



(51) МПК
A61K 31/7064 (2006.01)
C07F 9/22 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012132218/04, 28.12.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 28.12.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 28.12.2006 US 60/877,944;
 18.06.2007 US 60/936,290;
 06.11.2007 US 60/985,891

Номер и дата приоритета первоначальной заявки,
 из которой данная заявка выделена:
 2009128978 28.12.2006

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2014 Бюл. № 4

(45) Опубликовано: 10.08.2014 Бюл. № 22

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: WO2002057287A2, 25.07.2002, (см.
 прод.)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр.
 3, ООО "Юридическая фирма "Городиский и
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

СОММАДОССИ Жан-Пьер (US),
 ГОССЕЛЭН Жилье (FR),
 ПЬЕРРА Клер (FR),
 ПЕРИГО Кристиан (FR),
 ПЕЙРОТТ Сюзанн (FR)

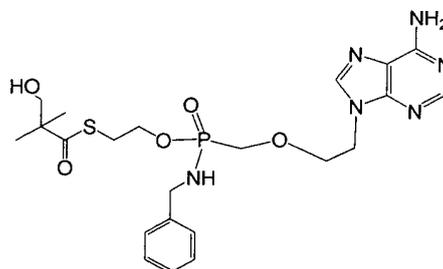
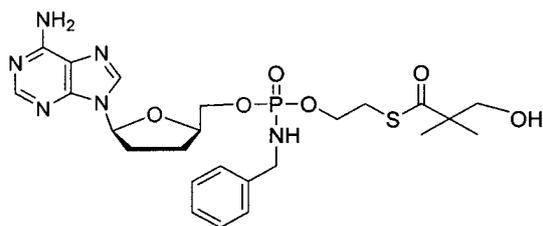
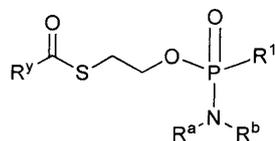
(73) Патентообладатель(и):

АЙДЕНИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
 ИНК. (US),
 САНТР НАСЪОНАЛЬ ДЕ ЛЯ РЕШЕРШ
 СЪЕНТИФИК (FR),
 ЛЬЮНИВЕРСИТЕ МОНПЕЛЬЕ II (FR)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к соединениям формул:



где R^y представляет собой гидроксипол(1-10)алкил; R^a и R^b независимо представляют собой водород, необязательно замещенный C_1 - C_{10} алкил, арил, арил(C_1 - C_{10})алкил или (C_1 - C_{10})циклоалкил, или R^a и R^b вместе с атомом азота образуют

гетероциклическое или гетероарильное кольцо, имеющее от 3 до 7 членов; R¹ выбран из рибавирина, вирамидина, валопицитабина, PSI-6130, МК-0608, резиквимода, целгосивира, ламивудина, энтекавира, телбивудина, радивира,

эмтрицитабина, клебудина, амдоксовира и валторцитабина; а также композициям на их основе для лечения гепатита В или С. Предложены новые эффективные соединения против гепатита В или С. 4 н. и 9 з.п. ф-лы, 2 ил., 28 пр.

(56) (продолжение):

THIERRY BELTRAN ET AL, BIOORGANIC&MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 2001, 11(13), 1775-1777, WO03072757A2, 04.09.2003, WO9640164A1, 19.12.1996, М.Д. МАШКОВСКИЙ, "Лекарственные средства, пособие для врачей", 1993, часть 1, Москва, "Медицина"

R U
2 5 2 5 3 9 2
2 6 2 2
C 2

R U
2 5 2 5 3 9 2
C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/7064 (2006.01)*C07F 9/22* (2006.01)*A61K 31/675* (2006.01)*A61P 31/14* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012132218/04, 28.12.2007

(24) Effective date for property rights:
28.12.2007

Priority:

(30) Convention priority:

28.12.2006 US 60/877,944;

18.06.2007 US 60/936,290;

06.11.2007 US 60/985,891

Number and date of priority of the initial application,
from which the given application is allocated:
2009128978 28.12.2006

(43) Application published: 10.02.2014 Bull. № 4

(45) Date of publication: 10.08.2014 Bull. № 22

Mail address:

129090, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25, str. 3,
OOO "Juridicheskaja firma "Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

SOMMADOSSI Zhan-P'er (US),**GOSSELEhN Zhill'** (FR),**P'ERRA Kler** (FR),**PERIGO Kristian** (FR),**PEJROTT Sjuzann** (FR)

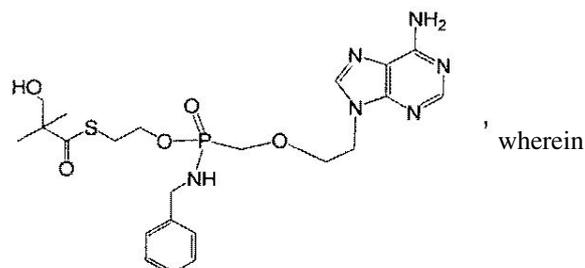
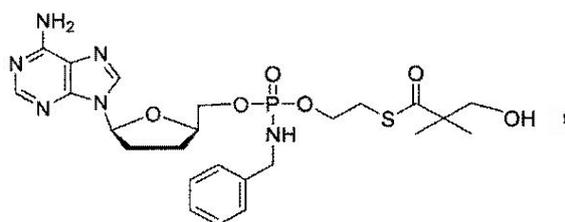
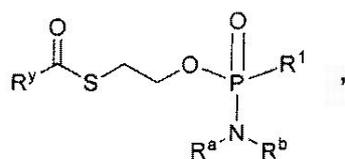
(73) Proprietor(s):

AJDENIKS FARMAS'JuTIKALZ, INK. (US),**SANTR NAS'ONAL' DE LJ'a REShERSh****S'ENTIFIK** (FR),**L'JuNIVERSITE MONPEL'E II** (FR)(54) **COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR TREATING VIRAL INFECTIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: present invention refers to com-

pounds of formulas: 

, wherein

R^y represents hydroxy(C_1 - C_{10})alkyl; R^a and R^b independently represent hydrogen, optionally substituted C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aryl(C_1 - C_{10})alkyl or (C_1 - C_{10})cycloalkyl, or R^a and R^b together with a nitrogen atom form a heterocyclic or a heteroaryl ring having 3 to 7 members; R^1 is specified in ribavirin, viramidine, valopicitabine, PSI-6130, MK-0608, resiquimod, celgosivir, lamivudine, entecavir, telbivudine, racivir, emtricitabine, clevudine, amdoxovir and valtorcitabine; as well as to compositions based thereon for treating hepatitis B or C.

EFFECT: there are presented new effective compounds for hepatitis B or C.

R U 2 5 2 5 3 9 2 C 2

R U 2 5 2 5 3 9 2 C 2

ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая патентная заявка устанавливает приоритет 1) предварительной заявки США № 60/877944, зарегистрированной 28 декабря 2006 года; 2) предварительной заявки США № 60/936290, зарегистрированной 18 июня 2007 года; и 3) предварительной заявки США № 60/985891, зарегистрированной 6 ноября 2007 года. Раскрытия вышеупомянутых заявок включены в настоящее изобретение в качестве ссылки во всей их полноте.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, способам и фармацевтическим композициям для применения в лечении вирусных инфекций, включающих в себя вирусные инфекции гепатит С и гепатит В у организма-хозяина, который нуждается в лечении. В конкретном варианте осуществления рассматриваются нуклеозидные соединения фосфорамидатов или фосфонамидатов, которые обеспечивают концентрацию препарата в печени.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Вирусы семейства *Flaviviridae*

Семейство вирусов *Flaviviridae* содержит по меньшей мере три разных рода: пестивирусы (*pestivirus*), которые вызывают болезни крупного рогатого скота и свиней, флавивирусы (*flavivirus*), которые являются первичной причиной таких болезней, как лихорадка денге и желтая лихорадка; и гепацивирусы (*hepacivirus*), единственным представителем которых является HCV. Род флавивирусов включает в себя более 68 членов, подразделяемых на группы на основе серологического родства (Calisher et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Клинические симптомы различны и включают в себя лихорадку, энцефалит и геморрагическую лихорадку (Fields Virology, Editors: Fields, B.N., Knipe, D.M., and Howley, P.M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1996, Chapter 31, 931-959). Флавивирусы, связанные с болезнями человека, вызывающие глобальную озабоченность, включают в себя вирусы геморрагической лихорадки денге (DHF), вирус желтой лихорадки, синдром шока и вирус японского энцефалита (Halstead, S.B., Rev. Infect. Dis., 1984, 6, 251-264; Halstead, S.B., Science, 239:476-481, 1988; Monath, T.P., New Eng. J. Med., 1988, 319, 641-643).

Род пестивирусов включает в себя вирус бычьей вирусной диареи (BVDV), классический вирус лихорадки свиней (CSFV, также называемый вирусом холеры свиней) и вирусом пограничной болезни овец (BDV) (Moennig, V. et al Adv. Vir. Res. 1992, 41, 53-98). Пестивирусные инфекции домашнего скота (крупного рогатого скота, свиней и овец) приносят значительные экономические потери во всем мире. Вирус BVDV вызывает вирусную диарею крупного рогатого скота и в большой степени влияет на экономику животноводства (Meyers, G. and Thiel, H.- J., Advances in Virus Research, 1996, 47, 53-118; Moennig V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 41, 53-98). В отличие от пестивирусов животных пестивирусы человека не были так широко изучены. Вместе с тем, серологические обследования указывают на значительное распространение пестивирусов у людей.

Pestiviruses и *hepaciviruses* представляют собой близко родственные группы вирусов в семействе *Flaviviridae*. Другие близко родственные вирусы в этом семействе включают в себя GB-вирус А, GB А-вирусоподобные агенты, GB-вирус В и GB-вирус С (также называемый G-вирусом гепатита, HGV). Группа гепацивирусов (гепатит С вирус; HCV) состоит из множества близко родственных, но генотипически различимых вирусов, инфицирующих людей. Существует около 6 генотипов и более 50 подтипов HCV. По причине сходства пестивирусов и гепацивирусов, в сочетании со слабой способностью гепацивирусов к эффективному росту в клеточной культуре, вирус бычьей вирусной

диареи (BVDV) часто используют в качестве заместителя для изучения вируса HCV.

Генетическая организация пестивирусов и гепацивирусов является очень сходной. Эти плюс-нитевые РНК-вирусы обладают единственной большой открытой рамкой считывания (ORF), кодирующий все вирусные белки, необходимые для репликации вируса. Эти белки экспрессируются как полипротеины, которые со-трансляционно и пост-трансляционно процессируются как клеточными, так и вирус-кодируемыми протеиназами, для получения зрелых вирусных белков. Вирусные белки, отвечающие за репликацию вирусного генома РНК, расположены вблизи карбокси-конца. Две трети ORF называют неструктурными белками (NS). Генетическая организация и процессирование полипротеина из участка неструктурного белка ORF у пестивирусов и гепацивирусов является очень сходной. И у пестивирусов и гепацивирусов зрелые неструктурные белки (NS) состоят из p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, и NS5B, в порядке последовательности от amino-конца кодирующего участка неструктурного белка к карбокси-концу ORF.

NS белки пестивирусов и гепацивирусов имеют общие области последовательностей, которые характерны для некоторых функций белка. Например, белки NS3 обеих групп вирусов имеют мотивы аминокислотной последовательности сериновых протеиназ и геликаз (Gorbalenya et al (1988) *Nature* 333:22; Bazan and Fletterick (1989) *Virology* 171:637-639; Gorbalenya et al (1989) *Nucleic Acid Res.* 17:3889-3897). Аналогично, белки NS5B пестивирусов и гепацивирусов имеют мотивы, характерные для РНК-направленных РНК-полимераз (Koonin, E.V. and Dolja, V.V. (1993; *Crit. Rev. Biochem. Molec. Biol.* 28: 375-430).

Фактически, в жизненном цикле вирусов роли и функции NS белков пестивирусов и гепацивирусов являются прямо аналогичными. В обоих случаях сериновая протеиназа NS3 отвечает за весь протеолитический процессинг предшественников полипротеина, расположенных ниже от ее положения в ORF (Wiskerchen and Collett (1991) *Virology* 184: 341-350; Bartenschlager et al (1993) *J. Virol.* 67:3835-3844; Eckart et al (1993) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 192:399-406; Grakoui et al (1993) *J. Virol.* 67:2832-2843; Grakoui et al (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:10583-10587; Hijikata et al (1993) *J. Virol.* 67:4665-4675; Tome et al (1993) *J. Virol.* 67:4017-4026). В обоих случаях белок NS4A действует как кофактор с сериновой протеазой NS3 (Bartenschlager et al (1994) *J. Virol.* 68:5045-5055; Failla et al (1994) *J. Virol.* 68:3753-3760; Lin et al (1994) 68:8147-8157; Xu et al (1997) *J. Virol.* 71:5312-5322). Белок NS3 обеих вирусов также функционирует как геликаза (Kim et al (1995) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 215: 160-166; Jin and Peterson (1995; *Arch. Biochem. Biophys.*, 323:47-53; Warrenner and Collett (1995) *J. Virol.* 69:1720-1726). Наконец, белки NS5B пестивирусов и гепацивирусов обладают прогнозируемым действием РНК-направленной РНК-полимеразы (Behrens et al (1996) *EMBO J.* 15:12-22; Lchmann et al (1997) *J. Virol.* 71: 8416-8428; Yuan et al (1997) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 232:231-235; Hagedorn, PCT WO 97/12033; патенты США US №№ 5981247; 6248589 и 6461845, Zhong et al (1998) *J. Virol.* 72:9365-9369).

Вирус гепатита С

Вирус гепатита С (HCV) является основной причиной хронического заболевания печени во всем мире. (Boyer, N. et al. *J. Hepatol.* 32:98-112, 2000). Вирус HCV вызывает медленно развивающуюся вирусную инфекцию и является главной причиной цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (Di Besceglie, A. M. and Bacon, B.R., *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999); Boyer, N. et al. *J. Hepatol.* 32:98-112, 2000). Около 170 миллионов человек во всем мире инфицированы вирусом HCV. (Boyer, N. et al *J. Hepatol.* 32:98-112, 2000). Цирроз печени, вызываемый хроническим инфекционным гепатитом

С, ежегодно в США является причиной 8000-12000 смертельных исходов, и HCV-инфекция представляет собой ведущее показание для трансплантации печени.

Известно, что HCV вызывает по меньшей мере 80% случаев посттрансфузионного гепатита и значительный процент случаев спорадического острого гепатита. Ранее доказано, что HCV также вовлечен во многие случаи "идиопатического" хронического гепатита, "криптогенного" цирроза печени, и вероятно, гепатоцеллюлярной карциномы, которые не связаны с другими вирусами гепатита, такими как вирус гепатита В (HBV). Среди здоровых людей небольшой процент, отличающийся в зависимости от географических и других эпидемиологических факторов, указывает на хроническое носительство HCV. Количество может значительно превышать цифры для HBV, хотя информация является предварительной; остается неясным число таких людей, имеющих субклиническое хроническое заболевание печени. (The Merck Manual, ch. 69, p. 901, 16th ed., (1992)).

HCV представляет собой оболочечный вирус, содержащий позитивный смысловой одноцепочечный геном РНК размером около 9,4 т.п.н. Вирусный геном состоит из 5' нетранслируемой области (UTR), длинной открытой рамки считывания, кодирующей полипротеиновый предшественник размером около 3011 аминокислот, и короткой области 3' UTR. Область 5' UTR представляет собой наиболее высококонсервативную часть генома HCV и является важной для инициации и контроля трансляции полипротеина. Трансляция генома HCV инициируется кэп-независимым механизмом, известным как внутренний вход рибосом. Этот механизм охватывает связывание рибосом с последовательностью РНК, называемой участком внутреннего входа рибосом (IRES). Недавно было выявлено, что структура псевдоузла РНК является важным структурным элементом участка IRES у вируса HCV. Вирусные структурные белки включают в себя нуклеокапсидный белок сердцевины (С) и два оболочечных гликопротеина, Е1 и Е2. HCV также кодирует две протеиназы: цинк-зависимую металлопротеиназу, кодирующую NS2-NS3 область, и сериновую протеиназу, кодирующую область NS3. Указанные протеиназы необходимы для расщепления некоторых областей предшественника полипротеина в зрелые пептиды. Карбоксильная половина неструктурного белка 5, а именно NS5B, содержит РНК-зависимую РНК-полимеразу. Функция остальных неструктурных белков, NS4А и NS4В, и части NS5А (амино-концевая половина неструктурного белка 5) остается неизвестной.

Современные противовирусные исследования в большой степени направлены на разработку улучшенных способов лечения хронических HCV-инфекций у людей (Di Besceglie, A.M. and Bacon, B.R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999)).

В свете того, что инфекция HCV достигла эпидемического уровня во всем мире, и имеет трагические последствия для инфицированного больного, существует серьезная потребность в обеспечении новых эффективных фармацевтических средств для лечения гепатита С, при этом обладающих низкой токсичностью для организма-хозяина.

Дополнительно, учитывая возрастающую угрозу других флавивирусных инфекций, остается большая потребность в обеспечении новых эффективных фармацевтических средств, обладающих низкой токсичностью для организма-хозяина.

Гепатит В

Вирусный гепатит В достиг эпидемического уровня во всем мире. После инкубационного периода продолжительностью от двух до шести месяцев, в течение которых организм не знает об инфекции, инфицирование HBV может привести к развитию острого гепатита и поражению печени, которые вызывают боль в животе, желтуху и повышение уровня содержания в крови некоторых ферментов. Вирус HBV

может вызывать скоротечный гепатит, быстро прогрессирующую, часто летальную форму болезни, при которой происходит массивное разрушение долей печени. Исходом острого вирусного гепатита обычно является выздоровление больных. Вместе с тем, у некоторых больных сохраняются высокие уровни в крови вирусного антигена в течение продолжительного, или неопределенного периода, что вызывает хроническую инфекцию. Хронические инфекции могут приводить к хроническому персистирующему гепатиту. Наибольшая частота больных, инфицированных хроническим персистирующим HBV, встречается в развивающихся странах. Хронический персистирующий гепатит может вызвать истощение, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, первичный рак печени. В западных промышленно развитых странах в группы высокого риска по инфекции HBV входят лица, имеющие контакт с носителями HBV или с образцами их крови. Эпидемиология HBV фактически очень сходна с эпидемиологией синдрома приобретенного иммунодефицита, который вносит свой вклад в причины распространенности HBV-инфекции у больных СПИДом или ВИЧ-ассоциированными инфекциями. При этом HBV является более контагиозным, чем ВИЧ.

Благоприятный прогноз дает ежедневное введение α -интерферона, белка, созданного генно-инженерной технологией. Также для иммунизации пациентов против HBV разработана вакцина, полученная из человеческой сыворотки. Вакцины были получены способом генной инженерии. Вакцина проявила эффективность, но вместе с тем ее производство имеет ряд проблем, поскольку получение человеческой сыворотки от хронических носителей ограничено, и процедура очистки является продолжительной и дорогой. Дополнительно, для гарантии безопасности каждую партию вакцины, изготовленную из разной сыворотки, необходимо проверять на шимпанзе. Кроме того, вакцина не эффективна у пациентов, уже инфицированных вирусом.

Важным этапом в схеме действия пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов против вирусных болезней, и в частности, против HBV и HCV, является их метаболическая активация клеточными киназами, для получения моно-, ди- и три-производных фосфата. Биологически активным видом многих нуклеозидов является трифосфатная форма, которая ингибирует вирусную ДНК-полимеразу, РНК-полимеразу или обратную транскриптазу, или приводит к терминации цепи.

В свете того, что инфицирование вирусами гепатита В и С достигло эпидемического уровня во всем мире и имеет тяжелейшие последствия для инфицированного больного, существует серьезная необходимость обеспечения новых эффективных фармацевтических средств для лечения людей, зараженных вирусом, при этом обладающих низкой токсичностью для организма-хозяина.

В этой связи остается потребность в эффективных способах лечения инфекций HCV и HBV.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении рассмотрены фосфорамидатные и фосфонамидатные соединения ряда терапевтических средств, а также способы их изготовления и использования при лечении ряда патологий, включающих в себя заболевания печени. Указанные соединения можно использовать в некоторых вариантах осуществления для обеспечения концентрации терапевтического средства в печени. В одном варианте осуществления соединение представляет собой S-пивалоил-2-тиоэтилфосфорамидат, S-пивалоил-2-тиоэтилфосфонамидат, S-гидроксипивалоил-2-тиоэтилфосфорамидат или S-гидроксипивалоил-2-тиоэтилфосфонамидат.

В настоящем изобретении рассмотрены фосфорамидатные и фосфонамидатные

соединения ряда терапевтических средств. Используемый в настоящем изобретении термин "фосфорамидатное или фосфонамидатное соединение терапевтического средства" включает в себя терапевтическое вещество, дериватизированное для включения в него фосфорамидатной или фосфонамидатной группы. Терапевтическое средство, например, представляет собой противовирусное средство, которое включает в себя, или было дериватизировано, чтобы включать в себя реакционно-способную группу, такую как гидроксильная группа, для присоединения фосфорамидатной или фосфонамидатной группы. Такие терапевтические средства включают в себя без ограничения нуклеозиды и аналоги нуклеозидов, включающих в себя нециклические нуклеозиды. В некоторых вариантах осуществления также рассматриваются фосфорамидаты нуклеотидов и аналогов нуклеотидов, такие как фосфорамидаты 1', 2', 3'-разветвленных и 4'-разветвленных нуклеозидов. Такие соединения можно вводить в эффективном количестве для лечения заболеваний печени, в число которых входят инфекционные болезни, такие как инфекции гепатита В и гепатита С, включающие в себя резистентные штаммы их вирусов.

В некоторых вариантах осуществления, без ограничения какой-либо теорией, возможно получение исходного лекарственного средства путем селективного метаболизма фосфорамидатного или фосфонамидатного соединения в печени, и таким образом, исходного лекарственного средства, способного к накоплению в печени организма-хозяина. Путем селективного направленного транспорта и активации соединений в печени можно уменьшать потенциальное нежелательное распространение активного соединения в желудочно-кишечном тракте. Кроме того, можно увеличивать терапевтическое количество активного соединения в участке печени, пораженном инфекцией.

В некоторых вариантах осуществления препарат 5'-монофосфата или фосфоната исходного нуклеозида (или нуклеозидного производного) создается путем метаболизма фосфорамидатного или фосфонамидатного соединения в печени, что дает возможность образования и накопления монофосфата или фосфоната в печени организма-хозяина. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, фосфорамидат эффективно обеспечивает устойчивый фосфат на нуклеозиде или нуклеозидном аналоге. В некоторых вариантах осуществления, когда для активации соединения необходимо его трифосфорилирование, преимущество дает устранение необходимости начального этапа фосфорилирования, и облегчение образования более зрелой формы активного трифосфата, который ингибирует фермент-мишень и может повышать общую активность нуклеозида или нуклеозидного аналога.

Без ограничения какой-либо теорией, в одном варианте осуществления рассмотрен фосфорамидат нуклеозида, такого как 2'-С-метил-рибонуклеозида, который после перорального введения селективно концентрируется в печени и метаболизируется клетками печени, с получением 5'-монофосфата, который можно энзиматически преобразовать в активную форму 5'-трифосфата, ингибирующего HCV-полимеразу. Таким образом, существует возможность уменьшить терапевтические дозы по сравнению с введением исходной нуклеозидной молекулы.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, после перорального введения описываемых в настоящем изобретении фосфорамидатных и фосфонамидатных соединений, для получения терапевтического эффекта преимущество дает концентрация в клетках инфицированного участка печени указанных соединений и преобразование их в фосфат или фосфонат в клетках печени, и затем их необязательное дополнительное фосфорилирование.

Поскольку указанные способы позволяют накапливать в печени организма-хозяина фосфорамидатные или фосфонамидатные соединения, раскрытые в настоящем изобретении, указанные способы могут быть полезными, например, для лечения и/или профилактики болезней или патологии печени, таких как гепатит В или С.

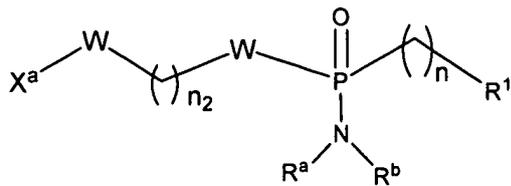
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении рассматриваются соединения, полезные для профилактики и лечения флавивирусных инфекций и других связанных с ними состояний, таких как состояния с положительными анти-флавивирусными антителами и флавивирус-положительные состояния, хроническое воспаление печени, вызванное HCV, циррозом печени, фиброзом, острым гепатитом, скоротечным гепатитом, хроническим персистирующим гепатитом и истощением. Эти соединения или рецептуры можно также использовать с целью профилактики для предотвращения или замедления развития клинического проявления болезни у людей, являющихся позитивными на анти-флавивирусные антитела или флавивирус-антиген, или у людей, контактировавших с флавивирусом. В одном конкретном варианте осуществления флавивирус представляет собой вирус гепатита С. В некоторых вариантах осуществления указанное соединение используют для лечения инфекции любым вирусом, который реплицируется посредством РНК-зависимой РНК-полимеразы.

Также рассматривается способ лечения флавивирусной инфекции у организма-хозяина, включающего в себя человека, который включает в себя введение эффективного количества рассматриваемого в настоящем изобретении соединения, которое вводят единственным или в комбинации или чередовании с другим анти-флавивирусным средством, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рассматривается способ лечения и/или профилактики инфекций гепатита В и других связанных с ним состояний, таких как состояния с положительными анти-HBV антителами и HBV-положительных состояний, хроническое воспаление печени, вызванное HBV, фиброзом, циррозом печени, острым гепатитом, скоротечным гепатитом, хроническим персистирующим гепатитом и истощением.

В некоторых вариантах осуществления можно изготавливать фосфорамидатные или фосфонамидатные соединения ряда фармацевтических средств и терапевтически применять их согласно настоящему изобретению для увеличения доставки лекарственного средства в печень. В одном варианте осуществления соединение представляет собой производное S-ацил-2-тиоэтилфосфорамидата или S-ацил-2-тиоэтилфосфонамидата, например, производное S-пивалоил-2-тиоэтилфосфорамидата или S-гидроксипивалоил-2-тиоэтилфосфонамидата.

Рассматриваемые в настоящем изобретении фосфорамидатные или фосфонамидатные соединения, а также их соли и композиции, содержащие указанные соединения, являются полезными для лечения заболеваний печени, таких как инфекции HBV и/или HCV. В одном варианте осуществления, соединение согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомерную, таутомерную или полиморфную форму, в которой

X^{a} представляет собой



Z является O или S;

каждый из W независимо является O или S;

R^y и R^u каждый независимо представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, циклоалкил, циклоалкенил, амина, аминоалкил, гидроксилалкил, алкокси, гетероциклил или гетероарил, все из которых необязательно замещаются;

R^a и R^b выбирают следующим образом:

i) R^a и R^b каждый независимо представляют собой водород, алкил, карбоксиалкил, гидроксилалкил, гидроксиарилалкил, ацилоксиалкил, аминокарбонилалкил, алкоксикарбонилалкил, арил, арилалкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил, все из которых необязательно замещаются; или

ii) R^a и R^b вместе с атомом азота, на который они замещены, образуют гетероциклическое или гетероарильное кольцо, имеющее от 3 до 7 членов;

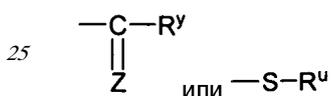
n равен от 0 до 3;

n_2 равен 1-4; и

R^1 является функциональной группой, получаемой удалением водорода из гидроксигруппы противовирусного препарата.

В другом варианте осуществления

X^a представляет собой



Z является O, S, NH или NR^w , при этом R^w , например, представляет собой алкил, алкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, циклоалкил, циклоалкенил, амина, аминоалкил, алкокси, гетероциклил или гетероарил, все из которых необязательно замещаются;

каждый из W является O, S, NH или NR^w , где R^w , например, представляет собой алкил, алкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, циклоалкил, циклоалкенил, амина, аминоалкил, алкокси, гетероциклил или гетероарил, все из которых необязательно замещаются;

R^y и R^u каждый независимо представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, циклоалкил, циклоалкенил, амина, аминоалкил, алкокси, гетероциклил или гетероарил, все из которых необязательно замещаются;

R^a и R^b выбирают следующим образом:

i) R^a и R^b каждый независимо представляют собой водород, алкил, карбоксиалкил, гидроксилалкил, гидроксиарилалкил, ацилоксиалкил, аминокарбонилалкил, алкоксикарбонилалкил, арил, алкиларил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклил, все из которых необязательно замещаются; или

ii) R^a и R^b вместе с атомом азота, на который они замещены, образуют гетероциклическое или гетероарильное кольцо, имеющее от 3 до 7 членов;

n равен от 0 до 3;

n_2 равен 1-4; и

R^1 такой, как указано выше.

Специалистам в данной области техники известно, что соединения формулы I можно конструировать или изготавливать путем реакции, например, по гидроксигруппе указанного противовирусного препарата, например, посредством конденсации или дегидратирования. Для удобства, в описании настоящего изобретения, когда заместители, такие как приведенные в качестве примера R^1 указаны как лекарственный препарат, специалистам в данной области техники будет очевидно, что соединение, например, формулы I, содержит производное, например, радикал противовирусного препарата. Такие производные можно изготовить, например, путем удаления водородного радикала из гидроксигруппы препарата, например, в реакции дегидратации. Если целесообразно, некоторые производные можно изготавливать модификацией фосфата или фосфоната противовирусного препарата, для получения соединения формулы I.

В некоторых вариантах осуществления формулы I R^1 представляет собой нуклеозид, содержащий циклический или нециклический сахар или его аналог.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой противовирусный нуклеозидный аналог, пригодный для лечения вирусной HCV-инфекции, выбираемый из рибавирина, вирамидина, 2'-С-метилцитидина, 2'-С-метилгуанозина, валопицитабина (NM-283), МК-0608 и PSI-6130.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой противовирусный нуклеозидный аналог, пригодный для лечения вирусной HBV-инфекции, который выбирают из ламивудина (EPIVIR-HBV, Зеффикс или Гептодин), адефовира, энтекавира (Бараклуд), телбивудина (Тизека, Себиво), эмтрицитабина (FTC), клевудина (L-FMAU), виреда (Тенофовир), торцитабина, валторцитабина (моновал LdC), амдоксовира (DAPD) и RCV (Рацивир).

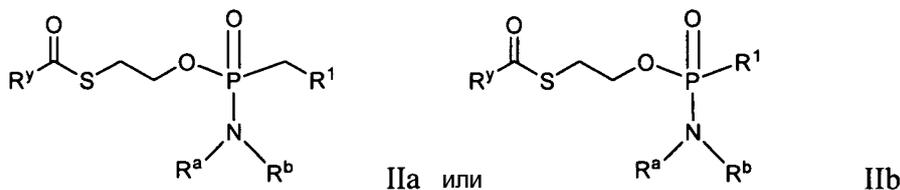
В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой ненуклеозидное противовирусное соединение, пригодное для лечения вирусной HBV-инфекции, выбираемое из резиквимода или целгосивира.

В некоторых вариантах осуществления согласно формуле I R^y представляет собой замещенный алкил, например, гидроксиалкил или аминоалкил; и R^a и R^b каждый независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления R^y представляет собой OR^C , $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый R^C независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В дополнительном варианте осуществления R^a и R^b независимо представляют собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления R^y является $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

В некоторых вариантах осуществления соединения, рассматриваемые в настоящем

изобретении, выбирают таким образом, что R^1 не является 3'-азидо-2',3'-дидезокситимидином.

В другом варианте осуществления соединение, рассматриваемое в настоящем изобретении, является соединением формулы IIa или IIb:



10 или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомерной, таутомерной или полиморфной формой, в котором:

R^y представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, циклоалкил, циклоалкенил, амино, аминоалкил, гидроксиалкил, гетероциклил или гетероарил, все из которых необязательно замещаются;

R^a и R^b выбирают следующим образом:

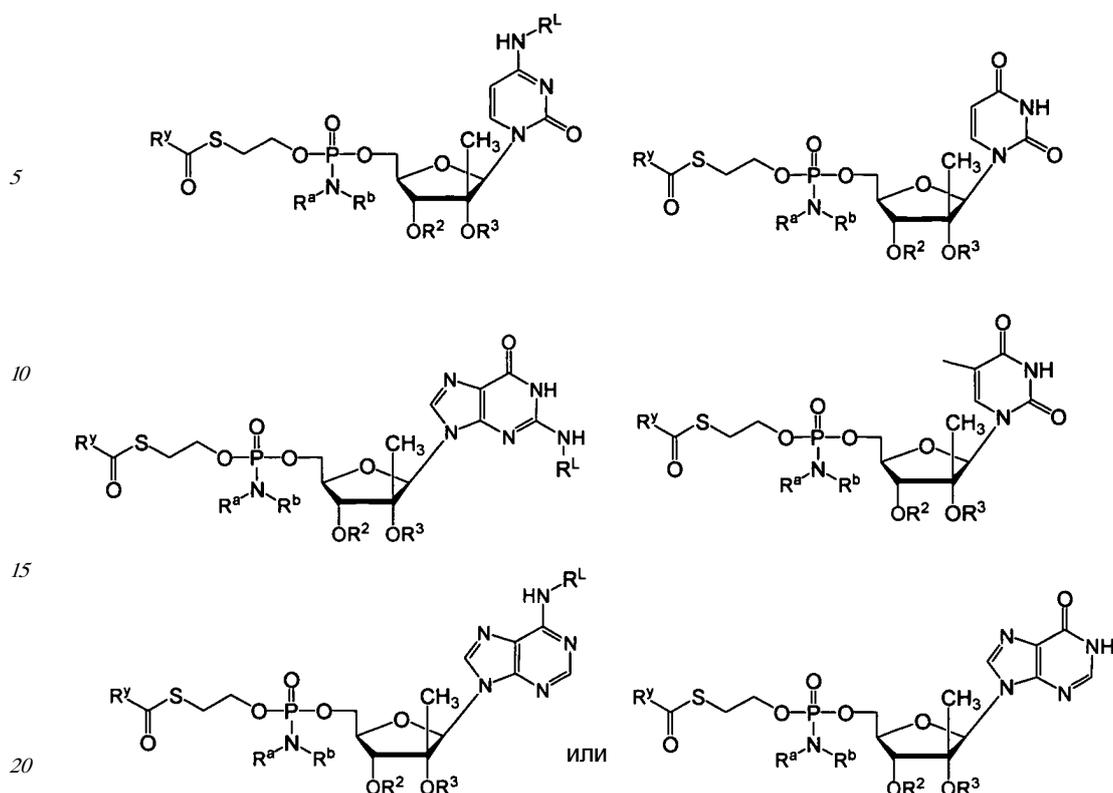
i) R^a и R^b каждый независимо представляют собой водород, алкил, карбоксиалкил, гидроксиалкил, гидроксиарилалкил, ацилоксиалкил, аминокарбонилалкил, алкоксикарбонилалкил, арил, арилалкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил, все из которых необязательно замещаются; или

ii) R^a и R^b вместе с атомом азота, на который они замещены, образуют гетероциклическое или гетероарильное кольцо, имеющее от 3 до 7 членов; и

R^1 является противовирусным препаратом (согласно использованию в настоящем изобретении, где R^1 представляет собой противовирусный препарат, в этом варианте осуществления в него включена функциональная группа, получаемая удалением водорода из гидроксигруппы противовирусного препарата), такого как нуклеозид или нуклеозидный аналог.

В некоторых вариантах осуществления согласно формуле IIa или IIb, R^y является замещенным алкилом, например, гидроксиалкилом или аминоалкилом; и R^a и R^b каждый независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления R^y представляет собой $-OR^C$, $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый R^C независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В дополнительном варианте осуществления R^a и R^b независимо представляют собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления R^y является $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

В другом варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению является соединением, имеющим формулу:



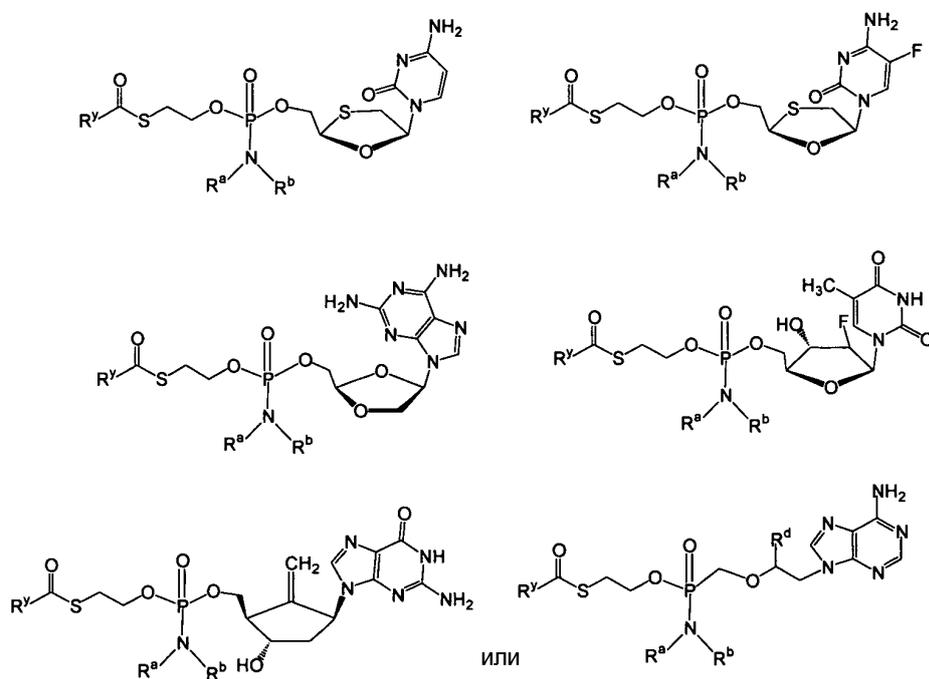
в которых R^a , R^b и R^y таковы, как описаны в формуле I, и

в которых R^2 и R^3 каждый независимо представляет собой H, линейный,
 25 разветвленный или циклический алкил; ацил (включающий в себя низший ацил); СО-
 алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, СО-арилоксиалкил, СО-замещенный арил, сложный
 эфир сульфоната, такой как алкил- или арилалкилсульфонил, включающий в себя
 метансульфонил и бензил, в котором фенильная группа необязательно замещается;
 алкилсульфонил, арилсульфонил, арилалкилсульфонил, липид, такой как фосфолипид;
 30 аминокислота; и аминокислотный остаток, углевод; пептид; холестерин; или другая
 фармацевтически приемлемая уходящая группа, которая способна дать соединение, в
 которых R^2 и/или R^3 независимо являются H, например, при введении *in vivo*; или R^2 и
 R^3 соединяют для образования циклической группы посредством алкильной, эфирной
 35 или карбаматной связи; и в которых каждый R^L независимо представляет собой H,
 карбамил, линейный, разветвленный или циклический алкил; ацил (включающий в себя
 низший ацил); СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, Со-арилоксиалкил, СО-
 замещенный арил, сложный эфир сульфоната, такой как алкил- или арилалкилсульфонил,
 включающий в себя метансульфонил и бензил, в котором фенильная группа
 40 необязательно замещается; алкилсульфонил, арилсульфонил, арилалкилсульфонил,
 липид, такой как фосфолипид; аминокислота; аминокислотный остаток, или углевод.

В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу каждый из R^2 и R^3
 является H; R^y является замещенным алкилом, например, гидроксиалкилом или
 45 аминоалкилом; и R^a и R^b каждый независимо представляет собой водород, алкил,
 замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-
 замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления каждый из R^2 и R^3
 является H; R^y представляет собой $-OR^C$, $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый R^C независимо

представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или amino-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или amino-замещенный алкил или бензил. В дополнительном варианте осуществления каждый из R^2 и R^3 является H; R^a и R^b независимо представляют собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления каждый из R^2 и R^3 является H; R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^2 и R^3 является H; R^y представляет собой $-C(CH_3)_2CH_2OH$. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу каждый из R^2 и R^3 является водородом, R^a является водородом, R^b является $-CH_2-C_6H_5$, и R^y является $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

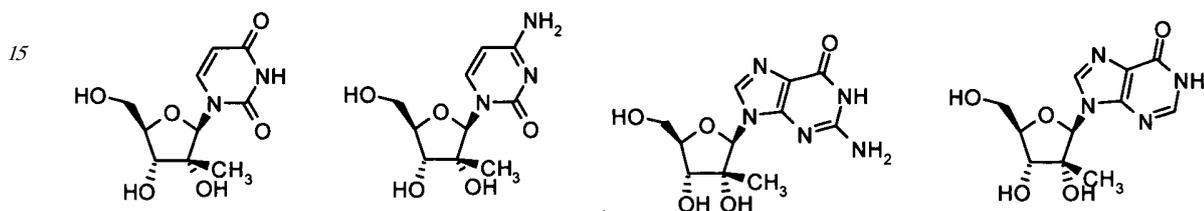
В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению является соединением, имеющим формулу:



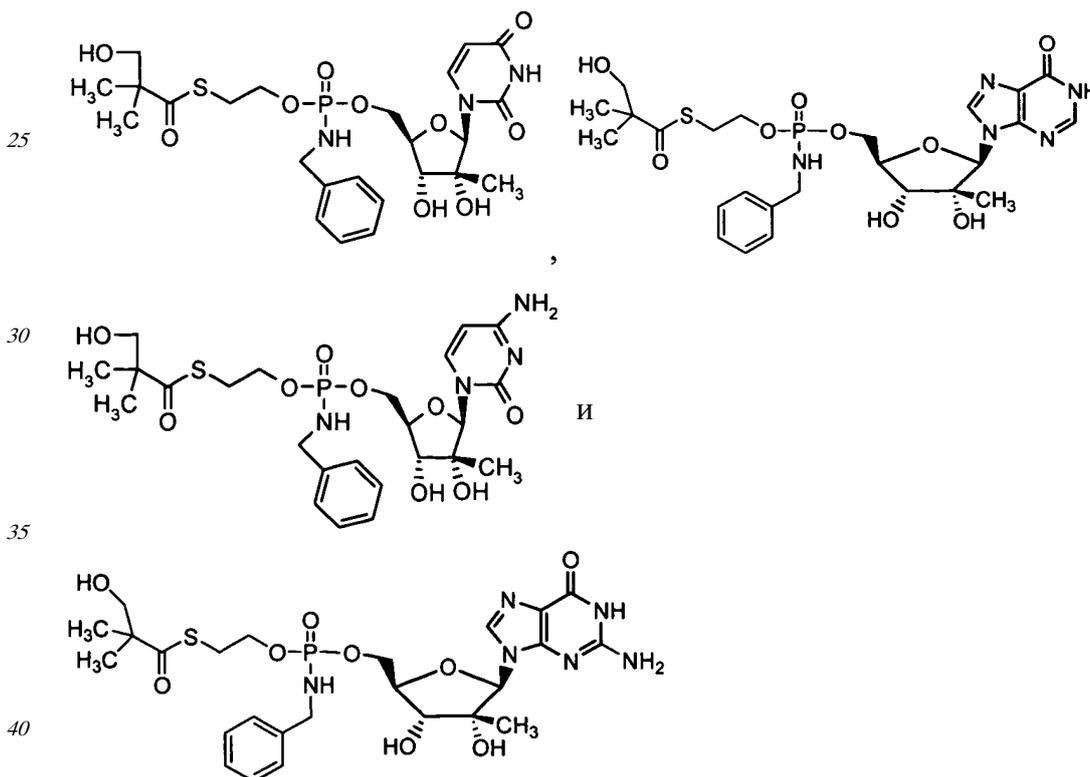
в которых описание R^a , R^b и R^y приведено в формуле I. R^d выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила и алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^d является водородом, метилом или метокси. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу R^y является замещенным алкилом, например, гидроксиалкилом или aminoалкилом; и R^a и R^b каждый независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидроксидили amino-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления R^y представляет собой $-OR^C$, $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый R^C независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидроксидили amino-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидроксидили amino-замещенный алкил или бензил. В дополнительном варианте осуществления R^a

и R^b независимо являются бенzilом или замещенным алкилом. В дополнительном варианте осуществления R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксилалкила. В некоторых вариантах осуществления R^y представляет собой $-C(CH_3)_2CH_2OH$. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу каждый из R^2 и R^3 является водородом, R^a является водородом, R^b является $-CH_2-C_6H_5$, и R^y является $-C(CH_3)_2CH_2OH$. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу R^a является водородом, R^b является $-CH_2-C_6H_5$, и R^y является $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

В одном варианте осуществления нуклеозиды, которые можно дериватизировать с целью включения фосфорамидата или фосфонамидата, например, в 5'-положении, включают в себя:

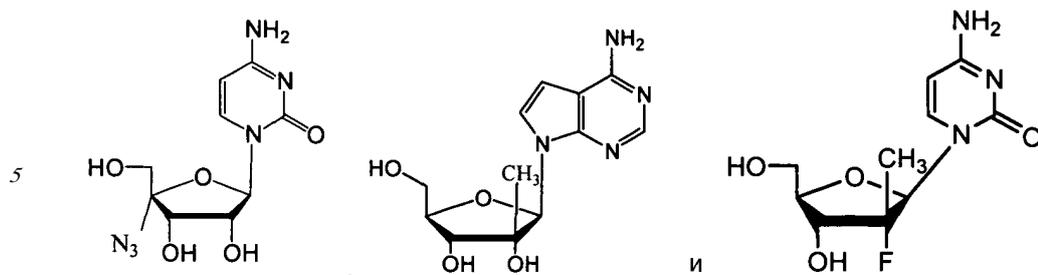


20 Примеры нуклеозидных соединений фосфорамидата или фосфонамидата включают в себя:

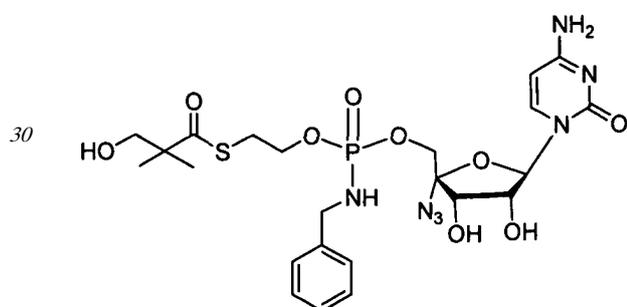
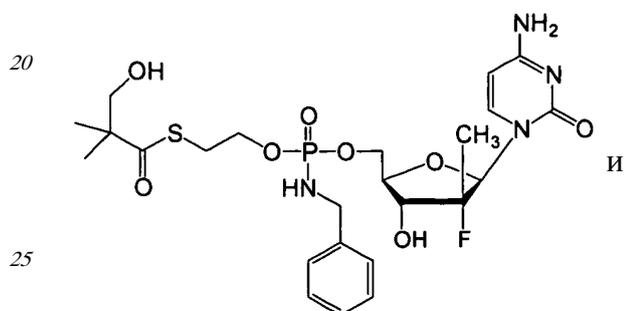
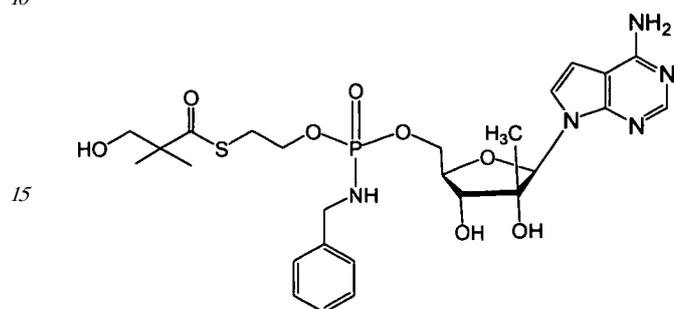


В одном варианте осуществления нуклеозиды, которые можно дериватизировать с целью включения фосфорамидата или фосфонамидата, например, в 5'-положении, включают в себя:

45



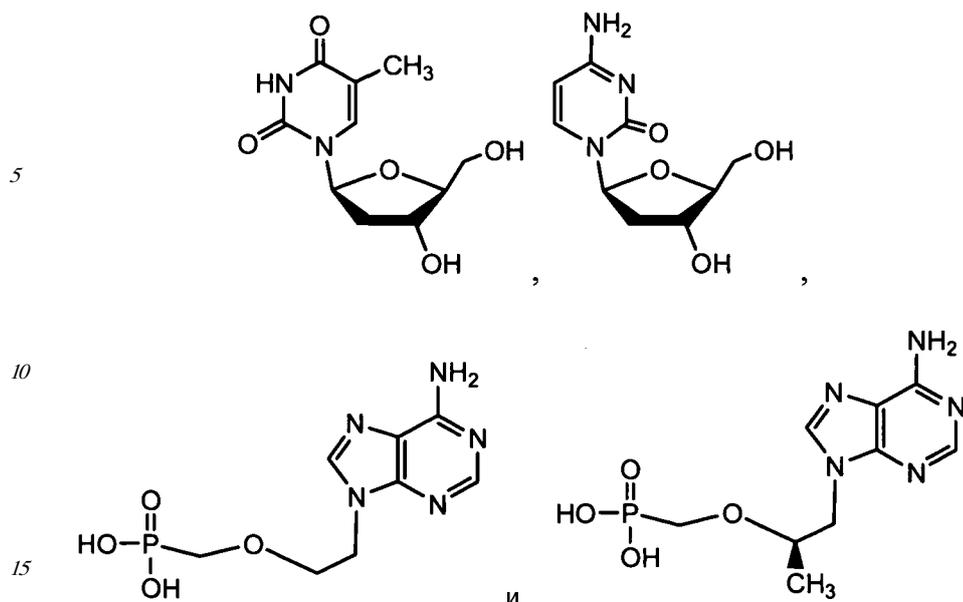
10 В одном варианте осуществления нуклеозидные фосфорамидатные или фосфонамидатные соединения включают в себя:



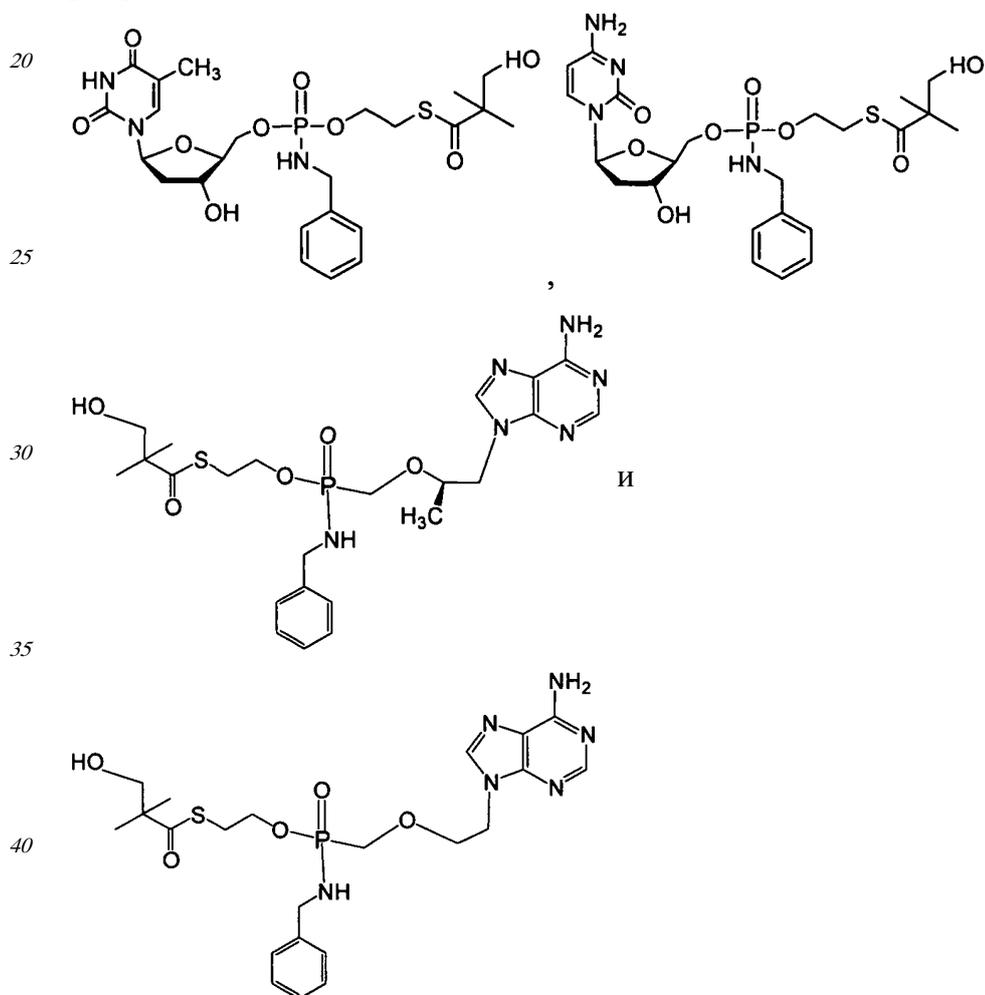
35 В одном варианте осуществления нуклеозиды, которые можно дериватизировать с целью включения фосфорамидата или фосфонамидата, например, в 5'-положении, включают в себя:

40

45



В одном варианте осуществления нуклеозидные фосфорамидатные или фосфонамидатные соединения включают в себя:



45 В одном аспекте соединения, описанные в настоящем изобретении, предоставляются или вводятся в комбинации со вторым терапевтическим средством, например, со средством, пригодным для лечения или профилактики HBV- и/или HCV-инфекций. Примеры терапевтических средств подробно описаны в нижеприведенных разделах.

В другом аспекте предоставлены фармацевтические композиции, монолитные лекарственные формы и наборы, подходящие для лечения или профилактики заболеваний, таких как HBV- и/или HCV-инфекций, которые содержат терапевтически или профилактически эффективное количество соединения, описанного в настоящем изобретении, например, соединения с формулами I, IIa или IIb, и терапевтически или профилактически эффективное количество второго препарата, например, средства, полезного для лечения или профилактики инфекций HBV и/или HCV.

В некоторых вариантах осуществления рассматривается способ лечения заболевания печени, содержащий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества фосфорамидатного или фосфонамидатного производного нуклеозида или нуклеозидного аналога, в котором необязательно производное представляет собой S-пивалоил-2-тиоэтилфосфорамидатное или S-пивалоил-2-тиоэтилфосфонамидатное производное. Производное необязательно выбирают из соединений, раскрытых в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления к настоящему изобретению относятся:

(a) соединения согласно настоящему изобретению, например, соединения с формулами I, IIa или IIb, и их фармацевтически приемлемые соли и композиции;

(b) соединения согласно настоящему изобретению, например, соединения с формулами I, IIa или IIb, и их фармацевтически приемлемые соли и композиции для использования в лечении и/или профилактике заболевания печени, включающего в себя флавиовирусную инфекцию, в особенности у людей с диагнозом флавиовирусной инфекции или имеющих риск инфицирования гепатитом C;

(c) способы изготовления соединений, описанных в настоящем изобретении, например, соединений с формулами I, IIa или IIb, как более подробно рассмотрено ниже;

(d) фармацевтические рецептуры, содержащие соединение согласно настоящему изобретению, например, соединение с формулой I, IIa или IIb, и его фармацевтически приемлемую соль, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(e) фармацевтические рецептуры, содержащие соединение согласно настоящему изобретению, например, соединение с формулой I, IIa или IIb, или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или более другими эффективными средствами против вируса HCV, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе;

(f) способ лечения и/или профилактики организма-хозяина, инфицированного флавиовирусом, который включает в себя введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, например, соединения с формулой I, IIa или IIb, его фармацевтически приемлемой соли или композиции;

(g) способ лечения и/или профилактики организма-хозяина, инфицированного флавиовирусом, который включает в себя введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, например, соединения формулы I, IIa или IIb, его фармацевтически приемлемой соли или композиции в комбинации и/или чередовании с одним или более эффективным средством против вируса HCV;

(h) соединения согласно настоящему изобретению, например, соединения формулы I, IIa или IIb, и их фармацевтически приемлемые соли или композиции для использования в лечении и/или профилактике HBV-инфекции, в особенности у людей с диагнозом HBV-инфекции или имеющих риск инфицирования гепатитом B;

(i) фармацевтические рецептуры, содержащие соединение согласно настоящему изобретению, например, соединение формулы I, IIa или IIb, или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или более другими эффективными средствами против вируса HBV, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе;

(j) способ лечения и/или профилактики инфекционного гепатита В и других связанных с ним состояний, таких как состояний с положительными анти-НВV антителами и НВV-положительных состояний, хроническое воспаление печени, вызванное НВV, фиброзом, циррозом печени, острым гепатитом, скоротечным гепатитом, хроническим персистирующим гепатитом и истощением, который включает в себя введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, например, соединения формулы I, IIa или IIb, или его фармацевтически приемлемой соли или композиции;

(k) способ профилактики для предотвращения или замедления развития клинических симптомов заболевания у людей, положительных на анти-НВV антитела или НВV-антиген, или у людей, контактировавших с НВV.

Флавивирусы, поддающиеся лечению, например, в общем описаны в литературе: Fields Virology, Editors: Fields, B.N., Knipe, D.M. and Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, Chapter 31, 1996. В конкретном варианте осуществления изобретения *Flaviviridae* представлены НСV. В дополнительном варианте осуществления *Flaviviridae* является флавивирусом или пестивирусом. Конкретные флавивирусы включают в себя без ограничения: Absettarov, Alfuy, Aroi, Aroa, Bagaza, Banzi, Bouboui, Bussuquara, Casipacore, Carey Island, Dakar bat, денге 1, денге 2, денге 3, денге 4, Edge Hill, Entebbe bat, Gadgets Gully, Hanzalova, Нупр, Ilheus, израильский вирус менингоэнцефалита индеек, японского энцефалита, Jugra, Jutiara, Kadam, Karshi, Kedougou, Kokobera, Koutango, Kumlinge, Kunjin, вирус Кьясанурской лесной болезни, Langat, болезни Louping, Meaban, Modoc, вирус лейкоэнцефалита Монтана миотис, энцефалита долины Мюррей, Naranjal, Negishi, Ntaya, вирус омской геморрагической лихорадки, Phnom-Penh bat, Powassan, Rio Bravo, Rocio, Royal Farm, вирус российского весеннее-летнего энцефалита, Saboya, энцефалита St.Louis, Sal Vieja, San Perlita, Saumarez Reef, Sepik, Sokuluk, Spondweni, Stratford, Tembusu, Tyulenyi, Uganda S, Usutu, Wesselsbron, вирус Западного Нила, Яунде, желтой лихорадки и Zika.

Пестивирусы, поддающиеся лечению, например, описаны в общем в литературе: Fields Virology, Editors: Fields, B.N., Knipe, D.M., and Howley, P.M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, Chapter 33, 1996. Конкретные пестивирусы включают в себя без ограничения: вирус бычьей вирусной диареи ("BVDV"), классический вирус лихорадки свиней ("CSFV", также называемый вирусом холеры свиней) и вирус пограничной болезни ("BDV").

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фиг.1 изображает элиминацию NM108 гидроксиSATE фосфорамидата (B299) после инкубации с НАДФН (восстановленным никотинамидадениндинуклеотидфосфатом) и без НАДФН в печени обезьяны S9.

Фиг.2 изображает элиминацию NM107 гидроксиSATE фосфорамидата (B102) после инкубации с НАДФН и без НАДФН в печени обезьяны S9.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, композициям и способам, пригодным для лечения заболеваний печени, таких как инфекция НВV и/или НСV у субъекта. Дополнительно обеспечиваются лекарственные формы, полезные для указанных способов.

Определения

Нижеприведенные термины, относящиеся к соединениям настоящего изобретения, имеют следующие значения, если не указано иначе.

Используемый в настоящем изобретении термин "алкил", если иначе не указано, включает в себя насыщенный прямой, разветвленный или циклический, первичный,

вторичный или третичный углеводород, обычно от C₁ до C₁₀, и в частности, включает в себя метил, CF₃, CCl₃, CFC1₂, CF₂Cl, этил, CH₂CF₃, CF₂CF₃, пропил, изопропил, циклопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, циклопентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, циклогексил, циклогексилметил, 3-метилпентил, 2,2-

диметилбутил и 2,3-диметилбутил. Термин включает в себя как замещенные, так и незамещенные алкильные группы, и в частности, включает в себя галогенизированные алкильные группы, и более конкретно, фторированные алкильные группы. Неограничивающие примеры функциональных групп, которыми можно замещать алкильную группу, выбирают из группы, состоящей из галогена (фтор, хлор, бром или иод), гидроксила, amino, алкиламино, ариламино, алкокси, арилокси, нитро, циано, сульфоновой кислоты, сульфата, фосфоновой кислоты, фосфата или фосфоната, как незащищенных, так и защищенных при необходимости, как известно специалистам в данной области техники, например, согласно теории Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, включенной в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Используемый в настоящем изобретении термин "низший алкил", если не указано иначе, включает в себя C₁-C₄ насыщенную, прямую, разветвленную, или если подходит, циклическую (например, циклопропильную) алкильную группу, включающую в себя и замещенные и незамещенные функциональные группы.

Термин "алкилен" включает в себя двухвалентные насыщенные алифатические углеводородные группы, имеющие, в частности, до 11 атомов углерода и, более конкретно, от 1 до 6 атомов углерода, которые могут иметь прямую или разветвленную цепь. В качестве примеров указанного приведены такие группы, как метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), изомеры пропилен (например, -CH₂CH₂CH₂- и -CH(CH₃)CH₂-) и тому подобные.

Термин "алкенил" включает в себя одновалентные олефиново ненасыщенные углеводородные группы, в некоторых вариантах осуществления имеющие до 11 атомов углерода, от 2 до 8 атомов углерода или от 2 до 6 атомов углерода, которые могут иметь прямую или разветвленную цепь и имеют по меньшей мере 1 или от 1 до 2 участков олефиновой ненасыщенности. Примеры алкенильных групп включают в себя этенил (-CH₂=CH₂), н-пропенил (-CH₂CH=CH₂), изопрпенил (-C(CH₃)=CH₂), винил и замещенный винил, и тому подобные.

Термин "алкенилен" включает в себя двухвалентные олефиново ненасыщенные углеводородные группы, в некоторых вариантах осуществления имеющие до 11 атомов углерода или от 2 до 6 атомов углерода, которые могут иметь прямую или разветвленную цепь и имеют по меньшей мере 1 или от 1 до 2 участков олефиновой ненасыщенности. Указанный термин включает в себя в качестве примеров таких групп этенилен (-CH=CH-), изомеры пропенилена (например, -CH=CHCH₂- и -C(CH₃)=CH- и -CH=C(CH₃-) и тому подобное.

Термин "алкинил" включает в себя ацетиленово ненасыщенные углеводородные группы, в некоторых вариантах осуществления имеющие до 11 атомов углерода или от 2 до 6 атомов углерода, которые могут иметь прямую или разветвленную цепь и имеют по меньшей мере 1 или от 1 до 2 участков алкиниловой ненасыщенности. Неограничивающие примеры алкинильных групп включают в себя ацетиленовые, этинил (-C≡CH), пропаргил (-CH₂C≡CH), и тому подобное.

Используемый в настоящем изобретении термин "арил", если не указано иначе,

включает в себя фенил, бифенил или нафтил, и предпочтительно, фенил. Термин включает в себя и замещенные и незамещенные функциональные группы. Арильную группу можно замещать любой описанной функциональных группой, включающей в себя без ограничения одну или более функциональных групп, выбираемых из группы, состоящей из галогена (фтор, хлор, бром или иод), алкила, галоалкила, гидроксила, 5 амино, алкиламино, ариламино, алкокси, арилокси, нитро, циано, сульфоновой кислоты, сульфата, фосфоновой кислоты, фосфата или фосфоната, как незащищенной, так и защищенной при необходимости, как известно специалистам в данной области техники, например, согласно руководству Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John 10 Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

Термин "алкокси" включает в себя группу -OR, в которой R является алкилом. Конкретные алкокси группы включают в себя, в качестве примера, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси, 1,2-диметилбутокси и тому подобное.

15 Термин "алкоксикарбонил" включает в себя радикал -C(O)-алкокси, где определение алкокси приведено в настоящем изобретении.

Термин "амино" включает в себя радикал -NH₂.

Термин "карбоксил" включает в себя радикал -C(O)OH.

20 Термин "алкиламино" или "ариламино" включает в себя аминогруппу, которая имеет один или два, соответственно, алкильных или арильных заместителя. Если в настоящей заявке конкретно не указано иначе, когда подходящая функциональная группа представляет собой алкил, предпочтительным является низший алкил. Аналогично, если подходящая функциональная группа представляет собой алкил или низший алкил, предпочтительным является незамещенный алкил или низший алкил.

25 Термины "галоген" или "гало" включают в себя хлор, бром, фтор или иод.

"Моноалкиламино" включает в себя группу алкил-NR', в которой R' выбирают из водорода и алкила.

"Тиоалкокси" включает в себя группу -SR, где R является алкилом.

30 Используемый в настоящем изобретении термин "защищенный", если не указано иначе, относится к группе, которую добавляют к атомам кислорода, азота или фосфора, чтобы предотвратить их дальнейшую реакцию, или в других целях. Широкое разнообразие кислородных и азотных защитных групп известно специалистам в области техники органического синтеза.

35 Термин "фармацевтически приемлемая соль" включает в себя любую соль соединения настоящего изобретения, которая сохраняет его биологические свойства и которая не является токсичной или иным образом нежелательной для фармацевтического использования. Такие соли можно получать из ряда органических и неорганических противоионов, общеизвестных в данной области техники. Такие соли включают в себя: 40 (1) кислотнo-аддитивные соли, образованные органическими или неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная, сульфамовая, уксусная, трифторуксусная, трихлоруксусная, пропионовая, капроновая, циклопентилпропионовая, гликолевая, глутаровая, пировиноградная, молочная, малоновая, янтарная, сорбиновая, аскорбиновая, яблочная, малеиновая, фумаровая, виннокаменная, лимонная, бензойная, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная, 45 пикриновая, коричная, миндальная, фталевая, лауриновая, метансульфоновая, этансульфоновая, 1,2-этан-дисульфоновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, бензолсульфоновая, 4-хлорбензолсульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, 4-толуолсульфоновая, камфарная, камфаросульфоновая, 4-метилбицикло[2,2,2]-окт-2-

ен-1-карбоновая, глюкогептоновая, 3-фенилпропионовая, триметилуксусная, трет-бутилуксусная, лаурилсерная, глюконовая, бензойная, глутаминовая, гидроксинафтойная, салициловая, стеариновая, циклогексилсульфамовая, хинная, муконовая кислота и тому подобные кислоты; или (2) соли, образованные в присутствии
 5 кислого протона в исходном соединении, при этом он или (а) замещен ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия, или гидроокиси щелочного металла или щелочноземельного металла, такого как натрий, калий, кальций, магний, алюминий, литий, цинк, и гидроокись бария, аммиак или (b) координирует с органическим основанием, таким как алифатические,
 10 ациклические или ароматические органические амины, например, аммиак, метиламин, диметиламин, диэтиламин, пиколин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, этилендиамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N,N'-добензилэтилендиамин, хлорпрокаин, диэтанолламин, прокаин, N-бензилфенэтиламин, N-метилглюкаминпиперазин, трис(гидроксиметил)аминометан, гидроокись
 15 тетраметиламмония и тому подобное.

Соли дополнительно включают в себя, исключительно в качестве примера, соли натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и т.п., и если соединение содержит основные функциональные группы, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидрогалиды, например, гидрохлорид и гидробромид,
 20 сульфат, фосфат, сульфамат, нитрат, ацетат, трифторацетат, трихлорацетат, пропионат, гексаноат, циклопентилпропионат, гликолят, глутарат, пируват, лактат, малонат, сукцинат, сорбат, аскорбат, малат, малеат, fumarat, тартрат, соль лимонной кислоты, бензоат, 3-(4-гидроксибензоил)бензоат, пикрат, циннамат, манделат, фталат, лаурат, метансульфонат (месилат), этансульфонат, 1,2-этандисульфат, 2-
 25 гидроксиэтансульфонат, бензолсульфонат (бесилат), 4-хлорбензолсульфонат, 2-нафталинсульфонат, 4-толуолсульфонат, камфорат, камфорсульфонат, 4-метилбицикло [2,2,2]-окт-2-ен-1-карбоксилат, глюкогептонат, 3-фенилпропионат, триметилацетат, трет-бутилацетат, лаурилсульфат, глюконат, бензоат, глутамат, гидроксинафтоат, салицилат, стеарат, циклогексилсульфамат, соль хинной кислоты, муконат и тому
 30 подобное.

Термин "алкарил" или "алкиларил" включает в себя арилзамещенную группу с алкильным заместителем. Термины «аралкил» или «арилалкил» охватывают алкильную группу с арильным заместителем.

Термин "пуриновое" или "пиримидиновое" основание включает в себя без ограничения
 35 аденин, N⁶-алкилпурины, N⁶-ацилпурины (в которых ацил представляет собой C(O) (алкил, арил, алкиларил или арилалкил), N⁶-бензилпурин, N⁶-галопурин, N⁶-винилпурин, N⁶-ацетиленовый пурин, N⁶-ацилпурин, N⁶-гидроксиалкилпурин, N⁶-алкиламинопурин, N⁶-тиоалкилпурин, N²-алкилпурины, N²-алкил-6-тиопурины, тимин, цитозин, 5-
 40 фторцитозин, 5-метилцитозин, 6-азапиримидин, включающий в себя 6-азацитозин, 2-и/или 4-меркаптопиримидин, урацил, 5-галоурацил, включающий в себя 5-фтороурацил, C⁵-алкилпиримидины, C⁵-бензилпиримидины, C⁵-галопиримидины, C⁵-винилпиримидин, C⁵-ацетиленовый пиримидин, C⁵-ацилпиримидин, C⁵-гидроксиалкилпурин, C⁵
 45 -амидопиримидин, C⁵-цианопиримидин, C⁵-иодопиримидин, C⁶-иодопиримидин, C⁵-Вг-винилпиримидин, C⁶-Вг-винилпиримидин, C⁵-нитропиримидин, C⁵-аминопиримидин, N²-алкилпурины, N²-алкил-6-тиопурины, 5-азацитидинил, 5-азаурацилил,

триазолопиридинил, имидазолопиридинил, пирролопиримидинил и пиразолопиримидинил. Пуриновые основания включают в себя без ограничения, гуанин, аденин, гипоксантин, 7-дезагуанин, 7-дезааденин, 2,6-диаминопурин и 6-хлорпурин. Если это необходимо или желательно, кислородные и азотные функциональные группы в основании могут быть защищены. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области техники и включают в себя триметилсилил, диметилгексилсилил, трет-бутилдиметилсилил и трет-бутилдифенилсилил, тритил, алкильные группы и ацильные группы, такие как ацетил и пропионил, метансульфонил и п-толуолсульфонил.

Термин "ацил" или "О-связанный сложный эфир" включает в себя группу, имеющую формулу $C(O)R'$, в которой R' представляет собой прямой, разветвленный или циклический алкил (включающий в себя низший алкил), карбоксильный остаток аминокислоты, арил, включающий в себя фенил, алкарил, арилалкил, включающий в себя бензил, алкоксиалкил, включающий в себя метоксиметил, арилоксиалкил, такой как феноксиметил; или замещенный алкил (включающий в себя низший алкил), арил, включающий в себя фенил, необязательно замещенный хлор, бром, фтор, иод, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкокси, сложный эфир сульфонат, такой как алкил или арилалкил сульфонил, включающий в себя метансульфонил, сложный эфир моно-, ди- или трифосфата, тритил или монометокси-тритил, замещенный бензил, алкарил, арилалкил, включающий в себя бензил, алкоксиалкил, включающий в себя метоксиметил, арилоксиалкил, такой как феноксиметил. Арильные группы в сложных эфирах оптимально содержат фенильную группу. В частности, ацильные группы включают в себя ацетил, трифторацетил, метилацетил, циклопропилацетил, пропионил, бутирил, гексаноил, гептаноил, октаноил, нео-гептаноил, фенилацетил, 2-ацетокси-2-фенилацетил, дифенилацетил, α -метокси- α -трифторметилфенилацетил, бромацетил, 2-нитробензолацетил, 4-хлорбензолацетил, 2-хлор-2,2-дифенилацетил, 2-хлор-2-фенилацетил, триметилацетил, хлордифторацетил, перфторацетил, фторацетил, бромдифторацетил, метоксиацетил, 2-тиофенацетил, хлорсульфониацетил, 3-метоксифенилацетил, феноксиацетил, трет-бутилацетил, трихлорацетил, монохлорацетил, дихлорацетил, 7Н-додекафторгептаноил, перфторгептаноил, 7Н-додекафторгептаноил, 7-хлордодекафторгептаноил, 7-хлордодекафторгептаноил, 7Н-додекафторгептаноил, 7Н-додекафторгептаноил, нонафтор-3,6-диоксагептаноил, нонафтор-3,6-диоксагептаноил, перфторгептаноил, метоксибензоил, метил-3-амино-5-фенилтиофен-2-карбоксил, 3,6-дихлор-2-метоксибензоил, 4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)бензоил, 2-бромпропионил, омега-аминокаприл, деканоил, н-пентадеканоил, стеарил, 3-циклопентилпропионил, 1-бензолкарбоксил, О-ацетилманделил, ацетилпивалоил, 1-адамантанкарбоксил, циклогексанкарбоксил, 2,6-пиридиндикарбоксил, циклопропанкарбоксил, циклобутанкарбоксил, перфторциклогексилкарбоксил, 4-метилбензоил, хлорметилизоксазолкарбонил, перфторциклогексилкарбоксил, кротонил, 1-метил-1Н-индазол-3-карбонил, 2-пропенил, изовалерил, 1-пирролидинкарбонил, 4-фенилбензоил.

Термин "аминокислота" включает в себя α , β , γ или δ аминокислоты природного и синтетического происхождения и включает в себя без ограничения, аминокислоты, обнаруживаемые в белках, то есть в глицине, аланине, валине, лейцине, изолейцине, метионине, фенилаланине, триптофане, пролине, серине, треонине, цистеине, тирозине, аспарагине, глутамине, аспартате, глутамате, лизине, аргинине и гистидине. В предпочтительном варианте осуществления аминокислота находится в L-конфигурации. Альтернативно, аминокислота может быть производной аланила, валинила, лейцинила,

изолейцинила, пролинила, фенилаланинила, триптофанила, метионинила, глицинила, серинила, треонинила, цистеинила, тирозинила, аспарагинила, глутаминила, аспартоила, глутароила, лизинила, аргининила, гистидинила, β -аланила, β -валинила, β -лейцинила, β -изолейцинила, β -пролинила, β -фенилаланинила, β -триптофанила, β -метионинила, β -глицинила, β -серинила, β -треонинила, β -цистеинила, β -тирозинила, β -аспарагинила, β -глутаминила, β -аспартоила, β -глутароила, β -лизинила, β -аргининила или β -гистидинила.

Используемое в настоящем изобретении понятие «по существу не содержит» или «по существу отсутствует» относительно нуклеозидной композиции, включает в себя нуклеозидную композицию, которая включает в себя определенный энантиомер указанного нуклеозида в количестве по меньшей мере 85 или 90% веса, предпочтительно 95%, 98%, 99% или 100% веса. В предпочтительном варианте осуществления, относящиеся к способам и соединениям настоящего изобретения, указанные соединения по существу не содержат энантиомеров.

Аналогично, термин "выделенная", относящийся к нуклеозидной композиции, включает в себя нуклеозидную композицию, которая включает в себя по меньшей мере от 85, 90%, 95%, 98%, 99% до 100% веса нуклеозида, и в оставшемся процентном количестве другие химические виды или энантиомеры.

Термин "сольват" включает в себя соединение согласно настоящему изобретению или его соль, и дополнительно включает в себя стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Если растворителем является вода, то сольват представляет собой гидрат.

Термин "организм-хозяин", используемый в настоящем изобретении, включает в себя любой одноклеточный или многоклеточный организм, в котором может реплицироваться вирус, и включает в себя клеточные линии и животных, и предпочтительно, человека. Альтернативно, организм-хозяин может нести часть вирусного генома флавивируса, на репликацию или функции которого могут влиять соединения настоящего изобретения. Термин «организм-хозяин», в частности, включает в себя инфицированные клетки, клетки, трансфицированные полным геномом или частью генома флавивируса и животных, в частности, приматов (включающих шимпанзе) и людей. В большинстве случаев применения настоящего изобретения у животных организмом-хозяином является больной человек. Вместе с тем, по некоторым признакам, применение в ветеринарии (например, у шимпанзе) очевидно предусмотрено согласно настоящему изобретению.

Используемые в настоящем изобретении термины "субъект" и "больной/пациент" использованы попеременно. Термины "субъект" и "субъекты" относятся к животным, таким как млекопитающие, включающие в себя не-приматов (например, корова, свинья, лошадь, кошка, собака, крыса и мышь) и приматов (например, обезьяна, такая как обезьяна *suponolgous*, шимпанзе и человек) и, например, человек. В одном варианте осуществления субъект является резистентным или невосприимчивым к текущему лечению гепатита С. В другом варианте осуществления субъектом является сельскохозяйственное животное (например, лошадь, корова, свинья и т.д.) или домашнее животное (например, собака или кошка). В одном варианте осуществления субъектом является человек.

Используемые в настоящем изобретении понятия "терапевтическое средство" и "терапевтические средства" относятся к любому средству (средствам), которые можно применять для лечения или профилактики заболевания или одного или более его симптомов. В некоторых вариантах осуществления термин "терапевтическое средство"

включает в себя соединение согласно настоящему изобретению. В одном варианте осуществления терапевтическое средство представляет собой средство, которое известно в качестве полезного, или применялось, или применяется в настоящее время для лечения или профилактики заболевания или одного или более его симптомов.

5 Понятие "терапевтически эффективное количество" включает в себя количество соединения или композиции, которое при введении субъекту для лечения болезни является достаточным для осуществления такого лечения болезни. "Терапевтически эффективное количество" может варьировать в зависимости, среди прочего, от вида соединения, заболевания и степени его тяжести, и от возраста, веса и т.д. субъекта, который подвергается лечению.

10 Понятия "лечение" или "процесс лечения" любого заболевания или нарушения относится, в одном варианте осуществления, к улучшению состояния субъекта при заболевании или нарушении у субъекта. В другом варианте осуществления "лечение" или "процесс лечения" включает в себя улучшение по меньшей мере одного физического параметра, который субъект самостоятельно может не распознавать. Еще в одном варианте осуществления "лечение" или "процесс лечения" включает в себя изменение заболевания или нарушения, как физическое (например, стабилизация видимого симптома), так и физиологическое (например, стабилизация физического параметра), или оба указанных изменения. Еще в одном варианте осуществления "лечение" или

15 "процесс лечения" включает в себя отсрочку начала заболевания или нарушения. Используемые в настоящем изобретении понятия "профилактическое средство" и "профилактические средства" относятся к любому средству (средствам), которые можно применять для профилактики заболевания или одного или более его симптомов. В некоторых вариантах осуществления понятие "профилактическое средство" включает в себя соединение согласно настоящему изобретению. В некоторых других вариантах осуществления понятие "профилактическое средство" не относится к соединению, рассматриваемому в настоящем изобретении. Например, профилактическое средство представляет собой средство, которое известно в качестве полезного, или применялось или применяется в настоящее время для профилактики или сдерживания начала, развития, прогрессирования и/или тяжести заболевания.

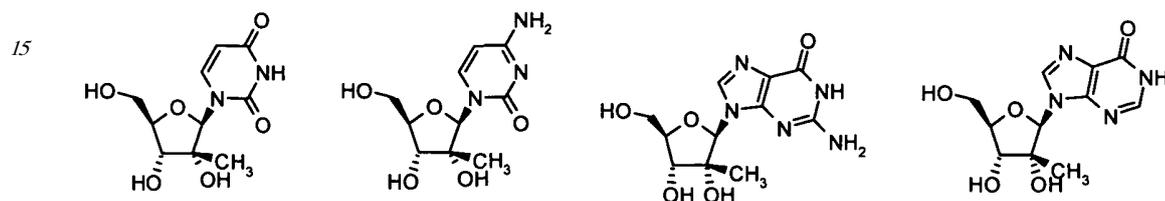
20 Используемое в настоящем изобретении выражение "профилактически эффективное количество" включает в себя количество лекарства (например, профилактического средства), которое достаточно для предотвращения или уменьшения развития, рецидива или начала одного или более симптомов, связанных с заболеванием, или для увеличения или улучшения профилактического эффекта (эффектов) другого лекарства (например, другого профилактического средства).

Соединения

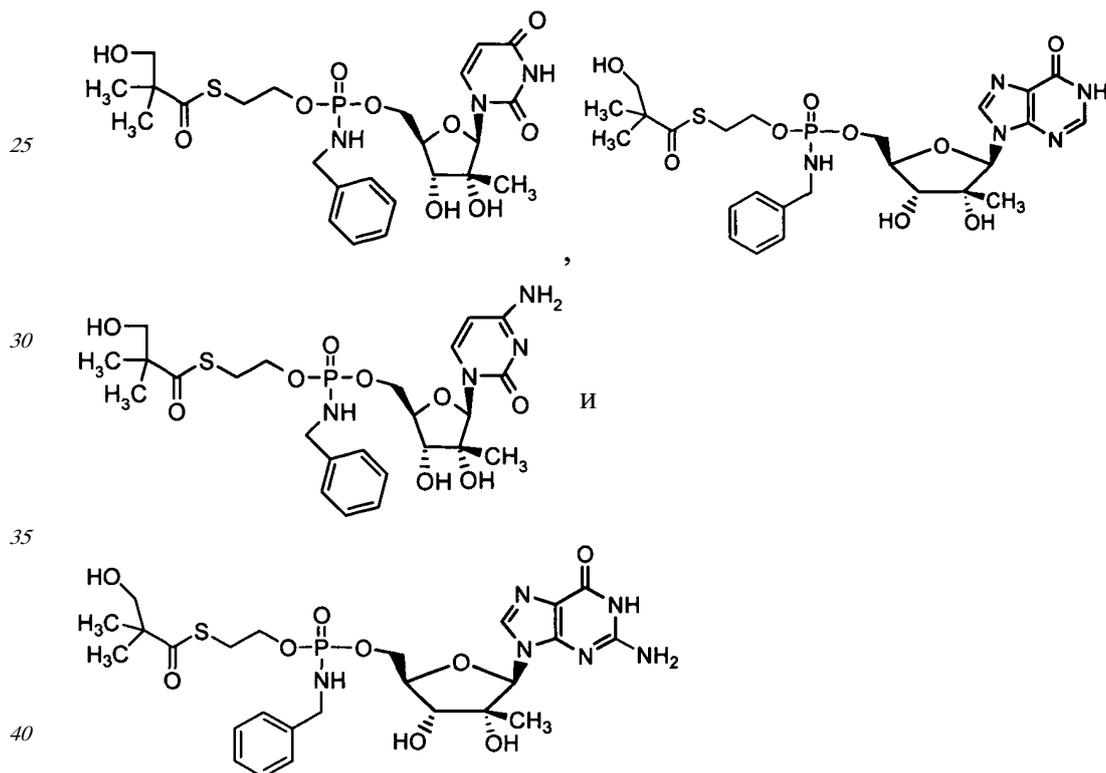
25 Фосфорамидатные и фосфонамидатные соединения ряда терапевтических средств можно изготавливать, используя способы, доступные в данной области техники и раскрытые в настоящем изобретении. Такие соединения можно использовать в некоторых вариантах осуществления для увеличения доставки лекарственного препарата в печень. В одном варианте осуществления соединение представляет собой S-ацил-2-тиоэтилфосфорамидатное или S-ацил-2-тиоэтилфосфонамидатное производное, например, S-пивалоил-2-тиоэтилфосфорамидат, S'-гидроксипивалоил-2-тиоэтилфосфорамидат, S-пивалоил-2-тиоэтилфосфонамидат или S-гидроксипивалоил-2-тиоэтилфосфонамидат. Терапевтические средства, которые можно дериватизировать до формы соединения, включают в себя противовирусное средство, которое включает в себя, или было дериватизировано, чтобы включать в себя реакционно-способную

группу для присоединения фосфорамидатной или фосфонамидатной функциональной группы и включают в себя без ограничения нуклеозиды и нуклеозидные аналоги, включающие в себя нециклические нуклеозиды. Терапевтические средства, которые можно дериватизировать до формы соединения, также включают в себя противовирусное средство, которое включает в себя, или было дериватизировано, чтобы включать в себя фосфатную или фосфонатную группы, которые можно дериватизировать для образования фосфорамидатной или фосфонамидатной функциональной группы и включают в себя без ограничения нуклеозиды и нуклеозидные аналоги, включающие в себя нециклические нуклеозиды.

10 Нуклеозиды, которые можно дериватизировать, включают в себя любые из R¹, раскрытые в настоящем изобретении. Примеры нуклеозидов, которые можно дериватизировать для включения в них фосфорамидата или фосфонамидата, например, в 5', 3' или 2' положениях, включают в себя:



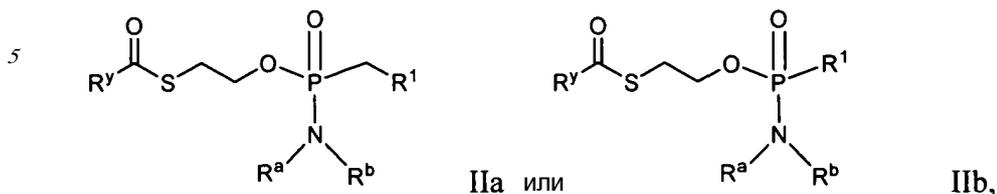
20 Примеры фосфорамидатных или фосфонамидатных нуклеозидных соединений включают в себя:



Фосфорамидатные или фосфонамидатные соединения других нуклеозидов и нуклеозидных аналогов, описанных в настоящем изобретении и известных в данной области техники, можно создавать согласно описанию настоящего изобретения и использовать для лечения заболеваний печени. Фосфорамидатная или фосфонамидатная функциональная группа может находиться, например, в 5'-положении.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении рассматриваются соединения, а также их соли и композиции, содержащие указанные соединения, которые

полезны для лечения заболеваний печени, таких как инфекции HBV и/или HCV. В одном варианте осуществления, фосфорамидатное или фосфонамидатное соединение согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы IIa или IIb:



10 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомерную, таутомерную или полиморфную форму, в которой:

R^y представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, циклоалкил, циклоалкенил, amino, гетероцикл или гетероарил, все из которых необязательно замещаются;

15 R^a и R^b выбирают следующим образом:

i) R^a и R^b каждый независимо представляют собой водород, алкил, карбоксиалкил, гидроксиалкил, гидроксиарилалкил, ацилоксиалкил, аминокарбонилалкил, алкоксикарбонилалкил, арил, арилалкил, циклоалкил, гетероарил или гетероцикл, все из которых необязательно замещаются; или

20 ii) R^a и R^b вместе с атомом азота, на который они замещены, образуют гетероциклическое или гетероарильное кольцо, имеющее от 3 до 7 членов; и

R^1 является противовирусным препаратом (который включает в себя функциональную группу, получаемую удалением водорода из гидроксигруппы противовирусного

25 препарата).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы IIa или IIb выбирают с условием, что, если R^y является трет-бутилом или гидрокси-трет-бутилом, тогда R^1 не является 3'-азидо-2',3'-дидезокситимидином.

30 В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^a , R^b и R^y необязательно замещены одним или более заместителями, как указано в разделе определений.

В некоторых вариантах осуществления соединения имеют формулу IIa или IIb, в которой R^y представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, циклоалкил, циклоалкенил, amino, гетероцикл или гетероарил;

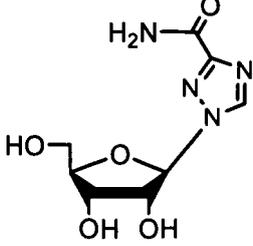
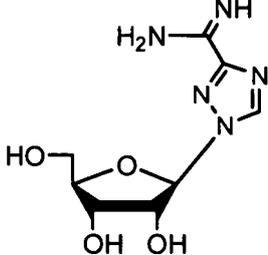
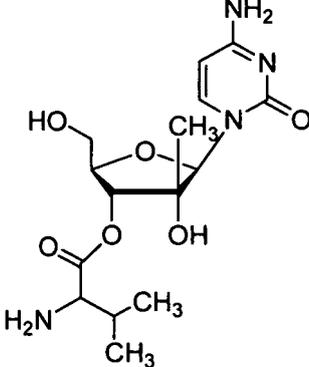
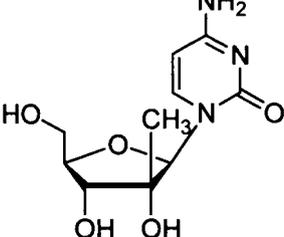
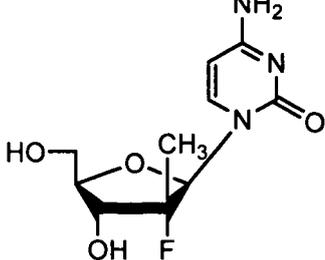
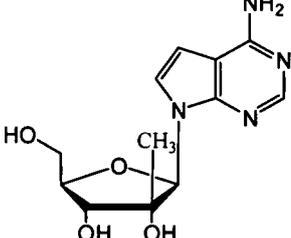
35 R^a и R^b каждый независимо представляют собой водород, алкил, карбоксиалкил, гидроксиалкил, гидроксиарилалкил, ацилоксиалкил, аминокарбонилалкил, алкоксикарбонилалкил, арил, арилалкил, циклоалкил, гетероарил или гетероцикл, все из которых необязательно замещены; и

40 R^1 является противовирусным препаратом (что подразумевает включение в него функциональной группы, получаемой удалением водорода из гидроксигруппы противовирусного препарата).

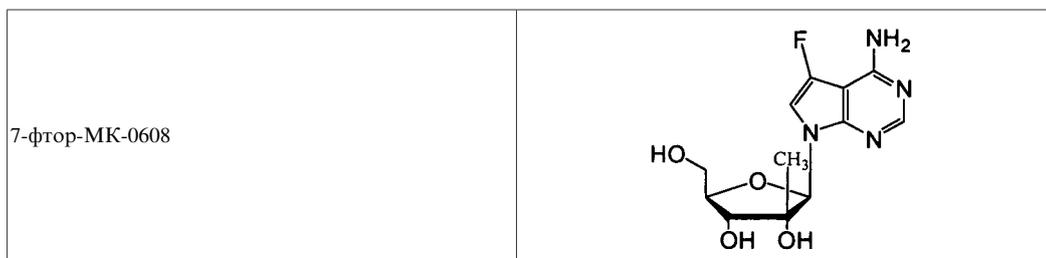
В одном варианте осуществления, R^1 является нуклеозидом, содержащим циклический или нециклический сахар или его аналог, включающий в себя любой нуклеозид или его

45 аналог, описанный в настоящем изобретении или известный в данной области техники.

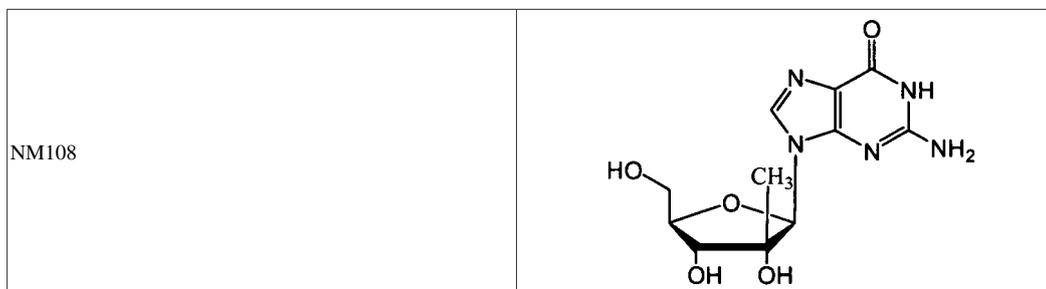
Ниже приведены примеры нуклеозидных лекарственных средств, пригодных для лечения гепатита С, которые можно дериватизировать согласно настоящему изобретению:

	Наименование	Структура
5	Рибавирин	
10	Вирамидин	
15		
20	Валопицитабин (NM283)	
25		
30	2'-С-метилцитидин (NM107)	
35		
40	PSI-6130	
45	МК-0608	

5



10



15

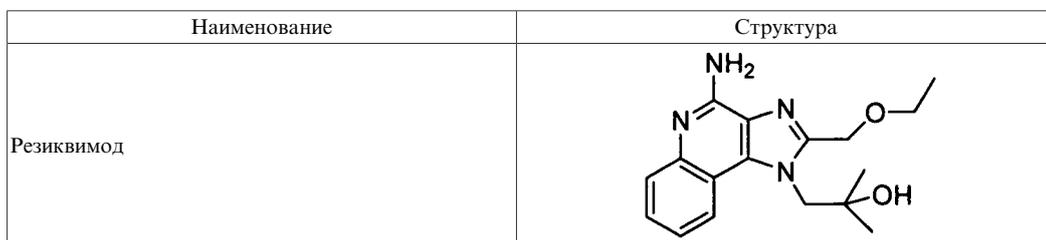
20



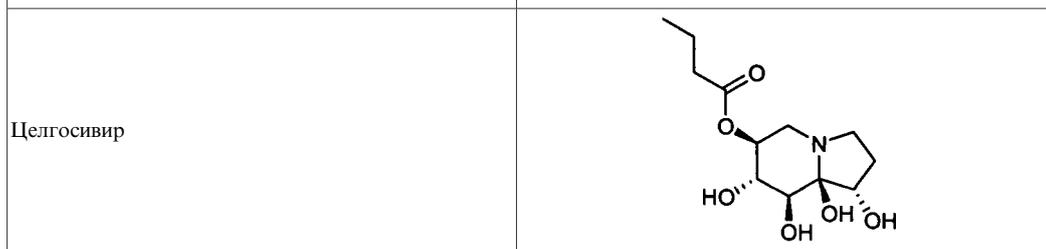
25

Далее приведены примеры ненуклеозидных лекарственных средств, которые можно дериватизировать согласно настоящему изобретению:

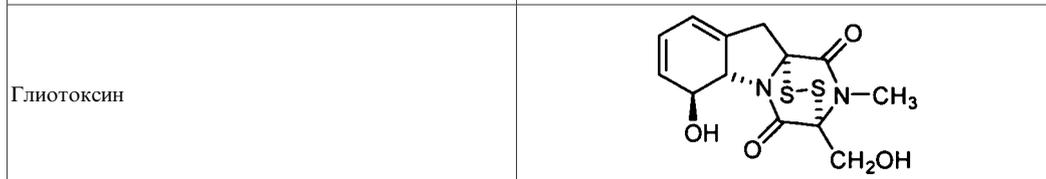
30



35



40



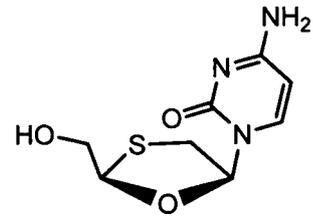
45

Ниже приведены примеры нуклеозидных лекарственных средств, пригодных для лечения гепатита В, которые можно дериватизировать согласно настоящему изобретению:

Наименование	Структура
--------------	-----------

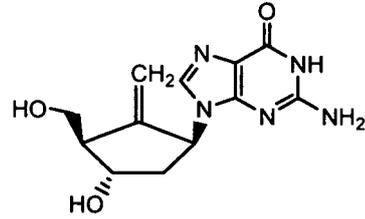
5

Ламивудин или 3ТС или Эпивир®



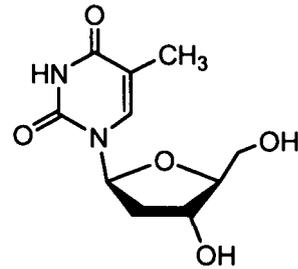
10

Энтекавир



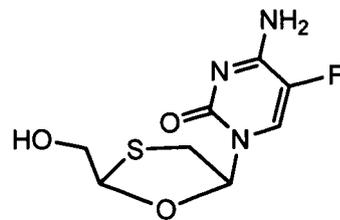
15

Телбивудин или L-dt



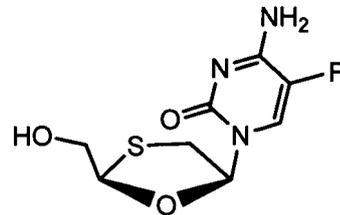
20

Рацивир



25

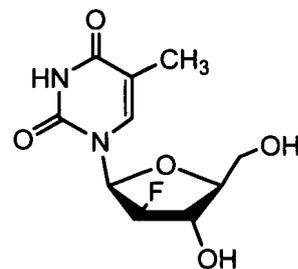
Эмтрицитабин или (-)FTC



30

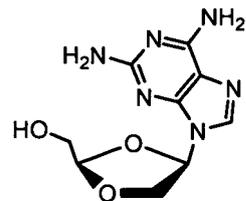
35

Клевудин или L-FMAU

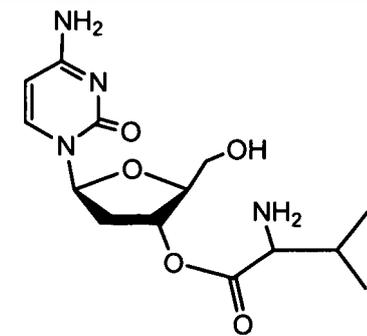
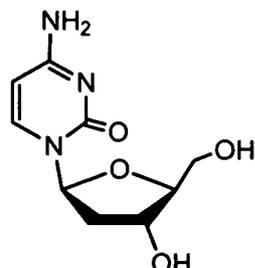
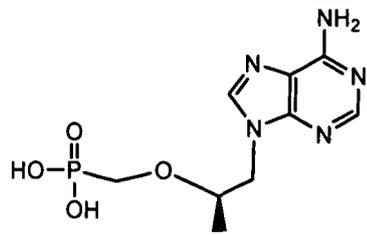
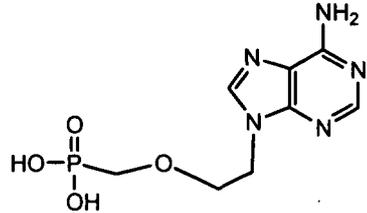
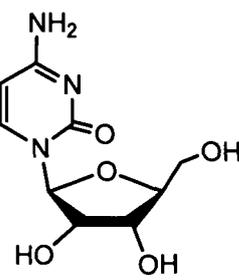


40

Амдоксовир

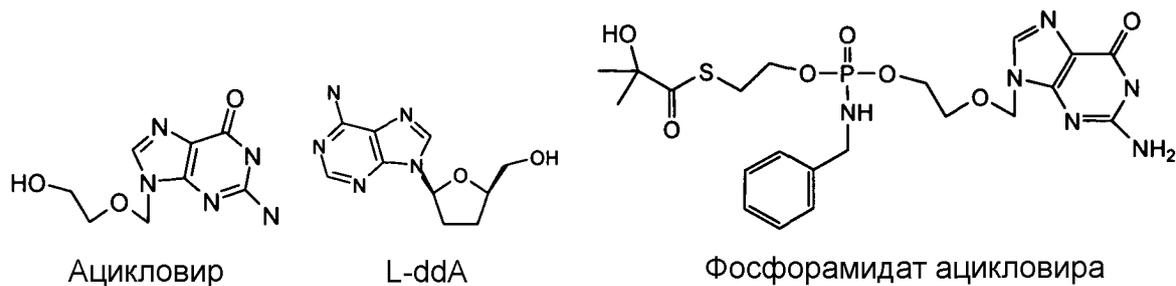


45

5	Валторцитабин	
10	Горцитабин (L-dC)	
20	Тенофовир или РМРА	
25	Адефовир или РМЕА	
35	L-цитидин	

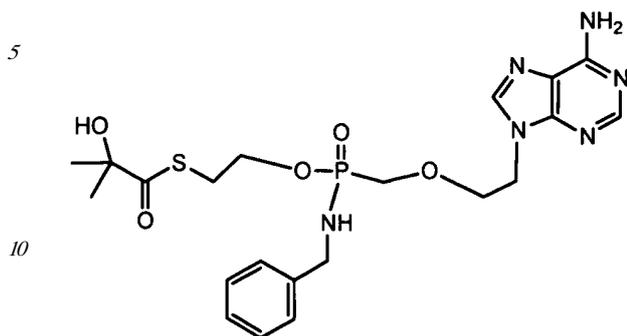
Примеры фосфорамидатных или фосфонамидатных соединений ацикловира, L-ddA или D-ddA, которые можно вводить для лечения гепатита В, показаны ниже:

40

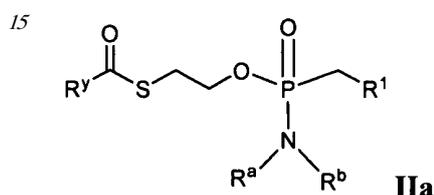


Если нуклеозидный аналог уже включает в себя фосфонат, указанная фосфонатная

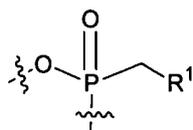
группа может быть включена в фосфоамидатную функциональную группу, показанную в формулах настоящего изобретения, и далее в качестве примера показан фосфоамидат адефовира:



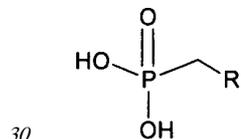
Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения формулы **IIa** показаны ниже:



с функциональной группой:



25 получают из лекарственного препарата, который представляет собой нециклический нуклеозид фосфоната, то есть:



который представляет собой, например, РМЕА (9-[2-(фосфонметокси)этил]аденин (адефовир)).

35 В некоторых вариантах осуществления, согласно формуле **IIa** или **IIb**, R^y представляет собой замещенный алкил, например, гидроксиалкил или аминоалкил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси-, или амино-замещенный алкил или бензил.

40 В другом варианте осуществления R^y представляет собой $-OR^C$, $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый из R^C независимо является алкилом, замещенным алкилом, арилом или замещенным арилом, например, гидрокси- или амино-замещенным алкилом или арилом; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил.

45 В дополнительном варианте осуществления R^a и R^b независимо представляют собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления R^y представляет собой $-C(CH_3)_2CH_2OH$. В некоторых вариантах

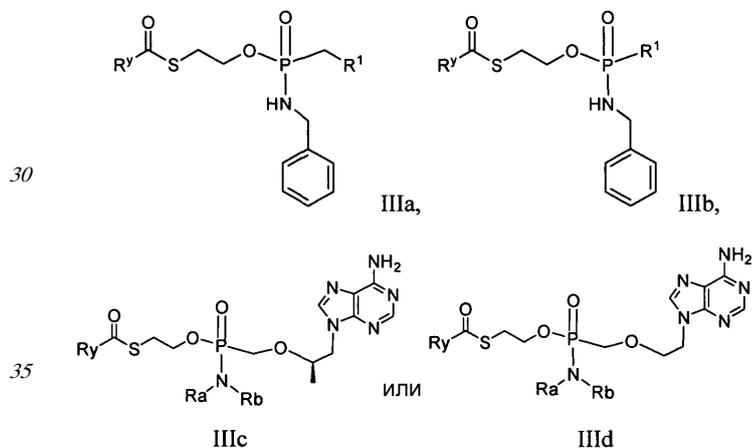
осуществления согласно этому параграфу каждый из R^2 и R^3 является водородом, R^a является водородом, R^b представляет собой $-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, и R^y представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$.

5 В одном варианте осуществления R^y является алкилом или гидроксиалкилом. В одном варианте осуществления R^y представляет собой метил, трет-бутил, гидрокси-трет-бутил или гидроксиэтил. В некоторых вариантах осуществления R^y представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$.

10 В одном варианте осуществления каждый из R^a и R^b независимо представляет собой водород, алкил, карбоксиалкил, гидроксиалкил, гидроксиарилалкил, ацилоксиалкил, аминокарбонилалкил, алкоксикарбонилалкил, арил или арилалкил, в которых алкильные группы можно дополнительно замещать одним или более заместителями. В одном
15 варианте осуществления по меньшей мере один из R^a или R^b не является водородом. В одном варианте осуществления каждый из R^a и R^b независимо является водородом, метилом или бензилом.

В некоторых вариантах осуществления R^y представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ и
20 каждый из R^a и R^b независимо является водородом, метилом или бензилом. В некоторых вариантах осуществления R^y представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, и R^a является водородом и R^b является бензилом.

В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению
25 является соединением формулы:



в которых R^1 и R^y определены в формуле IIa или IIb.

В некоторых вариантах осуществления в формулах IIIa, b, c или d:

40 R^y представляет собой замещенный алкил, например, гидроксиалкил или аминоалкил;
и

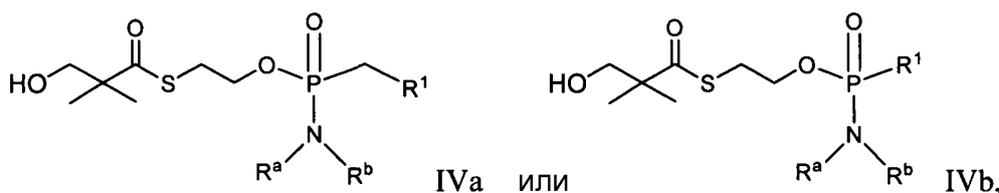
В другом варианте осуществления, R^y представляет собой $-\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{R}^c)_3$ или $-\text{NHR}^c$,
45 где каждый из R^c независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или гидрокси-

, amino-, алкил-, галоалкил- или трифторметил-замещенный бензил. В некоторых вариантах осуществления R^a и R^b вместе с атомом азота, на который они замещены, образуют гетероциклическое или гетероарильное кольцо, имеющее от 3 до 7 членов.

В одном варианте осуществления R^y является алкилом или гидроксиалкилом. В другом варианте осуществления R^y представляет собой метил, трет-бутил, гидрокситрет-бутил или гидроксиэтил. В одном варианте осуществления R^y является $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

В некоторых вариантах осуществления согласно формуле IIIa или IIIb, R^y является замещенным алкилом, например, гидроксиалкилом или аминоалкилом. В другом варианте осуществления R^y представляет собой $-OR^C$, $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый из R^C независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или арил. В дополнительном варианте осуществления R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления R^y является $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению является соединением формулы:



в которой R^1 , R^a и R^b определены, например, как в формуле IIIa или IIIb.

В некоторых вариантах осуществления формулы IVa или IVb:

R^1 является противовирусным препаратом, таким как нуклеозид или производное нуклеозида; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или гидрокси-, amino-, алкил-, галоалкил- или трифторметил-замещенный бензил. В дополнительных вариантах осуществления R^a и R^b независимо являются H, бензилом или замещенным алкилом. В некоторых вариантах осуществления R^a и R^b вместе с атомом азота, на который они замещены, образуют гетероциклическое или гетероарильное кольцо, имеющее от 3 до 7 членов.

В некоторых вариантах осуществления формулы IVa или IVb:

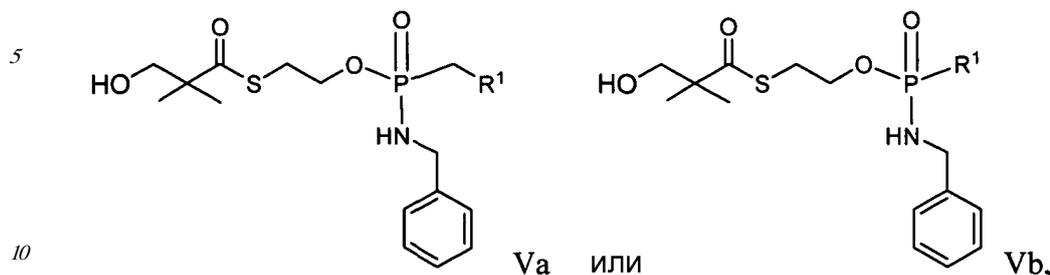
R^1 представляет собой противовирусный препарат, такой как нуклеозид или производное нуклеозида; и

R^a и R^b каждый независимо представляет собой водород, алкил, карбоксиалкил, гидроксиалкил, гидроксиарилалкил, ацилоксиалкил, аминокарбонилалкил, алкоксикарбонилалкил, арил, арилалкил, циклоалкил, гетероарил или гетероцикл, все из которых необязательно замещены; и

в котором, в одном варианте осуществления, один из R^a и R^b является H, и другой представляет собой алкил, необязательно замещенный арилом, бензилом, или

гетероарилом, каждый из которых необязательно замещен.

В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению является соединением формулы:



в которых R^1 определен в формуле IIa или IIb.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является противовирусным нуклеозидным аналогом, пригодным для лечения вирусной инфекции HCV, выбираемым из следующего: рибавирин, вирамидин, 2'-С-метилцитидин, 2'-С-метилгуанозин, валопицитабин (NM283), МК-0608 и PSI-6130. Согласно применению в настоящем изобретении, если R^1 является нуклеозидным аналогом, таким как ацикловир, который непосредственно включает в себя фосфонатную группу, то фосфонат может быть в форме фосфонамидата и иметь формулы, раскрытые в настоящем изобретении. Таким образом, например, в формуле Va или Vb фрагмент $R^1P(O)O-$ получают из нуклеозидного аналога, который включает в себя фосфонат.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является противовирусным нуклеозидным аналогом, пригодным для лечения вирусной инфекции HBV, который выбирают из ламивудина (Эпивир-HBV, Зеффикс или Гептодин), адефовира, энтекавира (Бараклуд), телбивудина (Тизека, Себиво), эмтрицитабина (FTC), клебудина (L-FMAU), виреада (Тенофовир), торциитабина, валторциитабина (моновал LdC), амдоксовира (DAPD) и RCV (Рацивир).

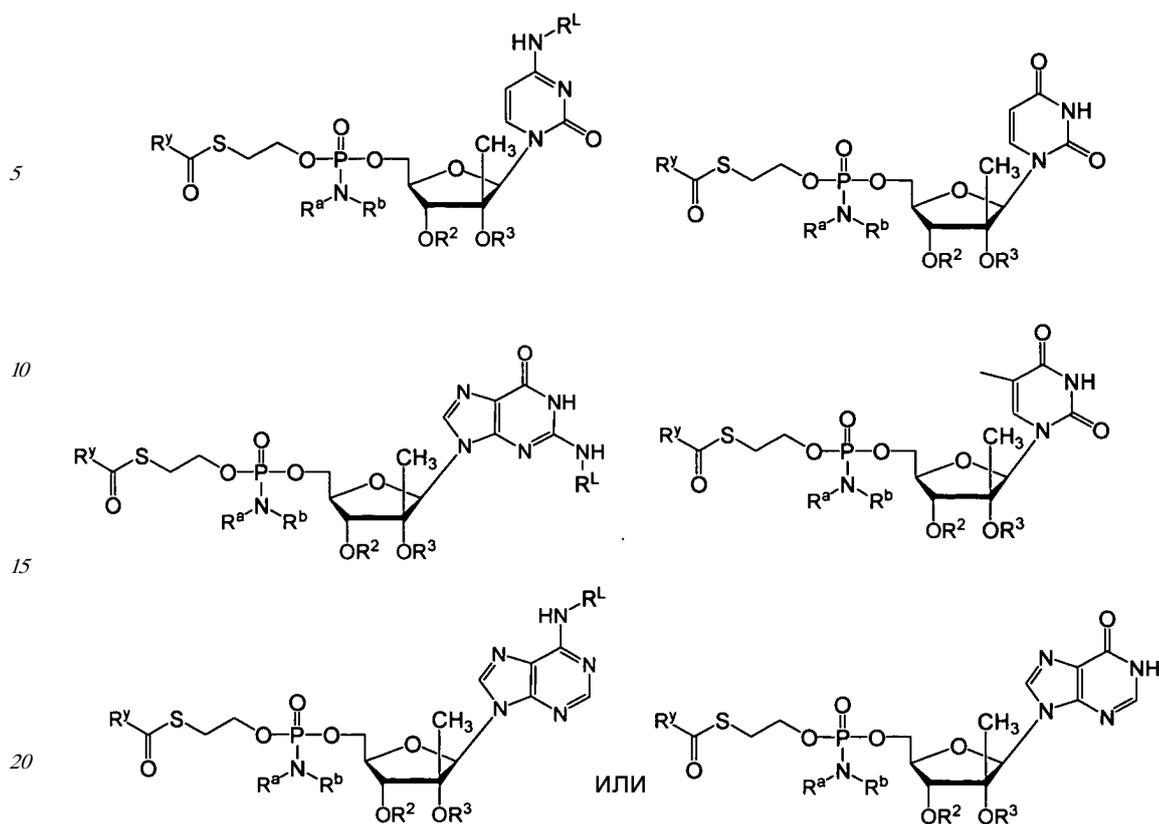
Дополнительно, примеры противовирусных нуклеозидных аналогов, которые можно использовать в качестве R^1 , раскрыты в международных патентных публикациях №№ WO 2005021568; WO 2006094347 и WO 2006093987 и патентной публикации США № US20050215510.

В некоторых вариантах осуществления R^1 является ненуклеозидным противовирусным препаратом, пригодным для лечения вирусной инфекции HBV, выбираемым из резиквимода или целгосивира.

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой иммунодепрессант, такой как комбретастин А-4, микофеноловая кислота, пентостатин, неларабин или митоксантрон.

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой противовирусный препарат на основе интерферирующей РНК (iРНК), включающий в себя противовирусный препарат на основе короткой интерферирующей РНК (siРНК). Такие соединения описаны в международных патентных публикациях №№ WO/03/070750 и WO 2005/012525, патентах США № 7176304; 7109165; 7041817; 7034009; 7022828; 6852535 и 6849726 и патентной публикации США № US 2004/0209831.

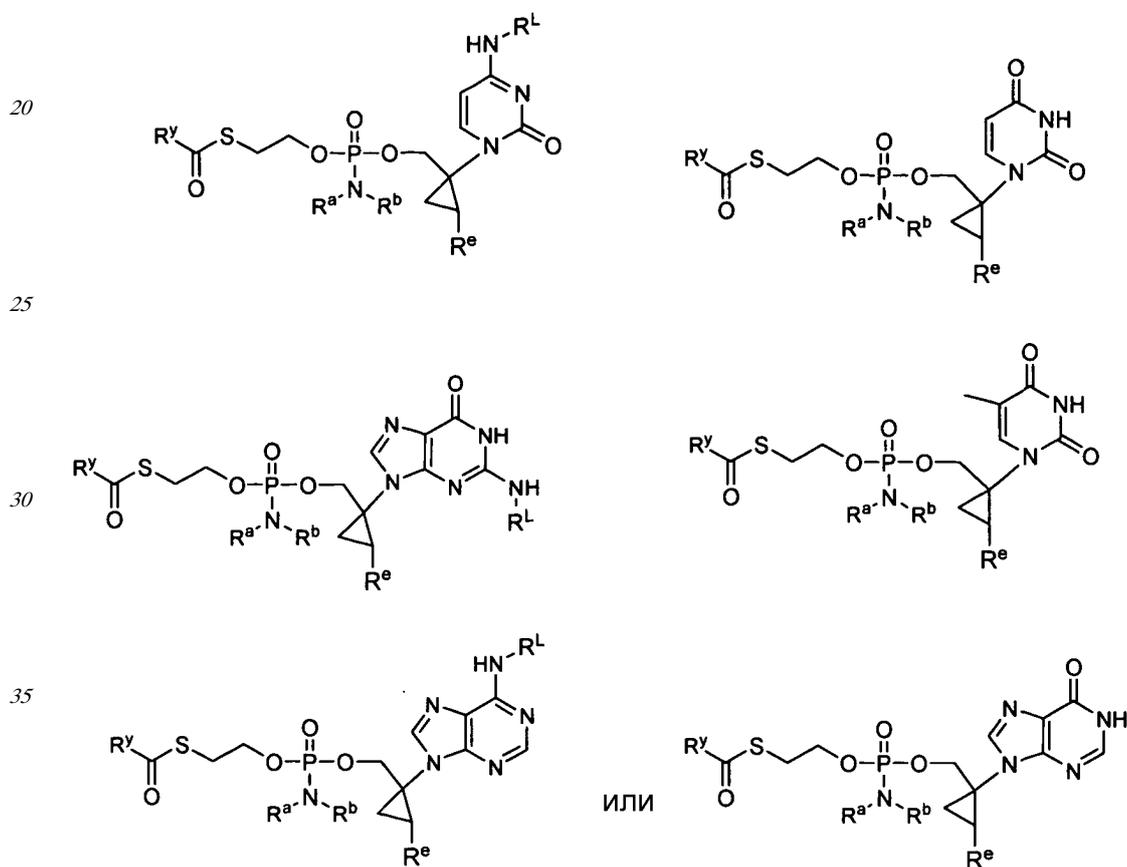
В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению является соединением формулы:



в которых R^a , R^b и R^y таковы, как описаны в формулах IIa или IIb, и в которых R^2 и R^3 каждый независимо представляет собой H; линейный, разветвленный или циклический алкил; ацил (включающий в себя низший ацил); СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, СО-арилоксиалкил, СО-замещенный арил, сложный эфир сульфоната, такой как алкил- или арилалкилсульфонил, включающий в себя метансульфонил и бензил, в котором фенильная группа необязательно замещена; алкилсульфонил, арилсульфонил, аралкилсульфонил, липид, такой как фосфолипид; аминокислота; и аминокислотный остаток, углевод; пептид; холестерин; или другая фармацевтически приемлемая уходящая группа, которая способна дать соединение, в которых R^2 и/или R^3 , независимо являются H или фосфатом (включающим в себя моно-, ди- или трифосфат), например, при введении *in vivo*; или R^2 и R^3 соединяют для образования циклической группы посредством алкильной, эфирной или карбаматной связи. Каждый R^L независимо представляет собой H, карбамил, линейный, разветвленный или циклический алкил; ацил (включающий в себя низший ацил); СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, СО-арилоксиалкил, СО-замещенный арил, сложный эфир сульфоната, такой как алкил- или арилалкилсульфонил, включающий в себя метансульфонил и бензил, в котором фенильная группа необязательно замещается; алкилсульфонил, арилсульфонил, арилалкилсульфонил, липид, такой как фосфолипид; аминокислота; аминокислотный остаток, или углевод. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^2 и R^3 является водородом; R^a является водородом, R^b представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, и R^y представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу каждый R^2 и R^3 представляет собой H; R^y является замещенным алкилом, например, гидроксиалкилом или аминоалкилом; и R^a и R^b независимо представляют собой водород,

алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или
 5 амино-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления каждый из R^2
 и R^3 является H; R^y представляет собой $-OR^C$, $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый R^C
 независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил,
 например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо
 представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил,
 10 например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В дополнительном
 варианте осуществления каждый из R^2 и R^3 является H; R^a и R^b независимо представляют
 собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления
 каждый из R^2 и R^3 является H; R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и
 гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^2 и R^3 является
 15 H; R^y представляет собой $C(CH_3)_2CH_2OH$.

В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению
 является соединением, имеющим формулы:



40 в которых описание R^a , R^b и R^y приведено в формуле IIa или IIb и R^e является
 водородом или алкилом. Каждый R^L независимо представляет собой H, карбамил,
 линейный, разветвленный или циклический алкил; ацил (включающий в себя низший
 ацил); СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, СО-арилоксиалкил, СО-замещенный
 45 арил, сложный эфир сульфоната, такой как алкил- или арилалкилсульфонил,
 включающий в себя метансульфонил и бензил, в котором фенильная группа
 необязательно замещена; алкилсульфонил, арилсульфонил, аралкилсульфонил, липид,
 такой как фосфолипид; аминокислота; и аминокислотный остаток; или углевод. В

некоторых вариантах осуществления R^e является метилом, этилом или пропилом, R^a является водородом, R^b представляет собой $-CH_2-C_6H_5$, и R^y представляет собой $-C(CH_3)_2CH_2OH$. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу каждый

5 R^2 и R^3 представляет собой H; R^y является замещенным алкилом, например, гидроксипропилом или аминопропилом; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидроксипропи- или

10 аминопропи-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления R^e является метилом, этилом или пропилом; каждый из R^2 и R^3 представляет собой H; R^y представляет собой $-OR^C$, $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый из R^C независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидроксипропи- или

15 аминопропи-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо являются водородом, алкилом, замещенным алкилом, бензилпропилом или замещенным бензилпропилом, например, гидроксипропи- или аминопропи-замещенным алкилом или бензилпропилом. В другом варианте осуществления R^e является метилом, этилом или пропилом; каждый из R^2 и R^3 представляет собой H; R^a и R^b независимо являются бензилпропилом или алкилом. В дополнительном варианте

20 осуществления каждый из R^2 и R^3 является H; R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксипропила. В некоторых вариантах осуществления R^e является метилом, этилом или пропилом; каждый из R^2 и R^3 представляет собой H; R^y представляет собой

25 $-C(CH_3)_2CH_2OH$. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу R^1 выбран из нуклеозидов, описанных в опубликованной патентной заявке США № US 2006/0111324 A1, содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки во всей полноте.

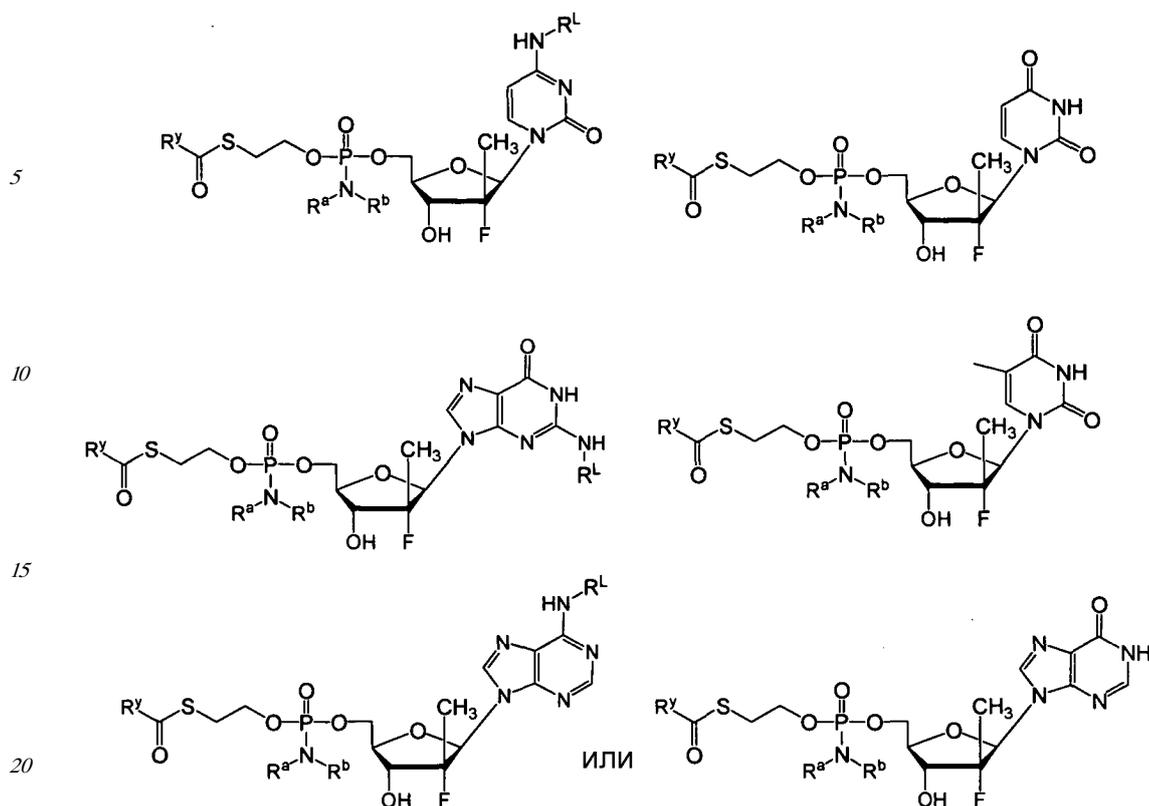
В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению

30 является соединением, имеющим формулы:

35

40

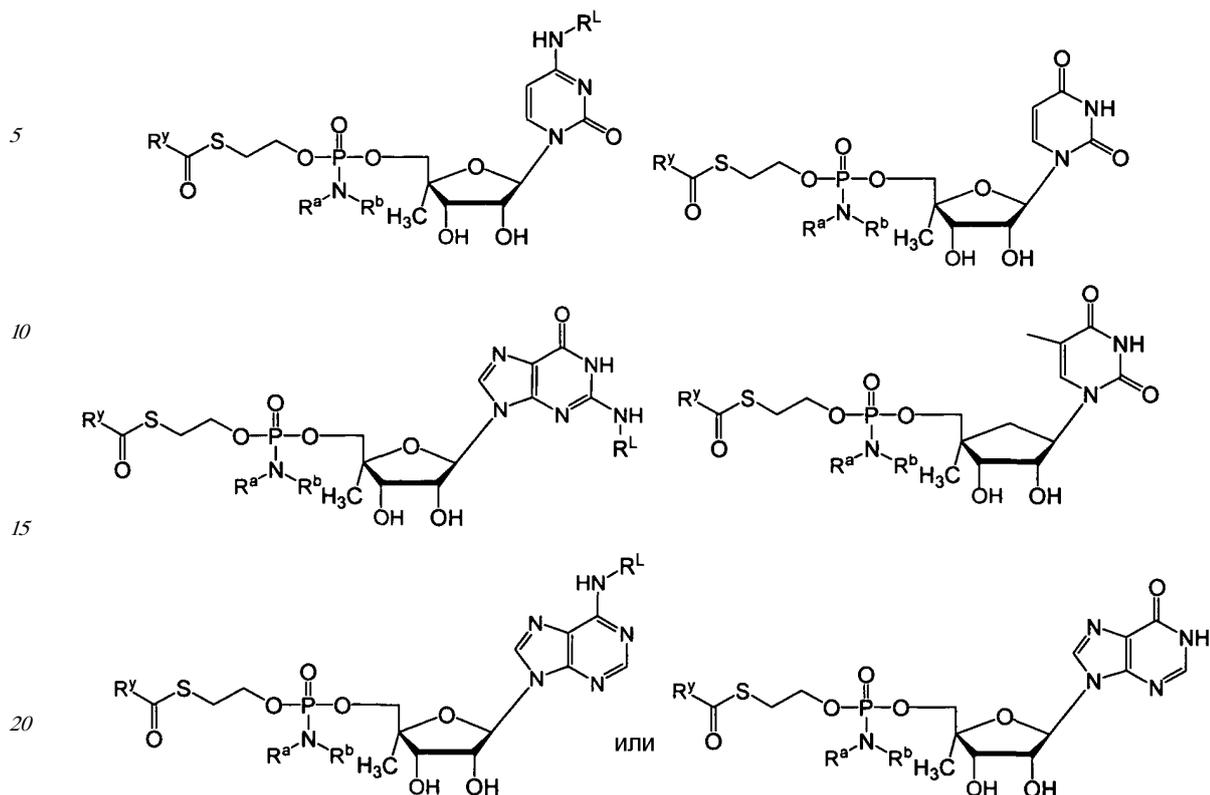
45



в которых описание R^a , R^b и R^Y приведено в формуле Па или Пб. Каждый R^L независимо представляет собой H, карбамил, линейный, разветвленный или циклический алкил; ацил (включающий в себя низший ацил); СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, СО-арилоксиалкил, СО-замещенный арил, сложный эфир сульфоната, такой как алкил- или арилалкилсульфонил, включающий в себя метансульфонил и бензил, в котором фенильная группа необязательно замещена; алкилсульфонил, арилсульфонил, арилалкилсульфонил, липид, такой как фосфолипид; аминокислота; и аминокислотный остаток; или углевод. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу, R^L является водородом, R^Y представляет собой замещенный алкил, например, гидроксиалкил или аминоалкил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления каждый R^L является водородом, R^Y представляет собой $-OR^C$, $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый из R^C независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В дополнительном варианте осуществления каждый R^L является водородом; R^a и R^b независимо представляют собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления R^Y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый R^L является водородом и R^Y представляет собой $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

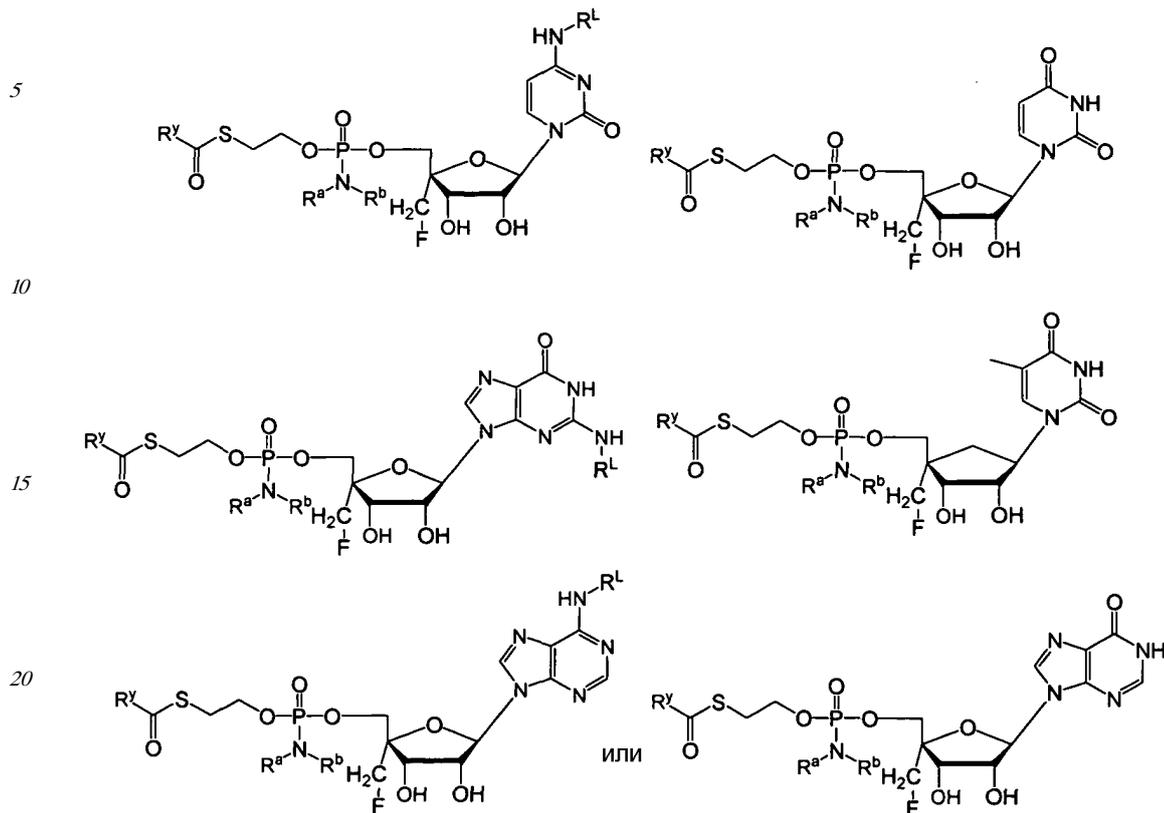
В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению

является соединением, имеющим формулы:



в которых описание R^a , R^b и R^y приведено в формуле IIa или IIb. Каждый R^L независимо представляет собой H, карбамил, линейный, разветвленный или циклический алкил; ацил (включающий в себя низший ацил); СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, СО-арилоксиалкил, СО-замещенный арил, сложный эфир сульфоната, такой как алкил- или арилалкилсульфонил, включающий в себя метансульфонил и бензил, в котором фенильная группа необязательно замещена; алкилсульфонил, арилсульфонил, арилалкилсульфонил, липид, такой как фосфолипид; аминокислота; и аминокислотный остаток; или углевод. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу, каждый R^L является водородом, R^y представляет собой замещенный алкил, например, гидроксиалкил или аминоалкил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления каждый R^L является водородом, R^y представляет собой $-OR^C$, $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый из R^C независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В дополнительном варианте осуществления каждый R^L является водородом; R^a и R^b независимо представляют собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый R^L является водородом и R^y представляет собой $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

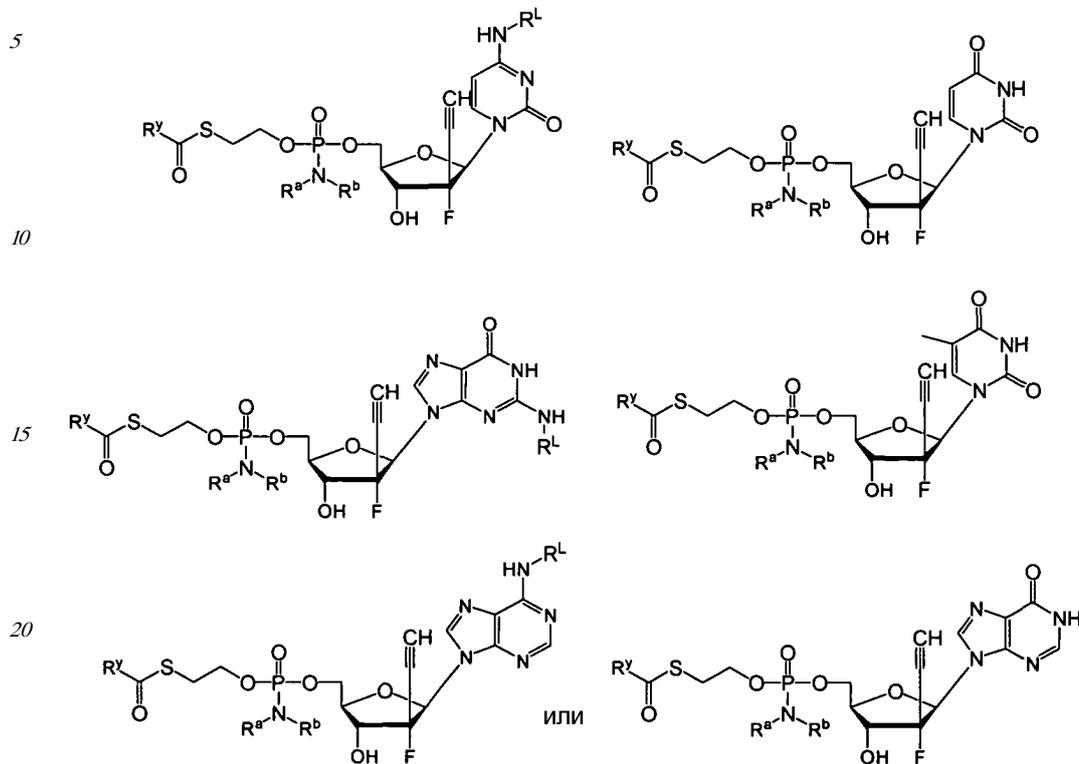
В другом варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению является соединением, имеющим формулы:



в которых описание R^a , R^b и R^y приведено в формуле Па или Пб. Каждый R^L независимо представляет собой H, карбамил, линейный, разветвленный или циклический алкил; ацил (включающий в себя низший ацил); СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, СО-арилоксиалкил, СО-замещенный арил, сложный эфир сульфоната, такой как алкил- или арилалкилсульфонил, включающий в себя метансульфонил и бензил, в котором фенильная группа необязательно замещена; алкилсульфонил, арилсульфонил, арилалкилсульфонил, липид, такой как фосфолипид; аминокислота; и аминокислотный остаток; или углевод. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу, каждый R^L является водородом, R^y представляет собой замещенный алкил, например, гидроксиалкил или аминоалкил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления каждый R^L является водородом, R^y представляет собой $-OR^C$, $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый из R^C независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В дополнительном варианте осуществления каждый R^L является водородом; R^a и R^b независимо представляют собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый R^L является водородом и R^y представляет

собой $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению является соединением, имеющим формулы:



25 в которых описание R^a , R^b и R^y приведено в формуле Ia или Ib. Каждый R^L независимо представляет собой H, карбамил, линейный, разветвленный или циклический алкил; ацил (включающий в себя низший ацил); СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, СО-арилоксиалкил, СО-замещенный арил, сложный эфир сульфоната, такой как алкил- или арилалкилсульфонил, включающий в себя метансульфонил и бензил, в котором

30 фенильная группа необязательно замещена; алкилсульфонил, арилсульфонил, арилалкилсульфонил, липид, такой как фосфолипид; аминокислота; аминокислотный остаток; или углевод. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу, каждый R^L является водородом, R^y представляет собой замещенный алкил, например,

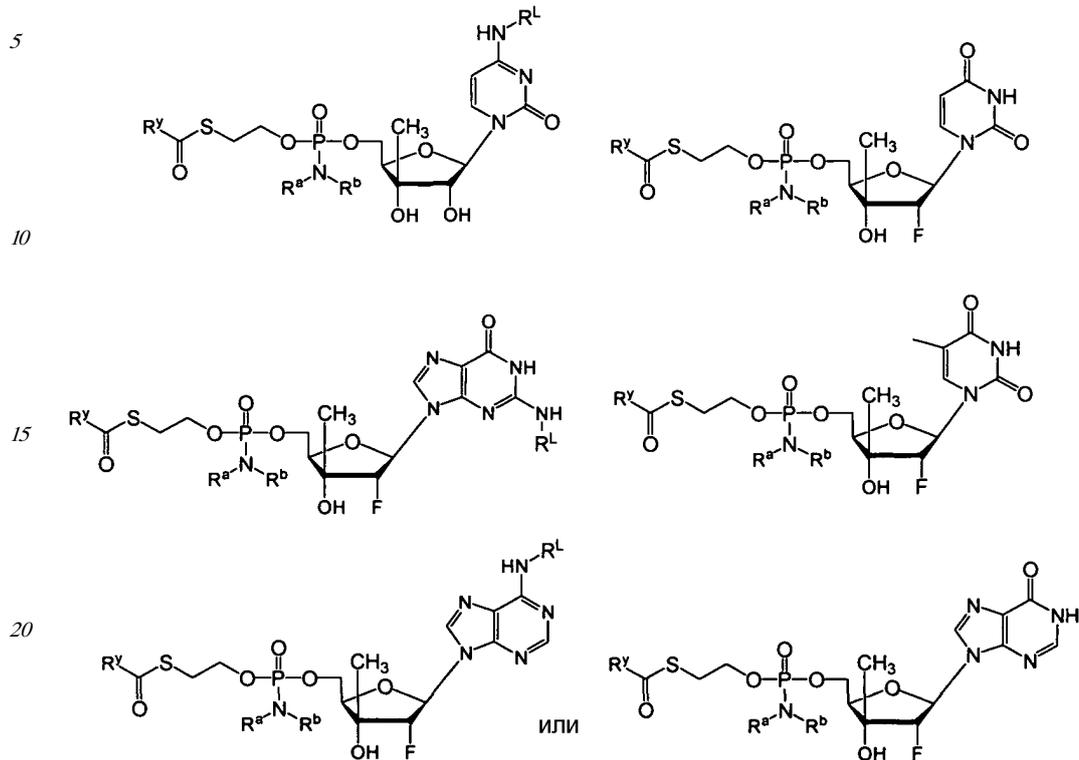
35 гидроксиалкил или аминоалкил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления каждый R^L является водородом, R^y представляет собой $-OR^C$, $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый из

40 R^C независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В дополнительном

45 варианте осуществления каждый R^L является водородом, R^a и R^b независимо представляют собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый R^L является водородом и R^y представляет

собой $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

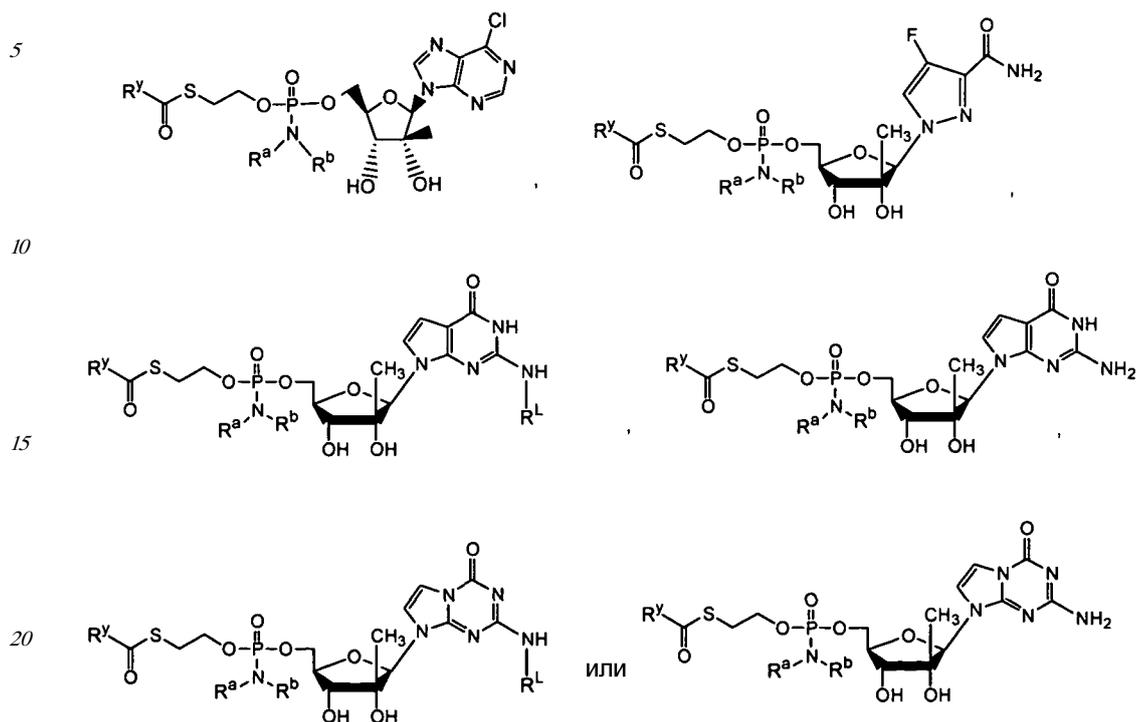
В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению является соединением, имеющим формулы:



25 в которых описание R^a , R^b и R^y приведено в формуле Ia или Ib. Каждый R^L независимо представляет собой H, карбамил, линейный, разветвленный или циклический алкил; ацил (включающий в себя низший ацил); СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, СО-арилоксиалкил, СО-замещенный арил, сложный эфир сульфоната, такой как алкил- или арилалкилсульфонил, включающий в себя метансульфонил и бензил, в котором фенильная группа необязательно замещена; алкилсульфонил, арилсульфонил, арилалкилсульфонил, липид, такой как фосфолипид; аминокислота; и аминокислотный остаток; или углевод. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу, каждый R^L является водородом, R^y представляет собой замещенный алкил, например, гидроксиалкил или аминоалкил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, 35 алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления каждый R^L является водородом, R^y представляет собой $-OR^C$, $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый из R^C независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный 40 арил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В дополнительном варианте осуществления каждый R^L является водородом; R^a и R^b независимо 45 представляют собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый R^L является водородом и R^y представляет

собой $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению является соединением, имеющим формулы:



25 в которых описание R^a , R^b и R^y приведено в формуле Ia или Ib. Каждый R^L независимо представляет собой H, карбамил, линейный, разветвленный или циклический алкил; ацил (включающий в себя низший ацил); СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, СО-арилоксиалкил, СО-замещенный арил, сложный эфир сульфоната, такой как алкил- или арилалкилсульфонил, включающий в себя метансульфонил и бензил, в котором фенильная группа необязательно замещена; алкилсульфонил, арилсульфонил, арилалкилсульфонил, липид, такой как фосфолипид; аминокислота; аминокислотный остаток; или углевод. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу, каждый R^L является водородом, R^y представляет собой замещенный алкил, например, гидроксиалкил или аминоалкил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или

30

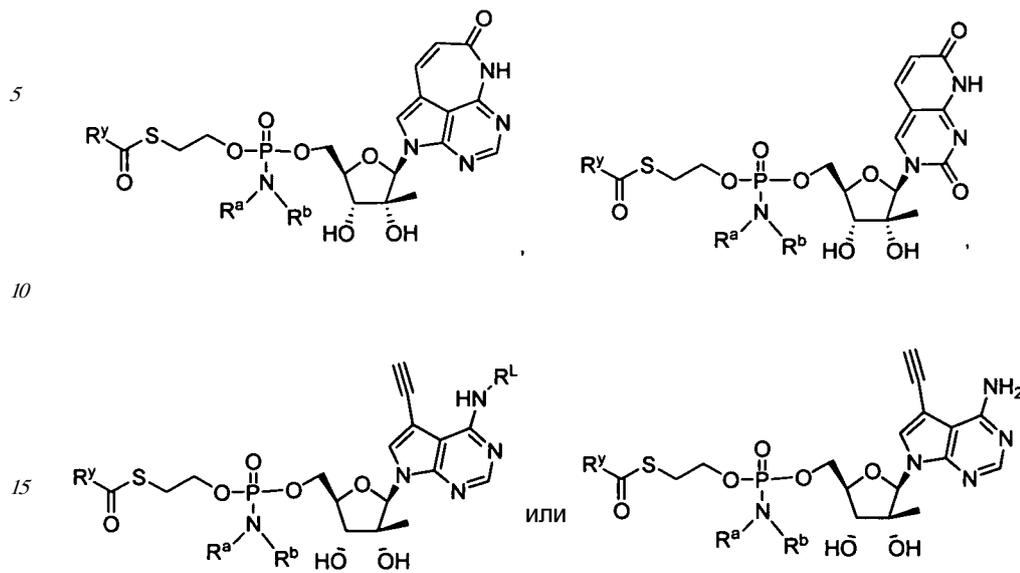
35

40

45

амино-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления каждый R^L является водородом, R^y представляет собой $-OR^C$, $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый из R^C независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В дополнительном варианте осуществления каждый R^L является водородом, R^a и R^b независимо представляют собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый R^L является водородом и R^y представляет собой $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

В другом варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению является соединением имеющим формулы:



в которых описание R^a , R^b и R^y приведено в формуле Ia или Ib. Каждый R^L независимо представляет собой H, карбамил, линейный, разветвленный или циклический алкил; ацил (включающий в себя низший ацил); СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, СО-арилоксиалкил, СО-замещенный арил, сложный эфир сульфоната, такой как алкил- или арилалкилсульфонил, включающий в себя метансульфонил и бензил, в котором фенильная группа необязательно замещена; алкилсульфонил, арилсульфонил, арилалкилсульфонил, липид, такой как фосфолипид; аминокислота; аминокислотный остаток; или углевод. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу, каждый R^L является водородом, R^y представляет собой замещенный алкил, например, гидроксиалкил или аминоалкил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или

20

25

30

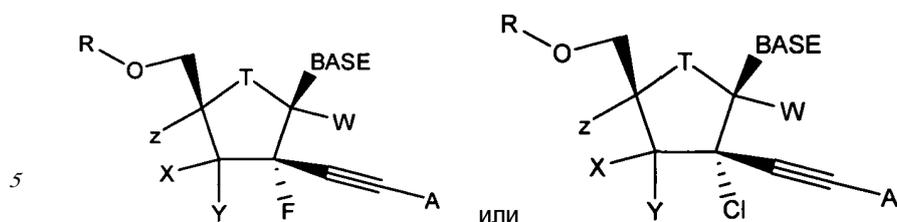
35

40

45

амино-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления каждый R^L является водородом, R^y представляет собой $-OR^C$, $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый из R^C независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В дополнительном варианте осуществления каждый R^L является водородом, R^a и R^b независимо представляют собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый R^L является водородом и R^y представляет собой $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

В некоторых вариантах осуществления 2-дезоксидезокси-2-фтор-2-С-этинил-β-D-нуклеозиды можно изготавливать и превращать в фосфорамидатные соединения для потенцирования доставки активного монофосфата в печень человека, пораженного HCV, например, в соединения, описанные в настоящем изобретении посредством примеров. В некоторых вариантах осуществления приводится соединение следующей формулы:



в которой:

T=O, S, CH₂, CH(гал) или CH(гал)₂, S(O)_n;

n=1, 2;

10 гал = галоген;

R представляет собой H, ацил (с низшим линейным и нелинейным алкилом от C1 до 6-, аминокислотой), монофосфат, дифосфат, трифосфат, пролекарство монофосфата, такое как (алкил-O)₂PO, (tBuSate-O)₂PO, пролекарство циклического монофосфата, фосфорамидатное пролекарство (ароматический амин, аминокислота);

15 X и Y независимо представляют собой H, OH, O-алкил (низший), O-ацил, F, NH₂, NH-алкил, N-диалкил, NH-ацил, N-диацил или азидо;

Z представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, гидроксиметил, фторметил или азидо;

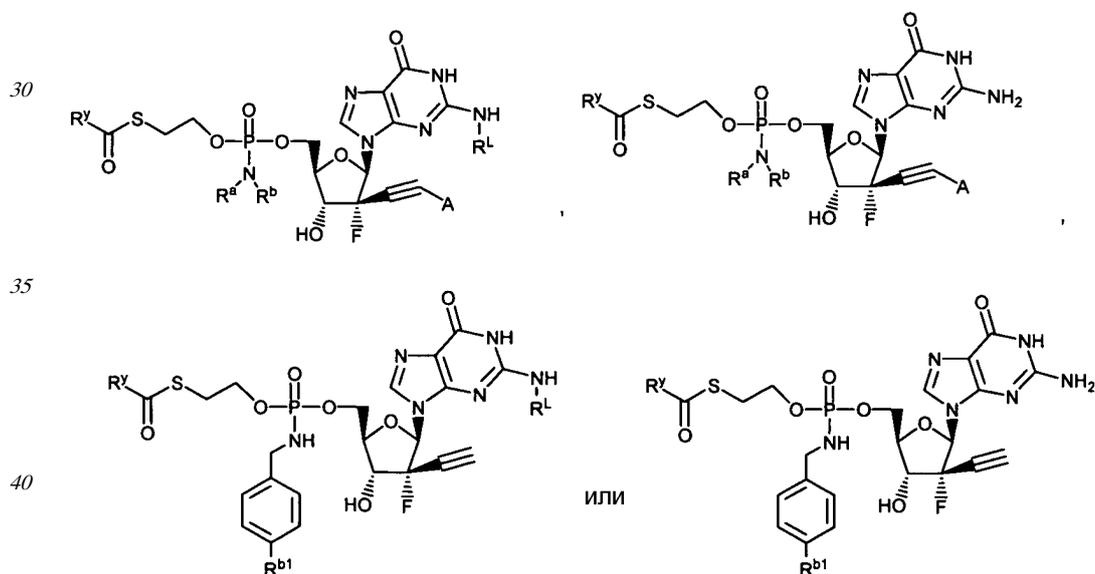
20 W представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, гидроксиметил, фторметил, азидо, карбоновую кислоту, CO₂-алкил, циано или карбоксаимид;

A представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, гидроксиметил, фторметил, азидо, карбоновую кислоту, CO₂-алкил, циано или карбоксаимид; и

Основание является модифицированным или природного происхождения.

25 Указанные соединения необязательно включают в себя атом хлора в 2'-положении.

В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению является соединением, имеющим формулы:



45 в которых описание R^a, R^b и R^y приведено в формуле Ia или Ib; A представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, гидроксиметил, фторметил, азидо, карбоновую кислоту, CO₂-алкил, циано, или карбоксаимид; и R^{b1} является гало, алкокси или галоалкилом. Каждый R^L независимо представляет собой H, карбамил, линейный,

разветвленный или циклический алкил; ацил (включающий в себя низший ацил); СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, СО-арилоксиалкил, СО-замещенный арил, сложный эфир сульфоната, такой как алкил- или арилалкилсульфонил, включающий в себя метансульфонил и бензил, в котором фенильная группа необязательно замещена;

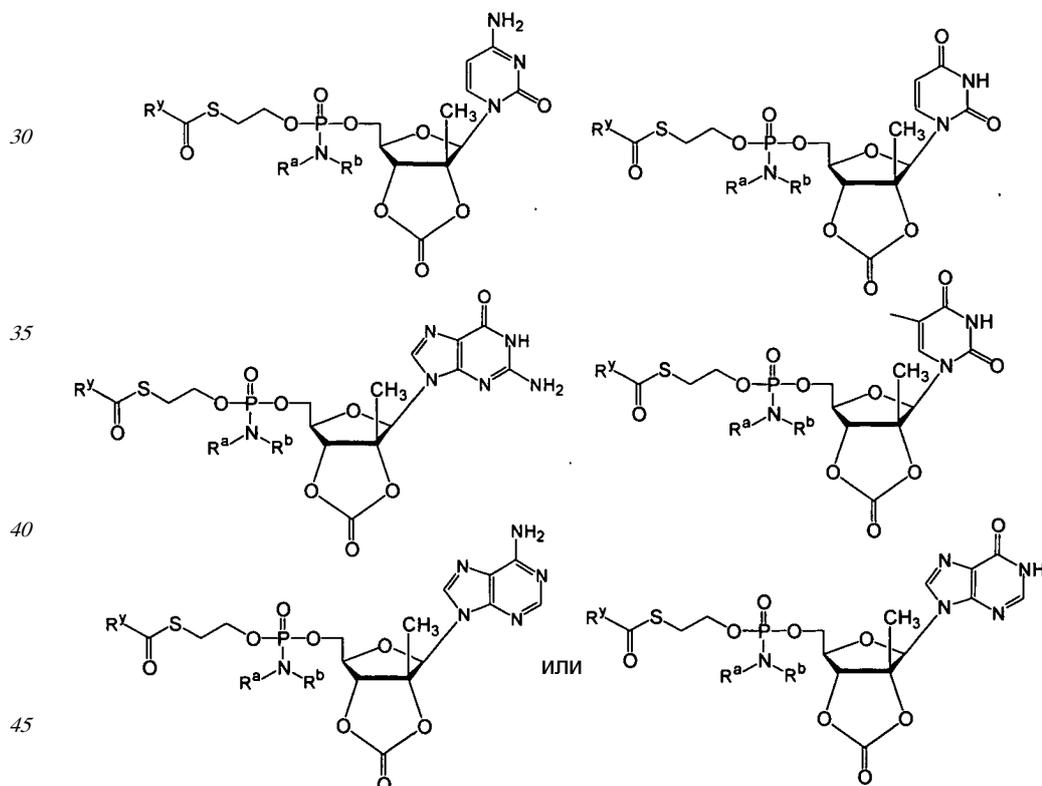
5 алкилсульфонил, арилсульфонил, арилалкилсульфонил, липид, такой как фосфолипид; аминокислота; аминокислотный остаток; или углевод. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу, каждый R^L является водородом, R^Y представляет собой замещенный алкил, например, гидроксиалкил или аминоалкил; и

10 R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления каждый R^L является водородом, R^Y представляет собой $-OR^C$, $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый из R^C независимо представляет собой алкил,

15 замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В дополнительном варианте осуществления каждый R^L

20 является водородом; R^a и R^b независимо представляют собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления R^Y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый R^L является водородом и R^Y представляет собой $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

25 В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению является соединением, имеющим формулы:



в которых описание R^a , R^b и R^Y приведено в формуле Ia или Ib. В некоторых

вариантах осуществления R^a является водородом, R^b представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, и R^y представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу, R^y представляет собой замещенный алкил, т.е. гидроксиалкил или

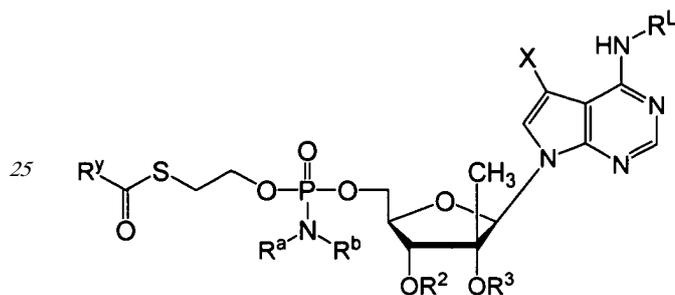
5 аминоалкил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или amino-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления R^y представляет собой $-\text{OR}^C$,

10 $-\text{C}(\text{R}^C)_3$ или $-\text{NHR}^C$, где каждый из R^C независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или amino-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или amino-замещенный алкил

15 или бензил. В дополнительном варианте осуществления R^a и R^b независимо представляют собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления R^y представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению

20 является соединением, имеющим формулу:



30 в которой X является галогеном, описание R^a , R^b и R^y приведено в формуле Па или Пб и каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой H, линейный, разветвленный или циклический алкил; ацил (включающий в себя низший ацил); СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, СО-арилоксиалкил, СО-замещенный арил, сложный эфир сульфоната, такой как алкил- или арилалкилсульфонил, включающий в себя метансульфонил и

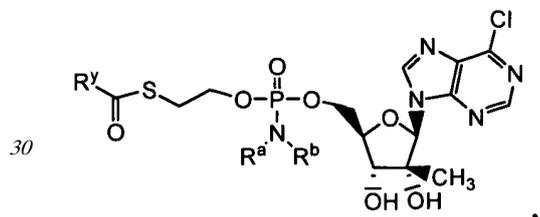
35 бензил, в котором фенильная группа необязательно замещена; алкилсульфонил, арилсульфонил, аралкилсульфонил, липид, такой как фосфолипид; аминокислота; и аминокислотный остаток, углевод; пептид; холестерин; или другая фармацевтически приемлемая уходящая группа, которая способна дать соединение, в котором R^2 и/или

40 R^3 , независимо являются H или фосфатом (включая моно-, ди- и трифосфат), например, при введении *in vivo*; или R^2 и R^3 соединяют для образования циклической группы посредством алкильной, эфирной или карбаматной связи. R^L представляет собой водород или любую липофильную группу, известную специалистам в данной области техники.

45 В некоторых вариантах осуществления каждый из R^2 и R^3 представляет собой водород, R^a является водородом, R^b представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ и R^y представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$. В некоторых вариантах осуществления указанную липофильную группу выбирают из алкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила, арилалкила и

гетероарил-алкила. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу X является фтором, R^L является водородом, каждый из R^2 и R^3 представляет собой H, R^Y представляет собой замещенный алкил, например, гидроксилалкил или аминоалкил; и R^a и R^b каждый независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления X является фтором, R^L является водородом, каждый из R^2 и R^3 является H, R^Y представляет собой $-OR^C$, $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый из R^C независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или арил; и каждый из R^a и R^b независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В дополнительном варианте осуществления X является фтором, R^L является водородом, каждый из R^2 и R^3 представляет собой H, R^a и R^b каждый независимо представляет собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления X является фтором, R^L является водородом, каждый из R^2 и R^3 представляет собой H, R^Y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксилалкила. В некоторых вариантах осуществления X является фтором, R^L является водородом, каждый R^2 и R^3 представляет собой H, R^Y представляет собой $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению является соединением, имеющим формулу:



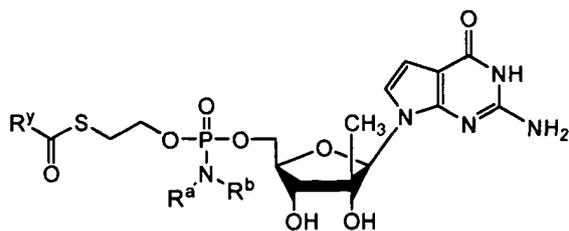
в которой описание R^a , R^b и R^Y приведено в формуле IIa или IIb. В некоторых вариантах осуществления R^Y является замещенным алкилом, например, гидроксилалкилом или аминоалкилом; и R^a и R^b каждый независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления R^Y представляет собой $-OR^C$, $-C(R^C)_3$ или $-NHR^C$, где каждый R^C независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В дополнительном варианте осуществления R^a и R^b независимо представляет собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления R^Y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксилалкила. В некоторых вариантах осуществления R^a является водородом, R^b представляет собой

$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ и R^y представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В другом варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению является соединением, имеющим формулу:

5

10

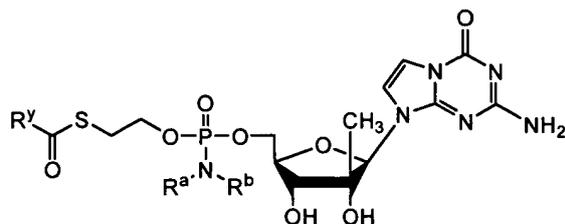


в которой описание R^a , R^b и R^y приведено в формуле IIa или IIb. В некоторых вариантах осуществления R^y является замещенным алкилом, то есть гидроксиалкилом или аминоалкилом; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или аминок-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления R^y представляет собой $-\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{R}^c)_3$ или $-\text{NHR}^c$, где каждый R^c независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или аминок-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или аминок-замещенный алкил или бензил. В дополнительном варианте осуществления R^a и R^b независимо представляют собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления R^a является водородом, R^b представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ и R^y представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$.

30

В другом варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению является соединением, имеющим формулу:

35

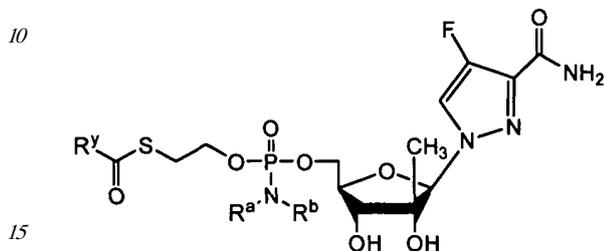


в которой описание R^a , R^b и R^y приведено в формуле IIa или IIb. В некоторых вариантах осуществления R^y является замещенным алкилом, то есть гидроксиалкилом или аминоалкилом; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или аминок-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления R^y представляет собой $-\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{R}^c)_3$ или $-\text{NHR}^c$, где каждый R^c независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или аминок-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или аминок-

замещенный алкил или бензил. В дополнительном варианте осуществления R^a и R^b независимо представляют собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном варианте осуществления R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила.

5 В некоторых вариантах осуществления R^a является водородом, R^b представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ и R^y представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В другом варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению является соединением, имеющим формулу:



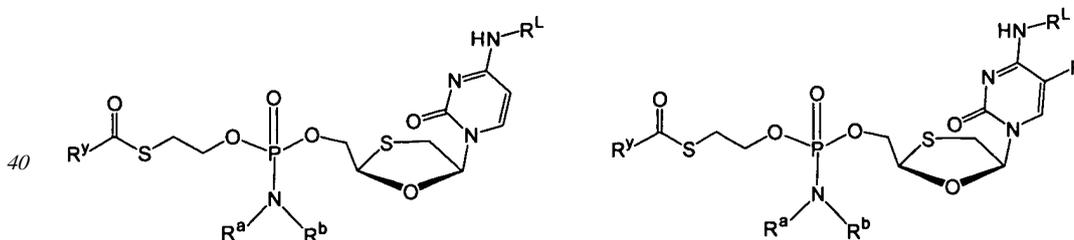
в которой описание R^a , R^b и R^y приведено в формуле IIa или IIb. В некоторых вариантах осуществления R^y является замещенным алкилом, то есть гидроксиалкилом или аминоалкилом; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-

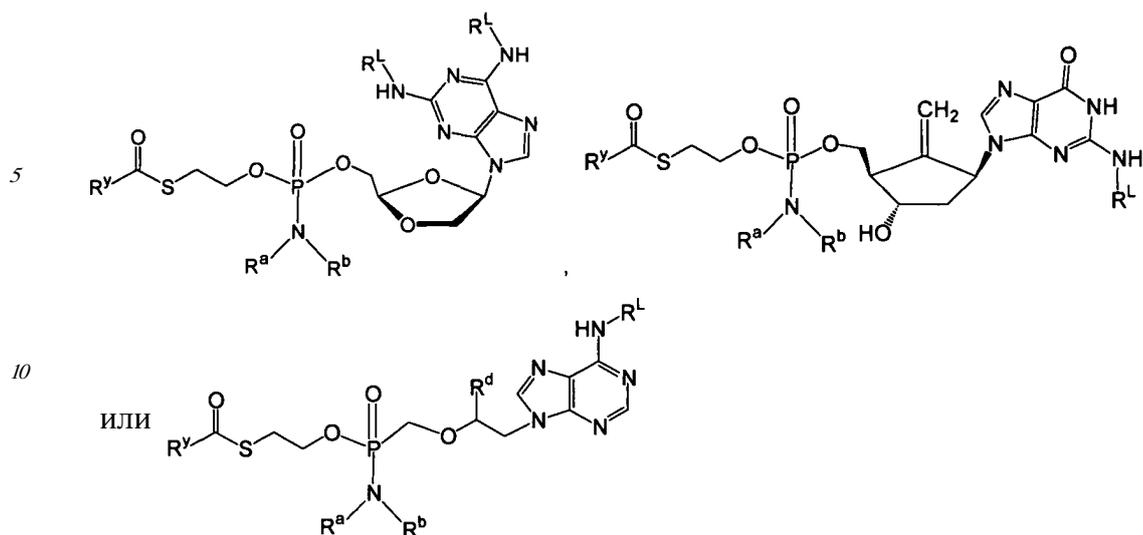
20 замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления R^y представляет собой $-\text{OR}^C$, $-\text{C}(\text{R}^C)_3$ или $-\text{NHR}^C$, где каждый R^C независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или амино-

25 замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В дополнительном варианте осуществления R^a и R^b независимо представляют собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном

30 варианте осуществления R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления R^a является водородом, R^b представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ и R^y представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В другом варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению является соединением, имеющим формулу:





15 в которой описание R^a , R^b и R^y приведено в формуле IIa или IIb. R^L представляет собой водород или любую липофильную группу, известную специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления R^a является водородом, R^b представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ и R^y представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$. В некоторых

20 вариантах осуществления указанная липофильная группа выбрана из алкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах осуществления согласно этому параграфу R^y представляет собой замещенный алкил, например, гидроксиалкил или аминоалкил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например,

25 гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В другом варианте осуществления R^y представляет собой $-\text{C}(\text{R}^C)_3$ или $-\text{NHR}^C$, где каждый R^C независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, арил или замещенный арил, например, гидрокси- или

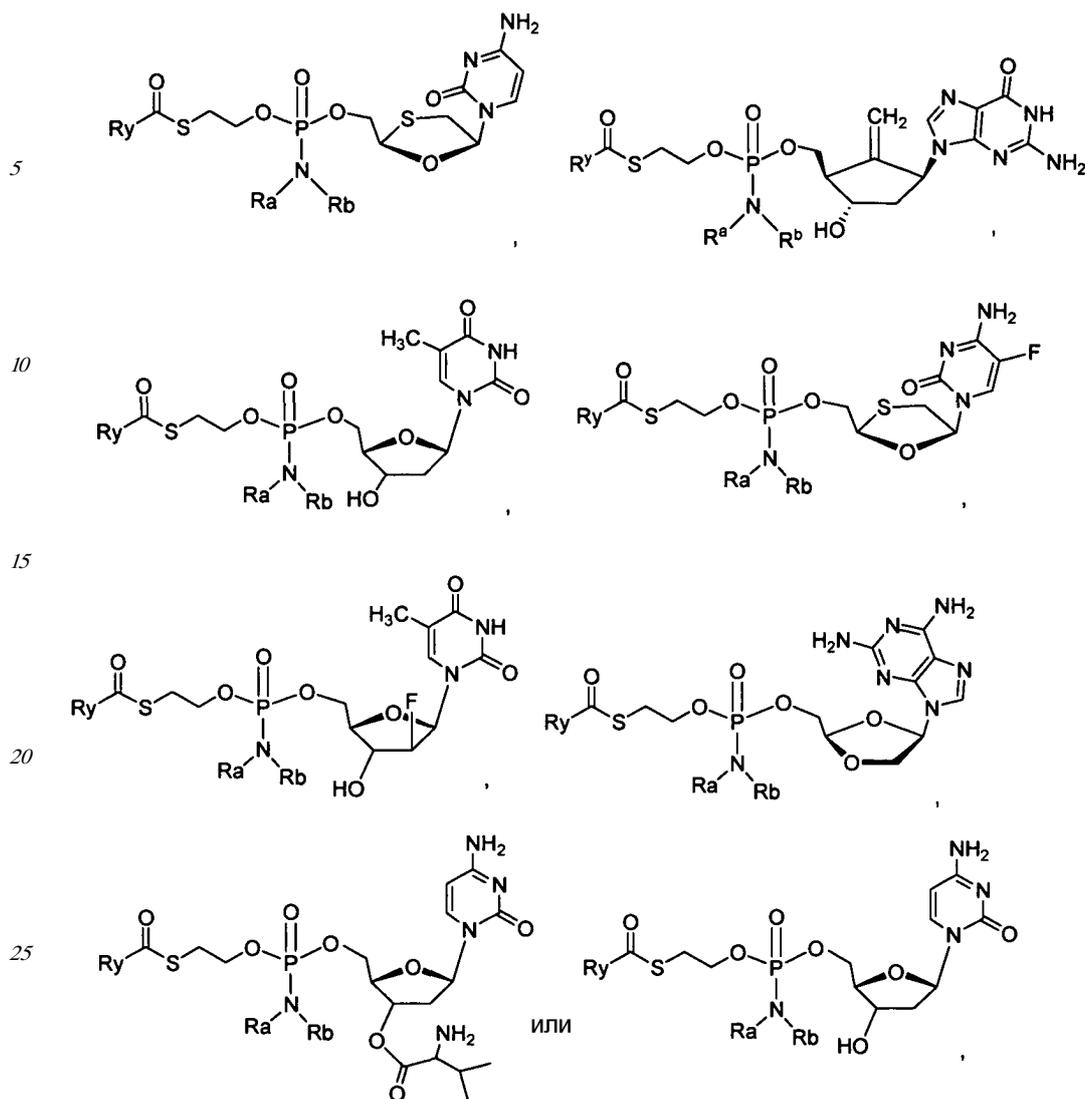
30 амино-замещенный алкил или арил; и R^a и R^b независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, бензил или замещенный бензил, например, гидрокси- или амино-замещенный алкил или бензил. В дополнительном варианте осуществления R^a и R^b независимо представляют собой бензил или замещенный алкил. В дополнительном

35 варианте осуществления R^y выбирают из группы, состоящей из алкила и гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления R^y представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению является соединением, имеющим формулу:

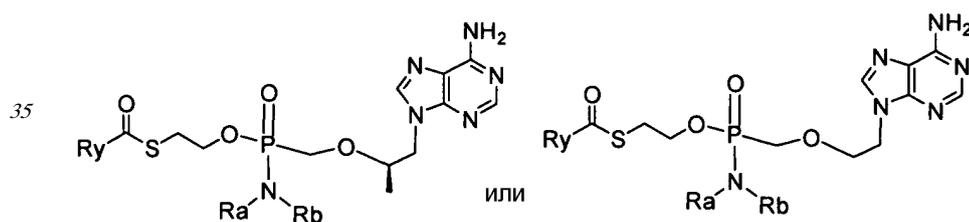
40

45



30 для которых варианты осуществления описаны выше.

В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению является соединением, имеющим формулу:



40 для которых варианты осуществления описаны выше.

45 В одном варианте осуществления R^1 является нуклеозидом природного происхождения. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой 2'- или 3'-пролекарство биологически активного 1', 2', 3' или 4'-С-разветвленного β -D или β -L нуклеозида. Понятие 1', 2', 3' или 4'-С-разветвленный, используемое в настоящем описании, включает в себя нуклеозид, имеющий дополнительный заместитель неприродного происхождения в указанном 1', 2', 3' или 4'-положениях (то есть, углерод связан с четырьмя неводородными заместителями). Термин 2'-пролекарство, используемый в настоящем изобретении, включает в себя 1', 2', 3' или 4'-С-разветвленный β -D или β -L нуклеозид, имеющий биологически расщепляемую функциональную группу

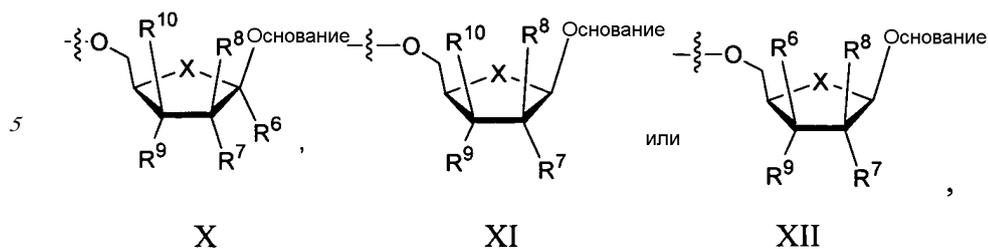
в 2'-положении, включающий в себя без ограничения ацил, и в одном варианте осуществления, D- или L-аминокислоту природного или синтетического происхождения, и, в одном варианте осуществления, L-аминокислоту. Понятие 3'-пролекарство, используемое в настоящем изобретении, включает в себя 1', 2', 3' или 4' C-разветвленный β -D или β -L нуклеозид, имеющий биологически расщепляемую функциональную группу в 3'-положении, включающий в себя без ограничения ацил, и в одном варианте осуществления, D- или L-аминокислоту природного или синтетического происхождения, в одном варианте осуществления L-аминокислоту. В одном варианте осуществления аминокислотой является валин.

Примеры пролекарств (которые можно в дальнейшем дериватизировать согласно настоящему изобретению, для включения в них фосфорамидатной или фосфонамидатной функциональной группы, например, в 5' положениях) включают в себя 2'-L-валин-сложный эфир β -D-2'-C-метилцитидина; 2'-L-валин-сложный эфир β -D-2'-C-метилтимидина; 2'-L-валин-сложный эфир β -D-2'-C-метиладенозина; 2'-L-валин сложный эфир β -D-2'-C-метилгуанозина; 2'-L-валин сложный эфир β -D-2'-C-метил-5-фторцитидина; 2'-L-валин сложный эфир β -D-2'-C-метилуридина; 2'-ацетил-сложный эфир β -D-2'-C-метилцитидина; 2'-ацетил-сложный эфир β -D-2'-C-метилтимидина; 2'-ацетил-сложный эфир β -D-2'-C-метиладенозина; 2'-ацетил-сложный эфир β -D-2'-C-метилгуанозина; 2'-ацетил-сложный эфир β -D-2'-C-метил-5-фторцитидина; и 2'-сложные эфиры β -D-2'-C-метил-(цитидина, 5-фторцитидина, гуанозина, уридина, аденозина или тимидина), в которых (i) 2'-сложный эфир является сложным эфиром аминокислоты; или (ii) 2'-сложный эфир является сложным эфиром алкила или арила.

Дополнительными примерами пролекарств являются 3'-L-валин-сложный эфир β -D-2'-C-метилцитидина; 3'-L-валин-сложный эфир β -D-2'-C-метилтимидина; 3'-L-валин-сложный эфир β -D-2'-C-метиладенозина; 3'-L-валин-сложный эфир β -D-2'-C-метилгуанозина; 3'-L-валин-сложный эфир β -D-2'-C-метил-5-фторцитидина; 3'-L-валин-сложный эфир β -D-2'-C-метилуридина; 3'-ацетил-сложный эфир β -D-2'-C-метилцитидина; 3'-ацетил-сложный эфир β -D-2'-C-метилтимидина; 3'-ацетил-сложный эфир β -D-2'-C-метиладенозина; 3'-ацетил-сложный эфир β -D-2'-C-метилгуанозина; 3'-ацетил-сложный эфир β -D-2'-C-метил-5-фторцитидина; и 3'-сложные эфиры β -D-2'-C-метил-(цитидина, 5-фторцитидина, гуанозина, уридина, аденозина или тимидина), в которых (i) 3'-сложный эфир является сложным эфиром аминокислоты; или (ii) 3'-сложный эфир является сложным эфиром алкила или арила.

Дополнительные примеры пролекарств включают в себя 2', 3'-L-дивалин-сложный эфир β -D-2'-C-метилцитидина (дивал-2'-Me-L-dC); 2', 3'-L-дивалин-сложный эфир β -D-2'-C-метилтимидина; 2', 3'-L-дивалин-сложный эфир β -D-2'-C-метиладенозина; 2', 3'-L-дивалин-сложный эфир β -D-2'-C-метилгуанозина; 2', 3'-L-дивалин-сложный эфир β -D-2'-C-метил-5-фторцитидина; 2', 3'-L-дивалин-сложный эфир β -D-2'-C-метилуридина; 2',3'-диацетил-сложный эфир β -D-2'-C-метилцитидина; 2', 3'-диацетил-сложный эфир β -D-2'-C-метилтимидина; 2',3'-диацетил сложный эфир β -D-2'-C-метиладенозина; 2',3'-диацетил-сложный эфир β -D-2'-C-метилгуанозина; 2',3'-диацетил-сложный эфир β -D-2'-C-метил-5-фторцитидина; и 2',3'-ди-сложные эфиры β -D-2'-C-метил-(цитидина, 5-фторцитидина, гуанозина, уридина, аденозина или тимидина), в которых (i) 2'-сложный эфир является сложным эфиром аминокислоты и 3'-сложный эфир является сложным эфиром алкила или арила; (ii) оба сложных эфира являются сложными эфирами аминокислоты; (iii) оба сложных эфира независимо являются сложными эфирами алкила или арила; или (iv) 2'-сложный эфир является сложным эфиром алкила или арила и 3'-сложный эфир является сложным эфиром аминокислоты.

В одном варианте осуществления R^1 представлен формулами:



10 в которых основанием является пуриновое или пиримидиновое основание природного или неприродного происхождения, как указано в настоящем изобретении;

R^6 представляет собой водород, гидроксигруппу, алкил, алкенил, алкинил, азидо, циано, бромвинил, алкокси, ацилокси, алкоксикарбонил, алкенилокси, гало, NO_2 или $\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$;

15 каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, ацил, арил, гетероарил или гетероцикл;

R^7 , R^9 , R^8 и R^{10} выбирают следующим образом:

20 i) каждый из R^7 и R^9 независимо является водородом, OR^{7a} , гидроксигруппой, алкилом, алкенилом, алкинилом, азидо, циано, бромвинилом, алкилоксикарбонилем, ацилокси, гало, NO_2 или $\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$;

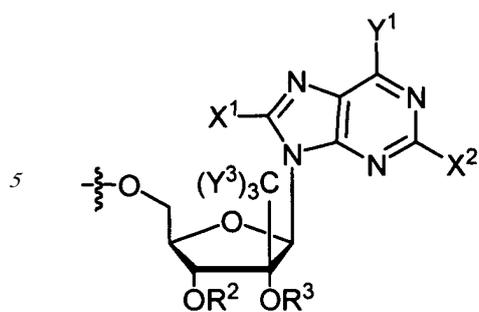
ii) каждый из R^8 и R^{10} независимо является H, алкилом или гало; или

iii) каждый из R^7 и R^9 , R^7 и R^{10} , R^8 и R^9 или R^8 и R^{10} вместе образуют двойную связь;

25 R^{7a} представляет собой H; линейный, разветвленный или циклический алкил; ацил (включающий в себя низший ацил); СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, СО-арилоксиалкил, СО-замещенный арил, сложный эфир сульфоната, такой как алкил- или арилалкилсульфонил, включающий в себя метансульфонил и бензил, в котором фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, согласно описанию арила в разделе определений настоящего изобретения; алкилсульфонил, 30 арилсульфонил, арилалкилсульфонил, липид, включающий в себя фосфолипид; аминокислота; и аминокислотный остаток, углевод; пептид; холестерин; или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая способна дать соединение, в котором R^{7a} является H или фосфатом, (включающим в себя моно-, ди- или трифосфат), 35 например, при введении *in vivo*; в котором в одном варианте осуществления R^{7a} не является фосфатом (включающим в себя моно-, ди- или трифосфат или устойчивое фосфатное пролекарство), или две группы R^{7a} соединены для образования циклической группы посредством алкильной, эфирной или карбаматной связи; и

40 X является O, S, SO_2 или CH_2 .

В одном варианте осуществления R^1 имеет формулу:



в которой каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой H; линейный, разветвленный или циклический алкил; ацил (включающий в себя низший ацил); СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, СО-арилоксиалкил, СО-замещенный арил, сложный эфир сульфоната, такой как алкил- или арилалкилсульфонил, включающий в себя метансульфонил и бензил, в котором фенильная группа необязательно замещена; алкилсульфонил, арилсульфонил, арилалкилсульфонил, липид, такой как фосфолипид; аминокислота; и аминокислотный остаток, углеводов; пептид; холестерин; или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая способна дать соединение, в котором R^2 и/или R^3 независимо является H или фосфатом, (включающим в себя моно-, ди- или трифосфат), например, при введении *in vivo*; или R^2 и R^3 являются соединенными для образования циклической группы посредством алкильной, эфирной или карбаматной связи;

в которой Y^1 является водородом, бромом, хлором, фтором, иодом, CN, OH, OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH или SR^4 ;

X^1 представляет собой линейный, разветвленный или циклический необязательно замещенный алкил, CH_3 , CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-этил, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, CH_2OH , необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, $COOH$, $COOR^4$, COO -алкил, COO -арил, со-О-алкоксиалкил, $CONH_2$, $CONHR^4$, $CON(R^4)_2$, хлор, бром, фтор, иод, CN, N_3 , OH, OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH или SR^5 ; и

X^2 представляет собой H, линейный, разветвленный или циклический необязательно замещенный алкил, CH_3 , CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-этил, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, CH_2OH , необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, $COOH$, $COOR^4$, COO -алкил, COO -арил, со-О-алкоксиалкил, $CONH_2$, $CONHR^4$, $CON(R^4)_2$, хлор, бром, фтор, иод, CN, N_3 , OH, OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH или SR^5 ; и

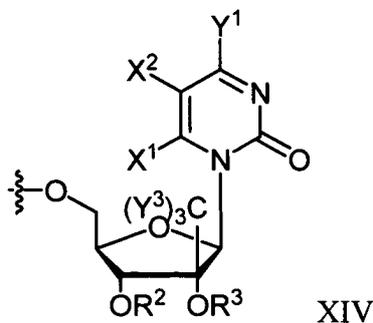
в котором каждый Y^3 независимо является H, F, Cl, Br или I;

каждый R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, ацил (включающий в себя низший ацил), алкил (включающий в себя без ограничения метил, этил, пропил и циклопропил), низший алкил, алкенил, алкинил или циклоалкил.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, R^2 и/или R^3 могут быть фармацевтически приемлемой уходящей группой, которая способна дать соединение, в котором R^2 и/или R^3 независимо являются H или фосфатом, (включающим в себя моно-, ди- или трифосфат), например, при введении *in vivo*.

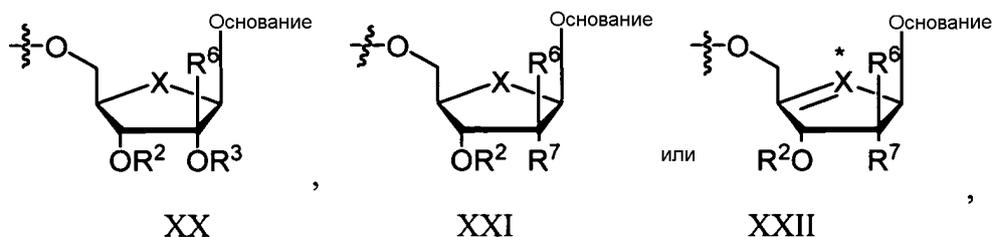
В другом варианте осуществления каждый из R^2 и R^3 независимо является водородом или ацилом. В другом варианте осуществления R^2 и R^3 являются связанными для образования циклической группы посредством алкильной, эфирной или карбаматной связи.

В другом варианте осуществления R^1 имеет формулу:

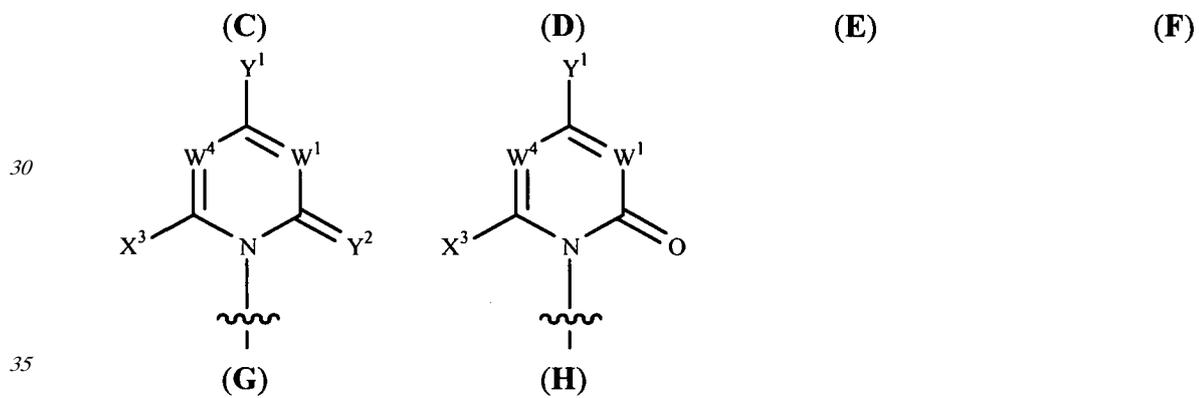
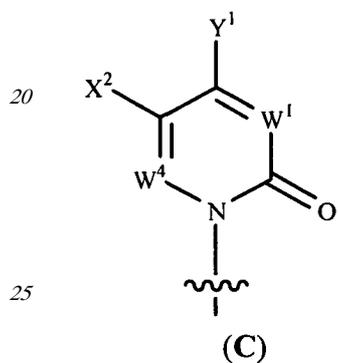
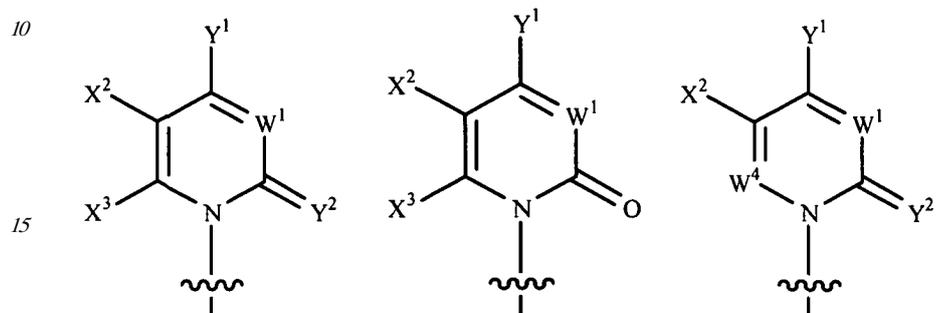
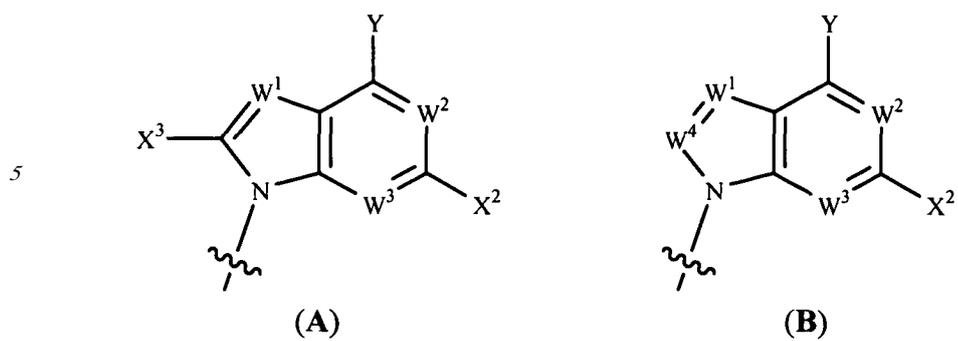


в которой определение R^2 , R^3 , Y^1 , Y^3 , X^1 и X^2 соответствует определению для формулы XIII.

В одном варианте осуществления R^1 имеет формулу:

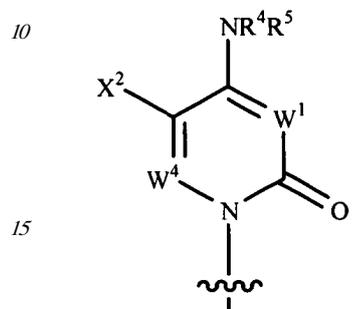
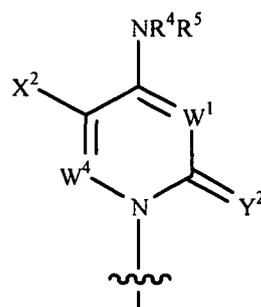
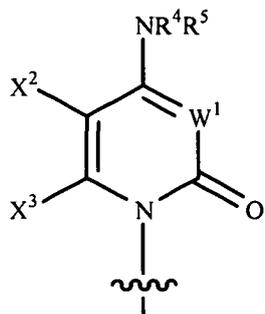
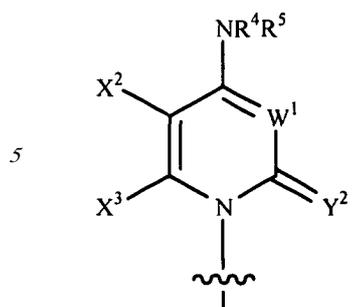


в которой основание выбирают из группы, состоящей из:



40

45

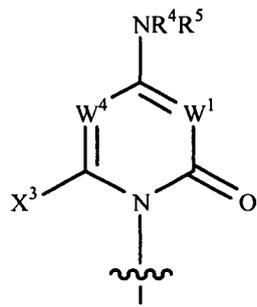
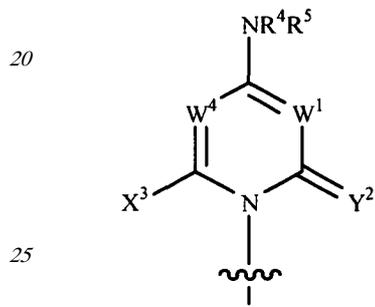


(I)

(J)

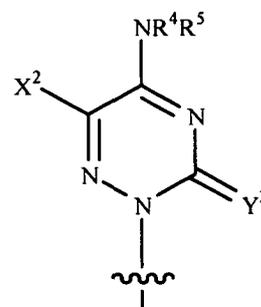
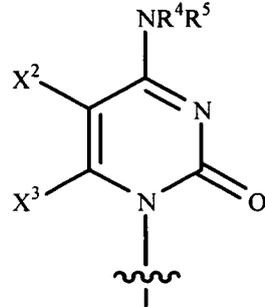
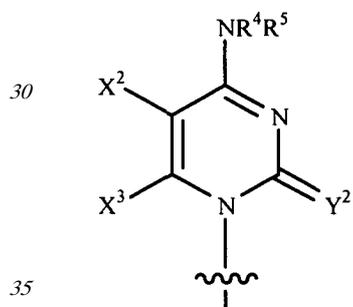
(K)

(L)



(M)

(N)

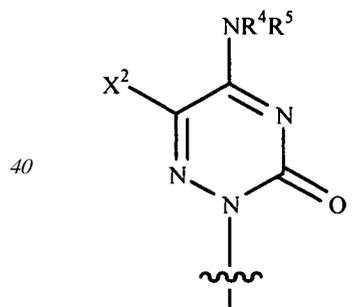


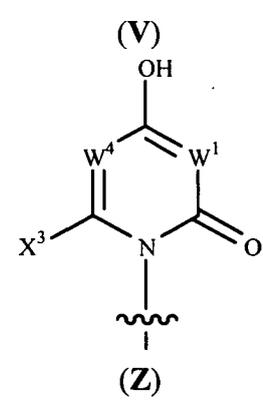
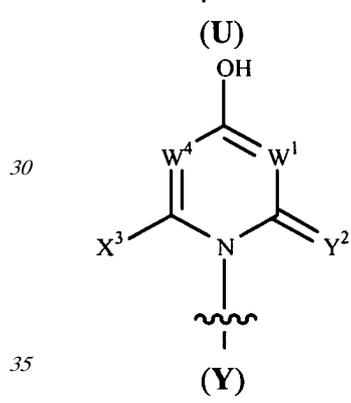
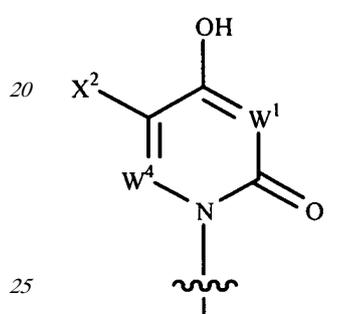
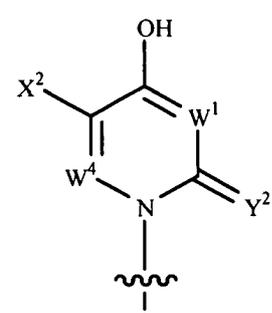
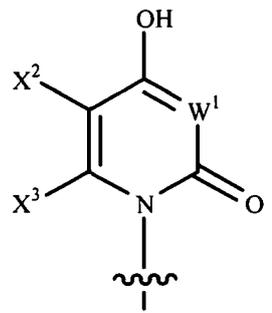
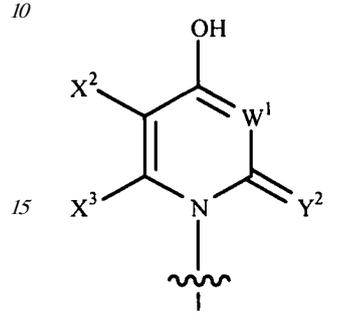
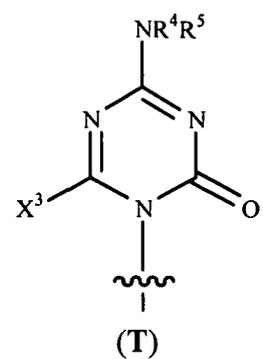
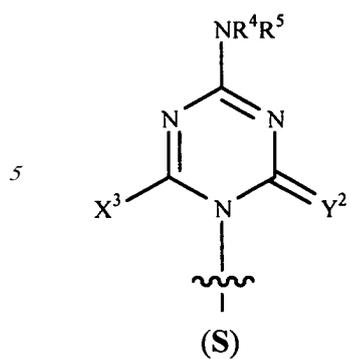
(O)

(P)

(Q)

(R)

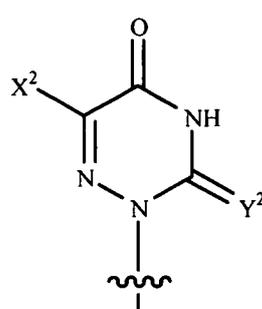
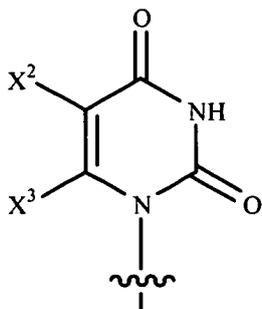
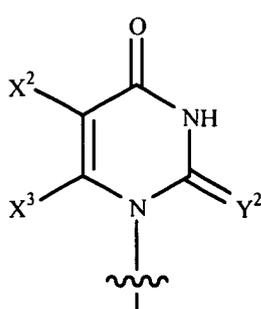




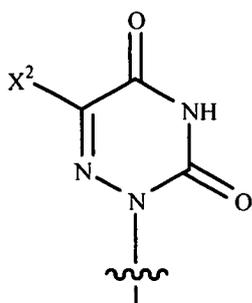
40

45

5



10



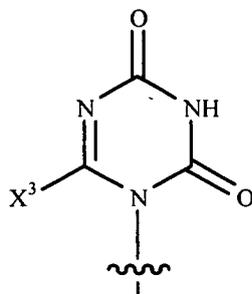
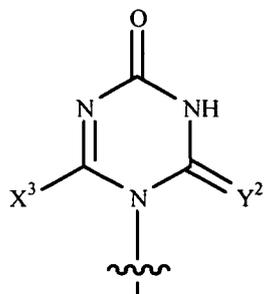
(AA)

(AB)

(AC)

(AD)

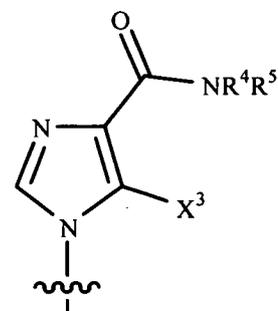
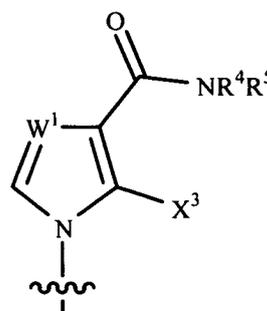
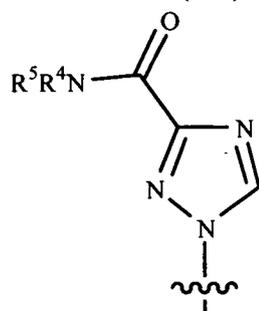
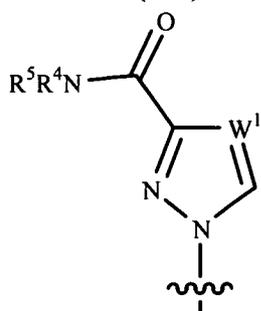
20



(AE)

(AF)

25



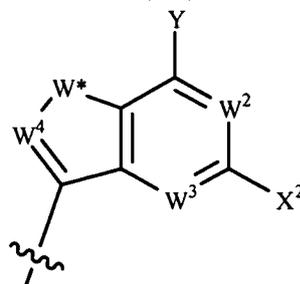
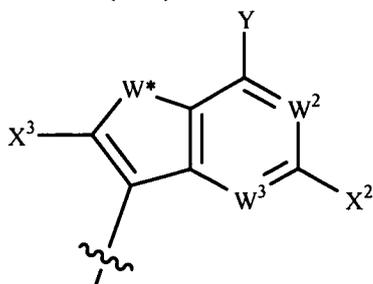
(AG)

(AH)

(AI)

(AJ)

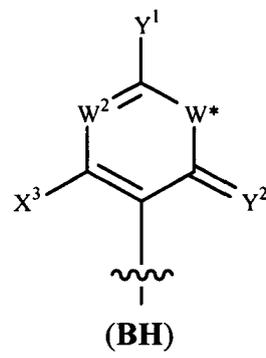
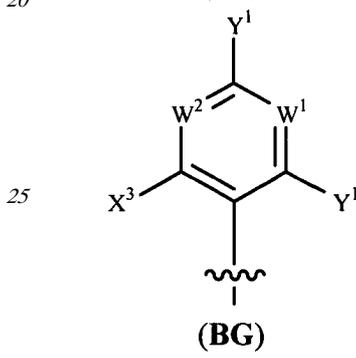
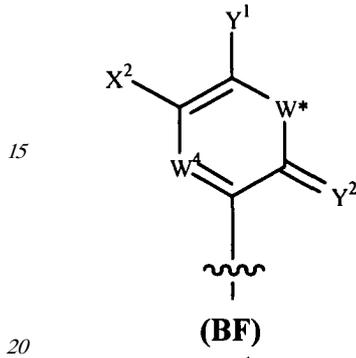
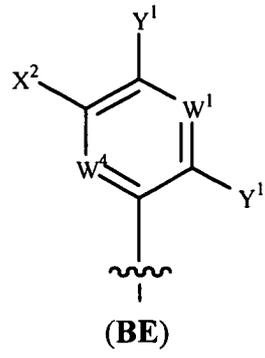
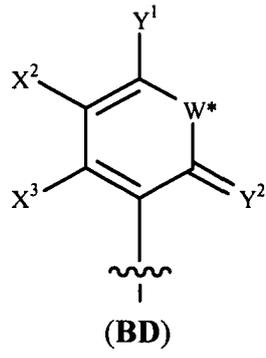
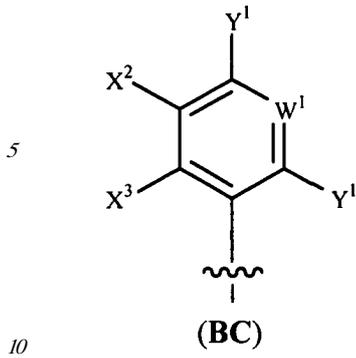
35



(BA)

(BB)

45

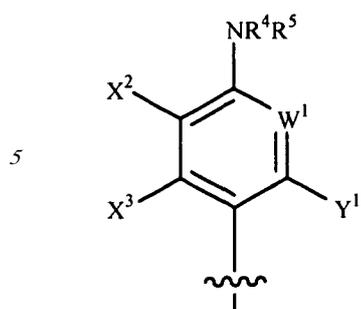


30

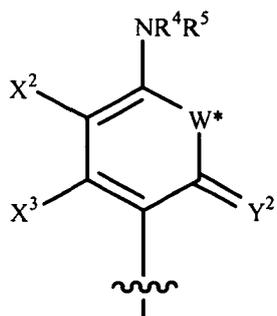
35

40

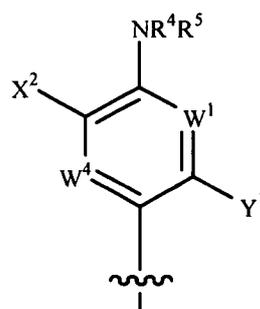
45



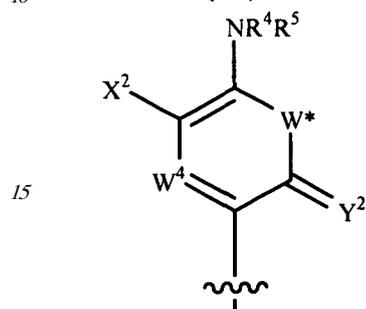
(BI)



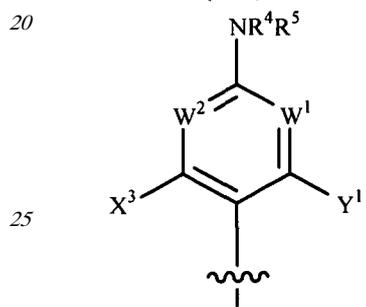
(BJ)



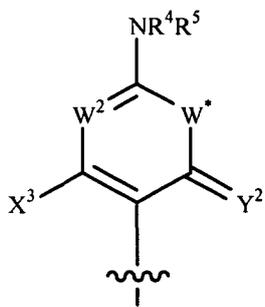
(BK)



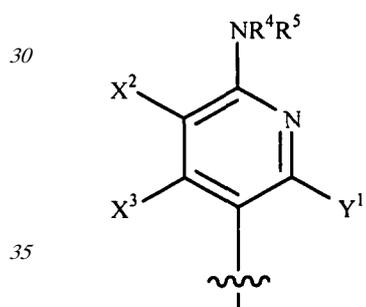
(BL)



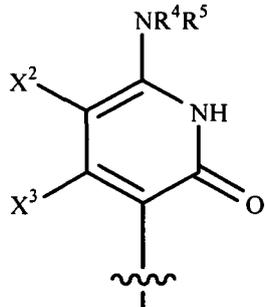
(BM)



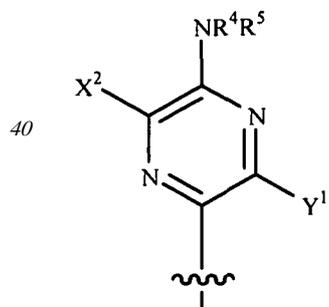
(BN)



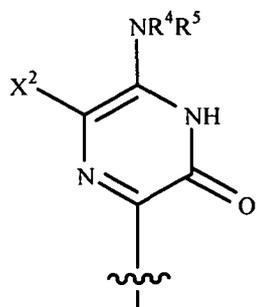
(BO)



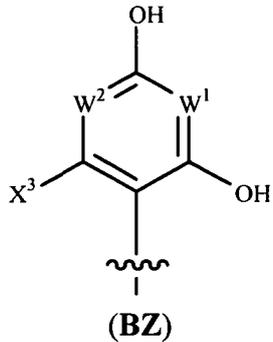
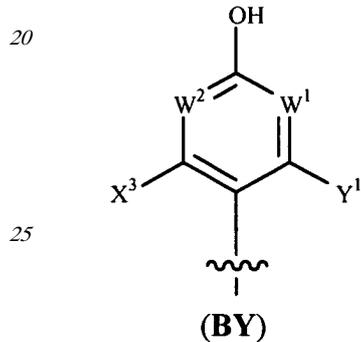
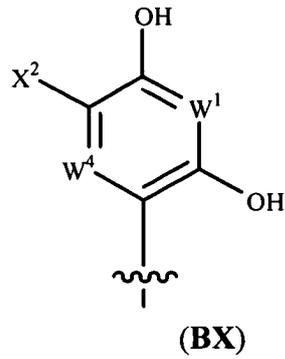
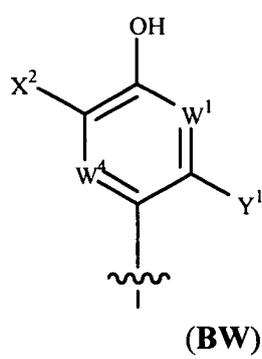
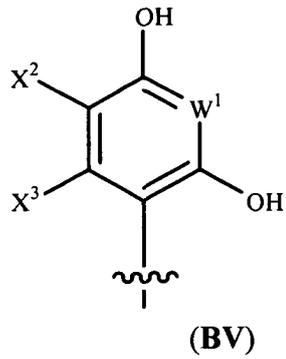
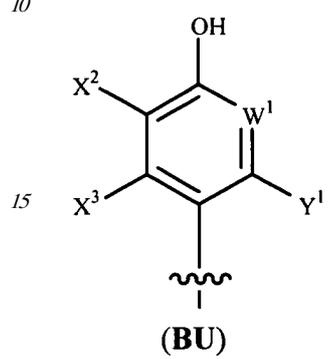
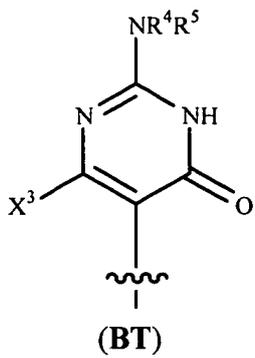
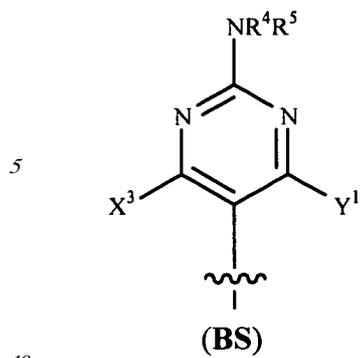
(BP)



(BQ)



(BR)

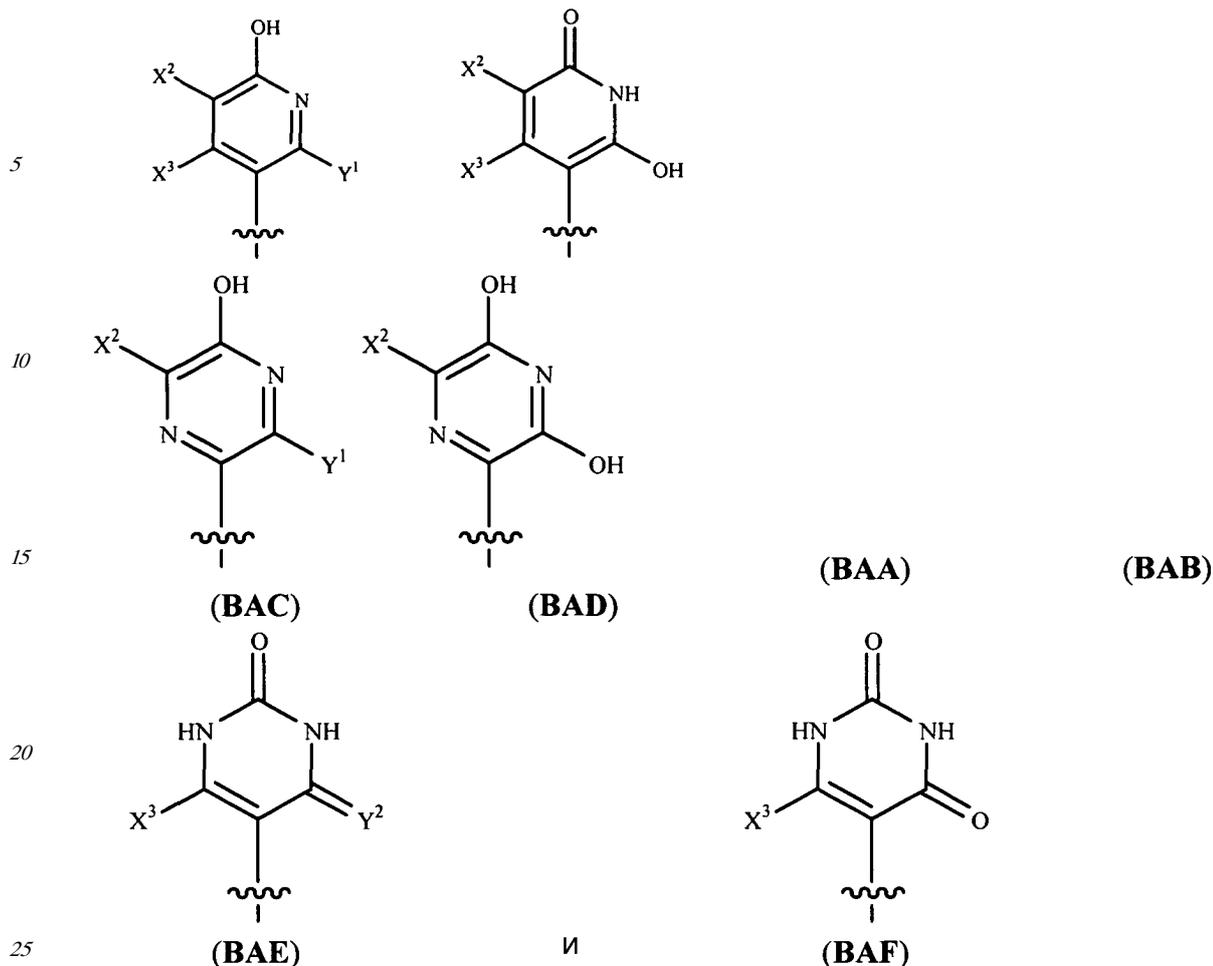


30

35

40

45



в которой каждый из W^1 , W^2 , W^3 и W^4 независимо представляет собой N, CH, CF, Cl, CBr, CCl, CCN, CCH₃, CCF₃, CCH₂CH₃, CC(O)NH₂, CC(O)NHR⁴, CC(O)N(R⁴)₂, CC(O)OH, CC(O)OR⁴ или CX³;

каждый из W^* независимо представляет собой O, S, NH или NR⁴;

X представляет собой O, S, SO₂, CH₂, CH₂OH, CHF, CF₂, C(Y³)₂, CHCN, C(CN)₂, CHR⁴ или C(R⁴)₂;

X* представляет собой CH, CF, CY³ или CR⁴;

X² представляет собой H, линейный, разветвленный или циклический необязательно замещенный алкил, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-этил, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃,

C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, COOH, COOR⁴, COO-алкил, COO-арил, со-Оалкоксиалкил, CONH₂, CONHR⁴, CON(R⁴)₂, хлор, бром, фтор, иод, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH или SR⁵;

каждый X³ независимо представляет собой линейный, разветвленный или циклический необязательно замещенный алкил (включающий в себя низший алкил), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, галогенированный алкил (включающий в себя галогенированный низший алкил), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-этил, CH₂F,

CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, необязательно замещенный алкенил, галоалкенил, Br-винил, необязательно замещенный алкинил, галоалкинил, N₃, CN, -C(O)OH, -C(O)OR⁴, -C(O)O (низший алкил), -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -C(O)NH (низший алкил), -C(O)N(R⁴)₂,
 5 , -C(O)N(низший алкил)₂, OH, OR⁴, -O(ацил), -O(низший ацил), -O(алкил), -O(низший алкил), -O(алкенил), -O(алкинил), -O(арилалкил), -O(циклоалкил), -S(ацил), -S(низший ацил), -S(R⁴), -S(низший алкил), -S(алкенил), -S(алкинил), -S(арилалкил), -S(циклоалкил),
 10 хлор, бром, фтор, иод, NH₂, -NH(низший алкил), -NHR⁴, -NR⁴R⁵, -NH(ацил), -N(низший алкил)₂, -NH(алкенил), -NH(алкинил), -NH(арилалкил), -NH(циклоалкил), -N(ацил)₂;

каждый Y независимо выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного низшего алкила, циклоалкила, алкенила, алкинила, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CO₂R,
 15 (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCONR₂ и (CH₂)_mCONHR;

в котором R является H, алкилом или ацилом;

Y¹ представляет собой водород, бром, хлор, фтор, иод, CN, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH или SR⁴;

каждый Y² независимо представляет собой O, S, NH или NR⁴;

каждый Y³ независимо представляет собой H, F, Cl, Br или I;

каждый R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород, ацил (включающий в себя низший ацил), алкил (включающий в себя без ограничения метил, этил, пропил и циклопропил), низший алкил, алкенил, алкинил или циклоалкил;

каждый R⁶ независимо представляет собой необязательно замещенный алкил (включающий в себя низший алкил), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, галогенированный алкил (включающий в себя галогенированный низший алкил), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-этил, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃,
 30 необязательно замещенный алкенил, галоалкенил, Br-винил, необязательно замещенный алкинил, галоалкинил, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR⁴, -CH₂C(O)O(низший алкил), -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHR⁴, -CH₂C(O)NH(низший алкил), -CH₂C(O)N(R⁴)₂, -CH₂C(O)N(низший алкил)₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)O(низший алкил), -(CH₂)_mC(O)NH₂, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)NH(низший алкил), -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -(CH₂)_mC(O)N(низший алкил)₂, -C(O)OH, -C(O)OR⁴, -C(O)O(низший алкил), -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴,
 40 -C(O)NH(низший алкил), -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(низший алкил)₂ или циано;

каждый R⁷ независимо представляет собой H, OH, OR², необязательно замещенный алкил (включающий в себя низший алкил), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, галогенированный алкил (включающий в себя галогенированный низший алкил), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-этил, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃,
 45 необязательно замещенный алкенил, галоалкенил, Br-винил, необязательно замещенный алкинил, галоалкинил, необязательно замещенный карбоцикл (например,

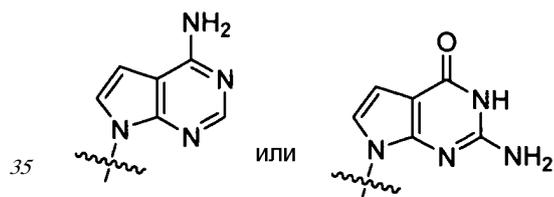
карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 членов), необязательно замещенный гетероцикл (например, 3-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один или более атомов O, S и/или N), необязательно замещенный гетероарил (например, 3-7-членное гетероароматическое кольцо, имеющее один или более атомов O, S и/или N), -CH₂C(O)

5
ОН, -CH₂C(O)OR⁴, -CH₂C(O)O(низший алкил), -CH₂C(O)SH, -CH₂C(O)SR⁴, -CH₂C(O)S
(низший алкил), -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHR⁴, -CH₂C(O)NH(низший алкил), -CH₂C(O)
10 N(R⁴)₂, -CH₂C(O)N(низший алкил)₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)O
(низший алкил), -(CH₂)_mC(O)SH, -(CH₂)_mC(O)SR⁴, -(CH₂)_mC(O)S(низший алкил), -(CH₂)_m
C(O)NH₂, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)NH(низший алкил), -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -(CH₂)_m
15 C(O)N(низший алкил)₂, -C(O)OH, -C(O)OR⁴, -C(O)O(низший алкил), -C(O)SH, -C(O)SR⁴
, -C(O)S(низший алкил), -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -C(O)NH(низший алкил), -C(O)N(R⁴)₂, -C
(O)N(низший алкил)₂, -O(ацил), -O(низший ацил), -O(R⁴), -O(алкил), -O(низший алкил),
-O(алкенил), -O(алкинил), -O(арилалки), -O(циклоалкил), -S(ацил), -S(низший ацил), -
S(R⁴), -S(низший алкил), -S(алкенил), -S(алкинил), -S(арилалкил), -S(циклоалкил), NO₂,
20 NH₂, -NH(низший алкил), -NHR⁴, -NR⁴R⁵, -NH(ацил), -N(низший алкил)₂, -NH(алкенил),
-NH(алкинил), -NH(арилалкил), -NH(циклоалкил), -N(ацил)₂, азидо, циано, SCN, OCN,
NCO или гало (фтор, хлор, бром, иод);

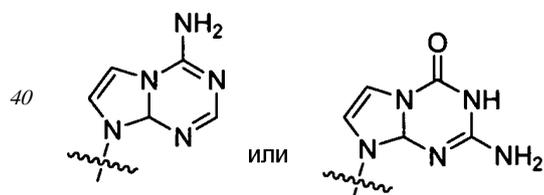
альтернативно, R⁶ и R⁷ можно объединять для образования спиросоединения,
25 выбираемого из группы, состоящей из необязательно замещенного карбоцикла
(например, 3-7-членного карбоциклического кольца), или необязательно замещенного
гетероцикла (например, 3-7-членного гетероциклического кольца, имеющего один или
более атомов O, S и/или N);

каждый m независимо равен 0, 1 или 2.

30 В одном варианте осуществления основание имеет формулу

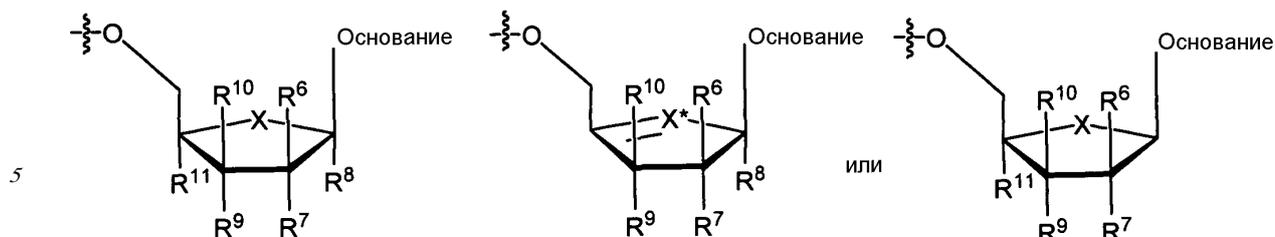


В одном варианте осуществления основание имеет формулу



В другом варианте осуществления R¹ имеет формулу

45



XXX

XXXI

XXXII

10 в которых определение каждого из R^6 и R^7 соответствует вышеприведенным формулам XX, XXI или XXII;

15 в которых каждый из R^8 и R^{11} независимо представляют собой водород, необязательно замещенный алкил (включающий в себя низший алкил), CH_3 , CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , галогенированный алкил (включающий в себя галогенированный низший алкил), CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-этил, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, необязательно замещенный алкенил, галоалкенил, Br-винил, необязательно замещенный алкинил, галоалкинил, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^4$, $-CH_2C(O)O(\text{низший алкил})$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHR^4$, $-CH_2C(O)NH(\text{низший алкил})$, $-CH_2C(O)N(R^4)_2$, $-CH_2C(O)N(\text{низший алкил})_2$, $-(CH_2)_mC(O)OH$, $-(CH_2)_mC(O)OR^4$, $-(CH_2)_mC(O)O(\text{низший алкил})$, $-(CH_2)_mC(O)NH_2$, $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$, $-(CH_2)_mC(O)NH(\text{низший алкил})$, $-(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_mC(O)N(\text{низший алкил})_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)O(\text{низший алкил})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)NH(\text{низший алкил})$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(\text{низший алкил})_2$, циано, азидо, NH-ацил или N(ацил)₂;

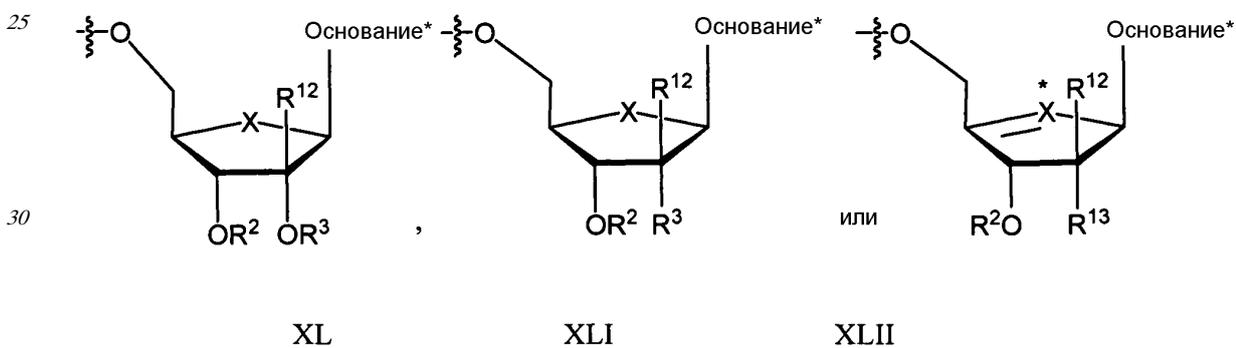
30 каждый из R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород, OH , OR^2 , необязательно замещенный алкил (включающий в себя низший алкил), CH_3 , CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , галогенированный алкил (включающий в себя галогенированный низший алкил), CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-этил, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, необязательно замещенный алкенил, галоалкенил, Br-винил, необязательно замещенный алкинил, галоалкинил, необязательно замещенный карбоцикл (например, 3-7-членное карбоциклическое кольцо), необязательно замещенный гетероцикл (например, 3-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один или более атомов O, S и/или N), необязательно замещенный гетероарил (например, 3-7-членное гетероароматическое кольцо, имеющее один или более атомов O, S и/или N), $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^4$, $-CH_2C(O)O(\text{низший алкил})$, $-CH_2C(O)SH$, $-CH_2C(O)SR^4$, $-CH_2C(O)S(\text{низший алкил})$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHR^4$, $-CH_2C(O)NH(\text{низший алкил})$, $-CH_2C(O)N(R^4)_2$, $-CH_2C(O)N(\text{низший алкил})_2$, $-(CH_2)_mC(O)OH$, $-(CH_2)_mC(O)OR^4$, $-(CH_2)_mC(O)O(\text{низший алкил})$, $-(CH_2)_mC(O)SH$, $-(CH_2)_mC(O)SR^4$, $-(CH_2)_mC(O)S(\text{низший алкил})$, $-(CH_2)_mC(O)NH_2$, $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$, $-(CH_2)_mC(O)NH(\text{низший алкил})$, $-(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$

, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{низший алкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{низший алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{SH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{низший алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{низший алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{низший алкил})_2$, $-\text{O}(\text{ацил})$, $-\text{O}(\text{низший ацил})$, $-\text{O}(\text{R}^4)$, $-\text{O}(\text{алкил})$, $-\text{O}(\text{низший алкил})$, $-\text{O}(\text{алкенил})$, $-\text{O}(\text{алкинил})$, $-\text{O}(\text{арилалки})$, $-\text{O}(\text{циклоалкил})$, $-\text{S}(\text{ацил})$, $-\text{S}(\text{низший ацил})$, $-\text{S}(\text{R}^4)$, $-\text{S}(\text{низший алкил})$, $-\text{S}(\text{алкенил})$, $-\text{S}(\text{алкинил})$, $-\text{S}(\text{арилалкил})$, $-\text{S}(\text{циклоалкил})$, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{низший алкил})$, $-\text{NHR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NH}(\text{ацил})$, $-\text{N}(\text{низший алкил})_2$, $-\text{NH}(\text{алкенил})$, $-\text{NH}(\text{алкинил})$, $-\text{NH}(\text{арилалкил})$, $-\text{NH}(\text{циклоалкил})$, $-\text{N}(\text{ацил})_2$, азидо, циано, SCN , OCN , NCO или гало (фтор, хлор, бром, иод);
 каждый m независимо равен 0, 1 или 2.

альтернативно, R^6 и R^{10} , R^7 и R^9 , R^8 и R^7 или R^9 и R^{11} можно объединять для образования мостикового соединения, выбираемого из группы, состоящей из необязательно замещенного карбоцикла (например, 3-7-членного карбоциклического кольца), или необязательно замещенного гетероцикла (например, 3-7-членного гетероциклического кольца, имеющего один или более атомов O, S и/или N); или

альтернативно, R^6 и R^7 или R^9 и R^{10} можно объединять для образования спиросоединения, выбираемого из группы, состоящей из необязательно замещенного карбоцикла (например, 3-7-членного карбоциклического кольца), или необязательно замещенного гетероцикла (например, 3-7-членного гетероциклического кольца, имеющего один или более атомов O, S и/или N).

В другом варианте осуществления R^1 имеет формулу:



35 в которых основание* представляет собой пуриновое или пиримидиновое основание согласно настоящему изобретению;

каждый из R^{12} независимо представляет собой замещенный алкил (включающий в себя низший алкил), CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2OH , галогенированный алкил (включающий в себя галогенированный низший алкил), CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_3$, 2-Br-этил, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$, замещенный алкенил, галоалкенил (но не Br-винил), замещенный алкинил, галоалкинил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{низший алкил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{низший алкил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{низший алкил})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{низший алкил})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{низший алкил})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{низший алкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$,

45

замещенный алкил (включающий в себя низший алкил), CH_3 , CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2OH , галогенированный алкил (включающий в себя галогенированный низший алкил), CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_3$, 2-Br-этил, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)$, необязательно замещенный алкенил, галоалкенил, Br-винил, необязательно замещенный алкинил, галоалкинил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{низший алкил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{низший алкил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{низший алкил})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{низший алкил})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{низший алкил})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{низший алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{низший алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{низший алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{низший алкил})_2$, циано, NH-ацил или N(ацил)₂;

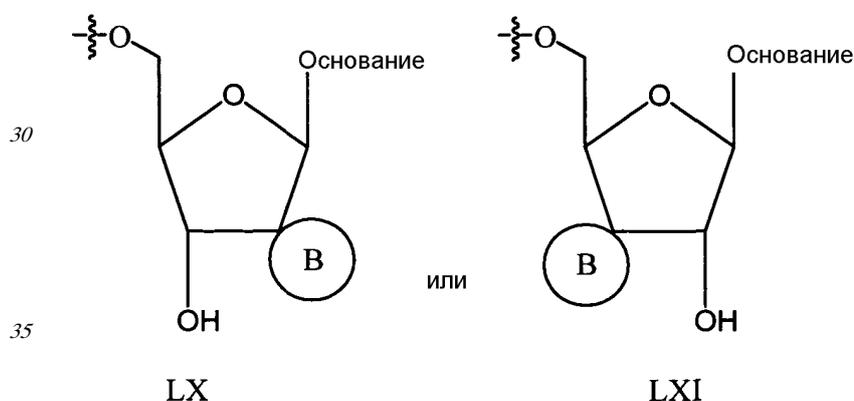
каждый из R^9 и R^{10} независимо представляет собой водород, OH , OR^2 , необязательно замещенный алкил (включающий в себя низший алкил), CH_3 , CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2OH , галогенированный алкил (включающий в себя галогенированный низший алкил), CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_3$, 2-Br-этил, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)$, необязательно замещенный алкенил, галоалкенил, Br-винил, необязательно замещенный алкинил, галоалкинил, необязательно замещенный карбоцикл (например, 3-7-членное карбоциклическое кольцо), необязательно замещенный гетероцикл (например, 3-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один или более атомов O, S и/или N), необязательно замещенный гетероарил (например, 3-7-членное гетероароматическое кольцо, имеющее один или более атомов O, S и/или N), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{низший алкил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{низший алкил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{низший алкил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{низший алкил})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{низший алкил})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{низший алкил})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{низший алкил})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{низший алкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{низший алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{SH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{низший алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{низший алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{низший алкил})_2$, -O(ацил), -O(низший ацил), $-\text{O}(\text{R}^4)$, -O(алкил), -O(низший алкил), -O(алкенил), -O(алкинил), -O(арилалки), -O(циклоалкил), -S(ацил), -S(низший ацил), $-\text{S}(\text{R}^4)$, -S(низший алкил), -S(алкенил), -S(алкинил), -S(арилалкил), -S(циклоалкил), NO_2 , NH_2 , -NH(низший алкил), $-\text{NHR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, -NH(ацил), -N(низший алкил)₂, -NH(алкенил), -NH(алкинил), -NH(арилалкил), -NH(циклоалкил), -N(ацил)₂, азидо, циано, SCN , OCN , NCO или гало (фтор, хлор, бром, иод);

каждый R^{12} независимо представляет собой замещенный алкил (включающий в себя

низший алкил), CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2OH , галогенированный алкил (включающий в себя галогенированный низший алкил), CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_3$, 2-Br-этил, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$, замещенный алкенил, галоалкенил (но не Br-винил), замещенный алкинил, галоалкинил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{низший алкил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{низший алкил})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{низший алкил})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{низший алкил})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{низший алкил})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{низший алкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{низший алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{низший алкил})_2$; каждый m независимо равен 0, 1 или 2;

альтернативно, R^8 и R^{13} , R^9 и R^{13} , R^9 и R^{11} или R^{10} и R^{12} можно объединять для образования мостикового соединения, выбираемого из группы, состоящей из необязательно замещенного карбоцикла (например, 3-7-членного карбоциклического кольца), или необязательно замещенного гетероцикла (например, 3-7-членного гетероциклического кольца, имеющего один или более атомов O, S и/или N); или альтернативно, R^{12} и R^{13} или R^9 и R^{10} можно объединять для образования спиросоединения, выбираемого из группы, состоящей из необязательно замещенного карбоцикла (например, 3-7-членного карбоциклического кольца), или необязательно замещенного гетероцикла (например, 3-7-членного гетероциклического кольца, имеющего один или более атомов O, S и/или N).

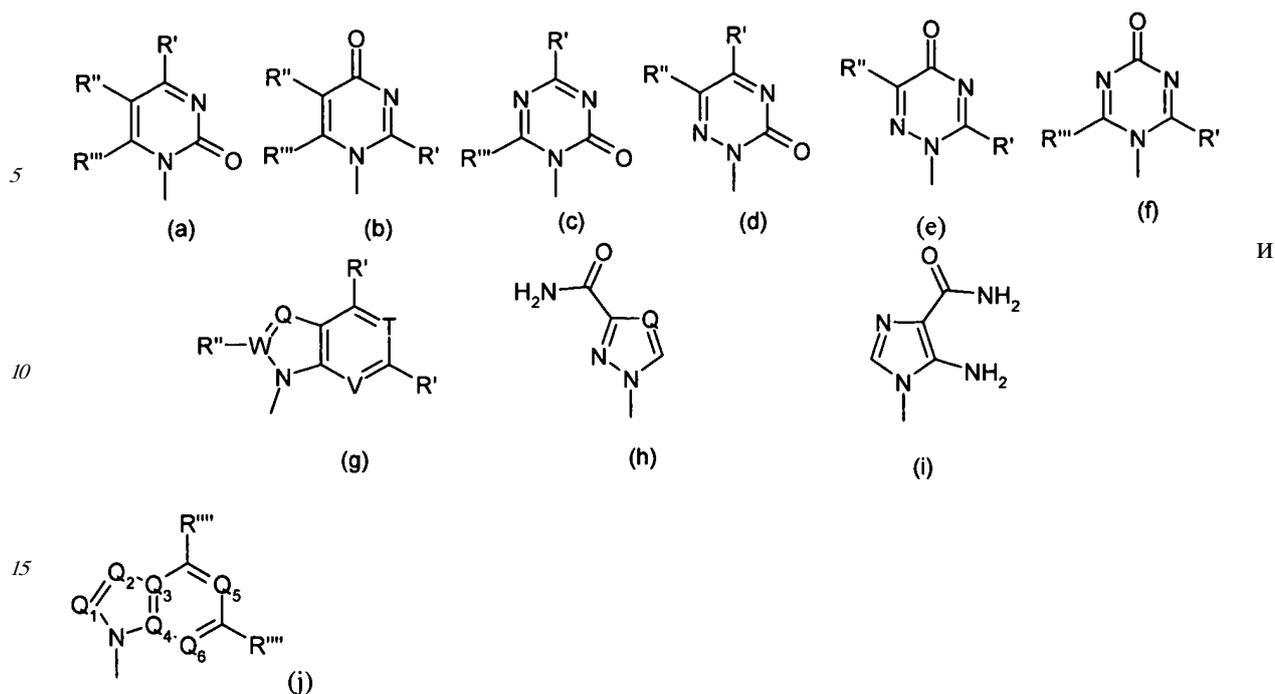
В одном аспекте R^1 имеет формулу:



Буквой В обозначают спиросоединение, выбираемое из группы, состоящей из необязательно замещенного карбоцикла, (например, 3-7-членного карбоциклического кольца) или необязательно замещенного гетероцикла (например, 3-7-членного гетероциклического кольца, имеющего один или более атомов O, S и/или N);

Основание выбирают из группы, состоящей из:

45



И

20 в котором каждый из R' , R'' , R''' и R'''' независимо выбирают из группы, состоящей из H, OH, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, циклоалкила, Br-винила, -O-алкила, O-алкенила, O-алкинила, O-арила, O-арилалкила, -O-ацила, O-циклоалкила, NH_2 , NH-алкила, N-диалкила, NH-ацила, N-арила, N-арилалкила, NH-циклоалкила, SH, S-алкила, S-ацила, S-арила, S-циклоалкила, S-арилалкила, F, Cl, Br, I, CN, COOH, $CONH_2$, CO_2 -алкила, CONH-алкила, CON-диалкила, OH, CF_3 , CH_2OH , $(CH_2)_mOH$, $(CH_2)_mNH_2$, $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCN$, $(CH_2)_mNO_2$ и $(CH_2)_mCONH_2$;

m равен 0 или 1;

каждый W независимо представляет собой C- R'' или N;

30 T и V независимо представляет собой CH или N;

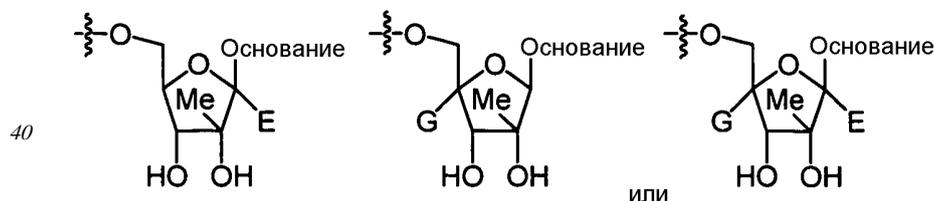
Q представляет собой CH, -CCl, -CBr, -CF, -Cl, -CCN, -C-COOH, -C- $CONH_2$ или N;

Q_1 и Q_2 независимо представляют собой N или C-R;

Q_3 , Q_4 , Q_5 и Q_6 независимо представляют собой N или CH; и

35 их таутомерные формы.

В другом аспекте R^1 имеет формулы:



45 G и E независимо выбирают из группы, состоящей из CH_3 , CH_2OH , CH_2F , CH_2N_3 , CH_2CN , $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCOOR$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mCONR_2$, $(CH_2)_mCONHR$, N_3 и N-ацила;

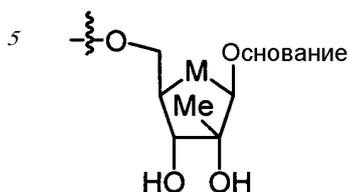
m равен 0 или 1;

R представляет собой H, алкил или ацил; и

Определение основания соответствует формуле (XIII).

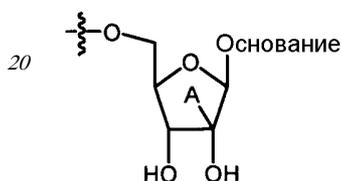
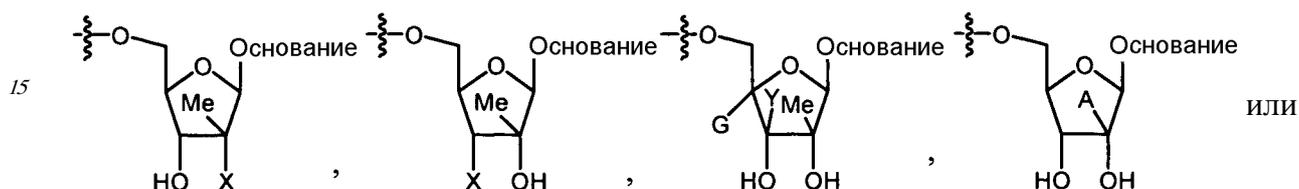
В одном варианте осуществления в большинстве случаев один из G и E дополнительно может быть водородом.

В другом варианте осуществления R^1 имеет формулу:



10 в которой M выбирают из группы, состоящей из O, S, SO и SO_2 ; и определение основания соответствует формуле (XIII).

В некоторых вариантах осуществления R^1 имеет формулы:



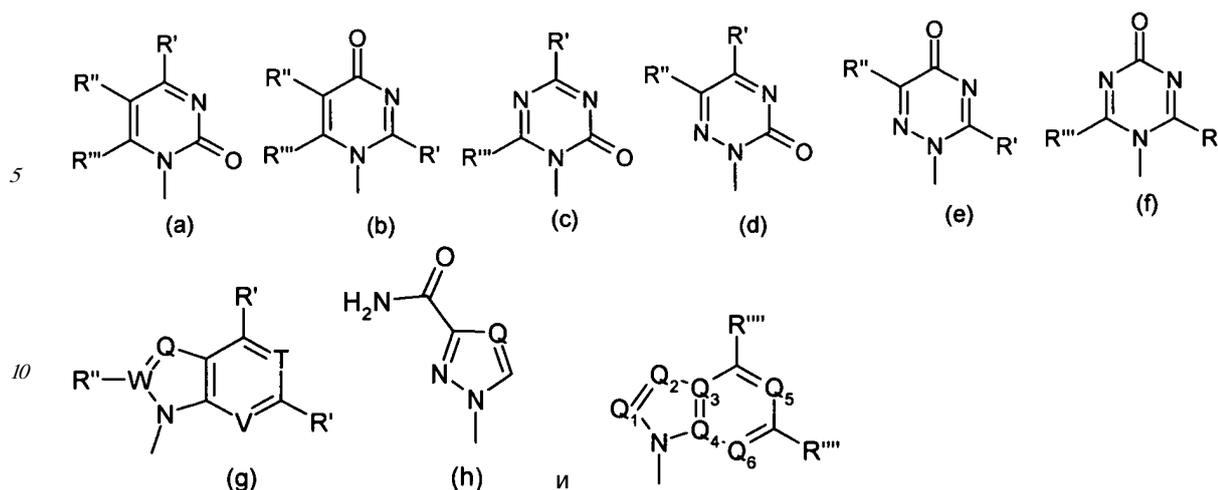
25 в которой A выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного низшего алкила, циклоалкила, алкенила, алкинила, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , CH_2CO_2R , $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCOOR$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mCONR_2$ и $(CH_2)_mCONHR$;

30 Y выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного низшего алкила, циклоалкила, алкенила, алкинила, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , CH_2CO_2R , $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCOOR$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mCONR_2$ и $(CH_2)_mCONHR$;

35 X выбирают из группы, состоящей из H, -OH, необязательно замещенного алкила, циклоалкила, алкенила, алкинила, -O-алкила, -O-алкенила, -O-алкинила, O-арила, -O-арилалкила, -O-циклоалкил-, O-ацила, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN, OCN, NCO, NO_2 , NH_2 , N_3 , NH-ацила, NH-алкила, N-диалкила, NH-алкенила, NH-алкинила, NH-арила, NH-арилалкила, NH-циклоалкила, SH, S-алкила, S-алкенила, S-алкинила, S-арила, S-арилалкила, S-ацила, S-циклоалкила, CO_2 -алкила, CONH-алкила, CON-диалкила, CONH-40 алкенила, CONH-алкинила, CONH-арилалкила, CONH-циклоалкила, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , CH_2CO_2R , $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCOOR$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mCONR_2$, $(CH_2)_mCONHR$, необязательно замещенного 3-7-членного карбоциклического и необязательно замещенного 3-7-45 членного гетероциклического кольца, независимо имеющих O, S и/или N в качестве гетероатомов, взятых единственными или в комбинации;

m равен 0 или 1;

R является H, алкилом или ацилом; и основание представляет собой основание синтетического происхождения, выбираемое из следующей группы:



в которой каждый из R' , R'' , R''' и R'''' независимо выбирают из группы, состоящей
 15 из H, OH, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного
 алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, циклоалкила, Br-винила, -O-
 алкила, O-алкенила, O-алкинила, O-арила, O-арилалкила, -O-ацила, O-циклоалкила,
 NH_2 , NH-алкила, N-диалкила, NH-ацила, N-арила, N-арилалкила, NH-циклоалкила, SH,
 20 S-алкила, S-ацила, S-арила, S-циклоалкила, S-арилалкила, F, Cl, Br, I, CN, COOH, $CONH_2$,
 CO_2 -алкила, CONH-алкила, CON-диалкила, OH, CF_3 , CH_2OH , $(CH_2)_mOH$, $(CH_2)_mNH_2$,
 $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCN$, $(CH_2)_mNO_2$ и $(CH_2)_mCONH_2$;

m равен 0 или 1;

каждый из W независимо является C- R'' или N;

25 T и V независимо являются CH или N;

Q представляет собой CH, -CCl, -CBr, -CF, -Cl, -CCN, -C-COOH, -C- $CONH_2$ или N;

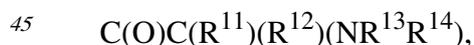
Q_1 и Q_2 независимо являются N или C- R'''' ; и

Q_3 , Q_4 , Q_5 и Q_6 независимо являются N или CH;

30 при условии, что в основаниях (g) и (i) R' , R'''' не являются H, OH или NH_2 ; и Q, T, V,
 Q_2 , Q_5 и Q_6 не является N.

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой 2'-(алкил или арил)сложный
 эфир или 3'-(алкил или арил)сложный эфир 1', 2', 3' или 4' C-разветвленного- β -D или β -
 35 L нуклеозида с любым пуриновым или пиримидиновым основанием природного или
 синтетического происхождения. В одном варианте осуществления R^1 представляет
 собой 2' или 3'-(D или L)-аминокислотный сложный эфир 1', 2', 3' или 4' C-разветвленного-
 β -D или β -L нуклеозида, в котором аминокислотой является аминокислота природного
 или синтетического происхождения. В другом варианте осуществления R^1 представляет
 40 собой 3'-D или L-аминокислотный сложный эфир 1', 2', 3' или 4' C-разветвленного- β -D
 или β -L нуклеозида, в котором аминокислотой является аминокислота природного или
 синтетического происхождения. В одном варианте осуществления аминокислота
 представляет собой L-аминокислоту.

В одном варианте осуществления аминокислотный остаток имеет формулу



в которой R^{11} является боковой цепью аминокислоты, и в которой R^{11} необязательно
 может быть присоединен к R^{13} для образования структуры кольца; или альтернативно,

R^{11} представляет собой алкильную, арильную, гетероарильную или гетероциклическую функциональную группу;

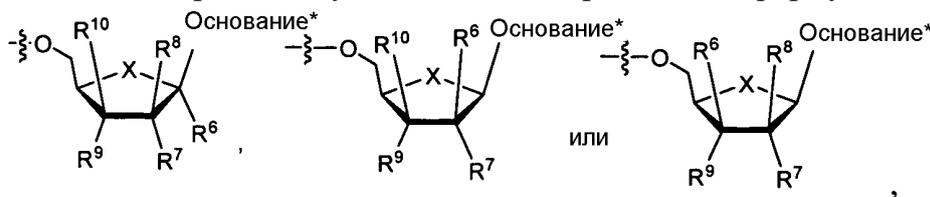
R^{12} представляет собой водород, алкил (включающий в себя низший алкил) или арил;

и

R^{13} и R^{14} независимо представляют собой водород, ацил (включающий в себя производное ацила, присоединенное к R^{11}) или алкил (включающий в себя без ограничения метил, этил, пропил и циклопропил).

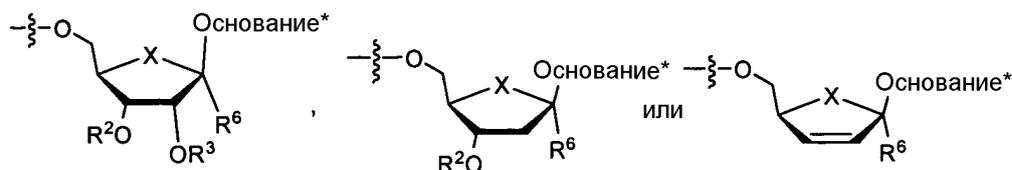
В другом варианте осуществления по меньшей мере один из R^2 и R^3 представляет собой аминокислотный остаток. В одном варианте осуществления, по меньшей мере один из R^2 и R^3 является L-валинилом.

В одном варианте осуществления R^1 представлен формулами:



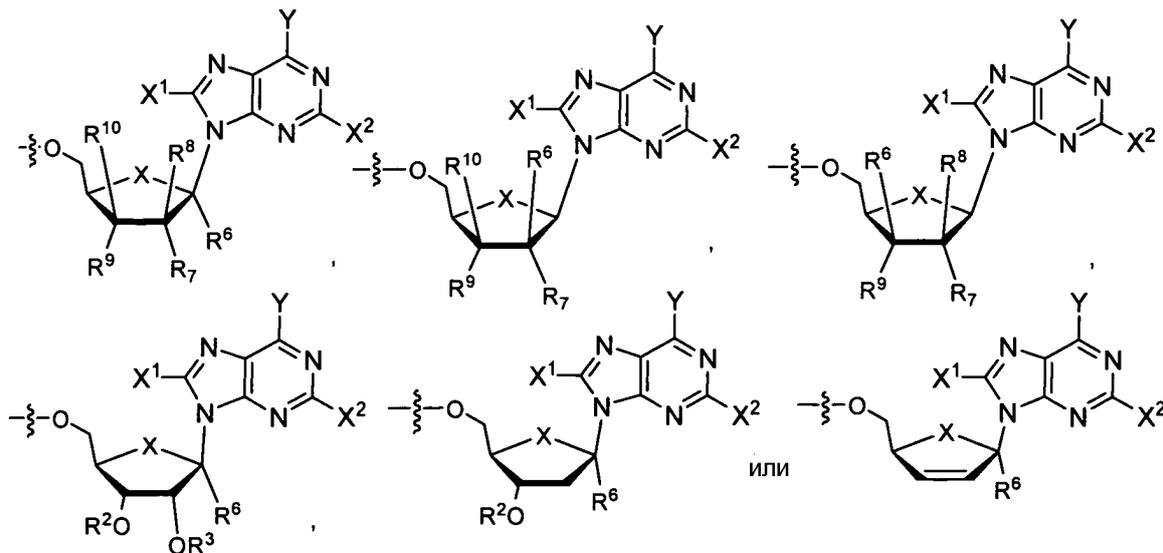
20 в которых $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ и основание* соответствуют определению из формул XXX, XXXI, XL, XLI или XLII.

В одном варианте осуществления R^1 представлен формулами:



в которых R^2, R^3, R^6 и основание* соответствуют определению из формул XXX, XXXI, XL, XLI или XLII.

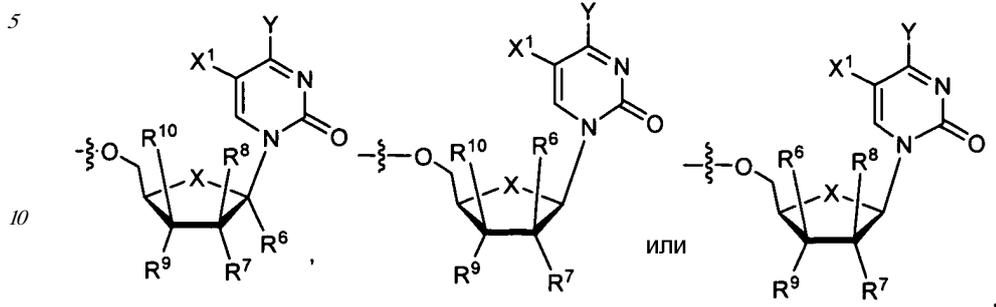
В одном варианте осуществления R^1 представлен формулами:



в которых каждый из X^1 и X^2 независимо представляет собой водород, алкил, гало или amino; Y представляет собой водород, amino, aminoалкил, aminoциклоалкил, алкил, циклоалкил, гидроксиль, алкокси, циклоалкокси, SH или тиоалкил; X является O

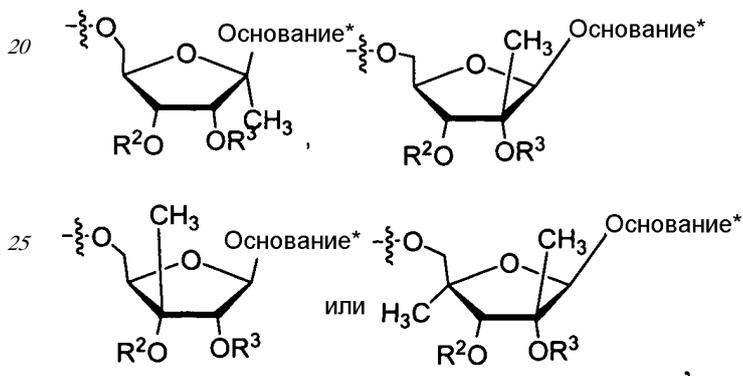
или S; и в которых R^6 , R^7 , R^8 , R^9 соответствуют определениям из формул XXX, XXXI, XL, XLI или XLII.

В одном варианте осуществления R^1 имеет формулы:



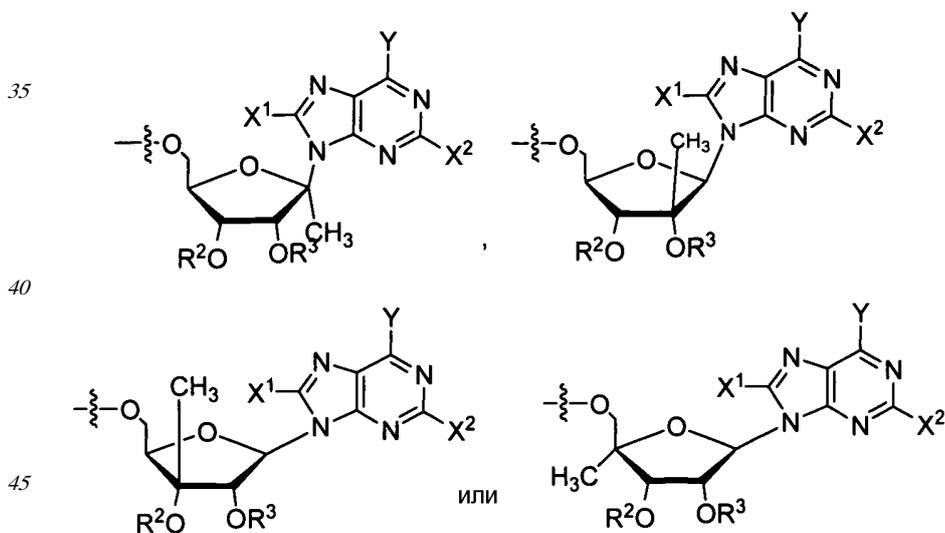
15 в которых X^1 является водородом, алкилом, гало или amino; Y представляет собой водород, amino, aminoалкил, aminoциклоалкил, алкил, циклоалкил, гидроксид, алкокси, циклоалкокси, SH или тиоалкил; X является O или S; и в которых R^6 , R^7 , R^8 , R^9 соответствуют определениям из формул XXX, XXXI, XL, XLI или XLII.

В одном варианте осуществления R^1 имеет формулы:



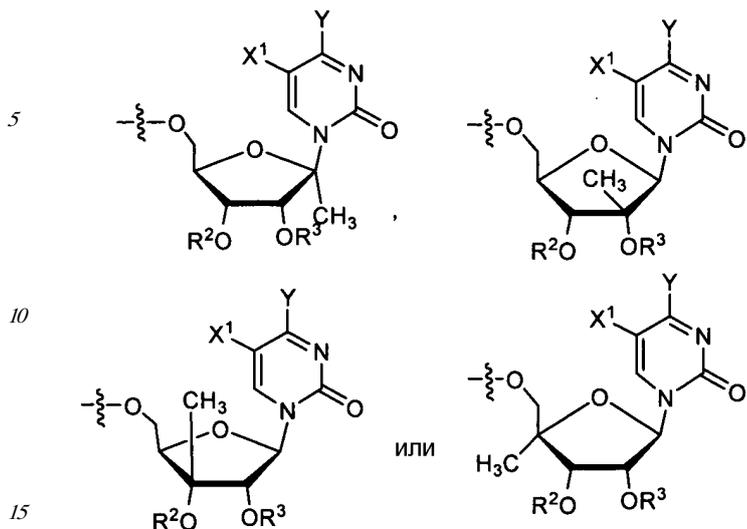
30 в которых R^2 , R^3 и основание* соответствуют определениям из формул XIII, XXX, XXXI, XL, XLI или XLII.

В одном варианте осуществления R^1 имеет формулы:



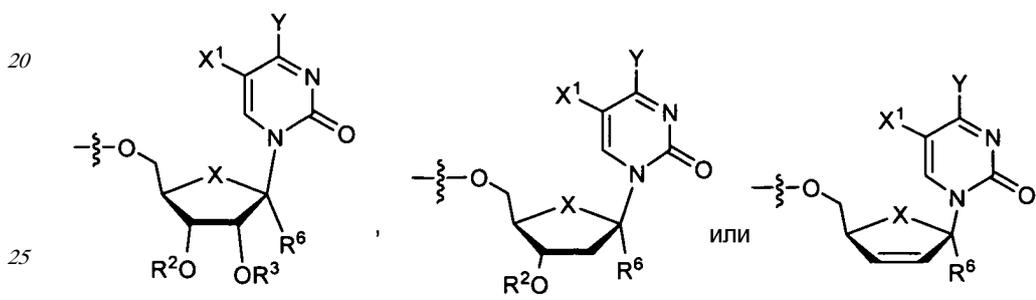
в которых R^2 , R^3 , Y^1 , Y^3 , X^1 и X^2 соответствуют определению из формулы XIII.

В одном варианте осуществления R^1 имеет формулы:



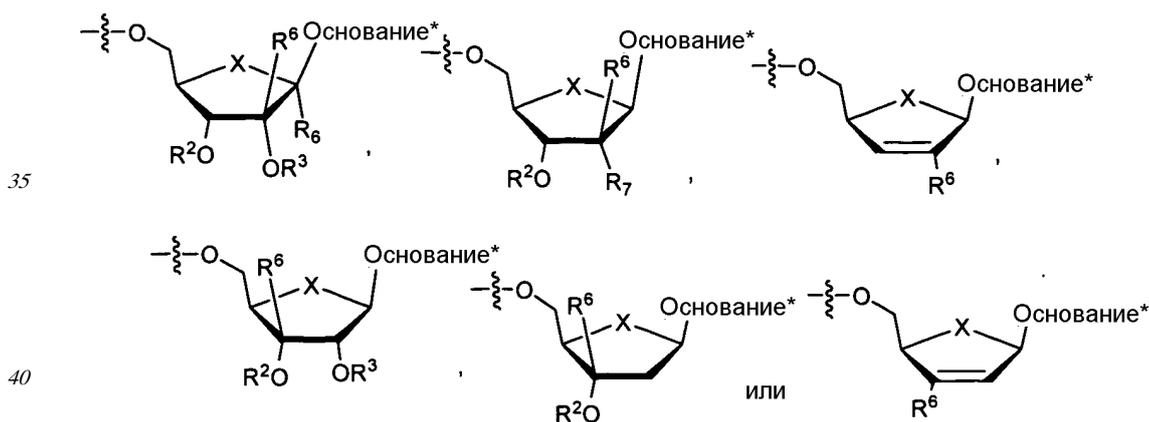
в которых R^2 , R^3 , Y^1 , Y^3 , X^1 и X^2 соответствуют определению из формулы XIII.

В одном варианте осуществления R^1 имеет формулы:



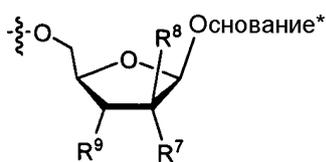
в которых R^2 , R^3 , R^6 , Y и X^1 соответствуют определению из формул XIII, XX, XXI или XXII.

В одном варианте осуществления, R^1 имеет формулы:



в которых R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , X и основание* соответствуют определению из формул XIII, XX, XXI, XXII, XL, XLI или XLII.

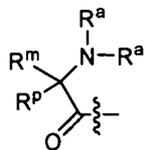
В одном варианте осуществления R^1 представляет собой



в которой R^8 является алкилом, алкенилом или алкинилом; R^7 является OR^{7a} ;

R^9 является OR^{7a} ;

R^{7a} является H или

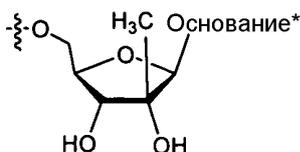


15 R^m представляет собой боковую цепь любой аминокислоты природного или синтетического происхождения; и

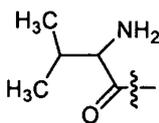
R^p является водородом, гидроксильной группой, алкилом или алкокси-группой; и определение основания* соответствует формулам XL, XLI или XLII.

20 В одном варианте осуществления R^8 представляет собой метил, этил, винил или этинил; R^7 представляет собой гидроксильную группу или фтор; R^9 представляет собой гидроксильную группу и другие варианты групп, описанные в настоящем изобретении.

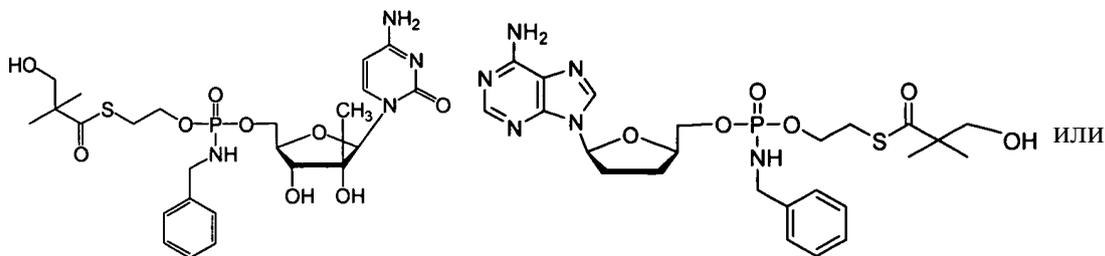
В одном варианте осуществления R^1 представляет собой



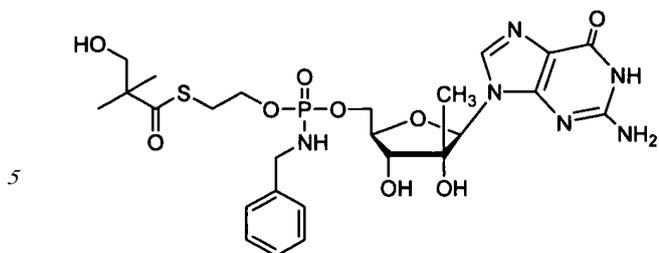
30 В одном варианте осуществления R^8 является метилом или этилом. В одном варианте осуществления R^{7a} представляет собой H или



В одном варианте осуществления фосфорамидатное соединение согласно настоящему изобретению имеет формулу:

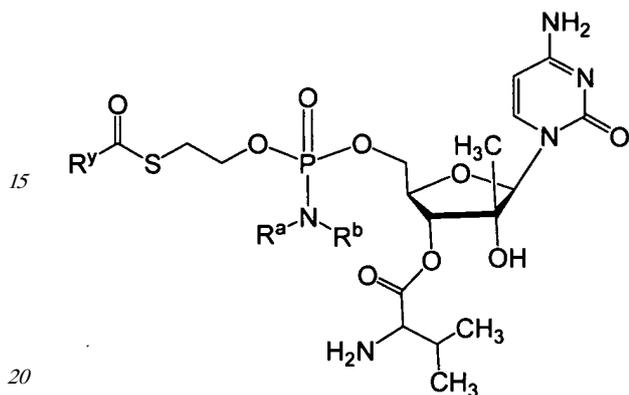


45

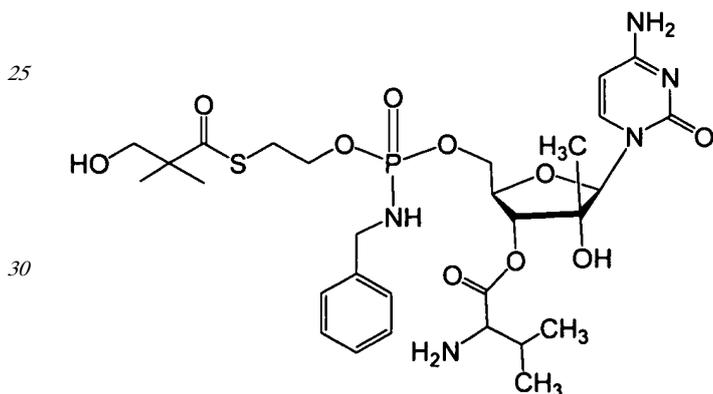


или является его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или гидратом.

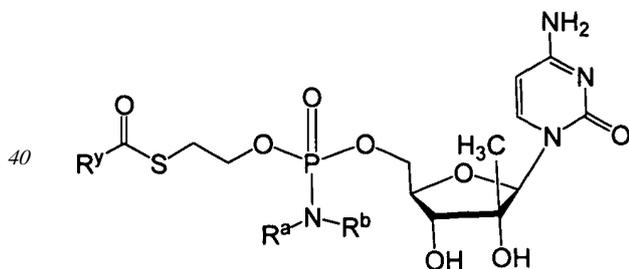
10 В одном варианте осуществления фосфорамидатное соединение согласно настоящему изобретению имеет формулу:



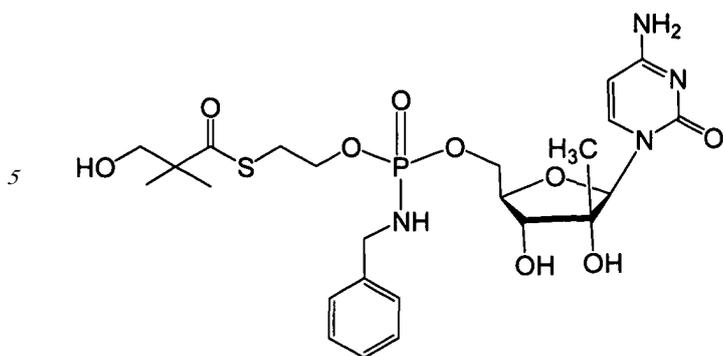
В одном варианте осуществления фосфорамидатное соединение согласно настоящему изобретению имеет формулу:



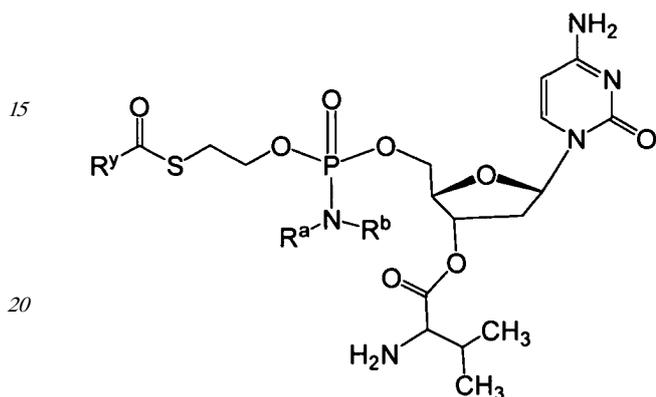
35 В одном варианте осуществления фосфорамидатное соединение согласно настоящему изобретению имеет формулу:



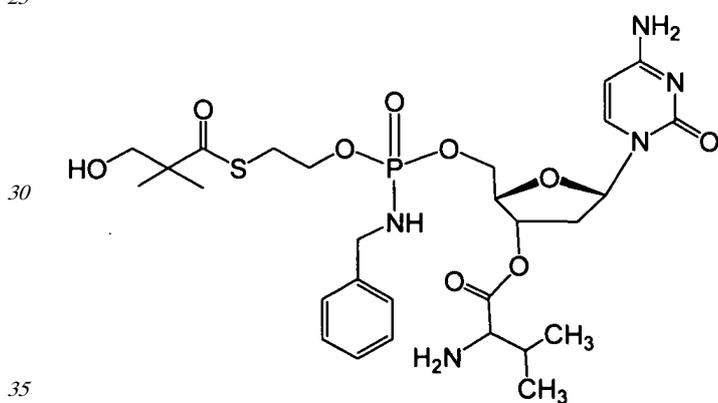
В одном варианте осуществления фосфорамидатное соединение согласно настоящему изобретению имеет формулу:



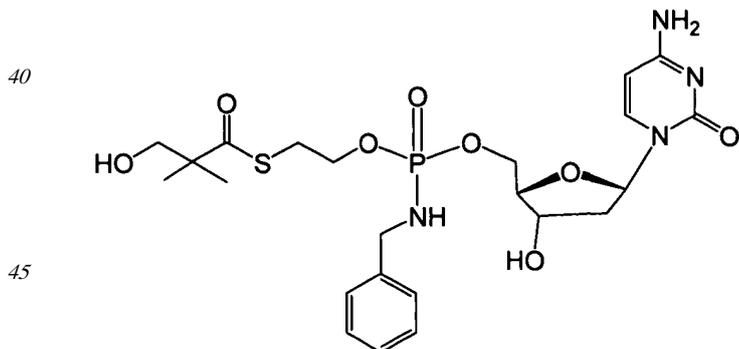
В одном варианте осуществления фосфорамидатное соединение согласно настоящему изобретению имеет формулу:



В одном варианте осуществления фосфорамидатное соединение согласно настоящему изобретению имеет формулу:

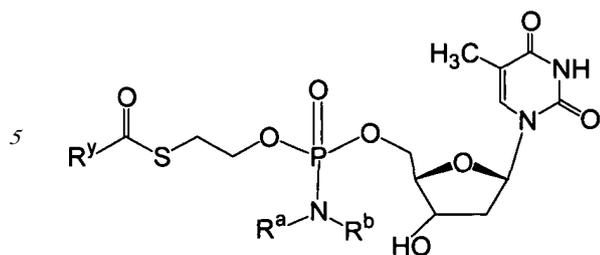


В одном варианте осуществления фосфорамидатное соединение согласно настоящему изобретению имеет формулу:

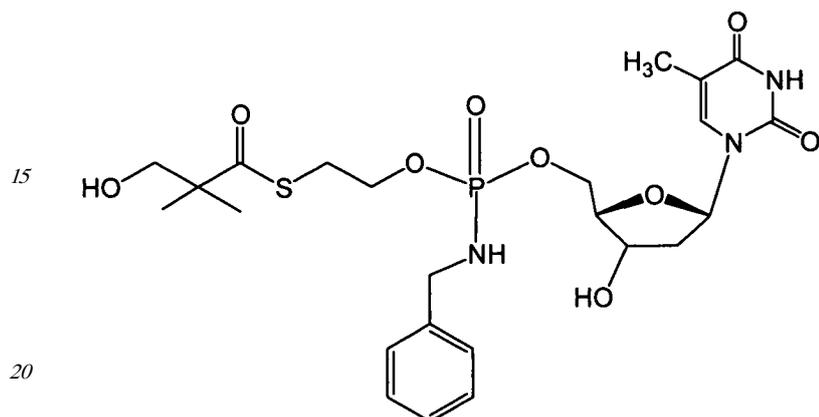


В одном варианте осуществления фосфорамидатное соединение согласно настоящему

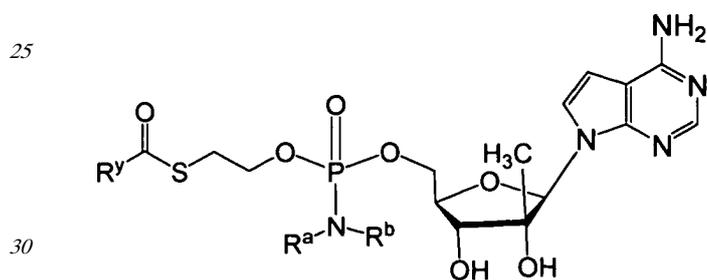
изобретению имеет формулу:



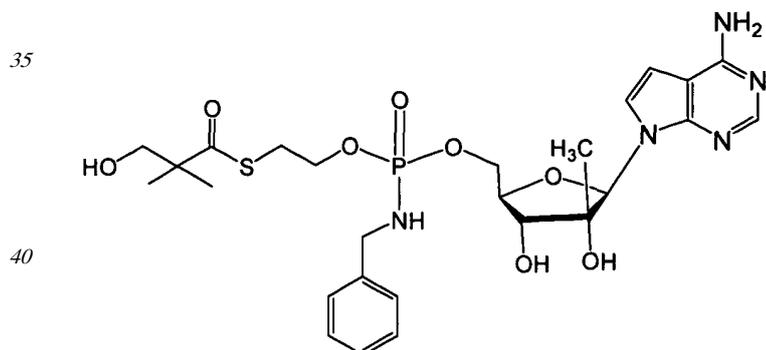
10 В одном варианте осуществления фосфорамидатное соединение согласно настоящему изобретению имеет формулу:



В одном варианте осуществления фосфорамидатное соединение согласно настоящему изобретению имеет формулу:

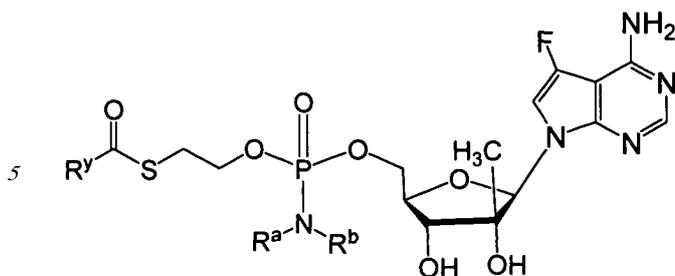


В одном варианте осуществления фосфорамидатное соединение согласно настоящему изобретению имеет формулу:

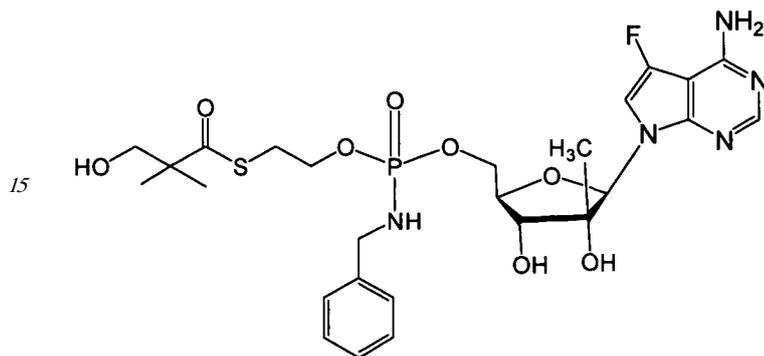


В одном варианте осуществления фосфорамидатное соединение согласно настоящему изобретению имеет формулу:

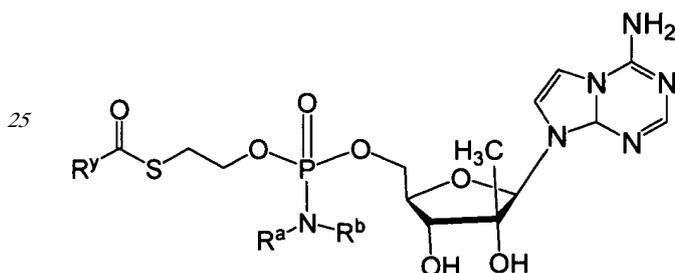
45



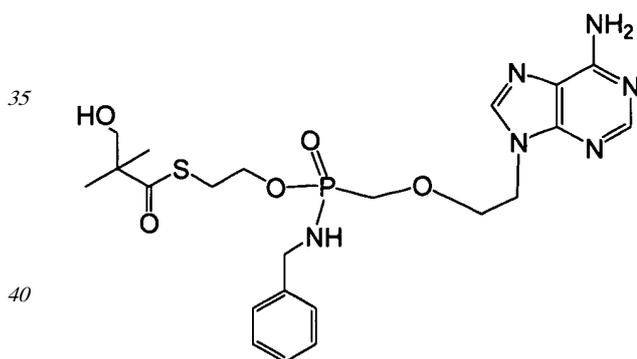
10 В одном варианте осуществления фосфорамидатное соединение согласно настоящему изобретению имеет формулу:



20 В одном варианте осуществления фосфорамидатное соединение согласно настоящему изобретению имеет формулу:



30 В одном варианте осуществления фосфоамидатное соединение согласно настоящему изобретению образует форму фосфоамидата РМРА (фосфонил-метоксипропил-аденин) или РМЕА (фосфонил-метоксиэтил-аденин), например, имеющего формулу:



Оптически активные соединения

45 Предполагается, что соединения согласно настоящему изобретению имеют несколько хиральных центров и могут существовать и быть выделенными в оптически активной и рацемической формах. Некоторые соединения могут проявлять полиморфизм. Подразумевается, что любая рацемическая, оптически активная, диастереомерическая, полиморфная или стереоизомерная форма соединения согласно настоящему изобретению, или их смеси, которые обладают полезными свойствами, описанными в

настоящем изобретении, входят в его объем. Способы приготовления оптически активных форм общеизвестны в данной области техники (например, приготовление посредством растворения рацемической формы способом рекристаллизации, посредством синтеза из оптически активных исходных материалов, посредством хирального синтеза или хроматографического разделения с использованием хиральной неподвижной фазы).

В частности, поскольку 1' и 4' атомы углерода в нуклеозиде являются хиральными, их неводородные заместители (соответственно, основание и группы CHOR) могут представлять собой как цис- (на одной стороне) или транс- (на противоположных сторонах) изомеры относительно кольцевой системы сахара. Таким образом, четыре оптических изомера представлены следующими конфигурациями (при ориентации сахарной функциональной группы в горизонтальной плоскости таким образом, что атом кислорода находится сзади): цис (с обеими группами «верх», что соответствует конфигурации β-D-нуклеозидов природного происхождения), цис (с обеими группами "низ", что является конфигурацией β-L синтетического происхождения), транс (с C2' заместителем «верх» и C4' заместителем "низ") и транс (с C2' заместителем "низ" и C4' заместителем «верх»). "D-нуклеозиды" представляют собой цис-нуклеозиды в конфигурации природного происхождения и "L-нуклеозиды" представляют собой цис-нуклеозиды в конфигурации синтетического происхождения.

Аналогично, большинство аминокислот являются хиральными (обозначаемыми буквами L или D, где L-энантиомер имеет конфигурацию природного происхождения), и могут существовать в виде отдельных энантиомеров.

Примеры способов получения оптически активных материалов известны в данной области техники и включают в себя по меньшей мере следующие способы:

i) физическое разделение кристаллов, что представляет собой технологию, посредством которой вручную разделяют макроскопические кристаллы отдельных энантиомеров. Эту технологию можно применять при существовании кристаллов отдельных энантиомеров, то есть, когда материал представляет собой конгломерат, и кристаллы визуальны различимы;

ii) одновременная кристаллизация, что представляет собой технологию, посредством которой происходит раздельная кристаллизация отдельных энантиомеров из рацемических растворов, которая возможна только в случае, если твердая фаза рацемического раствора представляет собой конгломерат;

iii) способ ферментативных растворов, при котором происходит частичное или полное разделение рацемата на основании разной скорости реакции с ферментом для указанных энантиомеров;

iv) ферментативный асимметричный синтез, представляющий собой технологию синтеза, при котором по меньшей мере в одном этапе синтеза применяется ферментативная реакция для получения энантиомерно чистого или обогащенного синтетического предшественника желательного энантиомера;

v) химический асимметричный синтез, представляющий собой технологию синтеза, при котором желательный энантиомер синтезируют из нехирального предшественника при условиях, которые вызывают асимметрию (то есть, хиральность) продукта, что может достигаться при использовании хиральных катализаторов или хиральных вспомогательных веществ;

vi) диастереомерное разделение, представляющее собой технологию, посредством которой рацемическое соединение реагирует с энантиомерно чистым реагентом (хиральным вспомогательным веществом), который превращает раздельные

энантиомеры в диастереомеры. Затем, достигнув большей степени различимости структурных отличий, получаемые диастереомеры разделяют хроматографией или кристаллизацией, после чего удаляют хиральное вспомогательное вещество для получения желательного энантиомера;

5 vii) асимметричные трансформации первого и второго порядка представляют собой технологию, посредством которой диастереомеры в рацемической смеси уравнивают для достижения преобладания в растворе диастереомера желательного энантиомера, или когда предпочтительная кристаллизация диастереомера желательного энантиомера нарушает равновесие таким образом, что в результате по существу весь материал превращается в кристаллический диастереомер желательного энантиомера.

10 Затем желательный энантиомер высвобождают из диастереомера;
viii) кинетические растворы, представляющие собой технологию, направленную на достижение частичного или полного растворения рацемата (или дальнейшего растворения частично растворенного соединения) с учетом разной скорости реакции энантиомеров с хиральным, нерацемическим реагентом или катализатором при кинетических условиях;

15 ix) энантиоселективный синтез из нерацемических предшественников, представляющий собой технологию синтеза, при которой желательный энантиомер получают из нехиральных исходных материалов, и при которой в ходе синтеза не происходит нарушения или только минимальное нарушение стереохимической целостности;

20 x) хиральная жидкостная хроматография, представляющая собой технологию, посредством которой происходит разделение энантиомеров в жидкой подвижной фазе в рацемате на основе разницы их взаимодействия с неподвижной фазой. Неподвижная фаза может быть сделана из хирального материала, или подвижная фаза может содержать дополнительный хиральный материал, чтобы вызвать различающиеся взаимодействия;

25 xi) хиральная газовая хроматография, представляющая собой технологию, посредством которой выпаривают рацематы и разделяют энантиомеры на основе разницы их взаимодействия в газообразной подвижной фазе при помощи колонки, содержащей неподвижную нерацемическую хиральную адсорбирующую фазу;

30 xii) экстракция хиральными растворителями, представляющая собой технологию, посредством которой энантиомеры разделяют на основе преимущественного растворения одного энантиомера в конкретном хиральном растворителе;

35 xiii) транспорт через хиральные мембраны, представляющий собой технологию, при которой рацемат располагают в контакте с тонким мембранным барьером. Барьер обычно разделяет две смешивающиеся жидкости, в одной из которых содержится рацемат, и преимущественный транспорт через мембранный барьер вызывается движущей силой, такой как разница концентрации или давления. Разделение происходит в результате нерацемического хирального строения мембраны, которое позволяет прохождение через нее только одного энантиомера из рацемата.

40 В некоторых вариантах осуществления рассматриваются композиции фосфонамидатных или фосфорамидатных соединений, которые по существу не содержат обозначенный энантиомер указанного нуклеозида. В предпочтительном варианте осуществления, в способах и соединениях настоящего изобретения соединения по существу не содержат энантиомеров. Некоторые варианты осуществления включают в себя композицию, которая включает в себя соединение, состоящее из по меньшей мере от 85, 90%, 95%, 98%, 99% до 100% веса указанного соединения, и остальное

процентное содержание составляют другие химические виды или энантимеры.

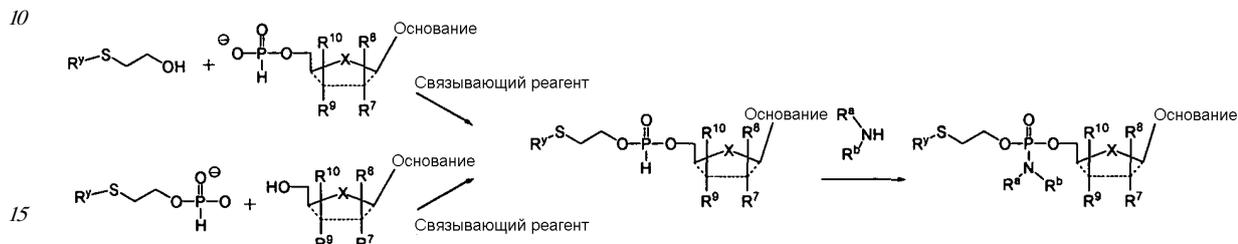
Получение соединений

Соединения согласно настоящему изобретению можно изготавливать, выделять или получать любым способом, очевидным для специалиста в данной области техники.

5 Примеры способов приготовления подробно описаны ниже в разделе примеров.

В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению можно изготавливать посредством присоединения спиртов и Н-фосфонатных моноэфиров, как показано ниже в схеме реакции:

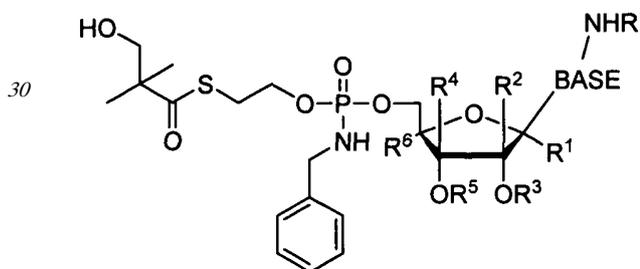
Схема А



и любой реагент, действующий на R^y, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ или на основание, может быть защищен в ходе реакции присоединения. Можно использовать ряд веществ для присоединения, известных специалистам в данной области техники. Примеры веществ

20 для присоединения, используемых в указанной реакции, включают в себя без ограничения HOBT (N-гидроксисбензотриазол), HBTU (2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиний гексафторфосфат), DCC (N,N'-дициклогексилкарбодимид), BOP (бензотриазол-1-ил-окси-трис-(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат), PyBOP (1H-бензотриазол-1-илокситрипирролидинфосфоний гексафторфосфат) и другие агенты, известные специалистам в данной области техники.

В схемах В1-В3 ниже приведена общая схема синтеза производных гидрокситBuSATE N-бензилфосфорамидатнуклеозида, обозначенных буквой В.



В

в которой R является H, Tr, MMTg или DMTg в случае активного амина; R¹, R², R⁴, R⁶ является H, алкилом или гало и обе группы R³/R⁵ являются H или изопропилиденом.

Схема В1: Синтез Н-фосфонат моноэфирного реагента

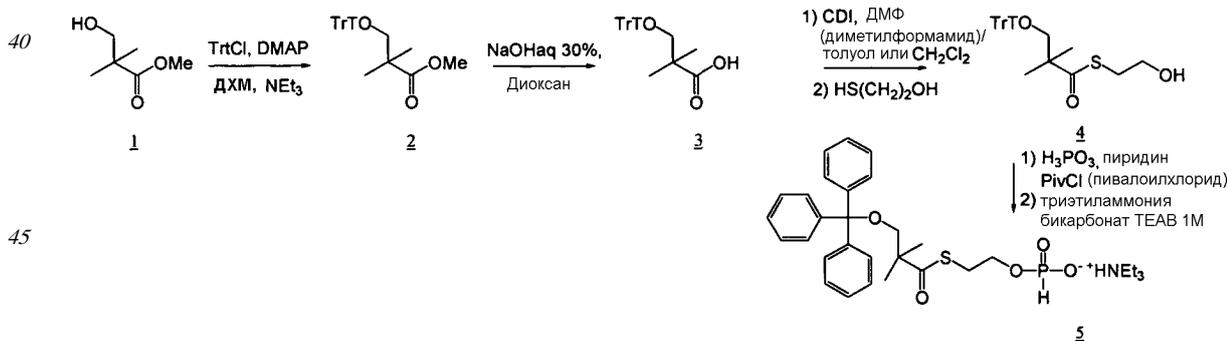


Схема В2: Синтез защищенных нуклеозидов ($R=DMTr$ и/или $R^3/R^5 =$ изопропилиден)

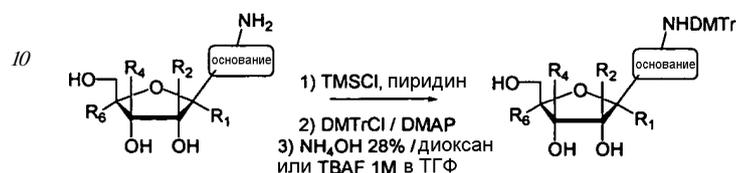
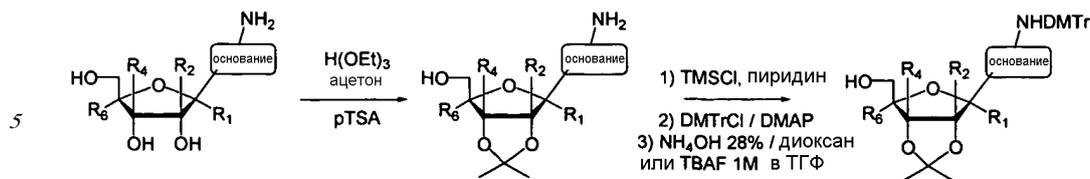
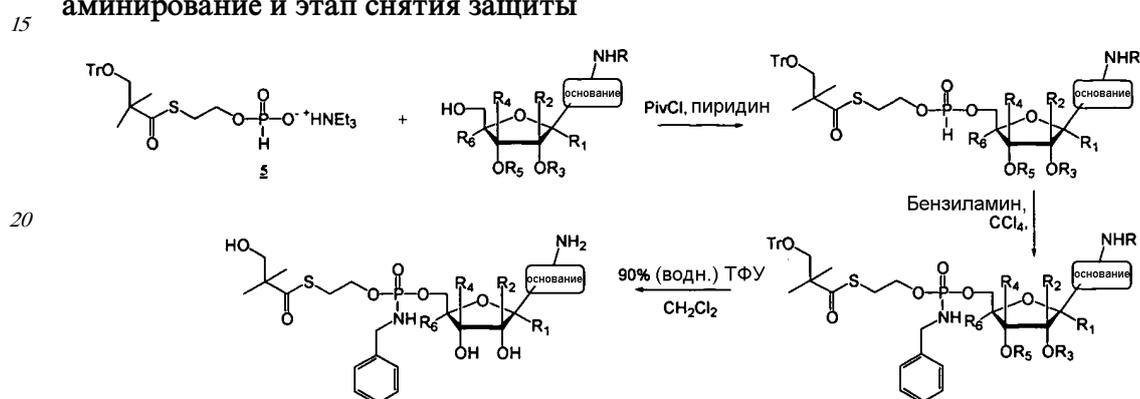


Схема В3: Присоединение (не)защищенных нуклеозидов с реагентом 5, окислительное аминирование и этап снятия защиты



Дополнительно, некоторые нуклеозиды и их аналоги и пролекарства можно изготавливать согласно способам, описанным в патентах США №№ 6812219; 7105493; 7101861; 6914054; 6555676; 7202224; 7105499; 6777395; 6914054; 7192936; опубликованных заявках США №№ 2005203243; 2007087960; 2007060541; 2007060505; 2007060504; 2007060503; 2007060498; 2007042991; 2007042990; 2007042940; 2007042939 и 2007037735; международных опубликованных заявках №№ WO 04/003000; WO 04/022999; WO 04/002422; WO 01/90121 и WO 01/92282. Другие патенты/патентные заявки, раскрывающие нуклеозидные аналоги для лечения вируса гепатита С, которые можно получать согласно настоящему изобретению, включают в себя: PCT/CA00/01316 (WO 01/32153; зарегистрирована 3 ноября 2000 года) и PCT/CA01/00197 (WO 01/60315; зарегистрирована 19 февраля 2001 года) поданные компанией BioChem Pharma, Inc (в настоящее время Shire Biochem, Inc); PCT/US02/01531 (WO 02/057425; зарегистрирована 18 января 2002 года); PCT/US02/03086 (WO 02/057287; зарегистрирована 18 января 2002 года); заявки США №№ US 7202224; 7125855; 7105499 и 6777395 компании Merck & Co., Inc.; PCT/EP01/09633 (WO 02/18404; опубликована 21 августа 2001 года); США №№ 2006/0040890; 2005/0038240; 2004/0121980; 6846810; 6784166 и 6660721 компании Roche; опубликованные заявки PCT №№ WO 01/79246 (зарегистрирована 13 апреля 2001 года), WO 02/32920 (зарегистрирована 18 октября 2001 года) и WO 02/48165; заявки США US 2005/0009737 и US 2005/0009737; 7094770 и 6927291 компании Pharmasset, Ltd. Содержание указанных ссылок включено в настоящее изобретение отсылочно во всей их полноте.

Способы анализа

Оценку соединений на HBV-активность можно проводить согласно любому исследованию, известному специалистам в данной области техники. Соединения можно оценивать на HCV-активность согласно любому исследованию, известному специалистам

в данной области техники.

Дополнительно, можно проводить оценку соединения на его накопление в клетках печени субъекта согласно любому способу исследования, известному специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления можно вводить
5 соединение субъекту, и можно исследовать клетки печени субъекта на содержание соединения или его производного, например, нуклеозида, его нуклеозидфосфатного или нуклеозидтрифосфатного производного.

В одном варианте осуществления фосфорамидатное или фосфонамидатное нуклеозидное соединение вводят в клетки, такие как клетки печени, *in vivo* или *in vitro*,
10 и для определения доставки соединения и трифосфорилирования в клетке измеряют достигнутые внутриклеточные уровни нуклеозидтрифосфата. Можно измерить уровни внутриклеточного нуклеозидтрифосфата, используя способы анализа, известные в данной области техники. Способы обнаружения ddATФ описаны ниже в настоящем изобретении посредством примера, при этом, используя подходящие способы контроля,
15 калибровочные пробы и методики анализа, можно легко обнаруживать другие нуклеозидтрифосфаты.

В одном варианте осуществления концентрации ddATФ в пробе измеряют по сравнению с калибровочными стандартами, сделанным из контрольных образцов. Можно измерять уровни концентрации ddATФ в образце, используя способ анализа,
20 например, высокоэффективную жидкостную хроматографию - масс-спектрометрию (ВЭЖХ - LC MS). В одном варианте осуществления тестовую пробу сравнивают с калибровочной кривой, полученной с известными значениями концентрации ddATФ, чтобы таким образом получить концентрацию в пробе.

В одном варианте осуществления пробы перед анализом обрабатывают для удаления
25 примесей, таких как соли (Na^+ , K^+ и т.д.). В одном варианте осуществления нижней границей количественного анализа в клеточных экстрактах гепатоцитов является концентрация около $\sim 0,2$ пмоль/мл, в частности, если присутствует восстановленная соль.

В одном варианте осуществления способ позволяет успешно измерять
30 нуклеотидтрифосфаты, имеющие уровень концентрации от 1 до 10000 пмоль на миллион клеток, например, в культивированных гепатоцитах и клетках HepG2.

Способы применения

Можно образовывать фосфорамидатные и фосфонамидатные соединения ряда
35 терапевтических средств, используя способы, доступные в данной области техники и раскрытые в настоящем изобретении. Такие соединения можно использовать в некоторых вариантах осуществления для увеличения доставки препарата в печень.

В одном варианте осуществления соединение включает в себя производное S-ацил-2-тиоэтилфосфорамидата или S-ацил-2-тиоэтилфосфонамидата, например, S-пивалоил-2-тиоэтилфосфорамидат или S-гидроксипивалоил-2-тиоэтилфосфонамидат.
40 Терапевтические средства, которые можно превращать в форму фосфорамидатного или фосфонамидатного соединения, включают в себя любое противовирусное средство, которое включает в себя, или было дериватизировано, чтобы включать в себя активную группу для присоединения фосфорамидатной или фосфонамидатной функциональной группы, включающей в себя без ограничения нуклеозиды и нуклеозидные аналоги,
45 включающие в себя нециклические нуклеозиды.

Преимущество состоит в том, что такие фосфорамидатные и фосфонамидатные соединения могут выгодно обладать увеличенной доставкой в печень. В некоторых вариантах осуществления соединения позволяют доставлять в печень активные 5'-

монофосфаты нуклеозида, что способно увеличить образование активного трифосфорилированного соединения.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении рассматриваются способы для лечения и/или профилактики организма-хозяина, инфицированного флавивирусом, которые включают в себя введение эффективного количества соединений или их фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению. В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения HCV-инфекции у субъекта. В некоторых вариантах осуществления эти способы охватывают этап введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении, некоего количества соединения, эффективного для лечения или для профилактики HCV-инфекции в комбинации со вторым средством, эффективным для лечения или профилактики инфекции. Соединение может быть любым соединением, описанным в настоящем изобретении, и второе средство может быть любым вторым средством, описанным в настоящем изобретении или известным в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в виде фармацевтической композиции или в лекарственной форме, как описано в разделах выше.

Вирусы *Flaviviridae*, поддающиеся лечению, в общих чертах рассмотрены в публикациях: Fields Virology, Editors: Fields, B.N., Knipe, D.M., and Howley, P.M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, Chapter 31, 1996. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения *Flaviviridae* представлены вирусом HCV. В дополнительном варианте осуществления изобретения *Flaviviridae* являются флавивирусом или пестивирусом. Конкретно, флавивирусы включают в себя без ограничения: Absettarov, Alfuy, Aroi, Aroa, Bagaza, Banzi, Bouboui, Bussuquara, Casipacore, Carey Island, Dakar bat, денге 1, денге 2, денге 3, денге 4, Edge Hill, Entebbe bat, Gadgets Gully, Hanzalova, Hypr, Пшеус, израильский вирус менингоэнцефалита индеек, вирус японского энцефалита, Jugra, Jutiara, Kadam, Karshi, Kedougou, Kokobera, Koutango, Kumlinge, Kunjin, вирус Кьясанурской лесной болезни, Langat, болезни Louping, Meaban, Modoc, вирус лейкоэнцефалита Монтана миотис, энцефалита долины Мюррей, Naranjal, Negishi, Ntaya, вирус омской геморрагической лихорадки, Phnom-Penh bat, Powassan, Rio Bravo, Rocio, Royal, Farm, вирус российского весенне-летнего энцефалита, Saboya, энцефалита St-Louis, Sal Vieja, San Perlita, Saumarez Reef, Sepik, Sokuluk, Spondweni, Stratford, Tembusu, Tyuleni, Uganda S, Usutu, Wesselsbron, вирус Западного Нила, Яунде, желтой лихорадки и Zika.

Пестивирусы, поддающиеся лечению, описаны в общих чертах в литературе: Fields Virology, Editors: Fields, B.N., Knipe, D.M., and Howley, P.M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, Chapter 33, 1996. Конкретные пестивирусы включают в себя без ограничения: вирус бычьей вирусной диареи ("BVDV"), классический вирус лихорадки свиней ("CSFV", также называемый вирусом холеры свиней) и вирус пограничной болезни ("BDV").

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение представляет способы лечения и/или профилактики инфекции гепатита В, которые включают в себя введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, например, соединения формулы I, IIa или IIb, его фармацевтически приемлемой соли или композиции. В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения и/или профилактики инфекционного гепатита В и других связанных с ним состояний, таких как состояния с положительными анти-HBV антителами и HBV-положительные состояния, хроническое воспаление печени, вызванное HBV, фиброзом, циррозом печени, острым гепатитом, скоротечным гепатитом, хроническим персистирующим гепатитом и истощением. В некоторых вариантах осуществления в

настоящем изобретении рассмотрены способы профилактики для предотвращения или замедления развития клинических симптомов заболевания у людей, положительных на анти-НВУ антитела или НВУ-антиген, или у людей, контактировавших с НВУ.

5 В некоторых вариантах осуществления субъект может быть любым субъектом, инфицированным или имеющим риск инфицирования вирусами HCV и/или НВУ. Инфицированность или риск инфицирования можно определить с помощью любой технологии, которую практикующий специалист в данной области техники считает подходящей. В одном варианте осуществления субъектами являются люди, инфицированные HCV и/или НВУ.

10 В некоторых вариантах осуществления субъект никогда ранее не подвергался лечению или профилактике инфекций HCV и/или НВУ. В дополнительных вариантах осуществления субъект ранее получал лечение или профилактику инфекций HCV и/или НВУ. Например, в некоторых вариантах осуществления субъект является резистентным к терапии против HCV и/или НВУ. Например, до 50% или более субъектов с вирусом
15 HCV являются резистентными к современной терапии интерфероном. В некоторых вариантах осуществления субъект может являться субъектом, получившим лечение, но продолжающим страдать вирусной инфекцией или одним или более ее симптомом. В некоторых вариантах осуществления субъект может представлять собой субъект, которому провели лечение, но не смогли достигнуть продолжительного вирусологического
20 ответа. В некоторых вариантах осуществления субъект получал лечение от инфекции HCV и/или НВУ, но при этом не удалось показать, например, снижение $2 \log_{10}$ уровня РНК HCV через 12 недель лечения. Считается, что субъекты, у которых через 12 недель лечения не выявлено снижение в сыворотке больше, чем $2 \log_{10}$ уровня РНК HCV, имеют
25 97-100% шанс быть резистентными.

В некоторых вариантах осуществления субъектом является субъект, который прервал лечение HCV и/или НВУ по причине одного или более неблагоприятных явлений, связанных с лечением. В некоторых вариантах осуществления субъектом является субъект, для которого не показано современное лечение. Например, некоторые способы
30 лечения HCV связаны с нейропсихическими явлениями. Интерферон (ИФН)-альфа плюс рибавирин связан с высоким уровнем депрессии. Депрессивные симптомы связаны с худшим исходом ряда клинических нарушений. В процессе лечения HCV у субъектов, ранее имевших и не имевших психических нарушений, наблюдалась опасная для жизни или летальная нейропсихическая симптоматика, включающая в себя суицид,
35 суицидальное мышление и идеи убийства, депрессию, рецидив наркомании/наркотическую передозировку и агрессивное поведение. Интерферон-индуцированная депрессия является ограничением при лечении хронического гепатита С, в частности, для субъектов с психическими нарушениями. Побочные эффекты со стороны психики часто наблюдаются при терапии интерфероном и обуславливают примерно от 10% до
40 20% случаев прекращения проводимого лечения инфекции HCV.

Соответственно, рассматриваются способы лечения или профилактики инфекции HCV у субъектов, у которых риск нейропсихических явлений, таких как депрессия, служит противопоказанием для современного лечения HCV. В одном варианте осуществления обеспечиваются способы лечения или профилактики инфекции HCV у
45 субъектов, у которых нейропсихические явления, такие как депрессия, или риск такого явления, предусматривает прекращение современного лечения HCV. Дополнительно рассматриваются способы лечения или профилактики инфекции HCV у субъектов, у которых нейропсихические явления, такие как депрессия, или риск такого явления, предусматривает снижение дозировки современного лечения HCV.

Современная терапия также противопоказана субъектам, имеющим гиперчувствительность к интерферону или рибавирину, или к обоим препаратам, или к любому другому компоненту фармацевтического продукта для введения интерферона или рибавирина. Современная терапия не показана субъектам с гемоглинопатиями (например, с большой талассемией, серповидноклеточной анемией) и другим субъектам группы риска гематологических побочных эффектов от современной терапии. Обычные гематологические побочные эффекты включают в себя супрессию костного мозга, нейтропению и тромбоцитопению. Кроме того, рибавирин проявляет токсичность по отношению к эритроцитам и связан с гемолизом. Соответственно, в одном варианте осуществления рассматриваются способы лечения или профилактики инфекции HCV у субъектов с гиперчувствительностью к интерферону или рибавирину, или к обоим препаратам, у субъектов с гемоглинопатией, например, с большой талассемией, серповидноклеточной анемией и другим субъектам группы риска гематологических побочных эффектов от современной терапии.

В некоторых вариантах осуществления субъект получал лечение HCV и/или HBV и прекратил указанное лечение перед применением способа, рассмотренного в настоящем изобретении. В дополнительных вариантах осуществления субъект получал лечение и продолжает получать это лечение наряду с применением способа согласно настоящему изобретению. Способы можно применять совместно с другим лечением HCV и/или HCV в соответствии с мнением специалиста в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые в настоящем изобретении способы или композиции можно применять совместно с уменьшенной дозой другого препарата против HCV и/или HCV.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваются способы лечения субъекта, резистентного к лечению интерфероном. Например, в некоторых вариантах осуществления, субъект может быть субъектом, способным реагировать на лечение одним или более средствами, выбираемыми из группы, состоящей из интерферона, интерферона α , пегилированного интерферона α , интерферона плюс рибавирин, интерферона α плюс рибавирин и пегилированного интерферона α плюс рибавирин. В некоторых вариантах осуществления субъект может быть субъектом, который слабо реагирует на лечение одним или более средствами, выбираемыми из группы, состоящей из интерферона, интерферона α , пегилированного интерферона α , интерферона плюс рибавирин, интерферона α плюс рибавирин и пегилированного интерферона α плюс рибавирин. Также можно использовать форму пролекарства рибавирина, такую как тарибавирин.

В некоторых вариантах осуществления субъект является ко-инфицированным или находится в группе риска по совместной инфекции HCV и ВИЧ. Например, в Соединенных Штатах Америки 30% субъектов с ВИЧ одновременно инфицированы HCV, и доказано, что течение инфекционного гепатита С у ВИЧ-инфицированных людей происходит намного быстрее (Maier and Wu, 2002, World J. Gastroenterol 8:577-57). Способы согласно настоящему изобретению можно использовать для лечения или профилактики HCV-инфекции у таких субъектов. Считается, что излечение HCV у таких субъектов снизит смертность по причине поражения печени в последней стадии. Доказано, что у субъектов с тяжелым СПИД-обусловленным иммунодефицитом риск прогрессирующего поражения печени выше по сравнению с субъектами без него. См., например, публикации Lesens et al., 1999, J. Infect Dis 179:1254-1258. В одном варианте осуществления показано, что соединения согласно настоящему изобретению подавляют ВИЧ у ВИЧ-инфицированных субъектов. Таким образом, в некоторых вариантах

осуществления рассмотрены способы лечения или профилактики ВИЧ-инфекции и HCV-инфекции у субъектов, нуждающихся в таком лечении или профилактике.

В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции вводят субъекту после пересадки печени. Гепатит С является ведущей причиной трансплантации печени в США, и многие субъекты, которые подвергаются трансплантации печени, остаются HCV-положительными после трансплантации. В одном варианте осуществления представлены способы лечения таких субъектов с рецидивом HCV с помощью соединения или композиции согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления рассмотрены способы лечения субъекта для профилактики рецидива HCV-инфекции перед трансплантацией печени, во время или после трансплантации печени.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении рассматриваются способы лечения и/или профилактики инфекции гепатита В и других связанных с ним состояний, таких как состояний анти-HBV антитело положительной и HBV-положительной реакции, хронического воспаления печени, вызванного HCV, циррозом печени, фиброзом, острым гепатитом, скоротечным гепатитом, хроническим персистирующим гепатитом и истощением, которые включают в себя введение эффективного количества соединения или композиции согласно настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении рассматриваются способы лечения и/или профилактики инфекции гепатита В и других связанных с ним состояний, таких как состояний анти-HBV антитело положительной и HBV-положительной реакции, хронического воспаления печени, вызванного HCV, циррозом печени, фиброзом, острым гепатитом, скоротечным гепатитом, хроническим персистирующим гепатитом и истощением, которые включают в себя введение эффективного количества соединения или композиции согласно настоящему изобретению.

Вторые терапевтические средства

В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции согласно настоящему изобретению являются полезными в способах лечения заболевания печени, которые содержат дополнительное введение второго средства, эффективного для лечения заболевания, такого как инфекция HCV и/или HBV у субъекта, нуждающегося в таком лечении. Второе средство может быть любым средством, известным специалисту в данной области техники в качестве эффективного для лечения указанного заболевания, включая в себя средства, одобренные в настоящее время FDA (Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США).

В некоторых вариантах осуществления соединение согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с одним вторым средством. В дополнительных вариантах осуществления второе средство вводят в комбинации с двумя вторыми средствами. В других дополнительных вариантах осуществления второе средство вводят в комбинации с двумя или более вторыми средствами.

Используемое в настоящем изобретении понятие "в комбинации" включает в себя использование больше чем одного лекарственного средства (например, одного или более профилактического и/или терапевтического средства). Использование понятия "в комбинации" не ограничивает порядок, в котором лекарственные средства (например, профилактические и/или терапевтические средства) вводятся больному субъекту. Первое лекарственное средство (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое как соединение согласно настоящему изобретению) можно вводить перед введением второго лекарственного средства (например, профилактического или

терапевтического средства) (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, за 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, или за 12 недель до введения), одновременно или после введения через (например, 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, через 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, через 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, или через 12 недель) после введения второго лекарственного средства (например, профилактического или терапевтического средства) больному субъекту.

Используемый в настоящем изобретении термин "синергический" включает в себя комбинацию соединения согласно настоящему изобретению и другого лекарственного средства (например, профилактического или терапевтического средства), которое применяли ранее или применяют в настоящее время для профилактики, контроля или лечения болезни, и указанная комбинация более эффективна по сравнению с совокупными эффектами указанных лекарственных средств. Синергический эффект комбинации лекарственных средств (например, комбинации профилактических или терапевтических средств) позволяет применять более низкие дозы одного или более лекарственных средств и/или менее частое введение указанных лекарственных средств больному субъекту. Возможность применения более низких доз лекарственного препарата (например, профилактического или терапевтического средства) и/или менее частого введения указанного лекарственного препарата уменьшает токсичность, связанную с введением указанного препарата субъекту, не снижая эффективности указанного препарата для профилактики или лечения болезни). Дополнительно, синергический эффект может приводить к повышению эффективности препаратов в профилактике или лечении болезни. Наконец, синергический эффект комбинации лекарственных средств (например, комбинации профилактических или терапевтических средств) может избежать или уменьшить неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные с применением только одного какого-либо лекарственного средства.

Активные соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации или чередовании с другим терапевтическим средством, в частности, с препаратом против HCV или гепатита В. При комбинированной терапии эффективные дозы двух или более средств вводят вместе, тогда как при альтернирующей или при последовательной этапной терапии эффективные дозы каждого средства вводят периодически или последовательно. Назначаемые дозы будут зависеть от скорости абсорбции, расщепления и выделения препарата, а также от других факторов, известных специалистам в данной области техники. Необходимо отметить, что значения дозы будут также варьировать в зависимости от тяжести состояния, которое нужно облегчить. Дополнительно подразумевается, что для любого конкретного субъекта необходимо подбирать определенные режимы и схемы введения для периода времени согласно индивидуальным потребностям и профессиональному мнению человека, осуществляющему введение или контроль введения указанных композиций. В некоторых вариантах осуществления желательно введение соединения анти-HCV (или анти-пестивирусного или анти-флавивирусного) соединения, у которых значение EC_{50} составляет от 10 до 15 мкМ, или предпочтительно, менее чем от 1 до 5 мкМ.

Было показано, что после продолжительного лечения противовирусным средством могут возникать устойчивые к препарату варианты флавивирусов, пестивирусов или HCV-вирусов. Лекарственная устойчивость наиболее часто обусловлена мутацией гена, который кодирует фермент, используемый в репликации вируса. Эффективность лекарственного средства против вирусной инфекции можно пролонгировать,

увеличивать или восстанавливать посредством применения соединения в комбинации или чередовании со вторым, и возможно, третьим противовирусным соединением, которое индуцирует другую мутацию, отличную от мутации, вызванной рассматриваемым лекарственным средством. Альтернативно, с помощью указанной комбинированной или альтернирующей терапии можно влиять на фармакокинетику, биораспределение или другой параметр лекарственного средства. В целом, обычно комбинированная терапия имеет предпочтение над альтернирующей терапией чередования, поскольку она вызывает множественные одновременные воздействия на вирус.

Любой из видов противовирусного лечения, описанных в разделе Уровень техники изобретения, можно применять в комбинации или чередовании с соединениями настоящего описания. Неограничивающие примеры вторых средств включают в себя:

Ингибиторы HCV-протеазы: Примеры включают в себя ингибитор HCV-протеазы Медивир (Медивир/Тоботек); ITMN-191 (InterMune), SCH 503034 (Schering) и VX950 (Vertex). Дополнительные примеры ингибиторов протеазы включают в себя ингибиторы NS3-протеазы на субстратной основе (Attwood et al., Antiviral peptide derivatives, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood et al., Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1999, 10, 259-273; Attwood et al., Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents, German Patent Pub. DE 19914474; Tung et al. Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease, PCT WO 98/17679), включающие в себя альфа-кетонамиды и гидразинмочевины, и ингибиторы, имеющие электрофильное окончание, такие как бороновая кислота или фосфонат (Llinas-Brunet et al., Hepatitis C inhibitor peptide analogues, PCT WO 99/07734); "не субстратные" ингибиторы NS3-протеазы, такие как производные 2,4,6-тригидрокси-3-нитробензамида (Sudo K. et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 1997, 238, 643-647; Sudo K. et al Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1998, 9, 186), включающие в себя RD3-4082 и RD3-4078, предварительно замещенных на амид с 14 углеродными цепочками и после этого процессированных пара-феноксифенильной группой, и фенантренхинон Sch 68631, ингибитор HCV-протеазы (Chu M. et al., Tetrahedron Letters 37:7229-7232, 1996).

В качестве ингибитора протеазы был идентифицирован SCH 351633, выделенный из гриба *Penicillium griseofulvum* (Chu M. et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9: 1949-1952). Выделенный из пиявки Эглин С является мощным ингибитором ряда сериновых протеаз, таких как S. Griseus-протеаз А и В, α -химотрипсина, химазы и субтилизина. Qasim M.A. et al., Biochemistry 36:1598-1607, 1997.

Патенты США, раскрывающие ингибиторы протеазы для лечения HCV, включают в себя, например, патент США US № 6004933 авторов Spruce et al., в котором раскрыт класс ингибиторов цистеиновой протеазы для ингибирования HCV-эндопептидазы 2; патент США № 5990276 авторов Zhang et al., который раскрывает синтетические ингибиторы NS3-протеазы вируса гепатита С; патент США № 5538865 Reyes et al.; WO 02/008251 компании Corvas International, Inc, и US 7169760, US 2005/176648, WO 02/08187 и WO 02/008256 корпорации Schering. Ингибитор HCV-трипептидов раскрыт в патентах США № 6534523, 6410531 и 6420380 компании Boehringer Ingelheim, и в WO 02/060926 компании Bristol Myers Squibb. Диарил-пептиды в качестве ингибиторов сериновой NS3-протеазы HCV раскрыты в WO 02/48172 и US 6911428 корпорации Schering.

Имидазолидиноны в качестве ингибиторов сериновой NS3-протеазы HCV раскрыты в WO 02/08198 и US 6838475 Корпорации Schering и WO 02/48157 и US 6727366 компании Bristol Myers Squibb. В WO 98/17679 и US 6265380 компании Vertex Pharmaceuticals и WO 02/48116 и US 6653295 компании Bristol Myers Squibb также раскрываются ингибиторы

HCV-протеазы. Дополнительные примеры ингибиторов сериновой HCV-протеазы рассмотрены в US 6872805 (Bristol Myers Squibb); WO 2006000085 (Boehringer Ingelheim); US 7208600 (Vertex); US 2006/0046956 (Schering-Plough); WO 2007/001406 (Chiron); US 2005/0153877; WO 2006/119061 (Merck); WO 00/09543 (Boehringer Ingelheim), US № 6323180
 5 (Boehringer Ingelheim), WO 03/064456 (Boehringer Ingelheim), US 6642204 (Boehringer Ingelheim), WO 03/064416 (Boehringer Ingelheim), US 7091184 (Boehringer Ingelheim), WO 03/053349 (Bristol-Myers Squibb), US 6867185, WO 03/099316 (Bristol-Myers Squibb), US 6869964, WO 03/099274 (Bristol-Myers Squibb), US 6995174, WO 2004/032827 (Bristol-Myers Squibb), US 7041698, WO 2004/043339 и US 6878722 (Bristol-Myers Squibb).

10 Производные тиазолидина, которые проявляют соответствующее ингибирование в анализе обращенно-фазовой ВЭЖХ со слитым белком NS3/4A и субстратом NS5A/5B (Sudo K. et al., Antiviral Research, 1996, 32, 9-18), в частности, соединение RD-1-6250, обладающее слитой циннамоил-группой, замещенной длинной алкильной цепью, RD4 6205 и RD4 6193;

15 Тиазолидины и бензанилиды, идентифицированные авторами Kakiuchi N. et al J. EBS Letters 421, 217-220; Takeshita N. et al Analytical Biochemistry, 1997, 247, 242-246;

Фенантренхинон, обладающий действием против протеазы в анализе SDS-PAGE (электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия) и в ауторадиографическом исследовании, выделенный из ферментативного культурального
 20 бульона *Streptomyces* sp., SCH 68631 (Chu M. et al., Tetrahedron Letters, 1996, 37, 7229-7232), и SCH 351633, выделенный из гриба *Penicillium griseofulvum*, который проявляет действие в анализе сцинтилляционной близости (Chu M. et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9, 1949-1952);

Ингибиторы геликазы (Diana G.D. et al., Compounds, compositions and methods for
 25 treatment of hepatitis C, U.S. Pat. No. 5633358; Diana G.D. et al., Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C, PCT WO 97/36554);

Ингибиторы нуклеотид-полимеразы и глиотоксин (Ferrari R. et al Journal of Virology, 1999, 73, 1649-1654) и продукт природного происхождения церуленин (Lohmann V. et al., Virology, 1998, 249, 108-118);

30 Противовирусные препараты на основе интерферирующей РНК (iРНК), включающие в себя противовирусные препараты на основе короткой интерферирующей РНК (siRNA), такие как Sirna-034 и другие, описанные в международных патентных публикациях WO/03/070750 и WO 2005/012525 и патентной публикации США № 2004/0209831.

Антисмысловые фосфортиоатные олигодезоксинуклеотиды (S-ODN),
 35 комплементарные к участкам последовательностей в 5'-некодирующих областях (NCR) вируса (Alt M. et al., Hepatology, 1995, 22, 707-717), или нуклеотиды 326-348, содержащие 3'-конец NCR и нуклеотиды 371-388, расположенные в коровой кодирующей области РНК вируса HCV (Alt M. et al., Archives of Virology, 1997, 142, 589-599; Galderisi U. et al., Journal of Cellular Physiology, 1999, 181, 251-257);

40 Ингибиторы IRES-зависимой трансляции (Ikeda N et al., Agent for the prevention and treatment of hepatitis C, Japanese Patent Pub. JP-08268890; Kai Y. et al Prevention and treatment of viral diseases, Japanese Patent Pub. JP-10101591);

Рибозимы, такие как нуклеазо-устойчивые рибозимы (Массжак, D.J. et al., Hepatology 1999, 30, abstract 995) и рибозимы, раскрытые в патенте США № 6043077 авторов Barber et al., и в патентах США № 5869253 и 5610054 авторов Draper et al; и

Нуклеозидные аналоги также были разработаны для лечения флавивирусных инфекций.

В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению

можно вводить в комбинации с любым из соединений, описанных в международных патентных публикациях Idenix Pharmaceuticals №№ WO 01/90121, WO 01/92282, WO 2004/003000, 2004/002422 и WO 2004/002999.

Другие патентные заявки, раскрывающие использование некоторых нуклеозидных аналогов, которые можно применять в качестве вторых средств для лечения вирусного гепатита С, включают в себя: РСТ/СА00/01316 (WO 01/32153; зарегистрированную 3 ноября 2000 года) и РСТ/СА01/00197 (WO 01/60315; зарегистрированную 19 февраля 2001 года) зарегистрированную BioChem Pharma, Inc (в настоящее время Shire Biochem, Inc); РСТ/US02/01531 (WO 02/057425; зарегистрированную 18 января 2002 года); РСТ/US02/03086 (WO 02/057287; зарегистрированную 18 января 2002 года); US 7202224; 7125855; 7105499 и 6777395 компании Merck & Co., Inc.; РСТ/ЕР01/09633 (WO 02/18404; опубликованную 21 августа 2001 года); US 2006/0040890; 2005/0038240; 2004/0121980; 6846810; 6784166 и 6660721 компании Roche; опубликованные РСТ №№ WO 01/79246 (зарегистрированную 13 апреля 2001 года), WO 02/32920 (зарегистрированную 18 октября 2001 года) и WO 02/48165; US 2005/0009737; US 2005/0009737; 7094770 и 6927291 компании Pharmasset, Ltd.

Дополнительные соединения, которые можно использовать в качестве вторых средств для лечения вирусного гепатита С, раскрыты в опубликованной РСТ № WO 99/43691 Университета Эмори, под названием "2'-фторнуклеозиды". Раскрыто применение некоторых 2'-фторнуклеозидов для лечения HCV.

Другие различные соединения, которые можно применять в качестве вторых средств, включают в себя 1-аминоалкилциклогексаны (патент США № 6034134 авторов Gold et al.), алкиллипиды (патент США № 5922757 авторов Chojkier et al.), витамин Е и другие антиоксиданты (патент США № 5922757 авторов Chojkier et al), сквален, амантадин, желчные кислоты (патент США № 5846964 авторов Ozeki et al.), N-(фосфонацетил)-L-аспарагиновую кислоту (патент США № 5830905 авторов Diana et al.), бензолдикарбоксамиды (патент США № 5633388 авторов Diana et al.), производные полиадениловой кислоты (патент США № 5496546 авторов Wang et al.), 2',3'-дидезоксиинозин (патент США № 5026687 авторов Yarchoan et al.), бензимидазолы (патент США № 5891874 авторов Colacino et al.), растительные экстракты (патент США № 5837257 авторов Tsai et al., патент США № 5725859 авторов Omer et al., и патент США № 6056961) и пиперидины (патент США № 5830905 авторов Diana et al.).

Примеры вторых средств для лечения HCV

В одном варианте осуществления одно или более соединений согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации или чередовании с интерфероном против вируса гепатита С, таким как Интрон А[®] (интерферон-альфа-2b) и Пегасис[®] (Пегинтерферон-альфа-2a); Роферон А[®] (рекомбинантный интерферон-альфа-2a), Инферген[®] (консенсус-интерферон; интерферон альфакон-1), ПЕГ-Интрон[®] (пегилированный интерферон-альфа-2b) и Пегасис[®] (пегилированный интерферон-альфа-2a).

В одном варианте осуществления интерфероном против вируса гепатита С является инферген, ИЛ-29 (ПЕГ-интерферон лямбда), R7025 (Макси-альфа), Белерофон, пероральный интерферон-альфа, BLX-883 (Локтерон), интерферон-омега, мультиферон, медуза-интерферон, Альбуферон или REBIF[®].

В одном варианте осуществления одно или более соединений согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации или чередовании с ингибитором полимеразы против вируса гепатита С, таким как рибавирин, вирамидин, НМ 283 (валопицитабин),

PSI-6130, R1626, HCV-796 или R7128.

В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации или чередовании с рибавирином и интерфероном против вируса гепатита С, таким как Интрон А[®] (интерферон-альфа-2b) и Пегасис[®] (Пегинтерферон-альфа-2а); Роферон А[®] (рекомбинантный интерферон-альфа-2а), Инферген[®] (консенсус-интерферон; интерферон альфакон-1), ПЕГ-Интрон[®] (пегилированный интерферон-альфа-2b) и Пегасис[®] (пегилированный интерферон-альфа-2а).

В одном варианте осуществления одно или более соединений согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации или чередовании с ингибитором протеазы против вируса гепатита С, таким как ингибитор протеазы ITMN-191, SCH 503034, VX950 (телапревир) или Медивир HCV.

В одном варианте осуществления одно или более соединений согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации или чередовании с вакциной против вируса гепатита С, такой как TG4040, PeviPROTM, CGI-5005, HCV/MF59, GV1001, IC41 или INN00101 (E1).

В одном варианте осуществления одно или более соединений согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации или чередовании с моноклональным антителом против вируса гепатита С, таким как АВ68 или ХТЛ-6865 (ранее называемым НерХ-С); или с поликлональным антителом против вируса гепатита С, таким как цикавир (cicavir).

В одном варианте осуществления одно или более соединений согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации или чередовании с иммуномодулятором против вируса гепатита С, таким как Задаксин[®] (тималфасин), NOV-205 или оглуфанид.

В одном варианте осуществления одно или более соединений согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации или чередовании с такими препаратами как Нексавар, доксирубицин, PI-88, амантадин, JBK-122, VGX-410С, МХ-3253 (Цеглосивир (Ceglosivir)), Суvus (Suvus) (BIVN-401 или виростат), PF-03491390 (ранее IDN-6556), G126270, UT-231В, DEBIO-025, EMZ702, АСН-0137171, MitoQ, ANA975, AVI-4065, Бавитуксинаб (Тарвацин), Алиния (нитрозоксанид) или PYN17.

Примеры вторых средств для лечения HBV

Было выявлено, что после продолжительного лечения противовирусным средством могут появляться варианты HBV с лекарственной устойчивостью. Чаще всего лекарственная устойчивость возникает путем мутации гена, который кодирует фермент, задействованный в жизненном цикле вируса, и, в случае HBV, чаще всего ДНК-полимеразы. Эффективность лекарственного средства против HBV-инфекции можно пролонгировать, увеличивать или восстанавливать посредством применения соединения в комбинации или чередовании со вторым, и возможно, третьим противовирусным соединением, которое индуцирует другую мутацию, отличную от мутации, вызванной рассматриваемым лекарственным средством. Альтернативно, с помощью указанной комбинированной или альтернирующей терапии можно влиять на фармакокинетику, биораспределение или другой параметр лекарственного средства. В целом, обычно комбинированная терапия имеет предпочтение над альтернирующей терапией чередования, поскольку она вызывает множественные одновременные воздействия на вирус.

Эффективность соединений согласно настоящему изобретению против вируса гепатита В можно повышать путем применения одного или более указанных

дополнительных средств в комбинации или чередовании. Альтернативно, например, одно или более соединений согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации или чередовании с любым другим известным средством против вируса гепатита В. Такие средства включают в себя интерфероны против вируса гепатита В, такие как Интрон А[®] (интерферон-альфа-2b) и Пегасис[®] (Пегинтерферен-альфа-2a); ингибиторы полимеразы, такие как Эпивир-НВВ (ламивудин), Гепсера (адефовир дипивоксил), бараклуд (энтекавир), Тизека (телбивудин), эмтрицитабин (FTC), Клевудин (L-FMAU), Виред (тенофовир), Валторцитабин, Амдоксовир, АНА380, Прадефовир (ремофовир) и RCV (рацивир); вакцины, такие как Нi-8 НВВ, НераВахх В и НВВ-коровая антигенная вакцина; и другие средства, такие как НерХ, SpecifEx-НерВ, Задаксин, ЕНТ899, Вау 41-4109, УТ 231-В, НерХ-В и NOV-205 или любое другое соединение, ЕС₅₀ которого составляет меньше 15 микромолей на 2.2.15 клеток; или их пролекарства или фармацевтически приемлемые соли. Ряд других примеров средств против НВВ представлены в опубликованной заявке США № 20050080034 и международной публикации № WO 2004/096286, которые включены со ссылкой во всей их полноте.

В одном варианте осуществления одно или более соединений согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации или чередовании со средством против вируса гепатита В, таким как интерферон α-2b, пегинтерферон α-2a, ламивудин, гепсера, бараклуд, телбивудин, эмтрицитабин, клевудин, тенофовир, валторцитабин, амдоксовир, АНА 380, ремофовир, рацивир, алиния, Нi-8 НВВ и НераВахх В.

В другом варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению вводят в комбинации или чередовании с иммуномодулятором или другим фармацевтически активным модификатором вирусной репликации, включающим в себя биологический материал, такой как белок, пептид, олигонуклеотид, или гаммаглобулин, включающий в себя без ограничения интерферон, интерлейкин или антисмысловые олигонуклеотиды для генов, которые экспрессируют или регулируют репликацию вирусов гепатита В.

Можно применять любой способ чередования при проведении лечения больного. Неограничивающие примеры схем альтернирующей терапии включают в себя от 1 до 6 недель введения эффективного количества одного средства, с последующим введением в течение 1-6 недель лечения эффективного количества второго средства против НВВ. Альтернативная схема может включать в себя периоды отсутствия лечения. Комбинированная терапия обычно включает в себя одновременное введение эффективного соотношения доз двух или более средств против НВВ.

В свете того факта, что НВВ часто выявляют у больных, которые также являются анти-ВИЧ антитело-положительными или ВИЧ-антиген-положительными или у лиц, находившихся в контакте с ВИЧ, эффективные соединения против НВВ, раскрытые в настоящем изобретении, или их производные или пролекарства, можно вводить при подходящих обстоятельствах в комбинации или чередовании с лекарственными препаратами против ВИЧ.

Соединения согласно настоящему изобретению также можно вводить в комбинации с антибиотиками, другими противовирусными соединениями, противогрибковыми средствами или другими фармацевтическими веществами, которые применяют для лечения вторичных инфекций.

Фармацевтические композиции и способы введения

Фосфорамидатные и фосфонамидатные соединения ряда терапевтических средств можно создавать в виде рецептуры фармацевтических композиций, используя способы, доступные в данной области техники и раскрытые в настоящем изобретении. Такие

соединения в некоторых вариантах осуществления можно использовать для увеличения доставки препарата в печень. В одном варианте осуществления соединение содержит производное S'-ацил-2-тиоэтилфосфорамидата или S-ацил-2-тиоэтилфосфонамидата, например, S-пивалоил-2-тиоэтилфосфорамидат или S-гидроксипивалоил-2-тиоэтилфосфонамидат. 5
Терапевтические средства, которые можно дериватизировать до формы фосфорамидатного или фосфонамидатного соединения, включают в себя любое противовирусное средство, которое включает в себя, или было дериватизировано, чтобы включать в себя активную группу для присоединения фосфорамидатной или фосфонамидатной функциональной группы, включающий в себя без ограничения нуклеозиды и нуклеозидные аналоги, которые включают в себя нециклические нуклеозиды. Любое из фосфорамидатных или фосфонамидатных соединений, раскрытых в настоящем изобретении, можно предоставлять в подходящей фармацевтической композиции и вводить подходящим путем введения. 10

Способы согласно настоящему изобретению охватывают введение фармацевтических композиций, содержащих по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем изобретении, включающее в себя соединение с общей формулой I, IIa или IIb, в форме соли при соответствии, при этом применяемое единственным или в комбинированной форме с одним или более совместимыми и фармацевтически приемлемыми носителями, такими как разбавители или адъюванты, или с другим средством против HCV или против HBV. 15 20

В некоторых вариантах осуществления второе вещество может быть приготовлено или упаковано вместе с соединением согласно настоящему изобретению. Рецептuru второго вещества, безусловно, будет создана вместе с соединением согласно настоящему изобретению, если, согласно мнению специалиста в данной области техники, такая комбинированная рецептuru не нарушает или эффективность средства или способ введения. В некоторых вариантах осуществления рецептuru соединения согласно настоящему изобретению и второго средства создают отдельно. Они могут быть упакованы вместе, или упакованы отдельно, для удобства специалиста, работающего в данной области техники. 25

В клинической практике действующие средства согласно настоящему изобретению, можно вводить любым общепринятым путем, в частности, перорально, парентерально, ректально или путем ингаляции (например, в виде аэрозолей). В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению вводят перорально. 30

Можно осуществлять применение, в случае твердых композиций для перорального введения, используя таблетки, пилюли, твердые желатиновые капсулы, порошки или гранулы. В указанных композициях активный продукт смешан с одним или более инертными разбавителями или адъювантами, такими как сахароза, лактоза или крахмал. 35

Указанные композиции могут содержать другие вещества, кроме разбавителей, например, смазывающие вещества, такие как стеарат магния, или вещества для покрытия, предназначенные для регулируемого высвобождения. 40

Можно осуществлять применение, в случае жидких композиций для перорального введения, используя растворы, которые являются фармацевтически приемлемыми, суспензии, эмульсии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, такие как воду или жидкий вазелин. Указанные композиции могут также содержать другие вещества, кроме разбавителей, например, смачивающие, подслащивающие или ароматизирующие продукты. 45

Композиции для парентерального введения могут представлять собой эмульсии или стерильные растворы. Можно применять в качестве растворителя или носителя

пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, в частности, оливковое масло, или органические сложные эфиры для инъекций, например, этилолеат. Указанные композиции могут также содержать адьюванты, в частности, смачивающие, изотонизирующие, эмульгирующие, диспергирующие и стабилизирующие агенты.

5 Можно осуществлять стерилизацию рядом способов, например, с использованием бактериологического фильтра, излучения или нагревания. Также указанные композиции можно изготавливать в стерильной твердой форме, и указанные композиции можно разводить для применения в стерильной воде или любой другой стерильной среде для инъекций.

10 Композиции для ректального введения представляют собой суппозитории или ректальные капсулы, которые содержат, в дополнение к действующему рассматриваемому соединению наполнители, такие как масло какао, полусинтетические глицериды или полиэтиленгликоли.

15 Композиции могут также представлять собой аэрозоли. Композиции для применения в виде жидких аэрозолей могут представлять собой устойчивые стерильные растворы или твердые композиции, растворяемые при использовании в апирогенной стерильной воде, солевом растворе или любом другом фармацевтически приемлемом носителе. Для использования в форме сухих аэрозолей, предназначенных для непосредственной ингаляции, рассматриваемое действующее соединение подвергают тонкодисперсному
20 измельчению и соединяют с водорастворимым твердым разбавителем или носителем, например, декстраном, маннитом или лактозой.

В одном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению представляет собой фармацевтическую композицию или монолитную лекарственную форму. Фармацевтические композиции и монолитные лекарственные формы согласно
25 настоящему изобретению содержат профилактически или терапевтически эффективное количество одного или более профилактических или терапевтических средств (например, соединение согласно настоящему изобретению или другое профилактическое или терапевтическое средство), и обычно один или более фармацевтически приемлемых носителей или наполнителей. В конкретном варианте осуществления и в этом контексте
30 термин "фармацевтически приемлемый" означает вещества, одобренные регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или перечисленные в Фармакопее США или другой общепринятой признанной фармакопее, применяемые у животных, и более конкретно, у людей. Термин "носитель" включает в себя разбавитель, адьювант (например, адьювант Фрейнда (полный и неполный)), наполнитель или
35 носитель, с которым вводят терапевтическое средство. Такие фармацевтические носители могут представлять собой стерильные жидкости, такие как вода и масла, включающие в себя масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, вазелиновое масло, кунжутное масло и тому подобные. Если фармацевтическую композицию вводят внутривенно, в качестве
40 носителя может использоваться вода. Солевые растворы и водные растворы декстроз и глицерина также можно использовать в качестве жидких носителей, в частности, для инъекционных растворов. Примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в издании "Remington's Pharmaceutical Sciences" автора E.W. Martin.

Обычные фармацевтические композиции и лекарственные формы содержат один
45 или более наполнителей. Подходящие наполнители известны специалистам в области фармации; и неограничивающие примеры подходящих наполнителей включают в себя крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, натрия хлорид, сухое обезжиренное молоко,

глицерин, пропилен, гликоль, воду, этанол и тому подобное. Приемлемость конкретного наполнителя для его включения в состав фармацевтической композиции или лекарственной формы зависит от множества факторов, известных в данной области техники, которые включают в себя без ограничений путь введения лекарственной формы субъекту и конкретные действующие компоненты лекарственной формы. Если желательно, композиция или лекарственная форма также может содержать незначительное количество смачивающих или эмульгирующих агентов, или рН-буферных агентов.

Безлактозные композиции согласно настоящему изобретению могут содержать наполнители, известные в данной области техники и перечисленные, например, в Фармакопее США (USP) SP(XXI)/NF (XVI). Обычно безлактозные композиции содержат активный компонент, связующий агент/наполнитель и лубрикант в фармацевтически совместимом и фармацевтически приемлемом количестве. Образцы лекарственных форм безлактозных композиций содержат активный компонент, микрокристаллическую целлюлозу, предварительно желатинизированный крахмал и стеарат магния.

Дополнительно в объем настоящего изобретения входят безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие активные компоненты, поскольку вода может облегчать расщепление некоторых соединений. Например, добавление воды (например, 5%) широко принято в фармацевтической технологии в качестве способа моделирования длительного хранения, чтобы определить такие характеристики, как срок годности или устойчивость рецептуры на протяжении времени. См., например, публикации Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379 80. В действительности, вода и нагревание ускоряют разложение некоторых соединений. Таким образом, действие воды на рецептуру может иметь большое значение, поскольку влага и/или степень влажности обычно является препятствием во время изготовления, обработки, упаковки, хранения, отгрузки и использования рецептур.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы согласно настоящему изобретению можно изготавливать, используя безводные компоненты или компоненты с низким содержанием влаги, и условия с низким содержанием влаги и низкой влажностью. Фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат лактозу и, по меньшей мере, один активный компонент, который содержит первичный или вторичный амин, могут быть безводными, если предполагается значительный контакт с влагой и/или степенью влажности в ходе производства, упаковки и/или хранения.

Изготовление и хранение безводной фармацевтической композиции должно осуществляться таким образом, чтобы сохранять его безводные характеристики. Соответственно, можно упаковывать безводные композиции, используя материалы, предотвращающие воздействие воды, таким образом, чтобы было возможно включать их в подходящие наборы рецептур. Примеры подходящей упаковки включают в себя без ограничения герметично запечатанную фольгу, пластики, контейнеры для монолитных доз (например, флаконы), блистерные упаковки и упаковки ленточного типа.

Дополнительно рассматриваются фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат одно или более соединений, уменьшающих скорость разложения активного компонента. Такие соединения, которые в настоящем изобретении упоминаются, как "стабилизаторы", включают в себя без ограничения антиокислители, такие как аскорбиновая кислота, рН буферы или солевые буферы.

Фармацевтические композиции и монолитные лекарственные формы могут представлять собой растворы, суспензии, эмульсии, таблетки, пилюли, капсулы, порошки, рецептуры продолжительного высвобождения и тому подобное. Рецептuru для перорального приема может включать в себя стандартные носители, такие как фармацевтические сорта маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, сахарина натрия, целлюлозы, карбоната магния и т.д. Такие композиции и лекарственные формы будут содержать профилактически или терапевтически эффективное количество профилактического или терапевтического средства, в некоторых вариантах осуществления, в очищенной форме, вместе с подходящим количеством носителя, с целью получения формы для надлежащего введения субъекту. Рецептuru должна соответствовать способу введения. В определенном варианте осуществления фармацевтические композиции или монолитные лекарственные формы являются стерильными и имеют подходящую форму для введения субъекту, например, животному, такому, как млекопитающее, например, человек.

Рецептуру фармацевтической композиции создают таким образом, чтобы она была совместима с планируемым путем ее введения. Примеры путей введения включают в себя без ограничения парентеральное, например, внутривенное, внутрикожное, подкожное, внутримышечное, пероральное, буккальное, подъязычное введение, ингаляцию, интраназальное, чрескожное, местное, чресслизистое, внутриопухолевое, интрасиновиальное и ректальное введение. В определенном варианте осуществления рецептuru композиции создают в соответствии со стандартными процедурами в виде фармацевтической композиции, адаптированной для внутривенного, подкожного, внутримышечного, перорального, интраназального или местного введения людям. В одном варианте осуществления рецептuru фармацевтической композиции создают согласно стандартным процедурам для подкожного введения людям. Обычно, композиции для внутривенного введения представляют собой растворы в стерильном изотоническом водном буфере. При необходимости композиция может также включать в себя солибилизирующий агент и местное анестезирующее средство, такое как лигнокаин, для ослабления боли в месте инъекции.

Примеры лекарственных форм включают в себя без ограничения: таблетки; каплеты; капсулы, такие как мягкие эластичные желатиновые капсулы; саше; пастилки; таблетки для рассасывания; дисперсии; суппозитории; мази; припарки (примочки); пасты; порошки; повязки; кремы; пластыри; растворы; наклейки; аэрозоли (например, назальные спреи или ингаляторы); гели; жидкие лекарственные формы, подходящие для перорального введения или нанесения на слизистые оболочки субъекта, включающие в себя суспензии (например, водные или неводные жидкие суспензии, эмульсии масло-в-воде или эмульсии вода-в-масле), растворы и эликсиры; жидкие лекарственные формы, подходящие для парентерального введения субъекту; и стерильные твердые формы (например, кристаллические или аморфные твердые формы), которые можно восстанавливать для получения жидких лекарственных форм, подходящих для парентерального введения субъекту.

Указанная композиция, форма и тип лекарственного препарата согласно настоящему изобретению обычно могут варьировать в зависимости от их применения. Например, лекарственная форма, применяемая на начальном этапе лечения вирусной инфекции, может содержать большее количество одного или более содержащихся в ней активных компонентов по сравнению с лекарственной формой, используемой для поддерживающего лечения при этой же инфекции. Аналогично, парентеральная лекарственная форма может содержать меньшее количество одного или более

содержащихся в ней активных компонентов по сравнению с пероральной лекарственной формой, используемой для лечения этого же заболевания или нарушения. Эти и другие факторы, которые варьируют для конкретных лекарственных форм, входящих в объем

5 См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

В общем, компоненты композиций поставляются или раздельно или смешанными друг с другом в монолитной лекарственной форме, например, в виде сухого лиофилизированного порошка или безводного концентрата в герметичном контейнере, таком как ампула или саше с указанием количества действующего вещества. Если необходимо введение композиции путем вливания, она может быть расфасована в инфузионный флакон, содержащей стерильную воду или солевой раствор фармацевтического сорта. Если композицию вводят путем инъекции, можно обеспечивать ампулу стерильной воды или солевого раствора для инъекции с тем, чтобы

10
15 была возможность смешивать компоненты перед введением.

Обычные лекарственные формы содержат соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат в количестве в диапазоне от около 0,1 мг до около 1000 мг в день, вводимых в виде единственной однократной дозы один раз в день утром или в виде разделенных доз в течение дня, принимаемых с пищей. Конкретные лекарственные формы могут содержать около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1,0, 2,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 100, 200, 250, 500 или 1000 мг активного соединения.

20

Пероральные лекарственные формы

Фармацевтические композиции, которые подходят для перорального введения, могут представлять собой дискретные лекарственные формы, например, таблетки (например, жевательные таблетки), каплеты, капсулы и жидкости (например, ароматизированные сиропы), но не ограничены перечисленным. Такие лекарственные формы содержат заданное количество действующих компонентов и могут изготавливаться с помощью фармацевтических технологий, известных специалистам в данной области техники. Для

25
30 общей информации см.: Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

В некоторых вариантах осуществления пероральные лекарственные формы являются твердыми и изготавливаются при безводных условиях с безводными компонентами, как описано подробно в разделах выше. Вместе с тем, объем настоящего изобретения композиций охватывает не только безводные твердые пероральные лекарственные формы. То есть, в настоящем изобретении описаны дополнительные формы.

35

Обычные пероральные лекарственные формы изготавливают путем сочетания действующего компонента (компонентов), тщательно смешанного по меньшей мере с одним наполнителем согласно общепринятым фармацевтическим технологиям приготовления. В зависимости от желательной для введения формы приготовления можно применять широкое разнообразие наполнителей. Например, наполнители, подходящие для использования в лекарственных формах, таких как пероральные жидкие формы или аэрозоли, включают в себя без ограничения воду, гликоли, масла, спирты, ароматические агенты, консерванты и красители. Примеры наполнителей, подходящих для использования в твердых пероральных лекарственных формах (например, порошки, таблетки, капсулы и каплеты), включают в себя без ограничения крахмалы, сахар, микрокристаллическую целлюлозу, разбавители, гранулирующие агенты, лубриканты, связующие агенты и дезинтегрирующие агенты.

40
45

В силу простоты применения таблетки и капсулы обладают самым большим преимуществом в качестве пероральных монолитных лекарственных форм, и в этом случае используются твердые наполнители. Если желательно, таблетки можно покрывать с помощью стандартных водных или неводных технологий. Такие лекарственные формы можно изготавливать любой из фармацевтических технологий. В общем, фармацевтические композиции и лекарственные формы приготавливают путем однородного и тщательного смешивания активных компонентов с жидкими носителями, тонкодисперсными твердыми носителями, или с обоими видами носителей, и затем, при необходимости, создавая из них продукт с желательным внешним видом.

Например, таблетка может быть изготовлена путем прессования или формования. Прессованные таблетки можно изготавливать путем прессования в подходящей машине действующих компонентов в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанные с наполнителем. Формованные таблетки можно изготавливать путем формования в подходящей машине смеси порошкового соединения, увлажненной инертным жидким разбавителем.

Примеры наполнителей, которые можно использовать в пероральных лекарственных формах, включают в себя без ограничения связующие агенты, наполнители, дезинтегрирующие агенты и лубриканты. Связующие агенты, подходящие для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают в себя без ограничения кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, природную и синтетическую смолу, такую как гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновую кислоту, другие альгинаты, порошок трагаканта, гуаровую смолу, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, кальций карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу (например, №№ 2208, 2906, 2910), микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

Примеры наполнителей, подходящих для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, раскрытых в настоящем изобретении, включают в себя без ограничения тальк, кальция карбонат (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошковую целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси. Связующий агент или наполнитель в фармацевтических композициях обычно присутствуют в количестве от около 50 до около 99 процентов веса фармацевтической композиции или лекарственной формы.

Подходящие виды микрокристаллической целлюлозы включают в себя без ограничения материалы, имеющиеся в продаже под наименованиями AVICEL PH 101, AVICEL PH 103, AVICEL RC 581, AVICEL PH 105 (доступные в компании FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) и их смеси. Конкретный связующий агент представляет собой смесь микрокристаллической целлюлозы и натрий карбоксиметилцеллюлозы, продаваемой под названием AVICEL RC 581. Подходящие наполнители или добавки с низким содержанием влаги или безводные включают в себя AVICEL PH 103TM и крахмал Starch 1500 LM.

Дезинтегрирующие агенты используют в композициях для изготовления таблеток, которые распадаются при воздействии водной среды. Таблетки, которые содержат излишек дезинтегранта, могут распадаться при хранении, в то время как таблетки, содержащие слишком мало дезинтегранта, могут не распадаться с желательной скоростью или при желательных условиях. Таким образом, необходимо использовать

достаточное количество дезинтегранта, которое не является ни чрезмерным, ни слишком малым, чтобы не нарушать высвобождение действующих компонентов для приготовления твердых пероральных лекарственных форм. Количество используемых дезинтегрантов варьирует в зависимости от типа рецептуры и является очевидным для рядового специалиста в данной области техники. Обычные фармацевтические композиции содержат от около 0,5 до около 15 процентов веса дезинтегранта, более конкретно, от около 1 до около 5 процентов веса дезинтегранта.

Дезинтегранты, которые можно использовать в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают в себя без ограничения, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, натрия кроскармеллозу, кросповидон, калия полакрилин, натрия крахмал гликолят, картофельный или тапиоковый крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, смолы и их смеси.

Лубриканты, которые можно использовать в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают в себя без ограничения стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, светлое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллаурат, агар и их смеси. Дополнительные лубриканты включают, например, силоидный силикагель (AEROSIL 200, производимый компанией W.R.Grace Co. of Baltimore, MD), коагулированный аэрозоль синтетической двуокиси кремния (выпускаемый Degussa Co. of Plano, TX), CAB O SIL (пирогенная двуокись кремния, продаваемая компанией Cabot Co., Boston, MA) и их смеси. Если используются лубриканты, они обычно вводятся в количестве менее чем около 1% вес. в расчете на фармацевтические композиции или лекарственные формы, в которые они вводятся.

Лекарственные формы с отсроченным высвобождением

Активные компоненты, такие как соединения согласно изобретению, можно доставлять посредством регулируемого высвобождения, или устройствами для доставки, известными рядовым специалистам в данной области техники. Их примеры включают в себя без ограничения способы, описанные в патентах США №№: 3845770; 3916899; 3536809; 3598123 и 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556; 5639480; 5733566; 5739108; 5891474; 5922356; 5972891; 5980945; 5993855; 6045830; 6087324; 6113943; 6197350; 6248363; 6264970; 6267981; 6376461; 6419961; 6589548; 6613358; 6699500 каждый из которых включен в настоящее изобретение в качестве ссылки. Такие лекарственные формы можно использовать для достижения замедленного или регулируемого высвобождения одного или более действующих компонентов, например, используя гидроксипропилметилцеллюлозу, другие полимерные матрицы, гели, проницаемые мембраны, осмотические системы, многослойные покрытия, микрочастицы, липосомы, микросферы или их комбинации, чтобы получить желательный профиль высвобождения с варьирующими соотношениями. Подходящие рецептуры с регулируемым высвобождением, известные рядовым специалистам в данной области техники, включают в себя рецептуры, описанные в настоящем изобретении, и их можно легко выбрать для использования с действующими компонентами согласно изобретению. Таким образом, в объем настоящего изобретения входят монолитные лекарственные формы, подходящие для перорального введения, например, таблетки, капсулы, желатиновые капсулы и каплеты, которые адаптированы для регулируемого

высвобождения, но не ограничены вышеперечисленным.

Общей задачей всех фармацевтических продуктов с регулируемым высвобождением является улучшение лекарственной терапии по сравнению с их аналогами с нерегулируемым высвобождением. В идеале, использование оптимально разработанного препарата с регулируемым высвобождением в клинической практике отличается минимальным количеством лекарственной субстанции, используемой для излечения или контроля патологических состояний в течение минимального промежутка времени. Преимущества рецептур с регулируемым высвобождением включают в себя более широкое действие препарата, уменьшение частоты приема и повышение согласия субъекта. Дополнительно, рецептуры с регулируемым высвобождением можно использовать для влияния на время начала действия или другие характеристики, такие, как уровни в крови препарата, и таким образом можно влиять на возникновение побочных (например, неблагоприятных) эффектов.

Большинство рецептур с регулируемым высвобождением разработаны для начального высвобождения такого количества лекарственного средства (действующего компонента), которое быстро оказывает желательное терапевтическое воздействие, и постепенного и непрерывного высвобождения другого количества лекарственного средства для поддержания указанного уровня терапевтического или профилактического эффекта в течение длительного времени. Чтобы поддерживать указанный постоянный уровень лекарственного средства в организме, необходимо его высвобождение из лекарственной формы со скоростью, при которой количество метаболизируемого и выделяемого из организма лекарственного средства будет замещаться. Регулируемое высвобождение действующего компонента можно стимулировать разными условиями, включающими в себя без ограничения уровень pH, температуру, ферменты, воду или другие физиологические условия или соединения.

В некоторых вариантах осуществления можно вводить лекарственное средство, используя внутривенное вливание, имплантируемую осмотическую помпу, трансдермальный пластырь, липосомы или другие способы введения. В одном варианте осуществления можно использовать помпу (см. Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al, Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). В другом варианте осуществления можно использовать полимерные материалы. Еще в одном варианте осуществления систему с регулируемым высвобождением можно размещать у субъекта в подходящей локализации, которую определяет практикующий специалист, то есть, таким образом требуется только часть системной дозы (см., например, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Другие системы с регулируемым высвобождением рассмотрены в издании Langer (Science 249:1527-1533 (1990)). Действующий компонент может быть диспергирован в твердой внутренней матрице, например, такой как полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, пластифицированный или непластифицированный поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, каучук природного происхождения, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиэтилен, этиленвинилацетатные сополимеры, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, силиконкарбонатные сополимеры, гидрофильные полимеры, такие как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты, коллаген, поперечно-сшитый поливинилалкоголь и поперечно-сшитый частично гидролизованный поливинилацетат, которая окружена внешней полимерной мембраной, например, такой как полиэтилен, полипропилен, сополимеры этилена/пропилена, сополимеры этилена/этилакрилата, сополимеры этилена/винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны,

неопределенный каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, винилхлоридные сополимеры с винилацетатом, винилиденхлорид, этилен и пропилен, иономер полиэтилентерефталат, бутилкаучук эпихлоргидрин каучуки, сополимер этилена/винилалкоголя, терполимер этилена/винилацетата/винилалкоголя и сополимер этилен/винилоксиэтанола, которые нерастворимы в жидкостях организма. Затем на этапе регулируемого высвобождения действующий компонент диффундирует через внешнюю полимерную мембрану со скоростью высвобождения. Процент действующего компонента в таких парентеральных композициях в большой степени зависит от их конкретной природы, а также от потребностей субъекта.

10 **Парентеральные лекарственные формы**

В одном варианте осуществления рассматриваются парентеральные лекарственные формы. Парентеральные лекарственные формы можно вводить субъектам разными путями, включающими в себя без ограничения подкожный, внутривенный (включающий в себя болюсное вливание), внутримышечный и внутриартериальный пути введения. 15 Поскольку такое введение обычно осуществляют сквозь естественные защитные оболочки субъектов против инфицирования, парентеральные лекарственные формы обычно являются стерильными или их можно стерилизовать перед введением субъекту. Примеры парентеральных лекарственных форм включают в себя без ограничения готовые для инъекции растворы, сухие продукты, готовые для растворения или 20 суспендирования в фармацевтически приемлемом носителе для инъекции, готовые для инъекции суспензии и эмульсии.

Подходящие носители, которые можно использовать для парентеральных лекарственных форм, известны специалистам в данной области техники. Их примеры включают в себя без ограничения: воду для инъекции USP; водные носители, такие как 25 натрия хлорид для инъекций, раствор Рингера для инъекций, декстрозу для инъекций, декстрозу и натрия хлорид для инъекций и раствор Рингера-лактат для инъекций, но не ограниченные перечисленным; смешивающиеся с водой носители, такие как этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль, но не ограниченные перечисленным; и неводные носители, такие как кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, 30 кунжутное масло, этилолеат, изопропил мирилат и бензилбензоат, но не ограниченные перечисленным.

Также в состав парентеральных лекарственных форм можно включать соединения, которые увеличивают растворимость одного или более действующих компонентов, раскрытых в настоящем изобретении.

35 **Трансдермальные, местные лекарственные формы и формы для применения на слизистых оболочках**

Также рассматриваются трансдермальные, местные лекарственные формы и формы для применения на слизистых оболочках. Трансдермальные, местные лекарственные формы и формы для слизистых включают в себя без ограничения растворы для глаз, 40 спреи, аэрозоли, кремы, лосьоны, мази, гели, растворы, эмульсии, суспензии или другие формы, известные специалистам в данной области техники. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th, 18th and 20th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 & 2000); и Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Лекарственные формы, подходящие для лечения слизистой ткани в полости рта, 45 могут представлять собой рецептуры жидкостей для полоскания рта или пероральных гелей. Дополнительно, трансдермальные лекарственные формы включают в себя пластыри "резервуарного типа" или "матричного типа", которые можно накладывать на кожу и носить в течение определенного промежутка времени для проникновения

желательного количества действующих компонентов.

Подходящие наполнители (например, носители и разбавители) и другие материалы, которые можно использовать для изготовления трансдермальных, местных форм и форм для слизистых, входящие в объем настоящего изобретения, известны специалистам в области фармации и зависят от конкретной ткани, на которой будет применяться данная фармацевтическая композиция или лекарственная форма. С учетом этого факта обычные наполнители включают в себя без ограничения воду, ацетон, этанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, изопропил миристит, изопропил пальмитат, минеральное масло и их смеси для изготовления лосьонов, настоек, кремов, эмульсий, гелей или мазей, которые являются нетоксичными и фармацевтически приемлемыми. Увлажняющие или смачивающие агенты также можно добавлять к фармацевтическим композициям и лекарственным формам, если это желательно. Примеры таких дополнительных компонентов известны в данной области техники. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th, 18th and 20th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 & 2000).

В зависимости от конкретного вида ткани, предназначенной для лечения, можно применять дополнительные компоненты перед лечением, совместно или после лечения действующими рассматриваемыми компонентами. Например, можно использовать средства для усиления пенетрации, чтобы способствовать доставке действующих компонентов к тканям. Подходящие средства для усиления пенетрации включают в себя без ограничения: ацетон; разные спирты, такие как этанол, олеил и тетрагидрофурил; алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; диметилацетамид; диметилформамид; полиэтиленгликоль; пирролидоны, такие как поливинилпирролидон; сорта Коллидона (Повидон, Поливидон); мочевины; и разные водорастворимые или нерастворимые сложные эфиры сахаров, такие как Твин 80 (полисорбат 80) и Спан 60 (сорбитан моностеарат).

Также для улучшения доставки одного или более действующих компонентов можно подбирать уровень pH фармацевтической композиции или лекарственной формы, или ткани, на которой применяется фармацевтическая композиция или лекарственная форма. Аналогично можно подбирать полярность растворителя-носителя, его ионную силу или тоничность для улучшения доставки. Также к фармацевтическим композициям или лекарственным формам можно добавлять соединения, такие как стеараты, чтобы выгодно влиять на гидрофильность или липофильность одного или более действующих компонентов для улучшения доставки. В этом отношении стеараты могут служить липидным носителем для препарата в качестве эмульгирующего средства или сурфактанта, и как средство, усиливающее пенетрацию или увеличивающее доставку. Для дополнительной адаптации свойств получаемой композиции можно использовать различные соли, гидраты или сольваты действующих компонентов.

Дозы и монолитные лекарственные формы

В клинической практике человека врач будет определять позологию исходя из наиболее подходящей и соответствующей, по его мнению, задачи профилактики или лечения и в соответствии с возрастом, весом, стадией инфекции и другими факторами, конкретными для субъекта, лечение которого планируется. В некоторых вариантах осуществления дозы составляют от около 1 до около 1000 мг в день для взрослого, или от около 5 до около 250 мг в день или от около 10 до 50 мг в день для взрослого. В некоторых вариантах осуществления дозы составляют от около 5 до около 400 мг в день или от 25 до 200 мг в день для взрослого. В некоторых вариантах осуществления также рассматриваются уровни дозы от около 50 до около 500 мг в день.

В дополнительных аспектах представлены способы лечения или профилактики HCV- и/или HBV-инфекции у субъекта посредством введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. Количество соединения или композиции, которое будет эффективно для профилактики или лечения заболевания или одного или более его симптомов, будет варьировать в зависимости от характера и степени тяжести болезни или состояния, и пути введения действующего компонента. Частота и доза также будет варьировать согласно факторам, конкретным для каждого субъекта в зависимости от конкретного вводимого препарата (например, терапевтические или профилактические средства), степени тяжести нарушения, болезни или состояния, пути введения, а также возраста, тела, веса, реакции и анамнеза субъекта. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых зависимости ответа от дозы, полученных *in vitro* или в тестовых системах на модели животных.

В некоторых вариантах осуществления примеры доз композиции включают в себя миллиграммы или микрограммы по количеству действующего соединения на килограмм веса субъекта или веса образца (например, от около 10 микрограмм на килограмм до около 50 миллиграмм на килограмм, от около 100 микрограмм на килограмм до около 25 миллиграмм на килограмм, или от около 100 микрограмм на килограмм до около 10 миллиграмм на килограмм). Для композиций согласно настоящему изобретению в некоторых вариантах осуществления вводимая субъекту доза составляет от 0,140 мг/кг до 3 мг/кг веса тела субъекта, в пересчете на вес действующего соединения. В некоторых вариантах осуществления доза, которую вводят субъекту, находится в диапазоне от 0,20 мг/кг до 2,00 мг/кг, или от 0,30 мг/кг до 1,50 мг/кг веса тела субъекта.

В некоторых вариантах осуществления рекомендуемый ежедневный диапазон дозы композиции согласно изобретению для состояний, описанных в настоящем изобретении, находится в диапазоне от около 0,1 мг до около 1000 мг в день, назначаемых в виде монолитной дозы один раз в день, или в виде разделенных доз в течение дня. В одном варианте осуществления ежедневную дозу вводят два раза в день в равных разделенных дозах. В некоторых вариантах осуществления ежедневная доза должна быть в диапазоне от около 10 мг до около 200 мг в день, в других вариантах осуществления, в диапазоне от около 10 мг до около 150 мг в день, в дополнительных вариантах осуществления в диапазоне от около 25 до около 100 мг в день. В некоторых случаях может быть необходимым применение дозировок действующего компонента вне диапазонов, раскрытых в настоящем изобретении, что будет очевидно рядовым специалистам в данной области техники. Кроме того, необходимо отметить, что клиницист или лечащий врач будет знать о том, каким образом и когда прервать, подобрать или завершить лечение в соответствии с реакцией субъекта.

Разное терапевтически эффективное количество может быть применимым для разных заболеваний и состояний, что общеизвестно рядовым специалистам в данной области техники. Аналогично, количество, достаточное для профилактики, контроля, лечения или улучшения указанных патологий, но недостаточное, чтобы вызвать отрицательные эффекты, или достаточное, чтобы уменьшить отрицательные эффекты, связанные с композицией согласно изобретению, также входят в объем описанных вышеупомянутых дозировок и схем частоты введения. Дополнительно, если субъекту вводят множественные дозы композиции согласно изобретению, не все дозы должны быть одинаковыми. Например, можно увеличивать вводимую субъекту дозу для улучшения профилактического или терапевтического эффекта композиции, или можно уменьшать дозу, чтобы уменьшить один или более побочных эффектов, которые испытывает

конкретный субъект.

В определенном варианте осуществления доза композиции согласно настоящему изобретению, в пересчете на вес действующего соединения, которую вводят для профилактики, лечения, контроля или улучшения заболевания, или одного или более его симптомов у субъекта, составляет 0,1 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 10 мг/кг или 15 мг/кг или более от веса тела субъекта. В другом варианте осуществления доза соединения или композиции согласно настоящему изобретению, вводимая для профилактики, лечения, контроля или улучшения заболевания, или одного или более его симптомов у субъекта, представляет собой монолитную дозу от 0,1 мг до 200 мг, от 0,1 мг до 100 мг, от 0,1 мг до 50 мг, от 0,1 мг до 25 мг, от 0,1 мг до 20 мг, от 0,1 мг до 15 мг, от 0,1 мг до 10 мг, от 0,1 мг до 7,5 мг, от 0,1 мг до 5 мг, от 0,1 до 2,5 мг, от 0,25 мг до 20 мг, от 0,25 до 15 мг, от 0,25 до 12 мг, от 0,25 до 10 мг, от 0,25 мг до 7,5 мг, от 0,25 мг до 5 мг, от 0,5 мг до 2,5 мг, от 1 мг до 20 мг, от 1 мг до 15 мг, от 1 мг до 12 мг, от 1 мг до 10 мг, от 1 мг до 7,5 мг, от 1 мг до 5 мг или от 1 мг до 2,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления можно начинать лечение или профилактику с одной или более нагрузочной дозы соединения или композиции согласно изобретению с последующим применением одной или более поддерживающей дозы. В таких вариантах осуществления доза нагрузки может, например, составлять от около 60 до около 400 мг в день или от около 100 до около 200 мг в день в течение от одного дня до пяти недель. После дозы нагрузки может применяться одна или более поддерживающих доз. В некоторых вариантах осуществления каждая поддерживающая доза независимо составляет от около 10 мг до около 200 мг в день, в диапазоне от около 25 мг до около 150 мг в день или от около 25 до около 80 мг в день. Поддерживающие дозы можно вводить ежедневно и можно вводить в виде монолитной дозы или в виде разделенных доз.

В некоторых вариантах осуществления дозу соединения или композиции согласно изобретению можно вводить для достижения устойчивой концентрации действующего компонента в крови или сыворотке субъекта. Устойчивую концентрацию можно определять путем измерения согласно способам, доступным специалистам в данной области, или на основании физических характеристик субъекта, таких как рост, вес и возраст. В некоторых вариантах осуществления вводят достаточное количество соединения или композиции согласно изобретению для достижения устойчивой концентрации в крови или сыворотке субъекта от около 300 до около 4000 нг/мл, от около 400 до около 1600 нг/мл или от около 600 до около 1200 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления можно вводить нагрузочную дозу для достижения постоянной концентрации в крови или сыворотке от около 1200 до около 8000 нг/мл, или от около 2000 до около 4000 нг/мл в течение от одного до пяти дней. В некоторых вариантах осуществления можно вводить поддерживающие дозы, чтобы достигнуть устойчивой концентрации в крови или сыворотке субъекта от около 300 до около 4000 нг/мл, от около 400 до около 1600 нг/мл или от около 600 до около 1200 нг/мл.

В некоторых вариантах осуществления введение одной и той же композиции можно повторять, и можно осуществлять введения с промежутком по меньшей мере в 1 день, 2 дня, 3 дня, 5 дней, 10 дней, 15 дней, 30 дней, 45 дней, 2 месяца, 75 дней, 3 месяца или 6 месяцев. В других вариантах осуществления можно повторно вводить одно и тоже профилактическое или терапевтическое средство, и введение можно проводить с промежутками по меньшей мере в 1 день, 2 дня, 3 дня, 5 дней, 10 дней, 15 дней, 30 дней, 45 дней, 2 месяца, 75 дней, 3 месяца или 6 месяцев.

В некоторых аспектах в настоящем изобретении рассматриваются монолитные

лекарственные формы, содержащие соединение или его фармацевтически приемлемую соль в подходящей для введения форме. Подробное описание таких форм приведено выше. В некоторых вариантах осуществления монокристаллическая доза содержит действующий компонент в количестве от 1 до 1000 мг, от 5 до 250 мг, от 10 до 50 мг. В конкретных вариантах осуществления монокристаллические дозы содержат около 1, 5, 10, 25, 50, 100, 125, 250, 500 или 1000 мг действующего компонента. Такие монокристаллические дозы можно изготавливать согласно способам, известным специалистам в данной области техники.

При комбинированном лечении согласно настоящему изобретению должны применяться дозы вторых средств. В некоторых вариантах осуществления применяют дозы ниже тех, которые применялись ранее или применяют в настоящее время для профилактики или лечения HCV- и/или HBV-инфекции, и их применяют при комбинированном лечении согласно настоящему изобретению. Информацию о рекомендованных дозах вторых средств можно получить из источников для специалистов в данной области. Для указанных вторых веществ, одобренных для клинического применения, рекомендованные дозы указаны, например, в изданиях: Hardman et al., eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics 9th Ed, Mc-Graw-Hill, New York; Physician's Desk Reference (PDR) 57th Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ, которые включены в настоящее изобретение в качестве ссылки во всей их полноте.

В разных вариантах осуществления препараты (например, соединение согласно изобретению и второе средство) вводят с промежутком менее 5 минут, менее 30 минут, с промежутком 1 час, с промежутком около 1 часа, с промежутком от около 1 до около 2 часов, с промежутком от около 2 часов до около 3 часов, с промежутком от около 3 часов до около 4 часов, с промежутком от около 4 часов до около 5 часов, с промежутком от около 5 часов до около 6 часов, с промежутком от около 6 часов до около 7 часов, с промежутком от около 7 часов до около 8 часов, с промежутком от около 8 часов до около 9 часов, с промежутком от около 9 часов до около 10 часов, с промежутком от около 10 часов до около 11 часов, с промежутком от около 11 часов до около 12 часов, с промежутком от около 12 часов до 18 часов, с промежутком от 18 часов до 24 часов, с промежутком от 24 часов до 36 часов, с промежутком от 36 часов до 48 часов, с промежутком от 48 часов до 52 часов, с промежутком от 52 часов до 60 часов, с промежутком от 60 часов до 72 часов, с промежутком от 72 часов до 84 часов, с промежутком от 84 часов до 96 часов или с промежутком от 96 часов до 120 часов. В разных вариантах осуществления препараты вводят с промежутком не более 24 часов или с промежутком не более 48 часов. В некоторых вариантах осуществления два или более препарата вводят во время одного посещения больного. В других вариантах соединение согласно настоящему изобретению и второе средство вводят одновременно.

В других вариантах осуществления соединение согласно изобретению и второе средство вводят с промежутком около 2-4 дней, с промежутком около 4-6 дней, с промежутком около 1 недели, с промежутком около 1-2 недель или с промежутком больше 2 недель.

В некоторых вариантах осуществления можно повторно вводить один и тот же препарат, и введение можно проводить с промежутком по меньшей мере в 1 день, 2 дня, 3 дня, 5 дней, 10 дней, 15 дней, 30 дней, 45 дней, 2 месяца, 75 дней, 3 месяца или 6 месяцев. В других вариантах осуществления можно повторно вводить один и тот же препарат, и введение можно проводить с промежутком по меньшей мере в 1 день, 2 дня, 3 дня, 5 дней, 10 дней, 15 дней, 30 дней, 45 дней, 2 месяца, 75 дней, 3 месяца или 6 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления соединение согласно изобретению и второе средство вводят пациенту, например, млекопитающему, такому как человек, последовательно и в пределах интервала времени таким образом, что соединение согласно изобретению может действовать совместно с другим средством, чтобы
5 повысить преимущество по сравнению с введением другим способом. Например, второе активное вещество можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке в разные моменты времени; вместе с тем, если их введение происходит не одновременно, их необходимо вводить достаточно близко по времени, чтобы обеспечить желательный терапевтический или профилактический эффект. В одном варианте осуществления
10 соединение согласно изобретению и второе активное средство проявляют свои эффекты в перекрывающихся интервалах времени. Каждое из вторых активных веществ можно вводить отдельно, в любой подходящей форме и любым путем введения. В других вариантах осуществления соединение согласно изобретению вводят перед введением второго действующего средства, одновременно или после его введения.

В некоторых вариантах осуществления соединение согласно изобретению и второе средство вводят больному циклами. Циклическая терапия охватывает введение первого средства (например, первых профилактических или терапевтических средств) в течение периода времени, с последующим введением второго средства и/или третьего средства (например, вторых и/или третьих профилактических или терапевтических средств) в течение периода
20 времени и повторение указанной последовательности введения. Циклическая терапия может уменьшать развитие резистентности к одному или более препаратам, избежать или уменьшить побочные эффекты одного из препаратов и/или повысить эффективность лечения.

В некоторых вариантах осуществления соединения согласно изобретению и второе действующее средство вводят циклами короче 3 недель, примерно однократно каждые две недели, примерно однократно каждые 10 дней или примерно однократно каждую неделю. Один цикл может содержать введение соединения согласно изобретению и второго средства путем вливания в течение около 90 минут в каждом цикле, около 1 часа в каждом цикле, около 45 минут в каждом цикле. Каждый цикл может содержать
30 по меньшей мере 1 неделю перерыва, по меньшей мере 2 недели перерыва, по меньшей мере 3 недели перерыва. Количество циклов введения составляет от около 1 до около 12 циклов, более часто, от около 2 до около 10 циклов и более часто, от около 2 до около 8 циклов.

В других вариантах осуществления курсы препаратов вводят больному конкурентно, то есть, отдельные дозы второго средства вводят отдельно, но в пределах такого временного интервала, что соединение согласно настоящему изобретению может действовать совместно со вторым активным средством. Например, один компонент можно вводить однократно в неделю в комбинации с другими компонентами, которые можно вводить однократно каждые две недели или однократно каждые три недели.
40 Другими словами, схемы введения являются конкурентными, даже если введение препаратов происходит не одновременно или в течение одного дня.

Второе средство может действовать аддитивно или синергически с соединением согласно настоящему изобретению. В одном варианте осуществления соединения согласно изобретению вводят одновременно с одним или более вторым средствам в одной фармацевтической композиции. В другом варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению вводят одновременно с одним или более вторым средствам в разных фармацевтических композициях. Еще в одном варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению вводят перед введением

второго средства или после этого. Также рассматривается введение соединения согласно изобретению и второго средства одинаковыми или разными путями введения, например, перорально и парентерально. В некоторых вариантах осуществления, когда соединение согласно настоящему изобретению вводят конкурентно со вторым средством, что потенциально вызывает неблагоприятные побочные эффекты, включающие в себя без ограничения токсичность, будет обладать преимуществом введение второго действующего вещества в дозе ниже порога возникновения неблагоприятного побочного эффекта.

Наборы

Также рассматриваются наборы, применяемые для способов лечения заболеваний печени, таких как HCV- и/или HBV-инфекции. Наборы могут включать в себя соединение или композицию согласно настоящему изобретению, второе средство или композицию и инструкции, в которых представлена информация относительно использования при лечении заболевания для специалиста, осуществляющего медицинскую помощь.

Инструкции могут быть предоставлены в печатной форме или в виде электронного носителя, такого как дискета, компакт-диск или DVD, или в виде адреса вебсайта, где можно найти указанные инструкции. Монолитная доза соединения или композиции согласно настоящему изобретению, или второго средства или композиции, может включать такую дозировку, которая при введении субъекту может поддерживать терапевтически или профилактически эффективный уровень соединения или композиции в плазме у субъекта в течение по меньшей мере 1 дня. В некоторых вариантах осуществления соединение или композиция могут входить в состав стерильной водной фармацевтической композиции или в состав фармацевтической композиции сухого порошка (например, лиофилизированного).

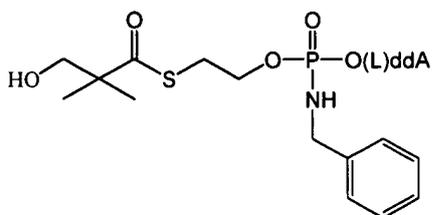
В некоторых вариантах осуществления предоставляется подходящая упаковка. Используемое в настоящем изобретении понятие "упаковка" включает в себя твердую матрицу или материал, общепринято используемый в системе и способный к удерживанию в пределах фиксированных границ соединение согласно настоящему изобретению и/или второе средство, подходящие для введения субъекту. Такие материалы включают в себя стеклянные и пластиковые (например, полиэтиленовые, полипропиленовые и поликарбонатные) флаконы, пробирки, конверты из бумаги, пластика и из ламинированной полимерной пленки и тому подобное. Если применяют способы электронно-лучевой стерилизации, упаковка должна иметь достаточно низкую плотность, позволяющую стерилизацию содержимого.

Далее приведены примеры, показывающие синтез примеров соединений согласно настоящему изобретению. Эти примеры не предназначены для ограничения объема заявленного объекта изобретения и их не следует толковать в этом аспекте. Очевидно, что заявленный объект изобретения в приведенном объеме можно осуществлять иным образом, чем описано, в частности, в настоящем изобретении. Возможно множество модификаций и вариантов объекта изобретения в свете его теории и, таким образом, они входят в объем объекта изобретения.

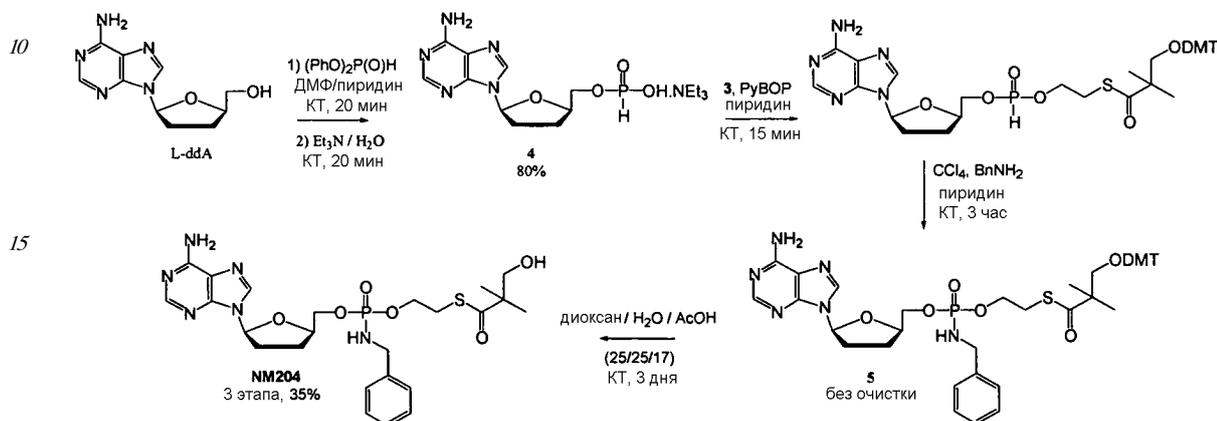
ПРИМЕРЫ

Пример 1

Приготовление A550 (NM204), производного гидроксид-*t*BuSATE N-бензилфосфорамидата L-2',3'-дидезоксиаденозина L-ddA

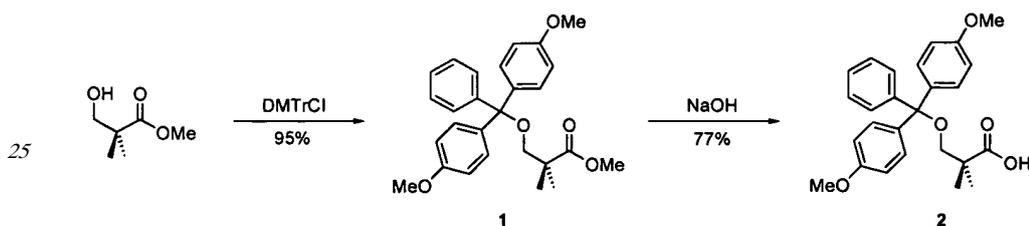


5

NM204, A550**СХЕМА СИНТЕЗА:**

15

20

Синтез карбоновой кислоты 2:

25

30

35

40

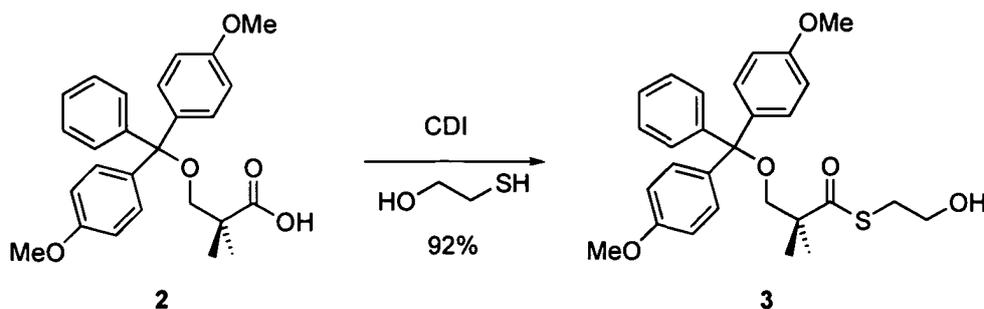
45

Метилловый сложный эфир 2,2-диметил-3-гидроксипропионовои кислоты (965 мкл, 7,57 ммоль) добавляли по капле к перемешиваемому раствору 4,4'-диметокситритил хлорида (2,82 г, 8,33 ммоль) в безводном пиридине (7,6 мл) при комнатной температуре. Реакционная смесь быстро превращалась в раствор красного цвета, затем в суспензию оранжевого цвета (около 30 минут), и ее оставляли для перемешивания в течение ночи. Смесь аккуратно вливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (30 мл) и продукт экстрагировали Et_2O (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (20 мл), высушивали (Na_2SO_4), и удаляли летучие компоненты при пониженном давлении. Получаемое масло выпаривали совместно с толуолом, и остаток быстро очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO_2 , $\varnothing=4$ см, $\text{H}=20$ см) с элюированием 5→10→20→30% Et_2O в петролейном эфире (40-60). Испарение фракций ($R_f=0,25$, 30% Et_2O в петролейном эфире (40-60)) давало эфир 1 в виде масла желтого цвета (3,11 г, 95%). Это соединение (3,00 г, 6,91 ммоль) растворяли в ТГФ (35 мл), и затем при комнатной температуре добавляли водный раствор NaOH (10%, 3,5 г в H_2O , 35 мл). Цвет раствора становился темно-оранжевым, и его перемешивали в течение 2 дней. Затем тщательно нейтрализовали среду путем добавления по капле HCl (1М). Продукт экстрагировали Et_2O (4×50 мл), и объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (50 мл), высушивали (Na_2SO_4), и летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Сырое масло желтого цвета быстро очищали

колоночной флэш-хроматографией (SiO_2 , $\varnothing=2$ см, $H=10$ см) с элюированием 50% Et_2O в петролейном эфире (40-60). Выпаривание фракций давало карбоновую кислоту 2 в виде пены белого цвета (2,23 г, 77%). $R_f=0,50$ (50% Et_2O в петролейном эфире (40-60));

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 1,10 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3,06 (с, 2H, CH_2O), 3,65 (с, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 6,62-6,79 (м, 4H, PhCH), 7,02-7,46 (стек, 8H, PhCH); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, CDCl_3) 22,6 ($2\times\text{CH}_3$), 43,5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 55,1 ($2\times\text{OCH}_3$), 85,9 (CPh_3), [125,3, 126,7, 127,7, 128,2, 129,1, 130,0, 136,0, 144,9, 158,4 (Ph), некоторое наложение], 182,2 ($\text{C}=\text{O}$).

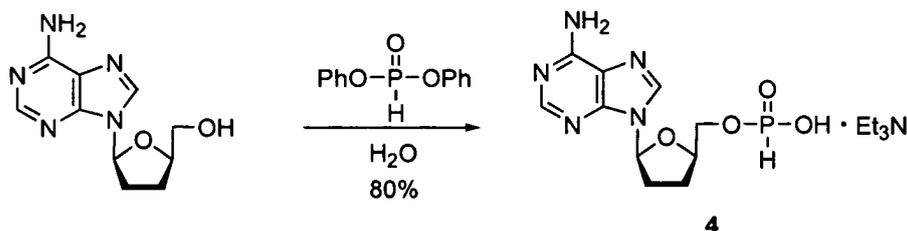
Синтез тиоэфира 3:



1,1'-карбонилдиимидазол (830 мг, 5,12 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору карбоновой кислоты 2 в безводном PhMe/ДМФ (2/1, об/об, 2,7 мл) при комнатной температуре и реакционная смесь немедленно становилась мутной. Через 30 минут среду разводили путем добавления безводного PhMe/ДМФ (93/7, об/об, 17 мл) и охлаждали до -10°C . Затем по капле добавляли 2-меркаптоэтанол (359 мкл, 5,12 ммоль), и раствор перемешивали в течение 1 часа при указанной температуре. Реакционную смесь разводили H_2O (60 мл), и продукт экстрагировали Et_2O (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (15 мл), высушивали (Na_2SO_4), и летучие компоненты удаляли при пониженном давлении (температура ванны не превышала 20°C). Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO_2 , $\varnothing=4$ см, $H=15$ см, 1% Et_3N) с элюированием 60 \rightarrow 70% Et_2O в петролейном эфире (40-60).

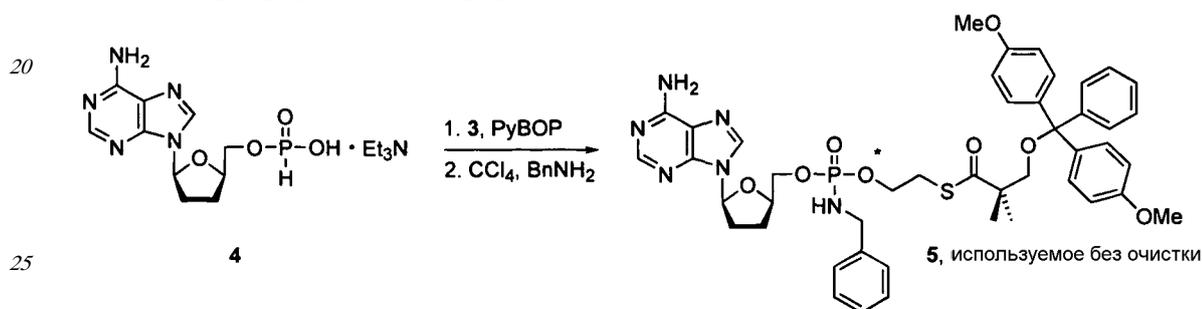
Выпаривание фракций давало тиоэфир 3 в виде сиропа белого цвета (1,74 г, 92%), который затвердевал при хранении при 4°C . $R_f=0,35$ (70% Et_2O в петролейном эфире (40-60)); ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 1,16 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3,02 (т, $J=6,0$, 2H, CH_2S), 3,09 (с, 2H, CH_2O), 3,66 (т, $J=6,0$, 2H, CH_2OH), 3,72 (с, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 6,74-6,78 (м, 4H, PhCH), 7,09-7,36 (стек, 8H, PhCH); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, CDCl_3) 22,9 (CH_3 , $2\times\text{CH}_3$), 31,7 (CH_2 , CH_2S), 51,0 (кв, C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 55,2 (CH_3 , $2\times\text{OCH}_3$), 61,9 (CH_2 , CH_2OH), 70,0 (CH_2 , CH_2O), 85,8 (кв, C, CPh_3), [113,0 (CH, Ph), 126,7 (CH, Ph), 127,7 (CH, Ph), 128,2 (CH, Ph), 130,1 (CH, Ph), некоторое наложение], [135,9 (кв, C, Ph), 144,8 (кв, C, Ph), 158,4 (кв, C, Ph), некоторое наложение], 205,0 (кв, C, $\text{C}=\text{O}$).

Синтез Н-фосфонат-моноэфира 4:



β -L-ddA (1,00 г, 4,25 ммоль) совместно выпаривали с безводным пиридином (3×10 мл) и затем растворяли в безводном пиridине/ДМФ (1/1, об/об, 21 мл). Затем при комнатной температуре к этому раствору по капле добавляли дифенилфосфит (5,76 мл, 29,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, после чего по капле добавляли смесь Et₃N/H₂O (1/1, об/об, 8,5 мл), и продолжали взбалтывать дополнительно еще 20 мин. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении примерно до объема 15-20 мл, и указанный остаток непосредственно очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO₂, \varnothing =4 см, H=15 см, 1% Et₃N) с медленным элюированием CH₂Cl₂ (150 мл), затем 5% (200 мл) → 10% (200 мл) → 15%-ый MeOH (300 мл) в CH₂Cl₂. Выпаривание фракций давало Н-фосфонат моноэфир 4 в виде пены белого цвета (1,36 г, 80%), которая могла сохраняться в течение нескольких недель при 4°C. R_f=0,10 (Et₃N/MeOH/CH₂Cl₂, 1/10/89); ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 1,21 (т, J=7,4, 9H, 3×NCH₂CH₃), 1,92-2,50 (стек, 4H, 2×2'-H, 2×3'-H), 3,02 (кв, J=7,4, 6H, 3×NCH₂CH₃), [3,96-4,03 и 4,18-4,30 (стеки, 3H, 4'-H, 2×5'-H), 6,28 (м, 1'-H), 6,91 (д, J=623, 1H, P-H), 7,05 (ушир.с, 2H, NH₂), 8,21 (с, 1H), 8,54 (ушир.с, 1H, OH), 8,57 (с, 1H).

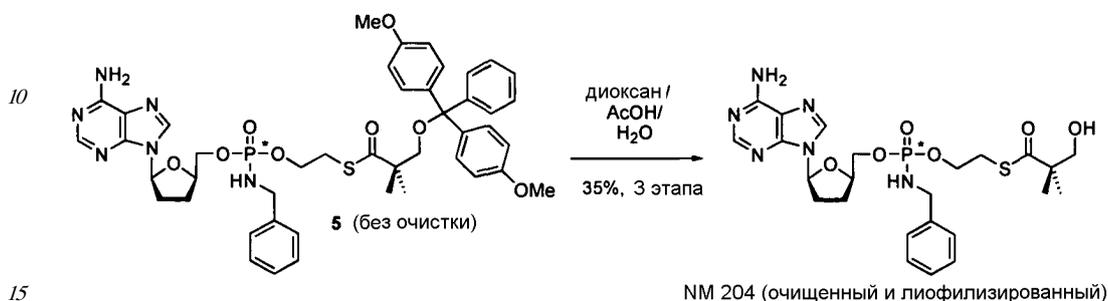
Синтез фосфорамидатдиэфира 5



Н-фосфонат моноэфир 4 (1,03 г, 2,57 ммоль) и спирт 3 (1,66 г, 3,45 ммоль) совместно выпаривали с безводным пиридином (3×5 мл) и затем растворяли в безводном пиridине (5 мл). Затем добавляли PyBOP (1H-бензотриазол-1-илокситрипирролидинфосфоний гексафторфосфат, 1,60 г, 3,08 ммоль) одной порцией, и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Раствор вливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (30 мл), и продукт экстрагировали CH₂Cl₂ (4×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении, чтобы остался соответствующий Н-фосфонат диэфир в виде масла желтоватого цвета (1,84 г, принимая, что 2,41 ммоль). Его совместно выпаривали с безводным пиридином (3×5 мл; примечание: не выпаривать досуха, чтобы в дальнейшем облегчить солиubilization), и остаток растворяли в безводном CCl₄ (24 мл). Бензиламин (791 мкл, 7,23 ммоль) добавляли по капле, и реакционная смесь немедленно становилась мутной (наблюдалось небольшое повышение температуры). Мутный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и вливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (30 мл), и продукт экстрагировали CH₂Cl₂ (4×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (15 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить фосфорамидат диэфир 5 в виде масла желтого цвета (2,00 г, принимая количество 2,31 ммоль). Его использовали в следующем этапе без дополнительной очистки. R_f=0,29 (4% MeOH в CH₂Cl₂); ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 1,11

(с, 6H, 2×CH₃), 1,91-2,05 (м, 2H), 2,31-2,59 (м, 2H), 3,06 (м, 2H, CH₂S), 3,08 (с, 2H, CH₂ODMTr), 3,69 (с, 6H, 2×OCH₃), 3,83-4,28 (стеки, 7H, CH₂O, NCH₂Ph, 4'-H, 2×5'-H), 5,71 (ушир.с, 1H, NH), 6,18 (м, 1H, 1'-H), 6,69-6,80 (м, 4H, PhCH), 7,02-7,31 (стек, 13H, PhCH), 7,90 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,23 (с, 2H, NH₂); ¹³P-ЯМР (61 МГц, CDCl₃) 8,82, 8,99.

Синтез NM204 (A550), производного гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидата L-ddA:

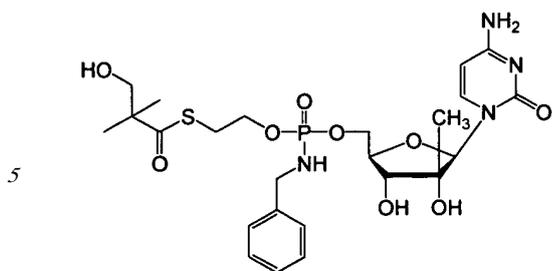


Неочищенный фосфорамидат диэфир 5 (2,00 г, принимая, что 2,31 ммоль) растворяли в диоксане/AcOH/H₂O (25/17/25, об/об/об, 462 мл), и раствор перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Выпаривание летучих компонентов при пониженном давлении давало остаток, который очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO₂, φ=3 см, H=15 см) с элюированием CH₂Cl₂ (100 мл), затем 2% (100 мл) → 4% (100 мл) → 6% (100 мл) → 8% MeOH (150 мл) в CH₂Cl₂. Выпаривание фракций давало остаток NM204 в виде пены белого цвета, которую растворяли в MeCN (5 мл). После добавления H₂O (5 мл) раствор становился мутным, и перед лиофилизацией была необходима обработка ультразвуком. Получаемый белый порошок высушивали при комнатной температуре (с использованием в качестве осушителя P₂O₅) в вакууме в течение 1 дня. Получали названное соединение в виде высоко гигроскопичного порошка белого цвета (смесь диастереоизомеров 1:1, что выявляли с помощью ³¹P-ЯМР; 499 мг, 35% после 3 20 30 35 40 45

этапа). [α]_D²⁰=+4,2° (с 1,0, CHCl₃); R_f=0,29 (4% MeOH в CH₂Cl₂); ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 1,10 (с, 6H, 2×CH₃), 2,02-2,14 (м, 2H, 2×3'-H), 2,41-2,55 (м, 2H, 2×2'-H), 3,01 (т, J=6,4, 2H, CH₂S), 3,43 (д, J=5,0, 2H, CH₂OH), 3,75-4,07 и 4,18-4,29 (стеки, 7H, CH₂O, NCH₂Ph, 4'-H, 2×5'-H), 5,02 (т, J=5,0, 1H, OH), 5,62 (м, 1H, NH), 6,25 (т, J=5,1, 1H, 1'-H), 7,16-7,36 (стек, 7H, PhH, NH₂), 8,14 (с, 1H), 8,26 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) 21,8 (2×CH₃), 25,9 и 26,0 (CH₂, 3'-C), 28,2 и 28,3 (CH₂, CH₂S), 30,9 и 31,0 (CH₂, 2'-C), 44,2 (CH₂, NCH₂Ph), 51,7 (кв, C, C(CH₃)₂), 63,7 и 63,8 (CH₂, CH₂O), 66,8 (CH₂, м, 5'-C), 68,3 (CH₂, CH₂OH), 78,9 (CH, м, 4'-C), 84,2 (CH, 1'-C), 118,9 (кв, C), [126,5 (CH, Ph), 127,2 (CH, Ph), 128,1 (CH, Ph), некоторое наложение], 138,8 и 138,9 (CH), 140,5 и 140,6 (кв, C), 148,9 (кв, C), 152,3 (CH), 155,0 (кв, C), 204,0 (кв, C, C=O); ¹³P-ЯМР (61 МГц, ДМСО-d₆) 9,86, 9,95; m/z (FAB⁺) 563 (2), 306 (76), 153 (100); HRMS 565,2034 ([M+H]⁺, C₂₄H₃₄O₆N₆PS требует 565,1998); ВЭЖХ t_R=3,52 мин (20% ТЕАС 20 mM в MeCN); УФ (EtOH 95%) λ_{макс}=259 (ε_{макс} 15900), λ_{мин.}=224 (ε_{мин.} 7200).

Пример 2

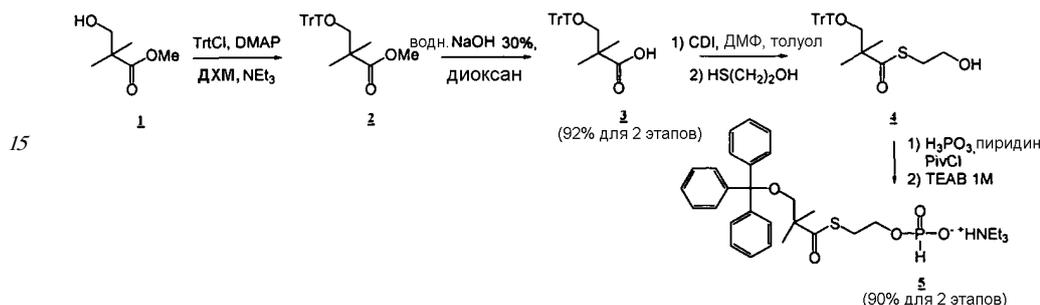
Приготовление B102, производного гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидата 2'-С-метилцитидина:



B102

ПРОЦЕДУРА А:

Синтез Н-фосфонат моноэфира 5



Синтез карбоновой кислоты 3:

20 К размешиваемому раствору метилэфира 2,2-диметил-3-гидроксипропионовой кислоты (1, 15 мл, 117,6 ммоль) в смеси безводного метиленхлорида (590 мл) и триэтиламина (23 мл), добавляли трифенилметилхлорид (1,2 экв., 39,3 г) и 4-диметиламинопиридин (0,1 экв, 1,44 г). Реакционную смесь оставляли нагреваться с обратным холодильником в течение ночи. Смесь аккуратно вливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и продукт экстрагировали метиленхлоридом и промывали водой. Объединенные органические экстракты выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенное соединение 2, которое будет использоваться в следующем этапе без дополнительной очистки. Получаемое масло растворяли в смеси диоксана (350 мл) и водного раствора NaOH (30%, 350 мл). Гетерогенную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь оставляли для остывания при комнатной температуре, разделяли две фазы, и органическую фазу аккуратно нейтрализовывали добавлением по капле HCl (1M). Продукт экстрагировали метиленхлоридом, и органические фазы выпаривали при пониженном давлении. Осуществляли рекристаллизацию неочищенного масла оранжевого цвета из метиленхлорида для получения карбоновой кислоты 3 в виде кристаллов белого цвета (92%). $R_f=0,50$ (70% диэтиловый эфир в петролейном эфире); ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 1,24 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3,19 (с, 2H, CH_2O), 7,2-7,5 (м, 15H, C_6H_5).

Синтез Н-фосфонат моноэфира 5:

40 1,1'-карбонилдиимидазол (1,3 экв., 1,17 г) добавляли к перемешиваемому раствору карбоновой кислоты 3 (2 г, 5,56 ммоль) в безводной смеси толуола и диметилформамида (2/1, об/об, 4,5 мл) при комнатной температуре, и реакционная смесь быстро становилась мутной. Через 30 минут реакционную смесь разводили смесью толуола и диметилформамида (93/7, об/об, 28 мл), охлаждали до -10°C и добавляли 2-меркаптоэтанол (1,3 экв., 500 мкл). Раствор перемешивали в течение 3 часов при указанной температуре. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении (температура ванны не превышала 25°C). Остаток растворяли в метиленхлориде и

промывали водой. Органические фазы объединяли, высушивали сульфатом натрия (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали досуха, чтобы получить соединение 4 в виде масла желтого цвета. Это соединение будут выпаривать совместно с безводным пиридином и использовать в следующем этапе без дополнительной очистки. $R_f=0,71$ (70% Et_2O в петролейном эфире); ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 1,20 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3,05 (т, $J=6,4$ Гц, 2H, CH_2S), 3,15 (с, 2H, CH_2OTr), 3,69 (т, $J=6,4$ Гц, 2H, CH_2OH), 7,3-7,9 (м, 15H, C_6H_5).

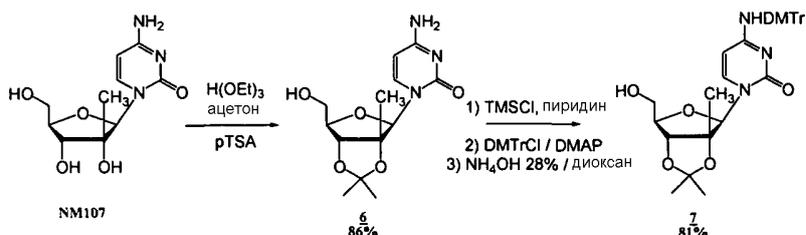
Осуществляли совместное выпаривание фосфорной кислоты (10 экв, 4,1 г) с безводным пиридином дважды, ее растворяли в указанном растворителе (25 мл) и добавляли к неочищенному 4. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, и через несколько минут появлялся осадок белого цвета. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли пивалоилхлорид (5,5 экв, 3,4 мл). Реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и взбалтывали в течение 3 часов. Реакцию прекращали путем добавления раствора триэтиламония бикарбоната (TEAB 1M, 10 мл) и разводили этилацетатом (EtOAc). После экстрагирования с EtOAc и 0,5M TEAB органические фазы объединяли, высушивали сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха (температура ванны не превышала 30°C). Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с элюированием 10% метанолом в метиленхлориде + 1% триэтиламине. Выпаривание фракций приводило к получению Н-фосфонат моноэфира 5 в виде белого сиропа (90%). $R_f=0,25$ (70% Et_2O в петролейном эфире); ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 1,17 (м, $2\times\text{CH}_3$ + избыток $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$), 2,9 (м, избыток $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$), 3,12 (т, $J=6,8$ Гц, 2H, CH_2S), 3,37 (с, 2H, CH_2OTr), 3,90 (м, 2 H, CH_2OP), 7,2-7,6 (м, 15 H, C_6H_5), 9,9 (м, избыток $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{NH}$); ^{31}P -ЯМР (161 МГц, CDCl_3) 3,85 (с).

Синтез B102, производного гидрокси-*t*BuSATE N-бензилфосфорамидата 2'-С-метилцитидина:

Применяли следующие две стратегии:

Стратегия а:

Синтез защищенного нуклеозида 7



Смесь 2'-С-метилцитидина (NM107) (10 г, 39,0 ммоль), триэтилортоформиата (8,3 экв., 54 мл) и *p*-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (1 экв., 7,4 г) в безводном ацетоне (650 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота.

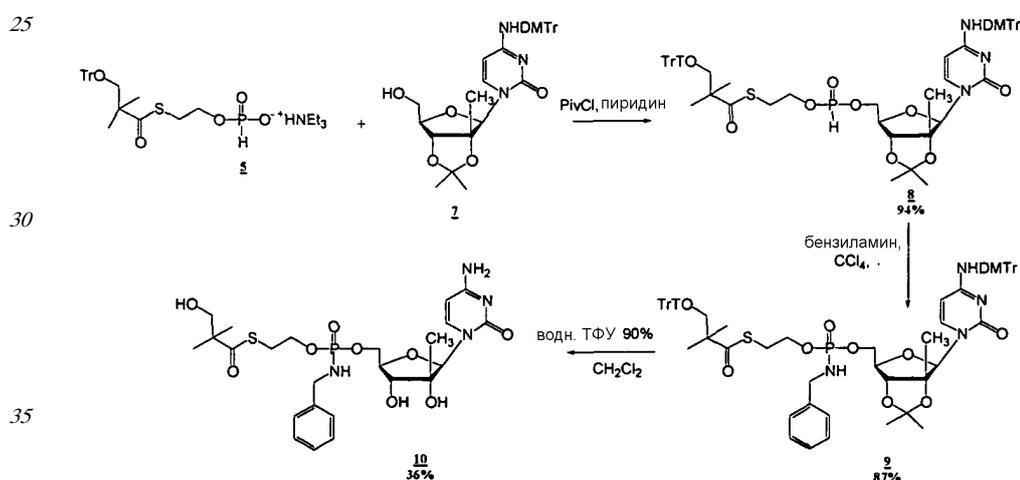
Реакционную смесь нейтрализовали водным раствором аммония (26%) и фильтровали осадок. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и совместно выпаривали с этанолом. Очистка сырой смеси колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапный градиент [0-10%] метанола в метиленхлориде) давала соединение 6 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (86%). $R_f=0,30$ (20% MeOH в метиленхлориде),

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 1,06 (с, 3H, CH_3), 1,33 (с, 3H, CH_3), 1,47 (с, 3H, CH_3), 3,6 (м, 2H, H-5', H-5''), 4,1 (м, 1H, H-4'), 4,41 (д, 1H, H-3', $J=3,2$ Гц), 5,16 (т, 1H, OH-5', $J=4,0$ Гц, D_2O заменяемый), 5,69 (д, 1H, H-5, $J=8,0$ Гц), 6,04 (с, 1H, H-1'), 7,14-7,19 (ушир.д, 2H, NH_2 ,

D₂O заменяемый), 7,74 (д, 1H, H-6, J=8,0 Гц); LC/MS сканирование ES- 296 (M-H)', сканирование ES+ 298 (M+H)⁺, λ_{макс}=280,7 нм.

Соединение 6 (4,4 г, 14,8 ммоль) растворяли в безводном пиридине (74 мл), и добавляли хлортриметилсилан (3 экв., 5,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов, затем последовательно добавляли 4,4'-диметокситритил хлорид (1,5 экв., 7,5 г) и 4-диметиламинопиридин (0,5 экв., 900 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃. Сырой продукт экстрагировали метиленхлоридом, промывали насыщенным водн. раствором NaHCO₃ и водой. Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении, затем растворяли в смеси диоксана (160 мл) и водного аммония (28%, 29 мл). Раствор нагревали при 70°C в течение 3 часов и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапный градиент метанола [1-5%] в метиленхлориде), с получением защищенного нуклеозида 7 в виде твердого вещества желтого цвета (81%). R_f=0,16 (30% EtOAc в CH₂Cl₂) ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 1,03 (с, 3H, CH₃), 1,30 (с, 3H, CH₃), 1,42 (с, 3H, CH₃), 3,5 (м, 2H, H-5', H-5''), 3,71 (с, 6H, 2×OCH₃), 4,0 (д, 1H, H-4', J=3,2 Гц), 4,36 (д, 1H, H-3', J=2,8 Гц), 5,1 (м, 1H, OH-5', D₂O заменяемый), 5,90 (с, 1H, H-1'), 6,2 (м, 1H, H-5), 6,8-7,2 (м, 13H, DMTr), 7,6 (м, 1H, H-6), 8,32 (с, 1H, NH, D₂O заменяемый); LC/MS сканирование ES-598 (M-H)⁻, λ_{макс1}=231,7 нм, λ_{макс2}=283,7.

Синтез B102 (соединение 10)



Соединения 7 (2,0 г, 3,34 ммоль) и 5 (2,2 экв., 4,3 г) совместно выпаривали с безводным пиридином и растворяли в указанном растворителе (50 мл). По капле добавляли пивалоилхлорид (2,5 экв., 1 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов 30 мин. Реакционную смесь разводили метиленхлоридом и нейтрализовали водным раствором аммония хлорида (NH₄Cl 0,5M). После экстракции метиленхлоридом/водным NH₄Cl 0,5M органические фазы объединяли, выпаривали при пониженном давлении (температура ванны не превышала 30°C) и совместно выпаривали с толуолом. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапный градиент [0-5%] метанола в метиленхлориде + 2% уксусной кислоты), для получения желаемого продукта 8, который совместно выпаривали с толуолом, чтобы получить пену бежевого цвета (94%). R_f=0,63 (5% MeOH

в CH_2Cl_2); ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 1,21 (м, 9H, 3 CH_3), 1,42 (с, 3H, CH_3), 1,60 (с, 3H, CH_3), 3,13 (м, 2H, CH_2S), 3,17 (м, 2H, CH_2OTr), 3,79 (с, 6H, 2 $\times\text{OCH}_3$), 4,1 (м, 2H, CH_2OP), 4,2-4,3 (м, 3H, H-5', H-5'', H-4'), 5,09 (д, 1H, H-3', J=7,6 Гц), 5,89 (д, 1H, H-5, J=5,6 Гц), 6,0 (м, 1H, H-1'), 6,8-7,7 (м, 2H, Tr, DMTr, H-6); ^{13}P -ЯМР (161 МГц, CDCl_3) 7,92, 8,55; LC/MS сканирование ES+ 1066 (M+H)⁺, сканирование ES- 1064 (M-H)⁻.

В раствор соединения **8** (3,4 г, 3,15 ммоль) в безводном четыреххлористом углероде (30 мл) добавляли по капле бензиламин (10 экв., 3,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч 30 мин. Появлялся осадок белого цвета. Раствор разводили метиленхлоридом и нейтрализовали водным раствором хлористого водорода (HCl 1M). После последовательных экстракций $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{HCl}$ 1M и $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{водный NaHCO}_3$, органические фазы объединяли, высушивали Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапный градиент [0-5%] метанола в метиленхлориде), для получения **9** в виде пены желтого цвета (87%). $R_f=0,35$ (5% MeOH в метиленхлориде);

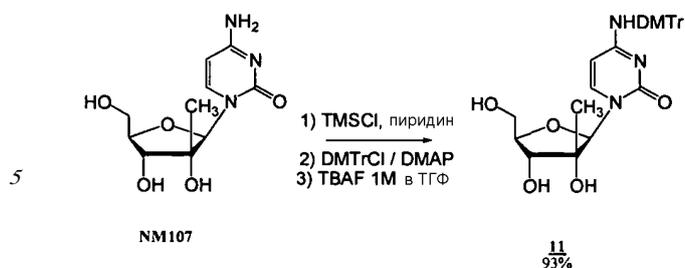
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 1,1-1,2 (м, 9H, 3 CH_3), 1,40 (с, 3H, CH_3), 1,59 (с, 3H, CH_3), 2,9-3,2 (м, 4H, CH_2OTr , CH_2OS), 3,76 (с, 6H, 2 $\times\text{OCH}_3$), 3,9-4,4 (м, 8H, CH_2OP , CH_2N , H-3', H-4', H-5', H-5''), 5,0 (м, 1H, H-5), 6,0 (2с, 1H, H-1'), 6,7-7,7 (м, 34H, Tr, DMTr, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-6); ^{13}P -ЯМР (161 МГц, CDCl_3) 8,40, 8,8,68; LC/MS сканирование ES+ 1171 (M+H)⁺.

Наконец, соединение **9** (2,39 г, 2,04 ммоль) растворяли в смеси метиленхлорида (10 мл) и водного раствора трифторуксусной кислоты (90%, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 35-40°C в течение 2 часов, затем разводили этанолом (140 мл). Летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении и совместно выпаривали с этанолом. Сырую смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапный градиент метанола [0-30%] в метиленхлориде), с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией (элюент: поэтапный градиент ацетонитрила [0-50%] в воде), для получения желаемого продукта **10** (B102) (смесь диастереоизомеров 1:1, что оценивали ^{31}P -ЯМР, 36%), который лиофилизировали из смеси диоксан/вода. $R_f=0,34$ (15% MeOH в метиленхлориде); ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) 0,92 (с, 3H, CH_3), 1,10 (с, 6H, 2 $\times\text{CH}_3$), 3,0 (м, 2H, CH_2S), 3,33 (м, 1H, H-3'), 3,56 (с, 2H, CH_2OH), 3,8-4,0 и 4,05-4,25 (стеки, 7H, CH_2OP , NCH_2Ph , H-4', H-5', и H-5''), 4,9 (м, 1H, OH-3', J=5,4 Гц, D_2O заменяемый), 5,07 (с, 1H, OH-2', D_2O заменяемый), 5,3 (м, 1H, CH_2OH , D_2O заменяемый), 5,6-5,7 (м, 2H, H-5 и NH, D_2O заменяемый), 5,91 (с, 1H, H-1'), 7,3-7,4 (стек, 7H, PhH, NH_2 , D_2O заменяемый), 7,6 (м, 1H, H-6); ^{13}P -ЯМР (161 МГц, DMCO-d_6) 9,71, 9,91; ВЭЖХ $t_R=4,67$ мин (0-100% ацетонитрил в течение 8 мин), $\lambda_{\text{макс}}=274,9$; LC/MS сканирование ES+ 587 (M+H)⁺.

Стратегия b:

Синтез защищенного нуклеозида **11**

45



10

NM107 (10 г, 38,87 ммоль) растворяли в безводном пиридине (194 мл) и добавляли хлортриметилсилан (4,5 экв., 21,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч 30 мин, затем последовательно добавляли 4,4'-диметокситритилхлорид (1,5 экв., 19,8 г) и 4-диметиламинопиридин (0,5 экв., 2,37 г). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Сырой продукт экстрагировали метиленхлоридом, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и водой.

15

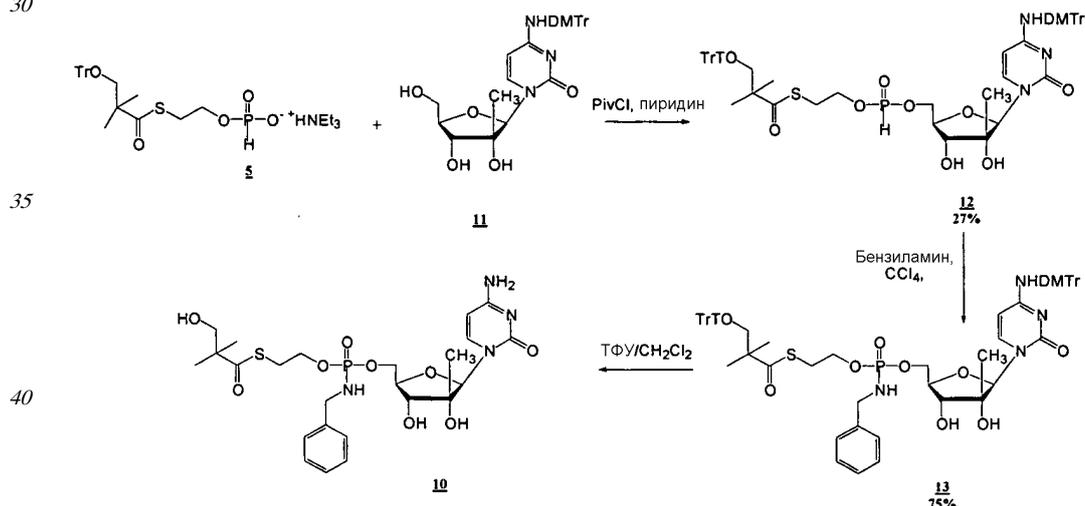
Объединенные органические фазы выпаривали при пониженном давлении, затем разводили в тетрагидрофуране (110 мл). К этому раствору добавляли 1M тетрабутиламмония фторид в ТГФ (1 экв., 38,87 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. После экстрагирования EtOAc и водой органические фазы собирали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапный градиент метанола [0-10%] в метиленхлориде), чтобы получить защищенный нуклеозид 11 в виде твердого вещества желтого цвета (93%). $R_f=0,32$ (10% MeOH в CH_2Cl_2) ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 0,79 (с, 3H, CH_3), 3,56 (м, 2H, H-5', H-5''), 3,71 (с, 7H, $2 \times \text{OCH}_3$, H-4'), 5,0 (м, 4H, H-3', OH-2', OH-3', OH-5', D_2O заменяемый), 5,72 (с, 1H, H-1), 6,16 (м, 1H, H-5), 6,8-7,2 (м, 13H, DMTTr), 7,82 (м, 1H, H-6), 8,24 (м, 1H, NH, D_2O заменяемый); LC/MS сканирование ES-560 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ES- 558 (M-H), $\lambda_{\text{макс}}=284,7$ нм.

20

25

30

Синтез защищенного фосфорамидатного пронуклеотида 13, предшественника 10



Соединение 11 (7 г, 12,5 ммоль) и 5 (1,5 экв., 11,0 г) совместно выпаривали с безводным пиридином и растворяли в указанном растворителе (187 мл). Пивалоилхлорид (2,0 экв., 3,08 мл) добавляли по капле при -15°C , и раствор перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч 30 мин. Реакционную смесь разводили метиленхлоридом и нейтрализовали водным раствором аммония хлорида (NH_4Cl 0,5M). После

экстрагирования метиленхлоридом/водным 0,5М NH₄Cl объединяли органические фазы, выпаривали при пониженном давлении (температура ванны не превышала 30°C) и совместно выпаривали с толуолом. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапный градиент [0-5%] метанола в метиленхлориде + 0,2% уксусной кислоты), чтобы получить желаемый продукт **12**, который выпаривали совместно с толуолом для получения пены белого цвета (3,5 г, 27%). R_f=0,44 (5% MeOH в CH₂Cl₂); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) 0,8 (м, 3H, CH₃), 1,14 и 1,06 (2с, 6H, 2 CH₃), 3,06 (м, 2H, CH₂S), 3,16 (м, 2H, CH₂OTr), 3,5 (м, 1H, H-3'), 3,70 (м, 6H, 2 OCH₃), 3,90 (м, 1H, H-4'), 4,03 (м, 2H, CH₂OP), 4,24 (м, 2H, H-5', H-5''), 5,30 и 5,04 (2мс, 2H, OH-2' и OH-3', D₂O заменяемый), 5,78 (м, 1H, H-1'), 5,98 (м, 1H, P-H), 6,22 (м, 1H, H-5), 7,0-7,5 (м, 16H, Tr), 8,32 (м, 1H, H-6); ¹³P-ЯМР (161 МГц, ДМСО) 9,17, 9,65; LC/MS сканирование ES+ 1026 (M+H)⁺, λ_{макс}=282,7 нм.

К раствору соединения **12** (500 мг, 0,49 ммоль) в безводном тетраглицериде углерода (4,9 мл), по капле добавляли бензиламин (5 экв., 0,266 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапный градиент [0-5%] метанола в метиленхлориде), чтобы получить соединение **13** в виде пены (75%). R_f=0,25 (3% MeOH в метиленхлориде); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) 0,79 (с, 3H, CH₃), 1,13 и 1,06 (2с, 6H, 2 CH₃), 3,05 (м, 4H, CH₂OTr, CH₂OS), 3,51 (м, 1H, H-3'), 3,69 (с, 6H, 2×OCH₃), 3,87 (м, 3H, CH₂OP, CH₂N, H-3'), 4,08 (м, 2H, H-5', H-5''), 5,19 и 5,0 (2м, 2H, OH-2' и OH-3', D₂O заменяемый), 5,67 (м, 1H, NH, D₂O заменяемый), 5,75 (2с, 1H, H-1'), 6,21 (м, 1H, H-5), 6,7-7,5 (м, 34H, Tr, DMTr, C₆H₅CH₂, H-6); ¹³P-ЯМР (161 МГц, ДМСО) 9,84, 9,69; LC/MS сканирование ES+ 1132 (M+H)⁺.

Соединение **13** можно превращать в фосфорамидатное пролекарство **10** (B102), следуя условиям эксперимента, описанным для последнего этапа в примере 3 (процедура А) и в примере 4.

ПРОЦЕДУРА В:

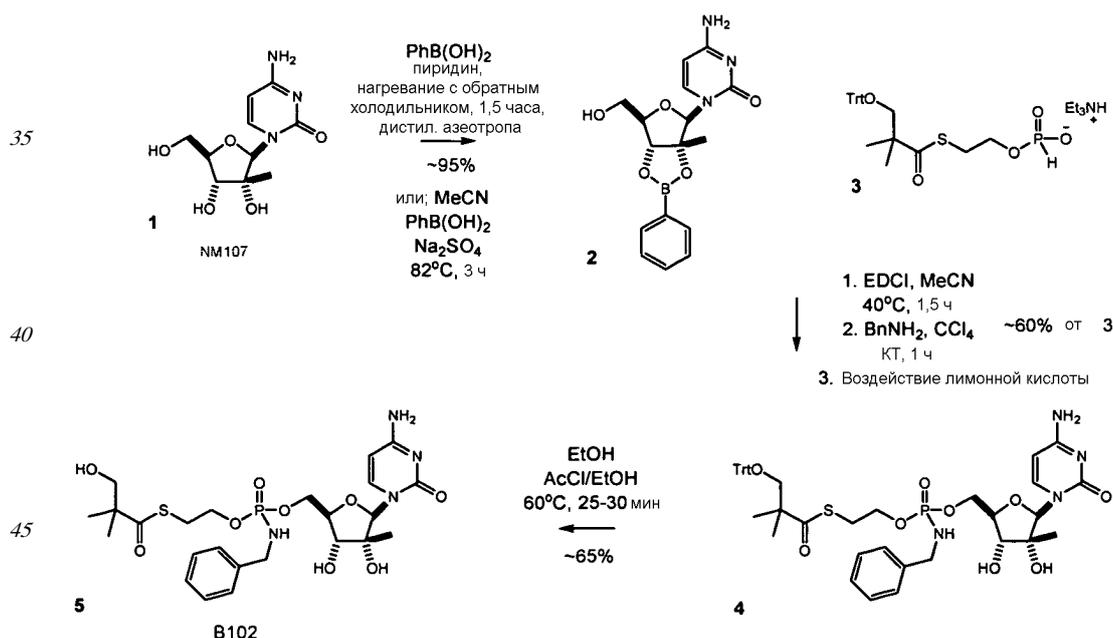
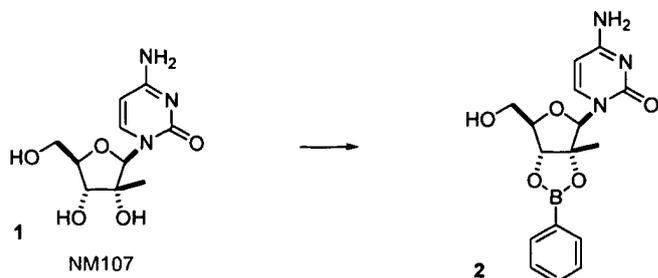


СХЕМА СИНТЕЗА:

В102 синтезируют в виде смеси фосфорных диастереомеров в соотношении 1:1. Общий выход продукта В102 из NM107 составлял 31%, поскольку не весь связанный полученный материал использовали для снятия защиты.

Этап 1.1:

Материал	Степень	FW (полный вес) гмоль ⁻¹	Количество	Плотность гмл ⁻¹	Количество в молях	Экв.
NM107	99%	257,2	150 г	-	0,583	1
PhB(OH) ₂	98%	122,1	78 г	-	0,639	1,10
Безводный пиридин	98%	79,1	2,5 л	0,978	-	-

NM107 растворяли в пиридине в атмосфере аргона и добавляли бензолбороновую кислоту. Перемешиваемую смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов в аргоне. Затем проводили дистилляцию азеотропа, удаляя 1,2 л (пиридин/вода).

Т головной фракции: 103°C→113°C; Т смеси: 112°C→116°C

Смесь охлаждали до комнатной температуры, и под вакуумом выпаривали пиридин для получения масла золотистого цвета. Продукт сохраняли в вакууме в течение ночи для использования на следующем этапе. Соотношение продукта/исходного материала составляло 97:3 и подтверждалось ¹H-ЯМР (d₆-ДМСО (диметилсульфоксид)). Перед этапом 1.2 неочищенный продукт растворяли в 250 мл безводного пиридина.

Альтернативно можно применять следующие условия:

- экв. бензолбороновой кислоты

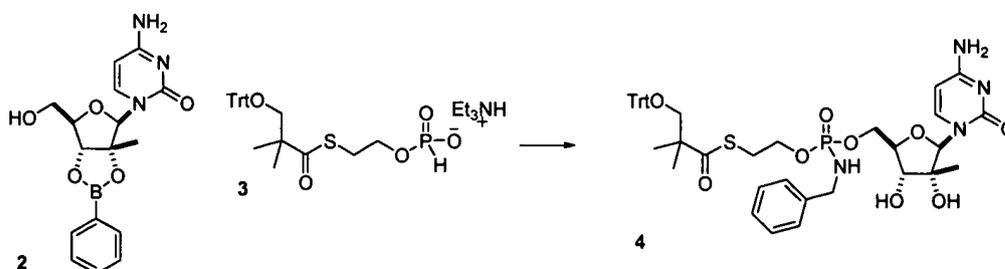
- 5 экв. пиридина

- 1,5 экв. Na₂SO₄

- 5 мл CH₃CN для 1 г NM107

- нагревание с обратным холодильником в течение от 1 ч до 1 ч 30 мин. Охлаждение до КТ. Использование для следующей реакции.

- 98-99% превращения, оцениваемое протонной ЯМР

Этап 1.2:

Материал	Степень	FW (полный вес) гмоль ⁻¹	Количество	Плотность гмл ⁻¹	Количество в молях	Экв.
2,3-PhB-NM107	-	343,1	Раствор	-	0,583	1
Фосфонат 3	-	585,7	615 г	-	1,049	1,8

EDCI, HCl	98%	191,7	570 г	-	2,973	5,1
Безводный ацетонитрил	98%	-	3 л	-	-	-
Бензиламин	98%	107,2	445 мл	0,98	4,0	7*
Тетрахлорид углерода	98%	153,8	260 мл	1,59	2,6	4*

*Дополнительное эквивалентное количество указанных реактивов можно добавлять при необходимости (например, 15 экв.) (если Р-ОН выявляется при ВЭЖХ)

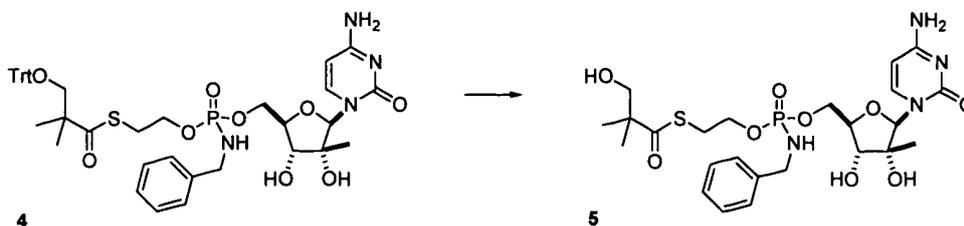
5

Фосфонат 3 растворяли в 3 л ацетонитрила в атмосфере аргона. Добавляли раствор 2,3-PhV-NM107 из этапа 1.1 с последующим добавлением EDCI.HCl. Смесь перемешивали в атмосфере аргона при 41-46°C в течение 4 часов, и спустя указанное время анализ ВЭЖХ показывал соотношение продукта Р-Н к NM107 около 7:1. Смесь охлаждали до 18°C и по капле добавляли бензиламин, с последующим добавлением тетрахлорида углерода. Реакция была слегка экзотермической. Анализ ВЭЖХ показывал полное превращение Р-Н в продукт фосфорамидат. Этилацетат (1 л) добавляли к смеси, которую затем подкисляли до уровня pH 4 с помощью 3 л 20% лимонной кислоты. Водную фазу экстрагировали 2,5 л этилацетата. Органические фазы объединяли и промывали 3 л 10% лимонной кислоты. Органическую фазу подщелачивали до уровня pH 8 с помощью 5 л водного (насыщенного) бикарбоната натрия и промывали второй раз 2 л водного (насыщенного) бикарбоната натрия. Органическую фазу высушивали сульфатом натрия, фильтровали в вакууме и выпаривали для получения пены желтого цвета, 712 г.

Сырой остаток растворяли в дихлорметане (ДХМ) (1 л) и очищали на кварцевом устройстве (2,3 кг кварца). Элюирование: 5 л 4% метанола/ДХМ, 2*1 л 4%, 3*1 л 5%, 8*250 мл 6%, 4*250 мл 7%, 9*1 л 7%. Выпаривание соответствующих фракций давало 254 г фосфорамидата 4 (чистота по ВЭЖХ: 98,5%, выход: 52%) и 73 г (чистота по ВЭЖХ: 87,6%, выход: 13%).

Этап 2:

25



30

Материал	Степень	FW (полный вес) гмоль ⁻¹	Количество	Плотность гмл ⁻¹	Количество в молях	Экв.
Фосфорамидат 4	-	828,9	246 г	-	0,291	1
AcCl	99%	78,5	62,6 мл	1,105	1,049	3,0*
Безводный EtOH	98%	-	3,5 л*	-	-	-

*Последовательно использовали 2,0 экв. AcCl и соотношение 4:EtOH составляло 1:10 вес/об.

35

Фосфорамидат 4 растворяли в безводном этаноле и к реакционной смеси добавляли ацетилхлорид (экзотермически: от 18°C до 27°C) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона. Через 30 минут анализ ВЭЖХ указывал на полное превращение фосфорамидата 4 в продукт со снятой защитой 5. Смесь охлаждали до 25°C и добавляли твердый бикарбонат натрия (1,04 кг) несколькими порциями (вспенивание, уровень pH~5,5-6). Смесь фильтровали через Целит и промывали двумя объемами этанола. Фильтрат выпаривали под вакуумом при 35°C. Остаток растирали ТВМЕ (3 л) в течение 1 часа и затем фильтровали для удаления побочного продукта тритила. Полученное твердое вещество высушивали под вакуумом, чтобы получить 185 г продукта с чистотой 93% по ВЭЖХ 254 нм.

45

При необходимости можно удалять из продукта любую остаточную бензолбороновую

кислоту путем растворения в воде и обработкой смолой IRA-743 Amberlite.

Возможно применение следующих альтернативных условий реакции (чтобы избежать возможности ацилирования 4):

- 2,0 экв. AcCl в EtOH 1:10 об:об, чтобы получить HCl и использовать полностью

5 AcCl (экзотермически)

- Фосфорамидат 4 в EtOH (чтобы достичь соотношения 1:10 вес:об общего объема EtOH)

- Добавление раствора HCl/EtOH в реакционную смесь при 20°C

- 60°C в атмосфере аргона, 30-45 минут

10 Сырой продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией (1,5 кг готового 40 мкм Bakerbond C-18 RP-silica - промывали 100% ацетонитрилом с градиентом до 100% H₂O). Сырой продукт растворяли в ацетонитриле (58 мл), H₂O (164 мл) и насыщенном водном растворе (170 мл) бикарбоната натрия.

15 Элюирование под мягким вакуумом с поэтапным градиентом от 3% MeCN/H₂O, 10%, 15%, 25% (чистый элюированный продукт) и выпаривание соответствующих фракций давало 106 г продукта В102 (62% выхода) с чистотой 98,6% по данным ВЭЖХ, 254 нм.

Типичные данные анализов приведены ниже:

В102: C₂₄H₃₅N₄O₉PS - 586,59 гмоль⁻¹

20 ВЭЖХ AUC (площадь под кривой) (Методика теста 20): 98,9% при 254 нм, Rt (время удержания) 3,34 минуты

m/z (ESI +): 587,12 [M+H]⁺ 100%; 1173,62 [2M+H]⁺ 80%

$\nu_{\text{макс}}$ (диск KBr) (см⁻¹): 3343,1 ушир. (O-H, N-H); 1647,2 ушир. (C=O основание, тиоэфир)

25 KF: содержание H₂O на 2,02%

Определенное вращение: $[\alpha]_D^{20} +55,011$ (с. 10,492 мг см⁻³ в ДМСО)

Элементный анализ: Рассчитано: С 49,14%; Н 6,01%; N 9,55%; S 5,47%; P 5,28%;

Найдено: С 48,74%; Н 5,83%; N 9,41%; S 5,81%; P 5,33%

30 ЯМР: Анализ с применением экспериментов ¹H, ¹³C, ³¹P, COSY, DEPT, HSQC и HMBC.

¹H ЯМР δ_H (400 МГц, d₆-ДМСО): 0,94 (3H, д, J=1,8 Гц, CH₃), 1,11 (6H, с, (CH₃)₂C),

3,04 (2H, м, J=6,4 Гц, CH₂S), 3,44 (2H, д, J=5,0 Гц, CH₂OH), 3,60 (1H, ушир.м, H-3'), 3,82-

4,01 (5H, м, H-4', CH₂O, CH₂Ph), 4,07-4,12 (1H, м, H-5'), 4,13-4,24 (1H, м, H-5''), 4,94 (1H,

35 т, J=5,0 Гц, CH₂OH), 5,07 (1H, д, J=1,8 Гц, OH-2'), 5,26 (1H, т, J=6,8 Гц, OH-3'), 5,64-5,76

(1H, м, P-N-H), 5,69, 5,70 (1H, 2хд, 2хJ=7,6 Гц, H-5), 5,93 (1H, ушир.с, H-1'), 7,13-7,20 (2H,

2хушир.с, NH₂), 7,20-7,25 (1H, м, Ar-H), 7,28-7,35 (4H, м, 4хAr-H), 7,53, 7,57 (1H, 2хд, J=

7,6 Гц, H-6).

40 ¹³C ЯМР δ_C (100 МГц, d₆-ДМСО): 19,81 (CH₃), 21,79 (C(CH₃)₂), 28,17, 28,24 (CH₂S),

44,18 (PhCH₂), 51,62 (C(CH₃)₂), 63,74, 63,79 (CH₂O), 64,21, 64,51 (C-5'), 68,29 (CH₂OH),

72,41, 72,57 (C-3'), 77,80, 77,85 (C-2'), 79,47, (C-4'), 91,66, (C-1'), 93,82 (C-5), 126,68, 127,09,

128,08, 128,09 (5хAr-C), 140,34, 140,38, 140,40 (Ar-C_{ipso}, C-6), 155,12, 165,21 (C-2, C-4),

203,85 (C=OS).

45 ³¹P ЯМР δ_P (162 МГц, d₆-ДМСО): 9,71, 9,91 (1P, 2хс, соотношение 1,00:1,07).

Для синтеза нуклеозидных пролекарств, таких как В102, можно применять процедуру синтеза А. Если это предпочтительно, на нуклеозидном основании может присутствовать

защита 2' и 3' гидроксильных групп, а также аминогруппы. В стратегии А 2' и 3' гидроксильные группы имеют такую защиту, например, как защищены производное ацетонида и аминогруппа, например, как производное ди-метокситритила. Гидролиз актеонида после связывания нуклеозида с промежуточным продуктом SATE

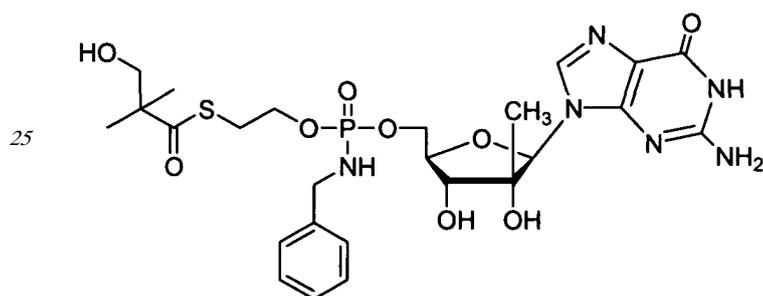
5 осуществляют с использованием кислоты, такой как ТФУ. Указанная процедура гидролиза может потенциально давать побочные продукты и иметь низкий выход, и ди-метокситритилхлорид имеет недостаток высокой стоимости. Процедура В синтеза, приведенная ниже, способна преодолеть такие проблемы. Для защиты 2' и 3'

10 гидроксильных групп на сахарной функциональных группе используют кислоту, например, бороновую кислоту, такую как фенолбороновая кислота. Связывание нуклеозидного производного фенолбороната с промежуточным продуктом SATE может дать хороший выход, и снятие защиты с фенолбороната удобно происходит во время работы с реакционной смесью, при промывании кислотой, такой как раствор

15 водной лимонной кислоты. Окончательное удаление защитной группы, такой как тритильная группа (на функциональной группе SATE), мягко осуществляется с использованием системы органических растворителей, такой как смесь ацетилхлорида/этанола. Такая реакция снятия защиты может быть последовательно воспроизводимой, измеряемой и дает значительный высокий выход.

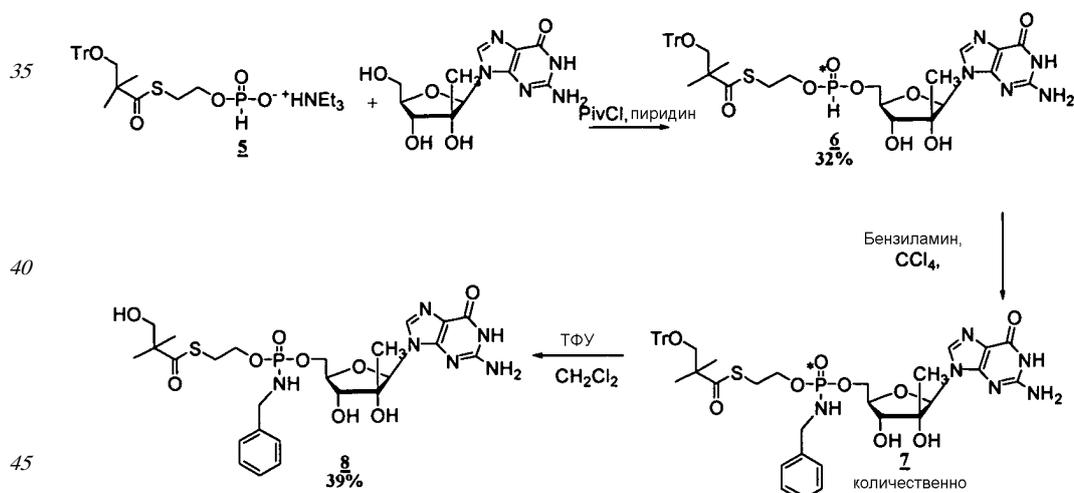
Пример 3

20 **Приготовление В299, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 2'-С-метилгуанозина**



В299

ПРОЦЕДУРА А: СХЕМА СИНТЕЗА:



2'-С-метилгуанозин (NM108) (3 г, 10,10 ммоль) и соединение 5 [синтез 5 см. пример 2] (6,48 г, 11,10 ммоль) совместно выпаривали с безводным пиридином и разводили в указанном растворителе (152 мл). Пивалоилхлорид (2,48 мл, 20,18 ммоль) добавляли

по капле при -15°C , и раствор перемешивали при указанной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь растворяли в метиленхлориде и нейтрализовали водным раствором аммония хлорида (NH_4Cl 0,5M). После экстрагирования метиленхлоридом/водн. 0,5M NH_4Cl , органические фазы объединяли, высушивали Na_2SO_4 , выпаривали при пониженном давлении (температура ванны не превышала 30°C) и дважды совместно выпаривали с толуолом. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапный градиент [0-10%] метанола в метиленхлориде + 0,2% уксусной кислоты), чтобы получить желательный продукт **6** (2,5 г, 32%). $R_f=0,34$ (15% MeOH в CH_2Cl_2); ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) 0,80 (с, 3H, CH_3), 1,13 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3,04 (м, 2H, CH_2OTr), 3,14 (м, 2H, CH_2S), 3,97-4,08 (м, 4H, H-3', H-4, CH_2OP), 4,28-4,38 (м, 2H, H-5', H-5''), 5,10-5,35 (м, 2H, OH-2', OH-3', D_2O заменяемый), 5,77 (с, 1H, H-1'), 6,52 (ушир.с, 2H, NH_2 , D_2O заменяемый), 7,11-7,42 (м, 15H, Tr), 7,75 (с, 1H, H-8), 10,67 (ушир.с, 1H, NH, D_2O заменяемый); ^{13}P -ЯМР (161 МГц, DMCO-d_6) 9,47, 9,20; LC/MS сканирование ES+ 764 (M+H)⁺, сканирование ES- 762 (M-H)⁻.

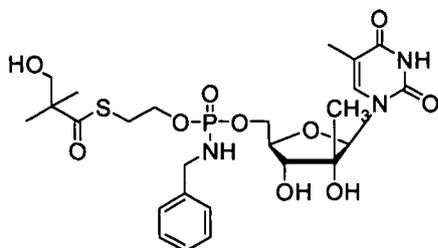
К раствору соединения **6** (2,5 г, 3,27 ммоль) в безводном тетрахлориде углерода (33 мл) по капле добавляли бензиламин (5 экв., 1,79 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и выпаривали при пониженном давлении (температура ванны не превышала 30°C). Неочищенную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапный градиент [0-10%] метанола в метиленхлориде), для получения соединения **7** в виде пены белого цвета (2,9 г, количественный выход). $R_f=0,27$ (10% MeOH в метиленхлориде); ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) 0,81 (с, 3H, CH_3), 1,10 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2,99-3,08 (м, 4H, CH_2OTr , CH_2S), 3,87-4,30 (м, 8H, H-3', H-4', H-5', H-5'' CH_2OP , NCH_2Ph), 5,66 (м, 1H, NH, D_2O заменяемый), 5,76 (с, 1H, H-1'), 6,60 (ушир.с, 2H, NH_2 , D_2O заменяемый), 7,17-7,39 (м, 20H, Tr, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 7,77 (с, 1H, H-8); ^{13}P -ЯМР (161 МГц, DMCO-d_6) 9,93, 9,78; LC/MS сканирование ES+ 869 (M+H)⁺, сканирование ES- 867 (M-H)⁻.

Соединение **7** (2,84 г, 3,27 ммоль) растворяли в смеси трифторуксусной кислоты (1,1 мл) и метиленхлорида (11,4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часа при комнатной температуре. Раствор разводили этанолом, выпаривали при пониженном давлении (температура ванны не превышала 30°C) и выпаривали совместно с толуолом. Неочищенную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапный градиент [0-30%] метанола в метиленхлориде) и затем обращенно-фазовой хроматографией (элюент: поэтапный градиент [0-100%] ацетонитрила в воде), для получения желаемого продукта **8** (B299) (1:1 смесь диастереоизомеров согласно данным ^{31}P -ЯМР, 800 мг, 39%), который лиофилизировали из смеси диоксан/вода. $R_f=0,57$ (20% MeOH в метиленхлориде); ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) 0,82 (с, 3H, CH_3), 1,09 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3,01 (м, 2H, CH_2S), 3,42 (д, 2H, CH_2OH , $J=8,0$ Гц), 3,81-4,00 (м, 6H, H-3', H-4', CH_2OP , NCH_2Ph), 4,11-4,27 (м, 2H, H-5', H-5''), 4,92 (т, 1H, CH_2OH , $J=8,0$ Гц, D_2O заменяемый), 5,16 (с, 1H, OH-2', D_2O заменяемый), 5,40 (м, 1H, OH-3', D_2O заменяемый), 5,64 (м, 1H, NH, D_2O заменяемый), 5,75 (с, 1H, H-1'), 6,50 (ушир.с, 2H, NH_2 , D_2O заменяемый), 7,19-7,32 (м, 5H, PhH), 7,77 (с, 1H, H-8), 10,61 (ушир.с, 1H, NH, D_2O

заменяемый); ^{13}P -ЯМР (161 МГц, DMCO-d_6) 9,91, 9,78; ВЭЖХ $t_R = 3,67$ мин (0-100% ацетонитрил в течение 8 минут), $\lambda_{\text{макс}}=251,3$; LC/MS сканирование $\text{ES}^+ 627 (\text{M}+\text{H})^+$, сканирование $\text{ES}^- 625 (\text{M}-\text{H})^-$.

ПРИМЕР 4

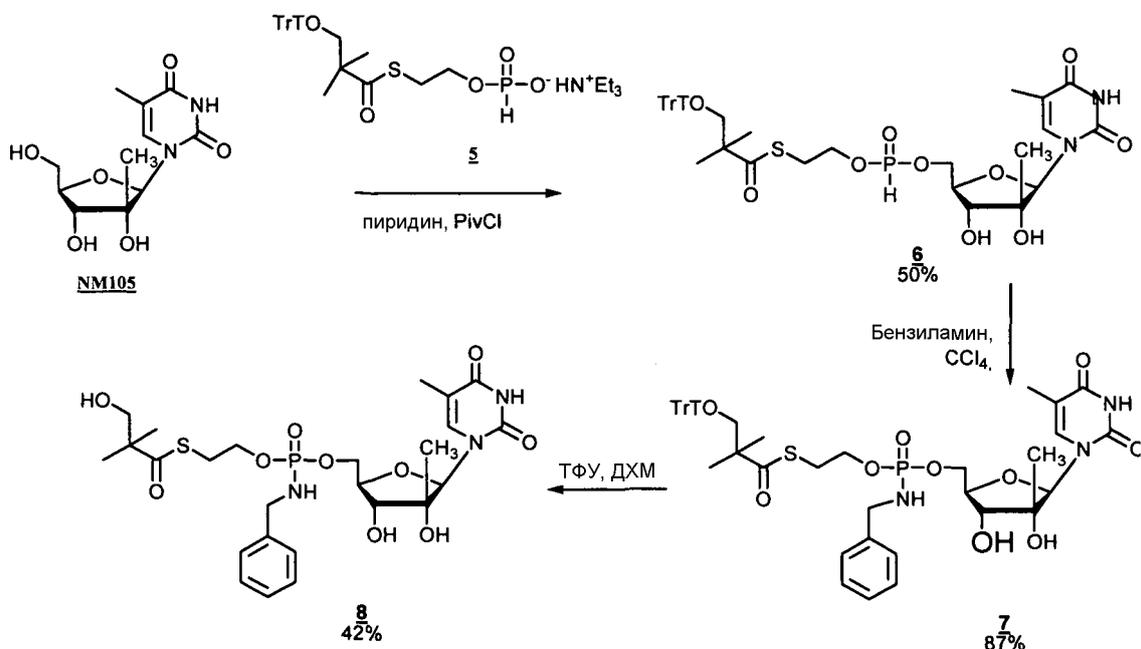
Приготовление В208, гидрокси-*t*BuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 2'-С-метилтимидина



В208

ПРОЦЕДУРА А:

СХЕМА СИНТЕЗА:



2'-С-метилтимидин (NM105) (700 мг, 2,57 ммоль) и 5 [синтез 5 см. в примере 2] (1,1 экв., 1,6 г) совместно выпаривали с безводным пиридином и растворяли в указанном растворителе (40 мл). Пивалоилхлорид (2,0 экв., 0,633 мл) добавляли по капле при -15°C и раствор перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч 30 мин. Реакционную смесь разводили метиленхлоридом и нейтрализовали водным раствором аммония хлорида (0,5М NH_4Cl). После экстрагирования метиленхлоридом/водн. 0,5М NH_4Cl объединяли органические фазы, выпаривали при пониженном давлении (температура ванны не превышала 30°C) и выпаривали совместно с толуолом. Неочищенную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапный градиент [0-10%] метанола в метиленхлориде + уксусная кислота, 0,2%), чтобы получить желаемый продукт 6, который совместно выпаривали с толуолом для получения пены белого цвета (942 мг, 50%). $R_f=0,56$ (15% MeOH в CH_2Cl_2); ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO) 1,00 (с, 3H, CH_3), 1,13 (с, 6H, 2 CH_3), 1,77 (с, 3H, CH_3), 3,16 (м, 2H, CH_2S), 3,32 (м, 2H, CH_2OTr),

3,6 (м, 1H, H-3'), 3,9 (м, 1H, H-4'), 4,0 (м, 2H, CH₂OP), 4,2-4,3 (м, 2H, H-5', H-5''), 5,21 (с, 1H, OH-2', D₂O заменяемый), 5,40 (т, 1H, OH-3', D₂O заменяемый), 5,83 (с, 1H, H-1'), 6,0 (с, 1H, P-H), 7,0-7,5 (м, 16H, Tr, H-6); ¹³P-ЯМР (161 МГц, ДМСО) 9,29, 9,68; LC/MS

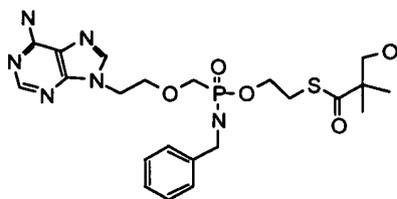
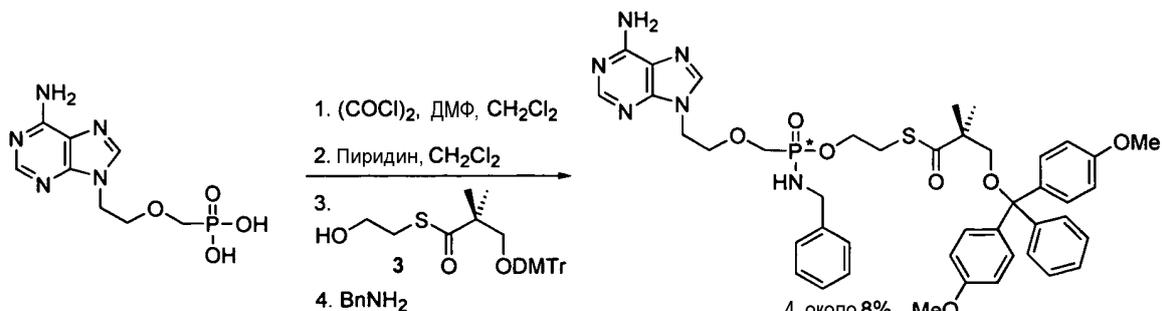
5 сканирование ES+ 761 (M+Na)⁺.

К раствору соединения **6** (920 мг, 1,25 ммоль) в безводном тетрахлориде углерода (13 мл) добавляли по капле бензиламин (10 экв., 1,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Наблюдала осадок белого цвета. Раствор растворяли метиленхлоридом и нейтрализовали водным раствором хлористого водорода (HCl 1M). После последовательных экстракций с использованием CH₂Cl₂/1M HCl и CH₂Cl₂/водн. NaHCO₃ органические фазы объединяли, высушивали Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапный градиент [0-10%] метанола в метиленхлориде), чтобы получить соединение **7** в виде пены белого цвета (875 мг, 83%). R_f=0,56 (15% MeOH в CH₂Cl₂); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) 0,99 (с, 3H, CH₃), 1,12 (с, 6H, 2 CH₃), 1,75 (с, 3H, CH₃), 3,04 (м, 4H, CH₂OTr, CH₂S), 3,69 (м, 1H, H-3'), 3,8-4,0 (м, 5H, CH₂OP, CH₂N, H-4'), 4,0-4,2 (м, 2H, H-5', H-5''), 5,17 (с, 1H, OH-T, D₂O заменяемый), 5,3 (м, 1H, OH-3', D₂O заменяемый), 5,7 (м, 1H, NH, D₂O заменяемый), 5,82 (с, 1H, H-1'), 7,1-7,5 (м, 21H, Tr, C₆H₅CH₂, H-6); ¹³P-ЯМР (161 МГц, ДМСО) 9,95, 9,86; ВЭЖХ t_R=7,91 мин (0-100% ацетонитрил в течение 8 минут), λ_{макс}=266,7 нм; LC/MS сканирование ES+ 866 (M+Na)⁺.

25 Наконец, соединение **7** (860 мг, 1,02 ммоль) растворяли в смеси метиленхлорида (15 мл) и трифторуксусной кислоты (0,51 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разводили толуолом. Летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно с этанолом. Неочищенную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапный градиент метанола [0-10%] в метиленхлориде), с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией (элюент: поэтапный градиент ацетонитрила [0-50%] в воде) для получения желаемого продукта **8** (B208) (257 мг, 42%). R_f=0,31 (10% MeOH в метиленхлориде); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 0,99 (с, 3H, CH₃), 1,10 (с, 6H, 2×CH₃), 1,75 (с, 3H, CH₃), 3,0 (м, 2H, CH₂S), 3,42 (д, 2H, CH₂OH), 3,7 (м, 1H, H-3'), 3,8-4,0 (стек, 5H, CH₂OP, NCH₂Ph, H-4'), 4,0-4,3 (м, 2H, H-5' и H-5''), 4,9 (м, 1H, CH₂OH, D₂O заменяемый), 5,17 (с, 1H, OH-2', D₂O заменяемый), 5,3 (м, 1H, OH-3', D₂O заменяемый), 5,7 (м, 1H, NH, D₂O заменяемый), 5,81 (с, 1H, H-1'), 7,2-7,4 (стек, 6H, PhH, H-6); ¹³P-ЯМР (161 МГц, ДМСО-d₆) 9,84, 9,90; ВЭЖХ t_R=4,98 мин (0-100% ацетонитрил в течение 8 минут), λ_{макс}=269,0 нм; LC/MS сканирование ES+ 602 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 5

45 **Приготовление B261, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфонамидатного производного РМЕА**

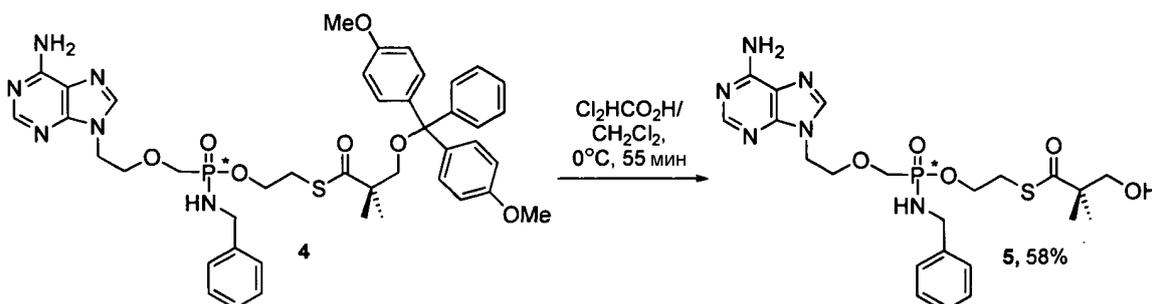
**B261****ПРОЦЕДУРА А:****Синтез промежуточного продукта 4:**

В трехгорловый флакон объемом 500 мл, снабженный конденсатором, помещали РМЕА (2,00 г, 7,25 ммоль), CH_2Cl_2 (121 мл) и ДМФ (617 мкл, 7,98 ммоль). Полученную пасту энергично перемешивали, и по капле добавляли оксалилхлорид (2,21 мл, 25,4 ммоль) при 0°C в течение 10 минут (выделение газа). Паста превращалась в желтый раствор (10 минут) перед помутнением (10 минут). Его дополнительно перемешивали в течение 3 часов при нагревании с обратным холодильником и превращали в плотную пасту белого цвета. Продукты высушивали по способу schlenk в течение 1 часа *in situ* путем выпаривания всех летучих компонентов при пониженном давлении при комнатной температуре. Получаемое твердое вещество желтого цвета затем можно было частично растворять в CH_2Cl_2 (121 мл), и по капле добавлять пиридин (1,17 мл, 14,5 ммоль) в течение 10 мин при 0°C . Наблюдали превращение суспензии белого цвета в раствор синего цвета, который охлаждали до -78°C . Затем медленно по капле по внутренней стенке добавляли раствор спирта 3 [синтез 3 см. в примере 1] (3,480 г, 7,25 ммоль) и триэтиламина (6,37 мл, 45,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (72 мл) (около 45 минут), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 часов при -78°C . Затем по капле добавляли бензиламин (2,37 мл, 21,7 ммоль) при -78°C , и раствор оставляли, перемешивая и нагревая до КТ в течение 1 часа. NaHCO_3 (водный, насыщенный, 200 мл) вливали в реакционную смесь и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали с CH_2Cl_2 (2×100 мл), и объединенные органические экстракты высушивали солевым раствором (50 мл) и Na_2SO_4 . Раствор фильтровали и концентрировали, чтобы получить около 6,5 г неочищенного сиропа желтого цвета. Проводили очистку колоночной флэш-хроматографией (SiO_2 , $\varnothing=3,5$ см, $H=11$ см) с элюированием с 4→8→12% MeOH в CH_2Cl_2 (1% Et_3N) с получением 3,70 г пены желтого цвета ($0,15 < R_f < 0,30$, 10% MeOH в CH_2Cl_2), которую подвергали второй очистке колоночной флэш-хроматографией (SiO_2 , $\varnothing=3,5$ см, $H=12$ см) с элюированием 4→6 MeOH в CH_2Cl_2 (1% Et_3N), чтобы получить 2,67 г пены желтого цвета ($0,16 < R_f < 0,25$, 10% MeOH в CH_2Cl_2). Этот продукт подвергали третьей очистке колоночной флэш-хроматографией (SiO_2 , $\varnothing=3,5$ см, $H=12$ см) с элюированием 4→6 MeOH в CH_2Cl_2 (1%

Et₃N), чтобы получить 165 мг фосфоамидата 4 (около 2,7%) в виде пены белого цвета и 1,75 г смеси соединений. Их подвергали заключительной очистке колоночной флэш-хроматографией (SiO₂, ϕ=3,5 см, Н=12 см) с элюированием 4→6 MeOH в CH₂Cl₂ (1% Et₃N), с получением 353 мг фосфоамидата 4 (около 5,9%) в виде пены белого цвета.

Общий выход: 8,6%. R_f=0,21 (6% MeOH в CH₂Cl₂); ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 1,13 (с, 6H, 2CH₃), 3,02-3,10 (м, 2H, CH₂S), 3,59 (т, J=7,5, 2H, CH₂), 3,58 (с, 6H, 2×OCH₃), 3,73 (т, J=7,1, 2H, CH₂), 3,88-4,09 (стеки, 4H, 2×CH₂), 4,21 (т, J=7,0, 2H, CH₂O), 5,50 (ушир.с, 2H, NH₂), 6,67-6,78 (м, 4H, PhH), 7,04-7,38 (стек, 9H, PhH), 7,72 (с, 1H), 8,22 (с, 1H); ³¹P-ЯМР (121 МГц, CDCl₃) 25,0; m/z (FAB+) 825 (1), 303 (100); HRMS 825,3171 ([M+H]⁺. C₄₃H₅₀O₇N₆PS требует 825,3199).

Синтез соединения 5 (B261):



Дихлоруксусную кислоту (20% раствор в CH₂Cl₂, около 140 капель) добавляли по капле к раствору эфира 4 (353 мг, 0,43 ммоль) в CH₂Cl₂ (4,3 мл) при 0°C, и все перемешивали в течение 55 мин. Затем добавляли твердый NaHCO₃ (около 1,5 г) и перемешивали пасту в течение 10 минут перед фильтрацией и выпариванием.

Осуществляли очистку колоночной флэш-хроматографией (SiO₂, ϕ=1,5 см, Н=10 см) с элюированием с 4%→10% MeOH в CH₂Cl₂ с получением чистого фосфоамидата 5 (130 мг после лиофилизации в ТГФ/Н₂O и 3 дней пребывания в сушильном шкафу P₂O₅, 58%).

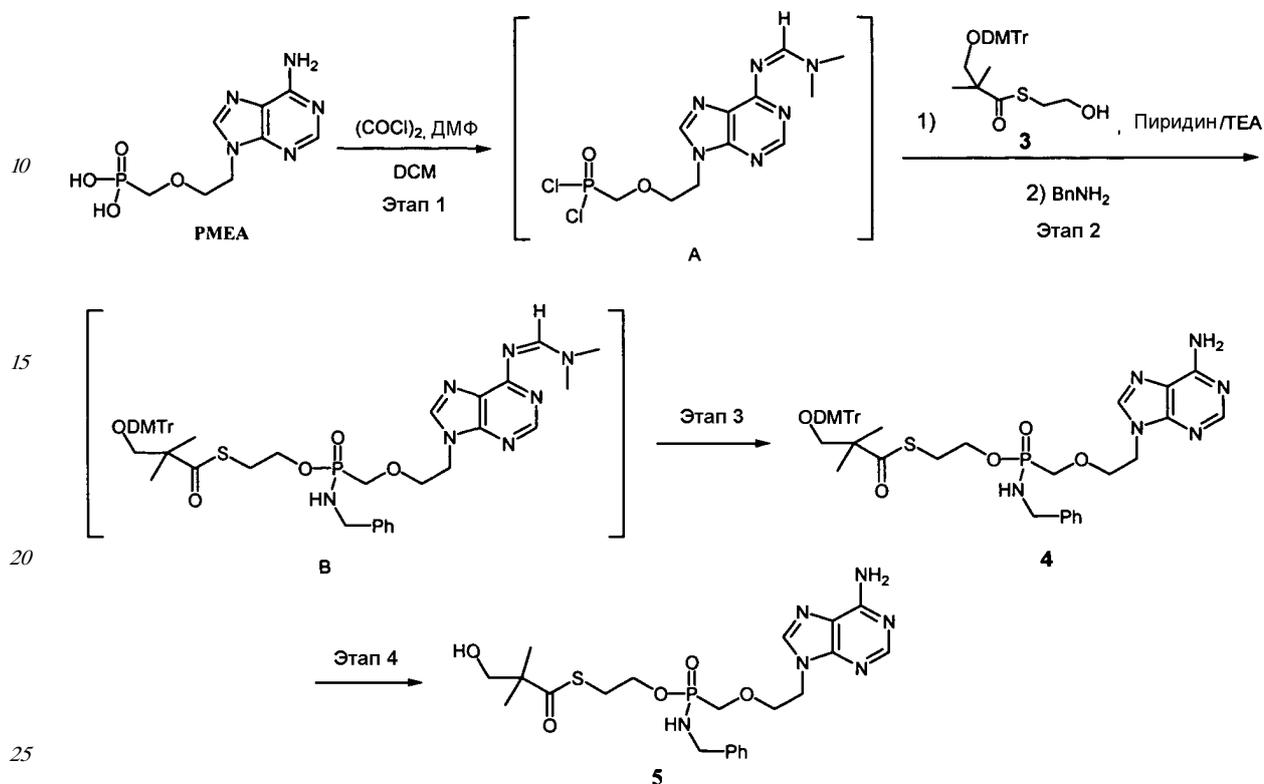
Указанную реакцию также проводили с 165 мг эфира 4, чтобы получить 51 мг фосфоамидата 5 (B261, 49%). R_f=0,20 (10% MeOH в CH₂Cl₂); ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 1,10 (с, 6H, 2×CH₃), 2,80 (т, J=7,0, 2H, CH₂S), 3,43 (д, J=5,5, 2H, CH₂OH), 3,69 (А из АВ, J=4,8, 1H, 1×CH₂P), 3,71 (В из АВ, J=4,8, 1H, 1×CH₂P), 3,75-3,88 (стеки, 4H, CH₂O, NCH₂), 3,88-4,07 (м, 2H, NCH₂Ph), 4,30 (т, J=7,0, 2H, CH₂O), 4,97 (т, J=6,1, 1H, OH), 5,31-5,42 (м, 1H, NH), 7,16-7,32 (стек, 7H, PhH, NH₂), 8,09 (с, 1H), 8,13 (с, 1H); ¹³C-ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) 21,8 (2×CH₃), 28,4 и 28,5 (CH₂, CH₂S), 42,4 (CH₂, NCH₂), 43,3 (CH₂, NCH₂), 51,7 (кват, С, С(CH₃)₂), 61,7 и 61,8 (CH₂, CH₂O), 64,6 (CH₂, CH₂O), 68,4 (CH₂, CH₂O), 118,5 (кват, С), [126,5 (CH, Ph), 127,0 (CH, Ph), 128,0 (CH, Ph), некоторое наложение], 140,5 и 140,6 (кват, С), 141,0 (CH), 149,4 (кват, С), 152,3 (CH), 155,9 (кват, С), 203,9 (кват, С, С=O); ³¹P-ЯМР (121 МГц, ДМСО-d₆) 25,9; m/z (FAB+) 161 (32), 256 (42), 523 (100); HRMS (масс-спектрометрия с высоким разрешением) 523,1899 ([M+H]⁺. C₂₂H₃₂O₅N₆PS предусматривает 523,1892); ВЭЖХ (С 18, поток: 0,5 мл/минуты, раствор = ТЕАС 20 мМ, раствор В=20% ТЕАС 20 мМ): t_R=5,04 минут (60% А в В), t_R=27,24 минут (t=0→10 минут: 100% А; t=10→30 минут: 0→50% В в А; t=30→35 минут: 50→100% В в А); УФ (EtOH

95%) $\lambda_{\text{макс}}=205$ ($\epsilon_{\text{макс}} 23900$), $\lambda_{\text{мин}}=228$ ($\epsilon_{\text{мин}} 5400$).

ПРОЦЕДУРА В;

[Улучшенное приготовление гидрокси-*t*BuSATE N-бензилфосфорамидатного производного (B261, Соединение 5) РМЕА]

СХЕМА СИНТЕЗА:



Этап 1: Синтез промежуточного продукта А

К суспензии РМЕА (2 г, 7,3 ммоль) в 120 мл (безводного) ДХМ добавляли ДМФ (640 мг, 1,2 экв.), после этого добавляли оксалилхлорид (2,3 мл, 3,5 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 часов, чтобы получить плотную суспензию желтого цвета. Реакционную смесь выпаривали досуха посредством роторного испарителя, чтобы получить сырой промежуточный продукт 2 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. Анализ LC-MS аликвотных количеств промежуточного продукта 2 в метанольном растворе подтвердил характеристику хорошей чистоты продукта.

Этап 2: Синтез промежуточного продукта В:

Неочищенный промежуточный продукт А (7,33 ммоль) суспендировали в 100 мл безводного ДХМ. Суспензию охлаждали до 0°C . К ней добавляли пиридин (1,2 мл, 14,6 ммоль, 2 экв.) при 0°C . После указанного добавления суспензия бледно-желтого цвета менялась до золотистого прозрачного раствора. Этот раствор охлаждали до -32°C на АСН/бане с сухим льдом. К нему по капле добавляли раствор 3 (3,52 г, 7,33 ммоль, 1 экв.) в 70 мл безводного ДХМ, который содержал триэтиламин (6,3 мл, 44 ммоль, 6 экв.). Температуру внутри реакции во время добавления поддерживали в диапазоне примерно от -35°C до -30°C . Яркий золотистый раствор превращался в раствор зеленого цвета с некоторым количеством осадка, выпадавшего из раствора во время добавления. Вероятно, осадком являлась триэтиламинная соль HCl . Для завершения добавления требовалось 20 минут. После добавления смесь перемешивали при температуре примерно от -30°C до -10°C в течение 1 часа. Реакционную смесь обратно охлаждали до -20°C . К

ней добавляли бензиламин (2,4 мл, 22 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при -20°C в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли насыщенный $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$, и смесь перемешивали в течение 2 минут. Слой ДХМ отделяли, высушивали Na_2SO_4 и выпаривали досуха, чтобы получить сырой промежуточный продукт В в виде желтого вязкого масла. Анализ ВЭЖХ сырого промежуточного продукта показывал чистоту 62% при 272 нм.

Этап 3: Синтез промежуточного продукта 4:

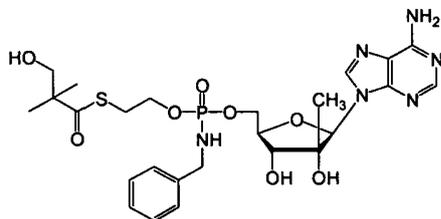
Сырой промежуточный продукт В (7,33 ммоль) в виде вязкого масла бледно-желтого цвета растворяли в 200 мл MeOH . В течение ночи реакционную смесь нагревали с обратным холодильником. Анализ ВЭЖХ реакционной смеси показывал полное превращение амидина в амин. [Время удержания амидина ($R_t=5,92$ минут) близко к времени амина ($R_t=5,98$ мин), полученное способом ВЭЖХ, применяемым заявителями!]. Смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Фильтрат выпаривали досуха посредством роторного испарителя. Полученный сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (120 г, использовали комби-флэш колонку с силикагелем, 3-8% MeOH в ДХМ в качестве элюента), чтобы получить 3,1 г очищенного продукта 4 в виде пены белого цвета с выделенным выходом из 2 г РМЕА 51%. ^1H -ЯМР анализ полученного продукта 4 соответствовал желаемой структуре. Анализ ВЭЖХ полученного продукта 4 показал 96% чистоту (AUC).

Этап 4: Синтез В261 (Соединение 5)

Промежуточный продукт 4 (300 мг, 0,36 ммоль) растворяли в EtOH (безводный, 5 мл). К нему одной порцией добавляли ацетилхлорид (43 мг, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Реакцию необходимо проводить в закрытой реакционной колбе, чтобы избежать утечки газа HCl . Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. К ней добавляли твердый NaHCO_3 и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Уровень pH, выявленный в реакционной смеси, составлял около 7-8. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (5-10% MeOH в ДХМ в качестве элюента) для получения 163 мг соединения 5 в виде прозрачного вязкого масла с выходом 86%. ^1H -ЯМР полученного продукта был совместим с желаемой структурой. Анализ ВЭЖХ полученного продукта показывал чистоту 97,4% (AUC).

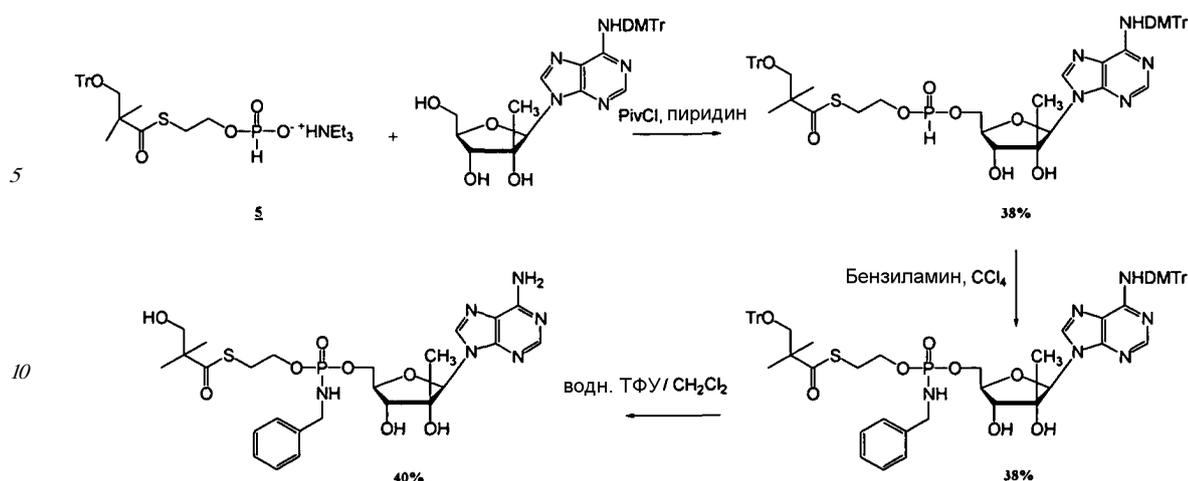
Пример 6

Приготовление В263, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 2'-С-метиладенозина



В263

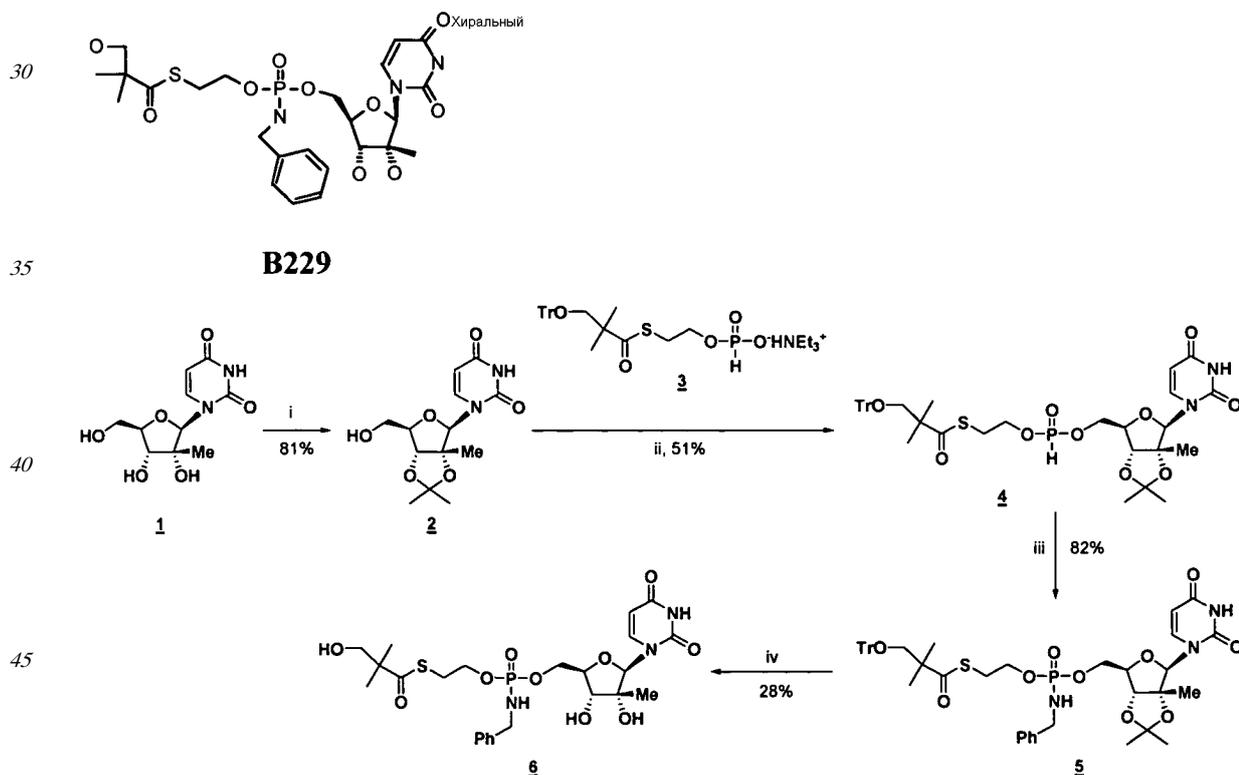
СХЕМА СИНТЕЗА:



Осуществляли синтез пронуклеотида В263 (94 мг, общий выход 6%) из его исходного
 15 нуклеозида 2'-С-метил-6-НН-диметокситритил-аденозина (1,59 г, 2,73 ммоль), следуя
 процедуре, сходной с процедурой, которая описана для синтеза пронуклеотида,
 приготовленного в примере 2 (процедура А, стратегия b), и выделяли его в виде
 лиофилизированного порошка белого цвета. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 0,80
 20 (с, 3H), 0,97-0,98 (д, J=4,26 Гц, 6H), 3,02 (м, 2H), 3,34-3,35 (м, 2H), 3,76-3,96 (м, 4H), 4,03-
 4,05 (м, 2H), 4,15-4,17 (м, 2H), 4,76-4,79 (м, 1H), 5,32 (с, 1H), 5,34-5,36 (м, 1H), 5,45-5,55 (м,
 1H), 5,93 (с, 1H), 7,1-7,4 (м, 7H), 8,14 (с, 1H), 8,21 (1H); ³¹Р ЯМР (ДМСО-d₆, 162 МГц) δ
 (м.д.) 9,75 и 9,86 (2с); сканирование ES⁺ 611 (M+H)⁺, λ_{макс}=258 нм; ВЭЖХ (0-100%
 25 ацетонитрила (ACN) в течение 8 минут) t_R=4,79 мин, λ_{макс}=260,8 нм.

Пример 7

Приготовление В229, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 2'-
 С-метилуридина



Реактивы и условия: (i) pTsOH.H₂O, CH(OEt)₃, ацетон, КТ;

(ii) PivCl, пиридин, КТ; (iii) бензиламин, CCl₄, КТ;

(iv) водн. 90% ТФУ, ДХМ, КТ

Осуществляли синтез пронуклеотида **6** (446 мг, 0,76 ммоль, общий выход 9% после 4 этапов) из его исходного нуклеозида **1**, следуя процедуре, сходной с процедурой, в которой описан синтез пронуклеотида, приготовленного в примере 2, стратегия А.

V229 6.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,98 (с, 3Н, CH₃); 1,10 (с, 6Н, 2×CH₃); 3,03 (м, 2Н, CH₂S); 3,41 (м, 2Н, CH₂OH, J=5,6 Гц); 3,61 (м, 1Н, Н-3'); 3,8-4,0 и 4,05-4,25 (стеки, 5Н, NCH₂Ph, Н-4', Н-5' и Н-5''); 4,05-4,25 (2×1Н, 2×м, CH₂OP); 4,91 (т, 1Н, 3'-ОН, D₂O заменяемый, J=5,62 Гц); 5,20 (ушир.с, 1Н, 2'-ОН, D₂O заменяемый); 5,39 (а-т, 1Н, CH₂OH, D₂O заменяемый, J=7,32 Гц); 5,52 (м, 1Н, Н-5); 5,65 (м, 1Н, PhNH, D₂O заменяемый); 5,8 (ушир.с, 1Н, Н-1'); 7,2-7,32 (м, 5Н, ArH); 7,55 (а-dd, 1Н, Н-6); 11,37 (ушир.с, 1Н, NH, D₂O заменяемый).

³¹P ЯМР (161,8 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,73 и 9,98 (соотношение сигналов путем вычисления интеграла 52:48)

m/z (ES+) 588,11 (M+H)⁺.

ВЭЖХ (способ 20): химическая чистота 99,2%, 3,48 минут.

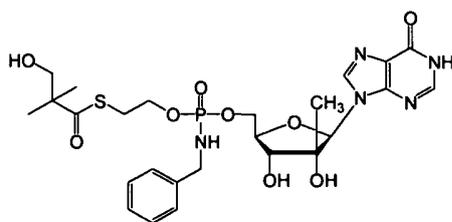
Анализ CHN (определение углерода, водорода и азота): Найдено: С, 49,29, Н, 5,95, N, 6,88, P, 5,16; C₂₄H₃₄N₃O₁₀PS требует С, 49,06, Н, 5,83, N, 7,15, P, 5,46.

[α]_D²³ +26,3 (с, 0,571 в H₂O).

ν_{макс} (КВГ): 3373 (Вг, NH и O), 1682 (C=O).

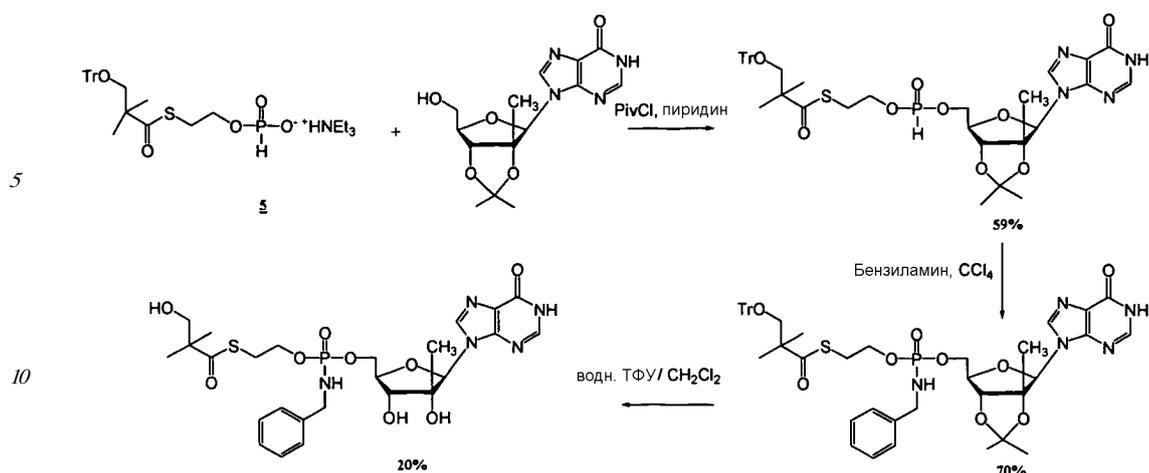
Пример 8

Приготовление В186, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 2'-С-метилюзина



B186

СХЕМА СИНТЕЗА:



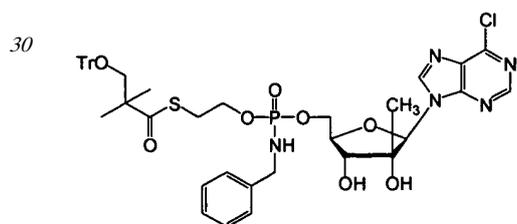
15 Пронуклеотид В186 (314 мг, общий выход 8%), синтезировали из его родительского нуклеозида 2',3'-О-изопропилиден-2'-С-метилюзина (2,0 г, 6,26 ммоль), следуя

20 процедуре, сходной с процедурой, в которой описан синтез пронуклеотида, приготовленного в примере 2 (процедура А, стратегия а), и выделяли в виде лиофилизированного порошка белого цвета. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 0,79 (с, 3Н), 1,09 (с, 6Н), 3,01-3,04 (т, J=6,53 Гц, 2Н), 3,42 (с, 2Н), 3,84-3,91 (м, 2Н), 3,94-4,03 (м, 3Н), 4,05-4,09 (м, 1Н), 4,15-4,26 (м, 2Н), 4,92 (с, 1Н), 5,36 (с, 1Н), 5,43 (т, J=6,54 Гц, 1Н), 5,62-5,71 (м, 1Н), 5,94 (с, 1Н), 7,18-7,22 (м, 1Н), 7,25-7,30 (м, 4Н), 8,08 (с, 1Н), 8,10 (с, 1Н), 12,15 (ушир.с, 1Н); ³¹Р ЯМР (ДМСО-d₆, 162 МГц) 5 (м.д.) 9,76-9,90 (2с); сканирование ES⁺ 612(M+H)⁺, λ_{макс}=240,7 нм; ВЭЖХ (0-100% ацетонитрила (ACN) в течение 8 минут)

25 t_R=4,72 мин, λ_{макс}=243,1 нм.

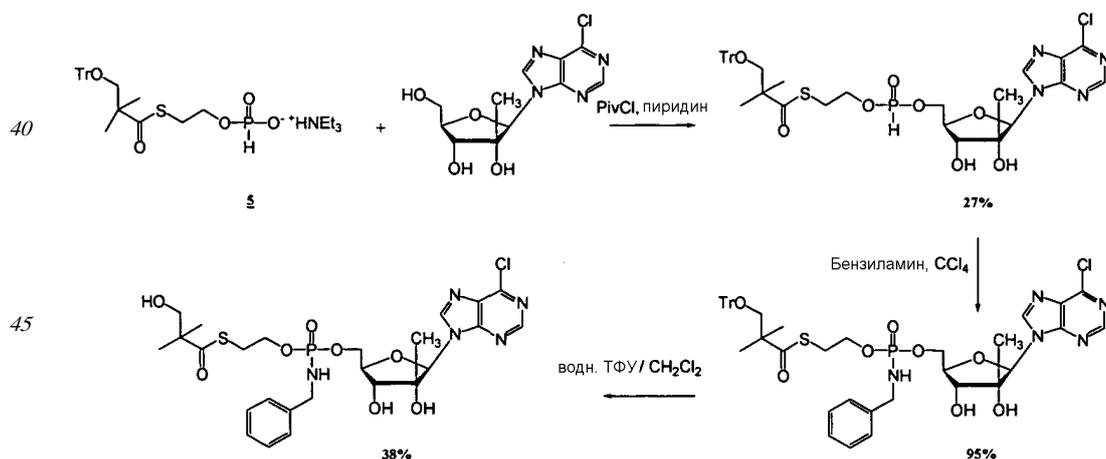
Пример 9

Приготовление В396, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 9-[2-С-метил-β-рибофуранозил]-6-хлорпурина



В396

СХЕМА СИНТЕЗА:

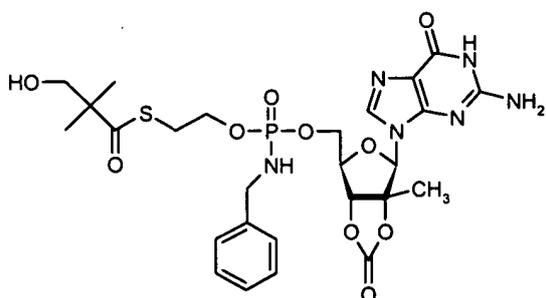


Пронуклеотид В396 (75 мг, общий выход 10%) синтезировали из его исходного нуклеозида 9-[2-С-метил-β-рибофуранозил]-6-хлорпурина (571 мг, 1,90 ммоль), следуя процедуре, сходной с процедурой, в которой описан синтез пронуклеотида,

приготовленного в примере 4, и выделяли в виде лиофилизированного порошка белого цвета. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 0,82 (д, J=2,63 Гц, 3Н), 1,07 (с, 6Н), 3,02 (м, 2Н), 3,40-3,41 (кв, J=3,36 Гц и J=1,89 Гц, 2Н), 3,85-3,98 (м, 4Н), 4,12 (с, 2Н), 4,25 (м, 2Н), 4,89-4,90 (м, 1Н), 5,47 (с, 1Н), 5,50 (с, 1Н), 5,62-5,70 (м, 1Н), 6,10 (д, J=1,23 Гц, 1Н), 7,17-7,29 (м, 5Н), 8,76 (с, 1Н), 8,82 (с, 1Н); ³¹Р ЯМР (ДМСО-d₆, 162 МГц) δ (м.д.) 9,91 и 9,79 (2с); сканирование ES⁺ 630 (M+H)⁺, λ_{макс}=260 нм; ВЭЖХ (0-100% ацетонитрила (ACN) в течение 8 минут) t_R=4,42 мин, λ_{макс}=265 нм.

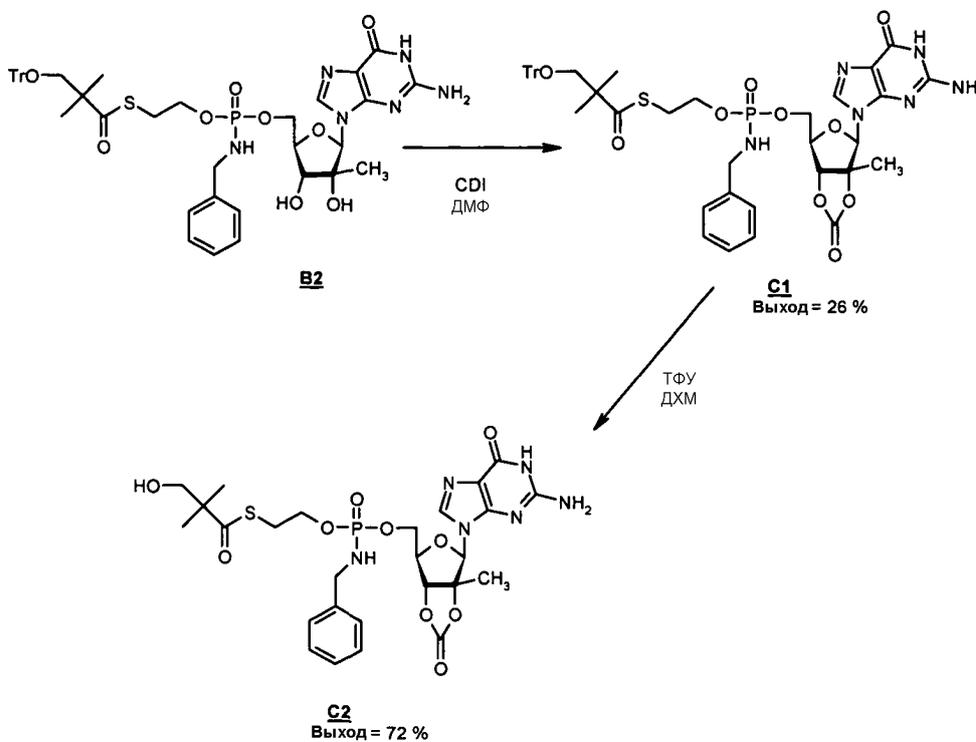
Пример 10

Приготовление В307, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 2',3'-О-карбонат-2'-С-метилгуанозина



В307

СХЕМА СИНТЕЗА:



N-Бензиламинил-2',3'-О-карбонат-2'-С-метилгуанозин-5'-ил-О-(трифенилметилокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил) фосфат (С1):

Соединение В2 [см. соединение 7, пример 3, процедура А] (250 мг, 0,288 ммоль)

растворяли в диметилформамиде (3,5 мл) и обрабатывали 1,1-карбонилдиимидазолом (186,60 мг, 1,15 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов 30 минут и выпаривали при пониженном давлении (температура ванны не превышала 30°C). Сырой остаток подвергали хроматографии на силикагеле, с элюированием метанолом в дихлорметане при градиенте 0-10% для получения C1 в виде бесцветного масла. (68 мг, 26%). Соединение C1: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,80 (1с, 1H, NH), 7,80 (с, 1H, H-8), 7,33-7,18 (м, 20H, 4C₆H₅), 6,66 (с1, 2H, NH₂), 6,30 (с, 1H, H-1'), 5,78 (м, 1H, PNH), 5,22 (м, 1H, H-3'), 4,47-4,30 (м, 2H, H-4' и H-5'a), 4,20-4,05 (м, 1H, H-5'b), 3,99-3,87 (м, 4H, CH₂O и CH₂N), 3,10-3,03 (м, 4H, CH₂S и CH₂OTr), 1,27 (с, 3H, CH₃), 1,11 (с, 6H, 2CH₃), ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,42 (с), 10,18 (с). LR LC/MS (M+H⁺) 895,4 (5,57 мин), УФ: λ_{макс}=253 нм.

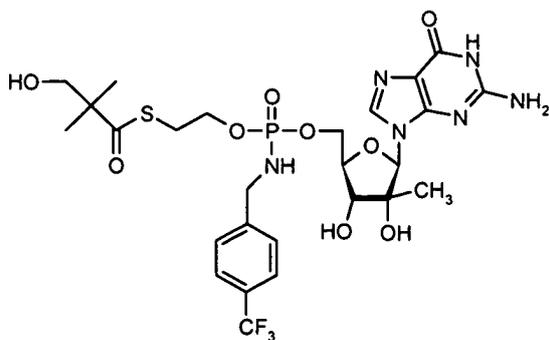
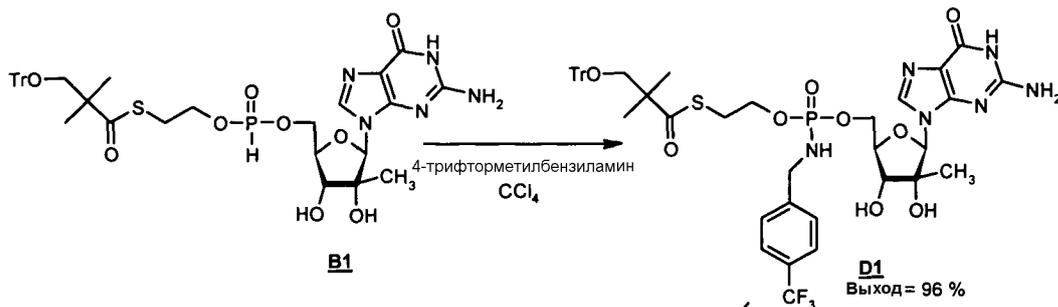
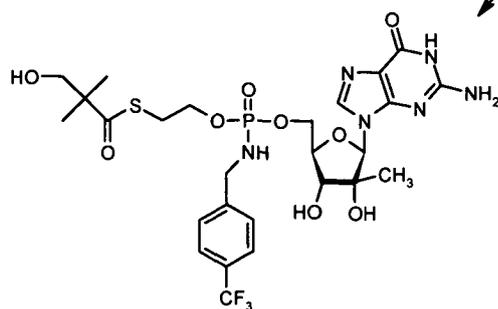
N-Бензиламинил-О-(гидрокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)-2',3'-О-карбонат-2'-С-метилгуанозин-5'-илфосфат В307 (Соединение C2):

Соединение C1 (65 мг, 0,073 ммоль) растворяли в дихлорметане (260 мкл) и обрабатывали ТФУ (26 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем разводили этанолом, выпаривали досуха (температура ванны не превышала 30°C) и выпаривали совместно с толуолом. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (С 18) на колонке с силикагелем, с элюированием ацетонитрила в воде с градиентом 0-100% и лиофилизировали из смеси воды/диоксана, чтобы получить В307 (Соединение C2) (34 мг, 72%, лиофилизированный порошок белого цвета). В307 (Соединение C2):

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,84 (1с, 1H, NH), 7,80 (с, 1H, H-8), 7,32-7,20 (м, 5H, C₆H₅), 6,69 (1с, 2H, NH₂), 6,30 (с, 1H, H-1'), 5,77 (м, 1H, PNH), 5,25 (д, 1H, H-3', J_{3'-4'}= 20,0 Гц), 4,92 (1с, 1H, OH), 4,50-4,41 (с, 2H, CH₂OH), 3,03 (т, 2H, CH₂S, J_{CH₂S-CH₂O}=8,0 Гц), 1,30 (с, 3H, CH₃), 1,10 (с, 3H, CH₃), 1,08 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆): δ 204,4 (CO), 154,5 (C-4), 153,1 (C-2), 150,7 (C-6), 140,9 (C₆H₅), 135,6 (C-8), 128,7-127,3 (5C, C₆H₅), 117,0 (C-5), 89,7 (C-1'), 83,7 и 83,6 (2C, C-2' и C-3'), 81,8 (C-4'), 68,8 (CH₂OH), 65,1 (CH₂O), 64,5 (C-5'), 52,2 (C(CH₃)₂CH₂OH), 44,7 (CH₂N), 28,7 (CH₂S), 22,3 (2C, 2CH₃), 18,3 (CH₃). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,39 (с), 10,15 (с). LRLC/MX (2M+H⁺) 1305,4 (M+H⁺) 653,2 (2M-H⁻) 1303,8 (M-H⁻) 651,4 (5,57 мин), HRFAB-МС C₂₆H₃₄O₁₀N₆PS (M+H⁺). Рассчитано: 653,1795, Найдено: 653,1819. УФ: λ_{макс}=251 нм, R_f=0,67 (MeOH/CH₂Cl, 20/80 об/об).

Пример 11

Приготовление В242, гидрокси-tBuSATE N-(4-трифторметил)бензилфосфорамидатного производного 2'-С-метилгуанозина

**B242****СХЕМА СИНТЕЗА:****B1****D1**
Выход = 96 %**D2**
Выход = 30 %

2'-С-Метилгуанозин-5'-ил-N-(4-трифторметил)бензиламинил-О-(трифенилметилокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)фосфат (D1):

К раствору соединения **B1** [см. соединение 7, пример 3, процедура А] (355 мг, 0,465 ммоль) в безводном тетрахлориде углерода (4,65 мл) добавляли 4-трифторметилбензиламин (331 мкл, 2,324 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа 30 мин и выпаривали при пониженном давлении (температура ванны не превышала 30°C). Полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, с элюированием с градиентом 0-10% метанолом в дихлорметане, для получения **D1** в виде белого твердого вещества. (420 мг, 96%).

Соединение **D1**: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,77-7,20 (м, 20H, 3 C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ и H-8), 6,57 (с, 2H, NH_2), 5,84-5,75 (м, 2H, H-1' и PNH), 5,50 (м, 1H, OH-3'), 4,26-3,86 (м, 8H, H-3', H-4', H-5', CH_2O и CH_2N), 3,10 (т, 2H, CH_2S , $J_{\text{CH}_2\text{S}-\text{CH}_2\text{O}}=4,0$ Гц), 3,03 (м, 2H, CH_2 OTr), 1,11 (с, 6H, 2 CH_3), 0,82 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6): δ 204,0 (C=O), 157,2 (C-4), 154,2 (C-2), 151,3 (C-6), 145,8-143,9 (4C, 3 C_6H_5 и $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 135,6 (C-8), 129,0-

120,0 (20C, 3 C₆H₅ и C₆H₄CF₃), 117,0 (C-5), 91,0 (C-1'), 86,1 (C(C₆H₅)), 80,7 (C-3'), 78,7 (C-2'), 73,3 (C-4'), 70,0 (CH₂OTr), 65,9 (CH₂O), 64,4 (C-5'), 50,8 (C(CH₃)₂CH₂OTr), 44,2 (CH₂N), 28,8 (CH₂S), 22,7 (2C, 2CH₃), 20,4 (CH₃). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,80 (с), 9,64 (с), ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): δ - 60,8 (с), LR LC/MS (M+H⁺) 937,3 (M-H⁻) 935,4 (5,47 мин), УФ: λ_{макс}=254 нм, R_f=0,61 (MeOH/CH₂Cl₂, 15/85 об/об).

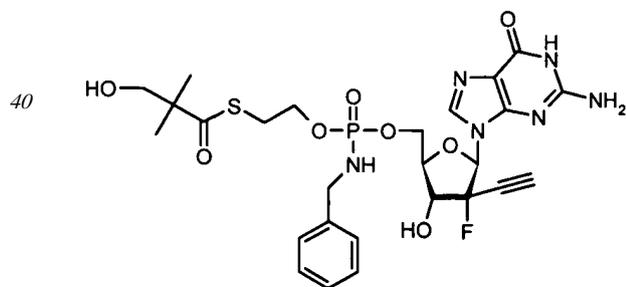
О-(Гидрокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)-2'-С-метилгуанозин-5'-ил-N-(4-трифторметил)бензиламинилфосфат В242 (Соединение D2):

Соединение D1 (400 мг, 0,427 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,6 мл) и обрабатывали ТФУ (160 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем разводили этанолом, выпаривали досуха (температура ванны не превышала 30°C) и выпаривали совместно с толуолом. Полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, с элюированием метанолом в дихлорметане с градиентом 0-15%, и затем очищали обращенно-фазовой хроматографией (С 18) на колонке с силикагелем, элюировали ацетонитрилом в воде с градиентом 0-100% и лиофилизировали из смеси воды/диоксана, чтобы получить соединение В2742 (Соединение D2) (90 мг, 30%, лиофилизированный порошок белого цвета). В242

(Соединение D2): ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,54 (с, 1H, NH), 7,75 (с, 1H, H-8), 7,75-7,52 (м, 4H, C₆H₄CF₃), 6,50 (с1, 2H, NH₂), 5,82-5,74 (м, 2H, H-1' и PNH), 5,40 (м, 1H, OH-3'), 5,17 (с, 1H, OH-2'), 4,92 (т, 1H, OH, J_{OH-CH2}=4,0 Гц), 4,26-3,84 (м, 8H, H-3', H-4', H-5', CH₂O и CH₂N), 3,41 (д, 2H, CH₂OH, J_{CH2-OH}=4,0 Гц), 3,03 (т, 2H, C₂S, J_{CH2S-CH2O}=8,0 Гц), 1,07 (с, 6H, 2CH₃), 0,82 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆): δ 204,4 (C=O), 157,2 (C-4), 154,1 (C-2), 151,2 (C-6), 145,9 (C₆H₄CF₃), 135,8 (C-8), 128,3-125,4 (6C, C₆H₄CF₃), 117,0 (C-5), 90,9 (C-1'), 80,5 (C-3'), 78,7 (C-2'), 73,2 (C-4'), 68,8 (CH₂OH), 66,0 (CH₂O), 64,4 (C-5'), 52,2 (C(CH₃)₂CH₂OH), 44,3 (CH₂N), 28,7 (CH₂S), 22,3 (2C, 2 CH₃), 20,4 (CH₃). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,62 (с), 9,77 (с), ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): δ - 60,8 (с), LR LC/MS (M+H⁺) 695,2 (M-H⁻) 693,4 (4,25 мин), HRFAB-MS C₂₆H₃₅O₉N₆F₃PS (M+H⁺). Рассчитано: 696,1876, Найдено: 695,1874. УФ: λ_{макс}=253 нм, R_f=0,43 (MeOH/CH₂Cl₂, 20/80 об/об).

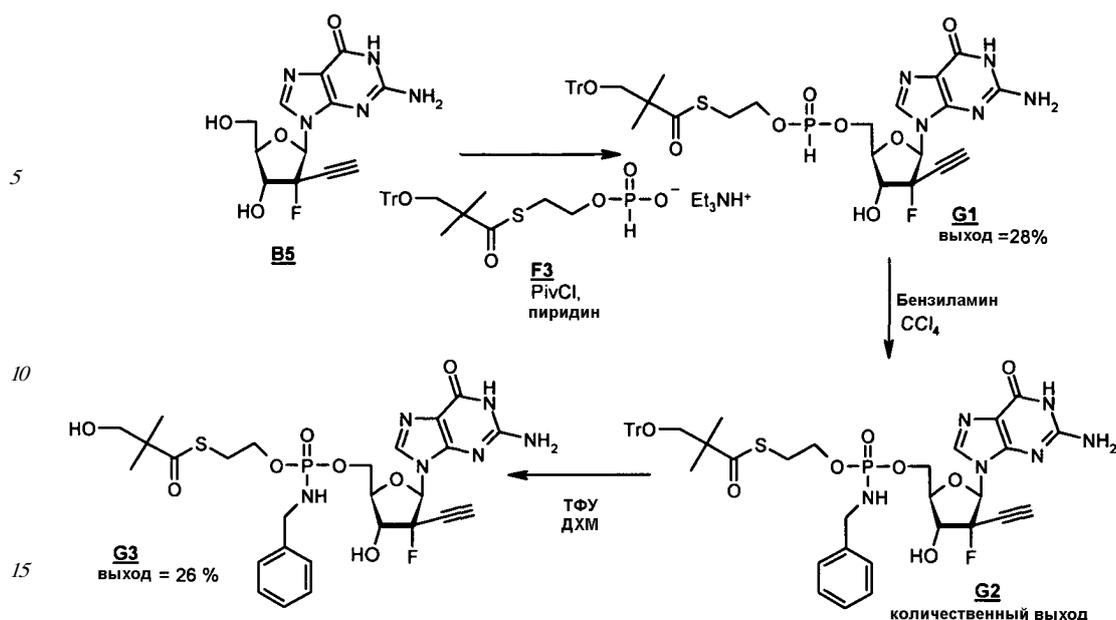
Пример 12

Приготовление В503, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 9-[(2R)2-дезоксидеокси-2-фтор-2-С-этинил-β-D-эритрофуранозил]гуанин



B503

СХЕМА СИНТЕЗА:



{9-[(2R)2-Дезокси-2-фтор-2-С-этинил-β-D-эритрофуранозил]гуанин}-5'-ил-О-(трифенилметилокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)Н-фосфонат (G1):

Соединение B5 [по неопубликованным результатам] (100 мг, 0,32 ммоль) и соединение F3 [см. соединение 5 из примера 2] (246 мг, 0,42 ммоль) выпаривали совместно с безводным пиридином и растворяли в указанном растворителе (4,8 мл). Пивалоилхлорид (80 мкл, 0,64 ммоль) добавляли по капле при -15°C , и раствор перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разводили дихлорметаном и нейтрализовали водным раствором 0,5M NH_4Cl . Смесь разделяли между дихлорметаном и водной 0,5M NH_4Cl , органические фазы объединяли, высушивали Na_2SO_4 , выпаривали при пониженном давлении (температура ванны не превышала 30°C) и дважды выпаривали совместно с толуолом. Неочищенную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с элюированием метанолом в дихлорметане + 0,2% уксусной кислоты с градиентом 0-10%), чтобы получить желаемый продукт G1 в виде бесцветного масла (68 мг, 28%). Соединение G1: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,72 (1с, 1H, NH), 7,83 (с, 1H, H-8), 7,35-7,11 (м, 15H, $3\text{C}_6\text{H}_5$), 6,59 (м, 2H, NH_2), 6,36 (д, 1H, OH-3', $J_{\text{OH-3'}}=7,6$ Гц), 6,14 (д, 1H, H-1', $J_{1'-\text{F}}=18,0$ Гц), 4,65 (м, 1H, H-3'), 4,40-4,33 (м, 2H, H-5'), 4,10-4,01 (м, 3H, H-4' и CH_2O), 3,93 (д, 1H, SCH , $^4J_{\text{H-F}}=5,6$ Гц), 3,15-3,12 (м, 2H, CH_2S), 3,04 (с, 2H, CH_2OTr). ^{31}P ЯМР (162 МГц, DMCO-d_6): δ 9,50 (с), 9,22 (с). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMCO-d_6): δ -156,5 (м), LR LC/MS (B) ($\text{M}+\text{Na}^+$) 798,2 ($\text{M}-\text{H}^-$) 774,2 (4,93 мин), УФ: $\lambda_{\text{макс}}=254$ нм, $R_f=0,48$ ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 15/85, об/об).

N-Бензиламинил-{9-[(2R)2-дезокси-2-фтор-2-С-этинил-β-D-эритрофуранозил]гуанин}-5'-ил-О-(трифенилметилокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)фосфат (G2)

К раствору соединения G1 (68 мг, 0,088 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (880 мкл) по капле добавляли бензиламин (48 мкл, 0,44 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 2 часа и выпаривали досуха (температура ванны не превышала 30°C). Неочищенную смесь фильтровали на устройстве с силикагелем, с элюированием метанолом в дихлорметане с градиентом 0-10%, чтобы получить соединение G2 в виде твердого вещества белого цвета (80 мг,

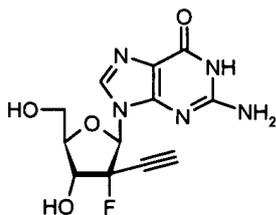
количественный выход). Соединение **G2**: ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,95 (с) 9,80 (с), ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ -157,5 (м), LR LC/MS (В) ($\text{M}+\text{H}^+$) 881,3 ($\text{M}-\text{H}^-$) 879,4 (5,18 мин), УФ: $\lambda_{\text{макс}}=254$ нм, $R_f=0,31$ (MeOH/CH₂Cl₂, 15/85, об/об).

N-Бензиламинил-{9-[(2R)2-дезоксидеокси-2-фтор-2-С-этинил-β-D-эритрофуранозил]гуанин}-5'-ил-О-(гидрокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)фосфат В503 (Соединение G3):

Соединение **G2** (80 мг, 0,09 ммоль) растворяли в дихлорметане (320 мкл) и обрабатывали ТФУ (32 мкл). Смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 10 минут, фильтровали с помощью твердофазной экстракционной колонки с элюированием метанолом в дихлорметане с градиентом 0-30%, затем очищали обращенно-фазовой (С 18) колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали ацетонитрилом в воде с 0-100% градиентом и лиофилизировали из смеси воды/диоксана, чтобы получить соединение **B503** (Соединение **G3**) (15 мг, 26%, лиофилизированный порошок белого цвета). **B503** (Соединение **G3**): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,61 (1с, 1H, NH), 7,83 (с, 1H, H-8), 7,30-7,18 (м, 5H, C₆H₅), 6,60 (1с, 2H, NH₂), 6,32 (м, 1H, OH-3'), 6,11 и 6,12 (2д, 2×1H, 2H-1', $J_{1'-F}=18,0$ Гц), 5,68 (м, 1H, PNH), 4,93 (т, 1H, OH, $J_{\text{OH-CH}_2}=5,5$ Гц), 4,61 (м, 1H, H-3'), 4,26-4,18 (м, 2H, H-5'), 4,08 (м, 1H, H-4'), 3,98-3,82 (м, 5H, CH₂O, CH₂N и CCH), 3,42 (д, 2H, CH₂OH, $J_{\text{CH}_2-\text{OH}}=5,0$ Гц), 3,01 (м, 2H, CH₂S), 1,09 (с, 6H, 2CH₃). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,92 (с), 9,79 (с). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ -156,8 (м), LR LC/MS (В) ($\text{M}+\text{H}^+$) 639,2 ($\text{M}-\text{H}^-$) 637,3 (3,85 мин). HRFAB-MS C₂₆H₃₃O₈N₆ FPS ($\text{M}+\text{H}^+$). Рассчитано: 639,1802, Найдено: 639,1816. УФ: $\lambda_{\text{макс}}=253$ нм, $R_f=0,46$ (MeOH/CH₂Cl₂, 20/80 об/об).

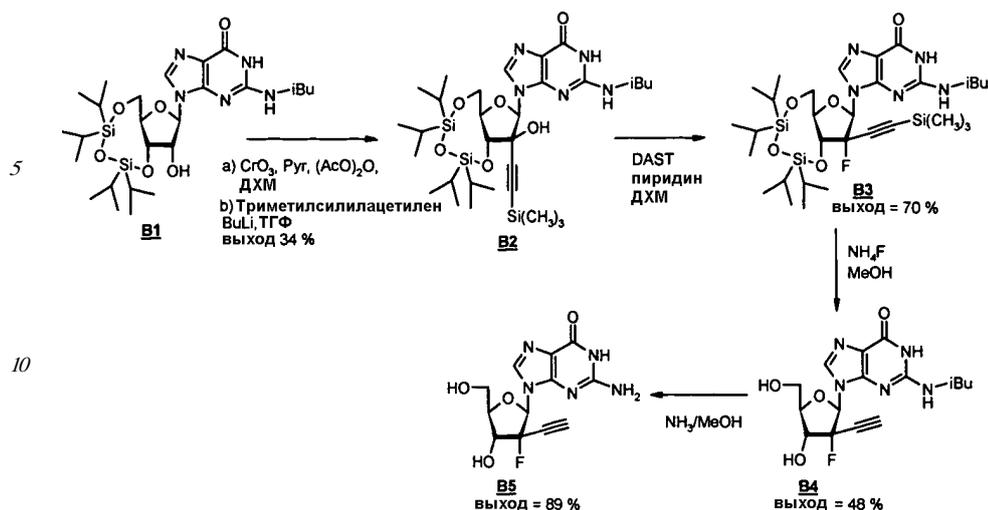
Стартовый нуклеозид синтезировали следующим образом:

Синтез 9-[(2R)2-дезоксидеокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритрофуранозил]гуанина } (**D961**, стартовый нуклеозид из примера 12) и синтез его трифосфатного производного **B427**)



D961

СХЕМА СИНТЕЗА:



9-[3,5-О-(1,3-Диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-рибофуранозил]-

N^2 -изобутирилгуанин (**B1**): Hiraio, L.; Ishikawa, M.; Miura, K. Chem. Lett. 1986, 11, 1929-1932.

9-[3,5-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил- β -D-арабинофуранозил]- N^2 -изобутирилгуанин (**B2**): К суспензии CrO_3 (11,07 г, 110,76 ммоль) в дихлорметане (220 мл) добавляли при 0°C уксусный ангидрид (10,4 мл, 110,76 ммоль) и безводный пиридин (17,82 мл, 221,52 ммоль). По капле добавляли соединение **B1** (22 г, 36,92 ммоль) в растворе дихлорметана (110 мл). Удаляли охлаждающую ванну, и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь вливали в холодный этилацетат, подвергали гель-фильтрации на силикагеле и целите, концентрировали досуха и дважды выпаривали совместно с толуолом. Полученный остаток растворяли в дихлорметане и взбалтывали с избытком MgSO_4 в течение ночи, фильтровали и выпаривали для получения кетона.

Триметилсилацетилен (12,5 мл, 88,60 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (98 мл) в атмосфере аргона. Бутиллитий (55,4 мл, 1,6М р-р в гексанах) добавляли по капле при -78°C . Реакционную смесь взбалтывали в течение 30 минут при -78°C и затем оставляли для нагревания до -55°C . По капле при -78°C добавляли кетон в растворе ТГФ (49 мл). Реакционную смесь взбалтывали в течение 1 часа при -78°C , и затем оставляли для нагревания до -30°C и взбалтывали в течение 3 часов. Реакцию гасили осторожным добавлением водного насыщенного NH_4Cl (72 мл) при -78°C . После нагревания до комнатной температуры реакционную смесь разводили этилацетатом, промывали дважды насыщенным солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали досуха. Сырой материал очищали, используя колоночную флэш-хроматографию с элюированием MeOH в 1,5% дихлорметана, чтобы получить соединение **B2** (8,59 г, 34%, 2 этапа) в виде пены бледно-желтого цвета. Соединение **B2**: ^1H ЯМР (250 МГц, DMCO-d_6): δ 12,10 (с, 1H, NH), 11,69 (с, 1H, NH), 7,91 (с, 1H, H-8), 6,69 (с, 1H, OH), 5,94 (с, 1H, H-1'), 4,29 (д, 1H, H-3', $J_{3'-4'}=5,5$ Гц), 3,85-3,95 (м, 3H, H-4', H-5' и H-5''), 2,46 (м, 1H, CH $(\text{CH}_3)_2$), 0,90-1,08 (м, 30H, iPr и $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$), 0,00 (с, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). LC/MS (A): ($\text{M}+\text{H}^+$) 692,4 (24,96 мин). УФ: $\lambda_{\text{макс}1}=254$ нм, $\lambda_{\text{макс}2}=281$ нм, $R_f=0,34$ ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 15/85, об/об).

9-[(2R)-2-Дезокси-2-фтор-3,5-О(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил- β -D-эритрофуранозил]- N^2 -изобутирилгуанин (**B3**):

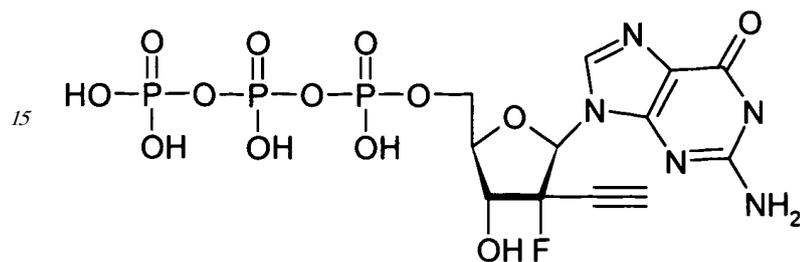
Соединение **B2** (2,00 г, 2,89 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (60 мл) в атмосфере

аргона и добавляли пиридин (1,45 мл, 18,06 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -20°C, и по капле добавляли DAST (4,11 мл, 31,35 ммоль). Охлаждающую ванну удаляли после завершения добавления. Перемешивание продолжали в течение 1 ч 15 мин, и реакционную смесь растворяли этилацетатом, и вливали в насыщенный NaHCO₃ и
 5 взбалтывали в течение 5 мин. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, высушивали (Na₂SO₄), концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, с элюированием этилацетатом в ДХМ (2%), чтобы получить желаемое
 10 соединение **B3** (1,41 г, 70%) в виде масла желтого цвета. Соединение **B3**: ¹H (250 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,22 (с, 1H, NH), 8,09 (с, 1H, H-8), 6,21 (д, 1H, H-1', J_{1'-F}=15,6 Гц), 4,54 (дд, 1H, H-3', J_{3'-F}=23,6 Гц, J_{3'-4'}=9,8 Гц), 4,33 (м, 1H, H-5', ²J_{5'-5''}= 13,1 Гц), 4,16 (м, 1H, H-5''), 2,81 (м, 1H, CH(CH₃)₂), 1,13-1,03 (м, 34H, iPr и CH(CH₃)₂), 0,08 (с, 9H, Si(CH₃)₃), ³J_{H-H}=6,9
 15 Гц). ЯМР ¹⁹F (235 МГц, ДМСО-d₆): δ - 160,26 (дд, J_{F-1'}=16,1 Гц, J_{F-3'}=23,3 Гц). LC/MS (A): (M+H⁺) 694,7 (24,02 мин). LRFAB-MS (GT): 694 (M+H)⁺, 692 (M-H)⁻, УФ: λ_{макс}=256 нм. R_f=0,46 (MeOH/CH₂Cl, 05/95, об/об).

9-[(2R)-2-Дезокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритрофуранозил]-N²-изобутирилгуанин (B4):
 20 Соединение **B3** (1,31 г, 1,89 ммоль) растворяли в метаноле (13,8 мл) и добавляли фторид аммония (908,9 мг, 24,54 ммоль). Получаемый раствор взбалтывали при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч и выпаривали досуха. Сырой материал очищали хроматографией на силикагеле, с элюированием метанолом в дихлорметане с поэтапным градиентом 6-10% для получения соединения **B4** (344 мг,
 25 48%) в виде масла бледно-желтого цвета. Соединение **B4**: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,18 (1с, 1H, NH), 11,77 (1с, 1H, NH), 8,34 (с, 1H, H-8), 6,29 (д, 1H, OH-3', J_{OH-3'}=7,5 Гц), 6,20 (д, 1H, H-1', J_{1'-F}=16,2 Гц), 5,39 (т, 1H, OH-5', J_{OH-5'}=5,1 Гц), 4,52 (дт, 1H, H-3', J_{3'-F}=22,9 Гц), 3,98 (м, 1H, H-4'), 3,90-3,85 (м, 2H, H-5' и этинил), 3,72 (м, 1H, H-5''), 2,52 (м,
 30 1H, CH(CH₃)₂), 1,14 (д, 6 H, CH(CH₃)₂), ³J_{H-H}=6,9 Гц). ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆): δ 180,7 (C-6), 155,3 (C-2), 148,9 (C-4), 137,3 (C-8), 120,4 (C-5), 95,8 (д, C-2', ¹J_{2'-F}=182,1 Гц), 87,7 (д, C-1', ²J_{1'-F}=39,2 Гц), 83,4 (д, CSH, ³J_{C-F}=9,1 Гц), 82,6 (C-4'), 75,9 (д, CSH, ²J_{C-F}=31,2
 35 Гц), 72,9 (д, C-3', ²J_{3'-F}=19,1 Гц), 59,3 (C-5'). ¹⁹F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d₆) δ - 158,9 (м). LC/MS (A): (M+H⁺) 380,3 (8,34 мин), УФ: λ_{макс1}=260 нм, δ_{макс2}=211 нм, R_f 0,40 (MeOH/CH₂Cl, 15/85, об/об).

9-[(2R)-2-Дезокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритрофуранозил]гуанин D961 (Соединение B5):
 40 Соединение **B4** (0,78 г, 1,33 ммоль) растворяли в насыщенном метанольном растворе аммония (62 мл) и взбалтывали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь затем выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и промывали дважды этилацетатом. Водный слой выпаривали и очищали обращенно-
 45 фазовой колоночной хроматографией (С 18) с элюированием ацетонитрилом в воде с градиентом 2-15%. Полученный остаток затем растворяли в горячем этилацетате, фильтровали и высушивали для получения D961 (Соединение **B5**) (134 мг, 33%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,70 (1с, 1H, NH), 7,98 (с,

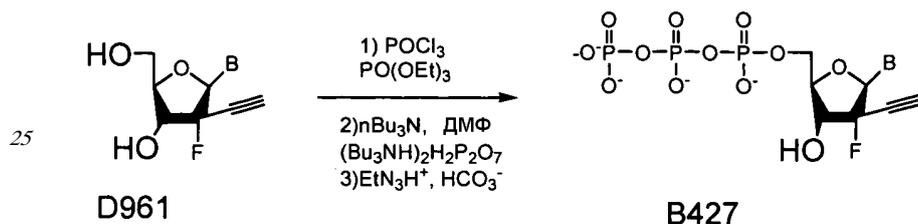
1H, H-8), 6,60 (1с, 2H, NH₂), 6,21 (д, 1H, OH-3', J_{OH-3'}=7,6 Гц), 5,83 (д, 1H, H-1', J_{1'-F} = 16,9 Гц), 5,29 (т, 1H, OH-5', J_{OH-5'}=5,2 Гц), 4,50 (тд, 1H, H-3', J_{3'-F}=22,8 Гц, J_{3'-4'}=9,2 Гц), 3,93-3,81 (м, 3H, H-4', H-5' и этинил), 3,70 (м, 1H, H-5"). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆): δ 157,2 (C-6), 154,3 (C-2), 151,05 (C-4), 135,1 (C-8), 116,7 (C-5), 96,4 (д, C-2', ¹J_{C-F}=182,1 Гц), 87,4 (д, C-1', ²J_{C-F}=39,2 Гц), 83,1 (д, CCH, J_{C-F}=9,1 Гц), 82,4 (C-4'), 76,2 (д, CCH, ²J_{C-F}=31,2 Гц), 73,2 (д, C-3', ²J_{C-F}=20,1 Гц), 59,5 (C-5'). ¹⁹F ЯМР (235 МГц, ДМСО-d₆): δ -158,5 (м). LC/MS (A): (M+H⁺) 310,1 (5,55 мин), LRFAB-MS (GD: 619 (2M+H)⁺, 310 (M+H)⁺, 152 (B+H)⁺, 617 (2M-H)⁻, 308 (M-H)⁻. УФ: λ_{макс}=254 нм.



B427

20

СХЕМА СИНТЕЗА:



D961

B427

Стандартная процедура приготовления нуклеозида 5'-трифосфата: (Ludwig, J. Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. 1981, 16, 131-133.)

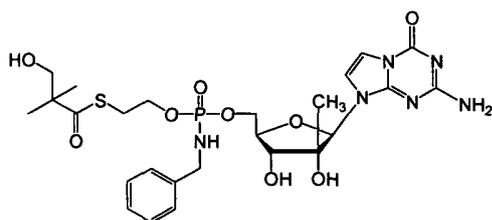
К раствору нуклеозида (0,286 ммоль) в триэтилфосфате (750 мкл) добавляли фосфорил хлорид (75 мкл, 0,807 ммоль) при 0°C. Указанную реакционную смесь А перемешивали в течение ночи при 5°C. Трибутиламмония пиродифосфат (PPi/Bu₃N 1/1,5, 1 г, 2,19 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (2 мл). Трибутиламин (420 мкл, 1,76 ммоль) добавляли к PPi, и полученную смесь взбалтывали в течение 15 минут при 0°C. Указанный раствор в количестве 2,4 мл добавляли к реакционной смеси А. Реакционную смесь взбалтывали при 0°C в течение 1 мин. Реакционную смесь аккуратно гасили посредством 1М ТЕАВ (уровень рН=7,5, 10 мл), перемешивали в течение 20 минут при 0°C, затем разводили этилацетатом и водой. Водную фазу выпаривали при пониженном давлении. Сырой материал подвергали хроматографии на колонке DEAE-Sephadex, с элюированием 1М ТЕАВ с градиентом 10⁻³). Желаемые фракции объединяли, выпаривали при пониженном давлении и выпаривали совместно со смесью воды/метанола, и в конце выпаривали совместно с водой. Полученный остаток очищали на полупрепаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, выпаривали при пониженном давлении, выпаривали совместно со смесью воды/метанола и лиофилизировали из воды. Триэтиламмониевую соль трифосфата трижды элюировали водой на колонке Dowex на смоле Na⁺, чтобы после лиофилизации из воды получить соли натрия.

Натриевая соль 9-[(2R)-2-деокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритрофуранозил]гуанина 5'-

трифосфата (В427): ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,97 (с, 1H, H-8), 6,19 (д, 1H, H-1', $^3J_{1'-F} = 16,0$ Гц), 4,70 (м, 1H в H_2O , H-3'), 4,39 (м, 1H, H-5'), 4,29-4,22 (м, 2H, H-4' и H-5''), 2,98 (д, 1H, этинтил, $^4J_{\text{H-F}}=5,0$ Гц). ^{31}P ЯМР (162 МГц, D_2O): -10,50 (д, 1P, P_γ , $J_{\text{P}_\gamma\text{-P}\beta}=19,4$ Гц), -11,03 (д, 1P, P_α , $J_{\text{P}_\alpha\text{-P}\beta}=19,4$ Гц), -22,38 (т, 1P, P_β , $J_{\text{P}_\beta\text{-P}\gamma}=J_{\text{P}_\beta\text{-P}\alpha}=19,4$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMCO-d_6): δ -159,1 (м), LRFAB-MS (GT): 638 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 616 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 594 ($\text{M}-\text{Na}+2\text{H}$) $^+$, 572 ($\text{M}-2\text{Na}+3\text{H}$) $^+$, 550 ($\text{M}-3\text{Na}+4\text{H}$) $^+$, 592 ($\text{M}-\text{Na}$) $^-$, 570 ($\text{M}-2\text{Na}+\text{H}$) $^-$, 548 ($\text{M}-3\text{Na}+2\text{H}$) $^-$.

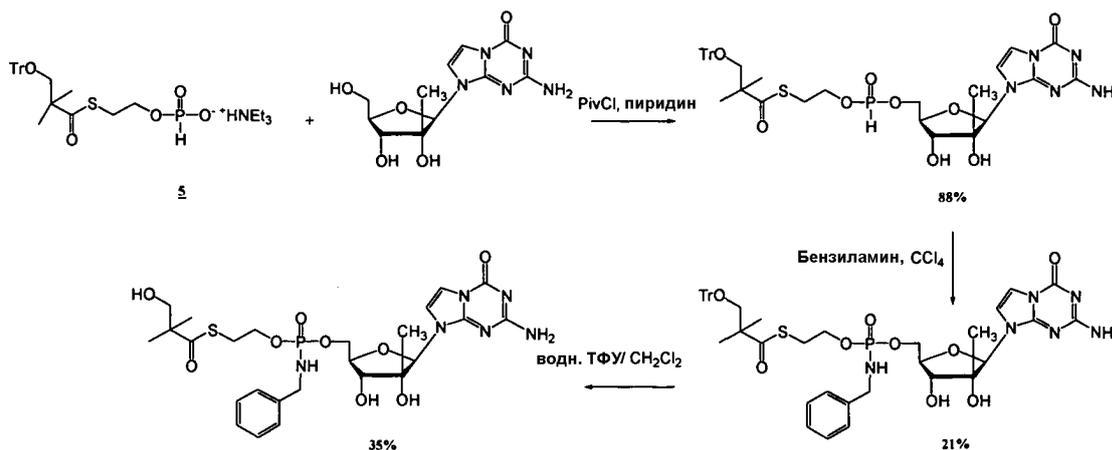
Пример 13

Приготовление В306, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 2'-С-метил-5-аза-7-деазагуанозина



В306

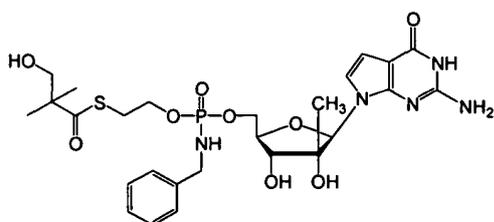
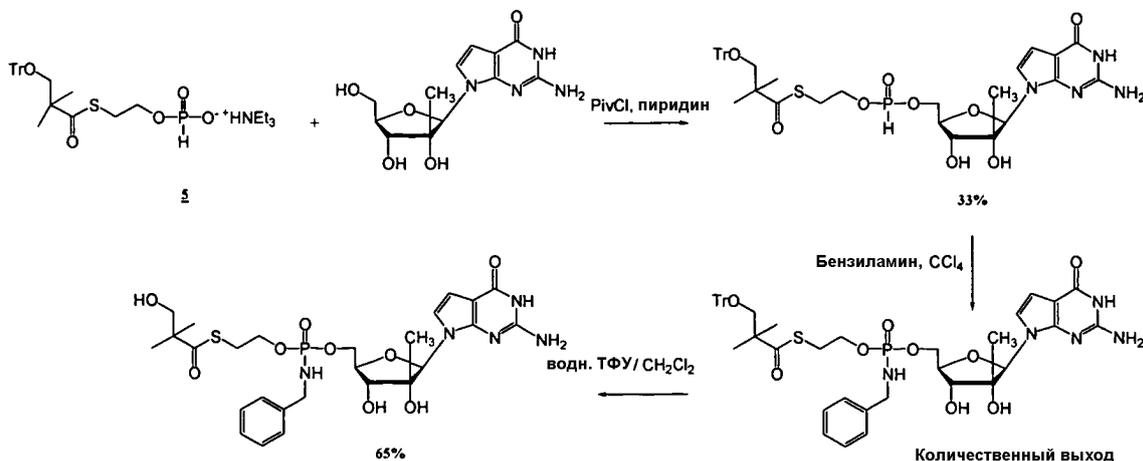
СХЕМА СИНТЕЗА:



Пронуклеотид В306 (25 мг, общий выход 6%) синтезировали из его исходного нуклеозида 2'-С-метил-5-аза-7-деазагуанозина (200 мг, 0,67 ммоль), следуя процедуре, сходной с процедурой, в которой описан синтез пронуклеотида, приготовленного в примере 4, и выделяли в виде лиофилизированного порошка белого цвета. ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 0,90-0,91 (д, $J=2,56$ Гц, 3H), 1,09 (д, $J=4,26$ Гц, 6H), 3,07-3,10 (т, $J=6,66$ Гц, 2H), 3,42 (д, $J=5,64$ Гц, 2H), 3,86-3,99 (м, 6H), 4,10-4,15 (м, 1H), 4,15-4,20 (м, 1H), 4,90-4,93 (т, $J=5,64$ Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 5,46-5,50 (м, 1H), 5,62-5,69 (м, 1H), 5,80 (с, 1H), 7,00 (с, 2H), 7,18-7,21 (м, 2H), 7,26-7,33 (м, 5H); ^{31}P ЯМР (DMCO-d_6 , 162 МГц) δ (м.д.) 9,80-9,95 (2с); сканирование ES^+ 627 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $\lambda_{\text{макс}}=261,7$ нм; ВЭЖХ (0-100% АСН в течение 8 минут) $t_{\text{R}}=3,18$ мин. $\lambda_{\text{макс}}=258,4$ нм.

Пример 14

Приготовление В389, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 2'-С-метил-7-деазагуанозина

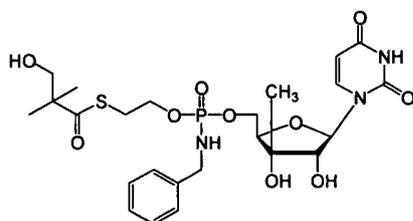
**B389****СХЕМА СИНТЕЗА:**

Синтез пронуклеотида B389 (80 мг, общий выход 21%) осуществляли из его исходного нуклеозида 2'-С-метил-7-дезагуанозина (200 мг, 0,67 ммоль), следуя процедуре, сходной с процедурой, в которой описан синтез пронуклеотида, приготовленного в примере 4,

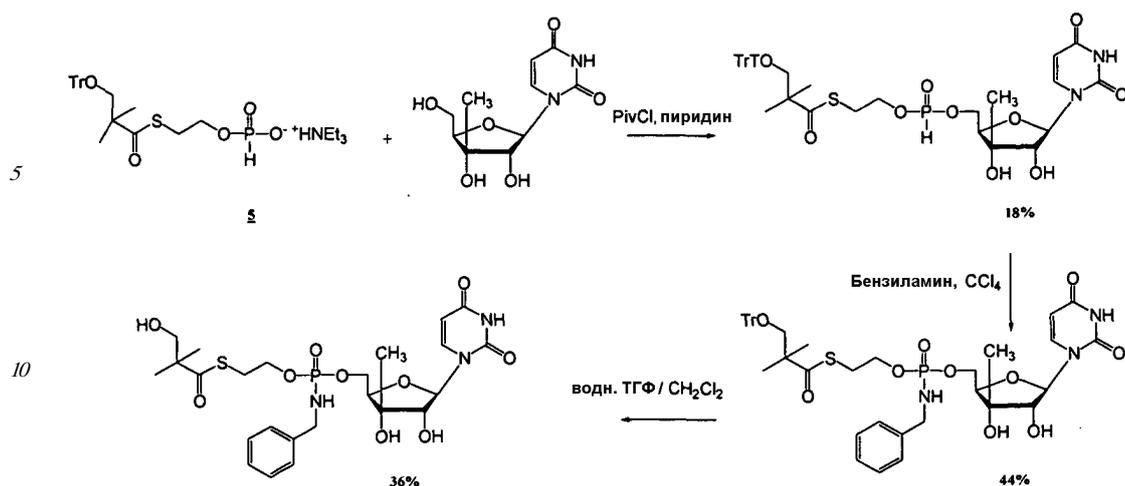
и выделяли в виде лиофилизированного порошка белого цвета. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆ 400 МГц) δ (м.д.) 0,74 (с, 3H), 1,09 (с, 6H), 3,0 (т, J=6,10 Гц, 2H), 3,42 (д, J=5,49 Гц, 2H), 3,8-4,0 (2м, 6H), 4,04-4,11 (м, 1H), 4,24-4,17 (м, 1H), 4,90-4,93 (т, J=5,36 Гц, 1H), 4,96-4,98 (д, J=4,76 Гц, 1H), 5,31-5,36 (м, 1H), 5,57-5,67 (м, 1H), 5,93 (с, 1H), 6,21-6,26 (м, 3H), 6,76 (д, J=22 Гц, 1H), 7,19-7,23 (м, 1H), 7,27-7,32 (м, 4H), 10,34 (ушир.с, 1H); ³¹P ЯМР (ДМСО-d₆, 162 МГц) δ (м.д.) 9,77 и 9,90 (2с); сканирование ES⁺ 626 (M+H)⁺, λ_{макс}=258,7 нм; ВЭЖХ (0-100% ацетонитрила (ACN) в течение 8 минут) t_R=3,84 мин λ_{макс}=259,6 нм.

Пример 15

Приготовление B288, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 3'-С-метилуридина

**B288****СХЕМА СИНТЕЗА:**

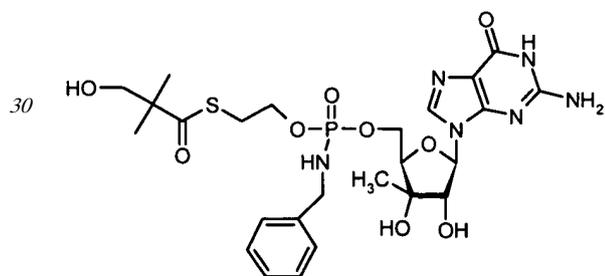
45



Пронуклеотид В288 (34 мг, общий выход 3%) синтезировали из его исходного
 15 нуклеозида 3'-С-метилуридина (513 мг, 1,99 ммоль), следуя процедуре, сходной с
 процедурой, в которой описан синтез пронуклеотида, приготовленного в примере 4, и
 выделяли в виде лиофилизированного порошка белого цвета. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400
 МГц) δ (м.д.) 1,09 (с, 6H), 1,15 (с, 3H), 3,00-3,05 (м, 2H), 3,30 (с, 1H), 3,42 (д, $J=6,13$ Гц,
 2H), 3,76-3,79 (м, 1H), 3,86-3,99 (м, 6H), 4,92-4,94 (т, $J=5,40$ Гц, 1H), 4,97 (с, 1H), 5,47 (м,
 20 1H), 5,59-5,62 (м, 1H), 5,67-5,78 (м, 1H), 5,83-5,87 (м, 1H), 7,20-7,24 (м, 1H), 7,30 (м, 4H),
 7,66-7,71 (м, 1H), 11,32 (ушир.с, 1H); ^{31}P ЯМР (ДМСО- d_6 , 162 МГц) δ (м.д.) 9,66 и 9,95
 (2с); сканирование ES^+ 588 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $\lambda_{\text{макс}}=261,7$ нм).

Пример 16

25 Приготовление В350, гидрокси-*t*BuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 3'-
 С-метилгуанозина

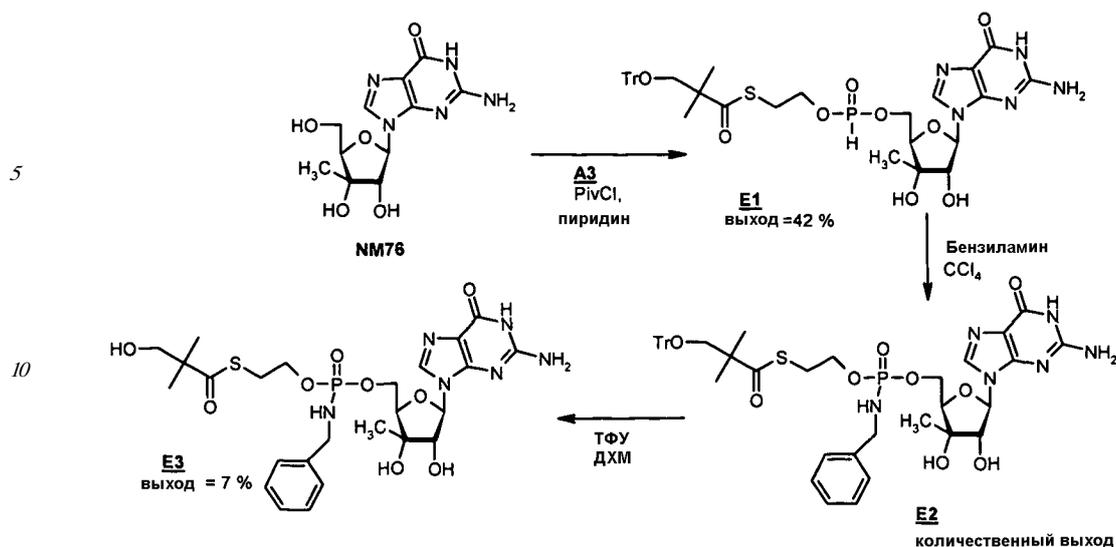


В350

СХЕМА СИНТЕЗА:

40

45



15 **3'-С-Метилгуанозин-5'-ил-О-(трифенилметилокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)-Н-фосфонат (E1):**

3'-С-метилгуанозин (NM76) (233,7 мг, 0,79 ммоль) и соединение А3 [см. соединение 5 из примера 2] (504,9 мг, 0,87 ммоль) выпаривали совместно с безводным пиридином и растворяли в указанном растворителе (11,8 мл). Пивалоилхлорид (193,7 мкл, 1,57 ммоль) добавляли по капле при -15°C, и раствор перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили дихлорметаном и нейтрализовали водным раствором 0,5М NH₄Cl. Реакционную смесь разделяли на части между дихлорметаном и водным 0,5М NH₄Cl, органические фазы объединяли, высушивали Na₂SO₄, выпаривали при пониженном давлении (температура ванны не превышала 30°C) и дважды выпаривали совместно с толуолом. Неочищенную смесь фильтровали на устройстве с силикагелем, элюировали (метанол в дихлорметане + 0,2% уксусной кислоты) с градиентом 0-10%, чтобы получить желаемый продукт E1 (250 мг, 42%). Соединение E1: ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,93 (с), 9,13 (с). LR LC/МС (M+H⁺) 521,1 (5,88 мин). УФ: λ_{макс}=262 нм. R_f=0,21 (MeOH/CH₂Cl, 15/85, об/об).

20 **Н-Бензиламинил-3'-С-метилгуанозин-5'-ил-О-(трифенилметилокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)фосфат (E2):**

К раствору соединения E1 (250 мг, 0,33 ммоль) в безводном тетрахлориде углерода (3,3 мл) добавляли по капле бензиламин (178 мкл, 1,637 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 1 ч 30 мин и выпаривали досуха (температура ванны не превышала 30°C). Неочищенную смесь фильтровали на устройстве с силикагелем, с элюированием метанолом в дихлорметане с градиентом 0-30%, чтобы получить соединение E2 в виде белого твердого вещества (290 мг, количественный выход). Соединение E2: ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,91 (с), 9,74 (с). LR LC/МС (M+H⁺) 869,3 (M-H⁻) 867,7 (5,20 минут). УФ: λ_{макс}=253 нм. R_f=0,13 (MeOH/CH₂Cl, 10/90, об/об).

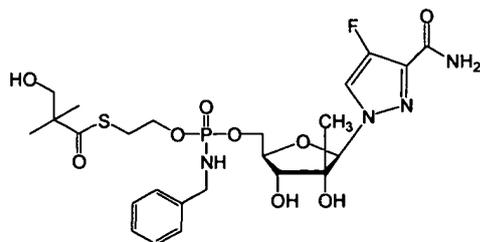
25 **Н-Бензиламинил-О-(гидроксил-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)-3'-С-метилгуанозин-5'-илфосфат В350 (Соединение E3):**

Соединение E2 (290 мг, 0,33 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,16 мл) и обрабатывали ТФУ (113 мкл). Смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем разводили этанолом, выпаривали досуха (температура ванны не

превышала 30°C) и выпаривали совместно с толуолом. Полученный остаток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием метанолом в дихлорметане с градиентом 0-30%, затем очищали обращенно-фазовой (С 18) колоночной хроматографией на силикагеле, с элюированием ацетонитрилом в воде с градиентом 0-100% и
 5 лиофилизировали из смеси воды/диоксана, для получения В350 (Соединения Е3) (15 мг, 7%, лиофилизированный порошок белого цвета). В350 (Соединение Е3): ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,60 (м, 1Н, NH), 7,90 (с, 1Н, Н-8), 7,30-7,19 (м, 5Н, С₆Н₅), 6,47 (с, 2Н, NH₂), 5,72-5,59 (м, 2Н, Н-1' и РNH), 5,51 (д, 1Н, ОН-2', J_{ОН2'-1'}=8,0 Гц), 4,94-4,92 (2Н, ОН-3' и ОН), 4,28 (м, 1Н, Н-2'), 4,01-3,83 (м, 7Н, Н-4', Н-5', СH₂O и СH₂N), 3,41 (м, 2Н, СH₂ОН), 3,02 (т, 2Н, СH₂S, J_{СH2S-СH2O}=6,0 Гц), 1,20 (с, 3Н, СH₃), 1,09 (с, 6Н, 2СH₃). ³¹Р ЯМР (162 МГц, ДМСО-d₆; δ 9,86 (с), 9,72 (с), LR LC/MS (M+H⁺) 627,2 (M-H⁻) 625,5 (3,87 мин). HRFAB-MS C₂₅H₃₆O₉N₆PS (M+H⁺). Рассчитано 627,2002, полученный 627,2014.
 15 УФ: λ_{макс}=251 нм.

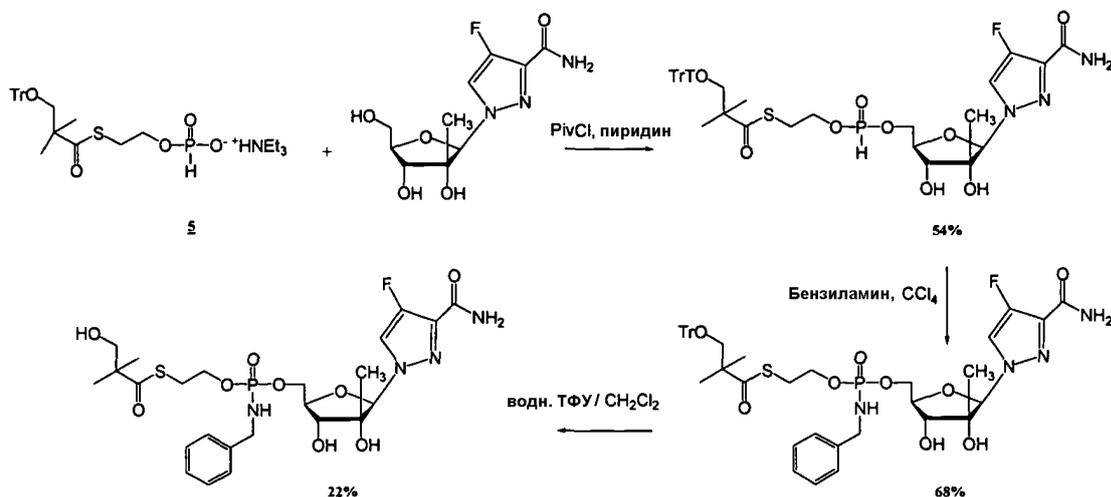
Пример 17

Приготовление В305, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 1-[2-С-метил-β-рибофуранозил]-3-карбоксамидо-4-фторпиразола



В305

СХЕМА СИНТЕЗА:

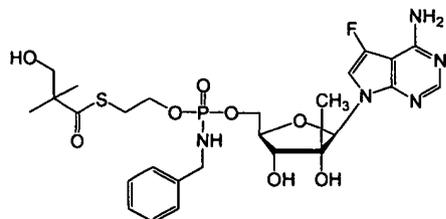


Пронуклеотид В305 (28,3 мг, общий выход 8%) синтезировали из его исходного 1-[2-С-метил-β-рибофуранозил]пиразоло-3-карбоксамид-4-фтор нуклеозида (180 мг, 0,65 ммоль), следуя процедуре, сходной с процедурой, в которой описан синтез
 45 пронуклеотида, приготовленного в примере 4, и выделяли в виде лиофилизированного порошка белого цвета. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 0,75 (с, 3Н), 1,08-1,09 (д, J=3,35 Гц, 6Н), 2,98-3,02 (м, 2Н), 3,40-3,42 (м, 2Н), 3,85-4,03 (м, 5Н), 4,16-4,19 (м, 2Н), 4,89-4,92 (м, 1Н), 5,25-5,29 (м, 2Н), 5,55 (с, 1Н), 5,56-5,64 (м, 1Н), 7,19-7,22 (м, 1Н), 7,26-7,50 (м,

7H), 8,05 (д, J=4,32 Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (ДМСО- d_6 , 162 МГц) δ (м.д.) 9,75 и 9,90 (2с); ^{19}F ЯМР (d_6 -ДМСО, 235 МГц) δ (м.д.) -170,70 (д, J=61,74 Гц, 1F); сканирование ES^+ 605 (M+H) $^+$, $\lambda_{\text{макс}}=233,7$ нм; ВЭЖХ (0-100% АСН в течение 10 минут) $t_{\text{R}}=4,56$ мин $\lambda_{\text{макс}}=235,2$ нм.

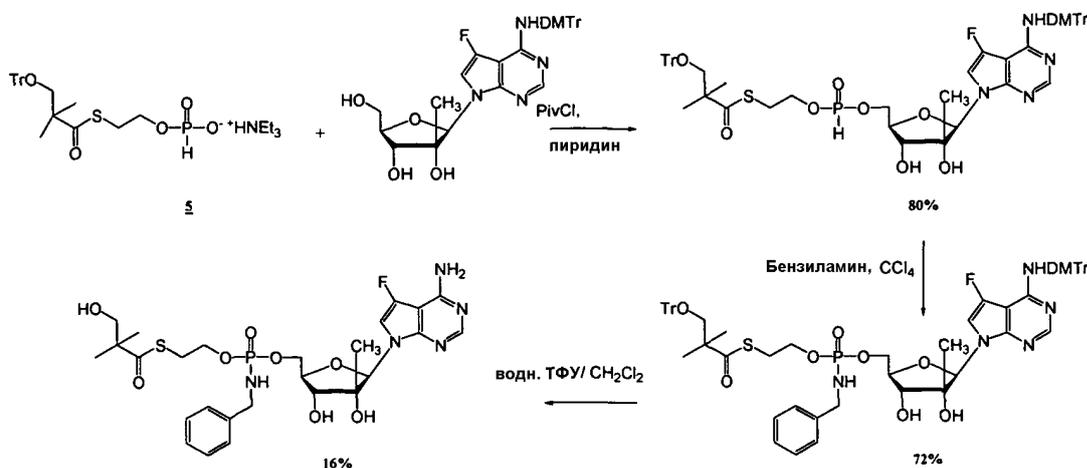
Пример 18

Приготовление В436, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 2'-С-метил-7-деаза-7-фтораденозина



В436

СХЕМА СИНТЕЗА:

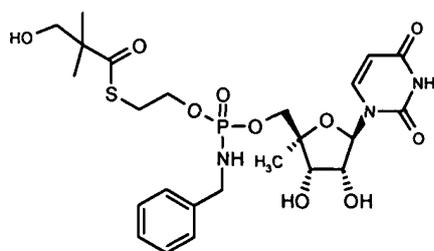
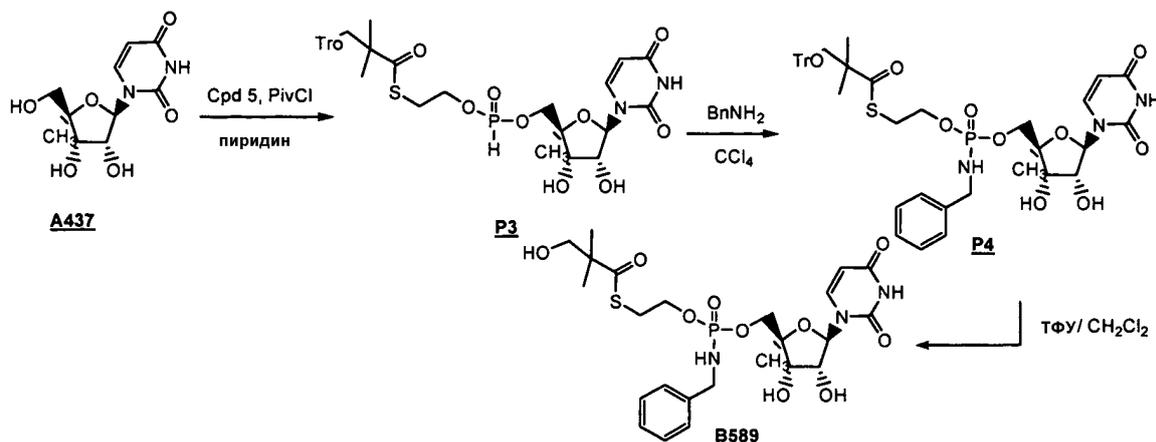


Пронуклеотид В436 (30 мг, общий выход 9%) синтезировали из его исходного нуклеозида 2'-С-метил-7-деаза-6-NH-диметокситритил-аденозина (320 мг, 0,53 ммоль), следуя процедуре, сходной с процедурой, в которой описан синтез пронуклеотида, приготовленного в примере 2 (процедура А, стратегия b), и выделяли в виде

лиофилизированного порошка белого цвета. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 0,66 (с, 3H), 1,02 (с, 6H), 2,95-2,98 (т, J=6,10 Гц, 2H), 3,35 (д, J=5,49 Гц, 2H), 3,77-3,85 (м, 3H), 3,88-3,95 (м, 3H), 4,03-4,18 (м, 2H), 4,83-4,86 (т, J=5,44 Гц, 1H), 5,14 (с, 1H), 5,21-5,25 (т, J=7,40 Гц, 1H), 5,55-5,66 (м, 1H), 6,14 (с, 1H), 6,9-7,3 (м, 8H), 8,01 (с, 1H); ^{31}P ЯМР (ДМСО- d_6 , 162 МГц) δ (м.д.) 9,77 и 9,89 (2с); ^{19}F ЯМР (d_6 -ДМСО, 235 МГц) δ (м.д.) -166,85 (д, J=14,16 Гц, 1F); сканирование ES^+ 628(M+H) $^+$, $\lambda_{\text{макс}}=280,7$ нм; ВЭЖХ (0-100% АСН в течение 10 минут) $t_{\text{R}}=4,78$ мин $\lambda_{\text{макс}}=280,8$ нм.

Пример 19

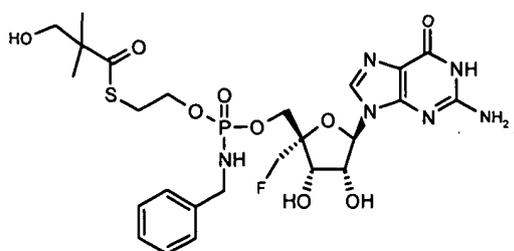
Приготовление В589, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 4'-С-метилуридина

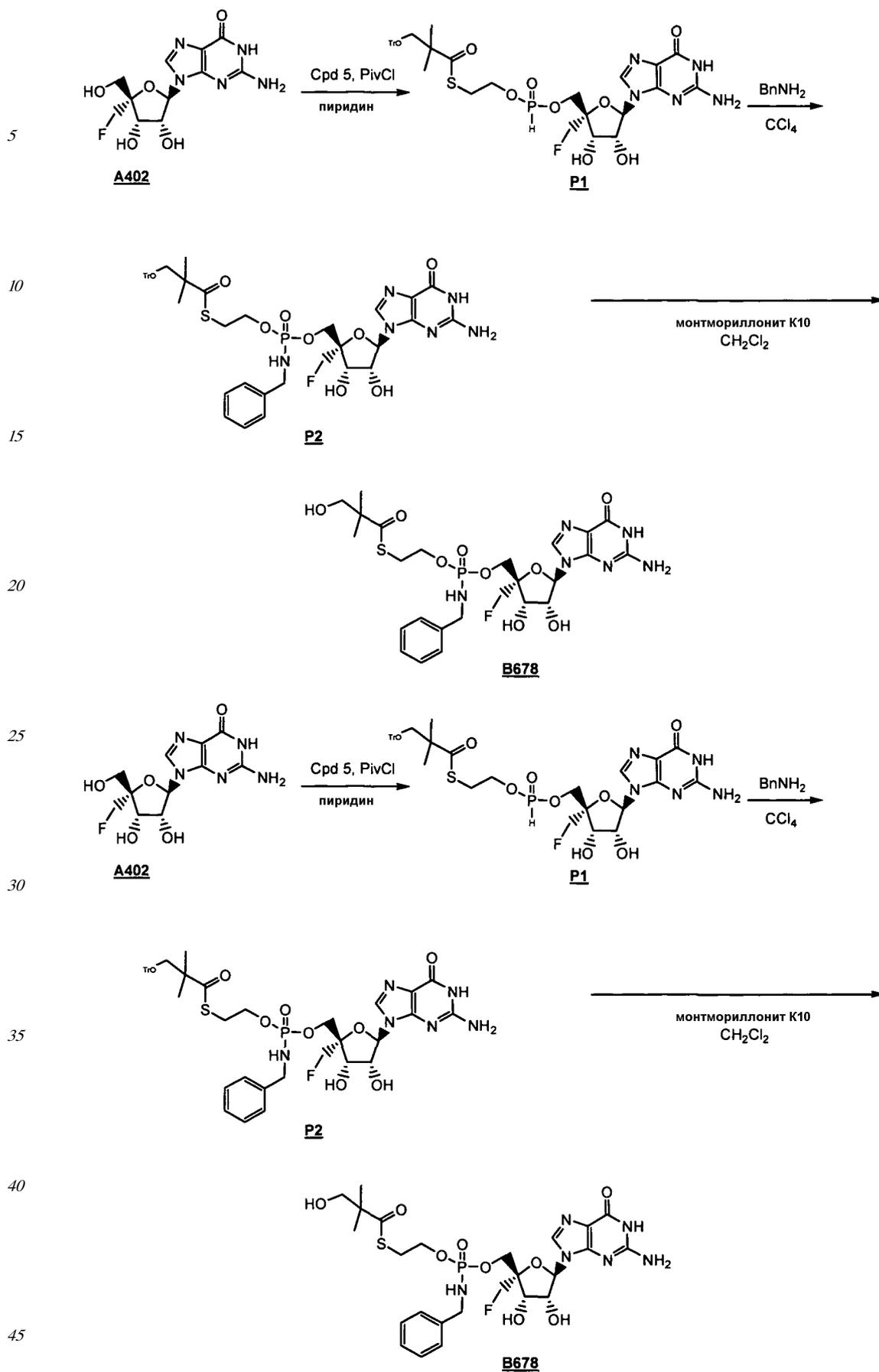
**B589****СХЕМА СИНТЕЗА:**

Следуя методике, описанной в примере 4, с исходным 4'-С-метилуридином (A437) (200 мг, 0,77 ммоль), вначале получали промежуточный продукт P3 (62 мг, 11%. ^{31}P ЯМР (ДМСО- d_6 , 162 МГц) δ (ppm) 9,15, 9,56 (2с); сканирование ES^+ 747 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, $\lambda_{\text{макс}}=259,7$ нм), затем соединение P4 во время второго этапа (28 мг, 39%. сканирование ES^+ 852 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$), и в конце после лиофилизации из диоксана получали желаемое пролекарство B589 в виде порошка белого цвета (21 мг, 58%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 1,10 (с, 6H), 1,13 (с, 3H), 3,03 (т, $J=6,42$ Гц, 2H), 3,15 (д, $J=5,29$ Гц, 1H), 3,42 (д, $J=5,67$ Гц, 2H), 3,72-4,16 (м, 7H), 4,06-4,15 (м, 1H), 4,92 (т, $J=5,29$ Гц, 1H), 5,22 (д, $J=5,29$ Гц, 1H), 5,36-5,38 (2д, 1H), 5,57-5,60 (2д, 1H), 5,64-5,70 (м, 1H), 5,78-5,80 (2д, 1H), 7,20-7,31 (м, 5H), 7,60-7,64 (2д, 1H); ^{31}P ЯМР (ДМСО- d_6 , 162 МГц) δ (м.д.) 9,58, 9,77 (2с); сканирование ES^+ 610 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, $\lambda_{\text{макс}}=260,7$ нм.

Пример 20

Приготовление B678, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 4'-С-фторметилгуанозина

**B678****СХЕМА СИНТЕЗА:**



Следуя методике, описанной в примере 3, с исходным 4'-С-фторметилгуанозином (A402) (69,4 мг, 0,22 ммоль), после первого этапа в качестве промежуточного продукта

получали соединение **P1** (67,5 мг, 39%). Сканирование ES⁻ 780 (M-H)⁻. Результатом второго этапа было образование промежуточного продукта **P2** (57,5 мг; 76%).

Соединение **P2** (26,3 мг, 0,03 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), и обрабатывали монтмориллонитом K10 (150 мг) и взбалтывали при комнатной температуре в течение

1 ч. Реакционную смесь непосредственно помещали в трубку SPE (для твердофазной экстракции) с силикагелем и экстрагировали MeOH в дихлорметане с градиентом 0-100%, чтобы после лиофилизации из диоксана/воды получить соединение **B678** в виде

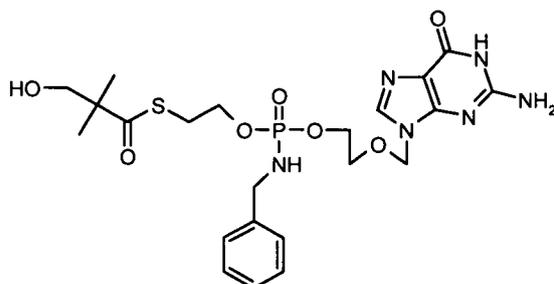
порошка белого цвета (7,7 мг, 40%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 1,09 (2 1с, 6H), 3,03-3,05 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 3,87-4,00 (м, 6H), 4,15-4,24 (м, 2H), 4,43-4,66 (м, 2H), 4,74 (м, 1H), 4,93 (м, 1H), 5,52 (д, J=4,36 Гц, 1H), 5,58 (м, 1H), 5,70-5,73 (м, 1H), 5,75-5,77 (д, J=8,05 Гц, 1H), 6,52 (1с, 2H), 7,24-7,35 (м, 5H), 7,92 (2с, 1H); ³¹P ЯМР (DMCO-d₆, 162

МГц) δ (м.д.) 9,70, 9,83 (2с); ¹⁹F ЯМР (d₆-DMCO, 235 МГц) 5 (м.д.) -235,92, -236,25 (2с);

сканирование ES⁺ 645 (M+H)⁺, λ_{макс}=250,7 нм. ВЭЖХ (0-100% ACN в течение 8 минут) t_R=3,91 мин, λ_{макс}=251,1 нм.

Пример 21

Приготовление **B704**, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного ацикловира



B704

СХЕМА СИНТЕЗА:

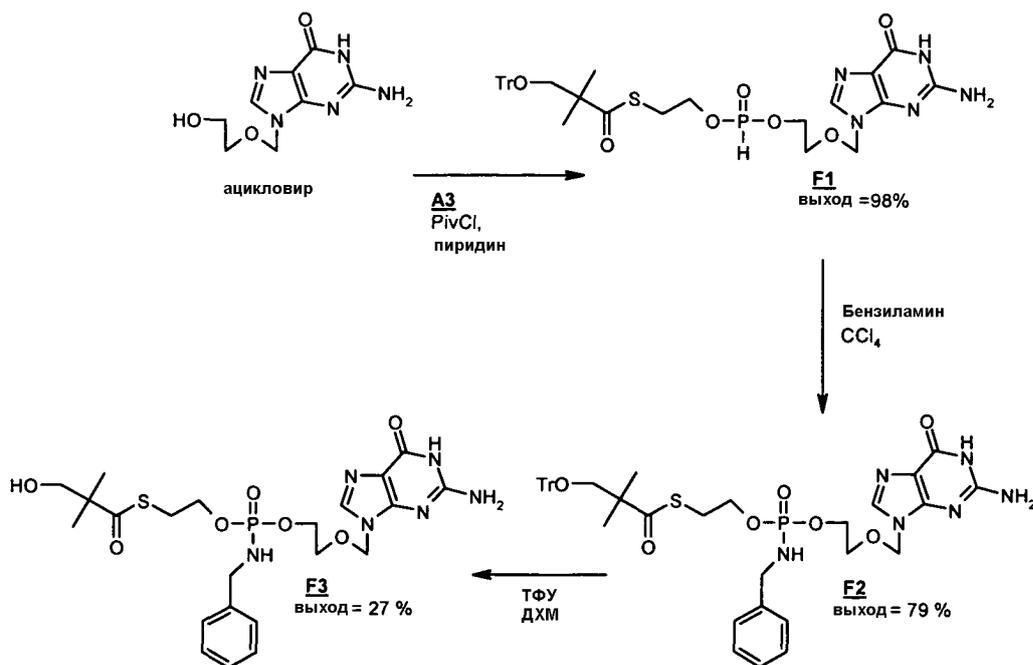


Схема 1

9-(2-гидрокси-этоксиметил)гуанин-5'-ил-О-(трифенилметилокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)Н-фосфонат (F1):

Ацикловир (200 мг, 0,89 ммоль) и соединение А3 [см. соединение 5 из примера 2] (674,2 мг, 1,15 ммоль) выпаривали совместно с безводным пиридином и растворяли в указанном растворителе (13,3 мл). Добавляли пивалоилхлорид (162 мкл, 1,15 ммоль) по каплям при -15°C и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили дихлорметаном и нейтрализовали водным раствором 0,5М NH₄Cl. Смесь разделяли между дихлорметаном и водным 0,5М NH₄Cl, органические фазы объединяли, высушивали Na₂SO₄, выпаривали при пониженном давлении (температура ванны не превышала 30°C) и дважды выпаривали совместно с толуолом. Неочищенную смесь подвергали фильтрации на силикагеле с элюированием (метанол в дихлорметане + 0,2% уксусной кислоты) с градиентом 0-15%, для получения желаемого продукта F1 (602 мг, 98%). Соединение F1:LR LC/MS (M+H⁺) 691,9 (M-H⁻) 690,0 (4,82 мин). УФ: λ_{макс}=254 нм.

Н-бензиламинил-9-(2-гидроксиэтоксиметил)гуанин-5'-ил-О-(трифенилметилокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)фосфат (F2):

К раствору соединения F1 (602 мг, 0,87 ммоль) в безводном тетрахлориде углерода (8,7 мл) по капле добавляли бензиламин (475 мкл, 4,35 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 1 ч 30 мин и выпаривали досуха (температура ванны не превышала 30°C). Неочищенную смесь затем подвергали хроматографии на силикагеле, с элюированием метанолом в дихлорметане с градиентом 0-10%, чтобы получить соединение F2 в виде твердого вещества белого цвета (550 мг, 79%). Соединение F2: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,77 (с, 1H, H-8), 7,58-7,17 (м, 20H, 4C₆H₅), 6,68 (1с, 2H, NH₂), 5,59 (м, 1H, PNH), 5,32 (с, 2H, OCH₂N), 3,92-3,78 (м, 6H, CH₂SCH₂O, CH₂N, POCH₂CH₂O), 3,51 (т, 2H, POCH₂CH₂O, J_{CH₂-CH₂}=5,2 Гц), 3,16 (с, 2H, CH₂OTr), 3,00 (т, 2H, CH₂S, J_{CH₂S-CH₂O}=5,6 Гц), 1,12 (с, 6H, 2 CH₃). ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆): δ 204,0 (C=O), 157,2 (C-4), 154,6 (C-2), 151,8 (C-6), 143,9 (4C, 4C₆H₅), 136,9 (C-8), 128,9-127,2 (20C, 4C₆H₅), 117,0 (C-5), 86,3 (1C, C(C₆H₅)₃), 72,3 (OCH₂N), 70,0 (CH₂OTr), 68,2 (POCH₂CH₂O), 64,8 (POCH₂CH₂O), 64,2 (CH₂SCH₂O), 50,8 (C(CH₃)₂), 44,7 (CH₂N), 28,8 (CH₂S), 22,8 (2C, C(CH₃)₂). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,79 (с). LR LC/MS (M+H⁺) 797,2 (5,15 мин), УФ: λ_{макс}=254 нм, R_f=0,57 (MeOH/CH₂Cl, 15/85, об/об).

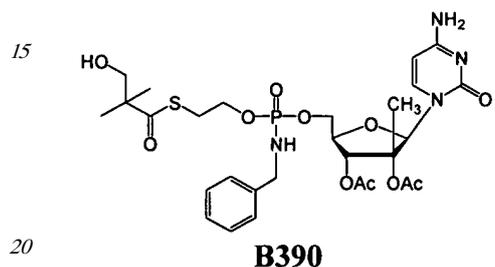
Н-бензиламинил-9-(2-гидроксиэтоксиметил)гуанин-5'-ил-О-(гидрокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)фосфат В704 (Соединение F3):

Соединение F2 (550 мг, 0,69 ммоль) растворяли в дихлорметане (2,2 мл) и обрабатывали ТФУ (220 мкл). Смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 15 минут, фильтровали на колонке для твердофазной экстракции с элюированием метанолом в дихлорметане с градиентом 0-15%, затем очищали обращенно-фазовой (С 18) колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали ацетонитрилом в воде с градиентом 0-100% и лиофилизировали из смеси воды/диоксана для получения соединения В704 (Соединение F3), (103 мг, 27%, лиофилизированный порошок белого цвета). В704 (Соединение F3): ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,57 (1с, 1H, NH), 7,79 (с, 1H, H-8), 7,29-7,18 (м, 5H, C₆H₃), 6,49 (1с, 2H, NH₂), 5,55 (м, 1H, PNH), 5,33 (с, 2H, OCH₂N), 4,92 (т, 1H, OH, J_{OH-CH₂}=5,2 Гц), 3,94-3,73 (м, 6H, CH₂SCH₂O, CH₂N, POCH₂CH₂O),

3,60 (т, 2H, POCH₂CH₂O, J_{CH₂-CH₂}=4,2 Гц), 3,42 (д, 2H, CH₂OH, J_{CH₂-OH}=4,4 Гц), 3,00 (т, 2H, CH₂S, J_{CH₂S-CH₂O}=6,4 Гц), 1,10 (с, 6H, 2 CH₃). ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆): δ 204,4 (C=O), 157,2 (C-4), 154,4 (C-2), 151,9 (C-6), 141,0 (1C, C₆H₅), 138,1 (C-8), 128,6-127,2 (5C, C₆H₅), 117,0 (C-5), 72,3 (OCH₂N), 68,8 (CH₂OH), 68,2 (POCH₂CH₂O), 64,7 (POCH₂CH₂O), 64,2 (CH₂SCH₂O), 52,2 (C(CH₃)₂), 44,7 (CH₂N), 28,7 (CH₂S), 22,3 (2C, C(CH₃)₂). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,76 (с), LR LC/MS (M+H⁺) 555,9 (M-H) 553,9 (3,77 мин). HRFAB-MS C₂₂H₃₂O₇N₆PS (M+H⁺). Рассчитано 555,1791, найдено 555,1795. УФ: λ_{макс}=250 нм.

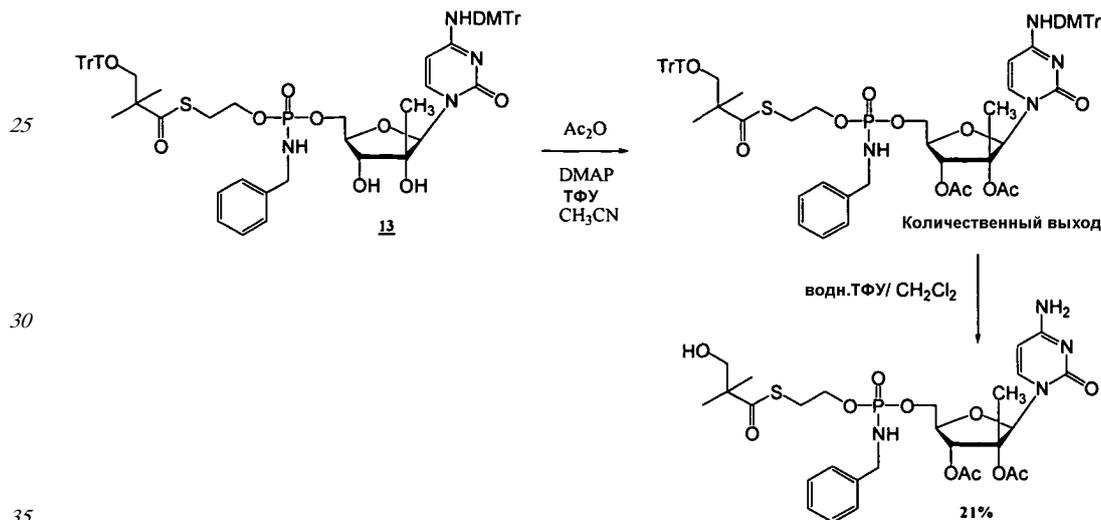
Пример 22

Приготовление В390, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 2'-С-метил-2',3'-ди-О-ацетилцитидина



В390

СХЕМА СИНТЕЗА:

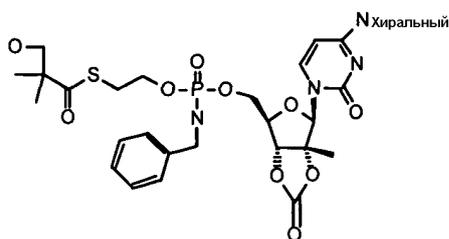


К раствору пронуклеотида **13** (см. пример 2, процедура А, стратегия b) (300 мг, 0,27 ммоль) в безводном ацетонитриле последовательно добавляли триэтиламин (92 мкл), уксусный ангидрид (2,2 экв., 54 мкл) и 4-диметиламинопиридин (0,1 экв., 4 мг). Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 2 ч, и повторно добавляли триэтиламин (92 мкл), уксусный ангидрид (2,2 экв., 54 мкл) и 4-диметиламинопиридин (0,1 экв., 4 мг). После удаления растворителей при пониженном давлении неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапно метанол в метиленхлориде с градиентом [0-5%]), чтобы получить полностью защищенный пронуклеотид (329 мг, количественный выход). Указанное соединение в конце обрабатывали смесью трифторуксусной кислоты (132 мкл) и метиленхлорида (3,9 мл). После взбалтывания в течение 1 ч 30 мин при комнатной температуре снова добавляли трифторуксусную кислоту (132 мкл), и смесь взбалтывали дольше 1 часа. Растворители выпаривали при пониженном давлении и выпаривали

совместно с толуолом. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапно метанол в метиленхлориде с градиентом [0-10%]), чтобы получить лиофилизированное соединение В390 (36,4 мг, 21%) в виде порошка белого цвета. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 1,10 (с, 6H), 1,33 (д, $J=2,60$ Гц, 3H), 2,05 (с, 6H), 3,01-3,04 (т, $J=6,54$ Гц, 2H), 3,31 (д, $J=5,45$ Гц, 2H), 3,85-3,90 (м, 2H), 3,94-3,99 (м, 2H), 4,09-4,11 (м, 2H), 4,21-4,23 (м, 1H), 4,90-4,93 (т, $J=5,71$ Гц, 1H), 5,22 (м, 1H), 5,67-5,73 (м, 2H), 6,20(м, 1H), 7,21-7,27 (м, 7H), 7,54 (м, 1H); ^{31}P ЯМР (ДМСО- d_6 , 162 МГц) δ (м.д.) 9,69 и 9,86 (2с); сканирование ES^+ 671 (M+H) $^+$. $\lambda_{\text{макс}}=273,7$ нм; ВЭЖХ (0-100% АСН в течение 10 минут) $t_{\text{R}}=5,04$ мин, $\lambda_{\text{макс}}=233,7$ нм и 271,4 нм.

Пример 23

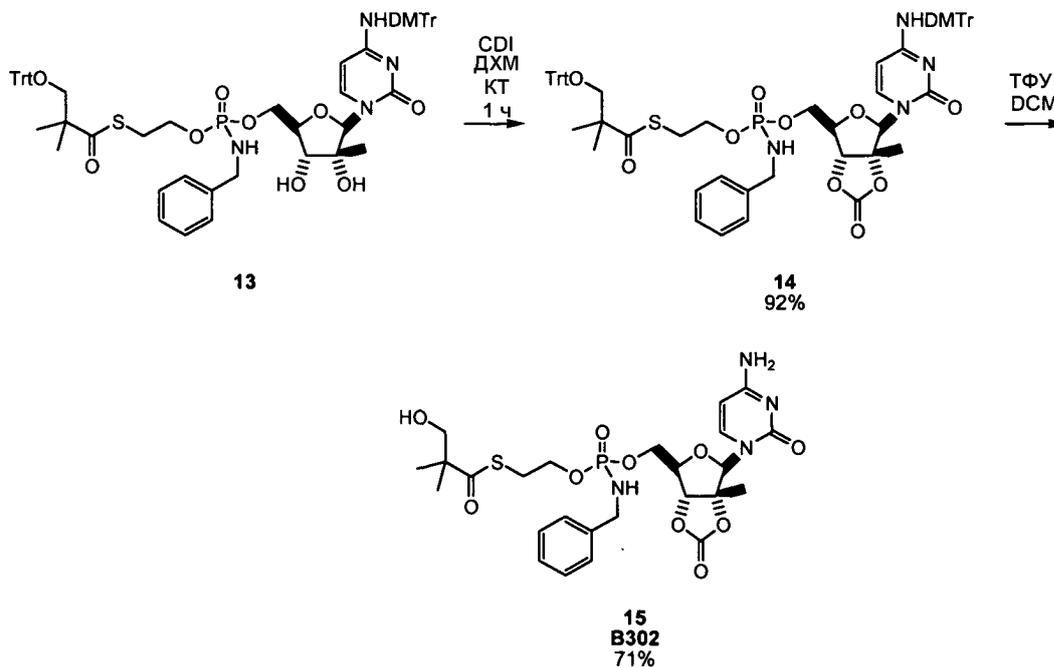
Приготовление В302



В302

Синтез гидрокси-*t*BuSATE N-бензилфосфорамидатного 2',3'-циклокарбонатного производного 2'-С-метилцитидина В302

Для синтеза применяли следующую стратегию:



Защищенный фосфорамидат 13 (1,72 г, 1,52 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (17 мл) в атмосфере аргона. Добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (251 мг, 1,55 ммоль), и реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 1 часа.

Анализ тонкослойной хроматографией ТСХ (8% MeOH в ДХМ) показал неполное превращение стартового материала ($R_f=0,35$) в продукт ($R_f=0,56$). Анализ ВЭЖХ (способ Test20, 272 нм) подтвердил указанный профиль: 9% стартового материала ($R_t=7,30$

минут) и 91% продукта ($R_t=7,97$ минут).

Добавляли дополнительные порции CDI (общий выход 299 мг, 1,84 ммоль) и реакционную смесь оставляли для взбалтывания в течение дополнительных 24 часов при комнатной температуре, после чего анализ времени ВЭЖХ показывал 1,5% SM и 97,5% P.

Реакционную смесь выпаривали в вакууме для получения пены беловатого цвета (1,97 г). Очистка на колонке с силикагелем с элюированием этилацетатом и выпариванием соответствующих фракций приводила к получению защищенного циклического карбоната 14 ($C_{65}H_{65}N_4O_{12}PS$ 1157,27 гмоль⁻¹) в виде пены белого цвета (1,62 г, выход 92%). Результаты ТСХ (8% MeOH в ДХМ): $R_f=0,56$; ВЭЖХ Test20 AUC: 99,5% при 254 нм, $R_t=7,97$ минут; m/z (ESI-): 1155,9 $[M-H]^-$ 100%; m/z (ESI+): 1157,5 $[M+H]^+$ 100%, 1179,5 $[M+Na]^+$ 20%.

Защищенный циклический карбонат 14 (1,50 г, 1,30 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. К реакционной смеси по капле добавляли беспримесную трифторуксусную кислоту (1,77 г, 15,5 ммоль), которую затем перемешивали в течение 45 минут при комнатной температуре. Анализ ВЭЖХ (способ Test20, 272 нм) показывал исчезновение стартового материала ($R_t=7,97$ минут) и образование продукта ($R_t=3,80$ минуты).

К реакционной смеси добавляли безводный метанол (5 мл), и растворители (10 мл) частично удаляли в вакууме при 25°C. К смеси дополнительно добавляли метанол (7 мл), после чего смесь выпаривали с получением оранжевого остатка. Растирание с гексаном/ТВМЕ 3:2 (12 мл) в течение 20 минут приводило к получению липкого остатка вместе с непрозрачным супернатантом, который сливали с осадка. Повторное растирание с гексаном/ТВМЕ 3:2 (5 мл) в течение 1 ч и удаление второго супернатанта после совместного выпаривания с метанолом (3 мл) приводило к получению бледной пены (1,18 г).

Неочищенную пену очищали обращенно-фазовой хроматографией (с погружением в 1 мл ацетонитрила и элюированием 0%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% раствором ацетонитрила в воде). Комбинация соответствующих фракций, выпаривание растворителей при 25°C и выдавливание этанолом (1 мл) приводили к получению циклического карбоната 15, В302, в виде белого вспененного твердого вещества (560 мг, выход 71%).

В302: $C_{25}H_{33}N_4O_{10}PS$ 612,59 гмоль⁻¹

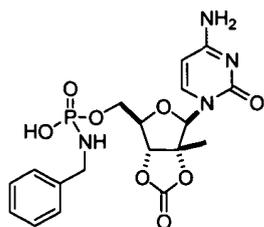
ВЭЖХ AUC (Способ Test20): 99% при 254 нм, $R_t=3,83$ минуты

m/z (ESI +): 613,1 $[M+H]^+$ 100%; 1225,5 $[2M+H]^+$ 100%; 453,1 $[N+H]^+$ 95%

m/z (ESI-): 611,4 $[M-H]^-$ 80%; 1223,9 $[2M-H]^-$ 50%; 451,3 $[N-H]^-$ 100%

Фрагмент N =

Абсолютно сходная
фрагментация наблюдается
у В102 и В234



Химическая формула: $C_{18}H_{21}N_4O_8P$
Точная масса: 452,1097

$V_{\text{макс}}$ (диск KBr) (см^{-1}): 3346,4, 3206,5 O-H, межмолекулярная H-связь; 1815,3 C=O циклический карбонат с 5 кольцами; 1650,9 ушир. основание C=O, тиоэфир
KF: содержание H_2O 1,54%

5 Удельное вращение: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +9,289$ (с 10,104 мг см^{-3} в ДМСО)

т.р.: уплотнение и размягчение 100-102°C, фазовый переход I 104-106°C, фазовый переход II до липкого стекла 127-135°C, частичное плавление до липкого осадка 140-150°C, разложение до коричневого липкого материала 200-210°C

10 Элементный анализ: Рассчитано: C 49,02%; H 5,43%; N 9,15%, Найдено: C 49,30%; H 5,26%; N 9,30% - пропущенный с 0,26% присутствующего F (из ТФУ)

ЯМР: Заданный с использованием ^1H , ^{13}C , ^{31}P , COSY, TOCSY, DEPT, HSQC и HMBC

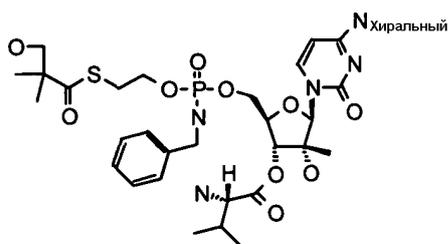
^1H ЯМР δ_{H} (400 МГц, d_6 -ДМСО): 1,11 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1,30 (3H, ушир.с, CH_3), 3,04 (2H, м, CH_2S), 3,44 (2H, д, $J=4$ Гц, CH_2OH), 3,87-3,92 (2H, м, CH_2O), 3,94-4,01 (2H, м, CH_2Ph), 4,15-4,25 (2H, м, H-5', H-5''), 4,37 (1H, ушир.с, H-4'), 4,95 (2H, ушир.с, H-3', CH_2OH), 5,75-5,77 (2H, 2хд, $J=7$ Гц, H-5, P-N-H), 6,07 (1H, ушир.с, H-1'), 7,22-7,25 (1H, м, Ar-H), 7,29-7,33 (4H, м, 4 x Ar-H), 7,39, 7,44 (2H, 2 x ушир.с, NH_2), 7,62 (1H, ушир.д, $J=7$ Гц, H-6).

20 ^{13}C ЯМР δ_{C} (100 МГц, d_6 -ДМСО): 17,72 (CH_3), 21,78 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28,13, 28,21 (CH_2S), 44,17 (PhCH_2), 51,62 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 63,84, 63,89 (CH_2O), 64,55 (C-5'), 68,29 (CH_2OH), 94,23 (C-5), 126,70 ($\text{Ar-C}_{\text{para}}$), 127,08, 128,11 (2 x $\text{Ar-C}_{\text{meta}}$, 2 x $\text{Ar-C}_{\text{ortho}}$), 140,35, 140,38 ($\text{Ar-C}_{\text{ipso}}$), 152,73, 154,45 (C-2, C-4), 165,69 (C-6), 203,87 (C=OS), C-1', C-2', C-3', C-4' и C=O
25 расширились до начального порога и не были выявлены.

^{31}P ЯМР δ_{P} (162 МГц, d_6 -ДМСО): 9,80, 9,94 (1P, 2хс, соотношение 1,15:1,00).

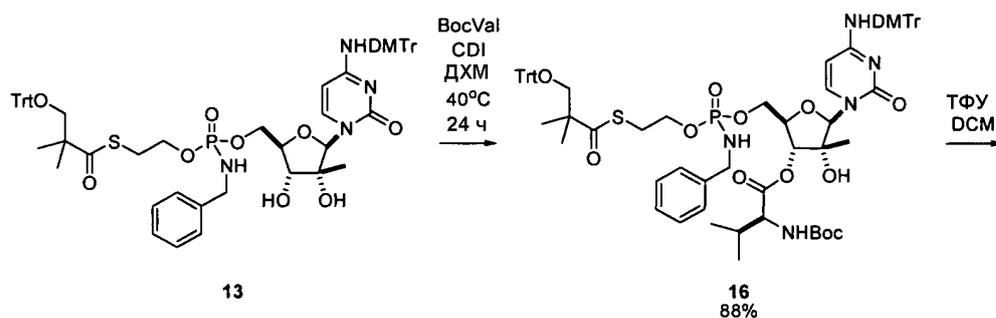
Пример 24

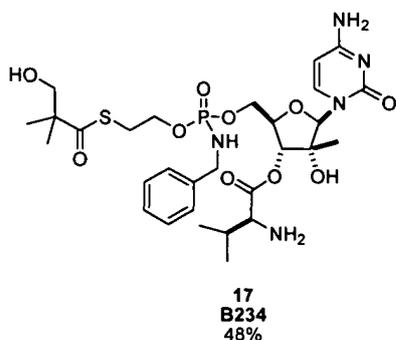
30 Приготовление В234, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 3'-O-L-валинил-2'-C-метилцитидина



В234

40 Для синтеза применяли следующую стратегию:





10 Вос-защищенный валин (6,72 г, 30,94 ммоль) растворяли в безводном ДХМ (50 мл), и при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (4,87 г, 30,01 ммоль). Вначале во время этапа активации наблюдалось усиленное газообразование, и смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 30 мин.

15 Защищенный фосфорамидат 13 (10,0 г, 8,84 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (50 мл) в отдельной колбе в атмосфере аргона. Активированный раствор Вос-валина добавляли по капле к фосфорамидатному раствору, и полученную смесь нагревали до 40°C в атмосфере аргона в течение 24 часов.

20 Анализ ТСХ (8% MeOH в ДХМ) указывал на полное превращение стартового материала 13 ($R_f=0,35$) в продукт ($R_f=0,50$). Анализ ВЭЖХ (способ Test20, 272 нм) подтверждал указанный профиль: стартовый материал ($R_t=7,30$ минут) и продукт ($R_t=9,46$ минут).

25 Реакционную смесь выпаривали в вакууме для получения беловатой пены. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле с ДХМ, с элюированием этилацетатом/гексаном 1:1, затем 100% этилацетатом, и выпаривание соответствующих фракций приводили к получению защищенного сложного эфира валина 16 ($C_{74}H_{84}N_5O_{14}PS$ 1330,52 гмоль⁻¹) в виде пены белого цвета (10,3 г, выход 88%). ТСХ (этилацетат): $R_f=0,24$; ВЭЖХ Test20 AUC: 97% при 272 нм, $R_t=9,46$ минут; m/z (ESI-): 1329,29 $[M-H]^-$ 100%; m/z (ESI+): 1331,68 $[M+H]^+$ 25%, 303,16 $[DMTr]^+$ 100%.

30 Защищенный сложный эфир валина 16 (3,0 г, 2,25 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (22,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Беспримесную трифторуксусную кислоту (4,5 мл, 58,4 ммоль) добавляли по капле к реакционной смеси в течение 3 минут, после чего смесь взбалтывали в течение 1 часа при комнатной температуре. Анализ ВЭЖХ (способ Test20, 272 нм) показывал исчезновение стартового материала ($R_t=9,46$ минут) и образование продукта ($R_t=3,33$ минуты) наряду со значительным количеством промежуточного Вос-продукта ($R_t=4,60$ минуты).

40 К реакционной смеси добавляли по капле дополнительное количество беспримесной трифторуксусной кислоты (1,0 мл, 13,0 ммоль), после чего смесь взбалтывали в течение дополнительного 1 часа при комнатной температуре. Анализ ВЭЖХ (способ Test20, 272 нм) показывал исчезновение промежуточного Вос-продукта ($R_t=4,60$ минуты) и образование продукта ($R_t=3,33$ минуты).

45 Реакционную смесь охлаждали до 5°C и добавляли безводный метанол (50 мл), перемешивали в течение 30 мин. Растворители удаляли в вакууме при 25°C. Остаток обрабатывали ТВМЕ (50 мл × 3) и растирали, сливая три жидкие фракции ТВМЕ.

Остаточный материал растворяли в безводном метаноле (5 мл) и безводном ДХМ (10 мл), и добавляли твердый бикарбонат натрия (5 г), перемешивали в течение 30 минут,

чтобы достичь уровня pH 6. Прозрачную жидкость пропускали через шприцевой фильтр. Остаточный твердый бикарбонат промывали 25% метанолом в ДХМ (безводный, 10 мл), и раствор снова фильтровали. Объединенные фильтраты выпаривали в вакууме, чтобы получить неочищенный продукт 17 (2,15 г).

5 Сырой материал очищали обращенно-фазовой хроматографией (с водой 15 мл и ацетонитрилом 3 мл, и элюировали 0%, 5%, 20%, 30% раствором ацетонитрила в воде). Комбинация соответствующих фракций и выпаривание растворителей при 25°C приводили к получению сложного эфира валина 17, В234, в виде вспененного твердого вещества белого цвета (737 мг, выход 48%).

10 В234: C₂₉H₄₄N₅O₁₀PS 685,73 гмоль⁻¹

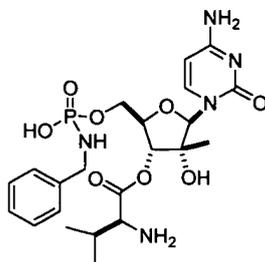
ВЭЖХ АUC (Способ Test20): 99% при 254 нм, R_t=3,33 минуты

m/z (ESI+): 686,3 [M+H]⁺ 100%; 1371,6 [2M+H]⁺ 20%; 526,1 [N+H]⁺ 20%

15 m/z (ESI-): 744,4 [M+OAc]⁻ 35%; 1369,8 [2M-H]⁻ 35%; 1430,2 [2M+OAc]⁻ 15%; 524,5 [N-H]⁻ 100%

Фрагмент N =

20 Абсолютно сходная
фрагментация наблюдается
у В102 и В302



Химическая формула: C₂₂H₃₂N₅O₈P
Точная масса: 525,1988

25 V_{макс} (диск KBr) (см⁻¹): 3350,7, 3211,9 О-Н, N-Н; 1757,8 С=О сложный эфир; 1673,9, 1652,0 С=О тиоэфир, основание
KF: содержание H₂O 1,94%

30 Удельное вращение: [α]_D²⁰ +44,370 (с 10,033 мг см⁻³ в ДМСО)

ЯМР: Заданный с использованием ¹H, ¹³C, ³¹P, COSY, TOCSY, DEPT, HSQC и HMBC
Н ЯМР δ_H (400 МГц, d₆-ДМСО): 0,96, 0,98 (2×3H, 2×с, (CH₃)₂CH), 1,03 (3H, ушир.с, CH₃), 1,11 (6H, с, (CH₃)₂C), 2,15 (1H, м, (CH₃)₂CH), 3,03 (2H, м, CH₂S), 3,44 (2H, а-с, CH₂OH), 3,85 (1H, а-d, J=4,8Гц, CHNH₂), 3,85-3,92 (2H, м, CH₂O), 3,92-4,00 (2H, м, CH₂Ph), 4,06-4,11 (1H, ушир.м, Н-5'), 4,17-4,20 (1H, ушир.м, Н-5''), 4,27-4,29 (1H, ушир.м, Н-4'), 5,08 (1H, ушир.с, Н-3'), 5,73 (1H, а-т, J=7,3 Гц, Н-5), 5,74-5,82 (1H, м, Р-N-Н), 5,92 (1H, ушир.с, Н-1'), 7,22-7,25 (1H, м, Ar-Н), 7,28-7,32 (4H, м, 4×Ar-Н), 7,60, 7,63 (2×0,5H, 2×д, J=7,3 Гц, Н-б), 2×ОН и 2×NH₂ не выявлено.

40 ¹³C ЯМР δ_c (100 МГц, d₆-ДМСО): 17,84, 17,96 (CH(CH₃)₂), 20,42, 20,48 (CH₃), 21,78, (C(CH₃)₂), 28,09, 28,16 (CH₂S), 29,72 (CH(CH₃)₂), 44,16 (PhCH₂), 51,62 (C(CH₃)₂), 57,84 (CHNH₂), 63,77, 63,81 (CH₂O, C-5'), 68,26 (CH₂OH), 74,67 (C-3'), 77,28 (C-4'), 78,09 (C-2'), 91,32 (C-1'), 94,22 (C-5), 126,71 (Ar-C_{para}), 127,04, 127,08, 128,11 (2×Ar-C_{meta}, 2×Ar-C_{ortho}), 140,23, 140,27, 140,32 (Ar-C_{ipso}, C-6), 155,06 (C-2), 165,32 (C-4), 169,65, 169,72 (CO₂R), 203,84 (C=OS), C-1', C-3', C-4' расширено до начального порога и не выявлено.

³¹P ЯМР δ_p (162 МГц, d₆-ДМСО): 9,63, 9,96 (1P, 2×с, соотношение 1,02:1,00).

Пример 25

Приготовление В183, гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного 2'-С-метил-NH-4-ацетилцитидина

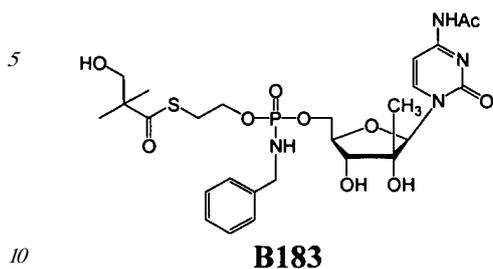
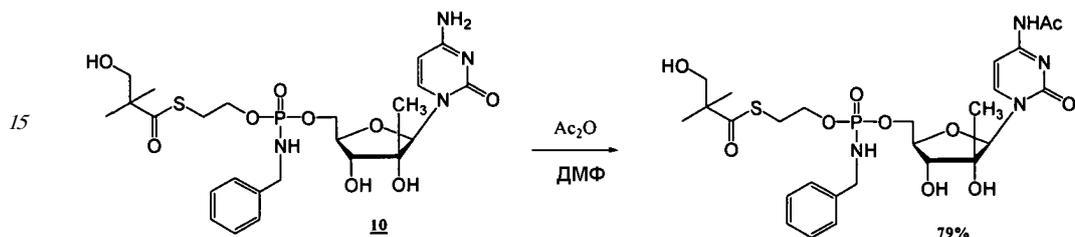


СХЕМА СИНТЕЗА:



К раствору В102 (см. пример 2) (соединение **10**, 200 мг, 0,34 ммоль) в безводном
 20 диметилформамиде (3,4 мл) по капле добавляли уксусный ангидрид (1,1 экв., 34 мкл).
 Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 4 часов, и
 повторно добавляли 10 мкл уксусного ангидрида. Реакционную смесь взбалтывали в
 течение ночи, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную
 25 смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапно метанол
 в метиленхлориде с градиентом [0-10%]), чтобы получить желаемый ацетилированный
 пронуклеотид В183 (169 мг, 79%), выделяемый в виде лиофилизированного порошка
 белого цвета. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 0,93 (с, 3H), 1,09 (с, 6H), 2,09 (с, 3H),
 3,01-3,04 (т, J=6,54 Гц, 2H), 3,40-3,42 (д, J=5,10 Гц, 1H), 3,53-3,62 (м, 2H), 3,83-3,91 (м, 1H),
 3,94-4,01 (м, 4H), 4,10-4,15 (м, 1H), 4,20-4,25 (м, 1H), 4,88-4,91 (т, J=5,20 Гц, 1H), 5,23 (с,
 30 1H), 5,33-5,37 (т, J=7,19 Гц, 1H), 5,67-5,78 (м, 1H), 5,93 (с, 1H), 7,18-7,21 (м, 1H), 7,27-7,32
 (м, 5H), 7,96 и 8,03 (2д, J=7,59 Гц, 1H), 10,87 (с, 1H); ³¹P ЯМР (ДМСО-d₆, 162 МГц) δ
 (м.д.) 9,74 и 9,98 (2с); сканирование ES⁺ 629(M+H)⁺, λ_{макс}=300,7 нм; ВЭЖХ (0-100% АСН
 35 в течение 8 минут) t_R=4,89 минут λ_{макс}=302,1 нм.

Пример 26

Приготовление В187, гидрокси-tBuSATE N-(2-(трифторметил)бензил)фосфорамидатного производного 2'-С-метилцитидина

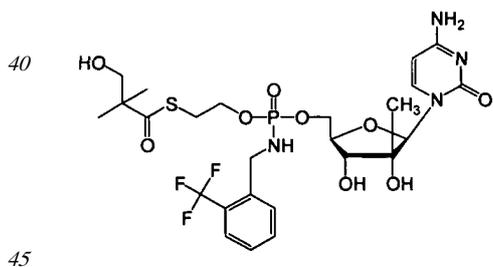
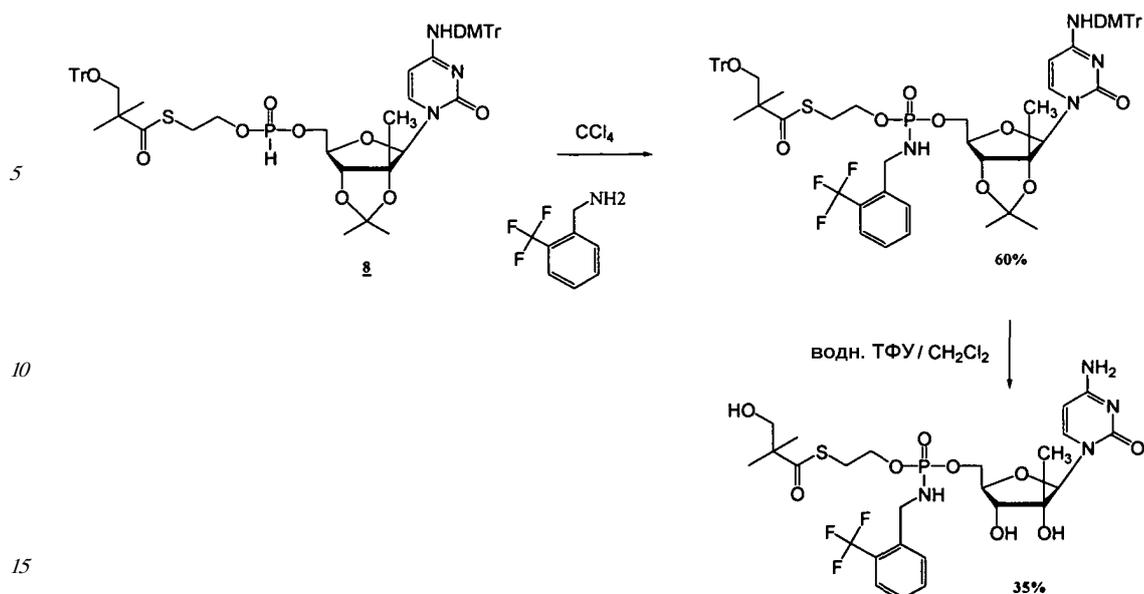


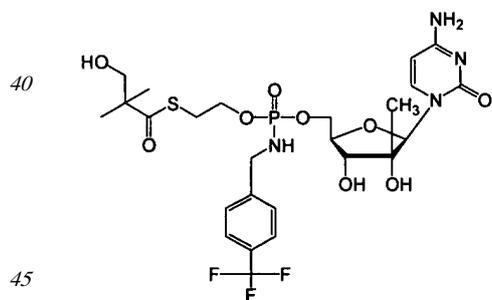
СХЕМА СИНТЕЗА:



К раствору соединения **8** (см. пример 2, процедура А, стратегия а) (1,4 г, 1,3 ммоль) в безводном тетрахлориде углерода (13 мл), добавляли по капле N-2-(трифторметил) бензиламин (10 экв., 2,3 г). Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 3 часов, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапно метанол в метиленхлориде с градиентом [0-3%]), чтобы получить желаемый защищенный нуклеозид в виде пены (60%). Указанное соединение превращали в фосфорамидатное пролекарство В187 (245 мг, 35%) после осуществления эксперимента согласно условиям, описанным в примере 2 стратегии А, и выделяли в виде лиофилизированного порошка белого цвета. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 0,92 (с, 3Н), 1,09 (с, 6Н), 3,05 (т, J=6,45 Гц, 2Н), 3,29 (с, 1Н), 3,41 (д, J=5,60 Гц, 2Н), 3,91-3,93 (м, 3Н), 4,17-4,21 (м, 4Н), 4,91 (т, J=5,59 Гц, 1Н), 5,06 (д, J=4,25 Гц, 1Н), 5,23 (т, J=7,50 Гц, 1Н), 5,65-5,67 (м, 1Н), 5,76-5,83 (м, 1Н), 5,91 (с, 1Н), 7,08 и 7,16 (2с, 2Н), 7,45-7,79 (м, 5Н); ³¹Р ЯМР (ДМСО-d₆, 162 МГц) δ (м.д.) 9,57-9,78 (2с, 1Р); ¹⁹F ЯМР (d₆-ДМСО, 235 МГц) δ (м.д.) -60,79 (с, 3F); сканирование ES⁺ 655 (M+H)⁺, λ_{макс}=280,73 нм; ВЭЖХ (0-100% АСН в течение 10 минут) t_R=5,08 минута λ_{макс}=271,4 нм.

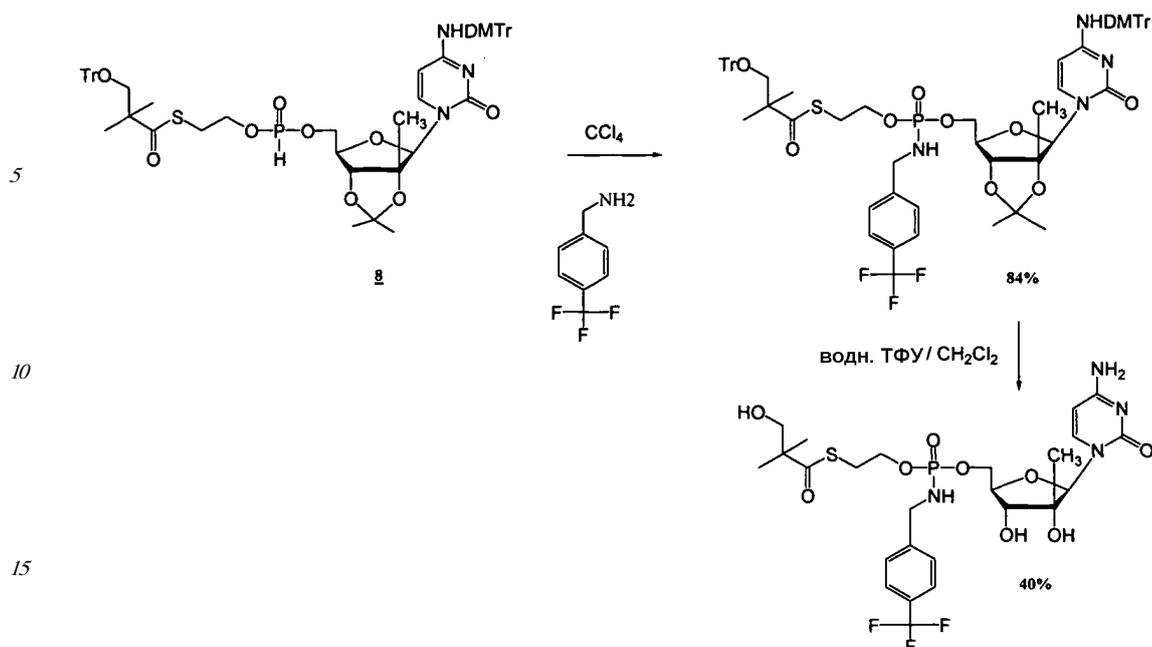
35 Пример 27

Приготовление В399, гидрокси-tBuSATE N-(4-(трифторметил)бензил)фосфорамидатного производного 2'-С-метилцитидина



В399

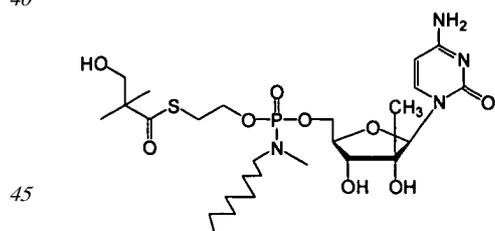
СХЕМА СИНТЕЗА:



К раствору соединения 8 (см. пример 2, процедура А, стратегия а) (1,0 г, 0,94 ммоль) в безводном тетрахлориде углерода (10 мл) по капле добавляли N-4-
 20 трифторметилбензиламин (5 экв., 670 мкл). Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 3 ч и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапно метанол в метиленхлориде с градиентом [0-5%]), чтобы получить желаемый защищенный нуклеозид в виде пены (84%). Указанное соединение превращали в
 25 фосфорамидатное пролекарство В399 (204 мг, 40%) после осуществления эксперимента согласно условиям, описанным в примере 2 стратегии А, и выделяли в виде лиофилизированного порошка белого цвета. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 0,91-0,92 (д, J=2,09 Гц, 3H), 1,09 (с, 6H), 3,02-3,06 (м, 2H), 3,41 (д, J=6,17 Гц, 2H), 3,53-3,57 (м, 1H), 3,84-3,94 (м, 3H), 4,03-4,13 (м, 3H), 4,18-4,23 (м, 1H), 4,91-4,94 (т, J=5,48 Гц, 1H),
 30 5,06 (с, 1H), 5,23-5,27 (т, J=6,82 Гц, 1H), 5,65-5,67 (м, 1H), 5,79-5,87 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 7,09 и 7,16 (2s, 2H), 7,48-7,55 (м, 3H), 7,64-7,67 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (d₆-ДМСО, 235 МГц) δ (м.д.) -60,79 (с, 3F); ³¹P ЯМР (ДМСО-d₆, 162 МГц) δ (м.д.) 9,55 и 9,76 (2с); сканирование
 35 ES⁺ 655 (M+H)⁺, λ_{макс}=270 нм; ВЭЖХ (0-100% АСН в течение 10 минут), t_R=5,03 минут λ_{макс}=271 нм.

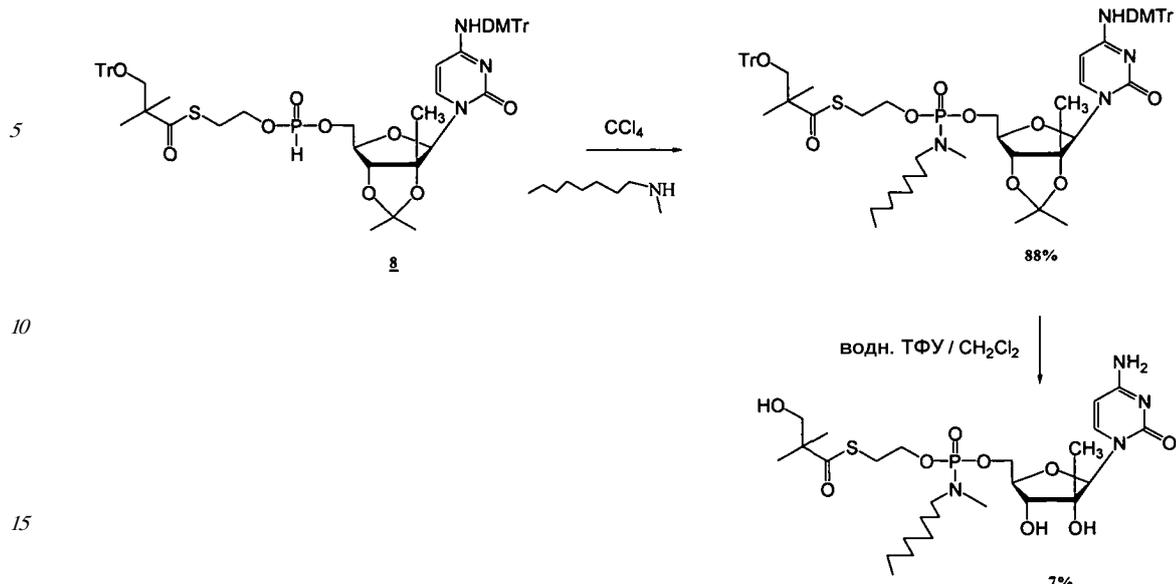
Пример 28

Приготовление В204, гидрокси-tBuSATE N-(n-метил-n-октил-амин)фосфорамидатного
 40 производного 2'-С-метилцитидина



В204

СХЕМА СИНТЕЗА:



К раствору соединения 8 (см. пример 2, процедура А, стратегия а) (950 мг, 0,89 ммоль) в безводном тетрахлориде углерода (9 мл) по капле добавляли н-метил-н-октиламин (10 экв., 1,28 г). Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 3 ч и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапно метанол в метиленхлориде с градиентом [0-3%]), чтобы получить желаемый защищенный нуклеозид в виде пены (88%). Указанное соединение превращали в фосфорамидатное пролекарство В204 (52 мг, 7%) после осуществления эксперимента согласно условиям, описанным в примере 2 стратегии А, и выделяли в виде лиофилизированного порошка белого цвета. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 0,83 (м, 3Н), 0,93-0,94 (д, J=3,75 Гц, 3Н), 1,10 (с, 6Н), 1,22 (с, 10Н), 1,44 (м, 2Н), 2,56 (д, J=8,2 Гц, 3Н), 2,88-2,93 (м, 2Н), 3,31 (м, 2Н), 3,43 (д, J=5,60 Гц, 2Н), 3,50-3,53 (м, 1Н), 3,91-3,93 (м, 3Н), 4,04-4,07 (м, 1Н), 4,13-4,16 (м, 1Н), 4,91 (т, J=5,59 Гц, 1Н), 5,06 (с, 1Н), 5,23 (м, 1Н), 5,65-5,67 (м, 1Н), 5,91 (с, 1Н), 7,08-7,16 (м, 2Н), 7,50-7,57 (м, 1Н); ³¹Р ЯМР (ДМСО-d₆, 162 МГц) δ (м.д.) 10,52 и 10,66 (2с); сканирование ES⁺ 623 (M+H)⁺, λ_{макс}=280,73 нм; ВЭЖХ (0-100% АСН в течение 8 минут), t_R=6,07 минут, λ_{макс}=274,9 нм.

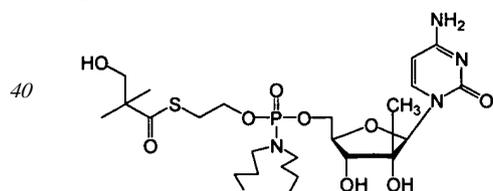
20

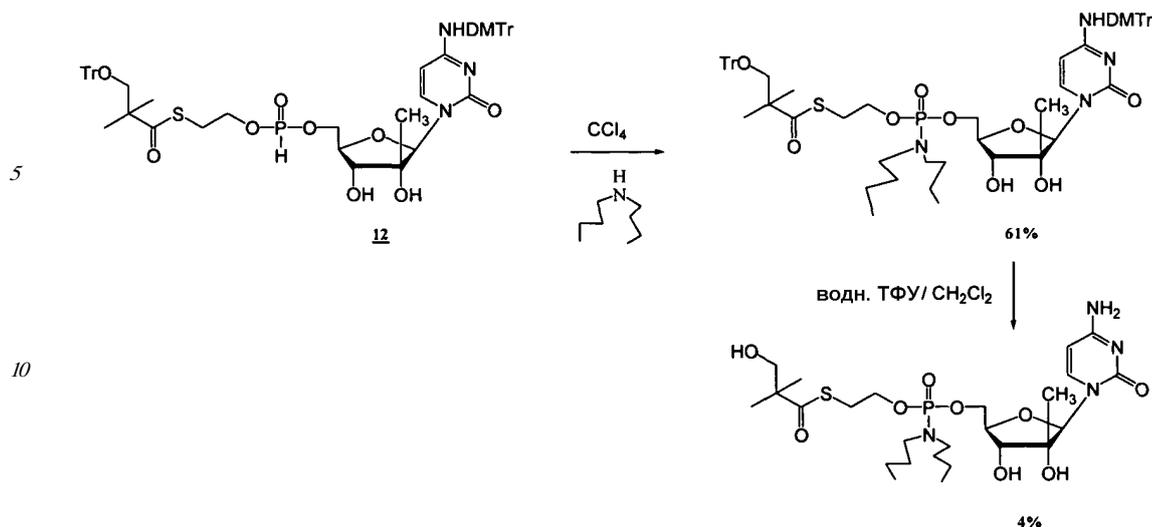
25

30

35 **Пример 29**

Приготовление В244, гидрокси-tBuSATE N,N-(дибутиламин)фосфорамидатного производного 2'-С-метилцитидина

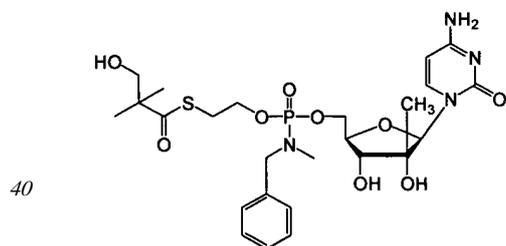
**В244**45 **СХЕМА СИНТЕЗА:**



К раствору соединения **12** (см. пример 2, процедура А, стратегия b) (1,5 г, 1,46 ммоль) в безводном тетрахлориде углерода (15 мл), добавляли по капле дибутиламин (10 экв., 2,5 мл). Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 3 часов и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапно метанол в метиленхлориде с градиентом [0-5%]), чтобы получить желаемый защищенный нуклеозид в виде пены (61%). Указанное соединение превращали в фосфорамидатное пролекарство В244 (21 мг, 4%) после осуществления эксперимента согласно условиям, описанным в примере 2 стратегии В, и выделяли в виде лиофилизированного порошка белого цвета. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 0,76-0,81 (тд, $J=2,40$ Гц и $J=7,43$ Гц, 6H), 0,86-0,87 (д, $J=5,51$ Гц, 3H), 1,05 (с, 6H), 1,11-1,19 (м, 4H), 1,33-1,39 (м, 4H), 2,80-2,87 (кв, $J=9,50$ Гц, $J=8,67$ Гц, 4H), 3,01-3,04 (т, $J=6,23$ Гц, 2H), 3,42-3,43 (м, 2H), 3,50-3,60 (м, 1H), 3,81-3,88 (м, 3H), 3,97-4,01 (м, 1H), 4,07-4,10 (м, 1H), 4,84-4,87 (м, 1H), 5,06 (с, 1H), 5,23 и 5,29 (2д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,91 (ушир.с, 1H), 7,10 и 7,17 (2с, 2H), 7,49 и 7,55 (2д, $J=8,0$ Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (ДМСО- d_6 , 162 МГц) δ (м.д.) 10,44 и 10,56 (2с); сканирование ES^+ 609 (M+H) $^+$, $\lambda_{\text{макс}}=279,7$ нм; ВЭЖХ (0-100% АСН в течение 8 минут), $t_{\text{R}}=5,59$ минут, $\lambda_{\text{макс}}=274,9$ нм.

Пример 30

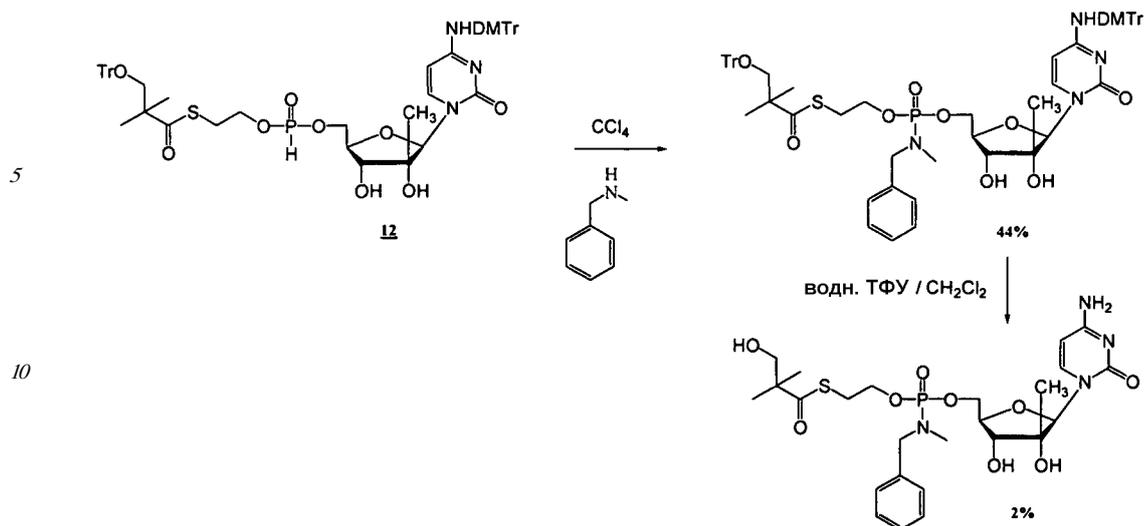
Приготовление В308, гидрокси-*t*BuSATE N-метилбензилфосфорамидатного производного 2'-С-метилцитидина



В308

СХЕМА СИНТЕЗА:

45

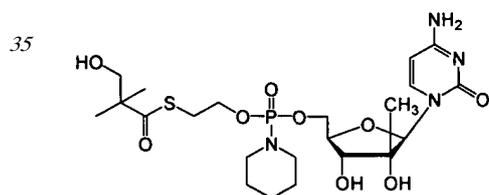


К раствору соединения **12** (см. пример 2, процедура А, стратегия b) (2,7 г, 2,6 ммоль) в безводном тетрахлориде углерода (26 мл) добавляли по капле N-бензилметиламин (5 экв., 1,67 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапно метанол в метиленхлориде с градиентом [0-5%]), чтобы получить желаемый защищенный нуклеозид в виде пены (44%). Указанное соединение превращали в фосфорамидатное пролекарство В308 (43 мг, 2%) после осуществления эксперимента согласно условиям, описанным в примере 2 стратегии В, и выделяли в виде лиофилизированного порошка белого цвета.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 0,93-0,94 (с, 3H), 1,10 (с, 6H), 2,43-2,45 (д, J=4,26 Гц, 3H), 3,13 (т, J=6,23 Гц, 2H), 3,36-3,37 (д, J=5,24 Гц, 2H), 3,56-3,60 (м, 2H), 3,97-4,01 (м, 3H), 4,07-4,21 (м, 3H), 4,92-4,94 (м, 1H), 5,08 (с, 1H), 5,30-5,32 (м, 1H), 5,59-5,67 (2д, J=8,0 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 7,13 (м, 2H), 7,42-7,50 (м, 5H), 7,45-7,54 (2д, J=8,0 Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (ДМСО- d_6 , 162 МГц) δ (м.д.) 10,53 и 10,34 (2с); сканирование ES^+ 601 (M+H) $^+$, $\lambda_{\text{макс}}=268,7$; ВЭЖХ (0-100% АСН в течение 8 минут), $t_{\text{R}}=3,37$ мин, $\lambda_{\text{макс}}=274,9$ нм.

Пример 31

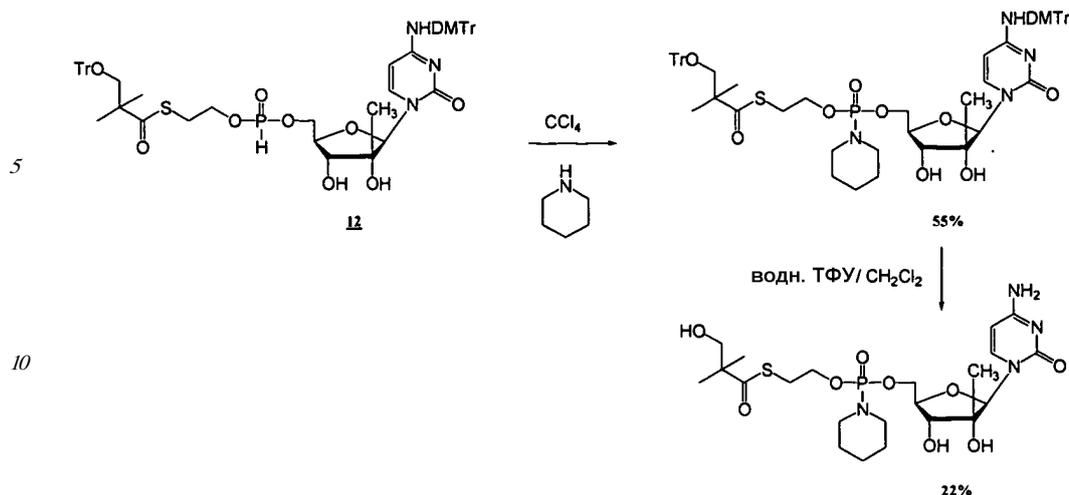
Приготовление В353, гидрокси-tBuSATE N-пиперидинбензилфосфорамидатного производного 2'-С-метилцитидина



В353

СХЕМА СИНТЕЗА:

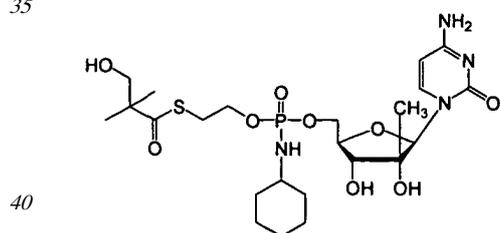
45



15 К раствору соединения 12 (см. пример 2, процедура А, стратегия b) (300 мг, 0,29 ммоль) в безводном тетрахлориде углерода (3 мл) по капле добавляли пиперидин (5 экв., 145 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапно метанол в метилхлориде с градиентом [0-5%]) для получения желаемого защищенного нуклеозида в виде пены (55%). Указанное соединение превращали в фосфорамидатное пролекарство В353 (19 мг, 22%) после осуществления эксперимента согласно условиям, описанным в примере 2 стратегии В, и выделяли в виде лиофилизированного порошка белого цвета. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 0,92 (д, J=2,56, 3H), 1,10 (с, 6H), 1,44-20 1,43 (м, 4H), 1,50-1,53 (м, 2H), 2,97-3,02 (м, 4H), 3,07-3,10 (т, J=6,66 Гц, 2H), 3,42 (д, J=5,64 Гц, 2H), 3,56-3,60 (м, 1H), 3,89-3,94 (м, 3H), 4,04-4,10 (м, 1H), 4,13-4,20 (м, 1H), 4,91-4,93 (т, J=5,64 Гц, 1H), 5,06 (с, 1H), 5,25-5,31 (2д, J=9,31 Гц, 1H), 5,68 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 7,17 и 7,10 (2с, 2H), 7,50-7,55 (2д, J=9,01 Гц, 1H); ³¹Р ЯМР (ДМСО-d₆, 162 МГц) δ (м.д.) 8,75 25 и 8,59 (2с); сканирование ES⁺ 565 (M+H)⁺, λ_{макс}=275,7 нм; ВЭЖХ (0-100% АСН в течение 6 минут), t_R=3,08 мин, λ_{макс}=273,7 нм.

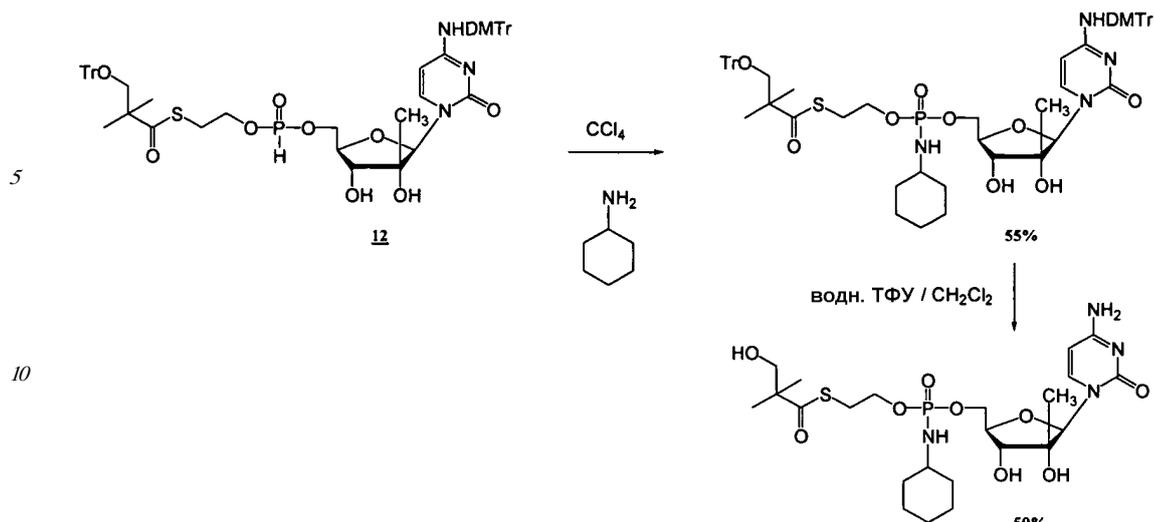
Пример 32

35 **Приготовление В354, гидрокси-tBuSATE N-циклогексиламинфосфорамидатного производного 2'-С-метилцитидина**



В354

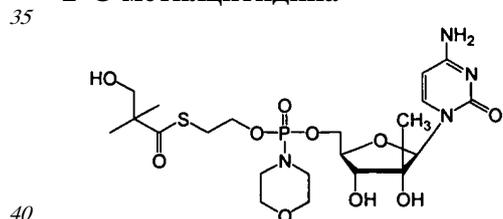
45 **СХЕМА СИНТЕЗА:**



К раствору соединения **12** (см. пример 2, процедура А, стратегия b) (300 мг, 0,29 ммоль) в безводном тетрахлориде углерода (3 мл) добавляли по капле циклогексиламин (5 экв., 170 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапно метанол в метиленхлориде с градиентом [0-5%]) для получения желаемого защищенного нуклеозида в виде пены (55%). Указанное соединение превращали в фосфорамидатное пролекарство **B354** (44 мг, 50%) после осуществления эксперимента согласно условиям, описанным в примере 2 стратегии В, и выделяли в виде лиофилизированного порошка белого цвета. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 0,92 (д, 7=2,56, 3H), 1,10 (с, 6H), 1,13 (м, 5H), 1,46-1,47 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,76-1,78 (м, 2H), 2,80 (м, 1H), 3,07-3,10 (т, J=6,66 Гц, 2H), 3,42 (д, J=5,64 Гц, 2H), 3,56-3,60 (м, 1H), 3,89-3,94 (м, 3H), 4,04-4,10 (м, 1H), 4,13-4,20 (м, 1H), 4,91-4,93 (т, J=5,64 Гц, 1H), 5,06 (м, 2H), 5,25 и 5,31 (2д, J=7,2 Гц, 1H), 5,68-5,71 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 7,19 и 7,09 (2с, 2H), 7,50 и 7,55 (2д, J=7,2 Гц, 1H); ^{31}P ЯМР (ДМСО- d_6 , 162 МГц) δ (м.д.) 9,05 и 8,91 (2с) сканирование ES^+ 579 (M+H) $^+$, $\lambda_{\text{макс}}=280,7$ нм; ВЭЖХ (0-100% АСН в течение 6 минут), $t_{\text{R}}=3,23$ мин, $\lambda_{\text{макс}}=274,9$ нм.

Пример 33

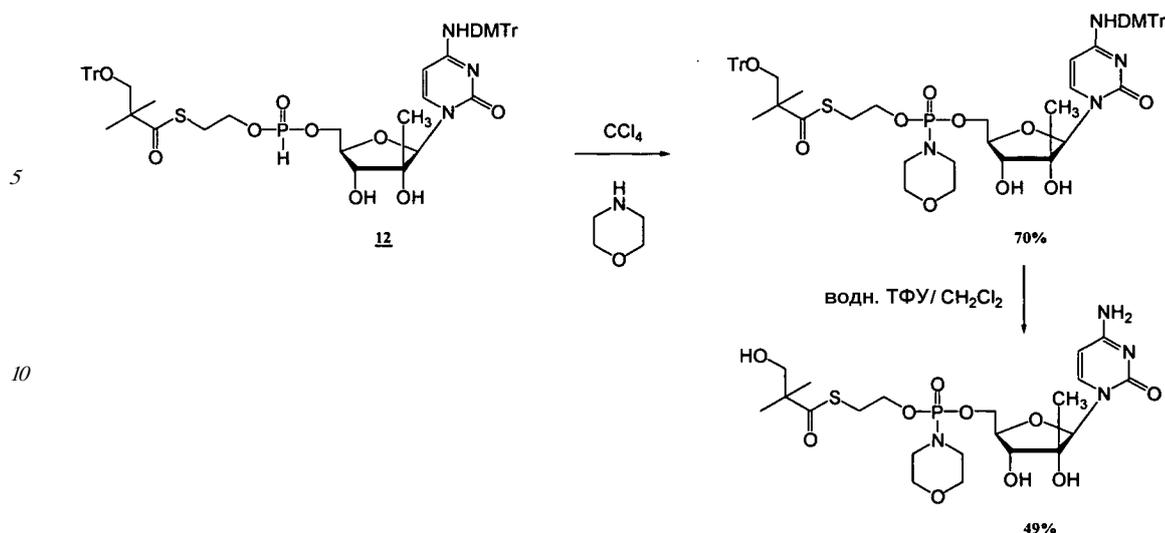
Приготовление **B391**, гидрокси-tBuSATE N-морфолинофосфорамидатного производного 2'-С-метилцитидина



B391

СХЕМА СИНТЕЗА:

45



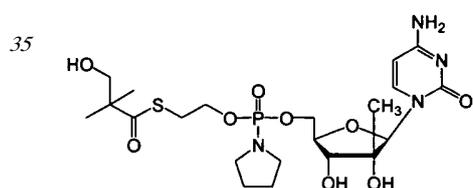
15 К раствору соединения 12 (см. пример 2, процедура А, стратегия b) (350 мг, 0,34 ммоль) в безводном тетраглицериде углерода (3,4 мл), по капле добавляли морфолин (10 экв., 300 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапно метанол в метилхлориде с градиентом [0-5%]), чтобы получить желаемый защищенный нуклеозид в виде пены (70%). Указанное соединение превращали в фосфорамидатное пролекарство В391 (53 мг, 49%) после осуществления эксперимента согласно условиям, описанным в примере 2 стратегии В, и выделяли в виде лиофилизированного порошка белого цвета. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 0,92 (д, J=2,56, 3H), 1,10 (с, 6H), 3,0 (м, 4H), 3,07-3,10 (т, J=6,66 Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 3,42 (д, J=5,64 Гц, 2H), 3,56-3,60 (м, 3H), 3,89-3,94 (м, 3H), 4,04-4,10 (м, 1H), 4,13-4,20 (м, 1H), 4,91-4,93 (т, J=5,64 Гц, 1H), 5,08 (с, 1H), 5,25-5,31 (м, 1H), 5,68-5,71 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 7,18 и 7,12 (2s, 2H), 7,52 и 7,50 (2д, J=7,6 Гц, 1H); ³¹Р ЯМР (ДМСО-d₆, 162 МГц) δ (м.д.) 7,76 и 7,61 (2с); сканирование ES⁺ 567(M+H)⁺, $\lambda_{\text{макс}}=279,7$ нм; ВЭЖХ (0-100% АСН в течение 10 минут), t_R=3,42 мин, $\lambda_{\text{макс}}=273,7$ нм.

25

30

Пример 34

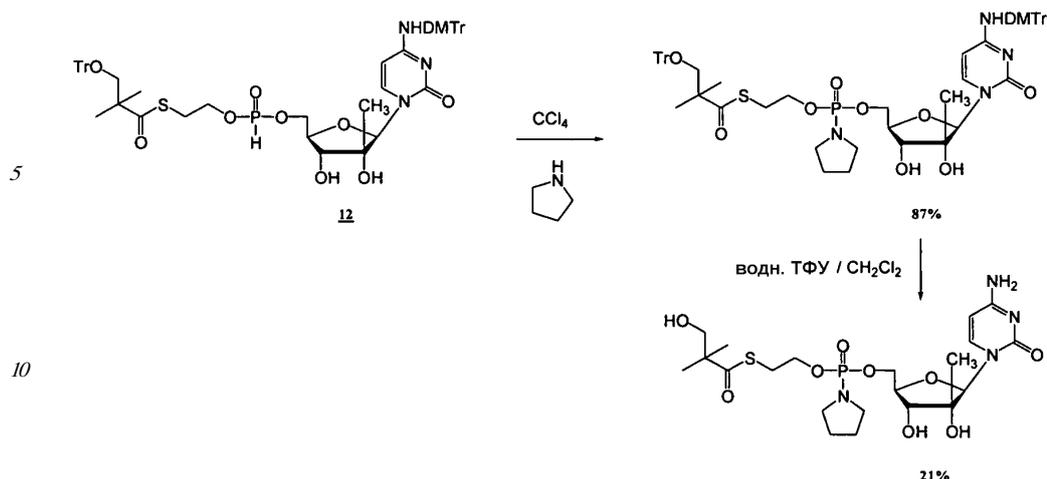
Приготовление В395, гидрокси-tBuSATE N-пирролидинфосфорамидатного производного 2'-С-метилцитидина



В395

СХЕМА СИНТЕЗА:

45



15 К раствору соединения **12** (см. пример 2, процедура А, стратегия b) (500 мг, 0,49 ммоль) в безводном тетрахлориде углерода (5 мл), добавляли пирролидин по капле (5 экв., 200 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, и при пониженном давлении удаляли растворитель. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: поэтапно метанолом в метилхлориде с градиентом [0-5%]) для получения желаемого защищенного нуклеозида в виде пены (87%). Указанное соединение превращали в фосфорамидатное пролекарство В395 (48 мг, 21%) после осуществления эксперимента согласно условиям, описанным в примере 2 стратегии В, и выделяли в виде лиофилизированного порошка белого цвета. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 0,93-0,94 (д, J=3,75 Гц, 3Н), 1,10 (с, 6Н), 1,78-1,79 (кв, J=5,80 Гц, 4Н), 3,09-3,09 (м, 6Н), 3,42 (с, 2Н), 3,57-3,59 (м, 1Н), 3,92-3,93 (м, 3Н), 4,09-4,11 (м, 1Н), 4,16-4,18 (м, 1Н), 4,93 (ушир.с, 1Н), 5,10 (с, 1Н), 5,28-5,32 (т, J=8,00 Гц, 1Н), 5,70 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 5,89 (с, 1Н), 7,27 и 7,40 (2с, 2Н), 7,55 и 7,61 (2д, J=8,0 Гц, 1Н); ³¹Р ЯМР (ДМСО-d₆, 162 МГц) δ (м.д.) 7,56 и 7,69 (2с); сканирование ES⁺ 551 (M+H)⁺, λ_{макс}=275,7 нм; ВЭЖХ (0-100% АСН в течение 10 минут), t_R=3,88 мин, λ_{макс}=273,7 нм.

20

25

30

Пример 35

Действие против HBV

35 Осуществляли контакт соединения из примера 1 (NM 204) (гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатное производное L-ddA) (A550) с клетками, инфицированными HBV-НерG2. Значения EC₅₀ измеряли согласно стандартным способам. Как показано в таблице ниже, соединение из примера 1 показало значительную активность по сравнению с исходной молекулой LddA.

40

Препарат	N	Вес HBV (НерG2)
		EC ₅₀ (мкМ)
LddA	3	>10
Пример 1 (A550)	3	0,062±0,018
LdT	3	0,26±0,048
Ламивудин	3	0,022±0,007

45 Пример 36

Подготовка калибровочной кривой для измерения ddATФ

Измерения концентрации 2'-3'-дидезоксиаденозин-5'-трифосфата (ddATФ) (трифосфатный нуклеотид 2'-3'-дидезоксиаденозина (ddA)) осуществляли способом

жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии (LC/MS/MS), например, в метанольном экстракте гепатоцитов.

Концентрацию ddATФ измеряли по сравнению со стандартной кривой.

Рабочие стоковые растворы TP-ddA готовили из стокового раствора 100 пмоль/мкл ddATФ в деионизированной воде (тетранатриевая соль с чистотой >91%), закупаемого в компании Sigma Chemical Co, следующим образом:

Рабочие стоковые растворы ddATФ и подготовка стандартной кривой для ddATФ.

1. Рабочий стоковый раствор № 1						
Тестовое соединение	Стоковая концентрация пмоль/мкл	Взятый объем мкл	Объем DН ₂ O мкл	Общий объем мкл	Концентрация пмоль/мкл	моль на 10 мкл
ТФ-ddA	100	2000	2000	4000	50,0	500
2. Рабочий стоковый раствор № 2						
Тестовое вещество	Стоковая концентрация пмоль/мкл	Взятый объем мкл	Объем DН ₂ O мкл	Общий объем мкл	Концентрация пмоль/мкл	
ТФ-ddA	100	1000	3000	4000	25,0	250
3. Рабочий стоковый раствор №4 (приготовленный из стокового раствора № 1)						
Тестовое вещество	Стоковая концентрация пмоль/мкл	Взятый объем мкл	Объем DН ₂ O мкл	Общий объем мкл	Концентрация пмоль/мкл	
ТФ-ddA	100	500	3500	4000	12,5	125
4. Рабочий стоковый раствор №5 (приготовленный из стокового раствора № 1)						
Тестовое вещество	Стоковая концентрация пмоль/мкл	Взятый объем мкл	Объем DН ₂ O мкл	Общий объем мкл	Концентрация пмоль/мкл	
ТФ-ddA	100	200	3800	4000	5,0	50
5. Рабочий стоковый раствор №6 (приготовленный из стокового раствора № 1)						

Тестовое вещество	Стоковая концентрация пмоль/мкл	Взятый объем мкл	Объем DН ₂ O мкл	Общий объем мкл	Концентрация пмоль/мкл	
ТФ-ddA	100	100	3900	4000	2,5	25
6. Рабочий стоковый раствор №7 (приготовленный из стокового раствора № 1)						
Тестовое вещество	Стоковая концентрация пмоль/мкл	Взятый объем мкл	Объем DН ₂ O мкл	Общий объем мкл	Концентрация пмоль/мкл	
ТФ-ddA	100	40	3960	4000	1,0	10

Внутренний стандартный (ISTD) рабочий стоковый раствор готовили из стокового раствора 0,50 мг/мл 2-дезоксиаденозина 5-трифосфат, приобретенного в компании Sigma Chemical Co.

Раствор ISTD	Стоковая концентрация пмоль/мкл	Взятый объем мкл	Объем MeOH мкл	Общий объем мкл	Концентрация мкг/мл	Концентрация пмоль/мл
дATФ	500	200	9800	10000	10,0	500

В некоторых вариантах осуществления калибровочные стандарты подготавливают следующим образом, используя:

Приготовление калибровочных стандартов:								
Калибровочный стандарт №	Стандартная концентрация пмоль/мл	Вес печенки г	Рабочий стоковый раствор №	Концентрация рабочего стокового раствора пмоль/мкл	Объем рабочего стокового раствора мкл	Объем ISTD мкл	Объем MeOH мкл	Общий объем мкл
Blk	0	0,1			0	50	940	990
#1	50	0,1	#5	5,0	10	50	940	1000
#2	125	0,1	#4	12,5	10	50	940	1000
#3	250	0,1	#3	25,0	10	50	940	1000
#4	500	0,1	#2	50,0	10	50	940	1000
#5	1000	0,1	#1	100,0	10	50	940	1000

Образцы печени:

В некоторых вариантах осуществления применяли следующие условия ВЭЖХ для

MS-ВЭЖХ, например, тандемный способ инструментального анализа MS-ВЭЖХ:

ВЭЖХ проводили на устройстве Phenomenex Luna Amino 3 мкм 100А, колонка 30×2 мм, с мобильной фазой: А: 70% 10 мМ NH₄OAc, 30% ACN pH 6,0; и В: 70% 1 мМ NH₄OAc, 30% ACN pH 0,5 следующим образом:

Программа элюирования градиента:

Этап	Время (минуты)	Поток (мкл/мин)	А (%)	В (%)
0	0	400	60	40
1	1,1	400	60	40
2	1,11	400	40	60
3	2,11	400	30	70
4	2,6	400	20	80
5	3,1	400	0	100
6	5,5	400	0	100
7	5,51	400	60	40
8	10	400	60	40

Объем инъекции: 50 мкл
Скорость потока в MS: 0,400 мл/мин, отсутствие деления потока

Условия мониторинга множественных реакций (MRM): (API3000)

Способ ионизации:	Положительная ионизация электрораспылением (ESI+)
Напряжение ионораспыления: (IS)	5000 V
Температура (TEM):	550°C
Турбо IS газ	8 л/мин
Небулайзер (NEB):	14
Установка газа CAD (CAD):	6
Потенциал декластеризации (DP)	68 V
Энергия столкновений (CE)	27 eV
Потенциалы вход/выход (EP/CXP)	10 V/11 V
Соединение	Ион-предшественник → ион продукта
ddA трифосфат	476,2 → 135,9
ddA дифосфат	396,2 → 135,9
dA трифосфат (ISTD)	460,2 → 135,9

Колонка *Luna Amino непосредственно связана с держателем кассеты «охрана безопасности» на входном конце, подходящем для колонок Phenomenex 2,1 мм, содержащих кассету C18.

Пример 37

Фосфорилирование in vitro в гепатоцитах

Первичные гепатоциты (крысы, обезьяны *Сynomolgus* или человека) высевали в концентрации $0,8 \times 10^6$ в покрытые коллагеном 12-луночные планшеты и оставляли для фиксирования на 4-6 часов, после чего среда высевания была замещена культуральной бессывороточно средой, и клетки оставляли для акклиматизации в новой среде в течение ночи. На следующий день клетки подвергали воздействию в течение 1, 4, 8 и 24 часов тестового соединения (NM204) (A550) в концентрации 10 и 50 мкМ, приготовленных в новой культуральной среде из стокового раствора в ДМСО (конечная концентрация ДМСО составляла 0,1%). В каждой точке времени собирали аликвотное количество (500 мкл), немедленно добавляли 500 мкл ацетонитрила и сохраняли при -20°C до анализа. Оставшуюся воздействующую среду удаляли, и клеточный монослой (прикрепившийся к планшете) промывали 2 раза ледяным фосфатно-буферным раствором ФБР. Какое-либо количество оставшегося ФБР тщательно удаляли путем аспирации, и клетки собирали посредством соскабливания в 1 мл 70% ледяного метанола. Клеточные пробы помещали на ночь при -20°C и на следующий день центрифугированием удаляли клеточный дебрис. Удаляли супернатанты и проводили

фильтрацию перед анализом LC/MS. Стандартную кривую подготавливали с использованием необработанных клеток, с которыми провели сходные манипуляции, же за исключением манипуляций до их сбора в 70% метаноле, и к промытым монослоям добавляли 10 мкл стандартных растворов LddATФ, приготовленных в метаноле. Эти контрольные пробы затем обрабатывали и анализировали так же, как это описано для тестовых проб.

Ниже приведены результаты:

Образование LddA-ТФ в гепатоцитах			
Пример 1 (A550) 10 мкМ			
Уровни LddA ТФ (пмоль/миллион клеток)			
Время (часы)	Крыса	Обезьяна	Человек
1	159,5	287,5	161,5
4	388,0	978,0	312,5
8	468,5	1230,0	352,5
24	422,0	344,0	366,0
Пример 1 (A550) 50 мкМ			
Уровни LddA АТФ (пмоль/миллион клеток)			
Время (часы)	Крыса	Обезьяна	Человек
1	393,0	2085,0	682,5
4	1212,0	5690,0	1480,0
8	1590,0	6030,0	1930,0
24	1505,0	3030,0	2062,5

Как показывают приведенные данные, были выявлены значительные уровни L-ddATФ в гепатоцитах. Было выявлено, что в гепатоцитах обезьяны уровни достигали максимального уровня через 8 часов, с быстрым последующим снижением. Напротив, обнаружено, что в гепатоцитах крысы и человека через 8 часов уровни выравниваются.

Пример 38

Исследования *in vivo* на крысах

Распределение NM-204 (соединения из примера 1 (гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного L-ddA) (A550) в печени крысы оценивали после однократного внутривенного (в/в) или перорального введения A550 (NM-204) в дозе 20 мг/кг (перорально) или 10 мг/кг (в/в) веса тела. Растворы дозировок готовили в тот же день перед введением дозы.

В определенное время (через 1 и 3 часа для животных с в/в введением или через 1, 3 и 8 часов для животных с пероральным введением) каждое животное подвергали эвтаназии газом CO₂, с последующим обескровливанием через брюшную вену. Сразу после умерщвления печень немедленно забирали, быстро замораживали в жидком азоте, помещали на сухой лед и затем сохраняли при -70°C до анализа.

Подготовка калибровочных стандартов из экстрактов печени контроля:

Контрольные образцы печени крысы забирали из целой замороженной печени (Bioreclamation, Inc. Hicksville, NY) при помощи инструмента для биопсии образцов тканей (Harris Unicore, 8,0 мм, VWR). Каждый образец весом примерно 0,1 г помещали в отдельный поли-флакон объемом 2 мл с 0,940 мл 80% MeOH/20% DIH₂O и готовили гомогенаты, используя механический разрушитель тканей (Tissue Master, Omni-International, Inc, Marietta GA). Во флаконы вводили 10 мкл аликвотных количеств рабочего стокового раствора и 50 мкл аликвотных количеств ISTD перед перемешиванием на вортексе в течение ~30 секунд. Смеси сохраняли в течение ночи при -20°C и на следующий день на 10 мин извлекали для центрифугирования в настольной центрифуге. Каждый супернатант переносили в отдельную центрифужную фильтрационную единицу (0,45

мкм), и полученные фильтраты переносили в пробирки ВЭЖХ для анализа LC/MS/MS. Конечные концентрации ddATФ в калибровочных стандартах составляли 1000, 500, 250, 125, 50 и 0 пмоль/мл. Каждый калибровочный стандарт непосредственно вносили в объеме 50 мкл в ионнообменную колонку для анализа. Проводили анализ стандартной кривой калибровочных стандартов из контрольных экстрактов печени.

Анализ ddATФ проводили путем ионообменной хроматографии с онлайн обнаружением положительной ионизации ESI-MS/MS способом мониторинга множественных реакций (MRM). Пиковые области, полученные для калибровочных стандартов 4 из 5, позволяли построить стандартную кривую, которая демонстрировала хорошую линейность ($R^2=0,9996$) в диапазоне концентрации от 50 до 1000 пмоль/мл. Это является эквивалентным диапазоном от 5 до 100 пмоль/г печени при использовании препарата образца. Применяли условия ВЭЖХ MS/MS, описанные в примере 5. Более низкий предел количественного определения, показываемый методикой LC/MS/MS, составляет, например, около 0,2 пмоль/мл для клеточных экстрактов гепатоцитов, которые содержат намного меньше соли.

Ниже приведены результаты, показывающие внутриклеточные уровни A550 (NM204) (показывающие соединения, проникшие в клетки печени) и уровни LddATФ (показывающие расщепление фосфорамидатной функциональной группы и трифосфорилирование ddA до активного трифосфата в печени):

A550 (пример 1) и LddATФ, измеренные в печени самцов крыс, которым в/в или перорально вводили A550 (пример 1)				
Номер животного	Концентрация соединения (A550) (пример 1) Концентрация (пмоль/г печени)	Точка времени (часы)	Концентрация ddA-TP	
			(пмоль/г печени)	(пмоль/10 ⁶ клеток)*
В/в дозировка (10 мг/кг)				
1M1	65,8	1	2025	17,8
1M2	89,1	1	1930	16,9
1M3	85,1	1	1355	11,9
Среднее значение	80,0		1770	15,5
В/в дозировка (10 мг/кг)				
2M1	28,3	3	1345	11,8
2M2	26,0	3	1940	17,0
2M3	29,3	3	2990	26,2
Среднее значение	27,9		2092	18,3
Пероральная дозировка (20 мг/кг)				
3M1	411	1	210	1,8
3M2	272	1	575	5,0
3M3	70,2	1	400	3,5
Среднее значение	251		395	3,5
Пероральная дозировка (20 мг/кг)				
4M1	360	3	200	1,8
4M2	92,1	3	330	2,9
4M3	161	3	405	3,6
Среднее значение	204		312	2,7
Пероральная дозировка (20 мг/кг)				
5M1	16,4	8	280	2,5
5M2	28	8	805	5,2
5M3	16,2	8	275	2,4
Среднее значение	20,1		382	3,3

*Гепатоцеллюлярное количество для крысы составляло 114×10^6 клеток на грамм печени (Toxicology in Vitro 20 (2005) 1582-1586).

Таким образом, приведенные результаты показывают, что соединение можно использовать для повышения концентрации препарата в печени. Эти результаты также показывают увеличенную концентрацию активного трифосфата, который образуется

в клетках печени.

Пример 39

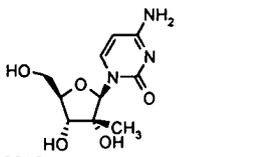
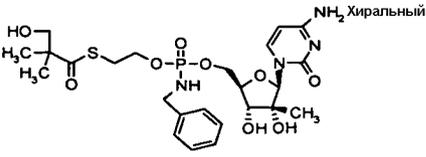
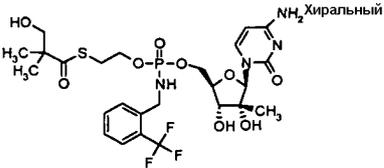
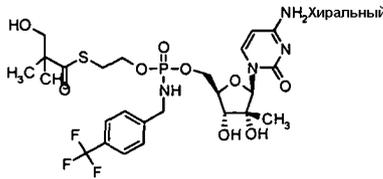
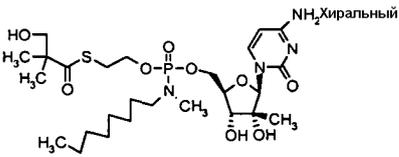
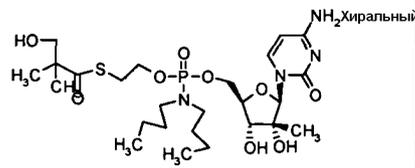
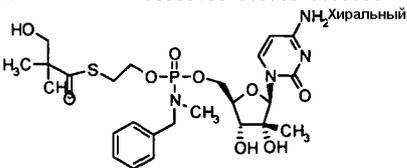
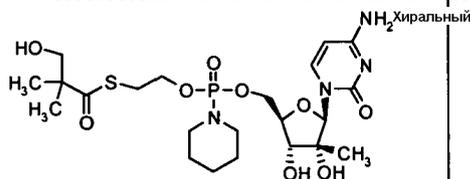
Исследование репликона HCV

Клетки Huh-7, содержащие субгеномный репликон HCV Con1 (клетки GS4.1), (C. Seeger; Fox Chase University, Philadelphia, PA, USA), выращивали в среде Игла, модифицированной по Дульбекко (DMEM) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (ЭБС), 2 мМ L-глутамина, 110 мг/л пирувата натрия, 1X не заменимых аминокислот, 100 ед/мл пенициллина - стрептомицина и 0,5 мг/мл G418 (Invitrogen). Для анализа эффекта дозы клетки высевали в 96-луночные планшеты в количестве $7,5 \times 10^3$ клеток/на лунку в объеме 50 мкл и инкубировали при $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$. Через три часа после высевания добавляли 50 мкл десяти 2-кратных серийных разведений соединений (самая высокая концентрация составляла 75 мкМ), и клеточные культуры инкубировали при $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ в присутствии 0,5% ДМСО. Альтернативно, соединения тестировали в единственной концентрации 15 мкМ. Во всех случаях отрицательным контролем были клетки Huh-7, не имеющие HCV репликона. Клетки инкубировали в присутствии соединений в течение 72 часов, после чего их анализировали на экспрессию белка NS4A посредством твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Для этого планшеты фиксировали в течение 1 минуты ацетоном:метанолом 1:1, дважды промывали фосфатно-буферным раствором (ФБР), 0,1% Твин20, блокировали в течение 1 часа при комнатной температуре буфером TNE, содержащим 10% ЭБС и затем инкубировали в течение 2 часов при 37°C с анти-NS4A мышинным моноклональным антителом А-236 (ViroGen), разведенным указанным буфером. После трехкратного промывания ФБР, 0,1% Твин20 клетки инкубировали в течение 1 часа при 37°C с антимышиным иммуноглобулином G, конъюгированным с пероксидазой, в буфере TNE, 10% ЭБС. После промывания, как описано выше, реакцию продолжали с О-фенилендиамином (Zymed). Реакцию прекращали через 30 минут с помощью 2н H_2SO_4 и считывали спектральную поглотительную способность при 492 нм, используя спектрофотометр Sunrise Tecan. Значения EC_{50} определяли исходя из % ингибирования по отношению к данным концентрации, используя сигмоидальный нелинейный анализ регрессии, основанный на четырех параметрах, с программным обеспечением Tecan Magellan. При исследовании единственной концентрации результаты выражали как % ингибирования в 15 мкМ. Для оценки цитотоксичности клетки GS4.1 обрабатывали соединениями, как описано выше, и тестировали жизнеспособность клеток, используя анализ клеточной пролиферации с единственным раствором Cell Titer 96 AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega). Значения CC_{50} определяли из % цитотоксичности по отношению к данным концентрации, используя программное обеспечение Tecan Magellan, как описано выше.

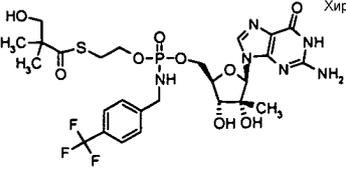
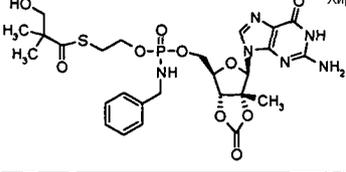
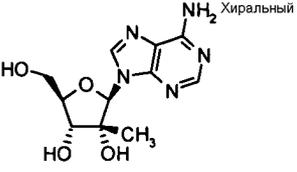
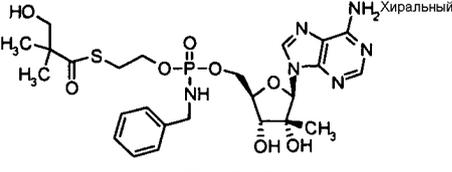
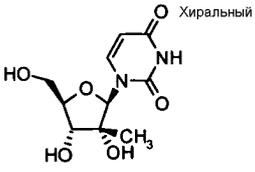
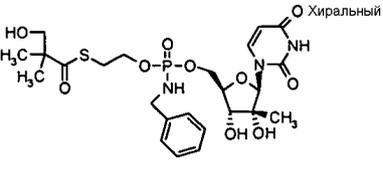
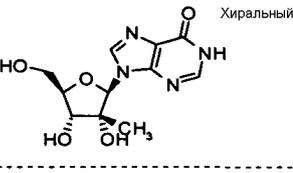
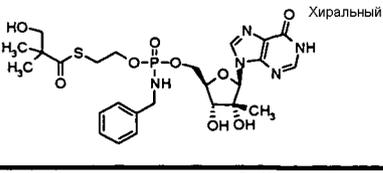
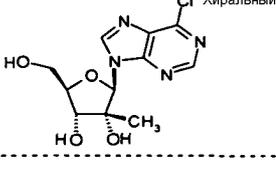
Результаты

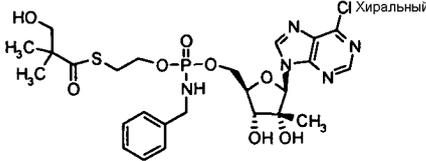
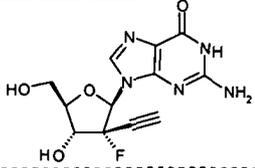
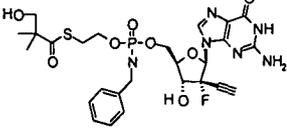
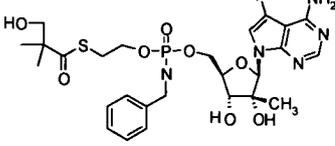
Провели оценку соединений, представленных в таблице ниже, согласно анализу репликона, описанному выше.

45

Рассматриваемое соединение	Структура	HCV ELISA 2	
		EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)
5 Исходный нуклеозид: A634 (NM107)		++	+
10 ПРИМЕР 2: B102		++	+
15 ПРИМЕР 26: B187		++	+
20 ПРИМЕР 27: B399		++	+
25 ПРИМЕР 28: B204		++	+
30 ПРИМЕР 29: B244		+	+
35 ПРИМЕР 30: B308		++	+
40 ПРИМЕР 31: B353		+	+

	Рассматриваемое соединение	Структура	HCV ELISA 2	
			EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)
5	ПРИМЕР 32: В354		++	+
10	ПРИМЕР 33: В391		+	+
15	ПРИМЕР 34: В395		++	+
20	ПРИМЕР 24: В234		++	+
25	ПРИМЕР 23: В302		++	+
30	ПРИМЕР 22: В390		+	+
35	ПРИМЕР 25: В183		+	+
40	Исходный нуклеозид: А844 (NM108)		++	+
45	ПРИМЕР 3: В299		+++	+

Рассматриваемое соединение	Структура	HCV ELISA 2	
		EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)
5 ПРИМЕР 11: B242		+++	+
10 ПРИМЕР 10: B307		+++	+
15 Исходный нуклеозид: A374 (NM80)		+++	++
20 ПРИМЕР 6: B263		++	+
25 Исходный нуклеозид: C809 (NM106)		+	+
30 ПРИМЕР 7: B229		++	+
35 Исходный нуклеозид: A608		+	+
40 ПРИМЕР 8: B186		++	+
45 Исходный нуклеозид: A849		+++	+

Рассматриваемое соединение	Структура	HCV ELISA 2	
		EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)
5 ПРИМЕР 9: B396		+++	++
10 Исходный нуклеозид: D961		+	+
15 ПРИМЕР 12: B503		++	+
20 Исходный нуклеозид: E810		+++	+
25 ПРИМЕР 18: B436		++	+

Значения EC₅₀ в анализе ELISA 2 обозначены следующим образом:

+++ ≤1 мкМ, ++ >1-10 мкМ и + >10 мкМ

Значения CC₅₀ обозначены следующим образом:

++ ≤75 мкМ, + >75 мкМ

Пример 40

Анализ лекарственной чувствительности к препарату против HBV

а) На культуральные планшеты с покрытием коллагеном-I высевали клетки с плотностью 0,25-0,5×10⁶ клеток на лунку в 2 мл ростовой/селективной среды.

б) Стоковые свежие растворы лекарственного препарата готовили в 100% ДМСО как 200× исходный раствор. Готовили семь 4-кратных разведений тестового соединения в диапазоне от 2,5 мкМ до 0,0006 мкМ (конечное). Основные разведения препарата разделяли на 4 аликвотных количества и затем сохраняли при -20°C до использования.

в) Через один день после посева клеток начинали применение препарата путем добавления 10 мкл разведения препарата вместе с 2 мл свежей ростовой/селективной среды.

Таким образом, конечная концентрация ДМСО не превышала 0,5%. В контрольные лунки без препарата вводили 10 мкл ДМСО в свежей среде.

д) Клетки обрабатывали через один день 2 мл свежей комбинации среды/препарата в течение в общей сложности 8 дней. Затем на 10 день собирали клеточные лизаты, как описано ниже, и проводили анализ эндогенной полимеразы.

Приготовление нуклеокапсид-содержащих лизатов для анализа ЕРА

а) Через два дня после заключительного применения препарата осуществляли сбор

клеток.

b) Среду аккуратно аспирировали, и клеточные монослои однократно ополаскивали 1 мл ФБР.

5 c) В каждую лунку добавляли 1 мл лизирующего буфера (50 mM Трис-НСl с уровнем рН 7,5/150 mM NaCl/5 mM MgCl₂/0,2% NP-40). Промывочное средство должно снимать внешнюю оболочку вирионов и позволять захватывать внутренние нуклеокапсиды. Планшеты сохраняли на льду в течение >30 мин.

d) Лизированные клетки переносили в микроцентрифужные пробирки объемом 1,5 мл.

10 e) Лизаты очищали центрифугированием при комнатной температуре в течение 5 минут при 14000 оборотов в минуту.

f) Очищенные лизаты переносили в новые пробирки и немедленно замораживали на сухом льду, затем сохраняли при -80°C, до получения возможности проведения анализа эндогенной полимеразы, как описано ниже.

15 **Анализ эндогенной полимеразы (ЕРА) клеточных лизатов**

a) ЕРА проводили по существу как описано авторами Seifer, et al (1998). J. Virol. 72: 2765-2776. Очищенные лизаты оттаивали при комнатной температуре.

20 b) Внутриклеточные HBV-нуклеокапсиды подвергали иммунопреципитации из цитоплазматических лизатов в течение ночи при 4°C с поликлональным кроличьим анти-HBcAg антителом и иммобилизовали на протеин А сефарозных CL-4В шариках.

25 c) После 2 промываний иммобилизованных капсид 1 мл промывочного буфера ЕРА (75 mM NH₄Cl, 50 mM Трис-НСl с уровнем рН 7,4, 1 mM ЭДТА), начинали реакции эндогенной полимеразы путем добавления 50 мкл детергент-содержащего коктейля ЕРА (50 mM Трис-НСl, рН 7,4, 75 mM NH₄Cl, 1 mM ЭДТА, 20 mM MgCl₂, 0,1 mM β-МЕ, 0,5% NP-40, 100 мкМ холодной dGTP, TTP, dCTP и 50 нм ³³P-dАТФ) и инкубировали в течение ночи при 37°C. Детергент должен увеличивать проницаемость нуклеокапсид.

30 d) Последующее расщепление эндогенно ³³P-меченой HBV-ДНК в течение 1 часа при 37°C посредством 1 мг/мл протеиназы К проходило беспрепятственно с помощью фенол/хлороформной экстракции.

e) Затем осаждали нуклеиновые кислоты с одним объемом 5M NH₄-ацетата и 2,5 объемами 100% EtOH, и сепарировали на 1% нативном агарозном геле в Трис-боратном буфере.

35 f) Гели блотировали на положительно заряженную нейлоновую мембрану в течение ночи при комнатной температуре посредством капиллярного переноса в 0,4N NaOH.

g) Проводили скрининг сухих мембран с помощью фосфоримиджера (PhosphorImager, GE Healthcare) в течение ночи при комнатной температуре, затем сканирование (Storm 860, GE Healthcare) и количественный анализ с программным обеспечением ImageQuant (GE Healthcare).

40 h) Создавали кривые эффекта с использованием программного обеспечения XLfit 4.1. Средние значения эффективной концентрации препарата, которые ингибируют активность эндогенной HBV-полимеразы на 50%, вычисляли по нескольким независимым экспериментам.

45 **Определение цитотоксичности**

Стандартное исследование цитотоксичности *in vitro* проводили в клетках HepG2. Клетки подвергали воздействию препарата в течение 9 дней. Жизнеспособность клетки определяли посредством MTS-окрашивания с использованием анализа клеточной пролиферации CellTiter 96 Aqueous One Solution согласно инструкциям фирмы-

изготовителя.

а) Клетки HepG2 высевали в 96-луночные планшеты для тканевых культур в 100 мкл свежей ростовой среды в количестве 7×10^3 клеток на лунку.

б) Стоковые растворы препарата готовили в 100% ДМСО как 400× исходные растворы, и их сохраняли при -20°C до использования.

в) Через четыре часа после высевания клеток готовили разведения препарата, после чего их добавляли в клетки. Клетки получали до 100 мкМ препарата, с общим объемом 200 мкл свежей ростовой среды, содержащей 0,25% ДМСО. В контрольные лунки добавляли ростовую среду с ростовой средой с 0,25% ДМСО. Планшеты инкубировали при 37°C с 5% CO_2 .

д) Клетки обрабатывали через один день свежей ростовой средой и свежими разведениями препарата в течение в общей сложности 8 дней, как описано выше.

е) На 9 день определяли жизнеспособность клеток HepG2 путем добавления 20 мкл раствора CellTiter 96 Aqueous One Solution. После 4 часов инкубации при 37°C измеряли спектральную поглощательную способность при A_{490} нм в планшетном ридере Victor V (Perkin Elmer).

ф) Концентрации CC_{50} определяли с использованием программного обеспечения XLfit 4.1.

Противовирусное действие *in vitro* РМЕА, В261 (гидрокси-tBuSATE N-бензилфосфорамидатного производного РМЕА, как показано в таблице из примера 10), как и LdT в качестве контроля, тестировали всего в 4 анализах лекарственной чувствительности препарата HBV. Ниже в таблице приведены результаты:

HBV клеточный анализ (Показания ЕРА)

Цитотоксичность		Противовирусное действие*	
Препарат	(CC_{50} в мкМ)	(EC_{50} в мкМ)	SI
РМЕА	>100	$0,328 \pm 0,082$	>310
В261	19,6	$0,016 \pm 0,004$	1225
LdT	>100	$0,366 \pm 0,056$	>273

*Цитотоксичность и эффективность определены на коллагеновых планшетах.

Пример 41

Определение общего метаболизма в субклеточных фракциях печени (деплеция исходного)

Инкубирование НАДФН (восстановленного

никотинамидадениндинуклеотидфосфата). Микросомальное или S9 инкубирование проводили в конечном объеме 0,5 мл. Объединенные микросомальные или S9 белки печени (1,0 мг/мл), суспендированные в инкубационном буфере (100 мМ фосфата калия, уровень pH 7,4, 5 мМ MgCl_2 и 0,1 мМ ЭДТА), предварительно инкубировали в течение 5 минут при 37°C с 10-50 мкМ OHSATE фосфорамидатным соединением из стокового раствора в ДМСО (конечная концентрация ДМСО составляла 0,1%); реакцию начинали путем добавления НАДФН (конечная концентрация 3 мМ). Инкубирование без НАДФН являлось контролем. В определенные точки времени (0-120 минут) забирали пробы в 0,1 мл, и реакцию прекращали путем добавления 1 объема останавливающего раствора (ацетонитрил). Образцы подвергали вортекс-смешиванию в течение 30 секунд и затем центрифугировали при 1500g в течение 10 мин. Супернатант переносили в стеклянные пробирки для ВЭЖХ и проводили ВЭЖХ без дополнительной обработки. Фиг.1 и 2 отображают деплецию NM108 SATE фосфорамидата (B299), и NM107 SATE фосфорамидата (B102), соответственно, после инкубации с НАДФН в печени обезьяны S9.

Система ВЭЖХ для пролекарства в образцах с неизменяемой средой

ВЭЖХ:	Agilent 1100
Колонка:	Phenomenex Luna C 18 (2), 20×2 мм
Мобильные фазы (MP):	MP (A) 10 мМ К ₂ НРО ₄ рН 5, MP (B) АСN
Градиент элюирования:	20-63% MP (B) действующий от 0 до 30 минут
Время выполнения:	20 минут
Скорость потока:	1 мл/минуту
Объем инъекции:	10-20 мкл
УФ:	252 нм производного NM108SATE (B299) 272 нм производного NM107SATE (B102)

Таким образом, не будучи ограниченным какой-либо теорией, учитывая, что метаболизм является НАДФН-зависимым, возможно, что фосфорамидатное соединение предпочтительно активируется в печени Цитохромом Р450.

Пример 42

Определение клеточного уровня трифосфата

Приготовление культур первичных гепатоцитов

Клетки, только что выделенные из печени животного и человека, находились в суспензии на льду. Следуя методике, клетки осаждали центрифугированием при 500 оборотах в минуту (клетки крысы) или при 700 оборотах в минуту (обезьяна и человек) и ресуспендировали в количестве 0,8 миллионов клеток на мл среды в планшете (НРМ). Затем их высевали на многолуночные покрытые коллагеном планшеты (12-луночные) путем добавления 1 мл клеточной суспензии (0,8 млн клеток/мл). Планшеты аккуратно встряхивали для равномерного распределения клеток и помещали в инкубатор при 37°С в течение около 4-6 часов, чтобы позволить клеткам зафиксироваться. После фиксации клеток планшетную среду удаляли и замещали культуральной средой для гепатоцитов (НСМ). Клетки оставляли на ночь в инкубаторе при 37°С для акклиматизации к культивированию и среде.

Инкубирование с тестовым соединением

Инкубирование гепатоцитов проводили в конечном объеме 1,0 мл НСМ/на лунку (0,8 миллионов клеток/мл). После инкубации клеток в течение ночи удаляли НСМ и замещали свежей НСМ, предварительно нагретой до 37°С и содержащей 10 мкМ тестового соединения из стокового раствора в ДМСО (конечная концентрация ДМСО составляла 0,1%). В определенные точки времени (до 24 часов) удаляли инкубационную среду, и монослой клеток аккуратно промывали два раза ледяным ФБР. После последнего промывания тщательно полностью удаляли ФБР и добавляли 1 мл экстракционного буфера (ледяной 70% метанол). После добавления метанола каждую лунку сразу закрывали парфилемом. После обработки всей планшеты парафилемом дополнительно закрывали всю планшету, образуя двойное покрытие для предотвращения испарения во время процесса экстракции. Затем планшет закрывали крышкой и герметизировали лентой. После этого планшеты сохраняли при -20°С в течение минимум 24 часов, чтобы протекала экстракция внутриклеточного содержимого.

Приготовление культур Nuh7 или HepG2

Клетки HepG2 или Nuh7 высевали в количестве $0,4 \times 10^6$ клеток/на лунку в покрытые коллагеном 12-луночные планшеты. Клетки оставляли для фиксации в течение ночи. После инкубации клеток в течение ночи удаляли культуральную среду и замещали ее свежей культуральной средой, предварительно нагретой до 37°С, содержащей 10 мкМ тестового соединения из стокового раствора в ДМСО (конечная концентрация ДМСО составляла 0,1%). Через 24-72 часа удаляли инкубационную среду, и монослой клеток

аккуратно промывали два раза ледяным ФБР. После последнего промывания тщательно полностью удаляли ФБР и добавляли 1 мл экстракционного буфера (ледяной 70% метанол). После добавления метанола каждую лунку сразу закрывали парфилемом. После обработки всей планшеты парафилемом дополнительно закрывали всю планшету, образуя двойное покрытие для предотвращения испарения во время процесса экстракции. Затем планшет закрывали крышкой и герметизировали лентой. После этого планшеты сохраняли при -20°C в течение минимум 24 часов, чтобы протекала экстракция внутриклеточного содержимого.

Приготовление образца для анализа

Клеточные экстракты готовили путем переноса 0,9 мл экстракта в микроцентрифужную пробирку объемом 2 мл, с последующим центрифугированием в течение 5 минут при 14000 оборотах в минуту. Около 100 мкл супернатанта переносили в пробирки ВЭЖХ, и определяли уровни трифосфата анализом LCMS-MS, как описано ниже.

Условия ВЭЖХ: NM107-трифосфат

ВЭЖХ:	
Колонка:	Phenomenex Luna Amino, 3 мкм, 100 А, 30×2 мм
Мобильные фазы (MP):	А) 70% 10 мМ NH ₄ OAc 30% ACN, pH 6,0 В) 70% 1 мМ NH ₄ OAc 30% ACN, pH 10,5

Градиент элюирования:

Этап	Время	Поток	А	В
0	0,00	400	80	20
1	0,10	400	80	20
2	0,11	400	40	60
3	0,21	400	40	60
4	2,60	400	10	90
5	2,61	400	0	100
6	5,60	400	0	100
7	5,61	400	80	20
8	9,00	400	80	20
Скорость потока в MS:	0,400 мл/мин, без разделения			
Объем инъекции:	10 мкл			
Соединение	ион-предшественник		ион-продукт	
NM107 трифосфат	498,0		112,0	

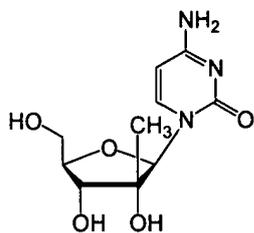
Примеры условий ВЭЖХ: NM108-трифосфат

ВЭЖХ:	
Колонка:	Phenomenex Luna Amino, 3 мкм, 100 А, 30×2 мм
Мобильные фазы (MP):	(А) 70% 10 мМ NH ₄ OAc, 30% ACN, pH 6,0 (В) 70% 1 мМ NH ₄ OAc, 30% ACN, pH 10,5 P

Градиент элюирования:

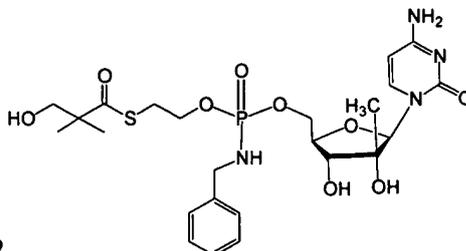
Этап	Время	Поток	А	В
0	0,00	400	60	40
1	0,10	400	60	40
2	0,11	400	40	60
3	0,21	400	40	60
4	2,60	400	10	90
5	2,61	400	0	100
6	5,61	400	0	100

	7	5,61	400	60	40
	8	9,00	400	60	40
	Скорость потока в MS:		0,400 мл/мин, без разделения		
	Объем инъекции:		10 мкл		
	Соединение		ион-предшественник		ион-продукт
5	NM108 трифосфат		538,0		152,0



NM107

и B102



15 Уровни NM107 трифосфата и B102 трифосфата в клеточных экстрактах выявляли следующим образом:

Лекарственный препарат в культуре	Внутриклеточный трифосфат (пмоль/млн клеток)			
	Человек	Обезьяна	HepG2*	Huh7*
B102	991	1838	1,5	9,2
NM107	19	10	17	37
24 часа инкубации в 10 мкм препарата				
*72 часа инкубации в 10 мкм препарата				

Как указано в данных выше, уровень внутриклеточного трифосфата у B102 был выше по сравнению с уровнем NM107.

25 Пример 43

Демонстрация мощного противовирусного действия нуклеозидных ингибиторов второго поколения B102 у HCV-инфицированных шимпанзе

Нуклеозидные аналоги, такие как NM107 (2'-метилцитидин, нуклеозидный компонент валопицитабина), показали эффективность против HCV в клинических условиях, и их 5'-трифосфаты (ТФ) могут быть мощными ингибиторами NS5B-полимеразы HCV. Вместе с тем, их широкое системное распределение и неэффективное превращение в ТФ в печени могут приводить к снижению безопасности и эффективности противовирусного действия. Проводили доклиническое исследование безопасности и противовирусного действия *in vivo* нуклеотидных пролекарств B102.

35 Способы: Фармакокинетическое (ФК) и токсикологическое исследование B102 заключалось в его пероральном введении крысам или обезьянам в дозах от 20 до 300 мг/кг/в день в течение до 14 дней. Определяли с помощью LC-MS/MS уровни нуклеозида ТФ в печени. Соединения (10 мг/кг/в день) вводили шимпанзе, хронически инфицированным HCV генотипом 1, один раз в день ежедневно в течение 4 дней перорально через зонд. Вирусные нагрузки HCV контролировали перед лечением, в ходе лечения и после, посредством количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени RT-ПЦР.

45 Результаты: ФК исследования у крыс и обезьян показали, что B102 имеет первоначальную экстракцию в печени >95% с низким системным воздействием (<1%). Уровни ТФ в печени нуклеотидных пролекарств были в 10-50 раз выше по сравнению с нуклеозидной копией. Не выявлено какой-либо токсичности после введения A2 в дозе 50 мг/кг/в день обезьянам в течение 14 дней. Не выявлено какой-либо тошноты или токсичности для ЖКТ. У HCV-инфицированных шимпанзе B102 оказывал быстрое и

мощное противовирусное воздействие, с последующим возвращением к исходному уровню после прекращения приема препарата. Среднее снижение вирусных нагрузок у В102 на протяжении 4 дней воздействия препарата находилось в диапазоне от 1,5 log10. Эквивалентная доза валопицитабина давала в результате снижение вирусной нагрузки 0,7 log10. У шимпанзе не выявлено каких-либо лабораторных отклонений или доказательств токсичности.

Таким образом, при пероральном введении В102 создает в печени высокие уровни трифосфатов наряду с низким системным воздействием, что приводит к быстрому и мощному ингибированию репликации HCV у шимпанзе, и таким образом показывает *in vivo* перспективный доклинический профиль безопасности и противовирусного действия.

Пример 44

Соединения исследовали на действие против HBV. Определяли действие против HBV на HBV-вирионах и нуклеокапсидах посредством анализа эндогенной полимеразы (ЕРА)

Испытание чувствительности лекарственного препарата с использованием HBV-продуцирующей клеточной линии дикого типа

1) На 12-луночные планшеты с покрытием коллагеном-I высевали продуцирующие клетки, экспрессирующие HBV дикого типа с плотностью $0,5-1 \times 10^6$ клеток на лунку в 2 мл ростовой/селективной среды.

2) Стоковые свежие растворы лекарственного препарата готовили в 100% ДМСО как 200x исходный раствор. Готовили пять 4-кратных разведений их указанного 200x стокового раствора в 100% ДМСО. Для каждого эксперимента 4 аликвотных количества каждого разведения препарата сохраняли при -20°C до использования.

3. Как только клетки достигали конfluence (через 1 день после посева клеток), начинали применение препарата путем добавления 10 мкл разведения препарата вместе с 2 мл свежей ростовой/селективной среды. Таким образом, конечная концентрация ДМСО не превышала 0,5%. В контрольные лунки без препарата вводили 10 мкл ДМСО в свежей среде.

4. Клетки обрабатывали через один день 2 мл свежей среды/препарата в течение в общей сложности 8 дней. Затем на 10 день собирали клеточные лизаты клетки, как описано ниже, и проводили анализ эндогенной полимеразы (ЕРА).

Приготовление нуклеокапсид-содержащих лизатов для анализа ЕРА

1. Клетки выращивали в течение 3-4 дней в 12-луночных покрытых коллагеном-I планшетах до достижения конfluence.

2. Среду аккуратно аспирировали, и клеточные монослои клетки однократно ополаскивали 1 мл ФБР.

3. В каждую лунку добавляли 1 мл лизирующего буфера (50 mM Трис-HCl, pH 7,5/ 150 mM NaCl/5 mM MgCl₂/0,2% NP-40). Планшеты сохраняли на льду в течение от 30 мин до 4 часов.

4. Лизированные клетки переносили в микроцентрифужные пробирки объемом 1,5 мл.

5. Лизаты очищали центрифугированием при комнатной температуре в течение 5 минут при 14000 оборотов в минуту.

6. Очищенные лизаты переносили в новые пробирки и немедленно замораживали на сухом льду, затем сохраняли при -80°C , до получения возможности проведения анализа эндогенной полимеразы, как описано ниже.

Приготовление секретируемых вирионов из супернатанта для анализа ЕРА

1. Клетки выращивали в течение 3-4 дней в 12-луночных покрытых коллагеном-I планшетах до достижения конфлюэнтности.

2. Среду аккуратно аспирировали и переносили в микроцентрифужные пробирки объемом 1,5 мл.

5 5. Супернатанты очищали центрифугированием при комнатной температуре в течение 5 минут при 14000 оборотов в минуту.

6. Очищенные супернатанты переносили в новые пробирки и немедленно замораживали на сухом льду, затем сохраняли при -80°C , до получения возможности проведения анализа эндогенной полимеразы, как описано ниже.

10 **Анализ эндогенной полимеразы (ЕРА) клеточных лизатов и супернатантов**

1. Анализы ЕРА выполняли по существу как описано авторами Seifer, et al (1998). Внутриклеточные HBV-нуклеокапсиды подвергали иммунопреципитации из цитоплазматических лизатов в течение ночи при 4°C с поликлональным кроличьим анти-HBcAg антителом и иммобилизовали на протеин А сефарозных CL-4В шариках.
15 Секретируемые вирионы подвергали иммунопреципитации из очищенных клеточных супернатантов в течение ночи при 4°C с моноклональным мышью анти-LS антителом (MA18/7) в отсутствии детергента.

2. После 3 промываний иммобилизованных капсид или вирионов с помощью 1 мл промывочного буфера ЕРА (75 мМ NH_4Cl , 50 мМ Трис-НСl, рН 7,4, 1 мМ ЭДТА),
20 начинали реакции эндогенной полимеразы путем добавления 50 мкл детергент-содержащего коктейля ЕРА (50 мМ Трис-НСl, рН 7,4, 75 мМ NH_4Cl , 1 мМ ЭДТА, 20 мМ MgCl_2 , 0,1 мМ β -МЕ, 0,5% NP-40, 100 мкМ холодной dGTP, TTP, dCTP и 50 нМ ^{33}P -dATФ) и инкубировали в течение ночи при 37°C . Детергент является необходимым для
25 снятия наружной оболочки с иммунопреципитированных вирионов, а также для увеличения проницаемости нуклеокапсид.

3. Последующее расщепление эндогенно ^{33}P -меченой HBV-ДНК в течение 1 часа при 37°C посредством 1 мг/мл протеиназы К проходило беспрепятственно с помощью фенол/хлороформной экстракции.

30 4. Затем осаждали нуклеиновые кислоты с одним объемом 5М NH_4 -ацетата и 2,5 объемами 100% EtOH, и сепарировали на 1% нативном агарозном геле в буфере Трис-борат-ЭДТА.

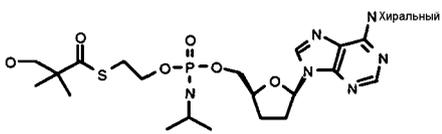
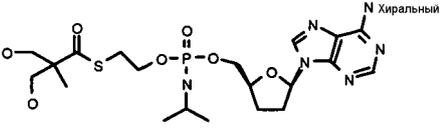
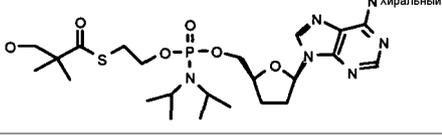
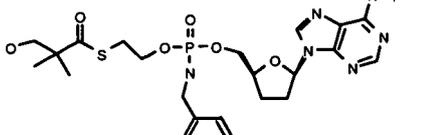
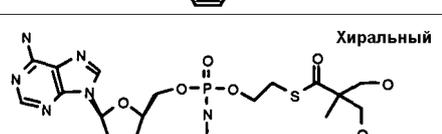
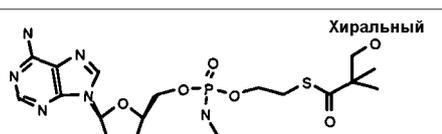
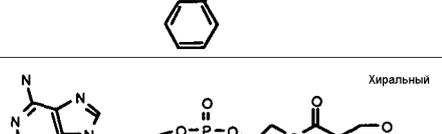
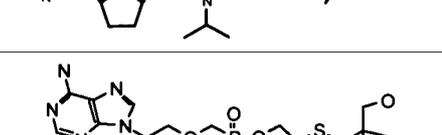
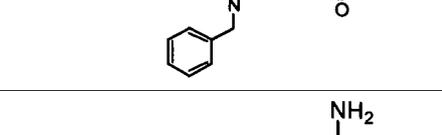
5. Гели блотировали на положительно заряженную нейлоновую мембрану в течение ночи при комнатной температуре посредством капиллярного переноса в 0,4н NaOH.

35 6. Проводили скрининг сухих мембран с помощью фосфоримиджера (PhosphorImager, GE Healthcare) в течение ночи при комнатной температуре, затем сканирование (Storm 860, GE Healthcare) и количественный анализ с программным обеспечением ImageQuant (GE Healthcare).

40 7. Значения 50% эффективной концентрации (EC_{50}) вычисляли из уравнений с максимальным соответствием, полученных с использованием программного обеспечения XLfit версия 4.1 (IDBS).

Были получены следующие результаты.

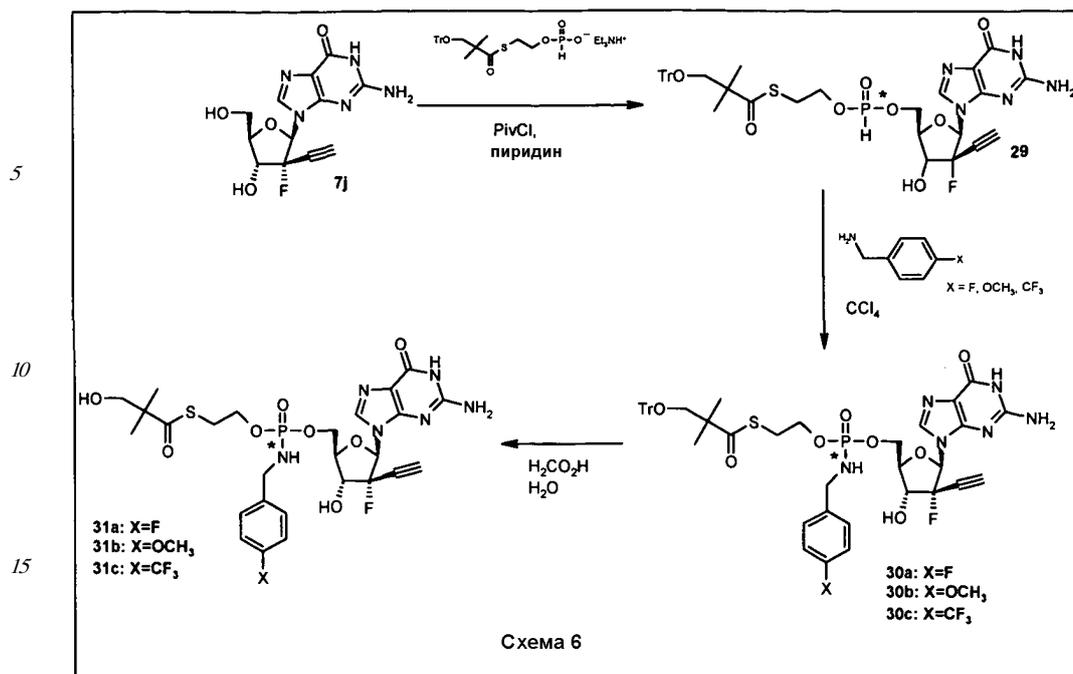
45 Рассматриваемое соединение №	Структура	EC_{50} (мкМ) вириона	RI EC_{50} (мкМ)

5	A348 (NM 48)		+++	
10	A363 (NM 77)		++	++
15	A616 (NM 128)			++
20	A819 (NM 177)		++	++
25	A361 (NM 55)		+	++
30	A550 (NM 204)		+++	+++
35	C791		++	
40	B261			+++
	PMEA			+++
	L-dT			+++

EC₅₀ HBV вириона и RI обозначены следующим образом:
+++ ≤1 мкМ, ++ >1-10 мкМ и + >10 мкМ

Пример 45**Этильные нуклеозиды для лечения HCV**

Далее описаны примеры способа синтеза соединений:



20 **29: {9-[(2R)2-дезоксид-2-фтор-2-С-этинил-β-D-эритрофуранозил]гуанин}-5'-ил-О-(трифенилметилокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)Н-фосфонат**

К перемешиваемому раствору 7j (0,32 ммоль) и S-(2-фосфитэтил)2,2-диметил-3-трифенилметилокситиопропианата (0,42 ммоль) в пиридине (5 мл) при -15°C по капле добавляли пивалоилхлорид (0,64 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 2 часов. Добавляли дихлорметан и раствор NH₄Cl.

25 Органическую фазу отделяли и промывали раствором NH₄Cl, высушивали Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Сырой материал очищали колоночной флэш-хроматографией (ДХМ/МеОН), чтобы получить названное

соединение. Порошок коричневого цвета. Молекулярная формула C₃₈H₃₉FN₅O₈PS. ¹H

30 ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 1,12 (с, 6H), 1,84 (м, 4H), 3,04 (с, 2H), 3,92 (д, J=5,60 Гц, 1H), 4,01-4,10 (м, 3H), 4,33-4,39 (м, 2H), 4,60-4,66 (м, 1H), 6,13 (д, J=18,00 Гц, 1H), 6,67 (с, 2H), 7,21-7,35 (м, 15H), 7,81 (с, 1H), 10,86 (ушир.с, 1H).

30a: N-(4-фторбензиламинил)-{9-[(2R)2-дезоксид-2-фтор-2-С-этинил-β-D-эритрофуранозил]гуанин}-5'-ил-О-(трифенилметилокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)фосфат

35 К перемешиваемому раствору 29 (0,088 ммоль) в безводном тетрахлориде углероде (880 мкл) добавляли по капле 4-фторбензиламин (0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и выпаривали досуха (температура ванны не превышала 30°C). Неочищенную смесь подвергали гельфильтрации на силикагеле с элюированием метанолом в дихлорметане с градиентом

40 0-10%, чтобы получить названное соединение. Твердое вещество белого цвета.

Молекулярная формула C₄₅H₄₅F₂N₆O₈PS. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 1,09 (с, 6H), 3,03 (с, 2H), 3,39-3,41 (м, 2H), 3,90-3,93 (м, 5H), 4,05-4,08 (м, 1H), 4,20-4,23 (м, 2H), 4,62-4,65 (м, 1H), 5,74 (м, 1H), 6,08-6,14 (дд, J=17,94 Гц и J=4,22 Гц, 1H), 6,32 (м, 1H), 6,67

45 (с, 2H), 7,21-7,35 (м, 19H), 7,81 (с, 1H), 10,86 (ушир.с, 1H). ³¹P ЯМР (ДМСО-d₆, 162 МГц) δ (м.д.) 9,83 (с, 1P). ¹⁹F ЯМР (ДМСО-d₆, 235 МГц) δ (м.д.) -116,24 (с, 1F), -158,2 (с, 1F).

Сканирование ES⁺ 899 (M-H)⁺, УФ λ_{макс}=255 нм.

31a: N-(4-фторбензиламинил)-{9-[(2R)2-дезоксидеокси-2-фтор-2-С-этинил-β-D-эритрофуранозил]гуанин}-5'-ил-О-(гидрокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)фосфат

30a (0,09 ммоль) растворяли в дихлорметане (320 мкл) и обрабатывали муравьиной кислотой (32 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, фильтровали твердофазную экстракцией на колонке, элюировали метанолом в дихлорметане с градиентом 0-30%, затем очищали обращенно-фазовой (С 18) колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием ацетонитрилом в воде с градиентом 0-100% и лиофилизировали из смеси воды/диоксиана, чтобы получить названное соединение. Твердое вещество белого цвета. Молекулярная формула $C_{26}H_{31}F_2N_6O_8PS$ 1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.) 1,09 (с, 6H), 3,03 (с, 2H), 3,39-3,41 (м, 2H), 3,90-3,93 (м, 5H), 4,05-4,08 (м, 1H), 4,20-4,23 (м, 2H), 4,62-4,65 (м, 1H), 4,92 (м, 1H), 5,74 (м, 1H), 6,08-6,14 (дд, J=17,94 Гц и J=4,22 Гц, 1H), 6,32 (м, 1H), 6,67 (с, 2H), 7,21-7,35 (м, 4H), 7,81 (с, 1H), 10,86 (ушир.с, 1H). ^{31}P ЯМР (ДМСО- d_6 , 162 МГц) δ (м.д.) 9,66 (с, 1P). ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 235 МГц) δ (м.д.) -116,24 (с, 1F), -158,44 (с, 1F). Сканирование ES^+ 657 (M-H)⁺, УФ $\lambda_{\text{макс}}$ 254 нм.

30b: N-(4-метоксибензиламинил)-{9-[(2R)2-дезоксидеокси-2-фтор-2-С-этинил-β-D-эритрофуранозил]гуанин}-5'-ил-О-(трифенилметилокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)фосфат

30b синтезировали из 29 и 4-метоксибензиламина, как описано для 30a. Твердое вещество белого цвета. Молекулярная формула $C_{46}H_{48}FN_6O_9PS$ 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 1,09 (с, 6H), 3,03 (м, 2H), 3,42 (д, J=5,02 Гц, 2H), 3,71 (д, J=3,60 Гц, 3H), 3,85-3,90 (м, 5H), 4,06-4,10 (м, 1H), 4,23-4,29 (м, 2H), 4,60-4,66 (м, 1H), 5,54-5,57 (м, 1H), 6,08-6,14 (дд, J=17,94 Гц и J=4,22 Гц, 1H), 6,28-6,33 (м, 1H), 6,60 (с, 2H), 6,80-6,85 (м, 2H), 7,18-7,20 (м, 2H), 7,23-7,25 (м, 15H), 7,82 (с, 1H), 10,56 (ушир.с, 1H). ^{31}P ЯМР (ДМСО- d_6 , 162 МГц) δ (м.д.) 9,83 (с, 1P). ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 235 МГц) δ (м.д.) -116,24 (с, 1F), -158,2 (с, 1F). Сканирование ES^+ 911 (M-H)⁺, УФ $\lambda_{\text{макс}}$ =255 нм.

31b: N-(4-метоксибензиламинил)-{9-[(2R)2-дезоксидеокси-2-фтор-2-С-этинил-β-D-эритрофуранозил]гуанин}-5'-ил-О-(гидрокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)фосфат

31b синтезировали из 30b как описано для 31a. Твердое вещество белого цвета. Молекулярная формула $C_{27}H_{34}FN_6O_9PS$ 1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.) 1,09 (с, 6H), 3,03 (м, 2H), 3,42 (д, J=5,02 Гц, 2H), 3,71 (д, J=3,60 Гц, 3H), 3,85-3,90 (м, 5H), 4,06-4,10 (м, 1H), 4,23-4,29 (м, 2H), 4,60-4,66 (м, 1H), 4,92 (т, J=5,50 Гц, 1H), 5,54-5,57 (м, 1H), 6,08-6,14 (дд, J=17,94 Гц и J=4,22 Гц, 1H), 6,28-6,33 (м, 1H), 6,60 (с, 2H), 6,80-6,85 (м, 2H), 7,18-7,20 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 10,56 (ушир.с, 1H). ^{31}P ЯМР (ДМСО- d_6 , 162 МГц) δ (м.д.) 9,86 (с, 1P). ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 235 МГц) δ (м.д.) -158,24 (с, 1F). Сканирование ES^+ 669 (M-H)⁺, УФ $\lambda_{\text{макс}}$ =254 нм.

30c: N-(4-трифторбензиламинил)-{9-[(2R)2-дезоксидеокси-2-фтор-2-С-этинил-β-D-эритрофуранозил]гуанин}-5'-ил-О-(трифенилметилокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)фосфат

30c синтезировали из 29 и 4-трифторметилбензиламина, как описано для 30a. Твердое вещество белого цвета. Молекулярная формула $C_{46}H_{45}F_4N_6O_8PS$ 1H ЯМР (d_6 -ДМСО,

400 МГц) δ (м.д.) 1,09 (с, 6H), 3,03 (т, J=6,44 Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,87-3,92 (м, 5H), 4,03-4,08 (м, 1H), 4,24-4,29 (м, 2H), 4,60-4,64 (м, 1H), 5,79-5,82 (м, 1H), 6,08-6,14 (дд, J=17,94 Гц и J=4,22 Гц, 1H), 6,28-6,33 (м, 1H), 6,60 (с, 2H), 7,23-7,25 (м, 15H), 7,50-7,70 (м, 4H), 8,25 (ушир.с, 1H), 10,76 (ушир.с, 1H). ^{31}P ЯМР (ДМСО- d_6 , 162 МГц) δ (м.д.) 9,86 (с, 1P). ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 235 МГц) δ (м.д.) -158,20 (с, 1F) сканирование ES⁺ 949 (M-H)⁺, УФ $\lambda_{\text{макс}}=254$ нм.

31с: N-(4-трифторметилбензиламинил)-{9-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-фтор-2-С-этинил- β -D-эритрофуранозил]гуанин}-5'-ил-О-(гидрокси-трет-бутил-S-ацил-2-тиоэтил)фосфат

31с синтезировали из **30с**, как описано для **31а**. Твердое вещество белого цвета.

Молекулярная формула $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_8\text{PS}$ ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.) 1,09 (с, 6H), 3,03 (т, J=6,44 Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,87-3,92 (м, 5H), 4,03-4,08 (м, 1H), 4,24-4,29 (м, 2H), 4,60-4,64 (м, 1H), 4,91 (ушир.с, 1H), 5,79-5,82 (м, 1H), 6,08-6,14 (дд, J=17,94 Гц и J=4,22 Гц, 1H), 6,28-6,33 (м, 1H), 6,60 (с, 2H), 7,50-7,70 (м, 4H), 8,25 (ушир.с, 1H), 10,64 (ушир.с, 1H). ^{31}P ЯМР (ДМСО- d_6 , 162 МГц) δ (м.д.) 9,86 (с, 1P). ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 235 МГц) δ (м.д.) -158,24 (с, 1F) сканирование ES⁺ 669 (M-H)⁺, УФ $\lambda_{\text{макс}}=254$ нм.

Ниже перечислены дополнительные примеры соединений, синтезируемых согласно способам, описанным в настоящем изобретении. Отмечены следующие названия соединений, синтезируемых в качестве примеров.

ба: 6-хлор-9-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]пурин

бб: N2-изобутирил-9-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]гуанин

бс: 1-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]урацил

бд: 1-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]тимин

бе: N4-бензоил-1-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]

цитозин

бф: 5-фтор-1-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]урацил

бг: 4-хлор-7-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]пирроло [2,3-d]пиримидин

би: 9-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]аденин

бж: 9-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]гуанин

бз: 1-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]цитозин

б4: 4-амино-7-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]пирроло [2,3-d]пиримидин

б5: 1-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]урацил-5'-ил-бис(S-пивалоил-2-тиоэтилфосфат)

б6: 1-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]-5-фтороурацил-5'-ил-бис(S-пивалоил-2-тиоэтилфосфат)

б7: 1-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]цитозин-5'-ил-бис(S-пивалоил-2-тиоэтилфосфат)

б8: 1-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]-4-аминопирроло [2,3-d]пиримидин-5'-ил-бис(S-пивалоил-2-тиоэтилфосфат)

б9: 9-[(2R)-2,3-дидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-глицеропентофуранозил]гуанин

б10: 9-[(2R)-2,3-дидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-глицеропентофуранозил]гуанин-5'-ил-бис(S-пивалоил-2-тиоэтилфосфат)

б11: 9-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]гуанин-5'-ил-

бис(S-пивалоил-2-тиоэтилфосфат)

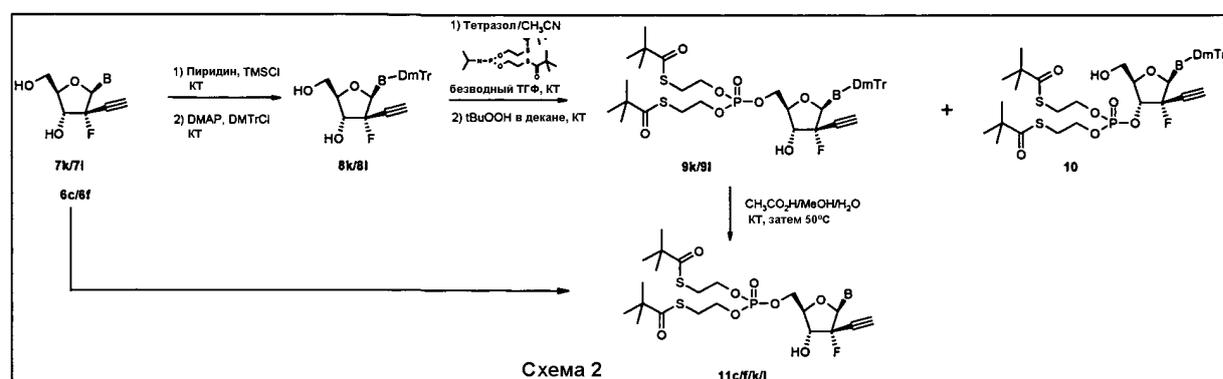
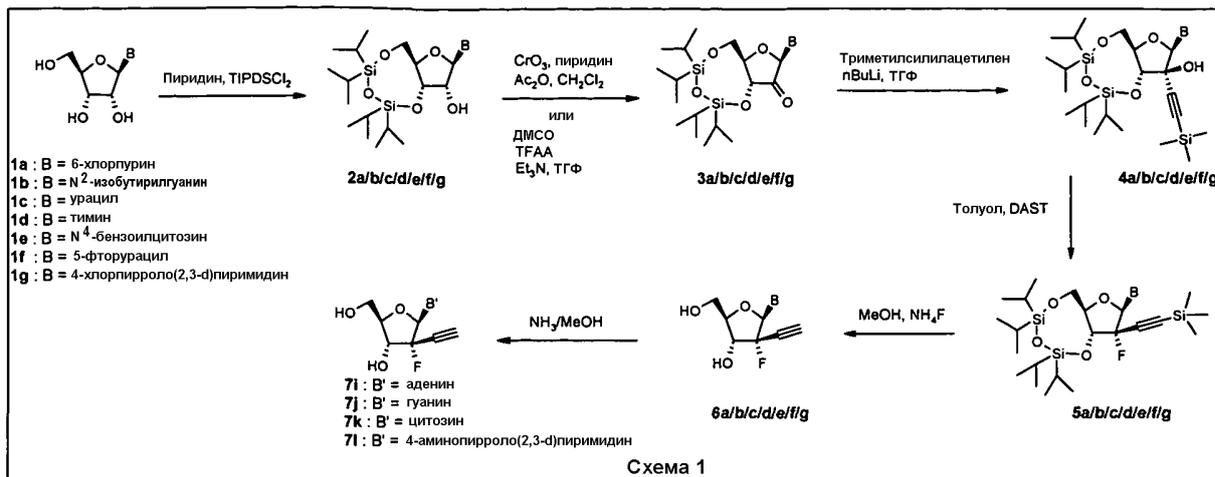
23: 9-[(2R)-2-дезоксигуанидин-3,5-ди-О-изобутирил-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]гуанин

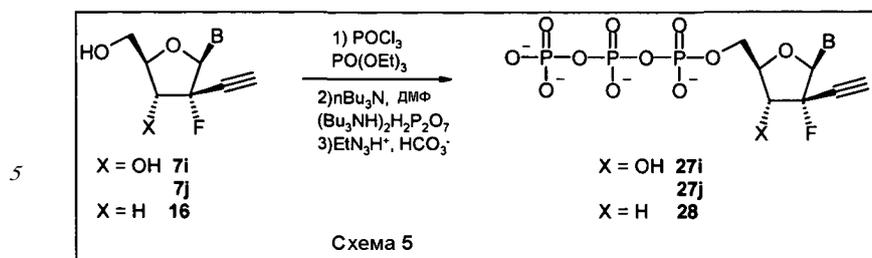
24: N2-изобутирил-9-[(2R)-2-дезоксигуанидин-3,5-ди-О-изобутирил-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]гуанин

27i: 9-[(2R)-2-дезоксигуанидин-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]аденин-5'-трифосфата натриевая соль

27j: 9-[(2R)-2-дезоксигуанидин-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]гуанин 5'-трифосфата натриевая соль

28: 9-[(2R)-2,3-дидезокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-глицеропентофуранозил]гуанин 5'-трифосфата натриевая соль





3а: 6-хлор-9-[2-оксо-3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-β-D-рибофуранозил]пурин

10 6-Хлор-9-[3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-β-D-рибофуранозил]пурин (18,84 ммоль) выпаривали дважды совместно с ТГФ, затем растворяли в безводном ТГФ (50 мл). Добавляли безводный ДМСО (119,82 ммоль), и полученный раствор охлаждали до температуры от -40°C до -30°C. Добавляли по капле трифторуксусный ангидрид (36,17 ммоль), и раствор взбалтывали при температуре от

15 -40°C до -30°C в течение 2 часов, после чего добавляли EtN_3 (97,52 ммоль). Полученный раствор оставляли для нагревания до комнатной температуры в течение 30 минут, продолжая перемешивание, затем разводили диэтиловым эфиром и промывали H_2O , высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Сырой материал очищали колоночной

20 хроматографией с элюированием 1% этилацетатом в дихлорметане. Полученное масло желтого цвета растворяли в ДХМ и взбалтывали с избытком MgSO_4 при комнатной температуре в течение 36 часов, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить названное соединение. Пена бледно-желтого цвета.

25 Молекулярная формула $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{Si}_2$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 250 МГц) δ (м.д.) 9,01 (с, 1H, Н-8), 8,61 (с, 1H, Н-2), 6,35 (с, 1H, Н-1'), 5,35 (д, 1H, Н-3', $J_{3'-4'}=9,7$ Гц), 4,31 (м, 1H, Н-4'), 4,12-4,09 (м, 2H, Н-5', Н-5''), 1,22-0,94 (м, 28H, iPr). LRFAB-MS (GT): 527 (M+H) $^+$, 525 (M-H) $^-$. УФ $\lambda_{\text{макс}}=263$ нм. $R_f=0,17$ (этилацетат/ CH_2Cl_2 , 10/90 об/об).

30 **4а и 4а': 6-хлор-9-[3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил-β-D-арабинофуранозил]пурин (4а) и 6-хлор-9-[3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил-β-D-рибофуранозил]пурин (4а')**

Триметилсилилацетилен (59,20 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (70 мл). Добавляли по капле при -78°C н-бутиллитий (37 мл, 1,6М в гексанах). Реакционную смесь взбалтывали в течение 30 минут при -78°C и затем оставляли до нагревания до -55°C. 3а (11,84 ммоль) в растворе ТГФ (34 мл) добавляли по капле при -78°C.

35 Реакционную смесь взбалтывали в течение 1 часа при -78°C и затем оставляли для нагревания до -30°C. Реакцию гасили осторожным добавлением водного насыщенного NH_4Cl (45 мл) при -78°C. После нагревания до комнатной температуры смесь разводили

40 диэтиловым эфиром, промывали насыщенным солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали досуха. Сырой материал очищали хроматографией на силикагеле с элюированием 20% Et_2O в петролейном эфире, чтобы получить два соединения: 4а

(4,62 г, 62%). Пена бледно-желтого цвета. Молекулярная формула $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{Si}_3$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 200 МГц) δ (м.д.) 8,81 (с, 1H, Н-8), 8,64 (с, 1H, Н-2), 6,64 (с, 1H, ОН-2'), 6,33 (с, 1H, Н-1'), 4,57 (д, 1H, Н-3', $J_{3'-4'}=6,6$ Гц), 4,20-3,97 (м, 3H, Н-4', Н-5' и Н-5''), 1,20-1,00 (м, 28H, iPr), 0,14 (с, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). LRFAB-MS (GT): 625 (M+H) $^+$. $R_f=0,72$ (этилацетат/

45

CH₂Cl, 10/90, об/об);

и (4'a) (0,75 г, 10%). Масло желтого цвета. Молекулярная формула C₂₇H₄₅ClN₄O₅Si₃¹H ЯМР (DMCO-d₆, 200 МГц) δ (м.д.) 8,80 (с, 1H, H-8), 8,73 (с, 1H, H-2), 6,64 (с, 1H, OH-2'),
 5 6,55 (с, 1H, H-1'), 4,62 (д, 1H, H-3', ³J_{3'-4'}=9,1 Гц), 4,39 (м, 1H, H-4'), 4,13 (дд, 1H, H-5', J_{5'-4'}=3,4 Гц, ²J_{5'-5''}=13,2 Гц), 3,90 (дд, 1H, H-5'', J_{5''-4'}=2,6 Гц, ²J_{5''-5'}=13,2 Гц), 1,15-1,00 (м, 28H, iPr), 0,10 (с, 9H, Si(CH₃)₃). LRFAB-MS (GT): 625 (M+H)⁺. R_f=0,64 (этилацетат/CH₂Cl, 10/
 10 90, об/об).

5a: 6-хлор-9-[(2R)-2-дезоксидеокси-2-фтор-3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил-β-D-эритропентофуранозил]пурин

4a (6,78 ммоль) растворяли в безводном толуоле (31,8 мл) в атмосфере аргона и охлаждали до -20°C. Добавляли по капле DAST (40,68 ммоль) и после завершения
 15 добавления удаляли охлаждающую ванну. Перемешивание продолжали в течение 1,5 часов, реакционную смесь растворяли этилацетатом, вливали в насыщенный NaHCO₃ и взбалтывали в течение 5 мин. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, высушивали (Na₂SO₄), концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, с элюированием 20% Et₂O в петролейном эфире, чтобы получить названное
 20 соединение (1,11 г, 26%). Масло желтого цвета. Молекулярная формула C₂₇H₄₄ClN₄O₄ Si₃. ¹H ЯМР (CDCl₃-d₆, 200 МГц) δ (м.д.) 8,79 (с, 1H, H-8), 8,48 (с, 1H, H-2), 6,48 (д, 1H, H-1', J_{1'-F}=16,0 Гц), 4,74 (дд, 1H, H-3', J_{3'-4'}=9,4 Гц, J_{3'-F}=22,4 Гц), 4,36 (д, 1H, H-5', ²J_{5'-5''}=13,4 Гц), 4,20 (м, 1H, H-4'), 4,10 (дд, 1H, H-5'', ²J_{5''-5'}=13,4 Гц, J_{5''-4'}=2,6 Гц), 1,30-1,10 (м,
 25 28H, iPr), 0,00 (с, 9H, Si(CH₃)₃). LRFAB-MS (GT): 627 (M+H)⁺, УФ λ_{макс}=263 нм, R_f=0,24 (диэтиловый эфир/петролейный эфир, 30/70, об/об).

6a: 6-хлор-9-[(2R)-2-дезоксидеокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]пурин

Смесь 5a (3,65 ммоль) и фторид аммония (47,45 ммоль) в метаноле (12,5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения при комнатной
 30 температуре смесь выпаривали досуха и очищали хроматографией на силикагеле, с элюированием метанолом в ДХМ с поэтапным градиентом 2-4%, чтобы получить названное соединение (0,89 г, 78%). Твердое вещество желтого цвета. Молекулярная
 35 формула C₁₂H₁₀ClFN₄O₃. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 200 МГц) δ (м.д.) 9,02 (с, 1H, H-8), 8,89 (с, 1H, H-2), 6,55 (д, 1H, H-1', J_{1'-F}=16,1 Гц), 6,34 (1д, 1H, OH-3'), 5,38 (1т, 1H, OH-5'), 4,64 (дт, 1H, H-3', J_{3'-4'}=9,3 Гц, J_{3'-F}=22,5 Гц), 4,07 (м, 1H, H-4'), 3,83 (м, 2H, H-5', H-5''), 3,76 (д, 1H, этинтил, ⁴J_{H-F}=5,3 Гц). ¹³C ЯМР (DMCO-d₆, 75 МГц) δ (м.д.) 152,0 (C-2), 151,2 (C-4),
 40 149,5 (C-6), 144,7 (C-8), 130,9 (C-5), 95,1 (д, C-2', ¹J_{2'-F}=182,3 Гц), 88,0 (д, C-1', ²J_{1'-F}=39,8 Гц), 82,9 (д, CCH, J_{C-F}=8,2 Гц), 82,5 (C-4'), 75,3 (д, CCH, J_{C-F}=31,5 Гц), 72,7 (д, C-3', ²J_{3'-F}=19,5 Гц), 59,0 (C-5'). ¹⁹F ЯМР (DMCO-d₆, 235 МГц) δ (м.д.) -159,0 (м). LC/MS: (M+H)⁺
 45 313,1 (8,29 мин), УФ λ_{макс} 262 нм, R_f=0,21 (MeOH/CH₂Cl, 7/93, об/об).

7i: 9-[(2R)-2-дезоксидеокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]аденин

6a (2,24 ммоль) растворяли в насыщенном аммонийном метаноле (80 мл) и нагревали в течение 4 часов в стальной бомбе при 90°C. После охлаждения до комнатной

температуры смесь совместно выпаривали досуха и очищали хроматографией на силикагеле, с элюированием метанолом в ДХМ с градиентом 5-8%, чтобы получить названное соединение (305 мг, 46%). Твердое вещество желтого цвета. Молекулярная формула $C_{12}H_{12}FN_5O_3$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 200 МГц) δ (м.д.) 8,40 (с, 1H, Н-8), 8,17 (с, 1H, Н-2), 7,38 (1с, 2H, NH_2) 6,35 (д, 1H, Н-1', $^3J_{1'-F}=17,1$ Гц), 6,25 (м, 1H, ОН-3'), 5,33 (1т, 1H, ОН-5'), 4,68 (м, 1H, Н-3'), 4,00-3,69 (м, 3H, Н-4', Н-5', Н-5''), 3,77 (д, 1H, этинил, $^4J_{H-F}=5,4$ Гц). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 75 МГц) δ (м.д.) 155,8 (С-4), 152, (С-2), 149,0 (С-6), 138,7 (С-8), 118,5 (С-5), 95,4 (д, С-2', $^1J_{2'-F}=180,8$ Гц), 87,6 (д, С-1', $^2J_{1'-F}=40,5$ Гц), 82,5 (д, ССН, $^3J_{C-F}=8,0$ Гц), 82,0 (С-4'), 74,5 (д, ССН, $^2J_{C-F}=31,0$ Гц), 72,8 (д, С-3', $^2J_{3-F}=19,5$ Гц), 59,2 (С-5'). ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 235 МГц) δ (м.д.) -158,0 (т). LC/MS: (M+H⁺) 294,1 (5,74 мин). УФ λ_{\max} 258 нм, $R_f=0,33$ (MeOH/CH₂Cl, 15/85, об/об).

4b: N²-изобутирил-9-[3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил- β -D-арабинофуранозил]гуанин

К суспензии CrO₃ (110,76 ммоль) в ДХМ (220 мл) при 0°C добавляли уксусный ангидрид (110,76 ммоль) и безводный пиридин (221,52 ммоль). Добавляли по капле 9-[3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)рибофуранозил]-N²-изобутирилгуанин (36,92 ммоль) в растворе ДХМ (110 мл). Удаляли охлаждающую ванну, и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь вливали в холодный этилацетат, проводили гельфильтрацию на силикагеле и целите, концентрировали досуха и дважды выпаривали совместно с толуолом. Полученный остаток растворяли в ДХМ и смешивали с избытком MgSO₄ в течение ночи, фильтровали и выпаривали для получения кетона. Триметилсилилацетилен (88,60 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (98 мл) в атмосфере аргона. Добавляли по капле при -78°C н-бутиллитий (55,4 мл, 1,6М в гексанах). Реакционную смесь взбалтывали в течение 30 минут при -78°C и затем оставляли для нагревания до -55°C. Кетон в растворе ТГФ (49 мл) добавляли по капле при -78°C. Реакционную смесь взбалтывали в течение 1 часа при -78°C и затем оставляли для нагревания до -30°C и перемешивали в течение 3 часов. Реакцию гасили осторожным добавлением водной насыщенной NH₄Cl (72 мл) при -78°C. После нагревания при комнатной температуре смесь разводили этилацетатом, промывали дважды насыщенным соевым раствором, высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с элюированием 1,5% MeOH в дихлорметане, чтобы получить названное соединение (8,59 г, 34%, 2 этапа). Пена бледно-желтого цвета. Молекулярная формула $C_{31}H_{55}N_5O_6Si_3$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 250 МГц) δ (м.д.) 12,10 (1с, 1H, NH), 11,69 (1с, 1H, NH), 7,91 (с, 1H, Н-8), 6,69 (с, 1H, ОН), 5,94 (с, 1H, Н-1'), 4,29 (д, 1H, Н-3', $J_{3'-4'}=5,5$ Гц), 3,85-3,95 (м, 3H, Н-4', Н-5' и Н-5''), 2,46 (м, 1H, CH(CH₃)₂), 0,90-1,08 (м, 30H, iPr и CH(CH₃)₃), 0,00 (с, 9H, Si(CH₃)₂). LC/MS: (M+H⁺) 692,4 (24,96 мин). УФ $\lambda_{\max 1}$ 254 нм, $\lambda_{\max 2}$ 281 нм. $R_f=0,34$ (MeOH/CH₂Cl, 15/85, об/об).

5b: N²-изобутирил-9-[(2R)-2-дезоксидеокси-2-фтор-3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил- β -D-эритропентофуранозил]гуанин

4b (2,89 ммоль) растворяли в безводном ДХМ (60 мл) в атмосфере аргона и добавляли пиридин (18,06 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -20°C , и по капле добавляли DAST (31,35 ммоль). После завершения добавления удаляли охлаждающую ванну. Перемешивание продолжали в течение 1 ч 15 мин, и смесь растворяли этилацетатом, 5 вливали в насыщенный NaHCO_3 и взбалтывали в течение 5 мин. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, с элюированием этилацетатом в ДХМ (2%), чтобы получить названное соединение (1,41 г, 70%). Масло желтого цвета. Молекулярная 10 формула $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{FN}_5\text{O}_5\text{Si}_3$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 250 МГц) δ (м.д.) 12,22 (с, 1H, NH), 8,09 (с, 1H, H-8), 6,21 (д, 1H, H-1', $J_{1'-F}=15,6$ Гц), 4,54 (дд, 1H, H-3', $J_{3'-F}=23,6$ Гц, $J_{3'-4'}=9,8$ Гц), 4,33 (м, 1H, H-5', $^2J_{5'-5''}=13,1$ Гц), 4,16 (м, 1H, H-5''), 2,81 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,13-1,03 (м, 34H, iPr и $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,08 (с, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $^3J_{\text{H-H}}=6,9$ Гц). ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 235 МГц) 15 δ (м.д.) - 160,26 (дд, $J_{F-1'}=16,1$ Гц, $J_{F-3'}=23,3$ Гц). LC/MS: (M+H⁺) 694,7 (24,02 мин). LRFAB-MS (GT): 694 (M+H)⁺, 692 (M-H)⁻, УФ $\lambda_{\text{макс}}$ 256 нм, $R_f=0,46$ (MeOH/CH₂Cl, 05/95, об/об).

6b: N²-изобутирил-9-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]гуанин

5b (1,89 ммоль) растворяли в метаноле (13,8 мл) и добавляли фторид аммония (24,54 ммоль). Полученный раствор перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа, и выпаривали досуха. Сырой материал очищали хроматографией на силикагеле с элюированием метанолом в ДХМ с поэтапным градиентом 6-10%, чтобы 25 получить названное соединение (344 мг, 48%). Масло бледно-желтого цвета.

Молекулярная формула $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_4\text{Si}_3$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 12,18 (1с, 1H, NH), 11,77 (1с, 1H, NH), 8,34 (с, 1H, H-8), 6,29 (д, 1H, OH-3', $J_{\text{OH-3'}}=7,5$ Гц), 6,20 (д, 1H, H-1', $J_{1'-F}=16,2$ Гц), 5,39 (т, 1H, OH-5', $J_{\text{OH-5'}}=5,1$ Гц), 4,52 (дт, 1H, H-3', $J_{3'-F}=22,9$ Гц), 30 3,98 (м, 1H, H-4'), 3,90-3,85 (м, 2H, H-5' и этинил), 3,72 (м, 1H, H-5''), 2,52 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,14 (д, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{H-H}}=6,9$ Гц). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 100 МГц) δ (м.д.) 180,7 (C-6), 155,3 (C-2), 148,9 (C-4), 137,3 (C-8), 120,4 (C-5), 95,8 (д, C-2', $^1J_{1'-F}=182,1$ Гц), 87,7 (д, C-1', $^2J_{1'-F}=39,2$ Гц), 83,4 (д, CSH, $^3J_{\text{C-F}}=9,1$ Гц), 82,6 (C-4'), 75,9 (д, CSH, $^2J_{\text{C-F}}=31,2$ Гц), 72,9 35 (д, C-3', $^2J_{3'-F}=19,1$ Гц), 59,3 (C-5'). ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 235 МГц) δ (м.д.) - 158,9 (м), LC/MS: (M+H⁺) 380,3 (8,34 мин), УФ $\lambda_{\text{макс1}}$ 256 нм, $R_f=0,40$ (MeOH/CH₂Cl, 15/85, об/об).

7j: 9-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]гуанин

6b (1,33 ммоль) растворяли в насыщенном метанольном аммиаке (62 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. После этого реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и промывали дважды этилацетатом. Водный слой выпаривали и очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (С 18) с элюированием ацетонитрилом в воде с 45 градиентом 2-15%. Полученный остаток затем растворяли в горячем этилацетате, фильтровали и высушивали, чтобы получить названное соединение (134 мг, 33%).

Твердое вещество желтого цвета. Молекулярная формула $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FN}_5\text{O}_4$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 10,70 (1с, 1H, NH), 7,98 (с, 1H, H-8), 6,60 (1с, 2H, NH₂), 6,21

(д, 1H, OH-3', $J_{\text{OH-3'}}=7,6$ Гц), 5,83 (д, 1H, H-1', $J_{1'-F}=16,9$ Гц), 5,29 (т, 1H, OH-5', $J_{\text{OH-5'}}=5,2$ Гц), 4,50 (тд, 1H, H-3', $J_{3'-F}=22,8$ Гц, $J_{3'-4'}=9,2$ Гц), 3,93-3,81 (м, 3H, H-4', H-5' и этинил), 3,70 (м, 1H, H-5"). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 100 МГц) δ (м.д.) 157,2 (С-6), 154,3 (С-2), 151,05 (С-4), 135,1 (С-8), 116,7 (С-5), 96,4 (д, С-2', $^1J_{\text{C-F}}=182,1$ Гц), 87,4 (д, С-1', $^2J_{\text{C-F}}=39,2$ Гц), 83,1 (д, ССН, $J_{\text{C-F}}=9,1$ Гц), 82,4 (С-4'), 76,2 (д, ССН, $^2J_{\text{C-F}}=31,2$ Гц), 73,2 (д, С-3', $^2J_{\text{C-F}}=20,1$ Гц), 59,5 (С-5'). ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 235 МГц) δ (м.д.) -158,5 (м). LC/MS (А): (M+H⁺) 310,1 (5,55 мин). LRFAB-MS (ГТ): 619 (2M+H)⁺, 310 (M+H)⁺, 152 (B+H)⁺, 617 (2M-H)⁻, 308 (M-H)⁻. УФ $\lambda_{\text{макс}}$ 253 нм.

3с: 1-[2-оксо-3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)- β -D-эритрофуранозил]урацил

3с синтезировали из 1-[3,5-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)рибофуранозил]урацила, согласно описанию **3а**. Пена бледно-желтого цвета.

Молекулярная формула $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_2$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 11,58 (1с, 1H, NH), 7,74 (д, 1H, H-6, $J_{6-5}=8,0$ Гц), 5,68 (д, 1H, H-5, $J_{5-6}=8,0$ Гц), 5,45 (с, 1H, H-1'), 4,97 (д, 1H, H-3', $J_{3'-4'}=9,2$ Гц), 4,06-3,90 (м, 3H, H-4', H-5'), 1,14-0,87 (м, 28H, iPr). LR LC/MS: (M+H⁺) 485,1 (M-H⁻) 483,1 (5,53 мин). УФ $\lambda_{\text{макс}}$ 262 нм, $R_f=0,40$ (MeOH/CH₂Cl, 05/95, об/об).

4с: 1-[3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил- β -D-арабинофуранозил]урацил Yoshimura, Y.; Iino, T.; Matsuda, A. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 6003-6006.

Молекулярная формула $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_3$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 11,35 (1с, 1H, NH), 7,44 (д, 1H, H-6, $J_{6-5}=8,0$ Гц), 6,54 (с, 1H, OH), 6,02 (с, 1H, H-1'), 5,54 (д, 1H, H-5, $J_{6-5}=8,0$ Гц), 4,13-3,93 (м, 3H, H-3', H-5'), 3,75 (м, 1H, H-4'), 1,03-0,96 (м, 28H, iPr), 0,00 (с, 9H, Si(CH₃)₃). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 100 МГц) δ (м.д.) 163,4 (С-4), 150,8 (С-2), 141,6 (С-6), 103,6 (CCSi), 101,2 (С-5), 92,5 (CCSi), 87,3 (С-1'), 80,9 (С-4'), 77,9 (С-2'), 75,9 (С-3'), 61,8 (С-5'), 17,7-17,1 (8C, 4 SiC(CH₃)₂), 13,3-12,6 (4C, 4SiC(CH₃)₂), 0,2 (3C, Si(CH₃)₃). LR LC/MS: (M+H⁺) 583,2 (M-H⁻) 581,2 (6,72 мин). УФ $\lambda_{\text{макс}}$ 261 нм. $R_f=0,27$ (этилацетат/CH₂Cl, 10/90, об/об).

5с: 1-[(2R)-2-дезоксидефтор-3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил- β -D-эритропентофуранозил]урацил

5с синтезировали из **4с**, согласно описанию **5а**. Масло желтого цвета. Молекулярная формула $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{FN}_2\text{O}_6\text{Si}_3$. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 11,62 (с1, 1H, NH), 7,43 (д1, 1H, H-6, $J_{6-5}=8,0$ Гц), 6,12 (д, 1H, H-1', $J_{1'-F}=16,8$ Гц), 5,68 (д, 1H, H-5, $J_{5-6}=8,0$ Гц), 4,22-3,85 (м, 4H, H-3', H-4', H-5'), 1,16-1,00 (м, 28H, iPr), 0,00 (с, 9H, Si(CH₃)₃). ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 376 МГц) δ (м.д.) -159,7. LR LC/MS: (M+H⁺) 585,2 (M-H⁻) 583,3 (6,47 мин). УФ $\lambda_{\text{макс}}$ 261 нм. $R_f=0,52$ (этилацетат/CH₂Cl, 15/85, об/об).

6с: 1-[(2R)-2-дезоксидефтор-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]урацил

Смесь **5с** (0,56 ммоль) и фторида аммония (7,31 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа, и

выпаривали досуха. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, с элюированием метанолом в ДХМ с градиентом 0-20%, после чего обращенно-фазовой колоночной хроматографией, с элюированием ацетонитрилом в воде с градиентом 0-100%, чтобы получить желаемый продукт, который

5 лиофилизировали из воды (47 мг, 31%). Лиофилизированный порошок белого цвета. Молекулярная формула $C_{11}H_{11}FN_2O_5$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 11,49 (с1, 1Н, NH), 7,87 (д, 1Н, Н-6, $J_{6-5}=8,0$ Гц), 6,18 (д, 1Н, OH-3', $J_{OH-3'}=7,2$ Гц), 6,10 (д, 1Н, Н-1', $J_{1'-F}=18,0$ Гц), 5,69 (д, 1Н, Н-5, $J_{5-6}=8,0$ Гц), 5,32 (м, 1Н, OH-5'), 4,19-4,10 (м, 2Н, Н-3' и

10 этинил), 3,85-3,75 (м, 2Н, Н-4' Н-5'), 3,60 (м, 1Н, Н-5"). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 100 МГц) δ (м.д.) 163,3 (С-4), 150,6 (С-2), 140,1 (С-6), 102,5 (С-5), 95,5 (д, С-2', $J_{2'-F}=186,1$ Гц), 87,1 (д, С-1', $^2J_{1'-F}=40,2$ Гц), 83,2 (д, ССН, $^2J_{C-F}=8,0$ Гц), 82,1 (С-4'), 76,5 (д, ССН, $^4J_{C-F}=30,1$ Гц),

15 73,3 (д, С-3', $^2J_{C-F}=19,1$ Гц), 58,7 (С-5'). ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 376 МГц) δ (м.д.) -158,2. LR LC/MS: (M+H⁺) 271,1 (M-H⁻) 269,2 (1,12 мин). HRFAB-MS $C_{11}H_{12}O_5N_2F$, (M+H⁺) Рассчитано 271,0730, Найдено 271,0739. УФ $\lambda_{\text{макс}}$ 261 нм, $R_f=0,33$ (MeOH/CH₂Cl, 20/80, об/об).

20 **2d:** 1-[3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисулоксан)- β -D-рибофуранозил]тимин 1-(β -D-рибофуранозил)тимин (40,9 ммоль) растворяли в пиридине (435 мл), и указанную смесь охлаждали до 0°C в ледяной ванне в течение 25 минут. Затем добавляли TIPSCl₂ (16,2 мл) и после завершения добавления смесь оставляли для нагревания до

комнатной температуры. Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре

25 в течение 3 часов, разводили дихлорметаном и водой, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органические фазы объединяли, высушивали Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток выпаривали совместно с толуолом для удаления пиридина. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с элюированием метанолом в дихлорметане с градиентом 0-2%, чтобы получить названное соединение.

30 Порошок беловатого цвета. Молекулярная формула $C_{22}H_{40}N_2O_7Si_2$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 0,94-1,04 (м, 28Н), 1,73 (с, 3Н), 3,86-3,96 (м, 1Н), 4,06-4,13 (м, 2Н), 4,14-4,20 (м, 1Н), 5,44-5,48 (м, 1Н), 5,53 (ушир.с, 1Н), 5,77 (ушир.с, 1Н) 7,42 (с, 1Н), 11,35 (ушир.с, 1Н). УФ $\lambda_{\text{макс}}$ 212 нм, 266 нм.

35 **3d:** 1-[2-оксо-3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисулоксан)- β -D-рибофуранозил] тимин К суспензии CrO₃ (60 ммоль) в дихлорметане (200 мл) при 0°C добавляли уксусный ангидрид (59 ммоль) и безводный пиридин (120 ммоль). По капле добавляли 2d (20 ммоль) в растворе ДХМ. Удаляли охлаждающую ванну, и полученный раствор

40 взбалтывали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь вливали в холодный этилацетат, проводили гelfильтрацию на силикагеле и целите, концентрировали досуха и дважды выпаривали совместно с толуолом, чтобы получить названное соединение. Бесцветное масло. Молекулярная формула $C_{22}H_{38}N_2O_7Si_2$.

45 **4d:** 1-[3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисулоксан)-2-С-триметилсиллилэтинил- β -D-арабинофуранозил]тимин 4d синтезировали из 3d и триметилацетиленом, как описано для соединения 4a. Твердое вещество коричневого цвета. Молекулярная формула $C_{27}H_{48}N_2O_7Si_3$. Сканирование

ES⁺ 597 (M+H)⁺, УФ λ_{макс} 265 нм.

5d: 1-[(2R)-2-дезоксидефтор-3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил-β-D-эритропентофуранозил]тимин

5d синтезировали из **4a** согласно описанию **5a**. Твердое вещество коричневого цвета.

Молекулярная формула C₂₇H₄₇FN₂O₆Si₃. ¹H ЯМР (CDCl₃-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 0,1 (с, 9H), 1,05-1,14 (м, 28H), 1,92 (с, 3H), 3,99-4,13 (м, 1H), 4,44-4,9 (м, 3H), 6,35 (д, 1H, J=16,44 Гц), 7,2 (с, 1H), 8,86 (с, 1H). Сканирование ES⁺ 599 (M+H)⁺.

6d: 1-[(2R)-2-дезоксидефтор-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]тимин

6d синтезировали из **5d** согласно описанию **7i**. Молекулярная формула C₁₂H₁₃FN₂O₅.

¹H ЯМР (CDCl₃-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 1,75 (с, 3H), 3,6-3,65 (м, 1H), 3,82-3,84 (м, 2H), 4,07 (д, 1H, J=5,27 Гц), 4,19 (м, 1H), 5,4 (ушир.с, 1H), 6,08 (д, 1H, J=17,8 Гц), 6,17 (ушир.с, 1H), 7,8 (с, 1H), 11,46 (ушир.с, 1H). Сканирование ES⁺ 285 (M+H)⁺. УФ λ_{макс} 266 нм.

4e: N⁴-бензоил-1-[3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил-β-D-арабинофуранозил]цитозин

4e синтезировали из **3e** и триметилацетилена, как описано для соединения **4a**. Твердое вещество коричневого цвета. Молекулярная формула C₃₃H₅₁N₃O₇Si₃. Сканирование

ES⁺ 686 (M+H)⁺, УФ λ_{макс} 260 нм, 310 нм.

5e: N⁴-бензоил-1-[(2R)-2-дезоксидефтор-3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил-β-D-эритропентофуранозил]цитозин

5e синтезировали из N⁴-бензоил-1-[3,5-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил-β-D-арабинофуранозил]цитозина согласно описанию **5a**.

Твердое вещество желтого цвета. Молекулярная формула C₃₀H₄₂FN₃O₆Si₂. Сканирование ES⁺ 688 (M+H)⁺, УФ λ_{макс} 260 нм, 310 нм.

6e: N⁴-бензоил-1-[(2R)-2-дезоксидефтор-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]цитозин

6e синтезировали из **5e** согласно описанию **7i**. Порошок белого цвета. Молекулярная формула C₁₈H₁₆FN₃O₅. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 3,63-3,69 (м, 1H), 3,82-,3,93 (м, 2H), 4 (д, 1H, J=5,27 Гц), 4,13-4,24 (м, 1H), 5,38 (ушир.с, 1H), 6,23-6,28 (м, 2H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 2H), 7,6-7,64 (м, 1H), 7,99-8,01 (м, 2H), 8,34 (д, 1H, J=7,32 Гц), 11,30

(ушир.с, 1H). Сканирование ES⁺ 374 (M+H)⁺, УФ λ_{макс} 262 нм, 303 нм.

7k: 1-[(2R)-2-дезоксидефтор-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]цитозин

Молекулярная формула C₁₁H₁₂FN₃O₄. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 3,57-3,62 (м, 1H), 3,77-3,80 (м, 2H), 3,95 (д, 1H, J=5,53 Гц), 4,03-4,16 (м, 1H), 5,2 (ушир.с, 1H), 5,73 (д, 1H, J=7,19 Гц), 6,06 (д, 1H, J=7,19 Гц), 6,14-6,25 (м, 1H), 7,17-7,3 (2 ушир.с, 2H), 7,74 (д, 1H, J=7,74 Гц). Сканирование ES⁺ 270 (M+H)⁺. УФ λ_{макс} 271 нм.

8k: N⁴-диметокситритил-1-[(2R)-2-дезоксидефтор-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]цитозин

К перемешиваемому раствору **7k** (2,34 ммоль) в пиридине (7,2 мл) при комнатной температуре добавляли триметилсилилхлорид (9,36 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли 4-диметиламинопиридин (1,17 ммоль) и диметокситритилхлорид (3,51 ммоль). Смесь

взбалтывали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили ДХМ и насыщенным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу дважды промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , высушивали Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Сырой материал растворяли в растворе NH_4OH /диоксан (2:1) и перемешивали в течение 4 часов. Растворитель выпаривали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/ EtOH), чтобы получить названное соединение. Пена белого цвета. Молекулярная формула $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_6$. Сканирование ES^- 570 ($\text{M}+\text{H}$) $^-$, УФ $\lambda_{\text{макс}}$ 277 нм.

9к: 1-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]-4-N-диметокситритилцитозин-5'-ил-бис(S-пивалоил-2-тиоэтилфосфат)

К перемешиваемому раствору **8к** (0,35 ммоль) в растворе ангидрида ТГФ/тетразола (1,05 ммоль) при 0°C добавляли бис(S-пивалоил-2-тиоэтил)N,N-диизопропилфосфорамидит (0,42 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли трет-бутилгидропероксид (0,7 мл/ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разводили ДХМ, нейтрализовали насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Органическую фазу дважды промывали H_2O , экстрагировали, высушивали Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Сырой материал очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/ EtOH) для получения названного соединения. Стекловидное соединение. Молекулярная формула $\text{C}_{47}\text{H}_{59}\text{FN}_3\text{O}_{11}\text{PS}_2$.

Сканирование ES^+ 938 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, УФ $\lambda_{\text{макс}}$ 277 нм.

11к: 1-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]цитозин-5'-ил-бис(S-пивалоил-2-тиоэтилфосфат)

9к (34 ммоль) перемешивали в растворе $\text{AcOH}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3/6/1) в течение 2 часов и при 50°C в течение 4 часов. После этого реакционную смесь выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/ EtOH) для получения названного соединения.

Лиофилизированный порошок белого цвета. Молекулярная формула $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{FN}_3\text{O}_9\text{PS}_2$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 1,17 (с, 18H), 3,08-3,11 (т, $J=6,07$ Гц, 4H), 3,99-4,08 (м, 7H), 4,22-4,28 (м, 2H), 5,73-5,75 (д, $J=7,30$ Гц, 1H), 6,30 (ушир.с, 2H), 7,26-7,31 (д, $J=17,30$ Гц, 2H), 7,47-7,48 (д, $J=7,30$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 376 МГц) δ (м.д.) -156,48

(с, 1F). ^{31}P ЯМР (ДМСО- d_6 , 162 МГц) δ (м.д.) -1,96 (с, 1P), сканирование ES^+ 638 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, УФ $\lambda_{\text{макс}}$ 271 нм.

12: N^2 -метокситритил-9-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]гуанин

К перемешиваемому раствору **7j** (5,18 ммоль) в пиридине (7 мл/ммоль) при комнатной температуре добавляли триметилсилилхлорид. Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 6 часов. Затем добавляли метокситритилхлорид (6,21 ммоль), и реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 16 часов и 2 часа с NH_4OH (4 мл/ммоль). Смесь разводили этилацетатом, промывали H_2O , насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором NaCl , высушивали Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Сырой материал очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/ MeOH) для получения названного соединения. Масло желтоватого цвета.

Молекулярная формула $C_{32}H_{28}FN_5O_5$.

13: N²-метокситритил-9-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор-5-О-трет-бутилдиметилсилил-β-D-эритропентофуранозил]гуанин

К перемешиваемому раствору **12** (2,29 ммоль) в пиридине (5 мл) при 0°C добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (2,75 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 24 часов. После этого ее разводили ДХМ и дважды промывали H₂O. Органическую фазу экстрагировали, высушивали Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Сырой материал очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH) для получения названного соединения. Масло желтоватого цвета. Молекулярная формула $C_{38}H_{44}FN_5O_5Si$. Сканирование ES⁺ 696 (M+H)⁺, λ_{макс} 260 нм. Сканирование ES⁻ 694 (M+H)⁻, УФ λ_{макс} 260 нм.

14: N²-метокситритил-9-[(2R)-2,3-дидезокси-2-С-этинил-2-фтор-5-О-трет-бутилдиметилсилил-β-D-глицеропентофуранозил]гуанин

К перемешиваемому раствору **13** (0,14 ммоль) в ацетонитриле (47 мл/ммоль) при комнатной температуре добавляли 4-диметиламинопиридин (0,56 ммоль) и фенилхлортионоформат (0,43 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 16 часов и выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ДХМ, органическую фазу промывали H₂O, HCl (1Н), высушивали Na₂SO₄, фильтровали, выпаривали и выпаривали совместно с толуолом.

Сырой материал растворяли в толуоле (12 мл/ммоль), азо-бис-изобутиронитриле (0,02 ммоль) и при комнатной температуре добавляли трибутилстаннан (0,24 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при 125°C в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH) для получения названного соединения. Масло желтоватого цвета. Молекулярная формула $C_{38}H_{44}FN_5O_4Si$. Сканирование ES⁺ 680 (M+H)⁺, УФ λ_{макс} 260 нм.

15: N²-Метокситритил-9-[(2R)-2,3-дидезокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-глицеропентофуранозил]гуанин

14 (0,35 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл/ммоль). Затем при комнатной температуре добавляли фторид аммония (3,55 ммоль), и реакционную смесь взбалтывали при 70°C в течение 2 часов. После выпаривания при пониженном давлении сырой материал очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH) для получения названного соединения. Пена бежевого цвета. Молекулярная формула $C_{32}H_{30}FN_5O_4$. ¹H ЯМР (CDCl₃-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 2,38-2,45 (м, 2H), 2,75 (ушир.с, 2H), 3,64-3,67 (д, J=12,20 Гц, 2H), 3,77 (с, 4H), 4,20-4,23 (д, J=11,7 Гц, 1H), 4,41-4,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,83-5,87 (д, J=16,24 Гц, 1H), 6,80-6,82 (д, J=8,12 Гц, 4H), 7,26-7,31 (м, 1H), 7,84 (ушир.с, 1H), 9,26 (ушир.с, 1H).

16: 9-[(2R)-23-дидезокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-глицеропентофуранозил]гуанин

Соединение **15** (0,09 ммоль) перемешивали в растворе AcOH/ТГФ/H₂O (3/6/1) при 50°C в течение 1 дня. После этого реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, C18 (H₂O/ACN).

Лиофилизированный порошок бежевого цвета. Молекулярная формула $C_{12}H_{12}FN_5O_5$. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 2,57-2,74 (м, 2H), 3,56 (с, 1H), 3,61-3,64 (д, J=12,10 Гц, 1H), 3,79-3,82 (д, J=12,10 Гц, 1H), 3,91-3,93 (д, J=5,40 Гц, 1H), 4,32-4,35 (м, 1H), 5,25 (с,

1H), 6,06-6,10 (д, J=18,20 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 10,82 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (ДМСО-d₆, 376 МГц) δ (м.д.) -138,4 (с, 1F), Сканирование ES⁻ 292 (M+H)⁻, сканирование ES⁺ 316 (M+Na)⁺, УФ λ_{макс} 251 нм.

5 **17: 9-[(2R)-2,3-дидезокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]гуанин-5'-ил-бис(S-пивалоил-2-тиоэтилфосфат)**

Соединение 17 синтезировали из 14 (0,35 ммоль) согласно описанию 9. После этого сырой материал смешивали с раствором AcOH/ТГФ/H₂O (4/2/1) при 50°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали

10 хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH) для получения названного соединения. Твердое вещество бежевого цвета. Молекулярная формула C₂₆H₃₇FN₅O₈PSi₂. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 2,48 (с, 18H), 2,65-2,68 (м, 2H), 3,06-3,10 (кв, J=3,71 Гц, и J=6,02 Гц, 4H), 3,97-4,04 (м, 5H), 4,31-4,35 (м, 2H), 4,50-4,52 (м, 1H), 6,13-6,18 (д, J=17,60 Гц, 1H), 6,63 (с, 2H), 7,82 (с, 1H), 10,85 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (ДМСО-d₆, 376 МГц) δ (м.д.) -139,2 (с, 1F). Сканирование ES⁺ 662 (M+H)⁺, УФ λ_{макс} 254 нм. ВЭЖХ (0-100% ACN в течение 8 минут). t_R=5,65 минут.

20 **18: N²-метокситритил-9-[(2R)-2-дезокси-2-С-этинил-2-фтор-5-О-трет-бутилдиметилсилил-3-О-тетрагидропиранил-β-D-эритропентофуранозил]гуанин**

К перемешиваемому раствору 13 (0,8 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл/ммоль) при комнатной температуре добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (0,12 ммоль) и дигидрофуран (2 мл/ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при комнатной

25 температуре в течение 3 дней и нейтрализовали ТЕА. Смесь разводили ДХМ, дважды промывали H₂O. Органическую фазу высушивали Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Сырой материал очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH) для получения названного соединения. Молекулярная формула C₄₃H₅₂FN₅O₆Si. Сканирование ES⁺

30 **19: N²-метокситритил-9-[(2R)-2-дезокси-2-С-этинил-2-фтор-3-О-тетрагидропиранил-β-D-эритропентофуранозил]гуанин**

Соединение 19 синтезировали из 18, согласно описанию для 15. Молекулярная формула C₃₇H₃₈FN₅O₆. Сканирование ES⁺ 666 (M+H)⁺.

21: N²-Тетрагидропиранил-9-[(2R)-2-дезокси-2-С-этинил-2-фтор-5-О-трет-бутилдиметилсилил-3-О-тетрагидропиранил-β-D-эритропентофуранозил]гуанин

21 получали путем очистки 18. Молекулярная формула C₂₈H₄₂FN₅O₆Si. Сканирование 40 ES⁺ 592 (M+H)⁺, УФ λ_{макс} 273 нм.

22: N²-Тетрагидропиранил-9-[(2R)-2-дезокси-2-С-этинил-2-фтор-3-О-тетрагидропиранил-β-D-эритропентофуранозил]гуанин

Соединение 22 синтезировали из 21 (0,46 ммоль) согласно описанию 15. Молекулярная формула C₂₂H₂₈FN₅O₆.

45 **20: 9-[(2R)-2-дезокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]гуанин-5'-ил-бис(S-пивалоил-2-тиоэтилфосфат)**

Соединение 20 синтезировали из 19 (0,09 ммоль), согласно описанию для 9к. Затем

неочищенный материал перемешивали при комнатной температуре в растворе AcOH/ТГФ/Н₂O (4/2/1) в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH) для получения названного соединения. Лиофилизированный порошок белого цвета. Молекулярная формула C₂₆H₃₇FN₅O₉PS₂. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 1,16 (с, 20H), 3,06-3,09 (м, 4H), 3,90-3,91 (д, J=5,40 Гц, 1H), 3,99-4,10 (кв, J=6,70 Гц и J=7,00 Гц, 4H), 4,32-4,38 (м, 2H), 4,63 (м, 1H), 6,10-6,14 (д, J=16,93 Гц, 1H), 6,69 (с, 2H), 7,79 (с, 1H), 10,96 (с, 1H). ³¹P ЯМР (ДМСО-d₆, 162 МГц) δ (м.д.) -1,91 (с, 1P). ¹⁹F ЯМР (ДМСО-d₆, 376 МГц) δ (м.д.) -156,82 (с, 1F). Сканирование ES⁺ 678 (M+H)⁺.

25: 1-[(2R)-2-дезоксидеокси-2-фтор-3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил-β-D-эритропентофуранозил]-4-тиоурацил

Соединение 5с (820 мг, 1,40 ммоль) растворяли в безводном 1,2-дихлорэтане (35 мл) и обрабатывали реагентом Лавессона (Lawesson) (1,13 г, 2,80 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи и выпаривали досуха. Полученный остаток подвергали гельфильтрации на силикагеле, элюировали этилацетатом в дихлорметане с градиентом 0-5% для получения названного соединения. Масло желтого цвета. Молекулярная формула C₂₆H₄₅FN₂O₅SSi₃. LR-LC/MS: (M+H⁺) 601,3 (M-H⁻) 599,3 (7,03 минут). УФ λ_{макс} 332 нм. R_f=0,71 (этилацетат/CH₂Cl₂, 7/93, об/об).

26: 1-[(2R)-2-дезоксидеокси-2-фтор-3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-этинил-β-D-эритропентофуранозил]цитозин

Неочищенное соединение 25 растворяли в насыщенном аммонийном метаноле (9 мл). Полученный раствор нагревали посредством микроволн при 120°C в течение 20 минут и выпаривали при пониженном давлении для получения названного соединения. Маслянистый остаток. Молекулярная формула C₂₆H₄₆FN₃O₅Si₃ LR-LC/MS (B): (M+H⁺) 512,3 (M-H⁻) 510,3 (5,33 мин). УФ λ_{макс1} 242 нм, λ_{макс2} 273 нм.

27i: 9-[(2R)-2-дезоксидеокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]аденин 5'-трифосфата натрия соль

К раствору 7i (0,286 ммоль) в триэтилфосфате (750 мкл), добавляли при 0°C фосфорилхлорид (75 мкл, 0,807 ммоль). Указанную реакционную смесь А взбалтывали в течение ночи при 5°C. Трибутиламмония пиродифосфат (PPi/Вu₃N 1/1,5, 1 г, 2,19 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (2 мл). Трибутиламин (420 мкл, 1,76 ммоль) добавляли к PPi, и полученную смесь перемешивали в течение 15 минут при 0°C. К реакционной смеси А добавляли 2,4 мл указанного раствора. Реакционную смесь взбалтывали при 0°C в течение 1 мин. Реакционную смесь аккуратно гасили 1М ТЕАВ (уровень pH=7,5, 10 мл), взбалтывали 20 минут при 0°C, после чего разводили этилацетатом и водой. Водную фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал подвергали хроматографии на колонке DEAE-Sephadex, с элюированием с градиентом 10⁻³-1М ТЕАВ). Желаемые фракции объединяли, выпаривали при пониженном давлении, концентрировали совместно со смесью воды/метанола, и в конце выпаривали совместно с водой. Полученный остаток очищали полупрепаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении, выпаривали совместно со смесью воды/метанола и лиофилизировали из воды. Соль

трифосфат триэтиламмония элюировали трижды водой на колонке со смолой Dowex Na⁺, чтобы после лиофилизации из воды получить натриевую соль.

Молекулярная формула C₁₂H₁₁FN₅O₁₂P₃ 3Na. ¹H ЯМР (D₂O, 300 МГц) δ (м.д.) 8,31 (с, 1H, H-8), 8,14 (с, 1H, H-2), 6,28 (д, 1H, H-1', ³J_{1'-F}=15,6 Гц), 4,64 (м, 1H, H-3'), 4,42 (м, 1H, H-5'), 4,35-4,25 (м, 2H, H-4' и H-5''), 2,82 (д, 1H, этинил, ⁴J_{H-F}=5,5 Гц). ³¹P ЯМР (D₂O, 121 МГц) δ (м.д.) -10,27 (д, 1P, P_γ, J_{P_γ-P_β}=19,4 Гц), -11,03 (д, 1P, P_α, J_{P_α-P_β}=19,4 Гц), -22,38 (т, 1P, P_β, J_{P_β-P_γ}=J_{P_β-P_α}=19,4 Гц). ¹⁹F ЯМР (D₂O, 282 МГц) δ (м.д.) -160,0 (м). LRFAB-MS (GT): 600 (M+H)⁺, 578 (M-Na+2H)⁺, 556 (M-2Na+3H), 598 (M-H)⁻, 576 (M-Na)⁻, 554 (M-2Na+H)⁻, 532 (M-3Na+2H)⁻.

27i: 9-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]гуанин 5'-трифосфата натриевая соль

Соединение 27j синтезировали из 7j согласно описанию 27. Молекулярная формула C₁₂H₁₁FN₅O₁₃P₃ 3Na. ¹H ЯМР (D₂O, 400 МГц) δ (м.д.) 7,97 (с, 1H, H-8), 6,19 (д, 1H, H-1', ³J_{1'-F}=16,0 Гц), 4,70 (м, 1H в H₂O, H-3'), 4,39 (м, 1H, H-5'), 4,29-4,22 (м, 2H, H-4' и H-5''), 2,98 (д, 1H, этинил, ⁴J_{H-F}=5,0 Гц). ³¹P ЯМР (D₂O, 162 МГц): -10,50 (д, 1P, P_γ, J_{P_γ-P_β}=19,4 Гц), -11,03 (д, 1P, P_α, J_{P_α-P_β}=19,4 Гц), -22,38 (т, 1P, P_β, J_{P_β-P_γ}=J_{P_β-P_α}=19,4 Гц). ¹⁹F ЯМР (DMCO-d₆, 376 МГц) δ (м.д.) -159,1 (м), LRFAB-MS (GT): 638 (M+Na)⁺, 616 (M+H)⁺, 594 (M-Na+2H)⁺, 572 (M-2Na+3H)⁺, 550 (M-3Na+4H)⁺, 592 (M-Na)⁻, 570 (M-2Na+H)⁻, 548 (M-3Na+2H)⁻.

2g: 4-хлор-7-[3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-β-D-рибофуранозил]пирроло[2,3-d]пиримидин

2g синтезировали из 9-[β-D-рибофуранозил]-7-деаза-6-хлорпурина, как описано для промежуточного продукта 12. Масло желтого цвета. Молекулярная формула C₂₃H₃₈ClN₃O₅Si₂. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 0,96-1,04 (м, 28H), 3,92-3,95 (м, 3H), 4,41-4,58 (м, 2H), 5,65 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,62 (с, 1H).

3g: 4-хлор-7-[2-оксо-3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-β-D-эритропентофуранозил]пирроло[2,3-d]пиримидин

3g синтезировали из 2g, согласно описанию 3d. Твердое вещество коричневого цвета. Молекулярная формула C₂₃H₃₆ClN₃O₅Si₂. Сканирование ES⁺ (M+H)⁺ 528, УФ λ_{макс} 271 нм.

4g: 4-хлор-[3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил-β-D-арабинофуранозил]пирроло[2,3-d]пиримидин

4g синтезировали из 3g согласно описанию 4a. Твердое вещество бежевого цвета. Молекулярная формула: C₂₈H₄₆ClN₃O₅Si₃. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ (м.д.), 0,12 (с, 9H), 0,95-1,09 (м, 28H), 3,90-3,94 (м, 1H), 4,02-4,03 (м, 2H), 4,37-4,39 (д, J=6,74 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 6,68 (д, J=3,71 Гц, 1H), 7,71-7,72 (д, J=3,84 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H).

5g: 4-хлор-7-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-фтор-3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил-β-D-эритропентофуранозил]пирроло[2,3-d]пиримидин

5g синтезировали из 4g, как описано для 5a. Масло желтого цвета. Молекулярная

формула $C_{28}H_{45}ClFN_3O_5Si_3$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 0,33 (с, 9H), 1,02-1,13 (м, 28H), 4,0-4,03 (д, $J=13,42$ Гц, 1H), 4,12-4,14 (д, $J=9,43$ Гц, 1H), 4,27-4,31 (д, $J=14,00$ Гц, 1H), 4,71 (ушир.с, 1H), 6,58-6,62 (д, $J=17,07$ Гц, 1H), 6,82-6,83 (д, $J=3,80$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=3,80$ Гц, 1H), 8,69 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 235 МГц) δ (м.д.) -159,6 (с, 1F).

6g: 4-хлор-7-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]пирроло[2,3-d]пиримидин

Соединение **6g** синтезировали из **5g** согласно описанию **6a**. Масло желтого цвета.

Молекулярная формула $C_{13}H_{11}ClFN_3O_3$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 3,60-3,65 (д, $J=5,44$ Гц, 1H), 3,68-3,71 (д, $J=12,35$ Гц, 1H), 3,85-3,88 (д, $J=12,35$ Гц, 1H), 3,95-3,97 (д, $J=8,90$ Гц, 1H), 4,46-4,54 (дд, $J=23,23$ Гц и $J=9,39$ Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 6,57-6,61 (д, $J=16,47$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=3,82$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=3,78$ Гц, 1H), 8,70 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 235 МГц) δ (м.д.) -158,30 (с, 1F). Сканирование ES^+ 312 (M+H) $^+$, сканирование ES^- 356 (M+HCO $_2^-$).

7l: 4-амино-7-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]пирроло[2,3-d]пиримидин

7l синтезировали из **6g**, как описано для **6a**. Лиофилизированный порошок белого цвета. Молекулярная формула $C_{13}H_{13}FN_4O_3$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 3,61 (д, $J=5,52$ Гц, 1H), 3,63-3,67 (м, 1H), 3,80-3,83 (д, $J=12,14$ Гц, 1H), 3,86-3,88 (д, $J=9,38$ Гц, 1H), 4,46-4,54 (дд, $J=23,23$ Гц и $J=9,39$ Гц, 1H), 5,30 (ушир.с, 1H), 6,1 (ушир.с, 1H), 6,41-6,47 (д, $J=16,47$ Гц, 1H), 6,57-6,61 (д, $J=16,47$ Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 7,37-7,38 (д, $J=3,65$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 235 МГц) δ (м.д.) -157,15 (с, 1F). Сканирование ES^+ 293 (M+H) $^+$, УФ $\lambda_{\text{макс}}$ 275 нм.

23: 9-[(2R)-2-дезоксидезокси-3,5-ди-О-изобутирил-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]гуанин

Раствор **9-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритрофуранозил]гуанина** (0,16 ммоль), **4-диметиламинопиридина** (0,01 ммоль), **триэтиламина** (0,48 ммоль) и **изобутирильного ангидрида** (0,48 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь гидролизировали насыщенным раствором NaHCO $_3$. Добавляли этилацетат. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором NaCl, высушивали Na $_2$ SO $_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали колоночной флэш-хроматографией (ДХМ/EtOH) для получения названного соединения в виде порошка белого цвета. Молекулярная формула $C_{20}H_{24}FN_5O_6$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 1,02-1,22 (м, 12H), 2,53-2,59 (м, 1H), 2,65-2,70 (м, 1H), 4,04 (д, $J=4,77$ Гц, 1H), 4,35-4,40 (м, 3H), 5,88-5,94 (дд, $J=9,39$ Гц и $J=8,21$ Гц, 1H), 6,21-6,25 (д, $J=17,28$ Гц, 1H), 6,58 (с, 2H), 7,09 (с, 1H), 10,82 (с, 1H). Сканирование ES^+ 450,0 (M+H) $^+$, УФ $\lambda_{\text{макс}}$ 251 нм.

24: N-2-изобутирил-9-[(2R)-2-дезоксидезокси-3,5-ди-О-изобутирил-2-С-этинил-2-фтор- β -D-эритропентофуранозил]гуанин

Соединение **24** получали путем очистки **23**. Порошок белого цвета. Молекулярная формула $C_{24}H_{30}FN_5O_7$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (м.д.) 1,02-1,22 (м, 18H), 2,53-2,59 (м, 1H), 2,65-2,70 (м, 1H), 2,74-2,80 (м, 1H), 4,04 (д, $J=4,90$ Гц, 1H), 4,35-4,40 (м, 3H),

5,73-5,80 (дд, J=10,14 Гц и J=7,80 Гц, 1H), 6,29-6,34 (д, J=17,36 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 11,80 (ушир.с, 1H), 12,3 (ушир.с, 1H). Сканирование ES⁺ 520 (M+H)⁺, УФ λ_{макс} 257 нм.

4f: 5-фтор-1-[3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил-β-D-арабинофуранозил]урацил

4f синтезировали из **3f** согласно описанию **4a**. Твердое вещество оранжевого цвета. Молекулярная формула C₂₆H₄₅FN₂O₇Si₃. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 0,13 (с, 9H), 0,94-1,06 (м, 28 H), 3,75 (м, 1H), 3,96-4,09 (м, 3H), 5,99 (д, J=1,53 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 7,58-7,60 (д, J=6,76 Гц, 1H), 11,8 (ушир.с, 1H). Сканирование ES⁻ 599 (M-H)⁻, УФ λ_{макс} 271 нм.

5f: 5-фтор-1-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-фтор-3,5-О-(1,3-диил-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан)-2-С-триметилсилилэтинил-β-D-эритропентофуранозил]урацил

5f синтезировали из **4f**, как описано для **5a**. Твердое вещество белого цвета.

Молекулярная формула C₂₆H₄₄F₂N₂O₆Si₃. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 0,13 (с, 9H), 0,94-1,06 (м, 28 H), 3,92-3,95 (д, J=12,47 Гц, 1H), 3,96-4,09 (м, 1H), 4,21 (д, J=12,22 Гц, 1H), 5,20 (ушир.с, 1H), 6,10-6,15 (д, J=16,53 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 12,23 (ушир.с, 1H).

¹⁹F ЯМР (DMCO-d₆, 235 МГц) δ (м.д.) -160,06 (с, 1F), -165,94 (с, 1F). Сканирование ES⁺ 603 (M-H)⁺, УФ λ_{макс} 272 нм.

6f: 5-фтор-1-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]урацил

6f синтезировали из **5f**, как описано для **6a**. Твердое вещество белого цвета.

Молекулярная формула C₁₁H₁₀F₂N₂O₅. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ (м.д.) 3,61-3,64 (д, J=12,55 Гц, 1H), 3,81-3,85 (м, 2H), 4,11 (д, J=4,91 Гц, 1H), 4,14-4,20 (м, 1H), 5,50 (с, 1H), 6,04-6,09 (д, J=16,91 Гц, 1H), 6,20 (д, J=7,64 Гц, 1H), 8,29 (д, J=7,09 Гц, 1H), 12,05 (с, 1H)

¹⁹F ЯМР (DMCO-d₆, 235 МГц) δ (м.д.) -158,74 (с, 1F), -166,27 (с, 1F). Сканирование ES⁺ 289,0 (M-H)⁺, УФ λ_{макс} 270 нм.

11f: 1-[(2R)-2-дезоксидезокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-эритропентофуранозил]-5-фтороурацил-5'-ил-бис(S-пивалоил-2-тиоэтилфосфат)

11f синтезировали из **6f** согласно описанию **9k**. Твердое вещество белого цвета.

Молекулярная формула C₂₅H₃₅F₂N₂O₁₀PS₂. ¹H ЯМР (DMCO-d₆+D₂O, 400 МГц) δ (м.д.) 1,15-1,17 (м, 18H), 3,10 (т, J=6,40 Гц, 4H), 4-4,08 (м, 5H), 4,19 (д, J=5,39 Гц, 1H), 4,24-4,39 (м, 3H), 6,12 (д, J=16,82 Гц, 1H), 6,39 (д, J=6,07 Гц, 1H), 7,86 (ушир.с, 1H), 12,12 (ушир.с, 1H).

28: 9-[(2R)-2,3-дидезокси-2-С-этинил-2-фтор-β-D-глицеропентофуранозил]гуанин 5'-трифосфат натрия

Соединение **28** синтезировали из **16** согласно описанию **27i**. Порошок белого цвета.

Молекулярная формула C₁₂H₁₂FN₅Na₃O₁₂P₃. ¹H ЯМР (D₂O, 400 МГц) δ (м.д.) 2,61-2,72 (м, 2H), 2,95-2,96 (м, 1H), 4,16-4,22 (м, 1H), 4,35-4,40 (м, 1H), 4,6-4,7 (м, 1H), 6,17 (д, J=16 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (D₂O, 235 МГц) δ (м.д.) (-138,95)-(-138,74) (м, 1F). ³¹P ЯМР (D₂O, 162 МГц) δ (м.д.) -10,66 (д, J=19,44 Гц, 1P), -11,14 (д, J=19,44 Гц, 1P), -22,82 (т, J=

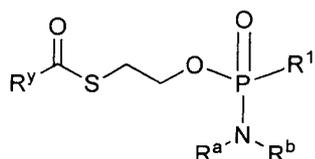
19,44 Гц, 1P). Сканирование ES⁺ 599,6 (M-3Na)³⁺, УФ λ_{макс} 253 нм.

Все публикации, патенты и патентные заявки, цитируемые в настоящем описании, включены в изобретение в качестве ссылки, как если присутствует конкретное и

отдельное указание в виде ссылки на каждую включенную в изобретение отдельную публикацию или патентную заявку. Поскольку описание заявленного объекта изобретения приведено в плане разных вариантов осуществления, специалист в данной области техники будет подразумевать, что можно осуществлять различные модификации, замены, упущения и изменения, не отступая от сути изобретения. Соответственно, предполагается, что область объекта изобретения ограничена исключительно объемом приведенной ниже формулы изобретения, включающий в себя ее эквиваленты.

Формула изобретения

1. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, в котором;

R^y представляет собой гидрокси(C_1 - C_{10})алкил;

R^a и R^b выбирают следующим образом:

i) R^a и R^b каждый независимо представляют собой водород, C_1 - C_{10} алкил, замещенный C_1 - C_{10} алкил, арил, арил(C_1 - C_{10})алкил или (C_1 - C_{10})циклоалкил; или

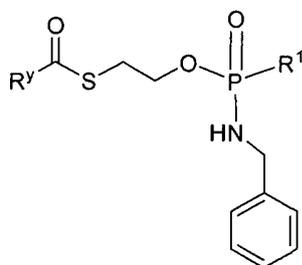
ii) R^a и R^b вместе с атомом азота, на который они замещены, образуют гетероциклическое или гетероарильное кольцо, имеющее от 3 до 7 членов; и

R^1 выбран из группы, состоящей из рибавирина, вирамидина, валопицитабина, PSI-6130, МК-0608, резиквимода, целгосивира, ламивудина, энтекавира, телбивудина, рацивира, эмтрицитабина, клебудина, амдоксовира и валторцитабина;

где "алкил" является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксила, amino, алкиламино, ариламино, алкокси, арилокси, нитро, циано, сульфоновой кислоты, сульфата, фосфоновой кислоты, фосфата или фосфоната, и

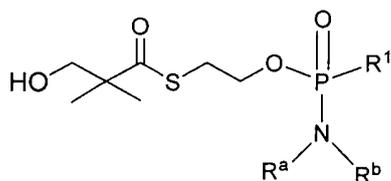
и где "арил" является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из галогена, алкила, галоалкила, гидроксила, amino, алкиламино, ариламино, алкокси, арилокси, нитро, циано, сульфоновой кислоты, сульфата, фосфоновой кислоты, фосфата или фосфоната, и где каждый арил представляет собой фенил, бифенил и нафтил.

2. Соединение по п.1, имеющее формулу:



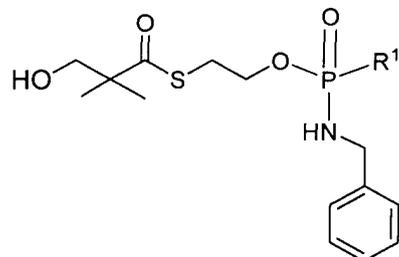
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, имеющее формулу:



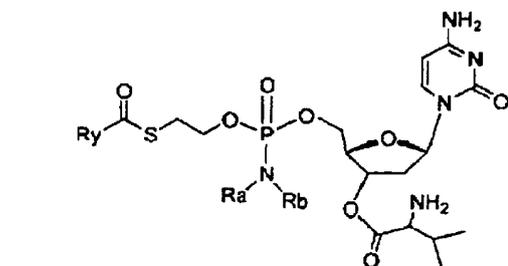
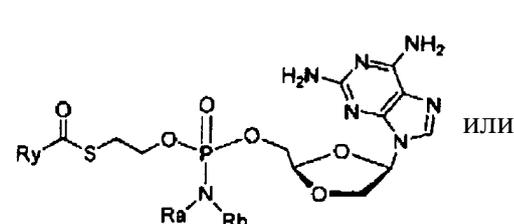
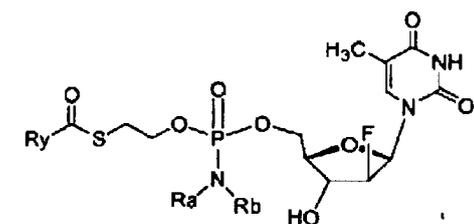
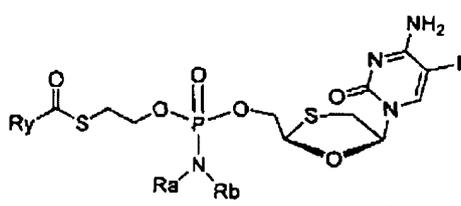
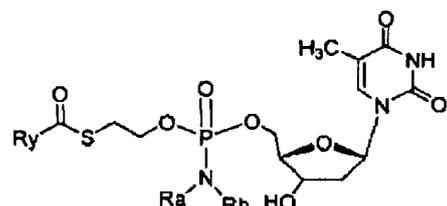
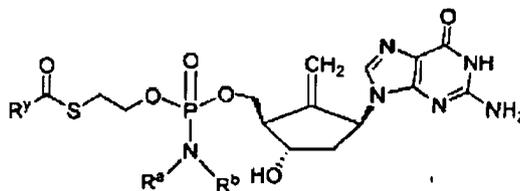
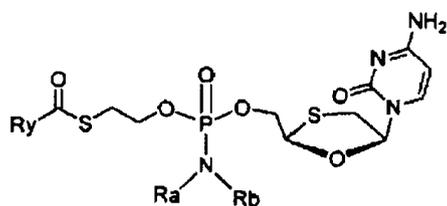
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, имеющее формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

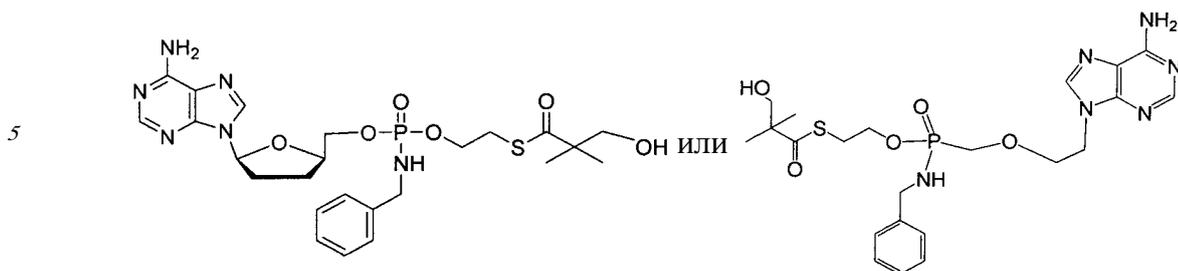
5. Соединение по п.1, имеющее формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, в котором R^a и R^b независимо представляют собой водород, бензил или замещенный (C_1-C_{10})алкил.

7. Соединение формулы:



8. Фармацевтическая композиция для лечения организма-хозяина, инфицированного вирусом гепатита В или С, содержащая соединение согласно любому из пп.1-7 и фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель или разбавитель.

9. Композиция по п.8, в котором композиция представляет собой рецептуру для перорального приема.

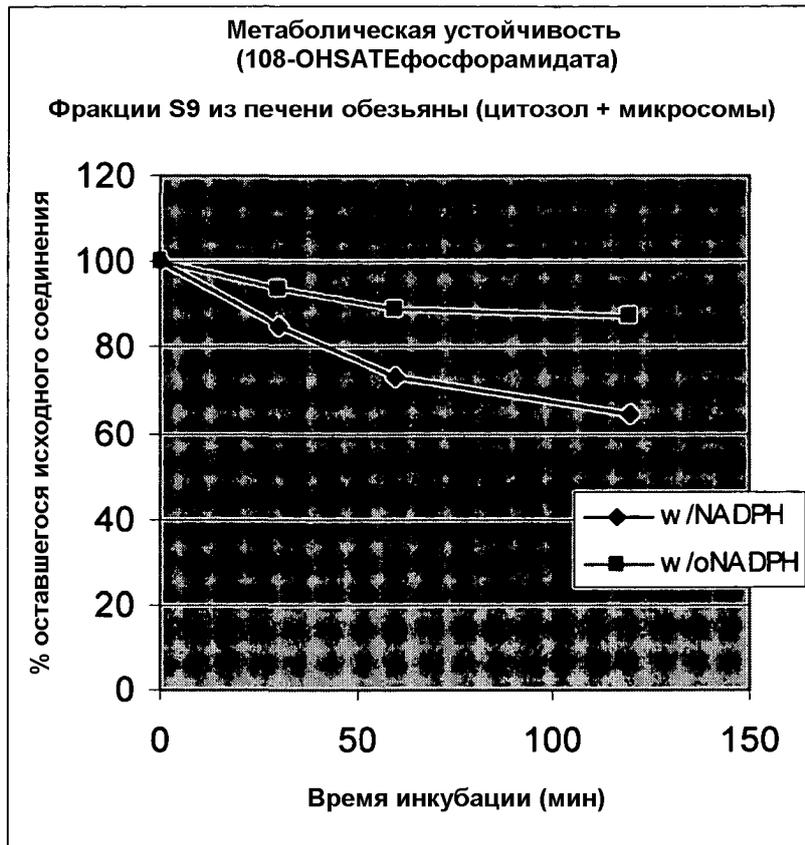
10. Применение соединения или фармацевтической композиции согласно любому из пп.1-7, для лечения организма-хозяина, инфицированного вирусом гепатита В или вирусом гепатита С.

11. Применение по п.10, в котором указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер вводят в комбинации или чередовании со вторым противовирусным средством, необязательно выбираемым из группы, состоящей из интерферона, рибавирина, интерлейкина, ингибитора протеазы NS3, ингибитора цистеин-протеазы, фенантренхинона, производного тиазолидина, тиазолидина, бензанилида, ингибитора геликазы, ингибитора полимеразы, нуклеотидного аналога, глиотоксина, церуленина, антисмыслового олигодезоксинуклеотида фосфоротиоата, ингибитора IRES-зависимой трансляции и рибозима; или в котором соединение или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер вводят в комбинации или чередовании со вторым противовирусным средством, необязательно выбираемым из группы, состоящей из интерферона, рибавирина, интерлейкина, ингибитора протеазы NS3, ингибитора цистеин-протеазы, фенантренхинона, производного тиазолидина, тиазолидина, бензанилида, ингибитора геликазы, ингибитора полимеразы, нуклеотидного аналога, глиотоксина, церуленина, антисмыслового олигодезоксинуклеотида фосфоротиоата, ингибитора IRES-зависимой трансляции и рибозима, причем необязательно второе средство выбирают из группы, состоящей из пегилированного интерферона-альфа 2а, интерферона альфакон-1, интерферона природного происхождения, альбуферона, интерферона-бета 1а, интерферона омега, интерферона альфа, интерферона гамма, интерферона тау, интерферона дельта и интерферона γ -1b.

12. Применение по п.11, в котором организмом-хозяином является человек.

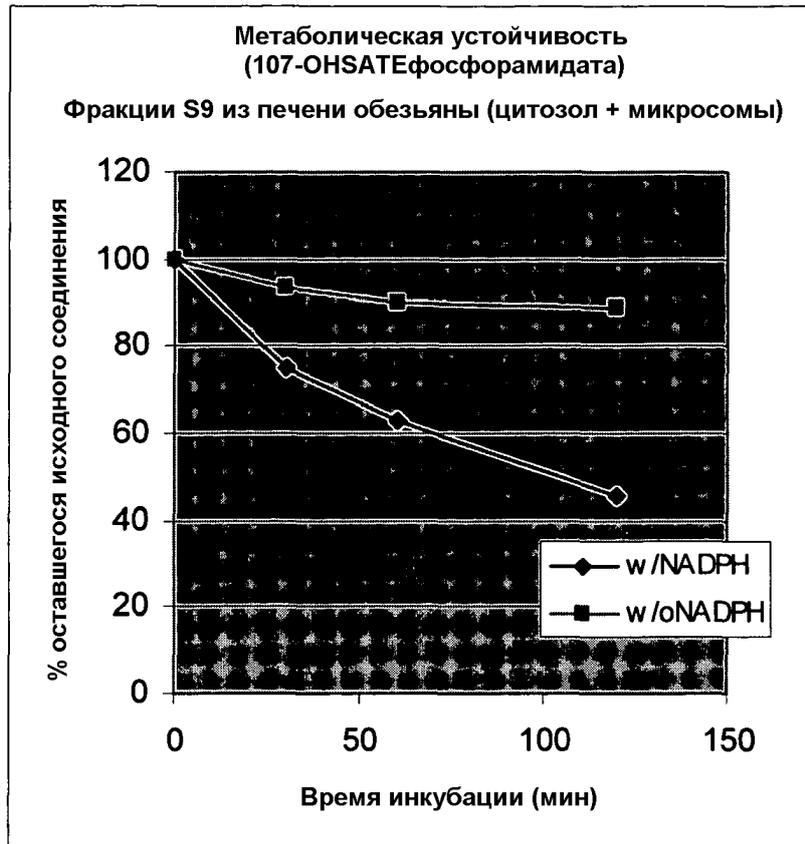
13. Применение по п.12, в котором при указанном введении существенное количество указанного соединения или фармацевтической композиции направленно поступает в печень указанного организма-хозяина.

B299



ФИГ. 1

B102



ФИГ. 2