

Область техники

Настоящее изобретение относится к области фармацевтической химии и относится, в частности, к соединению, композиции и способу для лечения флавивирусных и пестивирусных инфекций. По данной заявке испрашен приоритет по предварительной заявке на патент США № 60/207674, поданной 26 мая 2000 г., и предварительной заявке на патент США № 60/283276, поданной 11 апреля 2001 г.

Предпосылки создания изобретения

Пестивирусы и флавивирусы принадлежат к семейству вирусов *Flaviviridae* наряду с вирусом гепатита С. Род пестивирусов включает вирус вирусной диареи крупного рогатого скота (BVDV), вирус классической чумы свиней (CSFV, так же называемый вирусом холеры) и вирус 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) являются причиной значительных экономических потерь во всем мире. BVDV вызывает вирусную диарею у крупного рогатого скота и имеет важное экономическое значение для животноводства на промышленной основе (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).

Пестивирусы человека не исследованы в такой же степени, как пестивирусы животных. Однако серологические исследования свидетельствуют о значительной подверженности людей пестивирусным инфекциям. Пестивирусные инфекции, поражающие человека, вызывают ряд заболеваний, включающих врожденные черепно-мозговые травмы, детский гастроэнтерит и хроническую диарею у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). M. Giangaspero et al., *Arch. Virol. Suppl.*, 1993, 7, 53-62; M. Giangaspero et al., *Int. J. Std. Aids*, 1993, 4 (5): 300-302.

Род флавивирусов включает более 68 видов, разделенных на несколько групп на основании серологического родства (Calisher et al., *J. Gen. Virol.* 1993, 70, 37-43). Клинические симптомы, вызываемые указанными вирусами, могут быть разными и включают 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, вызывающие заболевания людей во всем мире, включают вирус геморрагической лихорадки денге (DHF), вирус желтой лихорадки, вирус шокового синдрома и 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.

Примеры антивирусных средств, являющиеся активными против флавивирусов или пестивирусов, включают:

(1) интерферон и рибавирин (Battaglia, A.M. et al., *Ann. Pharmacother.*, 2000, 34, 487-494); Berenguer, M. et al., *Antivir. Ther.*, 1998, 3 (Suppl. 3), 125-136);

(2) ингибиторы протеазы NS3 на субстрате (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 antiviral agents*, публикация патента Германии DE 19914474; Tung et al., *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*, PCT WO 98/17679), включающие альфакетоамиды и гидразиномочевины, и ингибиторы с концевыми электрофилами, такими как бороновая кислота или фосфонат (Llinas-Brunet et al., *Hepatitis C inhibitor peptide analogues*, PCT WO 99/07734).

(3) ингибиторы без субстрата, 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 RD3-4082 и RD3-4078, из которых первое вещество замещено в амиде цепью из 14 атомов углерода, и второе вещество имеет парафеноксифенильную группу;

(4) производные тиазолидина, демонстрирующие ингибирующее действие в анализе ВЭЖХ с обработанной фазой со слитым белком NS3/4A и субстратом NS5A/5B (Sudo K. et al., *Antiviral Research*, 1996, 32, 9-18), в частности, соединение RD1-6250, имеющее конденсированную циннамоильную часть, замещенную длинной алкильной цепью, RD4-6205 и RD4-6193;

(5) тиазолидины и бензанилиды, описанные в Kakiuchi N. et al., *J. EBS Letters*, 421, 217-220; Takeshita N. et al., *Analytical Biochemistry*, 1997, 247, 242-246;

(6) фенантренхинон, Sch 68631, выделенный из ферментативного культурального бульона *Streptomyces* sp., который демонстрирует активность против протеазы в анализах SDS-PAGE и автордиографии (Chu, M. et al., *Tetrahedron Letters*, 1996, 31, 7229-7232), и Sch 351633, выделенный из грибов *Penicillium griseofulvum*, который демонстрирует активность в сцинтилляционном проксимальном анализе (Chu, M. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952);

(7) селективные ингибиторы NS3 на основе макромолекулярного эльгина с, выделенного из пивовок (Qasim, M.A. et al., *Biochemistry*, 1997, 36, 1598-1607);

(8) ингибиторы геликазы (Diana, G.D. et al., *Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C*, патент США № 5633358; Diana, G.D. et al., *Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, PCT WO 97/36554);

(9) ингибиторы полимеразы, такие как аналоги нуклеотидов, глитоксин (Ferrari, R. et al., *Journal of Virology*, 1999, 73, 164 9-1654) и природный продукт церуленин (Lohmann, V. et al., *Virology*, 1998, 249, 108-118);

(10) антисмысловые фосфориоат-олигодезоксинуклеотиды (S-ODN), комплементарные фрагментам последовательности в 5'-концевой некодирующей области (NCR) вируса (Alt, M. et al., *Hepatology*, 1995, 22, 707-717), или нуклеотиды 326-348, имеющие 3'-концевую NCR, или нуклеотиды 371-388, расположенные в центральной кодирующей области РНК ИСВ (Alt, M. et al., *Archives of Virology*, 1997, 142, 589-599; Galderisi, U. et al., *Journal of Cellular Physiology*, 1999, 181, 251-257);

(11) ингибиторы IRES-зависимой трансляции (Ikeda, N. et al., *Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, публикация патента Японии JP-08268890; Kai, Y. et al., *Prevention and treatment of viral diseases*, публикация патента Японии JP-10101591);

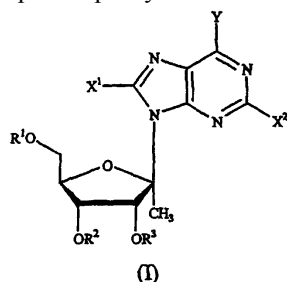
(12) нуклеазарезистентные рибозимы (Массжак, D.J. et al., *Hepatology*, 1999, 30, abstract 995); и

(13) другие соединения, включающие 1-аминоалкилциклогексаны (патент США № 6034134, выданный Gold et al.), алкиллипиды (патент США № 5922757, выданный Chojkier et al.), витамин Е и другие антиоксиданты (патент США № 5922757, выданный Chojkier et al.), сквален, амантадин, желчные кислоты (патент США № 584 6964, выданный Ozeki et al.), N-(фосфоацетил)-L-аспарагиновую кислоту (патент США № 5830905, выданный Diana et al.), бензолдикарбоксамиды (патент США № 5633388, выданный Diana et al.), производные полиадениловой кислоты (патент США № 5496546, выданный Wang et al.), 2',3'-дидезоксиинозин (патент США № 5026687, выданный Yarchoan et al.) и бензимидазолы (патент США № 5891874, выданный Colacino et al.). Принимая во внимание серьезность заболеваний, вызываемых пестивирусами и флавирусами, и их широкое распространение среди животных и людей, целью настоящего изобретения является создание соединения, композиции и способа для лечения хозяина, инфицированного флавирусом или пестивирусом.

Краткое изложение изобретения

Ниже описаны соединения, композиции и способы для лечения хозяина, инфицированного флавирусом или пестивирусом, которые включают введение эффективного для лечения количества β -D- или β -L-нуклеозида формул (I)-(XVIII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

Первый главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



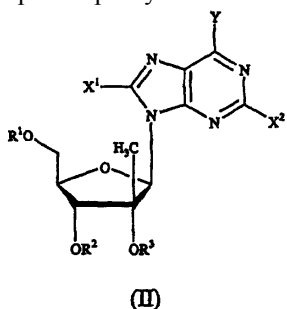
где R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H; фосфат (включая моно-, ди- или трифосфат и стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют H или фосфат;

Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, OR^4 , NR^4R^5 или SR^4 ;

X^1 и X^2 независимо выбирают из группы, включающей H, алкил с прямой или разветвленной цепью или циклический алкил, CO-алкил, CO-арил, CO-алкоксиалкил, хлор, бром, фтор, йод, OR^4 , NR^4R^5 или SR^5 ; и

R^4 и R^5 независимо означают водород, ацил (включая низший ацил) или алкил (включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропи́л и циклопропи́л).

Второй главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (II), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству:

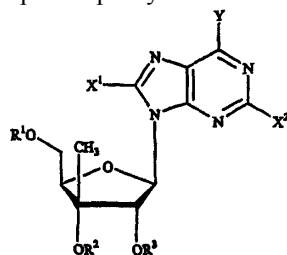


где R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стаби-

лизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют Н или фосфат; Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, OR^4 , NR^4R^5 или SR^4 ; X^1 и X^2 независимо выбирают из группы, включающей Н, алкил с прямой или разветвленной цепью или циклический алкил, СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, хлор, бром, фтор, йод, OR^4 , NR^4NR^5 или SR^5 ; и

R^4 и R^5 независимо означают водород, ацил (включая низший ацил) или алкил (включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил и циклопропил).

Третий главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (III), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству

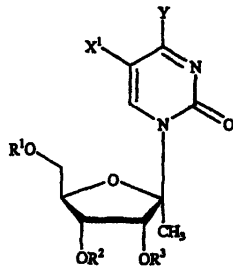


(III)

где R^1 , R^2 и R^3 независимо означают Н; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют Н или фосфат; Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, OR^4 , NR^4R^5 или SR^4 ; X^1 и X^2 независимо выбирают из группы, включающей Н, алкил с прямой или разветвленной цепью или циклический алкил, СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, хлор, бром, фтор, йод, OR^4 , NR^4NR^5 или SR^5 ; и

R^4 и R^5 независимо означают водород, ацил (включая низший ацил) или алкил (включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил и циклопропил).

Четвертый главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (IV), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству

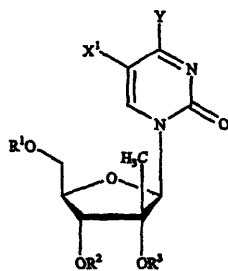


(IV)

где R^1 , R^2 и R^3 независимо означают Н; фосфат (включая моно-, ди- или трифосфат и стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют Н или фосфат;

Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, OR^4 , NR^4R^5 или SR^4 ; X^1 выбирают из группы, включающей Н, алкил с прямой или разветвленной цепью или циклический алкил, СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, хлор, бром, фтор, йод, OR^4 , NR^4NR^5 или SR^5 ; и R^4 и R^5 независимо означают водород, ацил (включая низший ацил) или алкил (включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил и циклопропил).

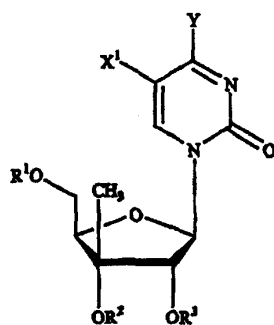
Пятый главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (V), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



(V)

где R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют H или фосфат; Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, OR^4 , NR^4R^5 или SR^4 ; X^1 выбирают из группы, включающей H, алкил с прямой или разветвленной цепью или циклический алкил, CO-алкил, CO-арил, CO-алкоксиалкил, хлор, бром, фтор, йод, OR^4 , NR^4R^5 или SR^5 ; и R^4 и R^5 независимо означают водород, ацил (включая низший ацил) или алкил (включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил и циклопропил).

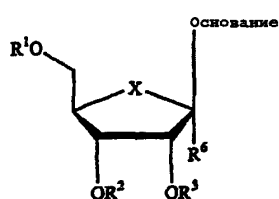
Шестой главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (VI), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



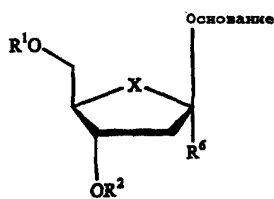
(VI)

где R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют H или фосфат; Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, OR^4 , NR^4R^5 или SR^4 ; X^1 выбирают из группы, включающей H, алкил с прямой или разветвленной цепью или циклический алкил, CO-алкил, CO-арил, CO-алкоксиалкил, хлор, бром, фтор, йод, OR^4 , NR^4R^5 или SR^5 ; и R^4 и R^5 независимо означают водород, ацил (включая низший ацил) или алкил (включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил и циклопропил).

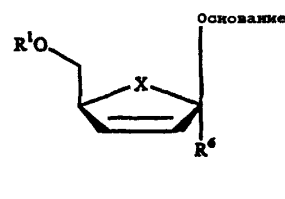
Седьмой главный вариант осуществления изобретения относится к соединению, выбираемому из формул (VII), (VIII) и (IX), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



(VII)



(VIII)



(IX)

где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

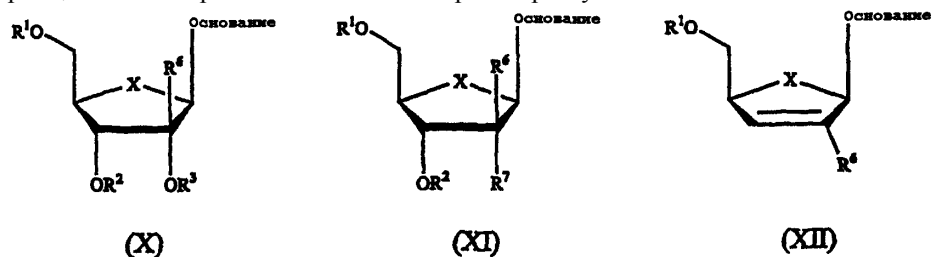
R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир

сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют H или фосфат;

R^6 означает водород, гидроксиль, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, 2-Вг-этил, $C(O)O$ (алкил), $C(O)O$ (низший алкил), -O(ацил), -O(низший ацил), -O(алкил), -O(низший алкил), -O(алкенил), CF^3 , хлор, бром, фтор, йод, NO_2 , NH_2 , -NH(низший алкил), -NH(ацил), -N(низший алкил) $_2$, -N(ацил) $_2$; и

X означает O, S, $-SO_2$ или CH_2 .

Восьмой главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формул (X), (XI) и (XII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

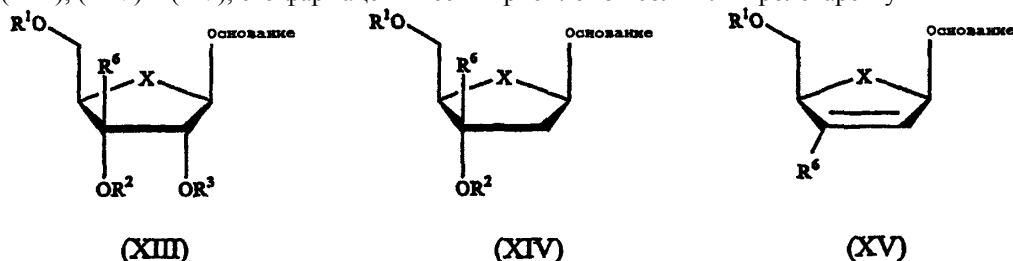
R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют H или фосфат;

R^6 означает водород, гидроксиль, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, $C(O)O$ (алкил), $C(O)O$ (низший алкил), -O(ацил), -O(низший ацил), -O(алкил), -O(низший алкил), -O(алкенил), хлор, бром, фтор, йод, NO_2 , NH_2 , -NH(низший алкил), -NH(ацил), -N(низший алкил) $_2$, -N(ацил) $_2$;

R^7 означает водород, OR^3 , гидроксиль, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, $C(O)O$ (алкил), $C(O)O$ (низший алкил), -O(ацил), -O(низший ацил), -O(алкил), -O(низший алкил), -O(алкенил), хлор, бром, йод, NO_2 , NH_2 , -NH(низший алкил), -NH(ацил), -N(низший алкил) $_2$, -N(ацил) $_2$; и

X означает O, S, $-SO_2$ или CH_2 .

Девятый главный вариант осуществления изобретения относится к соединению, выбираемому из формул (XIII), (XIV) и (XV), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



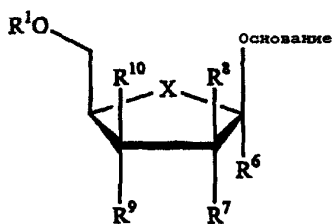
где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют H или фосфат;

R^6 означает водород, гидроксиль, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, $C(O)O$ (алкил), $C(O)O$ (низший алкил), -O(ацил), -O(низший ацил), -O(алкил), -O(низший алкил), -O(алкенил), хлор, бром, фтор, йод, NO_2 , NH_2 , -NH(низший алкил), -NH(ацил), -N(низший алкил) $_2$; -N(ацил) $_2$; и

X означает O, S, $-SO_2$ или CH_2 .

Десятый главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVI), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



(XVI)

где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 и R^2 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 или R^2 независимо представляют H или фосфат;

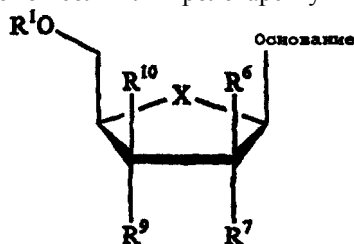
R^6 означает водород, гидрокси, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, C(O)O(алкил), C(O)O(низший алкил), -O(ацил), -O(низший ацил), -O(алкил), -O(низший алкил), -O(алкенил), хлор, бром, фтор, йод, NO₂, NH₂, -NH(низший алкил), -NH(ацил), -N(низший алкил)₂, -N(ацил)₂;

R^7 и R^9 независимо означают водород, OR², гидрокси, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, C(O)O(алкил), C(O)O(низший алкил), -O(ацил), -O(низший ацил), -O(алкил), -O(низший алкил), -O(алкенил), хлор, бром, йод, NO₂, NH₂, -NH(низший алкил), -NH(ацил), -N(низший алкил)₂, -N(ацил)₂;

R^8 и R^{10} независимо означают H, алкил (включая низший алкил), хлор, бром или йод;

альтернативно, R^7 и R^9 , R^7 и R^{10} , R^8 и R^9 или R^8 и R^{10} могут вместе взятые образовывать пи-связь; и X означает O, S, -SO₂ или CH₂.

Одиннадцатый главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



(XVII)

где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 и R^2 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 или R^2 независимо представляют H или фосфат;

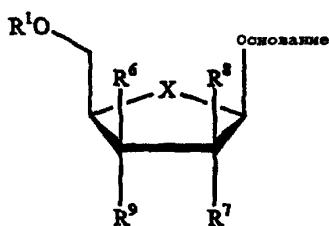
R^6 означает водород, гидрокси, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, C(O)O(алкил), C(O)O(низший алкил), -O(ацил), -O(низший ацил), -O(алкил), -O(низший алкил), -O(алкенил), хлор, бром, фтор, йод, NO₂, NH₂, -NH(низший алкил), -NH(ацил), -N(низший алкил)₂, -N(ацил)₂;

R^7 и R^9 независимо означают водород, OR², гидрокси, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, C(O)O(алкил), C(O)O(низший алкил), -O(ацил), -O(низший ацил), -O(алкил), -O(низший алкил), -O(алкенил), хлор, бром, йод, NO₂, NH₂, -NH(низший алкил), -NH(ацил), -N(низший алкил)₂, -N(ацил)₂;

R^{10} означает H, алкил (включая низший алкил), хлор, бром или йод; альтернативно, R^7 и R^9 , R^7 и R^{10} могут вместе взятые образовывать пи-связь; и

X означает O, S, -SO₂ или CH₂.

Двенадцатый главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVIII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



(XVIII)

где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R¹ и R² независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R¹ или R² независимо представляют H или фосфат;

R⁶ означает водород, гидроксиль, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, C(O)O(алкил), C(O)O(низший алкил), -O(ацил), -O(низший ацил), -O(алкил), -O(низший алкил), -O(алкенил), хлор, бром, фтор, йод, NO₂, NH₂, -NH(низший алкил), -NH(ацил), -N(низший алкил)₂, -N(ацил)₂;

R⁷ и R⁹ независимо означают водород, OR², алкил (включая низший алкил), алкенил, алкинил, Вг-винил, О-алкенил, хлор, бром, йод, NO₂, amino, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино;

R⁸ означает H, алкил (включая низший алкил), хлор, бром или йод; альтернативно, R⁷ и R⁹ или R⁸ и R⁹ могут вместе взятые образовывать пи-связь; и

X означает O, S, -SO₂ или CH₂.

β-D- и β-L-нуклеозиды по данному изобретению могут ингибировать активность полимеразы флавивируса или пестивируса. Способность указанных нуклеозидов ингибировать активность полимеразы флавивируса или пестивируса можно оценить *in vitro* стандартными методами скрининга.

В одном варианте осуществления изобретения эффективность антифлавивирусного или антипестивирусного соединения измеряют, определяя концентрацию данного соединения, необходимую для уменьшения количества бляшек вируса *in vitro* на 50% (т.е. определяя значение EC₅₀ соединения), при помощи методов, которые более подробно описаны ниже. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения соединение имеет EC₅₀ менее 15 или предпочтительно менее 10 мкмоль при исследовании *in vitro*.

В другом варианте осуществления изобретения активное соединение можно вводить в сочетании или последовательно с другим антифлавивирусным или антипестивирусным агентом. В комбинированной терапии эффективные дозы двух или более агентов вводят одновременно, и в последовательной терапии эффективную дозу каждого агента вводят последовательно. Величина дозы зависит от скорости абсорбции, инактивации и выведения лекарственного средства, а также от других факторов, известных специалистам в данной области. Следует отметить, что величина дозы может изменяться в зависимости от тяжести заболевания. Кроме того, совершенно очевидно, что для каждого конкретного субъекта должна быть определена собственная доза и схема приема лекарственных средств в течение времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональной оценкой субъекта, принимающего или следящего за приемом композиций.

Вирус гепатита С (HCV) является членом семейства Flaviviridae; однако в настоящее время HCV выделен в новый монотипический род гепацивирусов. Поэтому в одном варианте осуществления изобретения флавивирус или пестивирус не является HCV.

Неограничивающие примеры антивирусных агентов, которые можно использовать в сочетании с соединениями по данному изобретению, включают

(1) интерферон и/или рибавирин (Battaglia, A.M. et al., *Ann. Pharmacother.*, 34:487-494, 2000); Berenguer, M. et al. *Antivir. Ther.*, 3(Suppl. 3):125-136, 1998);

(2) ингибиторы протеазы NS3 на субстрате (Attwood et al., *Antiviral peptide derivatives*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood et al., *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 10, 259-273, 1999; Attwood et al., *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, публикация патента Германии DE 19914474; Tung et al., *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*, PCT WO 98/17679), включая альфакетоамиды и гидразиномочевины, и ингибиторы с концевыми электрофилами, такими как бороновая кислота или фосфонат (Llinas-Brunet et al., *Hepatitis C inhibitor peptide analogues*, PCT WO 99/07734).

(3) ингибиторы без субстрата, такие как производные 2,4,6-тригидрокси-3-нитробензамида (Sudo, K. et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 238:643-647, 1997; Sudo, K. et al. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 9:186, 1998), включая RD3-4082 и RD3-4078, из которых первое вещество

замещено в амиде цепью из 14 атомов углерода, и второе вещество имеет парафеноксифенильную группу;

(4) производные тиазолидина, демонстрирующие ингибирующее действие в анализе ВЭЖХ с обращенной фазой со слитым белком NS3/4A и субстратом NS5A/5B (Sudo, K. et al., *Antiviral Research*, 32:9-18, 1996), в частности, соединение RD1-6250, имеющее конденсированную циннамоильную часть, замещенную длинной алкильной цепью, RD4-6205 и RD4-6193;

(5) тиазолидины и бензанилиды, рассмотренные в Kakiuchi, N. et al., *J. EBS Letters*, 421:217-220; Takeshita, N. et al., *Analytical Biochemistry*, 247:242-246, 1997;

(6) фенантренхинон, Sch 68631, выделенный из ферментативного культурального бульона *Streptomyces* sp., который демонстрирует активность против протеазы в анализах SDS-PAGE и автордиографии (Chu, M. et al., *Tetrahedron Letters*, 37:7229-7232, 1996), и Sch 351633, выделенный из грибов *Penicillium griseofulvum*, который демонстрирует активность в сцинтилляционном проксимальном анализе (Chu, M. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 9:1949-1952);

(7) селективные ингибиторы NS3 на основе макромолекулярного эльгина с, выделенного из пивяков (Qasim, M.A. et al., *Biochemistry*, 36:1598-1607, 1997);

(8) ингибиторы геликазы (Diana, G.D. et al., *Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C*, патент США № 5633358; Diana, G.D. et al., *Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, PCT WO 97/36554);

(9) ингибиторы полимеразы, такие как аналоги нуклеотидов, глиотоксин (Ferrari, R. et al., *Journal of Virology*, 73:164 9-1654, 1999) и природный продукт церуленин (Lohmann, V. et al., *Virology*, 249:108-118, 1998);

(10) антисмысловые фосфортиоат-олигодезоксинуклеотиды (S-ODN), комплементарные фрагментам последовательности в 5'-концевой некодирующей области (NCR) вируса (Alt, M. et al., *Hepatology*, 22:707-717, 1995), или нуклеотиды 326-348, имеющие 3'-концевую NCR, или нуклеотиды 371-388, расположенные в центральной кодирующей области РНК HCV (Alt, M. et al., *Archives of Virology*, 142:589-599, 1997; Galderisi, U. et al., *Journal of Cellular Physiology*, 181:251-257, 1999);

(11) ингибиторы IRES-зависимой трансляции (Ikeda, N. et al., *Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, публикация патента Японии JP-08268890; Kai, Y. et al., *Prevention and treatment of viral diseases*, публикация патента Японии JP-10101591);

(12) нуклеазарезистентные рибозимы (Mascjak, D.J. et al., *Hepatology*, 30, abstract 995, 1999); и

(13) другие соединения, включающие 1-аминоалкилциклогексаны (патент США № 6034134, выданный Gold et al.), алкиллипиды (патент США № 5922757, выданный Chojkier et al.), витамин Е и другие антиоксиданты (патент США № 5922757, выданный Chojkier et al.), сквален, амантадин, желчные кислоты (патент США № 5846964, выданный Ozeki et al.), N-(фосфоноацетил)-L-аспарагиновую кислоту (патент США № 5830905, выданный Diana et al.), бензолдикарбоксамиды (патент США № 5 633388, выданный Diana et al.), производные полиадениловой кислоты (патент США № 5496546, выданный Wang et al.), 2',3'-дидезоксиинозин (патент США № 5026687, выданный Yarchoan et al.) и бензимидазолы (патент США № 5891874, выданный Colacino et al.).

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 изображены структуры нуклеозидов в соответствии с разными неограничивающими примерами по настоящему изобретению, а также других известных нуклеозидов, FIAU и рибавирина, используемых в качестве сравнительных примеров в описании данного изобретения.

На фиг. 2 изображен линейный график фармакокинетики (концентрации в плазме) β -D-2'-CH₃-рибоG, введенного обезьянам *Сynomolgus* в течение некоторого времени после введения.

На фиг. 3а и 3б изображены линейные графики фармакокинетики (концентрации в плазме) β -D-2'-CH₃-рибоG, введенного обезьянам *Сynomolgus* внутривенно (3а) или перорально (3б) в течение некоторого времени после введения.

На фиг. 4 изображены линейные графики результатов анализа защиты клеток от вируса BVDV соединением β -D-2'-CH₃-рибоG.

На фиг. 5 изображены линейные графики результатов анализа защиты клеток от вируса BVDV рибавирином.

На фиг. 6 изображены линейные графики результатов анализа защиты клеток соединениями β -D-2'-CH₃-рибоG, β -D-2'-CH₃-рибоС, β -D-2'-CH₃-рибоU, β -D-2'-CH₃-рибоА и рибавирином.

На фиг. 7 изображены линейные графики результатов анализа уменьшения бляшек в присутствии β -D-2'-CH₃-рибоU, β -D-2'-CH₃-рибоС и β -D-2'-CH₃-рибоG.

На фиг. 8 показано уменьшение бляшек при увеличении концентраций β -D-2'-CH₃-рибоU.

На фиг. 9 изображен линейный график результатов анализа уменьшения выхода вирусов в присутствии β -D-2'-CH₃-рибоG, свидетельствующий о 4-кратном логарифмическом уменьшении при концентрации 9 мкМ.

На фиг. 10 показано уменьшение выхода вирусов при увеличении концентраций β -D-2'-CH₃-рибоС.

Подробное описание изобретения

Описываемое здесь изобретение относится к соединению, композиции и способу для лечения пестивирусных и флавивирусных инфекций у человека и животных, который включает введение эффективного для уничтожения флавируса или пестивируса количества β -D- или β -L-нуклеозида, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. Соединения по данному изобретению или обладают антивирусной активностью (т.е. против флавируса или пестивируса), или в результате метаболизма превращаются в соединение, обладающее такой активностью.

В кратком изложении настоящее изобретение включает следующие признаки:

(a) β -D- и β -L-нуклеозиды, представленные в данном описании изобретения, их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства;

(b) β -D- и β -L-нуклеозиды, представленные в данном описании изобретения, их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, предназначенные для лечения или профилактики флавирусных и пестивирусных инфекций, в частности, у субъектов, инфицированных флавирусом или пестивирусом или подвергающихся опасности заражения флавирусом или пестивирусом;

(c) применение β -D- и β -L-нуклеозидов, их фармацевтически приемлемых солей и пролекарств для получения лекарственных средств для лечения флавирусных или пестивирусных инфекций;

(d) фармацевтические композиции, содержащие β -D- и β -L-нуклеозиды, их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(e) β -D- и β -L-нуклеозиды, представленные в данном описании изобретения, по существу свободные от энантиомеров описанных нуклеозидов или по существу отделенные от других химических соединений;

(f) способы получения β -D- и β -L-нуклеозидов, более подробно описанные ниже; и

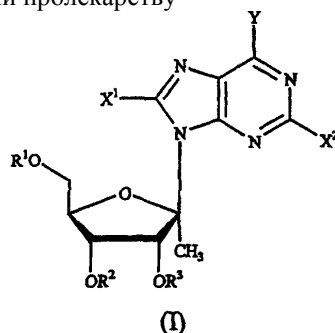
(d) способы получения β -D- и β -L-нуклеозидов, по существу свободные от энантиомеров описанных нуклеозидов или по существу отделенные от других химических соединений.

Флавивирусы, входящие в объем данного изобретения, описаны в Fields Virology, Editors: Fields, B.N., Knipe, D.M., and Howley, P.M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, глава 31, 1996. Определенные флавивирусы включают, не ограничиваясь ими, следующие вирусы: абсетгаров, алфуй, апои, ароа, багаза, банзи, боубоуи, буссуквара, каципакор, карей-айланд, вирус дакарских летучих мышей, денге 1, денге 2, денге 3, денге 4, эдж-хилл, вирус летучих мышей энтеббе, гадгетс-галли, ханзалова, хипр, илхеус, вирус менингоэнцефалита израильских индеек, вирус японского энцефалита, югра, ютиапа, кадам, карши, кедоугоу, кокобера, коутанго, кумлинге, кунджин, болезнь киасанур-форест, дангат, вирус шотландского энцефалита, миабан, модок, монтанский вирус мышечного лейкоэнцефалита, энцефалит долины Муррей, нараньял, негиши, нтая, вирус омской геморрагической лихорадки, вирус Пномпеньских летучих мышей, повассан, рио-браво, роцио, роял-фарм, вирус дальневосточного весенне-летнего клещевого энцефалита, сабоа, сент-луисский энцефалит, сал-вьеха, сан-перлита, саумарез-риф, сепик, сокулук, спондвени, стратфорд, тембусу, тюлений, южно-угандийский, усуту, vesselsbron, вирус Западного Нила, яоунде, вирус желтой лихорадки и зика.

Пестивирусы, входящие в объем данного изобретения, описаны в Fields Virology, Editors: Fields, B.N., Knipe, D.M., and Howley, P.M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, глава 31, 1996. Определенные пестивирусы включают, не ограничиваясь ими: вирус вирусной диареи крупного рогатого скота ("BVDV"), вирус классической чумы свиней ("CSFV") и вирус пограничной болезни овец ("BDV").

I. Активные соединения, их физиологически приемлемые соли и пролекарства

Первый главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



где R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H; фосфат (включая моно-, ди- или трифосфат и стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин

или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют H или фосфат;

Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, OR^4 , NR^4R^5 или SR^4 ;

X^1 и X^2 независимо выбирают из группы, включающей H, алкил с прямой или разветвленной цепью или циклический алкил, CO-алкил, CO-арил, CO-алкоксиалкил, хлор, бром, фтор, йод, OR^4 , NR^4NR^5 или SR^5 ; и

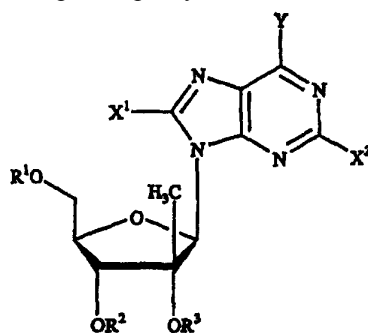
R^4 и R^5 независимо означают водород, ацил (включая низший ацил) или алкил (включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил и циклопропил).

Предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, где

R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H или фосфат (предпочтительно H);

X^1 означает H; X^2 означает H или NH_2 ; и Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, NH_2 или OH.

Второй главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (II), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



(II)

где R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют H или фосфат; Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, OR^4 , NR^4R^5 или SR^4 ; X^1 и X^2 независимо выбирают из группы, включающей H, алкил с прямой или разветвленной цепью или циклический алкил, CO-алкил, CO-арил, CO-алкоксиалкил, хлор, бром, фтор, йод, OR^4 , NR^4NR^5 или SR^5 ; и

R^4 и R^5 независимо означают водород, ацил (включая низший ацил) или алкил (включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил и циклопропил).

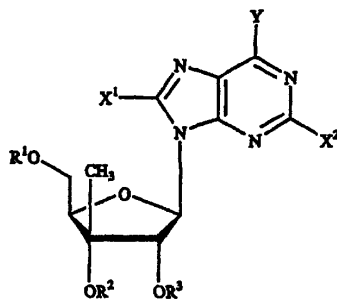
Предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (II), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, где

R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H или фосфат (предпочтительно H); X^1 означает H;

X^2 означает H или NH_2 ; и

Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, NH_2 или OH.

Третий главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (III), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



(III)

где R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и

бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют H или фосфат; Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, OR^4 , NR^4R^5 или SR^4 ; X^1 и X^2 независимо выбирают из группы, включающей H, алкил с прямой или разветвленной цепью или циклический алкил, СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, хлор, бром, фтор, йод, OR^4 , NR^4R^5 или SR^5 ; и

R^4 и R^5 независимо означают водород, ацил (включая низший ацил) или алкил (включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил и циклопропил).

Предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (III), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, где

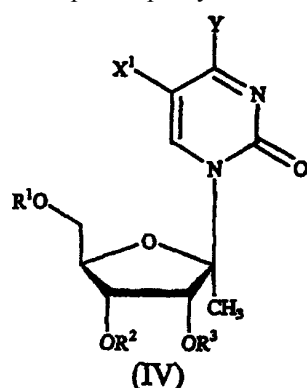
R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H или фосфат (предпочтительно H);

X^1 означает H;

X^2 означает H или NH_2 ; и

Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, NH_2 или OH.

Четвертый главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (IV), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



где R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H; фосфат (включая моно-, ди- или трифосфат и стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют H или фосфат;

Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, OR^4 , NR^4R^5 или SR^4 ;

X^1 выбирают из группы, включающей H, алкил с прямой или разветвленной цепью или циклический алкил, СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, хлор, бром, фтор, йод, OR^4 , NR^4R^5 или SR^5 ; и

R^4 и R^5 независимо означают водород, ацил (включая низший ацил) или алкил (включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил и циклопропил).

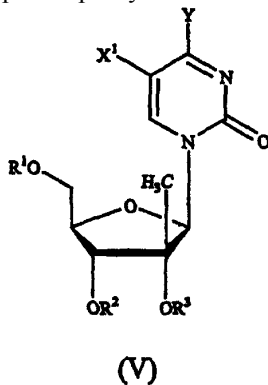
Предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (IV), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, где

R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H или фосфат (предпочтительно H);

X^1 означает H или CH_3 ; и

Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, NH_2 или OH.

Пятый главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (V), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству

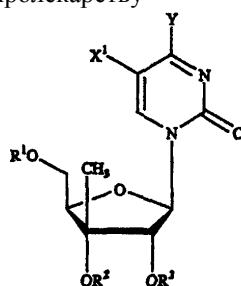


где R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют H или фосфат; Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, OR^4 , NR^4R^5 или SR^4 ; X^1 выбирают из группы, включающей H, алкил с прямой или разветвленной цепью или циклический алкил, СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, хлор, бром, фтор, йод, OR^4 , NR^4NR^5 или SR^5 ; и R^4 и R^5 независимо означают водород, ацил (включая низший ацил) или алкил (включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил и циклопропил).

Предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (V), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, где

R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H или фосфат (предпочтительно H); X^1 означает H или CH_3 ; и Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, NH_2 или OH.

Шестой главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (VI), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



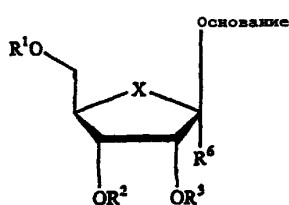
(VI)

где R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют H или фосфат; Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, OR^4 , NR^4R^5 или SR^4 ; X^1 выбирают из группы, включающей H, алкил с прямой или разветвленной цепью или циклический алкил, СО-алкил, СО-арил, СО-алкоксиалкил, хлор, бром, фтор, йод, OR^4 , NR^4NR^5 или SR^5 ; и R^4 и R^5 независимо означают водород, ацил (включая низший ацил) или алкил (включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил и циклопропил).

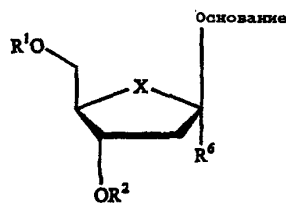
Предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (VI), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, где

R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H или фосфат (предпочтительно H); X^1 означает H или CH_3 ; и Y означает водород, бром, хлор, фтор, йод, NH_2 или OH.

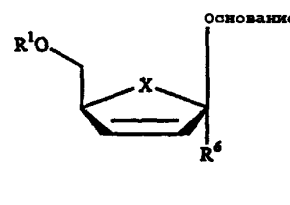
Седьмой главный вариант осуществления изобретения относится к соединению, выбираемому из формул (VII), (VIII) и (IX), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



(VII)



(VIII)



(IX)

где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* спо-

собна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют Н или фосфат;

R^6 означает водород, гидрокси, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, 2-Вг-этил, $-C(O)O$ (алкил), $-C(O)O$ (низший алкил), $-O$ (ацил), $-O$ (низший ацил), $-O$ (алкил), $-O$ (низший алкил), $-O$ (алкенил), CF_3 , хлор, бром, фтор, йод, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (низший алкил), $-NH$ (ацил), $-N$ (низший алкил) $_2$, $-N$ (ацил) $_2$; и

X означает O , S , $-SO_2$ или CH_2 .

Первый предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (VII), (VIII) или (IX), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 , R^2 и R^3 независимо означают водород или фосфат; R^6 означает алкил; и X означает O , S , $-SO_2$ или CH_2 .

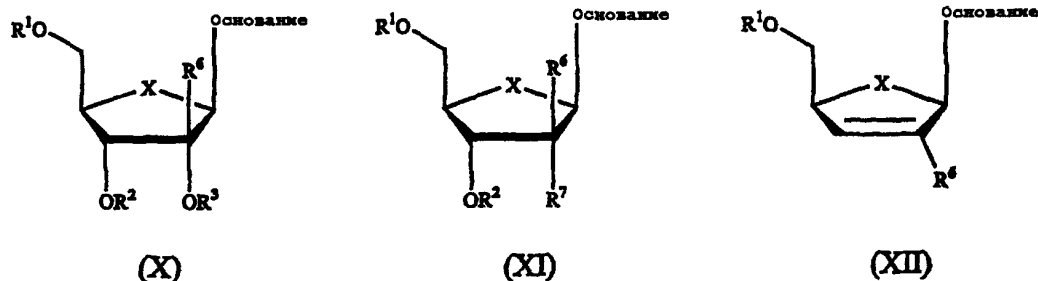
Второй предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (VII), (VIII) или (IX), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, где: основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 , R^2 и R^3 означают атомы водорода; R^6 означает алкил; и X означает O , S , $-SO_2$ или CH_2 .

Третий предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (VII), (VIII) или (IX), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 , R^2 и R^3 независимо означают водород или фосфат; R^6 означает алкил; и X означает O .

Восьмой главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (X), (XI) или (XII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 , R^2 и R^3 независимо означают Н; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют Н или фосфат; R^6 означает водород, гидрокси, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, $C(O)O$ (алкил), $C(O)O$ (низший алкил), $-O$ (ацил), $-O$ (низший ацил), $-O$ (алкил), $-O$ (низший алкил), $-O$ (алкенил), хлор, бром, фтор, йод, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (низший алкил), $-NH$ (ацил), $-N$ (низший алкил) $_2$, $-N$ (ацил) $_2$;

R^7 означает водород, OR^3 , гидрокси, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, $C(O)O$ (алкил), $C(O)O$ (низший алкил), $-O$ (ацил), $-O$ (низший ацил), $-O$ (алкил), $-O$ (низший алкил), $-O$ (алкенил), хлор, бром, йод, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (низший алкил), $-NH$ (ацил), $-N$ (низший алкил) $_2$, $-N$ (ацил) $_2$; и

X означает O , S , $-SO_2$ или CH_2 .

Первый предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (X), (XI) или (XII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 , R^2 и R^3 независимо означают водород или фосфат; R^6 означает алкил; и X означает O , S , $-SO_2$ или CH_2 .

Второй предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (X), (XI) или (XII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 , R^2 и R^3 означают атомы водорода;

R^6 означает алкил; и

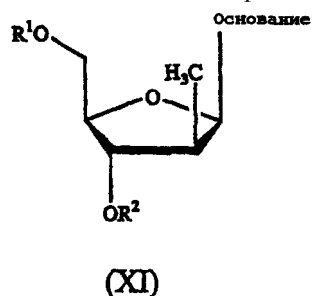
X означает O , S , $-SO_2$ или CH_2 .

Третий предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (X), (XI) или (XII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 , R^2 и R^3 независимо означают Н или фосфат; R^6 означает алкил; и

X означает O .

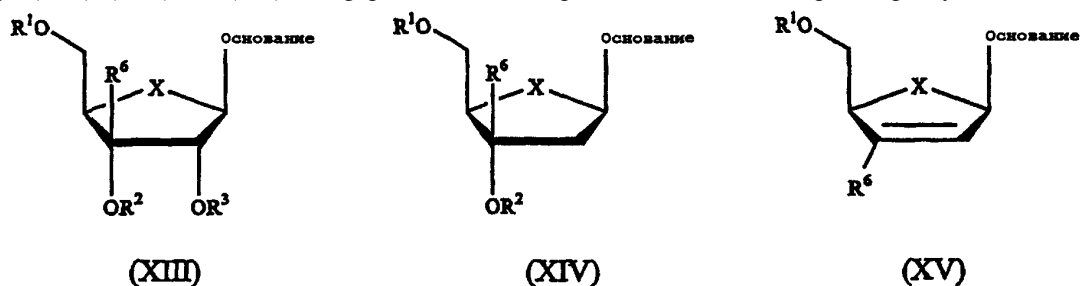
Еще более предпочтительные подварианты осуществления изобретения относятся к соединению формулы (XI), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием, необязательно замещенным амином или циклопропиллом (например, 2-амино-, 2,6-диамино- или циклопропилгуанозинном); и R^1 и R^2 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение,

в котором R^1 или R^2 независимо представляют H или фосфат.

Девятый главный вариант осуществления изобретения относится к соединению, выбираемому из формул (XIII), (XIV) или (XV), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 , R^2 и R^3 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 , R^2 или R^3 независимо представляют H или фосфат;

R^6 означает водород, гидроксиль, алкил (включая низший алкил), азида, циано, алкенил, алкинил, *Вг*-винил, $C(O)O$ (алкил), $C(O)O$ (низший алкил), -O(ацил), -O(низший ацил), -O(алкил), -O(низший алкил), -O(алкенил), хлор, бром, фтор, йод, NO_2 , NH_2 , -NH(низший алкил), -NH(ацил), -N(низший алкил)₂, -N(ацил)₂; и X означает O, S, -SO₂ или CH₂.

Первый предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XIII), (XIV) или (XV), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 , R^2 и R^3 независимо означают водород или фосфат;

R^6 означает алкил; и

X означает O, S, -SO₂ или CH₂.

Второй предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XIII), (XIV) или (XV), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 , R^2 и R^3 означают атомы водорода;

R^6 означает алкил; и

X означает O, S, -SO₂ или CH₂.

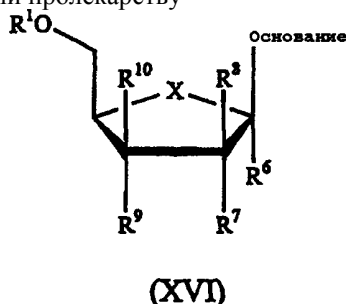
Третий предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XIII), (XIV) или (XV), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 , R^2 и R^3 независимо означают водород или фосфат;

R^6 означает алкил; и

X означает O.

Десятый главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVI), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 и R^2 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 или R^2 независимо представляют H или фосфат;

R^6 означает водород, гидроксиль, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, C(O)O(алкил), C(O)O(низший алкил), -O(ацил), -O(низший ацил), -O(алкил), -O(низший алкил), -O(алкенил), хлор, бром, фтор, йод, NO₂, NH₂, -NH(низший алкил), -NH(ацил), -N(низший алкил)₂, -N(ацил)₂;

R^7 и R^9 независимо означают водород, OR², гидроксиль, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, C(O)O(алкил), C(O)O(низший алкил), -O(ацил), -O(низший ацил), -O(алкил), -O(низший алкил), -O(алкенил), хлор, бром, йод, NO₂, NH₂, -NH(низший алкил), -NH(ацил), -N(низший алкил)₂, -N(ацил)₂;

R^8 и R^{10} независимо означают H, алкил (включая низший алкил), хлор, бром или йод;

альтернативно, R^7 и R^9 , R^7 и R^{10} , R^8 и R^9 или R^8 и R^{10} могут вместе взятые образовывать пи-связь; и X означает O, S, -SO₂ или CH₂.

Первый предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVI), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых: (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R^1 означает H или фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 представляет H или фосфат; (3) R^6 означает алкил; (4) R^7 и R^9 независимо означают OR², алкил, алкенил, алкинил, Вг-винил, O-алкенил, хлор, бром, йод, NO₂, амино, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино; (5) R^8 и R^{10} независимо означают H, алкил (включая низший алкил), хлор, бром или йод; и (6) X означает O, S, -SO₂ или CH₂.

Второй предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVI), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых: (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R^1 означает H или фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 представляет H или фосфат; (3) R^6 означает алкил, алкенил, алкинил, Вг-винил, гидроксиль, O-алкил, O-алкенил, хлор, бром, фтор, йод, NO₂, амино, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино; (4) R^7 и R^9 независимо означают OR²; (5) R^8 и R^{10} независимо означают H, алкил (включая низший алкил), хлор, бром или йод; и (6) X означает O, S, -SO₂ или CH₂.

Третий предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVI), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых: (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R^1 означает H или фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая

монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 представляет Н или фосфат; (3) R^6 означает алкил (включая низший алкил), алкенил, алкинил, Вг-винил, гидрокси, О-алкил, О-алкенил, хлор, бром, фтор, йод, NO_2 , amino, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино; (4) R^7 и R^9 независимо означают OR^2 ; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает О, S, $-\text{SO}_2$ или CH_2 .

Девятый предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVI), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых: (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R^1 означает Н или фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 представляет Н или фосфат; (3) R^6 означает алкил (включая низший алкил), алкенил, алкинил, Вг-винил, гидрокси, О-алкил, О-алкенил, хлор, бром, фтор, йод, NO_2 , amino, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино; (4) R^7 и R^9 независимо означают OR^2 ; (5) R^8 и R^{10} независимо означают Н, алкил (включая низший алкил), хлор, бром или йод; и (6) X означает О.

Десятый предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVI), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых: (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R^1 означает Н или фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 представляет Н или фосфат; (3) R^6 означает алкил (включая низший алкил), алкенил, алкинил, Вг-винил, гидрокси, О-алкил, О-алкенил, хлор, бром, фтор, йод, NO_2 , amino, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино; (4) R^7 и R^9 независимо означают OR^2 , алкил (включая низший алкил), алкенил, алкинил, Вг-винил, О-алкенил, хлор, бром, йод, NO_2 , amino, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает О.

Одиннадцатый предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVI), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых: (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R^1 означает Н или фосфат; (3) R^6 означает алкил (включая низший алкил), алкенил, алкинил, Вг-винил, гидрокси, О-алкил, О-алкенил, хлор, бром, фтор, йод, NO_2 , amino, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино; (4) R^7 и R^9 независимо означают OR^2 ; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает О, S, $-\text{SO}_2$ или CH_2 .

Двенадцатый предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVI), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых: (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R^1 означает Н или фосфат; (3) R^6 означает алкил; (4) R^7 и R^9 независимо означают OR^2 ; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает О, S, $-\text{SO}_2$ или CH_2 .

Тринадцатый предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVI), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых: (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R^1 означает Н или фосфат; (3) R^6 означает алкил; (4) R^7 и R^9 независимо означают OR^2 ; (5) R^8 и R^{10} независимо означают Н, алкил (включая низший алкил), хлор, бром или йод; и (6) X означает О.

Четырнадцатый предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVI), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R^1 означает Н или фосфат; (3) R^6 означает алкил; (4) R^7 и R^9 независимо означают OR^2 , алкил (включая низший алкил), алкенил, алкинил, Вг-винил, О-алкенил, хлор, бром, йод, NO_2 , amino, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает О.

Еще более предпочтительные подварианты осуществления изобретения относятся к соединению формулы (XVI), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых

(1) основание является аденином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает О;

(1) основание является гуанином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает O;

(1) основание является цитозином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает O;

(1) основание является тиминном; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает O;

(1) основание является урацилом; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает O;

(1) основание является аденином; (2) R^1 означает фосфат; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает O;

(1) основание является аденином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает этил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает O;

(1) основание является аденином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает пропил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает O;

(1) основание является аденином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает бутил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает O;

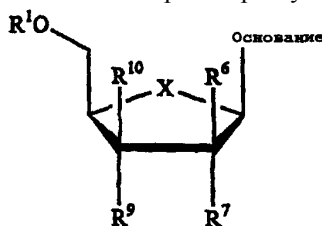
(1) основание является аденином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 означает водород, и R^9 означает гидроксил; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает O;

(1) основание является аденином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает S;

(1) основание является аденином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает $-SO_2$;

(1) основание является аденином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^8 и R^{10} означают водород; и (6) X означает CH_2 ;

Одиннадцатый главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



(XVII)

где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 означает H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 представляет H или фосфат;

R^6 означает водород, гидроксильный, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, *Вг*-винил, $C(O)O$ (алкил), $C(O)O$ (низший алкил), $-O$ (ацил), $-O$ (низший ацил), $-O$ (алкил), $-O$ (низший алкил), $-O$ (алкенил), хлор, бром, фтор, йод, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (низший алкил), $-NH$ (ацил), $-N$ (низший алкил)₂, $-N$ (ацил)₂;

R^7 и R^9 независимо означают водород, OR^2 , гидроксильный, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, *Вг*-винил, $C(O)O$ (алкил), $C(O)O$ (низший алкил), $-O$ (ацил), $-O$ (низший ацил), $-O$ (алкил), $-O$ (низший алкил), $-O$ (алкенил), хлор, бром, йод, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (низший алкил), $-NH$ (ацил), $-N$ (низший алкил)₂, $-N$ (ацил)₂;

R^{10} означает H, алкил (включая низший алкил), хлор, бром или йод; альтернативно, R^7 и R^9 или R^7 и R^{10} могут вместе взятые образовывать π -связь; и

X означает O, S, $-SO_2$ или CH_2 .

Первый предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R^1 означает H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфоли-

фосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкил-сульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 представляет Н или фосфат; (3) R^6 означает алкил (включая низший алкил), алкенил, алкинил, Вг-винил, гидрокси, О-алкил, О-алкенил, хлор, бром, фтор, йод, NO_2 , amino, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино; (4) R^7 и R^9 независимо означают водород, OR^2 , алкил (включая низший алкил), алкенил, алкинил, Вг-винил, О-алкенил, хлор, бром, йод, NO_2 , amino, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино; (5) R^{10} означает Н; и (6) X означает О.

Седьмой предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R^1 означает Н; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкил-сульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 представляет Н или фосфат; (3) R^6 означает алкил (включая низший алкил), алкенил, алкинил, Вг-винил, гидрокси, О-алкил, О-алкенил, хлор, бром, фтор, йод, NO_2 , amino, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино; (4) R^7 и R^9 независимо означают OR^2 ; (5) R^{10} означает Н; и (6) X означает О.

Восьмой предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых: (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R^1 означает Н или фосфат; (3) R^6 означает алкил; (4) R^7 и R^9 независимо означают водород, OR^2 , алкил (включая низший алкил), алкенил, алкинил, Вг-винил, О-алкенил, хлор, бром, йод, NO_2 , amino, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино; (5) R^{10} означает Н, алкил (включая низший алкил), хлор, бром или йод; и (6) X означает О, S, SO_2 или CH_2 .

Девятый предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых: (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R^1 означает Н или фосфат; (3) R^6 означает алкил (включая низший алкил), алкенил, алкинил, Вг-винил, гидрокси, О-алкил, О-алкенил, хлор, бром, фтор, йод, NO_2 , amino, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино; (4) R^7 и R^9 независимо означают OR^2 ; (5) R^{10} означает Н; и (6) X означает О, S, SO_2 или CH_2 .

Десятый предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых: (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R^1 означает Н или фосфат; (3) R^6 означает алкил; (4) R^7 и R^9 независимо означают OR^2 ; (5) R^{10} означает Н; и (6) X означает О, S, SO_2 или CH_2 .

Еще более предпочтительные подварианты осуществления изобретения относятся к соединению формулы (XVII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых

(1) основание является аденином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R означает водород; и (6) X означает О;

(1) основание является гуанином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^{10} означает водород; и (6) X означает О;

(1) основание является цитозином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^{10} означает водород; и (6) X означает О;

(1) основание является тиминном; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^{10} означает водород; и (6) X означает О;

(1) основание является урацилом; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^{10} означает водород; и (6) X означает О;

(1) основание является аденином; (2) R^1 означает фосфат; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^{10} означает водород; и (6) X означает О;

(1) основание является аденином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает этил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^{10} означает водород; и (6) X означает О;

(1) основание является аденином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает пропил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^{10} означает водород; и (6) X означает О;

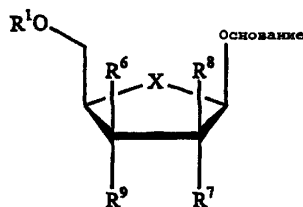
(1) основание является аденином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает бутил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^{10} означает водород; и (6) X означает О;

(1) основание является аденином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^{10} означает водород; и (6) X означает S;

(1) основание является аденином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^{10} означает водород; и (6) X означает SO_2 ; или

(1) основание является аденином; (2) R^1 означает водород; (3) R^6 означает метил; (4) R^7 и R^9 означают гидроксил; (5) R^{10} означает водород; и (6) X означает CH_2 .

Двенадцатый главный вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVIII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству



(XVIII)

где основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^1 означает H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 представляет H или фосфат;

R^6 означает водород, гидроксиль, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, $C(O)O$ (алкил), $C(O)O$ (низший алкил), $-O$ (ацил), $-O$ (низший ацил), $-O$ (алкил), $-O$ (низший алкил), $-O$ (алкенил), хлор, бром, фтор, йод, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (низший алкил), $-NH$ (ацил), $-N$ (низший алкил) $_2$, $-N$ (ацил) $_2$;

R^7 и R^9 независимо означают водород, OR^2 , алкил (включая низший алкил), алкенил, алкинил, Вг-винил, О-алкенил, хлор, бром, йод, NO_2 , amino, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино;

R^8 означает H, алкил (включая низший алкил), хлор, бром или йод;

альтернативно, R^7 и R^9 или R^8 и R^9 могут вместе взятые образовывать пи-связь;

X означает O, S, SO_2 или CH_2 .

Первый предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVIII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R^1 означает H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 представляет H или фосфат; (3) R^6 означает алкил; (4) R^7 и R^9 независимо означают водород, OR^2 , алкил (включая низший алкил), алкенил, алкинил, Вг-винил, О-алкенил, хлор, бром, йод, NO_2 , amino, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино; (5) R^8 означает H, алкил (включая низший алкил), хлор, бром или йод; и (6) X означает O, S, SO_2 или CH_2 .

Второй предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVIII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых: (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R^1 означает H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в нижеследующем определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 представляет H или фосфат; (3) R^6 означает алкил (включая низший алкил), алкенил, алкинил, Вг-винил, гидроксиль, О-алкил, О-алкенил, хлор, бром, фтор, йод, NO_2 , amino, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино; (4) R^7 и R^9 независимо означают OR^2 ; (5) R^8 означает H, алкил (включая низший алкил), хлор, бром или йод; и (6) X означает O, S, SO_2 или CH_2 .

Третий предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVIII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R^1 означает H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена

мулы (XVIII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R¹ означает Н или фосфат; (3) R⁶ означает алкил (включая низший алкил), алкенил, алкинил, Вг-винил, гидроксильный, О-алкил, О-алкенил, хлор, бром, фтор, йод, NO₂, амино, низший алкиламино или ди(низший алкил)амино; (4) R⁷ и R⁹ независимо означают OR²; (5) R⁸ означает Н; и (6) X означает О, S, SO₂ или CH₂.

Девятый предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVIII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R¹ означает Н или фосфат; (3) R⁶ означает алкил; (4) R⁷ и R⁹ независимо означают OR²; (5) R⁸ означает Н; и (6) X означает О, S, SO₂ или CH₂.

Десятый предпочтительный подвариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (XVIII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых: (1) основание является нижеуказанным пуриновым или пиримидиновым основанием; (2) R¹ означает Н или фосфат; (3) R⁶ означает алкил; (4) R⁷ и R⁹ независимо означают OR²; (5) R⁸ означает Н; и (6) X означает О.

Еще более предпочтительные подварианты осуществления изобретения относятся к соединению формулы (XVIII), его фармацевтически приемлемой соли или пролекарству, в которых

(1) основание является аденином; (2) R¹ означает водород; (3) R⁶ означает метил; (4) R⁷ и R⁹ означают гидроксильный; (5) R⁸ означает водород; и (6) X означает О;

(1) основание является гуанином; (2) R¹ означает водород; (3) R⁶ означает метил; (4) R⁷ и R⁹ означают гидроксильный; (5) R⁸ означает водород; и (6) X означает О;

(1) основание является цитозином; (2) R¹ означает водород; (3) R⁶ означает метил; (4) R⁷ и R⁹ означают гидроксильный; (5) R⁸ означает водород; и (6) X означает О;

(1) основание является тиминном; (2) R¹ означает водород; (3) R⁶ означает метил; (4) R⁷ и R⁹ означают гидроксильный; (5) R⁸ означает водород; и (6) X означает О;

(1) основание является урацилом; (2) R¹ означает водород; (3) R⁶ означает метил; (4) R⁷ и R⁹ означают гидроксильный; (5) R⁸ означает водород; и (6) X означает О;

(1) основание является аденином; (2) R¹ означает фосфат; (3) R⁶ означает метил; (4) R⁷ и R⁹ означают гидроксильный; (5) R⁸ означает водород; и (6) X означает О;

(1) основание является аденином; (2) R¹ означает водород; (3) R⁶ означает этил; (4) R⁷ и R⁹ означают гидроксильный; (5) R⁸ означает водород; и (6) X означает О;

(1) основание является аденином; (2) R¹ означает водород; (3) R⁶ означает пропил; (4) R⁷ и R⁹ означают гидроксильный; (5) R⁸ означает водород; и (6) X означает О;

(1) основание является аденином; (2) R¹ означает водород; (3) R⁶ означает бутил; (4) R⁷ и R⁹ означают гидроксильный; (5) R⁸ означает водород; и (6) X означает О;

(1) основание является аденином; (2) R¹ означает водород; (3) R⁶ означает метил; (4) R⁷ и R⁹ означают гидроксильный; (5) R⁸ означает водород; и (6) X означает S;

(1) основание является аденином; (2) R¹ означает водород; (3) R⁶ означает метил; (4) R⁷ и R⁹ означают гидроксильный; (5) R⁸ означает водород; и (6) X означает SO₂; или

(1) основание является аденином; (2) R¹ означает водород; (3) R⁶ означает метил; (4) R⁷ и R⁹ означают гидроксильный; (5) R означает водород; и (6) X означает CH₂.

β-D- и β-L-нуклеозиды по данному изобретению относятся к классу антифлавивирусных или антипестивирусных агентов, которые могут ингибировать активность полимеразы флавивируса или пестивируса. Способность указанных нуклеозидов ингибировать активность полимеразы флавивируса или пестивируса можно оценить *in vitro* методами скрининга, более подробно описанными ниже. Спектр действия соединений по данному изобретению можно легко определить при помощи описанных здесь или других контрольных анализов.

В одном варианте осуществления изобретения эффективность антифлавивирусного или антипестивирусного соединения измеряют, определяя концентрацию данного соединения, необходимую для уменьшения количества бляшек вируса *in vitro* на 50% (т.е. определяя значение EC₅₀ соединения), при помощи методов, которые более подробно описаны ниже. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения соединение имеет показатель EC₅₀ менее 15 или 10 мкмоль.

Вирус гепатита С (HCV) является членом семейства Flaviviridae; однако, в настоящее время HCV выделен в новый монотипический род гепацивирусов. Поэтому в одном варианте осуществления изобретения флавивирус или пестивирус не является HCV.

Активное соединение можно вводить в виде любой соли или пролекарства, которые при введении реципиенту способны прямо или косвенно образовывать исходное соединение или сами проявляют требуемую активность. Неограничивающими примерами таких соединений являются фармацевтически приемлемые соли (альтернативно именуемые "физиологически приемлемыми солями") и соединения, алкилированные или ацилированные в 5'-положении или в положении пуринового или пиримидинового основания (тип "фармацевтически приемлемое пролекарство"). Кроме того, модификации могут оказывать влияние на биологическую активность соединения, в некоторых случаях увеличивая активность по сравнению с исходным соединением. Это можно легко оценить, испытывая антивирусную активность полу-

ченной соли или пролекарства, способами, рассмотренными в описании изобретения, или другими способами, известными специалистам в данной области.

Определения

Термин "алкил", используемый здесь, за исключением особо оговоренных случаев, означает насыщенный первичный, вторичный или третичный углеводород, обычно C_1 - C_{10} углеводород, с прямой или разветвленной цепью или циклической структурой, который, в частности, представляет метил, трифторметил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, циклопентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, циклогексил, циклогексилметил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил и 2,3-диметилбутил. Указанный термин относится как к замещенным, так и незамещенным алкильным группам. Группы, которыми может быть замещена алкильная группа, выбирают из группы, включающей гидроксил, amino, алкиламино, ариламино, алкокси, арилокси, нитро, циано, сульфокислоту, сульфат, фосфовую кислоту, фосфат или фосфонат, которые могут быть незащищены или при необходимости защищены способами, известными специалистам в данной области, например, описанными в Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, которое включено в данное описание изобретения в качестве ссылки.

Термин "низший алкил", используемый здесь, за исключением особо оговоренных случаев, означает C_1 - C_4 насыщенную алкильную группу с прямой или разветвленной цепью и в возможных случаях с циклической структурой (например, циклопропил), включающую как замещенные, так и незамещенные формы. За исключением случаев, особо оговоренных в данной заявке, когда приемлемой частью является алкил, предпочтительно используется низший алкил. Аналогичным образом, когда приемлемой частью является алкил или низший алкил, предпочтительно используется незамещенный алкил или низший алкил.

Термин "алкиламино" или "ариламино" означает аминогруппу, которая имеет, соответственно, один или два алкильных или арильных заместителя.

Термин "защищенный", используемый здесь, за исключением особо оговоренных случаев, означает группу, присоединяемую к атому кислорода, азота или фосфора, для предотвращения последующего взаимодействия указанных атомов или с другими целями. Специалистам в области органического синтеза известно большое число кислород- и азотзащитных групп.

Термин "арил", используемый здесь, за исключением особо оговоренных случаев, означает фенил, бифенил или нафтил, предпочтительно фенил. Указанный термин относится как к замещенным, так и незамещенным группам. Арильная группа может быть замещена одной или несколькими группами, выбираемыми из группы, включающей гидроксил, amino, алкиламино, ариламино, алкокси, арилокси, нитро, циано, остаток сульфокислоты, сульфат, остаток фосфоновой кислоты, фосфат или фосфонат, которые могут быть незащищены или при необходимости защищены способами, известными специалистам в данной области, которые описаны, например, в Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

Термин "алкарил" или "алкиларил" означает алкильную группу с арильным заместителем. Термин "аралкил" или "арилалкил" означает арильную группу с алкильным заместителем.

Термин "галоген", используемый здесь, означает хлор, бром, йод и фтор.

Термин "пуриновое или пиримидиновое основание" включает, но не ограничивается ими, аденин, N^6 -алкилпурины, N^6 -ацилпурины (где ацил представляет $C(O)$ (алкил, арил, алкиларил или арилалкил), N^6 -бензилпурин, N^6 -галогенпурин, N^6 -винилпурин, N^6 -ацетиленпурин, N^6 -ацилпурин, N^6 -гидроксиалкилпурин, N^6 -тиоалкилпурин, N^2 -алкилпурины, N^2 -алкил-6-тиопурины, тимин, цитозин, 5-фторцитозин, 5-метилцитозин, 6-азапиримидин, включая 6-азацитозин, 2-и/или 4-меркаптопиримидин, урацил, 5-галогенурацил, включая 5-фторурацил, C^5 -алкилпиримидины, C^5 -бензилпиримидины, C^5 -галогенпиримидины, C^5 -винилпиримидин, C^5 -ацетиленпиримидин, C^5 -ацилпиримидин, C^5 -гидроксиалкилпурин, C^5 -амидопиримидин, C^5 -цианопиримидин, C^5 -нитропиримидин, C^5 -аминопиримидин, N -алкилпурины, N^2 -алкил-6-тиопурины, 5-азацитидинил, 5-азаурацилил, триазолопиримидинил, имидазолопиримидинил, пирролопиримидинил и пиразолопиримидинил. Пуриновые основания включают, но не ограничиваются ими, гуанин, аденин, гипоксантин, 2,6-диаминопурин и 6-хлорпурин. Функциональные кислородные и азотные группы в основании могут быть при необходимости или при желании защищены. Приемлемые защитные группы хорошо известны специалистам в данной области и включают триметилсилильные, диметилгексилсилильные, трет-бутилдиметилсилильные и трет-бутилдифенилсилильные, тритильные, алкильные группы и ацильные группы, такие как ацетил и пропионил, метансульфонил и паратолуолсульфонил. Альтернативно, пуриновое или пиримидиновое основание может быть необязательно замещено с образованием стабильного пролекарства, которое может расщепляться *in vivo*. Примеры приемлемых заместителей включают ацильную часть, аминогруппу или циклопропил (например, 2-амино, 2,6-диамино или циклопропилгуанозин).

Термин "ацил" относится к сложному эфиру карбоновой кислоты, в котором некарбонильную часть сложной эфирной группы выбирают из группы, включающей алкил или низший алкил с прямой или разветвленной цепью или циклической структурой, алкоксиалкил, в том числе метоксиметил, аралкил, в том числе бензил, арилоксиалкил, такой как феноксиметил, арил, в том числе фенил, необязательно заме-

щенный галогеном, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ алкокси, сложные эфиры сульфокислоты, такие как алкил- или аралкилсульфонил, в том числе метансульфонил, сложный эфир моно-, ди- или трифосфорной кислоты, тритил или монометокситритил, замещенный бензил, триалкилсилил (например, диметил-трет-бутилсилил) или дифенилметилсилил. Арильные группы в сложных эфирах предпочтительно представляют фенильную группу. Термин "низший ацил" означает ацильную группу, в которой некарбонильная часть является низшим алкилом.

Используемый здесь термин "по существу не содержит" или "по существу в отсутствии" относится к нуклеозидной композиции, которая содержит по крайней мере 85 или 90 мас.%, предпочтительно 95-98 мас.% и еще предпочтительнее 99-100 мас.% требуемого энантиомера данного нуклеозида. В предпочтительном варианте осуществления изобретения, в способах и соединениях по данному изобретению указанные соединения по существу не содержат энантиомеров.

Аналогичным образом термин "выделенный" относится к нуклеозидной композиции, которая содержит по крайней мере 85 или 90 мас.%, предпочтительно 95-98 мас.% и еще предпочтительнее 99-100 мас.% нуклеозида, при этом остальную часть составляют другие химические виды или энантиомеры.

Термин "независимо" служит для обозначения того, что переменные, которые используются независимо, изменяются независимо от варианта к варианту. Так, в таком соединении, как R"XYR", где R" "независимо означает углерод или азот", оба R" могут представлять углерод, оба R" могут представлять азот, либо один R" может представлять углерод, и другой R" может представлять азот.

Термин "хозяин", используемый здесь, означает одноклеточный или многоклеточный организм, в котором может реплицироваться вирус, в том числе линии клеток и животные, предпочтительно человек. Альтернативно, хозяин может нести часть генома флавивируса или пестивируса, репликация или функция которого может быть изменена соединениями по настоящему изобретению. Термин "хозяин", в частности, относится к инфицированным клеткам и клеткам, трансфецированным всем или частью генома флавивируса или пестивируса, а также к животным, особенно к приматам (включая шимпанзе) и человеку. В большинстве применений настоящего изобретения для лечения животных хозяином является человек. Однако в некоторых случаях настоящее изобретение четко предполагает применение в ветеринарии (например, для лечения шимпанзе).

Термин "фармацевтически приемлемая соль или пролекарство" используется в данном описании изобретения для определения любой фармацевтически приемлемой формы (такой как сложный эфир, сложный эфир фосфорной кислоты, соль сложного эфира или родственная группа) нуклеозидного соединения, которая при введении пациенту дает нуклеозидное соединение. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот. Приемлемыми солями являются соли, полученные из щелочных металлов, таких как калий и натрий, щелочноземельных металлов, таких как кальций и магний, при взаимодействии со многими кислотами, хорошо известными в области фармакологии.

Фармацевтически приемлемые пролекарства представляют соединение, которое в результате метаболизма, например, гидролиза или окисления, в организме хозяина превращается в соединение по настоящему изобретению. Типичными примерами пролекарств являются соединения, имеющие биологически неустойчивые защитные группы, присоединенные к функциональной группе активного соединения. Пролкарства включают соединения, которые могут быть окислены, восстановлены, аминированы, деаминированы, гидроксильрованы, дегидроксильрованы, гидролизованы, дегидролизованы, алкилированы, деалкилированы, ацилированы, деацилированы, фосфорилированы, дефосфорилированы с образованием активного соединения. Соединения по данному изобретению обладают антивирусной активностью против флавивируса или пестивируса или в результате метаболизма могут превращаться в соединение, проявляющее такую активность.

III. Препараты, содержащие нуклеотидную соль или пролекарство

В тех случаях, когда соединение является достаточно основным или кислым для образования устойчивых нетоксичных кислых или основных солей, такое соединение можно вводить в виде фармацевтически приемлемой соли. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются органические кислот-аддитивные соли, полученные при взаимодействии с кислотами, образующими физиологически приемлемый анион, например, тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тартрат, сукцинат, бензоат, аскорбат, α -кетоглутарат и α -глицерофосфат. Можно также получить приемлемые неорганические соли, включающие сульфат, нитрат, бикарбонат и карбонат.

Фармацевтически приемлемые соли можно получить стандартными способами, хорошо известными в данной области, например взаимодействием достаточно основного соединения, такого как амин, с приемлемой кислотой, образующей физиологически приемлемый анион. Можно также получить соли щелочных металлов (например, натрия, калия или лития) или щелочно-земельных металлов (например, кальция) при взаимодействии с карбоновыми кислотами.

Любые описанные здесь нуклеозиды можно вводить в виде нуклеотидного пролекарства, чтобы повысить активность, биологическую доступность, стабильность или каким-либо другим образом изменить свойства нуклеозида. Известен целый ряд лигандов нуклеотидных пролекарств. Как правило, алкилирование, ацилирование или другие липофильные модификации моно-, ди- или трифосфата нуклеозида уве-

личивают стабильность нуклеотида. Примерами замещающих групп, способных заменять один или несколько атомов водорода в фосфатной части, являются алкил, арил, стероиды, углеводороды, включая сахара, 1,2-диацилглицерин и спирты. Многие такие соединения описаны в R. Jones and N. Bischofberger, *Antiviral Research*, 27 (1995) 1-17. Любые из указанных соединений можно использовать в сочетании с описанными нуклеозидами для достижения желаемого эффекта.

Активный нуклеозид можно также получить в виде 5'-фосфоэфира липида или 5'-эфира липида, описанных в следующих публикациях, включенных в данное описание изобретения в качестве ссылки: Kucera, L.S., N. Iyer, E. Leake, A. Raben, Modest E.K., D.L.W., and C. Piantadosi, "Novel membrane-interactive ether lipid analogs that inhibit infectious HIV-1 production and induce defective virus formation," *AIDS Res. Hum. Retro Viruses*, 1990, 6, 491-501; Piantadosi, C, J. Marasco C.J., S.L. Morris-Natschke, K.L. Meyer, F. Gumus, J.R. Surles, K.S. Ishaq, L.S. Kucera, N. Iyer, C.A. Wallen, S. Piantadosi, and E.J. Modest, "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV activity," *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 1408-1414; Hosteller, K.Y., D.D. Richman, D.A. Carson, L.M. Stuhmiller, G.M. T. van Wijk, and H. van den Bosch, "Greatly enhanced inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in CEM and HT4-6C cells by 3'-deoxythymidine diphosphate dimyristoylglycerol, a lipid prodrug of 3'-deoxythymidine," *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992, 36, 2025-2029; Hosetler, K.Y., L.M. Stuhmiller, H.B. Lenting, H. van den Bosch, and D.D. Richman, "Synthesis and antiretroviral activity of phospholipid analogs of azidothymidine and other antiviral nucleosides." *J. Biol. Chem.*, 1990, 265, 61127.

Неограничивающие примеры патентов США, в которых описаны приемлемые липофильные заместители, которые могут быть ковалентно введены в нуклеозид, предпочтительно в положении 5'-ОН нуклеозидных или липофильных препаратов, включают патенты США №№ 5149794 (22 сентября 1992 г., Yatvin et al.), 5194654 (16 марта 1993 г., Hostetler et al.), 5223263 (29 июня 1993 г., Hostetler et al.), 5256641 (26 октября 1993 г., Yatvin et al.), 5411947 (2 мая 1995 г., Hostetler et al.), 5463092 (31 октября 1995 г., Hostetler et al.), 5543389 (6 августа 1996 г., Yatvin et al.), 5543390 (6 августа 1996 г., Yatvin et al.), 5543391 (6 августа 1996 г., Yatvin et al.) и 5554728 (10 сентября 1996 г., Basava et al.), которые включены в данное описание изобретения в качестве ссылки. Заявки на иностранные патенты, в которых описаны липофильные заместители, которые могут быть присоединены к нуклеозидам по настоящему изобретению, или липофильные препараты, включают WO 89/02733, WO 90/00555, WO 91/16920, WO 91/18914, WO 93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0350287, EP 93917054.4 и WO 91/19721.

IV. Комбинированная и последовательная терапия

Известно, что после продолжительного лечения антивирусным средством могут появляться устойчивые к лекарственным средствам разновидности вирусов. Резистентность к лекарствам обычно возникает вследствие мутации гена, кодирующего фермент, участвующий в репликации вируса. Эффективность лекарственного средства против флавивирусной или пестивирусной инфекции можно пролонгировать, усилить или восстановить, вводя данное соединение в сочетании или последовательно со вторым и, возможно, третьим антивирусным соединением, которое вызывает мутацию, отличную от мутации, вызываемой главным лекарственным средством. Альтернативно, при помощи такой комбинированной или последовательной терапии можно изменить фармакокинетику, биологическое распределение или другие показатели лекарственного средства. Комбинированная терапия обычно является более предпочтительной по сравнению с последовательной терапией, так как она оказывает множественное одновременное действие на вирус.

Неограничивающие примеры антивирусных средств, которые можно использовать в сочетании или последовательно с соединениями по данному изобретению, включают:

(1) интерферон и/или рибавирин (Battaglia, A.M. et al., *Ann. Pharmacother*, 34:487-494, 2000); Berenguer, M. et al. *Antivir. Ther.*, 3(Suppl. 3):125-136, 1998);

(2) ингибиторы протеазы NS3 на субстрате (Attwood et al., *Antiviral peptide derivatives*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood et al., *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 10, 259-273, 1999; Attwood et al., *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, публикация патента Германии DE 19914474; Tung et al., *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*, PCT WO 98/17679), включая альфа-кетонамиды и гидразиномочевины, и ингибиторы с концевыми электрофилами, такими как бороновая кислота или фосфонат. Llinas-Brunet et al., *Hepatitis C inhibitor peptide analogues*, PCT WO 99/07734.

(3) ингибиторы без субстрата, такие как производные 2,4,6-тригидрокси-3-нитробензамида (Sudo K. et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 238:643-647, 1997; Sudo K. et al. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 9:186, 1998), включая RD3-4082 и RD3-4078, из которых первое вещество замещено в амиде цепью из 14 атомов углерода, и второе вещество имеет парафеноксифенильную группу;

(4) производные тиазолидина, демонстрирующие ингибирующее действие в анализе ВЭЖХ с обратной фазой со слитым белком NS3/4A и субстратом NS5A/5B (Sudo K. et al., *Antiviral Research* 32:9-18, 1996), в частности, соединение RD-1-6250, имеющее конденсированную циннамоильную часть, замещенную длинной алкильной цепью, RD4 6205 и RD4 6193;

(5) тиазолидины и бензанилиды, описанные в Kakiuchi N. Et al., *J. EBS Letters*, 421:217-220; Take-

shita, N. et al. *Analytical Biochemistry*, 247:242-246, 1997;

(6) фенантренхион, Sch 68631, выделенный из ферментативного культурального бульона *Streptomyces* sp., который демонстрирует активность против протеазы в анализах SDS-PAGE и автордиографии (Chu, M. et al., *Tetrahedron Letters*, 37:7229-7232, 1996), и Sch 351633, выделенный из грибов *Penicillium griseofulvum*, который демонстрирует активность в сцинтилляционном проксимальном анализе (Chu, M. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 9:1949-1952);

(7) селективные ингибиторы NS3 на основе макромолекулярного эльгина с, выделенного из пиявок (Qasim, M.A. et al., *Biochemistry*, 36:1598-1607, 1997);

(8) ингибиторы геликазы (Diana, G.D. et al., *Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C*, патент США № 5633358; Diana, G.D. et al., *Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, PCT WO 97/36554);

(9) ингибиторы полимеразы, такие как аналоги нуклеотидов, глиотоксин (Ferrari, R. et al., *Journal of Virology*, 73:1649-1654, 1999) и природный продукт церулений (Lohmann, V. et al., *Virology*, 249:108-118, 1998);

(10) антисмысловые фосфортиоат-олигодезоксинуклеотиды (S-ODN), комплементарные фрагментам последовательности в 5'-концевой некодирующей области (NCR) вируса (Alt, M. et al., *Hepatology*, 22:707-717, 1995), или нуклеотиды 326-348, имеющие 3'-концевую NCR, или нуклеотиды 371-388, расположенные в центральной кодирующей области РНК ИСВ (Alt, M. et al., *Archives of Virology*, 142:589-599, 1997; Galderisi, U. et al., *Journal of Cellular Physiology*, 181:251-257, 1999);

(11) ингибиторы IRES-зависимой трансляции (Ikeda, N. et al., *Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, публикация патента Японии JP-08268890; Kai, Y. et al., *Prevention and treatment of viral diseases*, публикация патента Японии JP-10101591);

(12) нуклеазарезистентные рибозимы (Maccjak, D.J. et al., *Hepatology*, 30, abstract 995, 1999); и

(13) другие соединения, включающие 1-аминоалкилциклогексаны (патент США № 6034134, выданный Gold et al.), алкиллипиды (патент США № 5922757, выданный Chojkier et al.), витамин Е и другие антиоксиданты (патент США № 5922757, выданный Chojkier et al.), сквален, амантадин, желчные кислоты (патент США № 5846964, выданный Ozeki et al.), N-(фосфоноацетил)-L-аспарагиновую кислоту (патент США № 5830905, выданный Diana et al.), бензолдикарбоксамиды (патент США № 5633388, выданный Diana et al.), производные полиадениловой кислоты (патент США № 5496546, выданный Wang et al.), 2', 3'-дидезоксиинозин (патент США № 5026687, выданный Yarchoan et al.) и бензимидазолы (патент США № 5891874, выданный Colacino et al.).

V. Фармацевтические композиции

Курс лечения хозяина, в том числе человека, инфицированного флавивирусом или пестивирусом либо фрагментом его гена, может включать введение нуждающемуся пациенту эффективного количества активного соединения, его фармацевтически приемлемого пролекарства или соли в присутствии фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя. Активные вещества можно вводить любым приемлемым способом, например, перорально, парентерально, внутривенно, чрескожно, подкожно или местно в жидкой или твердой форме.

Предпочтительная доза соединения для лечения флавивирусной или пестивирусной инфекции составляет от около 1 до 50 мг/кг, предпочтительно от 1 до 20 мг/кг массы тела в день, более предпочтительно от 0,1 до около 100 мг/кг массы тела реципиента в день. Эффективную дозу фармацевтически приемлемых солей и пролекарств можно вычислить на основании массы предназначенного для введения исходного нуклеозида. Если соль или пролекарство сами по себе обладают требуемой активностью, эффективную дозу можно определить, как указано выше, с учетом массы соли или пролекарства или другим способом, известным специалистам в данной области.

Соединение обычно вводят в виде стандартной лекарственной формы, содержащей, но не ограничивающейся указанным количеством, от 7 до 3000 мг, предпочтительно от 70 до 1400 мг активного ингредиента в одной стандартной лекарственной форме. Доза для перорального введения обычно составляет 50-1000 мг.

Предпочтительно активный ингредиент необходимо вводить для достижения максимальной концентрации активного соединения в плазме от около 0,2 до 70 мкМ, предпочтительно от около 1,0 до 10 мкМ. Такая концентрация может быть достигнута, например, при внутривенной инъекции 0,1-5% раствора активного ингредиента необязательно в физиологическом растворе или введении болуса активного ингредиента.

Концентрация активного соединения в лекарственной композиции зависит от скоростей абсорбции, инактивации и выделения лекарственного средства, а также от других факторов, известных специалистам в данной области. Следует отметить, что величины доз могут изменяться в зависимости от тяжести заболевания. Кроме того, очевидно, что схема приема лекарственного средства для любого конкретного субъекта во времени должна быть определена с учетом индивидуальных потребностей и профессионального наблюдения субъекта, принимающего или следящего за приемом лекарственных средств, поэтому приведенные концентрации являются только иллюстративными и не должны ограничивать объем или практическое применение заявленной композиции. Активный ингредиент можно вводить в виде одно-

кратной дозы или разделить на несколько меньших доз, вводимых через разные промежутки времени.

Предпочтительным способом введения активного соединения является пероральный. Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или съедобный носитель. Указанные композиции могут быть включены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. При пероральном введении активное соединение можно объединять с наполнителями и использовать в форме таблеток, пастилок или капсул. В качестве составной части указанные композиции могут включать фармацевтические совместимые связывающие вещества и/или адъюванты.

Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и подобные лекарственные формы могут содержать любые следующие ингредиенты или соединения подобного типа: связывающий агент, такой как микрокристаллическая целлюлоза, трагант или желатин; наполнитель, такой как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающий агент, такой как стеарат магния или стероты; агент, улучшающий скольжение, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор. Когда стандартная лекарственная форма представляет капсулу, такая капсула может содержать помимо вещества вышеуказанного типа жидкий носитель, такой как масло жирного ряда. Кроме того, стандартные лекарственные формы могут содержать различные другие вещества, которые изменяют физическую форму стандартной дозы, например, покрытие из сахара, шеллака или других энтеросолубильных веществ.

Указанное соединение можно вводить в виде компонента эликсира, суспензии, сиропа, тонкой пластины, жевательной резины или подобных. Помимо активных соединений сироп может содержать сахарозу в качестве подсластителя, некоторые консерванты, пигменты, красители и ароматизаторы.

Соединение, его фармацевтически приемлемое пролекарство или соли можно также смешивать с другими активными веществами, не ухудшающими требуемого действия, или с веществами, усиливающими требуемое действие, такими как антибиотики, противогрибковые средства, противовоспалительные средства и другие противовирусные средства, включая другие нуклеозидные соединения. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, чрескожного, подкожного или местного применения, могут включать нижеследующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатообразующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для доведения тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Исходный препарат может быть включен в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы для нескольких доз, изготовленные из стекла или пластика.

При внутривенном введении предпочтительными носителями являются физиологический раствор или физиологический раствор с фосфатным буфером (PBS).

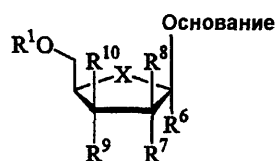
В предпочтительном варианте осуществления изобретения активные соединения объединяют с носителями, препятствующими быстрому выделению данного соединения из организма, получая таким образом препараты с регулируемым высвобождением, включающие имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки лекарственных средств. Можно использовать биологически разрушаемые и биологически совместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы получения таких препаратов хорошо известны специалистам в данной области. Указанные вещества можно также приобрести коммерческим путем от Alza Corporation.

Липосомные суспензии (содержащие липосомы, целенаправленно воздействующие на инфицированные клетки с моноклональными антителами к вирусным антигенам) также являются предпочтительными фармацевтически приемлемыми носителями. Указанные суспензии можно получить способами, известными специалистам в данной области, например, описанными в патенте США № 4522811 (который полностью включен в данное описание изобретения в качестве ссылки). Липосомные препараты можно получить, растворяя соответствующий липид или липиды (такие как стеароилфосфатидилэтаноламин, стеароилфосфатидилхолин, арахадоилфосфатидилхолин и холестерин) в неорганическом растворителе, который затем выпаривают с образованием тонкой пленки высушенного липида на поверхности сосуда. Затем в указанный сосуд вводят водный раствор активного соединения или его монофосфатных, дифосфатных и/или трифосфатных производных. Сосуд взбалтывают в руках, чтобы отслоить липидное вещество от стенок сосуда и диспергировать липидные агрегаты с образованием липосомной суспензии.

VI. Способы получения активных соединений

Нуклеозиды по настоящему изобретению можно синтезировать любыми способами, известными в данной области. В частности, рассматриваемые нуклеозиды можно синтезировать алкилированием подходящим образом модифицированного сахара с последующим гликозилированием или гликозилированием с последующим алкилированием нуклеозида. Нижеследующие неограничивающие варианты осуществления изобретения иллюстрируют несколько общих методов получения нуклеозидов по настоящему изобретению.

А. Общий синтез 1'-С-разветвленных нуклеозидов 1'-С-разветвленные рибонуклеозиды следующей формулы



где основание является указанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^7 и R^9 независимо означают водород, OR^2 , гидроксиль, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, $C(O)O$ (алкил), $C(O)O$ (низший алкил), -O(ацил), -O(низший ацил), -O(алкил), -O(низший алкил), -O(алкенил), хлор, бром, йод, NO_2 , NH_2 , -NH(низший алкил), -NH(ацил), -N(низший алкил)₂, -N(ацил)₂;

R^8 и R^{10} независимо означают H, алкил (включая низший алкил), хлор, бром или йод;

альтернативно, R^7 и R^9 , R^7 и R^{10} , R^8 и R^9 или R^8 и R^{10} могут вместе взятые образовывать пи-связь;

R^1 и R^2 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 независимо представляет H или фосфат;

R^6 означает алкил, галогеналкил (т.е. CF_3), алкенил или алкинил (т.е. аллил); и

X означает O, S, SO_2 или CH_2 ,

можно получить одним из нижеследующих общих способов.

1. Модификация из лактона

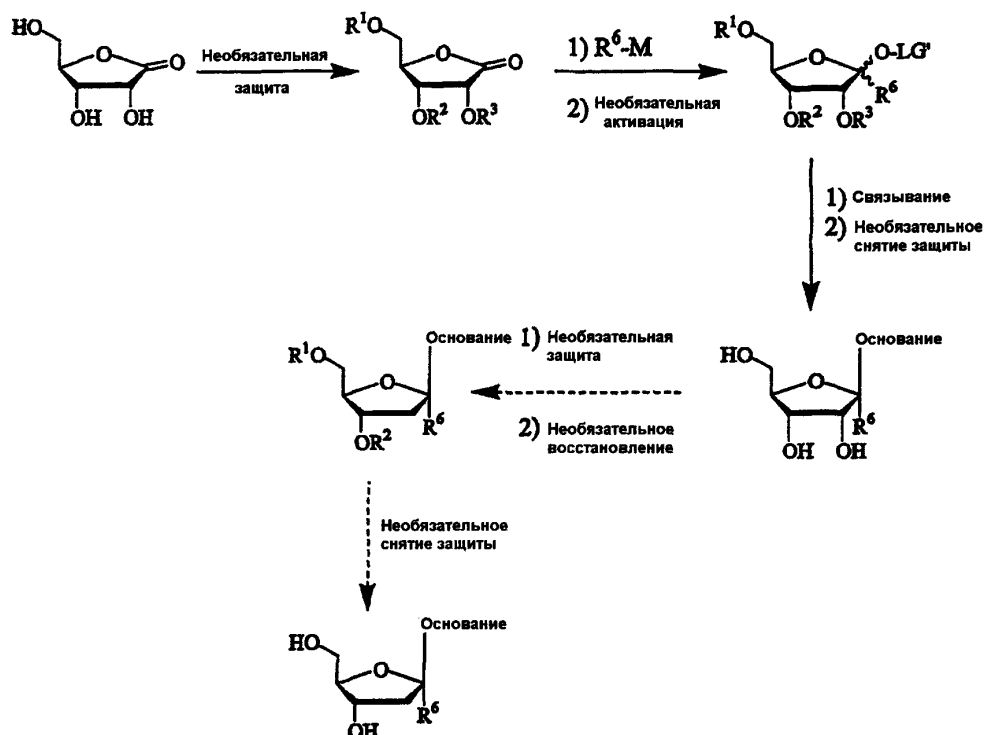
Главным исходным веществом в данном способе является подходящим образом замещенный лактон. Лактон можно приобрести в готовом виде или получить любым известным способом, включая стандартные методы эпитеризации, замещения и циклизации. Лактон можно необязательно защитить подходящей защитной группой, предпочтительно ацильной или силильной группой, способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Greene et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991. Затем защищенный лактон можно связать с помощью подходящего связующего агента, такого как металлоорганический углеродный нуклеофил, в частности, реактив Гриньяра, литийорганическое соединение, литийдиалкилмедь или R^6-SiMe_3 в TBAF, в приемлемом апротонном растворителе при соответствующей температуре с образованием 1'-алкилированного сахара.

Необязательно активированный сахар затем можно связать с основанием способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Townsend, *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Plenum Press, 1994. Например, ацилированный сахар можно связать с силилированным основанием при помощи кислоты Льюиса, такой как тетрахлорид олова, тетрахлорид титана или триметилсилитрифлат, в приемлемом растворителе при соответствующей температуре.

Затем у нуклеозида можно удалить защитные группы способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Greene et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

В конкретном варианте осуществления изобретения желательнее получить 1'-С-разветвленный рибонуклеозид. Синтез рибонуклеозида показан на схеме 1. Альтернативно, желательнее получить дезоксирибонуклеозид. Чтобы получить указанные нуклеозиды, образовавшийся рибонуклеозид можно необязательно защитить способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Greene et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, после чего 2'-ОН можно восстановить приемлемым восстановителем. Чтобы облегчить восстановление, можно необязательно активировать 2'-гидроксил, т.е. осуществить восстановление Бартона.

Схема 1



2. Альтернативный способ получения 1'-С-разветвленных нуклеозидов

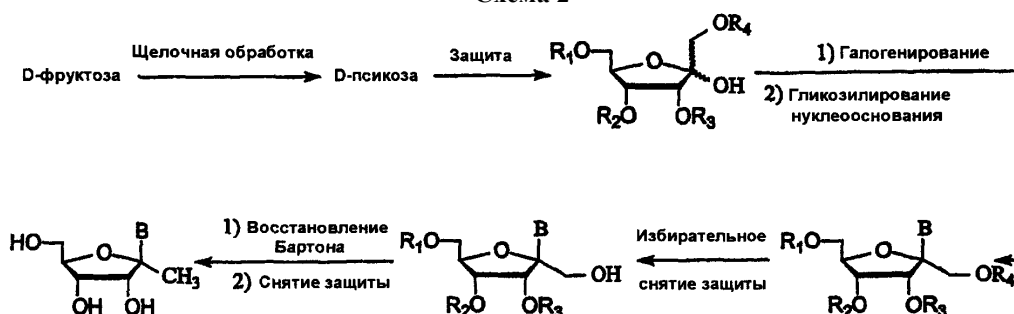
Главным исходным веществом в данном способе является подходящим образом замещенная гексоза. Гексозу можно приобрести в готовом виде или получить любым известным способом, включая стандартные методы эпимеризации (например, при помощи щелочной обработки), замещения и связывания. Гексозу можно избирательно защитить с получением соответствующей гексафуранозы, как это описано в Townsend, *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Plenum Press, 1994.

1'-гидроксил можно необязательно активировать подходящей уходящей группой, такой как ацильная группа или галоген, при помощи, соответственно, ацилирования или галогенирования. Затем необязательно активированный сахар можно связать с основанием способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Townsend, *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Plenum Press, 1994. Например, ацилированный сахар можно связать с силилированным основанием при помощи кислоты Льюиса, такой как тетрахлорид олова, тетрахлорид титана или триметилсилилтрифлат, в приемлемом растворителе при соответствующей температуре. Альтернативно, галогензамещенный сахар можно связать с силилированным основанием в присутствии триметилсилилтрифлата.

У защищенного 1'-CH₂-ОН можно избирательно удалить защитные группы способами, хорошо известными в данной области. Полученный первичный гидроксил можно функционализировать с получением разных С-разветвленных нуклеозидов. Например, первичный гидроксил можно восстановить приемлемым восстановителем, получив метил. Альтернативно, гидроксил можно активировать до альдегида, затем связать углеродным нуклеофилом, таким как реактив Гриньяра, литийорганическое соединение, литий-диалкилмедь или R⁶-SiMe₃ в TBAF, в приемлемом апротонном растворителе при соответствующей температуре.

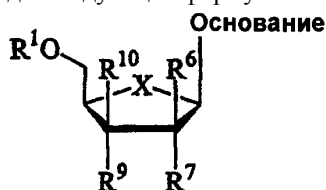
В конкретном варианте осуществления изобретения желательно получить 1'-С-разветвленный рибонуклеозид. Синтез рибонуклеозида показан на схеме 2. Альтернативно, желательно получить дезоксирибонуклеозид. Чтобы получить указанные нуклеозиды, образованный рибонуклеозид можно необязательно защитить способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, после чего 2'-ОН можно восстановить приемлемым восстановителем. Чтобы облегчить восстановление, можно необязательно активировать 2'-гидроксил, то есть осуществить восстановление Бартона.

Схема 2



Кроме того, используя в качестве исходного вещества соответствующий L-сахар или L-энантиомер нуклеозида, общими способами (1 или 2) можно получить L-энантиомеры, соответствующие соединениям по данному изобретению.

В. Общий синтез 2'-С-разветвленных нуклеозидов
2'-С-разветвленные рибонуклеозиды следующей формулы



где основание является указанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R⁷ и R⁹ независимо означают водород, OR², гидроксигруппу, алкил (включая низший алкил), азидо-, циано-, алкенил-, алкинил-, винил-, C(O)O(алкил)-, C(O)O(низший алкил)-, -O(ацил)-, -O(низший ацил)-, -O(алкил)-, -O(низший алкил)-, -O(алкенил)-, хлор, бром, йод, NO₂, NH₂, -NH(низший алкил)-, -NH(ацил)-, -N(низший алкил)₂, -N(ацил)₂;

R¹⁰ означает H, алкил (включая низший алкил), хлор, бром или йод;

альтернативно, R⁷ и R⁹ или R⁷ и R¹⁰ могут вместе взятые образовывать пи-связь;

R¹ и R² независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R¹ независимо представляет H или фосфат;

R⁶ означает алкил, галогеналкил (т.е. CF₃), алкенил или алкинил (т.е. аллил); и

X означает O, S, SO₂ или CH₂, можно получить одним из следующих общих способов.

1. Гликозилирование нуклеобазы подходящим образом модифицированным сахаром

Главным исходным веществом в данном способе является подходящим образом замещенный сахар с 2'-ОН и 2'-Н и приемлемой уходящей группой (LG), например, ацильной группой или галогеном. Сахар можно приобрести в готовом виде или получить любым известным способом, включая стандартные методы эпимеризации, замещения, окисления и восстановления. Замещенный сахар можно окислить подходящим окислителем в совместимом растворителе при соответствующей температуре, получив 2'-модифицированный сахар. Возможными окислителями являются реактив Джонса (смесь хромовой кислоты и серной кислоты), реактив Коллинза (дипиридиноксид Cr(VI)), реактив Кори (хлорхромат пиридина), дихромат пиридина, кислая соль дихромовой кислоты, перманганат калия, MnO₂, тетроксид рутения, катализаторы фазового переноса, такие как хромовая кислота или перманганат на полимерном носителе, Cl₂-пиридин, H₂O₂-молибдат аммония, NaBrO₂-CAN, NaOCl в HOAc, хромит меди, оксид меди, никель Ренея, ацетат палладия, реактив Меервейна-Пондорфа-Верлея (трет-бутоксид алюминия с другим кетоном) и N-бромсукцинимид.

Связывание металлоорганического углеродного нуклеофила, такого как реактив Гриньяра, литийорганическое соединение, литийдиалкилмедь или R⁶-SiMe₃ в TBAF, с кетоном в приемлемом апротонном растворителе при соответствующей температуре позволяет получить 2'-алкилированный сахар. Алкилированный сахар можно необязательно защитить приемлемой защитной группой, предпочтительно ацильной или силильной группой, способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

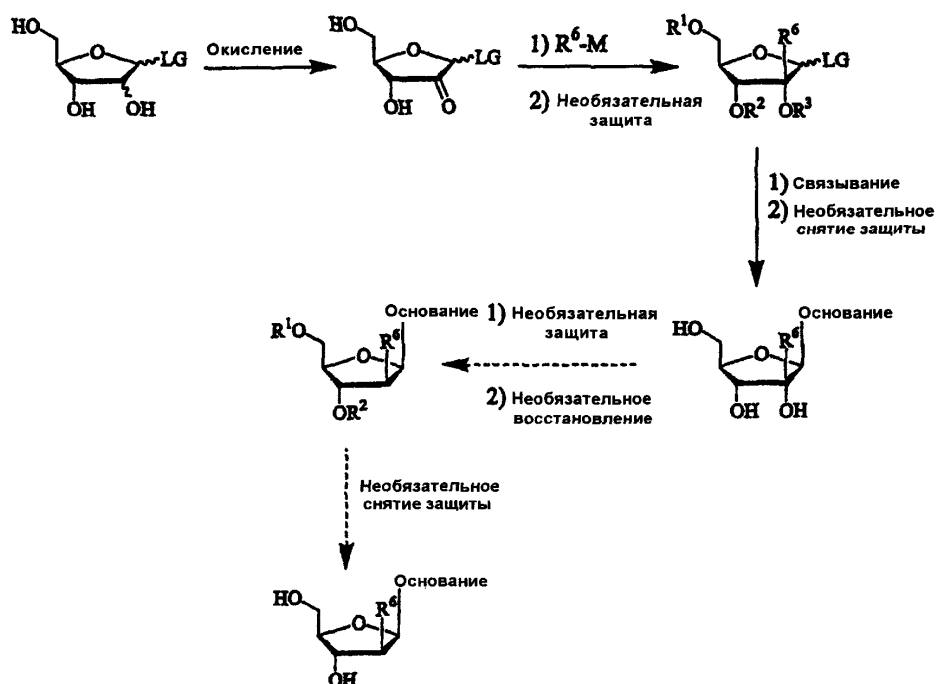
Необязательно защищенный сахар затем можно связать с основанием способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Townsend, *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Plenum Press, 1994. Например, ацилированный сахар можно связать с силилированным основанием

при помощи кислоты Льюиса, такой как тетрахлорид олова, тетрахлорид титана или триметилсилилтрифлат, в приемлемом растворителе при соответствующей температуре. Альтернативно, галогензамещенный сахар можно связать с силилированным основанием в присутствии триметилсилилтрифлата.

Затем у нуклеозида можно удалить защитные группы способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

В конкретном варианте осуществления изобретения желательнее получить 2'-С-разветвленный рибонуклеозид. Синтез рибонуклеозида показан на схеме 3. Альтернативно, желательнее получить дезоксирибонуклеозид. Чтобы получить указанные нуклеозиды, полученный рибонуклеозид можно необязательно защитить способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, после чего 2'-ОН можно восстановить подходящим восстановителем. Чтобы облегчить восстановление, можно активировать 2'-гидроксил, т.е. осуществить восстановление Бартона.

Схема 3



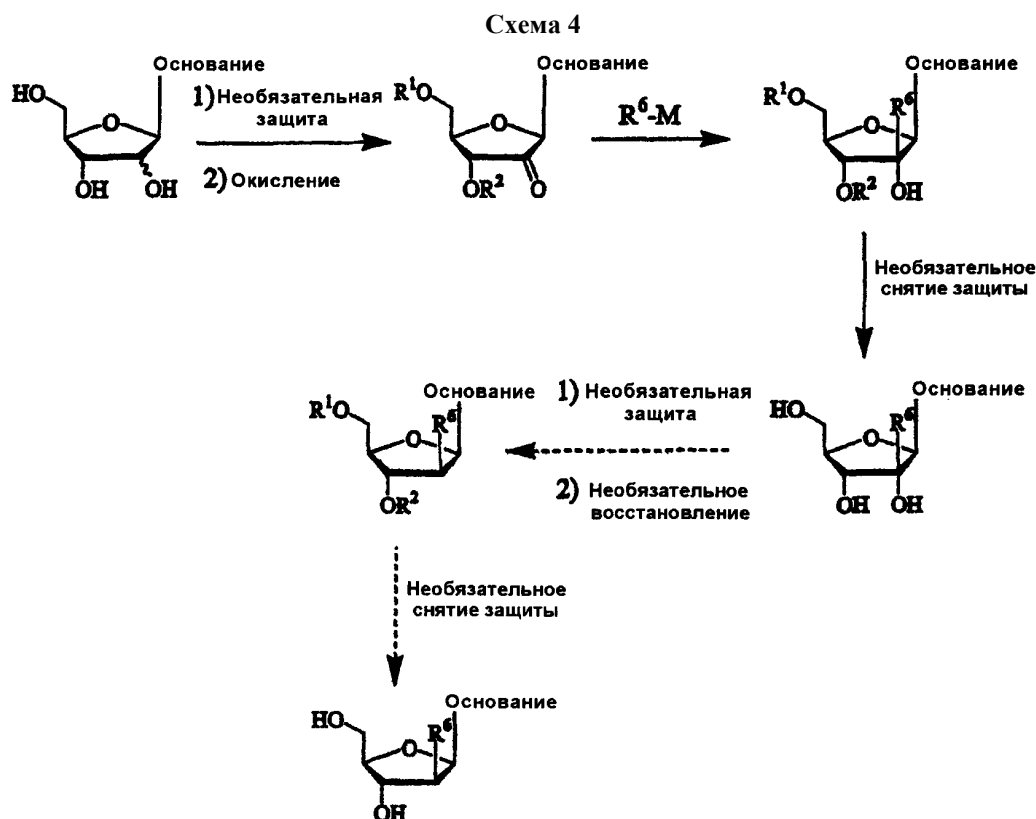
2. Модификация предварительно полученного нуклеозида

Главным исходным веществом в данном способе является подходящим образом замещенный нуклеозид с 2'-ОН и 2'-Н. Нуклеозид можно приобрести в готовом виде или получить любым известным способом, включая стандартные методы связывания. Нуклеозид можно необязательно защитить приемлемыми защитными группами, предпочтительно ацильными или силильными группами, способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Greene et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

Подходящим образом защищенный нуклеозид можно окислить приемлемым окислителем в совместимом растворителе при соответствующей температуре, получив 2'-модифицированный сахар. Возможными окислителями являются реактив Джонса (смесь хромовой кислоты и серной кислоты), реактив Коллинза (дипиридиноксид Cr(VI)), реактив Кори (хлорхромат пиридиния), дихромат пиридиния, кислая соль дихромовой кислоты, перманганат калия, MnO_2 , тетроксид рутения, катализаторы фазового переноса, такие как хромовая кислота или перманганат на полимерном носителе, Cl_2 -пиридин, H_2O_2 -молибдат аммония, $NaBrO_2$ -CAN, $NaOCl$ в HOAc, хромит меди, оксид меди, никель Ренея, ацетат палладия, реактив Меервейна-Пондорфа-Верлея (трет-бутоксид алюминия с другим кетоном) и N-бромсукцинимид.

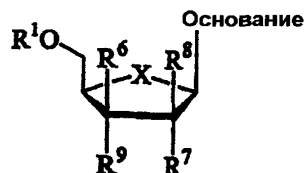
Затем у нуклеозида можно удалить защитные группы способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

В конкретном варианте осуществления изобретения желательнее получить 2'-С-разветвленный рибонуклеозид. Синтез рибонуклеозида показан на схеме 4. Альтернативно, желательнее получить дезоксирибонуклеозид. Чтобы получить указанные нуклеозиды, образовавшийся рибонуклеозид можно необязательно защитить способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, после чего 2'-ОН можно восстановить приемлемым восстановителем. Чтобы облегчить восстановление, можно активировать 2'-гидроксил, т.е. осуществить восстановление Бартона.



В другом варианте осуществления изобретения желательно получить L-энантимеры. L-энантимеры, соответствующие соединениям по данному изобретению, можно получить вышеуказанными общими способами, используя в качестве исходного вещества соответствующий L-сахар или L-энантиомер нуклеозида.

С. Общий синтез 3'-C-разветвленных нуклеозидов 3'-C-разветвленные рибонуклеозиды следующей формулы:



где основание является указанным пуриновым или пиримидиновым основанием;

R^7 и R^9 независимо означают водород, OR^2 , гидроксиль, алкил (включая низший алкил), азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, $C(O)O$ (алкил), $C(O)O$ (низший алкил), -O(ацил), -O(низший ацил), -O(алкил), -O(низший алкил), -O(алкенил), хлор, бром, йод, NO_2 , NH_2 , -NH(низший алкил), -NH(ацил), -N(низший алкил) $_2$, -N(ацил) $_2$;

R^8 означает H, алкил (включая низший алкил), хлор, бром или йод; альтернативно,

R^7 и R^9 или R^8 и R^9 могут вместе взятые образовывать пи-связь;

R^1 и R^2 независимо означают H; фосфат (включая монофосфат, дифосфат, трифосфат или стабилизированное фосфатное пролекарство); ацил (включая низший ацил); алкил (включая низший алкил); сложный эфир сульфокислоты, включая алкил- или арилалкилсульфонил, в том числе метансульфонил и бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, описанными в определении арила; липид, включая фосфолипид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 независимо представляет H или фосфат;

R^6 означает алкил, галогеналкил (т.е. CF_3), алкенил или алкинил (т.е. аллил); и

X означает O, S, SO_2 или CH_2 ,

можно получить одним из нижеследующих общих способов.

1. Гликозилирование нуклеооснования подходящим образом с модифицированным сахаром

Главным исходным веществом в данном способе является подходящим образом замещенный сахар с 3'-ОН и 3'-Н и приемлемой уходящей группой (LG), например, ацильной группой или галогеном. Сахар можно приобрести в готовом виде или получить любым известным способом, включая стандартные методы эпимеризации, замещения, окисления и восстановления. Замещенный сахар можно окислить при-

емлемым окислителем в совместимом растворителе при соответствующей температуре, получив 3'-модифицированный сахар. Возможными окислителями являются реактив Джонса (смесь хромовой кислоты и серной кислоты), реактив Коллинза (дипиридиноксид Cr(VI)), реактив Кори (хлорхромат пиридина), дихромат пиридиния, кислая соль дихромовой кислоты, перманганат калия, MnO_2 , тетроксид рутения, катализаторы фазового переноса, такие как хромовая кислота или перманганат на полимерном носителе, Cl_2 -пиридин, H_2O_2 -молибдат аммония, $NaBrO_2$ -CAN, NaOCl в HOAc, хромит меди, оксид меди, никель Ренея, ацетат палладия, реактив Меервейна-Пондорфа-Верлея (трет-бутоксид алюминия с другим кетоном) и N-бромсукцинимид.

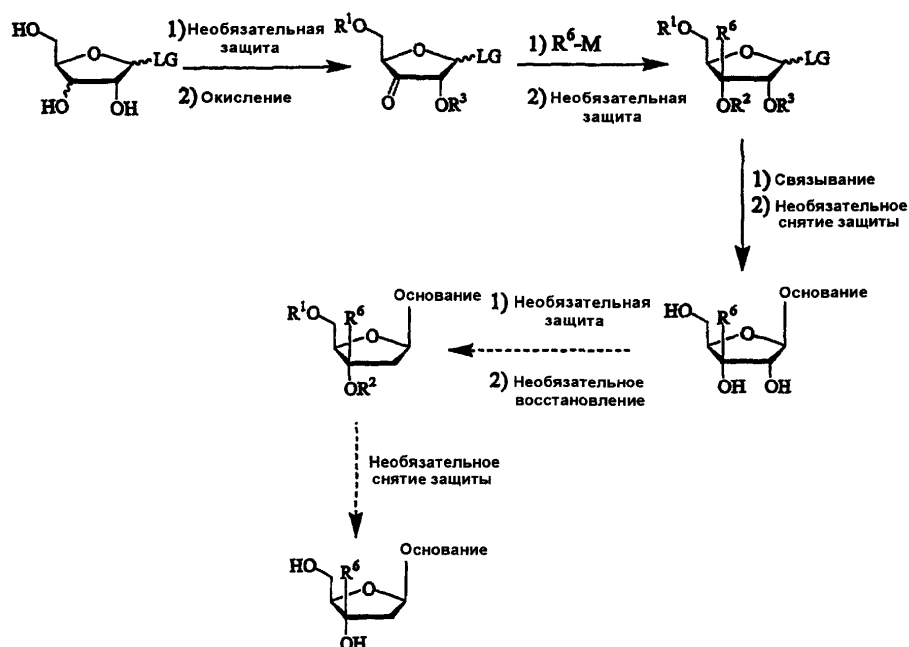
Связывание металлоорганического углеродного нуклеофила, такого как реактив Гриньяра, литийорганическое соединение, литийдиалкилмедь или R^6-SiMe_3 в TBAF, с кетоном в приемлемом апротонном растворителе при соответствующей температуре позволяет получить 3'-C-разветвленный сахар. 3'-C-разветвленный сахар можно необязательно защитить приемлемой защитной группой, предпочтительно ацильной или силильной группой, способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

Необязательно защищенный сахар затем можно связать с основанием способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Townsend, *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Plenum Press, 1994. Например, ацилированный сахар можно связать с силилированным основанием при помощи кислоты Льюиса, такой как тетрахлорид олова, тетрахлорид титана или триметилсилилтрифлат, в приемлемом растворителе при соответствующей температуре. Альтернативно, галогензамещенный сахар можно связать с силилированным основанием в присутствии триметилсилилтрифлата.

Затем у нуклеозида можно удалить защитные группы способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

В конкретном варианте осуществления изобретения желательно получить 3'-C-разветвленный рибонуклеозид. Синтез рибонуклеозида показан на схеме 5. Альтернативно, желательно получить дезоксирибонуклеозид. Чтобы получить указанные нуклеозиды, образовавшийся рибонуклеозид можно необязательно защитить способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, после чего 2'-ОН можно восстановить приемлемым восстановителем. Чтобы облегчить восстановление, можно активировать 2'-гидроксил, т.е. осуществить восстановление Бартона.

Схема 5



2. Модификация предварительно полученного нуклеозида

Главным исходным веществом в данном способе является подходящим образом замещенный нуклеозид с 3'-ОН и 3'-Н. Нуклеозид можно приобрести в готовом виде или получить любым известным способом, включая стандартные методы связывания. Нуклеозид можно необязательно защитить приемлемыми защитными группами, предпочтительно ацильными или силильными группами, способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

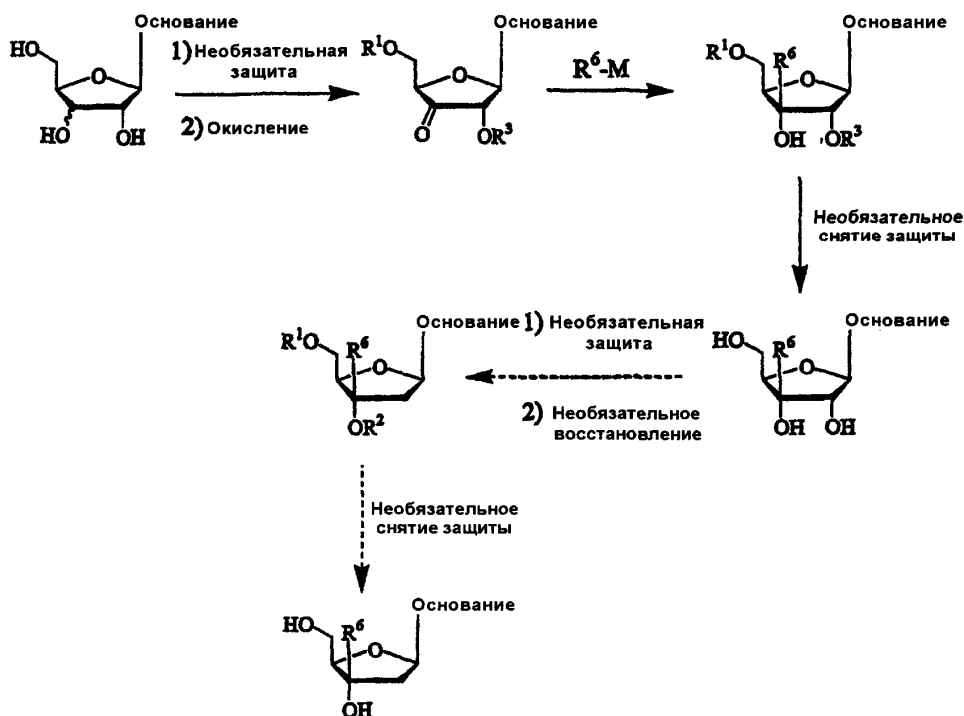
Подходящим образом защищенный нуклеозид затем можно окислить приемлемым окислителем в

совместимом растворителе при соответствующей температуре, получив 2'-модифицированный сахар. Возможными окислителями являются реактив Джонса (смесь хромовой кислоты и серной кислоты), реактив Коллинза (дипиридиноксид Cr(VI)), реактив Кори (хлорхромат пиридиния), дихромат пиридиния, кислая соль дихромовой кислоты, перманганат калия, MnO_2 , тетроксид рутения, катализаторы фазового переноса, такие как хромовая кислота или перманганат на полимерном носителе, Cl_2 -пиридин, H_2O_2 -молибдат аммония, $NaBrO_2$ -CAN, NaOCl в HOAc, хромит меди, оксид меди, никель Ренея, ацетат палладия, реактив Меервейна-Пондорфа-Верлея (трет-бутоксид алюминия с другим кетоном) и N-бромсукцинимид.

Затем у нуклеозида можно удалить защитные группы способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

В конкретном варианте осуществления изобретения желательно получить 3'-C-разветвленный рибонуклеозид. Синтез рибонуклеозида показан на схеме 6. Альтернативно, желательно получить дезоксирибонуклеозид. Чтобы получить указанные нуклеозиды, образовавшийся рибонуклеозид можно необязательно защитить способами, хорошо известными специалистам в данной области, которые описаны в Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, после чего 2'-OH можно восстановить приемлемым восстановителем. Чтобы облегчить восстановление, можно активировать 2'-гидроксил, т.е. осуществить восстановление Бартона.

Схема 6



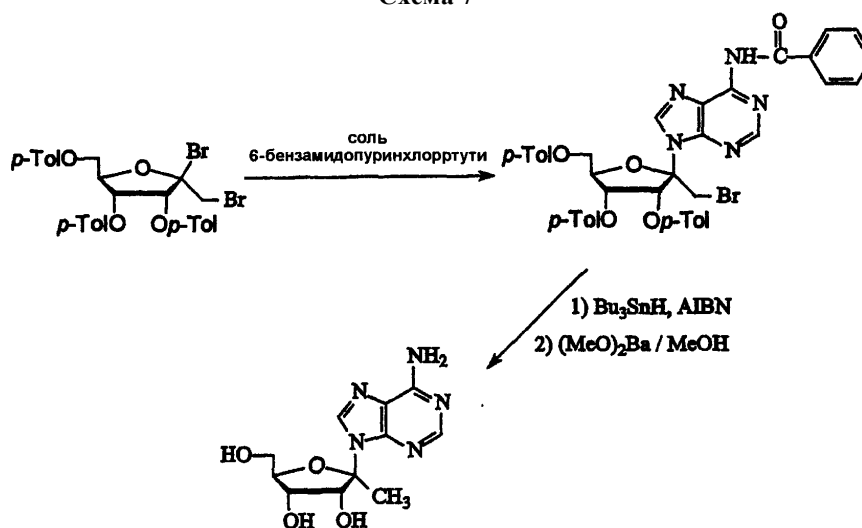
В другом варианте осуществления изобретения желательно получить L-энантиомеры. L-энантиомеры, соответствующие соединениям по данному изобретению, можно получить вышеуказанными общими способами, используя в качестве исходного вещества соответствующий L-сахар или L-энантиомер нуклеозида.

Примеры

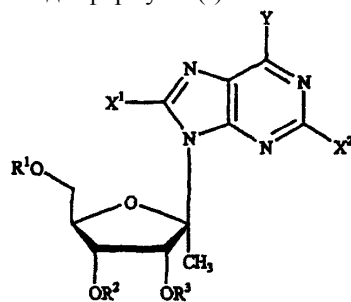
Пример 1. Получение 1'-С-метилрибоаденина с использованием 6-амино-9-(1-дезоксид-β-D-псикофуранозил)пурина

Указанное в заголовке соединение можно получить способом, описанным в J. Farkas, and F. Sorm, "Nucleic acid components and their analogues, XCIV. Synthesis of 6-amino-9-(1-deoxy-β-D-psiicofuranosyl)purine", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1967, 32, 2663-2667; J. Farkas", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1966, 31, 1535) (схема 7).

Схема 7



Аналогичным образом, но используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания, получают следующие нуклеозиды формулы (I)



(I)

где

R^1	R^2	R^3	X^1	X^2	Y
H	H	H	H	H	H
H	H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	H	NH-циклопропил
H	H	H	H	H	NH-метил
H	H	H	H	H	NH-этил
H	H	H	H	H	NH-ацетил
H	H	H	H	H	OH
H	H	H	H	H	OMe

Н	Н	Н	Н	Н	ОEt
Н	Н	Н	Н	Н	О-циклопропил
Н	Н	Н	Н	Н	О-ацетил
Н	Н	Н	Н	Н	SH
Н	Н	Н	Н	Н	SMe
Н	Н	Н	Н	Н	SEt
Н	Н	Н	Н	Н	S-циклопропил
Н	Н	Н	Н	Н	F
Н	Н	Н	Н	Н	Cl
Н	Н	Н	Н	Н	Br
Н	Н	Н	Н	Н	I
монофосфат	Н	Н	Н	Н	NH ₂
монофосфат	Н	Н	Н	Н	NH-ацетил
монофосфат	Н	Н	Н	Н	NH-циклопропил
монофосфат	Н	Н	Н	Н	NH-метил
монофосфат	Н	Н	Н	Н	NH-этил
монофосфат	Н	Н	Н	Н	OH
монофосфат	Н	Н	Н	Н	О-ацетил
монофосфат	Н	Н	Н	Н	OMe
монофосфат	Н	Н	Н	Н	OEt
монофосфат	Н	Н	Н	Н	О-циклопропил
монофосфат	Н	Н	Н	Н	SH
монофосфат	Н	Н	Н	Н	SMe
монофосфат	Н	Н	Н	Н	SEt
монофосфат	Н	Н	Н	Н	S-циклопропил
монофосфат	Н	Н	Н	Н	F
монофосфат	Н	Н	Н	Н	Cl
монофосфат	Н	Н	Н	Н	Br
монофосфат	Н	Н	Н	Н	I
дифосфат	Н	Н	Н	Н	NH ₂
дифосфат	Н	Н	Н	Н	NH-ацетил
дифосфат	Н	Н	Н	Н	NH-циклопропил
дифосфат	Н	Н	Н	Н	NH-метил
дифосфат	Н	Н	Н	Н	NH-этил

дифосфат	Н	Н	Н	Н	ОН
дифосфат	Н	Н	Н	Н	О-ацетил
дифосфат	Н	Н	Н	Н	ОМе
дифосфат	Н	Н	Н	Н	ОEt
дифосфат	Н	Н	Н	Н	О-циклопропил
дифосфат	Н	Н	Н	Н	SH
дифосфат	Н	Н	Н	Н	SMe
дифосфат	Н	Н	Н	Н	SEt
дифосфат	Н	Н	Н	Н	S-циклопропил
дифосфат	Н	Н	Н	Н	F
дифосфат	Н	Н	Н	Н	Cl
дифосфат	Н	Н	Н	Н	Br
дифосфат	Н	Н	Н	Н	I
трифосфат	Н	Н	Н	Н	NH ₂
трифосфат	Н	Н	Н	Н	NH-ацетил
трифосфат	Н	Н	Н	Н	NH-циклопропил
трифосфат	Н	Н	Н	Н	NH-метил
трифосфат	Н	Н	Н	Н	NH-этил
трифосфат	Н	Н	Н	Н	ОН
трифосфат	Н	Н	Н	Н	ОМе
трифосфат	Н	Н	Н	Н	ОEt
трифосфат	Н	Н	Н	Н	О-циклопропил
трифосфат	Н	Н	Н	Н	О-ацетил
трифосфат	Н	Н	Н	Н	SH
трифосфат	Н	Н	Н	Н	SMe
трифосфат	Н	Н	Н	Н	SEt
трифосфат	Н	Н	Н	Н	S-циклопропил
трифосфат	Н	Н	Н	Н	F
трифосфат	Н	Н	Н	Н	Cl
трифосфат	Н	Н	Н	Н	Br
трифосфат	Н	Н	Н	Н	I
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	Н	NH ₂
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	Н	NH-циклопропил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	Н	ОН

монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	H	F
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	H	Cl
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	H	NH ₂
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	H	NH-циклопропил
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	H	OH
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	H	F
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	H	Cl
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	H	NH ₂
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	H	NH-циклопропил
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	H	OH
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	H	F
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	H	Cl
H	H	H	F	H	NH ₂
H	H	H	F	H	NH-циклопропил
H	H	H	F	H	OH
H	H	H	F	H	F
H	H	H	F	H	Cl
H	H	H	Cl	H	NH ₂
H	H	H	Cl	H	NH-циклопропил
H	H	H	Cl	H	OH
H	H	H	Cl	H	F
H	H	H	Cl	H	Cl
H	H	H	Br	H	NH ₂
H	H	H	Br	H	NH-циклопропил
H	H	H	Br	H	OH
H	H	H	Br	H	F
H	H	H	Br	H	Cl
H	H	H	NH ₂	H	NH ₂
H	H	H	NH ₂	H	NH-циклопропил
H	H	H	NH ₂	H	OH
H	H	H	NH ₂	H	F
H	H	H	NH ₂	H	Cl
H	H	H	SH	H	NH ₂
H	H	H	SH	H	NH-циклопропил

Н	Н	Н	SH	Н	ОН
Н	Н	Н	SH	Н	F
Н	Н	Н	SH	Н	Cl
ацетил	Н	Н	Н	Н	NH ₂
ацетил	Н	Н	Н	Н	NH-циклопропил
ацетил	Н	Н	Н	Н	ОН
ацетил	Н	Н	Н	Н	F
ацетил	Н	Н	Н	Н	Cl
ацетил	Н	Н	F	Н	NH ₂
ацетил	Н	Н	F	Н	NH-циклопропил
ацетил	Н	Н	F	Н	ОН
ацетил	Н	Н	F	Н	F
ацетил	Н	Н	F	Н	Cl
Н	ацетил	ацетил	Н	Н	NH ₂
Н	ацетил	ацетил	Н	Н	NH-циклопропил
Н	ацетил	ацетил	Н	Н	ОН
Н	ацетил	ацетил	Н	Н	F
Н	ацетил	ацетил	Н	Н	Cl
ацетил	ацетил	ацетил	Н	Н	NH ₂
ацетил	ацетил	ацетил	Н	Н	NH-циклопропил
ацетил	ацетил	ацетил	Н	Н	ОН
ацетил	ацетил	ацетил	Н	Н	F
ацетил	ацетил	ацетил	Н	Н	Cl
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	NH ₂
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	NH-циклопропил
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	ОН
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	F
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	Cl
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	NH ₂
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	NH-циклопропил
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	ОН
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	F
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	Cl
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	NH ₂

трифосфат	ацетил	ацетил	H	H	NH-циклопропил
трифосфат	ацетил	ацетил	H	H	OH
трифосфат	ацетил	ацетил	H	H	F
трифосфат	ацетил	ацетил	H	H	Cl
H	H	H	H	NH ₂	H
H	H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	H	NH ₂	NH-циклопропил
H	H	H	H	NH ₂	NH-метил
H	H	H	H	NH ₂	NH-этил
H	H	H	H	NH ₂	NH-ацетил
H	H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	H	NH ₂	OMe
H	H	H	H	NH ₂	OEt
H	H	H	H	NH ₂	O-циклопропил
H	H	H	H	NH ₂	O-ацетил
H	H	H	H	NH ₂	SH
H	H	H	H	NH ₂	SMe
H	H	H	H	NH ₂	SEt
H	H	H	H	NH ₂	S-циклопропил
H	H	H	H	NH ₂	F
H	H	H	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	NH ₂	Br
H	H	H	H	NH ₂	I
монофосфат	H	H	H	NH ₂	NH ₂
монофосфат	H	H	H	NH ₂	NH-ацетил
монофосфат	H	H	H	NH ₂	NH-циклопропил
монофосфат	H	H	H	NH ₂	NH-метил
монофосфат	H	H	H	NH ₂	NH-этил
монофосфат	H	H	H	NH ₂	OH
монофосфат	H	H	H	NH ₂	O-ацетил
монофосфат	H	H	H	NH ₂	OMe
монофосфат	H	H	H	NH ₂	OEt
монофосфат	H	H	H	NH ₂	O-циклопропил
монофосфат	H	H	H	NH ₂	SH

монофосфат	H	H	H	NH ₂	SMe
монофосфат	H	H	H	NH ₂	SEt
монофосфат	H	H	H	NH ₂	S-циклопропил
монофосфат	H	H	H	NH ₂	F
монофосфат	H	H	H	NH ₂	Cl
монофосфат	H	H	H	NH ₂	Br
монофосфат	H	H	H	NH ₂	I
дифосфат	H	H	H	NH ₂	NH ₂
дифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-ацетил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-циклопропил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-метил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-этил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	OH
дифосфат	H	H	H	NH ₂	O-ацетил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	OMe
дифосфат	H	H	H	NH ₂	OEt
дифосфат	H	H	H	NH ₂	O-циклопропил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	SH
дифосфат	H	H	H	NH ₂	SMe
дифосфат	H	H	H	NH ₂	SEt
дифосфат	H	H	H	NH ₂	S-циклопропил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	F
дифосфат	H	H	H	NH ₂	Cl
дифосфат	H	H	H	NH ₂	Br
дифосфат	H	H	H	NH ₂	I
трифосфат	H	H	H	NH ₂	NH ₂
трифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-ацетил
трифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-циклопропил
трифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-метил
трифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-этил
трифосфат	H	H	H	NH ₂	OH
трифосфат	H	H	H	NH ₂	OMe
трифосфат	H	H	H	NH ₂	OEt
трифосфат	H	H	H	NH ₂	O-циклопропил

трифосфат	H	H	H	NH ₂	O-ацетил
трифосфат	H	H	H	NH ₂	SH
трифосфат	H	H	H	NH ₂	SMe
трифосфат	H	H	H	NH ₂	SEt
трифосфат	H	H	H	NH ₂	S-циклопропил
трифосфат	H	H	H	NH ₂	F
трифосфат	H	H	H	NH ₂	Cl
трифосфат	H	H	H	NH ₂	Br
трифосфат	H	H	H	NH ₂	I
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	NH ₂	NH ₂
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	NH ₂	NH-циклопропил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	NH ₂	OH
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	NH ₂	F
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	NH ₂	Cl
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	NH ₂	NH ₂
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	NH ₂	NH-циклопропил
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	NH ₂	OH
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	NH ₂	F
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	NH ₂	Cl
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	NH ₂	NH ₂
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	NH ₂	NH-циклопропил
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	NH ₂	OH
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	NH ₂	F
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	NH ₂	Cl
H	H	H	F	NH ₂	NH ₂
H	H	H	F	NH ₂	NH-циклопропил
H	H	H	F	NH ₂	OH
H	H	H	F	NH ₂	F
H	H	H	F	NH ₂	Cl
H	H	H	Cl	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Cl	NH ₂	NH-циклопропил
H	H	H	Cl	NH ₂	OH
H	H	H	Cl	NH ₂	F
H	H	H	Cl	NH ₂	Cl

H	H	H	Br	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Br	NH ₂	NH-циклопропил
H	H	H	Br	NH ₂	OH
H	H	H	Br	NH ₂	F
H	H	H	Br	NH ₂	Cl
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH-циклопропил
H	H	H	NH ₂	NH ₂	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂	F
H	H	H	NH ₂	NH ₂	Cl
H	H	H	SH	NH ₂	NH ₂
H	H	H	SH	NH ₂	NH-циклопропил
H	H	H	SH	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂	F
H	H	H	SH	NH ₂	Cl
ацетил	H	H	H	NH ₂	NH ₂
ацетил	H	H	H	NH ₂	NH-циклопропил
ацетил	H	H	H	NH ₂	OH
ацетил	H	H	H	NH ₂	F
ацетил	H	H	H	NH ₂	Cl
ацетил	H	H	F	NH ₂	NH ₂
ацетил	H	H	F	NH ₂	NH-циклопропил
ацетил	H	H	F	NH ₂	OH
ацетил	H	H	F	NH ₂	F
ацетил	H	H	F	NH ₂	Cl
H	ацетил	ацетил	H	NH ₂	NH ₂
H	ацетил	ацетил	H	NH ₂	NH-циклопропил
H	ацетил	ацетил	H	NH ₂	OH
H	ацетил	ацетил	H	NH ₂	F
H	ацетил	ацетил	H	NH ₂	Cl
ацетил	ацетил	ацетил	H	NH ₂	NH ₂
ацетил	ацетил	ацетил	H	NH ₂	NH-циклопропил
ацетил	ацетил	ацетил	H	NH ₂	OH
ацетил	ацетил	ацетил	H	NH ₂	F

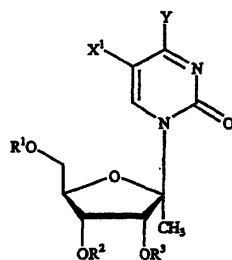
ацетил	ацетил	ацетил	H	NH ₂	Cl
монофосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	NH ₂
монофосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	NH-циклопропил
монофосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	OH
монофосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	F
монофосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	Cl
дифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	NH ₂
дифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	NH-циклопропил
дифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	OH
дифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	F
дифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	Cl
трифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	NH ₂
трифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	NH-циклопропил
трифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	OH
трифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	F
трифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	H	Cl	NH-метил
H	H	H	H	Cl	NH-этил
H	H	H	H	Cl	NH-ацетил
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	OMe
H	H	H	H	Cl	OEt
H	H	H	H	Cl	O-циклопропил
H	H	H	H	Cl	O-ацетил
H	H	H	H	Cl	SH
H	H	H	H	Cl	SMe
H	H	H	H	Cl	SEt
H	H	H	H	Cl	S-циклопропил
монофосфат	H	H	H	Cl	NH ₂
монофосфат	H	H	H	Cl	NH-ацетил

монофосфат	H	H	H	Cl	NH-циклопропил
монофосфат	H	H	H	Cl	NH-метил
монофосфат	H	H	H	Cl	NH-этил
монофосфат	H	H	H	Cl	OH
монофосфат	H	H	H	Cl	O-ацетил
монофосфат	H	H	H	Cl	OMe
монофосфат	H	H	H	Cl	OEt
монофосфат	H	H	H	Cl	O-циклопропил
монофосфат	H	H	H	Cl	SH
монофосфат	H	H	H	Cl	SMe
монофосфат	H	H	H	Cl	SEt
монофосфат	H	H	H	Cl	S-циклопропил
дифосфат	H	H	H	Cl	NH ₂
дифосфат	H	H	H	Cl	NH-ацетил
дифосфат	H	H	H	Cl	NH-циклопропил
дифосфат	H	H	H	Cl	NH-метил
дифосфат	H	H	H	Cl	NH-этил
дифосфат	H	H	H	Cl	OH
дифосфат	H	H	H	Cl	O-ацетил
дифосфат	H	H	H	Cl	OMe
дифосфат	H	H	H	Cl	OEt
дифосфат	H	H	H	Cl	O-циклопропил
дифосфат	H	H	H	Cl	SH
дифосфат	H	H	H	Cl	SMe
дифосфат	H	H	H	Cl	SEt
дифосфат	H	H	H	Cl	S-циклопропил
трифосфат	H	H	H	Cl	NH ₂
трифосфат	H	H	H	Cl	NH-ацетил
трифосфат	H	H	H	Cl	NH-циклопропил
трифосфат	H	H	H	Cl	NH-метил
трифосфат	H	H	H	Cl	NH-этил
трифосфат	H	H	H	Cl	OH
трифосфат	H	H	H	Cl	OMe
трифосфат	H	H	H	Cl	OEt

трифосфат	H	H	H	Cl	O-циклопропил
трифосфат	H	H	H	Cl	O-ацетил
трифосфат	H	H	H	Cl	SH
трифосфат	H	H	H	Cl	SMe
трифосфат	H	H	H	Cl	SEt
трифосфат	H	H	H	Cl	S-циклопропил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	Cl	NH ₂
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	Cl	NH-циклопропил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	Cl	OH
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	Cl	NH ₂
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	Cl	NH-циклопропил
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	Cl	OH
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	Cl	NH ₂
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	Cl	NH-циклопропил
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	Cl	OH
H	H	H	F	Cl	NH ₂
H	H	H	F	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	F	Cl	OH
H	H	H	Cl	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	Cl	Cl	OH
H	H	H	Br	Cl	NH ₂
H	H	H	Br	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	Br	Cl	OH
H	H	H	NH ₂	Cl	NH ₂
H	H	H	NH ₂	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	NH ₂	Cl	OH
H	H	H	SH	Cl	NH ₂
H	H	H	SH	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	SH	Cl	OH
ацетил	H	H	H	Cl	NH ₂
ацетил	H	H	H	Cl	NH-циклопропил
ацетил	H	H	H	Cl	OH
ацетил	H	H	F	Cl	NH ₂

ацетил	H	H	F	Cl	NH-циклопропил
ацетил	H	H	F	Cl	OH
H	ацетил	ацетил	H	Cl	NH ₂
H	ацетил	ацетил	H	Cl	NH-циклопропил
H	ацетил	ацетил	H	Cl	OH
ацетил	ацетил	ацетил	H	Cl	NH ₂
ацетил	ацетил	ацетил	H	Cl	NH-циклопропил
ацетил	ацетил	ацетил	H	Cl	OH
монофосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH ₂
монофосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH-циклопропил
монофосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	OH
дифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH ₂
дифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH-циклопропил
дифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	OH
трифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH ₂
трифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH-циклопропил
трифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	H	Br	NH-циклопропил
H	H	H	H	Br	OH

Альтернативно, получают следующие нуклеозиды формулы (IV), используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания:



(IV)

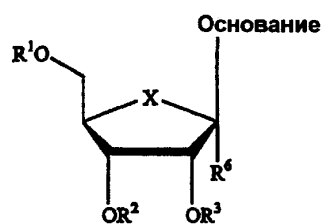
где

R^1	R^2	R^3	X^1	Y
H	H	H	H	H
H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	NH-циклопропил
H	H	H	H	NH-метил
H	H	H	H	NH-этил
H	H	H	H	NH-ацетил
H	H	H	H	OH
H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	O-циклопропил
H	H	H	H	O-ацетил
H	H	H	H	SH
H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	S-циклопропил
монофосфат	H	H	H	NH ₂
монофосфат	H	H	H	NH-ацетил
монофосфат	H	H	H	NH-циклопропил
монофосфат	H	H	H	NH-метил
монофосфат	H	H	H	NH-этил
монофосфат	H	H	H	OH
монофосфат	H	H	H	O-ацетил
монофосфат	H	H	H	OMe
монофосфат	H	H	H	OEt
монофосфат	H	H	H	O-циклопропил
монофосфат	H	H	H	SH
монофосфат	H	H	H	SMe
монофосфат	H	H	H	SEt
монофосфат	H	H	H	S-циклопропил
дифосфат	H	H	H	NH ₂
дифосфат	H	H	H	NH-ацетил
дифосфат	H	H	H	NH-циклопропил

дифосфат	Н	Н	Н	NH-метил
дифосфат	Н	Н	Н	NH-этил
дифосфат	Н	Н	Н	ОН
дифосфат	Н	Н	Н	О-ацетил
дифосфат	Н	Н	Н	OMe
дифосфат	Н	Н	Н	OEt
дифосфат	Н	Н	Н	О-циклопропил
дифосфат	Н	Н	Н	SH
дифосфат	Н	Н	Н	SMe
дифосфат	Н	Н	Н	SEt
дифосфат	Н	Н	Н	S-циклопропил
трифосфат	Н	Н	Н	NH ₂
трифосфат	Н	Н	Н	NH-ацетил
трифосфат	Н	Н	Н	NH-циклопропил
трифосфат	Н	Н	Н	NH-метил
трифосфат	Н	Н	Н	NH-этил
трифосфат	Н	Н	Н	ОН
трифосфат	Н	Н	Н	OMe
трифосфат	Н	Н	Н	OEt
трифосфат	Н	Н	Н	О-циклопропил
трифосфат	Н	Н	Н	О-ацетил
трифосфат	Н	Н	Н	SH
трифосфат	Н	Н	Н	SMe
трифосфат	Н	Н	Н	SEt
трифосфат	Н	Н	Н	S-циклопропил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	NH ₂
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	NH-циклопропил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	ОН
дифосфат	дифосфат	дифосфат	Н	NH ₂
дифосфат	дифосфат	дифосфат	Н	NH-циклопропил
дифосфат	дифосфат	дифосфат	Н	ОН
трифосфат	трифосфат	трифосфат	Н	NH ₂
трифосфат	трифосфат	трифосфат	Н	NH-циклопропил
трифосфат	трифосфат	трифосфат	Н	ОН

Н	Н	Н	F	NH ₂
Н	Н	Н	F	NH-циклопропил
Н	Н	Н	F	ОН
Н	Н	Н	Cl	NH ₂
Н	Н	Н	Cl	NH-циклопропил
Н	Н	Н	Cl	ОН
Н	Н	Н	Br	NH ₂
Н	Н	Н	Br	NH-циклопропил
Н	Н	Н	Br	ОН
Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	NH ₂	NH-циклопропил
Н	Н	Н	NH ₂	ОН
Н	Н	Н	SH	NH ₂
Н	Н	Н	SH	NH-циклопропил
Н	Н	Н	SH	ОН
ацетил	Н	Н	Н	NH ₂
ацетил	Н	Н	Н	NH-циклопропил
ацетил	Н	Н	Н	ОН
ацетил	Н	Н	F	NH ₂
ацетил	Н	Н	F	NH-циклопропил
ацетил	Н	Н	F	ОН
Н	ацетил	ацетил	Н	NH ₂
Н	ацетил	ацетил	Н	NH-циклопропил
Н	ацетил	ацетил	Н	ОН
ацетил	ацетил	ацетил	Н	NH ₂
ацетил	ацетил	ацетил	Н	NH-циклопропил
ацетил	ацетил	ацетил	Н	ОН
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	NH-циклопропил
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	ОН
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH-циклопропил
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	ОН
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH-циклопропил
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	ОН

Альтернативно, получают следующие нуклеозиды формулы (VII), используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания:



где:

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Основание
H	H	H	CH ₃	O	2,4-О- диацетилурацил
H	H	H	CH ₃	O	гипоксантин
H	H	H	CH ₃	O	2,4-О- диацетилтимин
H	H	H	CH ₃	O	тимин
H	H	H	CH ₃	O	цитозин
H	H	H	CH ₃	O	4-(N- моноацетил) цитозин
H	H	H	CH ₃	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
H	H	H	CH ₃	O	урацил
H	H	H	CH ₃	O	5-фторурацил
H	H	H	CH ₃	S	2,4-О- диацетилурацил
H	H	H	CH ₃	S	гипоксантин
H	H	H	CH ₃	S	2,4-О- диацетилтимин
H	H	H	CH ₃	S	тимин
H	H	H	CH ₃	S	цитозин

Н	Н	Н	CH ₃	S	4-(N- моноацетил) цитозин
Н	Н	Н	CH ₃	S	4-(N,N- диацетил) цитозин
Н	Н	Н	CH ₃	S	урацил
Н	Н	Н	CH ₃	S	5-фторурацил
монофосфат	Н	Н	CH ₃	O	2,4-О- диацетилурацил
монофосфат	Н	Н	CH ₃	O	гипоксантин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	O	2,4-О- диацетилтимин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	O	тимин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	O	цитозин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	O	4-(N- моноацетил) цитозин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	O	урацил
монофосфат	Н	Н	CH ₃	O	5-фторурацил
монофосфат	Н	Н	CH ₃	S	2,4-О- диацетилурацил
монофосфат	Н	Н	CH ₃	S	гипоксантин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	S	2,4-О- диацетилтимин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	S	тимин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	S	цитозин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	S	4-(N- моноацетил) цитозин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	S	4-(N,N- диацетил) цитозин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	S	урацил
монофосфат	Н	Н	CH ₃	S	5-фторурацил
дифосфат	Н	Н	CH ₃	O	2,4-О- диацетилурацил
дифосфат	Н	Н	CH ₃	O	гипоксантин

дифосфат	H	H	CH ₃	O	2,4-О- диацетилтимин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	тимин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	цитозин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	4-(N- моноацетил) цитозин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	урацил
дифосфат	H	H	CH ₃	O	5-фторурацил
дифосфат	H	H	CH ₃	S	2,4-О- диацетилурацил
дифосфат	H	H	CH ₃	S	гипоксантин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	2,4-О- диацетилтимин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	тимин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	цитозин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	2,4-О- диацетилурацил
трифосфат	H	H	CH ₃	O	гипоксантин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	2,4-О- диацетилтимин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	тимин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	цитозин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	4-(N- моноацетил) цитозин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	урацил
трифосфат	H	H	CH ₃	O	5-фторурацил
трифосфат	H	H	CH ₃	S	2,4-О- диацетилурацил
трифосфат	H	H	CH ₃	S	гипоксантин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	2,4-О- диацетилтимин

трифосфат	H	H	CH ₃	S	тимин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	2, 4-О- диацетилурацил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	гипоксантин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	2, 4-О- диацетилтимин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	тимин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	4- (N- моноацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	4- (N, N- диацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	урацил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	5-фторурацил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2, 4-О- диацетилурацил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	гипоксантин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2, 4-О- диацетилтимин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	тимин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	4- (N- моноацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	4- (N, N- диацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	урацил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	5-фторурацил
ацетил	ацетил	ацетил	CF ₃	O	4- (N, N- диацетил) цитозин
ацетил	ацетил	ацетил	CF ₃	S	4- (N, N- диацетил) цитозин
ацетил	ацетил	ацетил	2- бромвинил	O	4- (N, N- диацетил) цитозин

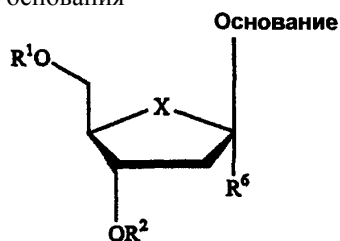
ацетил	ацетил	ацетил	2- бромвинил	S	4-(N,N- диацетил) цитозин
H	H	H	CH ₃	O	2-(N,N- диацетил) гуанин
H	H	H	CH ₃	O	6-O-ацетилгуанин
H	H	H	CH ₃	O	8-фторгуанин
H	H	H	CH ₃	O	гуанин
H	H	H	CH ₃	O	6-(N,N- диацетил) аденин
H	H	H	CH ₃	O	2-фтораденин
H	H	H	CH ₃	O	8-фтораденин
H	H	H	CH ₃	O	2,8-дифтораденин
H	H	H	CH ₃	O	аденин
H	H	H	CH ₃	S	2-(N,N- диацетил) гуанин
H	H	H	CH ₃	S	6-O-ацетилгуанин
H	H	H	CH ₃	S	8-фторгуанин
H	H	H	CH ₃	S	гуанин
H	H	H	CH ₃	S	6-(N,N- диацетил) аденин
H	H	H	CH ₃	S	2-фтораденин
H	H	H	CH ₃	S	8-фтораденин
H	H	H	CH ₃	S	2,8-дифтораденин
H	H	H	CH ₃	S	аденин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	2-(N,N- диацетил) гуанин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	6-O-ацетилгуанин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	8-фторгуанин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	гуанин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	6-(N,N- диацетил) аденин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	2-фтораденин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	8-фтораденин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	2,8-дифтораденин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	аденин

монофосфат	H	H	CH ₃	S	2-(N,N- диацетил) гуанин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	6-О-ацетилгуанин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	8-фторгуанин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	гуанин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	6-(N,N- диацетил) аденин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	2-фтораденин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	8-фтораденин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	2,8-дифтораденин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	аденин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	2-(N,N- диацетил) гуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	6-О-ацетилгуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	8-фторгуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	гуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	6-(N,N- диацетил) аденин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	2-фтораденин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	8-фтораденин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	2,8-дифтораденин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	аденин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	2-(N,N- диацетил) гуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	6-О-ацетилгуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	8-фторгуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	гуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	6-(N,N- диацетил) аденин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	2-фтораденин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	8-фтораденин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	2,8-дифтораденин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	аденин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	2-(N,N- диацетил) гуанин

трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	6-О-ацетилгуанин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	8-фторгуанин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	гуанин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	6-(N,N- диацетил) аденин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	2-фтораденин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	8-фтораденин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	2,8-дифтораденин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	2-(N,N- диацетил) гуанин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	6-О-ацетилгуанин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	8-фторгуанин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	гуанин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	6-(N,N- диацетил) аденин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	2-фтораденин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	8-фтораденин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	2,8-дифтораденин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	аденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	2-(N,N- диацетил) гуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	6-О-ацетилгуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	8-фторгуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	гуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	6-(N,N- диацетил) аденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	2-фтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	8-фтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	2,8-дифтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	аденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2-(N,N- диацетил) гуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	6-О-ацетилгуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	8-фторгуанин

монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	гуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	6-(N,N- диацетил) аденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2-фтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	8-фтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2,8-дифтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	аденин
ацетил	ацетил	ацетил	CF ₃	O	гуанин
ацетил	ацетил	ацетил	CF ₃	S	гуанин
ацетил	ацетил	ацетил	2- бромвинил	O	гуанин
ацетил	ацетил	ацетил	2- бромвинил	S	гуанин

Альтернативно, получают следующие нуклеозиды формулы (VIII), используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания



(VIII)

где

R ¹	R ²	R ⁶	X	Основание
H	H	CH ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
H	H	CH ₃	O	гипоксантин
H	H	CH ₃	O	2,4-О-диацетилтимин
H	H	CH ₃	O	тимин
H	H	CH ₃	O	цитозин
H	H	CH ₃	O	4-(N-моноацетил) цитозин
H	H	CH ₃	O	4-(N,N-диацетил) цитозин
H	H	CH ₃	O	урацил
H	H	CH ₃	O	5-фторурацил
H	H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил

Н	Н	CH ₃	S	гипоксантин
Н	Н	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
Н	Н	CH ₃	S	тимин
Н	Н	CH ₃	S	цитозин
Н	Н	CH ₃	S	4-(N-моноацетил)цитозин
Н	Н	CH ₃	S	4-(N,N-диацетил)цитозин
Н	Н	CH ₃	S	урацил
Н	Н	CH ₃	S	5-фторурацил
монофосфат	Н	CH ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	Н	CH ₃	O	гипоксантин
монофосфат	Н	CH ₃	O	2,4-О-диацетилтимин
монофосфат	Н	CH ₃	O	тимин
монофосфат	Н	CH ₃	O	цитозин
монофосфат	Н	CH ₃	O	4-(N-моноацетил)цитозин
монофосфат	Н	CH ₃	O	4-(N,N-диацетил)цитозин
монофосфат	Н	CH ₃	O	урацил
монофосфат	Н	CH ₃	O	5-фторурацил
монофосфат	Н	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	Н	CH ₃	S	гипоксантин
монофосфат	Н	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
монофосфат	Н	CH ₃	S	тимин
монофосфат	Н	CH ₃	S	цитозин
монофосфат	Н	CH ₃	S	4-(N-моноацетил)цитозин
монофосфат	Н	CH ₃	S	4-(N,N-диацетил)цитозин
монофосфат	Н	CH ₃	S	урацил
монофосфат	Н	CH ₃	S	5-фторурацил
дифосфат	Н	CH ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
дифосфат	Н	CH ₃	O	гипоксантин
дифосфат	Н	CH ₃	O	2,4-О-диацетилтимин
дифосфат	Н	CH ₃	O	тимин
дифосфат	Н	CH ₃	O	цитозин
дифосфат	Н	CH ₃	O	4-(N-моноацетил)цитозин
дифосфат	Н	CH ₃	O	4-(N,N-диацетил)цитозин
дифосфат	Н	CH ₃	O	урацил

дифосфат	H	CH ₃	O	5-фторурацил
дифосфат	H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
дифосфат	H	CH ₃	S	гипоксантин
дифосфат	H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
дифосфат	H	CH ₃	S	тимин
дифосфат	H	CH ₃	S	цитозин
дифосфат	H	CH ₃	S	4-(N-моноацетил) цитозин
дифосфат	H	CH ₃	S	4-(N,N-диацетил) цитозин
дифосфат	H	CH ₃	S	урацил
дифосфат	H	CH ₃	S	5-фторурацил
трифосфат	H	CH ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
трифосфат	H	CH ₃	O	гипоксантин
трифосфат	H	CH ₃	O	2,4-О-диацетилтимин
трифосфат	H	CH ₃	O	тимин
трифосфат	H	CH ₃	O	цитозин
трифосфат	H	CH ₃	O	4-(N-моноацетил) цитозин
трифосфат	H	CH ₃	O	4-(N,N-диацетил) цитозин
трифосфат	H	CH ₃	O	урацил
трифосфат	H	CH ₃	O	5-фторурацил
трифосфат	H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
трифосфат	H	CH ₃	S	гипоксантин
трифосфат	H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
трифосфат	H	CH ₃	S	тимин
трифосфат	H	CH ₃	S	цитозин
трифосфат	H	CH ₃	S	4-(N-моноацетил) цитозин
трифосфат	H	CH ₃	S	4-(N,N-диацетил) цитозин
трифосфат	H	CH ₃	S	урацил
трифосфат	H	CH ₃	S	5-фторурацил
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	гипоксантин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	2,4-О-диацетилтимин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	тимин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	цитозин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	4-(N-моноацетил) цитозин

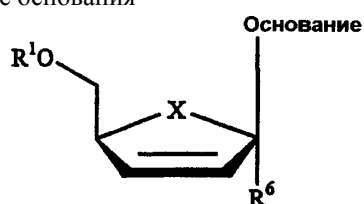
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	4-(N,N-диацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	урацил
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	5-фторурацил
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	гипоксантин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	тимин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	цитозин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	4-(N-моноацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	4-(N,N-диацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	урацил
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	5-фторурацил
ацетил	ацетил	CF ₃	O	4-(N,N-диацетил) цитозин
ацетил	ацетил	CF ₃	S	4-(N,N-диацетил) цитозин
ацетил	ацетил	2-бромвинил	O	4-(N,N-диацетил) цитозин
ацетил	ацетил	2-бромвинил	S	4-(N,N-диацетил) цитозин
H	H	CH ₃	O	2-(N,N-диацетил) гуанин
H	H	CH ₃	O	6-О-ацетилгуанин
H	H	CH ₃	O	8-фторгуанин
H	H	CH ₃	O	гуанин
H	H	CH ₃	O	6-(N,N-диацетил) аденин
H	H	CH ₃	O	2-фтораденин
H	H	CH ₃	O	8-фтораденин
H	H	CH ₃	O	2,8-дифтораденин
H	H	CH ₃	O	аденин
H	H	CH ₃	S	2-(N,N-диацетил) гуанин
H	H	CH ₃	S	6-О-ацетилгуанин
H	H	CH ₃	S	8-фторгуанин
H	H	CH ₃	S	гуанин
H	H	CH ₃	S	6-(N,N-диацетил) аденин
H	H	CH ₃	S	2-фтораденин
H	H	CH ₃	S	8-фтораденин
H	H	CH ₃	S	2,8-дифтораденин
H	H	CH ₃	S	аденин

монофосфат	H	CH ₃	O	2-(N,N-диацетил) гуанин
монофосфат	H	CH ₃	O	6-О-ацетилгуанин
монофосфат	H	CH ₃	O	8-фторгуанин
монофосфат	H	CH ₃	O	гуанин
монофосфат	H	CH ₃	O	6-(N,N-диацетил) аденин
монофосфат	H	CH ₃	O	2-фтораденин
монофосфат	H	CH ₃	O	8-фтораденин
монофосфат	H	CH ₃	O	2,8-дифтораденин
монофосфат	H	CH ₃	O	аденин
монофосфат	H	CH ₃	S	2-(N,N-диацетил) гуанин
монофосфат	H	CH ₃	S	6-О-ацетилгуанин
монофосфат	H	CH ₃	S	8-фторгуанин
монофосфат	H	CH ₃	S	гуанин
монофосфат	H	CH ₃	S	6-(N,N-диацетил) аденин
монофосфат	H	CH ₃	S	2-фтораденин
монофосфат	H	CH ₃	S	8-фтораденин
монофосфат	H	CH ₃	S	2,8-дифтораденин
монофосфат	H	CH ₃	S	аденин
дифосфат	H	CH ₃	O	2-(N,N-диацетил) гуанин
дифосфат	H	CH ₃	O	6-О-ацетилгуанин
дифосфат	H	CH ₃	O	8-фторгуанин
дифосфат	H	CH ₃	O	гуанин
дифосфат	H	CH ₃	O	6-(N,N-диацетил) аденин
дифосфат	H	CH ₃	O	2-фтораденин
дифосфат	H	CH ₃	O	8-фтораденин
дифосфат	H	CH ₃	O	2,8-дифтораденин
дифосфат	H	CH ₃	O	аденин
дифосфат	H	CH ₃	S	2-(N,N-диацетил) гуанин
дифосфат	H	CH ₃	S	6-О-ацетилгуанин
дифосфат	H	CH ₃	S	8-фторгуанин
дифосфат	H	CH ₃	S	гуанин
дифосфат	H	CH ₃	S	6-(N,N-диацетил) аденин
дифосфат	H	CH ₃	S	2-фтораденин
дифосфат	H	CH ₃	S	8-фтораденин

дифосфат	H	CH ₃	S	2,8-дифтораденин
дифосфат	H	CH ₃	S	аденин
трифосфат	H	CH ₃	O	2-(N,N-диацетил) гуанин
трифосфат	H	CH ₃	O	6-O-ацетилгуанин
трифосфат	H	CH ₃	O	8-фторгуанин
трифосфат	H	CH ₃	O	гуанин
трифосфат	H	CH ₃	O	6-(N,N-диацетил) аденин
трифосфат	H	CH ₃	O	2-фтораденин
трифосфат	H	CH ₃	O	8-фтораденин
трифосфат	H	CH ₃	O	2,8-дифтораденин
трифосфат	H	CH ₃	O	аденин
трифосфат	H	CH ₃	S	2-(N,N-диацетил) гуанин
трифосфат	H	CH ₃	S	6-O-ацетилгуанин
трифосфат	H	CH ₃	S	8-фторгуанин
трифосфат	H	CH ₃	S	гуанин
трифосфат	H	CH ₃	S	6-(N,N-диацетил) аденин
трифосфат	H	CH ₃	S	2-фтораденин
трифосфат	H	CH ₃	S	8-фтораденин
трифосфат	H	CH ₃	S	2,8-дифтораденин
трифосфат	H	CH ₃	S	аденин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	2-(N,N-диацетил) гуанин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	6-O-ацетилгуанин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	8-фторгуанин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	гуанин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	6-(N,N-диацетил) аденин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	2-фтораденин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	8-фтораденин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	2,8-дифтораденин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	аденин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2-(N,N-диацетил) гуанин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	6-O-ацетилгуанин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	8-фторгуанин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	гуанин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	6-(N,N-диацетил) аденин

монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2-фтораденин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	8-фтораденин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2,8-дифтораденин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	аденин
ацетил	ацетил	CF ₃	O	гуанин
ацетил	ацетил	CF ₃	S	гуанин
ацетил	ацетил	2-бромвинил	O	гуанин
ацетил	ацетил	2-бромвинил	S	гуанин

Альтернативно, получают следующие нуклеозиды формулы (IX), используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания



(IX)

где

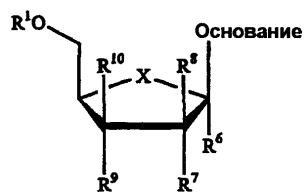
R ¹	R ⁶	X	Основание
H	CH ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
H	CH ₃	O	гипоксантин
H	CH ₃	O	2,4-О-диацетилтимин
H	CH ₃	O	тимин
H	CH ₃	O	цитозин
H	CH ₃	O	4-(N-моноацетил)цитозин
H	CH ₃	O	4-(N,N-диацетил)цитозин
H	CH ₃	O	урацил
H	CH ₃	O	5-фторурацил
H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
H	CH ₃	S	гипоксантин
H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
H	CH ₃	S	тимин
H	CH ₃	S	цитозин

Н	СН ₃	S	4- (N-моноацетил) цитозин
Н	СН ₃	S	4- (N, N-диацетил) цитозин
Н	СН ₃	S	урацил
Н	СН ₃	S	5-фторурацил
монофосфат	СН ₃	O	2, 4-О-диацетилурацил
монофосфат	СН ₃	O	гипоксантин
монофосфат	СН ₃	O	2, 4-О-диацетилтимин
монофосфат	СН ₃	O	тимин
монофосфат	СН ₃	O	цитозин
монофосфат	СН ₃	O	4- (N-моноацетил) цитозин
монофосфат	СН ₃	O	4- (N, N-диацетил) цитозин
монофосфат	СН ₃	O	урацил
монофосфат	СН ₃	O	5-фторурацил
монофосфат	СН ₃	S	2, 4-О-диацетилурацил
монофосфат	СН ₃	S	гипоксантин
монофосфат	СН ₃	S	2, 4-О-диацетилтимин
монофосфат	СН ₃	S	тимин
монофосфат	СН ₃	S	цитозин
монофосфат	СН ₃	S	4- (N-моноацетил) цитозин
монофосфат	СН ₃	S	4- (N, N-диацетил) цитозин
монофосфат	СН ₃	S	урацил
монофосфат	СН ₃	S	5-фторурацил
дифосфат	СН ₃	O	2, 4-О-диацетилурацил
дифосфат	СН ₃	O	гипоксантин
дифосфат	СН ₃	O	2, 4-О-диацетилтимин
дифосфат	СН ₃	O	тимин
дифосфат	СН ₃	O	цитозин
дифосфат	СН ₃	O	4- (N-моноацетил) цитозин
дифосфат	СН ₃	O	4- (N, N-диацетил) цитозин
дифосфат	СН ₃	O	урацил
дифосфат	СН ₃	O	5-фторурацил
дифосфат	СН ₃	S	2, 4-О-диацетилурацил
дифосфат	СН ₃	S	гипоксантин
дифосфат	СН ₃	S	2, 4-О-диацетилтимин

дифосфат	CH ₃	S	тимин
дифосфат	CH ₃	S	цитозин
трифосфат	CH ₃	O	2, 4-О-диацетилурацил
трифосфат	CH ₃	O	гипоксантин
трифосфат	CH ₃	O	2, 4-О-диацетилтимин
трифосфат	CH ₃	O	тимин
трифосфат	CH ₃	O	цитозин
трифосфат	CH ₃	O	4- (N-моноацетил) цитозин
трифосфат	CH ₃	O	4- (N, N-диацетил) цитозин
трифосфат	CH ₃	O	урацил
трифосфат	CH ₃	O	5-фторурацил
трифосфат	CH ₃	S	2, 4-О-диацетилурацил
трифосфат	CH ₃	S	гипоксантин
трифосфат	CH ₃	S	2, 4-О-диацетилтимин
трифосфат	CH ₃	S	тимин
трифосфат	CH ₃	S	цитозин
монофосфат	CF ₃	O	2, 4-О-диацетилурацил
монофосфат	CF ₃	O	гипоксантин
монофосфат	CF ₃	O	2, 4-О-диацетилтимин
монофосфат	CF ₃	O	тимин
монофосфат	CF ₃	O	цитозин
монофосфат	CF ₃	O	4- (N-моноацетил) цитозин
монофосфат	CF ₃	O	4- (N, N-диацетил) цитозин
монофосфат	CF ₃	O	урацил
монофосфат	CF ₃	O	5-фторурацил
монофосфат	CF ₃	S	2, 4-О-диацетилурацил
монофосфат	CF ₃	S	гипоксантин
монофосфат	CF ₃	S	2, 4-О-диацетилтимин
монофосфат	CF ₃	S	тимин
монофосфат	CF ₃	S	цитозин
монофосфат	CF ₃	S	4- (N-моноацетил) цитозин
монофосфат	CF ₃	S	4- (N, N-диацетил) цитозин
монофосфат	CF ₃	S	урацил
монофосфат	CF ₃	S	5-фторурацил

ацетил	CF ₃	O	4- (N, N-диацетил) цитозин
ацетил	CF ₃	S	4- (N, N-диацетил) цитозин
ацетил	2-бромвинил	O	4- (N, N-диацетил) цитозин
ацетил	2-бромвинил	S	4- (N, N-диацетил) цитозин

Альтернативно, получают следующие нуклеозиды формулы (XVI), используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания



(XVI)

где

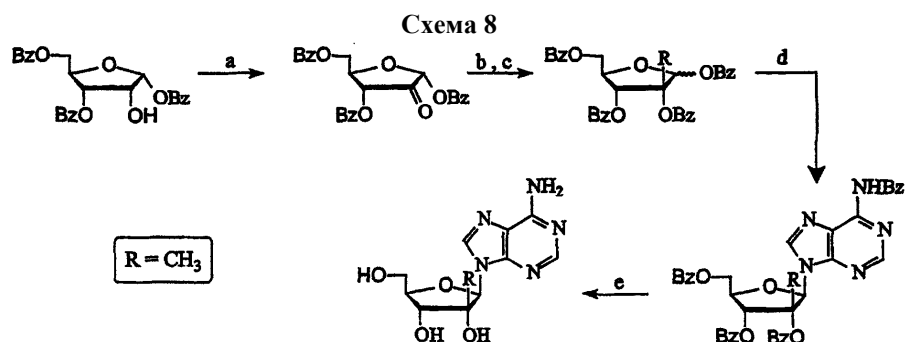
R^1	R^6	R^7	R^8	X	Основание	R^{10}	R^9
H	CH ₃	H	H	O	2,4-О-диацетилурацил	ОН	Me
H	CH ₃	H	H	O	гипоксантин	ОН	Me
H	CH ₃	H	H	O	2,4-О-диацетилтимин	ОН	Me
H	CH ₃	H	H	O	тимин	ОН	Me
H	CH ₃	H	H	O	цитозин	ОН	Me
H	CH ₃	H	H	O	4-(N-моноацетил)цитозин	ОН	Me
H	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-диацетил)цитозин	ОН	Me
H	CH ₃	H	H	O	урацил	ОН	Me
H	CH ₃	H	H	O	5-фторурацил	ОН	Me
H	CH ₃	H	H	S	2,4-О-диацетилурацил	ОН	Me
H	CH ₃	H	H	S	гипоксантин	ОН	Me
H	CH ₃	H	H	S	2,4-О-диацетилтимин	ОН	Me
H	CH ₃	H	H	S	тимин	ОН	Me
H	CH ₃	H	H	S	цитозин	ОН	Me
H	CH ₃	H	H	S	4-(N-моноацетил)цитозин	ОН	Me
H	CH ₃	H	H	S	4-(N,N-диацетил)цитозин	ОН	Me
H	CH ₃	H	H	S	урацил	ОН	Me
H	CH ₃	H	H	S	5-фторурацил	ОН	Me
монофосфат	CH ₃	H	H	O	2,4-О-диацетилурацил	ОН	Me

монофосфат	CH ₃	H	H	O	гипоксантин	ОН	Ме
монофосфат	CH ₃	H	H	O	2,4-О-диацетилтимин	ОН	Ме
монофосфат	CH ₃	H	H	O	тимин	ОН	Ме
монофосфат	CH ₃	H	H	O	цитозин	ОН	Ме
монофосфат	CH ₃	H	H	O	4-(N-моноацетил) цитозин	ОН	Ме
монофосфат	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-диацетил) цитозин	ОН	Ме
монофосфат	CH ₃	H	H	O	урацил	ОН	Ме
монофосфат	CH ₃	H	H	O	5-фторурацил	ОН	Ме
монофосфат	CH ₃	H	H	S	2,4-О-диацетилурацил	ОН	Ме
монофосфат	CH ₃	H	H	S	гипоксантин	ОН	Ме
монофосфат	CH ₃	H	H	S	2,4-О-диацетилтимин	ОН	Ме
монофосфат	CH ₃	H	H	S	тимин	ОН	Ме
монофосфат	CH ₃	H	H	S	цитозин	ОН	Ме
монофосфат	CH ₃	H	H	S	4-(N-моноацетил) цитозин	ОН	Ме
монофосфат	CH ₃	H	H	S	4-(N,N-диацетил) цитозин	ОН	Ме
монофосфат	CH ₃	H	H	S	урацил	ОН	Ме
монофосфат	CH ₃	H	H	S	5-фторурацил	ОН	Ме
дифосфат	CH ₃	H	H	O	2,4-О-диацетилурацил	ОН	Ме
дифосфат	CH ₃	H	H	O	гипоксантин	ОН	Ме
дифосфат	CH ₃	H	H	O	2,4-О-диацетилтимин	ОН	Ме
дифосфат	CH ₃	H	H	O	тимин	ОН	Ме
дифосфат	CH ₃	H	H	O	цитозин	ОН	Ме
дифосфат	CH ₃	H	H	O	4-(N-моноацетил) цитозин	ОН	Ме
дифосфат	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-диацетил) цитозин	ОН	Ме
дифосфат	CH ₃	H	H	O	урацил	ОН	Ме
дифосфат	CH ₃	H	H	O	5-фторурацил	ОН	Ме
дифосфат	CH ₃	H	H	S	2,4-О-диацетилурацил	ОН	Ме
дифосфат	CH ₃	H	H	S	гипоксантин	ОН	Ме
дифосфат	CH ₃	H	H	S	2,4-О-диацетилтимин	ОН	Ме
дифосфат	CH ₃	H	H	S	тимин	ОН	Ме
дифосфат	CH ₃	H	H	S	цитозин	ОН	Ме
трифосфат	CH ₃	H	H	O	2,4-О-диацетилурацил	ОН	Ме
трифосфат	CH ₃	H	H	O	гипоксантин	ОН	Ме
трифосфат	CH ₃	H	H	O	2,4-О-диацетилтимин	ОН	Ме

трифосфат	CH ₃	H	H	O	тимин	ОН	Me
трифосфат	CH ₃	H	H	O	цитозин	ОН	Me
трифосфат	CH ₃	H	H	O	4- (N-моноацетил) цитозин	ОН	Me
трифосфат	CH ₃	H	H	O	4- (N,N-диацетил) цитозин	ОН	Me
трифосфат	CH ₃	H	H	O	урацил	ОН	Me
трифосфат	CH ₃	H	H	O	5-фторурацил	ОН	Me
трифосфат	CH ₃	H	H	S	2,4-О-диацетилурацил	ОН	Me
трифосфат	CH ₃	H	H	S	гипоксантин	ОН	Me
трифосфат	CH ₃	H	H	S	2,4-О-диацетилтимин	ОН	Me
трифосфат	CH ₃	H	H	S	тимин	ОН	Me
трифосфат	CH ₃	H	H	S	цитозин	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	O	2,4-О-диацетилурацил	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	O	гипоксантин	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	O	2,4-О-диацетилтимин	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	O	тимин	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	O	цитозин	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	O	4- (N-моноацетил) цитозин	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	O	4- (N,N-диацетил) цитозин	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	O	урацил	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	O	5-фторурацил	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	S	2,4-О-диацетилурацил	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	S	гипоксантин	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	S	2,4-О-диацетилтимин	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	S	тимин	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	S	цитозин	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	S	4- (N-моноацетил) цитозин	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	S	4- (N,N-диацетил) цитозин	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	S	урацил	ОН	Me
монофосфат	CF ₃	H	H	S	5-фторурацил	ОН	Me
ацетил	CH ₃	H	H	O	4- (N,N-диацетил) цитозин	H	Br
ацетил	CH ₃	H	H	S	4- (N,N-диацетил) цитозин	H	Br
ацетил	CH ₃	ОН	H	O	4- (N,N-диацетил) цитозин	H	Br
ацетил	CH ₃	ОН	H	S	4- (N,N-диацетил) цитозин	H	Br

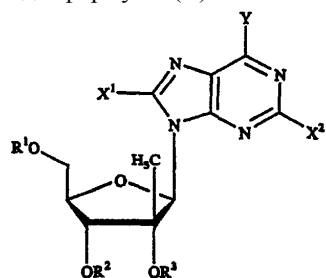
Пример 2. Получение 2'-С-метилрибоаденина

Указанное в заголовке соединение получают способом, описанным в R.E. Harry-O'kuru, J.M. Smith, and M.S. Wolfe, "A short, flexible route toward 2'-C-branched ribonucleosides", J. Org. Chem., 1997, 62, 1754-1759) (схема 8).



(a) периодинан Десса-Мартина; (b) MeMgBr/TiCl₄; (c) BzCl, DMAP, Et₃N; (d) бис(триметилсилил)ацетамид, N⁶-бензоиладенин, TMSOTf; (e) NH₃/MeOH

Аналогичным образом, но используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания, получают следующие нуклеозиды формулы (II)



(II)

где

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	H	H
H	H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	H	NH-циклопропил
H	H	H	H	H	NH-метил
H	H	H	H	H	NH-этил

Н	Н	Н	Н	Н	NH-ацетил
Н	Н	Н	Н	Н	ОН
Н	Н	Н	Н	Н	OMe
Н	Н	Н	Н	Н	OEt
Н	Н	Н	Н	Н	O-циклопропил
Н	Н	Н	Н	Н	O-ацетил
Н	Н	Н	Н	Н	SH
Н	Н	Н	Н	Н	SMe
Н	Н	Н	Н	Н	SEt
Н	Н	Н	Н	Н	S-циклопропил
Н	Н	Н	Н	Н	F
Н	Н	Н	Н	Н	Cl
Н	Н	Н	Н	Н	Br
Н	Н	Н	Н	Н	I
монофосфат	Н	Н	Н	Н	NH ₂
монофосфат	Н	Н	Н	Н	NH-ацетил
монофосфат	Н	Н	Н	Н	NH-циклопропил
монофосфат	Н	Н	Н	Н	NH-метил
монофосфат	Н	Н	Н	Н	NH-этил
монофосфат	Н	Н	Н	Н	ОН
монофосфат	Н	Н	Н	Н	O-ацетил
монофосфат	Н	Н	Н	Н	OMe
монофосфат	Н	Н	Н	Н	OEt
монофосфат	Н	Н	Н	Н	O-циклопропил
монофосфат	Н	Н	Н	Н	SH
монофосфат	Н	Н	Н	Н	SMe
монофосфат	Н	Н	Н	Н	SEt
монофосфат	Н	Н	Н	Н	S-циклопропил
монофосфат	Н	Н	Н	Н	F
монофосфат	Н	Н	Н	Н	Cl
монофосфат	Н	Н	Н	Н	Br
монофосфат	Н	Н	Н	Н	I
дифосфат	Н	Н	Н	Н	NH ₂
дифосфат	Н	Н	Н	Н	NH-ацетил

дифосфат	H	H	H	H	NH-циклопропил
дифосфат	H	H	H	H	NH-метил
дифосфат	H	H	H	H	NH-этил
дифосфат	H	H	H	H	OH
дифосфат	H	H	H	H	O-ацетил
дифосфат	H	H	H	H	OMe
дифосфат	H	H	H	H	OEt
дифосфат	H	H	H	H	O-циклопропил
дифосфат	H	H	H	H	SH
дифосфат	H	H	H	H	SMe
дифосфат	H	H	H	H	SEt
дифосфат	H	H	H	H	S-циклопропил
дифосфат	H	H	H	H	F
дифосфат	H	H	H	H	Cl
дифосфат	H	H	H	H	Br
дифосфат	H	H	H	H	I
трифосфат	H	H	H	H	NH ₂
трифосфат	H	H	H	H	NH-ацетил
трифосфат	H	H	H	H	NH-циклопропил
трифосфат	H	H	H	H	NH-метил
трифосфат	H	H	H	H	NH-этил
трифосфат	H	H	H	H	OH
трифосфат	H	H	H	H	OMe
трифосфат	H	H	H	H	OEt
трифосфат	H	H	H	H	O-циклопропил
трифосфат	H	H	H	H	O-ацетил
трифосфат	H	H	H	H	SH
трифосфат	H	H	H	H	SMe
трифосфат	H	H	H	H	SEt
трифосфат	H	H	H	H	S-циклопропил
трифосфат	H	H	H	H	F
трифосфат	H	H	H	H	Cl
трифосфат	H	H	H	H	Br
трифосфат	H	H	H	H	I

монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	H	NH ₂
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	H	NH-циклопропил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	H	OH
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	H	F
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	H	Cl
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	H	NH ₂
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	H	NH-циклопропил
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	H	OH
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	H	F
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	H	Cl
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	H	NH ₂
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	H	NH-циклопропил
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	H	OH
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	H	F
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	H	Cl
H	H	H	F	H	NH ₂
H	H	H	F	H	NH-циклопропил
H	H	H	F	H	OH
H	H	H	F	H	F
H	H	H	F	H	Cl
H	H	H	Cl	H	NH ₂
H	H	H	Cl	H	NH-циклопропил
H	H	H	Cl	H	OH
H	H	H	Cl	H	F
H	H	H	Cl	H	Cl
H	H	H	Br	H	NH ₂
H	H	H	Br	H	NH-циклопропил
H	H	H	Br	H	OH
H	H	H	Br	H	F
H	H	H	Br	H	Cl
H	H	H	NH ₂	H	NH ₂
H	H	H	NH ₂	H	NH-циклопропил
H	H	H	NH ₂	H	OH
H	H	H	NH ₂	H	F

Н	Н	Н	NH ₂	Н	С1
Н	Н	Н	SH	Н	NH ₂
Н	Н	Н	SH	Н	NH-циклопропил
Н	Н	Н	SH	Н	ОН
Н	Н	Н	SH	Н	F
Н	Н	Н	SH	Н	С1
ацетил	Н	Н	Н	Н	NH ₂
ацетил	Н	Н	Н	Н	NH-циклопропил
ацетил	Н	Н	Н	Н	ОН
ацетил	Н	Н	Н	Н	F
ацетил	Н	Н	Н	Н	С1
ацетил	Н	Н	F	Н	NH ₂
ацетил	Н	Н	F	Н	NH-циклопропил
ацетил	Н	Н	F	Н	ОН
ацетил	Н	Н	F	Н	F
ацетил	Н	Н	F	Н	С1
Н	ацетил	ацетил	Н	Н	NH ₂
Н	ацетил	ацетил	Н	Н	NH-циклопропил
Н	ацетил	ацетил	Н	Н	ОН
Н	ацетил	ацетил	Н	Н	F
Н	ацетил	ацетил	Н	Н	С1
ацетил	ацетил	ацетил	Н	Н	NH ₂
ацетил	ацетил	ацетил	Н	Н	NH-циклопропил
ацетил	ацетил	ацетил	Н	Н	ОН
ацетил	ацетил	ацетил	Н	Н	F
ацетил	ацетил	ацетил	Н	Н	С1
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	NH ₂
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	NH-циклопропил
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	ОН
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	F
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	С1
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	NH ₂
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	NH-циклопропил
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	ОН

дифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	F
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	Cl
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	NH ₂
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	NH-циклопропил
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	ОН
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	F
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	Cl
Н	Н	Н	Н	NH ₂	Н
Н	Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	Н	NH ₂	NH-циклопропил
Н	Н	Н	Н	NH ₂	NH-метил
Н	Н	Н	Н	NH ₂	NH-этил
Н	Н	Н	Н	NH ₂	NH-ацетил
Н	Н	Н	Н	NH ₂	ОН
Н	Н	Н	Н	NH ₂	ОМе
Н	Н	Н	Н	NH ₂	ОEt
Н	Н	Н	Н	NH ₂	О-циклопропил
Н	Н	Н	Н	NH ₂	О-ацетил
Н	Н	Н	Н	NH ₂	SH
Н	Н	Н	Н	NH ₂	SMe
Н	Н	Н	Н	NH ₂	SEt
Н	Н	Н	Н	NH ₂	S-циклопропил
Н	Н	Н	Н	NH ₂	F
Н	Н	Н	Н	NH ₂	Cl
Н	Н	Н	Н	NH ₂	Br
Н	Н	Н	Н	NH ₂	I
монофосфат	Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂
монофосфат	Н	Н	Н	NH ₂	NH-ацетил
монофосфат	Н	Н	Н	NH ₂	NH-циклопропил
монофосфат	Н	Н	Н	NH ₂	NH-метил
монофосфат	Н	Н	Н	NH ₂	NH-этил
монофосфат	Н	Н	Н	NH ₂	ОН
монофосфат	Н	Н	Н	NH ₂	О-ацетил
монофосфат	Н	Н	Н	NH ₂	ОМе

монофосфат	H	H	H	NH ₂	OEt
монофосфат	H	H	H	NH ₂	O-циклопропил
монофосфат	H	H	H	NH ₂	SH
монофосфат	H	H	H	NH ₂	SMe
монофосфат	H	H	H	NH ₂	SEt
монофосфат	H	H	H	NH ₂	S-циклопропил
монофосфат	H	H	H	NH ₂	F
монофосфат	H	H	H	NH ₂	Cl
монофосфат	H	H	H	NH ₂	Br
монофосфат	H	H	H	NH ₂	I
дифосфат	H	H	H	NH ₂	NH ₂
дифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-ацетил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-циклопропил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-метил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-этил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	OH
дифосфат	H	H	H	NH ₂	O-ацетил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	OMe
дифосфат	H	H	H	NH ₂	OEt
дифосфат	H	H	H	NH ₂	O-циклопропил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	SH
дифосфат	H	H	H	NH ₂	SMe
дифосфат	H	H	H	NH ₂	SEt
дифосфат	H	H	H	NH ₂	S-циклопропил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	F
дифосфат	H	H	H	NH ₂	Cl
дифосфат	H	H	H	NH ₂	Br
дифосфат	H	H	H	NH ₂	I
трифосфат	H	H	H	NH ₂	NH ₂
трифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-ацетил
трифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-циклопропил
трифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-метил
трифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-этил
трифосфат	H	H	H	NH ₂	OH

трифосфат	Н	Н	Н	NH ₂	OMe
трифосфат	Н	Н	Н	NH ₂	OEt
трифосфат	Н	Н	Н	NH ₂	O-циклопропил
трифосфат	Н	Н	Н	NH ₂	O-ацетил
трифосфат	Н	Н	Н	NH ₂	SH
трифосфат	Н	Н	Н	NH ₂	SMe
трифосфат	Н	Н	Н	NH ₂	SEt
трифосфат	Н	Н	Н	NH ₂	S-циклопропил
трифосфат	Н	Н	Н	NH ₂	F
трифосфат	Н	Н	Н	NH ₂	Cl
трифосфат	Н	Н	Н	NH ₂	Br
трифосфат	Н	Н	Н	NH ₂	I
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	NH ₂	NH ₂
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	NH ₂	NH-циклопропил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	NH ₂	OH
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	NH ₂	F
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	NH ₂	Cl
дифосфат	дифосфат	дифосфат	Н	NH ₂	NH ₂
дифосфат	дифосфат	дифосфат	Н	NH ₂	NH-циклопропил
дифосфат	дифосфат	дифосфат	Н	NH ₂	OH
дифосфат	дифосфат	дифосфат	Н	NH ₂	F
дифосфат	дифосфат	дифосфат	Н	NH ₂	Cl
трифосфат	трифосфат	трифосфат	Н	NH ₂	NH ₂
трифосфат	трифосфат	трифосфат	Н	NH ₂	NH-циклопропил
трифосфат	трифосфат	трифосфат	Н	NH ₂	OH
трифосфат	трифосфат	трифосфат	Н	NH ₂	F
трифосфат	трифосфат	трифосфат	Н	NH ₂	Cl
Н	Н	Н	F	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	F	NH ₂	NH-циклопропил
Н	Н	Н	F	NH ₂	OH
Н	Н	Н	F	NH ₂	F
Н	Н	Н	F	NH ₂	Cl
Н	Н	Н	Cl	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	Cl	NH ₂	NH-циклопропил

Н	Н	Н	Cl	NH ₂	OH
Н	Н	Н	Cl	NH ₂	F
Н	Н	Н	Cl	NH ₂	Cl
Н	Н	Н	Br	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	Br	NH ₂	NH-циклопропил
Н	Н	Н	Br	NH ₂	OH
Н	Н	Н	Br	NH ₂	F
Н	Н	Н	Br	NH ₂	Cl
Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂	NH-циклопропил
Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂	OH
Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂	F
Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂	Cl
Н	Н	Н	SH	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	SH	NH ₂	NH-циклопропил
Н	Н	Н	SH	NH ₂	OH
Н	Н	Н	SH	NH ₂	F
Н	Н	Н	SH	NH ₂	Cl
ацетил	Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂
ацетил	Н	Н	Н	NH ₂	NH-циклопропил
ацетил	Н	Н	Н	NH ₂	OH
ацетил	Н	Н	Н	NH ₂	F
ацетил	Н	Н	Н	NH ₂	Cl
ацетил	Н	Н	F	NH ₂	NH ₂
ацетил	Н	Н	F	NH ₂	NH-циклопропил
ацетил	Н	Н	F	NH ₂	OH
ацетил	Н	Н	F	NH ₂	F
ацетил	Н	Н	F	NH ₂	Cl
Н	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	NH ₂
Н	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	NH-циклопропил
Н	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	OH
Н	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	F
Н	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	Cl
ацетил	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	NH ₂

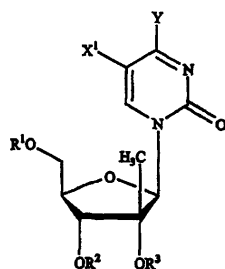
ацетил	ацетил	ацетил	H	NH ₂	NH-циклопропил
ацетил	ацетил	ацетил	H	NH ₂	OH
ацетил	ацетил	ацетил	H	NH ₂	F
ацетил	ацетил	ацетил	H	NH ₂	Cl
монофосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	NH ₂
монофосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	NH-циклопропил
монофосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	OH
монофосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	F
монофосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	Cl
дифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	NH ₂
дифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	NH-циклопропил
дифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	OH
дифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	F
дифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	Cl
трифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	NH ₂
трифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	NH-циклопропил
трифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	OH
трифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	F
трифосфат	ацетил	ацетил	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	H	Cl	NH-метил
H	H	H	H	Cl	NH-этил
H	H	H	H	Cl	NH-ацетил
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	OMe
H	H	H	H	Cl	OEt
H	H	H	H	Cl	O-циклопропил
H	H	H	H	Cl	O-ацетил
H	H	H	H	Cl	SH
H	H	H	H	Cl	SMe
H	H	H	H	Cl	SEt

Н	Н	Н	Н	Cl	S-циклопропил
монофосфат	Н	Н	Н	Cl	NH ₂
монофосфат	Н	Н	Н	Cl	NH-ацетил
монофосфат	Н	Н	Н	Cl	NH-циклопропил
монофосфат	Н	Н	Н	Cl	NH-метил
монофосфат	Н	Н	Н	Cl	NH-этил
монофосфат	Н	Н	Н	Cl	ОН
монофосфат	Н	Н	Н	Cl	O-ацетил
монофосфат	Н	Н	Н	Cl	OMe
монофосфат	Н	Н	Н	Cl	OEt
монофосфат	Н	Н	Н	Cl	O-циклопропил
монофосфат	Н	Н	Н	Cl	SH
монофосфат	Н	Н	Н	Cl	SMe
монофосфат	Н	Н	Н	Cl	SEt
монофосфат	Н	Н	Н	Cl	S-циклопропил
дифосфат	Н	Н	Н	Cl	NH ₂
дифосфат	Н	Н	Н	Cl	NH-ацетил
дифосфат	Н	Н	Н	Cl	NH-циклопропил
дифосфат	Н	Н	Н	Cl	NH-метил
дифосфат	Н	Н	Н	Cl	NH-этил
дифосфат	Н	Н	Н	Cl	ОН
дифосфат	Н	Н	Н	Cl	O-ацетил
дифосфат	Н	Н	Н	Cl	OMe
дифосфат	Н	Н	Н	Cl	OEt
дифосфат	Н	Н	Н	Cl	O-циклопропил
дифосфат	Н	Н	Н	Cl	SH
дифосфат	Н	Н	Н	Cl	SMe
дифосфат	Н	Н	Н	Cl	SEt
дифосфат	Н	Н	Н	Cl	S-циклопропил
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	NH ₂
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	NH-ацетил
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	NH-циклопропил
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	NH-метил
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	NH-этил

трифосфат	H	H	H	Cl	OH
трифосфат	H	H	H	Cl	OMe
трифосфат	H	H	H	Cl	OEt
трифосфат	H	H	H	Cl	O-циклопропил
трифосфат	H	H	H	Cl	O-ацетил
трифосфат	H	H	H	Cl	SH
трифосфат	H	H	H	Cl	SMe
трифосфат	H	H	H	Cl	SEt
трифосфат	H	H	H	Cl	S-циклопропил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	Cl	NH ₂
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	Cl	NH-циклопропил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	Cl	OH
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	Cl	NH ₂
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	Cl	NH-циклопропил
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	Cl	OH
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	Cl	NH ₂
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	Cl	NH-циклопропил
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	Cl	OH
H	H	H	F	Cl	NH ₂
H	H	H	F	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	F	Cl	OH
H	H	H	Cl	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	Cl	Cl	OH
H	H	H	Br	Cl	NH ₂
H	H	H	Br	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	Br	Cl	OH
H	H	H	NH ₂	Cl	NH ₂
H	H	H	NH ₂	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	NH ₂	Cl	OH
H	H	H	SH	Cl	NH ₂
H	H	H	SH	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	SH	Cl	OH
ацетил	H	H	H	Cl	NH ₂

ацетил	H	H	H	Cl	NH-циклопропил
ацетил	H	H	H	Cl	ОН
ацетил	H	H	F	Cl	NH ₂
ацетил	H	H	F	Cl	NH-циклопропил
ацетил	H	H	F	Cl	ОН
H	ацетил	ацетил	H	Cl	NH ₂
H	ацетил	ацетил	H	Cl	NH-циклопропил
H	ацетил	ацетил	H	Cl	ОН
ацетил	ацетил	ацетил	H	Cl	NH ₂
ацетил	ацетил	ацетил	H	Cl	NH-циклопропил
ацетил	ацетил	ацетил	H	Cl	ОН
монофосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH ₂
монофосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH-циклопропил
монофосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	ОН
дифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH ₂
дифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH-циклопропил
дифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	ОН
трифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH ₂
трифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH-циклопропил
трифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	ОН
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	H	Cl	ОН
H	H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	H	Br	NH-циклопропил
H	H	H	H	Br	ОН

Альтернативно, получают следующие нуклеозиды формулы (V), используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания



(V)

где

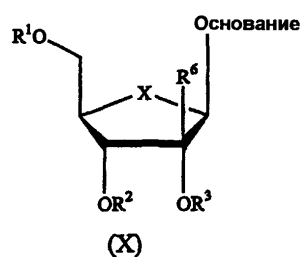
R^1	R^2	R^3	X^1	Y
H	H	H	H	H
H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	NH-циклопропил
H	H	H	H	NH-метил
H	H	H	H	NH-этил
H	H	H	H	NH-ацетил
H	H	H	H	OH
H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	O-циклопропил
H	H	H	H	O-ацетил
H	H	H	H	SH
H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	S-циклопропил
монофосфат	H	H	H	NH ₂
монофосфат	H	H	H	NH-ацетил
монофосфат	H	H	H	NH-циклопропил
монофосфат	H	H	H	NH-метил
монофосфат	H	H	H	NH-этил
монофосфат	H	H	H	OH
монофосфат	H	H	H	O-ацетил
монофосфат	H	H	H	OMe
монофосфат	H	H	H	OEt

монофосфат	H	H	H	O-циклопропил
монофосфат	H	H	H	SH
монофосфат	H	H	H	SMe
монофосфат	H	H	H	SEt
монофосфат	H	H	H	S-циклопропил
дифосфат	H	H	H	NH ₂
дифосфат	H	H	H	NH-ацетил
дифосфат	H	H	H	NH-циклопропил
дифосфат	H	H	H	NH-метил
дифосфат	H	H	H	NH-этил
дифосфат	H	H	H	OH
дифосфат	H	H	H	O-ацетил
дифосфат	H	H	H	OMe
дифосфат	H	H	H	OEt
дифосфат	H	H	H	O-циклопропил
дифосфат	H	H	H	SH
дифосфат	H	H	H	SMe
дифосфат	H	H	H	SEt
дифосфат	H	H	H	S-циклопропил
трифосфат	H	H	H	NH ₂
трифосфат	H	H	H	NH-ацетил
трифосфат	H	H	H	NH-циклопропил
трифосфат	H	H	H	NH-метил
трифосфат	H	H	H	NH-этил
трифосфат	H	H	H	OH
трифосфат	H	H	H	OMe
трифосфат	H	H	H	OEt
трифосфат	H	H	H	O-циклопропил
трифосфат	H	H	H	O-ацетил
трифосфат	H	H	H	SH
трифосфат	H	H	H	SMe
трифосфат	H	H	H	SEt
трифосфат	H	H	H	S-циклопропил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	NH ₂

монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	NH-циклопропил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	OH
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	NH ₂
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	NH-циклопропил
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	OH
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	NH ₂
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	NH-циклопропил
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	OH
H	H	H	F	NH ₂
H	H	H	F	NH-циклопропил
H	H	H	F	OH
H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	Cl	OH
H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	Br	NH-циклопропил
H	H	H	Br	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH-циклопропил
H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂
H	H	H	SH	NH-циклопропил
H	H	H	SH	OH
ацетил	H	H	H	NH ₂
ацетил	H	H	H	NH-циклопропил
ацетил	H	H	H	OH
ацетил	H	H	F	NH ₂
ацетил	H	H	F	NH-циклопропил
ацетил	H	H	F	OH
H	ацетил	ацетил	H	NH ₂
H	ацетил	ацетил	H	NH-циклопропил
H	ацетил	ацетил	H	OH
ацетил	ацетил	ацетил	H	NH ₂
ацетил	ацетил	ацетил	H	NH-циклопропил

ацетил	ацетил	ацетил	Н	ОН
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	NH-циклопропил
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	ОН
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH-циклопропил
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	ОН
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH-циклопропил
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	ОН

Альтернативно, получают следующие нуклеозиды формулы (X), используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания



где

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Основание
Н	Н	Н	CH ₃	О	2, 4-О- диацетилаурацил
Н	Н	Н	CH ₃	О	гипоксантин
Н	Н	Н	CH ₃	О	2, 4-О- диацетилтимин
Н	Н	Н	CH ₃	О	ТИМИН
Н	Н	Н	CH ₃	О	ЦИТОЗИН
Н	Н	Н	CH ₃	О	4- (N- моноацетил) цитозин
Н	Н	Н	CH ₃	О	4- (N, N- диацетил) цитозин

H	H	H	CH ₃	O	урацил
H	H	H	CH ₃	O	5-фторурацил
H	H	H	CH ₃	S	2,4-О- диацетилурацил
H	H	H	CH ₃	S	гипоксантин
H	H	H	CH ₃	S	2,4-О- диацетилтимин
H	H	H	CH ₃	S	тимин
H	H	H	CH ₃	S	цитозин
H	H	H	CH ₃	S	4-(N- моноацетил) цитозин
H	H	H	CH ₃	S	4-(N,N- диацетил) цитозин
H	H	H	CH ₃	S	урацил
H	H	H	CH ₃	S	5-фторурацил
монофосфат	H	H	CH ₃	O	2,4-О- диацетилурацил
монофосфат	H	H	CH ₃	O	гипоксантин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	2,4-О- диацетилтимин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	тимин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	цитозин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	4-(N- моноацетил) цитозин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	урацил
монофосфат	H	H	CH ₃	O	5-фторурацил
монофосфат	H	H	CH ₃	S	2,4-О- диацетилурацил
монофосфат	H	H	CH ₃	S	гипоксантин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	2,4-О- диацетилтимин

монофосфат	H	H	CH ₃	S	тимин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	цитозин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	4-(N- моноацетил) цитозин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	4-(N,N- диацетил) цитозин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	урацил
монофосфат	H	H	CH ₃	S	5-фторурацил
дифосфат	H	H	CH ₃	O	2,4-О- диацетилурацил
дифосфат	H	H	CH ₃	O	гипоксантин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	2,4-О- диацетилтимин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	тимин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	цитозин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	4-(N- моноацетил) цитозин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	урацил
дифосфат	H	H	CH ₃	O	5-фторурацил
дифосфат	H	H	CH ₃	S	2,4-О- диацетилурацил
дифосфат	H	H	CH ₃	S	гипоксантин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	2,4-О- диацетилтимин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	тимин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	цитозин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	2,4-О- диацетилурацил
трифосфат	H	H	CH ₃	O	гипоксантин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	2,4-О- диацетилтимин

трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	тимин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	цитозин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	4-(N- моноацетил) цитозин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	4-(N,N- диацетил) цитозин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	урацил
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	5-фторурацил
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	2,4-О- диацетилурацил
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	гипоксантин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	2,4-О- диацетилтимин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	тимин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	2,4-О- диацетилурацил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	гипоксантин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	2,4-О- диацетилтимин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	тимин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	4-(N- моноацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	4-(N,N- диацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	урацил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	О	5-фторурацил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2,4-О- диацетилурацил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	гипоксантин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2,4-О- диацетилтимин

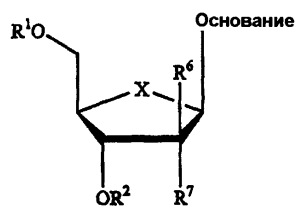
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	тимин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	4-(N- моноацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	4-(N,N- диацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	урацил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	5-фторурацил
ацетил	ацетил	ацетил	CF ₃	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
ацетил	ацетил	ацетил	CF ₃	S	4-(N,N- диацетил) цитозин
ацетил	ацетил	ацетил	2- бромвинил	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
ацетил	ацетил	ацетил	2- бромвинил	S	4-(N,N- диацетил) цитозин
H	H	H	CH ₃	O	2-(N,N- диацетил) гуанин
H	H	H	CH ₃	O	6-O-ацетилгуанин
H	H	H	CH ₃	O	8-фторгуанин
H	H	H	CH ₃	O	гуанин
H	H	H	CH ₃	O	6-(N,N- диацетил) аденин
H	H	H	CH ₃	O	2-фтораденин
H	H	H	CH ₃	O	8-фтораденин
H	H	H	CH ₃	O	2,8-дифтораденин
H	H	H	CH ₃	O	аденин
H	H	H	CH ₃	S	2-(N,N- диацетил) гуанин
H	H	H	CH ₃	S	6-O-ацетилгуанин
H	H	H	CH ₃	S	8-фторгуанин
H	H	H	CH ₃	S	гуанин
H	H	H	CH ₃	S	6-(N,N- диацетил) аденин

Н	Н	Н	СН ₃	С	2-фтораденин
Н	Н	Н	СН ₃	С	8-фтораденин
Н	Н	Н	СН ₃	С	2,8-дифтораденин
Н	Н	Н	СН ₃	С	аденин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	О	2-(N,N- диацетил) гуанин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	О	6-О-ацетилгуанин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	О	8-фторгуанин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	О	гуанин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	О	6-(N,N- диацетил) аденин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	О	2-фтораденин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	О	8-фтораденин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	О	2,8-дифтораденин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	О	аденин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	С	2-(N,N- диацетил) гуанин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	С	6-О-ацетилгуанин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	С	8-фторгуанин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	С	гуанин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	С	6-(N,N- диацетил) аденин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	С	2-фтораденин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	С	8-фтораденин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	С	2,8-дифтораденин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	С	аденин
дифосфат	Н	Н	СН ₃	О	2-(N,N- диацетил) гуанин
дифосфат	Н	Н	СН ₃	О	6-О-ацетилгуанин
дифосфат	Н	Н	СН ₃	О	8-фторгуанин
дифосфат	Н	Н	СН ₃	О	гуанин
дифосфат	Н	Н	СН ₃	О	6-(N,N- диацетил) аденин
дифосфат	Н	Н	СН ₃	О	2-фтораденин

дифосфат	H	H	CH ₃	O	8-фтораденин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	2,8-дифтораденин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	аденин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	2-(N,N- диацетил) гуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	6-О-ацетилгуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	8-фторгуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	гуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	6-(N,N- диацетил) аденин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	2-фтораденин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	8-фтораденин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	2,8-дифтораденин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	аденин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	2-(N,N- диацетил) гуанин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	6-О-ацетилгуанин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	8-фторгуанин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	гуанин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	6-(N,N- диацетил) аденин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	2-фтораденин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	8-фтораденин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	2,8-дифтораденин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	2-(N,N- диацетил) гуанин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	6-О-ацетилгуанин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	8-фторгуанин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	гуанин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	6-(N,N- диацетил) аденин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	2-фтораденин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	8-фтораденин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	2,8-дифтораденин

трифосфат	H	H	CH ₃	S	аденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	2-(N,N- диацетил) гуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	6-O-ацетилгуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	8-фторгуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	гуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	6-(N,N- диацетил) аденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	2-фтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	8-фтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	2,8-дифтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	аденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2-(N,N- диацетил) гуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	6-O-ацетилгуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	8-фторгуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	гуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	6-(N,N- диацетил) аденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2-фтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	8-фтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2,8-дифтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	аденин
ацетил	ацетил	ацетил	CF ₃	O	гуанин
ацетил	ацетил	ацетил	CF ₃	S	гуанин
ацетил	ацетил	ацетил	2- бромвинил	O	гуанин
ацетил	ацетил	ацетил	2- бромвинил	S	гуанин

Альтернативно, получают следующие нуклеозиды формулы (XI), используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания



(XI)

где

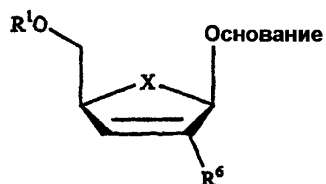
R¹	R²	R⁷	R⁶	X	Основание
Н	Н	Н	СН ₃	О	2,4-О-диацетилурацил
Н	Н	Н	СН ₃	О	гипоксантин
Н	Н	Н	СН ₃	О	2,4-О-диацетилтимин
Н	Н	Н	СН ₃	О	тимин
Н	Н	Н	СН ₃	О	цитозин
Н	Н	Н	СН ₃	О	4-(N- моноацетил) цитозин
Н	Н	Н	СН ₃	О	4-(N,N- диацетил) цитозин
Н	Н	Н	СН ₃	О	урацил
Н	Н	Н	СН ₃	О	5-фторурацил
Н	Н	Н	СН ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
Н	Н	Н	СН ₃	S	гипоксантин
Н	Н	Н	СН ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
Н	Н	Н	СН ₃	S	тимин
Н	Н	Н	СН ₃	S	цитозин
Н	Н	Н	СН ₃	S	4-(N- моноацетил) цитозин
Н	Н	Н	СН ₃	S	4-(N,N- диацетил) цитозин
Н	Н	Н	СН ₃	S	урацил
Н	Н	Н	СН ₃	S	5-фторурацил
монофосфат	Н	Н	СН ₃	О	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	Н	Н	СН ₃	О	гипоксантин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	О	2,4-О-диацетилтимин
монофосфат	Н	Н	СН ₃	О	тимин

монофосфат	H	H	CH ₃	O	цитозин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	4-(N- моноацетил) цитозин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	урацил
монофосфат	H	H	CH ₃	O	5-фторурацил
монофосфат	H	H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	H	H	CH ₃	S	гипоксантин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	тимин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	цитозин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	4-(N- моноацетил) цитозин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	4-(N,N- диацетил) цитозин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	урацил
монофосфат	H	H	CH ₃	S	5-фторурацил
дифосфат	H	H	CH ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
дифосфат	H	H	CH ₃	O	гипоксантин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	2,4-О-диацетилтимин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	тимин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	цитозин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	4-(N- моноацетил) цитозин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	урацил
дифосфат	H	H	CH ₃	O	5-фторурацил
дифосфат	H	H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
дифосфат	H	H	CH ₃	S	гипоксантин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	тимин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	цитозин

трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	2,4-О-диацетилурацил
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	гипоксантин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	2,4-О-диацетилтимин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	тимин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	цитозин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	4-(N- моноацетил) цитозин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	4-(N,N- диацетил) цитозин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	урацил
трифосфат	Н	Н	CH ₃	О	5-фторурацил
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	гипоксантин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	тимин
трифосфат	Н	Н	CH ₃	S	цитозин
монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	О	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	О	гипоксантин
монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	О	2,4-О-диацетилтимин
монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	О	тимин
монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	О	цитозин
монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	О	4-(N- моноацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	О	4-(N,N- диацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	О	урацил
монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	О	5-фторурацил
монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	S	гипоксантин
монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	S	тимин
монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	S	цитозин
монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	S	4-(N- моноацетил) цитозин

монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	S	4-(N,N- диацетил)цитозин
монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	S	урацил
монофосфат	монофосфат	Br	CF ₃	S	5-фторурацил
ацетил	ацетил	NO ₂	CF ₃	O	4-(N,N- диацетил)цитозин
ацетил	ацетил	NO ₂	CF ₃	S	4-(N,N- диацетил)цитозин
ацетил	ацетил	NO ₂	CF ₃	O	4-(N,N- диацетил)цитозин
ацетил	ацетил	NO ₂	²⁻ бромвинил	S	4-(N,N- диацетил)цитозин

Альтернативно, получают следующие нуклеозиды формулы (XII), используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания



(XII)

где

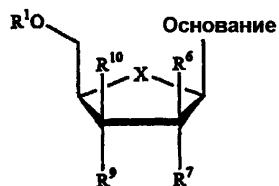
R ¹	R ⁶	X	Основание
H	CH ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
H	CH ₃	O	гипоксантин
H	CH ₃	O	2,4-О-диацетилтимин
H	CH ₃	O	тимин
H	CH ₃	O	цитозин
H	CH ₃	O	4-(N-моноацетил)цитозин
H	CH ₃	O	4-(N,N-диацетил)цитозин
H	CH ₃	O	урацил
H	CH ₃	O	5-фторурацил
H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
H	CH ₃	S	гипоксантин

Н	CH ₃	S	2, 4-О-диацетилтимин
Н	CH ₃	S	тимин
Н	CH ₃	S	цитозин
Н	CH ₃	S	4- (N-моноацетил) цитозин
Н	CH ₃	S	4- (N, N-диацетил) цитозин
Н	CH ₃	S	урацил
Н	CH ₃	S	5-фторурацил
монофосфат	CH ₃	O	2, 4-О-диацетилурацил
монофосфат	CH ₃	O	гипоксантин
монофосфат	CH ₃	O	2, 4-О-диацетилтимин
монофосфат	CH ₃	O	тимин
монофосфат	CH ₃	O	цитозин
монофосфат	CH ₃	O	4- (N-моноацетил) цитозин
монофосфат	CH ₃	O	4- (N, N-диацетил) цитозин
монофосфат	CH ₃	O	урацил
монофосфат	CH ₃	O	5-фторурацил
монофосфат	CH ₃	S	2, 4-О-диацетилурацил
монофосфат	CH ₃	S	гипоксантин
монофосфат	CH ₃	S	2, 4-О-диацетилтимин
монофосфат	CH ₃	S	тимин
монофосфат	CH ₃	S	цитозин
монофосфат	CH ₃	S	4- (N-моноацетил) цитозин
монофосфат	CH ₃	S	4- (N, N-диацетил) цитозин
монофосфат	CH ₃	S	урацил
монофосфат	CH ₃	S	5-фторурацил
дифосфат	CH ₃	O	2, 4-О-диацетилурацил
дифосфат	CH ₃	O	гипоксантин
дифосфат	CH ₃	O	2, 4-О-диацетилтимин
дифосфат	CH ₃	O	тимин
дифосфат	CH ₃	O	цитозин
дифосфат	CH ₃	O	4- (N-моноацетил) цитозин
дифосфат	CH ₃	O	4- (N, N-диацетил) цитозин
дифосфат	CH ₃	O	урацил
дифосфат	CH ₃	O	5-фторурацил

дифосфат	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
дифосфат	CH ₃	S	гипоксантин
дифосфат	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
дифосфат	CH ₃	S	тимин
дифосфат	CH ₃	S	цитозин
трифосфат	CH ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
трифосфат	CH ₃	O	гипоксантин
трифосфат	CH ₃	O	2,4-О-диацетилтимин
трифосфат	CH ₃	O	тимин
трифосфат	CH ₃	O	цитозин
трифосфат	CH ₃	O	4-(N-моноацетил)цитозин
трифосфат	CH ₃	O	4-(N,N-диацетил)цитозин
трифосфат	CH ₃	O	урацил
трифосфат	CH ₃	O	5-фторурацил
трифосфат	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
трифосфат	CH ₃	S	гипоксантин
трифосфат	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
трифосфат	CH ₃	S	тимин
трифосфат	CH ₃	S	цитозин
монофосфат	CF ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	CF ₃	O	гипоксантин
монофосфат	CF ₃	O	2,4-О-диацетилтимин
монофосфат	CF ₃	O	тимин
монофосфат	CF ₃	O	цитозин
монофосфат	CF ₃	O	4-(N-моноацетил)цитозин
монофосфат	CF ₃	O	4-(N,N-диацетил)цитозин
монофосфат	CF ₃	O	урацил
монофосфат	CF ₃	O	5-фторурацил
монофосфат	CF ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	CF ₃	S	гипоксантин
монофосфат	CF ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
монофосфат	CF ₃	S	тимин
монофосфат	CF ₃	S	цитозин
монофосфат	CF ₃	S	4-(N-моноацетил)цитозин

монофосфат	CF ₃	S	4-(N,N-диацетил) цитозин
монофосфат	CF ₃	S	урацил
монофосфат	CF ₃	S	5-фторурацил
ацетил	CF ₃	O	4-(N,N-диацетил) цитозин
ацетил	CF ₃	S	4-(N,N-диацетил) цитозин
ацетил	2-бромвинил	O	4-(N,N-диацетил) цитозин
ацетил	2-бромвинил	S	4-(N,N-диацетил) цитозин

Альтернативно, получают следующие нуклеозиды формулы (XVII), используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания



где

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	Основание	R ⁹	R ¹⁰
H	CH ₃	H	O	2,4-О-диацетилурацил	NHAc	Me
H	CH ₃	H	O	гипоксантин	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	O	2,4-О-диацетилтимин	NHAc	Me
H	CH ₃	H	O	тимин	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	O	цитозин	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	O	4-(N-моноацетил) цитозин	NHAc	Me
H	CH ₃	H	O	4-(N,N-диацетил) цитозин	NHAc	Me
H	CH ₃	H	O	урацил	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	O	5-фторурацил	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	S	2,4-О-диацетилурацил	NHAc	Me
H	CH ₃	H	S	гипоксантин	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	S	2,4-О-диацетилтимин	NHAc	Me
H	CH ₃	H	S	тимин	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	S	цитозин	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	S	4-(N-моноацетил) цитозин	NHAc	Me
H	CH ₃	H	S	4-(N,N-диацетил) цитозин	NHAc	Me

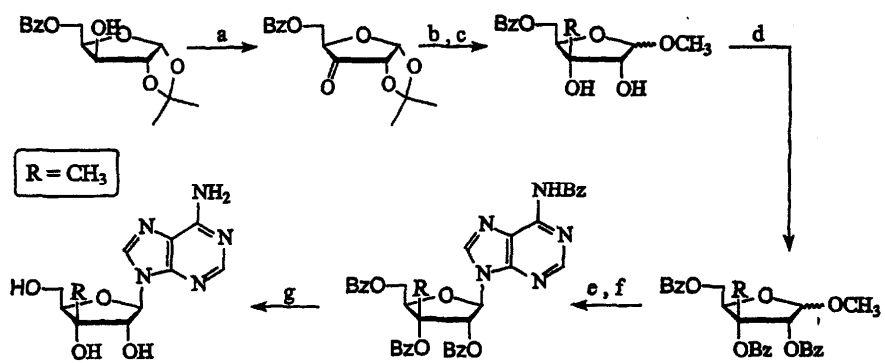
Н	СН ₃	Н	С	урацил	NH ₂	Me
Н	СН ₃	Н	С	5-фторурацил	NH ₂	Me
монофосфат	СН ₃	Н	О	2,4-О-диацетилурацил	NHAc	Me
монофосфат	СН ₃	Н	О	гипоксантин	NH ₂	Me
монофосфат	СН ₃	Н	О	2,4-О-диацетилтимин	NHAc	Me
монофосфат	СН ₃	Н	О	тимин	NH ₂	Me
монофосфат	СН ₃	Н	О	цитозин	NH ₂	Me
монофосфат	СН ₃	Н	О	4-(N-моноацетил)цитозин	NHAc	Me
монофосфат	СН ₃	Н	О	4-(N,N-диацетил)цитозин	NHAc	Me
монофосфат	СН ₃	Н	О	урацил	NH ₂	Me
монофосфат	СН ₃	Н	О	5-фторурацил	NH ₂	Me
монофосфат	СН ₃	Н	С	2,4-О-диацетилурацил	NHAc	Me
монофосфат	СН ₃	Н	С	гипоксантин	NH ₂	Me
монофосфат	СН ₃	Н	С	2,4-О-диацетилтимин	NHAc	Me
монофосфат	СН ₃	Н	С	тимин	NH ₂	Me
монофосфат	СН ₃	Н	С	цитозин	NH ₂	Me
монофосфат	СН ₃	Н	С	4-(N-моноацетил)цитозин	NHAc	Me
монофосфат	СН ₃	Н	С	4-(N,N-диацетил)цитозин	NHAc	Me
монофосфат	СН ₃	Н	С	урацил	NH ₂	Me
монофосфат	СН ₃	Н	С	5-фторурацил	NH ₂	Me
дифосфат	СН ₃	Н	О	2,4-О-диацетилурацил	NHAc	Me
дифосфат	СН ₃	Н	О	гипоксантин	NH ₂	Me
дифосфат	СН ₃	Н	О	2,4-О-диацетилтимин	NH ₂	Me
дифосфат	СН ₃	Н	О	тимин	NH ₂	Me
дифосфат	СН ₃	Н	О	цитозин	NH ₂	Me
дифосфат	СН ₃	Н	О	4-(N-моноацетил)цитозин	NHAc	Me
дифосфат	СН ₃	Н	О	4-(N,N-диацетил)цитозин	NHAc	Me
дифосфат	СН ₃	Н	О	урацил	NH ₂	Me
дифосфат	СН ₃	Н	О	5-фторурацил	NH ₂	Me
дифосфат	СН ₃	Н	С	2,4-О-диацетилурацил	NH ₂	Me
дифосфат	СН ₃	Н	С	гипоксантин	NH ₂	Me
дифосфат	СН ₃	Н	С	2,4-О-диацетилтимин	NHAc	Me
дифосфат	СН ₃	Н	С	тимин	NH ₂	Me
дифосфат	СН ₃	Н	С	цитозин	NH ₂	Me

трифосфат	CH ₃	H	O	2,4-О-диацетилурацил	NHAc	Me
трифосфат	CH ₃	H	O	гипоксантин	NHAc	Me
трифосфат	CH ₃	H	O	2,4-О-диацетилтимин	NHAc	Me
трифосфат	CH ₃	H	O	тимин	NH ₂	Me
трифосфат	CH ₃	H	O	цитозин	NH ₂	Me
трифосфат	CH ₃	H	O	4-(N-моноацетил)цитозин	NHAc	Me
трифосфат	CH ₃	H	O	4-(N,N-диацетил)цитозин	NH ₂	Me
трифосфат	CH ₃	H	O	урацил	NH ₂	Me
трифосфат	CH ₃	H	O	5-фторурацил	NH ₂	Me
трифосфат	CH ₃	H	S	2,4-О-диацетилурацил	NH ₂	Me
трифосфат	CH ₃	H	S	гипоксантин	NH ₂	Me
трифосфат	CH ₃	H	S	2,4-О-диацетилтимин	NH ₂	Me
трифосфат	CH ₃	H	S	тимин	NH ₂	Me
трифосфат	CH ₃	H	S	цитозин	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	O	2,4-О-диацетилурацил	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	O	гипоксантин	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	O	2,4-О-диацетилтимин	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	O	тимин	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	O	цитозин	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	O	4-(N-моноацетил)цитозин	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	O	4-(N,N-диацетил)цитозин	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	O	урацил	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	O	5-фторурацил	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	S	2,4-О-диацетилурацил	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	S	гипоксантин	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	S	2,4-О-диацетилтимин	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	S	тимин	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	S	цитозин	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	S	4-(N-моноацетил)цитозин	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	S	4-(N,N-диацетил)цитозин	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	S	урацил	NH ₂	Me
монофосфат	CF ₃	H	S	5-фторурацил	NH ₂	Me
ацетил	CH ₃	H	O	4-(N,N-диацетил)цитозин	H	Br
ацетил	CH ₃	H	S	4-(N,N-диацетил)цитозин	H	Br
ацетил	CH ₃	OH	O	4-(N,N-диацетил)цитозин	H	Br
ацетил	CH ₃	OH	S	4-(N,N-диацетил)цитозин	H	Br

Пример 3. Получение 3'-С-метилрибоаденина

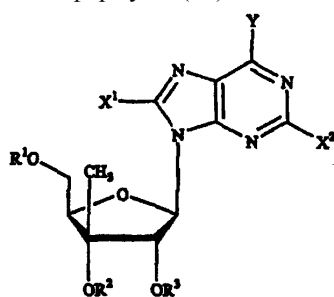
Указанное в заголовке соединение получают способом, описанным в R.F. Nutt, M.J. Dickinson, F.W. Holly, and E. Walton, "Branched-chain sugar nucleosides. III. 3'-C-methyladenine", J. Org. Chem., 1968, 33, 1789-1795 (схема 9).

Схема 9



(a) RuO₂/NaIO₄; (b) MeMgI/TiCl₄; (c) HCl/MeOH/H₂O; (d) BzCl/пиридин; (e) AcBr, HBr/AcOH; (f) хлорртуть-6-бензамидопурин; (g) NH₃/MeOH.

Аналогичным образом, но используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания, получают следующие нуклеозиды формулы (III)



(III)

где

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	H	H
H	H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	H	NH-циклопропил
H	H	H	H	H	NH-метил
H	H	H	H	H	NH-этил
H	H	H	H	H	NH-ацетил
H	H	H	H	H	OH
H	H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	H	O-циклопропил
H	H	H	H	H	O-ацетил
H	H	H	H	H	SH
H	H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	H	S-циклопропил
H	H	H	H	H	F
H	H	H	H	H	Cl
H	H	H	H	H	Br
H	H	H	H	H	I
монофосфат	H	H	H	H	NH ₂
монофосфат	H	H	H	H	NH-ацетил
монофосфат	H	H	H	H	NH-циклопропил
монофосфат	H	H	H	H	NH-метил
монофосфат	H	H	H	H	NH-этил
монофосфат	H	H	H	H	OH
монофосфат	H	H	H	H	O-ацетил
монофосфат	H	H	H	H	OMe
монофосфат	H	H	H	H	OEt
монофосфат	H	H	H	H	O-циклопропил
монофосфат	H	H	H	H	SH
монофосфат	H	H	H	H	SMe
монофосфат	H	H	H	H	SEt
монофосфат	H	H	H	H	S-циклопропил

монофосфат	H	H	H	H	F
монофосфат	H	H	H	H	Cl
монофосфат	H	H	H	H	Br
монофосфат	H	H	H	H	I
дифосфат	H	H	H	H	NH ₂
дифосфат	H	H	H	H	NH-ацетил
дифосфат	H	H	H	H	NH-циклопропил
дифосфат	H	H	H	H	NH-метил
дифосфат	H	H	H	H	NH-этил
дифосфат	H	H	H	H	OH
дифосфат	H	H	H	H	O-ацетил
дифосфат	H	H	H	H	OMe
дифосфат	H	H	H	H	OEt
дифосфат	H	H	H	H	O-циклопропил
дифосфат	H	H	H	H	SH
дифосфат	H	H	H	H	SMe
дифосфат	H	H	H	H	SEt
дифосфат	H	H	H	H	S-циклопропил
дифосфат	H	H	H	H	F
дифосфат	H	H	H	H	Cl
дифосфат	H	H	H	H	Br
дифосфат	H	H	H	H	I
трифосфат	H	H	H	H	NH ₂
трифосфат	H	H	H	H	NH-ацетил
трифосфат	H	H	H	H	NH-циклопропил
трифосфат	H	H	H	H	NH-метил
трифосфат	H	H	H	H	NH-этил
трифосфат	H	H	H	H	OH
трифосфат	H	H	H	H	OMe
трифосфат	H	H	H	H	OEt
трифосфат	H	H	H	H	O-циклопропил
трифосфат	H	H	H	H	O-ацетил
трифосфат	H	H	H	H	SH
трифосфат	H	H	H	H	SMe

трифосфат	Н	Н	Н	Н	SEt
трифосфат	Н	Н	Н	Н	S-циклопропил
трифосфат	Н	Н	Н	Н	F
трифосфат	Н	Н	Н	Н	Cl
трифосфат	Н	Н	Н	Н	Br
трифосфат	Н	Н	Н	Н	I
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	Н	NH ₂
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	Н	NH-циклопропил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	Н	OH
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	Н	F
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	Н	Cl
дифосфат	дифосфат	дифосфат	Н	Н	NH ₂
дифосфат	дифосфат	дифосфат	Н	Н	NH-циклопропил
дифосфат	дифосфат	дифосфат	Н	Н	OH
дифосфат	дифосфат	дифосфат	Н	Н	F
дифосфат	дифосфат	дифосфат	Н	Н	Cl
трифосфат	трифосфат	трифосфат	Н	Н	NH ₂
трифосфат	трифосфат	трифосфат	Н	Н	NH-циклопропил
трифосфат	трифосфат	трифосфат	Н	Н	OH
трифосфат	трифосфат	трифосфат	Н	Н	F
трифосфат	трифосфат	трифосфат	Н	Н	Cl
Н	Н	Н	F	Н	NH ₂
Н	Н	Н	F	Н	NH-циклопропил
Н	Н	Н	F	Н	OH
Н	Н	Н	F	Н	F
Н	Н	Н	F	Н	Cl
Н	Н	Н	Cl	Н	NH ₂
Н	Н	Н	Cl	Н	NH-циклопропил
Н	Н	Н	Cl	Н	OH
Н	Н	Н	Cl	Н	F
Н	Н	Н	Cl	Н	Cl
Н	Н	Н	Br	Н	NH ₂
Н	Н	Н	Br	Н	NH-циклопропил
Н	Н	Н	Br	Н	OH

H	H	H	Br	H	F
H	H	H	Br	H	Cl
H	H	H	NH ₂	H	NH ₂
H	H	H	NH ₂	H	NH-циклопропил
H	H	H	NH ₂	H	OH
H	H	H	NH ₂	H	F
H	H	H	NH ₂	H	Cl
H	H	H	SH	H	NH ₂
H	H	H	SH	H	NH-циклопропил
H	H	H	SH	H	OH
H	H	H	SH	H	F
H	H	H	SH	H	Cl
ацетил	H	H	H	H	NH ₂
ацетил	H	H	H	H	NH-циклопропил
ацетил	H	H	H	H	OH
ацетил	H	H	H	H	F
ацетил	H	H	H	H	Cl
ацетил	H	H	F	H	NH ₂
ацетил	H	H	F	H	NH-циклопропил
ацетил	H	H	F	H	OH
ацетил	H	H	F	H	F
ацетил	H	H	F	H	Cl
H	ацетил	ацетил	H	H	NH ₂
H	ацетил	ацетил	H	H	NH-циклопропил
H	ацетил	ацетил	H	H	OH
H	ацетил	ацетил	H	H	F
H	ацетил	ацетил	H	H	Cl
ацетил	ацетил	ацетил	H	H	NH ₂
ацетил	ацетил	ацетил	H	H	NH-циклопропил
ацетил	ацетил	ацетил	H	H	OH
ацетил	ацетил	ацетил	H	H	F
ацетил	ацетил	ацетил	H	H	Cl
монофосфат	ацетил	ацетил	H	H	NH ₂
монофосфат	ацетил	ацетил	H	H	NH-циклопропил

монофосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	ОН
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	F
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	Cl
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	NH ₂
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	NH-циклопропил
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	ОН
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	F
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	Cl
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	NH ₂
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	NH-циклопропил
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	ОН
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	F
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	Н	Cl
Н	Н	Н	Н	NH ₂	Н
Н	Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	Н	NH ₂	NH-циклопропил
Н	Н	Н	Н	NH ₂	NH-метил
Н	Н	Н	Н	NH ₂	NH-этил
Н	Н	Н	Н	NH ₂	NH-ацетил
Н	Н	Н	Н	NH ₂	ОН
Н	Н	Н	Н	NH ₂	OMe
Н	Н	Н	Н	NH ₂	OEt
Н	Н	Н	Н	NH ₂	O-циклопропил
Н	Н	Н	Н	NH ₂	O-ацетил
Н	Н	Н	Н	NH ₂	SH
Н	Н	Н	Н	NH ₂	SMe
Н	Н	Н	Н	NH ₂	SEt
Н	Н	Н	Н	NH ₂	S-циклопропил
Н	Н	Н	Н	NH ₂	F
Н	Н	Н	Н	NH ₂	Cl
Н	Н	Н	Н	NH ₂	Br
Н	Н	Н	Н	NH ₂	I
монофосфат	Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂
монофосфат	Н	Н	Н	NH ₂	NH-ацетил

монофосфат	H	H	H	NH ₂	NH-циклопропил
монофосфат	H	H	H	NH ₂	NH-метил
монофосфат	H	H	H	NH ₂	NH-этил
монофосфат	H	H	H	NH ₂	OH
монофосфат	H	H	H	NH ₂	O-ацетил
монофосфат	H	H	H	NH ₂	OMe
монофосфат	H	H	H	NH ₂	OEt
монофосфат	H	H	H	NH ₂	O-циклопропил
монофосфат	H	H	H	NH ₂	SH
монофосфат	H	H	H	NH ₂	SMe
монофосфат	H	H	H	NH ₂	SEt
монофосфат	H	H	H	NH ₂	S-циклопропил
монофосфат	H	H	H	NH ₂	F
монофосфат	H	H	H	NH ₂	Cl
монофосфат	H	H	H	NH ₂	Br
монофосфат	H	H	H	NH ₂	I
дифосфат	H	H	H	NH ₂	NH ₂
дифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-ацетил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-циклопропил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-метил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-этил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	OH
дифосфат	H	H	H	NH ₂	O-ацетил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	OMe
дифосфат	H	H	H	NH ₂	OEt
дифосфат	H	H	H	NH ₂	O-циклопропил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	SH
дифосфат	H	H	H	NH ₂	SMe
дифосфат	H	H	H	NH ₂	SEt
дифосфат	H	H	H	NH ₂	S-циклопропил
дифосфат	H	H	H	NH ₂	F
дифосфат	H	H	H	NH ₂	Cl
дифосфат	H	H	H	NH ₂	Br
дифосфат	H	H	H	NH ₂	I

трифосфат	H	H	H	NH ₂	NH ₂
трифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-ацетил
трифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-циклопропил
трифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-метил
трифосфат	H	H	H	NH ₂	NH-этил
трифосфат	H	H	H	NH ₂	OH
трифосфат	H	H	H	NH ₂	OMe
трифосфат	H	H	H	NH ₂	OEt
трифосфат	H	H	H	NH ₂	O-циклопропил
трифосфат	H	H	H	NH ₂	O-ацетил
трифосфат	H	H	H	NH ₂	SH
трифосфат	H	H	H	NH ₂	SMe
трифосфат	H	H	H	NH ₂	SEt
трифосфат	H	H	H	NH ₂	S-циклопропил
трифосфат	H	H	H	NH ₂	F
трифосфат	H	H	H	NH ₂	Cl
трифосфат	H	H	H	NH ₂	Br
трифосфат	H	H	H	NH ₂	I
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	NH ₂	NH ₂
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	NH ₂	NH-циклопропил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	NH ₂	OH
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	NH ₂	F
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	NH ₂	Cl
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	NH ₂	NH ₂
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	NH ₂	NH-циклопропил
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	NH ₂	OH
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	NH ₂	F
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	NH ₂	Cl
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	NH ₂	NH ₂
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	NH ₂	NH-циклопропил
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	NH ₂	OH
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	NH ₂	F
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	NH ₂	Cl
H	H	H	F	NH ₂	NH ₂

Н	Н	Н	F	NH ₂	NH-циклопропил
Н	Н	Н	F	NH ₂	ОН
Н	Н	Н	F	NH ₂	F
Н	Н	Н	F	NH ₂	Cl
Н	Н	Н	Cl	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	Cl	NH ₂	NH-циклопропил
Н	Н	Н	Cl	NH ₂	ОН
Н	Н	Н	Cl	NH ₂	F
Н	Н	Н	Cl	NH ₂	Cl
Н	Н	Н	Br	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	Br	NH ₂	NH-циклопропил
Н	Н	Н	Br	NH ₂	ОН
Н	Н	Н	Br	NH ₂	F
Н	Н	Н	Br	NH ₂	Cl
Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂	NH-циклопропил
Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂	ОН
Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂	F
Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂	Cl
Н	Н	Н	SH	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	SH	NH ₂	NH-циклопропил
Н	Н	Н	SH	NH ₂	ОН
Н	Н	Н	SH	NH ₂	F
Н	Н	Н	SH	NH ₂	Cl
ацетил	Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂
ацетил	Н	Н	Н	NH ₂	NH-циклопропил
ацетил	Н	Н	Н	NH ₂	ОН
ацетил	Н	Н	Н	NH ₂	F
ацетил	Н	Н	Н	NH ₂	Cl
ацетил	Н	Н	F	NH ₂	NH ₂
ацетил	Н	Н	F	NH ₂	NH-циклопропил
ацетил	Н	Н	F	NH ₂	ОН
ацетил	Н	Н	F	NH ₂	F
ацетил	Н	Н	F	NH ₂	Cl

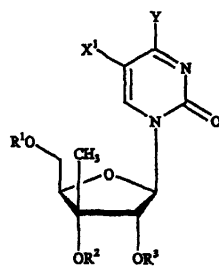
Н	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	NH ₂
Н	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	NH-циклопропил
Н	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	ОН
Н	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	F
Н	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	Cl
ацетил	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	NH ₂
ацетил	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	NH-циклопропил
ацетил	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	ОН
ацетил	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	F
ацетил	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	Cl
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	NH ₂
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	NH-циклопропил
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	ОН
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	F
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	Cl
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	NH ₂
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	NH-циклопропил
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	ОН
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	F
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	Cl
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	NH ₂
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	NH-циклопропил
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	ОН
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	F
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂	Cl
Н	Н	Н	Н	Cl	Н
Н	Н	Н	Н	Cl	Н
Н	Н	Н	Н	Cl	NH ₂
Н	Н	Н	Н	Cl	NH-циклопропил
Н	Н	Н	Н	Cl	NH-метил
Н	Н	Н	Н	Cl	NH-этил
Н	Н	Н	Н	Cl	NH-ацетил
Н	Н	Н	Н	Cl	ОН
Н	Н	Н	Н	Cl	ОМе

H	H	H	H	Cl	OEt
H	H	H	H	Cl	O-циклопропил
H	H	H	H	Cl	O-ацетил
H	H	H	H	Cl	SH
H	H	H	H	Cl	SMe
H	H	H	H	Cl	SEt
H	H	H	H	Cl	S-циклопропил
монофосфат	H	H	H	Cl	NH ₂
монофосфат	H	H	H	Cl	NH-ацетил
монофосфат	H	H	H	Cl	NH-циклопропил
монофосфат	H	H	H	Cl	NH-метил
монофосфат	H	H	H	Cl	NH-этил
монофосфат	H	H	H	Cl	OH
монофосфат	H	H	H	Cl	O-ацетил
монофосфат	H	H	H	Cl	OMe
монофосфат	H	H	H	Cl	OEt
монофосфат	H	H	H	Cl	O-циклопропил
монофосфат	H	H	H	Cl	SH
монофосфат	H	H	H	Cl	SMe
монофосфат	H	H	H	Cl	SEt
монофосфат	H	H	H	Cl	S-циклопропил
дифосфат	H	H	H	Cl	NH ₂
дифосфат	H	H	H	Cl	NH-ацетил
дифосфат	H	H	H	Cl	NH-циклопропил
дифосфат	H	H	H	Cl	NH-метил
дифосфат	H	H	H	Cl	NH-этил
дифосфат	H	H	H	Cl	OH
дифосфат	H	H	H	Cl	O-ацетил
дифосфат	H	H	H	Cl	OMe
дифосфат	H	H	H	Cl	OEt
дифосфат	H	H	H	Cl	O-циклопропил
дифосфат	H	H	H	Cl	SH
дифосфат	H	H	H	Cl	SMe
дифосфат	H	H	H	Cl	SEt

дифосфат	Н	Н	Н	Cl	S-циклопропил
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	NH ₂
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	NH-ацетил
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	NH-циклопропил
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	NH-метил
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	NH-этил
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	ОН
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	OMe
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	OEt
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	O-циклопропил
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	O-ацетил
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	SH
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	SMe
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	SEt
трифосфат	Н	Н	Н	Cl	S-циклопропил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	Cl	NH ₂
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	Cl	NH-циклопропил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	Н	Cl	ОН
дифосфат	дифосфат	дифосфат	Н	Cl	NH ₂
дифосфат	дифосфат	дифосфат	Н	Cl	NH-циклопропил
дифосфат	дифосфат	дифосфат	Н	Cl	ОН
трифосфат	трифосфат	трифосфат	Н	Cl	NH ₂
трифосфат	трифосфат	трифосфат	Н	Cl	NH-циклопропил
трифосфат	трифосфат	трифосфат	Н	Cl	ОН
Н	Н	Н	F	Cl	NH ₂
Н	Н	Н	F	Cl	NH-циклопропил
Н	Н	Н	F	Cl	ОН
Н	Н	Н	Cl	Cl	NH ₂
Н	Н	Н	Cl	Cl	NH-циклопропил
Н	Н	Н	Cl	Cl	ОН
Н	Н	Н	Br	Cl	NH ₂
Н	Н	Н	Br	Cl	NH-циклопропил
Н	Н	Н	Br	Cl	ОН
Н	Н	Н	NH ₂	Cl	NH ₂

H	H	H	NH ₂	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	NH ₂	Cl	OH
H	H	H	SH	Cl	NH ₂
H	H	H	SH	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	SH	Cl	OH
ацетил	H	H	H	Cl	NH ₂
ацетил	H	H	H	Cl	NH-циклопропил
ацетил	H	H	H	Cl	OH
ацетил	H	H	F	Cl	NH ₂
ацетил	H	H	F	Cl	NH-циклопропил
ацетил	H	H	F	Cl	OH
H	ацетил	ацетил	H	Cl	NH ₂
H	ацетил	ацетил	H	Cl	NH-циклопропил
H	ацетил	ацетил	H	Cl	OH
ацетил	ацетил	ацетил	H	Cl	NH ₂
ацетил	ацетил	ацетил	H	Cl	NH-циклопропил
ацетил	ацетил	ацетил	H	Cl	OH
монофосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH ₂
монофосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH-циклопропил
монофосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	OH
дифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH ₂
дифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH-циклопропил
дифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	OH
трифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH ₂
трифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	NH-циклопропил
трифосфат	ацетил	ацетил	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	H	Br	NH-циклопропил
H	H	H	H	Br	OH

Альтернативно, получают следующие нуклеозиды формулы (VI), используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания:



(VI)

где

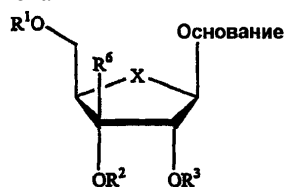
R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	H	H
H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	NH-циклопропил
H	H	H	H	NH-метил
H	H	H	H	NH-этил
H	H	H	H	NH-ацетил
H	H	H	H	OH
H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	O-циклопропил
H	H	H	H	O-ацетил
H	H	H	H	SH
H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	S-циклопропил
монофосфат	H	H	H	NH ₂
монофосфат	H	H	H	NH-ацетил
монофосфат	H	H	H	NH-циклопропил
монофосфат	H	H	H	NH-метил
монофосфат	H	H	H	NH-этил
монофосфат	H	H	H	OH
монофосфат	H	H	H	O-ацетил
монофосфат	H	H	H	OMe

монофосфат	H	H	H	OEt
монофосфат	H	H	H	O-циклопропил
монофосфат	H	H	H	SH
монофосфат	H	H	H	SMe
монофосфат	H	H	H	SEt
монофосфат	H	H	H	S-циклопропил
дифосфат	H	H	H	NH ₂
дифосфат	H	H	H	NH-ацетил
дифосфат	H	H	H	NH-циклопропил
дифосфат	H	H	H	NH-метил
дифосфат	H	H	H	NH-этил
дифосфат	H	H	H	OH
дифосфат	H	H	H	O-ацетил
дифосфат	H	H	H	OMe
дифосфат	H	H	H	OEt
дифосфат	H	H	H	O-циклопропил
дифосфат	H	H	H	SH
дифосфат	H	H	H	SMe
дифосфат	H	H	H	SEt
дифосфат	H	H	H	S-циклопропил
трифосфат	H	H	H	NH ₂
трифосфат	H	H	H	NH-ацетил
трифосфат	H	H	H	NH-циклопропил
трифосфат	H	H	H	NH-метил
трифосфат	H	H	H	NH-этил
трифосфат	H	H	H	OH
трифосфат	H	H	H	OMe
трифосфат	H	H	H	OEt
трифосфат	H	H	H	O-циклопропил
трифосфат	H	H	H	O-ацетил
трифосфат	H	H	H	SH
трифосфат	H	H	H	SMe
трифосфат	H	H	H	SEt
трифосфат	H	H	H	S-циклопропил

монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	NH ₂
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	NH-циклопропил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	H	OH
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	NH ₂
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	NH-циклопропил
дифосфат	дифосфат	дифосфат	H	OH
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	NH ₂
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	NH-циклопропил
трифосфат	трифосфат	трифосфат	H	OH
H	H	H	F	NH ₂
H	H	H	F	NH-циклопропил
H	H	H	F	OH
H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	NH-циклопропил
H	H	H	Cl	OH
H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	Br	NH-циклопропил
H	H	H	Br	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH-циклопропил
H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂
H	H	H	SH	NH-циклопропил
H	H	H	SH	OH
ацетил	H	H	H	NH ₂
ацетил	H	H	H	NH-циклопропил
ацетил	H	H	H	OH
ацетил	H	H	F	NH ₂
ацетил	H	H	F	NH-циклопропил
ацетил	H	H	F	OH
H	ацетил	ацетил	H	NH ₂
H	ацетил	ацетил	H	NH-циклопропил
H	ацетил	ацетил	H	OH
ацетил	ацетил	ацетил	H	NH ₂

ацетил	ацетил	ацетил	Н	NH-циклопропил
ацетил	ацетил	ацетил	Н	ОН
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	NH-циклопропил
монофосфат	ацетил	ацетил	Н	ОН
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH-циклопропил
дифосфат	ацетил	ацетил	Н	ОН
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH ₂
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	NH-циклопропил
трифосфат	ацетил	ацетил	Н	ОН

Альтернативно, получают следующие нуклеозиды формулы (XIII), используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания



(XIII)

где

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Основание
Н	Н	Н	CH ₃	О	2,4-О- диацетилурацил
Н	Н	Н	CH ₃	О	гипоксантин
Н	Н	Н	CH ₃	О	2,4-О- диацетилтимин
Н	Н	Н	CH ₃	О	тимин
Н	Н	Н	CH ₃	О	цитозин
Н	Н	Н	CH ₃	О	4-(N- моноацетил) цитозин
Н	Н	Н	CH ₃	О	4-(N,N- диацетил) цитозин
Н	Н	Н	CH ₃	О	урацил

Н	Н	Н	CH ₃	О	5-фторурацил
Н	Н	Н	CH ₃	С	2,4-О- диацетилурацил
Н	Н	Н	CH ₃	С	гипоксантин
Н	Н	Н	CH ₃	С	2,4-О- диацетилтимин
Н	Н	Н	CH ₃	С	тимин
Н	Н	Н	CH ₃	С	цитозин
Н	Н	Н	CH ₃	С	4-(N- моноацетил) цитозин
Н	Н	Н	CH ₃	С	4-(N,N- диацетил) цитозин
Н	Н	Н	CH ₃	С	урацил
Н	Н	Н	CH ₃	С	5-фторурацил
монофосфат	Н	Н	CH ₃	О	2,4-О- диацетилурацил
монофосфат	Н	Н	CH ₃	О	гипоксантин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	О	2,4-О- диацетилтимин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	О	тимин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	О	цитозин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	О	4-(N- моноацетил) цитозин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	О	4-(N,N- диацетил) цитозин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	О	урацил
монофосфат	Н	Н	CH ₃	О	5-фторурацил
монофосфат	Н	Н	CH ₃	С	2,4-О- диацетилурацил
монофосфат	Н	Н	CH ₃	С	гипоксантин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	С	2,4-О- диацетилтимин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	С	тимин
монофосфат	Н	Н	CH ₃	С	цитозин

монофосфат	H	H	CH ₃	S	4- (N- моноацетил) цитозин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	4- (N, N- диацетил) цитозин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	урацил
монофосфат	H	H	CH ₃	S	5-фторурацил
дифосфат	H	H	CH ₃	O	2, 4-О- диацетилурацил
дифосфат	H	H	CH ₃	O	гипоксантин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	2, 4-О- диацетилтимин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	тимин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	цитозин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	4- (N- моноацетил) цитозин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	4- (N, N- диацетил) цитозин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	урацил
дифосфат	H	H	CH ₃	O	5-фторурацил
дифосфат	H	H	CH ₃	S	2, 4-О- диацетилурацил
дифосфат	H	H	CH ₃	S	гипоксантин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	2, 4-О- диацетилтимин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	тимин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	цитозин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	2, 4-О- диацетилурацил
трифосфат	H	H	CH ₃	O	гипоксантин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	2, 4-О- диацетилтимин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	тимин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	цитозин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	4- (N- моноацетил) цитозин

трифосфат	H	H	CH ₃	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	урацил
трифосфат	H	H	CH ₃	O	5-фторурацил
трифосфат	H	H	CH ₃	S	2,4-О- диацетилурацил
трифосфат	H	H	CH ₃	S	гипоксантин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	2,4-О- диацетилтимин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	тимин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	2,4-О- диацетилурацил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	гипоксантин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	2,4-О- диацетилтимин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	тимин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	4-(N- моноацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	урацил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	5-фторурацил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2,4-О- диацетилурацил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	гипоксантин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2,4-О- диацетилтимин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	тимин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	4-(N- моноацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	4-(N,N- диацетил) цитозин

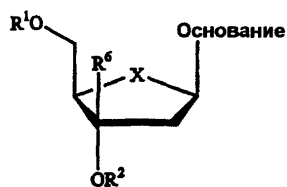
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	урацил
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	5-фторурацил
ацетил	ацетил	ацетил	CF ₃	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
ацетил	ацетил	ацетил	CF ₃	S	4-(N,N- диацетил) цитозин
ацетил	ацетил	ацетил	2- бромвинил	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
ацетил	ацетил	ацетил	2- бромвинил	S	4-(N,N- диацетил) цитозин
H	H	H	CH ₃	O	2-(N,N- диацетил) гуанин
H	H	H	CH ₃	O	6-О-ацетилгуанин
H	H	H	CH ₃	O	8-фторгуанин
H	H	H	CH ₃	O	гуанин
H	H	H	CH ₃	O	6-(N,N- диацетил) аденин
H	H	H	CH ₃	O	2-фтораденин
H	H	H	CH ₃	O	8-фтораденин
H	H	H	CH ₃	O	2,8-дифтораденин
H	H	H	CH ₃	O	аденин
H	H	H	CH ₃	S	2-(N,N- диацетил) гуанин
H	H	H	CH ₃	S	6-О-ацетилгуанин
H	H	H	CH ₃	S	8-фторгуанин
H	H	H	CH ₃	S	гуанин
H	H	H	CH ₃	S	6-(N,N- диацетил) аденин
H	H	H	CH ₃	S	2-фтораденин
H	H	H	CH ₃	S	8-фтораденин
H	H	H	CH ₃	S	2,8-дифтораденин
H	H	H	CH ₃	S	аденин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	2-(N,N- диацетил) гуанин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	6-О-ацетилгуанин

монофосфат	H	H	CH ₃	O	8-фторгуанин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	гуанин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	6-(N,N- диацетил) аденин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	2-фтораденин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	8-фтораденин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	2,8-дифтораденин
монофосфат	H	H	CH ₃	O	аденин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	2-(N,N- диацетил) гуанин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	6-О-ацетилгуанин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	8-фторгуанин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	гуанин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	6-(N,N- диацетил) аденин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	2-фтораденин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	8-фтораденин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	2,8-дифтораденин
монофосфат	H	H	CH ₃	S	аденин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	2-(N,N- диацетил) гуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	6-О-ацетилгуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	8-фторгуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	гуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	6-(N,N- диацетил) аденин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	2-фтораденин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	8-фтораденин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	2,8-дифтораденин
дифосфат	H	H	CH ₃	O	аденин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	2-(N,N- диацетил) гуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	6-О-ацетилгуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	8-фторгуанин

дифосфат	H	H	CH ₃	S	гуанин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	6-(N,N- диацетил) аденин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	2-фтораденин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	8-фтораденин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	2,8-дифтораденин
дифосфат	H	H	CH ₃	S	аденин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	2-(N,N- диацетил) гуанин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	6-O-ацетилгуанин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	8-фторгуанин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	гуанин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	6-(N,N- диацетил) аденин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	2-фтораденин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	8-фтораденин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	2,8-дифтораденин
трифосфат	H	H	CH ₃	O	2-(N,N- диацетил) гуанин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	6-O-ацетилгуанин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	8-фторгуанин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	гуанин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	6-(N,N- диацетил) аденин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	2-фтораденин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	8-фтораденин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	2,8-дифтораденин
трифосфат	H	H	CH ₃	S	аденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	2-(N,N- диацетил) гуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	6-O-ацетилгуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	8-фторгуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	гуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	6-(N,N- диацетил) аденин

монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	2-фтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	8-фтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	2,8-дифтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	аденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2-(N,N- диацетил) гуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	6-O-ацетилгуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	8-фторгуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	гуанин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	6-(N,N- диацетил) аденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2-фтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	8-фтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2,8-дифтораденин
монофосфат	монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	аденин
ацетил	ацетил	ацетил	CF ₃	O	гуанин
ацетил	ацетил	ацетил	CF ₃	S	гуанин
ацетил	ацетил	ацетил	2- бромвин ил	O	гуанин
ацетил	ацетил	ацетил	2- бромвин ил	S	гуанин

Альтернативно, получают следующие нуклеозиды формулы (XIV), используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания



(XIV)

где

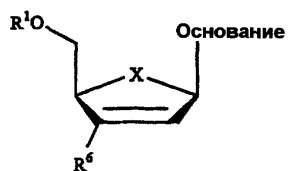
R ¹	R ²	R ⁶	X	Основание
H	H	CH ₃	O	2,4-O-диацетилаурацил

Н	Н	CH ₃	О	гипоксантин
Н	Н	CH ₃	О	2,4-О-диацетилтимин
Н	Н	CH ₃	О	тимин
Н	Н	CH ₃	О	цитозин
Н	Н	CH ₃	О	4-(N- моноацетил) цитозин
Н	Н	CH ₃	О	4-(N,N- диацетил) цитозин
Н	Н	CH ₃	О	урацил
Н	Н	CH ₃	О	5-фторурацил
Н	Н	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
Н	Н	CH ₃	S	гипоксантин
Н	Н	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
Н	Н	CH ₃	S	тимин
Н	Н	CH ₃	S	цитозин
Н	Н	CH ₃	S	4-(N- моноацетил) цитозин
Н	Н	CH ₃	S	4-(N,N- диацетил) цитозин
Н	Н	CH ₃	S	урацил
Н	Н	CH ₃	S	5-фторурацил
монофосфат	Н	CH ₃	О	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	Н	CH ₃	О	гипоксантин
монофосфат	Н	CH ₃	О	2,4-О-диацетилтимин
монофосфат	Н	CH ₃	О	тимин
монофосфат	Н	CH ₃	О	цитозин
монофосфат	Н	CH ₃	О	4-(N- моноацетил) цитозин
монофосфат	Н	CH ₃	О	4-(N,N- диацетил) цитозин
монофосфат	Н	CH ₃	О	урацил
монофосфат	Н	CH ₃	О	5-фторурацил
монофосфат	Н	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	Н	CH ₃	S	гипоксантин

монофосфат	H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
монофосфат	H	CH ₃	S	тимин
монофосфат	H	CH ₃	S	цитозин
монофосфат	H	CH ₃	S	4-(N- моноацетил) цитозин
монофосфат	H	CH ₃	S	4-(N,N- диацетил) цитозин
монофосфат	H	CH ₃	S	урацил
монофосфат	H	CH ₃	S	5-фторурацил
дифосфат	H	CH ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
дифосфат	H	CH ₃	O	гипоксантин
дифосфат	H	CH ₃	O	2,4-О-диацетилтимин
дифосфат	H	CH ₃	O	тимин
дифосфат	H	CH ₃	O	цитозин
дифосфат	H	CH ₃	O	4-(N- моноацетил) цитозин
дифосфат	H	CH ₃	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
дифосфат	H	CH ₃	O	урацил
дифосфат	H	CH ₃	O	5-фторурацил
дифосфат	H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
дифосфат	H	CH ₃	S	гипоксантин
дифосфат	H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
дифосфат	H	CH ₃	S	тимин
дифосфат	H	CH ₃	S	цитозин
трифосфат	H	CH ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
трифосфат	H	CH ₃	O	гипоксантин
трифосфат	H	CH ₃	O	2,4-О-диацетилтимин
трифосфат	H	CH ₃	O	тимин
трифосфат	H	CH ₃	O	цитозин
трифосфат	H	CH ₃	O	4-(N- моноацетил) цитозин
трифосфат	H	CH ₃	O	4-(N,N- диацетил) цитозин

трифосфат	H	CH ₃	O	урацил
трифосфат	H	CH ₃	O	5-фторурацил
трифосфат	H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
трифосфат	H	CH ₃	S	гипоксантин
трифосфат	H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
трифосфат	H	CH ₃	S	тимин
трифосфат	H	CH ₃	S	цитозин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	гипоксантин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	2,4-О-диацетилтимин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	тимин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	цитозин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	4-(N- моноацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	урацил
монофосфат	монофосфат	CF ₃	O	5-фторурацил
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	гипоксантин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	тимин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	цитозин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	4-(N- моноацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	4-(N,N- диацетил) цитозин
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	урацил
монофосфат	монофосфат	CF ₃	S	5-фторурацил
ацетил	ацетил	CF ₃	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
ацетил	ацетил	CF ₃	S	4-(N,N- диацетил) цитозин
ацетил	ацетил	2-бромвинил	O	4-(N,N- диацетил) цитозин
ацетил	ацетил	2-бромвинил	S	4-(N,N- диацетил) цитозин

Альтернативно, получают следующие нуклеозиды формулы (XV), используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания



(XV)

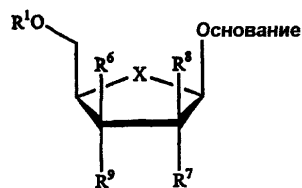
где

R ¹	R ⁶	X	Основание
H	CH ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
H	CH ₃	O	гипоксантин
H	CH ₃	O	2,4-О-диацетилтимин
H	CH ₃	O	тимин
H	CH ₃	O	цитозин
H	CH ₃	O	4-(N-моноацетил) цитозин
H	CH ₃	O	4-(N,N-диацетил) цитозин
H	CH ₃	O	урацил
H	CH ₃	O	5-фторурацил
H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
H	CH ₃	S	гипоксантин
H	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
H	CH ₃	S	тимин
H	CH ₃	S	цитозин
H	CH ₃	S	4-(N-моноацетил) цитозин
H	CH ₃	S	4-(N,N-диацетил) цитозин
H	CH ₃	S	урацил
H	CH ₃	S	5-фторурацил
монофосфат	CH ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	CH ₃	O	гипоксантин
монофосфат	CH ₃	O	2,4-О-диацетилтимин

монофосфат	CH ₃	O	тимин
монофосфат	CH ₃	O	цитозин
монофосфат	CH ₃	O	4-(N-моноацетил) цитозин
монофосфат	CH ₃	O	4-(N,N-диацетил) цитозин
монофосфат	CH ₃	O	урацил
монофосфат	CH ₃	O	5-фторурацил
монофосфат	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	CH ₃	S	гипоксантин
монофосфат	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
монофосфат	CH ₃	S	тимин
монофосфат	CH ₃	S	цитозин
монофосфат	CH ₃	S	4-(N-моноацетил) цитозин
монофосфат	CH ₃	S	4-(N,N-диацетил) цитозин
монофосфат	CH ₃	S	урацил
монофосфат	CH ₃	S	5-фторурацил
дифосфат	CH ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
дифосфат	CH ₃	O	гипоксантин
дифосфат	CH ₃	O	2,4-О-диацетилтимин
дифосфат	CH ₃	O	тимин
дифосфат	CH ₃	O	цитозин
дифосфат	CH ₃	O	4-(N-моноацетил) цитозин
дифосфат	CH ₃	O	4-(N,N-диацетил) цитозин
дифосфат	CH ₃	O	урацил
дифосфат	CH ₃	O	5-фторурацил
дифосфат	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
дифосфат	CH ₃	S	гипоксантин
дифосфат	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
дифосфат	CH ₃	S	тимин
дифосфат	CH ₃	S	цитозин
трифосфат	CH ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
трифосфат	CH ₃	O	гипоксантин
трифосфат	CH ₃	O	2,4-О-диацетилтимин
трифосфат	CH ₃	O	тимин
трифосфат	CH ₃	O	цитозин

трифосфат	CH ₃	O	4-(N-моноацетил)цитозин
трифосфат	CH ₃	O	4-(N,N-диацетил)цитозин
трифосфат	CH ₃	O	урацил
трифосфат	CH ₃	O	5-фторурацил
трифосфат	CH ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
трифосфат	CH ₃	S	гипоксантин
трифосфат	CH ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
трифосфат	CH ₃	S	тимин
трифосфат	CH ₃	S	цитозин
монофосфат	CF ₃	O	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	CF ₃	O	гипоксантин
монофосфат	CF ₃	O	2,4-О-диацетилтимин
монофосфат	CF ₃	O	тимин
монофосфат	CF ₃	O	цитозин
монофосфат	CF ₃	O	4-(N-моноацетил)цитозин
монофосфат	CF ₃	O	4-(N,N-диацетил)цитозин
монофосфат	CF ₃	O	урацил
монофосфат	CF ₃	O	5-фторурацил
монофосфат	CF ₃	S	2,4-О-диацетилурацил
монофосфат	CF ₃	S	гипоксантин
монофосфат	CF ₃	S	2,4-О-диацетилтимин
монофосфат	CF ₃	S	тимин
монофосфат	CF ₃	S	цитозин
монофосфат	CF ₃	S	4-(N-моноацетил)цитозин
монофосфат	CF ₃	S	4-(N,N-диацетил)цитозин
монофосфат	CF ₃	S	урацил
монофосфат	CF ₃	S	5-фторурацил
ацетил	CF ₃	O	4-(N,N-диацетил)цитозин
ацетил	CF ₃	S	4-(N,N-диацетил)цитозин
ацетил	2-бромвинил	O	4-(N,N-диацетил)цитозин
ацетил	2-бромвинил	S	4-(N,N-диацетил)цитозин

Альтернативно, получают следующие нуклеозиды формулы (XVIII), используя соответствующий сахар и пиримидиновые или пуриновые основания



(XVIII)

где

R¹	R⁶	R⁷	X	Основание	R⁸	R⁹
H	CH ₃	OH	O	2,4-О-диацетилурацил	H	Me
H	CH ₃	OH	O	гипоксантин	H	Me
H	CH ₃	OH	O	2,4-О-диацетилтимин	H	Me
H	CH ₃	OH	O	тимин	H	Me
H	CH ₃	OH	O	цитозин	H	Me
H	CH ₃	OH	O	4-(N-моноацетил)цитозин	H	Me
H	CH ₃	OH	O	4-(N,N-диацетил)цитозин	H	Me
H	CH ₃	OH	O	урацил	H	Me
H	CH ₃	OH	O	5-фторурацил	H	Me
H	CH ₃	OH	S	2,4-О-диацетилурацил	H	Me
H	CH ₃	OH	S	гипоксантин	H	Me
H	CH ₃	OH	S	2,4-О-диацетилтимин	H	Me
H	CH ₃	OH	S	тимин	H	Me
H	CH ₃	OH	S	цитозин	H	Me
H	CH ₃	OH	S	4-(N-моноацетил)цитозин	H	Me
H	CH ₃	OH	S	4-(N,N-диацетил)цитозин	H	Me
H	CH ₃	OH	S	урацил	H	Me
H	CH ₃	OH	S	5-фторурацил	H	Me
монофосфат	CH ₃	OH	O	2,4-О-диацетилурацил	H	Me
монофосфат	CH ₃	OH	O	гипоксантин	H	Me
монофосфат	CH ₃	OH	O	2,4-О-диацетилтимин	H	Me
монофосфат	CH ₃	OH	O	тимин	H	Me
монофосфат	CH ₃	OH	O	цитозин	H	Me
монофосфат	CH ₃	OH	O	4-(N-моноацетил)цитозин	H	Me
монофосфат	CH ₃	OH	O	4-(N,N-диацетил)цитозин	H	Me
монофосфат	CH ₃	OH	O	урацил	H	Me

монофосфат	CH ₃	ОН	О	5-фторурацил	Н	Ме
монофосфат	CH ₃	ОН	S	2,4-О-диацетилурацил	Н	Ме
монофосфат	CH ₃	ОН	S	гипоксантин	Н	Ме
монофосфат	CH ₃	ОН	S	2,4-О-диацетилтимин	Н	Ме
монофосфат	CH ₃	ОН	S	тимин	Н	Ме
монофосфат	CH ₃	ОН	S	цитозин	Н	Ме
монофосфат	CH ₃	ОН	S	4-(N-моноацетил) цитозин	Н	Ме
монофосфат	CH ₃	ОН	S	4-(N,N-диацетил) цитозин	Н	Ме
монофосфат	CH ₃	ОН	S	урацил	Н	Ме
монофосфат	CH ₃	ОН	S	5-фторурацил	Н	Ме
дифосфат	CH ₃	ОН	О	2,4-О-диацетилурацил	Н	Ме
дифосфат	CH ₃	ОН	О	гипоксантин	Н	Ме
дифосфат	CH ₃	ОН	О	2,4-О-диацетилтимин	Н	Ме
дифосфат	CH ₃	ОН	О	тимин	Н	Ме
дифосфат	CH ₃	ОН	О	цитозин	Н	Ме
дифосфат	CH ₃	ОН	О	4-(N-моноацетил) цитозин	Н	Ме
дифосфат	CH ₃	ОН	О	4-(N,N-диацетил) цитозин	Н	Ме
дифосфат	CH ₃	ОН	О	урацил	Н	Ме
дифосфат	CH ₃	ОН	О	5-фторурацил	Н	Ме
дифосфат	CH ₃	ОН	S	2,4-О-диацетилурацил	Н	Ме
дифосфат	CH ₃	ОН	S	гипоксантин	Н	Ме
дифосфат	CH ₃	ОН	S	2,4-О-диацетилтимин	Н	Ме
дифосфат	CH ₃	ОН	S	тимин	Н	Ме
дифосфат	CH ₃	ОН	S	цитозин	Н	Ме
трифосфат	CH ₃	ОН	О	2,4-О-диацетилурацил	Н	Ме
трифосфат	CH ₃	ОН	О	гипоксантин	Н	Ме
трифосфат	CH ₃	ОН	О	2,4-О-диацетилтимин	Н	Ме
трифосфат	CH ₃	ОН	О	тимин	Н	Ме
трифосфат	CH ₃	ОН	О	цитозин	Н	Ме
трифосфат	CH ₃	ОН	О	4-(N-моноацетил) цитозин	Н	Ме
трифосфат	CH ₃	ОН	О	4-(N,N-диацетил) цитозин	Н	Ме
трифосфат	CH ₃	ОН	О	урацил	Н	Ме
трифосфат	CH ₃	ОН	О	5-фторурацил	Н	Ме
трифосфат	CH ₃	ОН	S	2,4-О-диацетилурацил	Н	Ме

трифосфат	CH ₃	ОН	S	гипоксантин	Н	Me
трифосфат	CH ₃	ОН	S	2, 4-О-диацетилтимин	Н	Me
трифосфат	CH ₃	ОН	S	тимин	Н	Me
трифосфат	CH ₃	ОН	S	цитозин	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	O	2, 4-О-диацетилурацил	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	O	гипоксантин	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	O	2, 4-О-диацетилтимин	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	O	тимин	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	O	цитозин	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	O	4- (N-моноацетил) цитозин	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	O	4- (N, N-диацетил) цитозин	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	O	урацил	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	O	5-фторурацил	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	S	2, 4-О-диацетилурацил	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	S	гипоксантин	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	S	2, 4-О-диацетилтимин	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	S	тимин	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	S	цитозин	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	S	4- (N-моноацетил) цитозин	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	S	4- (N, N-диацетил) цитозин	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	S	урацил	Н	Me
монофосфат	CF ₃	ОН	S	5-фторурацил	Н	Me
ацетил	CH ₃	ОН	O	4- (N, N-диацетил) цитозин	Н	Br
ацетил	CH ₃	ОН	S	4- (N, N-диацетил) цитозин	Н	Br

VII. Антифлавивирусная или антипестивирусная активность

Соединения могут проявлять антифлавивирусную или антипестивирусную активность, ингибируя полимеразу флавивируса или пестивируса, подавляя другие ферменты, участвующие в репликационном цикле, или воздействуют на указанные вирусы иным образом.

Примеры

Испытуемые соединения растворяют в ДМСО с начальной концентрацией 200 мкМ и затем последовательно разводят в культуральной среде.

За исключением особо оговоренных случаев клетки почки детеныша хомячка (ВНК-21) (ATCC CCL-10) и клетки *Bos Taurus* (BT) (ATCC CRL 1390) выращивают при 37°C во влажной атмосфере с CO₂ (5%). Клетки ВНК-21 пассируют в минимальной поддерживающей среде (MEM) Игла, содержащей 2 мМ L-глутамин, 10% фетальной телячьей сыворотки (FBS, Gibco) и BSS Ирла, с добавлением 1,5 г/л бикарбоната натрия и 0,1 мМ заменимых аминокислот. Клетки BT пассируют в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла, содержащей 4 мМ L-глутамин и 10% лошадиной сыворотки (HS, Gibco), с добавлением 1,5 г/л бикарбоната натрия, 4,5 г/л глюкозы и 1,0 мМ пуривата натрия. Клетки ВНК и BT инфицируют, соответственно, вакцинным штаммом 17D (YFV-17D) (Stamaril®, Pasteur Merieux) и вирусом вирусной диареи крупного рогатого скота (BVDV) (ATCC VR-534) в 75 см² пробирках. После инкубирования при 37°C в течение 3 дней наблюдается сильный цитопатический эффект. Культуры трижды замораживают-оттаивают, клеточный дебрис удаляют центрифугированием, отбирают аликвоту супернатанта и хранят при -70°C. YFV-17D и BVDV титруют, соответственно, в клетках ВНК-21 и BT, выращенных до слипания в 24-луночных планшетах.

Пример 4. Анализ фосфорилирования нуклеозида в активном трифосфате

Для определения клеточного метаболизма испытуемых соединений используют клетки HepG2 из Американской коллекции типовых культур (Rockville, MD), которые выращивают в 225 см² колбах для тканевой культуры в минимальной поддерживающей среде, содержащей заменимые аминокислоты и 1% пенициллина-стрептомицина. Среду обновляют каждые три дня и клетки пересевают один раз в неделю.

Адгезивный монослой отслаивают, подвергая воздействию 30 мл трипсина-EDTA в течение 10 мин, и 3 раза последовательно промывают средой, после чего слитые клетки HepG2 засевают с плотностью $2,5 \times 10^6$ на одну лунку в 6-луночные планшеты и подвергают воздействию 10 мкМ [^3H]-меченого активного соединения (500 распадов в мин/пмоль) в течение указанных периодов времени. Клетки выдерживают при 37°C в атмосфере с 5% CO_2 . В соответствующие периоды времени клетки трижды промывают охлаждаемым льдом физиологическим раствором с фосфатным буфером (PBS). Внутриклеточное активное соединение и его соответствующие метаболиты экстрагируют, для чего клеточный осадок инкубируют в течение ночи при -20°C с 60% метанолом и далее экстрагируют дополнительными 20 мкл холодного метанола на ледяной бане в течение 1 ч. Затем экстракты объединяют, сушат в слабом потоке фильтруемого воздуха и хранят при -20°C до выполнения анализа методом ВЭЖХ. Предварительные результаты анализа ВЭЖХ приведены в табл. 1.

Таблица 1
[пмоль/миллион клеток]

Время (час)	β -D-2'- CH_3 - рибоА-ТР	β -D-2'- CH_3 - рибоU-ТР	β -D-2'- CH_3 - рибоС-ТР	β -D-2'- CH_3 - рибоG-ТР
2	33,1	0,40	2,24	данных нет
4	67,7	1,21	3,99	данных нет
8	147	1,57	9,76	2,85
24	427	6,39	34,9	0,91
30	456	7,18	36,2	3,22
48	288	9,42	56,4	6,26

Пример 5. Анализ биологической доступности на обезьянах *Сynomolgus*

За 1 неделю до начала исследования обезьянам *Сynomolgus* хирургическим путем имплантируют постоянный венный катетер с подкожным отверстием для доступа к вене (VAP), облегчающий отбор проб крови, проводят физическое обследование, включающее определение гематологии и химии сыворотки, и регистрируют массу тела. Каждой обезьяне (всего шесть особей) вводят примерно 250 мкКи ^3H -радиоактивных изотопов с каждой дозой активного соединения, в частности, β -D-2'- CH_3 -рибоG, равной 10 мг/кг, при концентрации дозы 5 мг/мл в виде внутривенного болюса (3 обезьяны, внутривенное введение) или перорально через желудочный зонд (3 обезьяны, пероральное введение). Каждый дозировочный шприц взвешивают перед введением дозы для гравиметрического определения количества вводимого препарата. Пробы мочи берут при помощи кюветы с зажимом через определенные промежутки времени (примерно за 18-0 ч до введения дозы, через 0-4, 4-8 и 8-12 ч после введения дозы) и исследуют. Пробы крови берут (до введения дозы, через 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 6, 8, 12 и 24 ч после введения дозы) при помощи постоянного венного катетера с VAP или из периферического сосуда, если указанную процедуру невозможно выполнить через постоянный венный катетер. Пробы крови и мочи анализируют с целью определения максимальной концентрации (C_{max}), времени достижения максимальной концентрации (T_{max}), площади под кривой (AUC), периода полувыведения концентрации дозы ($T_{1/2}$), клиренса (CL), объема и распределения в устойчивом состоянии (V_{ss}) и биологической доступности (F); полученные данные приведены в табл. 2 и 3 и графически проиллюстрированы, соответственно, на фиг. 2 и 3.

Таблица 2. Биологическая доступность при пероральном введении обезьянам

	Доза (мг)	AUC (нг/мл×ч)	Нормальное значение AUC (нг/мл×ч/мг)	Среднее нормальное значение AUC (нг/мл×ч/мг)	F (%)
Обезьяна 1, внутривенно	46,44	13614	293,2		
Обезьяна 2, внутривенно	24,53	6581	268,3		
Обезьяна 3, внутривенно	20,72	6079	293,4	284,9	
Обезьяна 1, перорально	29,04	758	26,1		
Обезьяна 2, перорально	30,93	898	29,0		
Обезьяна 3, перорально	30,04	1842	61,3	38,8	13,6

Таблица 3. Экспериментальная фармакокинетика β -D-2'-CH₃-рибоG у обезьян *Cynomolgus*

	внутривенно	перорально
Доза/способ введения (мг/кг)	10	10
C _{max} (нг/мл)	6945,6±1886,0	217,7±132,1
T _{max} (часы)	0,25±0,00	2,00±1,00
AUC (нг/мл×ч)	8758,0±4212,9	1166,0±589,6
T _{1/2} (часы)	7,9±5,4	10,3±4,1
CL (л/ч/кг)	1,28±0,48	
V _{ss} (л/кг)	2,09±0,54	
F (%)		13,8

Пример 6. Анализ токсичности для костного мозга

Клетки костного мозга человека берут у здоровых добровольцев и популяцию моноядерных клеток отделяют центрифугированием в градиенте плотности Фиколла-Хипаки, ранее описанным в издании Sommadossi J-P, Carlisle, R., "Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine for normal human hematopoietic progenitor cells in vitro", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1987; 31:452-454; and Sommadossi, J-P, Schinazi, R.F., Chu, C.K., Xie M-Y, "Comparison of cytotoxicity of the (-)- and (+)-enantiomer of 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine in normal human bone marrow progenitor cells", *Biochemical Pharmacology* 1992; 44:1921-1925.

Анализы в культуре для определения КОЕ-ГМ (CFU-GM) и БОЕ, (BFU-E) выполняют на двуслойном мягком агаре или метилцеллюлозе.

Лекарственные средства разводят в среде для тканевой культуры и фильтруют. Клетки выращивают в течение 14-18 дней при 37°C во влажной атмосфере с 5% CO₂ на воздухе, после чего производят подсчет колоний свыше 50 клеток при помощи инвертированного микроскопа. Результаты, приведенные в табл. 4, представляют процентное значение ингибирования колониеобразования в присутствии лекарственного средства по сравнению с контрольными культурами в растворителе.

Таблица 4. Клоногенные анализы токсичности для клеток костного мозга человека с определением КОЕ-ГМ и БОЕ₉

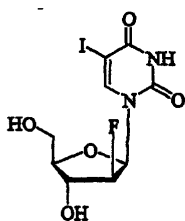
Обработка	IC ₅₀ в мкМ	
	КОЕ-ГМ	БОЕ ₉
рибавирин	~5	~1
β -D-2'-CH ₃ -рибoA	>100	>100
β -D-2'-CH ₃ -рибoU	>100	>100
β -D-2'-CH ₃ -рибoC	>10	>10
β -D-2'-CH ₃ -рибoG	>10	>100

Пример 7. Анализ токсичности для митохондрия

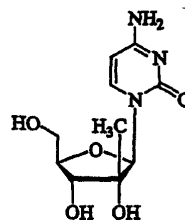
Клетки HepG2 культивируют в 12-луночных планшетах, как описано выше, и подвергают воздействию лекарственных средств в разных концентрациях аналогично описанию, приведенному в Pan-Zhou X.R., Cui L., Zhou X.-J., Sommadossi J.-P., Darley-Usmer V.M., "Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells", *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44:496-503. Уровни молочной кислоты в культуральной среде измеряют через 4 дня после воздействия лекарственных средств, используя набор для анализа молочной кислоты Boehringer. Уровни молочной кислоты нормализованы количеством клеток, о чем свидетельствуют результаты подсчета при помощи гемоцитометра. Предварительные результаты данного анализа приведены в табл. 5.

Таблица 5. Исследование токсичности для митохондрия (анализ L-молочной кислоты)

	концентрация (мкМ)	лактат (мг/10 ⁶ клеток)	% в контрольной группе
Контрольная группа		2,18	
FIAU	10	3,73	170,4
β -D-2'-CH ₃ -рибoC	1	2,52	115,3
	10	2,36	107,9
	50	2,26	103,4
	100	2,21	101,2



FIAU

 β -D-2'-CH₃-рибoC

Пример 8. Анализ цитотоксичности

Клетки высевают в количестве от 5×10^3 до 5×10^4 /лунку в 96-луночные планшеты и выращивают в питательной среде в течение ночи при 37°C во влажной атмосфере с CO₂ (5%). Затем добавляют новую питательную среду, содержащую последовательно разведенные лекарственные средства. Культуры инкубируют в течение 4 дней, фиксируют в 50% ТСА и окрашивают сульфородамино В. Величину оптической плотности измеряют при 550 нм. Цитотоксическую концентрацию выражают в виде концентрации, необходимой для уменьшения количества клеток на 50% (CC₅₀). Данные приведены в табл. 6.

Таблица 6. Воздействие на клетки MDBK по сравнению с гепатомой человека

Соединение	CC ₅₀ , мкМ		
	MDBK	Huh7	HepG2
β -D-2'-CH ₃ -рибоА	20	40	50-60
β -D-2'-CH ₃ -рибоU	>250	>250	>250
β -D-2'-CH ₃ -рибоС	100	>250	150
β -D-2'-CH ₃ -рибоG	100	>250	>250
рибавирин	5	25	150

Пример 9. Анализ защиты клеток (CPA)

Данный анализ выполняют аналогично описанию, приведенному в Baginski, S.G.; Pevear, D.C.; Seipel, M.; Sun, S.C.C.; Benetatos, C.A.; Chunduru, S.K.; Rice, C.M. and M.S. Collett, "Mechanism of action of a pestivirus antiviral compound", PNAS USA, 2000, 97(14), 7981-7986. Клетки MDBK (ATCC) высевают в 96-луночные культуральные планшеты (4000 клеток/лунку) за 24 ч до использования. Клетки инфицируют вирусом BVDV (штамм NADL, ATCC) в количестве (множественность заражения) 0,02 бляшкообразующей единицы (PFU) на клетку и добавляют последовательно разведенные испытуемые соединения к инфицированным и неинфицированным клеткам в конечной концентрации, равной 0,5% ДМСО в питательной среде. Испытывают по четыре образца каждого разведенного до определенной концентрации соединения. Плотности клеток и вирусные инокуляты регулируют для обеспечения непрерывного роста клеток в течение эксперимента и достижения более чем 90% индуцированного вирусами разрушения клеток в необработанных контрольных группах через 4 ч после инфицирования. Через четыре дня планшеты фиксируют 50% ТСА и окрашивают сульфородаминем В. Оптическую плотность ячеек измеряют при помощи спектрофотометра для прочтения микропланшетов при 550 нм. Величины 50% эффективной концентрации (EC₅₀) определяют как концентрацию соединения, обеспечивающую 50% снижение цитопатического действия вируса. Результаты приведены в табл. 7. На фиг. 4 и 5 графически проиллюстрирована методика достижения 50% эффективной концентрации (EC₅₀) для β -D-2'-CH₃-рибоG и рибавирина. На фиг. 6 показаны сравнительные данные CPA для β -D-2'-CH₃-рибоG, β -D-2'-CH₃-рибоС, β -D-2'-CH₃-рибоU, β -D-2'-CH₃-рибоА и рибавирина.

Таблица 7. Анализ защиты клеток

	EC ₅₀ , мкМ		CC ₅₀ , мкМ
β -D-2'-CH ₃ -рибоА	2		20
β -D-2'-CH ₃ -рибоU	20		>250
β -D-2'-CH ₃ -рибоС	2		100
β -D-2'-CH ₃ -рибоG	4		100
рибавирин	>3		5

Пример 10. Анализ уменьшения бляшкообразования

Эффективную концентрацию определяют для двух образцов каждого соединения на 24-луночных планшетах при помощи анализов уменьшения бляшкообразования. Монослои клеток инфицируют вирусом в количестве 100 PFU/лунку. Затем к монослоям добавляют последовательно разведенные испытуемые соединения в минимальной поддерживающей среде, содержащей 2% инактивированной сыворотки и 0,75% метилцеллюлозы. Культуры продолжают инкубировать при 37°C в течение 3 дней, затем фиксируют 50% этанолом и 0,8% кристаллического фиолетового, промывают и сушат на воздухе. Производят подсчет бляшек для определения концентрации, необходимой для 90% подавления вируса, результаты которого приведены в табл. 8. На фиг. 7 графически проиллюстрированы результаты анализа уменьшения бляшкообразования. На фиг. 8 изображено бляшкообразование вируса BVDV в присутствии возрастающих концентраций β -D-2'-CH₃-рибоU.

Таблица 8. Подавление вируса, определяемое при помощи анализа уменьшения бляшкообразования

	ЕС ₉₀ , мкМ
β -D-2'-CH ₃ -рибоА	<3
β -D-2'-CH ₃ -рибоU	<81
β -D-2'-CH ₃ -рибоС	<9
β -D-2'-CH ₃ -рибоG	<9

Пример 11. Анализ уменьшения выхода вируса

Концентрацию, необходимую для достижения 6-кратного логарифмического уменьшения исходного количества вируса, определяют для двух образцов каждого соединения на 24-луночных планшетах при помощи анализов уменьшения выхода вируса. Анализ выполняют аналогично описанию, приведенному в Baginski, S.G.; Pevear, D.C.; Seipel, M.; Sun, S.C.C.; Benetatos, C.A.; Chunduru, S.K.; Rice, C.M. and M.S. Collett, "Mechanism of action of a pestivirus antiviral compound", PNAS USA, 2000, 97(14), 7981-7986, при внесении незначительных изменений. Клетки MDBK высевают в 24-луночные планшеты (2x105 клеток/лунку) за 24 ч до инфицирования вирусом BVDV (штамм NADL) при множественности заражения (MOI), равному 0,1 PFU/клетку. Последовательно разведенные испытуемые соединения добавляют к клеткам в конечной концентрации, равной 0,5% ДМСО в питательной среде. Испытывают по три образца каждого разведенного до определенной концентрации соединения. Через три дня культуры клеток (монослои клеток и супернатанты) лизируют, выполняя три цикла замораживания-оттаивания, и производят количественное определение выхода вируса при помощи анализа бляшкообразования. Клетки MDBK высевают в 6-луночные планшеты (5x105 клеток/лунку) за 24 ч до использования. Клетки инокулируют 0,2 мл испытуемых лизатов в течение 1 ч, промывают и помещают сверху 0,5% агарозу в питательной среде. Через 3 дня монослои клеток фиксируют 3,5% формальдегида и окрашивают 1% кристаллическим фиолетовым (мас./об. в 50% этанола) для визуализации бляшек. Производят подсчет бляшек для определения концентрации, необходимой для 6-кратного логарифмического уменьшения выхода вируса, результаты которого приведены в табл. 9. На фиг. 9 графически проиллюстрированы результаты анализа уменьшения выхода вируса. На фиг. 8 изображено уменьшение выхода BVDV в присутствии возрастающих концентраций β -D-2'-CH₃-рибоС.

Таблица. 9. Концентрация, необходимая для достижения 6-кратного логарифмического уменьшения выхода вируса

	Концентрация, необходимая для 6-кратного логарифмического уменьшения выхода вируса (мкМ)
β -D-2'-CH ₃ -рибоU	120
β -D-2'-CH ₃ -рибоG	20
β -D-2'-CH ₃ -рибоС	20
β -D-2'-CH ₃ -рибоА	9

Пример 12. Сравнительная цитотоксичность

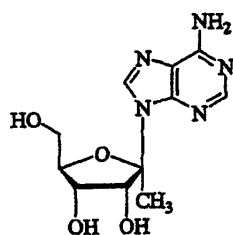
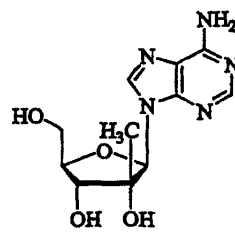
В табл. 10 суммированы значения цитотоксичности двух соединений по данному изобретению, β -D-1'-CH₃-рибоА и β -D-2'-CH₃-рибоА по сравнению с рибавирином (RBV) в разных клеточных системах.

Таблица 10. Сравнительная цитотоксичность* (CC₅₀)

	BD	ВНК	VERO	MT-4
β -D-1'-CH ₃ -рибоА	>100	200	>100	18
β -D-2'-CH ₃ -рибоА	75	22	22	6, 6
RBV	данных нет	50	11	данных нет

* Концентрация соединения (мкМ), необходимая для уменьшения жизнеспособности клеток на 50%.

Ниже приведены химические формулы соединений β -D-1'-CH₃-рибоА и β -D-2'-CH₃-рибоА

 β -D-1'-CH₃-рибоА β -D-2'-CH₃-рибоА

В табл. 11 суммированы результаты антивирусной активности соединений β -D-1'-CH₃-рибоА и β -D-2'-CH₃-рибоА в отношении нескольких вирусов, относящихся к родам флавивирусов и пестивирусов.

Таблица 11. Сравнительная антивирусная активность* (EC₅₀)

	BVDV	YFV	PICO	VSV	ВИЧ-1
β -D-1'-CH ₃ -рибоА	10	7,0	51	>100	>18
β -D-2'-CH ₃ -рибоА	0,1	0,2	5,0	>100	>6,6
RBV	данных нет	30	>30	данных нет	данных нет

* Концентрация соединения (мкМ), необходимая для уменьшения количества бляшек на 50%. Используются нижеследующие системы вирус - клетка: BVDC-BT, YFV-ВНК, PICO (Cosackie В1 и Polio Sabin)/VSV-Vero.

В табл. 12 суммированы результаты антивирусной активности и токсичности соединений β -D-2'-метил-рибоG, β -D-2'-метил-рибоC и β -D-2'-метил-рибоU в отношении двух вирусов, относящихся к родам флавивирусов и пестивирусов.

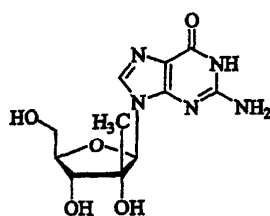
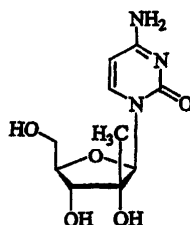
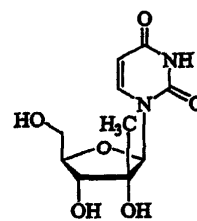
Таблица 12. Сравнительная антивирусная активность* (EC₅₀)

	BVDV		YFV	
	EC ₅₀ *	CC ₅₀ **	EC ₅₀ *	CC ₅₀ **
β -D-2'-CH ₃ -рибоG	2	>100	1,2	20
β -D-2'-CH ₃ -рибоC	3,7	>100	70	>100
β -D-2'-CH ₃ -рибоU	20	>100	33	>100

*Концентрация соединения (мкМ), необходимая для уменьшения количества бляшек на 50%. Используются нижеследующие системы вирус-клетка: BVDC-BT и YFV-ВНК.

** Концентрация соединения (мкМ), необходимая для уменьшения жизнеспособности клеток на 50%.

Ниже приведены химические формулы соединений β -D-2'-CH₃-рибоG, β -D-2'-CH₃-рибоC и β -D-2'-CH₃-рибоU:

 β -D-2'-CH₃-рибоG β -D-2'-CH₃-рибоC β -D-2'-CH₃-рибоU

В табл. 13 суммированы результаты антивирусной активности нескольких соединений по данному изобретению в отношении вируса BVDV при выполнении трех разных анализов.

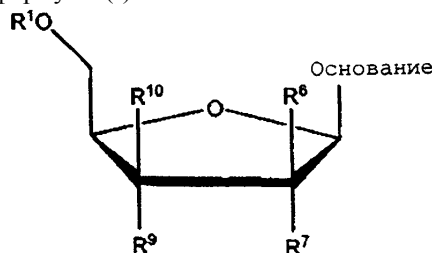
Таблица 13. Антивирусная активность против BVDV

Соединение	Защита	Уменьшение	Уменьшение выхода вируса		Цитотоксичность в отношении клеток NuH7 (EC ₅₀ , мкМ)
	клеток (EC ₅₀ , мкМ)	количества бляшек (EC ₉₀ , мкМ)	EC ₉₀ , мкМ	6 log ₁₀ уменьшение (мкМ)	
β-D-2'-CH ₃ -рибоА	2	<3	<2	9	50
β-D-2'-CH ₃ -рибоТ	>250	данных нет	данных нет	данных нет	>250
β-D-2'-CH ₃ -рибоU	20	<81	24	120	>250
β-D-2'-CH ₃ -рибоС	2	<9	<4	20	>250
β-D-2'-CH ₃ -рибоG	4	<9	3	20	>250
β-D-2'-CH ₃ -рибоI	45	данных нет	данных нет	данных нет	>250
Рибавирин	>3	>200	>20	токсичен	20

Настоящее изобретение описано со ссылкой на предпочтительные варианты осуществления. Специалистам в данной области должны быть очевидны варианты и модификации изобретения, вытекающие из приведенного выше подробного описания изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли или эфира необязательно вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, где

основание представляет собой пуриновое или пиримидиновое основание;

R¹ независимо означает H, фосфат, стабилизированное пролекарство на основе фосфата; ацил; алкил; сложный эфир сульфокислоты; бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями; липид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую входящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R¹ независимо представляет H или фосфат;

R⁶ означает алкил, алкинил, C(O)O(алкил), -O(ацил), -O(алкил), -O(алкенил), галоген, NO₂, NH₂, -NH(низший алкил), -NH(ацил), -N(низший алкил)₂, -N(ацил)₂;

R⁷ и R⁹ независимо означают OR¹, гидроксиль, алкил, азидо, циано, алкенил, алкинил, Вг-винил, C(O)O(алкил), -O(ацил), -O(алкил), -O(алкенил), хлор, бром, йод, NO₂, NH₂, -NH(низший алкил), -NH(ацил), -N(низший алкил)₂, -N(ацил)₂; и

R¹⁰ означает H, алкил, хлор, бром или йод;

для производства лекарственного средства для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

2. Применение по п.1, где основание представляет собой пиримидиновое основание, выбранное из группы, состоящей из тимина, цитозина, 5-фторцитозина, 5-метилцитозина, 6-азапиримидина, включающего 6-азацитозин, 2- и/или 4-меркаптопиримидина, урацила, 5-галогенурацила, C⁵-алкилпиримидинов, C⁵-бензилпиримидинов, C⁵-галогенпиримидинов, C⁵-винилпиримидина, C⁵-ацетиленового пиримидина, C⁵-ацилпиримидина, C⁵-амидопиримидина, C⁵-цианопиримидина, C⁵-нитропиримидина и C⁵-аминопиримидина.

3. Применение по п.1, где основание представляет собой пуриновое основание, выбранное из группы, состоящей из N⁶-алкилпуринов, N⁶-ацилпуринов (где ацил представляет собой C(O)(алкил, арил, алкиларил или арилалкил), N⁶-бензилпурина, N⁶-галогенпурина, N⁶-винилпурина, N⁶-ацетиленового пурина, N⁶-ацилпурина, N⁶-гидроксиалкилпурина, N⁶-тиоалкилпурина, N²-алкилпуринов, N²-алкил-6-тиопуринов, 5-азацитидинила, гуанина, аденина, гипоксантина, 2,6-диаминопурин и 6-хлорпурина.

4. Применение по любому из пп.1-3, где R⁶ означает метил и R⁹ и R⁷ означают гидроксил.

5. Применение по любому из пп.1-3, где R⁶ означает алкил.

6. Применение по любому из пп.1-3, где R⁶ означает метил.

7. Применение по любому из пп.1-3, где R⁶ означает метил и R⁷ означает гидроксил.

8. Применение по любому из пп.1-3, где R^6 означает метил, R^9 и R^7 означают гидроксил и R^{10} означает водород.

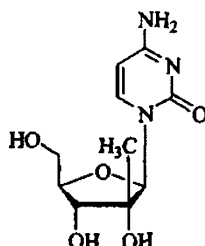
9. Применение по любому из пп.1-3, где R^6 означает метил, R^9 и R^7 означают гидроксил, R^{10} означает водород и R^1 означает водород.

10. Применение по любому из пп.1-3, где соединение находится по существу в чистом виде.

11. Применение по любому из пп.1-3, где по меньшей мере 90 мас.% соединения свободно от β -L изомера.

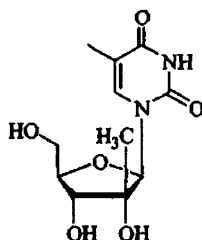
12. Применение по любому из пп.1-3, где по меньшей мере 95 мас.% соединения свободно от β -L изомера.

13. Применение соединения формулы



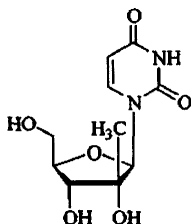
или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, необязательно вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем; для производства лекарственного средства для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

14. Применение соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, необязательно вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем для производства лекарственного средства для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

15. Применение соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли или эфира,

необязательно вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем для производства лекарственного средства для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

16. Применение соединения по любому из пп.13-15, где соединение находится по существу в чистом виде.

17. Применение по любому из пп.13-15, где по меньшей мере 90 мас.% соединения свободно от β -L изомера.

18. Применение по любому из пп.13-15, где по меньшей мере 95 мас.% соединения свободно от β -L изомера.

19. Применение 2'-С-разветвленного нуклеозида или его фармацевтически приемлемой соли или эфира для производства лекарственного средства для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

20. Применение 2'-С-разветвленного рибофуранозилнуклеозида или его фармацевтически приемлемой соли или эфира для производства лекарственного средства для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

21. Применение по любому из пп.19 или 20, где нуклеозид имеет 2'-разветвленную часть, которая является алкильной группой.

22. Применение по любому из пп.19-21, где нуклеозид означает β -D нуклеозид.

23. Применение по п.22, где нуклеозид означает β -D-2'-метилрибофуранозилнуклеозид.

24. Применение по п.23, где β -D-2'-метилрибофуранозилнуклеотид находится по существу в чистом виде.

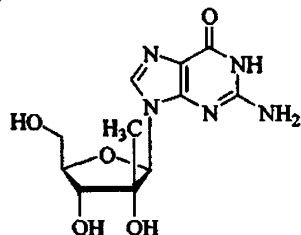
25. Применение по п.24, где по меньшей мере 90 мас.% β -D-2'-метилрибофуранозилнуклеозида является β -D изомером.

26. Применение по п.24, где по меньшей мере 95 мас.% β -D-2'-метилрибофуранозилнуклеотида является β -D изомером.

27. Применение по любому из пп.19-26, где нуклеозид означает пиримидиновый нуклеозид.

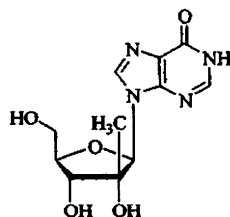
28. Применение по любому из пп.19-26, где нуклеозид означает пуриновый нуклеозид.

29. Применение соединения формулы



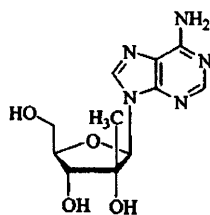
или его фармацевтически приемлемой соли или эфира необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, для производства лекарственного средства для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

30. Применение соединения формулы



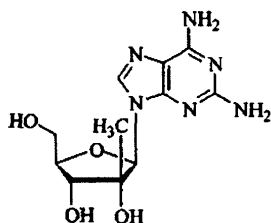
или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, для производства лекарственного средства для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

31. Применение соединения формулы



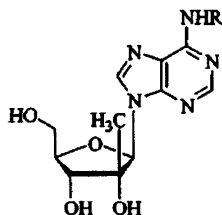
или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, для производства лекарственного средства для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

32. Применение соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, для производства лекарственного средства для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

33. Применение соединения формулы

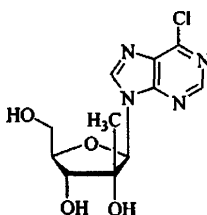


или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, где R означает метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, циклопентил, изопентил, или неопентил для производства лекарственного средства для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

34. Применение по п.33, где R означает метил, этил, пропил, изопропил или циклопропил.

35. Применение по п.33, где R означает бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, циклопентил, изопентил или неопентил.

36. Применение соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, для производства лекарственного средства для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

37. Применение по любому из пп.29-36, где соединение находится по существу в чистом виде.

38. Применение соединения по любому из пп.29-36, где по меньшей мере 90 мас.% соединения является β -D изомером.

39. Применение по любому из пп.29-36, где по меньшей мере 95 мас.% соединения является β -D изомером.

40. Применение по любому из пп.1-39, где соединение вводится в комбинации и/или чередуется с одним или несколькими другими антифлавивирусными или пестивирусными агентами.

41. Применение по п.40, где антифлавивирусный или пестивирусный агент выбирают из группы, состоящей из интерферона, рибавирина, ингибитора протеазы, ингибитора полимеразы и ингибитора геликазы.

42. Применение по п.41, где антифлавивирусный или пестивирусный агент означает ингибитор полимеразы.

43. Применение по п.41, где антифлавивирусный или пестивирусный агент означают ингибитор геликазы.

44. Применение по п.41, где антифлавивирусный или пестивирусный агенты означают интерферон.

45. Применение по п.41, где антифлавивирусный или пестивирусный агенты означают рибавирин.

46. Применение по любому из пп.1-45, где соединение находится в виде стандартной лекарственной формы.

47. Применение по п.46, где стандартная лекарственная форма содержит от 50 до 1000 мг соединения.

48. Применение по п.46, где указанная дозированная форма представляет собой таблетку или капсулу.

49. Применение по п.46, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой носитель, пригодный для оральной доставки.

50. Применение по п.46, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой носитель, пригодный для внутривенной доставки.

51. Применение по п.46, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой носитель, пригодный для парентеральной доставки.

52. Применение по п.46, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой носитель, пригодный для интрадермальной доставки.

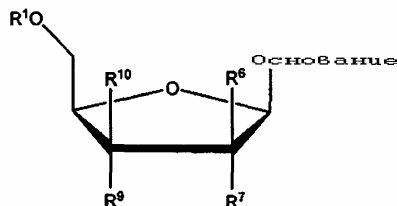
53. Применение по п.46, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой носитель, пригодный для подкожной доставки.

54. Применение по п.46, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой носитель,

пригодный для местной доставки.

55. Применение по любому из пп.1-54, где хозяином является человек.

56. Фармацевтическая композиция, включающая эффективное против вирусов количество соединения формулы



где основание представляет собой пуриновое или пиримидиновое основание;

R^1 независимо означает Н, фосфат, стабилизированное пролекарство на основе фосфата; ацил; алкил; сложный эфир сульфокислоты; бензил, где фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями; липид; аминокислоту; углевод; пептид; холестерин или другую фармацевтически приемлемую уходящую группу, которая при введении *in vivo* способна давать соединение, в котором R^1 независимо представляет Н или фосфат; R^6 означает алкил, алкинил, $C(O)O$ (алкил), $-O$ (ацил), $-O$ (алкил), $-O$ (алкенил), галоген, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (низший алкил), $-NH$ (ацил), $-N$ (низший алкил) $_2$, N (ацил) $_2$;

R^7 и R^9 независимо означают OR^1 , гидроксид, алкил, азидо, циано, алкенил, алкинил, *Вг*-винил, $C(O)O$ (алкил), $-O$ (ацил), $-O$ (алкил), $-O$ (алкенил), хлор, бром, йод, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (низший алкил), $-NH$ (ацил), $-N$ (низший алкил) $_2$, $-N$ (ацил) $_2$; и

R^{10} означает Н, алкил, хлор, бром или йод;

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, в комбинации с одним или несколькими антифлавивирусными или пестивирусными агентами для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

57. Фармацевтическая композиция по п.56, где основание представляет собой пиримидиновое основание, выбранное из группы, состоящей из тимина, цитозина, 5-фторцитозина, 5-метилцитозина, 6-азапиримидина, включающего 6-азацитозин, 2- и/или 4-меркаптопиримидина, урацила, 5-галогенурацила, C^5 -алкилпиримидинов, C^5 -бензилпиримидинов, C^5 -галогенпиримидинов, C^5 -винилпиримидина, C^5 -ацетиленового пиримидина, C^5 -ацилпиримидина, C^5 -амидопиримидина, C^5 -цианопиримидина, C^5 -нитропиримидина и C^5 -аминопиримидина.

58. Фармацевтическая композиция по п.56, где основание представляет собой пуриновое основание, выбранное из группы, состоящей из: N^6 -алкилпуринов, N^6 -ацилпуринов, где ацил представляет собой $C(O)$ (алкил, арил, алкиларил или арилалкил), N^6 -бензилпурина, N^6 -галогенпурина, N^6 -винилпурина, N^6 -ацетиленового пурина, N^6 -ацилпурина, N^6 -гидроксиалкилпурина, N^6 -тиоалкилпурина, N^2 -алкилпуринов, N^2 -алкил-6-тиопуринов, 5-азациитидинила, гуанина, аденина, гипоксантина, 2,6-диаминопурина и 6-хлорпурина.

59. Фармацевтическая композиция по любому из пп.56-58, где R^6 означает метил, R^9 и R^7 означают гидроксил.

60. Фармацевтическая композиция по любому из пп.56-58, где R^6 означает алкил.

61. Фармацевтическая композиция по любому из пп.56-58, где R^6 означает метил.

62. Фармацевтическая композиция по любому из пп.56-58, где R^6 означает метил и R^7 означает гидроксил.

63. Фармацевтическая композиция по любому из пп.56-58, где R^6 означает метил, R^9 и R^7 означают гидроксил и R^{10} означает водород.

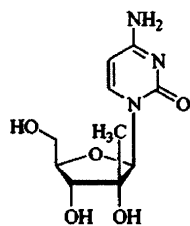
64. Фармацевтическая композиция по любому из пп.56-58, где R^6 означает метил, R^9 и R^7 означают гидроксил, R^{10} означает водород и R^1 означает водород.

65. Фармацевтическая композиция по любому из пп.56-58, где соединение находится по существу в чистом виде.

66. Фармацевтическая композиция по любому из пп.56-58, где по меньшей мере 90 мас.% соединения свободно от β -L изомера.

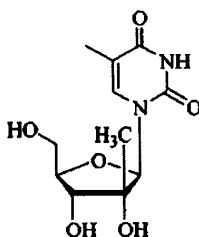
67. Фармацевтическая композиция по любому из пп.56-58, где по меньшей мере 95 мас.% соединения свободно от β -L изомера.

68. Фармацевтическая композиция, включающая эффективное против вирусов количество соединения формулы



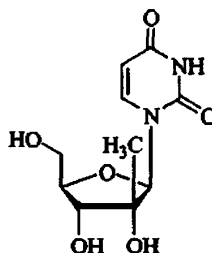
или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, в комбинации с одним или несколькими антифлавивирусными или пестивирусными агентами для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

69. Фармацевтическая композиция, включающая эффективное против вирусов количество соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, в комбинации с одним или несколькими антифлавивирусными или пестивирусными агентами для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

70. Фармацевтическая композиция, включающая эффективное против вирусов количество соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, в комбинации с одним или несколькими антифлавивирусными или пестивирусными агентами для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

71. Фармацевтическая композиция по любому из пп.68-70, где соединение находится по существу в чистом виде.

72. Фармацевтическая композиция по любому из пп.68-70, где по меньшей мере 90 мас.% соединения свободно от β -L изомера.

73. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 68-70, где по меньшей мере 95 мас.% соединения свободно от β -L изомера.

74. Фармацевтическая композиция, включающая эффективное против вирусов количество 2'-С-разветвленный нуклеозид или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, в комбинации с одним или несколькими антифлавивирусными или пестивирусными агентами для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

75. Фармацевтическая композиция, включающая эффективное против вирусов количество 2'-С-разветвленный рибофуранозилнуклеозид или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, в комбинации с одним или несколькими антифлавивирусными или пестивирусными агентами для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

76. Фармацевтическая композиция по любому из пп.74 или 75, где нуклеозид имеет 2'-разветвленную часть, которая является алкильной группой.

77. Фармацевтическая композиция по любому из пп.74-76, где нуклеозид означает β -D нуклеозид.

78. Фармацевтическая композиция по п.77, где нуклеозид означает β -D-2'-метилрибофуранозилнуклеозид.

79. Фармацевтическая композиция по п.78, где β -D-2'-метилрибофуранозилнуклеозид находится по

существо в чистом виде.

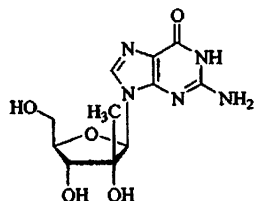
80. Фармацевтическая композиция по п.79, где по меньшей мере 90 мас.% β -D-2'-метилрибофуранозилнуклеозида является β -D изомером.

81. Фармацевтическая композиция по п.79, где по меньшей мере 95 мас.% β -D-2'-метилрибофуранозилнуклеозида является β -D изомером.

82. Фармацевтическая композиция по любому из пп.74-81, где нуклеозид означает пиримидиновый нуклеозид.

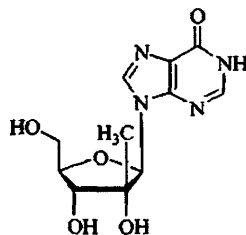
83. Фармацевтическая композиция по любому из пп.74-81, где нуклеозид означает пуриновый нуклеозид.

84. Фармацевтическая композиция, включающая эффективное против вирусов количество соединения формулы



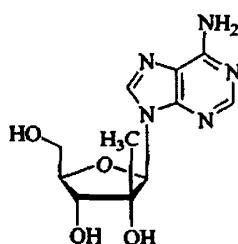
или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, в комбинации с одним или несколькими антифлавивирусными или пестивирусными агентами для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

85. Фармацевтическая композиция, включающая эффективное против вирусов количество соединения формулы



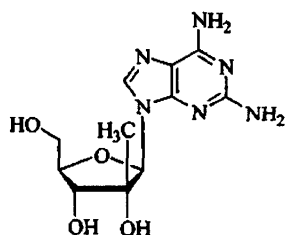
или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, в комбинации с одним или несколькими антифлавивирусными или пестивирусными агентами для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

86. Фармацевтическая композиция, включающая эффективное против вирусов количество соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, в комбинации с одним или несколькими антифлавивирусными или пестивирусными агентами для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

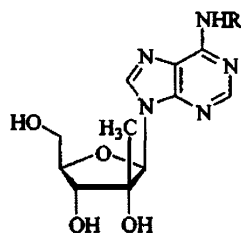
87. Фармацевтическая композиция, включающая эффективное против вирусов количество соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, необязательно в фармацевтически приемлемом

носителе или разбавителе, в комбинации с одним или несколькими антифлавивирусными или пестивирусными агентами для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

88. Фармацевтическая композиция, включающая эффективное против вирусов количество соединения формулы

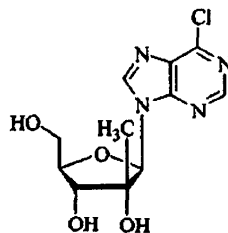


или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, в комбинации с одним или несколькими антифлавивирусными или пестивирусными агентами для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

89. Фармацевтическая композиция по п.88, где R означает метил, этил, пропил, изопропил или циклопропил.

90. Фармацевтическая композиция по п.88, где R означает бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, циклопропил, изопентил или неопентил.

91. Фармацевтическая композиция, включающая эффективное против вирусов количество соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, в комбинации с одним или несколькими антифлавивирусными или пестивирусными агентами для лечения вирусной инфекции у хозяина, инфицированного флавивирусом или пестивирусом, причем инфекция не является гепатитом С.

92. Фармацевтическая композиция по любому из пп.84-91, где соединение находится по существу в чистом виде.

93. Фармацевтическая композиция по любому из пп.84-91, где по меньшей мере 90 мас.% соединения является β-D изомером.

94. Фармацевтическая композиция по любому из пп.84-91, где по меньшей мере 95 мас.% соединения является β-D изомером.

95. Фармацевтическая композиция по любому из пп.56-94, где соединение находится в виде стандартной лекарственной формы.

96. Фармацевтическая композиция по п.95, где стандартная лекарственная форма содержит от 50 до 1000 мг соединения.

97. Фармацевтическая композиция по п.95, где указанная дозированная форма представляет собой таблетку или капсулу.

98. Фармацевтическая композиция по п.95, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой носитель, пригодный для оральной доставки.

99. Фармацевтическая композиция по п.95, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой носитель, пригодный для внутривенной доставки.

100. Фармацевтическая композиция по п.95, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой носитель, пригодный для парентеральной доставки.

101. Фармацевтическая композиция по п.95, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой носитель, пригодный для интрадермальной доставки.

102. Фармацевтическая композиция по п.95, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой носитель, пригодный для подкожной доставки.

103. Фармацевтическая композиция по п.95, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой носитель, пригодный для местной доставки.

104. Фармацевтическая композиция по пп.56-103, где антифлавивирусный или пестивирусный агенты выбирают из группы, состоящей из интерферона, рибавирина, ингибитора протеазы, производного тиазолидина, ингибитора полимеразы и ингибитора геликазы.

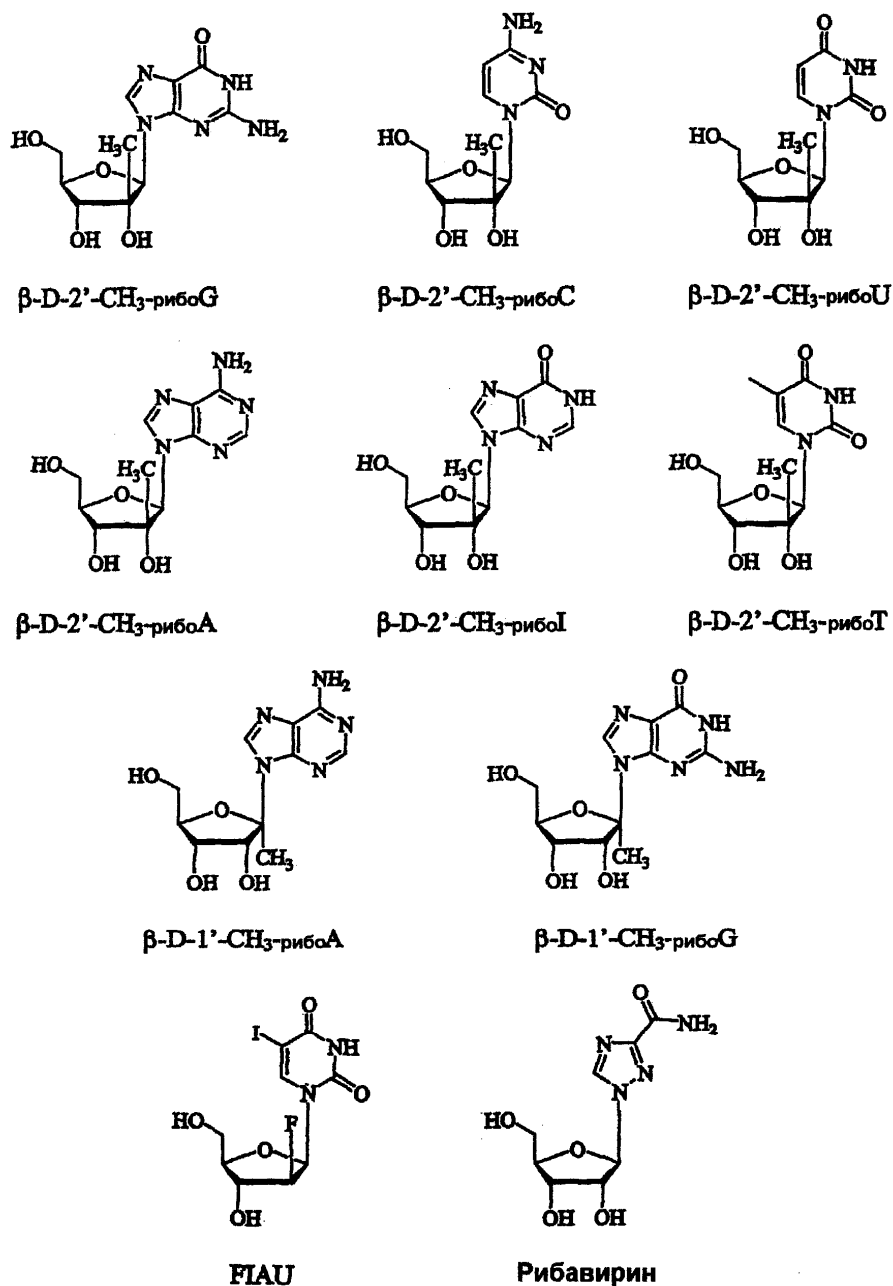
105. Фармацевтическая композиция по п.104, где антифлавивирусный или пестивирусный агенты означают ингибитор полимеразы.

106. Фармацевтическая композиция по п.104, где антифлавивирусный или пестивирусный агенты означают ингибитор геликазы.

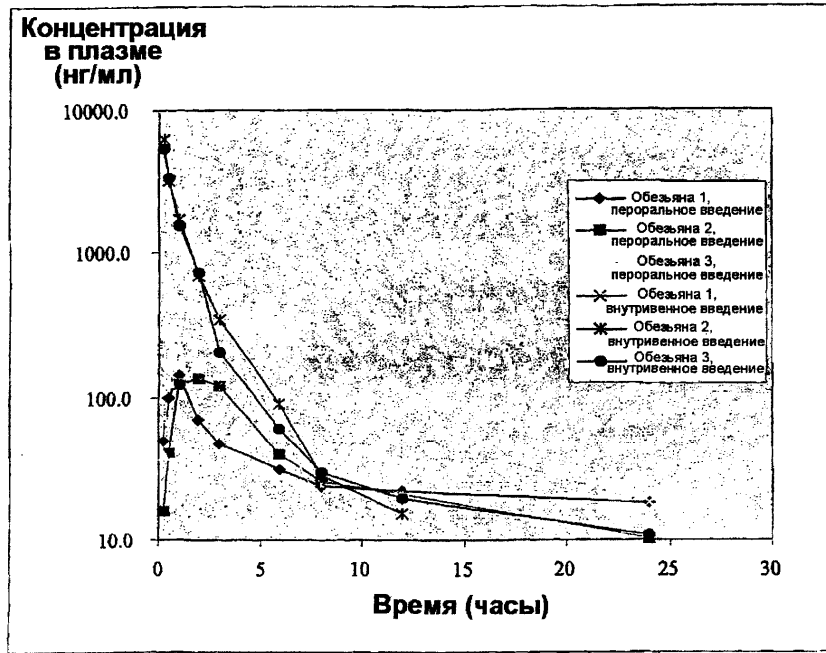
107. Фармацевтическая композиция по п.104, где антифлавивирусный или пестивирусный агенты означают интерферон.

108. Фармацевтическая композиция по п.104, где антифлавивирусный или пестивирусный агенты означают рибавирин.

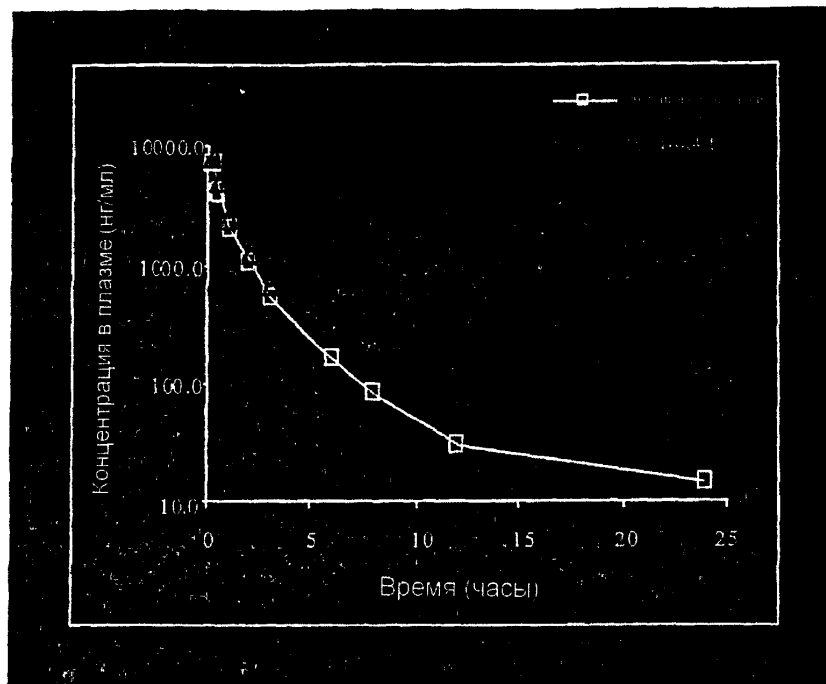
109. Фармацевтическая композиция по любому из пп.56-108, где хозяином является человек.



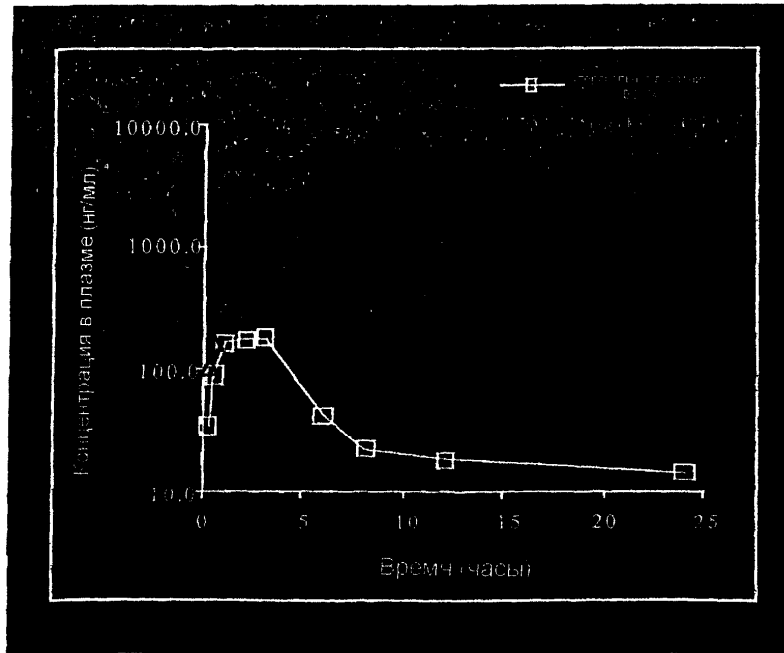
Фиг. 1



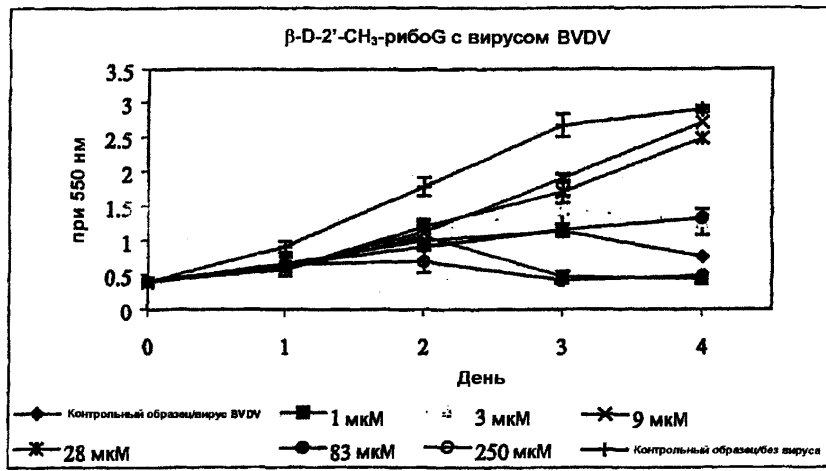
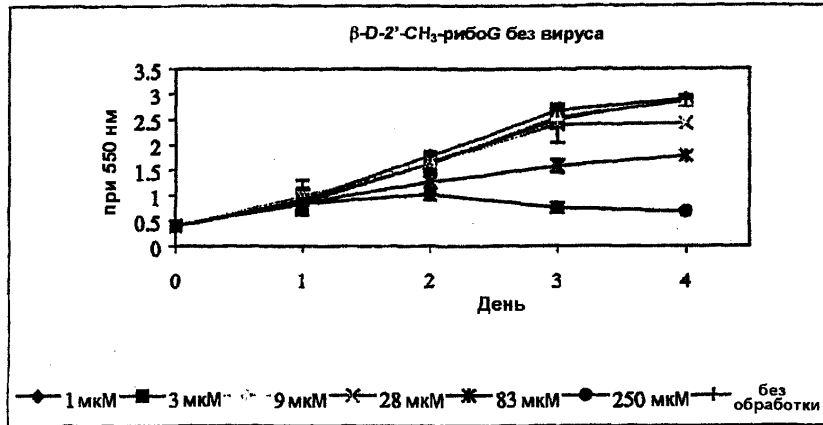
Фиг. 2



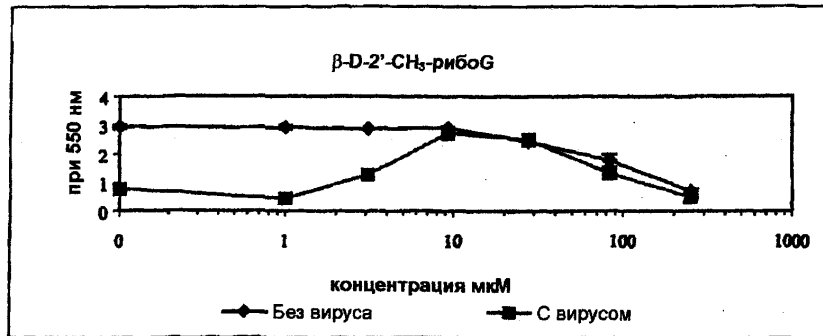
Фиг. 3а



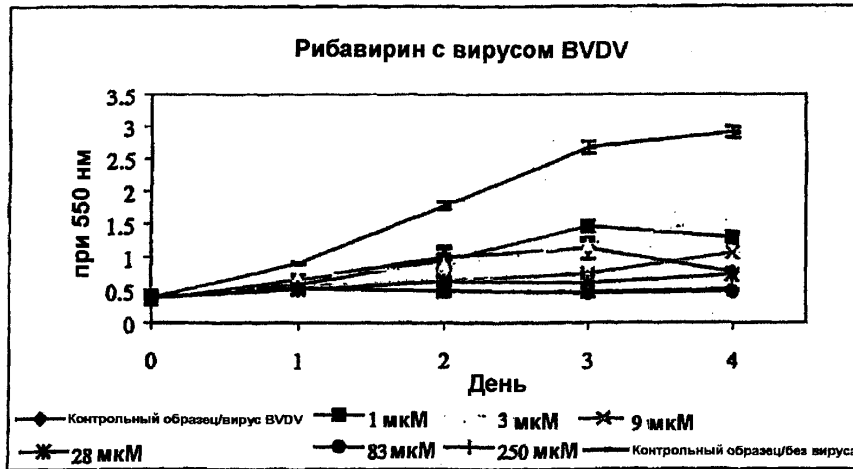
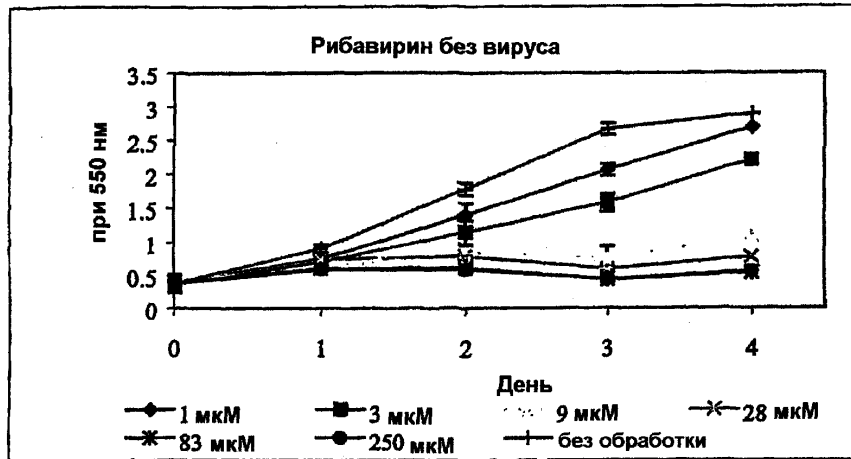
Фиг. 3b



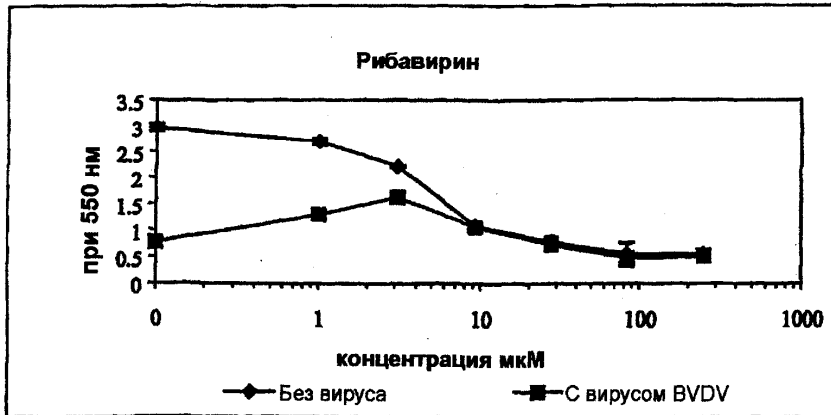
Анализ защиты клеток



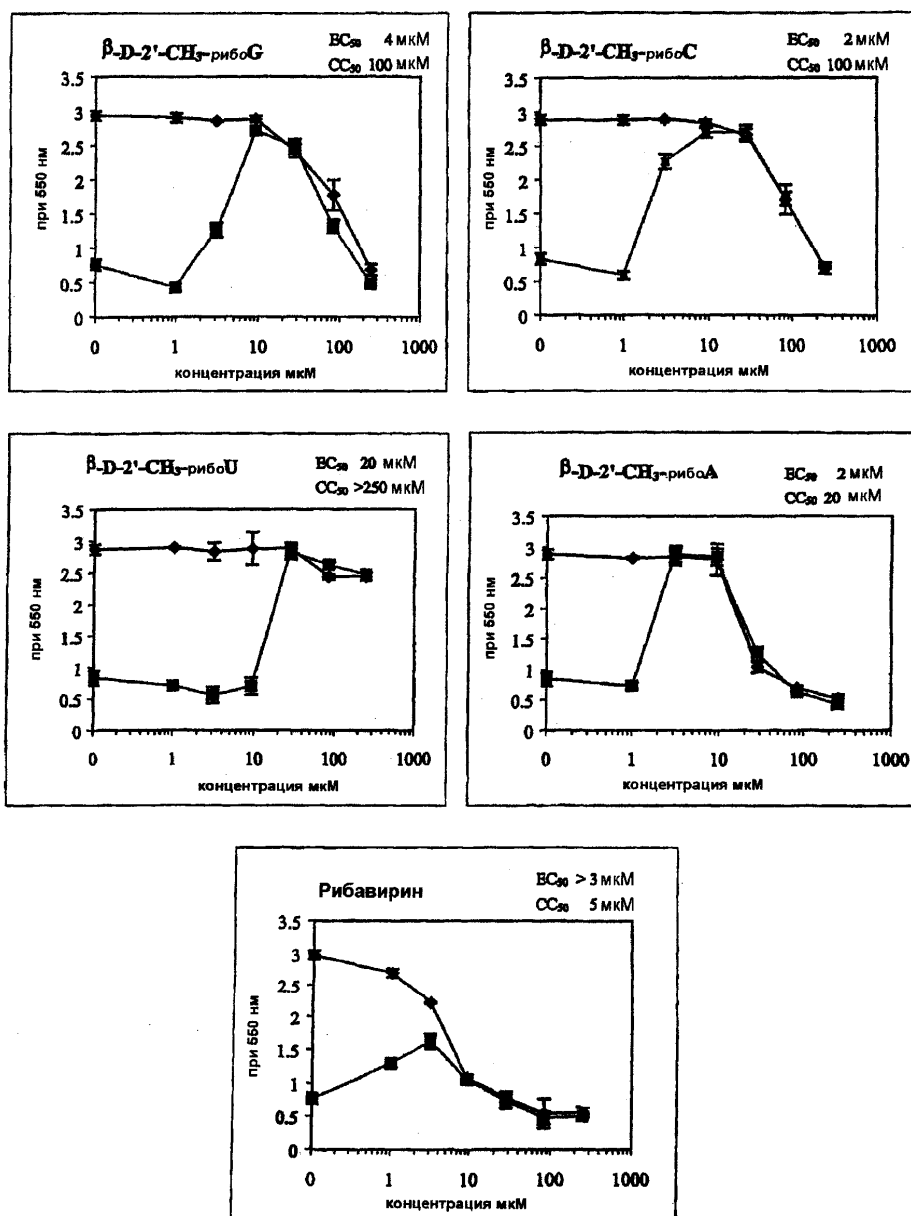
Фиг. 4



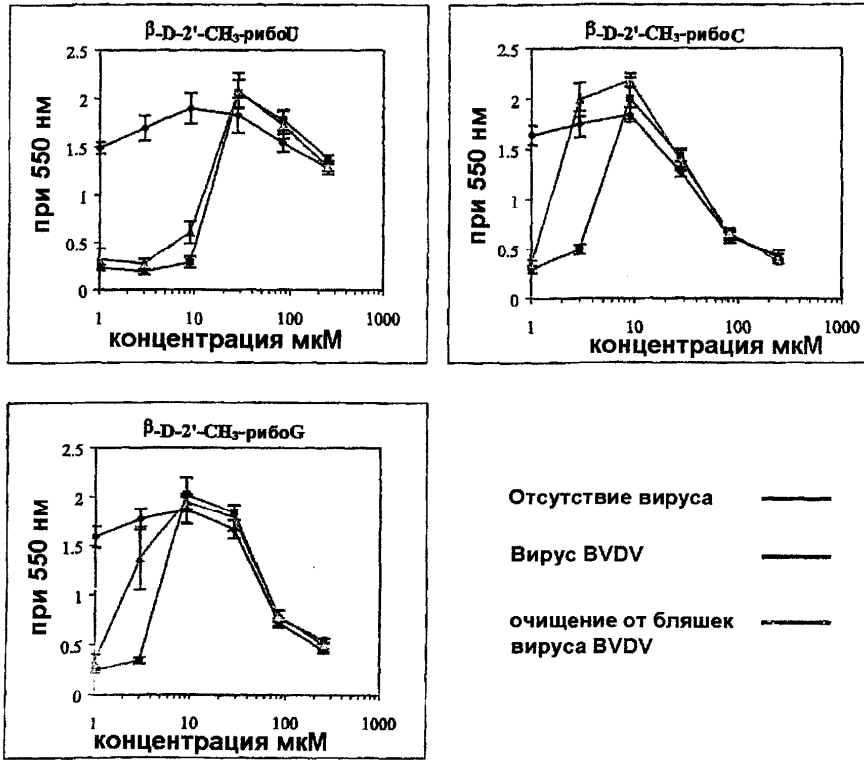
Анализ защиты клеток



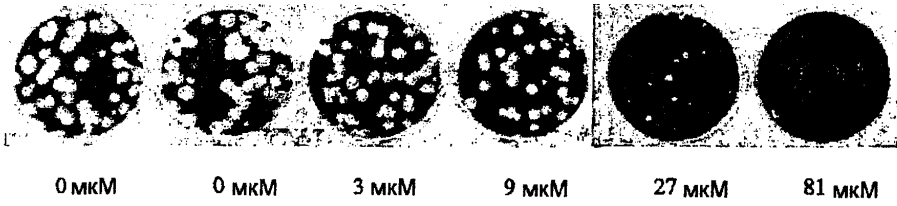
Фиг. 5



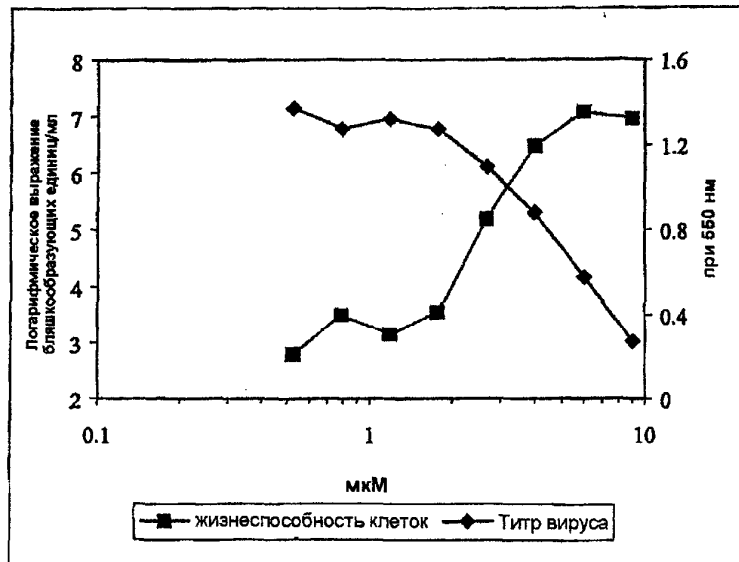
Фиг. 6



Фиг. 7



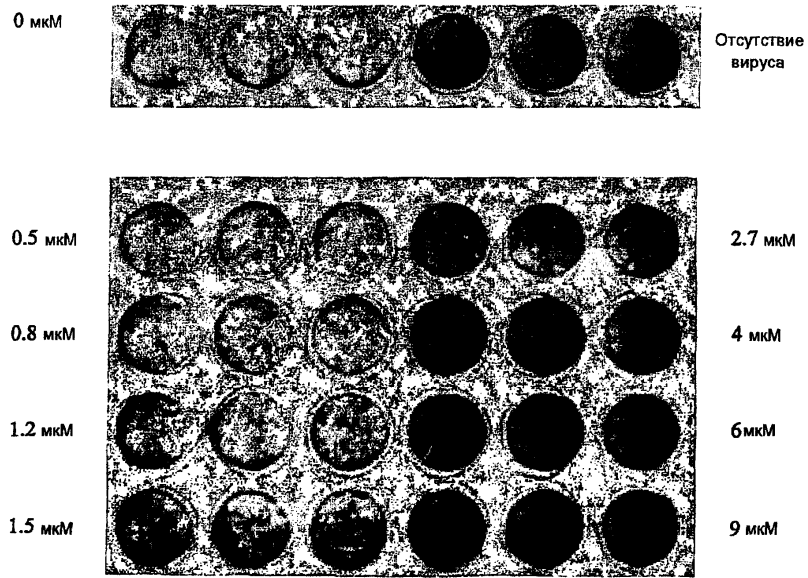
Фиг. 8



4-кратное логарифмическое уменьшение содержания вируса при концентрации 9 мкМ

Фиг. 9

007867



Фиг. 10