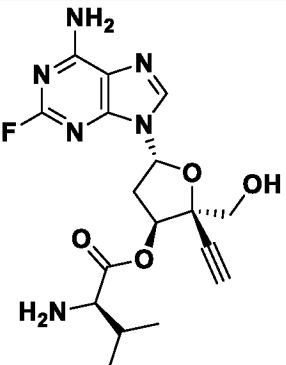
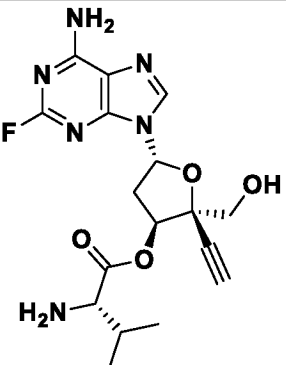
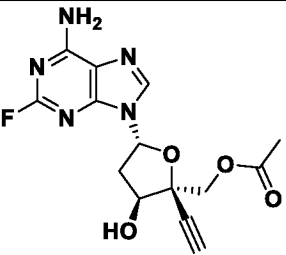
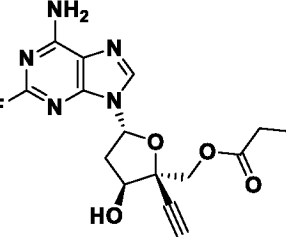
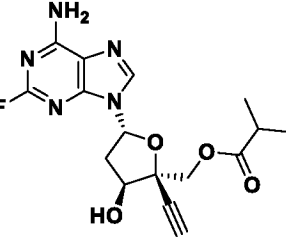
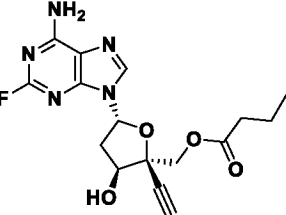
Таблица 1. Соединения по изобретению

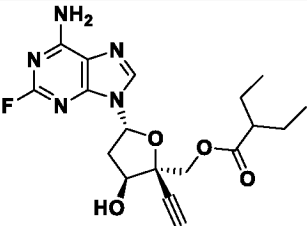
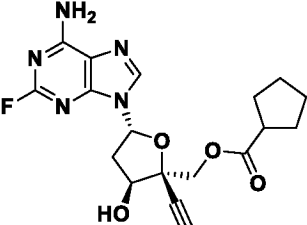
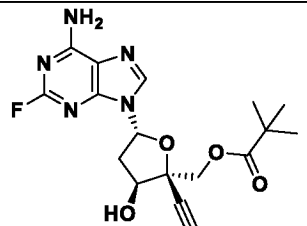
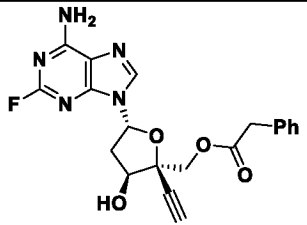
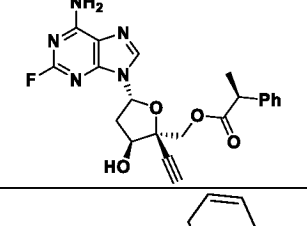
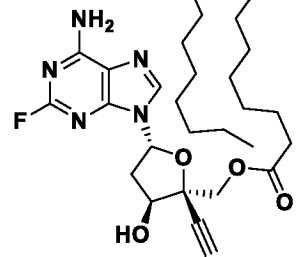
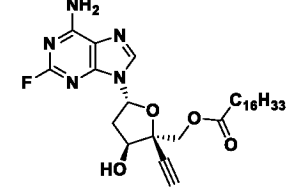
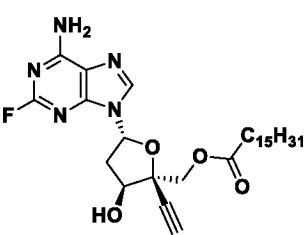
№ соед.	Структура	Данные при характеристике (ЯМР и ЖХ-МС)
2		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 (с, 1H); 7,96 (с, 1H); 7,87 (с, 1H); 6,35 (т, J = 6,6 Гц, 1H); 5,68 (т, J = 5,6 Гц, 1H); 4,40 (дд, J = 11,9; 1,5 Гц, 1H); 4,21 (д, J = 10,4 Гц, 1H); 3,81 (с, 1H); 3,18 (дт, J = 13,6; 6,8 Гц, 1H); 2,69 – 2,57 (м, 2H); 1,2 – 1,1 (м, 6H); 1,08 – 0,98 (м, 6H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 434,49 (M+H) ⁺ Расчет для C ₂₀ H ₂₄ FN ₅ O ₅ : C, 55,42; H, 5,58; N, 16,16. Найдено: C 55,48; H 5,73; N 15,94. Растворимость в воде (pH 7,4): 0,028 мг/мл
3		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (с, 1H); 7,91 (д, J = 39,8 Гц, 2H); 6,35 (т, J = 6,8 Гц, 1H); 5,73 (т, J = 6,5 Гц, 1H); 4,38 (дд, J = 11,8; 2,5 Гц, 1H); 4,24 (дд, J = 11,7; 2,5 Гц, 1H); 3,81 (с, 1H); 3,20 (дт, J = 13,5; 6,8 Гц, 1H); 2,61 (дт, J = 13,2; 6,6 Гц, 1H); 2,29 (ддд, J = 8,3; 5,6; 2,6 Гц, 1H); 2,13 (тт, J = 8,9; 5,9 Гц, 1H); 1,72 – 1,03 (м, 8H); 0,88 (тд, J = 7,5; 2,3 Гц, 6H); 0,80–0,66 (м, 6H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 490,56 (M+H) ⁺ Растворимость в воде (pH 7,4): <0,002 мг/мл
4		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 (с, 1H); 7,92 (д, J = 36,1 Гц, 2H); 6,34 (т, J = 6,8 Гц, 1H); 5,68 (т, J = 6,2 Гц, 1H); 4,39 (дт, J = 11,6; 1,8 Гц, 1H); 4,21 (дд, J = 11,6; 2,4 Гц, 1H); 3,81 (с, 1H); 3,18 (дт, J = 13,9; 6,9 Гц, 1H); 2,90–2,78 (м, 1H); 2,74–2,57 (м, 2H); 1,93–1,44 (м, 16H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 486,44 (M+H) ⁺
5		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,31 (с, 1H); 7,93 (д, J = 37,3 Гц, 2H); 7,39 – 7,12 (м, 10H); 6,35 (т, J = 6,7 Гц, 1H); 5,71 (т, J = 6,0 Гц, 1H); 4,41 (д, J = 11,7 Гц, 1H); 4,25 (д, J = 11,3 Гц, 1H); 3,88 – 3,71 (м, 3H); 3,63 (к, J = 15,8 Гц, 2H); 3,11 (дт, J = 14,0; 7,0 Гц, 1H); 2,63 (дт, J = 12,5; 6,4 Гц, 1H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 530,52 (M+H) ⁺ Растворимость в воде (pH 7,4): <0,002 мг/мл

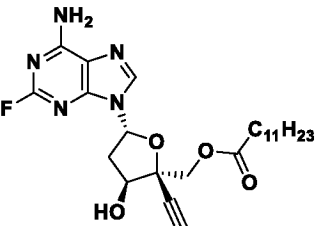
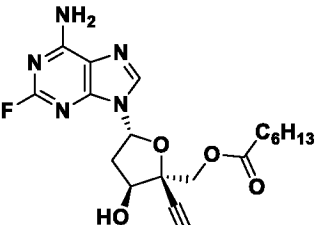
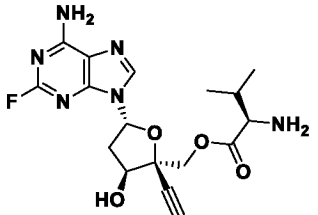
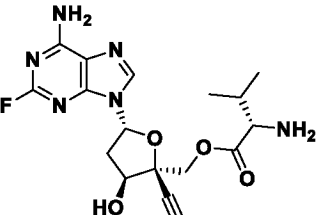
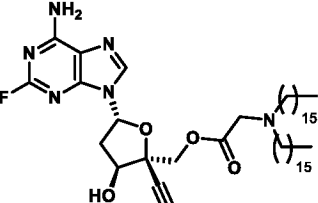
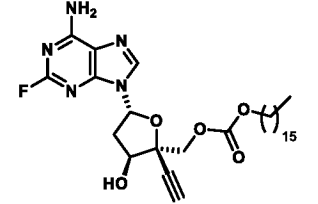
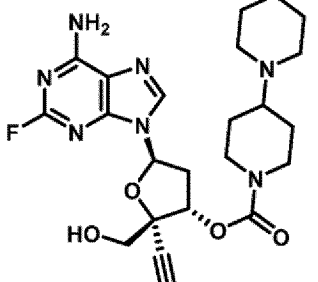
6		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,93 (д, J = 34,8 Гц, 2H), 7,38 – 7,13 (м, 10H), 6,35 – 6,25 (м, 1H), 5,59 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 4,38 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 4,09 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 3,88 (кв, J = 7,0 Гц, 1H), 3,70 (кв, J = 7,1 Гц, 1H), 3,48 (с, 1H), 3,04 (дт, J = 14,3; 7,0 Гц, 1H), 2,61–2,53 (м, 1H), 1,47 (д, J = 7,4 Гц, 3H), 1,28 (д, J = 7,3 Гц, 3H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 558,65 ($M+H$) $^+$
7		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,38 (с, 1H), 8,09 (дт, J = 8,6; 1,4 Гц, 2H), 8,02 – 7,83 (м, 4H), 7,76 – 7,68 (м, 1H), 7,66 (тд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (тд, J = 7,6; 7,1; 1,7 Гц, 2H), 7,53–7,44 (м, 2H), 6,54 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 6,16–6,08 (м, 1H), 4,72 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 3,84 (с, 1H), 3,41–3,32 (м, 1H), 2,85 (дт, J = 13,4; 6,3 Гц, 1H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 502,41 ($M+H$) $^+$
8		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,02 (с, 1H), 6,39 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 5,64 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 5,49 – 5,25 (м, 24H), 4,50 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,40 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,00 (дт, J = 13,6; 6,7 Гц, 1H), 2,90 – 2,66 (м, 21H), 2,53 – 2,30 (м, 10H), 2,07 (п, J = 7,3 Гц, 5H), 0,97 (т, J = 7,5 Гц, 6H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 457,23 ($M/2+H$) $^+$
9		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,92 (с, 1H), 6,40 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 5,76 (шир.с, 2H), 5,65 (дд, J = 7,1; 5,3 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,38 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 2,99 (дт, J = 13,5; 6,7 Гц, 1H), 2,75 – 2,64 (м, 2H), 2,41 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,34 (к, J = 3,8 Гц, 1H), 1,71 – 1,57 (м, 9H), 1,41 – 1,17 (м, 48H), 0,88 (т, J = 6,8 Гц, 6H). ЭРИ-МС: m/z сигнал отсутствует ($M+H$) $^+$
10		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 (с, 1H), 7,91 (д, J = 30,8 Гц, 2H), 6,34 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 5,70 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 4,39 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,22 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 3,81–3,73 (м, 1H), 3,14 (дт, J = 14,1; 6,9 Гц, 1H), 2,60 (дт, J = 12,9; 6,0 Гц, 1H), 2,39 (тд, J = 7,3; 2,4 Гц, 2H), 2,32 – 2,17 (м, 2H), 1,64 – 1,52 (м, 2H), 1,51 – 1,39 (м, 2H), 1,38–1,11 (м, 48H), 0,92–0,78 (м, 6H). ЭРИ-МС: m/z сигнал отсутствует ($M+H$) $^+$
11		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,33 (с, 1H), 7,91 (д, J = 31,7 Гц, 2H), 6,34 (т, J = 6,7 Гц, 1H), 5,70 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 4,40 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,21 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,82–3,78 (м, 1H), 3,14 (дт, J = 13,8; 6,9 Гц, 1H), 2,61 (дт, J = 13,2; 6,2 Гц, 1H), 2,39 (тд, J = 7,4; 2,9 Гц, 2H), 2,32 – 2,15 (м, 2H), 1,63 – 1,51 (м, 2H), 1,50 – 1,37 (м, 2H), 1,35–1,13 (м, 12H), 0,91–0,76 (м, 6H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 518,25 ($M+H$) $^+$

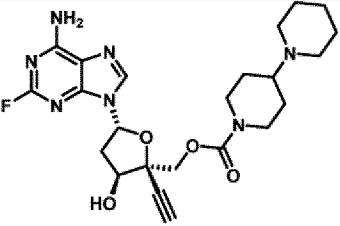
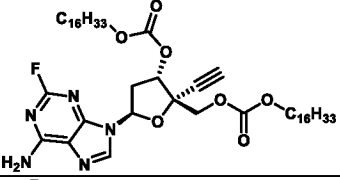
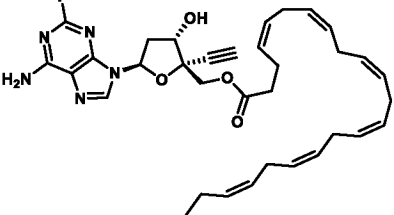
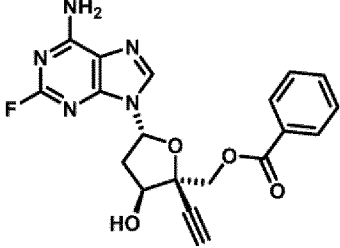
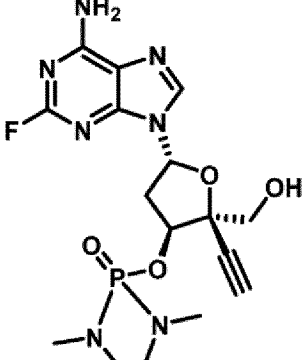
12		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 492,64 (M+H) ⁺
13		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 492,55 (M+H) ⁺
14		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 408,3 (M+H) ⁺ Растворимость в воде (pH 7,4): >106 мг/мл (соль HCl)
15		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 436,5 (M+H) ⁺
16		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,35 (с, 1H), 7,93 (д, J = 35,7 Гц, 2H), 6,32 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,64 – 5,50 (м, 2H), 3,73–3,66 (м, 2H), 3,66–3,55 (м, 1H), 3,01 (дт, J = 14,4; 7,3 Гц, 1H), 2,67–2,57 (м, 1H), 2,55–2,51 (м, 1H), 1,16 (ддд, J = 11,3; 7,1; 1,7 Гц, 6H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 364,53 (M+H) ⁺
17		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 392,47 (M+H) ⁺
18		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,30 (с, 1H), 6,45 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 5,70 (дд, J = 6,8; 3,3 Гц, 1H), 3,94 – 3,80 (м, 2H), 3,21 – 3,17 (м, 1H), 3,03 (дт, J = 14,1; 7,3 Гц, 1H), 2,90 (п, J = 8,3 Гц, 1H), 2,63 (ддт, J = 12,4; 5,8; 2,7 Гц, 1H), 2,04 – 1,87 (м, 4H), 1,79 – 1,60 (м, 4H). ЭРИ-МС: m/z сигнал отсутствует (M+H) ⁺

19		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (с, 1H), 7,93 (д, J = 35,1 Гц, 2H), 7,40 – 7,20 (м, 5H), 6,33 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,59 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,85 – 3,71 (м, 2H), 3,69 (дд, J = 11,8; 5,6 Гц, 1H), 3,65 – 3,63 (м, 1H), 3,59 (дд, J = 11,9; 7,0 Гц, 1H), 3,01 (дт, J = 14,4; 7,3 Гц, 1H), 2,58 – 2,52 (м, 1H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 412,43 ($M+H$) ⁺
20		^1H ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 (с, 1H), 7,92 (с, 2H), 7,41 – 7,23 (м, 5H), 6,30 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,59 – 5,49 (м, 2H), 3,87 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 3,64 (дд, J = 11,9; 5,4 Гц, 1H), 3,57 – 3,47 (м, 1H), 3,01 (дт, J = 14,2; 7,2 Гц, 1H), 2,58 – 2,54 (м, 1H), 1,49 (д, J = 7,2 Гц, 3H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 426,56 ($M+H$) ⁺
21		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,39 (с, 1H), 8,11 – 8,04 (м, 2H), 7,94 (д, J = 35,1 Гц, 2H), 7,71 (дддд, J = 8,2; 7,3, 2,7; 1,3 Гц, 1H), 7,62 – 7,51 (м, 2H), 6,45 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,87 – 5,75 (м, 1H), 5,71 – 5,61 (м, 1H), 3,82 – 3,63 (м, 3H), 3,13 (дт, J = 14,2; 7,1 Гц, 1H), 2,77 – 2,65 (м, 1H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 398,47 ($M+H$) ⁺
22		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,29 (с, 1H), 6,49 – 6,41 (м, 1H), 5,73 (дд, J = 6,9; 3,4 Гц, 1H), 3,90 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,17 (с, 1H), 3,03 (дт, J = 14,4; 7,3 Гц, 1H), 2,63 (ддд, J = 13,8; 6,2; 3,4 Гц, 1H), 2,46 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,75 – 1,57 (м, 3H), 1,33 – 1,28 (м, 25H), 0,92 (т, J = 6,7 Гц, 3H). ЭРИ-МС: m/z сигнал отсутствует ($M+H$) ⁺
23		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (с, 1H), 7,93 (д, J = 38,4 Гц, 2H), 6,31 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,63 – 5,54 (м, 2H), 3,75–3,64 (м, 2H), 3,60 (дд, J = 11,9; 7,1 Гц, 1H), 3,00 (дт, J = 14,4; 7,3 Гц, 1H), 2,55–2,51 (м, 1H), 2,46–2,31 (м, 2H), 1,64–1,50 (м, 2H), 1,36–1,16 (м, 24H), 0,89–0,81 (м, 3H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 532,74 ($M+H$) ⁺
24		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (с, 1H), 7,93 (д, J = 37,5 Гц, 2H), 6,31 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,64 – 5,54 (м, 2H), 3,74 – 3,65 (м, 2H), 3,60 (дд, J = 11,9; 7,0 Гц, 1H), 3,00 (дт, J = 14,2; 7,2 Гц, 1H), 2,56–2,51 (м, 1H), 2,46–2,31 (м, 2H), 1,64–1,50 (м, 2H), 1,37–1,21 (м, 6H), 0,92–0,80 (м, 3H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 406,55 ($M+H$) ⁺

25		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (с, 1H), 7,93 (д, J = 31,1 Гц, 2H), 6,33 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 5,59 (дд, J = 6,6; 3,8 Гц, 2H), 3,74 – 3,65 (м, 2H), 3,61 (дд, J = 11,9; 6,8 Гц, 1H), 3,20 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 3,09 – 2,99 (м, 4H), 2,00 – 1,92 (м, 1H), 0,93 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 0,88 (д, J = 6,7 Гц, 3H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 393,52 (M+H) ⁺
26		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 393,48 (M+H) ⁺
27		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,86 (с, 2H), 6,24 (дд, J = 8,0; 4,0 Гц, 1H), 5,80 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 4,70 (к, J = 7,4 Гц, 1H), 4,39 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 4,09 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 3,65 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 2,77 (дд, J = 12,1; 7,2; 4,0 Гц, 1H), 2,47 – 2,43 (м, 1H), 1,94 (с, 3H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 336,42 (M+H) ⁺
28		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 350,49 (M+H) ⁺
29		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 364,57 (M+H) ⁺
30		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 364,49 (M+H) ⁺

31		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 392,48 (M+H)+
32		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 390,3 (M+H)+
33		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 350,18 (M+H)+
34		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 412,43 (M+H)+
35		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 426,54 (M+H)+
36		¹ H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,26 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 6,24 (дд, J = 8,0; 4,0 Гц, 1H), 5,78 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,35–5,26 (м, 2H), 4,74–4,66 (м, 1H), 4,41 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 4,09 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 3,62 (с, 1H), 2,78 (ддд, J = 13,4; 7,3; 4,0 Гц, 1H), 2,18 (ддт, J = 30,6; 15,6; 7,8 Гц, 2H), 1,96 (п, J = 6,2 Гц, 5H), 1,45 – 1,35 (м, 2H), 1,31–1,14 (м, 19H), 0,87–0,82 (м, 3H). ЭРИ-МС: m/z сигнал отсутствует (M+H)+
37		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 546,67 (M+H)+
38		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,27 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 6,23 (дд, J = 8,0; 3,9 Гц, 1H), 5,79 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,70 (к, J = 7,3 Гц, 1H), 4,41 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 4,08 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 3,63 (с, 1H), 2,78 (ддд, J = 13,3; 7,3; 4,0 Гц, 1H), 2,44 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 2,28–2,06 (м, 2H), 1,45–1,34 (м, 2H), 1,29–1,11 (м, 25H), 0,85 (t, J = 6,6 Гц, 3H). ЭРИ-МС: m/z сигнал отсутствует (M+H)+

39		^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 6,24 (дд, $J = 8,0, 4,0$ Гц, 1H), 5,77 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,70 (тд, $J = 7,7; 5,4$ Гц, 1H), 4,41 (д, $J = 11,8$ Гц, 1H), 4,09 (д, $J = 11,8$ Гц, 1H), 3,61 (с, 1H), 2,78 (ддд, $J = 13,5; 7,3; 4,0$ Гц, 1H), 2,48 – 2,43 (м, 1H), 2,18 (ддт, $J = 30,5; 15,6; 7,8$ Гц, 2H), 1,46 – 1,35 (м, 2H), 1,29 – 1,13 (м, 16H), 0,85 (т, $J = 6,9$ Гц, 3H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 476,66 (M+H)+
40		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 6,24 (дд, $J = 8,0; 4,0$ Гц, 1H), 5,78 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,71 (тд, $J = 7,8; 5,5$ Гц, 1H), 4,42 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 4,09 (д, $J = 11,8$ Гц, 1H), 3,63 (с, 1H), 2,79 (ддд, $J = 13,4; 7,3; 4,0$ Гц, 1H), 2,49 – 2,42 (м, 1H), 2,26 – 2,09 (м, 2H), 1,44 – 1,33 (м, 2H), 1,25 – 1,09 (м, 6H), 0,82 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 406,57 (M+H)+
41		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 415,47 (M+Na)+
42		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 393,32 (M+H)+
43		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 797,4 (M-H)-
44		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 562,8 (M+H) +
45		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 488,6 (M+H)+

46		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 488,7 (M+H) ⁺
47		ЭРИ-МС: m/z = 828,4 (M-H) ⁻
48		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 604,8 (M+H) ⁺
49		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 398,5 (M+H) ⁺
50		ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 428,3 (M+H) ⁻

Примеры

Сокращения

Используются следующие сокращения: тетрагидрофуран (THF), дихлорметан (DCM), ацетонитрил (MeCN), N,N-диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), трифторуксусная кислота (TFA), триэтиламин (TEA), диизопропилэтиламин (DIPEA), метанол (MeOH), этилацетат (EtOAc), 4-диметиламинопиридин (DMAP), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (EDC•HCl), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC).

Общие примеры получения соединений по изобретению

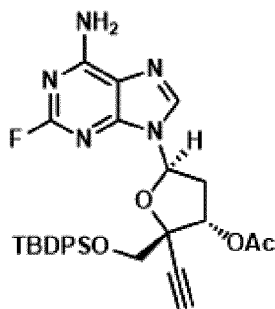
Исходные материалы и промежуточные соединения для соединений по данному изобретению могут быть получены путем применения или адаптации способов, описанных ниже, их очевидных химических эквивалентов или, например, как описано в

литературе, такой как The Science of Synthesis, Volumes 1-8. Editors E. M. Carreira et al. Thieme publishers (2001-2008). Подробная информация о вариантах реагентов и реакций также доступна при поиске структуры и реакции с использованием коммерческих компьютерных поисковых систем, таких как Scifinder (www.cas.org) или Reaxys (www.reaxys.com).

Часть I. Получение промежуточных продуктов и EFdA (МК-8591)

Пример 1

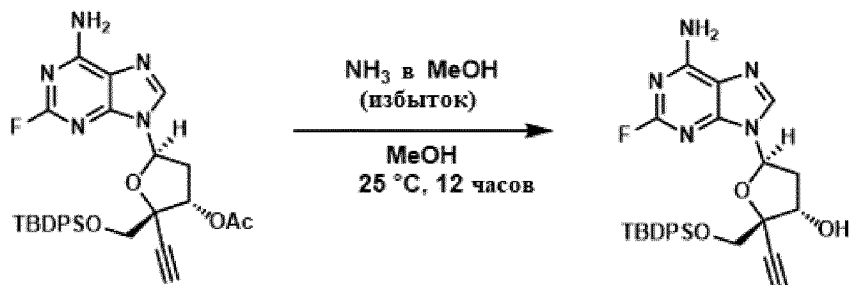
Синтез промежуточного соединения-А, -В и соединения 1 (EFdA):



Промежуточное
соединение А

(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-илацетат, А:

Промежуточное соединение А получают в соответствии с описанной в литературе процедурой (*Org. Lett.* 2011, 13, 5264-5266.). LC-MS (ESI⁺): m/z 574.19 [M+H]⁺.

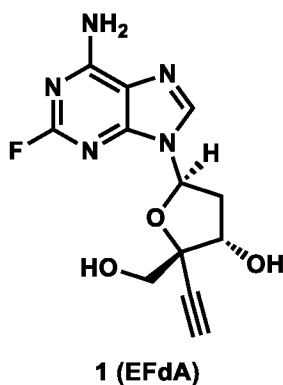


Промежуточное
соединение А

Промежуточное
соединение В

(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ол, В:

К раствору промежуточного соединения А (500 мг; 0,87 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли метанольный раствор аммиака (10 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, и полученное неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 2% MeOH в DCM, получая промежуточное соединение В (400 мг; 86,33%). ЖХ-МС (ЭРИ⁺): m/z 532,4 [M+H]⁺.



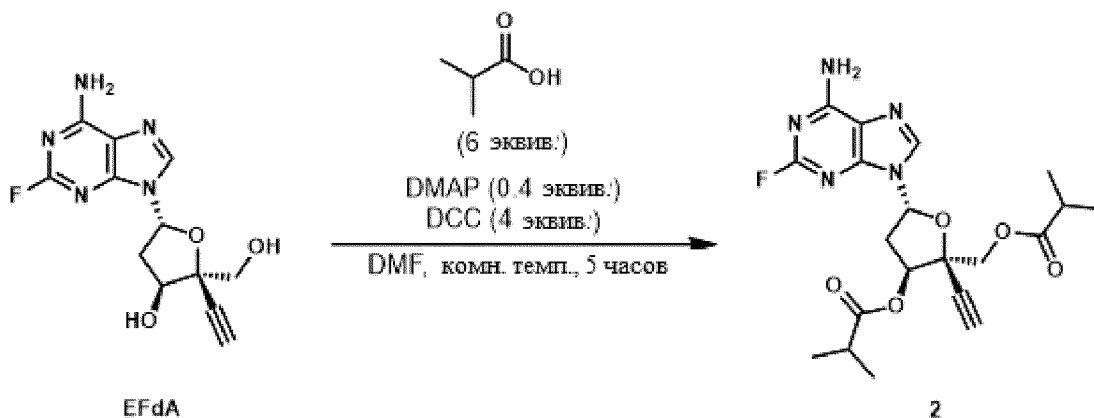
(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)

тетрагидрофуран-3-ол, 1:

Соединение 1 (EFdA) готовят в соответствии с описанной в литературе процедурой (Org. Lett. 2011, 13, 5264-5266). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,30 (с, 1H), 7,86 (д, J = 27,7 Гц, 2H), 6,24 (дд, J = 7,4; 5,0 Гц, 1H), 5,63 – 5,54 (м, 1H), 5,35–5,25 (м, 1H), 4,56 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 3,67–3,60 (м, 1H), 3,60–3,49 (м, 2H), 2,74–2,63 (м, 1H), 2,46 – 2,36 (м, 1H). ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 294,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Часть II. Получение примерных соединений

Пример 2



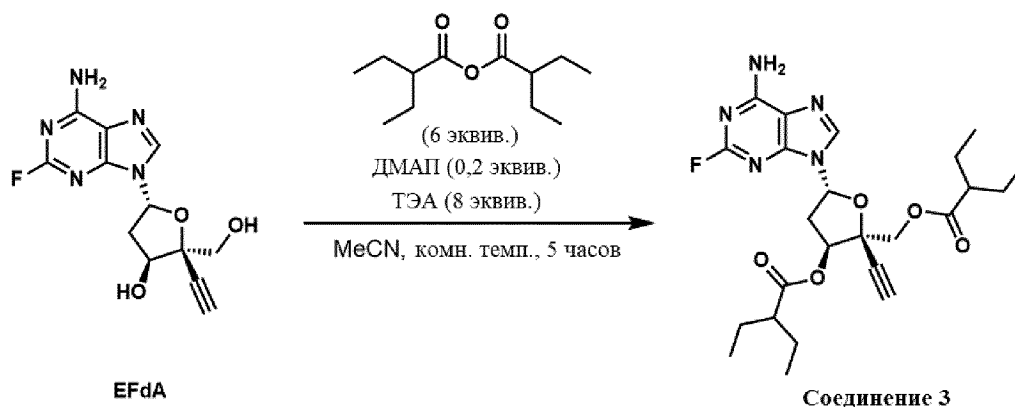
(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-

((изобутирилокси)метил)тетрагидрофуран-3-илизобутират, 2:

К смеси EFdA (3 г, 6,8 ммоль, 1 экв.), DMAP (499 мг; 2,73 ммоль; 0,4 экв.) в безводном DMF (100 мл) добавляли изомасляную кислоту (8,4 г; 27,3 ммоль, 6 экв.) по каплям при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС из-за случайного алкилирования группы NH_2 , наблюдаемого в течение удлиненного времени реакции. Затем реакционную смесь фильтровали для удаления побочного продукта мочевины. Для промывки реакционной смеси использовали ацетонитрил. После этого реакционную смесь дважды промывали водой и один раз рассолом, а затем растворитель сушили, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Полученный

неочищенный материал очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 60-70% EtOAc в гексане, с получением соединения 2 в виде стекловидного твердого вещества. Полученное твердое вещество диспергировали в минимальном количестве изопропанола с последующим его ротационным выпариванием с получением чистого соединения в виде белого твердого вещества (2,5 г, выход 85%). ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 434,49 $[M+H]^+$.

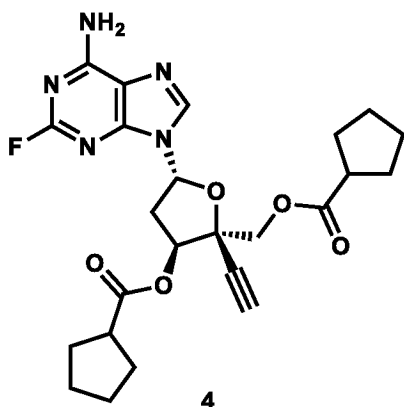
Пример 3



(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-(((2-этилбутаноил)окси)метил) -2-этинилтетрагидрофуран-3-ил 2-этилбутаноат, 3:

К смеси EFdA (1 г; 3,4 ммоль; 1 экв.), 2-этилбутанового ангидрида (4,4 г; 20,4 ммоль; 6 экв.), триэаноламина (TEA) (3,8 мл; 27,2 ммоль; 8 экв.) в безводном ацетонитриле (MeCN) (43 мл), охлажденной до 0°C, добавляли 4-диметиламинопиридин (DMAP) (83 мг; 0,68 ммоль; 0,2 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 часов при 0°C, а затем в течение 5 часов при комнатной температуре. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС из-за случайного алкилирования группы NH₂, наблюдаемого в течение удлиненного времени реакции. Реакционную смесь гасили метанолом, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 60-70% этилацетат (EtOAc) в гексане, с получением соединения 3 в виде стеклообразного твердого вещества. Полученное стеклообразное твердое вещество диспергировали в минимальном количестве изопропанола с последующим его ротационным выпариванием с получением чистого соединения в виде белого твердого вещества (1,33 г; выход 80%). ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 490,56 $[M+H]^+$.

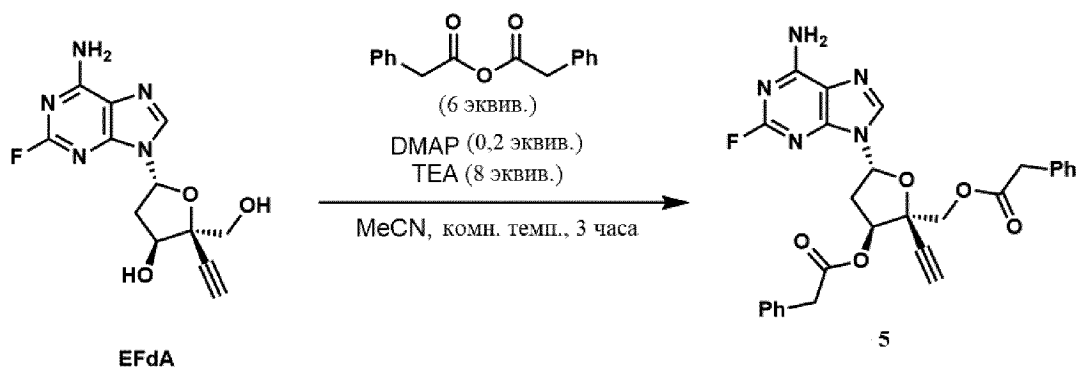
Пример 4



(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-(((циклопентанкарбонил)окси)метил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил циклопентанкарбоксилат, 4:

Соединение 4 получали с использованием процедуры, аналогичной получению соединения 2. ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 486,44 $[M+H]^+$.

Пример 5

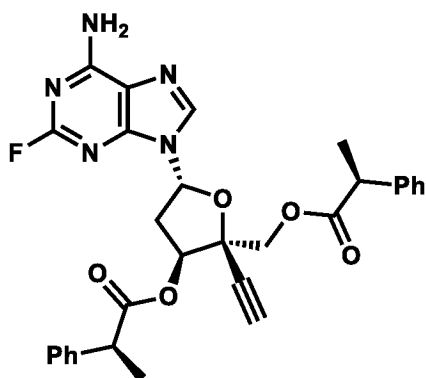


(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-2-((2-фенилацетокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил 2-фенилацетат, 5:

К смеси EFdA (499 мг; 1,7 ммоль; 1 экв.), 2-фенилуксусного ангидрида (2,6 г; 10,2 ммоль; 6 экв.), триэаноламина (TEA) (1,9 мл; 13,6 ммоль; 8 экв.) в безводном ацетонитриле (MeCN) (22 мл), охлажденной до 0°C, добавляли 4-диметиламинопиридин (DMAP) (42 мг; 0,34 ммоль; 0,2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часов при 0°C, а затем в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС из-за случайного алкилирования группы NH_2 , наблюдаемого в течение удлиненного времени реакции. Реакционную смесь гасили метанолом, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 60-70% этилацетата (EtOAc) в гексане с получением соединения 5 в виде стеклообразного твердого вещества. Полученное стеклообразное твердое вещество диспергировали в минимальном количестве изопропанола с последующим его

ротационным выпариванием, с получением чистого соединения 5 в виде белого твердого вещества (694 мг, выход 77%). ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 530,52 $[M+H]^+$.

Пример 6

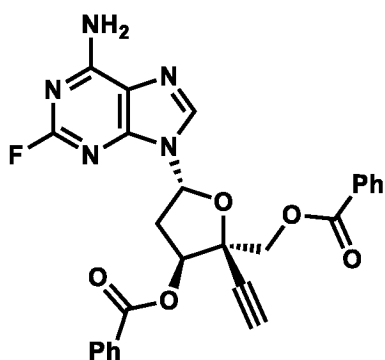


6

(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-2-((((S)-2-фенилпропаноил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ил (S)-2-фенилпропаноат, 6:

Соединение 6 получали по методике, аналогичной получению соединения 2, со следующими отличиями: (а) вместо 6 использовали 4 экв. соответствующей кислоты; (b) после удаления мочевины фильтрацией растворитель выпаривали при пониженном давлении, затем полученное белое твердое вещество суспендировали в минимальном количестве изопропанола и перемешивали в течение часа. Затем суспензию фильтровали, получая чистое соединение в виде белого твердого вещества с выходом 75%. ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 558,65 $[M+H]^+$.

Пример 7

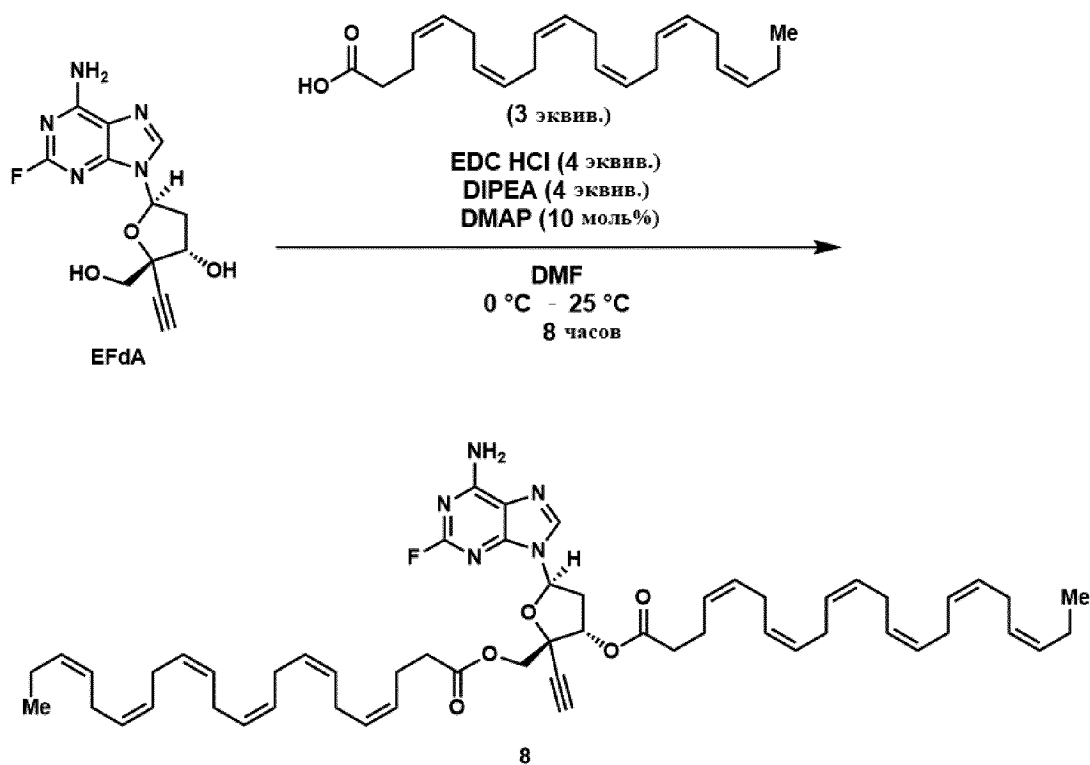


7

(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-((бензоилокси)метил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-илбензоат, 7:

Соединение 7 получали с использованием процедуры, аналогичной получению соединения 2, с использованием 4,5 экв. соответствующей кислоты. ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 502,41 $[M+H]^+$.

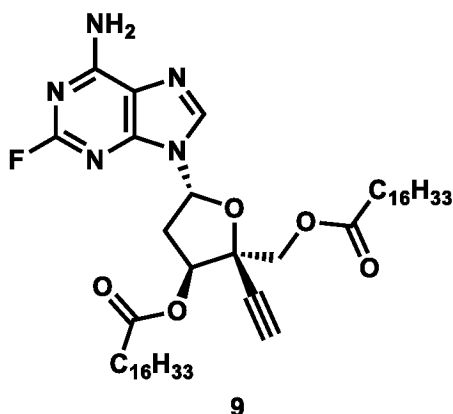
Пример 8



(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-((((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-докоза-4,7,10,13,16,19-гексаноил)окси)метил)-2-этинитетрагидрофуран-3-ил (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-докоза-4,7,10,13,16,19-гексаеноат, 8:

К смеси EFdA (117 мг; 0,4 ммоль; 1 экв.), докозагексаеновой кислоты (0,39 г; 1,2 ммоль; 3 экв.), DMAP (4,9 мг; 0,04 ммоль; 0,1 экв.), EDC•HCl (307 мг; 1,6 ммоль; 4 экв.) в безводном DMF (4 мл), и охлажденной до 0°C добавляли DIPEA (0,3 мл; 1,6 ммоль; 4 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 8 часов при комнатной температуре. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС из-за случайного алкилирования группы NH₂, наблюдаемого в течение удлиненного времени реакции. После этого реакционную смесь разбавляли EtOAc и трижды промывали 2,5% NaCl, трижды буферным раствором с pH ~7 и один раз рассолом, а затем растворитель удаляли сушкой, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 5% DCM в MeOH, с получением соединения 8 в виде гелеобразного полутвердого вещества (183 мг, выход 50%). ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 457,23 [M/2+H]⁺.

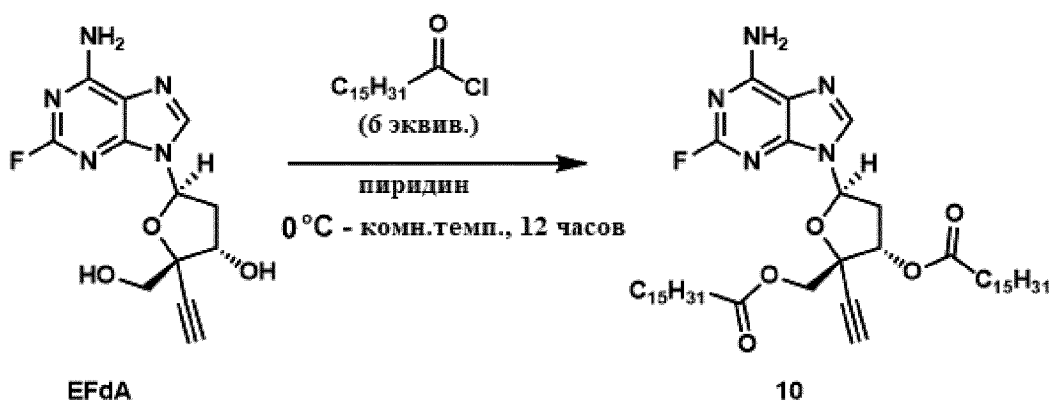
Пример 9



(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-2-
((гептадеканоилокси)метил)тетрагидрофуран-3-илгептадеканоат, 9:

Соединение 9 получали с использованием процедуры, применяемой для соединения 2, с использованием 8 экв. соответствующей кислоты и 6 экв. DCC. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,92 (с, 1H), 6,40 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H), 5,76 (шир.с, 2H), 5,65 (дд, $J = 7,1$; 5,3 Гц, 1H), 4,49 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,38 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 2,99 (дт, $J = 13,5$; 6,7 Гц, 1H), 2,75 – 2,64 (м, 2H), 2,41 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,34 (к, $J = 3,8$ Гц, 1H), 1,71 – 1,57 (м, 9H), 1,41 – 1,17 (м, 48H), 0,88 (т, $J = 6,8$ Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z сигнала не наблюдается.

Пример 10

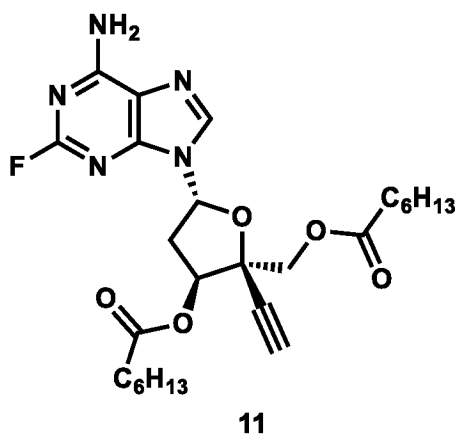


(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-2-
((пальмитоилокси)метил)тетрагидрофуран-3-илпальмитат, 10:

В колбу, содержащую EFdA (202 мг; 0,7 ммоль; 1 экв.), добавляли безводный пиридин (7 мл). Смесь перемешивали 1-2 мин и охлаждали до 0°C. К этой смеси по каплям добавляли пальмитоил хлорид (1,3 мл; 4,2 ммоль; 6 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС из-за случайного алкилирования группы NH_2 , наблюдаемого в течение удлиненного времени реакции. После этого реакционную смесь разбавляли EtOAc и трижды промывали водой, один раз NaHCO_3 и один раз рассолом, а

затем растворитель удаляли сушкой, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 60-70% EtOAc в гексане, с получением соединения 10 в виде стеклообразного твердого вещества. Полученное твердое вещество диспергировали в минимальном количестве изопропанола с последующим его ротационным выпариванием с получением чистого соединения в виде белого твердого вещества (372 мг, выход 70%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,34 (с, 1H), 7,91 (д, J = 30,8 Гц, 2H), 6,34 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 5,70 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 4,39 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,22 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 3,81–3,73 (м, 1H), 3,14 (дт, J = 14,1; 6,9 Гц, 1H), 2,60 (дт, J = 12,9; 6,0 Гц, 1H), 2,39 (тд, J = 7,3; 2,4 Гц, 2H), 2,32–2,17 (м, 2H), 1,64–1,52 (м, 2H), 1,51–1,39 (м, 2H), 1,38–1,11 (м, 48H), 0,92–0,78 (м, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z сигнала не наблюдается.

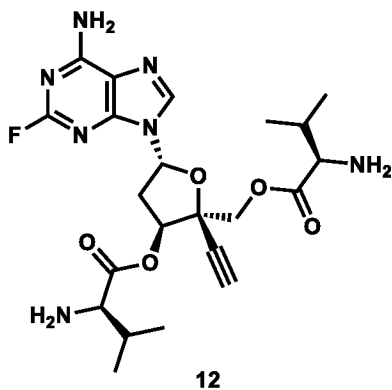
Пример 11



(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-
((гептаноилокси)метил)тетрагидрофуран-3-илгептаноат, 11:

Соединение 11 получали с использованием процедуры, описанной для соединения 2, с использованием 8 экв. соответствующей кислоты и 6 экв. DCC. ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 518.25 $[M+H]^+$.

Пример 12



((2R,3S,5R)-3-((D-валил)окси)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-

этинитетрагидрофуран-2-ил)метил D-валинат, 12:

Соединение 12 получали с использованием процедуры, аналогичной получению соединения 2, с использованием 7 экв. соответствующей вос-защищенной аминокислоты и 7 экв. DCC с последующим обычным удалением Вос-группы с использованием HCl в диоксане. ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 492,64 $[M+H]^+$.

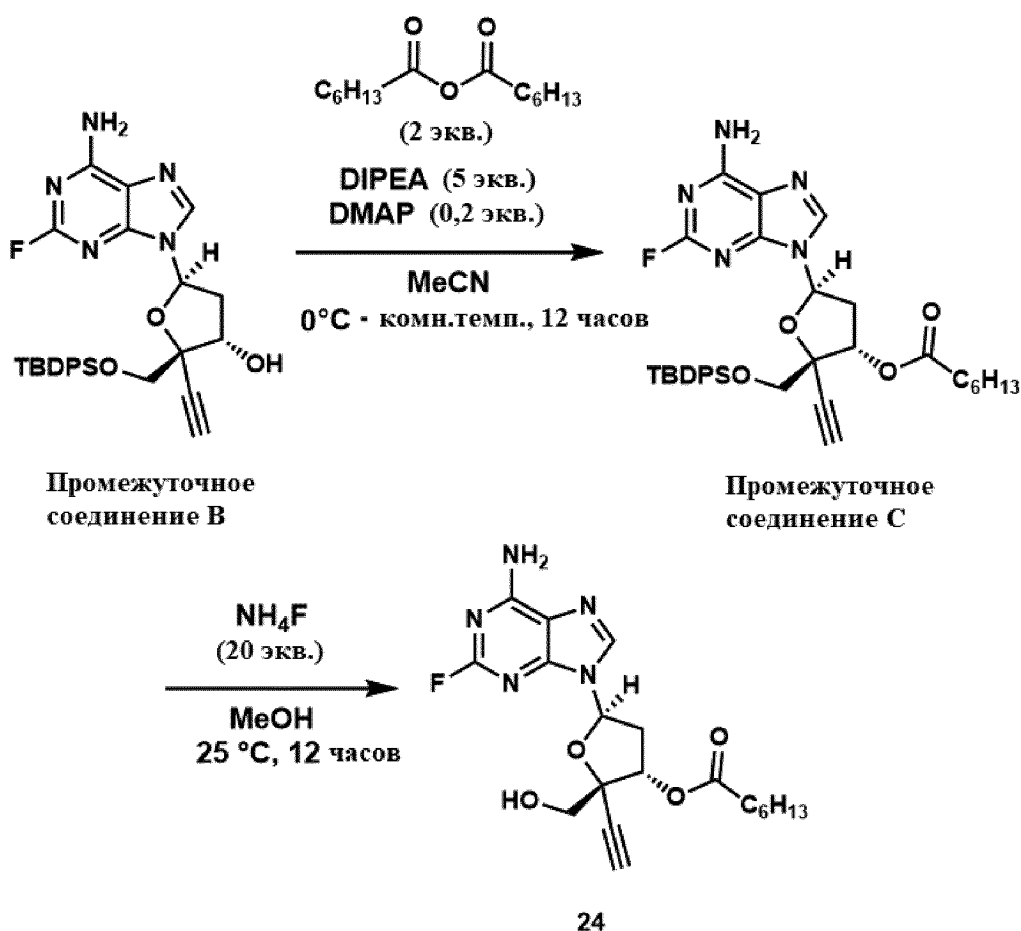
Примеры 13-15

Соединения 13-15 готовили с применением процедуры, аналогичной получению соединения 12.

Примеры 16-23

Соединения 16-23 готовили с применением процедуры, аналогичной получению соединения 24, описанной ниже в примере 24.

Пример 24



(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-илгептаноат, 24:

Стадия-1: К раствору промежуточного соединения В (400 мг; 0,75 ммоль; 1 экв.) в безводном MeCN (12 мл) добавляли DIPEA (0,6 мл; 3,77 ммоль; 5 экв.) и DMAP (18,4 мг; 0,15 ммоль; 0,2 экв.). К этому перемешиваемому раствору при 0°C по каплям добавляли гептановый ангидрид (365 мг; 1,5 ммоль; 2 экв.) в MeCN (5 мл). Полученную смесь затем

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 1,5% DCM в MeOH, с получением промежуточного соединения С (430 мг, выход 88,8%). ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 645,00 $[M+H]^+$.

Стадия-2: К раствору промежуточного соединения С (430 мг; 0,67 ммоль; 1 экв.) в безводном MeOH (5 мл) добавляли NH_4F (495 мл; 13,35 ммоль; 20 экв.). Полученную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 2,5% DCM в MeOH, с получением соединения 24 в виде почти белого твердого вещества (187 мг, выход 69,1%). ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 406,55 $[M+H]^+$.

Примечание: если реакция не завершалась после 12-часового перемешивания при комнатной температуре, перемешивали еще 2 часа при 60°C для других соединений, включая соединение 24.

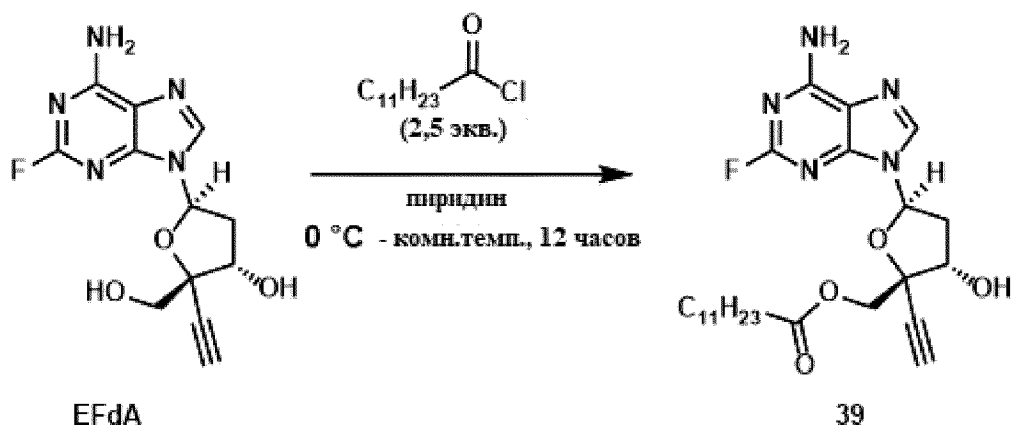
Примеры 25-26

Соединения 25-26 получали, используя процедуру, описанную для соединения 24, описанную выше в примере 24.

Примеры 27-38

Соединения 27-38 получали, используя процедуру, описанную для соединения 39, описанную ниже в примере 39.

Пример 39



((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилдодеканоат, 39:

В колбу, содержащую EFdA (997 мг; 3,4 ммоль; 1 экв.) добавляли безводный пиридин (34 мл). Смесь перемешивали 1-2 мин и охлаждали до 0°C. К этой смеси по каплям добавляли лауроилхлорид (2,0 мл; 8,5 ммоль; 2,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС из-за случайного алкилирования группы NH₂, наблюдаемого в течение удлиненного времени реакции. После этого реакционную смесь разбавляли EtOAc и трижды промывали водой, один раз NaHCO₃ и один раз рассолом, а затем растворитель сушили, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 1,5% DCM в MeOH, с получением соединения 39 в виде почти белого твердого вещества (1,0 г, выход 65%). ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 476,66 [M+H]⁺.

Примеры 40-42

Соединения 40-42 получали, используя процедуру, описанную для соединения 39, описанную выше в примере 39.

Примеры 43-50

Соединение 43 можно получить, используя процедуру, описанную для соединения 39, с использованием хлорангидрида известной кислоты дигексадецилглицина.

Соединение 44 может быть получено реакцией между EFdA и соответствующим хлорформиатом в пиридине в качестве растворителя.

Соединения 45-50 могут быть получены в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в других примерах.

Синтез стабильных кристаллических форм.

Пример 51

Соединение 2 (~200 мг) полностью растворяли в минимальном количестве ацетона при перемешивании. Затем проводили медленное выпаривание растворителей при температуре окружающей среды. Это привело к перекристаллизации образца в виде белого порошка. Также можно использовать другие растворители, включая этилацетат, метанол и тетрагидрофуран.

Общие примеры композиций соединений по изобретению

Все протоколы составов давали стабильную водную суспензию, пригодную для введения шприцем калибра 26.

Пример 52

Соединение 1 (EFdA) измельчали и просеивали через сито #80. 300 мг 1 помещали

в подходящий контейнер и добавляли раствор предварительно полученной 0,25% натрий-карбоксиметилцеллюлозы (натрий-КМЦ) и 0,1% полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеата (TWEEN-80) для получения 1 г (300 мг 1 + ~700 мг раствора полимера) готовой композиции (примерно 300 мг/г). Затем суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 10 минут на бане со льдом. Плотность композиции составляла 1,064 г/мл. При этом суспензия полученной композиции обеспечивала концентрацию соединения 1 (EFdA) 319,2 мг/мл.

Пример 53

Перекристаллизованное соединение 2 измельчали и просеивали через сито № 80. 250 мг 1 помещали в подходящий контейнер и добавляли раствор предварительно полученной 0,25% карбоксиметилцеллюлозы натрия и 0,1% Твин-80 для получения 1 г (250 мг 1 + ~750 мг раствора полимера) готовой композиции (~250 мг/г). Затем суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут на бане со льдом (время обработки ультразвуком: 5 минут; амплитуда импульса: 20; время включения импульса: 30 секунд; время выключения импульса: 20 секунд).

Пример 54

Соединение 3 измельчали и просеивали через сито № 80. 250 мг соединения 3 помещали в подходящий контейнер и добавляли раствор предварительно полученной 0,25% КМЦ натрия и 0,5% Твин-80 для получения 1 г (250 мг соединения 3 + ~750 мг раствора полимера) готовой композиции (~250 мг/г). Затем суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут на бане со льдом (время обработки ультразвуком: 5 минут; амплитуда импульса: 20; время включения импульса: 30 секунд; время выключения импульса: 20 секунд). Плотность композиции составляла 1,004 г/мл. При этом вышеуказанная суспензия композиции содержала 250,88 мг/мл соединения 3 (~150 мг/мл EFdA).

Пример 55

Соединение 5 измельчали и просеивали через сито № 80. 200 мг соединения 5 помещали в подходящий контейнер и добавляли раствор предварительно полученной 0,25% КМЦ натрия и 0,5% Твин-80 для получения 1 г (200 мг соединения 5 + ~800 мг раствора полимера) готовой композиции (~200 мг/г). Затем суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут на бане со льдом (время обработки ультразвуком: 5 минут; амплитуда импульса: 20; время включения импульса: 30 секунд; время выключения импульса: 20 секунд). Плотность композиции составила 1,047 г/мл. При этом вышеупомянутая суспензия композиции содержала концентрацию 209,4 мг/мл соединения 5 (~115,97 мг/мл EFdA).

Фармакокинетические (ФК) исследования

1. Животные. Животные (самцы крыс Спрег-Дули ~200–250 г и самцы макак-резус ~2–3 кг) были получены от утвержденного поставщика (SLAC Laboratory Animal Co. Ltd., Шанхай, Китай и/или Topgene Biotechnology, Ухань, провинция Хубэй, Китай).

Акклиматизация/карантин. По прибытии животных оценивал на предмет их общего состояния здоровья представитель ветеринарного персонала или другого уполномоченного персонала. Животных акклиматизировали не менее 3 дней перед исследованием.

Содержание животных. Животных содержали группами во время акклиматизации и индивидуально во время исследования. Среду в помещении для животных контролировали (целевые условия: температура от 18 до 26°C, относительная влажность от 30 до 70%, 12 часов искусственного освещения и 12 часов темноты). Ежедневно контролировали температуру и относительную влажность.

Канюлирование животных. Не проводили.

Животных не кормили по меньшей мере за 12 часов до введения. Всем животным был предоставлен доступ к сертифицированному рациону для грызунов и негрызунов (кат. № M01-F, SLAC Laboratory Animal Cl. Ltd., Шанхай, Китай) без ограничений через 4 часа после введения дозы.

Воду автоклавируют перед тем, как дать животным без ограничения. Проводили периодические анализы воды, и результаты архивировали. Не было известных загрязняющих веществ в рационе или воде, которые на уровне обнаружения могли бы повлиять на цель, проведение или результат исследования.

2. Дозировка композиции

Композиция для подкожного введения: Композиции готовили в день применения в соответствии с процедурой, описанной выше в примерах 52-55 и в таблицах 2-4. Животным вводили дозы в течение четырех часов после приготовления суспензии. Две аликвоты по 20 мкл каждой приготовленной суспензии переносили в 1,5 мл полипропиленовые микроцентрифужные пробирки, и валидацию дозы проводили с помощью ЖХ/УФ или ЖХ-МС/МС.

3. Применение дозы

Композиции вводили посредством подкожной инъекции (п/к) в соответствии со стандартными операционными процедурами учреждения (СОП).

4. Сбор образцов

Из подкожной вены в каждый момент времени брали приблизительно 200 мкл крови у крыс и 0,5 мл у макак-резус. Все образцы крови переносили в

микроцентрифужные пробирки, содержащие 4 мкл K_2EDTA (0,5 М) в качестве антикоагулянта, и помещали на влажный лед до обработки для получения плазмы.

5. Обработка крови/плазмы

Кровь. Образцы крови обрабатывали для получения плазмы путем центрифугирования при температуре приблизительно 4°C, 3000 g, 15 минут в течение получаса после сбора. Образцы плазмы хранили в полипропиленовых пробирках, быстро замораживали над сухим льдом и хранили при температуре $-70 \pm 10^\circ C$ до анализа методом ЖХ-МС/МС.

6. Анализ образцов

Проверка концентрации дозы композиции

- Аликвоты композиций собирали в среднем положении каждой дозы композиции в двух повторностях.

- Концентрацию активного ингредиента в образцах дозы композиции определяли методом ЖХ/УФ или ЖХ-МС/МС.

Биоаналитический метод и анализ образцов

- Методы ЖХ-МС/МС для количественного определения активного ингредиента (тестируемого соединения) в соответствующей биологической матрице были разработаны не в соответствии с требованиями GLP.

- Для метода была применена калибровочная кривая с 8 ненулевыми стандартами калибровки, включая нижний предел количественного определения (НПКО).

- Для метода применяли набор образцов контроля качества (КК), состоящий из низкой, средней и высокой концентрации.

- Анализ исследуемого образца выполняли одновременно с набором калибровочных стандартов и двумя наборами образцов для контроля качества с использованием метода ЖХ-МС/МС (если количество образцов превышало 48, применяли две калибровочные кривые с 2 наборами образцов для контроля качества).

- Критерии приемлемости:

Линейность. Как минимум 6 калибровочных стандартов находились в пределах $\pm 20\%$ от их номинальных значений в плазме.

Точность. Минимум 4 из 6 образцов контроля качества находились в пределах $\pm 20\%$ от их номинальных значений в плазме.

Специфичность. Средняя расчетная концентрация в одной пустой матрице должна быть в 0,5 раза больше НПКО.

Чувствительность. НПКО должен составлять 1~3 нг/мл.

Перенос. средняя расчетная остаточная концентрация в единственной пустой

матрице сразу после введения самого высокого стандарта должна быть $\leq$ НПКО. Если перенос не может соответствовать критериям, то следует оценить процент переноса в соответствии с внутренней биоаналитической СОП.

7. Анализ данных

Данные о концентрации в плазме в зависимости от времени анализировали с помощью некомпартментных подходов с использованием программного обеспечения Phoenix WinNonlin 6.3. Получали значения $C_{\max}$, $T_{\max}$, $T_{1/2}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$, $MRT_{(0-t)}$, $MRT_{(0-inf)}$, %F и строили графики зависимости концентрации в плазме от времени.

Пример 56

Несколько пролекарств, включая EFdA (1) в качестве контроля, подвергали исследованиям фармакокинетики после подкожного введения однократной дозы у крыс. Всем животным вводили эквивалентные дозы 10 мг/кг и концентрацию 4 мг/мл EFdA в виде водной суспензии в 0,5% КМЦ-Na и 0,5% TWEEN-80. Хотя наблюдалась схожая экспозиция, все соединения 2, 3 и 5 демонстрировали уровни EFdA в плазме выше нижнего предела количественного определения (НПКО) в течение более недели, при этом значение $C_{\max}$ было намного ниже, чем для EFdA.

В таблице 2 показаны данные фармакокинетики у крыс для соединений 1, 2, 3 и 5 после подкожного (п/к) введения эквивалентной дозы EFdA 10 мг/кг. Данные в графическом виде представлены на фиг. 10.

Таблица 2

	ПК Соед. 1 (EFdA)	ПК Соед. 2	ПК Соед. 3	ПК Соед. 5
Доза EFdA (мг/кг)	10	10	10	10
Концентрация EFdA (мг/кг)	4	4	4	4
Вспомогательные вещества	0,5% КМЦ-Na/ 0,5% TWEEN-80	0,5% КМЦ-Na/ 0,5% TWEEN-80	0,5% КМЦ-Na/ 0,5% TWEEN-80	0,5% КМЦ-Na/ 0,5% TWEEN-80
$T_{1/2}$ (ч)	1.3 ± 0.2	17 ± 4	NA	12 ± 4
MRT_{0-last} (ч)	1.6 ± 0.1	$12 \pm 1,2$	20 ± 4	13 ± 3
$T_{\max}$ (h)	0,5	$2 \pm 1,1$	$4 \pm 2,3$	7 ± 0
$C_{\max}$ (нМ)	11548 ± 3173	1795 ± 337	287 ± 177	968 ± 374
AUC_{0-last} (нМ*ч)	22528 ± 1680	19771 ± 1219	6475 ± 2909	18516 ± 4409
AUC_{0-inf} (нМ*ч)	23235 ± 2000	22745 ± 748	Н/П	19993 ± 3525

Пример 57

После серии оптимизаций составов снова проводили исследования фармакокинетики при подкожном введении у крыс высокой эквивалентной дозы 100 мг/кг при высокой эквивалентной концентрации 120 мг/мл и 319 мг/мл EFdA для пролекарства 3 и EFdA, соответственно. Пролекарство 3 обеспечивает отсроченную и в 100 раз более низкую $C_{\max}$, чем EFdA. Также наблюдали увеличенный период полувыведения и среднее время удерживания в случае пролекарства 3, что делает его пригодным для профилактики.

В таблице 3 показаны данные фармакокинетики у крыс для соединений 1 и 3 после подкожного введения при 10 мг/кг и 100 мг/кг эквивалентной дозе EFdA при высокой концентрации состава. Данные показаны в графической форме на фиг. 11.

Таблица 3

	ПК Соед. 3	ПК Соед. 3	ПК Соед. 1 (EFdA)	ПК Соед. 1 (EFdA)
Доза EFdA (мг/кг)	10	100	100	10
Вспомогательные вещества	0,5% КМЦ-Na / 0,5% TWEEN-80	0,25% КМЦ-Na / 0,1% TWEEN-80	0,25% КМЦ-Na / 0,1% TWEEN-80	0,5% КМЦ-Na / 0,5% TWEEN-80
Концентрация EFdA (мг/мл)	4	120	319	4
$T_{1/2}$ (ч)	Н/П	474 ± 168	53 ± 8	1,3 ± 0,2
MRT_{0-last} (ч)	20 ± 4	456 ± 17	59 ± 20	1,6 ± 0,1
T_{max} (ч)	4 ± 2,3	312 ± 0	1 ± 0	0,5
C_{max} (нМ)	287 ± 177	66 ± 21	7429 ± 1,584	11548 ± 3173
AUC_{0-last} (нМ*ч)	6475 ± 2909	38306 ± 101	156462 ± 19	22528 ± 1680
AUC_{0-inf} (нМ*ч)	Н/П	52531 ± 39	156462 ± 19	23235 ± 2000

Пример 58

После фармакокинетического анализа у крыс основное внимание было смещено на негрызунов, то есть на макак-резус. Пролекарство 5 и EFdA подвергали исследованиям фармакокинетики при подкожном введении однократной дозы у макак-резус с эквивалентными дозами EFdA 50 мг/кг. Водные суспензии содержали 0,25% КМЦ-Na и 0,1%/0,5% TWEEN-80 с эквивалентной концентрацией 116 мг/мл и 319 мг/мл EFdA для Пролекарства 5 и EFdA, соответственно. Для Пролекарства 5 наблюдались уровни EFdA в плазме выше НПКО в течение более месяца, при этом значение C_{max} было в 24 раза ниже, чем для самого EFdA.

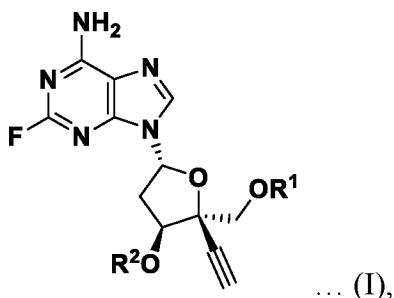
В таблице 4 представлены данные фармакокинетики у макак-резус для соединений 1 и 5 после подкожного введения эквивалентной дозы EFdA, равной 50 мг/кг. Данные представлены в графическом виде на фиг. 12.

Таблица 4

	ПК Соед. 1 (EFdA)	ПК Соед. 5
Доза EFdA (мг/кг)	50	50
Состав	0,25% КМЦ-Na 0,1%TWEEN-80	0,25% КМЦ-Na 0,5%TWEEN-80
Концентрация EFdA (мг/мл)	319	116
$T_{1/2}$ (ч)	69 ± 14	Н/О
MRT_{0-last} (ч)	76 ± 36	350 ± 25
T_{max} (ч)	4 ± 3,6	264 ± 125
C_{max} (нМ)	3060 ± 1058	128 ± 52
C_{28days} (нМ)	1,4 ± 0,3	73 ± 29
AUC_{0-last} (нМ*ч)	135294 ± 22629	61934 ± 27834
AUC_{0-inf} (нМ*ч)	135429 ± 22675	Н/О

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где R^1 представляет собой H или $X-L_m$, где $m = 1$ или 2 , и где $X-L_m$ представляет собой $-C(=O)L$, $-C(=O)OL$, $-C(=O)NH(L)$, $-C(=O)N(L)_2$, $-CH(R)OC(=O)L$, $-C(=O)CH(R)-NH(L)$, $-C(=O)CH(R)-N(L)_2$, $-P(=O)(NHL)_2$, $-P(=O)(NHL)(NL_2)$ или $-P(=O)(NL_2)_2$, и каждый независимо выбранный L представляет собой (C_{1-22}) алкил, (C_{3-22}) алкенил, где алкенил может содержать 1-6 ненасыщенных связей, (C_{3-7}) циклоалкил, $(CHR)_n$ -фенил, где $n=0$ или 1 , или $-CHR-N(R)_2$, или R^1 представляет собой $-OCH(R)OP(=O)(OH)_2$, или R^1 представляет собой фосфатный остаток или остаток его производного, включая монофосфат, дифосфат, трифосфат, фосфонат, фосфатный полиэфир, фосфат амидат (моно- и ди-), фосфотиоат, фосфоселеноат или фосфобораноат;

R представляет собой H, (C_{1-22}) алкил или (C_{3-22}) алкенил, где алкенил может содержать 1-6 ненасыщенных связей, или представляет собой (C_{3-7}) циклоалкил;

R^2 представляет собой H или $X-L_m$, или R^2 представляет собой $-OCH(R)OP(=O)(OH)_2$, или R^2 представляет собой фосфатный остаток или остаток его производного, включая монофосфат, дифосфат, трифосфат, фосфонат, фосфатный полиэфир, фосфат амидат (моно- и ди-), фосфотиоат, фосфоселеноат или фосфобораноат;

за исключением следующих комбинаций: (a) $R^1 = R^2 =$ ацетил, (b) $R^1 = R^2 = H$ и (c) $R^2 = H$, когда R^1 представляет собой фосфатный остаток или остаток его производного, включая монофосфат, дифосфат, трифосфат, фосфонат, фосфатный полиэфир, фосфат амидат (моно- и ди-), фосфотиоат, фосфоселеноат или фосфобораноат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где R^1 и R^2 оба представляют собой $-C(=O)L$.

3. Соединение по п. 1, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой $-C(=O)L$.

4. Соединение по п. 1, где один из R^1 и R^2 представляет собой H.

5. Соединение по п. 1, где один из R^1 и R^2 представляет собой $-C(=O)L$, а один из R^1 и R^2 представляет собой H.

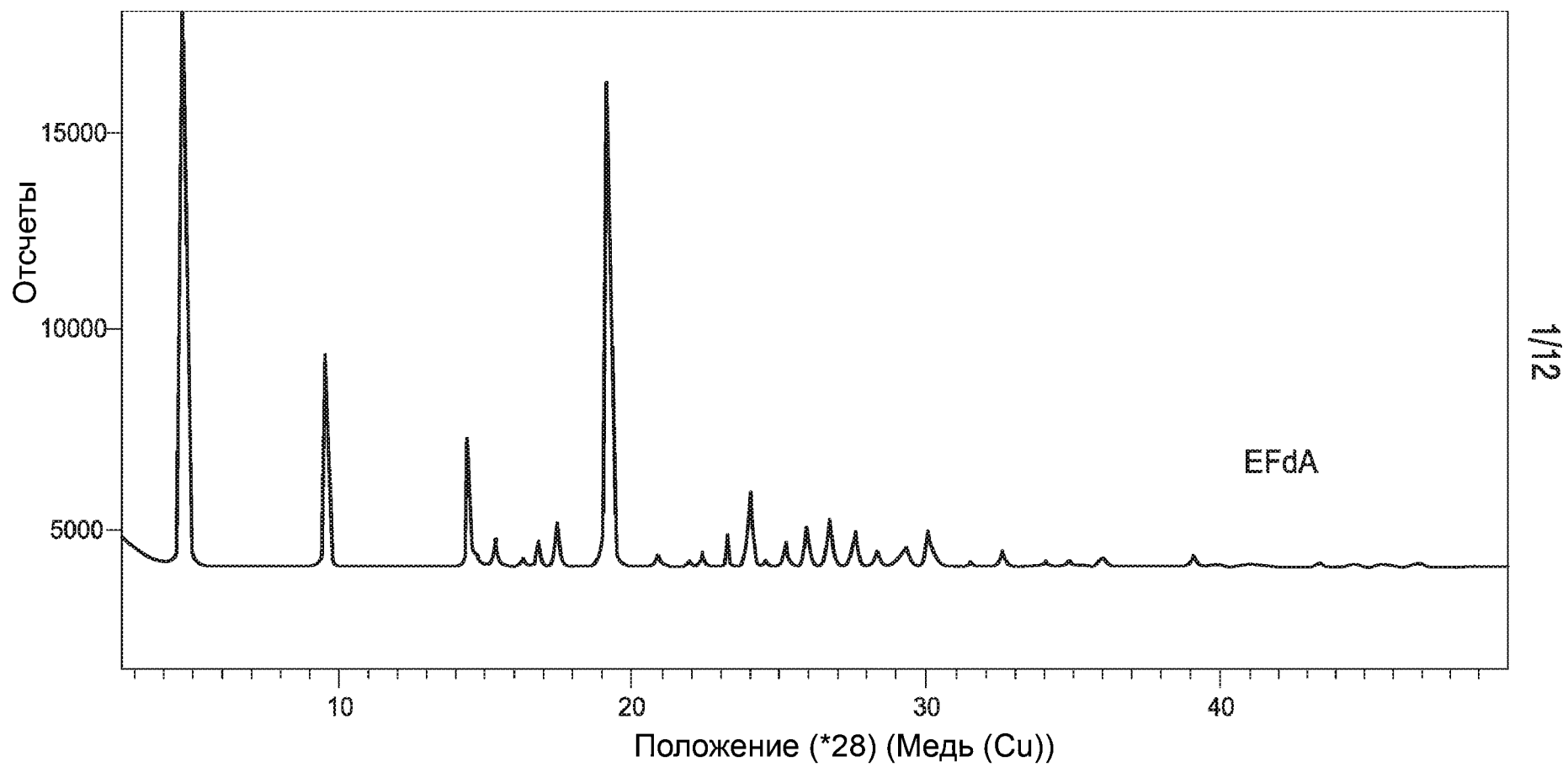
6. Соединение по любому из пп. 2-5, где L представляет собой (C_{1-22}) алкил.
7. Соединение по любому из пп. 2-5, где L представляет собой (C_{3-22}) алкенил, где алкенил может содержать 1-6 ненасыщенных связей.
8. Соединение по любому из пп. 2-5, где L представляет собой (C_{3-7}) циклоалкил.
9. Соединение по любому из пп. 2-5, где L представляет собой $(CHR)_n$ -фенил, где $n=0$ или 1.
10. Соединение по п. 9, где $n=0$.
11. Соединение по п. 9, где $n=1$.
12. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-11, суспендированное в водной суспензии, содержащей 0,25% карбоксиметилцеллюлозы натрия и 0,1% полиоксиэтилен(20)сорбитанмоноолеата.
13. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-11, суспендированное в водной суспензии, содержащей 0,25% карбоксиметилцеллюлозы натрия и 0,5% полиоксиэтилен(20)сорбитанмоноолеата.
14. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.
15. Способ ингибирования биологической активности обратной транскриптазы вируса, включающий обеспечение контакта вируса, экспрессирующего фермент с биологической активностью обратной транскриптазы, с эффективным количеством или концентрацией соединения по любому из пп. 1-11.
16. Способ лечения вирусной инфекции у пациента, у которого по медицинским показаниям необходимо ингибирование обратной транскриптазы, включающий введение пациенту эффективного количества или концентрации соединения по любому из пп. 1-11.
17. Способ профилактики вирусной инфекции, включающий введение пациенту эффективного количества или концентрации соединения по любому из пп. 1-11.
18. Способ по любому из пп. 16-17, где введение соединения обеспечивает медленное, контролируемое или пролонгированное высвобождение EFdA из соединения.
19. Способ по любому из пп. 16-17, где способ введения соединения выбран из группы, состоящей из перорального применения, парентеральных, подкожных инъекций, внутривенных, внутримышечных, интратеральных инъекций, инфузии и высвобождения из имплантата.
20. Способ по любому из пп. 15-17, где соединение готовят в виде водной суспензии, раствора, или инкапсулируют в частицы для медленного высвобождения.
21. Способ по любому из пп. 15-20, где вирусная инфекция вызвана ВИЧ.

22. Способ по любому из пп. 15-20, где вирусная инфекция вызвана ВГВ.

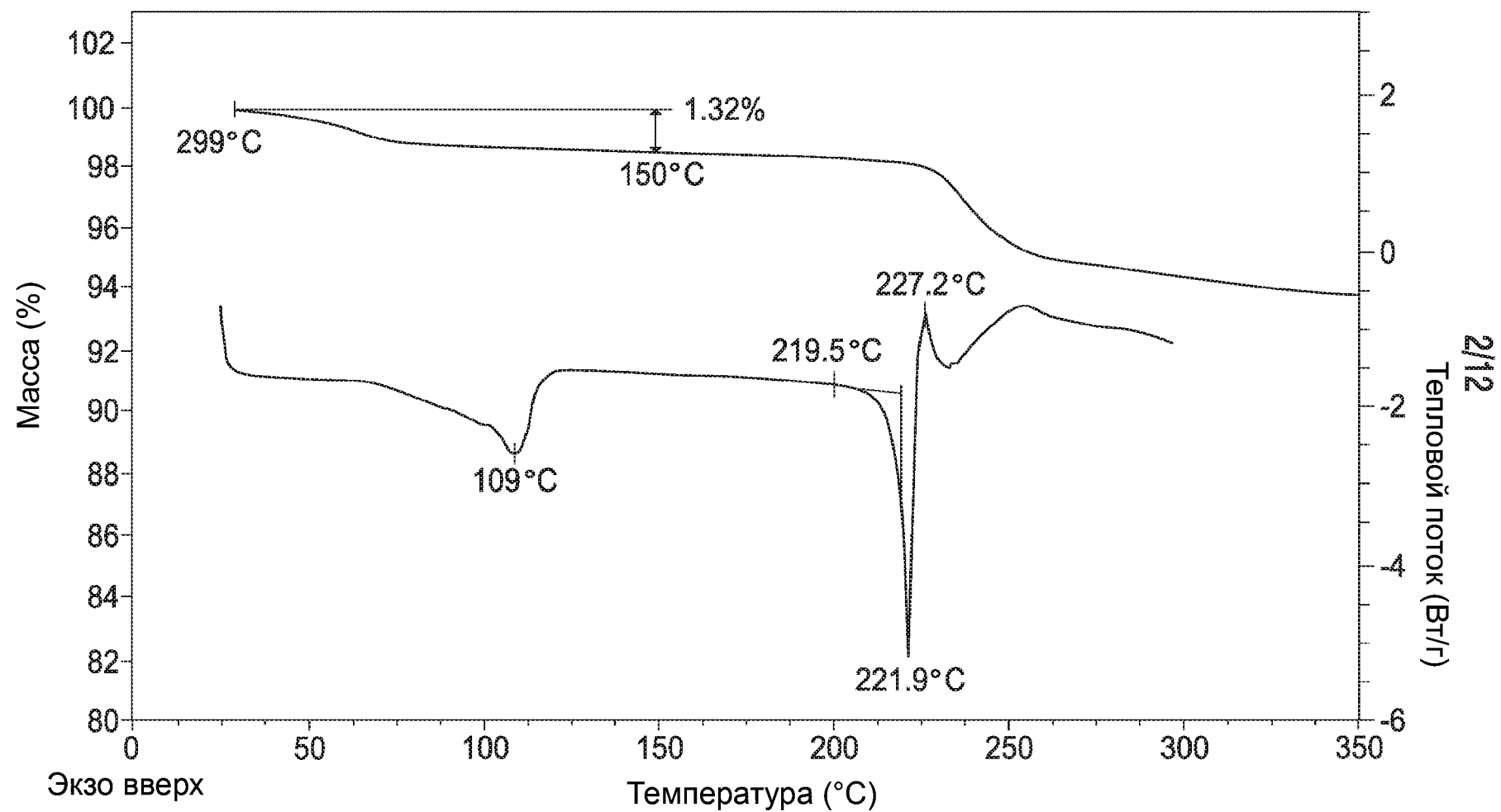
23. Способ по любому из пп. 15-22, дополнительно включающий применение дополнительного агента против ВИЧ и/или против ВГВ.

24. Способ по п. 23, где дополнительный агент выбран из группы, состоящей из кабогтегавира, долутегавира, доравирина, элвитегавира, лерсиверина, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида фумарата и ламивудина.

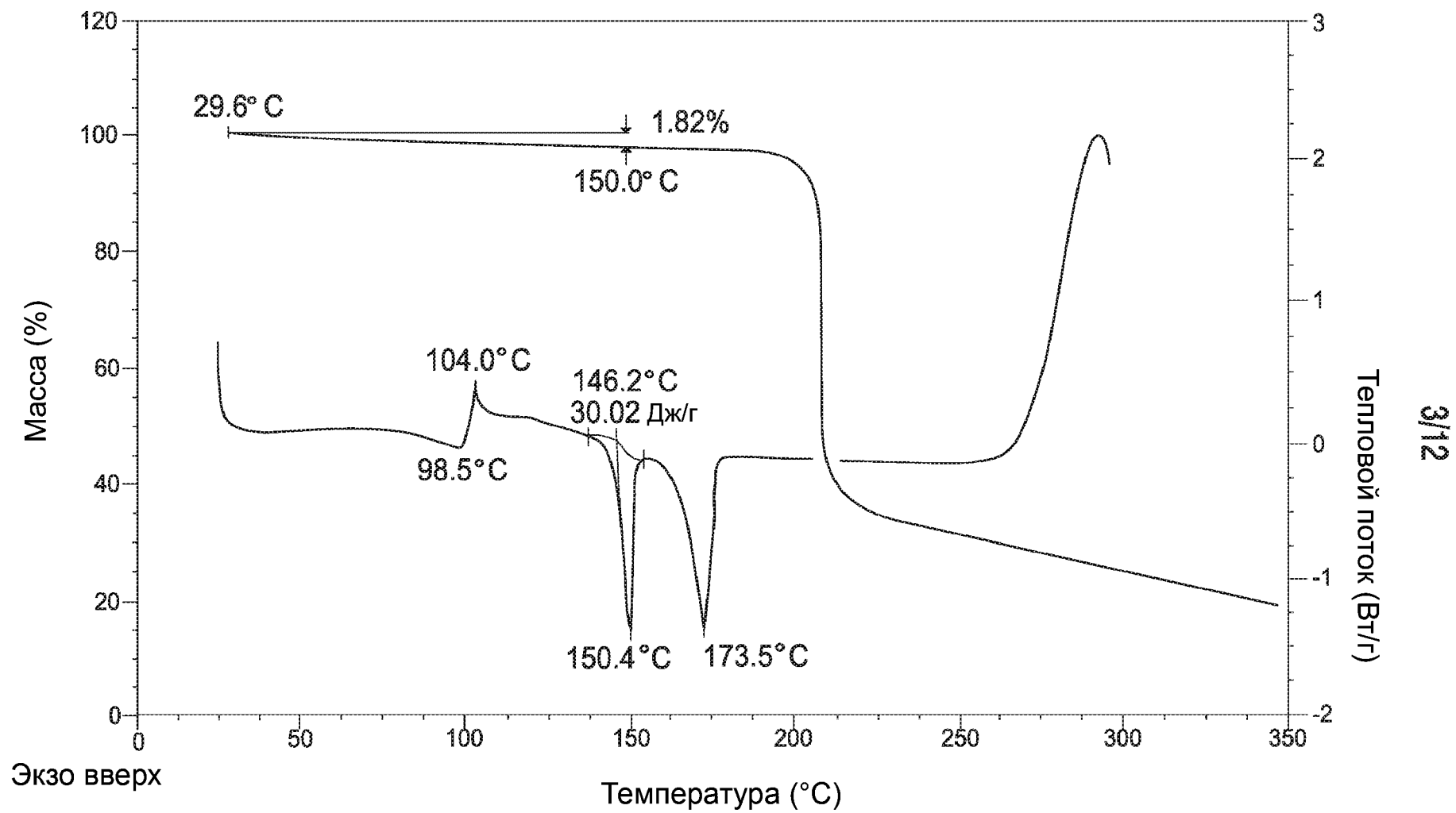
25. Применение соединения по любому из пп. 1-11 для лечения и профилактики вирусной инфекции ВИЧ или ВГВ.



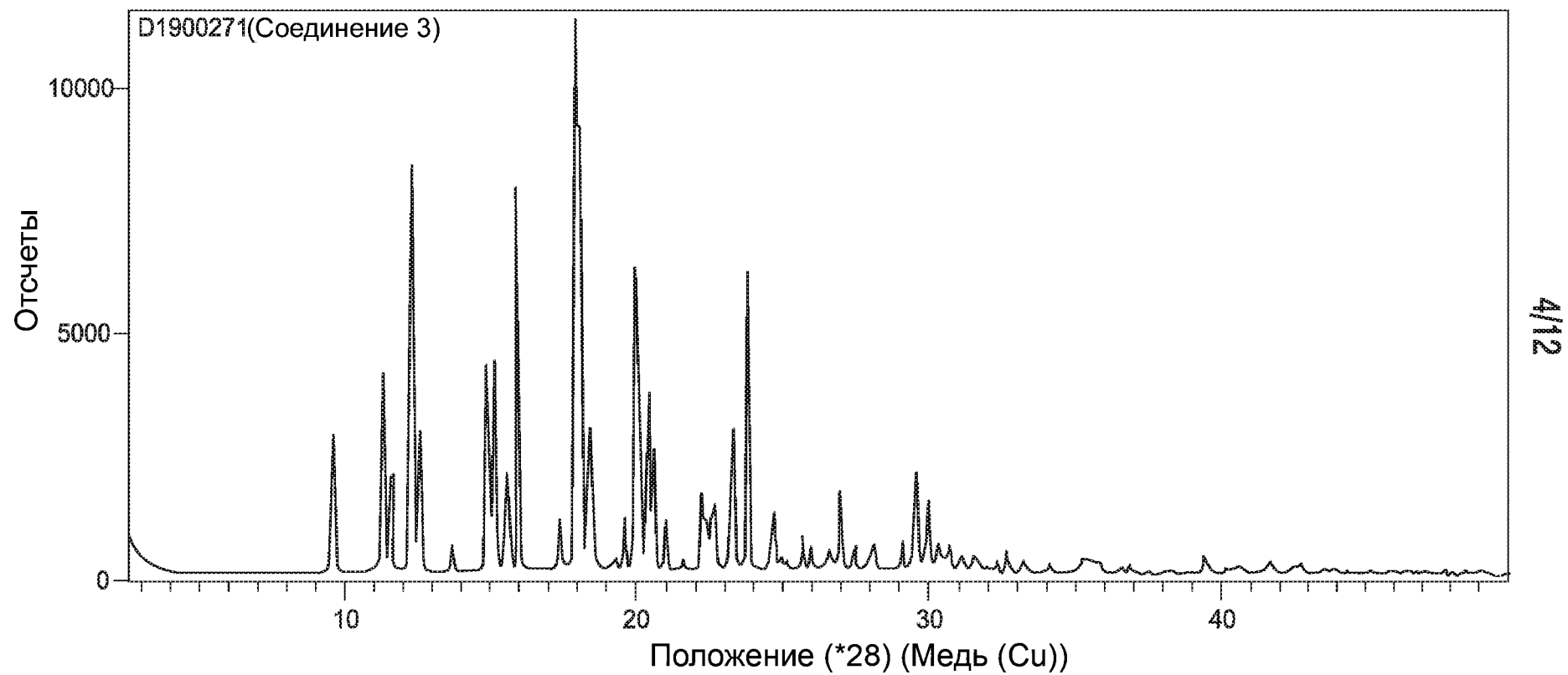
Фиг. 1



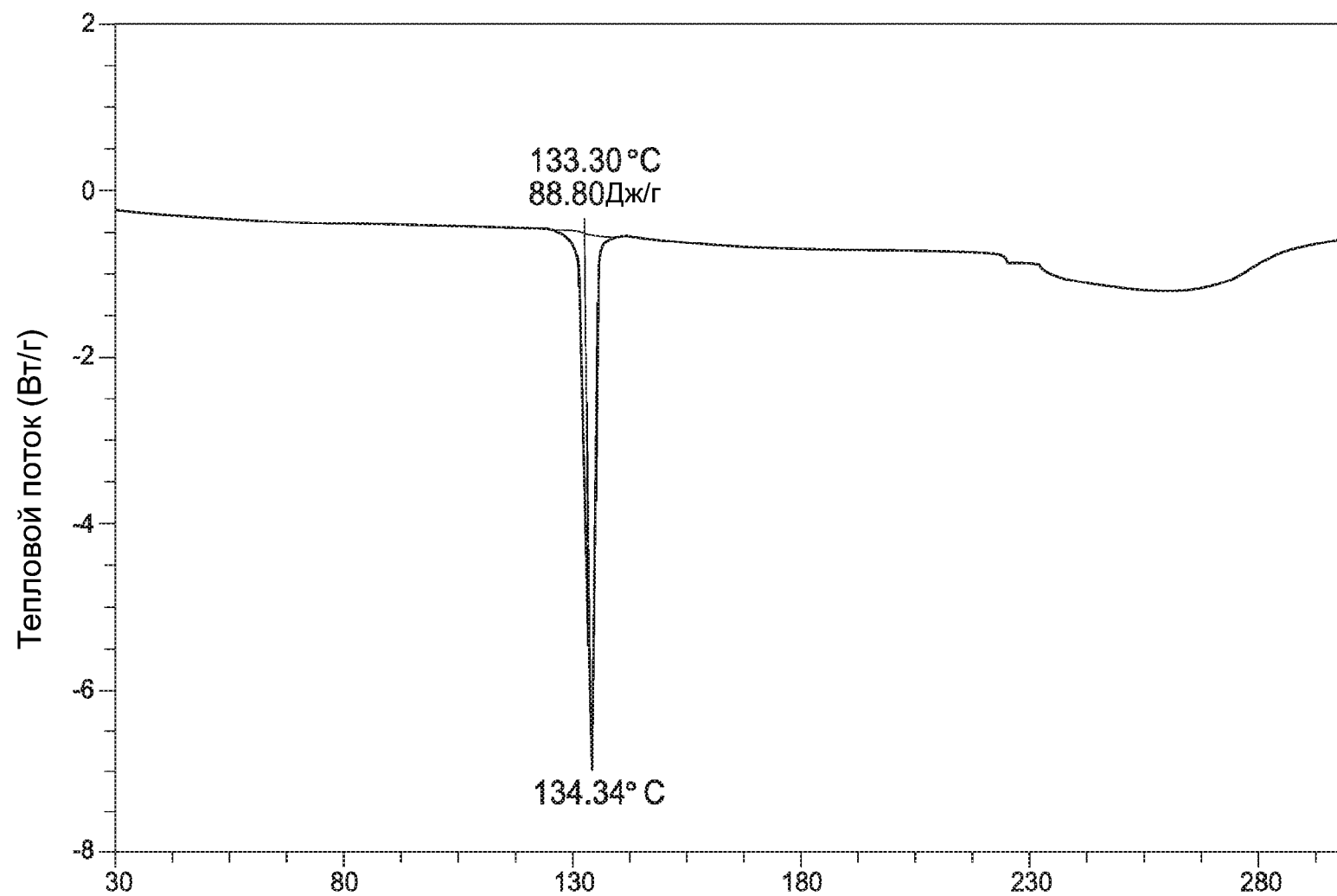
Фиг. 2



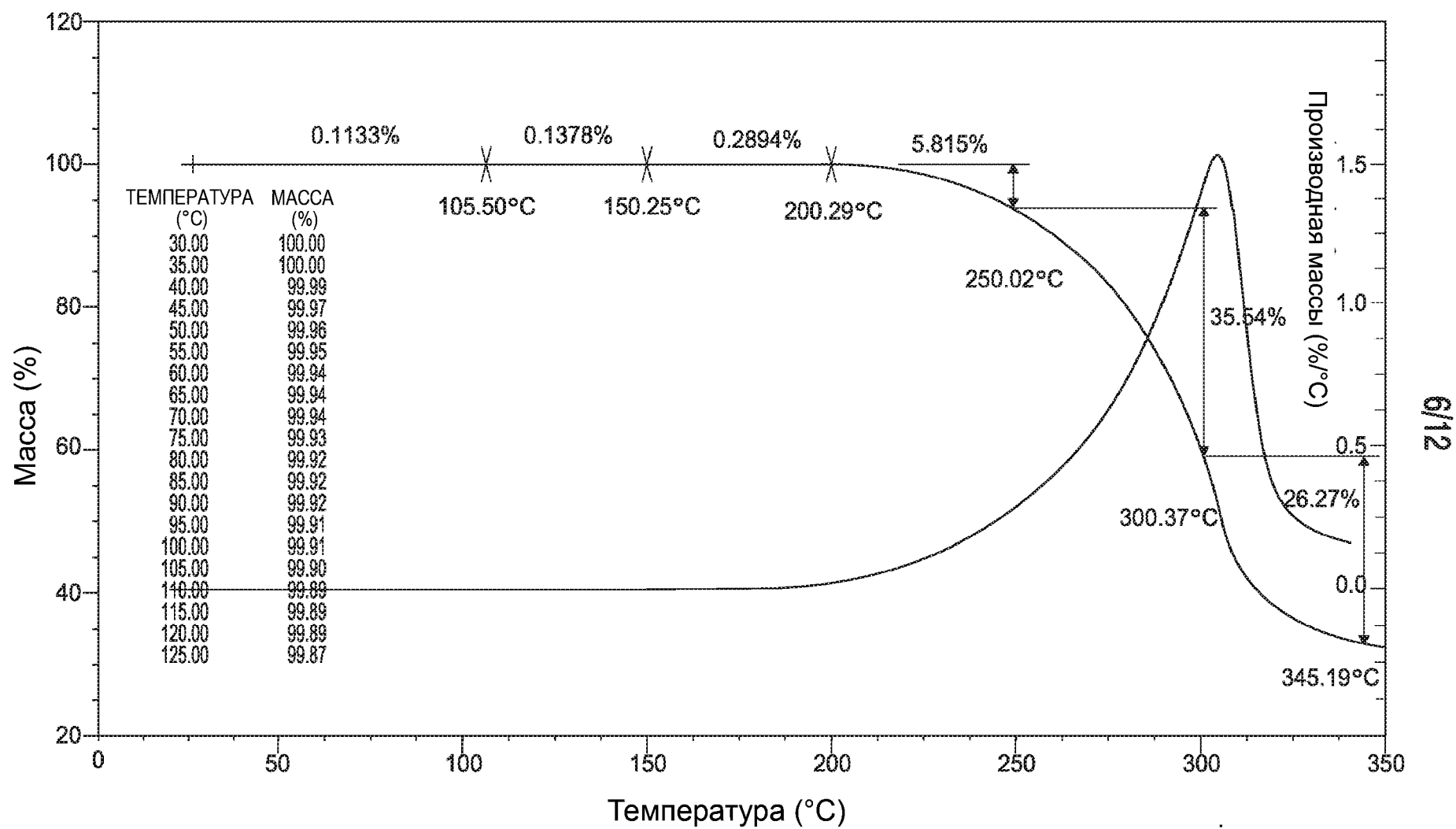
Фиг. 3



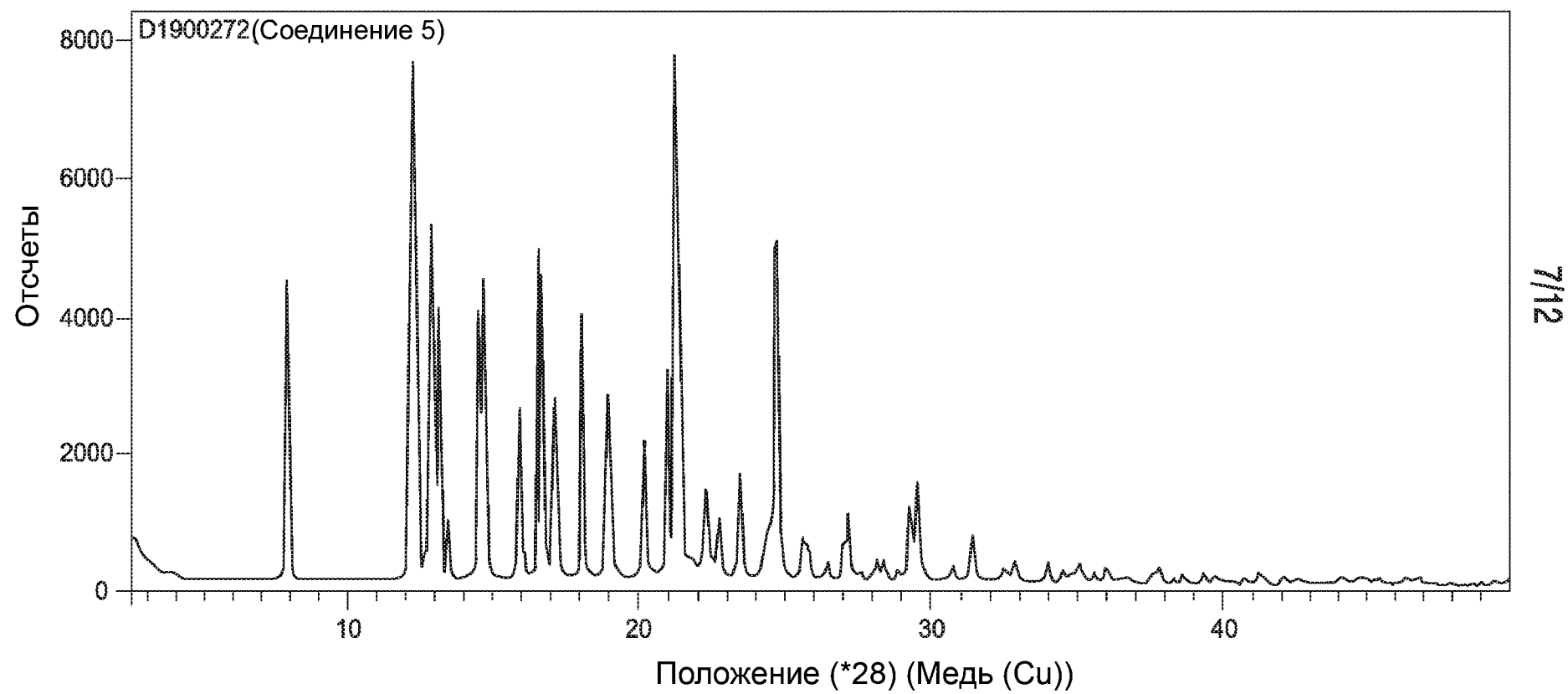
Фиг. 4



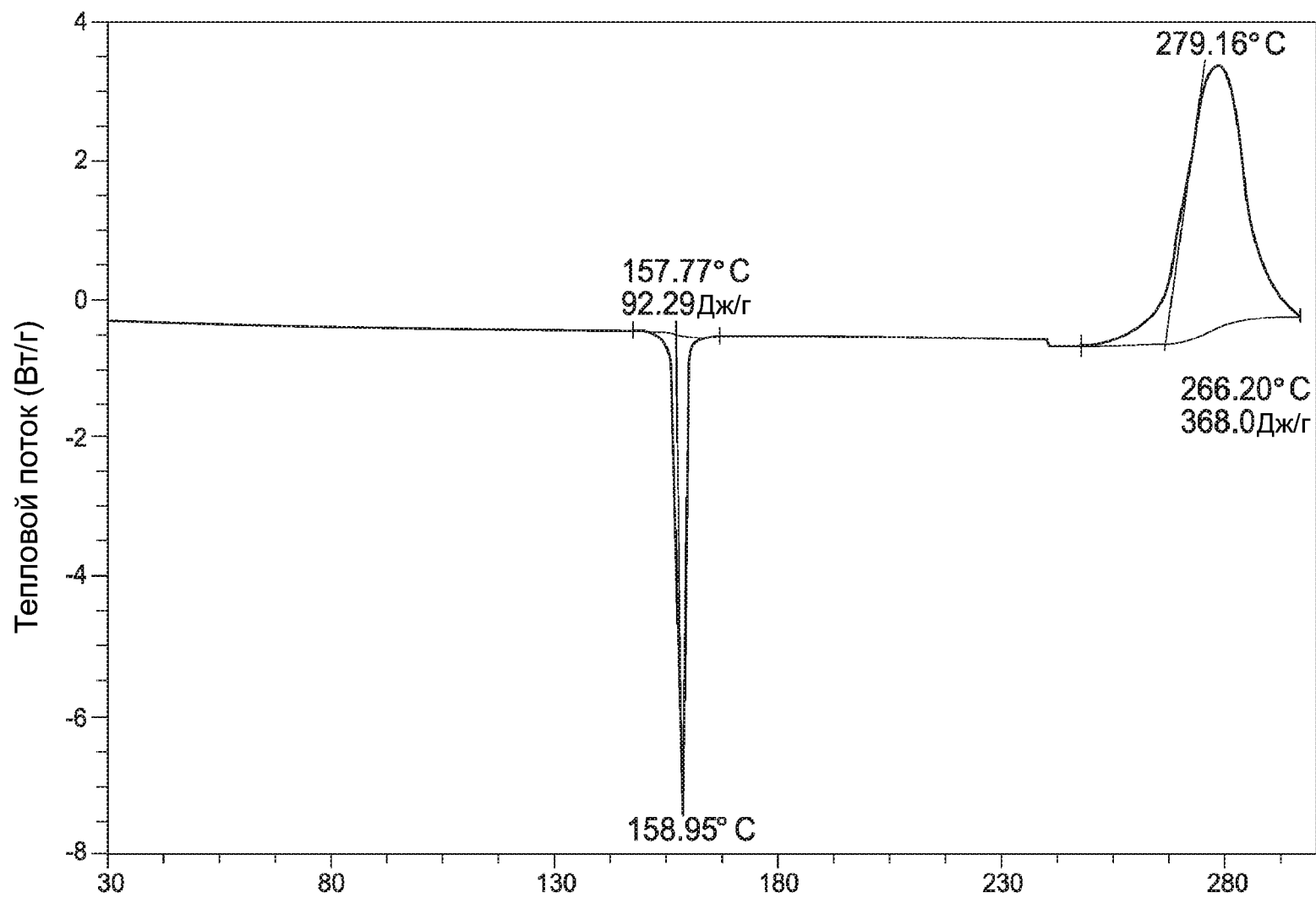
Фиг. 5



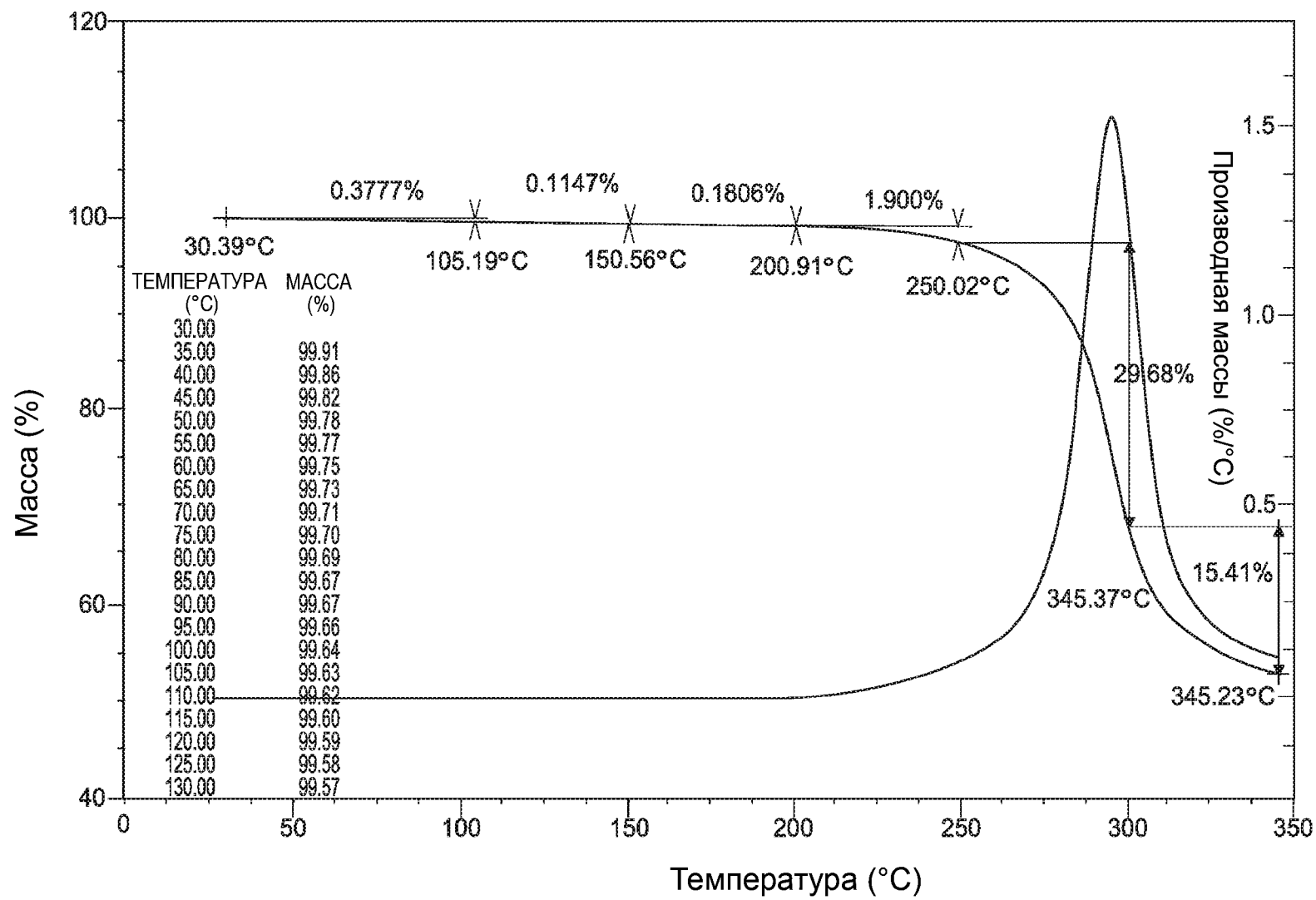
Фиг. 6



Фиг. 7

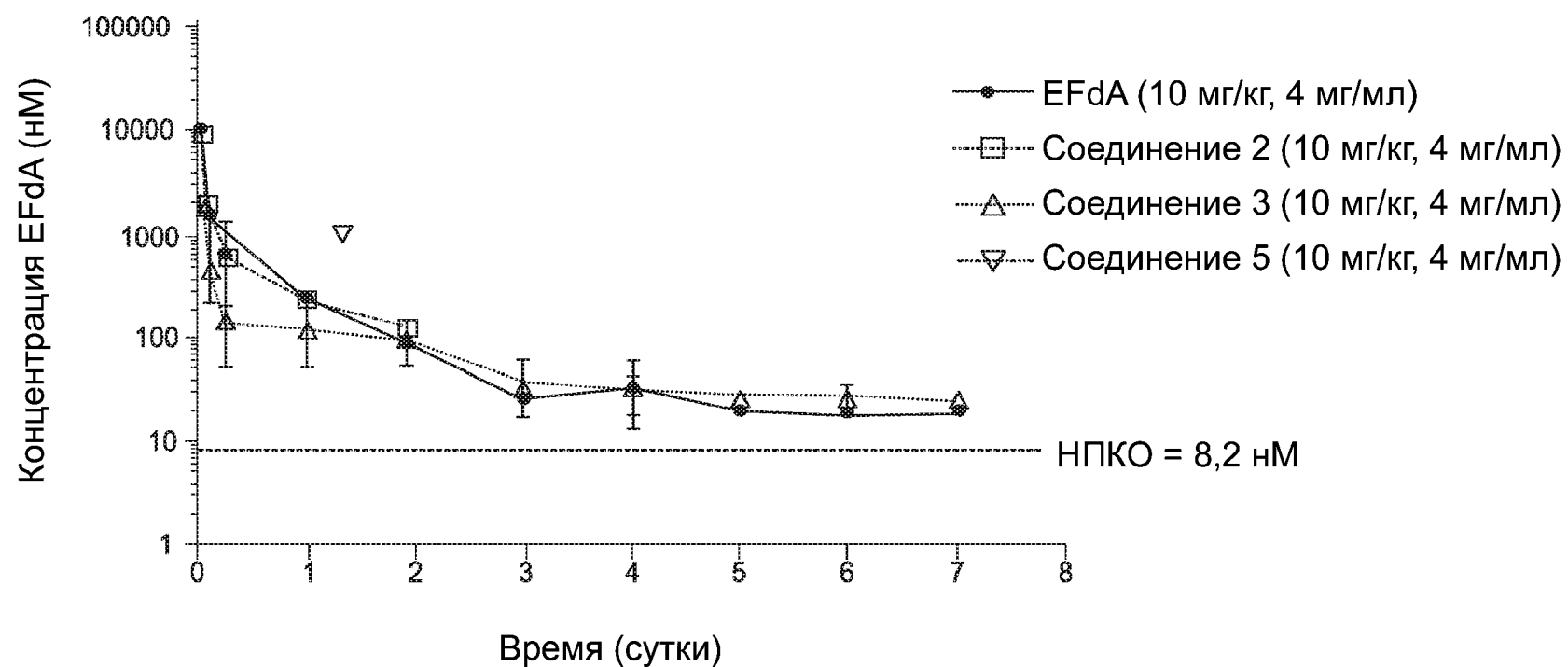


Фиг. 8



Фиг. 9

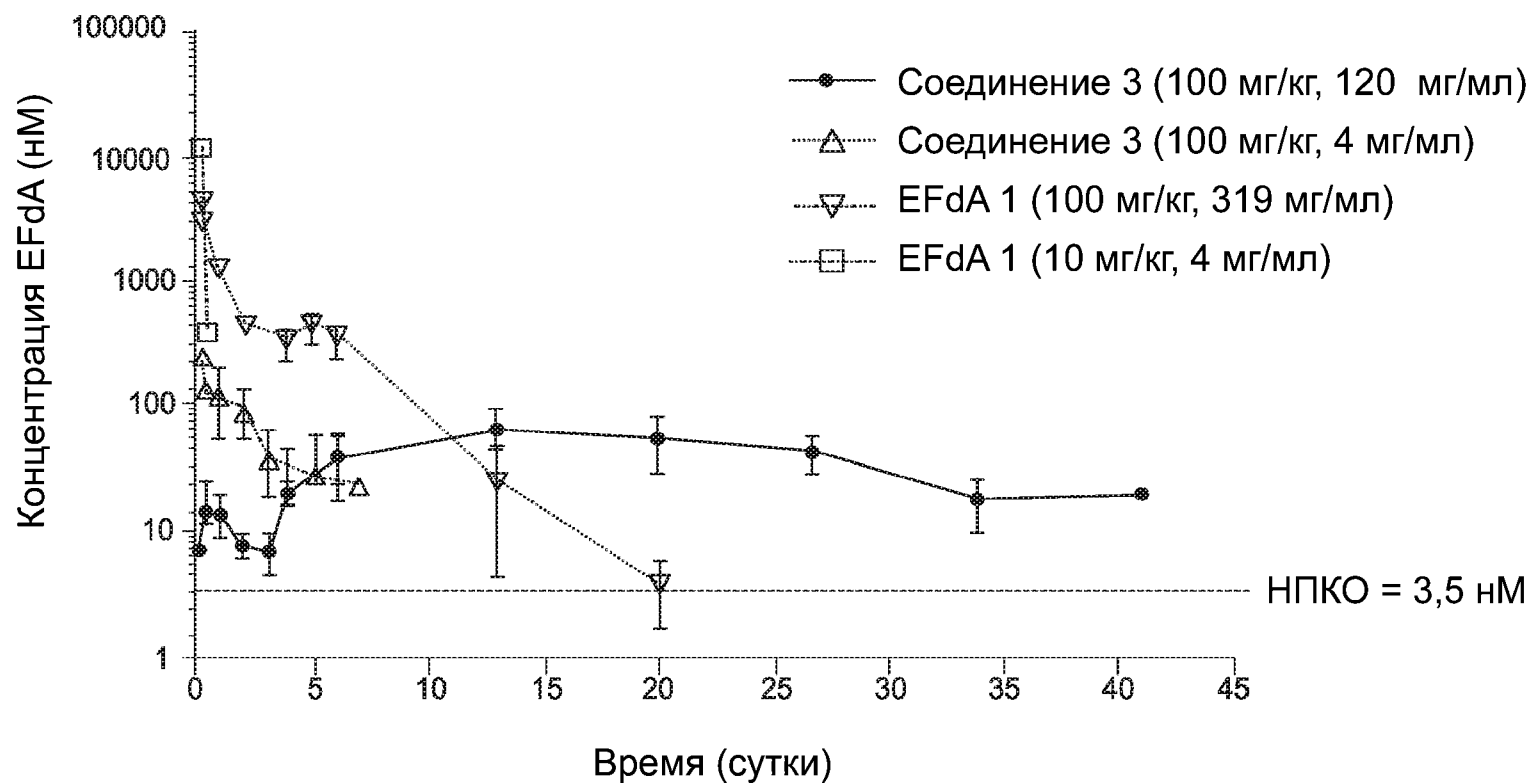
Экспозиция EFdA после
подкожного введения у крыс



10/12

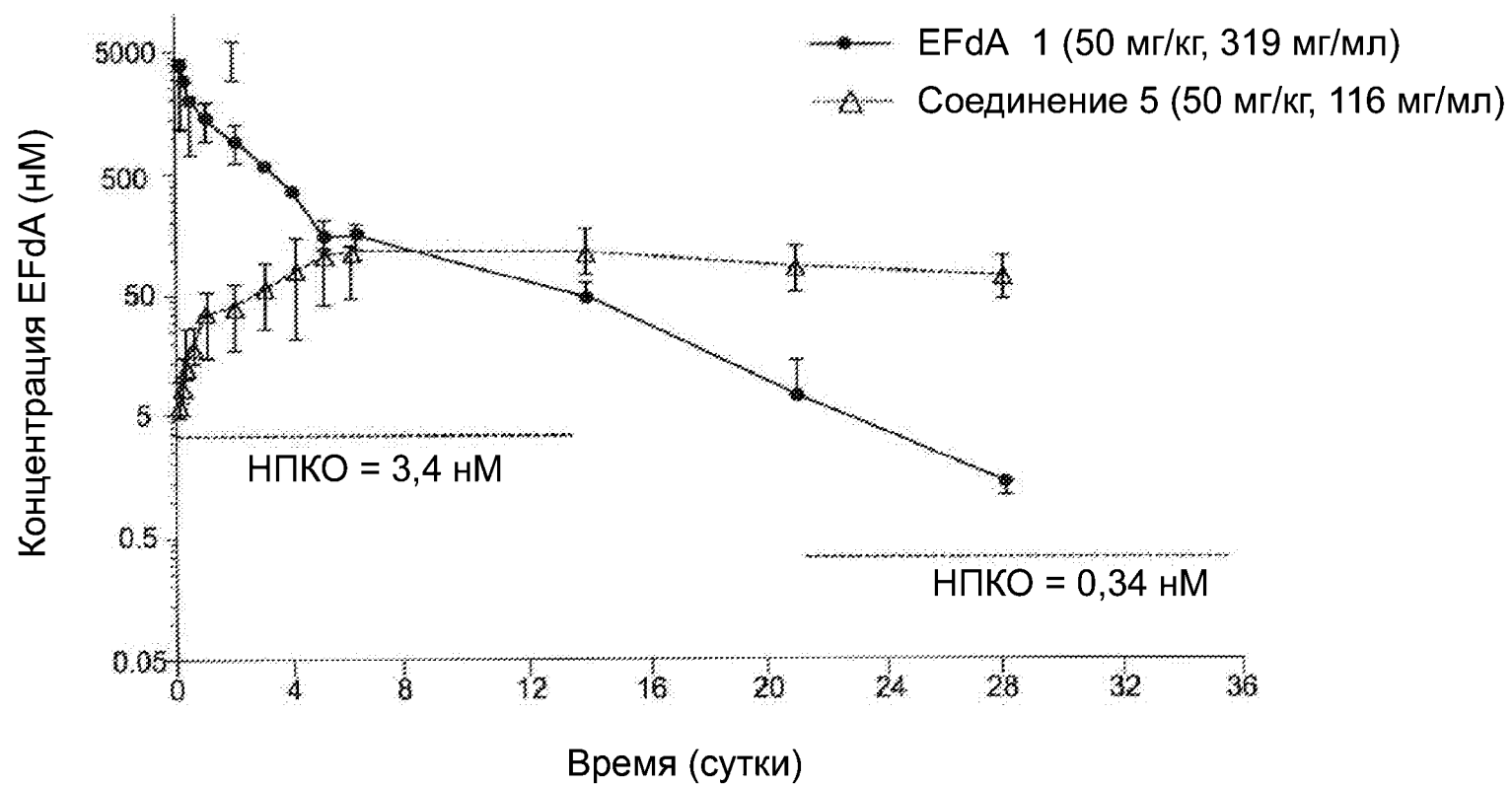
Фиг. 10

Экспозиция EFdA после
подкожного введения у крыс



Фиг. 11

Экспозиция EFdA после подкожного
введения у макак-резус



Фиг. 12