

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292874 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.13

(51) Int. Cl. A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.13

(54) БИ- И МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ НУКЛЕОЗИДНЫЕ АНАЛОГИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГЕПАТИТА E

(31) 20169480.9

(32) 2020.04.14

(33) EP

(86) PCT/EP2021/059504

(87) WO 2021/209419 2021.10.21

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Йонкерс Тим Хуго Мария, Пауэлс
Фредерик, Дебинг Янник (BE)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение относится к би- и моноциклическим нуклеозидным аналогам и композициям, содержащим эти соединения, для применения при лечении инфекций гепатита E.

202292874

A1

A1

202292874

БИ- И МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ НУКЛЕОЗИДНЫЕ АНАЛОГИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА Е

5

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Вирус гепатита Е (ВГЕ), как полагают, является причиной инфицирований около 20 миллионов человек в год и наиболее распространенной причиной острого гепатита и желтухи во всем мире. Пациенты с ослабленным иммунитетом представляют собой значительную группу, подверженную риску хронической инфекции ВГЕ. Острые инфекции ВГЕ, как правило, имеют тенденцию к самоограничению, но ВГЕ генотипа 3 может сохраняться у пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно реципиентов органов, что приводит к хроническому гепатиту, циррозу и/или печеночной недостаточности.

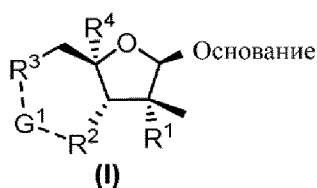
ВГЕ представляет собой положительно-полярный, одноцепочечный, безоболочечный, РНК-икосаэдрический вирус, принадлежащий к виду *Orthogepavirus* и семейству *Hepeviridae*. Хотя ВГЕ генотипа 1 и 2 инфицируют только человека, генотипы 3 и 4 также инфицируют свиней и другие типы животных. Каждый из четырех генотипов подразделяется на множество подтипов.

Инфекции ВГЕ лечили рибавирином (RBV) и пегилированным интерфероном альфа с переменным успехом. Соответственно, все еще существует потребность в безопасных, приемлемых и эффективных вариантах лечения инфекций ВГЕ.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе предложены соединения, более конкретно, способы облегчения и/или лечения гепатита Е (ВГЕ), а также соединения для применения при таком лечении.

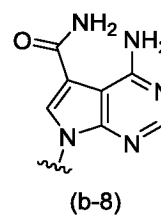
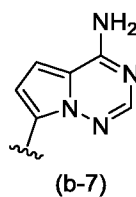
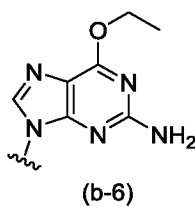
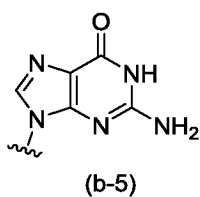
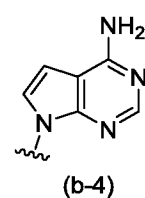
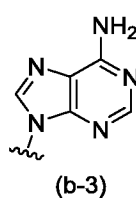
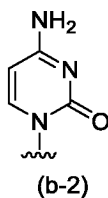
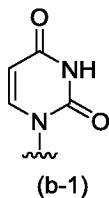
В одном аспекте в настоящем документе предложены соединения, более конкретно, соединения для применения при лечении инфекции гепатита Е у субъекта, нуждающегося в этом, причем соединение представляет собой соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль;

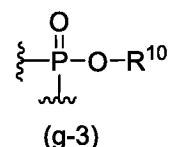
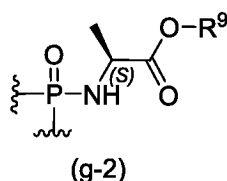
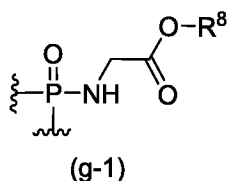
причем:

Основание выбирают из группы, состоящей из (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) и (b-8):



R^1 выбирают из группы, состоящей из OH и F;

G^1 отсутствует или G^1 выбирают из группы, состоящей из (g-1), (g-2) и (g-3):



«--» представляет собой связь, если G^1 выбирают из группы, состоящей из (g-1), (g-2) и (g-3); и «--» отсутствует, если G^1 отсутствует;

R^8 выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

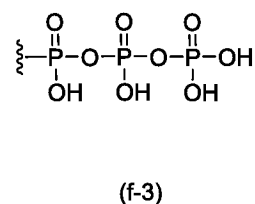
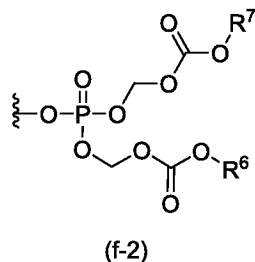
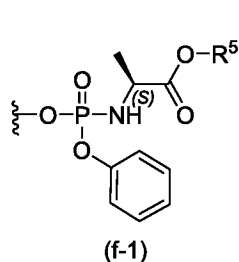
R^9 представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{10} выбирают из группы, состоящей из C_{2-3} алкила и C_{3-6} циклоалкила; где если G^1 отсутствует;

R_2 представляет собой OH, если G^1 отсутствует; и R^2 представляет собой -O-, если G^1 выбирают из группы, состоящей из (g-1), (g-2) и (g-3);

R^3 представляет собой -O-, если G^1 выбирают из группы, состоящей из (g-1), (g-2) и (g-3); и

R^3 выбирают из группы, состоящей из (f-1), (f-2) и (f-3), если G^1 отсутствует:



R^5 выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^6 выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила; и

R^7 представляет собой C_{1-4} алкил;

5 где, если G^1 присутствует;

R^2 представляет собой O;

R^3 представляет собой O; и

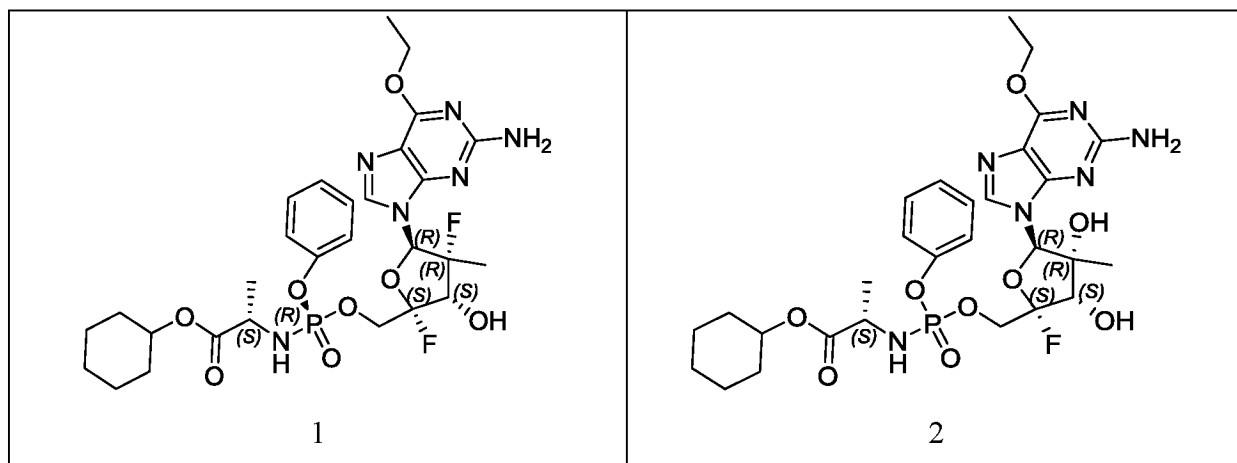
R^4 выбирают из группы, состоящей из H и F.

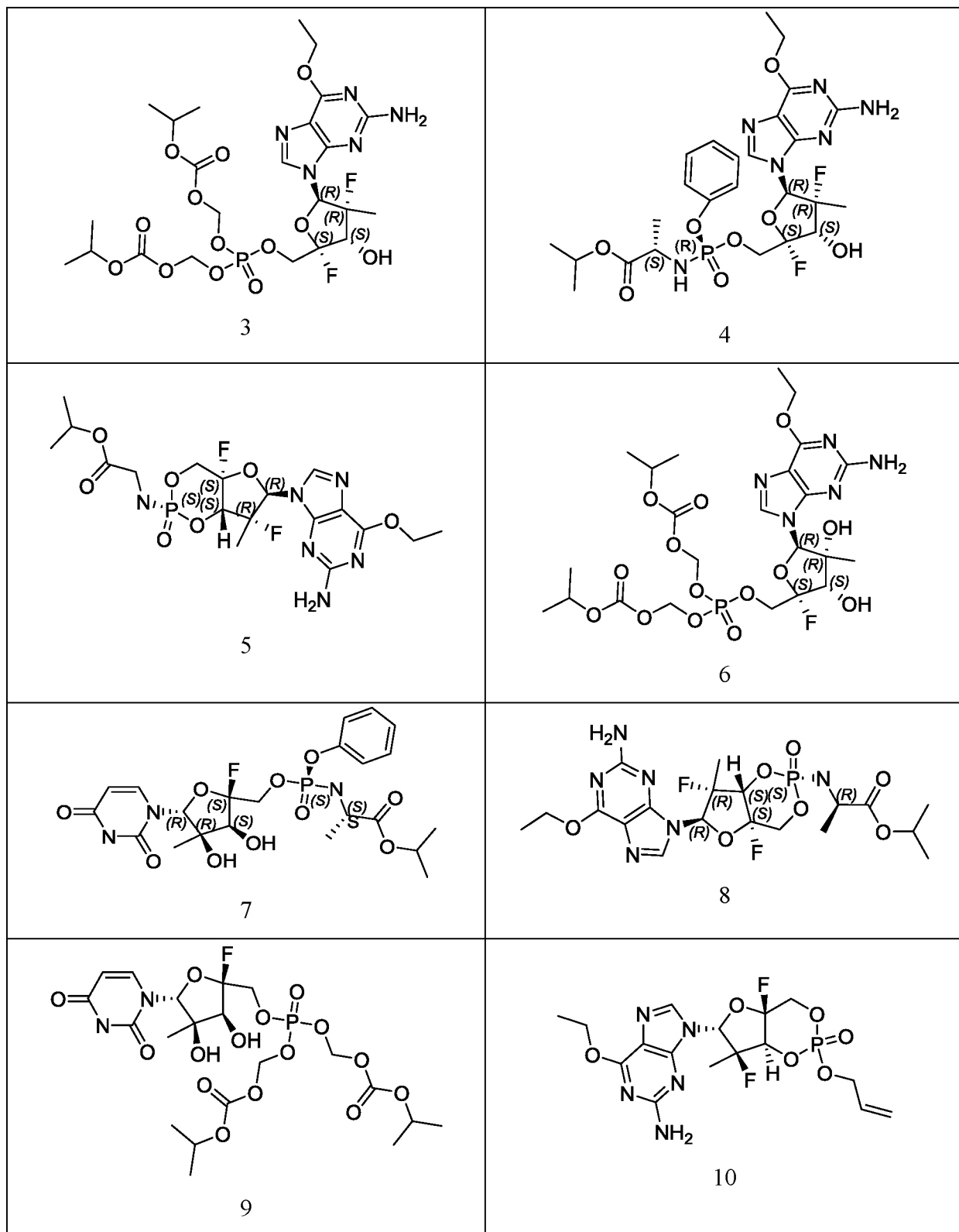
В одном варианте осуществления основание выбирают из группы, состоящей из

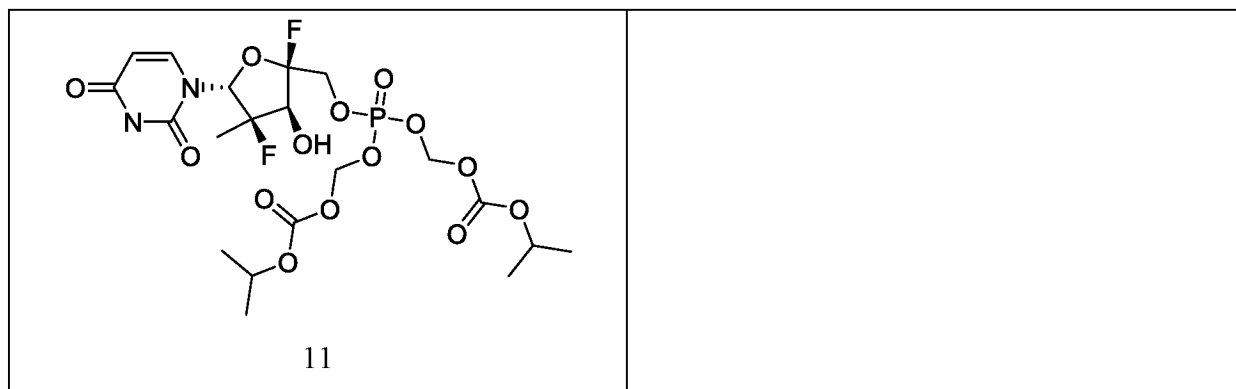
10 (b-1) и (b-6). В другом варианте осуществления, где G^1 отсутствует, R^3 выбирают из группы, состоящей из (f-1) и (f-2). В еще одном варианте осуществления G^1

представляет собой (g-1) и R^8 представляет собой C_{1-4} алкил. В еще другом варианте осуществления G^1 представляет собой (g-2). В другом варианте осуществления G^1 представляет собой (g-3) и R^{10} выбирают из C_{1-4} алкила и C_{2-3} алкенила.

15 В одном варианте осуществления соединение выбирают из группы, состоящей из:







или их фармацевтически приемлемые соли.

В другом аспекте в настоящем документе предложены фармацевтические композиции для применения при лечении инфекции гепатита Е у субъекта, нуждающегося в этом, которые содержат соединения, описанные в настоящем документе, и фармацевтически приемлемую несущую среду.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой хроническую инфекцию цитомегаловирусом ВГЕ. В другом варианте осуществления инфекция ВГЕ представляет собой генотип 1, генотип 2 или генотип 3. В еще одном варианте осуществления субъект представляет собой беременную женщину, субъекта с ослабленным иммунитетом или субъекта с иммунодефицитом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем документе предложены соединения, более конкретно, способы облегчения и/или лечения гепатита Е (ВГЕ), а также соединения для применения при таком лечении. В одном аспекте в настоящем документе предложены соединения формулы (I), которые можно применять для лечения вирусных инфекций гепатита Е. В данном документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I).

Определения

Ниже перечислены определения различных терминов, применяемых для описания настоящего изобретения. Эти определения относятся к терминам, применяемым в настоящем описании и формуле изобретения, если специально не указано иное, либо индивидуально, либо как часть более крупной группы.

Все используемые в настоящем документе технические и научные термины, если не дано их иное определение, по существу имеют общепринятое значение,

понятное среднему специалисту в применимой области. Как правило, терминология, используемая в настоящем документе, а также лабораторные процедуры в клеточной культуре, молекулярной генетике, органической химии и химии пептидов, хорошо известны и обычно используются в данной области.

5 В настоящем документе существительные в единственном числе используются для обозначения одного или более (т. е. по меньшей мере одного) грамматических объектов. Например, «элемент» означает «один элемент или более одного элемента». Более того, применение термина «включающий», а также других форм, например «включать», «включает» и «включал», не имеет ограничительного характера.

10 Используемый в описании и в пунктах формулы изобретения термин «включающий» может охватывать варианты осуществления «состоящий из» и «состоящий по существу из». Термины «содержат (-ит)», «включают (-ет)», «имеющий», «имеет», «может», «состоят (-ит)» и их варианты, которые используют в настоящем документе, предназначены для применения в качестве неограниченных
15 промежуточных фраз, терминов или слов, которые требуют наличия упомянутых ингредиентов/стадий и допускают наличие других ингредиентов/стадий. Однако такое изложение следует также рассматривать как описание композиций или способов, как «состоящих из» или «состоящих по существу из» перечисленных соединений, что допускает наличие только упомянутых соединений наряду с любыми фармацевтически
20 приемлемыми носителями, но исключает другие соединения.

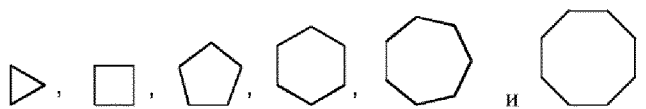
Все описанные в настоящем документе диапазоны значений включают в себя упоминаемую конечную точку и могут быть выполнены с возможностью независимого комбинирования (например, диапазон «от 50 мг до 300 мг» включает в себя конечные точки 50 мг и 300 мг и все промежуточные значения). Конечные точки диапазонов и
25 любых значений, описанных в настоящем документе, не ограничены точным диапазоном или значением; они имеют такую степень неточности, чтобы включать в себя значения, приблизительно соответствующие таким диапазонам и/или значениям.

Используемые в настоящем документе приблизительные формулировки можно применять для модификации любого количественного представления, которое можно
30 изменять, не приводя к изменению основной функции, к которой оно относится. По меньшей мере в некоторых случаях приблизительные формулировки могут соответствовать точности инструмента, используемого для измерения значения.

Термин «алкил» относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода в цепи. Примеры алкильных групп

включают в себя метил (Me, который также может быть структурно обозначен символом /), этил (Et), н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил (tBu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил и группы, которые в свете общепринятых знаний и изложенных в настоящей заявке представлений могут считаться эквивалентными одному из вышеприведенных примеров. В настоящем документе термин «C₁₋₄ алкил» относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 4 атомов углерода в цепи. В настоящем документе термин «C₁₋₆ алкил» относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 6 атомов углерода в цепи.

Термин «циклоалкил» означает насыщенный или частично насыщенный моноциклический, конденсированный полициклический или спирополициклический карбоцикл, содержащий от 3 до 12 кольцевых атомов в одном карбоцикле. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают следующие структуры в форме соответствующим образом связанных фрагментов:



Моноциклический, бициклический или трициклический ароматический карбоцикл представляет собой ароматическую кольцевую систему, состоящую из 1, 2 или 3 колец, причем указанная кольцевая система состоит только из атомов углерода; термин «ароматический» хорошо известен специалисту в данной области и обозначает циклические конъюгированные системы из $4n + 2$ электронов, т. е. с 6, 10, 14 и т. д. π -электронами (правило Хюккеля).

Конкретные примеры моноциклических, бициклических или трициклических ароматических карбоциклов представляют собой фенил, нафталинил, антраценил.

Термин «фенил» представляет собой следующую функциональную группу:



Термин «гетероарил» обозначает ароматическую моноциклическую или ароматическую бициклическую кольцевую систему, имеющую 5–10 членов кольца, которая содержит атомы углерода и 1–4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Термин «гетероарил» также включает ароматические 5- или 6-членные кольца, причем кольцо состоит из атомов углерода и имеет по меньшей мере один член-гетероатом. Приемлемые гетероатомы включают атомы азота,

кислорода и серы. В случае 5-членных колец гетероарильное кольцо предпочтительно содержит один член, представляющий собой атом азота, кислорода или серы, а также до 3 дополнительных атомов азота. В случае 6-членных колец гетероарильное кольцо предпочтительно содержит от 1 до 3 атомов азота. При этом в случае, когда 6-членное кольцо имеет 3 атома азота, максимум 2 атома азота смежны. Примеры гетероарильных групп включают фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолил, изоиндолил, бензофурил, бензотиенил, индазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинил. Если не указано иное, гетероарил присоединен к боковой группе на любом гетероатоме или атоме углерода с образованием в результате стабильной структуры.

Специалисты в данной области определяют, что перечисленные или проиллюстрированные выше гетероарильные группы не исчерпывают все возможности и в рамках этих определенных терминов можно также выбрать дополнительные типы.

Термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент имеет один или более заместителей. Термин «незамещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей. Термин «необязательно замещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей или имеет один или более заместителей. Если термин «замещенный» применяется для описания структурной системы, это означает, что замещение происходит в любом положении системы, допускаемом валентностью. Когда для указанной группы или функциональной группы явно не указано, что она является необязательно замещенной или замещенной некоторым указанным заместителем, подразумевается, что такая группа или функциональная группа является незамещенной.

Для обеспечения большей краткости описания некоторые количественные выражения, приведенные в настоящем документе, не уточняются с использованием термина «около». Подразумевается, что, независимо от того, применяется ли модификатор «около» явным образом или нет, каждое численное значение, приводимое в настоящем документе, относится к конкретному приведенному значению, а также к приближению к данному приведенному значению, которое может быть разумным образом оценено на основании обычных знаний в данной области, включая эквиваленты и приближения, связанные с условиями проведения эксперимента и/или

измерения для такого приведенного значения. При указании выхода в процентах такой выход относится к массе вещества, для которого указывается выход, по отношению к максимально достижимому количеству данного вещества в конкретных стехиометрических условиях. Если не указано иное, все приводимые в процентах концентрации относятся к массовым соотношениям.

Термины «забуференный раствор» или «буферный раствор» применяют в настоящем документе как взаимозаменяемые в соответствии с их стандартным значением. Забуференные растворы применяют для контроля показателя pH среды, и их выбор, применение и функции известны обычным специалистам в данной области. См., например, публикацию G.D. Considine, ed., Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry, p. 261, 5th ed. (2005), в которой, в частности, описаны буферные растворы, а также отношение концентраций буферных компонентов к pH буферного раствора. Например, забуференный раствор получали путем добавления MgSO_4 и NaHCO_3 к раствору в соотношении 10 : 1 масс./масс. для поддержания pH раствора на значении около 7,5.

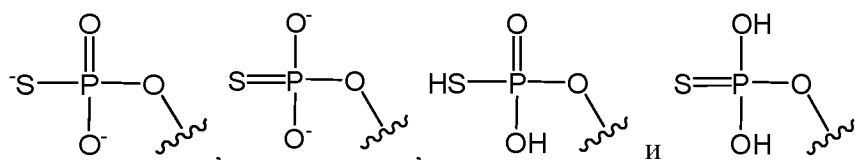
Любая из приведенных в настоящем документе формул предназначена для представления как соединений со структурами, показанными данной структурной формулой, так и определенных вариаций или форм таких структур. В частности, соединения любой приведенной в настоящем документе формулы могут иметь асимметрические центры и, следовательно, существовать в различных энантиомерных формах. Все оптические изомеры соединений общей формулы и их смеси считаются представленными в рамках объема данной формулы. Таким образом, любая приведенная в настоящем документе формула предназначена для обозначения рацемата, одной или более энантиомерных форм, одной или более диастереомерных форм, одной или более атропизомерных форм и их смесей. Определенные структуры могут дополнительно существовать в виде геометрических изомеров (например, *цис*- и *транс*-изомеры), как таутомеры или как атропизомеры.

Кроме того, следует понимать, что соединения, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу, но различаются по характеру или последовательности присоединения их атомов или расположению этих атомов в пространстве, называются «изомерами».

Сtereoизомеры, которые не являются зеркальным отображением друг друга, называются «диастереомерами», а те из них, которые являются зеркальными отображениями, не совпадающими при наложении друг на друга, называются

«энантиомерами». Например, если у соединения есть асимметрический центр, оно связано с четырьмя разными группами, и возможна пара энантиомеров. Можно характеризовать энантиомер абсолютной конфигурацией его асимметричного центра, и его описывают правилами R- и S-последовательности Кана и Прелога или по
5 направлению, в котором молекула вращает плоскость поляризованного света, которое обозначают как правое вращение или левое вращение (т. е. как (+)- или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде самостоятельного энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные доли энантиомеров, называется «рацемической смесью».

10 Термин «таутомеры» относится к соединениям, которые представляют собой взаимозаменяемые формы структуры определенного соединения и различаются по смещению атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры могут находиться в равновесии за счет перемещения π -электронов и атома (как правило, атома Н). Например, енолы и кетоны являются таутомерами, поскольку они быстро
15 превращаются друг в друга при обработке кислотой или основанием. Другим примером таутомерии являются кисло- и нитроформы фенилнитрометана, которые аналогичным образом образуются путем обработки кислотой или основанием. Например, предполагается включение всех таутомеров фосфатных и фосфотиоатных групп. Примеры таутомеров фосфотиоата включают следующие:



Кроме того, предполагается включение всех таутомеров гетероциклических оснований, включая таутомеры природных и неприродных пуриновых и пиримидиновых оснований.

Таутомерные формы могут иметь отношение к достижению оптимальной
25 химической активности и биологической активности интересующего соединения.

Соединения настоящего описания могут иметь один или более асимметричных центров; таким образом, возможно получение таких соединений в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или в виде их смесей.

Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в
30 описании и формуле изобретения включает в себя как отдельные энантиомеры, так и их

смеси (рацемические или другие). Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области.

Некоторые примеры содержат химические структуры, которые изображены в виде абсолютного энантиомера, но они предназначены для указания энантимерно чистого вещества неизвестной конфигурации. В этих случаях (R*) или (S*), или (*R), или (*S), применяемые в названии, указывают на то, что абсолютная стереохимия соответствующего стереоцентра неизвестна. Таким образом, соединение, обозначенное как (R*) или (*R), относится к энантимерно чистому соединению с абсолютной конфигурацией либо (R), либо (S). Когда абсолютная стереохимия была подтверждена, структуры именуются с применением (R) и (S).

Символы  и  применяются для обозначения одинакового пространственного расположения в описанных в настоящем документе химических структурах. Аналогично символы  и  применяются для обозначения одинакового пространственного расположения в описанных в настоящем документе химических структурах.

Кроме того, любая приведенная в настоящем документе формула также включает гидраты, сольваты и полиморфы таких соединений, а также их смеси, даже если такие формы не указаны явным образом. Некоторые соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) могут быть получены в виде сольватов. Сольваты включают в себя формы, образуемые в результате взаимодействия или комплексообразования соединений по настоящему описанию с одним или более растворителями либо в виде раствора, либо в виде твердой или кристаллической формы. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой воду, а сольваты являются гидратами. Кроме того, некоторые кристаллические формы соединений формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I) могут быть получены в виде со-кристаллов. В некоторых вариантах осуществления настоящего описания соединения формулы (I) были получены в кристаллической форме. В других вариантах осуществления кристаллические формы соединений формулы (I) были кубическими по своей природе. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) были получены в кристаллической форме. В других вариантах осуществления соединения формулы (I) были получены в виде одной из нескольких полиморфных форм, в виде смеси кристаллических форм, в виде полиморфной формы или в аморфной форме. В других вариантах осуществления соединения формулы (I) в

растворе осуществляют переход из одной кристаллической и/или полиморфной формы в другую и обратно.

Упоминание соединения в настоящем документе означает ссылку на любое из следующего: (а) буквально указанную форму такого соединения и (b) любую из форм такого соединения в той среде, где соединение находится на момент упоминания.

Например, упоминание в настоящем документе такого соединения, как $R-COOH$, включает ссылку на любую из следующих форм, например $R-COOH_{(ТВ.)}$, $R-COOH_{(РАСТВ.)}$ и $R-COO^{-}_{(РАСТВ.)}$. В этом примере $R-COOH_{(ТВ.)}$ относится к твердому соединению и может, например, содержаться в таблетке или какой-либо другой твердой фармацевтической композиции или препарате; $R-COOH_{(РАСТВ.)}$ относится к недиссоциированной форме соединения в растворителе; $R-COO^{-}_{(РАСТВ.)}$ относится к диссоциированной форме соединения в растворителе, такой как диссоциированная форма соединения в водной среде, независимо от того, получена ли диссоциированная форма из $R-COOH$, его соли или любой другого вещества, которое дает $R-COO^{-}$ после диссоциации в рассматриваемой среде. В другом примере такое выражение, как «действие вещества на соединение формулы $R-COOH$ », означает действие такого вещества на форму или формы соединения $R-COOH$, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется такое воздействие. В еще одном примере такое выражение, как «реакция вещества с соединением формулы $R-COOH$ », относится к реакции: (а) такого вещества в соответствующей химической форме или формах, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется описываемая реакция; с (b) соответствующей химической формой или формами соединения $R-COOH$, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется такая реакция. Таким образом, если такое вещество находится, например, в водной среде, подразумевается, что соединение $R-COOH$ находится в той же среде и, следовательно, на такое вещество действуют такие формы, как $R-COOH_{(ВОДН.)}$ и/или $R-COO^{-}_{(ВОДН.)}$, где нижний индекс «(водн.)» означает «водный» в соответствии с его общепринятым значением в химии и биохимии. В этих примерах номенклатуры выбрали функциональную группу карбоновой кислоты; однако этот выбор не является сознательным ограничением, а является всего лишь иллюстрацией. Подразумевается, что аналогичные примеры могут быть приведены и для иных функциональных групп, включая, без ограничений, такие группы, как гидроксильная группа, азотные основные группы, например, как в аминах, а также любые другие группы, которые известным образом взаимодействуют или перестраиваются в

содержащей соединение среде. Такие взаимодействия и перестройки включают, без ограничений, диссоциацию, ассоциацию, таутомерию, сольволиз, включая гидролиз, сольватацию, включая гидратацию, протонирование и депротонирование. В настоящем документе не приводятся дальнейшие примеры в этой связи, поскольку эти

5 взаимодействия и перестройки в каждой конкретной среде хорошо известны любому среднему специалисту в данной области.

В другом примере цвиттерионное соединение в настоящем документе включено путем ссылки на соединение, которое может образовывать цвиттерион, даже если оно явно не упоминается в своей цвиттерионной форме. Такие термины, как «цвиттер-ион»,

10 «цвиттер-ионы», а также их синонимы «цвиттер-ионное (-ые) соединение (-я)», являются стандартными рекомендованными ИЮПАК терминами, которые хорошо известны и входят в стандартные наборы определенных научных названий. В этой связи термину «цвиттер-ион» присвоен уникальный идентификатор CHEBI:27369 в Словаре химических объектов биологического интереса (ChEBI). Как по существу

15 хорошо известно, цвиттер-ион или цвиттер-ионное соединение представляет собой нейтральное соединение, имеющее формальные единичные заряды противоположных знаков. Иногда для этих соединений также применяется термин «внутренние соли». В других источниках эти соединения называются «диполярными ионами», хотя в некоторых источниках последний термин считается неправильным. В качестве

20 конкретного примера аминоксаноуксовая кислота (аминокислота глицин) имеет формулу $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ и в некоторых средах (в данном случае в нейтральной среде) существует в форме цвиттериона $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$. Цвиттер-ионы, цвиттер-ионные соединения, внутренние соли и диполярные ионы в известных и хорошо обоснованных значениях перечисленных терминов входят в объем настоящего описания, что без труда

25 определит средний специалист в данной области. Поскольку нет необходимости называть каждый отдельный вариант осуществления, который может представить себе средний специалист в данной области, в настоящем документе не приводятся явно структуры цвиттер-ионных соединений, соответствующие соединениям настоящего описания. Однако все такие структуры являются частью вариантов осуществления

30 настоящего описания. В настоящем документе отсутствуют дополнительные примеры в этой связи, поскольку возможные взаимодействия и перестройки в каждой конкретной среде, приводящие к различным формам каждого конкретного соединения, хорошо известны среднему специалисту в данной области.

Любая приведенная в настоящем документе формула также представляет как немеченные, так и меченные изотопами формы соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, показанные представленными в настоящем документе формулами, за исключением того, что один или более атомов замещены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примерами изотопов, которые могут входить в состав соединений по настоящему описанию, относятся изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и иода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I , соответственно. Такие меченные изотопами соединения можно использовать в метаболических исследованиях (предпочтительно с ^{14}C), кинетических исследованиях реакций (например, с дейтерием (т. е. D или ^2H); или тритием (т. е. T или ^3H)), способах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарств или субстратов в тканях, или при радиотерапии пациентов. В частности, соединения, меченные ^{18}F или ^{11}C , могут оказаться особенно предпочтительными для исследований способами ПЭТ или ОФЭКТ. Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т. е. ^2H), может дополнительно обеспечивать определенные терапевтические преимущества вследствие большей метаболической стабильности соединений, например большего периода полужизни *in vivo* или сниженной необходимой дозировки. Соединения настоящего описания, меченные изотопами, и их пролекарства можно по существу получать путем проведения процедур, описанных ниже в схемах или в примерах и способах приготовления, которые описаны ниже, путем замещения легкодоступного реагента, не содержащего меченных изотопами атомов, реагентом с мечеными изотопами атомами.

При описании любой приведенной в настоящем документе формулы выбор конкретного фрагмента из перечня возможных вариантов для указанной переменной не означает определение такого выбора варианта для переменной в других формулах. Иными словами, если какая-либо переменная присутствует в формуле более чем в одном месте, то выбор варианта из указанного перечня в одном месте не зависит от выбора варианта для той же переменной в другом месте формулы, если не указано иное.

В соответствии с приведенными выше соображениями по обозначению заместителей и используемой номенклатуре подразумевается, что в настоящем документе явное упоминание некоторого набора возможностей означает, при наличии

химического смысла и если не указано иное, независимую ссылку на все возможные варианты осуществления такого набора, а также ссылку на все и каждый возможный вариант осуществления подмножеств явно указанного набора возможных вариантов.

В качестве первого примера терминологии заместителей, если заместитель $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 и S_2 , а заместитель $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_3 и S_4 , эти обозначения относятся к вариантам осуществления настоящего описания, приведенным в соответствии с вариантами, где $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_1 , а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_3 ; $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_1 , а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_4 ; $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_2 , а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_3 ; $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_2 , а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_4 ; а также эквивалентам каждого из таких вариантов. Более краткую терминологию « $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 и S_2 , а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_3 и S_4 » соответственно применяют в настоящем документе для краткости, а не для ограничения. Приведенный выше первый пример по используемой для обозначения заместителей терминологии, данный в общих терминах, предназначен для иллюстрации различных вариантов обозначений заместителей, описанных в настоящем документе. Описанные выше в настоящем документе условные обозначения для заместителей относятся, где это применимо, к таким заместителям, как R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , G^5 , G^6 , G^7 , G^8 , G^9 , G^{10} , G^{11} , n, L, R, T, Q, W, X, Y и Z, и любому другому общему обозначению заместителя, используемому в настоящем документе.

Более того, если для любого элемента химической структуры или заместителя приводится более одного обозначения, варианты осуществления по настоящему описанию содержат различные, принимаемые независимо, сочетания вариантов из перечисленных обозначений, а также их эквиваленты. В качестве второго примера терминологии заместителей, если в данном документе описано, что если заместитель $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 , S_2 и S_3 , то этот перечень относится к вариантам осуществления по настоящему описанию, для которых $S_{\text{пример}}$ представляет собой S_1 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой S_2 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой S_3 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой одно из S_1 и S_2 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой одно из S_1 и S_3 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой одно из S_2 и S_3 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой одно из S_1 , S_2 и S_3 ; и $S_{\text{пример}}$ представляет собой любой эквивалент каждого из этих вариантов. Для краткости изложения, но не с целью ограничения, в настоящем документе соответственно применяется сокращенная терминология: « $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 , S_2 и S_3 ». Приведенный выше второй пример по используемой для обозначения заместителей терминологии, данный

в общих терминах, предназначен для иллюстрации различных вариантов обозначения заместителей, описанных в настоящем документе. Описанные выше в настоящем документе условные обозначения для заместителей относятся, где это применимо, к таким заместителям, как $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, G^1, G^2, G^3, G^4, G^5, G^6, G^7, G^8, G^9, G^{10}, G^{11}, n,$
5 L, R, T, Q, W, X, Y и Z , и любому другому общему обозначению заместителя, используемому в настоящем документе.

Предполагается, что номенклатура C_{i-j} , где $j > i$, используемая в настоящем документе для обозначения класса заместителей, предназначена для указания вариантов осуществления настоящего описания, для которых индивидуально
10 реализовано каждое и все возможные количества атомов углерода от i до j , включая i и j . В качестве примера термин C_{1-4} относится независимо к вариантам осуществления, в которых имеется один атом углерода (C_1), вариантам осуществления, в которых имеются два атома углерода (C_2), вариантам осуществления, в которых имеются три атома углерода (C_3), и вариантам осуществления, в которых имеются четыре атома
15 углерода (C_4).

Термин C_{n-m} алкил относится к прямой или разветвленной алифатической цепи с общим числом атомов углерода N в цепи, удовлетворяющим условию $n \leq N \leq m$, где $m > n$. Любой двухвалентный заместитель, указанный в настоящем документе, включает различные возможные варианты присоединения, если допустимо более
20 одного такого варианта. Например, упоминание двухвалентного заместителя $-A-B-$, где $A \neq B$, в настоящем документе относится к такому двухвалентному заместителю, где A присоединен к первому замещаемому элементу, а B присоединен ко второму замещаемому элементу, а также к такому двухвалентному заместителю, где A присоединен ко второму замещаемому элементу, а фрагмент B присоединен к первому
25 замещаемому элементу.

Настоящее описание включает также фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), предпочтительно из тех, которые описаны выше, и из тех указанных соединений, примеры которых приведены в настоящей заявке, и способы лечения с использованием таких солей.

30 Термин «фармацевтически приемлемый» означает утвержденный или одобренный регуляторным органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим органом в странах помимо Соединенных Штатов или приведенный в Фармакопее США или других общепризнанных фармакопеех с целью использования для животных и, что более конкретно, для человека.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» означает соль свободной кислоты или основания соединений, представленных формулой (I), которые являются нетоксичными, биологически переносимыми или иным образом биологически приемлемыми для назначения субъекту. Данное вещество должно обладать требуемой фармакологической активностью исходного соединения. В общем случае смотрите G.S. Paulekuhn, et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", *J. Med. Chem.*, **2007**, 50:6665–72, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", *J Pharm Sci.*, **1977**, 66:1–19 и *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, **2002**. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли, которые имеют фармакологический эффект и приемлемы для контакта с тканями пациентов без ненужной раздражающей, токсической или аллергической реакции. Соединение формулы (I) может иметь в достаточной степени кислую группу, в достаточной степени основную группу или оба типа функциональных групп и вступать в соответствующие реакции с рядом неорганических или органических оснований, а также неорганических или органических кислот с образованием фармацевтически приемлемых солей.

Настоящее описание также относится к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединений формулы (I) и способам применения подобных фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин «пролекарство» означает предшественника обозначенного соединения, который после введения субъекту обеспечивает соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или под воздействием физиологических условий (например, пролекарство при приведении к физиологическому значению pH преобразуется в соединение формулы (I)). Термин «фармацевтически приемлемое пролекарство» означает пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически приемлемым для введения субъекту. Иллюстративные процедуры отбора и приготовления приемлемых производных пролекарств описаны, например, в публикации «*Design of Prodrugs*», ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Настоящее описание также относится к фармацевтически активным метаболитам соединений формулы (I), которые также могут быть использованы в способах настоящего описания. Термин «фармацевтически активный метаболит» означает фармакологически активный продукт метаболизма в основе соединения формулы (I) или его соли. Пролекарства и активные метаболиты соединения можно

определять с помощью обычных методик, известных или доступных в данной области. См., например, публикации Bertolini, et al., *J Med Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J Pharm Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv Drug Res.* 1984, 13, 224-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); и
5 Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

В настоящем документе термин «композиция» или «фармацевтическая композиция» означает смесь по меньшей мере одного соединения, предложенного в настоящем документе, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или субъекту. В данной области
10 существует множество методик введения соединения, включая, без ограничений, внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, глазное, легочное и местное введение.

В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель»
15 означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергирующий агент, суспендирующий агент, разбавитель, эксципиент, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке соединения, предложенного в настоящем документе, внутрь или на пациента таким
20 образом, что он может выполнять предусмотренную функцию. Как правило, такие конструкторы переносят или транспортируют из одного органа или участка тела к другому органу или участку тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в плане совместимости с другими ингредиентами состава, включая соединение, предложенное в настоящем документе, и безвредным для пациента. Некоторые
25 примеры материалов, которые могут выступать в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают в себя сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза; порошковую трагакантовую камедь; солод; желатин; тальк;
30 эксципиенты, такие как масло какао и свечные воски; масла, такие как растительное арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и

гидроксид алюминия; поверхностно-активные агенты; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» также включает в себя любые покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты и замедляющие всасывание агенты и т. п., которые совместимы с действием соединения, предложенного в настоящем документе, и физиологически приемлемы для пациента. В композицию также могут быть включены вспомогательные активные соединения. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» может дополнительно включать в себя фармацевтически приемлемую соль соединения, предложенного в настоящем документе. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, известны в данной области и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), которая включена в настоящий документ путем ссылки.

В настоящем документе термин «физиологически приемлемый» относится к носителю, разбавителю или эксципиенту, который не нарушает биологической активности и свойств соединения.

В настоящем документе термин «носитель» относится к соединению, которое облегчает включение соединения в клетки или ткани. Например, без ограничений, диметилсульфоксид (ДМСО) представляет собой широко используемый носитель, который облегчает поглощение многих органических соединений клетками или тканями субъекта.

В настоящем документе термин «разбавитель» относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, который не имеет фармакологической активности, но может быть фармакологически необходимым или желаемым. Например, разбавитель можно использовать для увеличения объема активного лекарственного средства, масса которого слишком мала для изготовления и/или введения. Кроме того, это может быть жидкость для растворения лекарственного средства для введения посредством инъекции, проглатывания или ингаляции. Общеупотребительной формой разбавителя в данной области является буферный водный раствор, такой как, без ограничений, фосфатно-солевой буферный раствор, который имитирует состав человеческой крови.

В настоящем документе термин «эксципиент» относится к инертному веществу, которое добавляют к фармацевтической композиции для обеспечения, без ограничений,

объема, консистенции, стабильности, связывающей способности, смазывания, дезинтеграционной способности и т. п. композиции. Разбавитель представляет собой тип эксципиента.

Используемый в настоящем документе термин «стабилизатор» относится к полимерам, способным химически ингибировать или предотвращать разложение соединения Формулы I. Стабилизаторы добавляют к составам соединений для улучшения химической и физической стабильности соединения.

Используемый в настоящем документе термин «таблетка» обозначает однодозовую, твердую лекарственную форму для перорального введения, которая может быть получена путем прессования лекарственного вещества или его фармацевтически приемлемой соли с приемлемыми эксципиентами (например, наполнителями, веществами для улучшения распадаемости таблеток, смазывающими веществами, глидантами и/или поверхностно-активными веществами) с помощью традиционных способов таблетирования. Таблетка может быть изготовлена с использованием традиционных способов гранулирования, например, влажного или сухого гранулирования, при необязательном измельчении гранул с последующим прессованием и необязательным покрытием. Таблетка также может быть изготовлена с помощью распылительной сушки.

Используемый в настоящем документе термин «капсула» относится к твердой лекарственной форме, в которой лекарственное средство заключено внутри либо твердого, либо мягкого растворимого контейнера или «оболочки». Контейнер или оболочка могут быть выполнены из желатина, крахмала и/или других подходящих веществ.

В настоящем документе термин «эффективное количество», «фармацевтически эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» означает нетоксичное, но достаточное для достижения желаемого биологического результата количество агента. Этим результатом может быть уменьшение или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания либо любое другое желательное изменение биологической системы. Соответствующее терапевтическое количество в каждом отдельном случае может определяться специалистом в данной области с помощью стандартных экспериментов.

Термин «комбинация», «терапевтическая комбинация», «фармацевтическая комбинация» или «комбинированный продукт», которые используют в настоящем документе, относятся к нефиксированной комбинации, или набору компонентов для

комбинированного введения, в котором два или более терапевтических агента могут быть введены независимо, одновременно или раздельно в течение определенных промежутков времени, особенно, в которых такие промежутки времени позволяют компонентам комбинации проявлять кооперативный, например, синергический эффект.

5 Термин «модуляторы» включает как ингибиторы, так и активаторы, где «ингибиторы» относятся к соединениям, которые уменьшают, предотвращают, инактивируют, десенсибилизируют или угнетают сборку ВГЕ и другие белковые функции ядра ВГЕ, необходимые для репликации ВГЕ или воспроизведения инфекционных частиц.

10 В настоящем документе термин «способ лечения» или «лечение» обозначает применение или введение терапевтического агента, т. е. соединения настоящего описания (в виде монотерапии или в композиции с другим фармацевтическим агентом), пациенту или применение или введение терапевтического агента в выделенную ткань или клеточную линию, полученную от пациента (например, для диагностики или
15 применения *ex vivo*), у которого имеется инфекция ВГЕ, симптом инфекции ВГЕ или потенциал к развитию инфекции ВГЕ, с целью излечения, устранения, ослабления, изменения, уничтожения, улучшения или воздействия на инфекцию ВГЕ, симптомы инфекции ВГЕ или потенциал к развитию инфекции ВГЕ. Такие варианты лечения могут быть специально приспособлены или модифицированы на основании знаний,
20 полученных в области фармакогеномики.

 В настоящем документе термин «предотвращать» или «предотвращение» означает отсутствие развития расстройства или заболевания, если этого не произошло, или отсутствие дополнительного развития расстройства или заболевания, если такое развитие расстройства или заболевания уже произошло. Также предполагается
25 способность предотвращать некоторые или все из симптомов, связанных с расстройством или заболеванием.

 В настоящем документе термин «пациент» или «субъект» означает человека или не относящееся к человеку млекопитающее. Не относящиеся к человеку млекопитающие включают в себя, например, домашний скот и домашних животных,
30 таких как овцы, коровы, свиньи, собаки, кошки и мыши. Пациент или субъект предпочтительно представляет собой человека.

 В способах лечения согласно настоящему описанию эффективное количество фармацевтического агента согласно настоящему описанию вводят субъекту, страдающему от или имеющему такое диагностированное заболевание, расстройство

или состояние. Термин «эффективное количество» означает количество или дозировку, которые достаточны для достижения по существу желательного терапевтического или профилактического эффекта для пациентов, которым необходимо такое лечение при указанном заболевании, расстройстве или состоянии. Эффективные количества или дозы соединений настоящего описания могут быть подтверждены обычными способами, такими как моделирование, исследования с повышением дозы или клинические испытания, и с учетом обычных факторов, например, таких как режим или путь введения или доставки лекарственного средства, фармакокинетика соединения, степень тяжести и течение заболевания, расстройства или состояния, предшествующее или текущее лечение субъекта, состояние здоровья и ответная реакция организма субъекта на лекарственное средство и оценка лечащего врача. Пример дозы находится в диапазоне от около 0,001 до около 200 мг соединения на кг массы тела субъекта в сутки, предпочтительно от около 0,05 до 100 мг/кг/сутки или от около 1 до 35 мг/кг/сутки в единичной или разделенной дозах (например, два раза/сут., три раза/сут., четыре раза/сут. и в некоторых вариантах осуществления два раза/сут.). Пример дозы находится в диапазоне от около 10 до около 300 мг соединения на кг массы тела субъекта в сутки, в одном варианте осуществления от около 15 до 250 мг/кг/сутки или от около 20 до 200 мг/кг/сутки в единичной или разделенной дозах (например, два раза/сут., три раза/сут., четыре раза/сут. и в одном варианте осуществления два раза/сут.). Высокая доза может составлять около 200 мг/кг/сут., тогда как средняя доза может составлять около 70 мг/кг/сут., а низкая доза может составлять около 20 мг/кг/сут. Для человека с массой тела 70 кг иллюстративный диапазон допустимой дозы составляет от около 0,05 до около 7 г/сут. или от около 0,2 до около 2,5 г/сут.

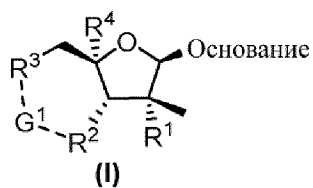
Пример дозы соединения находится в диапазоне от около 1 мг до около 2500 мг. В некоторых вариантах осуществления доза соединения изобретения, применяемая в композициях, описанных в настоящем описании, составляет менее около 10 000 мг, или менее около 8000 мг, или менее около 6000 мг, или менее около 5000 мг, или менее около 3000 мг, или менее около 2000 мг, или менее около 1000 мг, или менее около 500 мг, или менее около 200 мг, или менее около 50 мг. Аналогично в некоторых вариантах осуществления доза второго соединения (т. е. другого лекарственного средства для лечения ВГЕ), как описано в настоящем документе, составляет менее около 1000 мг, или менее около 800 мг, или менее около 600 мг, или менее около 500 мг, или менее около 400 мг, или менее около 300 мг, или менее около

200 мг, или менее около 100 мг, или менее около 50 мг, или менее около 40 мг, или менее около 30 мг, или менее около 25 мг, или менее около 20 мг, или менее около 15 мг, или менее около 10 мг, или менее около 5 мг, или менее около 2 мг, или менее около 1 мг, или менее около 0,5 мг и любые ее целые или частичные приращения.

- 5 После улучшения состояния пациента, облегчения симптомов заболевания или расстройства можно корректировать дозу для профилактического или поддерживающего лечения. Например, дозировка, или частота введения, или и то и другое могут быть снижены в зависимости от симптомов до уровня, при котором поддерживается требуемый терапевтический или профилактический эффект.
- 10 Разумеется, если проявления симптомов ослаблены до приемлемого уровня, лечение можно прекратить. Однако при рецидиве симптомов пациенту может потребоваться длительное периодическое лечение.

Соединения

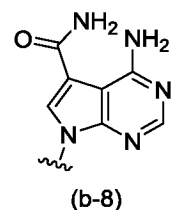
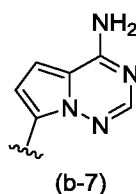
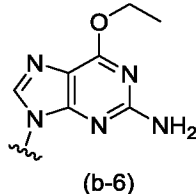
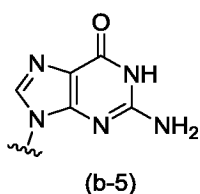
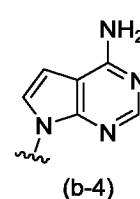
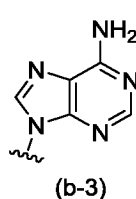
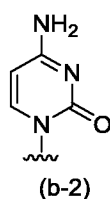
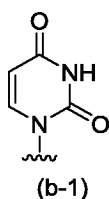
В одном аспекте в настоящем документе предложены соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль;

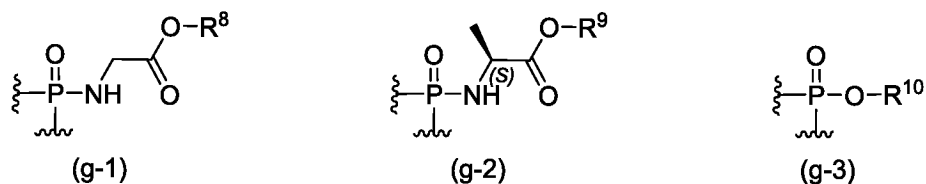
причем:

Основание выбирают из группы, состоящей из (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) и (b-8):



R¹ выбирают из группы, состоящей из OH и F;

G¹ отсутствует или G¹ выбирают из группы, состоящей из (g-1), (g-2) и (g-3):



«--» представляет собой связь, если G^1 выбирают из группы, состоящей из (g-1), (g-2) и (g-3); и «--» отсутствует, если G^1 отсутствует;

$R^{8'}$ выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

5 R^9 представляет собой C_{1-4} алкил;

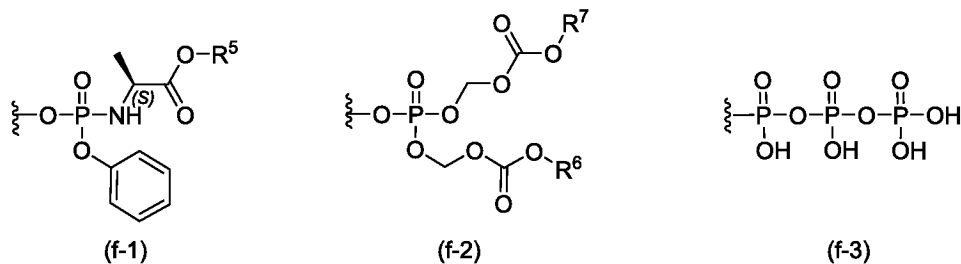
R^{10} выбирают из группы, состоящей из C_{2-3} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

где если G^1 отсутствует;

R_2 представляет собой OH, если G^1 отсутствует; и R^2 представляет собой -O-, если G^1 выбирают из группы, состоящей из (g-1), (g-2) и (g-3);

10 R^3 представляет собой -O-, если G^1 выбирают из группы, состоящей из (g-1), (g-2) и (g-3); и

R^3 выбирают из группы, состоящей из (f-1), (f-2) и (f-3), если G^1 отсутствует:



15 R^5 выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^6 выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила; и

R^7 представляет собой C_{1-4} алкил;

где, если G^1 присутствует;

R^2 представляет собой O;

20 R^3 представляет собой O; и

R^4 выбирают из группы, состоящей из H и F.

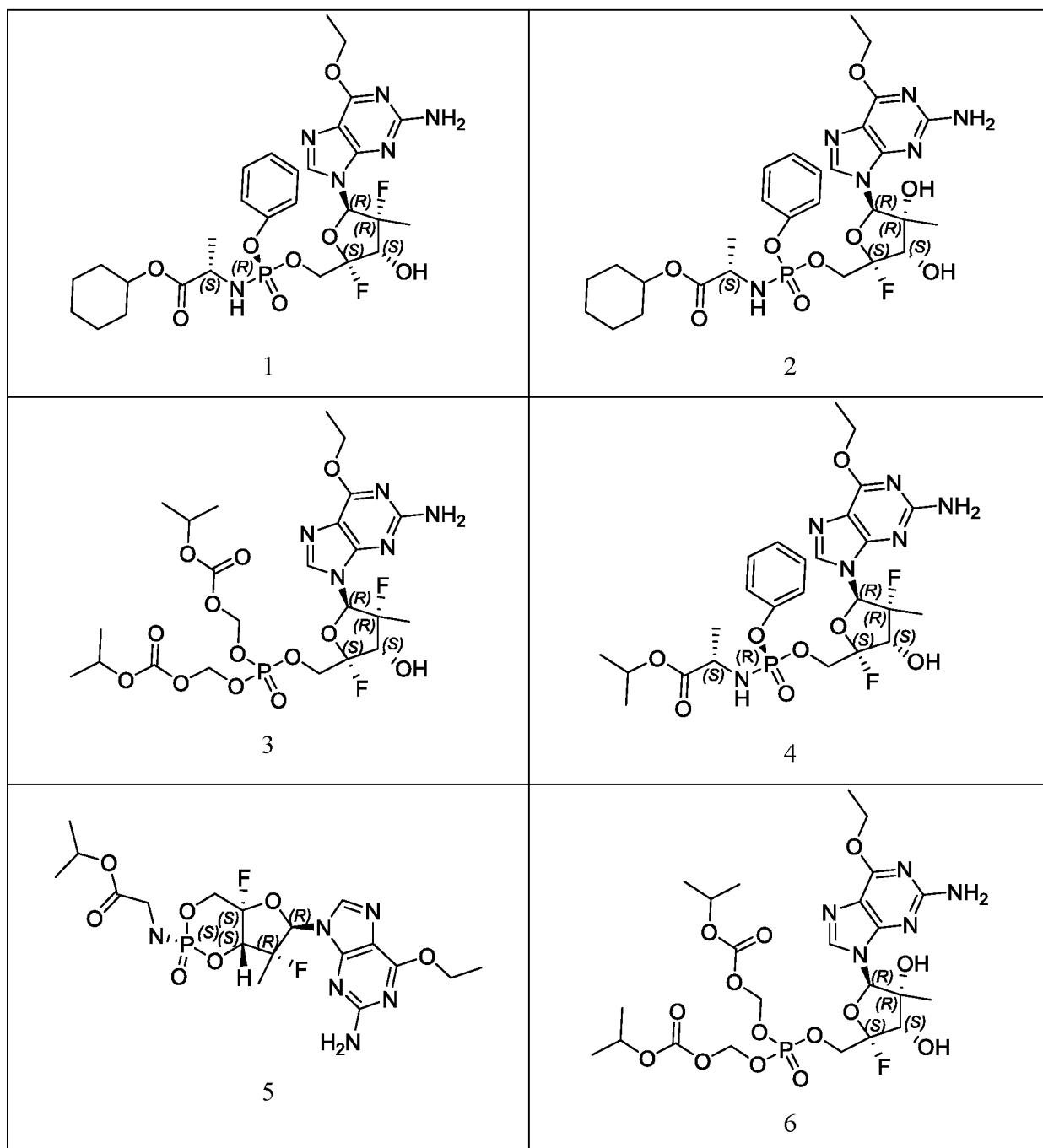
В одном варианте осуществления основание выбирают из группы, состоящей из группы формулы (b-1) и группы формулы (b-6). В другом варианте осуществления, где G^1 отсутствует, R^3 выбирают из группы, состоящей из (f-1) и (f-2). В еще одном

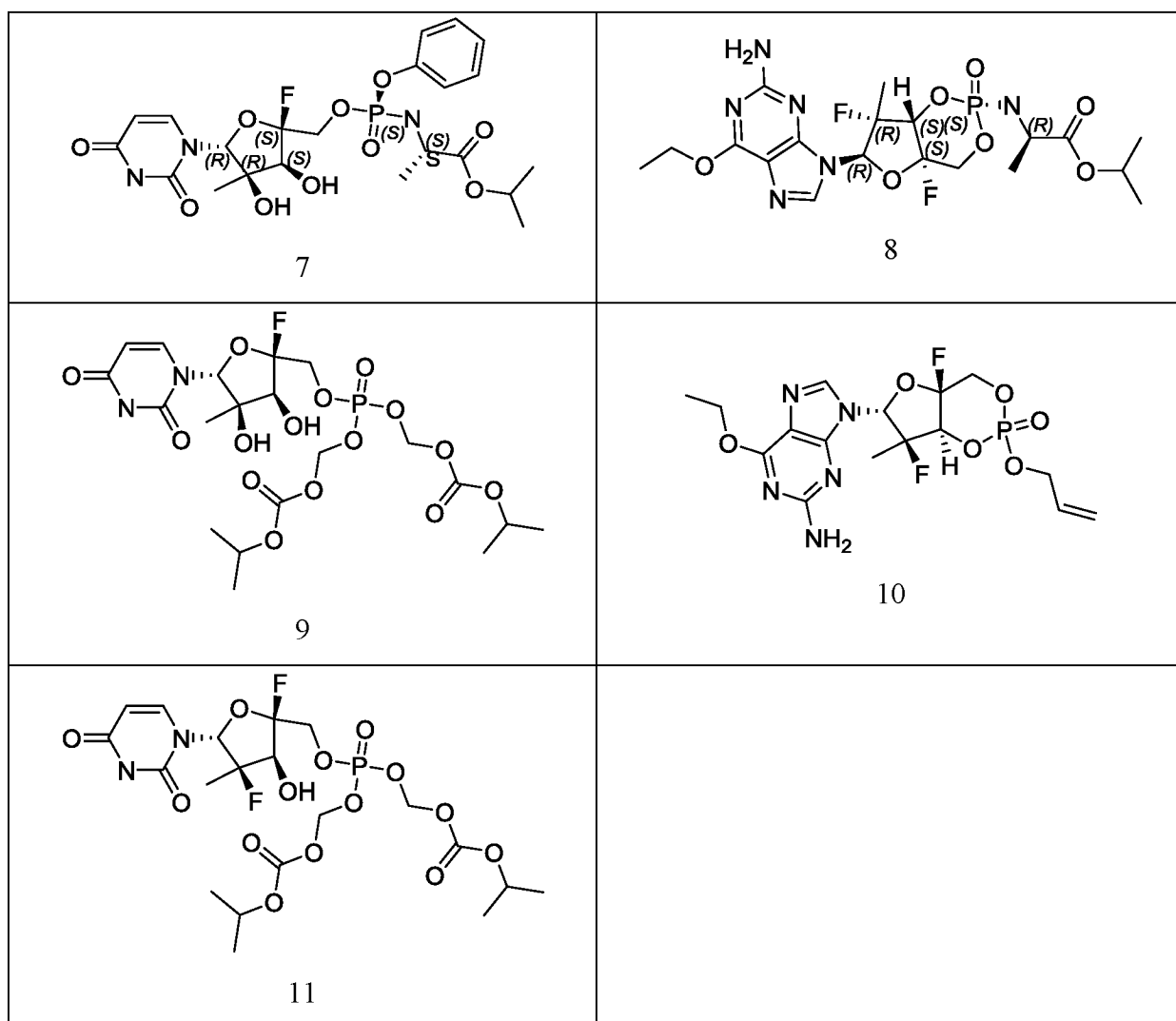
25 варианте осуществления G^1 представляет собой (g-1) и R^8 представляет собой C_{1-4} алкил.

В еще другом варианте осуществления G^1 представляет собой (g-2). В другом варианте

осуществления G^1 представляет собой (g-3) и R^{10} выбирают из C_{1-4} алкила и C_2 -
3 алкенила. В других дополнительных вариантах осуществления R^5 представляет собой
 C_6 -циклоалкил.

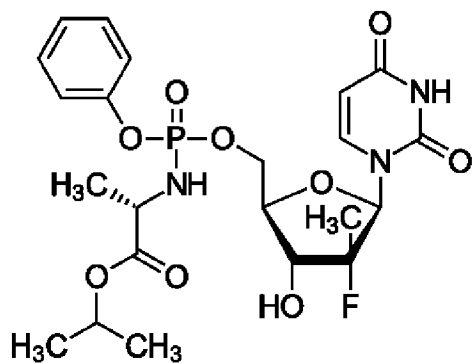
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбирают из группы,
состоящей из:





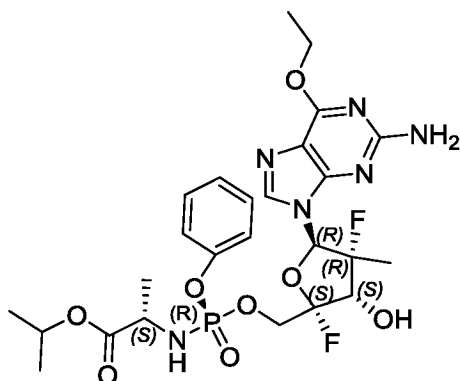
или их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления соединение не представляет собой изопропил (2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксопиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метил-тетрагидрофуран-2-ил]метокси-фенокси фосфорил]амино]пропаноат:



или его фармацевтически приемлемую соль.

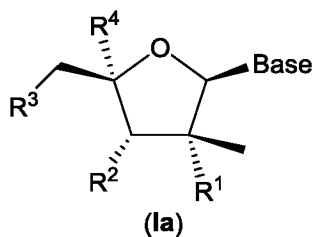
В одном варианте осуществления соединение представляет собой:



4;

или ее фармацевтически приемлемую соль.

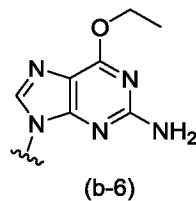
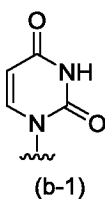
5 В другом аспекте в настоящем документе предложены соединения формулы (Ia)



или их фармацевтически приемлемые соли;

причем:

Основание выбирают из группы, состоящей из (b-1) и (b-6):

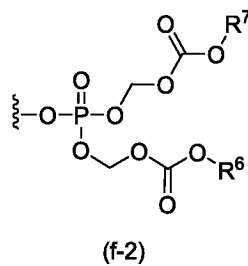
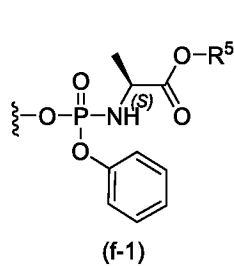


10

R¹ выбирают из группы, состоящей из OH и F;

R² представляет собой OH;

R³ выбирают из группы, состоящей из (f-1) и (f-2):



15

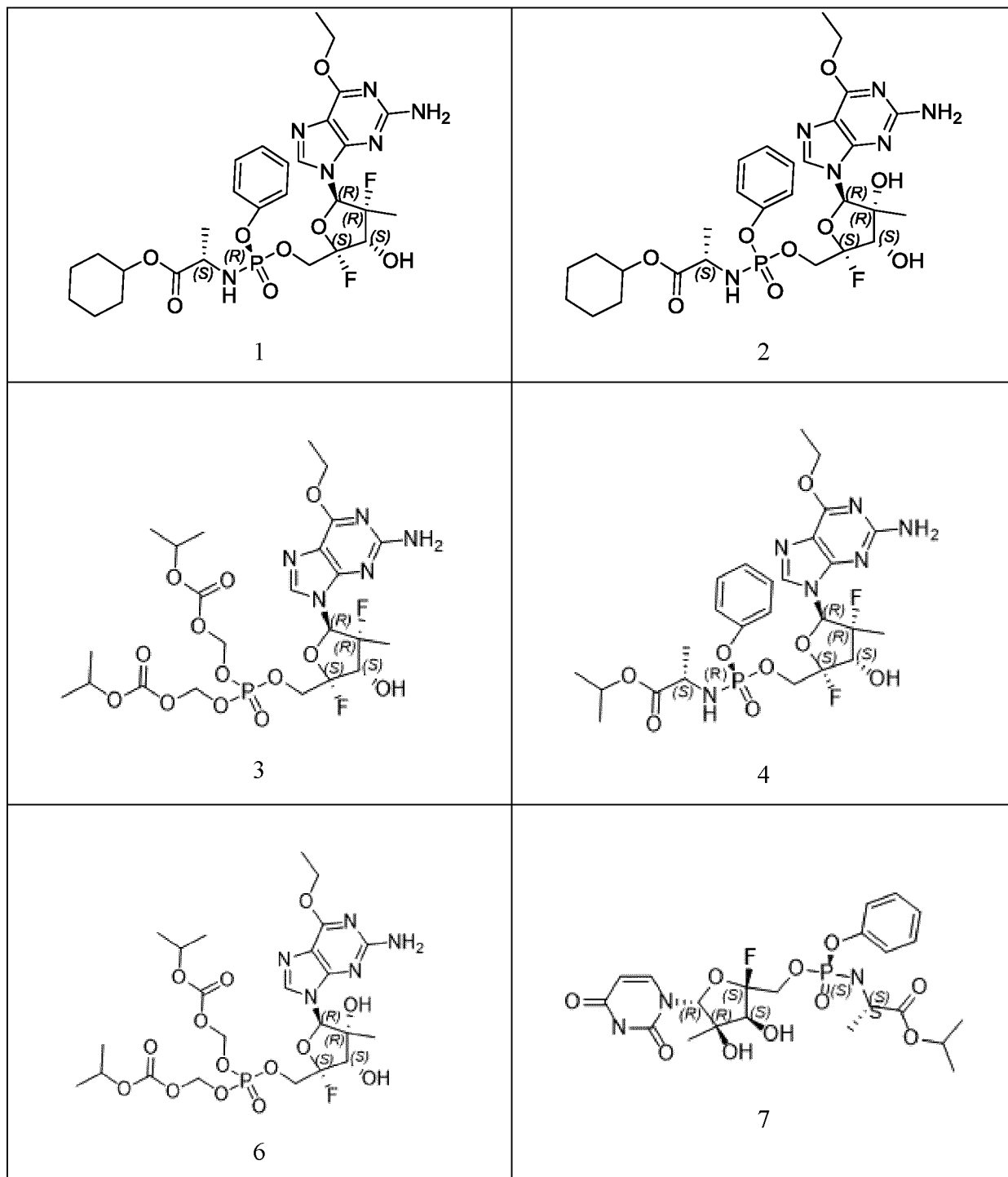
R⁴ представляет собой F;

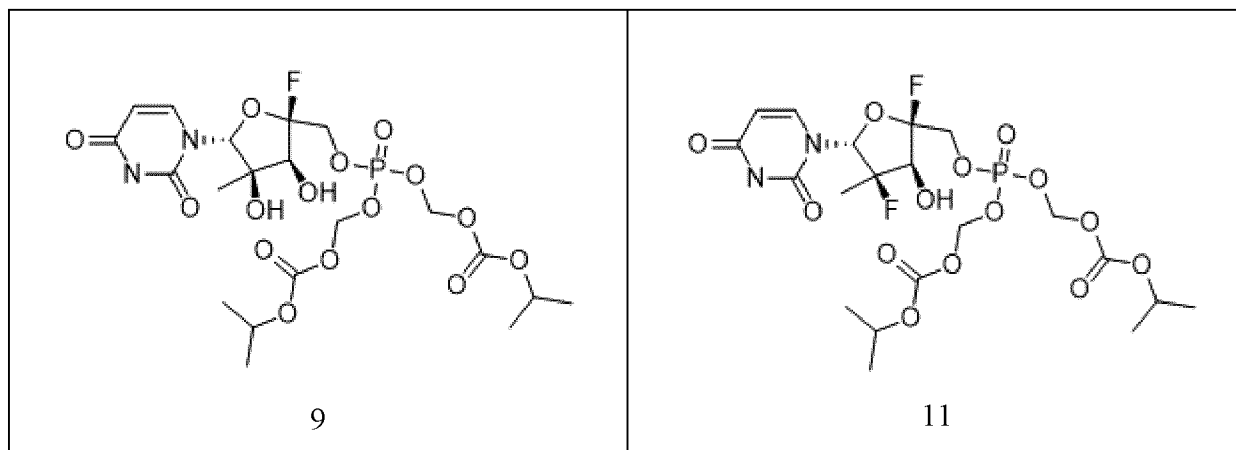
R⁵ выбирают из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила и C₃₋₆ циклоалкила;

R^6 выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила; и R^7 представляет собой C_{1-4} алкил.

В одном варианте осуществления формулы (Ia) R^5 представляет собой C_6 -циклоалкил.

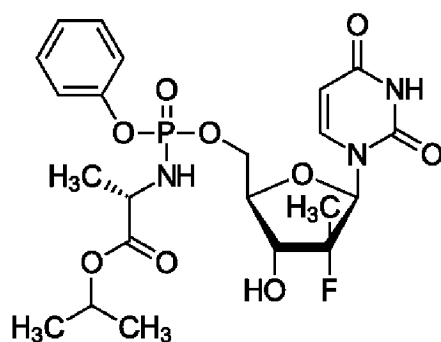
5 В одном варианте осуществления соединения формулы (Ia) выбирают из группы, состоящей из:





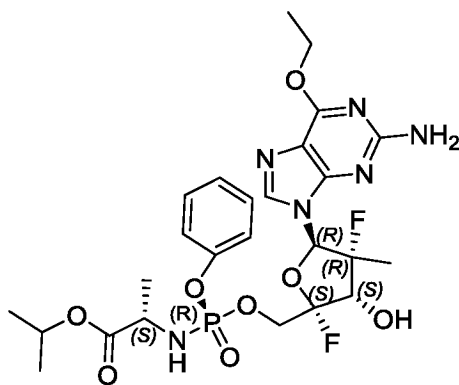
или их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления соединение не представляет собой изопропил (2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксопиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метил-тетрагидрофуран-2-ил]метокси-фенокси фосфорил]амино]пропанат:



, или его фармацевтически приемлемую соль.

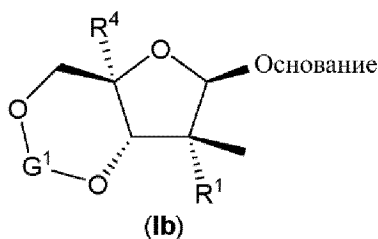
В одном варианте осуществления формулы (Ia) соединение представляет собой:



4;

или его фармацевтически приемлемую соль.

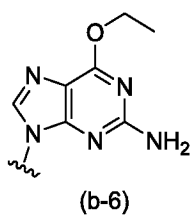
В еще одном аспекте в настоящем документе предложены соединения формулы (Ib):



или их фармацевтически приемлемые соли;

5 причем:

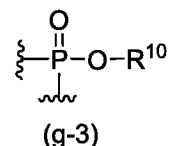
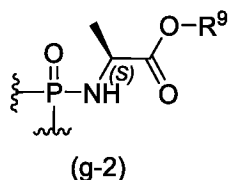
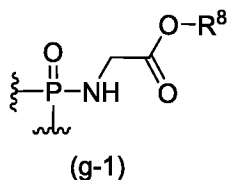
основание представляет собой (b-6):



R^1 представляет собой F;

R^4 выбирают из группы, состоящей из H и F;

10 G^1 выбирают из группы, состоящей из (g-1), (g-2) и (g-3):



«--» представляет собой связь

R^8 выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

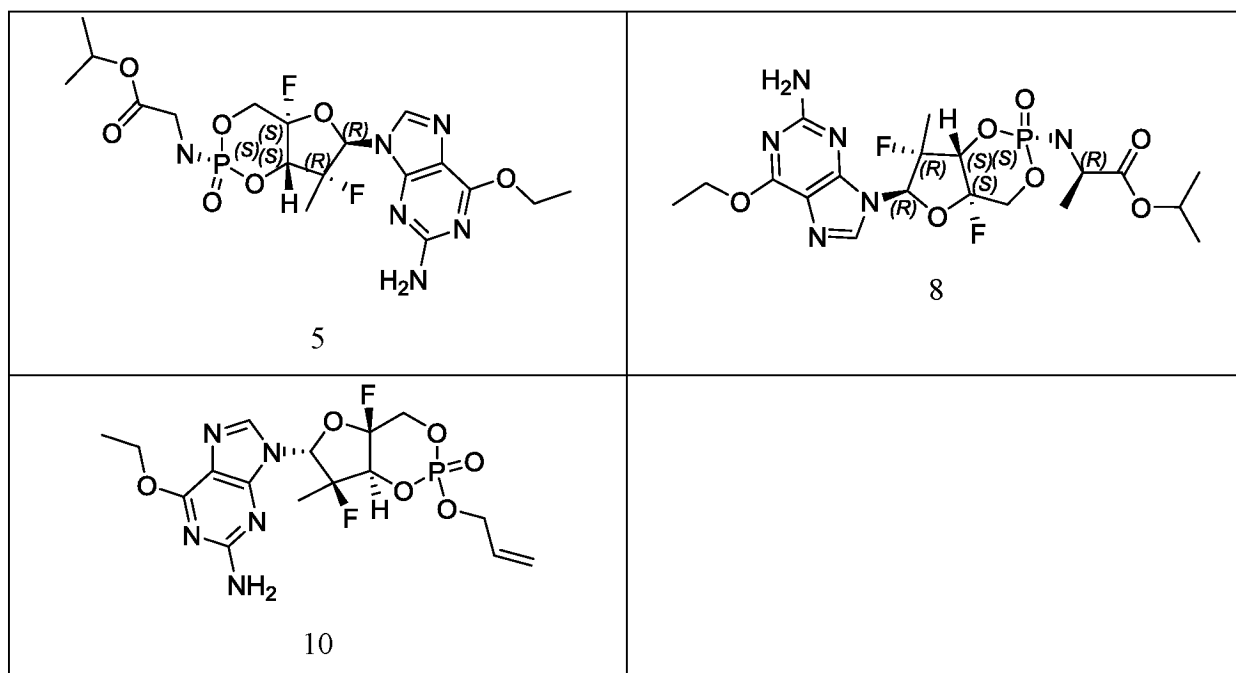
R^9 представляет собой C_{1-4} алкил; и

15 R^{10} выбирают из группы, состоящей из C_{2-3} алкенила и C_{3-6} циклоалкила.

В одном варианте осуществления формулы Ib G^1 представляет собой (g-1) и R^8 представляет собой C_{1-4} алкил. В еще одном варианте осуществления формулы Ib G^1 представляет собой (g-2). В еще другом варианте осуществления формулы Ib G^1 представляет собой (g-3) и R^{10} выбирают из C_{1-4} алкила и C_{2-3} алкенила. В другом

20 варианте осуществления формулы Ib R^5 представляет собой C_6 -циклоалкил.

В одном варианте осуществления соединения формулы (Ib) выбирают из группы, состоящей из:



или их фармацевтически приемлемых солей.

- 5 Соединения формул (I), (Ia) и (Ib) могут быть получены с помощью способов, известных специалистам в данной области, и/или с помощью вариантов таких способов с использованием обычных экспериментов, руководствуясь принципами, представленными в настоящем документе.

10 Фармацевтические композиции

В настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы I и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

- 15 Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к применению фармацевтической композиции, которая может включать эффективное количество одного или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли), и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент или их комбинации.

- 20 Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить пациенту-человеку *per se* или в фармацевтических композициях, где они смешаны с другими ингредиентами, как при комбинированной терапии, или

носителями, разбавителями, эксципиентами или их комбинациями. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. Специалисту в данной области известны методики составления и введения описанных в настоящем документе соединений.

В настоящем документе термин «композиция» или «фармацевтическая композиция» означает смесь по меньшей мере одного соединения, используемого в рамках настоящего описания, с фармацевтически приемлемым носителем.

Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или субъекту. В данной области существует множество методик введения соединения, включая, без ограничений, внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, глазное, легочное и местное введение.

В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергирующий агент, суспендирующий агент, разбавитель, эксципиент, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке соединения, используемого в рамках настоящего описания, внутрь или на пациента таким образом, что он может выполнять предусмотренную функцию. Как правило, такие конструкции переносят или транспортируют из одного органа или участка тела к другому органу или участку тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в плане совместимости с другими ингредиентами состава, включая соединение, используемое в рамках настоящего описания, и безвредным для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут выступать в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают в себя сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза; порошковую трагакантовую камедь; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и свечные воски; масла, такие как растительное арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные агенты; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт;

фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» также включает в себя любые покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты и замедляющие всасывание агенты и т. п., которые совместимы с действием соединения, используемого в рамках настоящего описания, и физиологически приемлемы для пациента. В композицию также могут быть включены вспомогательные активные соединения. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» может дополнительно включать в себя фармацевтически приемлемую соль соединения, используемого в рамках настоящего описания. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, применяемые в практике настоящего описания, известны в данной области и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), которая включена в настоящий документ путем ссылки.

«Фармацевтически приемлемый эксципиент» означает вещество, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически приемлемым для введения субъекту, такое как инертное вещество, добавленное в фармакологическую композицию или иным образом использованное в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента и совместимое с ним. Примеры эксципиентов включают в себя карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Формы доставки фармацевтических композиций, содержащих одну или более единиц дозирования активных агентов, можно получать с применением приемлемых фармацевтических эксципиентов и методик составления композиций, известных в настоящее время или доступных специалистам в данной области в будущем. Композиции можно вводить с применением способов, обладающих признаками изобретения, приемлемым путем доставки, например, перорально, парентерально, ректально, местно, через глаза или путем ингаляции.

Препарат может быть представлен в форме таблеток, капсул, саше, драже, порошков, гранул, пастилок, порошков для разведения, жидких препаратов или суппозиторий. Композиции предпочтительно приготовлены для внутривенной инфузии, местного введения или перорального введения.

Для перорального введения соединения настоящего описания могут быть обеспечены в форме таблеток или капсул или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для получения композиций для перорального применения соединения можно вводить в состав с получением дозы, например, от около 0,05 до около 100 мг/кг в сутки, или от
5 около 0,05 до около 35 мг/кг в сутки, или от около 0,1 до около 10 мг/кг в сутки. Например, суммарную суточную дозу от около 5 мг до 5 г в сутки можно получать путем введения дозы один, два, три или четыре раза в сутки.

Таблетки для перорального применения могут включать в себя соединение в соответствии с настоящим описанием в смеси с фармацевтически приемлемыми
10 эксципиентами, такими как инертные разбавители, разрыхляющие агенты, связывающие агенты, смазывающие агенты, подсластители, ароматизирующие агенты, красящие агенты и консервирующие агенты. Приемлемые инертные наполнители включают в себя карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т. п.

15 Примеры жидких эксципиентов для перорального применения включают в себя этанол, глицерин, воду и т. п. Приемлемыми разрыхляющими агентами являются крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), крахмалгликолят натрия, микрокристаллическая целлюлоза и альгиновая кислота. Связывающие агенты могут включать в себя крахмал и желатин. Смазывающий агент, при его наличии, может представлять собой стеарат
20 магния, стеариновую кислоту или тальк. При необходимости таблетки могут быть покрыты таким материалом, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для отсрочки всасывания в желудочно-кишечном тракте, или они могут иметь кишечнорастворимое покрытие.

Капсулы для перорального введения включают в себя твердые и мягкие
25 желатиновые капсулы. Для получения твердых желатиновых капсул соединения по настоящему описанию могут быть смешаны с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы могут быть получены путем смешивания соединения по настоящему описанию с водой, маслом, таким как арахисовое или оливковое масло, жидким парафином, смесью моноглицеридов и диглицеридов
30 короткоцепочечных жирных кислот, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

Жидкости для перорального введения могут быть представлены в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, или они могут быть лиофилизованы или представлены в сухом виде для восстановления водой или другой приемлемой несущей средой перед применением. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать

фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлозу, альгинат натрия, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель алюминия стеарата и т. п.); неводные несущие среды, например масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоат или сорбиновую кислоту); смачивающие агенты, такие как лецитин; и, при необходимости, ароматизирующие или красящие агенты.

Активные агенты этого настоящего описания также можно вводить непероральным образом. Например, можно составлять композиции для ректального введения в виде суппозитория. Для парентерального применения, включая внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное или подкожное, соединения настоящего описания могут быть обеспечены в виде стерильных водных растворов или суспензий, буферизованных до соответствующего pH и изотоничности, или в виде подходящего для парентерального применения масла. Приемлемые водные несущие среды включают в себя раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Такие формы будут представлены в форме стандартной однократной дозы, такой как ампулы или одноразовые устройства для инъекций, в многодозовой форме, такой как флаконы, из которых можно вытягивать соответствующую дозу, или в твердой форме, или в форме предконцентрата, который можно использовать для получения составов для инъекций. Иллюстративные дозы для инфузии могут находиться в диапазоне от около 1 до 1000 мкг/кг/мин соединения, перемешанного с фармацевтическим носителем за время от нескольких минут до нескольких суток.

Для местного применения соединения можно смешивать с фармацевтическим носителем в концентрации от около 0,1% до около 10% лекарственного средства в несущей среде. В другом способе введения соединения по настоящему описанию могут быть использованы в виде пластыря с составом для трансдермальной доставки.

Соединения настоящего описания можно в качестве альтернативы вводить с помощью способов настоящего описания путем ингаляции, через нос или рот, например, в виде аэрозоля, формула которого также содержит приемлемый носитель.

Способы лечения

В настоящем документе предложены способы облегчения и/или лечения инфекции ВГЕ, которые могут включать введение субъекту, нуждающемуся в этом,

эффективного количества одного или более соединений и/или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, которая включает одно или более соединений и/или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, причем соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, могут представлять собой формулу (I) или ее фармацевтически приемлемую соль.

Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к соединению и/или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для применения в облегчении или лечении инфекции ВГЕ или фармацевтической композиции для применения в облегчении или лечении инфекции ВГЕ, как описано в настоящем документе, которая включает одно или более соединений и/или их фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, причем соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, могут представлять собой формулу (I) или ее фармацевтически приемлемую соль.

Другие варианты осуществления, описанные в данном документе, относятся к способу ингибирования репликации ВГЕ, который может включать контактирование клетки, инфицированной ВГЕ, с эффективным количеством соединения, описанного в настоящем документе (например, формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), и/или фармацевтической композиции, которая включает одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль). В одном варианте осуществления способ ингибирования репликации ВГЕ представляет собой способ *in vitro*.

В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе, (например, соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли) и/или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для лечения или облегчения и/или предотвращения одного или более симптомов инфекции, вызванной ВГЕ (например, путем введения субъекту, нуждающемуся в нем). Например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно применять для лечения, облегчения и/или предотвращения одного или более из следующих симптомов, вызванных

инфекцией ВГЕ: повышение температуры, желтуха, снижение аппетита (анорексия), тошнота, рвота, боли в животе, зуд, высыпания на коже и/или боль в суставах.

В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе, (например, соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли) и/или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для лечения или облегчения и/или предотвращения одного или более состояний, связанных с инфекцией, вызванной ВГЕ (например, путем введения эффективного количества субъекту, нуждающемуся в нем). Например, в одном варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли можно использовать для замедления или предотвращения прогрессирования инфекции ВГЕ до хронической инфекции ВГЕ у субъекта, которому вводят соединение или соль. В одном варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли можно использовать для облегчения или лечения связанного с ВГЕ заболевания, или вызванного ВГЕ заболевания (например, хронического вызванного ВГЕ заболевания) у субъекта, которому вводят соединение или соль. В одном варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли можно использовать для замедления или предотвращения обострения связанного с ВГЕ заболевания, или вызванного ВГЕ заболевания (например, хронического вызванного ВГЕ заболевания) у субъекта, которому вводят соединение или соль. Примеры таких связанных с ВГЕ заболеваний или вызванных ВГЕ (хронических) заболеваний включают острый панкреатит, острую печеночную недостаточность, синдром Гийена-Барре, невралгическую амиотрофию, гемолитическую анемию (например, у субъекта с дефицитом G6PD), гломерулонефрит, гломерулонефрит с нефротическим синдромом, криоглобулинемию, смешанную криоглобулинемию и/или тромбоцитопению.

В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе, (например, соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли) и/или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для лечения или облегчения и/или

предотвращения одного или более фиброзных или связанных с фиброзом состояний, которые связаны с инфекцией, вызванной ВГЕ (например, путем введения эффективного количества субъекту, нуждающемуся в нем). В одном варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли можно использовать для облегчения (например, замедления или предотвращения прогрессирования) стадии фиброза у субъекта, имеющего инфекцию ВГЕ, которому вводят соединение или соль. Например, эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли можно использовать для облегчения степени повреждения печени у субъекта, имеющего инфекцию ВГЕ, которому вводят соединение или соль, при этом поражение печени вызвано или обострено инфекцией ВГЕ (включая хроническую инфекцию ВГЕ). В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли можно использовать для облегчения фиброза (например, замедления или предотвращения прогрессирования фиброза) у субъекта, имеющего инфекцию ВГЕ, которому вводят соединение или соль. Например, в одном варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли можно использовать для предотвращения цирроза печени (например, замедления или предотвращения прогрессирования более ранней стадии фиброза печени до цирротической стадии) у субъекта, имеющего инфекцию ВГЕ (включая хроническую инфекцию ВГЕ), которому вводят соединение или соль.

В некоторых вариантах осуществления учитывают конкретные характеристики субъекта при использовании соединения (или его фармацевтически приемлемой соли) или выполнении способа, как описано в настоящем документе. Помимо идентификации субъекта, нуждающегося в лечении, для состояния, как описано в настоящем документе (например, инфекции ВГЕ), субъекта также могут идентифицировать на основе конкретной характеристики, которая приводит к восприимчивости к инфекции ВГЕ или ее влиянию. Например, в одном варианте осуществления субъект имеет гемолитическую анемию и также имеет наследственный фактор риска дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (дефицит G6PD). В различных вариантах осуществления субъект может нуждаться в лечении состояния, как описано в настоящем документе (например, инфекции ВГЕ), а также быть беременной женщиной, субъектом с ослабленным иммунитетом, субъектом с иммунодефицитом и/или пациентом после пересадки органов. Таким образом, любую из стадий введения

соединения или соли способов, описанных в настоящем документе, можно проводить в сочетании со стадией идентификации одной или более клинически значимых характеристик субъекта. Например, в одном варианте осуществления предложен способ облегчения или лечения инфекции гепатита Е (ВГЕ), включающий

5 идентификацию беременной женщины, нуждающейся в этом, и введение субъекту количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным для лечения инфекции ВГЕ и тем самым предотвращает или замедляет прогрессирование до острой печеночной недостаточности.

В некоторых вариантах осуществления учитывают конкретные характеристики

10 ВГЕ при использовании соединения (или его фармацевтически приемлемой соли) или выполнении способа, как описано в настоящем документе. Например, как отмечалось выше, ВГЕ может представлять собой генотип 1, генотип 2, генотип 3 или генотип 4 с различными известными подтипами. Помимо идентификации субъекта, нуждающегося в лечении, для состояния, как описано в настоящем документе (например, инфекции

15 ВГЕ), субъекта также могут идентифицировать на основе конкретной характеристики самого ВГЕ, например, генотипа.

В некоторых вариантах осуществления конкретные характеристики соединения (или соли), описанного в настоящем документе, учитываются при применении соединения или осуществлении способа, как описано в настоящем документе.

20 Например, соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут иметь различную активность. В одном варианте осуществления соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет EC_{50} со значением 0,30 мкМ или менее; EC_{50} со значением 0,25 мкМ или меньше, EC_{50} со значением 0,20 мкМ или меньше; или EC_{50} со значением 0,15 мкМ или меньше. В одном варианте

25 осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет EC_{50} со значением 1,3 мкМ или менее; EC_{50} со значением около 1,20 мкМ или меньше, EC_{50} со значением около 0,9 мкМ или меньше; или EC_{50} со значением около 0,75 мкМ или меньше. Данные об активности для примеров вариантов осуществления соединений формулы (I) представлены в примерах ниже. Более конкретно, заявка

30 относится к таким соединениям, как определено в настоящем документе, которые демонстрируют EC_{50} со значением менее 0,30 мкМ (более конкретно 0,25 мкМ или менее, или 0,20 мкМ или менее, или 0,15 мкМ или менее) для ингибирования ДНК ВГЕ, например, в клеточной линии Huh7 (например, как описано в примере 2 ниже), более конкретно, EC_{50} со значением менее 0,30 мкМ (более конкретно 0,25 мкМ или менее,

или 0,20 мкМ или менее, или 0,15 мкМ или менее) для ингибирования ДНК ВГЕ при измерении через 3 дня после размещения соединения в клеточной культуре Huh7 (например, как описано в примере 2 ниже). В настоящем документе полумаксимальная эффективная концентрация (EC_{50}) соответствует общепринятому значению в данной области. Более конкретно, это может относиться к концентрации соединения, которое индуцирует ответ на полпути между исходным и максимальным уровнем, обычно после истечения заданного времени воздействия. Значение EC_{50} обычно используют в качестве показателя активности соединения, при этом более низкое значение обычно указывает на более высокую активность.

Специалистам в данной области известны различные индикаторы для определения эффективности способа лечения вирусной инфекции, такой как инфекция ВГЕ. Примеры приемлемых индикаторов включают, без ограничений, снижение вирусной нагрузки, уменьшение репликации вирусов, уменьшение времени до серологической конверсии (отсутствия определяемого вируса в сыворотке крови пациента), уменьшение клинических проявлений или смертности в клиническом исходе и/или другие индикаторы реагирования заболевания.

Соединения данной заявки также могут быть полезны при лечении или облегчении вирусной (-ых) инфекции (-ий), отличной (-ых) от инфекции ВГЕ, например, при лечении одной или более инфекции (-ий), выбранных из инфекции ВГЕ (хронической), инфекции ВГС и инфекции Денге.

В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, эффективное для снижения вирусных титров до уровней, которые невозможно обнаружить, например, до около 1000 и до около 5000, до около 500 и до около 1000 или до около 100 до около 500 копий генома/мл сыворотки. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, эффективное для снижения вирусной нагрузки по сравнению с вирусной нагрузкой до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, эффективное для достижения снижения вирусного титра в сыворотке крови субъекта в диапазоне снижения от около 1,5 log до около 2,5 log, от около 3 log до около 4 log или более чем около 5 log по сравнению с вирусной нагрузкой до введения соединения формулы (I)

или его фармацевтически приемлемой соли. Например, в одном варианте осуществления вирусную нагрузку измеряют до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и еще раз после завершения по меньшей мере части схемы лечения соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью (например, через 1 неделю после завершения). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут привести к по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100-кратному или более уменьшению репликации ВГЕ у субъекта по сравнению с уровнями до лечения при определении после полного завершения схемы лечения (например, через 1 неделю после завершения). В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут вызывать снижение репликации ВГЕ по сравнению с уровнями до лечения в диапазоне от около 2 до около 5 раз, от около 10 до около 20 раз, от около 15 до около 40 раз или от около 50 до около 100 раз.

Для специалиста в данной области очевидно, что используемая *in vivo* доза, которую следует вводить, и конкретный способ введения будут варьироваться в зависимости от возраста, веса, тяжести поражения и вида подвергаемого лечению млекопитающего, конкретных используемых соединений или их фармацевтически приемлемых солей и специфического применения, в соответствии с которым эти соединения или соли используются. Определение эффективных уровней дозы, т. е. уровней дозы, необходимых для достижения желаемого результата, может быть выполнено специалистом в данной области с использованием стандартных способов, например клинических испытаний на людях или *in vitro* исследований.

Доза может находиться в широком диапазоне, в зависимости от желаемых эффектов и терапевтических показаний. Альтернативно дозы могут основываться и рассчитываться на основе площади поверхности тела пациента, как известно специалистам в данной области. Хотя точная доза будет определяться в зависимости от конкретного лекарственного средства, в большинстве случаев можно сделать некоторые обобщения относительно доз. Режим ежедневной дозы для взрослого пациента — человека может составлять, например, от 0,01 мг до 3000 мг пероральной дозы каждого активного ингредиента, предпочтительно от 1 мг до 700 мг, например, от 5 до 200 мг. Доза может быть однократной или представлять собой последовательность из двух или более доз, выдаваемых в виде курса в одни или более суток, в зависимости от условий лечения субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения

вводят в течение периода непрерывной терапии, например в течение недели или более или в течение месяцев или лет.

В случаях, когда установлены дозы соединений для человека для, по меньшей мере, некоторого состояния, можно использовать такие же дозы или дозы, которые составляют между от около 0,1% до 500%, более предпочтительно от около 25% до 250% установленной дозы для человека. Если дозы для человека не установлены, что имеет место для недавно открытых фармацевтических композиций, приемлемую дозу для человека можно получить на основании значений ED₅₀ или ID₅₀ или других подходящих значений, полученных в исследованиях *in vitro* или *in vivo*, на основе исследований токсичности и исследований эффективности у животных.

В случаях введения фармацевтически приемлемой соли дозы можно рассчитывать по свободному основанию. Специалистам в данной области понятно, что в некоторых ситуациях может быть необходимо вводить соединения, описанные в настоящем документе, в количествах, которые превышают или даже значительно превышают вышеупомянутый предпочтительный диапазон доз, с целью эффективного и агрессивного лечения определенных заболеваний или инфекций.

Количество и интервал дозы можно корректировать индивидуально для получения уровней активной функциональной группы в плазме, которые достаточны для поддержания модулирующих эффектов или минимально эффективной концентрации (МЭК). МЭК будет варьироваться для каждого соединения или его фармацевтически приемлемой соли и ее можно оценить по данным *in vitro*. Дозы, необходимые для достижения МЭК, будут зависеть от индивидуальных характеристик и пути введения. Однако для определения концентраций в плазме можно использовать анализы ВЭЖХ или биоанализы. Интервалы доз также можно определять с использованием значений МЭК. Композиции нужно вводить с использованием режима, при котором уровни в плазме поддерживаются выше МЭК в течение 10–90% времени, предпочтительно 30–90%, а наиболее предпочтительно 50–90%. В случаях местного введения или селективного поглощения эффективная местная концентрация лекарственного средства может не быть связанной с концентрацией в плазме.

Следует отметить, что лечащий врач будет понимать, каким образом и когда нужно закончить, прервать или скорректировать введение из-за токсичности или функциональной недостаточности органов. И наоборот, лечащий врач также будет понимать, каким образом скорректировать лечение до более высоких уровней, если клинический ответ является неадекватным (избегая токсичности). Амплитуда дозы для

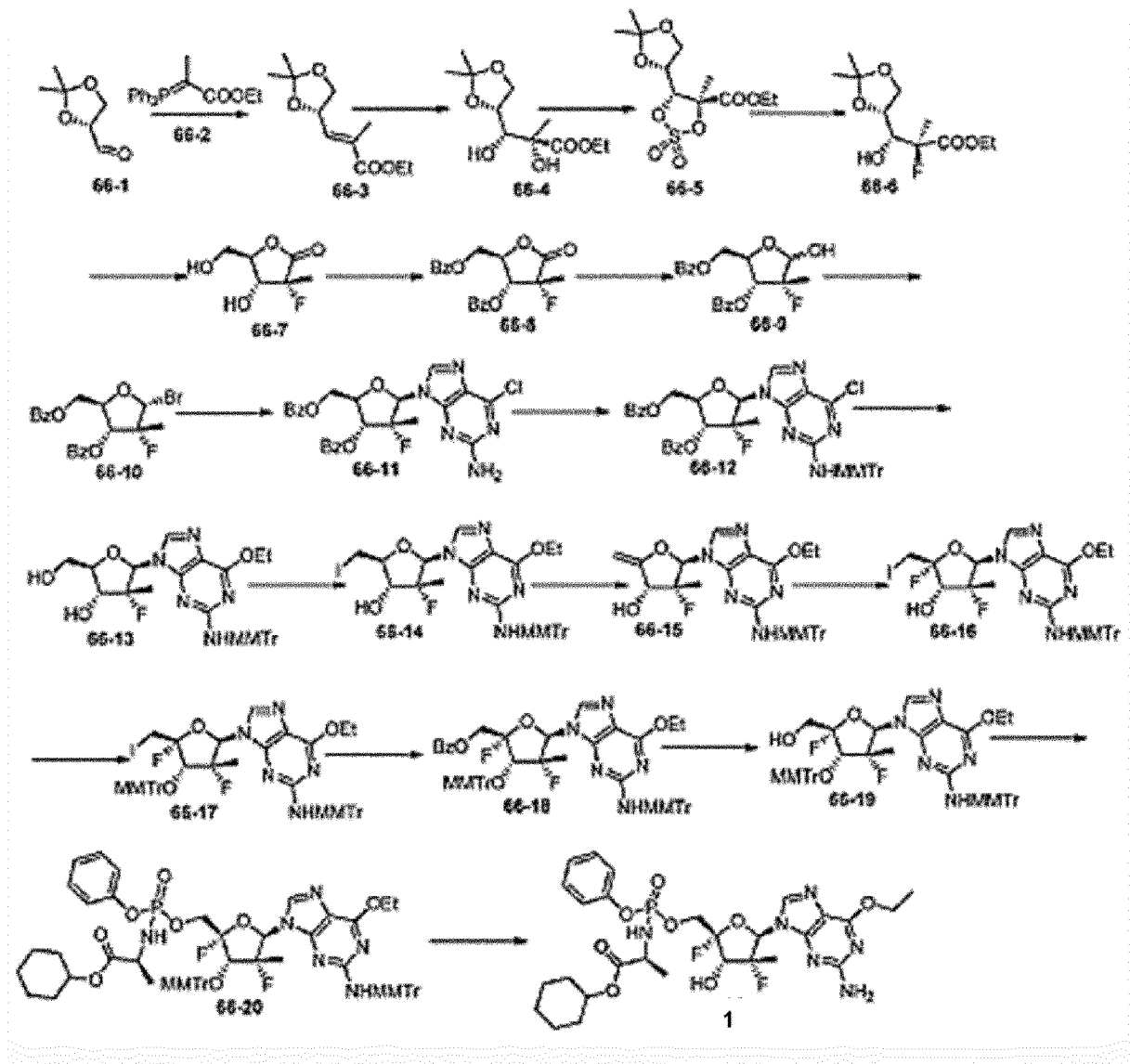
лечения интересующего расстройства будет варьироваться в соответствии с тяжестью
подвергающегося лечению состояния и пути введения. Тяжесть состояния можно,
например, оценить частично посредством стандартных прогностических оценочных
способов. Кроме того, доза и, возможно, частота введения дозы будет также
5 варьироваться в соответствии с возрастом, весом тела и ответом у индивидуального
пациента. В ветеринарной медицине можно использовать программу, сравнимую с
описанной выше.

Эффективность и токсичность описанных в настоящем документе соединений и
фармацевтически приемлемых солей можно оценить с использованием известных
10 способов. Например, токсикологию отдельного соединения или подмножества
соединений, имеющих одинаковые химические функциональные группы, можно
установить посредством определения токсичности *in vitro* по отношению к клеточной
линии, например клеточной линии млекопитающего или предпочтительно
человеческой клеточной линии. Результаты таких исследований часто позволяют
15 прогнозировать токсичность у животных, например млекопитающих или, конкретнее, у
человека. Альтернативно, можно определить токсичность отдельных соединений на
животной модели, например мышах, крысах, кроликах или обезьянах, с помощью
известных способов. Эффективность отдельного соединения можно установить с
использованием нескольких общепризнанных способов, например способов *in vitro*,
20 животных моделей или клинических исследований на человеке. При выборе модели
для определения эффективности специалист в данной области будет руководствоваться
последними достижениями в данной области для выбора подходящей модели, дозы,
пути введения и/или режима.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Синтез соединений

Соединение 1



5

Соединение 66-2 (2648 г, 7,3 моль) растворяли в безводном дихлорметане (10 л) и раствор охлаждали до $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ при перемешивании в атмосфере N_2 . Соединение 66-1 (1 кг, 7,69 моль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (3 л) и добавляли к раствору 66-2 в течение 30 мин при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Перемешанную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого остатка при пониженном давлении и остаток суспендировали в ТМБЕ (6 л). Суспензию фильтровали для удаления Ph_3PO и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 66-3 (1230 г, 78,6%). ^1H ЯМР (400 Гц) (CDCl_3):

10

δ 6,65 (дт, J = 7,6 Гц, 1H), 4,82 (дд, J = 14,8, 7,6 Гц, 1H), 4,20–4,10 (м, 3H), 3,59 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 1,86 (д, J = 1,2 Гц, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,26 (т, J = 6,8 Гц, 3H).

Неочищенный 66-3 (1230 г, 5,74 моль) растворяли в ацетоне (30 л) при 0–5 °С. Добавляли одну порцию KMnO_4 (1107 г, 5,17 моль). После перемешивания при 0–5 °С в течение 5 ч реакционную смесь гасили насыщ. водн. сульфитом натрия (20 л). Через 30 минут образовывалась бесцветная суспензия. Твердое вещество удаляли фильтрацией и промывали ЕА (6 л). Фильтрат экстрагировали ЕА (3 x 2 л).

Объединенные слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением остатка в виде белого твердого вещества.

Остаток растворяли в ЕА и добавляли РЕ до получения осадка. Твердое вещество собирали путем фильтрации и проводили перекристаллизацию 3 раза с получением 66-4 (770 г, 53,6%) в виде белого твердого вещества.

К перемешиваемому раствору 66-4 (770 г, 3,1 моль) в безводном DCM (5 л) и триэтиламину (1,1 л, 8,05 моль) при 0 °С медленно добавляли сульфурилхлорид (300 мл, 3,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разводили DCM (3 л) и промывали насыщ. NaHCO_3 водн. и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием РЕ : ЕА = от 1 : 0 до 10 : 1 в качестве элюента с получением 66-5 (490 г, 50,6%) в виде масла.

Гидрат фторида тетраэтиламмония (650 г, 3,7 моль) добавляли в раствор 66-5 (490 г, 1,6 моль) в безводном диоксане (3 л) и смесь нагревали до 120 °С в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 2,2-диметоксипропан (3 л) с последующим добавлением через воронку водн. раствора хлористоводородной кислоты (200 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель концентрировали до $\frac{1}{2}$ от исходного объема и затем разводили ЕА (3 л). Смесь промывали холодным насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Объединенный водный слой снова экстрагировали ЕА (1 л). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при низком давлении с получением неочищенного 66-6 (220 г, 70,8%).

Неочищенный 66-6 (220 г, 0,89 моль) растворяли в этаноле (2 л) и добавляли через воронку водн. HCl (60 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с последующим

совместным выпариванием с толуолом 3 раза с получением 66-7 в виде бледно-желтого твердого вещества (110 г).

Соединение 66-7 (110 г) растворяли в безводном пиридине (1 л). Медленно добавляли бензоилхлорид (200 мл, 1,67 моль) при 0–5 °С. Смесь перемешивали в течение 45 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили льдом и MeOH с образованием осадка. После фильтрации фильтрат промывали MeOH с получением 66-8 (200 г, 61,2%) в виде белого твердого вещества.

К раствору 66-8 (100 г, 269 ммоль) в безводном THF (1000 мл) по каплям добавляли раствор три-трет-бутоксисиланолид лития (400 мл, 1М, 0,4 моль) при –78 °С в атмосфере N₂ в течение 30 мин. Раствор перемешивали при –20 °С в течение 1 ч., и ТСХ (РЕ : ЕА= 3 : 1) показала завершение реакции. Смесь гасили с использованием насыщ. NH₄Cl и разводили ЕА. После фильтрации фильтрат экстрагировали ЕА. Объединенные слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ : ЕА = 20 : 1) для получения 66-9 (100 г, 100%) в виде бесцветного масла.

К перемешиваемому раствору PPh₃ (140 г, 382 моль) в CH₂Cl₂ (1000 мл) добавляли 66-9 (100 г, 269 ммоль) при –20 °С в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 15 мин добавляли CBr₄ (177 г, 382 моль) по каплям при поддержании температуры от –25 до –20 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при температуре ниже –17 °С в течение 20 мин. После этого в смесь добавляли силикагель. Смесь фильтровали посредством колоночной хроматографии на холодном силикагеле и промывали РЕ : ЕА (от 50 : 1 до 4 : 1). Объединенные фильтраты концентрировали под пониженным давлением при комнатной температуре с получением неочищенного масляного продукта. Остаток второй раз очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ : ЕА = 50 : 1 до 4 : 1) с получением 66-10 (а-изомера, 64г, выход: 55%) в виде бесцветного масла.

Смесь 6-хлоргуанина (55,8 г, 316,5 моль) и t-BuOK (39,5 г, 352,7 ммоль) в t-BuOH (500 мл) и MeCN (280 мл) перемешивали в течение 30 мин. Соединение 66-10 (48 г, 105,5 ммоль) добавляли при комнатной температуре и смесь нагревали до 50 °С и перемешивали в течение ночи. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ (РЕ : ЕА = 2 : 1). Смесь гасили твердым веществом NH₄Cl. После перемешивания в течение 1 ч смесь фильтровали и промывали MeCN. Фильтрат выпаривали при низком

давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 66-11 (33 г, 57%).

К раствору 66-11 (49 г, 93,1 моль) в CH_2Cl_2 (200 мл) добавляли AgNO_3 (31,7 г, 186 ммоль), коллидин (22,5 г, 186 ммоль) и MMTrCl (43 г, 140 ммоль) небольшими порциями в атмосфере N_2 при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре и контролировали с помощью ТСХ ($\text{PE} : \text{EA} = 4 : 1$). После фильтрации органическую фазу промывали водным раствором NaHCO_3 и солевым раствором. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{PE} : \text{ME} = 20 : 1$ до $1 : 1$) с получением 66-12 (70 г, 94,2%).

Натрий (10,1 г, 439 ммоль) растворяли в сухом EtOH (600 мл) при 70 °С и затем охлаждали до 0 °С. К раствору 66-12 (70 г, 87,7 ммоль) порционно добавляли свежеприготовленный раствор NaOEt при 0 °С и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После ТСХ и ЖХМС стало очевидно, что реакция завершилась, и реакционную смесь гасили диоксидом углерода. Смесь выпаривали при низком давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{DCM} : \text{MeOH} = \text{от } 100 : 1 \text{ до } 20 : 1$) для получения 66-13 (50 г, выход 5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Смесь PPh_3 (35 г, 133,5 моль) и I_2 (31,75 г, 125 ммоль) в безводном пиридине (600 мл) перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли раствор 66-13 (50 г, 83,3 ммоль) в пиридине (100 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и контролировали с помощью ТСХ ($\text{DCM} : \text{MeOH} = 50 : 1$). Реакцию гасили с использованием насыщ. раствора NaHCO_3 и экстрагировали с использованием DCM (3 x 50 мл). Органическую фазу высушивали над безводным MgSO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{DCM} : \text{MeOH} = \text{от } 200 : 1 \text{ до } 50 : 1$) с получением 66-14 (50 г, 84,7%).

К раствору 66-14 (37 г, 52,1 ммоль) в сухом THF (400 мл) добавляли DBU (16 г, 105 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 3 ч. За реакцией следили с помощью ЖХМС. Реакцию гасили с использованием насыщ. раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EA. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{PE} : \text{EA} = \text{от } 10 : 1 \text{ до } 5 : 1$) для получения 66-15 (25 г, 61,1%) в виде белого твердого вещества.

К ледяному раствору 66-15 (26 г, 44,6 ммоль) в сухом MeCN (300 мл) добавляли NIS (12,68 г, 56 ммоль) и $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ (10,6 г, 67 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. с отслеживанием посредством ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщ. Na_2O_3 и насыщ. раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью ЕА. Органический слой отделяли, 5 высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ : ЕА = 8 : 1 до 1 : 1) для получения 66-16 (21 г, 64,4%) в виде белого твердого вещества.

К раствору 66-16 (21 г, 28,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) добавляли AgNO_3 (9,8 г, 59,6 ммоль) и коллидин (7 г, 59,8 ммоль) и MMTrCl (13,1 г, 42,5 ммоль) небольшими порциями в атмосфере N_2 при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре и за протеканием реакции следили с помощью ТСХ (РЕ : ЕА = 2 : 1). После фильтрации 10 раствор промывали насыщ. водн. NaHCO_3 и солевым раствором. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с 15 получением 66-17 (25 г, выход 86,5%).

К раствору 66-17 (22 г, 22 ммоль) в сухом DMF (500 мл) добавляли NaOBz (31,9 г, 220 ммоль) и 15-краун-5 (48,4 г, 220 ммоль) и смесь перемешивали в течение 72 ч при 95 °С. Смесь разводили ЕА, промывали водой и солевым раствором и сушили 20 над MgSO_4 . Органический слой выпаривали при низком давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 66-18 (15 г, 68,8%) в виде белого твердого вещества.

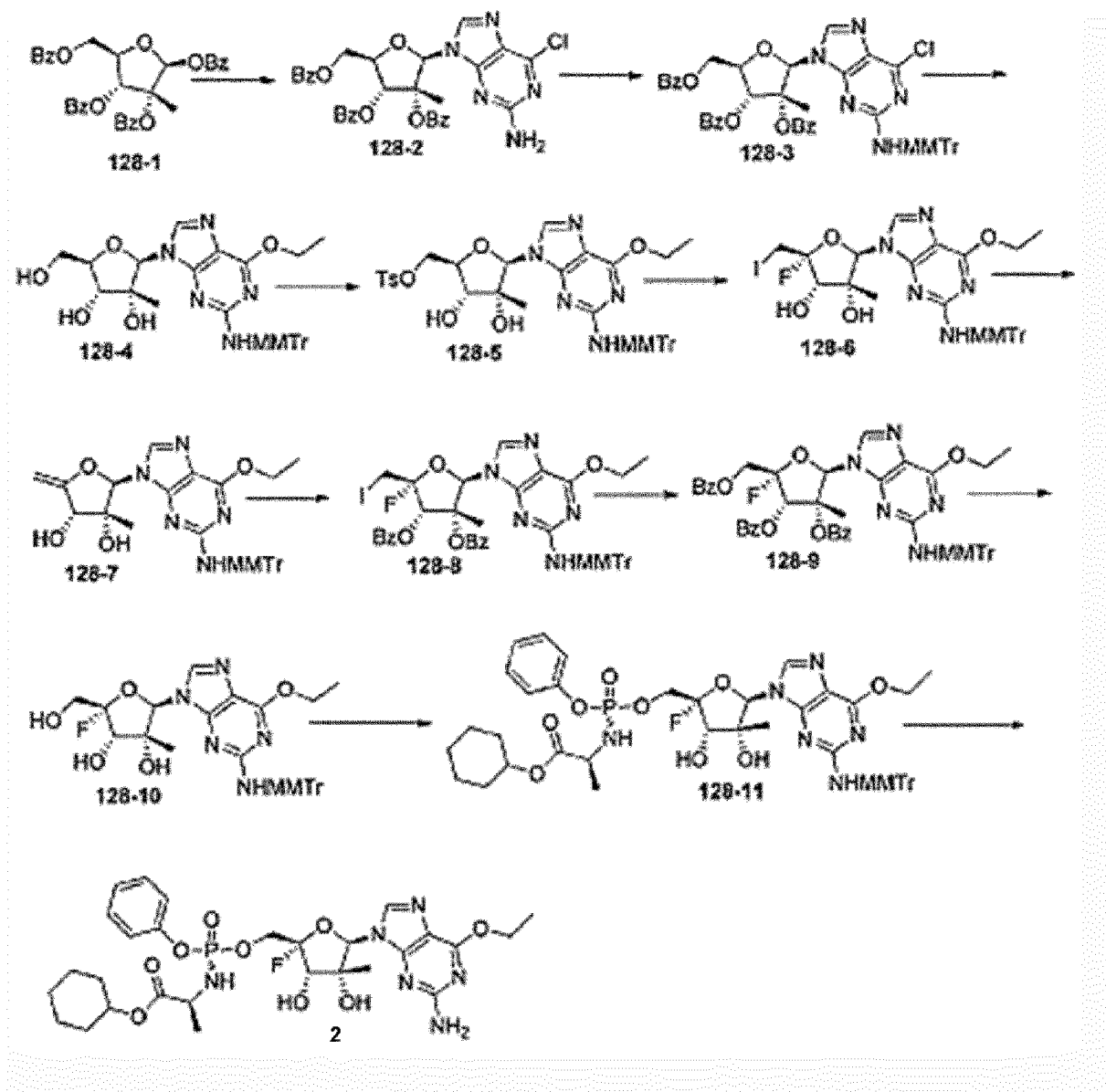
Соединение 66-18 (15,2 г, 15,3 ммоль) совместно выпаривали с безводным толуолом 3 раза для удаления FLO. Соединение обрабатывали NH_3 в MeOH (7 Н, 25 200 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и за реакцией следили с помощью ЖХМС. Осадок концентрировали при низком давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 66-19 (11 г, 81%) в виде белого твердого вещества.

К перемешиваемому раствору 66-20 (14 г, 15,73 ммоль) в безводном CH_3CN 30 (150 мл) добавляли N-метилимидазол (23,5 г, 283,9 ммоль) при 0–5 °С (ледяная/водяная баня) с последующим раствором фенил(циклогексанокси-L-аланинил)фосфорохлоридата (16,33 г, 47,2 ммоль, растворенного в 50 мл CH_3CN). Раствор перемешивали при 0–5 °С в течение 12 ч и затем разбавили ЕА. Раствор промывали 50% водным раствором лимонной кислоты и солевым раствором.

Органический слой отделяли, сушили над безводным MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при низком давлении и остаток очищали на силикагеле с $\text{PE} : \text{EA} = 5 : 1$ в качестве элюента для получения 66-20 (17,62 г, 93,4%) в виде белого твердого вещества.

- 5 Соединение 66-20 (17,62 г, 14,7 ммоль) растворяли в 80% AcOH (200 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После удаления растворителей остаток очищали на силикагеле с использованием $\text{PE} : \text{EA} = 2 : 1$ в качестве элюента с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием ацетонитрила и воды с получением
- 10 **соединения 1** (5,25 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ЖХМС: m/z 655 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 2



Соединение 128-1 (50 г, 86,0 ммоль) и 6-Cl-гуанин (16,1 г, 98,2 ммоль)

- 5 совместно выпаривали с безводным толуолом 3 раза. К раствору 128-1 в MeCN (200 мл) добавляли DBU (39,5 г, 258,0 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин и затем при 0 °C по каплям добавляли TMSOTf (95,5 г, 430,0 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Смесь нагревали до 70 °C и перемешивали в течение ночи. Раствор охлаждали до комнатной температуры и развели EA (100 мл).
- 10 Раствор промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колонки на силикагеле (EA в PE 10–40%) с

получением 128-2 (48,0 г, выход: 88,7%) в виде желтой пены. ИЭР-МС: $m/z = 628$ $[M+H]^+$.

К раствору 128-2 (48,0 г, 76,4 моль), $AgNO_3$ (50,0 г, 294,1 ммоль) и коллидина (40 мл) в безводном DCM (200 мл) добавляли $MMTrCl$ (46,0 г, 149,2 ммоль)

5 небольшими порциями в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере N_2 . За реакцией следили с помощью TLC. Смесь фильтровали и фильтровальный осадок промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колонки на силикагеле (ЕА в РЕ 5–50%) с получением неочищенного продукта 128-3 (68 г, 98%). ИЭР-МС: $m/z = 900,1$ $[M+H]^+$.

Натрий (8,7 г, 378,0 ммоль) растворяли в сухом EtOH (100 мл) при 0 °C и медленно нагревали до комнатной температуры. Соединение 128-3 (68,0 г, 75,6 ммоль) обрабатывали свежеприготовленным раствором $NaOEt$ и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и смесь концентрировали при низком давлении. Смесь разводили H_2O (100 мл) и экстрагировали с использованием ЕА (3 x 100 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH в DCM 1–5%) с получением 128-4 (34,0 г, 75,2%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС: $m/z = 598$ $[M+H]^+$.

Соединение 128-4 (32,0 г, 53,5 ммоль) совместно выпаривали с безводным пиридином 3 раза. К охлажденному на ледяной бане раствору 128-4 в безводном пиридине (100 мл) по каплям добавляли $TsCl$ (11,2 г, 58,9 ммоль) в пиридине (50 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 18 ч при 0 °C. Реакционную смесь проверяли с помощью ЖХМС (около 70% представляло собой желаемый продукт). Реакционную смесь гасили H_2O и раствор концентрировали при низком давлении. Осадок растворяли в ЕА (100 мл) и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при низком давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH в DCM 1–5%) с получением неочищенного продукта 128-5 (25,0 г, 62,2%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС: $m/z = 752$ $[M+H]^+$.

К раствору 128-5 (23,0 г, 30,6 ммоль) в ацетоне (150 мл) добавляли NaI (45,9 г, 306,0 ммоль) и $TBAI$ (2,0 г) и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. За

реакцией следили с помощью ЖХМС. После завершения реакции смесь концентрировали при низком давлении. Остаток растворяли в ЕА (100 мл), промывали соевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . Органический раствор выпаривали при низком давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{DCM} : \text{MeOH} = \text{от } 100 : 1 \text{ до } 20 : 1$) с получением неочищенного продукта. К раствору неочищенного продукта в сухом THF (200 мл) добавляли DBU (14,0 г, 91,8 ммоль) и нагревали до 60 °С. Смесь перемешивали в течение ночи и проверяли посредством ЖХМС. Реакцию гасили с использованием насыщ. NaHCO_3 и раствор экстрагировали ЕА (100 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH в DCM 1–5%) с получением 128-6 (12,0 г, 67,4%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС: $m/z = 580 [\text{M}+\text{H}]^+$.

К охлажденному на ледяной бане раствору 128-6 (8,0 г, 13,8 ммоль) в сухом MeCN (100 мл) добавляли NIS (3,9 г, 17,2 ммоль) и TEA·3HF (3,3 г, 20,7 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и проверяли посредством ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщ. Na_2O_3 и насыщ. раствором NaHCO_3 . Раствор экстрагировали с помощью ЕА. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ЕА в PE 10–50%) с получением 128-7 (7,2 г, 72,0%) в виде твердого вещества. ИЭР-МС: $m/z = 726 [\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору неочищенного продукта 128-7 (7,2 г, 9,9 ммоль) в сухом DCM (100 мл) добавляли DMAP (3,6 г, 29,8 ммоль) и BzCl (2,8 г, 19,8 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи и проверяли посредством ЖХМС. Смесь промывали насыщ. раствором NaHCO_3 . Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ЕА в PE 10–30%) с получением 128-8 (8,0 г, 86,4%) в виде твердого вещества. ИЭР-МС: $m/z = 934 [\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 128-8 (7,5 г, 8,0 ммоль) в сухом DMF (100 мл) добавляли NaOBz (11,5 г, 80,0 ммоль) и 15-краун-5 (15,6 мл). Смесь перемешивали в течение 36 ч при 90 °С. Смесь разводили H_2O (100 мл) и экстрагировали с использованием ЕА (3 x 150 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на

силикагеле (ЕА в РЕ 10–30%) с получением неочищенного продукта 128-9 (6,0 г, 80,0%) в виде твердого вещества. ИЭР-МС: $m/z = 928 [M+H]^+$.

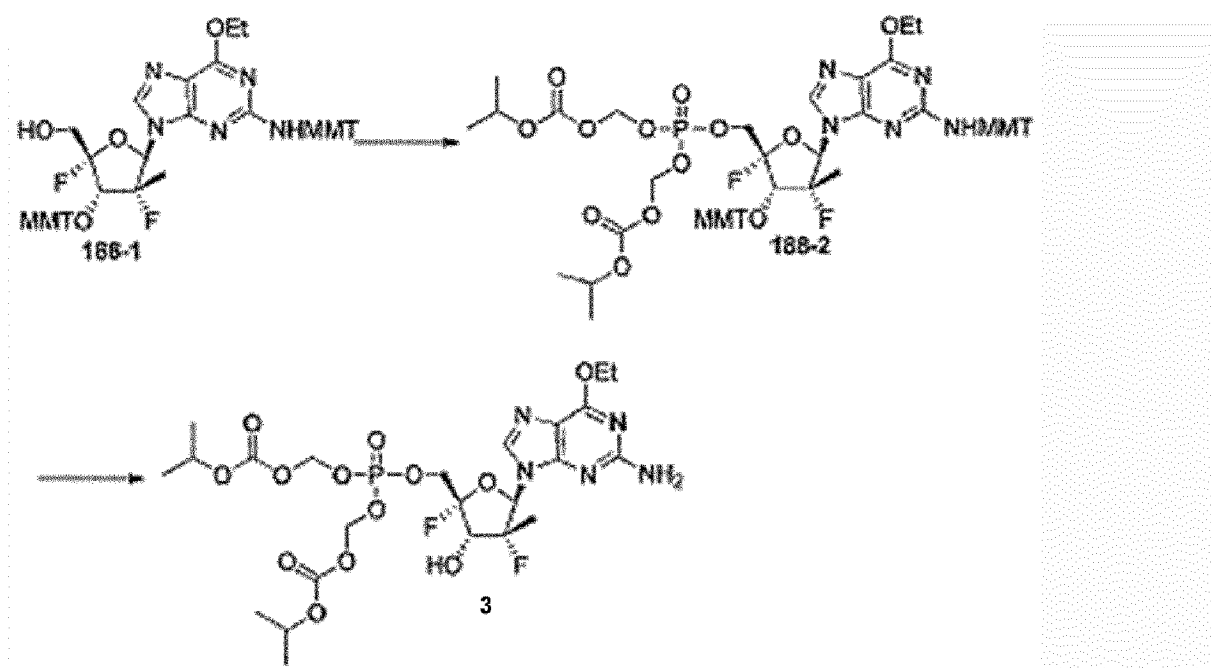
Соединение 128-9 (4,0 г, 4,3 ммоль) совместно выпаривали с безводным толуолом 3 раза и обрабатывали NH_3 / MeOH (50 мл, 4 Н) при комнатной температуре.

- 5 Смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. За протеканием реакции следили с помощью ЖХМС и смесь концентрировали при низком давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ЕА в РЕ 30–50%) с получением 128-10 (1,9 г, 71,7%) в виде твердого вещества. ИЭР-МС: $m/z = 616 [M+H]^+$.

- 10 Соединение 128-10 (300,0 мг, 0,49 ммоль) совместно выпаривали с безводным толуолом 3 раза и растворяли в MeCN (2 мл). Смесь обрабатывали NMI (120,5 мг, 1,47 ммоль) и фосфорохлоридатом (338,1 мг, 0,98 ммоль) в MeCN (1 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. За реакцией следили с помощью ЖХМС. Смесь разводили 10% раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ЕА.
- 15 Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ЕА в РЕ 30–50%) с получением 128-11 (240 мг, 53,3%) в виде твердого вещества. ИЭР-МС: $m/z = 925 [M+H]^+$.

- Соединение 128-11 (240,0 мг, 0,26 ммоль) обрабатывали 80% AcOH (10 мл) и смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. За реакцией следили с
- 20 помощью ЖХМС. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH in DCM 1–3%) с получением **соединения 2** (87,6 мг, 51,7%) в виде твердого вещества. ИЭР-МС: $m/z = 653 [M+H]^+$.

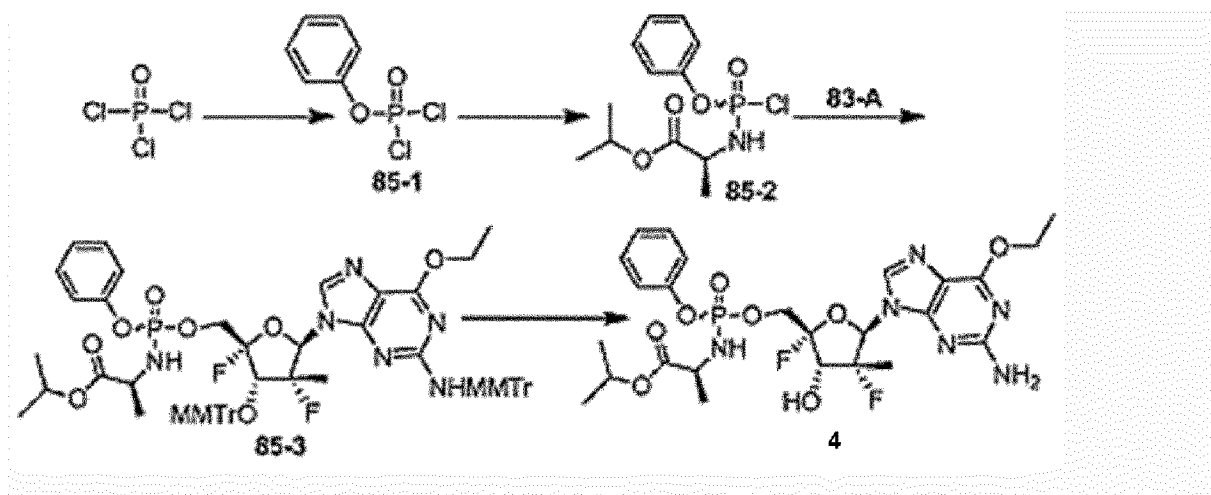
Соединение 3



Соединение 188-2 (70 мг, 58%) получали таким же образом, как и соединение 188-1 (90 мг; 0,1 ммоль) и бис(изопропилоксикарбонил)оксиметил)-фосфат триэтиламмония (0,2 ммоль) с DIPEA (87 мкл), VorCl (44 мг) и 3-нитро-1,2,4-триазола (29 мг) в THF (2 мл), как описано при получении соединения 156а. Очистку проводили с помощью гексанов/EtOAc с градиентом 20–80%.

Соединение 3 (25 мг, 64%) получали из 188-2 (70 мг) в ацетонитриле (0,6 мл) и 4 Н НСl / диоксане (50 мкл), как описано для получения 209а ниже. МС: $m/z = 658 [M+1]$.

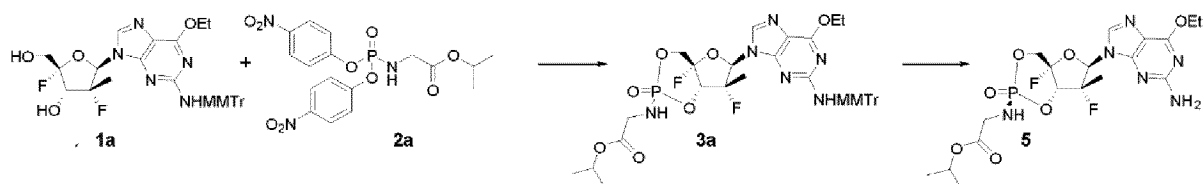
Соединение 4



К перемешиваемому раствору POCl_3 (2,0 г, 13 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли фенол (1,22 г, 13 ммоль) при -70°C и по каплям TEA (1,31 г, 13 ммоль) в DCM (3 мл) при -70°C . Смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Получили неочищенный раствор 85-1.

- 5 Соединение 85 получали с использованием процедуры, аналогичной получению соединения 84, с использованием 85-2 (205 мг, 0,674 ммоль в DCM (5 мл), полученного из гидрохлорида (S)-изопропил 2-аминопропаноата и 85-1) и 83-A (300 мг, 0,337 ммоль). **Соединение 4** (50 мг, 74%) получали в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС: $m/z = 615,2 [M+H]^+$.

10 Соединение 5



- Смесь аналога гуанозина **1a** (310 мг, 0,5 ммоль) в MeCN (15 мл) и DBU (150 мкл, 1 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем раствор фосфорамидата **2a** (0,44 г, 1 ммоль; который может быть приготовлен как описано Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, vol. 22, p. 4497-5001) в MeCN (10 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.

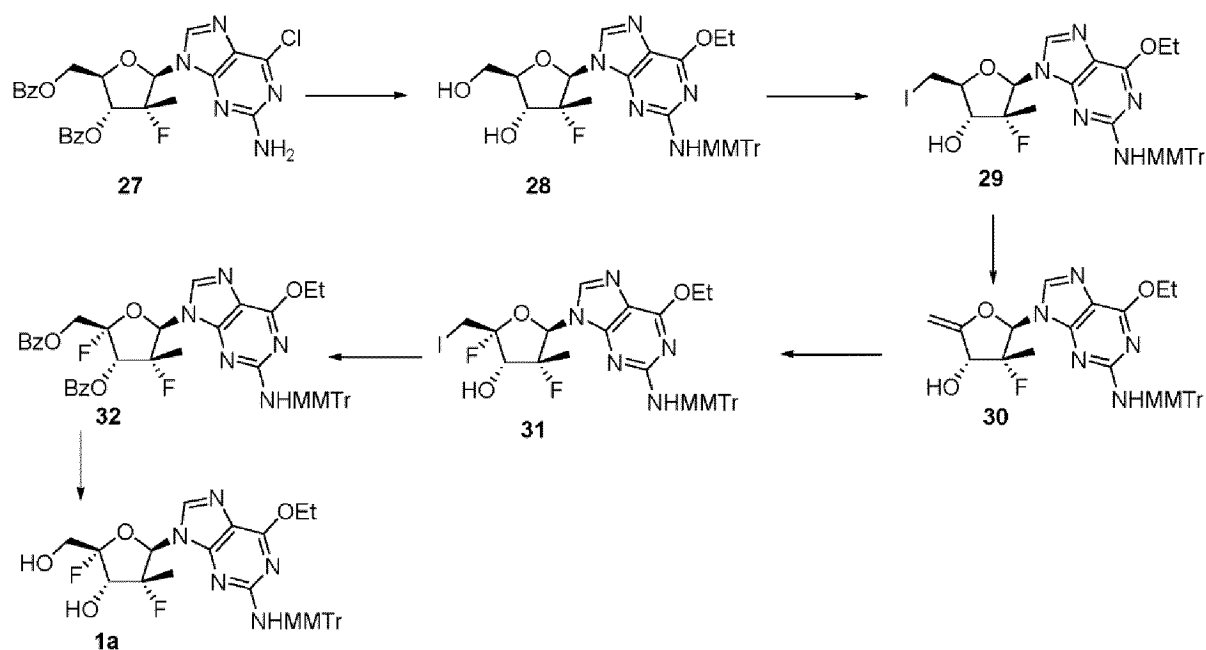
- 20 Реакционную смесь гасили 1 Н лимонной кислотой и разводили EtOAc. Слои разделяли и органический слой промывали водой, насыщ. водн. NaHCO_3 , соевым раствором и сушили (Na_2SO_4). Выпаренный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (35–100% EtOAc в гексанах) с получением **3a** (в виде смеси диастереоизомеров). Смесь **3a** в 0,04 Н растворе HCl в MeCN (3,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили MeOH и концентрировали смесь. Остаток выпаривали совместно с толуолом и MeCN и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с 4–20% i-PrOH в CH_2Cl_2 . Диастереомерную смесь отделяли посредством ОФ-ВЭЖХ (30–100% В, А = 0,1% водн. HCOOH, В = 0,1% HCOOH в MeCN) с получением 35 мг (14%, в течение 2 стадий) целевого **соединения 5**.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7,94 (с, 1H), 6,61 (д, *J* = 17,2 Гц, 1H), 6,1 (уш., 1H), 5,01 (м, 1H), 4,75 (дд, *J* = 10,8 Гц, 29,3 Гц, 1H), 4,50–4,58 (м, 3H), 3,68 (д, *J* = 14,8 Гц, 2H), 1,41 (т, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,38 (д, *J* = 21,2 Гц, 3H), 1,25 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H). ³¹P-ЯМР (CD₃OD) δ 7,01. МС: *m/z* = 507,0 (M+1)⁺.

5

Получение соединения 1а

9-(2-дезоксидефтор-2-С-метил-β-D-рибофуранозил)-6-этокси-2-(монометокситритиламино)пурин (1а)



9-(2-дезоксидефтор-2-С-метил-β-D-рибофуранозил)-6-этокси-2-(монометокситритиламино)пурин (28).

К раствору соединения 27 (12,5 г, 23,8 ммоль) в 50 мл DCM добавляли AgNO₃ (8,1 г, 47,6 ммоль), коллидин (5,77 г, 47,6 ммоль) и MMTTrCl (11 г, 35,6 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи, гасили метанолом и фильтровали. Растворители выпаривали, остаток очищали посредством колоночной хроматографии в 5% MeOH в DCM с получением 16 г (84%) N-третирированного нуклеозида. Этот продукт в 150 мл этанола обрабатывали NaOEt (50 мл, 2 Н. в этаноле) при 0 °С. Реакцию оставляли при комнатной температуре в течение 1 ч, pH доводили до 7 концентрированным раствором NH₄Cl. Продукт экстрагировали EtOAc и остаток очищали посредством колоночной хроматографии в 5% MeOH в DCM с получением 10,9 г (98%) нуклеозида 28. МС, *m/z* = 600 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,13 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,15–7,30 (м, 13H), 6,80 (м,

15

20

2H), 5,61 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,25 (т, $J = 5,0$ Гц, 1H), 4,05 (уш., 2H), 3,80 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,61 (м, 1H), 1,15 (уш., 3H), 0,75 (уш., 3H). МС: $m/z = 600,5$ (M+1)⁺.

9-(2,5-дидезокси-2-фтор-2-С-метил-5-иодо-β-D-рибофуранозил)-6-этокси-2-(монометокситритиламино)пурин (29). Нуклеозид **28** (10 г, 16,5 ммоль),

5 трифенилфосфин (5,4 г, 20,6 ммоль) и имидазол (1,6 г, 24,7 ммоль) суспендировали в 30 мл сухого THF и охлаждали до 10 °С. Добавляли раствор йода (5 г, 20 ммоль) в сухой THF (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили раствором Na₂S₂O₃ и NaHCO₃ и разводили EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали
10 посредством колоночной хроматографии в 2% MeOH в DCM с получением 8,9 г (75%) нуклеозида **29** в виде желтого твердого вещества. МС, $m/z = 710$ (M+H)⁺.

9-(4,5-дидегидро-2,5-дидезокси-2-фтор-2-С-метил-β-D-рибофуранозил)-6-этокси-2-(монометокситритиламино)пурин (30). К раствору соединения **29** (8 г, 11,3 ммоль) в

15 40 мл THF добавляли DBU (2,5 мл, 17 ммоль) и смесь нагревали при 70–75 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили 1 М раствором лимонной кислоты, органический слой промывали солевым раствором, высушивали и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии в 20% EtOH в гексане с получением 2,4 г (37%) нуклеозида **30** в виде белого твердого вещества. МС, $m/z = 582$ (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,42 (с, 1H), 7,19–7,29 (м, 12H), 6,78 (м, 2H), 6,30 (с, 1H), 5,8 (уш., 1H), 4,6, 4,5, 4,3 (3 уш., 4H), 3,77 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,61 (м, 1H), 1,35 (уш., 3H), 0,75 (уш., 3H). МС: $m/z = 582,4$ (M+1)⁺.

9-(2,5-дидезокси-2,4-дифтор-5-иодо-2-С-метил-β-D-рибофуранозил)-6-этокси-2-(монометокситритиламино)пурин (31). К перемешиваемому холодному (–0 °С)

25 раствору нуклеозида **30** (4,8 г, 8,2 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли триэтиламин тригидрохлорид (2 мл, 12,6 ммоль) сразу после добавления NIS (2,7 г, 12 ммоль). Реакционную смесь оставляли для обработки в течение 2 ч при той же температуре и гасили насыщенными растворами NaHCO₃ и Na₂S₂O₃ (1 : 1). После обычной обработки неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии в 20% EtOH в гексане с получением 3,5 г (60%) нуклеозида **31**. МС, $m/z = 728$ (M+H)⁺.

9-(3,5-ди-о-бензоил-2-дезокси-2,4-дифтор-2-С-метил-β-D-рибофуранозил)-6-этокси-2-(монометокситритиламино)пурин (32). В нуклеозид **31** (2,1 г, 3 ммоль),

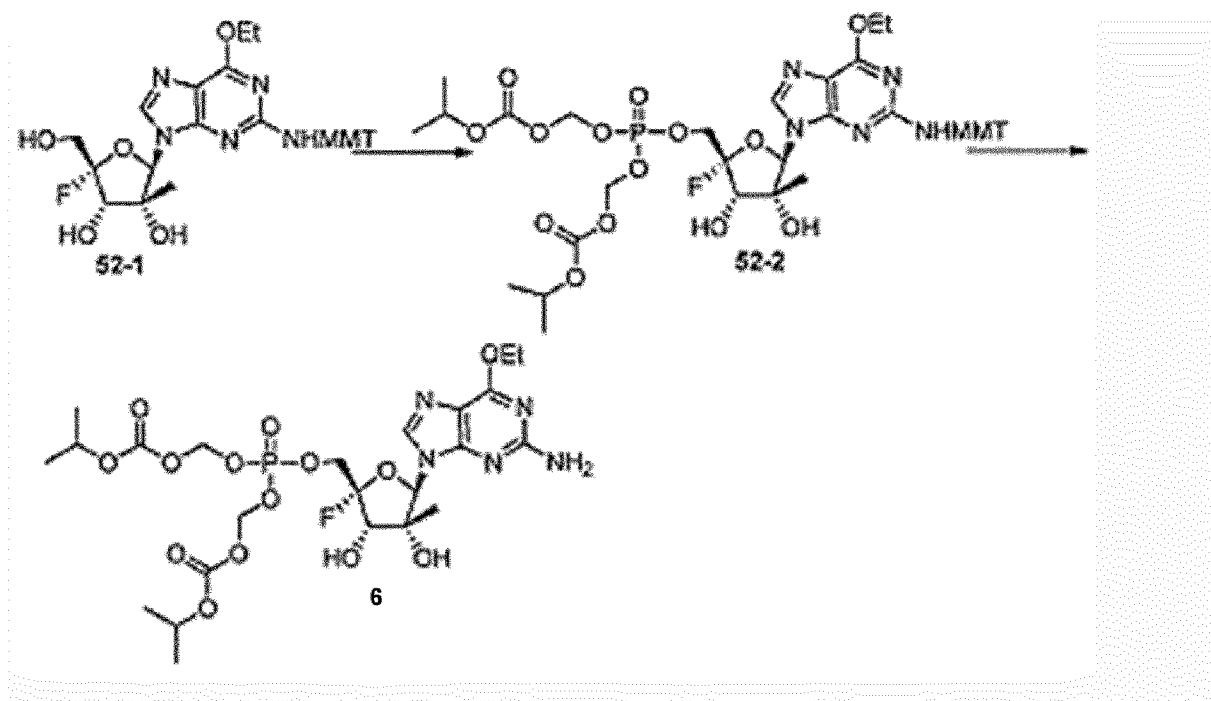
растворенный в 40 мл пиридина, добавляли VzCl (464 мг, 3,3 ммоль) и реакционную смесь оставляли при комнатной температуре в течение ночи. После обычной обработки

и хроматографии на силикагеле с 20% EtOAc в гексане получали 2 г 3'-бензоилированного продукта. Его растворяли в DMF (60 мл), добавляли NaOBz (3,45 г, 24 ммоль) и 15-краун-5 (5,31 мг, 24 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 100 °С в течение 48 ч. Растворитель выпаривали. После обычной обработки неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии в 20% EtOH в гексане с получением 1,1 г (45% за 2 стадии) нуклеозида **32**. МС, $m/z = 826 (M+H)^+$.

9-(2-дезоксидефтор-2,4-дифтор-2-С-метил-β-D-рибофуранозил)-6-этокси-2-

(монометокситритиламино)пурин 1. Бензоилированный нуклеозид **32** (1 г, 1,2 ммоль) растворяли в н-бутиламине (5 мл) и выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Бутиламин выпаривали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии в 10% MeOH в DCM с получением 0,62 г (85%) нуклеозида **1a**. МС, $m/z = 618 (M+H)^+$. ^1H -ЯМР (DMSO- d_6): δ 7,74 (уш., 1H), 7,54 (с, 1H), 7,14–7,27 (м, 12H), 6,79 (м, 2H), 5,90 (уш., 1H), 5,62 (уш., 1H), 4,36 (уш., 1H), 4,02 (уш., 1H), 3,99 (кв., $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,62 (м, 2H), 1,14 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,0 (уш., 3H). МС: $m/z = 618,1 (M+1)^+$.

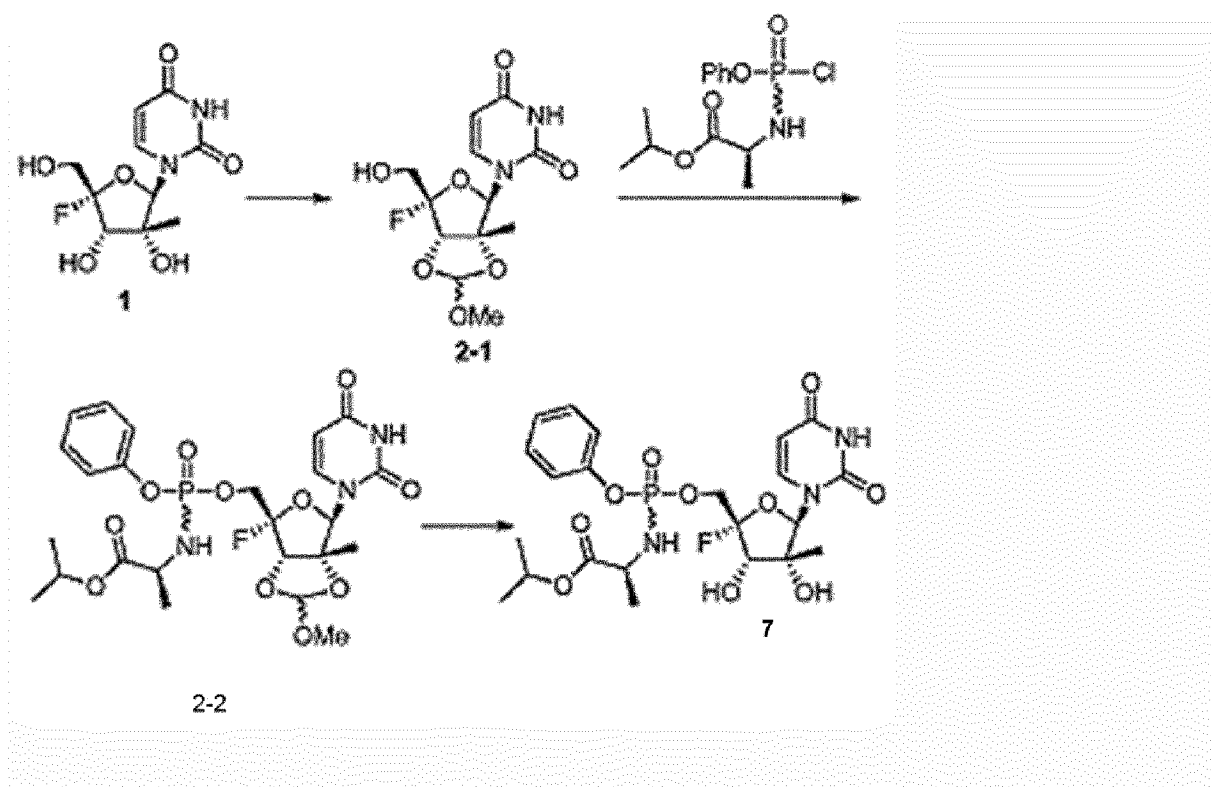
Соединение 6



Соединение 52-2 (158 мг, 50%) получали из 52-1 (0,21 г; 0,35 ммоль) и бис(изопропилоксикарбонилоксиметил)-фосфат триэтиламмония (0,54 ммоль) с DIPEA (0,18 мл), VorCl (178 мг) и 3-нитро-1,2,4-триазола (80 мг) в THF (4 мл).

5 Раствор 52-2 (158 мг) в ацетонитриле (1 мл) и HCl (4 Н/диоксан; 85 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили MeOH и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (колонка 10 г) с CH₂Cl₂ / i-PrOH (градиент 3–10%) с получением **соединения 6** (85 мг, 76%). МС: m/z = 656 [M+H]⁺.

Соединение 7



К раствору 1 (1,2 г; 4,3 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (820 мг; 1 экв.) и триметилортоформат (14 мл; 30 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь нейтрализовали метаноловым аммиаком и выпаривали растворитель. В результате очистки на силикагелевой колонке с системой растворителей CH₂Cl₂-MeOH (градиент 4–10%) получали 2-1 (1,18 г, 87%).

К охлажденному на ледяной бане раствору 2-1 (0,91 г; 2,9 ммоль) в безводном THF (20 мл) добавляли изопропилмагния хлорид (2,1 мл; 2 М в THF). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. Раствор фосфорно-хлоридного реагента (2,2 г; 2,5 экв.) в THF (2 мл) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при комнатной

20

температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь погасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем смесь разводили водой и CH_2Cl_2 и два слоя разделяли. Органический слой промывали водой, полунасыщ. водн. NaHCO_3 и соевым раствором и сушили Na_2SO_4 . Выпаренный
5 остаток очищали на колонке с силикагелем с системой растворителей CH_2Cl_2 -iPrOH (градиент 4–10%) с получением Rp/Sp-смеси 2-2 (1,59 г; 93%).

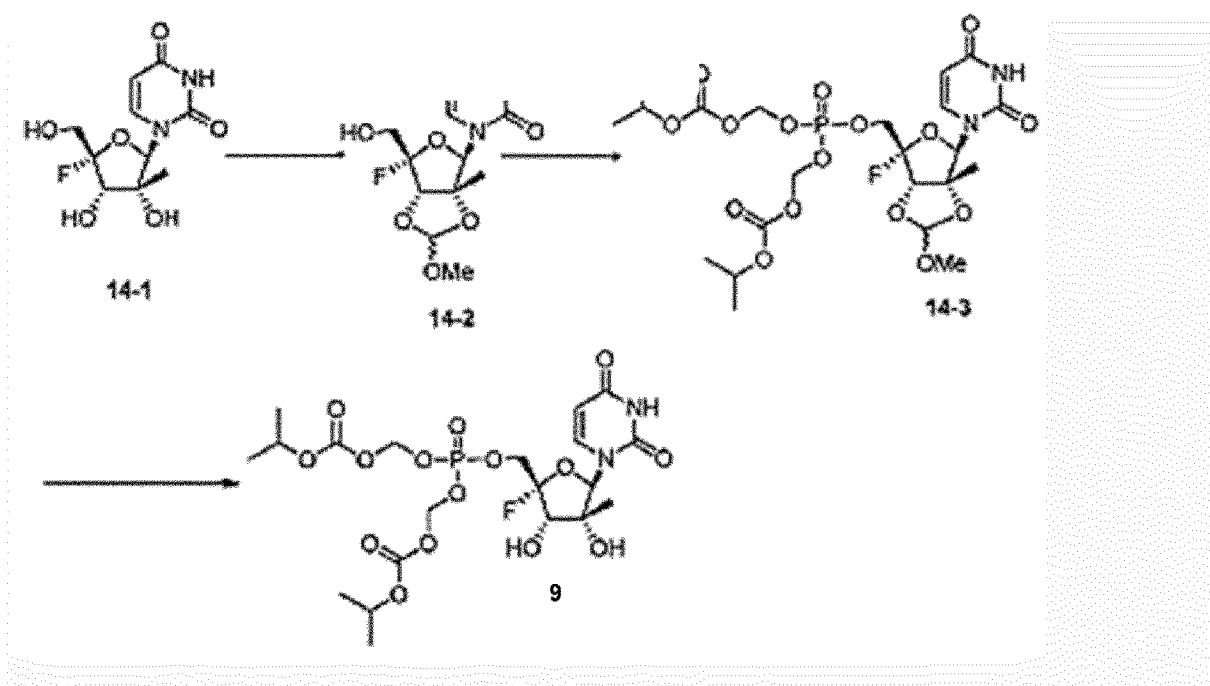
Смесь 2-2 (1,45 г; 2,45 ммоль) и 80% водн. HCOOH (7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Растворитель выпаривали и совместно
10 выпаривали с толуолом. Полученный остаток растворяли в MeOH, обрабатывали с помощью Et_3N (3 капли) и растворитель выпаривали. В результате очистки на силикагелевой колонке с системой растворителей CH_2Cl_2 -MeOH (градиент 4–10%) получали Rp/Sp-смесь **соединения 7** (950 мг; 70%). ^{31}P -ЯМР (DMSO-d_6): δ 3,52, 3,47. МС: $m/z = 544$ $[\text{M-l}]^-$.

Соединение 8

15 Соединение 8 получали из гуанозина **1a** и D-аланина **2a** аналогично описанию для **соединения 5** (см. выше) с выходом 27% (125 мг).

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ 7,94 (с, 1H), 6,60 (д, $J = 16,8$ Гц, 1H), 6,1 (уш., 1H), 4,99 (септ., $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,75 (дд, $J = 10,8$ Гц, 29,2 Гц, 1H), 4,48–4,59 (м, 3H), 3,88 (м, 1H), 1,41 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,34–1,40 (м, 6H), 1,25 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,24 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H). ^{31}P -ЯМР
20 (CD_3OD) δ 6,07. МС: $m/z = 521,0$ $(\text{M}+1)^+$.

Соединение 9

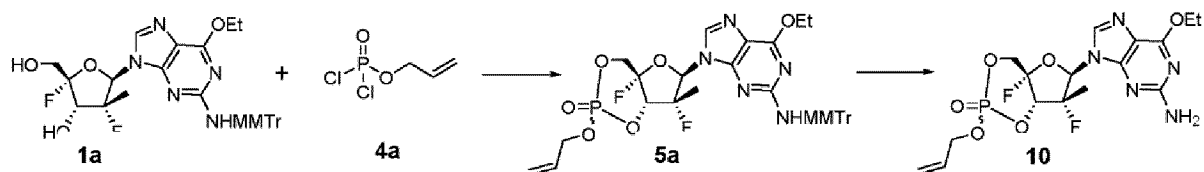


Смесь 14-1 (1,2 г, 4,3 ммоль), моногидрат PTSA (0,82 г, 1 экв.) и
 5 триметилортоформиат (14 мл, 30 экв.) в диоксане (30 мл) перемешивали в течение ночи
 при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали 7 Н NH₃ / MeOH и
 удаляли фильтрацией белое твердое вещество. Осадок растворяли в THF (10 мл) и
 промывали 80% водн. АсОН (5 мл). Смесь выдерживали при комнатной температуре в
 течение 45 мин и выпаривали. Остаток очищали на силикагеле (колонка 25 г) с
 10 CH₂Cl₂ / MeOH (градиент 4–10%) и для получения 14-2 (1,18 г, 87%).

Соединение 14-3 (137 мг, 75%) получали из 14-2 (93 мг, 0,29 ммоль) и
 бис(изопропилоксикарбонилосиметил)-фосфата триэтиламмония (0,44 ммоль) с
 DIPEA (0,2 мл), VorCl (147 мг) и 3-нитро-1,2,4-триазола (66 мг) в THF (3 мл). Очистку
 проводили с помощью системы растворителей CH₂Cl₂ / i-PrOH (градиент 3–10%).

15 Раствор 14-3 (137 мг) в 80% водн. НСООН перемешивали при комнатной
 температуре в течение 2 ч., после чего концентрировали. Остаток выпаривали
 совместно с толуолом, а затем MeOH, содержащем небольшое количество Et₃N (2
 капли). В результате очистки на силикагеле (колонка 25 г) с CH₂Cl₂ / MeOH (градиент
 4–10%) получали **соединение 9** (100 мг, 77%). МС: m/z = 1175 [2М-1] ~.

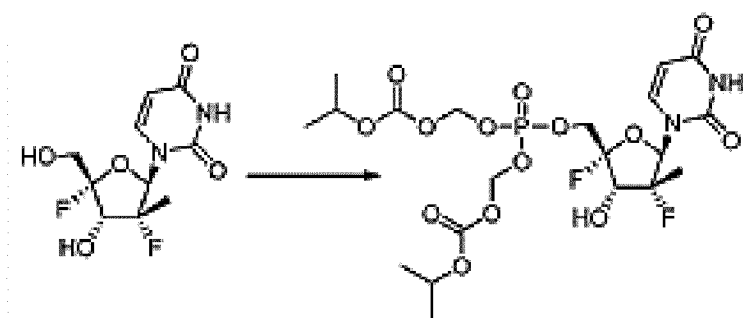
Соединение 10



Аналог гуанозина **1a** (185 мг, 0,3 ммоль) и трет-BuMgCl (1,2 мл, 1,0 М раствор в THF) в безводном THF (5 мл) обрабатывали аллилфосфодихлоридатом **4a** (72 мг, 0,45 ммоль; который может быть получен, например, как описано в Journal of general chemistry of the USSR, 1965, vol. 35, p. 1462 – 1464. (Zhurnal Obshchei Khimii, 1965, vol.35, p. 1460 – 1463). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили (Na₂SO₄) выпаривали до сухого остатка и очищали на силикагеле с градиентом 2–5% MeOH в CH₂Cl₂. Защищенное пролекарство **5a** (см. соединение 5 выше) растворяли в ацетонитриле (5 мл), добавляли HCl в диоксане (0,5 мл), смесь выдерживали в течение 1 ч при комнатной температуре и выпаривали. Остаток очищали на силикагеле с градиентом MeOH в CH₂Cl₂ от 2% до 10% для получения целевого **соединения 10** (в виде смеси диастереоизомеров (36 мг, 27%)).

³¹P-ЯМР (CD₃OD) δ -5,27, -6,79. МС: *m/z* = 448,2 (M+1)⁺.

Соединение 11



Нефосфорилированное соединение в схеме выше (109 мг, 0,39 ммоль), бис(изопропилоксикарбонилоксиметил)-фосфат триэтиламмония (0,6 ммоль, полученный из 195 мг бис(изопропилоксикарбонилоксиметил)-фосфата) и 85 Et₃N) были обезвожены путем совместного выпаривания с пиридином, а затем с толуолом. Остаток растворяли в безводном THF (3 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли диизопропилэтиламин (0,2 мл, 3 экв.), VorCl (190 мг, 2 экв.) и 3-нитро-1,2,4-триазол

(81 мг, 2 экв.) и смесь перемешивали при 0 °С в течение 90 мин. Смесь разводили EtOAc, промывали насыщ. водн. NaHCO₃ и солевым раствором и сушили (Na₂SO₄). Путем очистки на колонке с силикагелем с CHCl₃ / i-PrOH (градиент 4–10%) с последующей очисткой ОФ-ВЭЖХ (А: 0,1% HCOOH в воде, В: 0,1% HCOOH в MeCN) получали **соединение 11** (28 мг, 12%). ³4-ЯМР (CDCl₃ 3): δ 7,24 (д, 1H), 6,6 (уш., 1H), 5,84 (д, 1H), 5,65–5,73 (м, 4H), 4,94 (м, 2H), 4,38 (м, 2H), 4,1 (б, 1H), 2,88 (д, 1H), 1,47 (д, 3H), 1,33 (м, 12H).

Пример 2. Биологическая активность

Противовирусная активность соединений была протестирована против репликона ВГЕ крысы LA-B350/luc, как описано в Debing et al (Dis Model Mech 2016; 9:1203-10). С этой целью клетки Nuh7 электролитически осаждали с помощью кэпированной вирусной РНК, полученной из плазмиды pLA-B350/luc, высевали в 96-луночные планшеты и обрабатывали каждым из соединений в выбранных концентрациях. Для контроля вируса (VC) соединение не добавляли. Через 3 дня люминесценцию, создаваемую секретируемой гауссовой люциферазой, количественно определяли с использованием набора люциферазы Promega Renilla и вносили поправку на фоновый сигнал путем измерения контроля клеток (CC, вирусная РНК и соединение не добавлены). Эффективная концентрация 50% (EC₅₀) определяется как концентрация соединения, которая вызывает снижение на 50% сигнала Luc по сравнению со средним скорректированным VC. EC₅₀ основывали на двух экспериментах и получали путем подбора с использованием нелинейной регрессии в GraphPad с помощью двухпараметрической логистической модели при сохранении переменной наклона.

Для оценки жизнеспособности среду удаляли, а клетки затем инкубировали с раствором MTS/PMS (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолий/феназинметосульфат), который метаболизируют с получением коричневого, водорастворимого продукта, который количественно оценивают через 1 час при 37 °С путем считывания поглощения при 498 нм.

Наблюдаемые значения выражены в процентах ингибирования необработанного РНК-трансфицированного контрольного состояния. CC₅₀ представляет концентрацию, при которой метаболическая активность клеток будет уменьшена до 50% по сравнению с метаболической активностью необработанных клеток (и основывалась на двух экспериментах, и получена путем подбора с использованием нелинейной регрессии в

GraphPad с помощью двухпараметрической логистической модели при сохранении переменной наклона).

Результаты демонстрируют, что соединения формулы (I) являются активными против ВГЕ (репликона ВГЕ крысы LA-B350/luc).

Номер соединения	EC ₅₀ (μM)	CI 95% (мкМ)
1	< 0,00064	Н.Д.
2	0,0089	от 0,0017 до 0,031
3	0,0099	от 0,0025 до 0,029
4	0,036	от 0,021 до 0,061
5	0,046	от 0,018 до 0,11
6	0,023	от 0,0068 до 0,065
7	0,11	от 0,037 до 0,28
8	0,86	от 0,38 до 1,8
9	4,8	от 1,3 до 23
10	5,7	от 2,7 до 12
11	7,3	от 3,8 до 15

Н/П = не применимо

Опубликованные значения могут быть округлены до двух значащих цифр

Ни одно из соединений 1–11 не достигло CC₅₀ при самой высокой протестированной концентрации 50 мкМ.

Пример 3. Репликон ВГЕ генотипа 3 Kernow-C1 p6/luc

Противовирусная активность соединений была протестирована против репликона ВГЕ генотипа 3 Kernow-C1 p6/luc (Kernow-C1 p6: номер доступа в базе данных GenBank JQ679013), как описано ранее (Debing Y, Emerson SU, Wang Y, Pan Q, Balzarini J, Dallmeier K, Neyts J. 2013. Ribavirin Inhibits In Vitro Hepatitis E Virus Replication through Depletion of Cellular GTP Pools and Is Moderately Synergistic with Alpha Interferon. Antimicrob Agents Chemother, 58:267-273). С этой целью клетки Huh7 подвергали электролитическому осаждению с кэпированной in vitro транскрибированной РНК Kernow-C1 p6/luc, полученной из MluI-расщепленной плазмидной ДНК (Shukla P, Nguyen HT, Faulk K, Mather K, Torian U, Engle RE, Emerson SU. 2012. Adaptation of a genotype 3 hepatitis E virus to efficient growth in cell culture depends on an inserted human gene segment acquired by recombination. J. Virol. 86:5697–5707), высевая в 96-луночные планшеты, содержащие последовательные разведения тестируемых соединений. Для контроля вируса (VC) соединение не добавляли. Через 4 дня люминесценцию, создаваемую секретируемой гауссовой люциферазой,

количественно определяли с использованием набора люциферазы Promega Renilla и вносили поправку на фоновый сигнал с помощью контроля клеток (СС, вирусная РНК и соединение не добавлены). Относительная эффективная концентрация 50% (EC₅₀) определяется как концентрация соединения, которая вызывает снижение на 50% сигнала Лус относительно диапазона сигнала. Относительную EC₅₀ основывали на двух экспериментах и получали путем зависимости нелинейной регрессии в GraphPad с использованием четырехпараметрической логистической (4PL) модели.

Для оценки жизнеспособности среду удаляли, а клетки затем инкубировали с раствором MTS/PMS (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолий/феназинметосульфат), который метаболизируется с получением коричневого водорастворимого продукта, который количественно оценивают через 1 час при 37 °С путем считывания поглощения при 498 нм. Наблюдаемые значения выражены в процентах от необработанного РНК-трансфицированного контрольного состояния. Относительная CC₅₀ представляет концентрацию, при которой метаболическая активность клеток будет уменьшена до 50% по сравнению с метаболической активностью необработанных клеток, основывалась на двух экспериментах и получена путем подбора с использованием нелинейной регрессии в GraphPad с помощью четырехпараметрической логистической (4PL) модели.

Результаты демонстрируют, что соединения формулы (I) являются активными против репликона ВГЕ генотипа 3 Kernow-C1 p6/luc.

Номер соединения	относительная EC ₅₀ (мкМ)	CI 95% (мкМ)
1	0,013	от 0,0011 до 0,029
2	0,011	от 0,0082 до 0,014
3	0,012	от 0,011 до 0,014
4	0,0065	от 0,0025 до 0,011
5	0,022	от 0,015 до 0,031
6	0,026	от 0,014 до 0,048
7	0,042	от 0,023 до 0,069
8	0,220	от 0,085 до 0,52
9	> 50	Н.Д.
10	1,3	от 0,79 до 2,50
11	0,72	от 0,30 до 4,5

Указанные значения могут быть округлены до двух значащих цифр.

Все соединения, за исключением соединения 1, не достигли относительной CC_{50} при самой высокой протестированной концентрации 50 мкМ. При более высоких концентрациях может наблюдаться токсичность.

5 Соединения, описанные в настоящем документе, являются эффективными и, без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, следует понимать, что это может происходить в условиях *in vivo* для эффективной терапии при лечении инфекции гепатита E.

10 Пример 4. Эффективность *in vivo* при ВГЕ у бестимусных голых крыс (штамм ВГЕ LA-B350)

Перед исследованием эффективности *in vivo* новую партию вируса ВГЕ крысы получают из печени 10 инфицированных бестимусных голых крыс. Эту свежеприготовленную партию вируса используют во всех исследованиях *in vivo*.

15 Замораживали флакон, содержащий 10% гомогената печени свежеприготовленного ВГЕ крысы. Вирусный материал разводили в десять раз PBS, что соответствует приблизительно 2×10^7 копий вирусных РНК. Бестимусных голых крыс инфицировали с помощью 200 мкл разбавленного вирусного материала путем внутривенной инъекции в хвостовую вену. Лечение крыс начали за 1 час до

20 инфицирования и продолжали один раз в сутки до дня 14 после заражения (p1). Крыс взвешивали и оценивали клинические признаки каждый день до конца эксперимента (день 21 после заражения). Со дня 1–14 после заражения брали кровь один раз в неделю и фекалии каждые 3 дня для количественного определения вирусной нагрузки с помощью количественной ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-кПЦР). Со дня 15–21

25 дня после заражения каждые 3 дня собирали фекалии для количественного определения вирусной нагрузки. На день 21 после заражения крыс подвергли эвтаназии с помощью внутрибрюшинной инъекции Dolethal, затем собрали кровь посредством пункции сердца, и после внутрисердечной перфузии PBS извлекали печень. Кровь и печень анализировали на наличие вирусной РНК (ОТ-кПЦР) и патологических

30 гистологических изменений.

Группа	Количество крыс	Доза (мг/кг)	Частота	МОА
Носитель	6	-	1 р/д	Перорально через желудочный зонд
Рибавирин	6	30 мг/кг;	1 р/д	в/б
Исследуемое соединение	6	Высокая доза (например, 200 мг/кг)	1 р/д	Перорально через желудочный зонд
Исследуемое соединение		Средняя доза (например, 70 мг/кг)	1 р/д	Перорально через желудочный зонд
Исследуемое соединение	6	Малая доза (например, 20 мг/кг)	1 р/д	Перорально через желудочный зонд
Софосбувир	6	Необходимо определить	1 р/д	Перорально через желудочный зонд

День 0	День 1–14 после заражения	День 15–20 после заражения	День 21 после заражения
- Взвесить - Собрать фекалии и кровь - Ввести препарат - Инфицировать	- Взвесить - Оценить клинические признаки - Вводить препарат один раз в день - Собирать фекалии каждые 3 дня - Собирать кровь один раз в неделю	- Взвесить - Оценить клинические признаки - Собирать фекалии каждые 3 дня	- Взвесить - Оценить клинические признаки - Подвергнуть эвтаназии - Собрать кровь, печень и фекалии для ОТ-кПЦР и гистологического исследования

Дизайн исследования:

- **День –1 или –2 после заражения:** 5-недельных (110–130 г) гомозиготных самок бестимусных голых Hsd:RH-Foxn1^{rlnu} крыс (*Rattus norvegicus*, Envigo, Horst, Нидерланды) делят на 4–6 групп (5 животных/группа); прикрепляют ушную бирку.
- **День 0 после заражения:** крыс взвешивают и вводят препараты перорально через желудочный зонд или внутривенно (рибавирин или IFN) в соответствии со схемой выше, начиная с 1 часа до инфицирования. Инфицируют путем внутривенного введения 200 мкл 1% гомогената печени крысы со штаммом ВГЕ LA-B350 (соответствует приблизительно 2×10^7 копий вирусных РНК).
- **День 1–14 после заражения:** ежедневно взвешивают крыс и вводят препараты один раз в день. Животных контролируют на предмет мобильности, ухода и поведения. Фекалии собирают каждые 3 дня, а кровь (сыворотку) собирают один раз в неделю из хвоста для количественного определения вирусной нагрузки с помощью ОТ-кПЦР. При достижении конечных показателей по критериям гуманности (сгорбленная спина, вырванная шерсть, $\geq 20\%$ потеря массы, летаргия) животных подвергают эвтаназии.
- **День 15–20 после заражения:** взвешивают крыс ежедневно. Животных контролируют на предмет мобильности, ухода и поведения. Фекалии собирают каждые 3 дня для количественного определения вирусной нагрузки с помощью ОТ-кПЦР. При достижении конечных показателей по критериям гуманности (сгорбленная спина, вырванная шерсть, $\geq 20\%$ потеря массы, летаргия) животных подвергают эвтаназии.
- **День 21 после заражения:** животных подвергают эвтаназии. Собирают печень, кровь (сыворотку) и фекалии.

Обработка образцов:

Печень: 1) количественная оценка вирусной нагрузки с помощью ОТ-кПЦР 2)

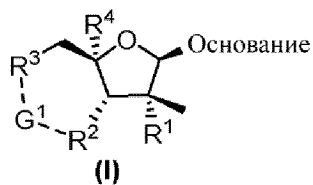
гистологическое исследование

Кровь: количественная оценка вирусной нагрузки с помощью ОТ-кПЦР

Фекалии: количественная оценка вирусной нагрузки с помощью ОТ-кПЦР

Заявка также содержит следующие пункты, которые могут быть заявлены:

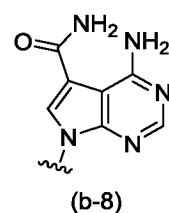
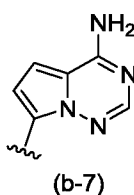
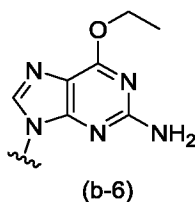
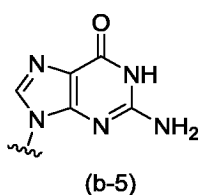
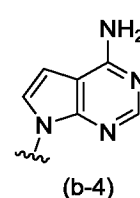
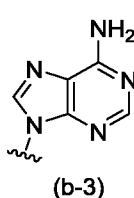
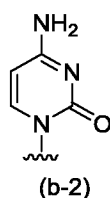
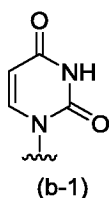
1. Соединение для применения в лечении инфекции гепатита Е у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанное соединение представляет собой соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль;

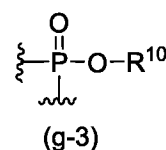
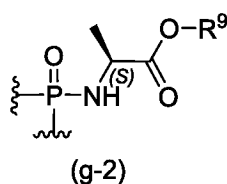
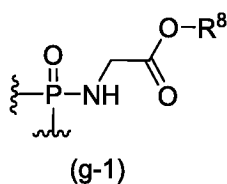
причем:

Основание выбирают из группы, состоящей из (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) и (b-8):



R^1 выбирают из группы, состоящей из OH и F;

G^1 отсутствует или G^1 выбирают из группы, состоящей из (g-1), (g-2) и (g-3):



«--» представляет собой связь в случае, если G^1 выбирают из группы, состоящей из (g-1), (g-2) и (g-3); и «--» отсутствует в случае, если G^1 отсутствует;

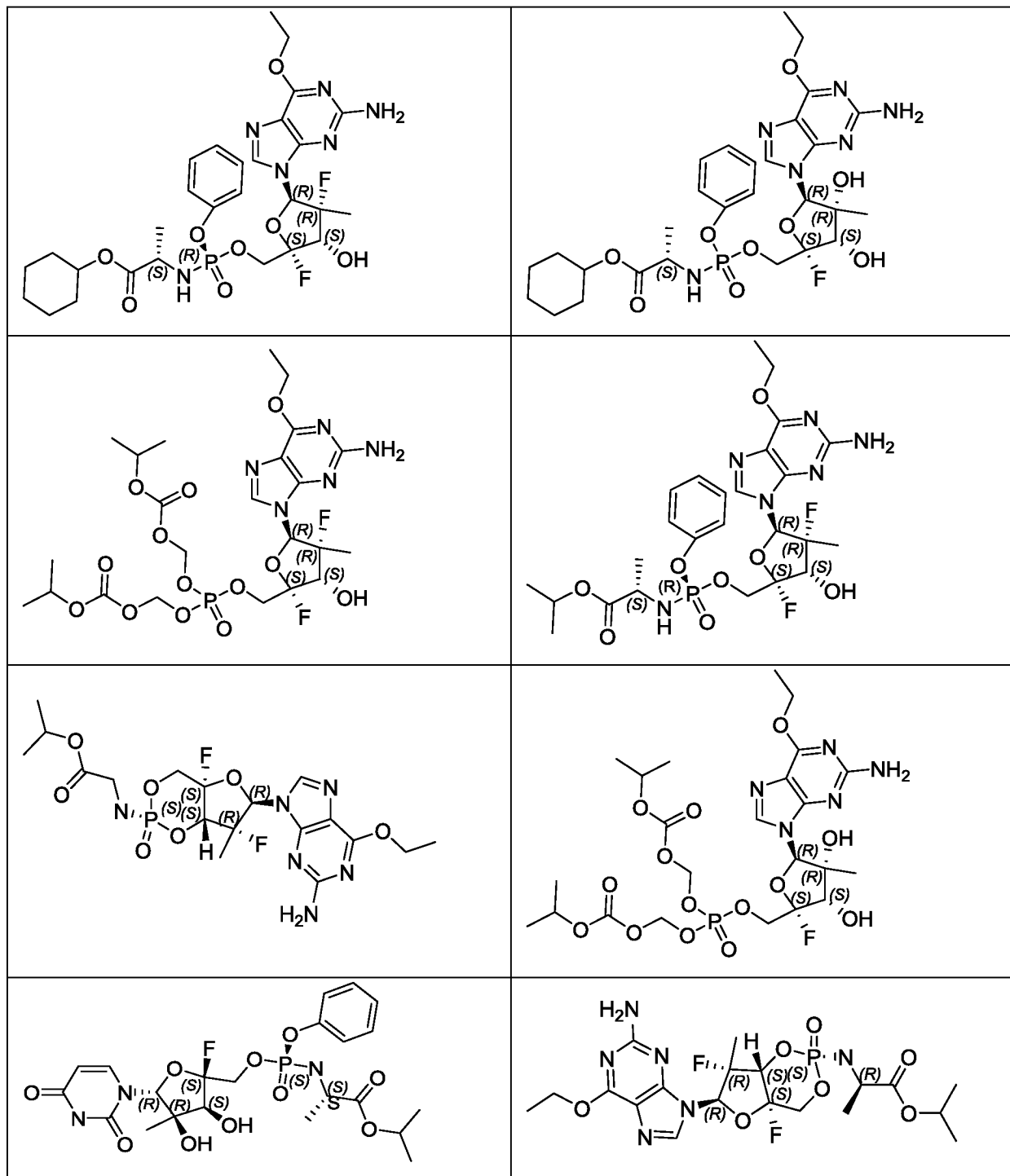
R^8 выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

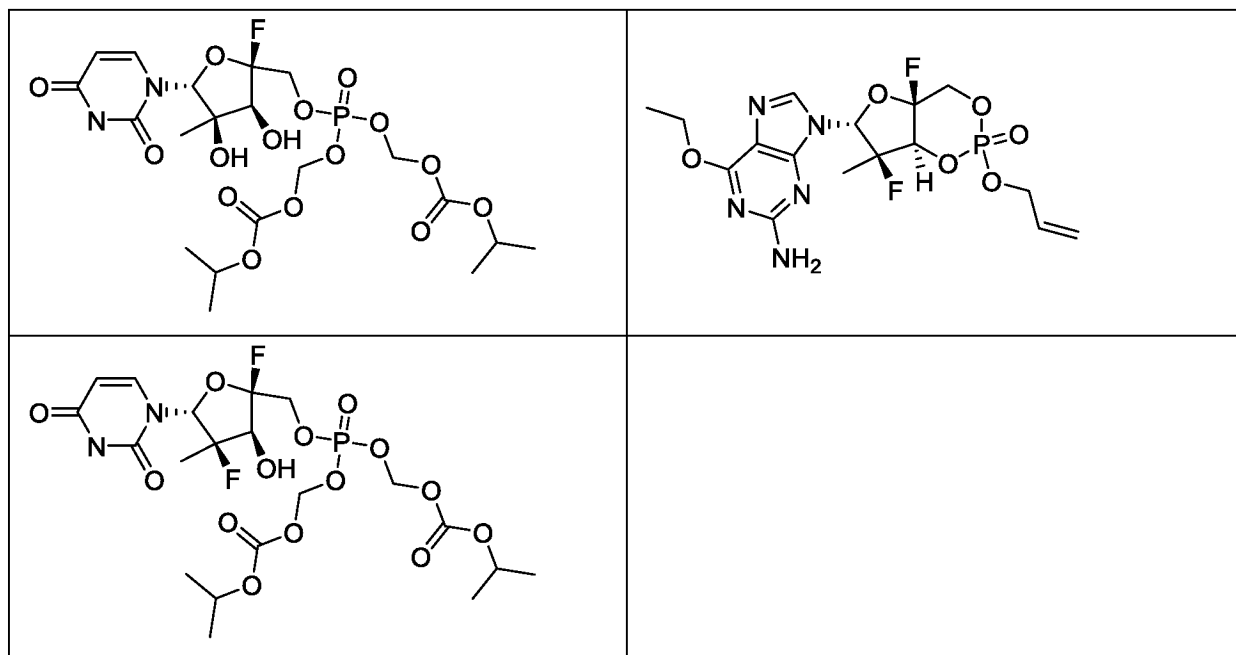
R^9 представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{10} выбирают из группы, состоящей из C_{2-3} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

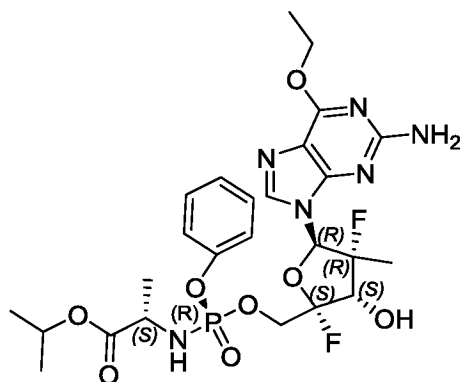
где если G^1 отсутствует;

7. Соединение для применения по пункту 1, которое выбирают из группы, состоящей из:

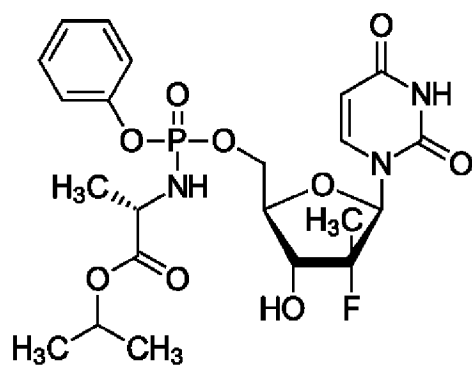




8. Соединение для применения по пункту 1, которое представляет собой:



5 9. Соединение для применения по любому из пп. 1–5, которое не представляет собой изопропил (2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксопиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метил-тетрагидрофуран-2-ил]метокси-фенокси фосфорил]амино]пропаноат:



, или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Фармацевтическая композиция для применения при лечении инфекции гепатита Е у нуждающегося в этом субъекта, которая содержит соединение по пунктам 1–9 и фармацевтически приемлемую несущую среду.

5 11. Соединение для применения по любому из пунктов 1–9, или фармацевтическая композиция для применения по пункту 10, отличающаяся тем, что инфекция гепатита Е представляет собой хроническую инфекцию ВГЕ.

10 12. Соединение для применения по любому из пунктов 1–9, или фармацевтическая композиция для применения по пункту 10, отличающаяся тем, что инфекция гепатита Е представляет собой генотип 1, генотип 2 или генотип 3.

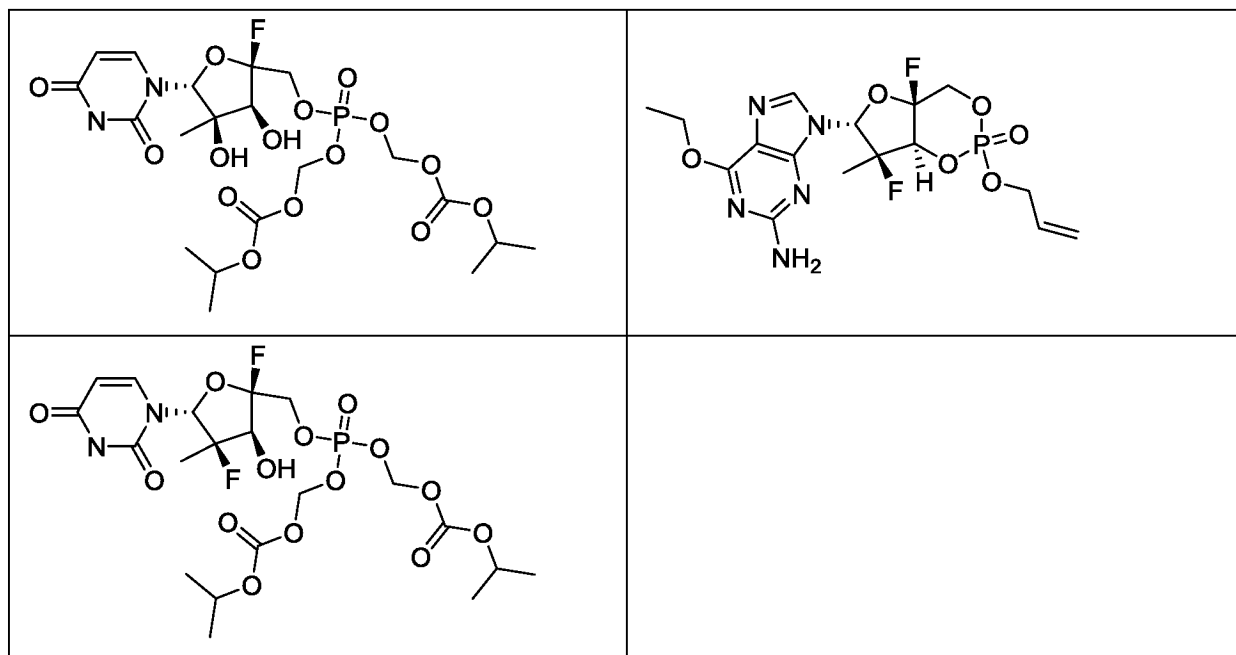
15 13. Соединение для применения по любому из пунктов 1–9, или фармацевтическая композиция для применения по пункту 10, отличающаяся тем, что субъект представляет собой беременную женщину, субъекта с ослабленным иммунитетом или субъекта с иммунодефицитом.

20 Раскрытый объем изобретения не ограничен конкретными вариантами осуществления и примерами, описанными в настоящем документе. В действительности специалистам в данной области будут очевидны различные модификации описания помимо описанных модификаций из предшествующего описания и сопровождающих фигур. Предполагается, что такие модификации включены в объем приложенной формулы изобретения.

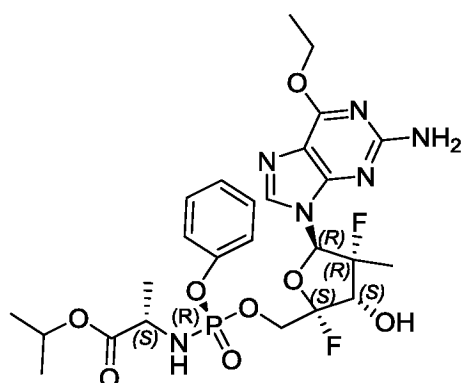
25 Все ссылки (например, на публикации, или патенты, или заявки на патент), приведенные в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки и для всех целей в той же мере, что и в случае, если каждая индивидуальная ссылка (например, публикация, или патент, или заявка на патент) была конкретно и индивидуально указана как полностью включаемая в настоящий документ путем ссылки для всех целей. Другие варианты осуществления входят в прилагаемую
30 формулу изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение для применения в лечении инфекции гепатита Е у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанное соединение выбирают из группы, состоящей
- 5 из:



2. Соединение для применения по п. 1, которое представляет собой:



3. Фармацевтическая композиция для применения при лечении инфекции гепатита Е у нуждающегося в этом субъекта, которая содержит соединение по п. 1 или 2, и фармацевтически приемлемую несущую среду.
4. Соединение для применения по п. 1 или 2, или фармацевтическая композиция для применения по п. 3, отличающаяся тем, что инфекция гепатита Е представляет собой хроническую инфекцию ВГЕ.
5. Соединение для применения по п. 1 или 2, или фармацевтическая композиция для применения по п. 3, отличающаяся тем, что инфекция ВГЕ представляет собой генотип 1, генотип 2 или генотип 3.

6. Соединение для применения по п. 1 или 2, или фармацевтическая композиция для применения по п. 3, отличающаяся тем, что субъект представляет собой беременную женщину, субъекта с ослабленным иммунитетом или субъекта с

5 иммунодефицитом.