



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 473/18 (2006.01); A61K 31/522 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2014145481, 02.04.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.04.2013

Дата регистрации:
25.01.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.04.2012 US 61/635,931

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2016 Бюл. № 16

(45) Опубликовано: 25.01.2018 Бюл. № 3

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.11.2014

(86) Заявка РСТ:
US 2013/035042 (02.04.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/158367 (24.10.2013)

Адрес для переписки:
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ", К.В. Осипову

(72) Автор(ы):

ЧЭРН Цзи-Ван (TW),
ЛАЙ Шинь-Юй (TW),
ЧАН Пэй-Тэх (TW)

(73) Патентообладатель(и):

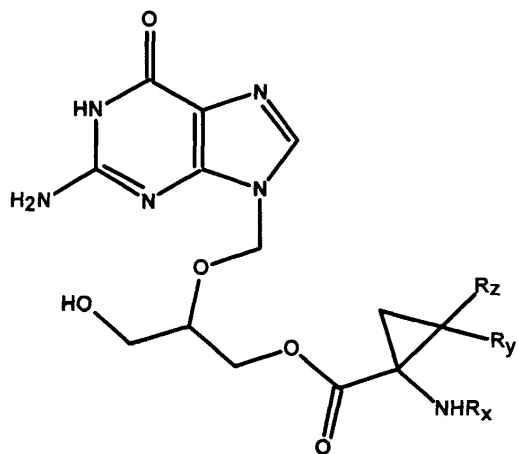
АННЦЗИ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
(TW)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2009111739 A2, 11.09.2009 &
US20110112117 A1, 12.05.2011. WO 2009111739
A2, 11.09.2009 & US 20110112117 A1,
12.05.2011. US 5543414 A, 06.08.1996. US
5543414 A, 06.08.1996. RU 2440118 C2,
20.01.2012 & US 2008146591 A1, 19.06.2008. US
20090270428 A1, 29.10.2009.

(54) ЦИКЛОПРОПАНКАРБОКСИЛАТНЫЕ ЭФИРЫ ПУРИНОВЫХ АНАЛОГОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым циклопропанкарбоксилатным эфирам пуриновых аналогов формулы (Т) или их фармацевтически приемлемым солям, которые могут быть использованы для лечения герпесвирусных инфекций. Герпесвирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса, инфекцию опоясывающего герпеса или цитомегаловирусную инфекцию. В соединении формулы (Т)



Формула (Т)

каждый R_x и R_z независимо представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, или R_x представляет собой водород и R_z представляет собой (C_1-C_6) алкил, или R_x представляет собой (C_1-C_6) алкил и R_z представляет собой водород; и R_y представляет собой (C_1-C_6) алкил, гало (C_1-C_6) алкил, C_6 -арил, гало C_6 -арил или (C_4-C_5) гетероарил с одним гетероатомом, выбранным из азота и кислорода, в кольце. 2 н. и 5 з.п. ф-лы, 5 ил., 3 табл., 16 пр.

R U 2 6 4 2 2 4 6 3 C 2

R U 2 6 4 2 2 4 6 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 473/18 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 473/18 (2006.01); A61K 31/522 (2006.01)

(21)(22) Application: 2014145481, 02.04.2013

(24) Effective date for property rights:
02.04.2013Registration date:
25.01.2018

Priority:

(30) Convention priority:
20.04.2012 US 61/635,931

(43) Application published: 10.06.2016 Bull. № 16

(45) Date of publication: 25.01.2018 Bull. № 3

(85) Commencement of national phase: 20.11.2014

(86) PCT application:
US 2013/035042 (02.04.2013)(87) PCT publication:
WO 2013/158367 (24.10.2013)Mail address:
197101, Sankt-Peterburg, a/ya 128, "ARS-PATENT",
K.V. Osipovu

(72) Inventor(s):

CHERN Tsz-Van (TW),
LAJ Shin-Yuj (TW),
CHAN Pej-Tekh (TW)

(73) Proprietor(s):

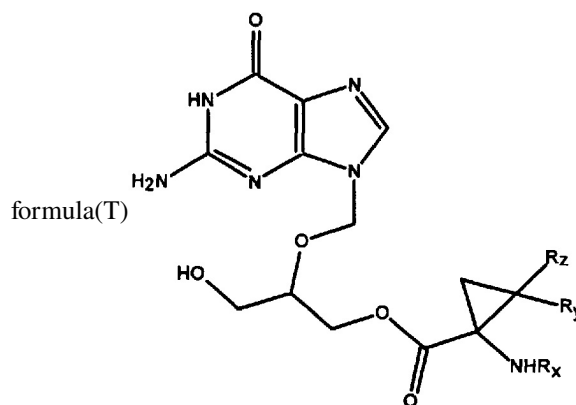
ANNJI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (TW)

(54) CYCLOPROPANE CARBOXYLATE ETHERS OF PURINE ANALOGUES

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

SUBSTANCE: invention relates to new cyclopropane carboxylate esters of purine analogues of the formula (T) or pharmaceutically acceptable salts thereof, which can be used for treatment of herpesvirus infections. Herpesvirus infection is an infection caused by the herpes simplex virus, infection of herpes zoster, or cytomegalovirus infection. In the compound of the

each R_x and R_z is independently hydrogen or

(C₁-C₆)alkyl, or R_x is hydrogen and R_z is (C₁-C₆)alkyl, or R_x is (C₁-C₆)alkyl and R_z is hydrogen; and R_y is (C₁-C₆)alkyl, halo (C₁-C₆)alkyl, C₆aryl, haloC₆aryl or (C₄-C₅)heteroaryl with one heteroatom selected from

nitrogen and oxygen in the ring.

EFFECT: increased efficiency of compounds application.

7 cl, 5 dwg, 3 tbl, 16 ex

R U 2 6 4 2 4 6 3 C 2

R U 2 6 4 2 4 6 3 C 2

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

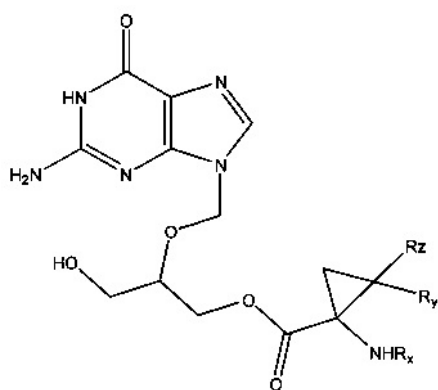
В целом настоящее изобретение относится к производным и промежуточным соединениям циклопропанкарбоксилатных эфиров ганцикловира, их получению и применению.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Патент США №4162328 раскрывает эфиры циклопропанкарбоновой кислоты для применения в качестве пестицидов. Патент США №7846937 раскрывает циклопропанкарбоксилатные эфиры ацикловира. Majumdar et al раскрывает дипептидные моноэфирные пролекарства ганцикловира (GCV), из которых Val-Val-GCV демонстрирует превосходную проникаемость через роговицу и химическую стабильность, высокую растворимость в воде и существенную антивирусную активность in vivo против вируса простого герпеса типа 1 (HSV-1) (Ocul Pharmacol Ther. 2005; 21 (6):463-74).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте изобретение относится к соединению, имеющему структуру



Формула (Т)

или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или гидрату, пролекарству или метаболиту,

где каждый R_x и R_z независимо представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил; и R_y представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, гало (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{18}) арил, гало (C_6-C_{18}) арил или (C_3-C_{18}) гетероарил.

В одном воплощении изобретения, где каждый R_x и R_z независимо представляет собой водород или метил, R_y представляет собой водород, метил, трифторметил, фенил, 4-бромфенил, 2-фурил или 2-пиридил.

В другом воплощении изобретения, где каждый R_x и R_z независимо представляет собой водород, R_y представляет собой водород, метил, трифторметил, фенил, 4-бромфенил, 2-фурил или 2-пиридил.

В еще одном воплощении изобретения, где R_x представляет собой метил, каждый R_y и R_z независимо представляет собой водород.

В еще одном воплощении изобретения, где R_x представляет собой водород, каждый R_y и R_z независимо представляет собой метил.

В еще одном воплощении изобретения соединение выбрано из группы, состоящей из 2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропилового эфира 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты, 2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропилового эфира 1-амино-2-(4-бромфенил)-

циклопропанкарбоновой кислоты, 2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропилового эфира 1-амино-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты, 2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропилового эфира 1-амино-2-метилциклопропанкарбоновой кислоты, 2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропилового эфира 1-амино-2-трифторметилциклопропанкарбоновой кислоты, 2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропилового эфира 1-амино-2-фуран-2-ил-циклопропанкарбоновой кислоты и 2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-ил-метокси)-3-гидроксипропилового эфира 1-амино-2-пиридин-2-ил-циклопропанкарбоновой кислоты.

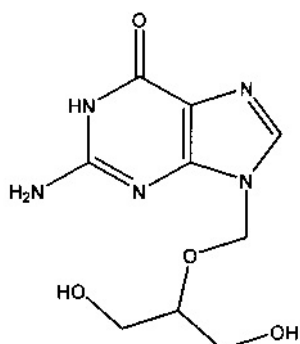
В другом воплощении изобретения соединение представляет собой 2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-метиламиноциклопропанкарбоновой кислоты.

В другом воплощении изобретения соединение представляет собой 2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-амино-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты.

В другом аспекте изобретение относится к композиции, включающей соединение, как указано выше, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, пролекарство или метаболит, и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

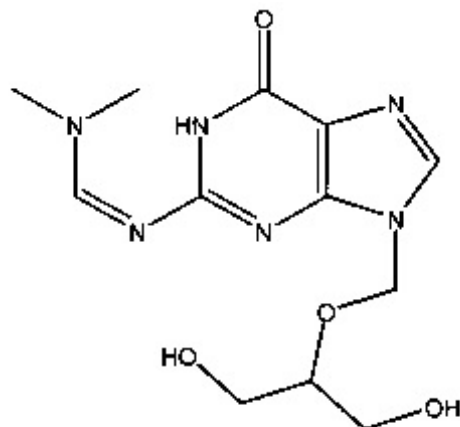
Еще в другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения по изобретению, согласно которому:

(1) соединение формулы (W)



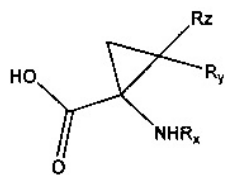
Формула (W)

подвергают взаимодействию со смесью диметилформамида/диметилацетамида с получением соединения формулы (X)



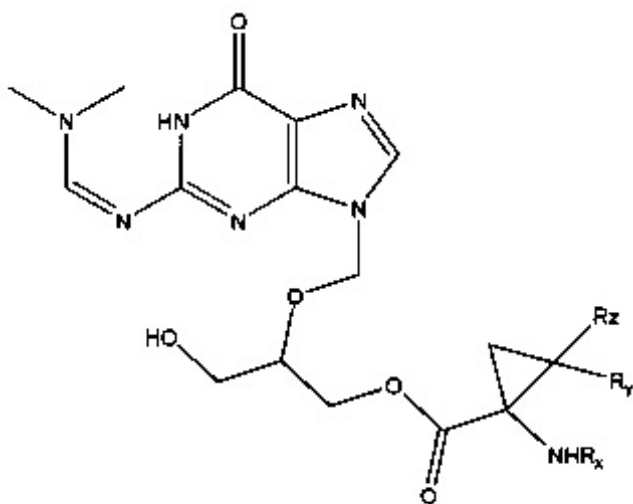
Формула (X)

(2) соединение формулы (X) подвергают взаимодействию с соединением формулы (Y)



Формула (Y)

где каждый R_x и R_z независимо представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил; и R_y представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, гало (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{18}) арил, гало (C_6-C_{18}) арил или (C_3-C_{18}) гетероарил, с получением соединения формулы (Z)



Формула (Z)

где каждый R_x и R_z независимо представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил; и R_y представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, гало (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{18}) арил, гало (C_6-C_{18}) арил или (C_3-C_{18}) гетероарил; и

(3) соединение формулы (Z) подвергают взаимодействию с метанолом и трифторуксусной кислотой с получением соединения формулы (Т), где каждый R_x и R_z независимо представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил; и R_y представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, гало (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{18}) арил, гало (C_6-C_{18}) арил или (C_3-C_{18}) гетероарил.

Еще в другом аспекте изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или гидрату, пролекарству или метаболиту, как указано выше, для применения в качестве средства против герпеса для лечения герпесвирусной инфекции. Герпесвирусная инфекция может представлять собой инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса, инфекцию опоясывающего герпеса или цитомегаловирусную инфекцию.

Еще в одном аспекте изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или гидрату, пролекарству или метаболиту, как указано выше, для применения в качестве противоопухолевого средства для ингибирования роста опухоли.

В другом воплощении изобретения соединение по изобретению может быть

использовано для лечения рака. Пациенту со злокачественным новообразованием сначала может быть введен вектор, такой как аденовектор, включающий ДНК-вставку, кодирующую тимидинкиназу HSV, причем указанный вектор экспрессирует тимидинкиназу HSV в опухолевых клетках субъекта, а затем вводят соединение по изобретению.

Еще в одном аспекте изобретение относится к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, пролекарства или метаболита, как указано выше, при изготовлении лекарства для лечения герпесвирусной инфекции. Лекарство можно применять для лечения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, инфекции опоясывающего герпеса или цитомегаловирусной инфекции.

Эти и другие аспекты станут очевидными из последующего описания предпочтительного варианта осуществления изобретения вместе с нижеприведенными чертежами, хотя изменения и модификации могут быть выполнены в нем без отклонения от сущности и объема новых представлений раскрытия изобретения.

Прилагаемые чертежи иллюстрируют одно или несколько воплощений изобретения и вместе с письменным описанием помогают объяснить принципы изобретения. По возможности одни и те же ссылочные номера используются во всех чертежах при обращении к одним и тем же или подобным элементам воплощения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1 демонстрирует водную стабильность соединения 3 в буферных растворах с разными значениями pH при 40°C.

Фиг. 2 демонстрирует результаты морфологической оценки влияния соединения 3 на цитопатогенный эффект HSV-1 в клетках Vero. Посев HSV-1 в клетках Vero инициировал цитопатогенные эффекты (левая верхняя панель). Морфология клеток Vero без посева HSV-1 показана на левой нижней панели. Клетки Vero, инокулированные HSV-1 (при 10^{-4} титре), обрабатывали ганцикловиром (GCV) или соединением 3 в разных концентрациях в течение 4 дней. Соединение 3 снижало цитопатогенные эффекты HSV-1 в клетках Vero в зависимости от концентрации.

Фиг. 3 демонстрирует уменьшение кератита в ходе местной доставки соединения 3 у мышей, инокулированных HSV-1. Каждой мышке вводили HSV-1 и обрабатывали глазными каплями, содержащими соединение 3 или ганцикловир (GCV) в солевом растворе, три раза в день. Влияние соединения 3 и GCV на развитие помутнения роговицы и кератит регистрировали, отмечали и фотографировали с помощью микроскопической камеры. Наполнителем был только солевой раствор.

Фиг. 4-5 представляют собой кривые концентраций в плазме соединения 3 (пунктирная линия, форма эфира или пролекарства) и его метаболита (сплошная линия, продукт гидролиза, ганцикловир (GCV)), показывая изменение концентрации лекарственного средства в плазме во времени после пероральной дозы соединения 3 у крыс (25 мг/кг) и мышей (26,5 мг/кг), соответственно.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Следует понимать, что данное изобретение не ограничено конкретными изложенными вариантами и может быть изменено. Разные изменения можно внести в описанное изобретение, и эквиваленты могут быть заменены без отклонений от истинной сущности и объема изобретения. Кроме того, можно выполнить многочисленные модификации, чтобы приспособить конкретный случай, вещество, композицию веществ, способ, действие(я) или стадию(и) способа к цели(ям), сущности или объему настоящего изобретения. Подразумевается, что все подобные модификации находятся в объеме притязаний, указанных в данном документе.

Изложенные в данном документе способы можно выполнять в любом порядке перечисленных фактов, который логически возможен, а также приведенной последовательности событий. Кроме того, когда приведен ряд значений, следует понимать, что изобретение охватывает каждое промежуточное значение, между верхним и нижним пределом этого диапазона, и любое другое установленное или промежуточное значение в этом установленном диапазоне. Также предполагается, что любой возможный признак описанных вариантов изобретения может быть изложен и заявлен независимо или в сочетании с любым одним или несколькими признаками, описанными в данном документе.

Если не указано иное, слова и фразы, представленные в этом документе, имеют для специалиста свои обычные значения. Подразумевается, что нижеприведенные разъяснения конкретных терминов являются иллюстративными, а не исчерпывающими. Эти термины имеют свои обычные значения, используемые в данной области техники, и, кроме того, включают следующие объяснения.

Термин "приблизительно" относится к 10-процентному отклонению от определенного значения; например, приблизительно 50 процентов означает отклонение от 45 до 55 процентов.

Термин "и/или" относится к любому из пунктов, любой комбинации пунктов или всем пунктам, с которыми этот термин связан.

Формы единственного числа включают указание на множественное число, если из контекста явным образом не следует иное.

Конкретные и предпочтительные значения, перечисленные ниже для радикалов, заместителей и диапазонов, служат только для иллюстрации; они не исключают другие определенные значения или другие значения в пределах определенных диапазонов для радикалов и заместителей.

Штрих (" - "), который не находится между двух букв или символов, используется для обозначения точки присоединения группировки или заместителя. Например, группировка $-\text{CONH}_2$ присоединяется через атом углерода.

Термин "амино" относится к $-\text{NH}_2$. Аминогруппа может быть в некоторых случаях замещена в соответствии с определением, данным в этом документе для термина "замещенный".

Термин "алкил" относится к C_1 - C_{18} углеводороду, содержащему первичные, вторичные, третичные или циклические атомы углерода. Примерами являются метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-метил-1-пропил (изобутил, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-бутил (втор-бутил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-2-пропил (трет-бутил, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил, 3,3-диметил-2-бутил.

Алкил может представлять собой одновалентный углеводородный радикал, как описано и представлено в качестве примера выше, или он может представлять собой двухвалентный углеводородный радикал (т.е. алкилен).

Термин "арил" относится к ненасыщенной ароматической карбоциклической группе от 6 до 20 атомов углерода, имеющей одиночное кольцо (например, фенил) или многочисленные конденсированные (сочлененные) кольца, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим (например, нафтил, дигидрофенантренил, флуоренил или антрил). Предпочтительные арилы включают фенил, нафтил и подобные. Арил может представлять собой двухвалентный радикал, таким образом давая арилен.

Арил может быть в некоторых случаях замещен одним или более чем одним алкилом, алкенилом, алкокси, галогеном, галоалкилом, гидроксидом, гидроксиалкилом, арилом, гетероарилем, гетероциклом, циклоалкилом, алканойлом, алкоксикарбонилем, амином, имино, алкиламином, ациламином, нитро, трифторметилом, трифторметоксидом, карбоксидом, карбоксиалкилом, кетом, тиоксидом, алкилтиом, алкилсульфинилом, алкилсульфонилем, циано, ацетамидом, ацетоксидом, ацетилом, бензамидом, бензолсульфинилом, бензолсульфонамидом, бензолсульфонилем, бензолсульфониламином, бензойлом, бензоиламином, бензойлоксидом, бензилом, бензилоксидом, бензилоксикарбонилем, бензилтиом, карбамоилом, карбаматом, изоцианатом, сульфоамойлом, сульфинамойлом, сульфином, сульфо, сульфоамином, тиосульфо, $NR^X R^Y$ и/или $COOR^X$, где каждый R^X и R^Y независимо представляет собой H, алкил, алкенил, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил или гидроксид.

Фраза "соединения по изобретению" относится к соединениям формулы (Т) и их фармацевтически приемлемым энантиомерам, диастереомерам и солям. Подобным образом подразумевается, что ссылки на промежуточные соединения, охватывают их соли, где это допускается контекстом.

Термины "галоген" или "гало" относятся к атомам фтора, хлора, брома и йода. Аналогично, термин "галоген" относится к фтору, хлору, бромиду и йоду как химическим элементам.

Термин "гетероарил" определен в этом документе как моноциклическая, бициклическая или трициклическая кольцевая система, содержащая один, два или три ароматических кольца и содержащая по меньшей мере один атом азота, кислорода или серы в ароматическом кольце, и которая может быть не замещена или замещена. Гетероарил может в некоторых случаях представлять собой двухвалентный радикал, давая тем самым гетероарилен.

Примеры гетероарильных групп включают без ограничений 2H-пирролил, 3H-индолил, 4H-хинолизинил, 4H-карбазолил, акридинил, бензо[b]тиенил, бензотиазолил, β-карболинил, карбазолил, хроменил, циннолинил, дибензо[b,d]фуранил, фуразанил, фурил, имидазолил, имидизолил, индазолил, индолизинил, индолил, изобензофуранил, изоиндолил, изохинолил, изотиазолил, изоксазолил, нафтиридинил, нафто[2,3-b], оксазолил, перимидинил, фенантридинил, фенантролинил, фенарсазинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, хинозолинил, хинолил, хиноксалинил, тиадизолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, триазолил и ксантенил. В одном примере осуществления термин "гетероарил" означает моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее пять или шесть кольцевых атомов, включая углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы непероксидного кислорода, серы и N(Z), где Z отсутствует или представляет собой H, O, алкил, фенил или бензил. В другом примере осуществления гетероарил означает орто-конденсированный бициклический гетероцикл, образованный приблизительно восемью - десятью кольцевыми атомами, в частности, бенз-производное или производное, полученное путем присоединения пропилена или тетраметиленового бирадикала к нему.

Гетероарил может быть в некоторых случаях замещен одним или более чем одним алкилом, алкенилом, алкокси, галогеном, галоалкилом, гидроксидом, гидроксиалкилом, арилом, гетероарилем, гетероциклом, циклоалкилом, алканойлом, алкоксикарбонилем, амином, имино, алкиламином, ациламином, нитро, трифторметилом, трифторметоксидом, карбоксидом, карбоксиалкилом, кетом, тиоксидом, алкилтиом, алкилсульфинилом,

алкилсульфонилом, циано, ацетамидо, ацетокси, ацетилом, бензамидо, бензолсульфинилом, бензолсульфонамидо, бензолсульфонилом, бензолсульфониламино, бензоилом, бензоиламино, бензоилокси, бензилом, бензилокси, бензилоксикарбонилом, бензилтио, карбамоилом, карбаматом, изоцианато, сульфамоилом, сульфинамоилом, сульфино, сульфо, сульфоамино, тиосульфо, NR^xR^y и/или COOR^x , где каждый R^x и R^y независимо представляет собой H, алкил, алкенил, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил или гидроксиль.

Термин "гидрат" относится к комплексу, где молекулой растворителя является вода.

Термин "метаболит" относится к любому соединению формулы (Т), вырабатываемому *in vivo* или *in vitro* из исходного лекарственного средства или его пролекарств.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к ионным соединениям, где исходное неионное соединение модифицировано путем образования его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли неорганической или органической кислоты основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают общепринятые нетоксичные соли и соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Нетоксичные соли могут включать те, что получены из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, иодистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и другие, или соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, 2-ацетоксибензойная, аскорбиновая, бензолсульфоновая, бензойная, лимонная, этансульфоновая, этандисульфоновая, муравьиная, фумаровая, гентизиновая, глюкароновая, глюконовая, глутаминовая, гликолевая, гидроксималеиновая, изэтионовая, изоникотиновая, молочная, малеиновая, яблочная, мезилат или метансульфоновая, щавелевая, памоевая (1,1'-метилтен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)), пантотеновая, фенилуксусная, пропионовая, салициловая, сульфаниловая, толуолсульфоновая, стеариновая, янтарная, винная, дивинная и другие. Конкретные соединения могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с разными аминокислотами. Для обзора фармацевтически приемлемых солей смотрите, например, Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66(1), 1-19, который включен в данный документ посредством ссылки.

Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в этом документе, могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группировку, с помощью общепринятых химических способов. Как правило, подобные соли могут быть получены в ходе взаимодействия форм свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси того и другого; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни многочисленных подходящих солей находятся в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, (2005).

Термин "фармацевтически эффективное количество" относится к любому количеству композиции для местного предотвращения и лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, у людей, которое является эффективным в лечении герпесвирусной инфекции, убивая или ингибируя рост вируса герпеса, заставляя вирус герпеса терять патогенность, или любое их сочетание.

Термин "пролекарство" относится к любой фармацевтически приемлемой форме

соединения формулы (Т), которая при введении пациенту дает соединение формулы (Т). Фармацевтически приемлемые пролекарства относятся к соединению, которое превращается в процессе обмена веществ, например, гидролизуясь или окисляясь, в организме хозяина с образованием соединения формулы (Т). Типичные примеры

5 пролекарств включают соединения, которые имеют биологически нестабильные защитные группы на функциональной группировке активного соединения. Пролекарства включают соединения, которые можно окислить, восстановить, аминировать, дезаминировать, гидроксिलировать, дегидроксिलировать, гидролизовать, дегидролизовать, алкилировать, деалкилировать, ацилировать, деацилировать, 10 фосфорилировать, дефосфорилировать с образованием активного соединения.

Пролекарство можно легко получить из соединений формулы (Т), используя способы, известные в данной области техники. Смотрите, например, See Notari, R. E., "Theory and Practice of Prodrug Kinetics", *Methods in Enzymology*, 112:309 323 (1985); Bodor, N., "Novel Approaches in Prodrug Design", *Drugs of the Future*, 6(3):165 182 (1981); и Bundgaard, H., 15 "Design of Prodrugs: Bioreversible-Derivatives for Various Functional Groups and Chemical Entities", в "Design of Prodrugs" (H. Bundgaard, ed.), Elsevier, N.Y. (1985); Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry, Fifth Ed., Vol. 1, pp. 172 178, 949 982(1995).

Термин "сольват" относится к комплексу переменной стехиометрии, образуемому растворенным веществом (в данном изобретении соединением формулы I, или его солью 20 или физиологически функциональным производным) и растворителем. Для цели данного изобретения такие растворители не должны мешать биологической активности растворенного вещества. Неограниченные примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваются этим, воду, метанол, этанол и уксусную кислоту. Предпочтительно используемым растворителем является фармацевтически приемлемый 25 растворитель. Неограниченные примеры подходящих фармацевтически приемлемых растворителей включают воду, этанол и уксусную кислоту.

Варианты осуществления изобретения охватывают разные формы, включая полиморфы, сольваты, гидраты, конформеры, соли и производные пролекарств. Полиморф представляет собой композицию, имеющую одинаковую химическую 30 формулу, но разную структуру. Сольват представляет собой композицию, образованную в результате сольватации (соединения молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества). Гидрат представляет собой соединение, образованное в результате включения воды. Конформер представляет собой структуру, которая является конформационным изомером. Конформационная изомерия присуща молекулам, 35 имеющим одну и ту же структурную формулу, но разные конформации (конформеры) атомов относительно связи вращения. Соли соединений могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники. Например, соли соединений можно получить в ходе взаимодействия соответствующего основания или кислоты со стехиометрическим эквивалентом соединения. Пролекарство представляет собой 40 соединение, которое подвергается биотрансформации (химическому превращению) перед проявлением своих фармакологических эффектов. Например, пролекарство можно таким образом рассматривать как лекарство, содержащее определенные защитные группы, используемые в переходном процессе, чтобы изменить или устранить нежелательные свойства в исходной молекуле. Таким образом, ссылка в этом документе 45 на соединение включает все вышеуказанные формы, если из контекста явным образом не следует иное.

Соединение по изобретению может быть введено любым путем, подходящим для состояния, подлежащего лечению, включая, без ограничения, пероральный способ,

ингаляцию, подкожное, внутримышечное, внутривенное, трансдермальное введение, через глаза, интраназальное, ректальное, местное введение, под язык, в щеку и т.д. Пероральное или местное введение обычно предпочтительно для лечения герпесвирусной инфекции, описанной в этом документе. Введение через глаза

предлагается для лечения кератита, инфицированного вирусом простого герпеса. Изобретение относится к циклопропанкарбоксилатным эфирам ганцикловира, которые проявляют неожиданную устойчивость в кислотных или основных условиях. Например, соединение 3 демонстрирует большой период полураспада (т.е. стабильность) по сравнению с валганцикловиром [Dimitrois et al, Drug. Dev. Ind. Pharm. 31, 879-894 (2005)] при инкубации в водном растворе с pH 1, 4, 7,4 или 10 (Фиг. 1). Эта неожиданная водная устойчивость полезна при получении фармацевтического препарата, имеющего водный наполнитель, такой как офтальмологический раствор или мазь.

Способы получения соединений формулы (Т)

Соединения, описанные в этом документе, можно получить любой из применимых методик органического синтеза. Многие такие методики хорошо известны в данной области техники. Однако многие из известных методик представлены в "Compendium of Organic Synthetic Methods" (John Wiley & Sons, New York) Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison (1971); Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison (1974); Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade (1977); Vol. 4, Leroy G. Wade Jr., (1980); Vol. 5, Leroy G. Wade Jr. (1984); и Vol. 6, Michael B. Smith; а также March, J., "Advanced Organic Chemistry", 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York (1985); "Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, In 9 Volumes", Barry M. Trost, Editor-in-Chief, Pergamon Press, New York (1993); "Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis", 4th Ed.; Carey and Sundberg; Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York (2001); "Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure", 2nd Edition, March, McGraw Hill (1977); "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2nd Edition, Greene, T.W., and Wutz, P.G.M., John Wiley & Sons, New York (1991); Katritzky, A.R. "Handbook of Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press Ltd; New York (1985), Katritzky, A.R. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Volumes 1-8 Pergamon Press Ltd; New York (1984), и "Comprehensive Organic Transformations", 2nd Edition, Larock, R.C., John Wiley & Sons, New York (1999). Примерные способы получения соединений, раскрытых в данном документе, приведены в примерах ниже.

С учетом вышеупомянутых методик возможны многочисленные модификации и варианты раскрытого теперь объекта изобретения. Конкретные диапазоны, значения и примеры осуществления, приведенные в этом документе, используются только в иллюстративных целях и никоим образом не ограничивают объем раскрытого объекта изобретения, как определено в формуле изобретения. Исходные вещества, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, известны специалистам в данной области техники и могут быть легко изготовлены или имеются в продаже. Следующие способы, изложенные ниже, приведены с целью иллюстрации и подразумевается, что они не ограничивают объем заявленного изобретения. Следует признать, что может быть необходимо получить такое соединение, в котором функциональная группа защищена с использованием общепринятой защитной группы, затем удалить защитную группу с получением соединения по настоящему изобретению. Подробности, касающиеся применения защитных групп согласно настоящему изобретению, известны специалистам в данной области техники.

Как правило, соединение формулы Т может быть получено из соединения формулы II, где Pg и Pg¹ представляют собой подходящие аминозащитные группы (Схема I).

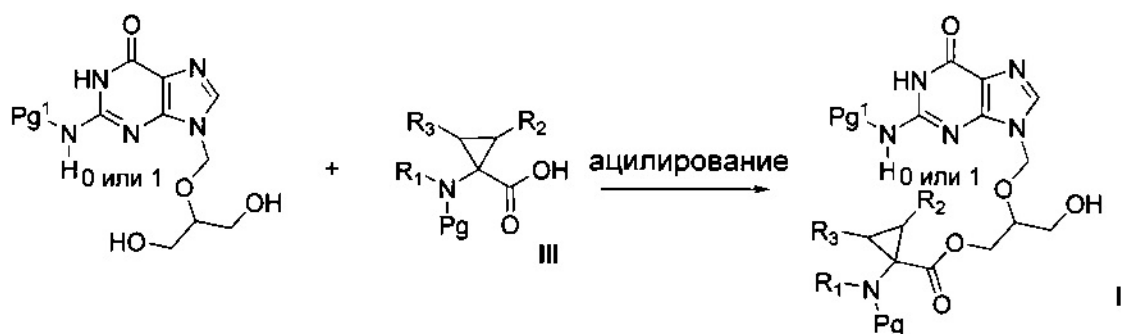
Соединение формулы II подвергают взаимодействию с подходящим реагентом для удаления защитных групп, отрицательно не влияя на соединение формулы I. Условия, используемые для удаления защитной группы, зависят от химической природы защитной группы и других функциональных групп соединения и находятся в компетенции
 5 специалиста в данной области техники. Например, соединение формулы II, где Pg представляет собой трет-бутилокси-карбонил, Pg¹ представляет собой N'N'-диметилформил, подвергают взаимодействию с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как метилендихлорид, получая соединение формулы I.

10 Схема I



20 Как правило, соединение формулы II, где Pg представляет собой аминозащитную группу, может быть получено из защищенного ганцикловира и соединения формулы III, где Pg представляет собой подходящую аминозащитную группу, такую как трет-бутилокси-карбонильная группа (Схема II).

25 Схема II

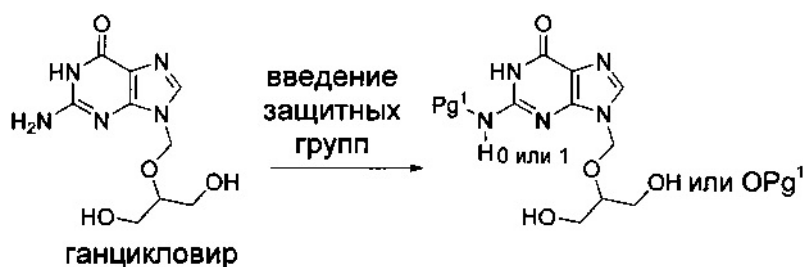


35 Защищенный ганцикловир объединяют с соединением формулы III в условиях реакции ацилирования. Реакции ацилирования для переноса соединения формулы III включают реакцию этерификации, подобную тем, что обычно используют в данной области техники, а также можно применять способы синтеза, используемые в данном документе. Например, хорошо известные связующие реагенты, такие как карбодиимиды, в
 40 отсутствие или с использованием хорошо известных добавок, таких как диметиламинопиридин, 1-гидроксибензотриазол и т.п., можно использовать для облегчения этерификации. Например, хорошо известные ацилирующие реагенты, такие как оксалилхлорид, тионилхлорид, в отсутствие или в присутствии диметилформамида, можно использовать, чтобы активировать соединение формулы III. Также реакцию
 45 можно проводить в присутствии основания, такого как триэтиламин, пиридин и т.п. Реакцию проводят в апротонном растворителе, таком как метилендихлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, ацетонитрил, диметилформамид, тетрагидрофуран, диоксан, пиридин и тому подобные.

Как правило, соединение защищенного ганцикловира, в котором Pg^1 представляет собой аминокзащитную группу, может быть получено из ганцикловира и подходящей аминокзащитной группы (Схема III).

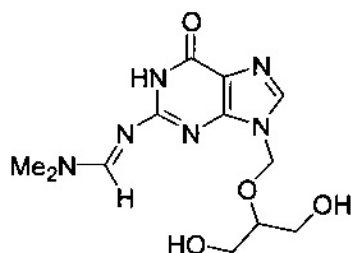
Ганцикловир объединяют с защитным реагентом в подходящих условиях, зависящих от растворимости и химической природы реагента. Например, хорошо известные амино-, гидроксилзащитные реагенты, такие как триметилсилилхлорид, трет-бутилдиметилсилилхлорид и трифенилметилхлорид, можно использовать в качестве амино- или гидроксилзащитной группы ганцикловира. Например, хорошо известный аминокзащитный реагент, такой как диметиламиндиметилацеталь, диметиламиндиэтилацеталь, диметиламиндифенилацеталь, может выполнять функцию аминокзащитной группы ганцикловира. Также реакцию можно проводить в присутствии основания, такого как триэтиламин, пиридин и т.п. Реакцию введения защитной группы, когда используют амино-, гидроксилзащитный реагент, проводят в апротонном растворителе, таком как метилендихлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, ацетонитрил, диметилформамид, тетрагидрофуран, диоксан, пиридин и другие. Реакцию введения защитной группы, когда используют диметиламиндиалкилацеталь, проводят в протонном растворителе, таком как метанол, этанол и т.п., при нагревании с обратным холодильником.

Схема III



ПРИМЕР 1

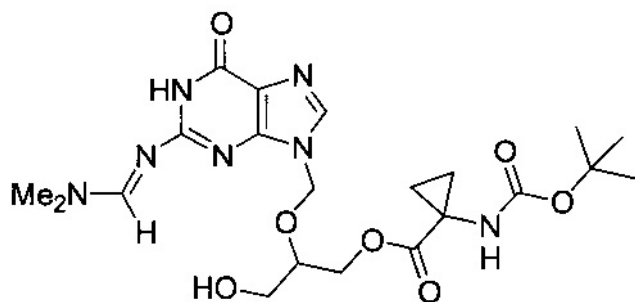
Получение N'-[9-(2-гидрокси-1-гидроксиметил-этоксиметил)-6-оксо-6,9-дигидро-1N-пурин-2-ил]-N,N-диметилформамида (Соединения 1)



Смесь ганцикловира (2,04 г; 8 ммоль) и ДМФА-ДМА (6 мл) в 75 мл MeOH нагревали с обратным холодильником в течение 10 часов. Органический растворитель выпаривали в вакууме. Твердый остаток перекристаллизовывали из MeOH, получая 2,135 г (86%) соединения 1 в виде белого кристалла; т.пл.: 226-227°C. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 3,12 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,29-3,35 (m, 5H), 3,41-3,46 (m, 2H), 3,58-3,64 (m, 1H), 4,60 (t, J=5,6, 2H), 5,51 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 11,30 (s, 1H). ^{13}C ЯМР δ 158,0, 157,6, 157,4, 150,0, 138,6, 119,3, 80,3, 71,4, 60,8, 40,7, 34,6. ЭСИ-МС: m/z 311,1 [M+H] $^+$.

ПРИМЕР 2

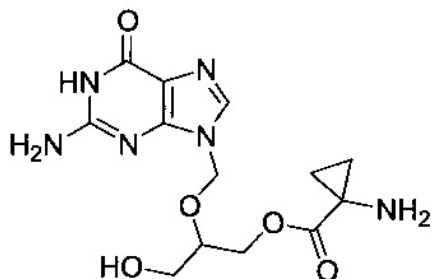
Получение 2-[2-(диметиламино-метиленамино)-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси]-3-гидроксипропилового эфира 1-трет-бутоксикарбониламиноциклопропанкарбоновой кислоты (Соединения 2)



Суспензию соединения 1 (2,13 г; 6,9 ммоль) и 1,2-дихлорэтана (1,98 г; 10,3 ммоль) в 80 мл безводного пиридина добавляли к раствору N-трет-бутоксикарбонил-циклопропиламинокарбоновой кислоты 1,52 г (7,57 ммоль) и диметиламинопиридина 85 мг (0,7 ммоль) в 20 мл безводного пиридина частями при комнатной температуре в течение 48 часов. Суспензию фильтровали и фильтрат выпаривали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 3,5×12 см с элюентом MeOH/CHCl₃=1/19), получая соединение 2 (1,5 г, 44%) в виде жидкости. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 0,59 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,44-2,54 (m, 4H), 2,72-2,81 (m, 2H), 3,16 (t, J=4 Гц, 1H), 3,28 (dd, J=12,8 Гц, J=5,6 Гц, 1H), 3,44 (dd, J=12 Гц, J=3,6 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), ¹³C ЯМР δ 18,3, 28,7, 34,8, 35,4, 41,6, 49,6, 62,3, 65,1, 72,9, 78,3, 80,5, 120,1, 140,6, 152,2, 158,5, 159,3, 160,0, 160,1, 174,4. ЭСИ-МС: m/z 494,2 [M+H]⁺, МСВР (ЭСИ) расщ. для C₂₁H₃₂N₇O₇ [M+H]⁺ m/z, 494,2363; найдено 494,2378.

ПРИМЕР 3

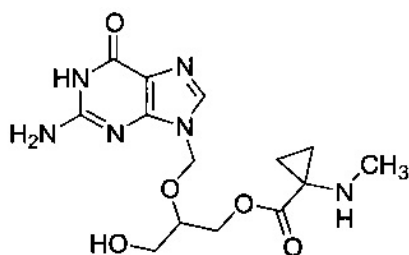
2-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты (Соединение 3)



Раствор соединения 2 (1,5 г; 3,0 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли к ТФК (2 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 6 часов. Из смеси выпадал осадок. Твердое вещество фильтровали и фильтрат очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 3,5×12 см с элюентом 5% ТЭА в MeOH/CHCl₂=3/7). Выход объединенного продукта соединения 3 составлял 900 мг (90%) в виде белого твердого вещества. Т.пл.: >300°C (в ходе анализа цвет соединения 3 изменялся до коричневого при 210°C). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 1,22 (t, 2H), 1,30 (m, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,12 (dd, J=11,8 Гц, J=6,4 Гц, 1H), 4,29 (dd, J=11,8 Гц, J=3,6 Гц, 1H), 5,56 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), ¹³C ЯМР δ 15,2, 30,7, 35,5, 61,9, 62,6, 66,1, 72,7, 78,1, 117,5, 139,8, 153,3, 155,7, 159,4, 172,2. ЭСИ-МС: m/z 339,1 [M+H]⁺. МСВР (ЭСИ) расщ. для C₁₃H₁₉N₆O₅ [M+H]⁺ m/z, 339,1417; найдено 339,1423.

ПРИМЕР 4

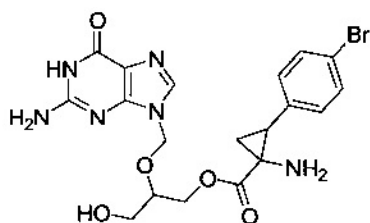
2-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-метиламиноциклопропанкарбоновой кислоты (Соединение 4)



Соединение 4 синтезировали, используя способ, подобный тому, что описан в примерах 2 и 3. Выход (ВД): 63%. ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 1,24 (t, 2H), 1,52 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,10 (dd, $J=11,8$ Гц, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,31 (dd, $J=10,2$ Гц, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,54 (s, 2H), 7,85 (s, 1H). ^{13}C ЯМР δ 12,1, 31,7, 42,5, 62,1, 62,8, 66,3, 72,7, 78,3, 117,5, 139,8, 153,2, 155,9, 159,4, 172,6. ЭСИ-МС: m/z 353,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. МСВР (ЭСИ) расщ. для $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z , 339,1573; найдено 339,1563.

ПРИМЕР 5

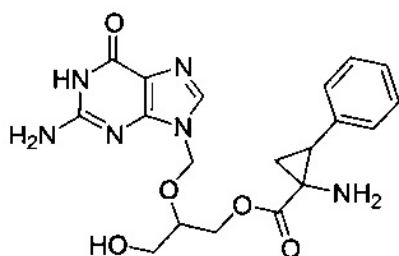
2-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-амино-2-(4-бромфенил)-циклопропанкарбоновой кислоты (Соединение 5)



Соединение 5 синтезировали, используя способ, подобный тому, что описан в примерах 2 и 3. ВД: 30%. ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 1,98 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,12 (dd, $J=11,8$ Гц, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,29 (dd, $J=11,8$ Гц, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,56 (s, 2H), 7,22-7,35 (m, 4H), 7,87 (s, 1H). ^{13}C ЯМР δ 17,0, 30,4, 39,5, 61,9, 62,6, 65,7, 72,7, 78,7, 117,5, 119,1, 130,1, 131,2, 136,7, 139,8, 153,3, 155,7, 159,4, 172,2. ЭСИ-МС: m/z 515,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

ПРИМЕР 6

2-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-амино-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (Соединение 6)

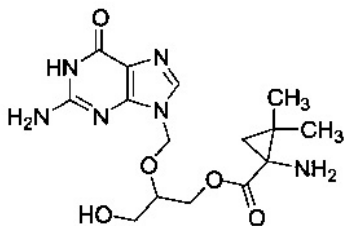


Соединение 6 синтезировали, используя способ, подобный тому, что описан в примерах 2 и 3. ВД: 43%. ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 1,98 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,10 (dd, $J=10,8$ Гц, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,32 (dd, $J=10,6$ Гц, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 7,36-7,45 (m, 5H), 7,86 (s, 1H). ^{13}C ЯМР δ 17,1, 17,4, 30,1, 31,0, 39,2, 40,0, 61,9, 62,6, 65,7, 72,6, 78,7, 117,5, 125,4, 128,1, 129,2, 137,8, 139,8, 153,3, 155,7, 160,1, 172,0, 172,2. ЭСИ-МС: m/z 415,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. МСВР (ЭСИ) расщ. для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_5$

$[M+H]^+$ m/z, 415,1730; найдено 415,1726.

ПРИМЕР 7

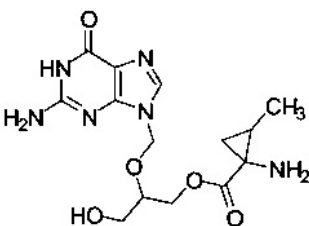
Получение 2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропилового эфира 1-амино-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты (Соединения 7)



Соединение 7 синтезировали, используя способ, подобный тому, что описан в примерах 2 и 3. ВД: 68%, т. пл. = >300°C. ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 1,28 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,9, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,63 (d, J=6,9, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,08 (dd, J=11,6 Гц, J=6,4 Гц, 1H), 4,30 (dd, J=11,6 Гц, J=3,6 Гц, 1H), 5,56 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), ^{13}C ЯМР δ 15,2, 19,1, 20,2, 25,2, 26,4, 42,4, 61,9, 62,6, 66,1, 72,5, 78,1, 117,5, 140,1, 153,5, 155,7, 160,1, 171,6. ЭСИ-МС: m/z 367,3 $[M+H]^+$. МСВР (ЭСИ) рассч. для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_5$ $[M+H]^+$ m/z, 367,1730; найдено 367,1732.

ПРИМЕР 8

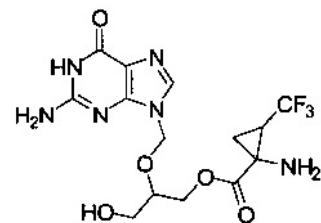
2-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-амино-2-метилциклопропанкарбоновой кислоты (Соединение 8)



Соединение 8 синтезировали, используя способ, подобный тому, что описан в примерах 2 и 3, ВД: 73%. ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 0,75-0,85 (m, 1H), 0,99 (m, 2H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 1,5H), 1,52 (m, 0,5H), 1,57 (m, 0,5H), 1,80 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,12 (dd, J=11,8 Гц, J=6,4 Гц, 1H), 4,29 (dd, J=11,8 Гц, J=3,6 Гц, 1H), 5,56 (s, 2H), 7,87 (s, 1H). ЭСИ-МС: m/z 353,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 9

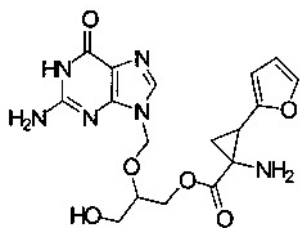
2-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-амино-2-трифторметилциклопропанкарбоновой кислоты (Соединение 9)



Соединение 9 синтезировали, используя способ, подобный тому, что описан в примерах 2 и 3, ВД: 35%. ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) 1,83 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,12 (dd, J=11,6 Гц, J=6,2 Гц, 1H), 4,27 (dd, J=11,8 Гц, J=3,6 Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 7,85 (s, 1H). ЭСИ-МС: m/z 407,1 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 10

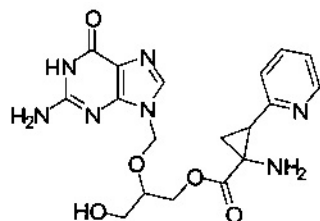
2-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-амино-2-фуран-2-ил-циклопропанкарбоновой кислоты (Соединение 10)



Соединение 10 синтезировали, используя способ, подобный тому, что описан в примерах 2 и 3. ВД: 30%. ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 1,79 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,06 (dd, $J=9,6$ Гц, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,23 (dd, $J=9,4$ Гц, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 6,25-6,26 (m, 1H), 6,35-6,36 (m, 1H), 7,34-7,36 (m, 1H) 7,86 (s, 1H). ^{13}C ЯМР δ 16,0, 17,3, 30,3, 31,4, 39,2, 40,4, 61,9, 62,6, 65,7, 72,6, 78,7, 108,4, 110,9, 128,1, 137,8, 142,3, 148,9, 153,3, 155,7, 160,1, 172,0, 172,1. МСВР (ЭСИ) расч. для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z , 405,1523; найдено 405,1517.

ПРИМЕР 11

2-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-амино-2-пиридин-2-ил-циклопропанкарбоновой кислоты (Соединение 11)



Соединение 11 синтезировали, используя способ, подобный тому, что описан в примерах 2 и 3. ВД: 16%. ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 2,01 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,12 (dd, $J=9,4$ Гц, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,25 (dd, $J=9,2$ Гц, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,57 (s, 2H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,77-7,83 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,60-8,64 (m, 1H). ^{13}C ЯМР δ 16,7, 17,1, 30,6, 31,48, 39,3, 40,8, 61,7, 62,6, 66,1, 72,8, 78,8, 108,4, 110,9, 128,1, 137,8, 142,3, 148,9, 152,3, 155,6, 160,1, 173,0, 173,2.

ПРИМЕР 12

Гидролитическая устойчивость соединения 3 и его аналогов

Соединение 3 и его аналоги (замещенные 2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловые эфиры 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты) исследовали на гидролитическую устойчивость в фосфатном буферном растворе с разными значениями pH (1, 4, 7,4, 10) при концентрации 1 мг/мл и 40°C, используя полуавтоматическую методику ВЭЖХ в течение 12 часов. Использовали 0,1 н соляную кислоту для раствора с pH 1.

Образцы несколько раз вводили вручную в ВЭЖХ через определенные промежутки времени при комнатной температуре. Площади пиков соединений контролировали с помощью УФ-детектирования. Соединение 3 было стабильным в кислотном растворе (pH 4) с $T_{1/2}>300$ часов. При физиологических условиях (pH=7,4) его период полураспада ($T_{1/2}$) составлял 53 часа (Фиг. 1). Периоды полураспада ($T_{1/2}$, при pH 7,4, 40°C) его

аналогов, соединений 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, составляли 85, 75, 68, 58, 33, 29, 43 часа, соответственно. "Период полураспада, $T_{1/2}$ " означает время, необходимое для разложения половины общего количества соединения в растворе в ходе процессов гидролиза, когда скорость удаления почти экспоненциальная. Период полураспада рассчитывали следующим образом: площадь пика образца соединения контролировали в течение 12-часового периода с 2-часовыми интервалами, и строили кривую зависимости от времени для каждого исследуемого буфера. Использовали вычисление первого порядка, чтобы определить константу скорости для каждого буфера по уменьшению площади пика с течением времени.

ПРИМЕР 13

Растворимость в воде соединения 3 и его аналогов

Анализировали растворимость соединения 3 и его аналогов (замещенных 2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-пурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловых эфиров 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты).

Процедура проведения эксперимента по растворимости изменяли из-за химических стабильностей. Кратко, к избытку исследуемого соединения добавляли 0,5 мл воды в количестве один миллилитр на ампулу, предварительно уравнивали и затем подвергали действию ультразвука при 23°C в течение 3 минут. Аликвоты фильтровали и анализировали на содержание лекарственного вещества. Концентрацию каждого соединения определяли с помощью ВЭЖХ, при $\lambda=254$ нм, 23°C. Аликвоту, содержащую исследуемое вещество, разбавляли в 100 раз вследствие предела чувствительности оборудования. Результаты показали, что растворимость в воде соединения 3 составляла 180 мг/мл, что было лучше, чем у ганцикловира (растворимость 2,6 мг/мл).

Растворимость соединений 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11 составляла 227, 155, 170, 213, 261, 260, 253 мг/мл, соответственно.

ПРИМЕР 14

In vitro активность 2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропилового эфира 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты (соединения 3) против вируса простого герпеса (HSV)

Клетки человеческого эпителия (HEp-2) культивировали в MEM (минимальной питательной среде), дополненной 10% эмбриональной телячьей сывороткой и 10% активированной нагреванием сывороткой новорожденных телят. Клетки Vero культивировали в RPMI-1640 и 10% активированной нагреванием сыворотке новорожденных телят. В среде присутствовали пенициллин (1000 МЕ/мл), стрептомицин (100 мкг/мл) и бикарбонатный буфер, клетки выдерживали при 37°C, 5% CO₂, увлажненной атмосфере и пересевали 2~3 раза в неделю.

Противовирусную активность соединения 3 определяли, оценивая ослабление цитопатических эффектов, вызванных HSV-1, на клетках Vero. Клетки Vero (10000 клеток/лунка) в 96-луночном культуральном планшете инфицировали раствором вируса HSV-1 с увеличивающимся разбавлением (10^{-3} до 10^{-5}) в среде L15. После 2 часов инкубации неадсорбированный вирус удаляли, клеточный монослой промывали ФСБ. Затем добавляли разные концентрации соединения 3 и ганцикловира, оба из которых были нетоксичны к клеткам Vero, и затем инкубировали при 37°C в течение 7 дней. Каждые 24 часа наблюдали цитопатические эффекты и фотографировали под микроскопом (Фиг. 2). Активность против HSV-1 определяли в ходе ингибирования цитопатического эффекта по сравнению с контрольным образцом. Цитопатические эффекты после репродукции HSV-1 между клетками Vero выражали количественно в

значениях дозы заражения 50% культуры ткани (TCID₅₀, ЦПД₅₀, которая использовалась для определения инфекционного титра HSV-1, который может вызывать цитопатические эффекты при культивировании).

ПРИМЕР 15

In vivo активность 2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропилового эфира 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты (Соединения 3) против HSV

Влияние соединения 3 на герпетический кератит исследовали на мышах с роговой оболочкой глаза, зараженной HSV-1. Мышам Balb/c (восьминедельного возраста, массой тела 25 г) давали наркоз с изофлураном, и эпителий роговой оболочки как правого, так и левого глаза слегка царапали, образуя на поверхности сетку (четыре горизонтальных и четыре вертикальных царапины), иглой 26-калибра под микроскопом.

В роговую оболочку глаз мыши вводили по 5 мкл суспензии HSV-1, содержащей $2,5 \times 10^6$ бляшкообразующих единиц (PFU, БОЕ), или солевой раствор для контрольного образца. После заражения мышей распределяли произвольно на экспериментальные группы (4-5 мышей на группу), оба глаза обрабатывали соединением 3 или ганцикловиром, или инертным веществом (солевым раствором) после легкой анестезии. Через восемь часов после заражения HSV-1 каждый глаз обрабатывали ежедневно, по 3 раза в день, 1 каплей (10 мкл) 0,34% или 0,2% масс./об. раствора соединения 3 или ганцикловира в солевом растворе с противогрибковым веществом (0,05 масс./об. амфотерицин-В). Кератит ранжировали, регистрировали и оценивали ежедневно в течение 21 дня, а глаза исследовали с помощью микроскопической камеры с частыми интервалами.

На 14 день было обнаружено помутнение роговицы у группы, обработанной инертным веществом, и оно было намного более значительным, чем у группы, обработанной ганцикловиром (GCV) или соединением 3. На 21 день тяжесть симптомов глазной болезни, таких как помутнение роговицы, стромальный кератит и блефарит (язва, выходящая за пределы века), увеличивалась в группе, обработанной инертным веществом. Обработка ганцикловиром существенно снижала степень тяжести стромального кератита и помутнения роговицы, но блефарит все еще сохранялся. Соединение 3 после длительного глазного применения устраняло морфологии внеглазного кератита почти полностью (Фиг. 3).

ПРИМЕР 16

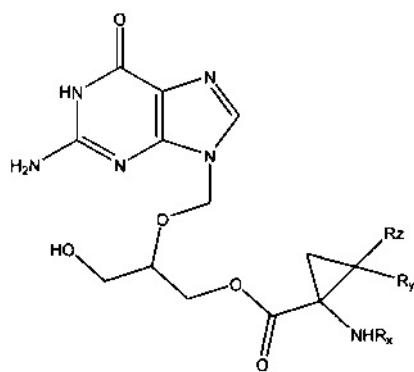
Фармакокинетические исследования 2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропилового эфира 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты (соединения 3)

Пероральную абсорбцию соединения 3 изучали при дозе 34 мг/кг. Использовали самцов крыс SD (250-300 г). Животным не давали пищу в течение ночи (12-18 часов) со свободным доступом к воде. Свежеприготовленный раствор соединения в деионизованной воде вводили через желудочный зонд (1 мл). Образцы крови (200 мкл) брали из хвостовой вены через 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 5, 16 часов. Подобные же эксперименты проводили при дозе 26,5 мг/кг с самцами мышей balb-c (20-25 г), за исключением того, что вводили 0,2 мл свежеприготовленного раствора соединения. Образцы крови (200 мкл) брали из сердца через 0, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 220, 300, 480 минут.

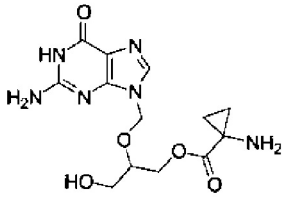
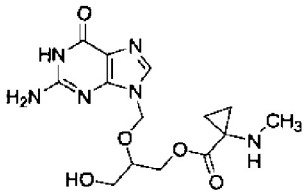
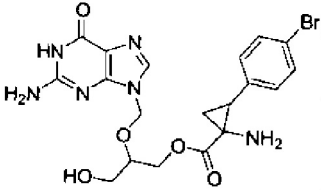
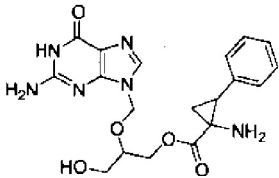
По сравнению с ганцикловиром (GCV) биодоступность соединения 3 лучше, чем ганцикловира. Фиг. 4-5 демонстрируют концентрации в плазме соединения 3 (пунктирная линия) и его метаболита ганцикловира (GCV; сплошная линия) в разные моменты времени у крыс (Фиг. 4) или мышей (Фиг. 5) после введения лекарственного средства

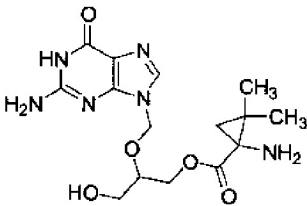
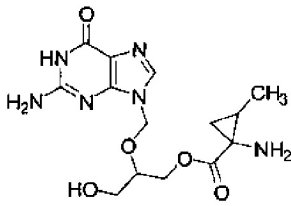
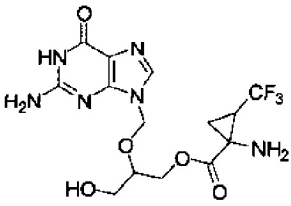
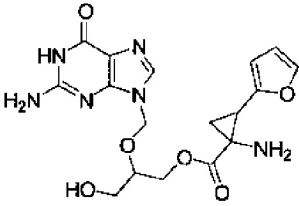
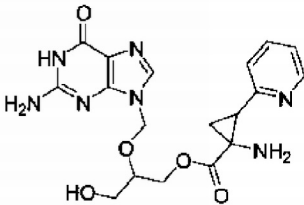
при использовании анализа ВЭЖХ ($n \geq 5$).

Соединение формулы (Т):



Формула (Т)

Номер	Химическое название	Структура	Заместители
соединения			формулы (Т)
Соед. 3	2-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-амино-циклопропанкарбоновой кислоты		R _x = водород R _y = водород R _z = водород
Соед. 4	2-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-метиламино-циклопропанкарбоновой кислоты		R _x = метил R _y = водород R _z = водород
Соед. 5	2-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-амино-2-(4-бром-фенил)-циклопропанкарбоновой кислоты		R _x = водород R _y = 4-бромфенил R _z = водород
Соед. 6	2-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-амино-2-фенил-циклопропанкарбоновой кислоты		R _x = водород R _y = фенил R _z = водород

5	Соед. 7	2-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-амино-2,2-диметил-циклопропанкарбоновой кислоты		R_x = водород R_y = метил R_z = метил
10	Соед. 8	2-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-амино-2-метил-циклопропанкарбоновой кислоты		R_x = водород R_y = метил R_z = водород
15	Соед. 9	2-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-амино-2-трифторметил-циклопропанкарбоновой кислоты		R_x = водород R_y = трифторметил R_z = водород
20	Соед. 10	2-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-амино-2-фуран-2-ил-циклопропанкарбоновой кислоты		R_x = водород R_y = 2-фурил R_z = водород
25	Соед. 11	2-(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропиловый эфир 1-амино-2-пиридин-2-ил-циклопропанкарбоновой кислоты		R_x = водород R_y = 2-пиридил R_z = водород

Каждый R_x и R_z независимо представляет собой водород или метил; и

R_y представляет собой водород, метил, трифторметил, фенил, 4-бромфенил, 2-фурил или 2-пиридил.

Вышеизложенное описание примеров осуществления изобретения представлено только с целью иллюстрирования и не предназначено для того, чтобы быть

5 исчерпывающим или ограничивать изобретение до определенных раскрытых форм. Возможны многочисленные модификации и варианты с учетом вышеприведенной идеи.

Варианты осуществления и примеры были выбраны и описаны, чтобы объяснить принципы изобретения и их практическое применение так, чтобы позволить другим

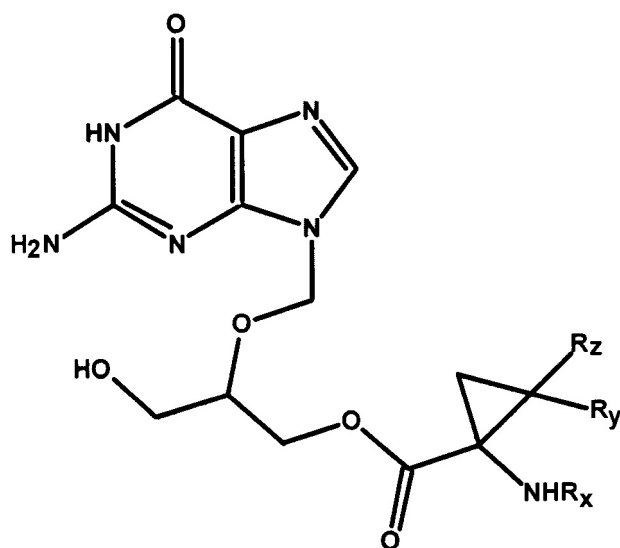
10 специалистам в данной области техники применять изобретение и разные варианты осуществления и с разными модификациями, насколько они подходят к предполагаемому конкретному использованию. Альтернативные воплощения станут очевидны

специалистам в области техники, к которой настоящее изобретение относится, без отклонений от его сущности и объема. Соответственно, объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, а не предшествующим описанием

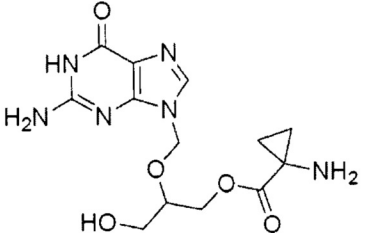
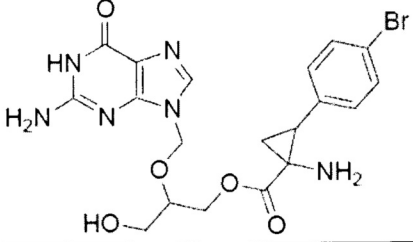
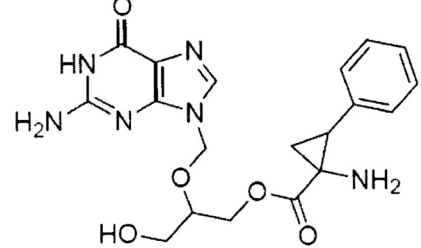
15 и примерами осуществления, содержащимися в данном документе.

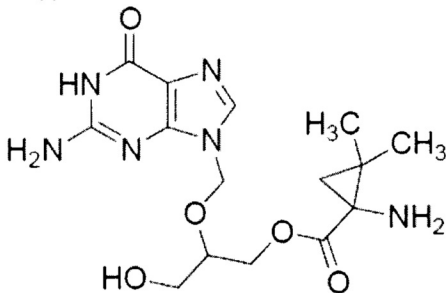
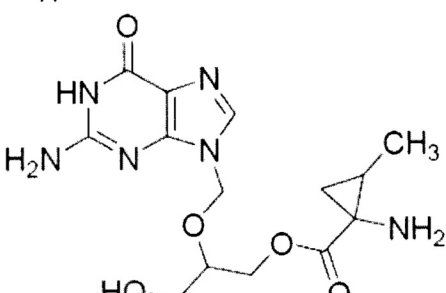
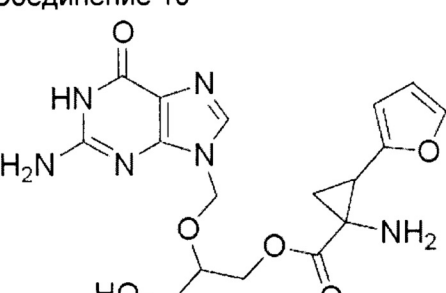
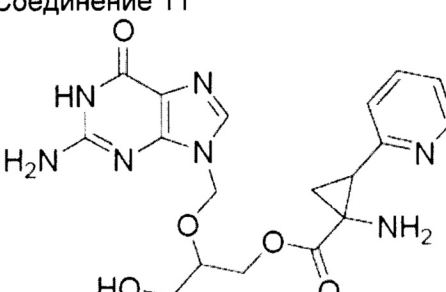
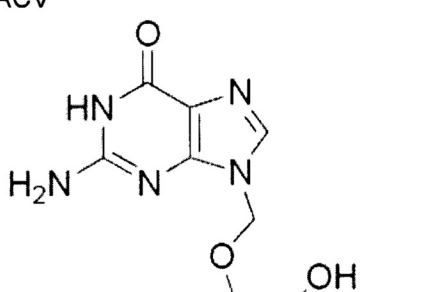
Все приводимые и обсуждаемые в этом описании ссылки включены в данный документ полностью и в такой же степени, как если бы каждая ссылка была включена по отдельности.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1



Формула (Т)

Соединение №	R_x, R_y, R_z
Соединение 3 (как в Д1 – соединение 11) 	$R_x = H$ $R_y = H$ $R_z = H$
Соединение 5 	$R_x = H$ $R_y = 4\text{-бромфенил}$ $R_z = H$
Соединение 6 	$R_x = H$ $R_y = \text{фенил}$ $R_z = H$

5	Соединение 7	
10		$R_x = H$ $R_y = \text{метил}$ $R_z = \text{метил}$
15	Соединение 8	
20		$R_x = H$ $R_y = \text{метил}$ $R_z = H$
25	Соединение 10	
30		$R_x = H$ $R_y = \text{2-фурил}$ $R_z = H$
35	Соединение 11	
40		$R_x = H$ $R_y = \text{2-пиридил}$ $R_z = H$
45	ACV	
		

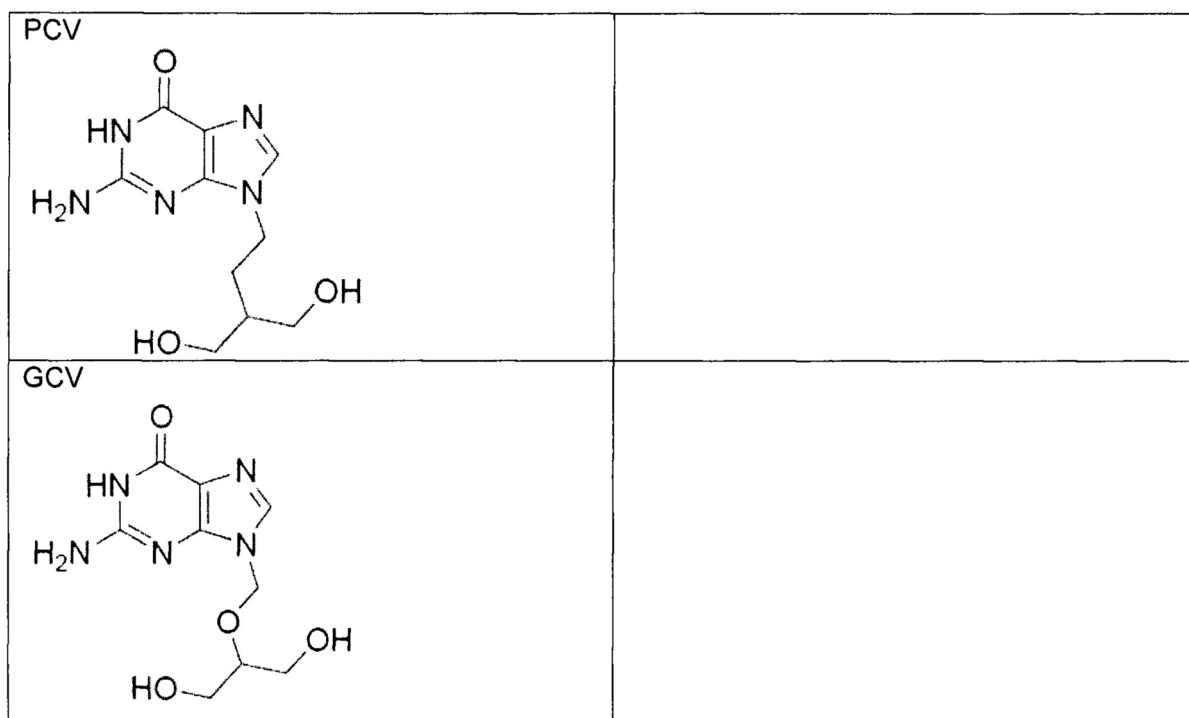
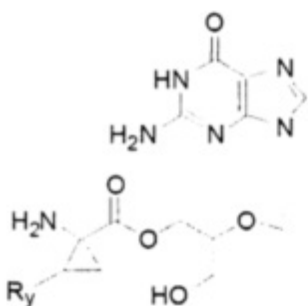


Таблица. Противовирусная активность (IC_{50} , μM) соединений в отношении различных вирусов герпеса.



Соединение №	R_y	HSV1 (EC ₅₀)	HSV2 (EC ₅₀)	CMV (EC ₅₀)	VZV (EC ₅₀)	EBV (EC ₅₀)
3	H	6,03	1,38	2,36	<0,1	>60
5	4-бромфенил	5,67	0,82	6,29	1,61	2,84
6	фенил	29,92	7,08	1,69	2,34	51,65
7	метил	6,82	4,63	10,99	0,35	24,36
8	метил	10,99	1,35	14,69	0,81	7,64
10	2-фурил	3,99	1,42	1,87	2,3	10,08
11	2-пиридил	0,44	0,2	0,48	<0,1	>60
ACV		2,44	2,93	-	1,43	-
PCV		6,8	4,73	66,66	0,77	3,43
GCV		-	-	2,3	-	-

Указанные данные (EC_{50} в мкмоль/л) были получены службой американского Национального института здоровья по *in vitro* скринингу противовирусных препаратов.

HSV1, HSV2 - вирусы простого герпеса

CMV - цитомегаловирус, входящий в семейство *Herpesviridae*

VZV - вирус опоясывающего герпеса

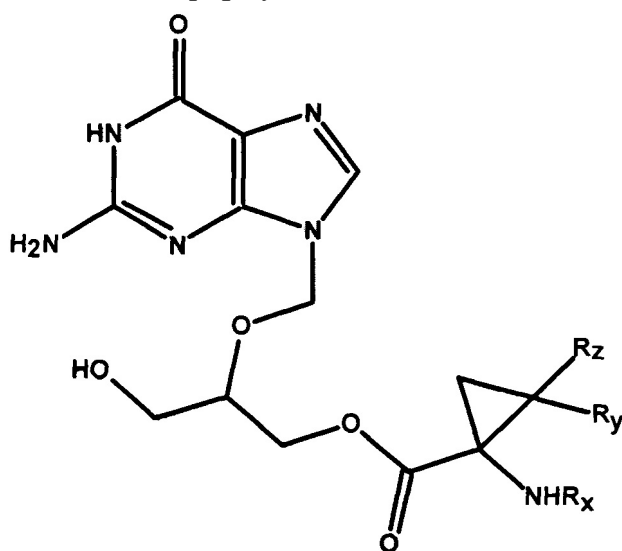
EBV - вирус Эпштейн-Барр, который представляет собой вирус герпеса человека 4 (HHV-4).

Способ

Для изучения активности соединений в отношении HSV1, HSV2, CMV и VZV инфицировали фибробласты крайней плоти человека соответствующими вирусами в присутствии и в отсутствие соединений. Для изучения против-EBV активности соединений клетки Akata инфицировали вирусом EBV в присутствии и в отсутствие соединений. В качестве положительных контролей использовали ACV, PCV или GCV. Цитопатический эффект измеряли с помощью BioTek Multiplate Autoreader. Значения EC₅₀ определяли путем сравнения обработанной группы с необработанной группой с помощью соответствующего программного обеспечения.

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (Т)



Формула (Т)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

каждый R_x и R_z независимо представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, или R_x представляет собой водород и R_z представляет собой (C₁-C₆)алкил, или R_x представляет собой (C₁-C₆)алкил и R_z представляет собой водород; и

R_y представляет собой (C₁-C₆)алкил, гало(C₁-C₆)алкил, C₆-арил, галоC₆-арил или (C₄-C₅)гетероарил с одним гетероатомом, выбранным из азота и кислорода, в кольце.

2. Соединение по п. 1, где

каждый R_x и R_z независимо представляет собой водород или метил; и

R_y представляет собой метил, трифторметил, фенил, 4-бромфенил, 2-фурил или 2-пиридил.

3. Соединение по п. 2, где

каждый R_x и R_z независимо представляет собой водород; и

R_y представляет собой метил, трифторметил, фенил, 4-бромфенил, 2-фурил или 2-пиридил.

4. Соединение по п. 2, где

R_x представляет собой метил; и

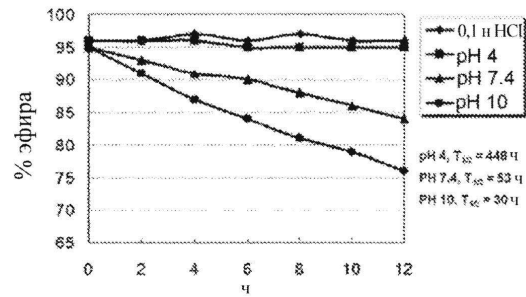
R_z представляет собой водород.

5. Соединение по п. 2, где соединение выбрано из группы, состоящей из
2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропилового эфира
1-амино-2-(4-бромфенил)-циклопропанкарбоновой кислоты,
2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропилового эфира
1-амино-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты,
2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропилового эфира
1-амино-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты,
2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропилового эфира
1-амино-2-метилциклопропанкарбоновой кислоты,
2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропилового эфира
1-амино-2-трифторметилциклопропанкарбоновой кислоты,
2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропилового эфира
1-амино-2-фуран-2-ил-циклопропанкарбоновой кислоты и
2-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидропурин-9-илметокси)-3-гидроксипропилового эфира
1-амино-2-пиридин-2-ил-циклопропанкарбоновой кислоты.

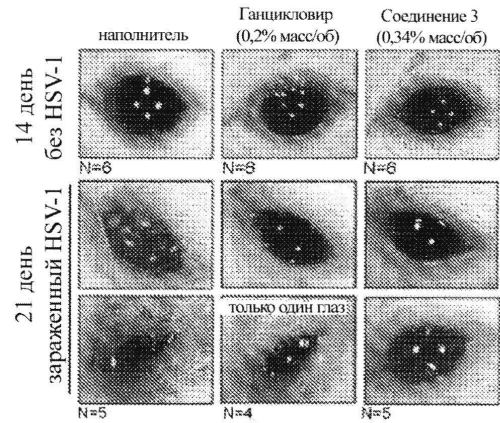
6. Способ лечения герпесвирусной инфекции, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-5.

7. Способ по п. 6, где герпесвирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса, инфекцию опоясывающего герпеса или цитомегаловирусную инфекцию.

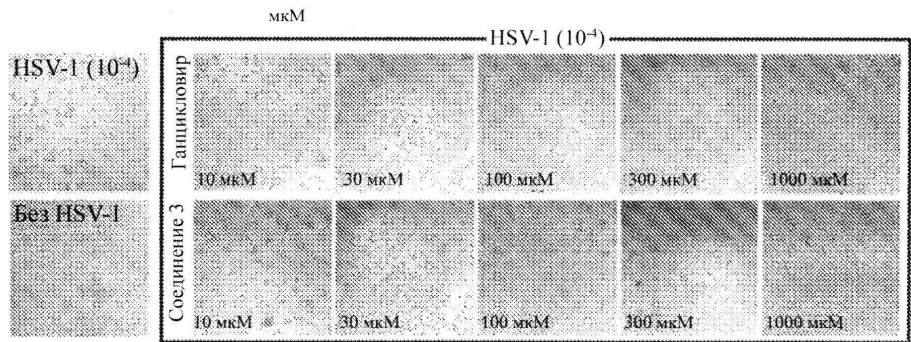
1



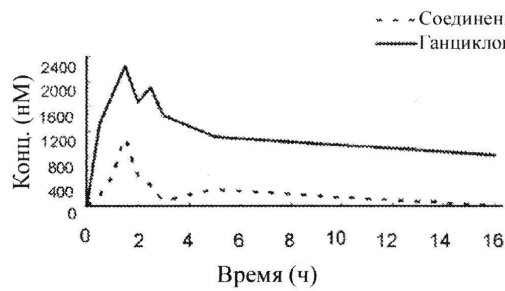
ФИГ. 1



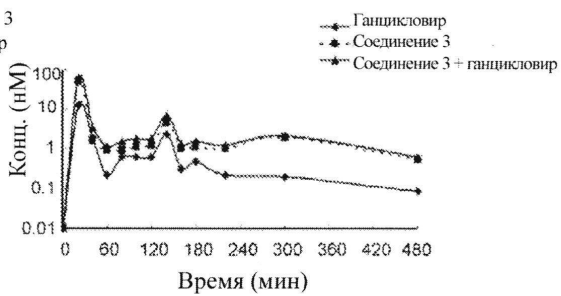
ФИГ. 3



ФИГ. 2



ФИГ. 4



ФИГ. 5