РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 534 613**(13) **C2**

(51) МПК
C07H 19/10 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
C07F 9/44 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)
A61K 31/664 (2006.01)
A61K 31/665 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2013112744/04, 22.03.2013**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.03.2013

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **22.03.2013**

(43) Дата публикации заявки: **27.09.2014** Бюл. № **27**

(45) Опубликовано: **27.11.2014** Бюл. № **33**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2008121634 A2, 20. 05.2010. & RU2478104 . WO 2012142075 A1,18.10.2012 . CHO, JONG HYUN et al.,Efficient synthesis of nucleoside aryloxy phosphoramidate prodrugs utilizing benzyloxycarbonyl protection, Tetrahedron, 2011,67(30), 5487-5493 (English), (Найдено Online! ACS on STN ,155: 241197 CA). US 20100016251 A1, 21.01.2010. US 2012070415 A1, 22. 03.2012 . RU 2322989 C2,27.04.2008. RU2012152811A, 07.12.2012**

Адрес для переписки:
141401, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, 2а, корп. 1, ЦВТ "ХимРар", Шмаковой Е.А.

(72) Автор(ы):
Иващенко Александр Васильевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):
ИВАЩЕНКО Александр Васильевич (RU), АСАВИ, ЛЛС (US)

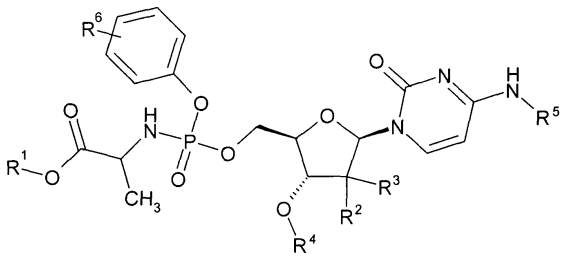
RU 2534613 C2

RU 2534613 C2

(54) АЛКИЛ 2-{ [(2R,3S,5R)-5-(4-АМИНО-2-ОКСО-2Н-ПИРИМИДИН-1-ИЛ)- -ГИДРОКСИ-ТЕТРАГИДРО-ФУРАН-2-ИЛМЕТОКСИ]-ФЕНОКСИ-ФОСФОРИЛАМИНО} -ПРОПИОНАТЫ, НУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ РНК-ПОЛИМЕРАЗЫ HCV NS5B, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям общей формулы 1 или их стереоизомерам или фармацевтически приемлемым солям, обладающим свойствами ингибитора РНК полимеразы HCV NS5B, и к способам их получения. Соединения могут быть использованы для лечения и профилактики вирусных инфекций, включая гепатит С, возможно с дополнительными агентами, выбранными из ингибитора инозин-5-монофосфата дегидрогеназы, например Рибамидина, ингибитора протеазы гепатита С NS3, например Asunaprevir (BMS-650032), ингибитора протеазы гепатита С NS3/4A, например Sofosbuvir (TMC435), ингибитора РНК-полимеразы NS5A, например Daclatasvir (BMS-790052) или Ledipasvir (GS-5885). В общей формуле 1



1

R^1 представляет собой C_1-C_4алкил; R^2 и R^3 представляют собой фтор, или R^2 представляет собой фтор, а R^3 представляет собой метил; один из R^4 и R^5 представляет собой водород, а другой из R^4 и R^5 представляет собой C_1-C_6ацил, необязательно замещенный α-аминоацил, выбранный из группы, включающей (диметиламино)ацетил, 1-трет-бутоксикарбониламино-2-метил-пропилкарбонил, 1-метилпирролидин-2-карбонил, 1-метилпиперидин-3-карбонил и 1-метилпиперидин-4-карбонил, R^6 представляет собой водород, метил, метокси или галоген. 12 н. и 6 з.п. ф-лы, 1 табл., 14 пр.

RU 2534613 C2

RU 2534613 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 534 613**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07H 19/10 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
C07F 9/44 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)
A61K 31/664 (2006.01)
A61K 31/665 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2013112744/04, 22.03.2013**

(24) Effective date for property rights:
22.03.2013

Priority:
(22) Date of filing: **22.03.2013**

(43) Application published: **27.09.2014** Bull. № **27**

(45) Date of publication: **27.11.2014** Bull. № **33**

Mail address:
141401, Moskovskaja obl., g. Khimki, ul. Rabochaja, 2a, korp. 1, TsVT "KhimRar", Shmakovoj E.A.

(72) Inventor(s):
Ivashchenko Aleksandr Vasil'evich (RU)

(73) Proprietor(s):
IVAShchENKO Aleksandr Vasil'evich (RU), ASAVI, LLS (US)

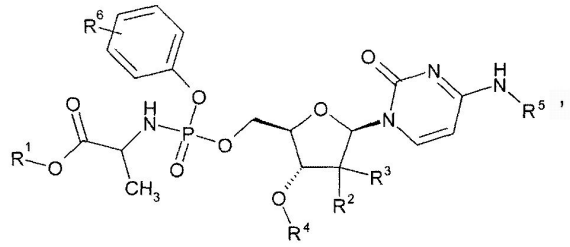
RU 2534613 C2

(54) **ALKYL2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-AMINO-2-OXO-2H-PYRIMIDINE-1-YL)- -HYDROXY- TETRAHYDRO-FURAN-2-YLMETHOXY]-PHENOXY-PHOSPHORYLAMINO}-PROPTONATES, NUCLEOSIDE INHIBITORS OF RNA-POLYMERASE HCV NS5B, METHODS FOR PRODUCING AND USING THEM**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention refers to new compounds of general formula 1 or their stereoisomers or pharmaceutically acceptable salts possessing the properties of inhibitors of RNA polymerase HCV NS5B, and to methods for producing them. In general formula 1



1

R^1 represents C_1-C_4alkyl; R^2 and R^3 represents fluorine, or R^2 represents fluorine, while R^3 represents methyl; one of R^4 and R^5 represents hydrogen, and the other of R^4 and R^5 represents C_1-C_6acyl optionally substituted by α-aminoacyl specified in a group containing (dimethylamino)acetyl, 1-tert-butoxycarbonylamino-2-methyl-propylcarbonyl, 1-methylpyrrolidine-2-carbonyl, 1-methylpiperidine-3-carbonyl and 1-methylpiperidine-4-carbonyl, R^6 represents hydrogen, methyl, methoxy and halogen.

EFFECT: compounds can be used for treating and preventing viral infections, including hepatitis C, optionally with additional agents specified in an inhibitor of inosin-5-monophosphate dehydrogenase, eg Ribamidine, an inhibitor of hepatitis C protease C NS3, eg Asunaprevir (BMS-650032), an inhibitor of hepatitis C protease C NS3/4A, eg Sofosbuvir (TMC435), an inhibitor of RNA-polymerase NS5A, eg Daclatasvir (BMS-790052) or Ledipasvir (GS-5885).

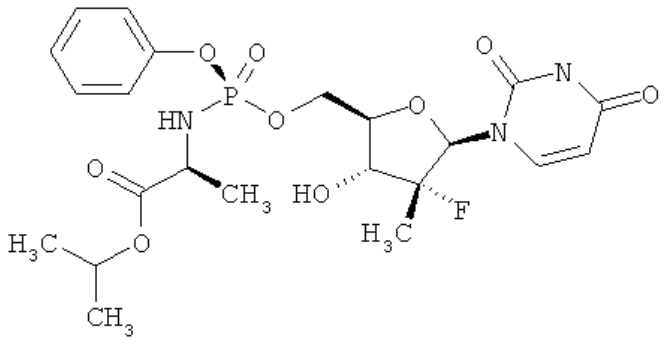
18 cl, 1 tbl, 14 ex

RU 2534613 C2

Изобретение относится к новым замещенным алкил 2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-феноксифосфориламино}-пропионатам, нуклеозидным ингибиторам РНК-полимеразы HCV NS5B, их использованию в качестве средства для ингибитора РНК-полимеразы HCV NS5B и лечения вирусных заболеваний. Эти соединения являются ингибиторами РНК-зависимой РНК вирусной репликации и являются полезными в качестве нуклеозидных полимеразных ингибиторов HCV NS5B - ингибиторы репликации вируса гепатита С (HCV) для лечения гепатита С в организме млекопитающих. Вирус гепатита С, наряду с другими важными патогенами человека, такими как вирус желтой лихорадки, вирус West Nile, вирус Денги (Dengue) и вирус гепатита GBV-C), относится к Флавивирусам (genus Flaviviridae).

Примерами лекарственных кандидатов могут служить нуклеозидные ингибиторы полимеразы HCV NS5B: PSI-7977 фирмы Фармасет, США (патенты US 07964580 B2 и US 8334270 B2) и NM283 (Valopicitabine) фирмы Айденикс (США) и др. [M.J. Sofia, D. Bao, W. Chang, J. Du, D. Nagarathnam, S. Rachakonda, P.G. Reddy, B.S. Ross, P. Wang, H.-R. Zhang, S. Bansal, C. Espiritu, M. Keilman, A.M. Lam, H.M.M. Steuer, Congrong Niu, M.J. Otto, P.A. Furman. Discovery of a β-D-20-Deoxy-20-r-fluoro-20-β-C-methyluridme Nucleotide Prodrug (PSI-7977) for the Treatment of Hepatitis C Virus. J. Med. Chem. 2010, 53, 7202-7218].

Наиболее продвинутым лекарственным кандидатом является нуклеозидный полимеразный ингибитор HCV NS5B (изопропил (S)-2-{(S)-[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метил-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-феноксифосфориламино}-пропаноат (PSI-7977). Gilead Sciences успешно проводит клинические исследования по лечения HCV генотипов 1, 2 и 3 с использованием PSI-7977 - нуклеотидного аналога ингибитора полимеразы.



PSI-7977

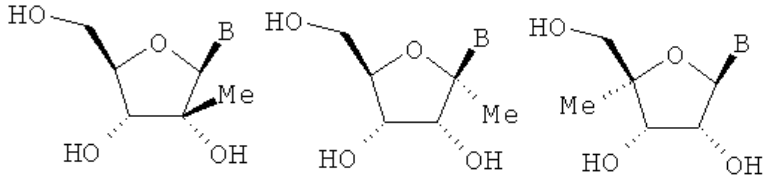
Экспериментальный препарат GS-7977 от компании Gilead Sciences Inc, в сочетании с Даклатасвиром (Bristol-Myers Squibb Co) дал успешный результат в 100% случаев у пациентов с вирусным гепатитом С, ранее не проходивших лечения, согласно промежуточным данным клинического исследования, представленным на европейской конференции по болезням печени. Важно то, что результат был достигнут без применения интерферона, вызывающего множество побочных эффектов, которые иногда заставляют пациентов прерывать или откладывать лечение, и рибавирина, который входит в большинство классических схем лечения.

В настоящее время существует ограниченное количество одобренных терапевтических методов, которые повсеместно были бы признаны пригодными для лечения HCV инфекции. Новые и уже существующие терапевтические подходы для лечения HCV и ингибирования HCV NS5B полимеразы описаны в следующих работах:

R.G. Gish, Sem. Liver. Dis., 1999 19: 5; Di Besceglie, A.M. And Bacon, B.R., Scientific American, October: 1999 80-85; G. Lake-Bakaarm Current and Future Therapy for Chronic

Hepatitis C Virus Liver Disease, Curr. Drug Targ Infect Dis. 2003 3(3): 247-253; P. Hoffmann et al. Recent patents on experimental therapy for hepatitis C virus infection (1999-2002), Exp. Opin. Ther. Patents 2003 13(11): 1707-1723; F.F. Poordad et al. Developments in Hepatitis C therapy drug during 2000-2002, Exp.Opin. Emerging Drugs 2003 8(1): 9-25; M.P. Walker et al. Promising Candidates for the treatment of chronic hepatitis C, Exp. Opin. Investig. Drugs 2003 12(8): 1269-1280; S. - L. Tan et al. Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Natire Rev. Drug Discov. 2002 1: 867-881; R. De Francesco et al. Approaching a new era for hepatitis C virus therapy: inhibitors of the NS3-4A serine protease and the NS5B RNA-dependent RNA polymerase. Antiviral Res. 2003 58: 1-16; Q.M. Wang et al. Hepatitis C virus encoded proteins: targets for antiviral therapy. Drugs of the Future 2000 25(9): 933-8-944; J.A. Wu and Z. Hong, Targeting NS5B-Dependent RNA Polymerase for Anti-HCV Chemotherapy Cur. Dmg Targ. - Inf. Dis. 2003 3: 207-219.

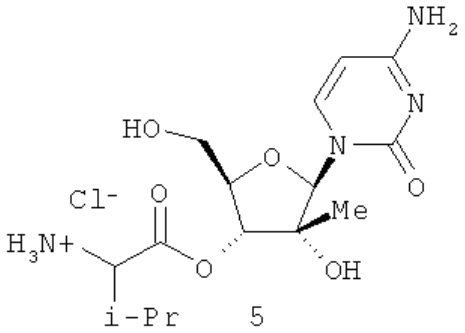
Нуклеозидные ингибиторы NS5B полимеразы могут действовать либо как субстрат неприродного происхождения, что приводит в результате к терминации цепи, либо как конкурентный ингибитор, который конкурирует со связыванием нуклеотида с полимеразой. Для того чтобы функционировать как терминатор цепи, нуклеозидный аналог должен быть поглощенным клеткой и превращенным in vivo в трифосфат, чтобы конкурировать за сайт нуклеотидного связывания полимеразы. Эта конверсия в трифосфат обычно происходит при участии клеточных киназ, что обуславливает дополнительные структурные требования к потенциальному нуклеозидному ингибитору полимеразы. К сожалению, это ограничивает прямую оценку нуклеозидов как ингибиторов HCV репликации в исследованиях, проводимых на клетках, поддающихся in situ фосфорилированию.



2

3

4



5

B=аденин, тимидин, урацил, цитидин, гуанин и гипоксантин.

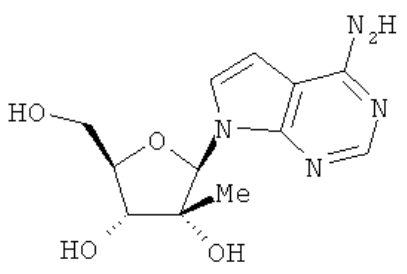
В WO 0190121, опубликованной 29 ноября 2001 г., J.-P. Sommadossi и P. Lacolla описали и дали примеры активности анти-HCV полимеразы в части 1'-алкил- и 2'-алкилнуклеозидов формул 2 и 3. В WO 01/92282, опубликованной 6 декабря 2001, J.-P. Sommadossi и P. Lacolla раскрыли и описали примеры лечения Flaviviruses и Pesti viruses 1'-алкил- и 2'-алкилнуклеозидами формул 2 и 3. В WO 03/026675, опубликованной 3 апреля 2003 г., G. Gosselin описал применение 4'-алкилнуклеозидов формулы 4 для лечения Flaviviruses и Pestiviruses.

В WO 2004003000, опубликованной 8 января 2004 г., J.-P. Sommadossi et al. описали

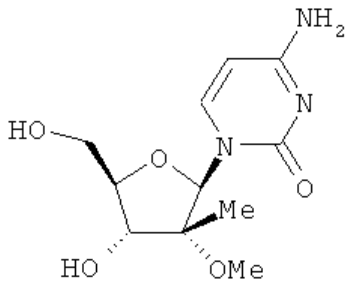
2'- и 3'-пролекарства на основе 1'-, 2'-, 3'- и 4'-замещенных β-D и β-L-нуклеозидов. В WO 2004/002422, опубликованной 8 января 2004 г., описан 2'-С-метил-3'-О-валиновый эфир рибофуранозилцитидина для лечения заражения Flaviviridae. Idenix сообщил о клинических испытаниях родственного соединения NM283, которое, как полагают, является эфиром валина 5 и аналога 2 цитидина (B=цитозин). В WO 2004/002999, опубликованной 8 января 2004 г., J.-P. Sommadossi et al. описали серию 2' или 3' пролекарств из 1', 2', 3' или 4'-разветвленных нуклеозидов для лечения заражений флавивирусами, в том числе HCV инфекций.

В WO 2004/046331, опубликованной 3 июня 2004 г., J.-P. Sommadossi et al. описали 2'-разветвленные нуклеозиды и мутацию Flaviviridae. В WO 03/026589, опубликованной 3 апреля 2003 г., G.Gosselin et al. описали способы лечения вирусного гепатита С с помощью 4'-модифицированных нуклеозидов. В WO 2005009418, опубликованной 3 февраля 2005 г., R. Storer et al. описали пуриновые нуклеозидные аналоги для лечения заболеваний, вызываемых, в том числе, Flaviviridae.

Другие патентные заявки раскрывают применение определенных нуклеозидных аналогов для лечения вирусного гепатита С. В WO 01/32153, опубликованной 10 мая 2001 г., R. Storer описал производные нуклеозидов для лечения вирусных заболеваний. В WO 01/60315, опубликованной 23 августа 2001 г., H. Ismaili et al. описали способы лечения или профилактики заражений, вызванных Flaviviruses, с помощью производных нуклеозидов. В WO 02/18404, опубликованной 7 марта 2002 г., R. Devos et al. описали 4'-замещенные нуклеозиды для лечения вирусного HCV. В WO 01/79246, опубликованной 25 октября 2001 г., K.A. Watanabe описал производные 2' или 3'-гидроксиметил-нуклеозидов для лечения вирусных заболеваний. В WO 02/32920, опубликованной 25 апреля 2002 г., и в WO 02/48165, опубликованной 20 июня 2002 г., L. Stuyver et al. описали производные нуклеозидов для лечения вирусных заболеваний.



6



6a

В WO 03/105770, опубликованной 24 декабря 2003 г., B. Bhar et al. описали ряд карбоциклических нуклеозидных производных, которые ингибируют РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса. Нуклеозиды, раскрытые в этой публикации, являются, в основном, 2'-метил-2'-гидроксизамещенными нуклеозидами. В WO 2002/057425, опубликованной 25 июля 2002 г., S.S. Carroll et al. описали производные нуклеозидов, которые ингибируют РНК-зависимую вирусную полимеразу, и способы лечения HCV заболеваний.

В WO 02/057287, опубликованной 25 июля 2002 г., S.S. Carroll et al. описали родственные 2α-метил и 2β-метилрибозные производные, в которых основания необязательно замещены 7Н-пирроло[2,3-(1]пиримидиновым радикалом 6. В той же самой заявке приведен один пример на 3β-метил-нуклеозид. S.S. Cairoll et al. (J.Biol.Chem. 2003 278(14): 11979-11984) описали ингибирование полимеразы HCV 2'-О-метилцитидином (6a). В WO 2004/009020, опубликованной 29 января 2004 г., D.B. Olsen et al. описали ряд тионуклеозидных производных как ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы

вируса.

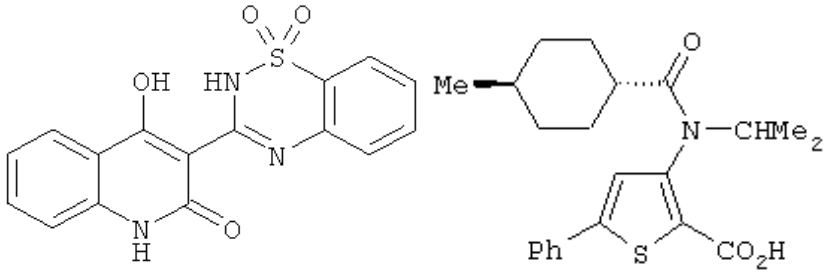
PCT публикация №WO 99/43691, на имя Emory University, озаглавленная «2'-Фторнуклеозиды», описывает применение определенных 2'-фторнуклеозидов для лечения HCV. US патент №6348587, выданный Emory University, озаглавленный «2'-Фторнуклеозиды», раскрывает ряд семейств 1'-фторнуклеозидов, полезных при лечении гепатита B, HCV, HIV и анормальной клеточной пролиферации. Обе конфигурации 1'-фторзаместителя раскрыты.

Eldrup et al. (Oral Session V, Hepatitis C Vims, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research (Apr. 27, 2003, Savannah, Ga.)) охарактеризовали взаимосвязь между структурой и активностью для 2'-модифицированных нуклеозидов в плане ингибирования HCV.

Bhat et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research (Apr. 27, 2003, Savannah, Ga.), p. A75) описали синтез и фармакокинетические свойства нуклеозидных аналогов как возможных ингибиторов репликации РНК HCV. Авторы сообщили, что 2'-модифицированные нуклеозиды показывают высокую ингибирующую активность в исследованиях на клеточных репликонах.

Olsen et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research (Apr. 27, 2003, Savannah, Ga.), p. A76) также показали действие 2'-модифицированных нуклеозидов на репликацию РНК HCV.

Ненуклеозидные аллостерические ингибиторы обратной транскриптазы HIV обладают доказанным эффективным терапевтическим действием как сами по себе, так и в сочетании с нуклеозидными ингибиторами и с ингибиторами протеазы. Несколько классов ненуклеозидных HCV NS5B ингибиторов уже описаны и находятся в настоящее время на стадии испытаний, включая бензимидазолы (H. Hashimoto et al. WO 01/47833, H. Hashimoto et al. WO 03/000254, P.L. Beaulien et al. WO 03/020240: A2; P.L. Beaulien et al. US 6448281 B1, P.L. Beaulien et al. WO 03/007945 Al); индолы (P.L. Beaulien et al. WO 03/0010141 A2); бензотиадиазины, например 7 (D. Dhanak et al. WO 01/85172 Al; D. Dhanak et al. WO 03/037262 A2; K.J. Duffy et al. WO 03/099801 Al; D. Chai et al. WO 2004052312, D. Chai et al. WO 2004052313, D. Chai et al. WO 02/098424, J.K. Pratt et al. WO 2004/041818 Al; J.K. Pratt et al. WO 2004/087577 A1), тиофены, например 8 (C.K. Chan et al. WO 02/100851)



7

Бензотиофены (D.C. Young and T.R. Bailey WO 00/18231); β-кетопируваты (S.Attamura et al. US 6492423 B1, A. Attamura et al. WO 00/06529); пиримидины (C. Gardelli et al. WO 02/06246 A1); пиримидиндионы (T.R. Bailey and D.C. Young WO 00/13708); триазины (K.-H. Chung et al. WO 02/079187 A1); производные роданина (T.R. Bailey and D.C. Young WO 00/10573, J.C. Jean et al. WO 01/77091 A2); 2,4-диоксопираны (R.A. Love et al. EP 256628 A2); производные фенилаланина (M. Wang et al. J.Biol. Chem. 2003 278: 2489-2495).

Сочетанная терапия, при которой могут подавляться устойчивые мутантные штаммы,

стала общепринятым подходом в антивирусной химиотерапии. Описанные здесь нуклеозидные ингибиторы могут быть скомбинированы с другими нуклеозидными ингибиторами HCV полимеразы, ненуклеозидными ингибиторами HCV полимеразы и ингибиторами HCV протеазы. Так как возникли и разрабатываются другие классы лекарственных против HCV, например ингибиторы внедрения вируса, ингибиторы геликазы, IRES ингибиторы, рибозимы и антисмысловые олигонуклеотиды, они также могут быть отличными кандидатами для использования в сочетанной терапии. Производные интерферона уже успешно скомбинированы с рибавирином, и интерфероны и химически модифицированные интерфероны окажутся полезными в сочетании с описанными здесь нуклеозидами.

Производные нуклеозидов часто представляют собой эффективные антивирусные (например, HIV, HCV, Herpes simplex, CMV) и антираковые химиотерапевтические средства. К сожалению, их практическое использование часто ограничено двумя факторами. Во-первых, скудные фармакокинетические свойства часто ограничивают абсорбцию нуклеозида из пищеварительного тракта и внутриклеточную концентрацию нуклеозидных производных, а во-вторых, субоптимальные физические свойства ограничивают выбор лекарственного состава, который мог бы быть использован для увеличения степени выделения активного ингредиента.

Гепатит С до настоящего времени является серьезной проблемой здравоохранения. Он приводит к хроническому заболеванию печени, переходящему к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

В этой связи поиск новых высокоэффективных противофлавивирусных лекарственных препаратов в настоящее время по-прежнему является одним из основных направлений создания новых фармакологических средств для лечения широкого и разнообразного круга вирусных инфекций, в том числе HCV. Поэтому до настоящего времени является актуальным синтез новых соединений и использование их в качестве противовирусных активных компонентов для фармацевтических композиций и лекарственных средств, в том числе HCV.

Ниже приведены определения терминов, которые использованы в описании этого изобретения.

«Азагетероцикл» означает ароматическую или неароматическую моноциклическую или полициклическую систему, содержащую в цикле, по крайней мере, один атом азота.

«Алкил» означает алифатическую углеводородную линейную или разветвленную группу с 1-12 атомами углерода в цепи. Разветвленная означает, что алкильная цепь имеет один или несколько «низших алкильных» (C_1-C_6)алкильных заместителей. Предпочтительными алкильными группами являются низший (C_1-C_6)алкил или метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, н-пентил, 2-пентил, 3-пентил, нео-пентил, н-гексил, циклогексил. Алкил может иметь заместители.

«Алкилокси» или «Алкокси» означает АлкилО - группу, в которой алкил определен в данном разделе. Предпочтительными алкоксигруппами являются метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси, н-бутокси и трет-бутокси.

«Аминогруппа» означает R'R"N - группу, замещенную или незамещенную необязательно одинаковыми заместителями R' и R". Аминогруппа может иметь заместители.

«Аминокарбонил» означает C(=O)N $R_k{}^a R_{k+1}{}^a$ - группу, замещенную или незамещенную необязательно одинаковыми заместителями карбамоильными $R_k{}^a$ и

$R_{k+1}{}^{a}$, включая водород, метил, циклоалкил, который с атомом азота образует пирролидиновый цикл.

«Арил» означает ароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 6 до 14 атомов углерода, преимущественно от 6 до 10 атомов углерода. Арил может содержать один или более «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными.

«Ароматический цикл» (ароматическая система) означает планарную циклическую систему, в которой все атомы цикла участвуют в образовании единой системы сопряжения, включающей, согласно правилу Хюккеля, (4n+2) π-электронов (n - целое неотрицательное число). Примерами ароматических циклов являются бензол, нафталин, антрацен и т.п. В случае «гетероароматических циклов» в системе сопряжения участвуют π-электроны и p-электроны гетероатомов, их суммарное число также равняется (4n+2). Примерами таких циклов являются пиридин, тиофен, пиррол, фуран, тиазол и т.п. Ароматический цикл может иметь один или более «заместителей циклической системы» и может быть аннелирован с неароматическим циклом, гетероароматической или гетероциклической системой.

«Ацильная группа» (Ацил) означает R-C(=O)- (предпочтительно C_1-C_6ацил), необязательно замещенные C_1-C_5алкил-C(=O)-, C_1-C_5алкенил-C(=O)-, C_1-C_5циклоалкил-C(=O)- (предпочтительно циклопропил-C(=O)-, циклобутил-C(=O)-); гетерциклил-C(=O)- (предпочтительно 2-метилфуран), арил-C(=O)- (ароил), аралкил-C(=O)- (предпочтительно 3-фенилпентан-C(=O)-), гетероарил-C(=O)- (гетероароил), гетероарилалкил-C(=O)- группы, в которых C_1-C_5алкил-, C_1-C_5алкенил-, C_1-C_5циклоалкил-, гетерциклил-, арил-, аралкил, гетероарил-, гетероарилалкил, метокси группа, указанные группы могут иметь заместители, см. «заместители циклической системы», «замещенный алкил», «замещенный алкенил», «заместители гетероциклической системы», определенные в данном разделе.

«α-аминоацильная группа» (α-аминоацил) означает $C(=O)CH(R^2{}_k)NR^2{}_{k+1}R^2{}_{k+2}$, где $R^2{}_k$, $R^2{}_{k+1}$ и $R^2{}_{k+2}$ могут принимать значение водород, C_1-C_5алкил-, арил, гетероциклил, или $NR^2{}_kR^2{}_{k+2}$ представляет собой 5-6 членный гетероцикл, указанные группы могут иметь заместители, см. «заместители циклической системы», «замещенный алкил», «замещенный алкенил», «заместители гетероциклической системы», «замещенный арил», определенные в данном разделе.

«Активный компонент» (лекарственное вещество, лекарственная субстанция, drug-substance) означает физиологически активное вещество синтетического или иного (биотехнологического, растительного, животного, микробного и прочего) происхождения, обладающее фармакологической активностью и являющееся активным началом фармацевтической композиции, используемой для производства и изготовления лекарственного препарата (средства).

«Гетероарил» (гетарил) означает ароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 5 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 5 до 10, в которой один или больше атомов углерода замещены гетероатомом или гетероатомами, такими как азот, сера или кислород. Приставка «аза», «окса» или «тиа» перед «гетероарил» означает наличие в циклической системе, атома азота, атома кислорода или атома серы, соответственно. Атом азота, находящийся в гетероариле, может быть окислен до N-оксида. Гетероарил может иметь один или несколько

«заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными. Предпочтительно пирролил, фуранил, тиенил, пиридинил, пирролидин, имидазолил, оксазолил, бензотиадиазол, индолил, азаиндолил, бензимидазолил, бензотиазолил, хинолинил, имидазолил, тиенопиридил, хиназолинил, тиенопиримидинил, пирролопиридинил, имидазопиридил, изохинолинил, бензоазаиндолил, 1,2,4-триазинил, тиенопирролил, фуропирролил и др.

«Гетероцикл» означает ароматическую или неароматическую насыщенную или частично насыщенную моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 3 до 10 атомов углерода, преимущественно от 4 до 6 атомов углерода, в которой один или несколько атомов углерода заменены на гетероатом, такой как азот, кислород, сера, фосфор. Приставка «аза», «окса» или «тиа» перед гетероциклилом означает наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы, соответственно. Гетероциклил может иметь один или несколько заместителей, которые могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероциклиле, могут быть окислены до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Представителями гетероциклилов являются пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксан-2-ил, тетрагидрофурил, тетрагидротиенил и др.

«Замещенный алкенил» может также иметь один или несколько одинаковых или различных заместителей, включая галоген, алкенилокси, ароил, гетероароил, циано, гидрокси, алкокси, карбокси, алкинилокси, аралкокси, арилокси, арилоксикарбонил, алкилтио, гетероарилтио, аралкилтио, арилсульфонил, алкилсульфонил, гетероаралкилокси и т.д. Предпочтительными алкенильными группами являются этенил, пропенил, н-бутенил, изо-бутенил, 3-метилбут-2-енил, н-пентенил и н-гексенил.

«Замещенный алкил» может иметь один или несколько одинаковых или различных заместителей, включая галоген, алкенилокси, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, ароил, гетероароил, циано, гидрокси, алкокси, карбокси, алкинилокси, аралкокси, арилокси, арилоксикарбонил, алкилтио, гетероарилтио, аралкилтио, арилсульфонил, алкилсульфонил, гетероаралкилокси $R_k{}^aR_{k+1}{}^aN$-, где $R_k{}^a$ и $R_{k+1}{}^a$ независимо друг от друга представляют собой «заместители аминогруппы», значение которых определено в данном разделе, например атом водорода, алкил, арил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклил или гетероарил, или $R_k{}^a$ и $R_{k+1}{}^a$ вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют через $R_k{}^a$ и $R_{k+1}{}^a$ 4-7 членный гетероциклил или гетероцикленил. Предпочтительньши «алкильными заместителями» являются арил, гетероарил, гетероциклил, гидрокси, C_1-C_5алкокси, C_1-C_5алкоксикарбонил, аралкокси, арилокси, алкилтио, гетероарилтио, аралкилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, гетероаралкилоксикарбонил или $R_k{}^aR_{k+1}{}^aN$-, $Rk^aR_{k+1}{}^aNC(=O)$-, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил. А именно: гидроксигруппа, замещенная фторфенилом оксигруппа, моно- и диC_1-C_5алкиламиногруппа (диметиламиногруппа, метиламиногруппа), C_1-C_5 алкилоксикарбонильная группа (этилоксикарбонил), фенил, хлорфенил, фторфенил, C_1-C_5алкил (метил) замещенный фенил, C_1-C_5циклоалкил (циклопентил) замещенный фенил, C_1-C_5алкокси замещенный фенил (метоксифенил), тиофенил, фуранил, пирролидин.

«Заместители аминогруппы» R' и R" представляют собой водород, необязательно

замещенный C_1-C_5алкил, необязательно замещенный C_1-C_5циклоалкил (см. заместитель циклической системы), необязательно замещенный арил (см. заместитель циклической системы), необязательно замещенный гетероарил (см. заместитель циклической системы), необязательно замещенный гетероциклил (см. заместитель циклической системы), C_1-C_5алкенил, ацил, ароил, гетероароил, C_1-C_5алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарилсульфонил, алкоксикарбонил, замещенный линейным или ненлинейным C_1-C_5алкилом, галогеном, гетероциклилом; арилоксикарбонил, аралкоксикарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, гетероариламинокарбонил, гетероциклиламинокарбонил, алкиламинотиокарбонил, ариламинотиокарбонил, гетероариламинотиокарбонил, гетероциклиламинотиокарбонил, необязательно замещенный аминосульфонил. R'R"N-группа может представлять неароматический азагетероцикл, предпочтительно азетидин, пирролидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, гомопиперидин, гомопиперазин. Предпочтительными заместителями аминогруппы являются водород, C_1-C_5алкил, C_1-C_5циклоалкил, замещенный C_1-C_5алкил («замещенный алкил»), необязательно одновременно замещенный 1-3 радикалами замещенный фенил (C_1-C_5алкилом, галогеном, C_1-C_5 алкокси группой, C_1-C_5алкилоксикарбонилом), пиридинилом, необязательно замещенным тиофенилом, необязательно замещенным фуранилом (см. «заместители циклической системы»).

«Заместители циклической системы» могут быть представителями арильных групп, предпочтительно фенил или нафтил, замещенный фенил или замещенный нафтил. Арил может быть аннелирован с неароматической циклической системой или гетероциклом. Предпочтительно земестителями циклической системы являются водород, галогены (хлор, фтор, бром), необязательно замещенный C_1-C_5алкил, необязательно замещенный циклоС$_1$-C_5алкил, C_1-C_5алкен, гидроскигруппа, C_1-C_5алкилоксигруппа (метокси, этокси, пропокси, диэфир этиленгликоль, диэфир метандиола), цианогруппа, C_1-C_5алкилоксикарбонил (метил, этил), алкилтиогруппа (метилтио), карбоксигруппа, аминокарбонил (см. «аминокарбонил»), фенил аннелированный с 5-7-членным насыщенным циклом, содержащим 1-3 гетероатома (атомы азота, кислорода и серы предпочтительно).

«Заместитель» означает химический радикал, который присоединяется к молекулярному остову (скэффолду, фрагменту), например «заместитель алкильный», «заместитель аминогруппы», «заместитель карбамоильный», «заместитель циклической системы», значение которых определено в данном разделе.

«Замещенная аминокарбонильная группа» (аминокарбонил) означает R'R"N-C(=O)-группу, в которой заместители R' и R" могут быть представлены необязательно замещенными алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, арилом, гетарилом и гетероциклилом, значение которых определено в данном разделе. Предпочтительными аминокарбонильными группами являются необязательно замещенный C_1-C_5алкил, C_1-C_5алкенил, C_1-C_5циклоалкил, необязательно замещенный арил (см. заместитель циклической системы), необязательно замещенный гетарил (см. заместитель циклической системы), необязательно замещенный гетероциклил (см. заместитель гетероциклила) или аминогруппа R'R"N.

«Замещенная оксикарбонильная группа» (оксикарбонил) означает R-O-C(=O)- группу, в которой заместитель R может быть представлен необязательно замещенными алкилом,

алкенилом, циклоалкилом, арилом, гетарилом и гетероциклилом, значение которых определено в данном разделе. Предпочтительными оксикарбонильными группами являются метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил и бензилоксикарбонил.

«Заместитель карбамоильный» означает заместитель, присоединенный к аминокарбонильной группе, значение которой определено в данном разделе. Заместитель карбамоильный представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, алкоксикарбонилалкил, аралкоксикарбонилалкил, гетероаралкилокси-карбонилалкил или R_k $^aR_{k+1}$ ^aN-, R_k $^aR_{k+1}$ $^aNC(=O)$-алкил, аннелированный гетероарилциклоалкенил, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный гетероарилгетероцикленил, аннелированный гетероарилгетероциклил, аннелированный арилциклоалкенил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил. Предпочтительными «заместителями карбамоильными» являются алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, алкоксикарбонилалкил, аралкоксикарбонилалкил, гетероаралкилоксикарбонилалкил или R_k $^aR_{k+1}$ ^aN-, R_k $^aR_{k+1}$ $^aNC(=O)$-алкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил.

«Заместители гетероцикла» могут быть представителями арильных групп, предпочтительно фенил или нафтил, замещенный фенил или замещенный нафтил. Арил может быть аннелирован с неароматической циклической системой или гетероциклом. Предпочтительно земестителями циклической системы являются водород, галогены (хлор, фтор, бром), необязательно замещенный C_1-C_5алкил, необязательно замещенный циклоС$_1$-С$_5$алкил, C_1-C_5алкен, гидроскигруппа, C_1-C_5алкилоксигруппа (метокси, этокси, пропокси, диэфир этиленгликоля, диэфир метандиола), цианогруппа, C_1-C_5алкилоксикарбонил (метил, этил), алкилтиогруппа (метилтио), карбоксигруппа, аминокарбонил (см. «аминокарбонил»), фенил, аннелированный с 5-7-членным насыщенным циклом, содержащим 1-3 гетероатома (атомы азота, кислорода и серы предпочтительно).

«Лекарственное средство (препарат)» - вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции) в виде таблеток, капсул, инъекций, мазей и других готовых форм, предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней, диагностики, анестезии, контрацепции, косметологии и прочего.

«Низший алкил» означает линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода.

«Терапевтический коктейль» представляет одновременно администрируемую комбинацию двух и более лекарственных препаратов, обладающих различным механизмом фармакологического действия и направленных на различные биомишени, участвующие в патогенезе заболевания.

«Фармацевтическая композиция» обозначает композицию, включающую в себя соединение формулы I и, по крайней мере, один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих и воспринимающих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, измельчители, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной

доставки, выбор и соотношение которых зависит от природы и способа назначения и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как, парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, например сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, например моностеарат алюминия и желатин. Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, а также их смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза, молочный сахар, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные. Примерами измельчителей и распределяющих средств являются крахмал, алгиновая кислота и ее соли, силикаты. Примерами лубрикантов являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом. Фармацевтическая композиция для перорального, сублингвального, трансдермального, внутримышечного, внутривенного, подкожного, местного или ректального введения активного начала, одного или в комбинации с другим активным началом, может быть введена животным и людям в стандартной форме введения, в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы, такие как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии, сублингвальные и трансбуккальные формы введения, аэрозоли, имплантаты, местные, трансдермальные, подкожные, внутримышечные, внутривенные, интраназальные или внутриглазные формы введения и ректальные формы введения.

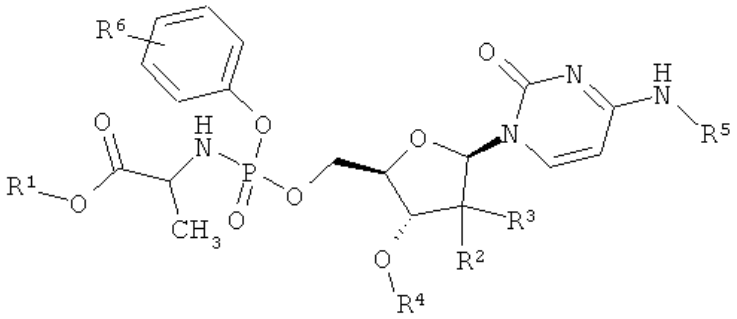
«Фармацевтически приемлемая соль» означает относительно нетоксичные органические и неорганические соли кислот и оснований, заявленных в настоящем изобретении. Эти соли могут быть получены in situ в процессе синтеза, выделения или очистки соединений или приготовлены специально. В частности, соли оснований могут быть получены специально, исходя из очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, малеаты, фумараты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные (подробное описание свойств таких солей дано в Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19). Соли заявленных кислот также могут быть специально получены реакцией очищенной кислоты с подходящим основанием, при этом могут быть синтезированы соли металлов и аминов. К металлическим относятся соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния, лития и алюминия, наиболее желательными из которых являются соли натрия и калия. Подходящими неорганическими основаниями, из которых могут быть получены соли металлов, являются гидроксид, карбонат, бикарбонат и гидрид натрия, гидроксид и бикарбонат калия, поташ, гидроксид лития, гидроксид кальция, гидроксид магния,

гидроксид цинка. В качестве органических оснований, из которых могут быть получены соли заявленных кислот, выбраны амины и аминокислоты, обладающие достаточной основностью, чтобы образовать устойчивую соль, и пригодные для использования в медицинских целях (в частности, они должны обладать низкой токсичностью). К таким аминам относятся аммиак, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, бензиламин, дибензиламин, дициклогексиламин, пиперазин, этилпиперидин, трис(гидроксиметил)аминометан и подобные им. Кроме того, для солеобразования могут быть использованы гидроокиси тетраалкиламмония, например, такие как, холин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний и им подобные. В качестве аминокислот могут быть использованы основные аминокислоты - лизин, орнитин и аргинин.

Цель настоящего изобретения заключается в создании новых ингибиторов РНК-полимеразы.

Поставленная цель достигается новыми нуклеозидными ингибиторами РНК-полимеразы общей формулы 1, их стереоизомерами, солями, гидратами, сольватами или кристаллическими формами.

Предметом данного изобретения являются новые замещенные алкилы 2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионаты общей формулы 1, их стереоизомеры, соли, гидраты, сольваты или кристаллические формы:



1

где

R^1 представляют собой C_1-C_4алкил;

R^2 и R^3 представляют собой фтор, или

R^2 представляет собой фтор, а R^3 представляет собой метил;

R^4 и R^5 представляют собой водород, или

R^4 представляет собой C_1-C_6ацил, а R^5 представляет собой водород, или

R^4 представляет собой водород, а R^5 представляет собой C_1-C_6ацил, или

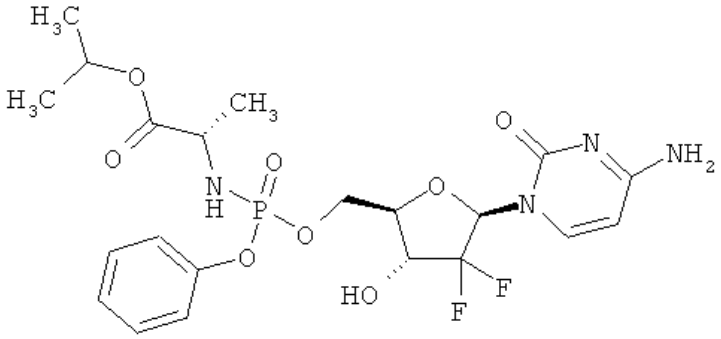
R^4 представляет собой необязательно замещенный α-аминоацил, а R^5 представляет собой водород, или

R^4 представляет собой водород, а R^5 представляют собой необязательно замещенный α-аминоацил;

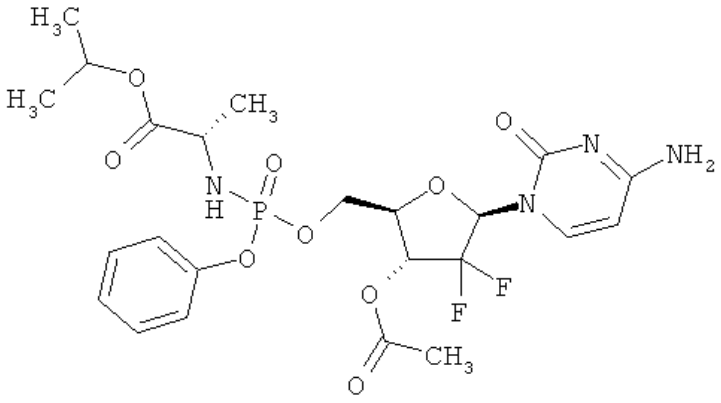
R^6 представляет собой водород, метил, метокси или атом галогена.

Предпочтительным является (S)-изопропил 2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат общей формулы 2 и (S)-изопропил 2-{[(2R,3S,5R)-3-ацетокси-5-(4-амино-2-

оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат общей формулы 3, их стереоизомеры, соли, гидраты, сольваты или кристаллические формы:

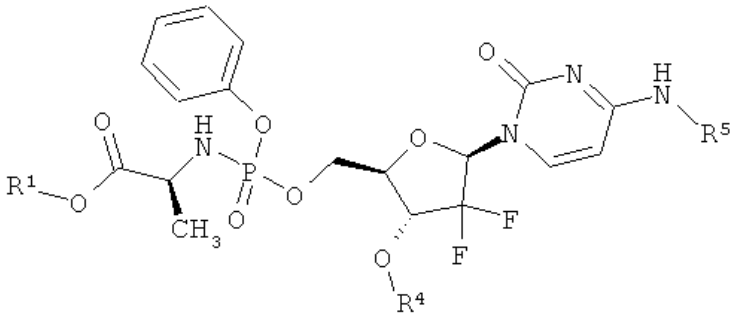


2

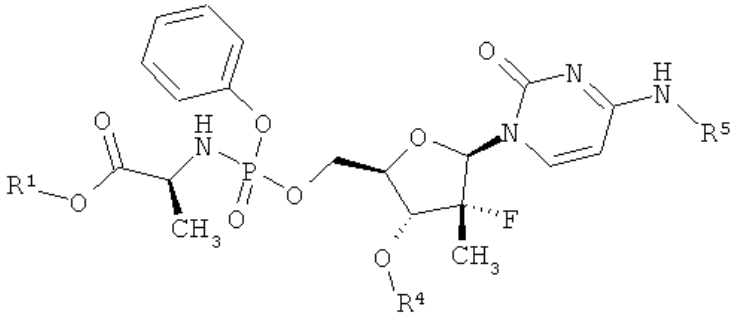


3

Более предпочтительными являются замещенный алкил (S)-2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат общей формулы 1.1 и замещенный алкил (S)-2-{[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат общей формулы 1.2.



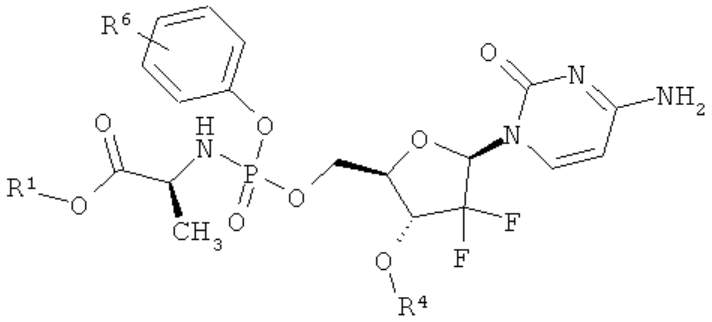
1.1



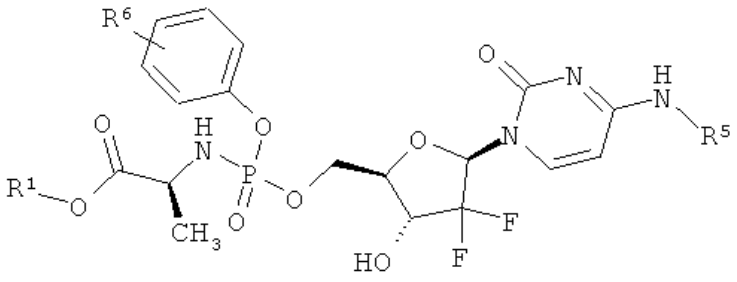
1.2

где R^1, R^4 и R^5 имеют вышеуказанное значение.

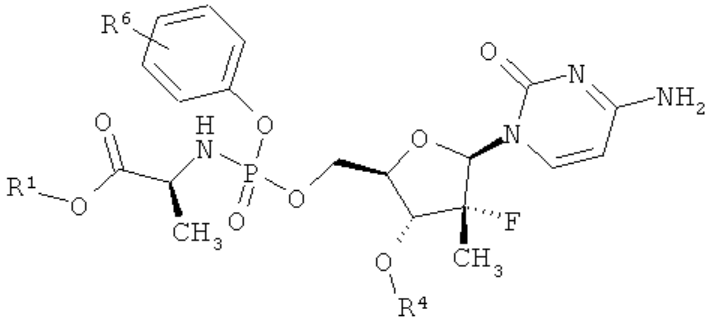
Более предпочтительными являются замещенный алкил 2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат, замещенный алкил (S)-2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат общей формулы 1.1.1, 1.1.2 и замещенный алкил (S)-2-{[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат общей формулы 1.2.1, 1.2.2.



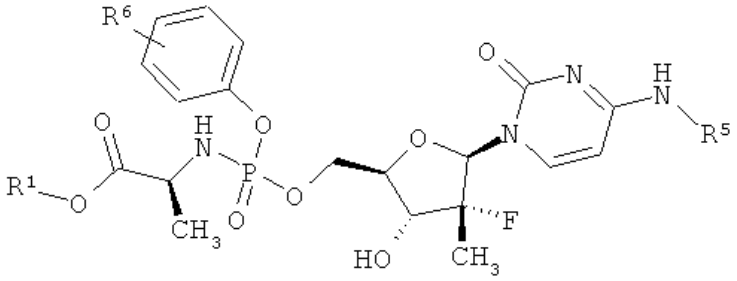
1.1.1



1.1.2



1.2.1



1.2.2

где R^1, R^4, R^5 и R^6 имеют вышеуказанное значение.

Наиболее предпочтительными замещенными алкил 2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-феноксифосфориламино}-пропионатами являются:

(S)-изопропил 2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-3-(2-диметиламино-ацетокси)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат (1.1.1(1));

(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил(S)-1-метил-пирролидин-2-карбоксилат (1.1.1(2));

(2R,3R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[(S)-((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутаноат (1.1.1(3));

(2R,3R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[(R)-((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутаноат (1.1.1(4));

изопропил (S)-2-({(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламино-ацетиламино)-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси}-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(1));

изопропил (S)-2-({(2R,3R,5R)-5-[4-((R)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутириламино)-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси}-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(2));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(3));

метил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(4));

изопропил (R)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(5));

изопропил (S)-2-[(4-хлорфенокси)-((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(6));

изопропил (S)-2-[(2,4-дихлорфенокси)-((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метил-пирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(7));

изопропил (S)-2-[((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метил-пирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-п-толил-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(8));

изопропил (S)-2-((S)-{(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(9));

изопропил (S)-2-((R)-{(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(10));

изопропил (S)-2-[(S)-((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(11));

изопропил (S)-2-[(R)-((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(12));

метил (S)-2-{[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(13));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-3-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(14));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-4-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(5));

изопропил (S)-2-({(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(1));

изопропил (R)-2-({(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(2));

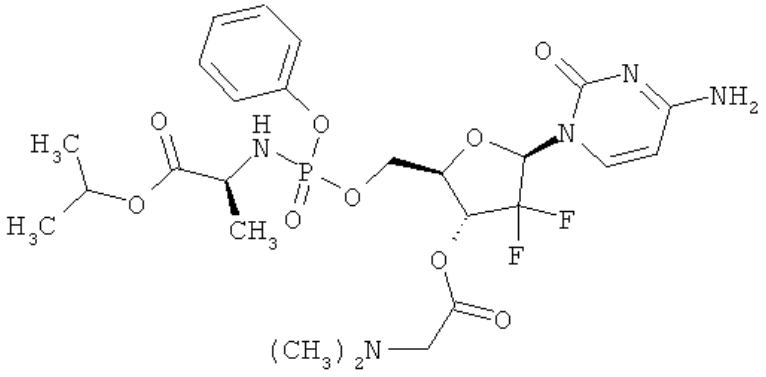
изопропил (R)-2-[((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(3));

изопропил (S)-2-((S)-{(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(4));

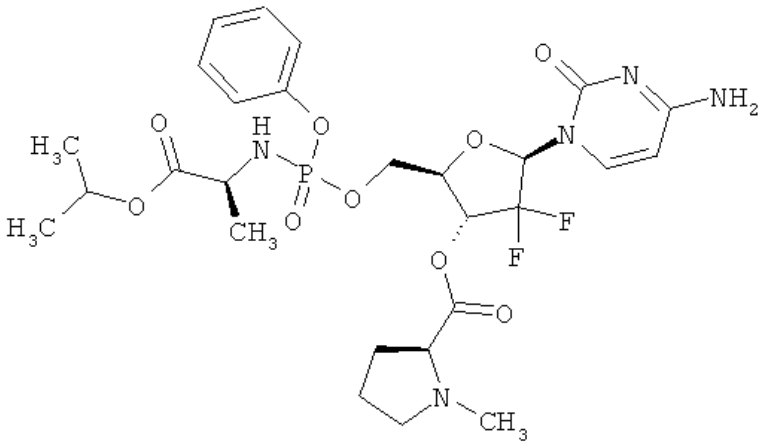
изопропил (S)-2-((R)-{(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(5));

изопропил (S)-2-[(S)-((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(6));

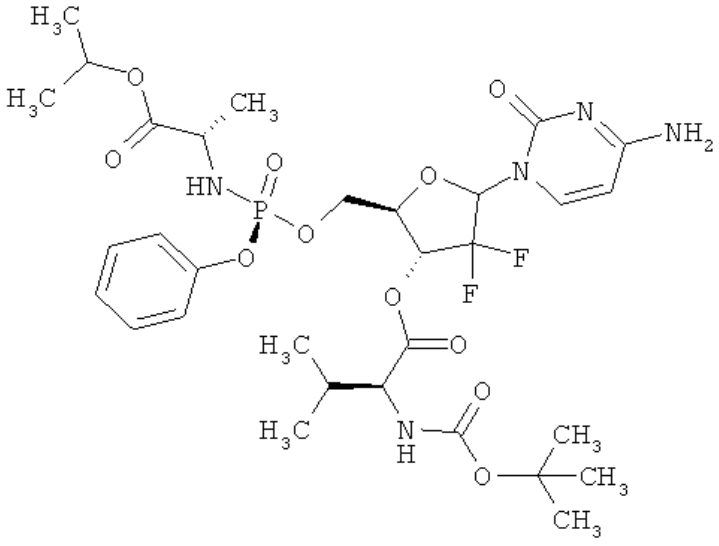
изопропил (S)-2-[(R)-((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(7)).



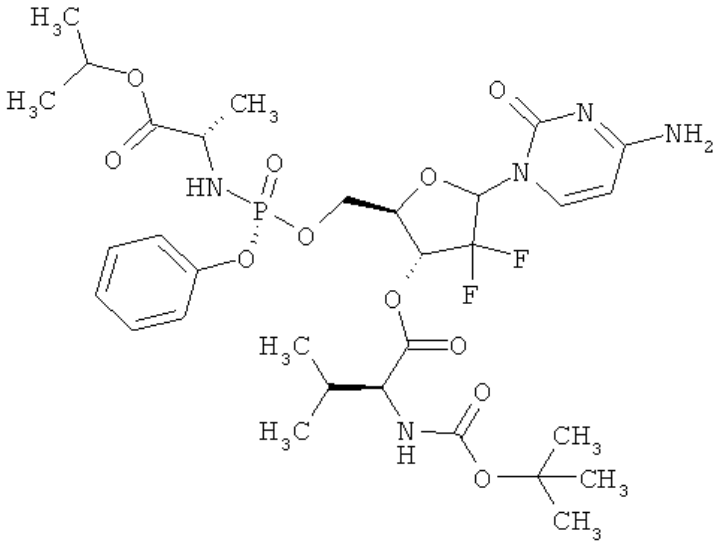
1.1.1(1)



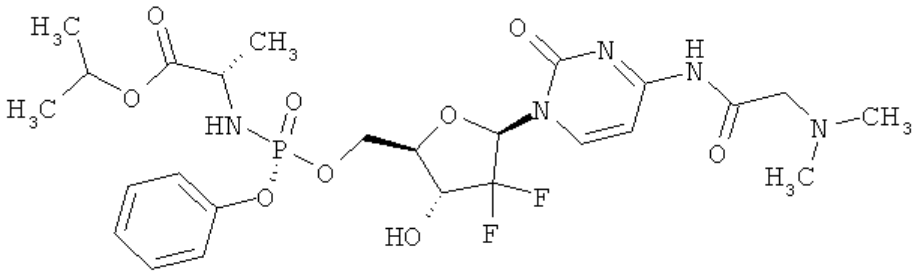
1.1.1(2)



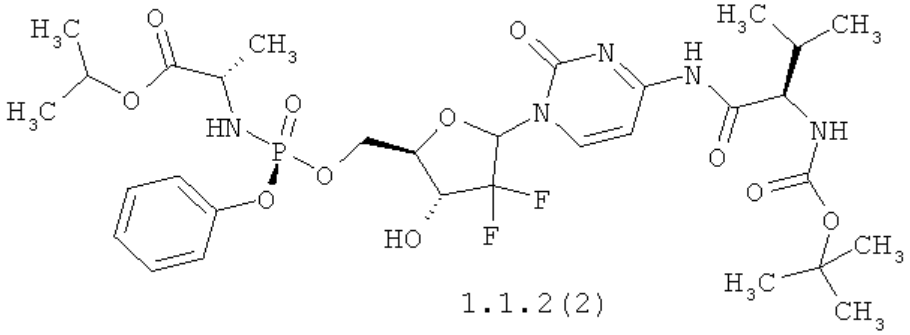
1.1.1(3)



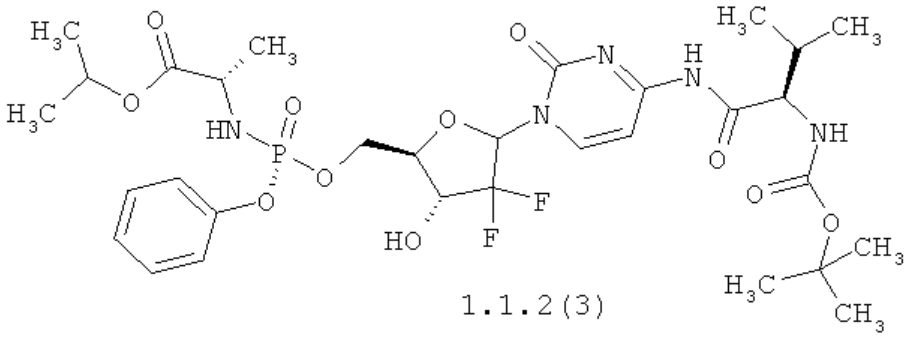
1.1.1(4)



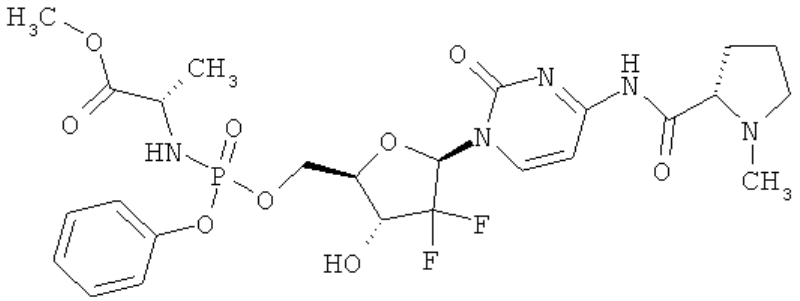
1.1.2(1)



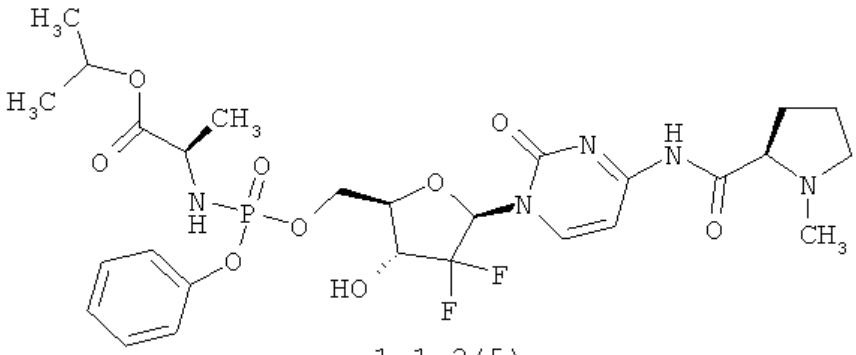
1.1.2(2)



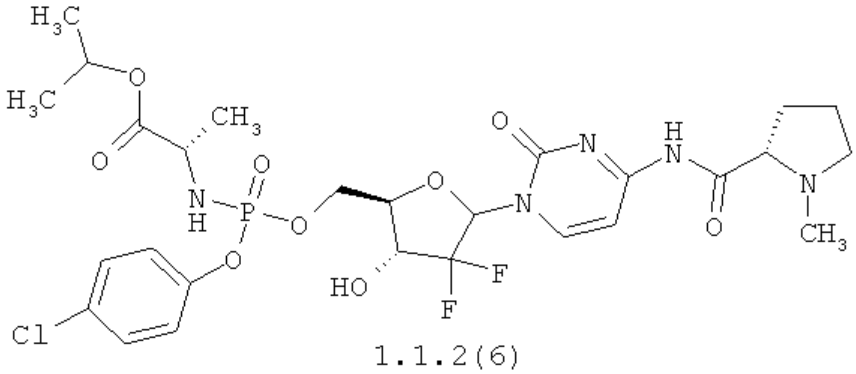
1.1.2(3)



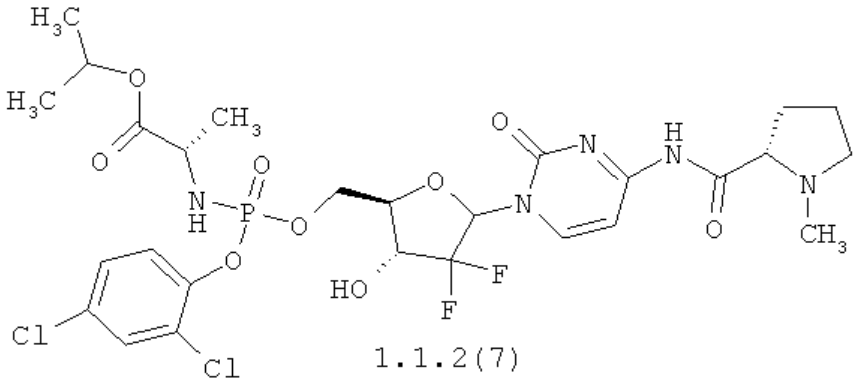
1.1.2(4)



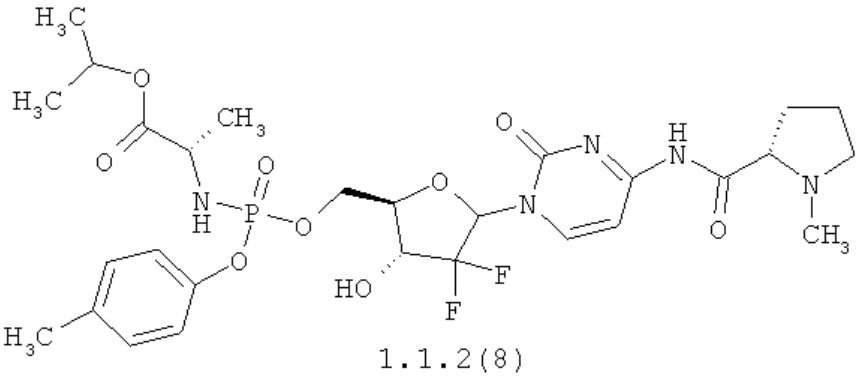
1.1.2(5)



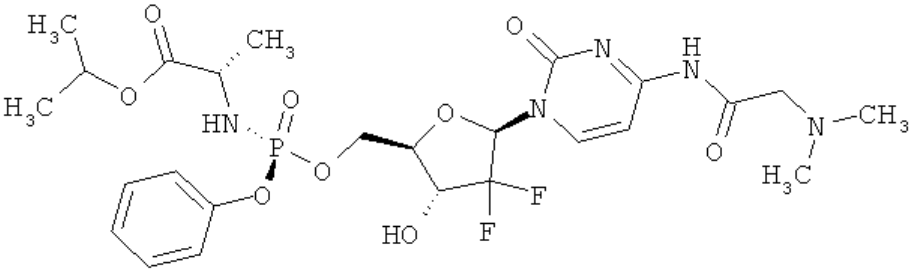
1.1.2(6)



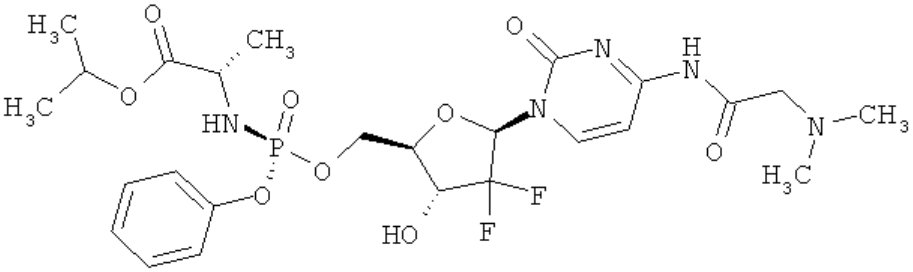
1.1.2(7)



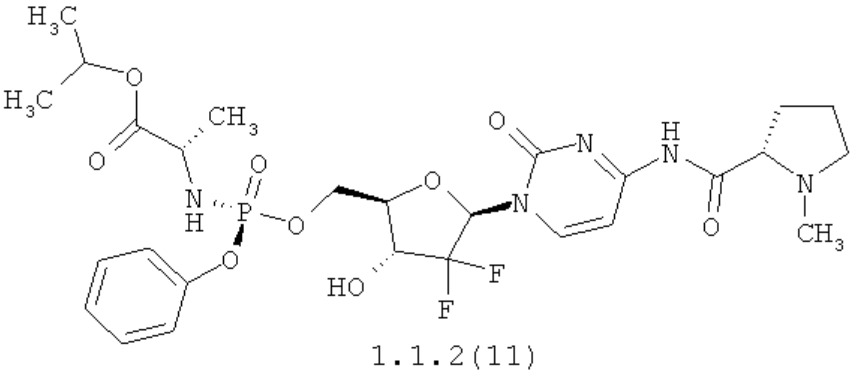
1.1.2(8)



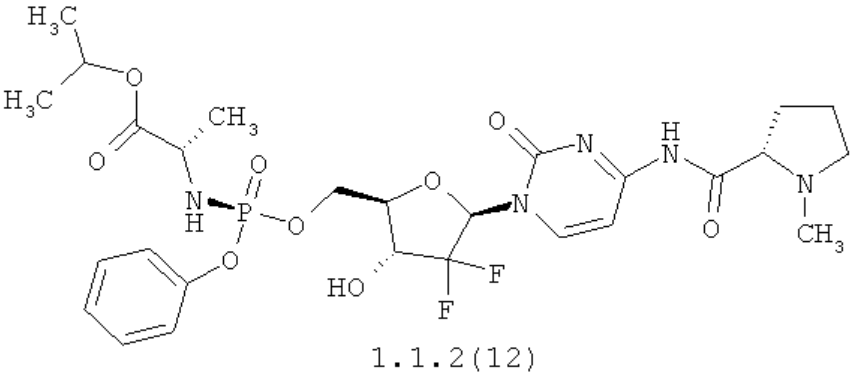
1.1.2(9)



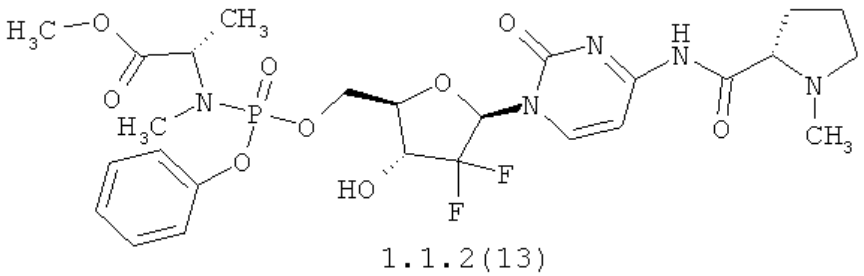
1.1.2(10)



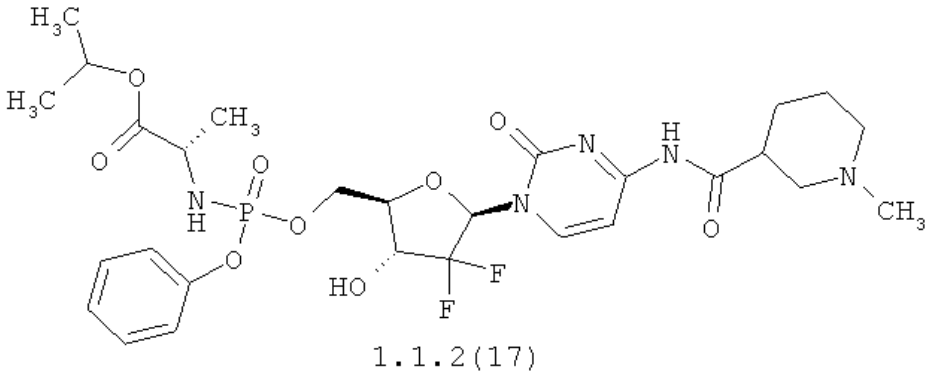
1.1.2(11)



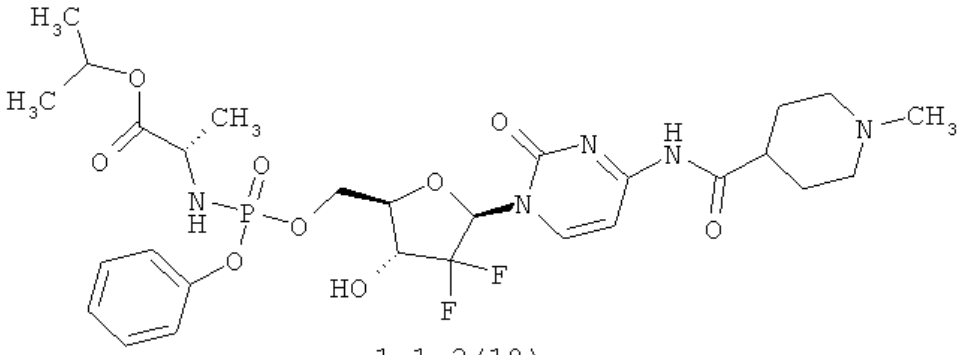
1.1.2(12)



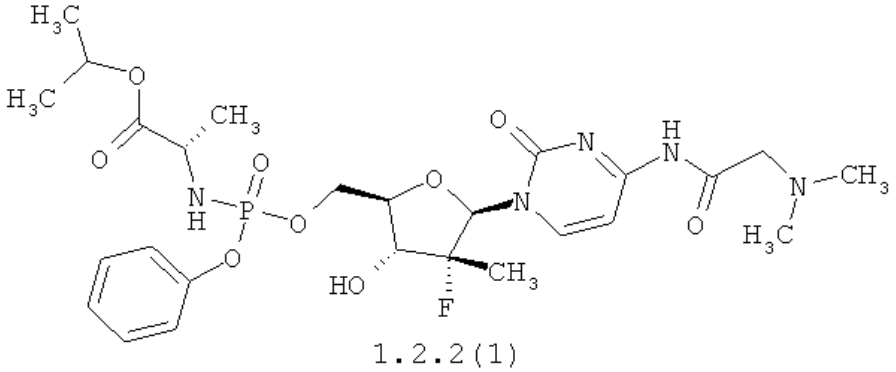
1.1.2(13)



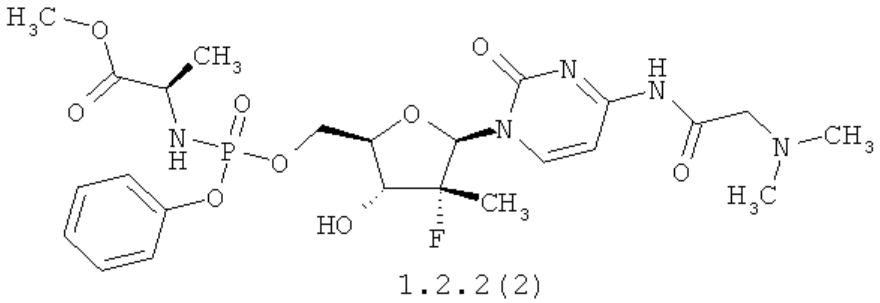
1.1.2(17)



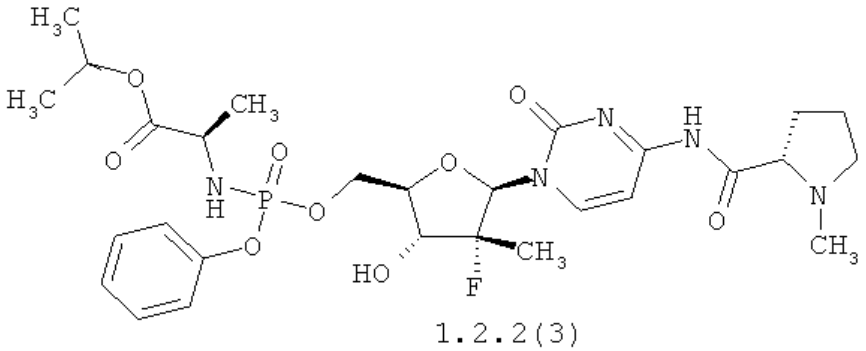
1.1.2(18)



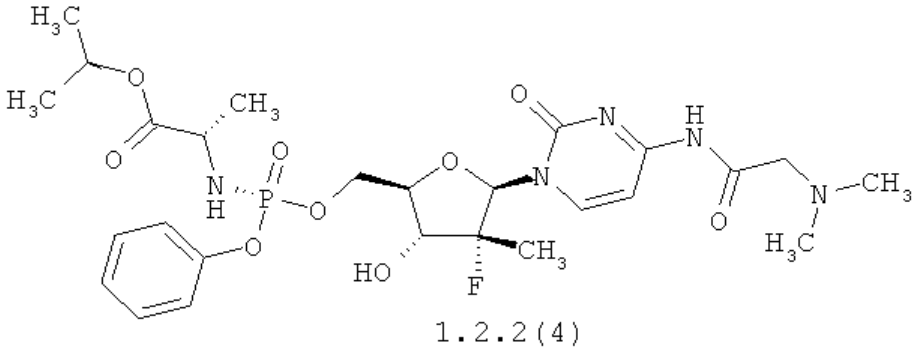
1.2.2(1)



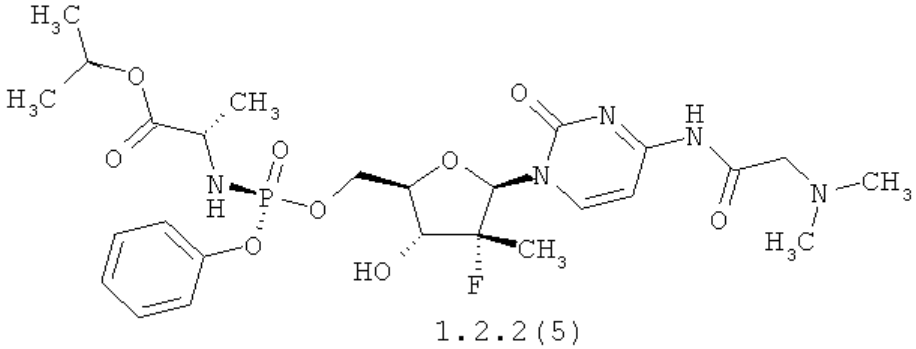
1.2.2(2)



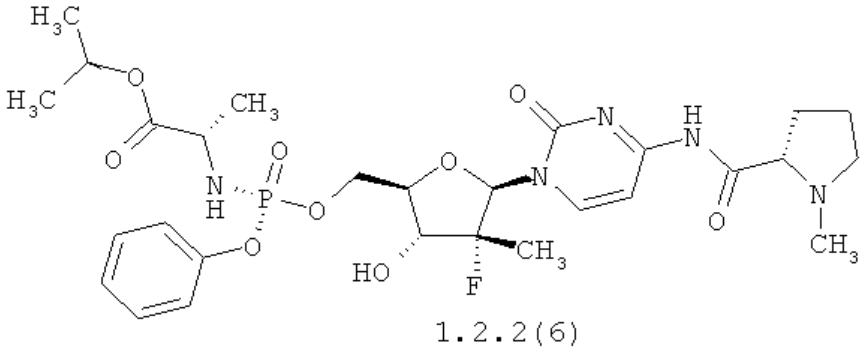
1.2.2(3)



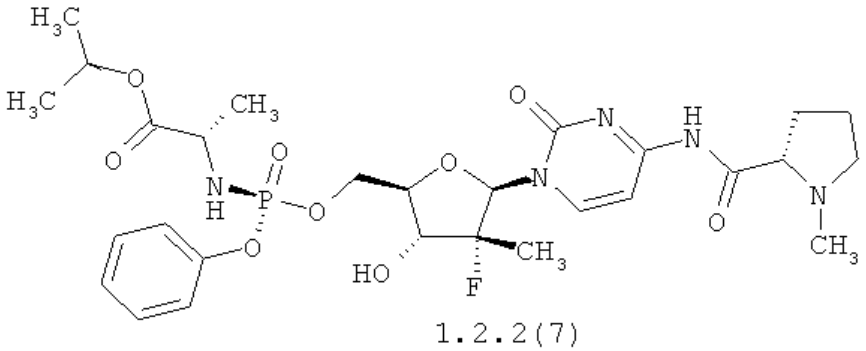
1.2.2(4)



1.2.2(5)



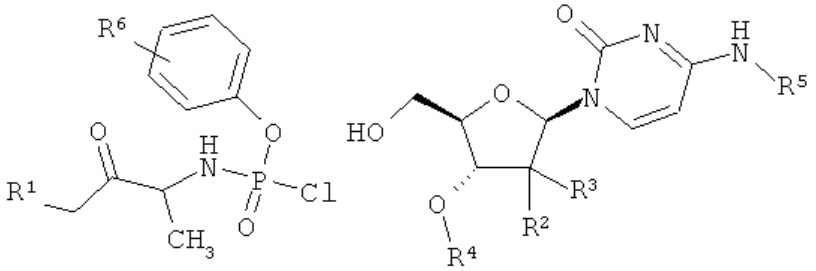
1.2.2(6)



1.2.2(7)

Предметом данного изобретения является способ получения соединений общей формулы 1 и общей формулы 2, их стереоизомеров, фармацевтически приемлемых

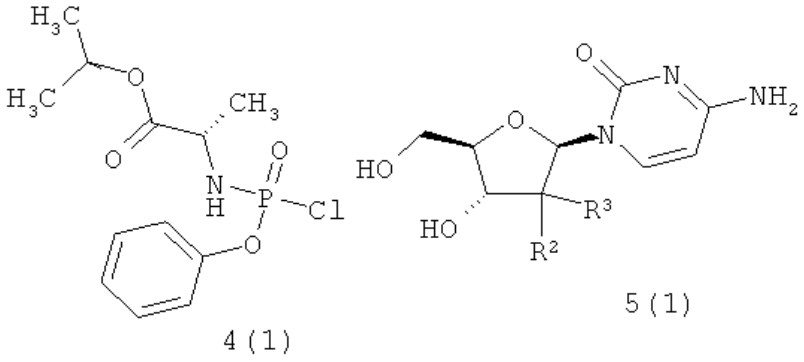
солей, гидратов, сольватов или кристаллических форм взаимодействием соединения общей формулы 4 с соединением общей формулы 5



4 5

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 имеют вышеуказанные значения.

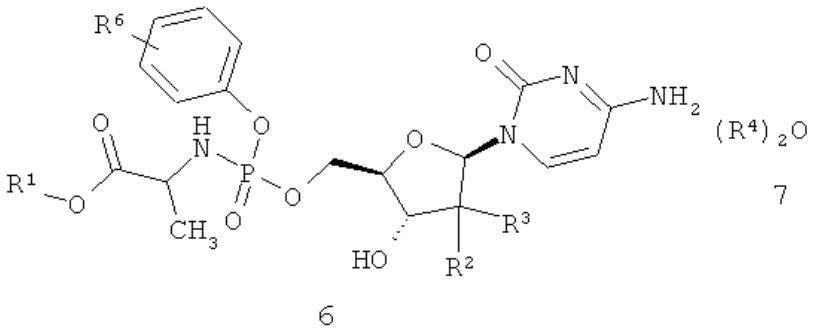
Предметом данного изобретения является способ получения соединения общей формулы 2, их стереоизомера, соли, гидрата, сольвата или кристаллической формы, взаимодействием соединения общей формулы 4(1) с соединением общей формулы 5(1).



4 (1) 5 (1)

где R^2, R^3 имеют вышеуказанные значения.

Предметом данного изобретения является способ получения соединений общей формулы 1, их стереоизомеров, фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или кристаллических форм взаимодействием соединения общей формулы 6 с ангидридом общей формулы 7 в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP) и триэтиламина.



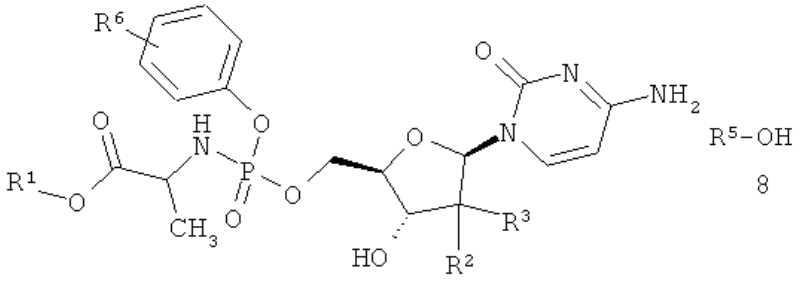
6 7

где R^4 представляют собой необязательно замещенный α-аминоацил, R^5 представляют собой водород, а R^1, R^2, R^3 и R^6 имеют вышеуказанные значения.

Предметом данного изобретения является способ получения соединения общей формулы 3, его стереоизомера, соли, гидрата, сольвата или кристаллической формы взаимодействием соединения общей формулы 2 с уксусным ангидридом в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP) и триэтиламина.

Предметом данного изобретения является способ получения соединений общей формулы 1, их стереоизомеров, фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или кристаллических форм взаимодействием соединения общей формулы 6 с α-

аминокислотой общей формулы 8 в присутствии 1,1'-карбодиимидазола.

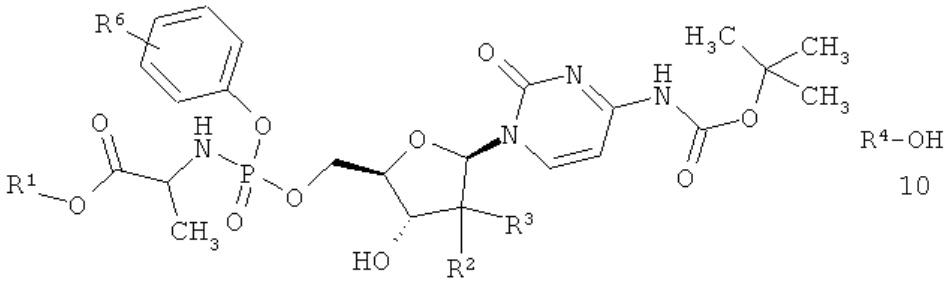


8

6

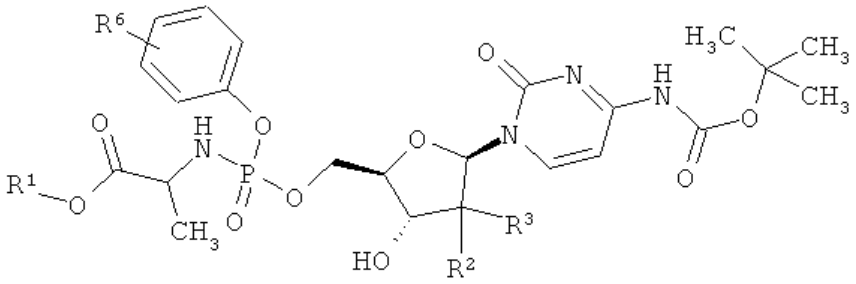
где R^4 представляет собой водород, R^5 представляет собой необязательно замещенный α-аминоацил, а R^1, R^2, R^3 и R^6 имеют вышеуказанные значения.

Предметом данного изобретения является способ получения соединения общей формулы 1, его стереоизомеров, солей, гидратов, сольватов, кристаллических или поликристаллических форм взаимодействием соединения общей формулы 9 с кислотой общей формулы 10 в присутствии 1,1'-карбодиимидазола и последующим дебокированием образующегося продукта 11.



10

9



11

где R^4 представляет собой необязательно замещенный α-аминоацил, R^5 представляет собой водород, а R^1, R^2, R^3 и R^6 имеют вышеуказанные значения.

Разделение соединений общей формулы 1, 2 и 3 на их фосфорные стереоизомеры проводят кристаллизацией и/или жидкостной хроматографией высокого давления (HPLC).

Исходные соединения, которые были использованы при получении новых ингибиторов общей формулы 1, 2 и 3, являются коммерчески доступными или получены известными методами, описанными в литературе.

Предметом данного изобретения является активный компонент, обладающий свойствами нуклеозидного ингибитора РНК-полимеразы HCV NS5B, представляющий собой замещенный алкил 2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат общей

формулы 1, его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическая форма, (S)-изопропил 2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат общей формулы 2 и (S)-изопропил 2-{[(2R,3S,5R)-3-ацетокси-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат общей формулы 3, их стереоизомеры, соли, гидраты, сольваты или кристаллические формы.

Более предпочтительным нуклеозидным ингибитором РНК-полимеразы HCV NS5B является замещенный алкил (S)-2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат общей формулы 1.1 и замещенный алкил (S)-2-{[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат общей формулы 1.2.

Более предпочтительным нуклеозидным ингибитором РНК-полимеразы HCV NS5B является также замещенный алкил (S)-2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат общей формулы 1.1.1, 1.1.2 и замещенный алкил (S)-2-{[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат общей формулы 1.2.1, 1.2.2.

Наиболее предпочтительным нуклеозидным ингибитором РНК-полимеразы HCV NS5B является:

(S)-изопропил 2-{{(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-3-(2-диметиламино-ацетокси)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат (1.1.1(1));

(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-1-метил-пирролидин-2-карбоксилат (1.1.1(2));

(2R,3R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[(S)-((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутаноат (1.1.1(3));

(2R,3R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[(R)-((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутаноат (1.1.1(4));

изопропил (S)-2-({(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламино-ацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси}-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(1));

изопропил (S)-2-({(2R,3R,5R)-5-[4-((R)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутириламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси}-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(2));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(3));

метил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(4));

изопропил (R)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(5));

изопропил (S)-2-[(4-хлорфенокси)-((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-

метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(6));

изопропил (S)-2-[(2,4-дихлорфенокси)-((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((5)-1-метил-пирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(7));

изопропил (S)-2-[((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метил-пирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-п-толилфосфориламино)-пропионат (1.1.2(8));

изопропил (S)-2-((S)-{(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(9));

изопропил (S)-2-((R)-{(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(10));

изопропил (S)-2-[(S)-((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((3)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(11));

изопропил (S)-2-[(R)-((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(12));

метил (S)-2-{[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(13));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-3-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(14));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-4-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(5));

изопропил (S)-2-({(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(1));

изопропил (R)-2-({(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(2));

изопропил (R)-2-[((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(3));

изопропил (S)-2-((S)-{(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(4));

изопропил (S)-2-((R)-{(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(5));

изопропил (S)-2-[(S)-((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(6));

изопропил (S)-2-[(R)-((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-

метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(7)).

Предметом данного изобретения является способ ингибирования РНК-полимеразы HCV NS5B, который заключается в контактировании РНК-полимеразы HCV NS5B с замещенными алкил 2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионатами общей формулы 1, или (S)-изопропил 2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионатом общей формулы 2, или (S)-изопропил 2-{[(2R,3S,5R)-3-ацетокси-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионатом общей формулы 3, или их стереоизомером, солью, гидратом, сольватом или кристаллической формой.

Более предпочтительным способом ингибирования РНК-полимеразы HCV NS5B является способ, который заключается в контактировании РНК-полимеразы HCV NS5B с замещенными алкил (S)-2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионатами общей формулы 1.1 или замещенными алкил (S)-2-{[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионатами общей формулы 1.2.

Более предпочтительным способом ингибирования РНК-полимеразы HCV NS5B является также способ, который заключается в контактировании РНК-полимеразы HCV NS5B с замещенными алкил (S)-2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионатами общей формулы 1.1.1, 1.1.2 или замещенными алкил (S)-2-{[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионатами общей формулы 1.2.1,1.2.2.

Наиболее предпочтительным способом ингибирования РНК-полимеразы HCV NS5B является способ, который заключается в контактировании РНК-полимеразы HCV NS5B с соединением, выбранным из следующих:

(S)-изопропил 2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-3-(2-диметиламино-ацетокси)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат (1.1.1(1));

(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-1-метил-пирролидин-2-карбоксилат (1.1.1(2));

(2R,3R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[(S)-((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутаноат (1.1.1(3));

(2R,3R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[(R)-((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутаноат (1.1.1(4));

изопропил (S)-2-({(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламино-ацетиламино)-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси}-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(1));

изопропил (S)-2-({(2R,3R,5R)-5-[4-((R)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутириламино)-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси}-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(2));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((8)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(3));

метил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((8)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(4));

изопропил (R)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(5));

изопропил (S)-2-[(4-хлорфенокси)-((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(6));

изопропил (S)-2-[(2,4-дихлорфенокси)-((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метил-пирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(7));

изопропил (S)-2-[((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метил-пирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-п-толил-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(8));

изопропил (S)-2-((S)-{(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(9));

изопропил (S)-2-((R)-{(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(10));

изопропил (S)-2-[(S)-((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(11));

изопропил (S)-2-[(R)-((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(12));

метил (S)-2-{[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(13));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-3-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(14));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-4-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(5));

изопропил (S)-2-({(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(1));

изопропил (R)-2-({(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(2));

изопропил (R)-2-[((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(3));

изопропил (S)-2-((S)-{(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(4));

изопропил (S)-2-((R)-{(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(5));

изопропил (S)-2-[(S)-((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(6));

изопропил (S)-2-[(R)-((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(7)).

Предметом данного изобретения является фармацевтическая композиция для лечения и профилактики вирусных инфекций, включая гепатит С, в форме таблеток, капсул или инъекций, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, не обязательно содержащая ингибитор инозин-5-монофосфат дегидрогеназы, и/или ингибитор протеазы гепатита С NS3, и/или ингибитор протеазы гепатита С NS3/4A, и/или ингибитор РНК-полимеразы NS5A, включающая в терапевтически эффективном количестве соединения общей формулы 1, 2 или 3 или их стереоизомеры, соли, гидраты, сольваты или кристаллические формы.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, содержащая в терапевтически эффективном количестве замещенный алкил (S)-2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-феноксифосфориламино}-пропионат общей формулы 1.1 или замещенный алкил (S)-2-{[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-феноксифосфориламино}-пропионат общей формулы 1.2.

Более предпочтительной является также фармацевтическая композиция, содержащая в терапевтически эффективном количестве замещенный алкил (S)-2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-феноксифосфориламино}-пропионат общей формулы 1.1.1, 1.1.2 или замещенный алкил (S)-2-{[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-феноксифосфориламино}-пропионат общей формулы 1.2.1, 1.2.2.

Наиболее предпочтительной является фармацевтическая композиция, содержащая в терапевтически эффективном количестве соединение, выбранное из следующих:

(S)-изопропил 2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-3-(2-диметиламино-ацетокси)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-феноксифосфориламино}-пропионат (1.1.1(1));

(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-феноксифосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-1-метил-пирролидин-2-карбоксилат (1.1.1(2));

(2R,3R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[(S)-((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-феноксифосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-2-тирет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутаноат (1.1.1(3));

(2R,3R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[(R)-((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-феноксифосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-2-терет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутаноат (1.1.1(4));

изопропил (S)-2-({(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламино-ацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси}-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(1));

изопропил (S)-2-({(2R,3R,5R)-5-[4-((R)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутириламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси}-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(2));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(3));

метил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(4));

изопропил (R)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(5));

изопропил (S)-2-[(4-хлорфенокси)-((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(6));

изопропил (S)-2-[(2,4-дихлорфенокси)-((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метил-пирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(7));

изопропил (S)-2-[((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метил-пирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-п-толил-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(8));

изопропил (S)-2-((S)-{(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(9));

изопропил (S)-2-((R)-{(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(10));

изопропил (S)-2-[(S)-((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(11));

изопропил (S)-2-[(R)-((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(12));

метил (S)-2-{[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(13));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидип-3-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(14));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-4-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(5));

изопропил (S)-2-({(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(1));

изопропил (R)-2-({(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(2));

изопропил (R)-2-[((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((3)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(3));

изопропил (S)-2-((S)-{(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(4));

изопропил (S)-2-((R)-{(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(5));

изопропил (S)-2-[(S)-((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((R)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(6));

изопропил (S)-2-[(R)-((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(7)).

Наиболее предпочтительной является фармацевтическая композиция, в которой в качестве ингибитора инозин-5-монофосфата дегидрогеназы используют Рибамидин, в качестве ингибитора протеазы гепатита С NS3 используют Asunaprevir (BMS-650032), в качестве ингибитора протеазы гепатита С NS3/4A используют Sofosbuvir (TMC435), а в качестве ингибитора РНК-полимеразы NS5A используют Daclatasvir (BMS-790052) или Declatasvir (GS-5885).

Предметом данного изобретения является лекарственное средство, содержащее в качестве активного начала эффективное количество соединений общей формулы 1, 2 или 3, их стереоизомеры, соли, гидраты, сольваты или кристаллические формы, для лечения любого состояния, обусловленного вирусом гепатита С.

Более предпочтительным является лекарственное средство, содержащее в качестве активного начала эффективное количество замещенного алкил (S)-2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-феноксифосфориламино}-пропионата общей формулы 1.1 или замещенного алкил (S)-2-{[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-тетрагидро-фуран-2-илметокси1-феноксифосфориламино}-пропионата общей формулы 1.2.

Более предпочтительным является также лекарственное средство, содержащее в качестве активного начала эффективное количество замещенного алкил (S)-2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-феноксифосфориламино}-пропионата общей формулы 1.1.1, 1.1.2 или замещенного алкил (S)-2-{[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-феноксифосфориламино}-пропионата общей формулы 1.2.1, 1.2.2.

Наиболее предпочтительным является лекарственное средство, содержащее в качестве активного начала эффективное количество соединения, выбранного из следующих:

(S)-изопропил 2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-3-(2-диметиламино-ацетокси)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-феноксифосфориламино}-пропионат (1.1.1(1));

(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[((S)-1-

изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-1-метил-пирролидин-2-карбоксилат (1.1.1(2));

(2R,3R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[(S)-((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутаноат (1.1.1(3));

(2R,3R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[(R)-((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутаноат (1.1.1(4));

изопропил (S)-2-({(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламино-ацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси}-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(1));

изопропил (S)-2-({(2R,3R,5R)-5-[4-((R)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутириламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси}-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(2));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(3));

метил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(4));

изопропил (R)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(5));

изопропил (S)-2-[(4-хлорфенокси)-((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(6));

изопропил (S)-2-[(2,4-дихлорфенокси)-((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метил-пирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(7));

изопропил (S)-2-[((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метил-пирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-п-толил-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(8));

изопропил (S)-2-((S)-{(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(9));

изопропил (S)-2-((R)-{(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(10));

изопропил (S)-2-[(S)-((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(11));

изопропил(S)-2-[(R)-((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((3)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(12));

метил (S)-2-{[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(13));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-

3-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(14));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-4-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(5));

изопропил (S)-2-({(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(1));

изопропил (R)-2-({(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(2));

изопропил (R)-2-[((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((3)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(3));

изопропил (S)-2-((S)-{(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(4));

изопропил (S)-2-((R)-{(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(5));

изопропил (S)-2-[(S)-((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(6));

изопропил (S)-2-[(R)-((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.2.2(7)).

Лекарственные средства могут вводиться перорально или парентерально (например, внутривенно, подкожно, внутрибрюшинно, местно или ректально). Клиническая дозировка активного компонента (субстанции), фармацевтической композиции или лекарственного комбинированного средства, включающих фармацевтически эффективное количество активного компонента, у пациентов может корректироваться в зависимости от терапевтической эффективности и биодоступности активных ингредиентов в организме, скорости их обмена и выведения из организма, а также в зависимости от возраста, пола и стадии заболевания пациента, при этом суточная доза у взрослых обычно составляет 10~500 мг, предпочтительно - 50~300 мг. Поэтому во время приготовления фармацевтических композиций по настоящему изобретению в виде единиц дозировки необходимо учитывать вышеназванную эффективную дозировку, при этом каждая единица дозировки препарата должна содержать 10~500 мг, предпочтительно - 50~300 мг. В соответствии с указаниями врача или фармацевта данные препараты могут приниматься несколько раз в течение определенных промежутков времени (предпочтительно - от одного до шести раз).

Предметом данного изобретения является способ лечения заболевания, обусловленного вирусом гепатита С, который включает введение терапевтически эффективного количества соединений общей формулы 1, 2 или 3 или их стереоизомера, соли, гидрата, сольвата, кристаллической формы или фармацевтической композиции, содержащей соединения общей формулы 1, 2 или 3 или их стереоизомеры, соли, гидраты, сольваты, кристаллические формы.

Более предпочтительным способом лечения заболевания, обусловленного вирусом

гепатита С, у субъектов, нуждающихся в этом, является способ, который включает введение терапевтически эффективного количества замещенного алкил (S)-2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионата общей формулы 1.1 или замещенного алкил (S)-2-{[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионата общей формулы 1.2.

Более предпочтительным способом лечения заболевания, обусловленного вирусом гепатита С, у субъектов, нуждающихся в этом, является также способ, который включает введение терапевтически эффективного количества замещенного алкил (S)-2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионата общей формулы 1.1.1, 1.1.2 или замещенного алкил (S)-2-{[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионата общей формулы 1.2.1, 1.2.2.

Наиболее предпочтительным способом лечения заболевания, обусловленного вирусом гепатита С, у субъектов, нуждающихся в этом, является способ, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из следующих:

(S)-изопропил 2-{[(2R,3R,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-3-(2-диметиламино-ацетокси)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат (1.1.1(1));

(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-1-метил-пирролидин-2-карбоксилат (1.1.1(2));

(2R,3R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[(S)-((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутаноат (1.1.1(3));

(2R,3R)-5-(4-амино-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[(R)-((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутаноат (1.1.1(4));

изопропил (5)-2-({(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламино-ацетиламино)-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси}-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(1));

изопропил (S)-2-({(2R,3R,5R)-5-[4-((R)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутириламино)-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси}-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(2));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(3));

метил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(4));

изопропил (R)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(5));

изопропил (S)-2-[(4-хлорфенокси)-((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2Н-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-

2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(6));

изопропил (S)-2-[(2,4-дихлорфенокси)-((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метил-пирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(7));

изопропил (S)-2-[((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метил-пирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-п-толилфосфориламино)-пропионат (1.1.2(8));

изопропил (S)-2-((S)-{(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(9));

изопропил (S)-2-((R)-{(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(10));

изопропил (S)-2-[(S)-((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(11));

изопропил (S)-2-[(R)-((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(12));

метил (S)-2-{[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(13));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-3-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(14));

изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-4-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2(5));

изопропил (S)-2-({(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(1));

изопропил (R)-2-({(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(2));

изопропил(R)-2-[((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(3));

изопропил (S)-2-((S)-{(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(4));

изопропил (S)-2-((R)-{(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(5));

изопропил (S)-2-[(S)-((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(6));

изопропил (S)-2-[(R)-((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-

2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2(7)).

Клиническая дозировка фармацевтической композиции для лечения и профилактики вирусных инфекций, включая гепатит С, в форме таблеток, капсул или инъекций, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, не обязательно содержащая ингибитор инозин-5-монофосфат дегидрогеназы, и/или ингибитор протеазы гепатита С NS3, и/или ингибитор протеазы гепатита С NS3/4A, и/или ингибитор РНК-полимеразы NS5A, включающая соединения общей формулы 1, 2 или 3 или их стереоизомеры, соли, гидраты, сольваты или кристаллические формы, у пациентов может корректироваться в зависимости от: терапевтической эффективности и биодоступности активных ингредиентов в организме, скорости их обмена и выведения из организма, а также в зависимости от возраста, пола и стадии заболевания пациента, при этом суточная доза у взрослых обычно составляет 10~500 мг. Поэтому во время приготовления фармацевтических композиций по настоящему изобретению в виде единиц дозировки необходимо учитывать вышеназванную эффективную дозировку, при этом каждая единица дозировки препарата должна содержать 10~500 мг нового нуклеозидного ингибитора РНК-полимеразы HCV NS5B общей формулы 1, 2 или 3 или его стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, кристаллической или поликристаллической формы. В соответствии с указаниями врача или фармацевта данные препараты могут приниматься несколько раз в течение определенных промежутков времени (предпочтительно - от одного до шести раз).

Для комбинированной терапии любые классы агентов, которые могут оказаться полезными, будучи объединены с соединениями настоящего изобретения в фармацевтическую композицию, и которые могут подразумевать, например, нуклеозидные и не-нуклеозидные ингибиторы HCV полимеразы, ингибиторы протеазы, ингибиторы геликазы и медицинские агенты, которые функционально ингибируют внутренний рибосомный сайт вхождения (IRES) и другие медикаменты, которые ингибируют прикрепление или вхождение вируса в клетки, транскрибирование HCV RNA, репликацию, созревание или ослабление вируса. Специфические соединения в этих классах и полезные в этом изобретении включают, но не ограничивают макроциклические, гетероциклические и линейные ингибиторы протеазы HCV, такие как telaprevir (VX-950), boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-900518), ITMN-191 (R-7227), TMC-435350 (a.k.a. TMC-435), MK-7009, BI-201335, BI-2061 (ciluprevir), ACH-1625, ACH-1095 (HCV NS4A ингибитор сопутствующего фактора протеазы) VX-500, VX-813, PHX-1766, PHX2054, IDX-136, IDX-316, ABT-450 EP-013420 (и родственные) и VBY-376; ингибиторы нуклеозидной HCV полимеразы (репликазы), полезные в данном изобретении, включают, но не ограничены следующим: R7128, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08189, PSI-6130, PSI-938 и PSI-879 и различные другие нуклеозиды и нуклеотидные аналоги и HCV ингибиторы, включающие (но не ограничивающие) происходящие от 2'-С-метил модифицированные нуклеозиды и нуклеотиды и 7'-деаза модифицированные нуклеозиды и нуклеотиды. Ингибиторы не-нуклеозидной HCV полимеразы (репликазы), полезные в данном изобретении, включают, но не ограничены: HCV-796, HCV-371, VCH-759, VCH-916, VCH-222, ANA-598, MK-3281, ABT-333, ABT-072, PF-00868554, BI-207127, GS-9190, A-837093, JKT-109, GL-59728 и GL-60667.

Кроме того, новые нуклеозидные ингибиторы РНК-полимеразы HCV NS5B общей формулы 1, 2 или 3 могут быть использованы в фармацевтической композиции в комбинации с антагонистами циклофиллина и имунофиллина (например, без ограничений DEBIO соединения, NM-811, а также циклоспорин и его производные), ингибиторы киназ, ингибиторы протеинов теплового шока (напр., HSP90, HSP70), другие

иммуномодуляторные агенты, которые могут включать без ограничения интерфероны (альфа-, бета-, омега-, гамма-, лямбда- или синтетические), такие как Intron A™, Roferon-A™, Canferon-A300™, Advaferon™, Infergen™, Humoferon™, Sumiferon MP™, Alfaferon™, IFN-P™, Feron ™ и подобные интерфероновые соединения, дериватизированные полиэтиленгликолем (pegylated), такие как: PEG interferon-a-2a (Pegasys™), PEG interferon-α-2b (PEGIntron™), pegylated IFN-α-con 1 и подобные; пролонгированные формулы и производные интерфероновых соединений, такие как альбумин-конденсированный интерферон, Albuferon™, Locteron™ и подобные; интерфероны с различными типами контролируемой доставки (напр, ITCA-638, омега-интерферон, доставляемый DUROS подкожной системой доставки); соединения, которые стимулируют синтез интерферона в клетках, такие как resiquimod и подобные; интерлейкины; соединения, которые улучшают развитие отклика клетки type I helper T, такие как SCV-07 и подобные; TOLL-подобные агонисты рецепторов, такие как: CpG-10101 (action), isotorabine, ANA773 и подобные; thymosin α-1, ANA-245 и ANA-246, гистамин дигидрохлорид, propagermanium; tetrachlorodecaoxide; ampligen; IMP-321; KRN-7000; антитела, такие как: civacir, XTL-6865 и подобные, и профилактические и терапевтические вакцины, такие как: Inno Vac, HCV E1E2/MF59 и подобные. В добавление, любой из вышеописанных методов, включающий введение NS5B ингибитора, агонист рецептора интерферона типа I (напр., IFN-α) и агонист рецептора интерферона типа II (напр., IFN-γ) могут быть усилены введением эффективного количества TNF-α антагониста. Типичный неограничивающий TNF-α антагонист, который подходит для использования в такой комбинированной терапии, - ENBREL™ и HUMIRA™.

В дополнение, новый нуклеозидный ингибитор РНК-полимеразы HCV NS5B общей формулы 1, 2 или 3 может быть использован в фармацевтической композиции в комбинации с антипротозоанами, а другие антивирусы считаются эффективными при лечении HCV инфекции, такие как: пролекарство nitazoxanide. Nitazoxanide может быть использован как агент в комбинации с соединениями, раскрытыми в этом изобретении, а также в комбинации с другими агентами, полезными при лечении HCV инфекции, такими как: peginterferon alfa-2a и ribavarin (напр., Rossignol, JF и Keeffe, EB, Future Microbiol. 3: 539-545, 2008).

Новый нуклеозидный ингибитор РНК-полимеразы HCV NS5B общей формулы 1, 2 или 3 может быть также использован в фармацевтической композиции с альтернативными формами интерферонов и пегилированных интерферонов, ribavirin или его аналоги (напр., Tarabavarin, levovirion), microRNA, мало вредные RNA соединения (напр., SIRPLEX-140-N и подобные), аналоги нуклеотидов или нуклеозидов, иммуноглобулины, гепатопротекторы, противовоспалительные агенты и другие ингибиторы NS5B. Ингибиторы других мишеней в жизненном цикле HCV включают ингибиторы NS3 геликазы; ингибиторы NS4A ко-фактора, ингибиторы антисмысловых олигонуклеотидов, такие как: ISIS-14803, AVI-4065 и подобные; вектор-зашифрованная короткая «шпилька» RNA (shRNA); HCV специфические рибозимы, такие как: heptazyme, RPI, 139199 и подобные; ингибиторы вхождения, такие как: HepeX-C, HuMax-HepC и подобные; ингибиторы альфа-глюкозидазы, такие как: celgosivir, UT-231 B и подобные; KPE-02003002 и BIVN 401 и IMPDH ингибиторы. Другие показательные соединения - ингибиторы HCV включают ингибиторы, раскрытые в известных научных и патентных публикациях.

Дополнительно, комбинации, например, рибавирина и интеферона могут быть введены как комбинированная терапия по крайней мере с одним новым нуклеозидным ингибитором РНК-полимеразы HCV NS5B общей формулы 1, 2 или 3 или его

стереоизомером, фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, кристаллической или поликристаллической формой. Настоящее изобретение не ограничивается вышеуказанными классами или соединениями и рассматривает известные и новые соединения и комбинации биологически активных агентов. Имеется в виду, что комбинированные терапии настоящего изобретения включают любые химические совместимые комбинации нового нуклеозидного ингибитора РНК-полимеразы HCV NS5B общей формулы 1, 2 или 3 с другими соединениями этой патентуемой группы или другими соединениями вне этой патентной группы, а также комбинация не исключает антивирусную активность соединения этой патентной группы или антивирусную активность самой фармацевтической композиции.

Комбинированная терапия может быть последовательной, т.е. лечение сначала одним агентом, а затем другим (например, когда каждый этап лечения подразумевает другое соединение настоящего изобретения или когда один этап лечения включает соединение настоящего изобретения, а другой подразумевает один или более биологически активных агентов), или может быть лечение с обоими агентами одновременно. Последовательная терапия может включать существенное время после завершения первой терапии и до начала второй терапии. Лечение обоими агентами в одно и то же время может осуществляться в одной ежедневной дозе или в разных дозах. Комбинированная терапия не нуждается в ограничении двумя агентами и может включать три или более агентов. Дозы для одновременной и последовательной комбинированной терапии будут зависеть от всасывания, распределения, скоростей обмена веществ и выведения компонентов комбинированной терапии, а также других факторов, хорошо известных специалисту. Размер дозы будет также изменяться в зависимости от тяжести состояния, которое нужно облегчить. Следует понимать, что для каждого особого субъекта специфическая схема приема доз и расписание могут быть отрегулированы по времени в соответствии с потребностью индивидуума и профессиональным суждением лица, которое лечит или наблюдает за лечением методом комбинированной терапии.

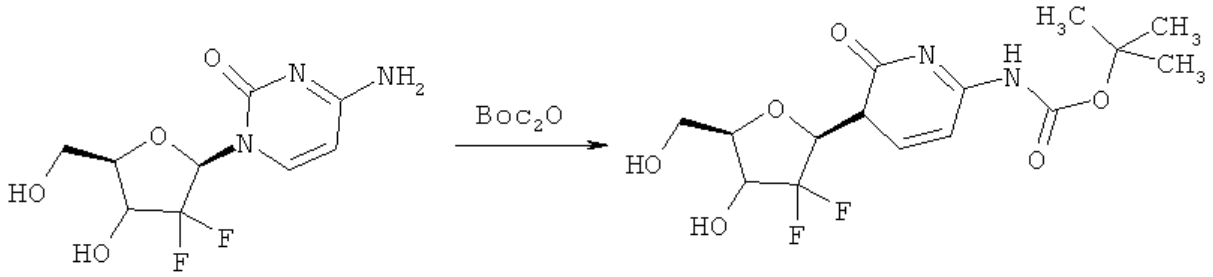
Несмотря на то что вышеприведенное изобретение было описано в некоторых деталях с помощью иллюстраций и примеров с целью облегчить понимание, для специалиста в этой области совершенно очевидно, что с учетом основной идеи этого изобретения возможны некоторые изменения и модификации, не отклоняясь от цели и объема изобретения, как определено в приложенной формуле изобретения.

Представленные ниже примеры иллюстрируют, но не ограничивают данное изобретение.

Пример 1. Общий способ получения (S)-изопропил 2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-3-(2-диметиламино-ацетокси)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионата (1.1.1(1)) и (2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфорилоксиметил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-1-метил-пирролидин-2-карбоксилата (1.1.1(2)).

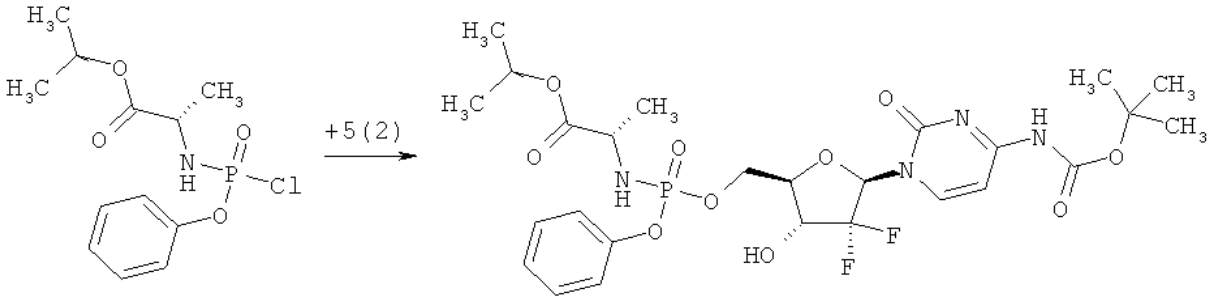
Растворили 2,24 г (11,2 ммоль) 4-амино-1-((2R,4R,5R)-3,3-дифтор-4-гидрокси-5-гидроксиметил-тетрагидро-фуран-2-ил)1H-пиримидин-2-она (5(1)) в 8 мл диметилформамида и добавили к полученному раствору 3,85 г (1,5 экв) Boc-ангидрид. Нагревали при 50°C в течение 18 ч. Для разложения избытка Boc_2O добавили 8 мл воды, охладили реакционную массу до комнатной температуры, добавили при перемешивании 16 мл воды. Суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывают водой. Полученный трет-бутил [1-((2R,4R,5R)-3,3-дифтор-4-гидрокси-5-гидроксиметил-тетрагидро-фуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиримидин-4-ил]-карбамат (5(2)) сушили в вакууме. Выход

365 г (86%). HPLC чистоты (UV254) составила 98,3%. 1H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,46 (с, 9H), 3,6-3,9 (м, 2H), 4,18 (м, 1H), 5,29 (шир. с, 1H), 6,16 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,30 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,8, 1H), 8,18 (д, J=7,8 Гц, 1H), 10,52 (с, 1H).



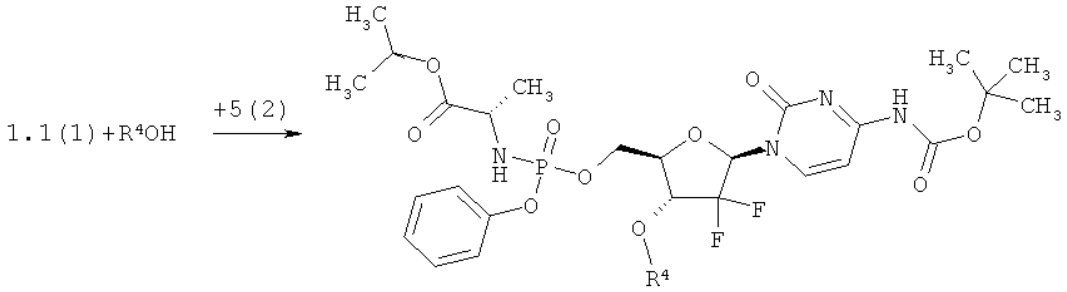
5(1) 5(2)

Раствор 1,8 ммоль полученного продукта 5(2) и 10,98 ммоль (875 мкл) N-метилимидазола в 10 мл ТГФ перемешивают 30 мин при 0°C, добавляют по каплям раствор 5,49 ммоль (5)-изопропил-2-(хлор(фенокси)фосфориламино)пропаноата4(1) в 10 мл дихлорметана при 0°C и перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре. К реакционной массе добавляют 0,3 мл метанола, перемешивают 10 мин. Затем к реакционной массе добавляют 20 мл этилацетата, промывают 5% соляной кислотой, насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, элюент хлороформ: метанол 9:1. Получают (8)-изопропил 2-{[(2R,3S,5R)-3-гидрокси-5-(4-трет-бутоксикарбониламино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат (9(1)), LC-MS m/e 633 (M+l).



4(1) 9(1)

К смеси 0,2 ммоль полученного соединения 9(1), 115 мг (0,6 ммоль) гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDAC) и 14 мг (0,115 ммоль) 4-диметиламинопиридина (DMAP) в 3 мл ацетонитрила добавляют 0,5 ммоль 2-диметиламиноуксусной кислоты или (S)-1-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты и перемешивают смесь под аргоном в течение 12 ч. Смесь разбавляют 15 мл хлороформа и перемешивают 3 ч с насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле смесью хлороформ: метанол: триэтиламин (80:1:2) и получают соответственно (S)-изопропил 2-{[(2R,3R,5R)-5-(4-трет-бутоксикарбониламино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-3-(2-диметиламино-ацетокси)-4,4-дифтор-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат (10(1)), LC-MS m/e 718 (M+1), или 2-{[(2R,3R,5R)-5-(4-трет-бутоксикарбониламино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфорилоксиметил]-тетрагидро-фуран-3-ил] (S)-1-метил-пирролидин-2-карбоксилат 10(2) (R^4=(8)-1-метилпирролидин-2-карбонил), LC-MS m/e 744 (M+1).



10(1,2)

10(1): $R^4=(CH_3)_2NCH_2CO$. 10(2): R4=(S)-1-methylpyrrolidin-2-carbonyl.

Перемешивают 0,2 ммоль полученного соединения 10(1,2) в 30% трифторуксусной кислоте в дихлорметане при комнатной температуре до окончания реакции. Контроль за ходом реакции осуществляют методом LC-MS. Растворитель отгоняли в вакууме, а остаток очищают с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Получают соответственно изопропил (S)-2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-3-(2-диметиламино-ацетокси)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионата (1.1.1(1)), LC-MS m/e 618 (M+1), или (2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[((S)-1-изопропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфориламинометил]-тетрагидро-фуран-3-ил (S)-1-метил-пирролидин-2-карбоксилата (1.1.1(2)), LC-MS m/e 644 (M+1).

Пример 2. Общий способ получения изопропил (S)-2-({(2R,3R,5R)-5-[4-((R)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутириламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси}-фенокси-фосфориламино)-пропионата (1.1.2(2)) и изопропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионата (1.1.2(3)).

Растворяют 271 мг (1,25 ммоль) Бок-валина в 5 мл дихлорметана, добавляют 230 мг (1,37 ммоль) 1,1'-карбодиимидазол и перемешивают 30 минут при комнатной температуре. Полученный раствор имидазолида прикапывают к раствору 436 мг (0,82 ммоль) (S)-изопропил 2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионата 2 в 10 мл дихлорметана. Реакционную массу далее кипятят в течение 16 часов. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток, LC-MS m/e 732 (M+1), подвергают первичной очистке на силикагеле, элюент этилацетат: гексан 2:1, хлороформ: метанол 9:1. Получают две фракции, которые затем по отдельности очищают с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Получают стереоизомер 1.1.2(2), LC-MS m/e 732 (M+1), и 1.1.2(3), LC-MS m/e 732 (M+1).

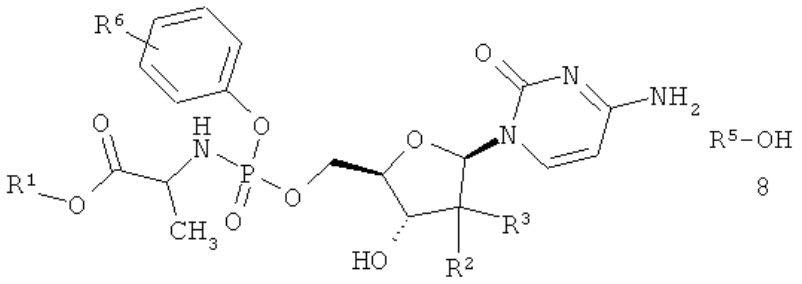
Пример 3. Общий способ получения алкил 2-((((2R,3R)-5-(4-аминооксопиримидин-1(2H)-ил)-3-гидрокси-2-4,4-дифтор-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси) фосфориламино)-пропаноатов общей формулы 1-3. Раствор 1,83 ммоль 2'-деокси-2',2'-дифторцитидина и 10,98 ммоль (875 мкл) N-метилимидазола в 10 мл ТГФ перемешивают 30 мин при 0°C, добавляют по каплям раствор 5,49 ммоль (S)-алкил-2-(хлор(фенокси) фосфориламино)пропаноата в 10 мл дихлорметана при 0°C и перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре. К реакционной массе добавляют 0,3 мл метанола, перемешивают 10 мин. Затем к реакционной массе добавляют 20 мл этилацетата, промывают 5% соляной кислотой, нас. раствором $NaHCO_3$, сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, элюент хлороформ: метанол 9:1. Если необходимо, проводят дополнительную очистку при помощи ВЭЖХ

без кислоты. Получают целевой продукт, в том числе: (S)-изопропил 2-({(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламино-ацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси}-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(1)), LC-MS m/e 618 (M+1), ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц) δ 10,51 (уш. с, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,20 (м, 3H), 6,52 (уш. м, 1H), 6,22 (к, J=8,0 Гц, 1H), 6,13 (м, 1H), 4,86 (м, 1H), 4,26 (м, 4H), 3,80 (м, 1H), 3,17 (с, 2H), 2,27 (с, 6H), 1,22 (т, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (м, 6H); (S)-изопропил 2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(4)), LC-MS m/e 644 (M+1), ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц) δ 10,31 (уш. с, 1H), 8,04 (д. д, J_1=14,8 Гц, J_2=7,6 Гц, 1H), 7,33 (м, 3H), 7,20 (м, 3H), 6,54 (уш. м, 1H), 6,23 (к, J=8,0 Гц, 1H), 6,13 (м, 1H), 4,86 (м, 1H), 4,26 (м, 4H), 3,80 (м, 1H), 3,08 (м, 3H), 2,90 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,76 (м, 3H), 1,23 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,15 (м, 6H); (S)-изопропил 2-((((2R,3R)-5-(4-аминооксопиримидин-1(2H)-ил)-3-гидрокси-2-4,4-дифтор-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфориламино)пропаноат (2), LC-MS m/e 533 (M+1), ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ: 7,70 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,21 (м, 3H), 6,30 (м, 1H), 6,20 (м, 1H), 5,80 (д, J=9,6 Гц, 1H), 5,20 (уш. с, 1H), 5,01 (м, 1H), 4,86 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,78 (м, 2H), 3,61 (м, 1H), 1,25 (м, 3H), 1,16 (м, 6H); (S)-изопропил 2-((((2R,3R)-3-ацетокси-5-(4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4,4-дифтор-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфориламино)пропаноат (3), LC-MS m/e 575 (M+1), ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц) δ 7,49 (м, 3H), 7,36 (м, 2H), 7,18 (м, 3H), 6,26 (м, 1H), 6,08 (м, 1H), 5,77 (м, 1H), 5,37 (уш. м, 1H), 4,86 (м, 1H), 4,35 (м, 3H), 3,79 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,22 (т, J=6,8 Гц, 3H),1,15 (м, 6H).

Пример 4. Общий способ получения (5)-изопропил 2-({(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламино-ацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси}-фенокси-фосфориламино)-пропионата (1.1.2(1)) и (5)-изопропил 2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((5)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионата (1.1.2(4)).

К смеси 0,2 ммоль соединения 6, 115 мг (0,6 ммоль) гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDAC) и 14 мг (0,115 ммоль) 4-диметиламинопиридина (DMAP) в 3 мл ацетонитрила добавляют 0,5 ммоль соответствующей аминокислоты 8 и перемешивают смесь под аргоном в течение 12 ч. Смесь разбавляют 15 мл хлороформа и перемешивают 3 ч с насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле смесью хлороформ: метанол: триэтиламин (80:1:2) и получают целевой продукт 1 (R^6=H), в том числе (S)-изопропил 2-({(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламино-ацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидро-фуран-2-илметокси}-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(1)), LC-MS m/e 618 (M+1), ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц) δ 10,51 (уш. с, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,20 (м, 3H), 6,52 (уш. м, 1H), 6,22 (к, J=8,0 Гц, 1H), 6,13 (м, 1H), 4,86 (м, 1H), 4,26 (м, 4H), 3,80 (м, 1H), 3,17 (с, 2H), 2,27 (с, 6H), 1,22 (т, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (м, 6H); (S)-изопропил 2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидро-фуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2(4)), LC-MS m/e 644 (M+1), ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6,

400 МГц) δ 10,31 (уш. с, 1H), 8,04 (д. д, J_1=14,8 Гц, J_2=7,6 Гц, 1H), 7,33 (м, 3H), 7,20 (м, 3H), 6,54 (уш. м, 1H), 6,23 (к, J=8,0 Гц, 1H), 6,13 (м, 1H), 4,86 (м, 1H), 4,26 (м, 4H), 3,80 (м, 1H), 3,08 (м, 3H), 2,90 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,76 (м, 3H), 1,23 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,15 (м, 6H)



6 8

где R^4 представляет собой водород, R^5 представляет собой необязательно замещенный α-аминоацил, а R^1, R^2, R^3 и R^4 имеют вышеуказанное значение.

Пример 5. (S)-Изопропил 2-((((2R,3R)-3-ацетокси-5-(4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4,4-дифтор-тетрагидрофуранил)метокси)(фенокси)фосфориламино) пропаноат общей формулы 3. К смеси 80 мг (0,15 ммоль) (S)-изопропил 2-((((2R,3R)-3-гидрокси-5-(4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4,4-дифтор-тетрагидрофурил)метокси)(фенокси) фосфориламино)пропаноата общей формулы 2, 1,4 мг (0,01 ммоль) 4-диметиламинопиридина (DMAP) и 34,6 мкл (0,25 ммоль) триэтиламина в 2 мл ацетонитрила добавляют 21,3 мкл (0,23 ммоль) ацетангидрида и перемешивают смесь под аргоном в течение 12 ч. К смеси добавляют 40 мкл метанола, перемешивают 3 ч и упаривают в вакууме. Целевой продукт выделяют методом ВЭЖХ без добавления в элюент (градиент вода-ацетонитрил). Выход (S)-изопропил 2-((((2R,3R)-3-ацетокси-5-(4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4,4-дифтор-тетрагидрофуран-2-ил)метокси) (фенокси)фосфориламино)пропаноата общей формулы 3 45 мг. LC-MS m/e 575 (M+1), ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц) δ 7,49 (м, 3H), 7,36 (м, 2H), 7,18 (м, 3H), 6,26 (м, 1H), 6,08 (м, 1H), 5,77 (м, 1H), 5,37 (уш. м, 1H), 4,86 (м, 1H), 4,35 (м, 3H), 3,79 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,22 (т, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (м, 6H).

Пример 6. Фармацевтическая композиция в форме таблеток. Смешивают 1600 мг крахмала, 1600 мг измельченной лактозы, 400 мг талька и 1000 мг (S)-изопропил 2-(((2R,3R)-5-(4-аминооксопиримидин-1(2H)-ил)-3-гидрокси-2-4,4-дифтор-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфориламино)пропаноата. Полученный брусок измельчают в гранулы и просеивают через сита, собирая гранулы размером 14-16 меш. Полученные гранулы таблетируют в подходящую форму таблетки весом 560 мг каждая.

Пример 7. Фармацевтическая композиция в форме капсул. Тщательно смешивают (S)-изопропил 2-((((2R,3R)-5-(4-аминооксопиримидин-1(2H)-ил)-3-гидрокси-2-4,4-дифтор-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфориламино)пропаноата с порошком лактозы в соотношении 2:1. Полученную порошкообразную смесь упаковывают по 300 мг в желатиновые капсулы подходящего размера.

Пример 8. Фармацевтическая композиция в форме инъекционных композиций для внутримышечных, внутрибрюшинных или подкожных инъекций. Смешивают 500 мг (S)-изопропил 2-((((2R,3R)-5-(4-аминооксопиримидин-1(2H)-ил)-3-гидрокси-2-4,4-дифтор-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфориламино)пропаноата с 300 мг хлорбутанола, 2 мл пропиленгликоля и 100 мл инъекционной воды. Полученный раствор фильтруют и помещают по 1 мл в ампулы, которые запаивают.

Пример 9. Фармацевтическая композиция в форме таблеток. Смешивают 1600 мг

крахмала, 1600 мг измельченной лактозы, 400 мг талька и 1000 мг (S)-изопропил 2-(((2R,3R)-5-(4-аминооксопиримидин-1(2H)-ил)-3-гидрокси-2--4,4-дифтор-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфориламино)пропаноата. Полученный брусок измельчают в гранулы и просеивают через сита, собирая гранулы размером 14-16 меш. Полученные гранулы таблетируют в подходящую форму таблетки весом 560 мг каждая, которую используют совместно с таблеткой Рибамидина.

Пример 10. Фармацевтическая композиция в форме таблеток. Смешивают 1600 мг крахмала, 1600 мг измельченной лактозы, 400 мг талька и 1000 мг (S)-изопропил 2-(((2R,3R)-5-(4-аминооксопиримидин-1(2H)-ил)-3-гидрокси-2-4,4-дифтор-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфориламино)пропаноата. Полученный брусок измельчают в гранулы и просеивают через сита, собирая гранулы размером 14-16 меш. Полученные гранулы таблетируют в подходящую форму таблетки весом 560 мг каждая, которую используют совместно с таблеткой Asunaprevir (BMS-650032).

Пример 11. Фармацевтическая композиция в форме таблеток. Смешивают 1600 мг крахмала, 1600 мг измельченной лактозы, 400 мг талька и 1000 мг (S)-изопропил 2-(((2R,3R)-5-(4-аминооксопиримидин-1(2H)-ил)-3-гидрокси-2-4,4-дифтор-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфориламино)пропаноата. Полученный брусок измельчают в гранулы и просеивают через сита, собирая гранулы размером 14-16 меш. Полученные гранулы таблетируют в подходящую форму таблетки весом 560 мг каждая, которую используют совместно с таблеткой Sofosbuvir (TMC435).

Пример 12. Фармацевтическая композиция в форме таблеток. Смешивают 1600 мг крахмала, 1600 мг измельченной лактозы, 400 мг талька и 1000 мг (S)-изопропил 2-(((2R,3R)-5-(4-аминооксопиримидин-1(2H)-ил)-3-гидрокси-2-4,4-дифтор-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфориламино)пропаноата. Полученный брусок измельчают в гранулы и просеивают через сита, собирая гранулы размером 14-16 меш. Полученные гранулы таблетируют в подходящую форму таблетки весом 560 мг каждая, которую используют совместно с таблеткой Daclatasvir (BMS-790052) или Declatasvir (GS-5885).

Пример 13. Определение противовирусной активности (EC_{50}) нуклеозидных ингибиторов РНК-полимеразы HCV NS5B общей формулы 1, 2 и 3.

Противовирусную активность (EC_{50}) нуклеозидных ингибиторов РНК-полимеразы HCV NS5B общей формулы 1, 2 и 3 (далее - тестируемые вещества) определяли в клеточной линии гепатомы человека Huh7, содержащей субгеномный РНК-репликон HCV (генотип 1b, 1a и 2a). Для количественного определения вирусной репликации был использован вариант иммунного теста ИФА на вирусный кор-антиген в 96-луночном формате. Цитотоксичность ($ЦК_{50}$) тестируемых веществ оценивали в параллельном режиме. В качестве препарата сравнения использовался PSI-7977. Клетки Huh7 высевались в 96-луночные планшеты (7.5×103 клеток на лунку в 100 мкл питательной среды). Растворы тестируемых соединений в среде ДМЕМ {DMEM) IX; источник: Cellgro; каталог: 10-013-CV} готовились непосредственно перед использованием. Всего готовилось одиннадцать серийных трехкратных разведений с концентрацией от 20 нМ до 0,2 пМ. Через 4 часа после высевания клеток, серийные разведения препаратов добавлялись к клеткам (100 мкл на лунку). Конечная концентрация тестируемых соединений составляла от 10 нМ до 0,1 пМ, а ДМСО-0.5%. При необходимости исследовались более высокие концентрации тестируемых веществ. Каждое разведение препарата тестировалось на двух идентичных лунках. Далее клетки инкубировали в течение трех дней при 37°C/5% CO_2. Клетки фиксировали добавлением 250 мкл/лунку смеси ацетон/метанол (1:1). Через 1 минуту клетки трижды промывали раствором PBS

(Phosphate Buffered Saline). После этого клетки блокировали добавлением 150 мкл/лунку 10% фетальной телячьей сыворотки в растворе PBS на 1 час при комнатной температуре. Далее, клетки инкубировали с мышиными моноклональными антителами к кор-антигену HCV, клон C7-50 (Источник: Affinity BioReagents; Каталог: MA1-080) (100 мкл/лунку, рабочее разведение - 1:500 в 10% фетальной телячьей сыворотке в растворе PBS) в течение двух часов при 37°C. Клетки промывали 6 раз раствором PBS/0.05% Твин 20, после чего инкубировали в течение 1 часа с антителами козы к иммуноглобулинам мыши (конъюгированными с пероксидазой хрена, 100 мкл/лунку, рабочее разведение - 1:2500 в 10% фетальной телячьей сыворотке в растворе PBS). Клетки промывали 6 раз раствором PBS/0.05% Твин 20, один раз раствором PBS, после чего добавляли 100 мкл/лунку субстрата (1 таблетка ОПД + 12 мл цитрат/фосфатного буфера + 5 мкл 30% H_2O_2). Планшеты выдерживали 30 мин в темноте при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением 100 мкл/лунку 2N H_2SO_4 и измеряли оптическую плотность (длина волны 490 нм) при помощи многоканального спектрофотометра Victor3 V 1420 (Perkin Elmer). Значения $ИК_{50}$ (концентрация тестируемого вещества, понижающая уровень вирусного РНК-репликона на 50%) для каждого вещества рассчитывали при помощи программы XLfit 4. Результаты представлены в Таблице 1.

Пример 14. Определение цитотоксичности нуклеозидных ингибиторов РНК-полимеразы HCV NS5B общей формулы 1, 2 и 3.

Цитотоксичность ($ЦК_{50}$) тестируемых веществ изучалась в опытах на культуре линии клеток гепатомы человека Huh7. Метаболическую активность клеток определяли при помощи набора ATPLite (Perkin Elmer, Бостон, США) в соответствии с инструкциями производителя. Цитотоксическое действие оценивали, высеивая клетки в черной микроплате с прозрачным дном (96 ячеек, 104 клеток на лунку). Для каждого тестируемого вещества использовали три независимых повтора. Тестируемые вещества добавляли через 18 часов, после чего клетки инкубировали с веществами в течение 96 часов. Промывали дважды каждую лунку фосфатно-солевым буфером (0,2 мл/лун.) и затем лизировали клетки добавлением клеточного буфера (50 мкл/лун.) (все указанные реактивы входят в комплект набора ATPLite). Микроплату инкубировали в течение 5 минут на вращающейся платформе при 600 об/мин, после чего добавляли в каждую лунку 50 мкл раствора субстрата (часть набора ATPLite). Инкубировали еще 5 минут на вращающейся платформе при 600 об/мин, выдерживали 10 минут в темноте и затем измеряли люминесценцию на приборе TopCount NXT (Packard, Perkin Elmer). В качестве количественного параметра для оценки цитотоксичности использовали величину $ЦК_{50}$, которая соответствует концентрации тестируемого вещества, при которой погибает 50% клеток. Расчет параметра $ЦК_{50}$: для расчета эффективности ингибирования (% Инг) использовали формулу: % Инг = $[(Л_{поз} - Л_{экс})/Л_{поз} - Л_{отр})]* 100\%$, где $Л_{поз}$ - положительный контроль, люминесценция в ячейках с клетками без вещества; $Л_{отр}$ - отрицательный контроль, люминесценция в ячейках со средой без клеток; $Л_{экс}$ - люминесценция в ячейках с веществом в определенной концентрации. Значения $ЦК_{50}$ затем расчитывали при помощи программы XLfit 4. Результаты представлены в Таблице 1. В нижеследующей Таблице 1 представлены данные по ингибирующей активности некоторых из новых нуклеозидных ингибиторов.

РНК-полимеразы HCV NS5B общей формулы 1, формул 2 и 3 и стандарта PSI-7977 по отношению к субгеномному РНК-репликону HCV (генотипы 1b, 1a и 2a), из которой следует, что новые полимеразные ингибиторы в 2-6 раз активнее стандарта.

Цитотоксичность новых соединений выше 10000 пМ.

Таблица 1

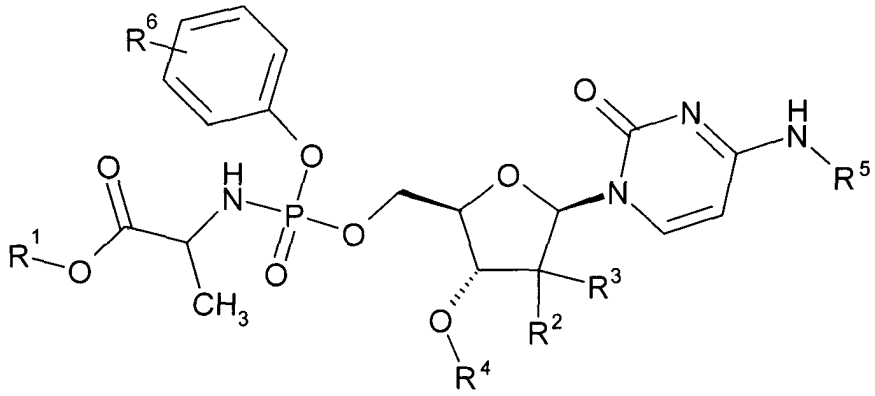
Активность (EC_{50}) и цитотоксичность ($ЦК_{50}$) нуклеозидных полимеразных ингибиторов HCV NS5B соединений общей формулы 1 и формул 2 и 3.

№ ингибитора	HCV генотипы (10% FBS)			
	1b		1a	2a
	EC_{50}	$ЦК_{50}$	EC_{50}	EC_{50}
	пМ			
PSI-7977 (Стандарт)	91,8	>10000	292,2	88,4
1.1.2(1)	35,0	>10000	105,9	115,6
1.1.2(2)	60,6	>10000	95,6	78,9
1.1.2(3)	60,9	>10000	182,1	69,4
1.1.2(6)	14,4	>10000	123,5	79,3
2	13,9	>10000	113,6	57,2
3	15,7	>10000	141,0	61,0

Результаты испытаний новых ингибиторов общей формулы 1, 2, 3 свидетельствуют об их высокой активности и низкой цитотоксичности. Причем неожиданно заявляемые соединения оказались более активными нуклеозидными полимеразными ингибиторами HCV NS5B, чем наиболее продвинутый ингибитор PSI-7977.

Формула изобретения

1. Соединения общей формулы 1, или их стереоизомеры, или фармацевтически приемлемые соли



1

где R^1 представляет собой C_1-C_4алкил;

R^2 и R^3 представляют собой фтор, или

R^2 представляет собой фтор, а R^3 представляет собой метил;

R^4 представляет собой C_1-C_6ацил, а R^5 представляет собой водород, или

R^4 представляет собой водород, а R^5 представляет собой C_1-C_6ацил, или

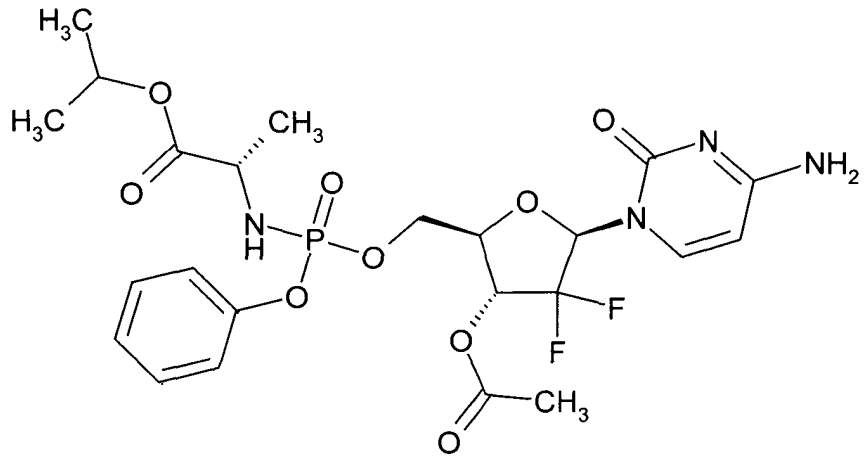
R^4 представляет собой необязательно замещенный α-аминоацил, выбранный из группы, включающей (диметиламино)ацетил, 1-трет-бутоксикарбониламино-2-метил-пропилкарбонил, 1-метилпирролидин-2-карбонил, 1-метилпиперидин-3-карбонил и 1-метилпиперидин-4-карбонил, а R^5 представляет собой водород, или

R^4 представляет собой водород, а R^5 представляет собой необязательно замещенный α-аминоацил, выбранный из группы, включающей (диметиламино)ацетил, 1-трет-

бутоксикарбониламино-2-метил-пропилкарбонил, 1-метилпирролидин-2-карбонил, 1-метил-пиперидин-3-карбонил и 1-метилпиперидин-4-карбонил;

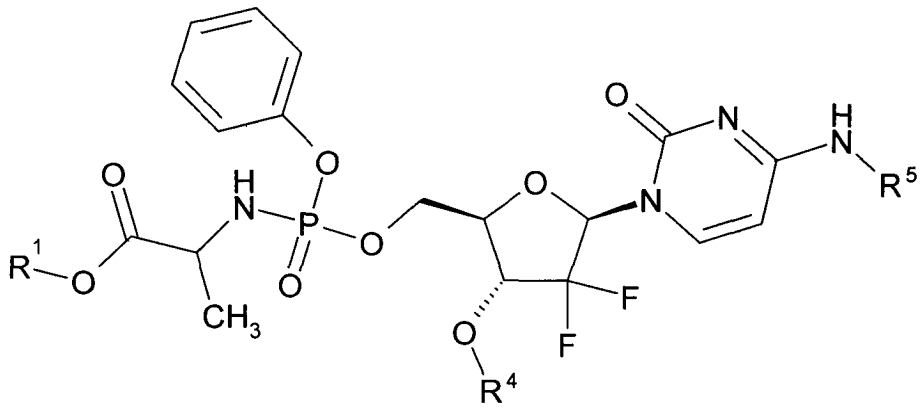
R^6 представляет собой водород, метил, метокси или галоген.

2. Соединение по п. 1 формулы 3

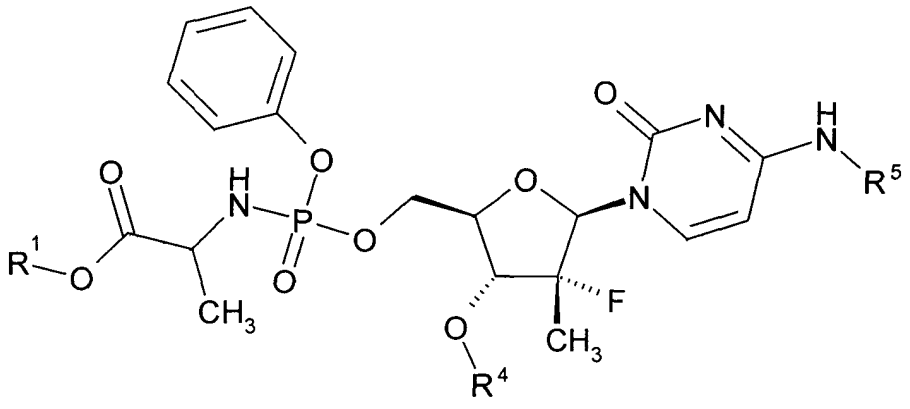


3

3. Соединения по п. 1 общей формулы 1.1 или общей формулы 1.2



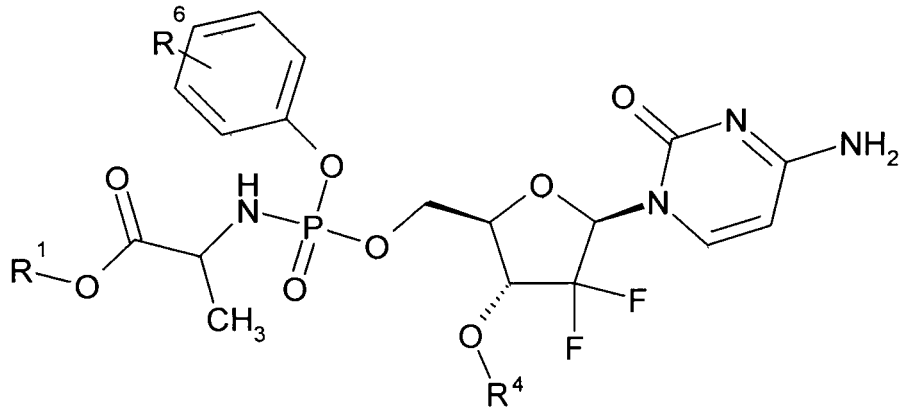
1.1



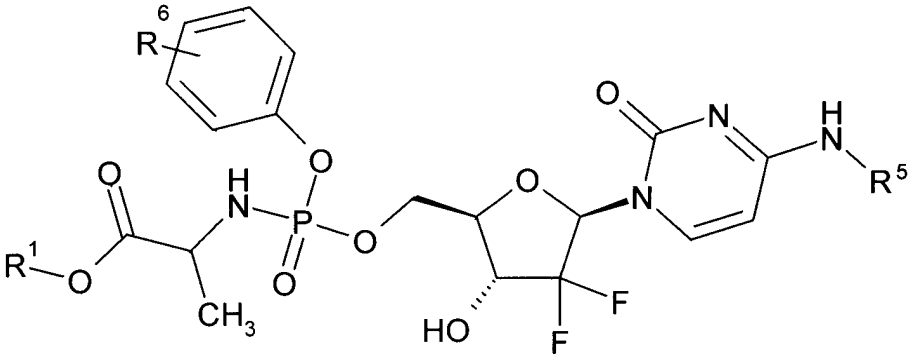
1.2

где R^1, R^4 и R^5 имеют вышеуказанные значения.

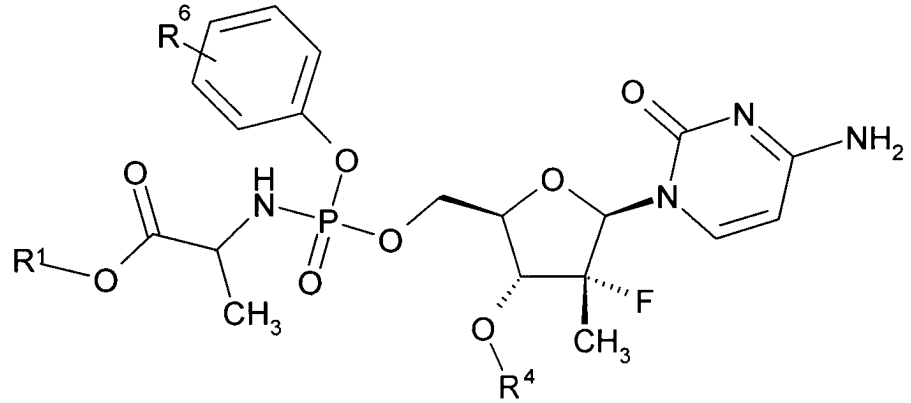
4. Соединения по п. 3 общей формулы 1.1.1, 1.1.2 или общей формулы 1.2.1, 1.2.2



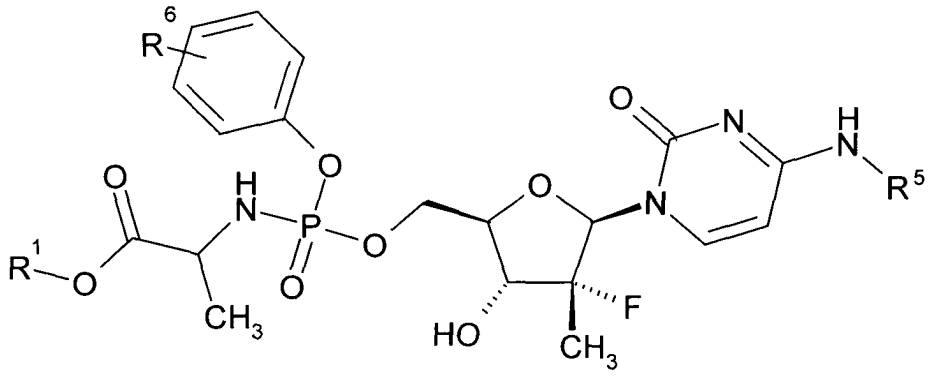
1.1.1



1.1.2



1.2.1



1.2.2

где R^1, R^4, R^5 и R^6 имеют вышеуказанные значения.

5. Соединения по п. 1, представляющие собой

(S)-изо-пропил 2-{[(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-3-(2-диметиламино-ацетокси)-4,4-дифтор-тетрагидро-фуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионат (1.1.1 (1));

(2R,3S,5R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[((S)-1-изо-пропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфорилоксиметил]-тетрагидрофуран-3-ил (S)-1-метилпирролидин-2-карбоксилат (1.1.1 (2));

(2R,3R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[(S)-((S)-1-изо-пропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфорилоксиметил]-тетрагидрофуран-3-ил (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутаноат (1.1.1 (3));

(2R,3R)-5-(4-амино-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил)-4,4-дифтор-2-[(R)-((S)-1-изо-пропоксикарбонил-этиламино)-фенокси-фосфорилоксиметил]-тетрагидрофуран-3-ил (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутаноат (1.1.1 (4));

изо-пропил (S)-2-({(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламино-ацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-илметокси}-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2 (1));

изо-пропил (S)-2-({(2R,3R,5R)-5-[4-((R)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-бутириламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-илметокси}-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2 (2));

изо-пропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидрофуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2 (3));

метил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидрофуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2 (4));

изо-пропил (R)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидрофуран-2-илметокси)-фенокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2 (5));

изо-пропил (S)-2-((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидрофуран-2-илметокси)-(4-хлорфенокси)-фосфориламино)-пропионат (1.1.2 (6));

изо-пропил (S)-2-[((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метил-пирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидрофуран-2-илметокси)-(2,4-дихлорфенокси)-фосфориламино)-пропионат (1.1.2 (7));

изо-пропил (S)-2-[((2R,3R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидрофуран-2-илметокси)-п-толилокси-фосфориламино)-пропионат (1.1.2 (8));

изо-пропил (S)-2-((S)-{(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2 (9));

изо-пропил (S)-2-((R)-{(2R,3R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2 (10));

изо-пропил (S)-2-[(S)-((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидрофуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2 (11));

изо-пропил (S)-2-[(R)-((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидрофуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2 (12));

метил (S)-2-{[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидрофуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2 (13));

изо-пропил (S)-2-[((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-3-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидрофуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.1.2 (14));

изо-пропил (S)-2-({(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2 (1));

метил (R)-2-({(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2 (2));

изо-пропил (R)-2-[((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидрофуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2 (3));

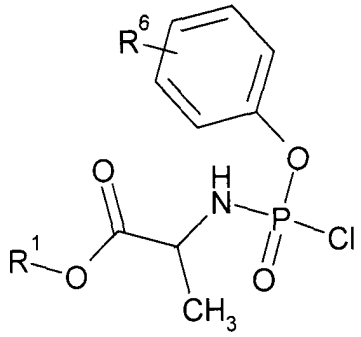
изо-пропил (S)-2-((S)-{(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2 (4));

изо-пропил (S)-2-((R)-{(2R,3R,4R,5R)-5-[4-(2-диметиламиноацетиламино)-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил]-4-метил-4-фтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2 (5));

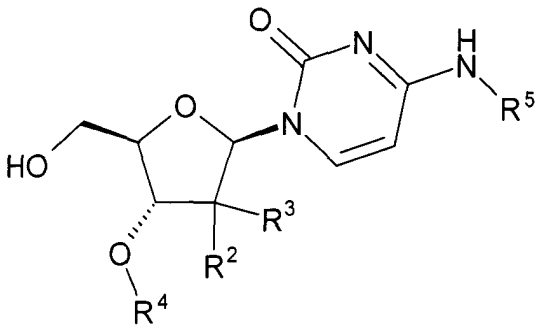
изо-пропил (S)-2-[(S)-((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидрофуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2 (6));

изо-пропил (S)-2-[(R)-((2R,3R,4R,5R)-3-гидрокси-4-метил-4-фтор-5-{4-[((S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-амино]-2-оксо-2H-пиримидин-1-ил}-тетрагидрофуран-2-илметокси)-феноксифосфориламино)-пропионат (1.2.2 (7)).

6. Способ получения соединений общей формулы 1, их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей, заключающийся во взаимодействии соединения общей формулы 4 с соединением общей формулы 5



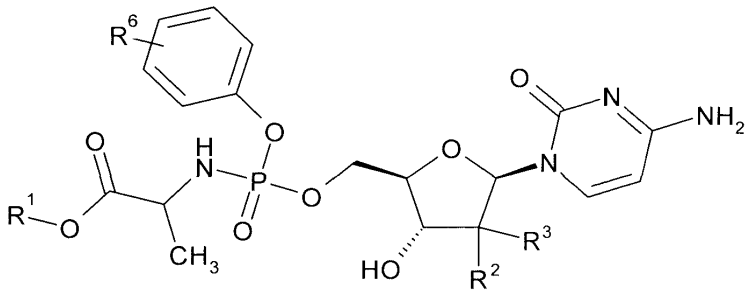
4



5

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 имеют вышеуказанные значения.

7. Способ получения соединений общей формулы 1.1.1 или 1.2.1, их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей, заключающийся во взаимодействии соединения общей формулы 6 с ангидридом общей формулы 7 в присутствии 4-диметиламинопиридина и триэтиламина

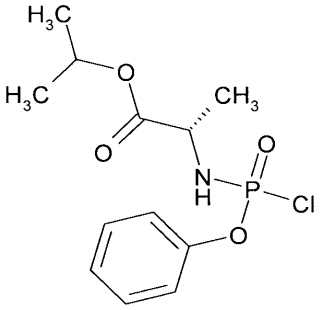


6

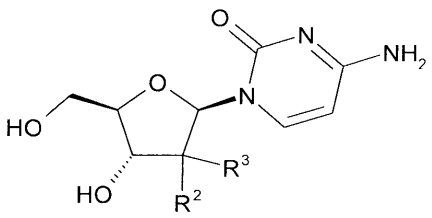
7

где R^1, R^2, R^3, R^4 и R^6 имеют вышеуказанное значение.

8. Способ получения соединения формулы 3, его стереоизомеров или солей, заключающийся во взаимодействии соединения 4(1) с соединением 5(1) с последующим ацилированием образующегося продукта уксусным ангидридом в присутствии 4-диметиламинопиридина и триэтиламина

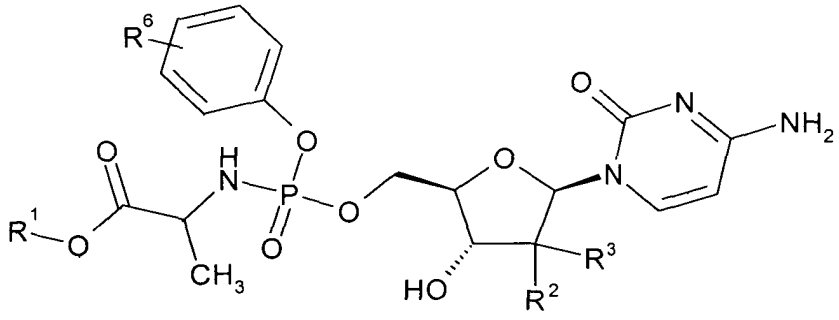


4(1)



5(1)

9. Способ получения соединений общей формулы 1.1.2 или 1.2.2, их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей, заключающийся во взаимодействии соединения общей формулы 6 с соединением общей формулы 8 в присутствии 1,1′-карбонилдиимидазола



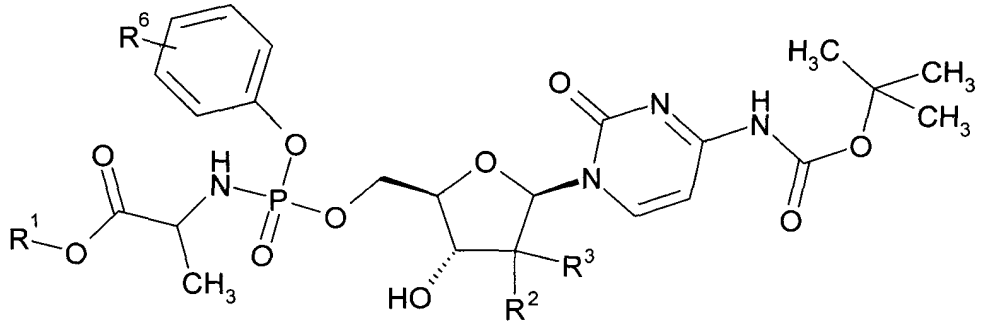
6

R5-OH

8

где R^1, R^2, R^3, R^5 и R^6 имеют вышеуказанное значение.

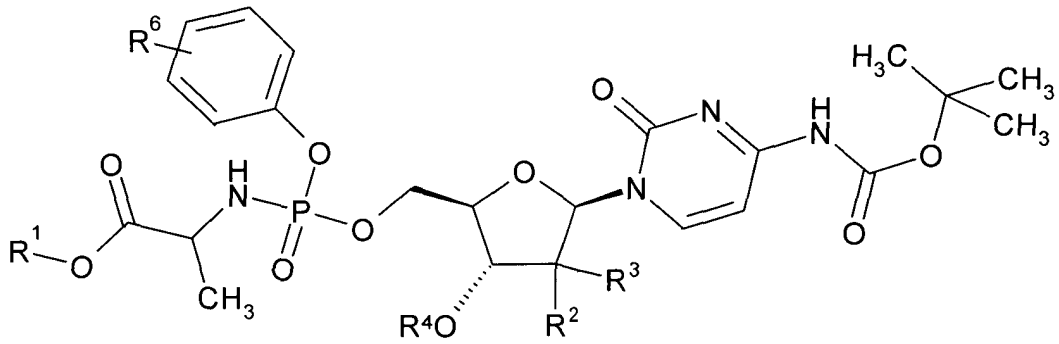
10. Способ получения соединения общей формулы 1.1.1 или 1.2.1, их стереоизомеров или солей, заключающийся во взаимодействии соединения общей формулы 9 с кислотой общей формулы 10 в присутствии 1,1′-карбонилдиимидазола и последующим деблокированием образующегося продукта 11



9

R4-OH

10



11

где R^1, R^2, R^3, R^4 и R^6 имеют вышеуказанное значение.

11. Активный компонент, обладающий свойствами нуклеозидных ингибиторов РНК-полимеразы HCV NS5B, представляющий собой соединения общей формулы 1 по любому из пунктов 1-5 или их стереоизомеры или фармацевтически приемлемые соли.

12. Способ ингибирования РНК-полимеразы HCV NS5B контактированием РНК-полимеразы HCV NS5B с соединениями общей формулы 1 по любому из пунктов 1-5 или с их стереоизомерами или фармацевтически приемлемыми солями.

13. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора РНК полимеразы HCV NS5B, пригодная для лечения и профилактики вирусных инфекций, включая гепатит С, содержащая в терапевтически эффективном количестве активный

компонент по п. 11.

14. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора РНК полимеразы HCV NS5B, пригодная для лечения и профилактики вирусных инфекций, включая гепатит С, содержащая в терапевтически эффективном количестве активный компонент по п. 11 и активный компонент, выбранный из группы, включающей ингибитор инозин-5-монофосфат дегидрогеназы, ингибитор протеазы гепатита С NS3, ингибитор протеазы гепатита С NS3/4A и ингибитор РНК-полимеразы NS5A.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, в которой в качестве ингибитора инозин-5-монофосфата дегидрогеназы выбран Рибамидин, в качестве ингибитора протеазы гепатита С NS3 выбран Asunaprevir (BMS-650032), в качестве ингибитора протеазы гепатита С NS3/4A выбран Sofosbuvir (TMC435), в качестве ингибитора РНК-полимеразы NS5A выбран Daclatasvir (BMS-790052) или Ledipasvir (GS-5885).

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 13-15 в форме таблеток, капсул, инъекций, мазей, ректальных суспензий или гелей, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку.

17. Лекарственное средство для лечения и профилактики вирусных инфекций, включая гепатит С, содержащее в эффективном количестве активный компонент по п. 11 или фармацевтическую композицию по любому из пп. 13-16.

18. Способ профилактики и лечения заболевания, обусловленного вирусом гепатита С, введением в терапевтически эффективном количестве активного компонента по п. 11, или фармацевтической композиции по любому из пп. 13-16, или лекарственного средства по п. 17.