



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

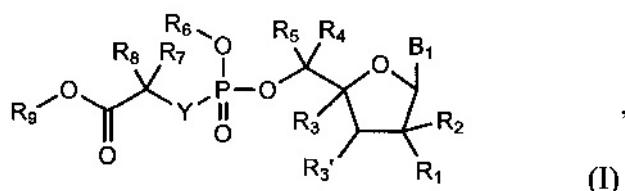
(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 12.11.2015(86) Заявка РСТ:  
US 2014/034021 (14.04.2014)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/169280 (16.10.2014)Адрес для переписки:  
119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,  
"Гоулингз Интернэшнл Инк.", Карпенко Оксана  
Юрьевна(71) Заявитель(и):  
АЧИЛЛИОН ФАРМАСЮТИКАЛЗ, ИНК.  
(US)(72) Автор(ы):  
ДИШПАНДЕ Милиц (US),  
ВАЙЛС Джесон Аллан (US),  
ХАШИМОТО Акихиро (US),  
ФАДКЕ Авинаш (US)

2015148006 A

(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;

R<sub>1</sub> представляет собой гидроксил, фтор или -OCD<sub>3</sub>;R<sub>2</sub> представляет собой водород или дейтерий; илиR<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, аленил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил; каждый из которых необязательно дейтерирован и необязательно замещен; илиR<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> 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<sub>3</sub> представляет собой водород, дейтерий, галоген или -N<sub>3</sub>; или

RU 2015148006 A

$R_3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, аленил,  $C_2$ - $C_6$ 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, аленил,  $C_2$ - $C_6$ 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, аленил,  $C_2$ - $C_6$ 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, аленил,  $C_2$ - $C_6$ 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, аленил,  $C_2$ - $C_6$ 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, аленил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил или  $C_1$ - $C_6$ алкокси, каждый из которых необязательно замещен; или

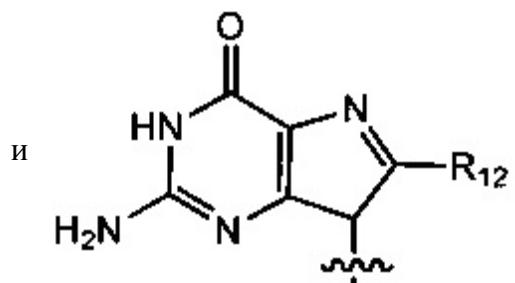
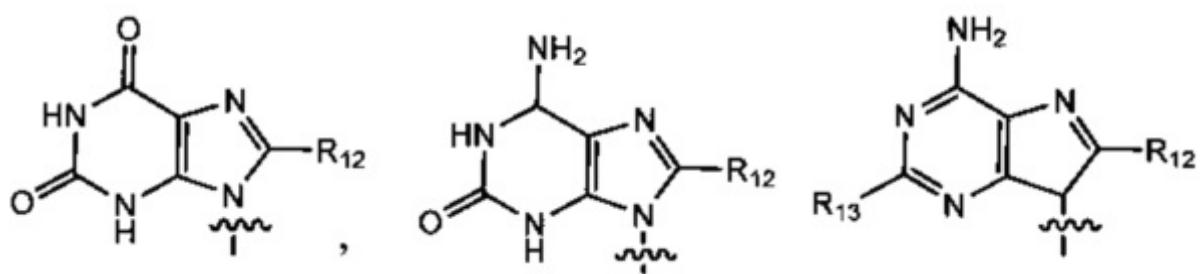
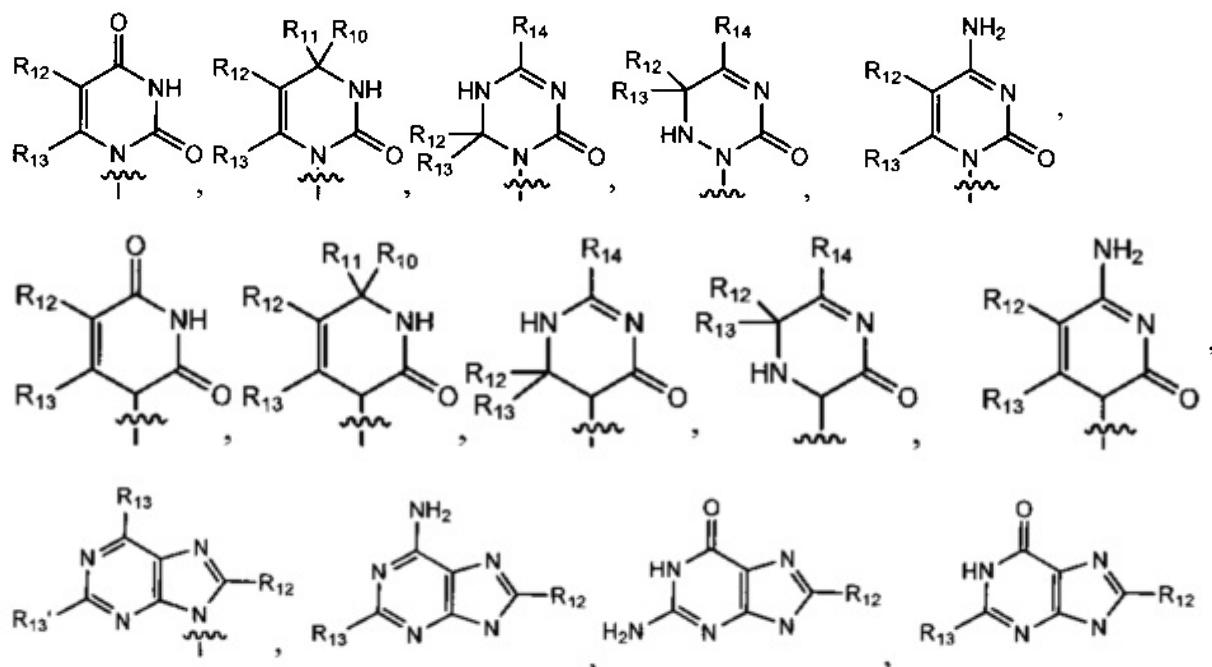
$R_7$  и  $R_8$  взяты вместе с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца или 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S; каждый из которых необязательно замещен;

$R_9$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, аленил,  $C_2$ - $C_6$ 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

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

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



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

2015148006  
RU A

$R_{12}$ ,  $R_{13}$  и  $R_{13}'$  независимо представляют собой водород, дейтерий, метил и  $-CD_3$ ;  
 $R_{14}$  представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, амино,  $C_1$ - $C_4$ 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 U  
2015148006 A

R<sub>1</sub> представляет собой гидроксил, фтор или -OCD<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> представляет собой водород или дейтерий; или

R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, аленил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил; каждый из которых необязательно дейтерирован и необязательно замещен.

9. Соединение или соль по п. 8, в которых R<sub>1</sub> представляет собой гидроксил или фтор; и R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, аленил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенил или C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкинил; каждый из которых необязательно дейтерирован.

10. Соединение или соль по п. 8, в которых R<sub>1</sub> представляет собой гидроксил или фтор; и R<sub>2</sub> представляет собой метил или -CD<sub>3</sub>.

11. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> 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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкила и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкокси.

13. Соединение или соль по п. 11, в которых R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> соединены с образованием циклопропильной группы.

14. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых R<sub>3</sub> представляет собой водород, дейтерий, галоген или -N<sub>3</sub>, и R<sub>3</sub>' представляет собой гидроксил.

15. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых R<sub>3</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, аленил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкинил, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкил или (фенил)этинил; и R<sub>3</sub>' представляет собой гидроксил.

16. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых R<sub>3</sub> и R<sub>3</sub>' 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<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси.

17. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых R<sub>4</sub> представляет собой водород, дейтерий, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкил или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкокси; или R<sub>4</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, аленил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, каждый из которых необязательно дейтерирован и необязательно замещен;

R<sub>5</sub> представляет собой водород или дейтерий; или R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, аленил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, каждый из которых необязательно дейтерирован и необязательно замещен.

18. Соединение или соль по п. 17, в которых R<sub>4</sub> представляет собой водород или дейтерий, или R<sub>4</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, аленил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкинил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, каждый из которых необязательно дейтерирован; и

R<sub>5</sub> представляет собой водород или дейтерий; или R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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, пиридинил, нафтитил или индолитил, 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.

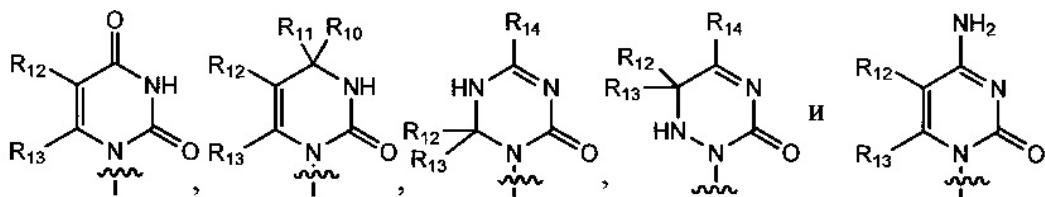
27. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, в которых

$R_9$  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.

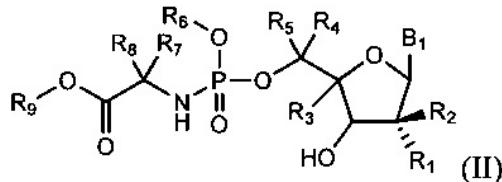
28. Соединение или соль по п. 27, в которых  $R_9$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил.

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

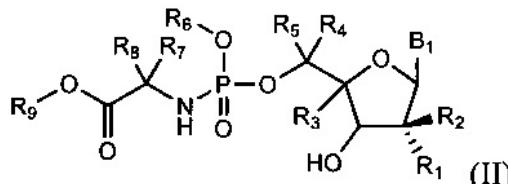
$B_1$  представляет собой пиридиновое основание, выбранное из



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

R<sub>1</sub> представляет собой гидроксил, фтор или -OCD<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> представляет собой водород, -CH<sub>3</sub> или -CD<sub>3</sub>; или

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> соединены с образованием циклопропила;

R<sub>3</sub> представляет собой водород или -N<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляют собой водород, дейтерий, метил или -CD<sub>3</sub>;

R<sub>6</sub> представляет собой фенил, пиридин, нафтил или индолил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амино, циано, -CHO, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алканоила, сложного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилового эфира, (моно- и ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиламино)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкила и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкокси;

R<sub>7</sub> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси,

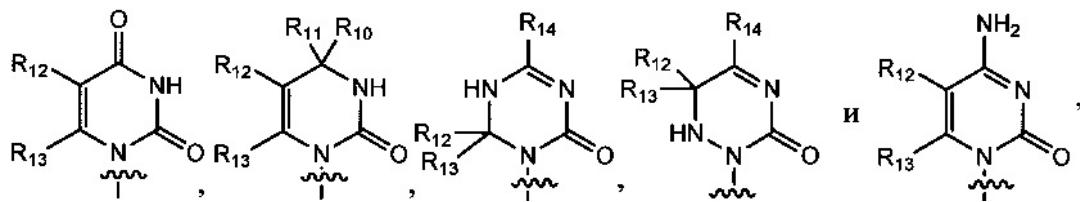
C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>алкил или (арил)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкил;

R<sub>8</sub> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкил или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкокси; или

R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> взяты вместе с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца; и

R<sub>9</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>алкил или (арил)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амино, циано, -CHO, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алканоила, сложного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилового эфира, (моно- и ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиламино)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкила и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкокси;

B<sub>1</sub> представляет собой основание, выбранное из

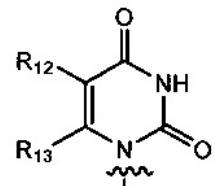


где

*R*<sub>10</sub> и *R*<sub>11</sub> независимо представляют собой водород и дейтерий;

*R*<sub>12</sub> и *R*<sub>13</sub> независимо представляют собой водород, дейтерий и метил;

*R*<sub>14</sub> представляет собой водород, дейтерий, гидроксил, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, дейтерирован C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, сложный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиловый эфир илиmono- или ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилкарбамат.



32. Соединение или соль по п. 31, в которых B<sub>1</sub> представляет собой

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

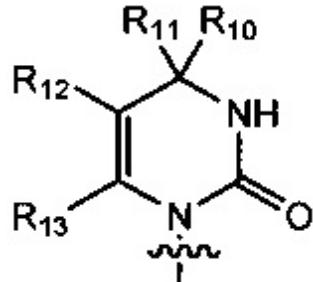
*R*<sub>12</sub> представляет собой дейтерий, и *R*<sub>13</sub> представляет собой водород.

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

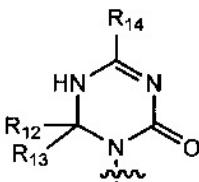
*R*<sub>12</sub> представляет собой водород, и *R*<sub>13</sub> представляет собой дейтерий.

35. Соединение или соль по п. 32, в которых оба *R*<sub>12</sub> и *R*<sub>13</sub> представляют собой водород.

36. Соединение или соль по п. 31, в которых B<sub>1</sub> представляет собой



37. Соединение или соль по п. 31, в которых B<sub>1</sub> представляет собой



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

оба *R*<sub>12</sub> и *R*<sub>13</sub> представляют собой дейтерий, и *R*<sub>14</sub> представляет собой гидроксил.

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

оба *R*<sub>12</sub> и *R*<sub>13</sub> представляют собой водород, и *R*<sub>14</sub> представляет собой гидроксил.

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

*R*<sub>12</sub> представляет собой водород, *R*<sub>13</sub> представляет собой дейтерий, и *R*<sub>14</sub> представляет собой гидроксил.

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

оба *R*<sub>12</sub> и *R*<sub>13</sub> представляют собой дейтерий, и *R*<sub>14</sub> представляет собой амино.

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

оба R<sub>12</sub> и R<sub>13</sub> представляют собой водород, и R<sub>14</sub> представляет собой амино.

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

R<sub>12</sub> представляет собой водород, R<sub>13</sub> представляет собой дейтерий, и R<sub>14</sub> представляет собой амино.

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



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

оба R<sub>12</sub> и R<sub>13</sub> представляют собой дейтерий, и R<sub>14</sub> представляет собой гидроксил.

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

оба R<sub>12</sub> и R<sub>13</sub> представляют собой водород, и R<sub>14</sub> представляет собой гидроксил.

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

R<sub>12</sub> представляет собой водород, R<sub>13</sub> представляет собой дейтерий, и R<sub>14</sub> представляет собой гидроксил.

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

оба R<sub>12</sub> и R<sub>13</sub> представляют собой дейтерий, и R<sub>14</sub> представляет собой амино.

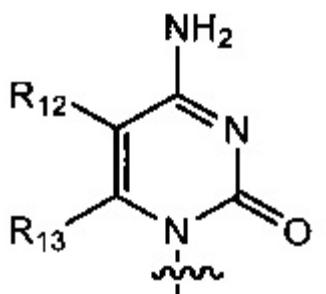
49. Соединение или соль по п. 44, в которых

оба R<sub>12</sub> и R<sub>13</sub> представляют собой водород, и R<sub>14</sub> представляет собой амино.

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

R<sub>12</sub> представляет собой водород, R<sub>13</sub> представляет собой дейтерий, и R<sub>14</sub> представляет собой амино.

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



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

R<sub>12</sub> представляет собой водород, и R<sub>13</sub> представляет собой дейтерий.

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

R<sub>12</sub> представляет собой дейтерий, и R<sub>13</sub> представляет собой водород.

54. Соединение или соль по п. 31, в которых R<sub>3</sub> представляет собой водород.

55. Соединение или соль по п. 31, в которых R<sub>3</sub> представляет собой -N<sub>3</sub>.

56. Соединение или соль по п. 31, в которых R<sub>6</sub> представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амино, циано, -CHO, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алканоила, сложного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилового эфира, (моно- и ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиламино)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкила и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкокси.

57. Соединение или соль по п. 31, в которых R<sub>6</sub> представляет собой незамещенный фенил.

58. Соединение или соль по п. 31, в которых R<sub>6</sub> представляет собой незамещенный нафтил.

59. Соединение или соль по п. 31, в которых R<sub>7</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, и R<sub>8</sub> представляет собой водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил.

60. Соединение или соль по п. 31, в которых R<sub>7</sub> представляет собой метил, и R<sub>8</sub> представляет собой водород.

61. Соединение или соль по п. 31, в которых R<sub>9</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил.

62. Соединение или соль по п. 31, в которых R<sub>9</sub> представляет собой (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкил или (фенил)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, (моно- и ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиламино)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкила и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкокси.

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

R<sub>1</sub> представляет собой гидроксил, фтор или -OCD<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> представляет собой водород, -CH<sub>3</sub> или -CD<sub>3</sub>; или

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> соединены с образованием циклопропила;

R<sub>3</sub> представляет собой водород или -N<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляют собой водород, дейтерий, метил или -CD<sub>3</sub>;

R<sub>6</sub> представляет собой фенил, пиридин, нафтил или индолил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, (моно- и ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламино)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкила и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкокси;

R<sub>7</sub> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси,

C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкил или (фенил)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкил;

R<sub>8</sub> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси; или

R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> взяты вместе с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца; и

R<sub>9</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкил или (арил)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, (моно- и ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиламино)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкила и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкокси.

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

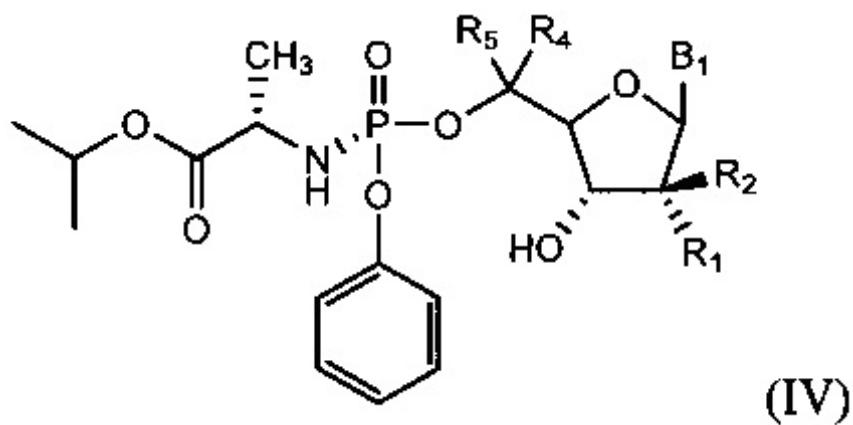
R<sub>6</sub> представляет собой фенил, нафтил или индолил;

R<sub>7</sub> представляет собой водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил;

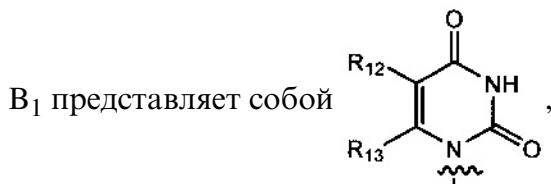
R<sub>8</sub> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси; и

R<sub>9</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляют собой дейтерий; один из R<sub>12</sub> и R<sub>13</sub> представляет собой дейтерий, а другой представляет собой водород.

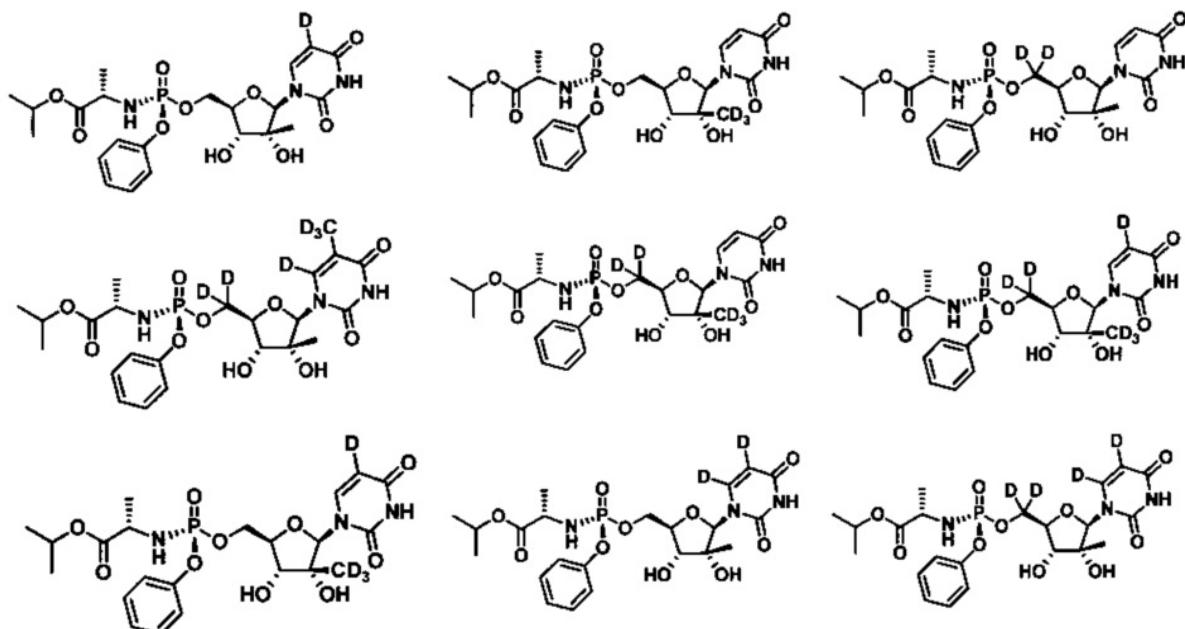
67. Соединение или соль по п. 66, в которых R<sub>1</sub> представляет собой гидроксил и R<sub>2</sub> представляет собой метил.

68. Соединение или соль по п. 66, в которых R<sub>1</sub> представляет собой гидроксил, и R<sub>2</sub> представляет собой -CD<sub>3</sub>.

69. Соединение или соль по п. 66, в которых R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> соединены с образованием циклопропильной группы.

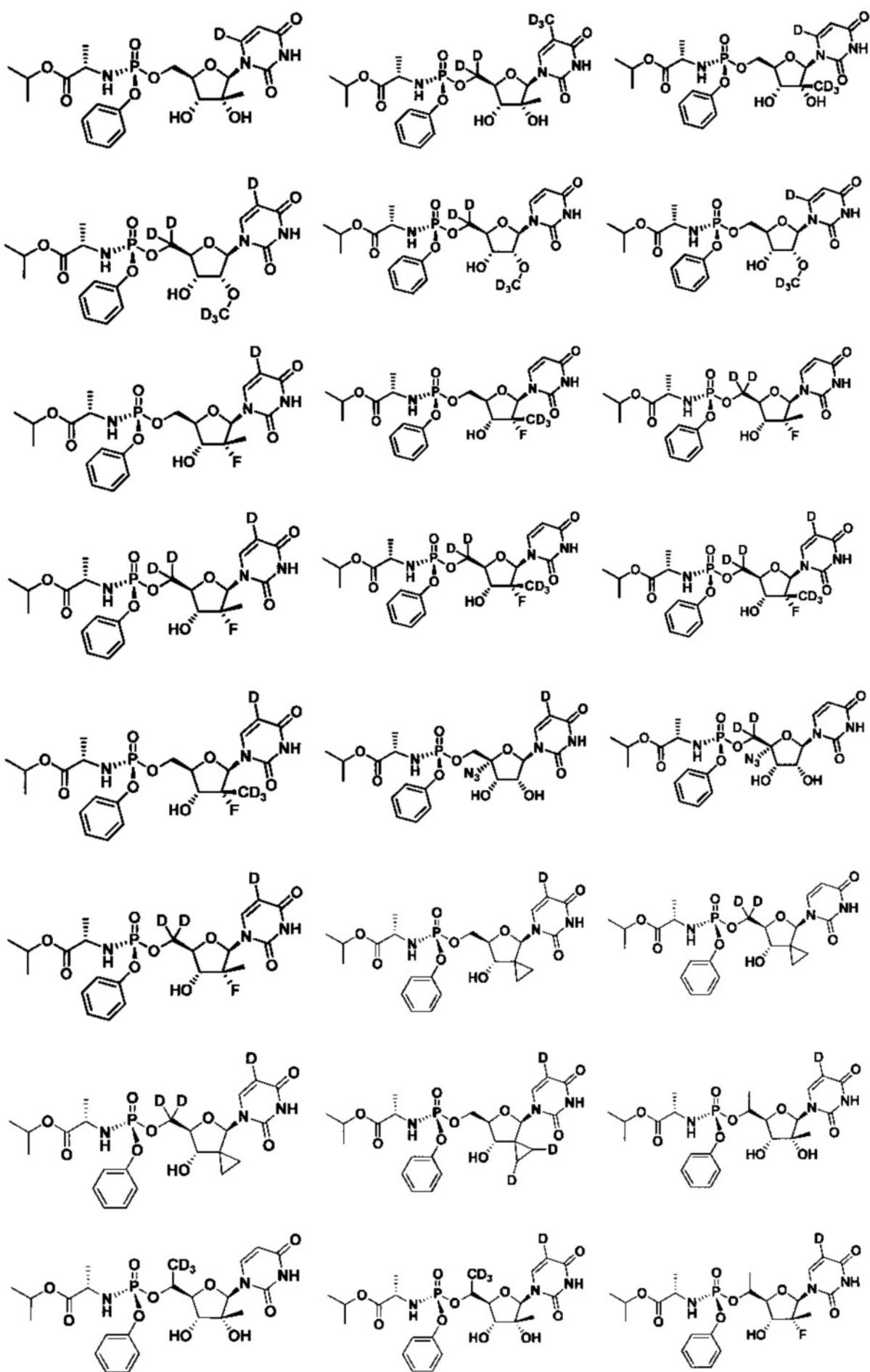
70. Соединение или соль по п. 66, в которых R<sub>1</sub> представляет собой фтор, и R<sub>2</sub> представляет собой метил или -CD<sub>3</sub>.

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

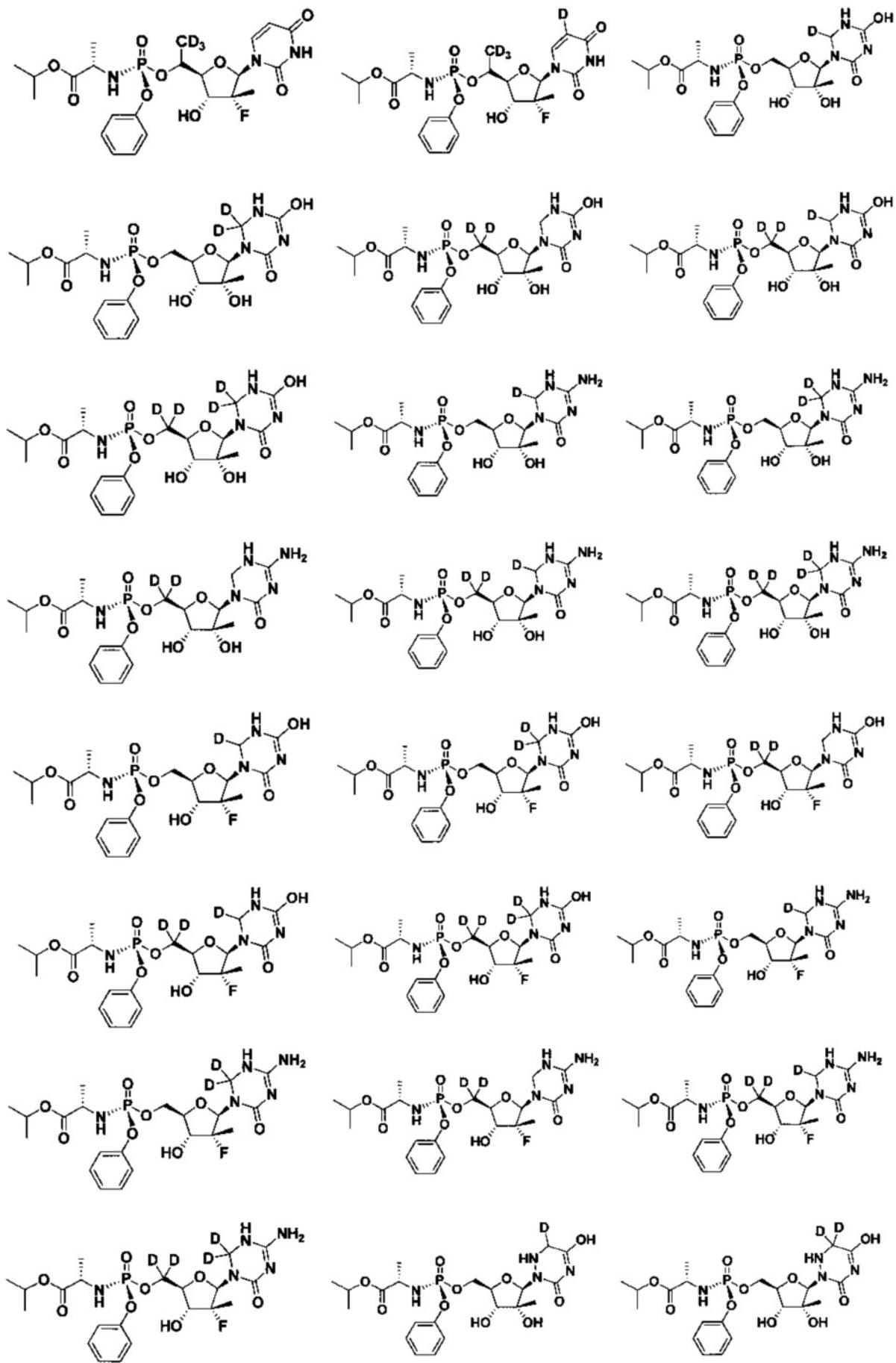


R U 2 0 1 5 1 4 8 0 0 6 A

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

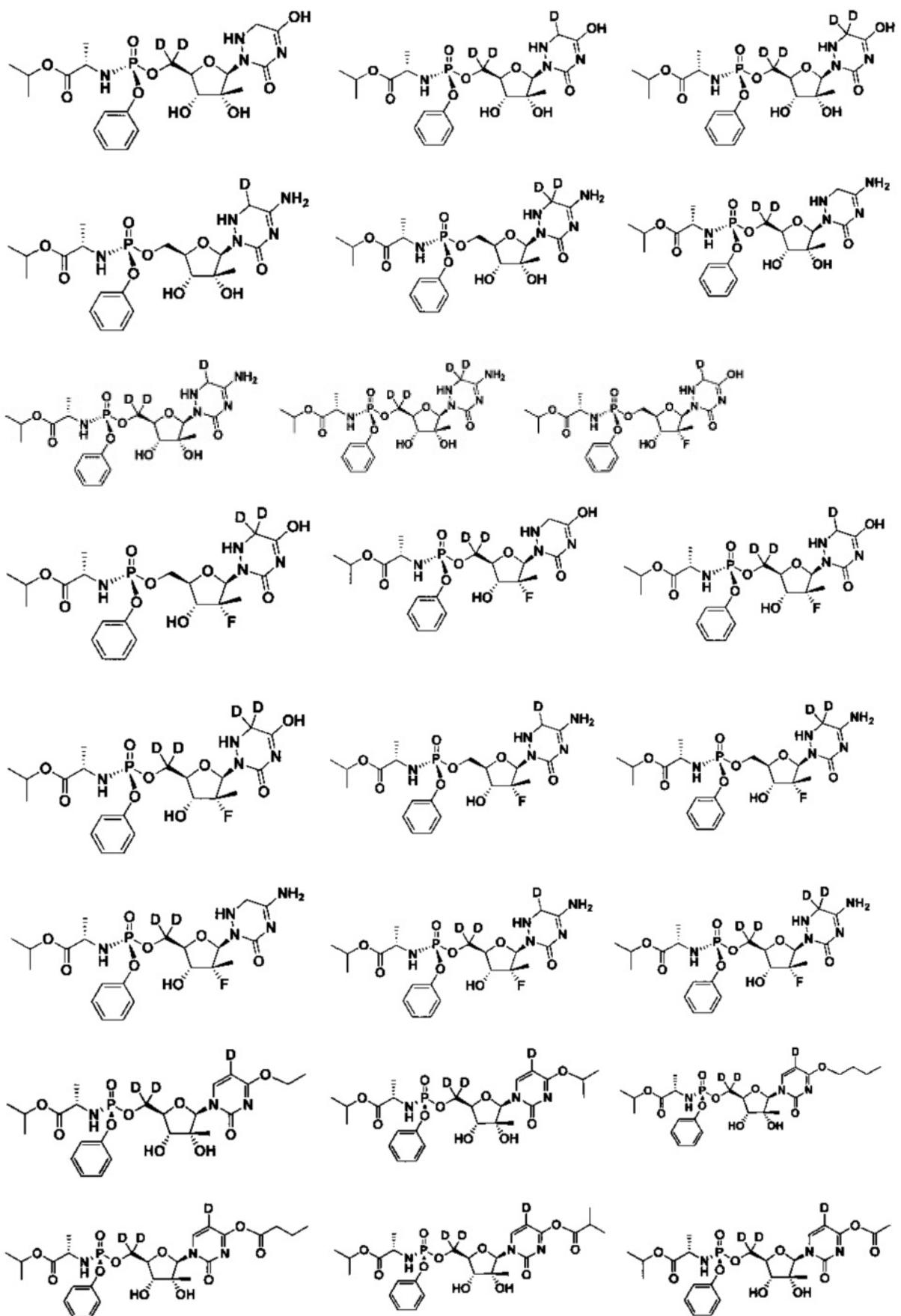


RU 2015148006 A

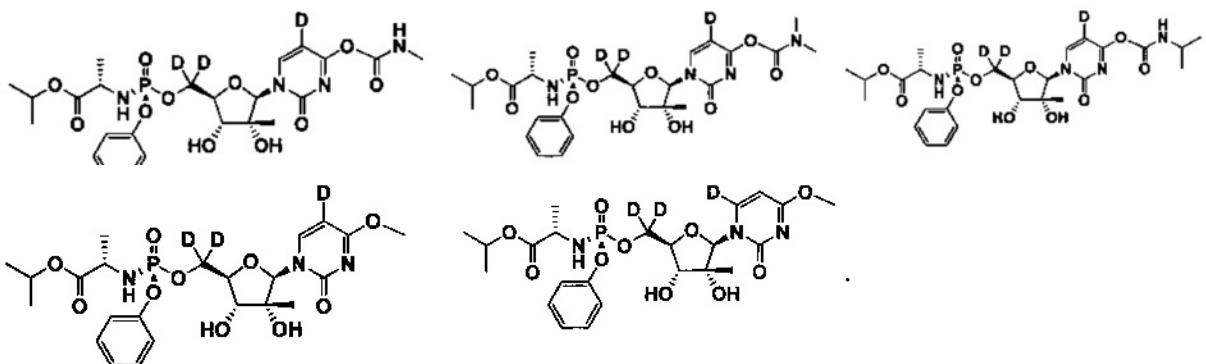


RU 2015148006 A

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



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



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 HS3 HCV и ингибитора NS5a HCV.

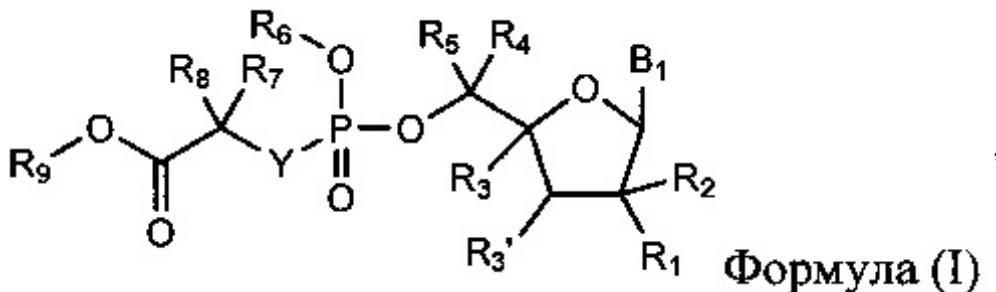
75. Фармацевтическая композиция по п. 72, дополнительно содержащая ингибитор NS5A и по меньшей мере одно из совапревира и ACH-2684.

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.

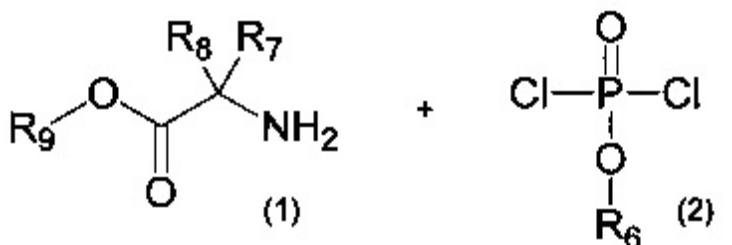
78. Способ по п. 77, при котором вирусной инфекции Flaviviridae является лихорадка денге, вирусная инфекция Западного Нила, желтая лихорадка или инфекция вириуса диареи крупного рогатого скота.

79. Способ получения соединения формулы (I),

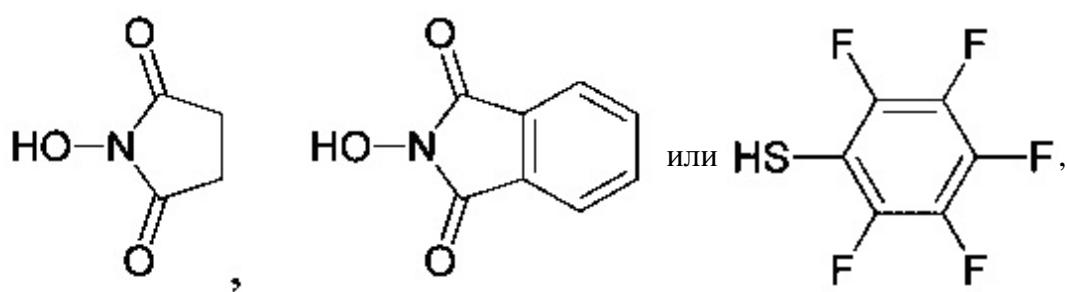
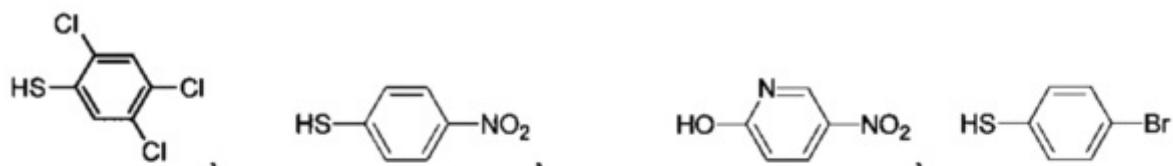


предусматривающий

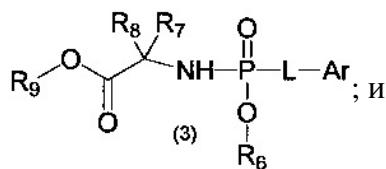
(i) осуществление реагирования сложного аминоэфира (1) с дихлорфосфатом (2) с образованием реакционной смеси;



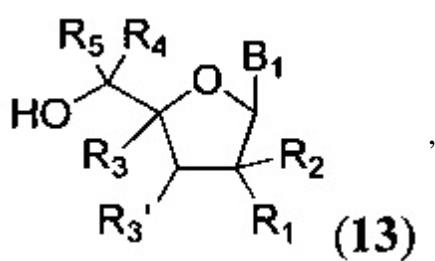
(ii) добавление к реакционной смеси из (i) Ar-LH, где L представляет собой S или O, и Ar-LH представляет собой



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;

R<sub>1</sub> представляет собой гидроксил, фтор или -OCD<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> 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,  $C_1$ - $C_2$ алкилаи  $C_1$ - $C_2$ 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;

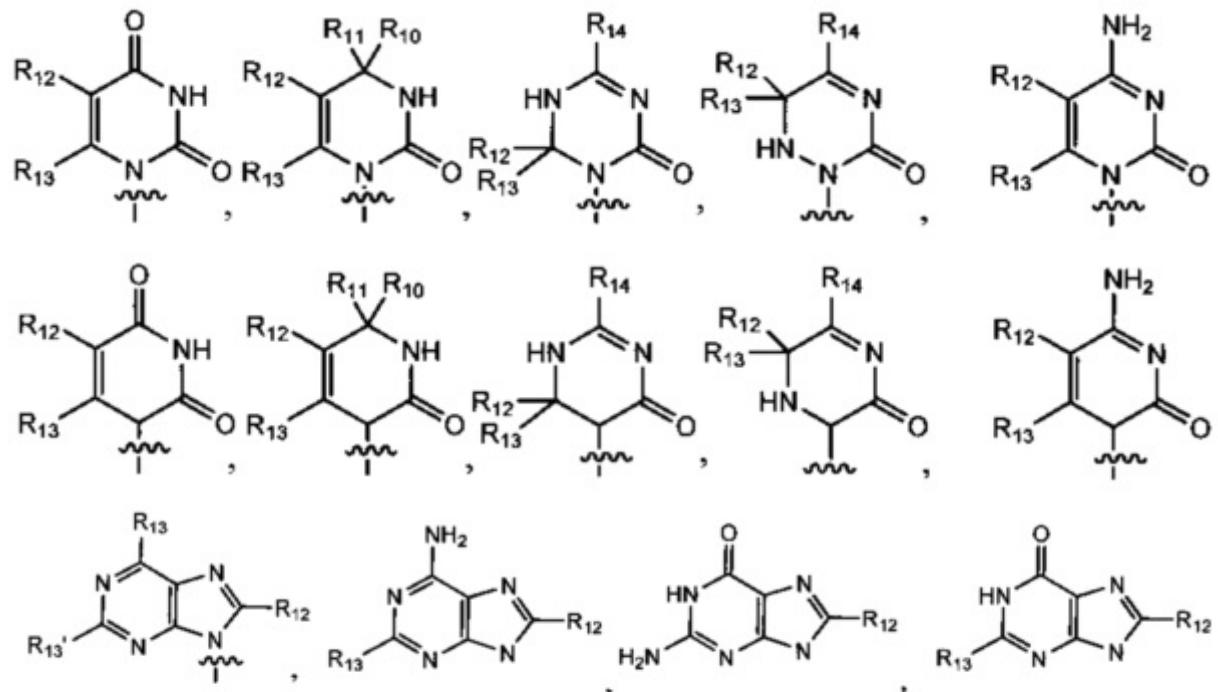
$R_8$  представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_2$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_2$ галогеналкокси; или  $R_8$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, алленил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил или  $C_1$ - $C_6$ алкокси, каждый из которых необязательно замещен; или

$R_7$  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

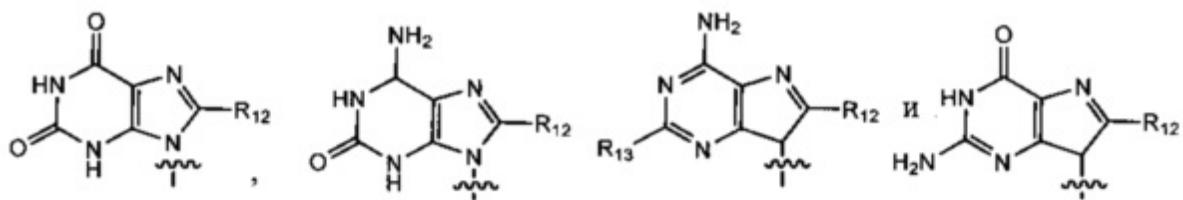
гетероциклоалкил)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>карбогидрил или (гетероарил)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>карбогидрил, каждый из которых необязательно замещен;

B<sub>1</sub> представляет собой основание, выбранное из



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

R U 2 0 1 5 1 4 8 0 0 6 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, амино,  $C_1$ - $C_4$ 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%.

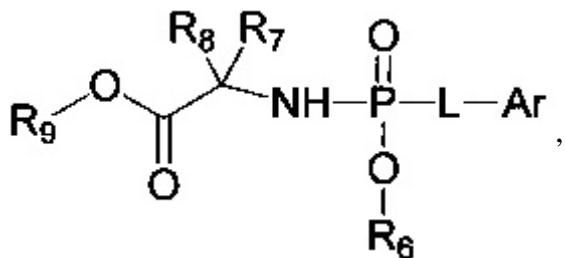
80. Способ по п. 79, при котором сложный аминоэфир (1) и дихлорфосфат (2) объединяют при температуре менее  $-20^{\circ}C$ .

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;

$R_6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, аленил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил,  $(\text{арил})C_0$ - $C_2$ 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;

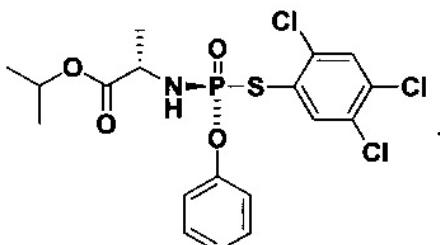
$R_7$  представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_2$ галогеналкил или  $C_1$ - $C_2$ галогеналкокси; или  $R_7$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, алленил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $(C_3$ - $C_6$ циклоалкил) $C_0$ - $C_4$ алкил или (арил) $C_0$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

Р<sub>8</sub> представляет собой водород, галоген, С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>галогеналкил или С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>галогеналкокси; или Р<sub>8</sub> представляет собой С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, алленил, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкенил, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкинил или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси, каждый из которых необязательно замещен; или

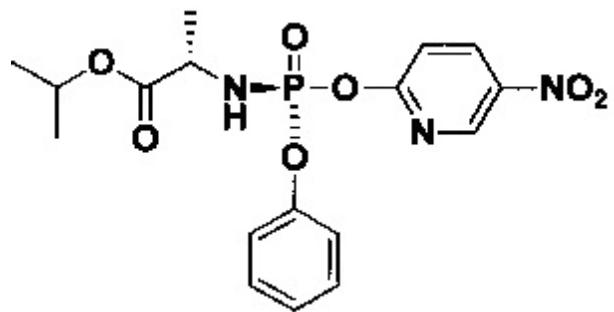
$R_7$  и  $R_8$  взяты вместе с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца или 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S; каждый из которых необязательно замещен;

R<sub>9</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, алленил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>карбогидрил, (арил)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>карбогидрил, (3-6-членный гетероциклоалкил)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>карбогидрил или (гетероарил)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>карбогидрил, 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

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