

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015148006, 14.04.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.04.2013 US 61/811,464

(43) Дата публикации заявки: 18.05.2017 Бюл. № 14

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.11.2015(86) Заявка РСТ:
US 2014/034021 (14.04.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/169280 (16.10.2014)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулингз Интернэшнл Инк.", Карпенко Оксана
Юрьевна

(71) Заявитель(и):

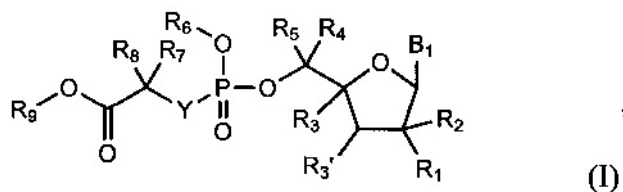
АЧИЛЛИОН ФАРМАСЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Автор(ы):

ДИШПАНДЕ Милинд (US),
ВАЙЛС Джесон Аллан (US),
ХАШИМОТО Акихиро (US),
ФАДКЕ Авинаш (US)(54) **ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ НУКЛЕОЗИДНЫЕ ПРОЛЕКАРСТВА, ПРИМЕНИМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ HCV**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль, в которых:

Y представляет собой NH или O;

R₁ представляет собой гидроксил, фтор или -OCD₃;R₂ представляет собой водород или дейтерий; илиR₂ представляет собой C₁-C₆алкил, алленил, C₂-C₆алкенил или C₂-C₆алкинил; каждый из которых необязательно дейтерирован и необязательно замещен; илиR₁ и R₂ соединены с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца или 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен;R₃ представляет собой водород, дейтерий, галоген или -N₃; или

R_3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, (C_3 - C_6 циклоалкил) C_0 - C_4 карбогидрил, (4-6-членный гетероциклоалкил) C_0 - C_4 карбогидрил, (арил) C_0 - C_4 карбогидрил или (гетероарил) C_0 - C_4 карбогидрил, каждый из которых необязательно дейтерирован и необязательно замещен; и

R_3' представляет собой гидроксил; или

R_3 и R_3' взяты вместе с образованием 3-6-членного кольца, необязательно содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_2 алкила и C_1 - C_2 алкокси;

R_4 представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_2 галогеналкил или C_1 - C_2 галогеналкокси; или R_4 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси, каждый из которых необязательно дейтерирован и необязательно замещен;

R_5 представляет собой водород, дейтерий или галоген; или R_5 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси, каждый из которых необязательно дейтерирован и необязательно замещен; или

R_4 и R_5 взяты вместе с образованием 3-6-членного кольца, необязательно содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S, при этом кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_2 алкила и C_1 - C_2 алкокси;

R_6 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, (арил) C_0 - C_2 алкил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 8-10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; при этом каждый из R_6 необязательно замещен;

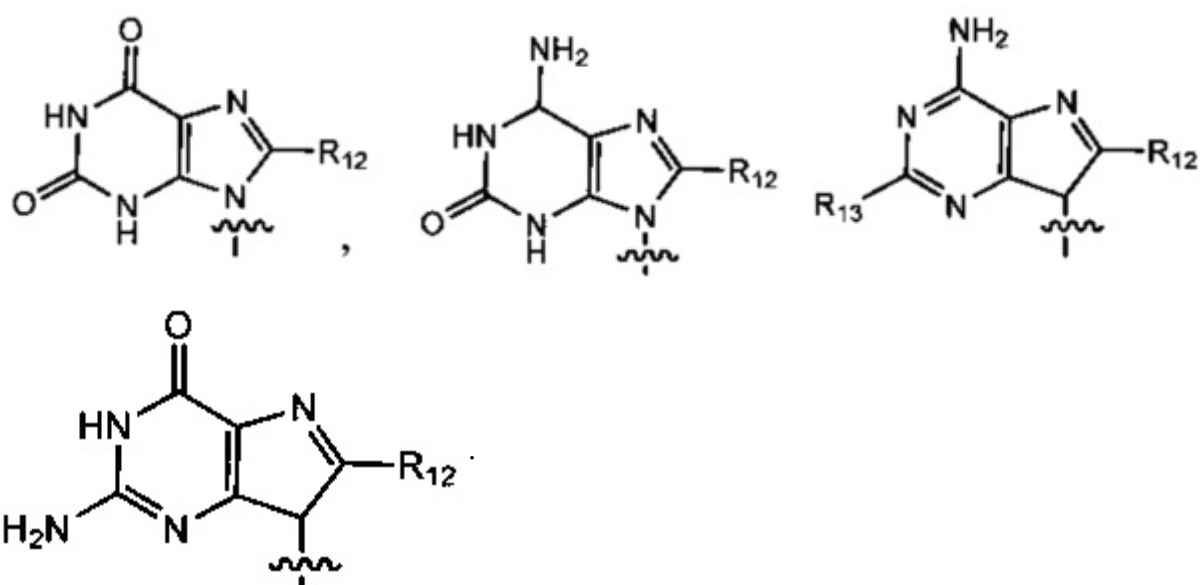
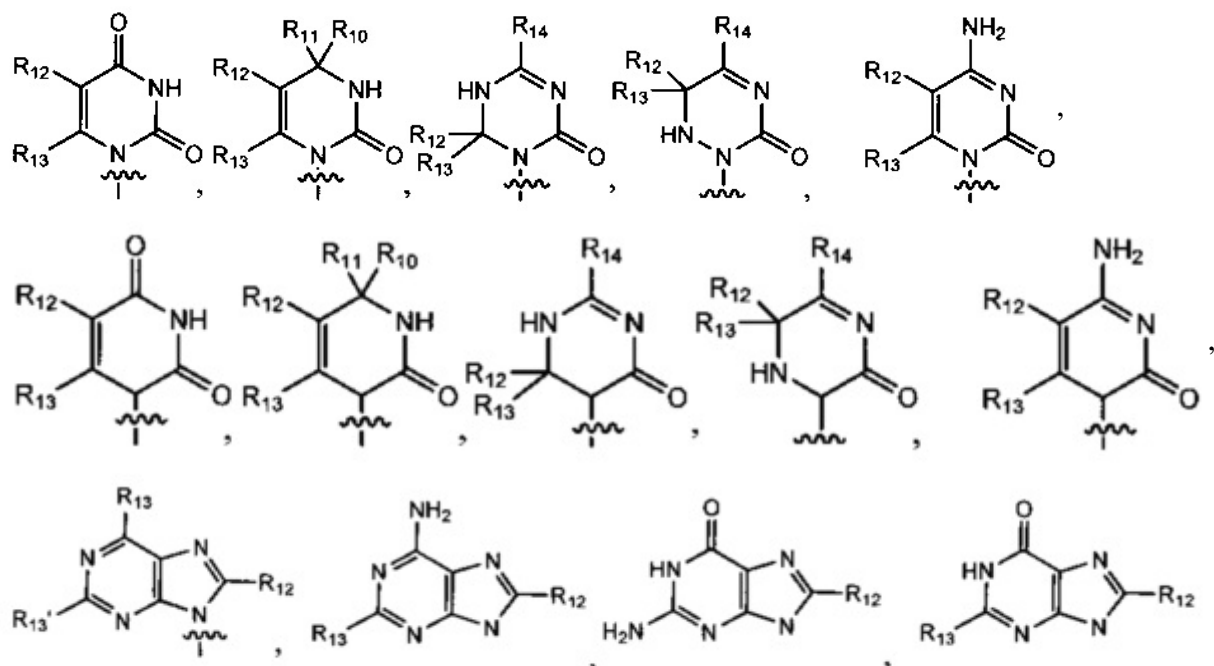
R_7 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_2 галогеналкил или C_1 - C_2 галогеналкокси; или R_7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, (C_3 - C_6 циклоалкил) C_0 - C_4 алкил или (арил) C_0 - C_2 алкил; каждый из которых необязательно замещен;

R_8 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_2 галогеналкил или C_1 - C_2 галогеналкокси; или R_8 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси, каждый из которых необязательно замещен; или

R_7 и R_8 взяты вместе с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца или 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S; каждый из которых необязательно замещен;

R_9 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, (C_3 - C_7 циклоалкил) C_0 - C_4 карбогидрил, (арил) C_0 - C_4 карбогидрил, (3-6-членный гетероциклоалкил) C_0 - C_4 карбогидрил или (гетероарил) C_0 - C_4 карбогидрил, каждый из которых необязательно замещен;

B_1 представляет собой основание, выбранное из



и

R_{10} и R_{11} независимо представляют собой водород и дейтерий;

R_{12} , R_{13} и R_{13}' независимо представляют собой водород, дейтерий, метил и $-CD_3$;
 R_{14} представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, амина, C_1 - C_4 алкокси, дейтерированный C_1 - C_4 алкокси, сложный C_1 - C_4 алкиловый эфир или моно- или ди- C_1 - C_4 алкилкарбамат;

где каждое положение, представленное D, обогащено дейтерием по меньшей мере на 50%; и

один или оба из R_4 и R_5 представляют собой дейтерий с обогащением дейтерием по меньшей мере на 50%; и один или несколько из R_1 , R_2 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{13}' и R_{14} необязательно представляет собой дейтерий с обогащением дейтерием по меньшей мере на 50% или дейтерированный заместитель по меньшей мере с одним положением заместителя, обогащенным дейтерием по меньшей мере на 50%.

2. Соединение или соль по п. 1, в которых

каждое положение, представленное D, обогащено дейтерием по меньшей мере на 90%; и

один или несколько из R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{13}' и R_{14} представляют собой дейтерий с обогащением дейтерием по меньшей мере на 90% или дейтерированный заместитель по меньшей мере с одним положением заместителя, обогащенным дейтерием по меньшей мере на 90%.

3. Соединение или соль по п. 1, в которых

каждое положение, представленное D, обогащено дейтерием по меньшей мере на 90%; и

по меньшей мере два из R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{13}' и R_{14} представляют собой дейтерий с обогащением дейтерием по меньшей мере на 90% или дейтерированный заместитель по меньшей мере с одним положением заместителя, обогащенным дейтерием по меньшей мере на 90%.

4. Соединение или соль по п. 1, в которых

каждое положение, представленное D, обогащено дейтерием по меньшей мере на 95%; и

2 или 3 из R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{13}' и R_{14} представляют собой дейтерий с обогащением дейтерием по меньшей мере на 95% или дейтерированный заместитель по меньшей мере с одним положением заместителя, обогащенным дейтерием по меньшей мере на 95%.

5. Соединение или соль по п. 1, в которых

каждое положение, представленное D, обогащено дейтерием по меньшей мере на 90%; и

3 из R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{13}' и R_{14} представляют собой дейтерий с обогащением дейтерием по меньшей мере на 90% или дейтерированный заместитель по меньшей мере с одним положением заместителя, обогащенным дейтерием по меньшей мере на 90%.

6. Соединение или соль по п. 1, в которых

каждое положение, представленное D, обогащено дейтерием по меньшей мере на 90%; и

по меньшей мере R_4 , R_5 и один из R_{12} и R_{13} представляют собой дейтерий с обогащением дейтерием по меньшей мере на 90% или дейтерированный заместитель по меньшей мере с одним положением заместителя, обогащенным дейтерием по меньшей мере на 90%.

7. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых Y представляет собой NH.

8. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых

R_1 представляет собой гидроксил, фтор или $-OCD_3$;

R_2 представляет собой водород или дейтерий; или

R_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил; каждый из которых необязательно дейтерирован и необязательно замещен.

9. Соединение или соль по п. 8, в которых R_1 представляет собой гидроксил или фтор; и R_2 представляет собой C_1 - C_4 алкил, алленил, C_2 - C_4 алкенил или C_2 - C_4 алкинил; каждый из которых необязательно дейтерирован.

10. Соединение или соль по п. 8, в которых R_1 представляет собой гидроксил или фтор; и R_2 представляет собой метил или $-CD_3$.

11. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых R_1 и R_2 соединены с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца или 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен.

12. Соединение или соль по п. 11, в которых R_1 и R_2 соединены с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца или 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси.

13. Соединение или соль по п. 11, в которых R_1 и R_2 соединены с образованием циклопропильной группы.

14. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых R_3 представляет собой водород, дейтерий, галоген или $-N_3$, и R_3' представляет собой гидроксил.

15. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых R_3 представляет собой C_1 - C_4 алкил, алленил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, $(C_3$ - C_6 циклоалкил) C_0 - C_2 алкил или (фенил)этинил; и R_3' представляет собой гидроксил.

16. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых R_3 и R_3' взяты вместе с образованием 3-6-членного кольца, необязательно содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S, при этом кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_2 алкила и C_1 - C_2 алкокси.

17. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых R_4 представляет собой водород, дейтерий, C_1 - C_2 галогеналкил или C_1 - C_2 галогеналкокси; или R_4 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси, каждый из которых необязательно дейтерирован и необязательно замещен;

R_5 представляет собой водород или дейтерий; или R_5 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси, каждый из которых необязательно дейтерирован и необязательно замещен.

18. Соединение или соль по п. 17, в которых R_4 представляет собой водород или дейтерий, или R_4 представляет собой C_1 - C_4 алкил, алленил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил или C_1 - C_4 алкокси, каждый из которых необязательно дейтерирован; и

R_5 представляет собой водород или дейтерий; или R_5 представляет собой C_1 - C_6 алкил,

алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси, каждый из которых необязательно дейтерирован.

19. Соединение или соль по п. 18, в которых R_4 и R_5 представляют собой дейтерий.

20. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых R_4 и R_5 взяты вместе с образованием 3-6-членного кольца, необязательно содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S, при этом кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_2 алкила и C_1 - C_2 алкокси.

21. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых R_6 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, каждый из которых необязательно замещен.

22. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых R_6 представляет собой (арил) C_0 - C_2 алкил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 8-10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; каждый из которых R_6 необязательно замещен.

23. Соединение или соль по п. 22, в которых R_6 представляет собой фенил, пиридил, нафтил или индолил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, (моно- и ди- C_1 - C_4 алкиламино) C_0 - C_2 алкила, C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси.

24. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых R_7 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_2 галогеналкил или C_1 - C_2 галогеналкокси; или R_7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, (C_3 - C_6 циклоалкил) C_0 - C_4 алкил или (арил) C_0 - C_2 алкил; каждый из которых необязательно замещен; и

R_8 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_2 галогеналкил или C_1 - C_2 галогеналкокси; или R_8 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси, каждый из которых необязательно замещен.

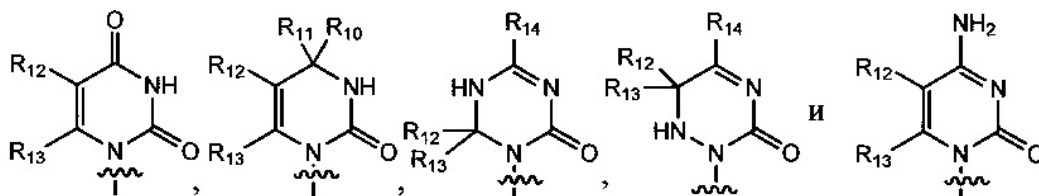
25. Соединение или соль по п. 24, в которых R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси.

26. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых R_7 и R_8 взяты вместе с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца или 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S; каждый из которых необязательно замещен.

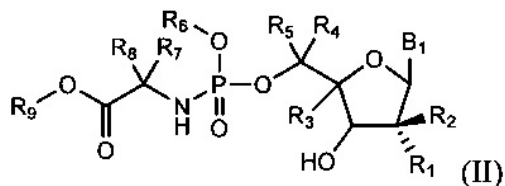
27. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых R_9 представляет собой C_1 - C_6 алкил, (C_3 - C_7 циклоалкил) C_0 - C_4 алкил или (фенил) C_0 - C_4 алкил, каждый из которых необязательно замещен.

28. Соединение или соль по п. 27, в которых R_9 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

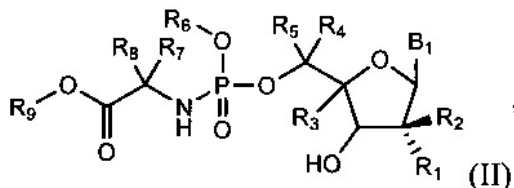
29. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых V_1 представляет собой пиримидиновое основание, выбранное из



30. Соединение или соль по п. 1, характеризующиеся формулой (II)



31. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, характеризующиеся формулой (II)



или его фармацевтически приемлемая соль, в которых

R₁ представляет собой гидроксил, фтор или -OCD₃;

R₂ представляет собой водород, -CH₃ или -CD₃; или

R₁ и R₂ соединены с образованием циклопропила;

R₃ представляет собой водород или -N₃;

R₄ и R₅ независимо представляют собой водород, дейтерий, метил или -CD₃;

R₆ представляет собой фенил, пиридил, нафтил или индолил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino, циано, -CHO, -COOH, -CONH₂, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₁-C₆алкокси, C₂-C₆алканоида, сложного C₁-C₆алкилового эфира, (моно- и ди-C₁-C₆алкиламино)C₀-C₂алкила, C₁-C₂галогеналкила и C₁-C₂галогеналкокси;

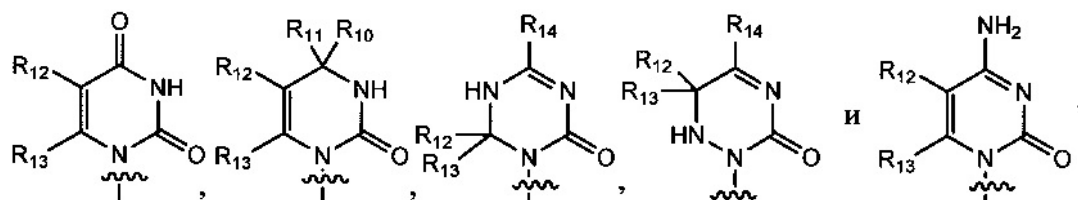
R₇ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, C₁-C₂галогеналкил, C₁-C₂галогеналкокси, (C₃-C₆циклоалкил)C₀-C₄алкил или (арил)C₀-C₂алкил;

R₈ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, C₁-C₂галогеналкил или C₁-C₂галогеналкокси; или

R₇ и R₈ взяты вместе с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца; и

R₉ представляет собой C₁-C₆алкил, (C₃-C₇циклоалкил)C₀-C₄алкил или (арил)C₀-C₄алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino, циано, -CHO, -COOH, -CONH₂, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₁-C₆алкокси, C₂-C₆алканоида, сложного C₁-C₆алкилового эфира, (моно- и ди-C₁-C₆алкиламино)C₀-C₂алкила, C₁-C₂галогеналкила и C₁-C₂галогеналкокси;

B₁ представляет собой основание, выбранное из



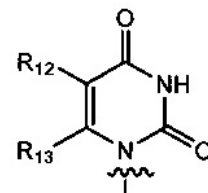
где

R_{10} и R_{11} независимо представляют собой водород и дейтерий;

R_{12} и R_{13} независимо представляют собой водород, дейтерий и метил;

R_{14} представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, amino, C_1 - C_4 алкокси, дейтерирован C_1 - C_4 алкокси, сложный C_1 - C_4 алкиловый эфир или моно- или ди- C_1 - C_4 алкилкарбамат.

32. Соединение или соль по п. 31, в которых V_1 представляет собой



33. Соединение или соль по п. 32, в которых

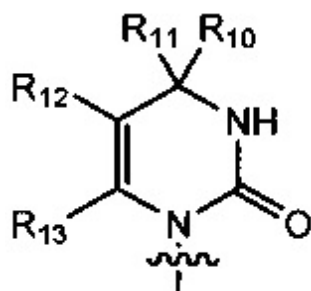
R_{12} представляет собой дейтерий, и R_{13} представляет собой водород.

34. Соединение или соль по п. 32, в которых

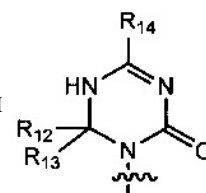
R_{12} представляет собой водород, и R_{13} представляет собой дейтерий.

35. Соединение или соль по п. 32, в которых оба R_{12} и R_{13} представляют собой водород.

36. Соединение или соль по п. 31, в которых V_1 представляет собой



37. Соединение или соль по п. 31, в которых V_1 представляет собой



38. Соединение или соль по п. 37, в которых

оба R_{12} и R_{13} представляют собой дейтерий, и R_{14} представляет собой гидроксил.

39. Соединение или соль по п. 37, в которых

оба R_{12} и R_{13} представляют собой водород, и R_{14} представляет собой гидроксил.

40. Соединение или соль по п. 37, в которых

R_{12} представляет собой водород, R_{13} представляет собой дейтерий, и R_{14} представляет собой гидроксил.

41. Соединение или соль по п. 37, в которых

оба R_{12} и R_{13} представляют собой дейтерий, и R_{14} представляет собой amino.

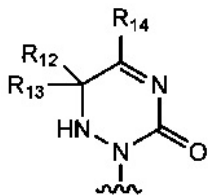
42. Соединение или соль по п. 37, в которых

оба R_{12} и R_{13} представляют собой водород, и R_{14} представляет собой amino.

43. Соединение или соль по п. 37, в которых

R_{12} представляет собой водород, R_{13} представляет собой дейтерий, и R_{14} представляет собой amino.

44. Соединение или соль по п. 31, в которых



45. Соединение или соль по п. 44, в которых

оба R_{12} и R_{13} представляют собой дейтерий, и R_{14} представляет собой гидроксил.

46. Соединение или соль по п. 44, в которых

оба R_{12} и R_{13} представляют собой водород, и R_{14} представляет собой гидроксил.

47. Соединение или соль по п. 44, в которых

R_{12} представляет собой водород, R_{13} представляет собой дейтерий, и R_{14} представляет собой гидроксил.

48. Соединение или соль по п. 44, в которых

оба R_{12} и R_{13} представляют собой дейтерий, и R_{14} представляет собой amino.

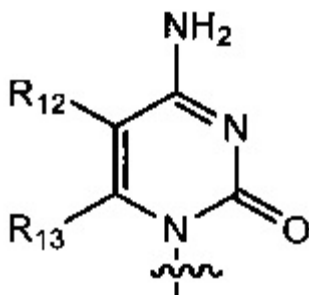
49. Соединение или соль по п. 44, в которых

оба R_{12} и R_{13} представляют собой водород, и R_{14} представляет собой amino.

50. Соединение или соль по п. 44, в которых

R_{12} представляет собой водород, R_{13} представляет собой дейтерий, и R_{14} представляет собой amino.

51. Соединение или соль по п. 31, в которых



52. Соединение или соль по п. 51, в которых

R_{12} представляет собой водород, и R_{13} представляет собой дейтерий.

53. Соединение или соль по п. 51, в которых

R_{12} представляет собой дейтерий, и R_{13} представляет собой водород.

54. Соединение или соль по п. 31, в которых R_3 представляет собой водород.

55. Соединение или соль по п. 31, в которых R_3 представляет собой $-N_3$.

56. Соединение или соль по п. 31, в которых R_6 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino, циано, $-CHO$, $-COOH$, $-CONH_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алканоила, сложного C_1 - C_6 алкилового эфира, (моно- и ди- C_1 - C_6 алкиламино) C_0 - C_2 алкила, C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси.

57. Соединение или соль по п. 31, в которых R_6 представляет собой незамещенный фенил.

58. Соединение или соль по п. 31, в которых R_6 представляет собой незамещенный нафтил.

59. Соединение или соль по п. 31, в которых R_7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, и R_8 представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил.

60. Соединение или соль по п. 31, в которых R_7 представляет собой метил, и R_8 представляет собой водород.

61. Соединение или соль по п. 31, в которых R_9 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

62. Соединение или соль по п. 31, в которых R_9 представляет собой $(C_3$ - C_7 циклоалкил) C_0 - C_2 алкил или (фенил) C_0 - C_2 алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, (моно- и ди- C_1 - C_6 алкиламино) C_0 - C_2 алкила, C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси.

63. Соединение или соль по п. 31, в которых

R_1 представляет собой гидроксил, фтор или $-OCD_3$;

R_2 представляет собой водород, $-CH_3$ или $-CD_3$; или

R_1 и R_2 соединены с образованием циклопропила;

R_3 представляет собой водород или $-N_3$;

R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, дейтерий, метил или $-CD_3$;

R_6 представляет собой фенил, пиридил, нафтил или индолил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, (моно- и ди- C_1 - C_4 алкиламино) C_0 - C_2 алкила, C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси;

R_7 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_2 галогеналкил, C_1 - C_2 галогеналкокси, $(C_3$ - C_6 циклоалкил) C_0 - C_2 алкил или (фенил) C_0 - C_2 алкил;

R_8 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_2 алкил или C_1 - C_2 алкокси; или

R_7 и R_8 взяты вместе с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца; и

R_9 представляет собой C_1 - C_6 алкил, $(C_3$ - C_7 циклоалкил) C_0 - C_2 алкил или (арил) C_0 - C_2 алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, (моно- и ди- C_1 - C_6 алкиламино) C_0 - C_2 алкила, C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 галогеналкокси.

64. Соединение или соль по п. 63, в которых

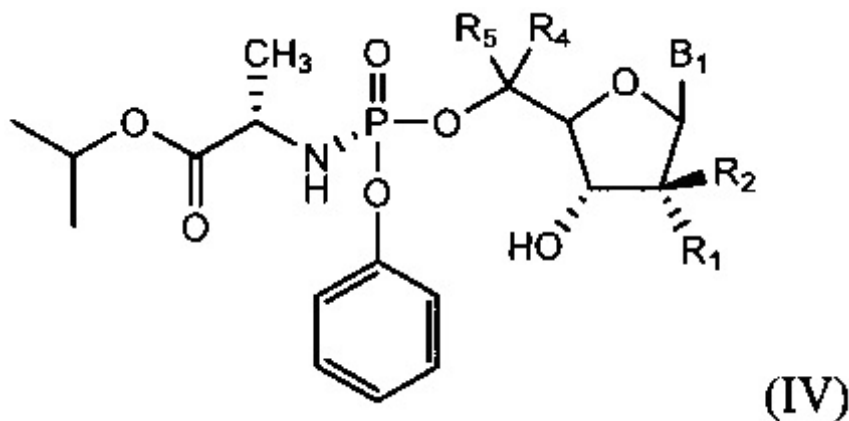
R_6 представляет собой фенил, нафтил или индолил;

R_7 представляет собой водород, галоген или C_1 - C_4 алкил;

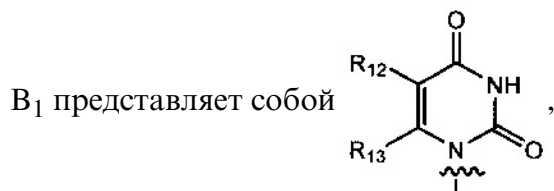
R_8 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_2 алкил или C_1 - C_2 алкокси; и

R_9 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

65. Соединение или соль по п. 1, характеризующиеся формулой (IV)



66. Соединение или соль по любому из пп. 63-65, в которых



оба R_4 и R_5 представляют собой дейтерий; один из R_{12} и R_{13} представляет собой дейтерий, а другой представляет собой водород.

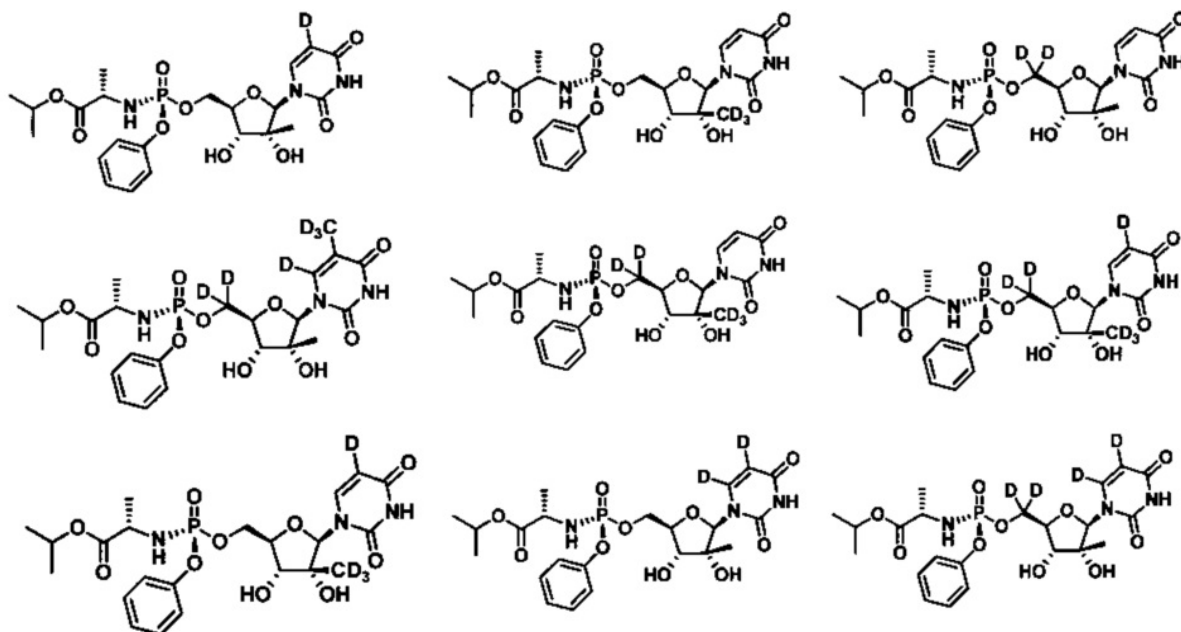
67. Соединение или соль по п. 66, в которых R_1 представляет собой гидроксил и R_2 представляет собой метил.

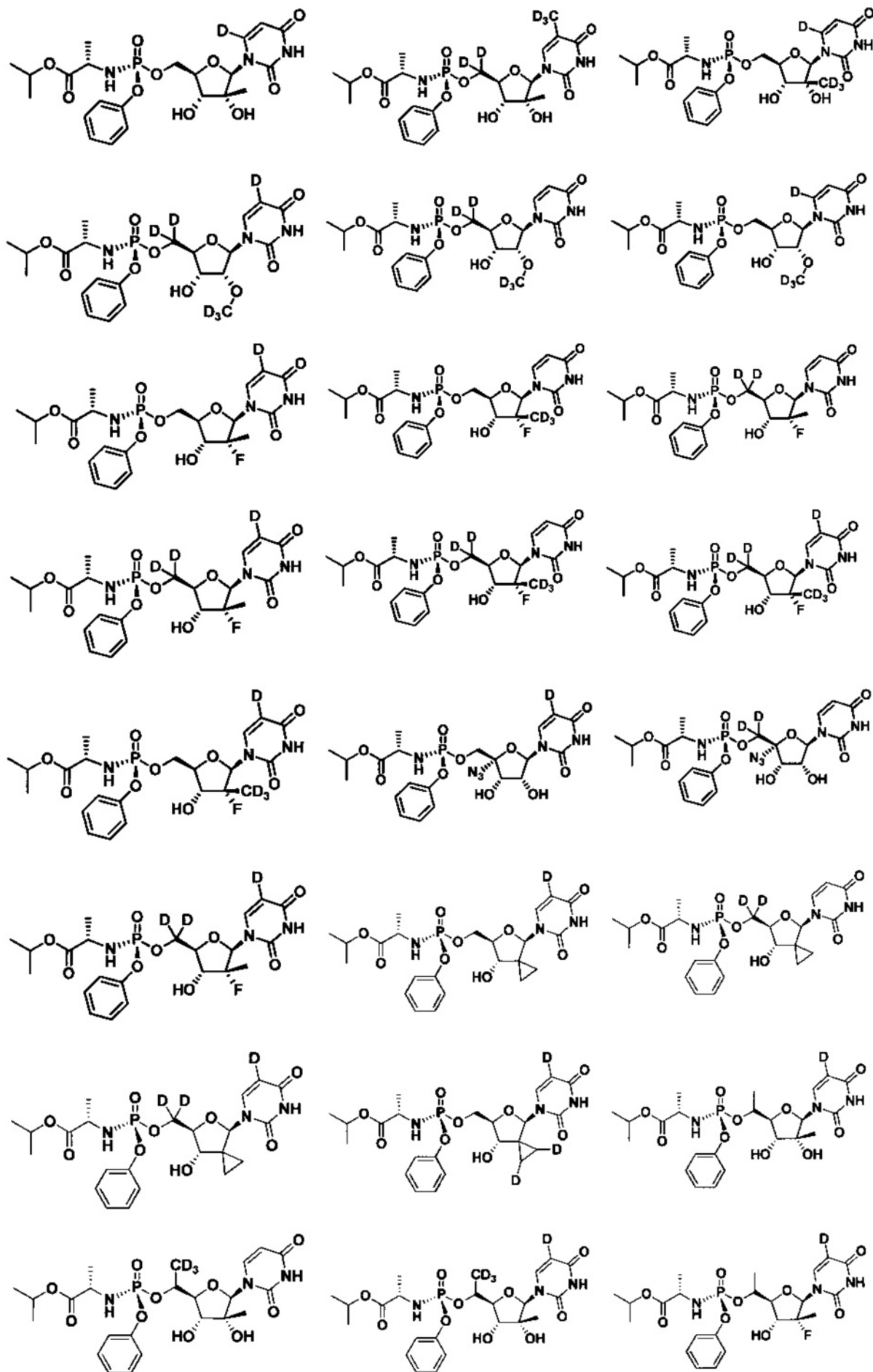
68. Соединение или соль по п. 66, в которых R_1 представляет собой гидроксил, и R_2 представляет собой $-CD_3$.

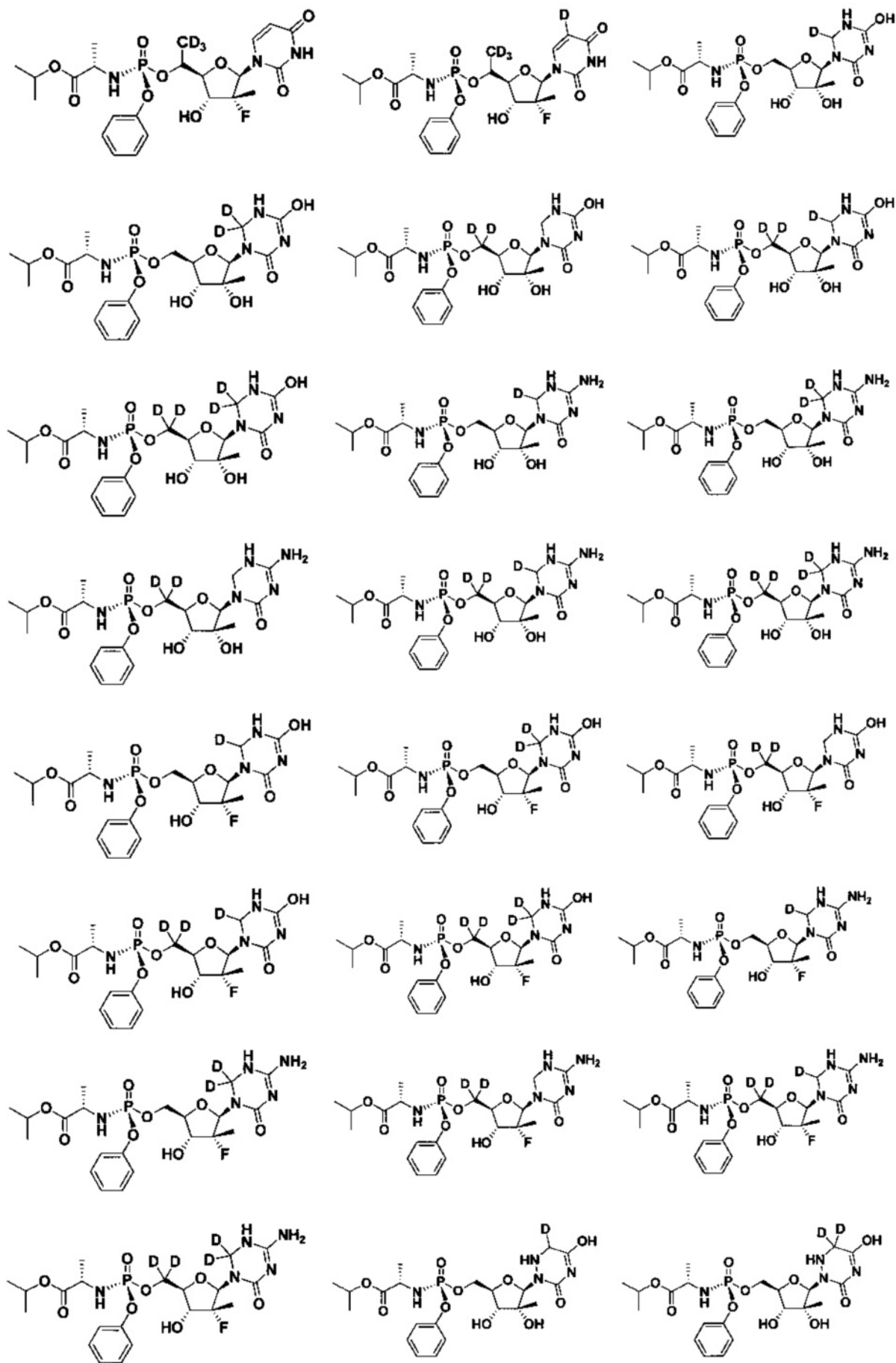
69. Соединение или соль по п. 66, в которых R_1 и R_2 соединены с образованием циклопропильной группы.

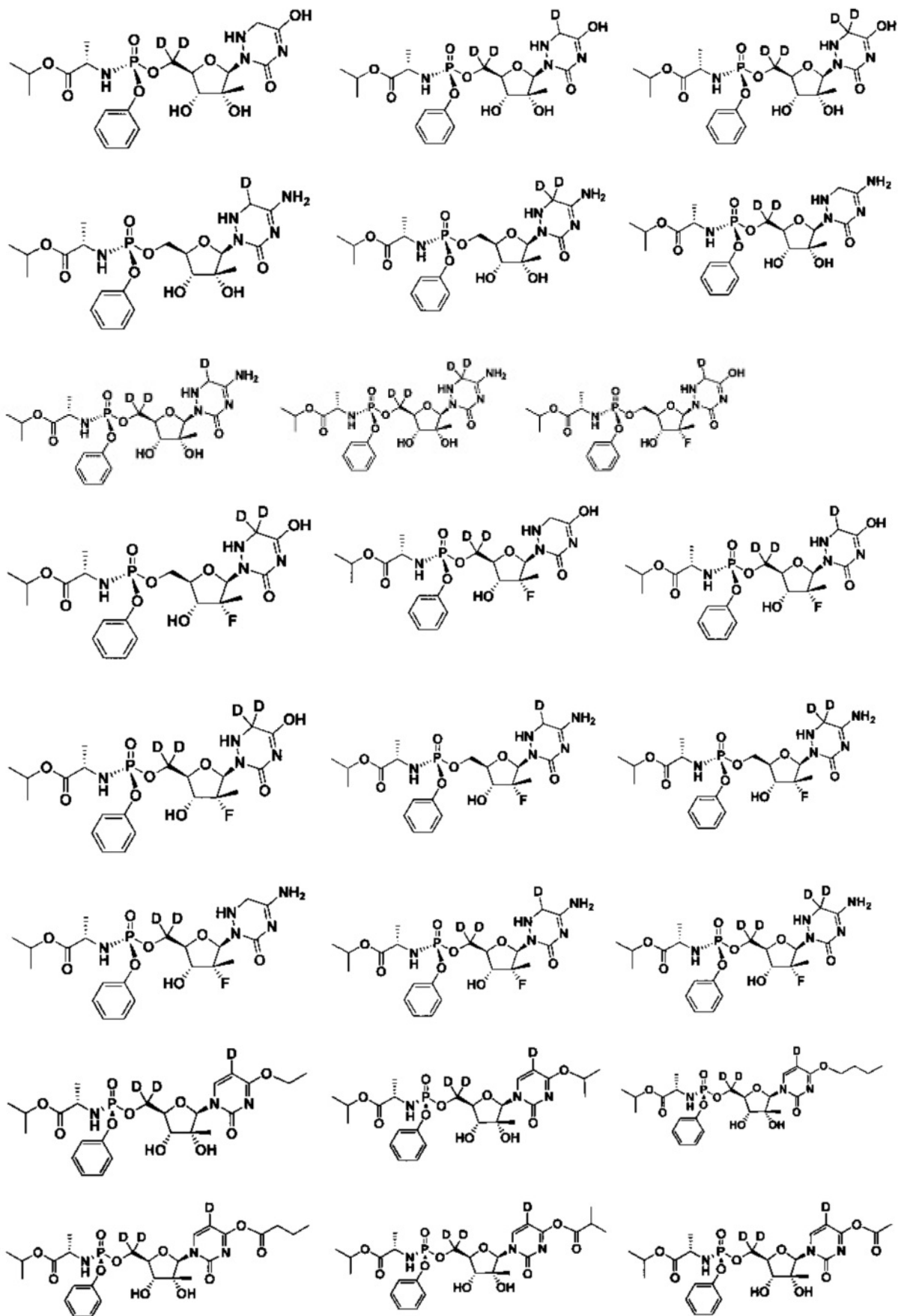
70. Соединение или соль по п. 66, в которых R_1 представляет собой фтор, и R_2 представляет собой метил или $-CD_3$.

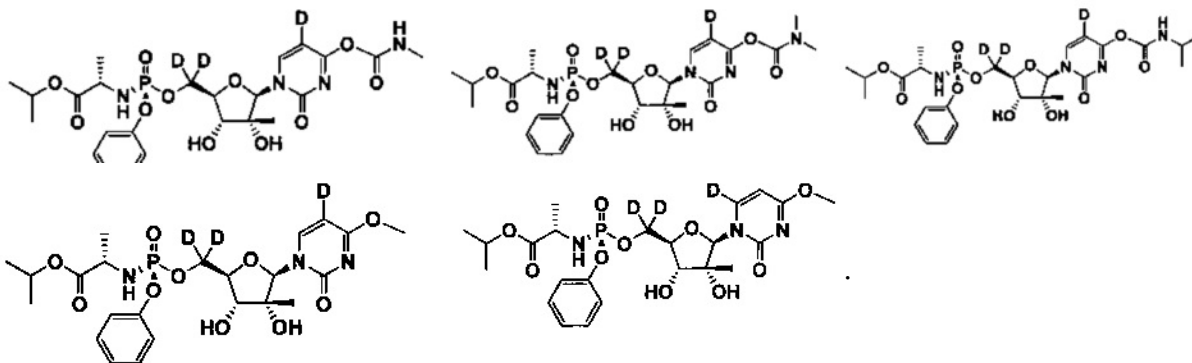
71. Соединение или его соль по п. 1, при этом соединение выбрано из











72. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль по любому из пп. 1-71 вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

73. Фармацевтическая композиция по п. 72, содержащая одно или несколько дополнительных соединений, при этом дополнительное(ые) соединение(ия) представляет собой терапевтически активное средство.

74. Фармацевтическая композиция по п. 72, дополнительно содержащая по меньшей мере один из ингибитора протеазы NS3 HCV и ингибитора NS5a HCV.

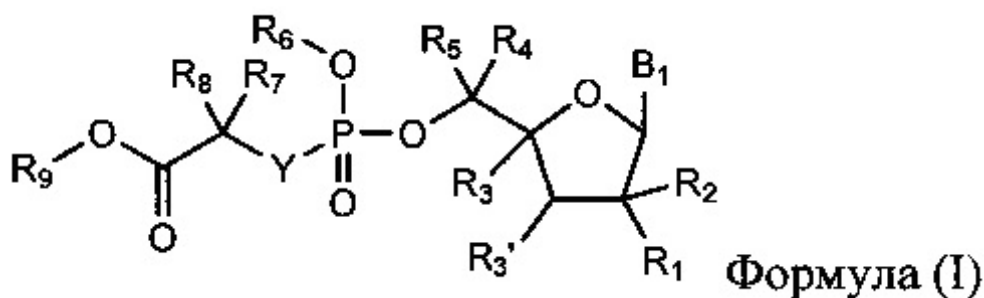
75. Фармацевтическая композиция по п. 72, дополнительно содержащая ингибитор NS5A и по меньшей мере одно из совапревира и АСН-2684.

76. Способ лечения инфекции гепатита С у больного, предусматривающий введение больному эффективного количества соединения по любому из пп. 1-71 или фармацевтической композиции по любому из пп. 72-75.

77. Способ лечения вирусной инфекции Flaviviridae у больного, предусматривающий введение больному эффективного количества соединения по любому из пп. 1-71 или фармацевтической композиции по любому из пп. 72-75.

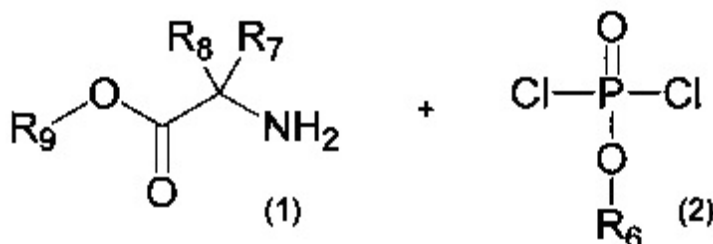
78. Способ по п. 77, при котором вирусной инфекции Flaviviridae является лихорадка денге, вирусная инфекция Западного Нила, желтая лихорадка или инфекция вируса диареи крупного рогатого скота.

79. Способ получения соединения формулы (I),

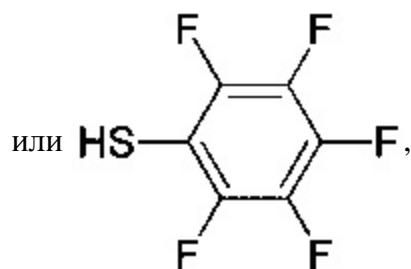
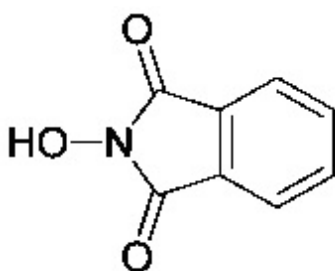
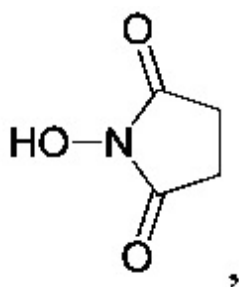
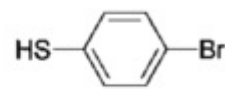
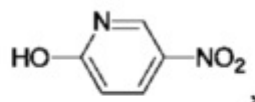
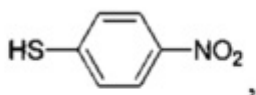
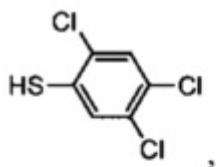


предусматривающий

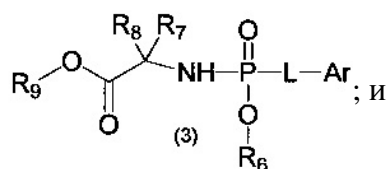
(i) осуществление реагирования сложного аминоэфира (1) с дихлорфосфатом (2) с образованием реакционной смеси;



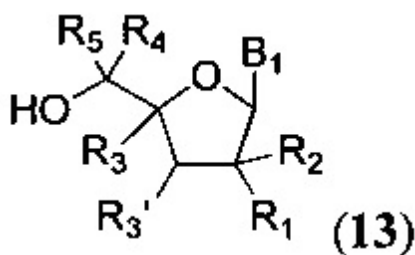
(ii) добавление к реакционной смеси из (i) Ar-LH, где L представляет собой S или O, и Ar-LH представляет собой



с образованием промежуточного соединения (3),



(iii) осуществление реагирования промежуточного соединения (3) с нуклеозидом (13),



с образованием соединения формулы (I), в котором
Y представляет собой NH или O;

R₁ представляет собой гидроксил, фтор или -OCD₃;

R₂ представляет собой водород или дейтерий; или

R_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил; каждый из которых необязательно дейтерирован и необязательно замещен; или

R_1 и R_2 соединены с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца или 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен;

R_3 представляет собой водород, дейтерий, галоген или $-N_3$; или

R_3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, $(C_3$ - C_6 циклоалкил) C_0 - C_4 карбогидрил, (4-6-членный гетероциклоалкил) C_0 - C_4 карбогидрил, (арил) C_0 - C_4 карбогидрил или (гетероарил) C_0 - C_4 карбогидрил, каждый из которых необязательно дейтерирован и необязательно замещен; и

R_3' представляет собой гидроксил; или

R_3 и R_3' взяты вместе с образованием 3-6-членного кольца, необязательно содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_2 алкила и C_1 - C_2 алкокси;

R_4 представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_2 галогеналкил или C_1 - C_2 галогеналкокси; или R_4 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси, каждый из которых необязательно дейтерирован и необязательно замещен;

R_5 представляет собой водород, дейтерий или галоген; или R_5 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси, каждый из которых необязательно дейтерирован и необязательно замещен; или

R_4 и R_5 взяты вместе с образованием 3-6-членного кольца, необязательно содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S, при этом кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_2 алкила и C_1 - C_2 алкокси;

R_6 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, (арил) C_0 - C_2 алкил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 8-10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; при этом каждый из R_6 необязательно замещен;

R_7 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_2 галогеналкил или C_1 - C_2 галогеналкокси; или R_7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкокси, $(C_3$ - C_6 циклоалкил) C_0 - C_4 алкил или (арил) C_0 - C_2 алкил; каждый из которых необязательно замещен;

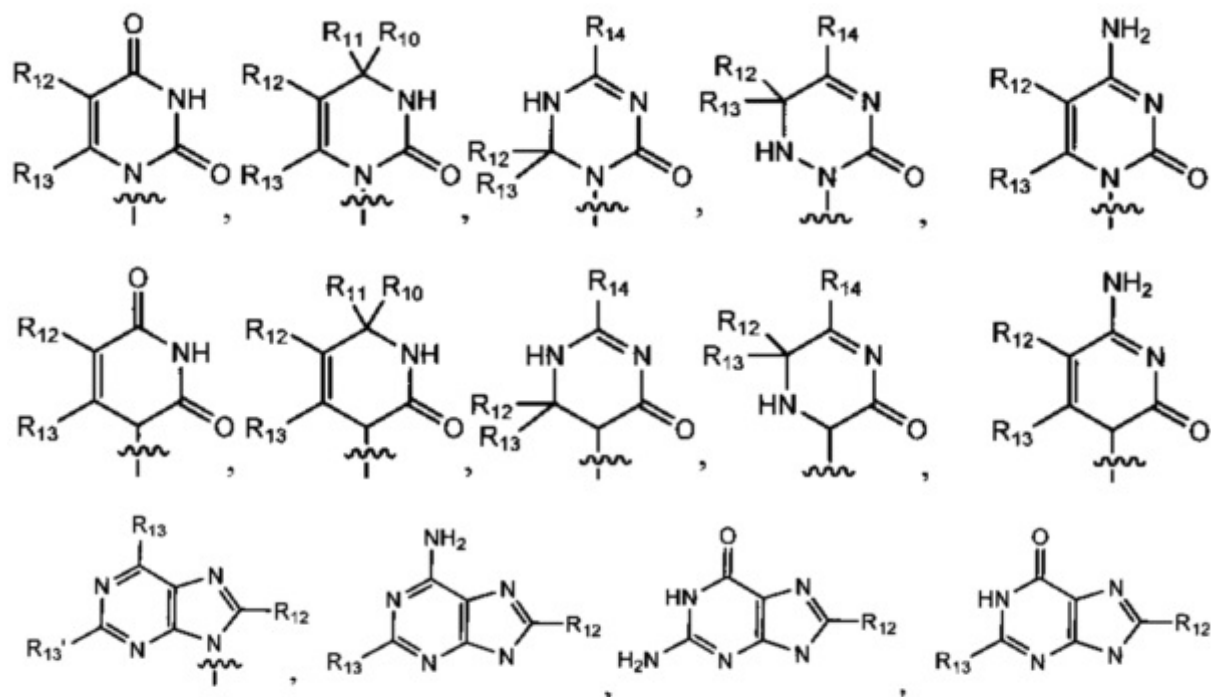
R_8 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_2 галогеналкил или C_1 - C_2 галогеналкокси; или R_8 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_1 - C_6 алкокси, каждый из которых необязательно замещен; или

R_7 и R_8 взяты вместе с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца или 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S; каждый из которых необязательно замещен;

R_9 представляет собой C_1 - C_6 алкил, алленил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, $(C_3$ - C_7 циклоалкил) C_0 - C_4 карбогидрил, (арил) C_0 - C_4 карбогидрил, (3-6-членный

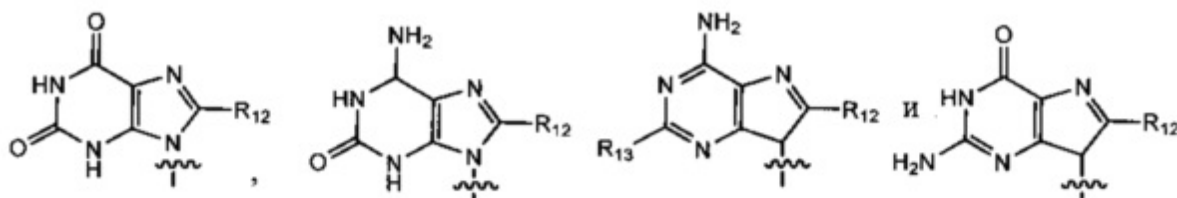
гетероциклоалкил)C₀-C₄карбогидрил или (гетероарил)C₀-C₄карбогидрил, каждый из которых необязательно замещен;

B₁ представляет собой основание, выбранное из



RU 2015148006 A

RU 2015148006 A



R_{10} и R_{11} независимо представляют собой водород и дейтерий;

R_{12} , R_{13} и R_{13}' независимо представляют собой водород, дейтерий, метил и $-CD_3$;

R_{14} представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, amino, C_1 - C_4 алкокси, дейтерированный C_1 - C_4 алкокси, сложный C_1 - C_4 алкиловый эфир или моно- или ди- C_1 - C_4 алкилкарбамат;

где каждое положение, представленное D, обогащено дейтерием по меньшей мере на 50%; и

один или несколько из R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{13}' и R_{14} представляют собой дейтерий с обогащением дейтерием по меньшей мере на 50% или дейтерированы по меньшей мере с одним положением, обогащенным дейтерием по меньшей мере на 50%.

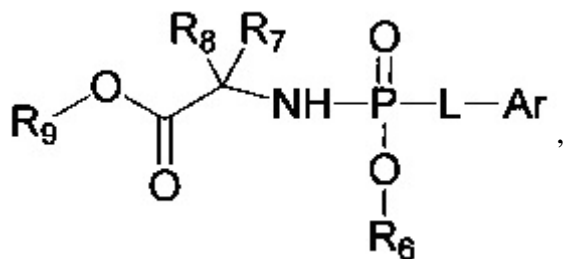
80. Способ по п.79, при котором сложный аминоэфир (1) и дихлорфосфат (2) объединяют при температуре менее $-20^{\circ}C$.

81. Способ по п. 80, при котором сложный аминоэфир (1) и дихлорфосфат (2) объединяют при температуре от $-40^{\circ}C$ до приблизительно $-60^{\circ}C$.

82. Способ по п. 79, при котором в смесь сложного аминоэфира (1) и дихлорфосфата (2) добавляют основание.

83. Способ по п. 82, при котором основанием является триэтиламин, и добавление основания в смесь осуществляют в органическом растворителе, выбранном из дихлорметана, 1-пропанола, 2-метилтетрагидрофурана или тетрагидрофурана.

84. Промежуточное соединение формулы



в котором

Ar представляет собой необязательно замещенную арильную, гетероарильную или гетероциклоалкильную группу;

L представляет собой O или S;

R₆ представляет собой C₁-C₆алкил, алленил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, (арил)C₀-C₂алкил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 8-10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; при этом каждый из R₆ необязательно замещен;

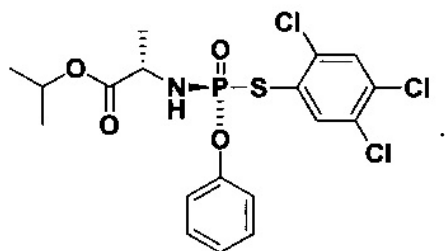
R₇ представляет собой водород, галоген, C₁-C₂галогеналкил или C₁-C₂галогеналкокси; или R₇ представляет собой C₁-C₆алкил, алленил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆алкокси, (C₃-C₆циклоалкил)C₀-C₄алкил или (арил)C₀-C₂алкил; каждый из которых необязательно замещен;

R₈ представляет собой водород, галоген, C₁-C₂галогеналкил или C₁-C₂галогеналкокси; или R₈ представляет собой C₁-C₆алкил, алленил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил или C₁-C₆алкокси, каждый из которых необязательно замещен; или

R₇ и R₈ взяты вместе с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца или 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S; каждый из которых необязательно замещен;

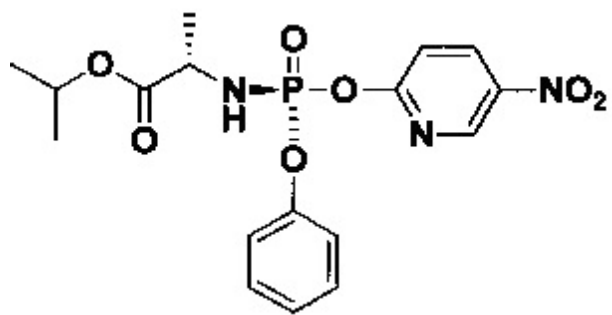
R₉ представляет собой C₁-C₆алкил, алленил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, (C₃-C₇циклоалкил)C₀-C₄карбогидрил, (арил)C₀-C₄карбогидрил, (3-6-членный гетероциклоалкил)C₀-C₄карбогидрил или (гетероарил)C₀-C₄карбогидрил, каждый из которых необязательно замещен.

85. Промежуточное соединение по п. 84 формулы



86. Промежуточное соединение по п. 84 формулы

R U 2 0 1 5 1 4 8 0 0 6 A



A 9 0 0 8 4 1 5 1 0 2 R U