



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 120343

(13) C2

(51) МПК

C07D 241/26 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61P 11/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**(21)** Номер заявки: а 2015 07136**(22)** Дата подання заявки: 13.12.2013**(24)** Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.11.2019**(31)** Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/738,248**(32)** Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 17.12.2012**(33)** Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US**(41)** Публікація відомостей про заявку: 10.12.2015, Бюл.№ 23**(46)** Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2019, Бюл.№ 22**(86)** Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/US2013/075108, 13.12.2013**(72)** Винахідник(и):

Джонсон Майкл Р. (US)

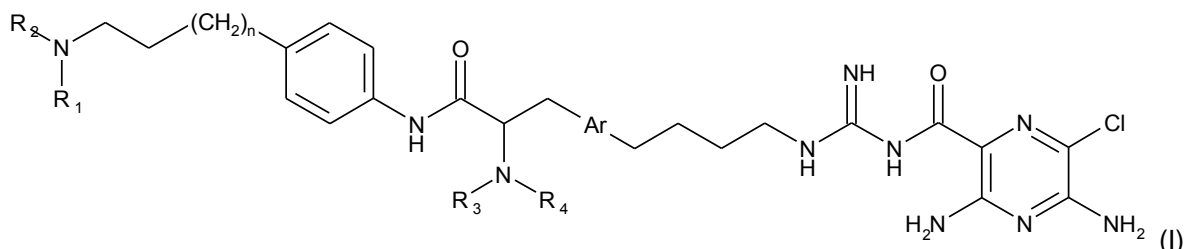
(73) Власник(и):ПЕРІОН САЙЄНСІЗ, ІНК.,
2800 Meridian Parkway, Suite 195, Durham,
NC 27713, United States of America (US)**(74)** Представник:Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.
№367**(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:

WO 2009/139948 A1, 19.11.2009

WO 2008/031048 A2, 13.03.2008

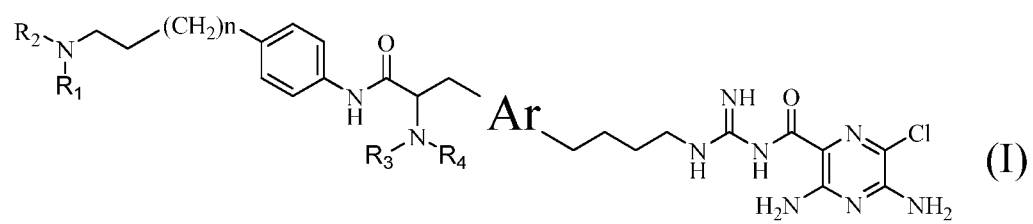
(54) ПОХІДНІ ХЛОРПІРАЗИНКАРБОКСАМІДУ, ЯКІ МАЮТЬ АКТИВНІСТЬ БЛОКУВАННЯ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ НАТРІЄВИХ КАНАЛІВ**(57)** Реферат:

Даний винахід стосується сполук формули I



і їх фармацевтично прийнятних солей, які можуть бути використані як блокатори натрієвих каналів, композицій, що містять їх, терапевтичних способів і застосування їх в терапії і способів їх отримання.

UA 120343 C2



Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується нових сполук, включаючи 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(біс((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксипропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоіл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду, і пов'язаних сполук, і їх фармацевтично прийнятних солей, що можуть бути використані як блокатори натрієвих каналів, композицій, що містять їх, терапевтичних способів і застосування їх і способів їх одержання.

Рівень техніки за винаходом

На поверхнях слизових оболонок на границі між зовнішнім середовищем і організмом виробився ряд механізмів "вродженої оборони", тобто захисних механізмів. Основною формою такої вродженої оборони є очищення цих поверхонь рідиною. Як правило, кількість рідкого шару на поверхні слизової оболонки відображає баланс між секрецією рідини епітелієм, що часто відображає секрецію аніона (Cl^- і/або HCO_3^-) у сполученні з водою (і катіонним протиіоном), і всмоктуванням рідини епітелієм, що часто відображає поглинання Na^+ у сполученні з водою і протианіоном (Cl^- і/або HCO_3^-). Багато захворювань слизових поверхонь викликаються занадто малою наявністю захисної рідини на цих поверхнях слизових оболонок, викликаною дисбалансом між секрецією (занадто мала) і всмоктуванням (відносно занадто велике). Порушені процеси перенесення солі, що характеризують ці дисфункції слизової, відбуваються в епітеліальному шарі на поверхні слизової оболонки.

Одним підходом поповнення захисного рідкого шару на поверхні слизової оболонки є "зміна балансу" системи шляхом блокування Na^+ каналу й всмоктування рідини. Епітеліальний білок, що опосередковує стадію обмеження швидкості поглинання Na^+ і рідини, являє собою епітеліальний Na^+ канал ("ENaC"). ENaC розташований на апікальній поверхні епітелію, тобто поверхні, що оточує інтерфейс слизової. В ідеалі, щоб інгібувати опосередковане ENaC поглинання Na^+ і рідини, блокатор ENaC амілоридного класу повинен бути доставлений до поверхні слизової оболонки й утримуватися на цій ділянці, щоб досягти максимального терапевтичного ефекту.

Повідомлялося про використання блокаторів ENaC при різних захворюваннях, що полегшуються шляхом підвищеної гідратації слизової оболонки. Зокрема, повідомлялося про використання блокаторів ENaC при лікуванні респіраторних захворювань, таких, як хронічний бронхіт (CB), кістозний фіброз (CF) і ХОЗЛ, що відображають недостатність організму по очищенню від слизу звичайно з легень і яка в остаточному підсумку приводить до хронічної інфекції дихальних шляхів. Див., Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease, R. C. Boucher, Journal of Internal Medicine, Vol. 261, Issue 1, January 2007, pages 5-16; and Cystic fibrosis: a disease of vulnerability to airway surface dehydration, R.C. Boucher, Trends in Molecular Medicine, Vol. 13, Issue 6, June 2007, pages 231-240.

Дані показують, що ініціюючою проблемою, як у випадку хронічного бронхіту, так і кістозного фіброзу, є нездатність очистити від слизу поверхні дихальних шляхів. Нездатність очищення від слизу відображає дисбаланс у кількості слизу як рідини на поверхні дихальних шляхів (ASL, airway surface liquid). Цей дисбаланс приводить до відносного зниження ASL, що приводить до концентрації слизу, зниження мастильної активності рідини в навколівічастій області (PCL, periciliary liquid), приєднання слизу до поверхні дихальних шляхів, а також до нездатності очистити слиз за допомогою в'язкої активності в області назального устя. Зменшення мукоциліарного кліренсу приводить до хронічної колонізації бактеріями слизової дихальних шляхів. Хронічне утримування бактерій, нездатність локальних антимікробних речовин убивати бактерії, захоплені слизом на хронічній основі, і, як наслідок, хронічна запальна відповідь на цей тип поверхневої інфекції виявляються при хронічному бронхіті і кістозному фіброзі.

В даний час існує велика незадоволена медична потреба в продуктах, що цілеспрямовано лікують різні захворювання, які полегшуються шляхом підвищення гідратації слизової, включаючи, крім інших, хронічний бронхіт, ХОЗЛ і кістозний фіброз. Існуючі в даний час методи лікування хронічного бронхіту, ХОЗЛ і кістозного фіброзу акцентуються на лікуванні симптомів і/або більш пізніх наслідків цих захворювань. Проте, жоден з цих методів лікування не дозволяє ефективно лікувати основну проблему нездатності очистити легені від слизу.

R.C. Boucher у патенті США 6264975 описує застосування для гідратації поверхонь слизових оболонок піразиноілгуанідинових блокаторів натрієвих каналів, типовими представниками яких є відомі діуретики амілорид, бензаміл і фенаміл. Однак ці сполуки є відносно слабкими, з огляду на обмежену масу препарату, яку можна вдихнути в легені; (2) швидко всмоктуються, і, таким чином, виявляється небажано короткий період напіввиведення на поверхні слизових оболонок; і (3) вільно дислокуються з ENaC. Необхідними є більш потужні препарати з більш тривалим періодом напіврозпаду на поверхні слизової оболонки.

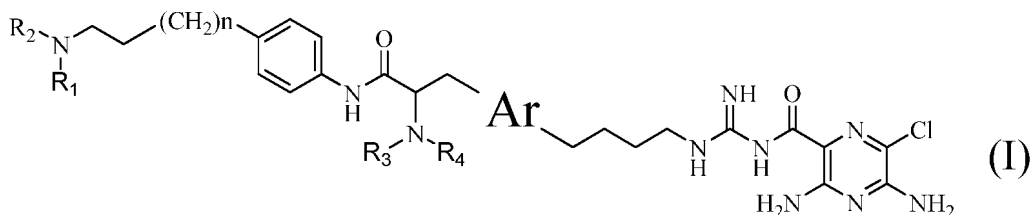
Занадто мала кількість захисної поверхневої рідини на інших слизових поверхнях є загальною патофізіологією багатьох захворювань. Наприклад, при ксеростомії (сухості в роті) порожнини рота виснажується рідина через збій секретування рідини привушними, під'язиковими і підщелепними слинними залозами, незважаючи на безперервний транспорт Na^+ (ENaC), опосередкований всмоктуванням рідини з порожнини рота. Кератокон'юнктивіт сиру (сухість очей) викликається порушенням слізних залоз виділяти рідину в умовах залежного від безперервного транспорту Na^+ всмоктування рідини на кон'юнктивальних поверхнях. При риносинуситі є дисбаланс між секрецією муцинів і відносного дефіциту ASL. Відсутність секреції Cl^- (і рідини) у проксимальних відділах тонкої кишки в сполученні з підвищеною адсорбцією Na^+ (і рідини) у клубовій кишці приводить до синдрому дистальної кишкової непрохідності (DIOS). У літніх пацієнтів надмірна абсорбція Na^+ (і об'єму) у спадній ободовій кишці приведе до запору і дивертикуліту.

Опублікована література включає множину патентних заявок і виданих патентів фірми Parion Sciences Inc., що стосуються аналогів піразиноілгуанідину як блокаторів натрієвих каналів. Приклади таких публікацій включають публікації PCT №№ WO2003/070182, WO2003/070184, WO2004/073629, WO2005/025496, WO2005/016879, WO2005/018644, WO2006/022935, WO2006/023573, WO2006/023617, WO2007/018640, WO2007/146869, WO2008/031028, WO2008/031048 і патенти США №№ 6858614, 6858615, 6903105, 7064129, 7186833, 7189719, 7192958, 7192959, 7192960, 7241766, 7247636, 7247637, 7317013, 7332496, 7368447, 7368450, 7368451, 7375102, 7388013, 7399766, 7410968, 7807834, 7842697 і 7868010.

Залишається потреба в нових сполуках, які блокують натрієвий канал, з підвищеною активністю й ефективністю відносно слизових тканин. Залишається також потреба в нових сполуках, що блокують натрієві канали, що забезпечують лікувальний ефект, але мінімізують або усувають виникнення або прогресування гіперкаліємії в реципієнтів.

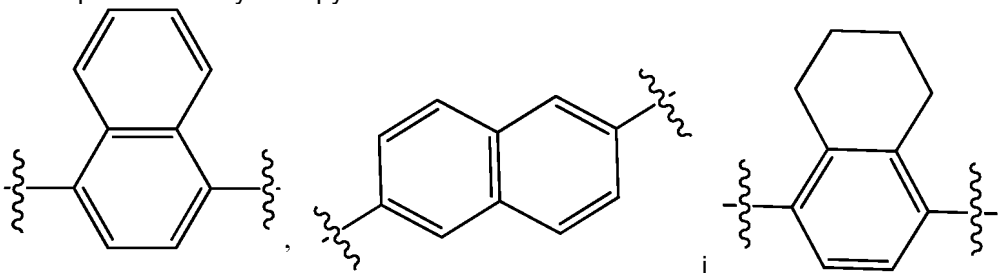
Суть винаходу

Даний винахід стосується сполук формули I:



де:

Ar вибраний з наступної групи:



n позначає ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

R^1 вибраний з водню, C_1 - C_8 алкілу і полігідроксилованої алкільної групи, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю;

R^2 являє собою водень або полігідроксиловану алкільну групу, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю;

R^3 і R^4 , кожен, незалежно, являють собою водень або C_1 - C_3 алкіл, або їх фармацевтично прийнятних солей.

У даному винаході запропоновані також сольвати і гідрати, індивідуальні стереоізомери, включаючи оптичні ізомери (енантіомери і діастереомери) і геометричні ізомери (цис-/транс-ізомерія), суміші стереоізомерів і таутомери сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі, а також фармацевтичні композиції, що містять сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі, їх застосування в способах лікування і способи їхнього одержання.

У даному винаході запропонована також сполука 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(біс((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксипропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоіл)-6-хлорпіразин-2-карбоксамід або її фармацевтично прийнятна сіль, а також її оптичні ізомери (енантіомери і діастереомери) і

геометричні ізомери (цис-/транс-ізомерія), суміші стереоізомерів і таутомери, а також фармацевтичні композиції, що містять сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, їх застосування в способах лікування і способи їх одержання.

КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

5 Більш повна оцінка винаходу і багато його переваг можуть бути легко зрозумілі при розгляді даних даного документа в сукупності з наступними фігурами:

ФІГ. 1 являє собою графік дії сполуки 33 на МЦК вівці через 4 години після введення.

ФІГ. 2 являє собою графік дії сполуки 123 на МЦК вівці через 4 години після введення.

ФІГ. 3 являє собою графік дії сполуки 48 на МЦК вівці через 4 години після введення.

10 ФІГ. 4 являє собою графік дії сполуки 33 на МЦК вівці через 8 годин після введення.

ФІГ. 5 являє собою графік дії сполуки 152 на МЦК вівці через 8 годин після введення.

ФІГ. 6 являє собою графік посилення дії сполуки 33 на МЦК вівці через 8 годин після введення за допомогою гіпертонічного сольового розчину.

15 ФІГ. 7 являє собою графік дії сполуки порівняльного прикладу I на МЦК вівці через 4 години після введення.

ФІГ. 8 являє собою графік дії сполуки порівняльного прикладу 1 на рівень калію в плазмі овець.

ФІГ. 9 являє собою графік порівняння активності дії сполуки порівняльного прикладу 1 і сполуки 33 на МЦК вівці через 4 години після введення.

20 ФІГ. 10 являє собою графік порівняння дії на рівень K⁺ у плазмі овець сполуки порівняльного прикладу 1 і сполуки 33.

ФІГ. 11 являє собою графік порівняння активності сполуки порівняльного прикладу 1 і сполуки 123 на МЦК вівці через 4 години після введення.

25 ФІГ. 12 являє собою графік порівняння дії на рівень K⁺ у плазмі овець сполуки порівняльного прикладу 1 і сполуки 123.

ФІГ. 13 являє собою графік порівняння активності дії сполуки порівняльного прикладу 1 і сполуки 48 на МЦК вівці через 4 години після введення.

ФІГ. 14 являє собою графік порівняння дії на рівень K⁺ у плазмі овець сполуки порівняльного прикладу 1 і сполуки 48.

30 ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Як використовується в даному документі, наступні терміни мають зазначені значення.

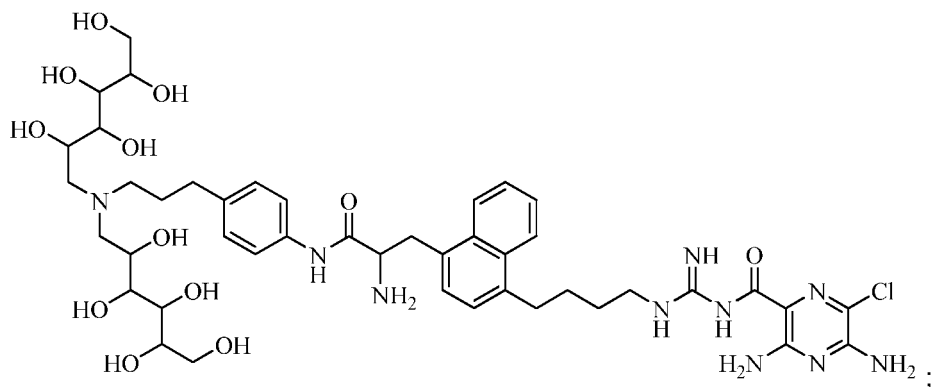
"Сполука за винаходом" передбачає сполуку формули I або її сіль, зокрема, фармацевтично прийнятну сіль.

35 "Сполука формули I" передбачає сполуку, що має структурну формулу, представлену в даному документі у вигляді формули I. Сполуки формули I включають сольвати і гідрати (тобто, аддукти сполуки формули I з розчинником). У таких варіантах здійснення винаходу, де сполука формули I включає один або декілька хіральних центрів, фраза охоплює кожен індивідуальний стереоізомер, включаючи оптичні ізомери (енантіомери і діастереомери) і геометричні ізомери (цис-/транс-ізомерія) і суміші стереоізомерів. Крім того, сполуки формули I включають також

40 таутомери, зображені формулою(ами).
В описі і прикладах сполуки названі з використанням стандартних принципів номенклатури IUPAC, де це можливо, зокрема з використанням програмного забезпечення для назв сполук ChemDraw Ultra 11.0, що продається фірмою CambridgeSoft Corp./PerkinElmer.

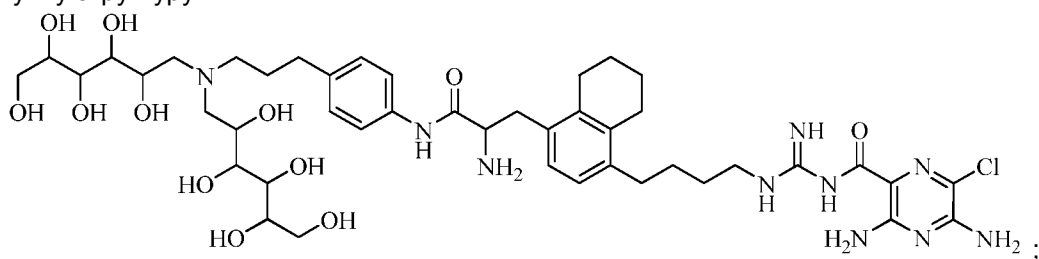
45 У деяких зображеннях хімічних структур, де атоми вуглецю не мають достатнє число приєднаних зображених змінних для надавання валентності, що дорівнює чотирьом, інші замісники вуглецю, необхідні для забезпечення валентності, що дорівнює чотири, потрібно вважати воднем. Аналогічним чином, у деяких хімічних структурах, де зв'язок зображений без конкретної вказівки кінцевої групи, такий зв'язок свідчить про метильну (Me, -CH₃) групу, як це прийнято в даній галузі техніки.

50 В одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (I) являє собою 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-(2-аміно-3-(4-(3-(біс(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксипропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоіл)-6-хлорпіразин-2-карбоксамід, що має наступну структуру:



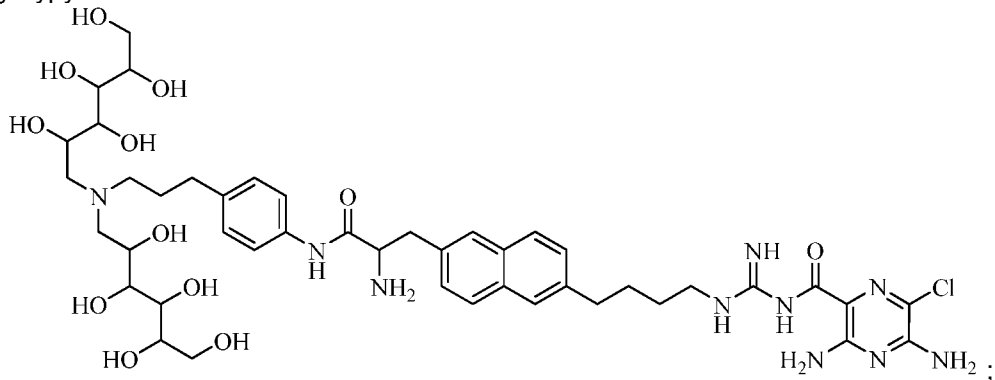
або його фармацевтично прийнятну сіль.

- В іншому варіанті здійснення винаходу сполука формули (I) являє собою 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-(2-аміно-3-(4-(3-(біс(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксамід, що має наступну структуру:



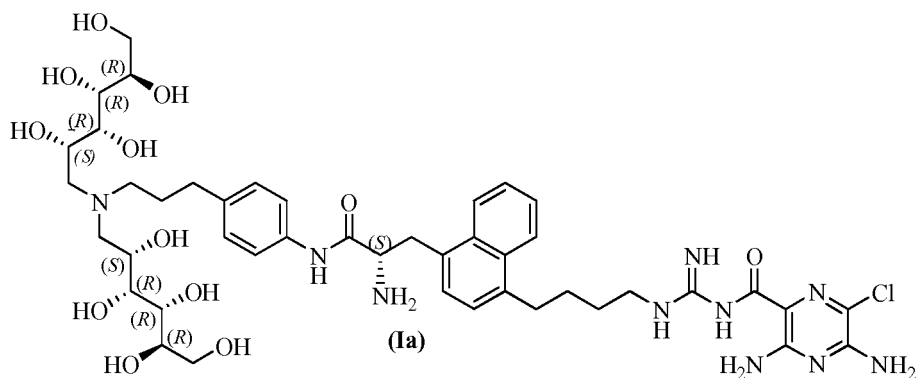
або його фармацевтично прийнятну сіль.

- У ще одному варіанті здійснення винаходу сполука формули (I) являє собою 3,5-діаміно-N-(N-(4-(6-(2-аміно-3-(4-(3-(біс(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-2-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксамід, що має наступну структуру:



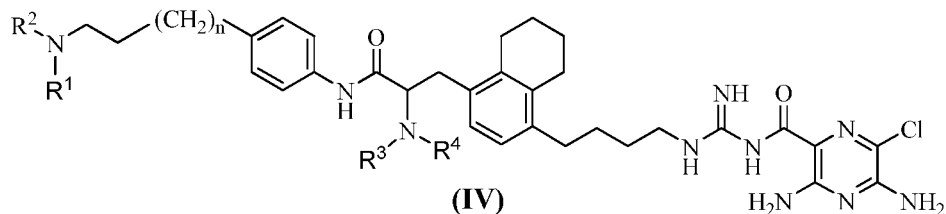
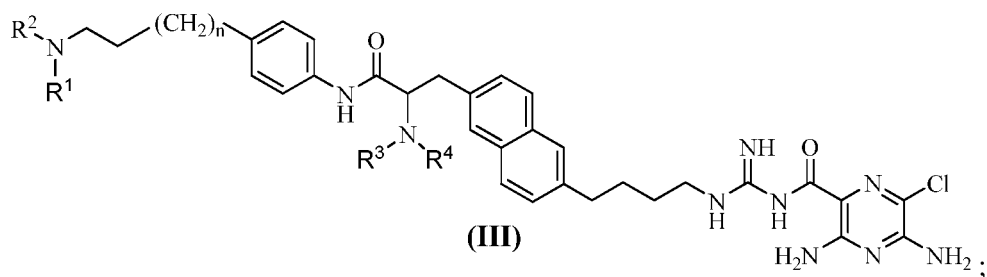
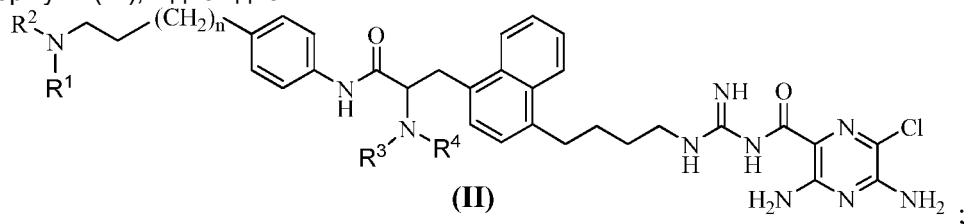
або його фармацевтично прийнятну сіль.

- В іншому варіанті здійснення винаходу сполука формули (I) являє собою 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(біс((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксамід, що має формулу:



або його фармацевтично прийнятну сіль.

Три незалежні варіанти здійснення винаходу охоплюють сполуки формули (II), формули (III) і формули (IV), відповідно:



5

де:

n позначає ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

R^1 вибраний з водню, C_1 - C_8 алкілу і полігідроксилованої алкільної групи, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю;

10 R^2 являє собою водень або полігідроксиловану алкільну групу, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю;

R^3 і R^4 , кожен, незалежно, являють собою водень або C_1 - C_3 алкіл;
або їх фармацевтично прийнятні солі.

У кожній групі сполук, незалежно представлених формулами (I), (II), (III) і (IV), є додатковий

15 варіант здійснення винаходу, де:

n позначає ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

R^1 вибраний з водню, C_1 - C_8 алкілу і полігідроксилованої алкільної групи, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю;

20 R^2 являє собою водень або полігідроксиловану алкільну групу, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю;

R^3 і R^4 , кожен, незалежно, являють собою водень або C_1 - C_3 алкіл;
або їх фармацевтично прийнятні солі.

У кожній групі сполук, незалежно представлених формулами (I), (II), (III) і (IV), є додатковий варіант здійснення винаходу, де:

n позначає ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

R^1 вибраний з водню і C_1 - C_8 алкілу;

5 R^2 являє собою водень або полігідроксиловану алкільну групу, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю;

R^3 і R^4 , кожен, незалежно, являють собою водень або C_1 - C_3 алкіл;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

10 У кожній групі сполук, незалежно представлених формулами (I), (II), (III) і (IV), є інший варіант здійснення винаходу, де:

n позначає ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

R^1 вибраний з водню і C_1 - C_8 алкілу;

R^2 являє собою водень;

15 R^3 і R^4 , кожен, незалежно, являють собою водень або C_1 - C_3 алкіл;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

У кожній групі сполук, незалежно представлених формулами (I), (II), (III) і (IV), є ще інший варіант здійснення винаходу, де:

n позначає ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

20 R^1 і R^2 , кожен, незалежно, являють собою полігідроксиловану алкільну групу, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю;

R^3 і R^4 , кожен, незалежно, являють собою водень або C_1 - C_3 алкіл;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

У кожній групі сполук, незалежно представлених формулами (I), (II), (III) і (IV), існує інший варіант здійснення винаходу, де:

25 n позначає ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

R^1 і R^2 , кожен, незалежно, являють собою полігідроксиловану алкільну групу, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю;

R^3 і R^4 являють собою водень;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

30 У кожній групі сполук, незалежно представлених формулами (I), (II), (III) і (IV), є інший варіант здійснення винаходу, де:

n позначає ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

R^1 і R^2 , кожен, незалежно, являють собою полігідроксиловану алкільну групу, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю;

35 R^3 і R^4 , кожен, незалежно, являють собою C_1 - C_3 алкіл;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

У кожній групі сполук, незалежно представлених формулами (I), (II), (III) і (IV), є додатковий варіант здійснення винаходу, де:

n позначає ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

40 R^1 і R^2 , кожен, незалежно, являють собою полігідроксиловану алкільну групу, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю;

R^3 являє собою водень; і

R^4 являє собою C_1 - C_3 алкіл;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

45 Полігідроксиловані алкільні групи за даним винаходом є такими, у яких алкільний ланцюг з від 3 до 8 атомів вуглецю заміщений двома або декількома гідроксильними групами. Прикладами полігідроксилованих алкільних груп є бутан-1,4-діол; бутан-1,2,2-триол; бутан-1,1,2,3-тетраол; пентан-1,2,3,4-тетраол; гексан-1,2,3,4,5-пентаол; гептан-1,2,3,4,5,6-гексаол і октан-1,2,3,4,5,6,7-гептаол.

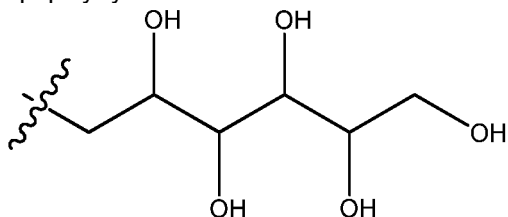
50 Одним варіантом здійснення в межах кожної групи сполук, описаних у даному документі, є такі сполуки, у яких полігідроксилована алкільна група має формулу $-CH_2-(CHR^5)_n-H$, де n позначає ціле число, вибране з 2, 3, 4, 5, 6 або 7, і R^5 у кожному випадку незалежно являє собою H або OH, за умови, що щонайменше дві з груп R^5 являють собою OH.

55 Іншим варіантом здійснення в межах кожної групи сполук, описаних у даному документі, є такі сполуки, у яких полігідроксилована алкільна група має формулу $-CH_2-CH(OH)-(CHR^6)_m-H$, де m позначає ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5 або 6, і R^6 у кожному випадку незалежно являє собою H або OH, за умови, що щонайменше одна з груп R^6 являють собою OH.

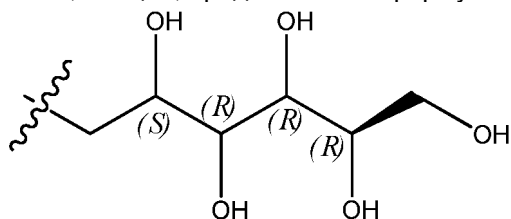
Наступний варіант здійснення в межах кожної групи сполук, описаних у даному документі, включає сполуки, у яких полігідроксилована алкільна група має формулу $-CH_2-(CH(OH))_n-CH_2OH$, де n позначає ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5 або 6. Інший варіант здійснення в межах кожної

групи сполук, описаних у даному документі, включає сполуки, у яких n позначає ціле число, вибране з 2, 3, 4 або 5. Інший варіант здійснення в межах кожної групи включає сполуки, у яких n позначає ціле число, вибране з 3, 4 або 5.

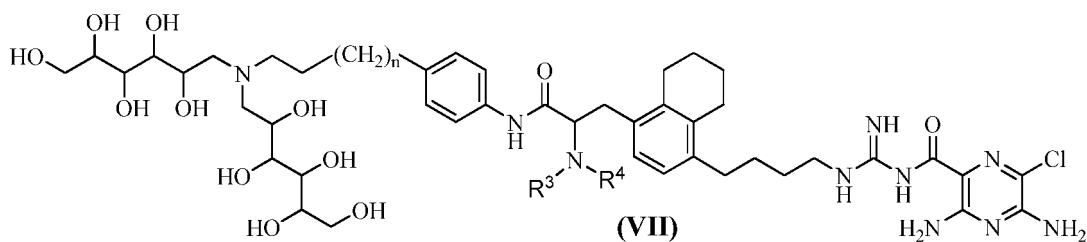
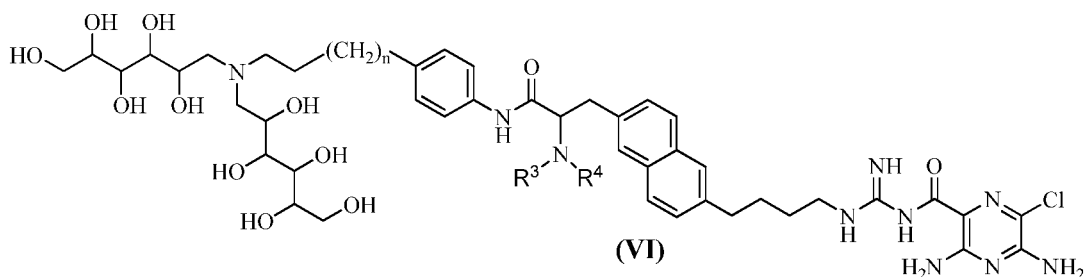
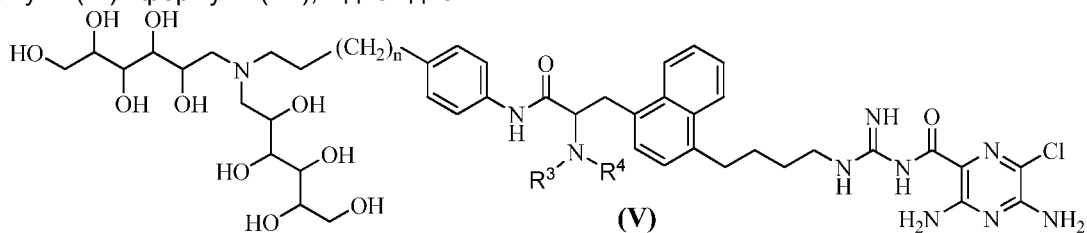
- В іншому варіанті здійснення в межах кожної групи сполук, описаних у даному документі, ланцюг, представлений формулою $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$, є 2,3,4,5,6-пентагідроксигексаном, що має формулу:



У ще одному варіанті здійснення винаходу в межах кожної групи сполук, описаних у даному документі, ланцюг, представлений формулою $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$, має формулу:



Три наступні незалежні варіанти здійснення винаходу включають сполуки формули (V), формули (VI) і формули (VII), відповідно:



де:

n позначає ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5 або 6; i
 R^3 і R^4 , кожен, незалежно, являють собою водень або C_1 - C_3 алкіл;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

У кожному варіанті здійснення, представленому формулами (V), (VI) і (VII), є додатковий варіант здійснення винаходу, де n позначає ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5 або 6; i R^3 і R^4 , кожен, являють собою водень; або його фармацевтично прийнятна сіль. У кожному варіанті здійснення, представленому формулами (V), (VI) і (VII), є інший варіант здійснення винаходу, де n позначає ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5 або 6; i R^3 і R^4 , кожен, являють собою C_1 - C_3 алкіл; або його фармацевтично прийнятна сіль.

У кожному з варіантів здійснення, описаних у даному документі, є додатковий варіант здійснення винаходу, де *n* позначає ціле число, вибране з 1, 2 або 3. У кожному з варіантів здійснення, описаних у даному документі, є додатковий варіант здійснення винаходу, де *n* позначає ціле число, вибране з 4, 5 або 6. У кожному з варіантів здійснення, описаних у даному документі, є ще шість незалежних варіантів здійснення винаходу, де *n* позначає ціле число, відповідно, 1, 2, 3, 4, 5 і 6.

Сполуки, зазначені в даному документі, включаючи ті, які мають формули (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI) і (VII), можуть бути у вигляді вільної основи або солі, зокрема, фармацевтично прийнятної солі. Огляд фармацевтично прийнятних солей дивися в роботі Berge et al., J. Pharma Sci. (1977) 66:1-19.

Фармацевтично прийнятні солі, утворені з неорганічних або органічних кислот, включають, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, бісульфат, нітрат, сульфамат, фосфат, гідрофосфат, ацетат, трифторацетат, малеат, малат, фумарат, лактат, тарtrat, цитрат, форміат, глюконат, сукцинат, піруват, танат, аскорбат, пальмітат, саліцилат, стеарат, фулат, альгінат, поліглютамат, оксалат, оксалоацетат, сахарат, бензоат, алкіл або арил сульфонати (наприклад, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат або нафталінсульфонат) і ізотіонат; комплекси, утворені з амінокислотами, такими, як лізин, аргінін, глютамінова кислота, гліцин, серин, треонін, аланін, ізолейцин, лейцин тощо. Сполуки за винаходом також можуть бути у вигляді солей, утворених із простих аніонів, таких, як хлор, бром або йод.

Для цілей терапевтичного використання солі активних інгредієнтів сполук формули I повинні бути фармацевтично прийнятними, тобто вони будуть являти собою солі, отримані з фармацевтично прийнятною кислотою. Однак солі кислот, що не є фармацевтично прийнятними, також можуть знайти застосування, наприклад, при одержанні або очищенні фармацевтично прийнятної сполуки. Наприклад, таке використання можуть знайти трифторацетатні солі. Усі солі, отримані вони з фармацевтично прийнятної кислоти чи ні, входять в об'єм даного винаходу.

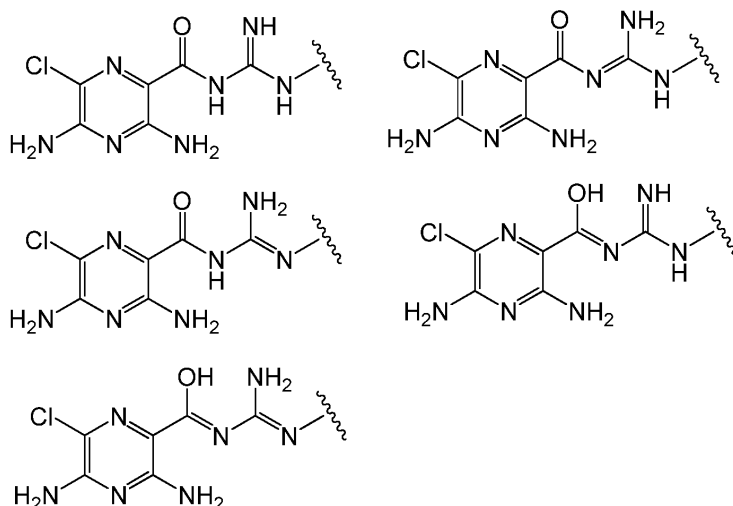
Термін "хіральний" стосується молекул, що мають властивість не накладатися на своє дзеркальне відображення, тоді як термін "ахіральний" стосується молекул, що здатні накладатися на своє дзеркальне відображення.

Термін "стереоізомери" стосується сполук, які мають ідентичний хімічний склад, але відрізняються розташуванням атомів або груп у просторі. "Діастереомер" стосується стереоізомера з двома або більше, ніж двома, центрами хіральності, молекули якого не є дзеркальними відображеннями одна одної. Діастереомери мають різні фізичні властивості, наприклад, точки плавлення, точки кипіння, спектральні властивості і реакційну активність. Суміші діастереомерів можна розділити за допомогою аналітичних методик високого розрізнення, таких, як електрофорез і хроматографія. "Енантіомери" стосуються двох стереоізомерів сполуки, які є дзеркальними відображеннями один одного, що не накладаються.

Стереохімічні визначення й погодження, використані тут, у цілому відповідають зазначеним у роботах S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; і Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994), John Wiley & Sons, Inc., New York.

Багато органічних сполук існують в оптично активних формах, тобто вони мають здатність обертати площину плоскополяризованого світла. При описі оптично активної сполуки префікси D і L або R і S використовують для позначення абсолютної конфігурації молекули відносно її хіального центра (центрів). На конкретний стереоізомер можуть також посилатися як на енантіомер, і суміш таких ізомерів часто називають енантіомерною сумішшю. Суміш енантіомерів 50:50 називають рацемічною сумішшю або рацематом, що може зустрічатися в тому випадку, коли в хімічній реакції або процесі була відсутня стереоселективність або стереоспецифічність. Терміни "рацемічна суміш" і "рацемат" стосуються еквімолярної суміші двох типів енантіомерів.

Термін "таутомери" стосується типу стереоізомера, у якому міграція атома водню приведе до двох або більше структур. Сполуки формули I можуть існувати у вигляді різних таутомерних форм. Фахівцям у даній галузі техніки очевидно, що амідини, амідни, гуанідини, сечовини, тіосечовини, гетероцикли і т. п. можуть існувати в таутомерних формах. Як приклад, але не як обмеження, сполуки формули I можуть існувати в різних таутомерних формах, як показано нижче:



Усі можливі таутомерні форми амідинів, амідів, гуанідинів, сечовин, тіосечовин, гетероциклів і т. п. усіх варіантів здійснення формули I входять в об'єм даного винаходу. Таутомери існують у рівновазі і, отже, зображення одного таутомера в запропонованих формулах, як буде зрозуміло фахівцям у даній галузі техніки, також стосується всіх можливих таутомерів.

Потрібно зазначити, що всі енантіомери, діастереомери і рацемічні суміші, таутомери, поліморфи, псевдополіморфи сполук в об'ємі формули I і їх фармацевтично прийнятні солі охоплюються даним винаходом. Усі суміші таких енантіомерів і діастереомерів, включаючи енантіомерно збагачені суміші і діастереомерно збагачені суміші, входять в об'єм даного винаходу. Енантіомерно збагачені суміші є сумішами енантіомерів, де відношення конкретного енантіомера до альтернативного енантіомера складає більше, ніж 50:50. Більш конкретно, енантіомерно збагачена суміш містить щонайменше приблизно 75 % конкретного енантіомера, і переважно щонайменше приблизно 85 % конкретного енантіомера. В одному варіанті здійснення винаходу енантіомерно збагачена суміш по суті вільна від іншого енантіомера. Подібним чином, діастереомерно збагачені суміші є сумішами діастереомерів, де кількість конкретного діастереомера більша, ніж кількість кожного альтернативного діастереомера. Більш конкретно, діастереомерно збагачена суміш містить щонайменше приблизно 75 % конкретного діастереомера, і переважно щонайменше приблизно 85 % конкретного діастереомера. В одному варіанті здійснення винаходу діастереомерно збагачена суміш по суті вільна від всіх інших діастереомерів. Термін "по суті вільний" буде зрозумілий фахівцям у даній галузі як такий, що вказує на наявність менше, ніж 5 % інших діастереомерів, переважно, менше, ніж 1 %, більш переважно, менше, ніж 0,1 %. В інших варіантах інші діастереомери не будуть присутні, або кількість будь-яких інших присутніх діастереомерів буде нижча рівня визначення. Stereoізомери можуть бути розділені методами, відомими в даній галузі, включаючи високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) і кристалізацію хіральної солі.

Індивідуальний стереоізомер, наприклад, енантіомер, по суті вільний від його стереоізомера, може бути отриманий шляхом поділу рацемічної суміші з використанням способу, такого, як утворення діастереомерів, використовуючи оптично активні розділяючі агенти ("Stereochemistry of Carbon Compounds" (1962) E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302). Рацемічні суміші хіральних сполук за винаходом можуть бути розділені і виділені будь-яким придатним способом, включаючи: (1) утворення іонних, діастереомерних солей з хіральними сполуками і поділ шляхом фракційної кристалізації або іншими способами, (2) утворення діастереомерних сполук з хіральними дериватизуючими реагентами, поділ діастереомерів і перетворення в чисті стереоізомери, і (3) відділення по суті чистих або збагачених стереоізомерів безпосередньо в хіральних умовах.

В одному варіанті здійснення винаходу запропонована енантіомерно збагачена суміш або композиція, що містить 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(біс((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоіл)-6-хлорпіразин-2-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль, як основний ізомер.

Інші варіанти здійснення винаходу включають енантіомерно збагачені суміші або композиції, що містять, відповідно, сполуки формул (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI) і (VII) або їх фармацевтично прийнятні солі як основний ізомер у кожній відповідній їх суміші.

В іншому варіанті здійснення винаходу в даному винаході запропонована енантіомерно збагачена суміш або композиція 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(біс((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-1-

іл)бутил)карбамімідоіл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду або його фармацевтично прийнятної солі по суті вільних від інших ізомерів.

Чотири інші варіанти здійснення винаходу включають енантімерно збагачені суміші або композиції, що містять, відповідно, сполуки формул (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI) і (VII) або їх фармацевтично прийнятні солі, по суті вільні від інших ізомерів у кожній відповідній їх суміші.

Також у даному документі запропонована кожна зі сполук і груп сполук, описаних у даному документі, включаючи сполуки формул (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI) і (VII) або їх фармацевтично прийнятні солі для використання як лікарський засіб.

Сполука формули I і її фармацевтично прийнятні солі можуть існувати у вигляді різних поліморфних форм або псевдополіморфів. Як використовується в даному документі, кристалічний поліморфізм означає здатність кристалічної сполуки існувати у вигляді різних кристалічних структур. Кристалічний поліморфізм може бути результатом розходжень у кристалічній упаковці (пакувальний поліморфізм) або розходжень в упаковці між різними конформерами однієї і тієї ж молекули (конформаційний поліморфізм). Як використовується в даному документі, кристалічний псевдополіморфізм також включає здатність гідрату або сольвату сполуки існувати у вигляді різних кристалічних структур. Псевдополіморфи за даним винаходом можуть існувати завдяки розходженням у кристалічній упаковці (пакувальний псевдополіморфізм) або завдяки розходженням в упаковці між різними конформерами однієї і тієї ж молекули (конформаційний псевдополіморфізм). Даний винахід включає всі поліморфи і псевдополіморфи сполук формули I і їх фармацевтично прийнятних солей.

Сполука формули I і її фармацевтично прийнятні солі можуть також існувати у вигляді аморфної твердої речовини. Як використовується в даному документі, аморфна тверда речовина є твердим продуктом, у якому відсутній далекий порядок розташування атомів у твердій речовині. Це визначення також застосовно, коли розмір кристала складає два нанометри або менше. Додатки, зокрема розчинників, можуть бути використані для створення аморфних форм за даним винаходом. Даний винахід, включаючи всі описані тут фармацевтичні композиції, способи лікування, комбіновані продукти і їх застосування, охоплюють всі аморфні форми сполук формули I і їх фармацевтично прийнятних солей.

ЗАСТОСУВАННЯ

Сполуки за винаходом виявляють активність як блокатори натрієвих каналів. Не будучи зв'язаними якою-небудь теорією, думають, що сполуки за даним винаходом можуть функціонувати *in vivo*, блокуючи епітеліальні натрієві канали, що є на поверхні слизових оболонок, і тим самим знижуючи всмоктування води поверхнею слизових оболонок. Цей ефект збільшує об'єм захисних рідин на поверхні слизових оболонок і перебалансовує систему.

Як наслідок, сполуки за винаходом можуть бути використані як лікарські засоби, зокрема, для лікування клінічних станів, при яких може бути показаний блокатор натрієвого каналу. Такі стани включають стани легень, такі, як захворювання, пов'язані з оборотною або необоротною обструкцією дихальних шляхів, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), включаючи гострі напади ХОЗЛ, астму, бронхоектаз (включаючи бронхоектаз, викликаний станами, відмінними від кістозного фіброзу), гострий бронхіт, хронічний бронхіт, поствірусний кашель, кістозний фіброз, емфізему, пневмонію, панбронхеоліт і бронхіоліт, пов'язаний із трансплантацією, включаючи бронхіоліт, пов'язаний із трансплантацією легень і кісткового мозку, у людини, що потребує цього. Сполуки за винаходом також можуть бути використані для лікування вентилятор-асоційованого трахеобронхіту і/або запобігання вентилятор-асоційованій пневмонії у вентильованих пацієнтів. Даний винахід включає способи лікування кожного зі станів, описаних у даному документі, у ссавця, що потребує цього, переважно, у людини, що потребує цього, де кожен спосіб включає введення зазначеному ссавцю фармацевтично ефективною кількістю сполук за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. Також запропоновані (a) спосіб зниження загострень ХОЗЛ у ссавця, що потребує цього, (b) спосіб зниження загострень CF у ссавця, що потребує цього, (c) спосіб поліпшення функціонування легень (FEV1) у ссавця, що потребує цього, (d) спосіб поліпшення функціонування легень (FEV1) у ссавця, що страждає від ХОЗЛ, (e) спосіб поліпшення функціонування легень (FEV1) у ссавця, що страждає від CF, (f) спосіб пригнічення інфекцій дихальних шляхів у ссавця, що потребує цього.

Також запропонований спосіб стимулювання, підвищення або поліпшення мукоциліарного кліренсу в ссавця, де спосіб включає введення ссавцю, що потребує цього, фармацевтично ефективною кількістю сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. Зрозуміло, що мукоциліарний кліренс включає природні мукоциліарні дії, пов'язані з перенесенням або кліренсом слизу в дихальних шляхах, включаючи механізм самоочищення бронхів. Таким

чином, запропонований також спосіб поліпшення очищення від слизу в дихальних шляхах ссавця, що потребує цього.

Крім того, блокатори натрієвих каналів можуть бути показані для лікування станів, що полегшуються шляхом посилення зволоження слизової оболонки на поверхнях слизових оболонок, інших, ніж поверхні слизових оболонок легень. Приклади таких станів включають сухість у роті (ксеростомію), сухість шкіри, вагінальну сухість, синусит, риносинусит, зневоднювання носових мембран, зокрема зневоднювання носових мембран, викликане введенням сухого кисню, сухість очей, хворобу Шегрена, отит середнього вуха, первинну цилиарну дискінезію, дистальний інтестинальний обструктивний синдром, езофагіт, констипацію і хронічний дивертикуліт. Сполуки за винаходом також можуть бути використані для стимуляції зволоження ока або роговиці.

Сполуки за даним винаходом можуть бути також використані в способах одержання зразка мокротиння від людини. Спосіб може бути здійснений шляхом введення ефективної кількості сполуки за винаходом щонайменше в одну легеню пацієнта, а потім викликати і здійснювати відбір зразка мокротиння від цієї людини.

Відповідно, в одному аспекті даний винахід стосується способу лікування стану в ссавця, такого, як людина, при якому показаний блокатор натрієвих каналів.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується кожного з описаних тут способів з додатковою перевагою мінімізації або виключення гіперкаліємії в реципієнта за способом. Також запропоновані варіанти здійснення, що включають кожний зі способів, описаний у даному документі, де досягається поліпшений терапевтичний індекс.

Терміни "лікувати", "лікування" і "терапія", як вони використовуються в даному документі, стосуються реверсії, полегшення, пригнічення розвитку або запобігання розладу або стану, або одного або більше симптомів такого розладу або стану.

Усі терапевтичні методи, описані тут, здійснюються шляхом введення ефективної кількості сполуки за винаходом, сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі пацієнту (звичайно ссавцю і, переважно, людині), що потребує такого лікування.

В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування стану, що полегшується шляхом посилення зволоження слизової оболонки в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування захворювання, пов'язаного з оборотною або необоротною обструкцією дихальних шляхів у ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному конкретному варіанті здійснення винаходу даний винахід стосується способу лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному конкретному варіанті здійснення винаходу даний винахід стосується способу зниження частоти, важкості або тривалості загострення ХОЗЛ або лікування одного або декількох симптомів загострення ХОЗЛ у ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування астми в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування бронхоектазу (включаючи бронхоектаз, викликаний станами, відмінними від кістозного фіброзу) у ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування бронхіту, включаючи гострий і хронічний бронхіт у ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування поствірусного кашлю в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування кістозного фіброзу в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування емфіземи в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування пневмонії в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування панбронхеоліту в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування бронхіоліту, пов'язаного з трансплантацією, включаючи бронхіоліт, пов'язаний із трансплантацією легень і кісткового мозку в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування вентилятор-асоційованого трахеобронхіту і/або запобігання вентилятор-асоційованій пневмонії у вентиляційній людині, що потребує цього.

Даний винахід стосується конкретних способів лікування захворювання, вибраного з групи оборотної або необоротної обструкції дихальних шляхів, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), астми, бронхоектазу (включаючи бронхоектаз, викликаний станами, відмінними від кістозного фіброзу), гострого бронхіту, хронічного бронхіту, поствірусного кашлю, кістозного фіброзу, емфіземи, пневмонії, панбронхеоліту, бронхіоліту,

пов'язаного з трансплантацією, і вентилятор-асоційованого трахеобронхіту або запобігання вентилятор-асоційованій пневмонії в людини, що потребує цього, де кожен спосіб включає введення зазначеній людині ефективної кількості сполуки формули 1(a) або її фармацевтично прийнятної солі. У наступних варіантах здійснення винаходу в кожному способі лікування

5 формою фармацевтично прийнятної солі є гідрохлоридна сіль або гідроксинафтоатна сіль сполуки формули (1a). В іншому варіанті здійснення винаходу в кожному способі лікування використовується вільна основа сполуки формули (1a).

В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування сухості в роті (ксеростомії) у ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення

10 винаходу запропонований спосіб лікування сухості шкіри в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування вагінальної сухості в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування синуситу, риносинуситу або зневоднювання носових мембран, зокрема зневоднювання носових мембран, викликаного

15 введенням сухого кисню, у ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування сухості око, або хвороби Шегрена, або стимуляції гідратації ока або рогової в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування отиту середнього вуха в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу

20 запропонований спосіб лікування синдрому первинної цилиарної дискінезії в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу запропонований спосіб лікування дистального інтестинального обструктивного синдрому, езофагіту, констипації або хронічного дивертикуліту в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього.

Запропоновано також сполуку за винаходом для застосування в медикаментозній терапії, зокрема, для застосування при лікуванні стану в ссавця, такого, як людина, для якого показаний

25 блокатор натрієвих каналів. Усі терапевтичні застосування, описані тут, здійснюються шляхом введення ефективної кількості сполуки за винаходом суб'єкту, що потребує такого лікування. В одному варіанті здійснення запропонована сполука за винаходом для застосування при лікуванні стану легень, такого, як захворювання, пов'язане з оборотною або необоротною

30 обструкцією дихальних шляхів у ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному конкретному варіанті здійснення винаходу запропонована сполука за винаходом для застосування при лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення винаходу запропонована сполука за винаходом для застосування при зменшенні частоти, важкості або тривалості загострення ХОЗЛ або для лікування одного або декількох симптомів загострення ХОЗЛ у

35 ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення запропонована сполука за винаходом для застосування при лікуванні астми в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення запропонована сполука для застосування при лікуванні бронхоектазу, включаючи бронхоектаз, викликаний станами, відмінними від кістозного фіброзу, або бронхіту, включаючи гострий бронхіт і хронічний бронхіт, у ссавця, зокрема, у

40 людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення запропонована сполука для застосування при лікуванні поствірусного кашлю в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення запропонована сполука для застосування при лікуванні кістозного фіброзу в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення запропонована сполука за винаходом для застосування при лікуванні емфіземи в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення запропонована сполука за винаходом для застосування при лікуванні пневмонії в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення запропонована сполука за винаходом для застосування при лікуванні панбронхоеліту або бронхіоліту, пов'язаного з трансплантацією, включаючи бронхіоліт, пов'язаний із трансплантацією легень і кісткового мозку, у ссавця,

50 зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення запропонована сполука за винаходом для застосування при лікуванні вентилятор-асоційованого трахеобронхіту або запобіганні вентилятор-асоційованій пневмонії у вентиляльованій людині, що потребує цього.

В одному варіанті здійснення запропонована сполука за винаходом для застосування при

55 лікуванні стану, що поліпшується при збільшенні зволоження слизової оболонки на поверхні слизових оболонок ссавця, зокрема, людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення запропонована сполука для застосування при лікуванні сухості в роті (ксеростомії) у ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення запропонована сполука для застосування при лікуванні сухості шкіри в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В

60 одному варіанті здійснення запропонована сполука для застосування при лікуванні вагінальної

сухості в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення запропонована сполука за винаходом для застосування при лікуванні синуситу, риносинуситу або зневоднювання носових мембран, зокрема зневоднювання носових мембран, викликаного введенням сухого кисню в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення запропонована сполука за винаходом для застосування при лікуванні сухості ока або хвороби Шегрена або для стимуляції зволоження ока або роговиці в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення запропонована сполука за винаходом для застосування при лікуванні отиту середнього вуха в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення запропонована сполука за винаходом для застосування при лікуванні синдрому первинної цилиарної дискінезії в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього. В одному варіанті здійснення запропонована сполука за винаходом для застосування при лікуванні дистального інтестинального обструктивного синдрому, езофагіту, констипації або хронічного дивертикуліту в ссавця, зокрема, у людини, що потребує цього.

Даний винахід стосується також застосування сполуки за винаходом при виробництві лікарського засобу для лікування стану в ссавця, такого, як людина, для якого показаний блокатор натрієвих каналів. В одному варіанті здійснення винаходу запропоноване застосування сполуки за винаходом при виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, пов'язаних з оборотною або необоротною обструкцією дихальних шляхів, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), гострих нападів ХОЗЛ, астми, бронхоектазу (включаючи бронхоектаз, викликаний станами, відмінними від кістозного фіброзу), бронхіту (включаючи гострий бронхіт і хронічний бронхіт), поствірусного кашлю, кістозного фіброзу, емфіземи, пневмонії, панбронхоеліту, бронхіоліту, пов'язаного з трансплантацією (включаючи бронхіоліт, пов'язаний із трансплантацією легень і кісткового мозку), вентилятор-асоційованого трахеобронхіту або запобігання вентилятор-асоційованій пневмонії.

В одному конкретному варіанті здійснення винаходу запропоноване застосування сполуки за винаходом при виробництві лікарського засобу для лікування стану, що поліпшується при збільшенні зволоження слизової оболонки на поверхнях слизових оболонок, для лікування сухості в роті (ксеростомії), сухості шкіри, вагінальної сухості, синуситу, риносинуситу, зневоднювання носових мембран, зокрема зневоднювання носових мембран, викликаного введенням сухого кисню, для лікування сухості ока, хвороби Шегрена, стимуляції гідратації ока або роговиці, для лікування отиту середнього вуха, первинної цилиарної дискінезії, дистального інтестинального обструктивного синдрому, езофагіту, констипації або хронічного дивертикуліту.

Терміни "ефективна кількість", "фармацевтично ефективна кількість", "ефективна доза" і "фармацевтично ефективна доза", як використовується в даному документі, стосуються такої кількості сполуки за винаходом, що є достатньою для суб'єкта, якому її вводять, щоб викликати біологічну або медичну реакцію в культурі клітин, тканини, системі або в ссавця (включаючи людини), і вона підбирається, наприклад, за допомогою дослідника або лікаря. Термін також включає у свій об'єм кількість, ефективну для підвищення нормальної фізіологічної функції. В одному варіанті здійснення винаходу ефективна кількість являє собою кількість, необхідну для забезпечення необхідного рівня препарату в секреті і тканині дихальних шляхів і легень, або, як альтернативу, у крові суб'єкта, що підлягає лікуванню, з одержанням очікуваної фізіологічної реакції або бажаного біологічного ефекту, коли таку композиція вводиться шляхом інгаляції. Наприклад, ефективна кількість сполуки за винаходом для лікування стану, при якому показаний блокатор натрієвих каналів, є достатньою для суб'єкта, якому її вводять для лікування конкретного стану. В одному варіанті здійснення винаходу ефективною кількістю є така кількість сполуки за винаходом, що є достатньою для лікування ХОЗЛ або кістозного фіброзу в людини.

Точна ефективна кількість сполуки за винаходом буде залежати від множини факторів, включаючи, але цим не обмежуючись, вид, вік і вагу суб'єкта, конкретний стан, що вимагає лікування, і його важкість, біодоступність, ефективність і інші властивості конкретної сполуки, що вводиться, природи препарату, шляху введення і пристрою для доставки, і, в остаточному підсумку, буде знаходитися на розсуді лікуючого лікаря або ветеринара. Подальше керівництво з відповідної дози можна знайти при розгляді звичайного дозування інших блокаторів натрієвих каналів, таких, як амілорид, при цьому належна увага звертається також на будь-які розходження в активності між амілоридом і сполуками за даним винаходом.

Фармацевтично ефективна доза сполуки за винаходом, що вводиться місцево на поверхні дихальних шляхів суб'єкта (наприклад, шляхом інгаляції), для лікування людини вагою 70 кг може бути в діапазоні від 10 нг до близько 10 мг.

В іншому варіанті здійснення винаходу фармацевтично ефективна доза може складати від приблизно 0,1 до приблизно 1000 мкг. Звичайно добова доза, що вводиться місцево на поверхні дихальних шляхів, буде являти собою кількість, достатню для досягнення концентрації розчиненого активного агента на поверхні дихальних шляхів від приблизно 10^{-9} , 10^{-8} або 10^{-7} до приблизно 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} , або 10^{-1} молей/літр, більш переважно, від приблизно 10^{-9} до приблизно 10^{-4} молів/літр. Вибір конкретної дози для пацієнта буде визначатися лікуючим лікарем, клініцистом або ветеринаром звичайної кваліфікації в даній галузі на основі ряду факторів, зокрема тих, які відзначені вище. В одному конкретному варіанті здійснення винаходу доза сполуки за винаходом для лікування людини вагою 70 кг буде в інтервалі від приблизно 10 нанограмів (нг) до приблизно 10 мг. В іншому варіанті здійснення винаходу ефективна доза могла би бути від приблизно 0,1 мкг до приблизно 1000 мкг. В одному варіанті здійснення винаходу доза сполуки за винаходом для лікування людини вагою 70 кг буде в інтервалі від приблизно 0,5 мкг до приблизно 0,5 мг. У ще одному варіанті здійснення винаходу доза буде складати від приблизно 0,5 мкг до приблизно 60 мкг. В іншому варіанті здійснення винаходу фармацевтично ефективна доза буде складати від приблизно 1 до приблизно 10 мкг. В іншому варіанті здійснення винаходу фармацевтично ефективна доза буде складати від приблизно 5 мкг до приблизно 50 мкг. В іншому варіанті здійснення винаходу ефективна доза буде складати від приблизно 10 мкг до приблизно 40 мкг. У ще двох варіантах здійснення винаходу фармацевтично ефективна доза буде складати від приблизно 15 мкг до приблизно 50 мкг, від приблизно 15 мкг до приблизно 30 мкг, відповідно. Потрібно враховувати, що в кожний з цих діапазонів доз включені всі зростаючі дози діапазону. Наприклад, діапазон 0,5-50 мкг включає індивідуальні дози: 0,5 мкг, 0,6 мкг, 0,7 мкг, 0,8 мкг, 0,9 мкг, 1,0 мкг, 1,1 мкг, 1,2 мкг, 1,3 мкг, 1,4 мкг, 1,5 мкг, 1,6 мкг, 1,7 мкг, 1,8 мкг, 1,9 мкг, 2,0 мкг, 2,1 мкг, 2,2 мкг, 2,3 мкг, 2,4 мкг, 2,5 мкг, 2,6 мкг, 2,7 мкг, 2,8 мкг, 2,9 мкг, 3,0 мкг, 3,1 мкг, 3,2 мкг, 3,3 мкг, 3,4 мкг, 3,5 мкг, 3,6 мкг, 3,7 мкг, 3,8 мкг, 3,9 мкг, 4,0 мкг, 4,1 мкг, 4,2 мкг, 4,3 мкг, 4,4 мкг, 4,5 мкг, 4,6 мкг, 4,7 мкг, 4,8 мкг, 4,9 мкг, 5,0 мкг, 5,1 мкг, 5,2 мкг, 5,3 мкг, 5,4 мкг, 5,5 мкг, 5,6 мкг, 5,7 мкг, 5,8 мкг, 5,9 мкг, 6,0 мкг, 6,1 мкг, 6,2 мкг, 6,3 мкг, 6,4 мкг, 6,5 мкг, 6,6 мкг, 6,7 мкг, 6,8 мкг, 6,9 мкг, 7,0 мкг, 7,1 мкг, 7,2 мкг, 7,3 мкг, 7,4 мкг, 7,5 мкг, 7,6 мкг, 7,7 мкг, 7,8 мкг, 7,9 мкг, 8,0 мкг, 8,1 мкг, 8,2 мкг, 8,3 мкг, 8,4 мкг, 8,5 мкг, 8,6 мкг, 8,7 мкг, 8,8 мкг, 8,9 мкг, 9,0 мкг, 9,1 мкг, 9,2 мкг, 9,3 мкг, 9,4 мкг, 9,5 мкг, 9,6 мкг, 9,7 мкг, 9,8 мкг, 9,9 мкг, 10,0 мкг, 10,1 мкг, 10,2 мкг, 10,3 мкг, 10,4 мкг, 10,5 мкг, 10,6 мкг, 10,7 мкг, 10,8 мкг, 10,9 мкг, 11,0 мкг, 11,1 мкг, 11,2 мкг, 11,3 мкг, 11,4 мкг, 11,5 мкг, 11,6 мкг, 11,7 мкг, 11,8 мкг, 11,9 мкг, 12,0 мкг, 12,1 мкг, 12,2 мкг, 12,3 мкг, 12,4 мкг, 12,5 мкг, 12,6 мкг, 12,7 мкг, 12,8 мкг, 12,9 мкг, 13,0 мкг, 13,1 мкг, 13,2 мкг, 13,3 мкг, 13,4 мкг, 13,5 мкг, 13,6 мкг, 13,7 мкг, 13,8 мкг, 13,9 мкг, 14,0 мкг, 14,1 мкг, 14,2 мкг, 14,3 мкг, 14,4 мкг, 14,5 мкг, 14,6 мкг, 14,7 мкг, 14,8 мкг, 14,9 мкг, 15,0 мкг, 15,1 мкг, 15,2 мкг, 15,3 мкг, 15,4 мкг, 15,5 мкг, 15,6 мкг, 15,7 мкг, 15,8 мкг, 15,9 мкг, 16,0 мкг, 16,1 мкг, 16,2 мкг, 16,3 мкг, 16,4 мкг, 16,5 мкг, 16,6 мкг, 16,7 мкг, 16,8 мкг, 16,9 мкг, 17,0 мкг, 17,1 мкг, 17,2 мкг, 17,3 мкг, 17,4 мкг, 17,5 мкг, 17,6 мкг, 17,7 мкг, 17,8 мкг, 17,9 мкг, 18,0 мкг, 18,1 мкг, 18,2 мкг, 18,3 мкг, 18,4 мкг, 18,5 мкг, 18,6 мкг, 18,7 мкг, 18,8 мкг, 18,9 мкг, 19,0 мкг, 19,1 мкг, 19,2 мкг, 19,3 мкг, 19,4 мкг, 19,5 мкг, 19,6 мкг, 19,7 мкг, 19,8 мкг, 19,9 мкг, 20,0 мкг, 20,1 мкг, 20,2 мкг, 20,3 мкг, 20,4 мкг, 20,5 мкг, 20,6 мкг, 20,7 мкг, 20,8 мкг, 20,9 мкг, 21,0 мкг, 21,1 мкг, 21,2 мкг, 21,3 мкг, 21,4 мкг, 21,5 мкг, 21,6 мкг, 21,7 мкг, 21,8 мкг, 21,9 мкг, 22,0 мкг, 22,1 мкг, 22,2 мкг, 22,3 мкг, 22,4 мкг, 22,5 мкг, 22,6 мкг, 22,7 мкг, 22,8 мкг, 22,9 мкг, 23,0 мкг, 23,1 мкг, 23,2 мкг, 23,3 мкг, 23,4 мкг, 23,5 мкг, 23,6 мкг, 23,7 мкг, 23,8 мкг, 23,9 мкг, 24,0 мкг, 24,1 мкг, 24,2 мкг, 24,3 мкг, 24,4 мкг, 24,5 мкг, 24,6 мкг, 24,7 мкг, 24,8 мкг, 24,9 мкг, 25,0 мкг, 25,1 мкг, 25,2 мкг, 25,3 мкг, 25,4 мкг, 25,5 мкг, 25,6 мкг, 25,7 мкг, 25,8 мкг, 25,9 мкг, 26,0 мкг, 26,1 мкг, 26,2 мкг, 26,3 мкг, 26,4 мкг, 26,5 мкг, 26,6 мкг, 26,7 мкг, 26,8 мкг, 26,9 мкг, 27,0 мкг, 27,1 мкг, 27,2 мкг, 27,3 мкг, 27,4 мкг, 27,5 мкг, 27,6 мкг, 27,7 мкг, 27,8 мкг, 27,9 мкг, 28,0 мкг, 28,1 мкг, 28,2 мкг, 28,3 мкг, 28,4 мкг, 28,5 мкг, 28,6 мкг, 28,7 мкг, 28,8 мкг, 28,9 мкг, 29,0 мкг, 29,1 мкг, 29,2 мкг, 29,3 мкг, 29,4 мкг, 29,5 мкг, 29,6 мкг, 29,7 мкг, 29,8 мкг, 29,9 мкг, 30,0 мкг, 30,1 мкг, 30,2 мкг, 30,3 мкг, 30,4 мкг, 30,5 мкг, 30,6 мкг, 30,7 мкг, 30,8 мкг, 30,9 мкг, 31,0 мкг, 31,1 мкг, 31,2 мкг, 31,3 мкг, 31,4 мкг, 31,5 мкг, 31,6 мкг, 31,7 мкг, 31,8 мкг, 31,9 мкг, 32,0 мкг, 32,1 мкг, 32,2 мкг, 32,3 мкг, 32,4 мкг, 32,5 мкг, 32,6 мкг, 32,7 мкг, 32,8 мкг, 32,9 мкг, 33,0 мкг, 33,1 мкг, 33,2 мкг, 33,3 мкг, 33,4 мкг, 33,5 мкг, 33,6 мкг, 33,7 мкг, 33,8 мкг, 33,9 мкг, 34,0 мкг, 34,1 мкг, 34,2 мкг, 34,3 мкг, 34,4 мкг, 34,5 мкг, 34,6 мкг, 34,7 мкг, 34,8 мкг, 34,9 мкг, 35,0 мкг, 35,1 мкг, 35,2 мкг, 35,3 мкг, 35,4 мкг, 35,5 мкг, 35,6 мкг, 35,7 мкг, 35,8 мкг, 35,9 мкг, 36,0 мкг, 36,1 мкг, 36,2 мкг, 36,3 мкг, 36,4 мкг, 36,5 мкг, 36,6 мкг, 36,7 мкг, 36,8 мкг, 36,9 мкг, 37,0 мкг, 37,1 мкг, 37,2 мкг, 37,3 мкг, 37,4 мкг, 37,5 мкг, 37,6 мкг, 37,7 мкг, 37,8 мкг, 37,9 мкг, 38,0 мкг, 38,1 мкг, 38,2 мкг, 38,3 мкг, 38,4 мкг, 38,5 мкг, 38,6 мкг, 38,7 мкг, 38,8 мкг, 38,9 мкг, 39,0 мкг, 39,1 мкг, 39,2 мкг, 39,3 мкг, 39,4 мкг, 39,5 мкг, 39,6 мкг, 39,7 мкг, 39,8 мкг, 39,9 мкг, 40,0 мкг, 40,1 мкг, 40,2 мкг, 40,3 мкг, 40,4 мкг, 40,5 мкг, 40,6 мкг, 40,7 мкг, 40,8 мкг, 40,9 мкг, 41,0 мкг, 41,1 мкг, 41,2 мкг, 41,3 мкг, 41,4 мкг, 41,5 мкг, 41,6 мкг, 41,7 мкг, 41,8 мкг, 41,9 мкг, 42,0 мкг, 42,1 мкг, 42,2 мкг, 42,3 мкг,

42,4 мкг, 42,5 мкг, 42,6 мкг, 42,7 мкг, 42,8 мкг, 42,9 мкг, 43,0 мкг, 43,1 мкг, 43,2 мкг, 43,3 мкг, 43,4 мкг, 43,5 мкг, 43,6 мкг, 43,7 мкг, 43,8 мкг, 43,9 мкг, 44,0 мкг, 44,1 мкг, 44,2 мкг, 44,3 мкг, 44,4 мкг, 44,5 мкг, 44,6 мкг, 44,7 мкг, 44,8 мкг, 44,9 мкг, 45,0 мкг, 45,1 мкг, 45,2 мкг, 45,3 мкг, 45,4 мкг, 45,5 мкг, 45,6 мкг, 45,7 мкг, 45,8 мкг, 45,9 мкг, 46,0 мкг, 46,1 мкг, 46,2 мкг, 46,3 мкг, 46,4 мкг, 46,5 мкг, 46,6 мкг, 46,7 мкг, 46,8 мкг, 46,9 мкг, 47,0 мкг, 47,1 мкг, 47,2 мкг, 47,3 мкг, 47,4 мкг, 47,5 мкг, 47,6 мкг, 47,7 мкг, 47,8 мкг, 47,9 мкг, 48,0 мкг, 48,1 мкг, 48,2 мкг, 48,3 мкг, 48,4 мкг, 48,5 мкг, 48,6 мкг, 48,7 мкг, 48,8 мкг, 48,9 мкг, 49,0 мкг, 49,1 мкг, 49,2 мкг, 49,3 мкг, 49,4 мкг, 49,5 мкг, 49,6 мкг, 49,7 мкг, 49,8 мкг, 49,9 мкг і 50 мкг.

Якщо сполуку вводять іншим шляхом, вищевказані запропоновані дози можуть бути скоректовані за допомогою звичайних розрахунків доз. Визначення придатної дози для введення іншими шляхами знаходиться в межах кваліфікації фахівців у даній галузі у світлі вищевикладеного опису і загальних знань у даній галузі.

Доставка ефективної кількості сполуки за винаходом може потребувати введення одиної дози дозованої форми або багаторазових доз, що можуть бути доставлені одночасно або окремо протягом заданого періоду часу, наприклад, протягом 24 годин. Дозу сполуки за даним винаходом (окремо або у вигляді композиції, що містить цю сполуку) можна вводити від одного до десяти разів у день. Як правило, сполуку за даним винаходом (окремо або у вигляді композиції, що містить цю сполуку) вводиться чотири, три, два або один раз у день (24 години).

Сполуки формули (I) за даним винаходом також можуть бути використані для лікування повітряно-краплинних інфекцій. Приклади повітряно-краплинних інфекцій включають, наприклад, RSV. Сполуки формули (I) за даним винаходом також можуть бути використані для лікування інфекції сибірської виразки. Даний винахід стосується застосування сполук формули (I) за даним винаходом для профілактичного, постконтактного профілактичного, превентивного або терапевтичного лікування захворювань або станів, викликаних патогенними мікроорганізмами. У переважному варіанті здійснення даний винахід стосується застосування сполук формули (I) для профілактичного, постконтактного профілактичного, превентивного або терапевтичного лікування захворювань або станів, викликаних патогенами, що можуть бути використані в біотероризмі.

В останні роки були введені в дію різні науково-дослідні програми і міри біозахисту, що стосуються проблем застосування біологічних засобів при терористичних актах. Ці міри покликані вирішити проблеми, що стосуються біотероризму або застосування мікроорганізмів або біологічних токсинів для убивства людей, щоб посіяти страх і порушити громадський порядок. Наприклад, Національним інститутом алергії й інфекційних хвороб (NIAID) був розроблений стратегічний план з біозахистних досліджень, у якому викладені плани вирішення науково-дослідних задач у широкій сфері біотероризму і нових і таких, що знову з'явилися, інфекційних захворювань. Відповідно до цієї розробки виявлений пробіл у готовності країни проти біотероризму у випадку навмисного впливу на цивільне населення Сполучених Штатів спорами *Bacillus anthracis*. Більше того: у звіті повідомляється, що ці атаки виявляють насущну потребу в проведенні досліджень для розробки швидкого діагностування, вакцин і імунотерапії для профілактики, а також лікарських засобів і біопрепаратів для лікування захворювання, що викликається засобами біотероризму.

Велика увага зусиль різних дослідників було спрямована на вивчення біології збудників, визначених як потенційно небезпечні як засобу біотероризму, на вивчення реакції хазяїна відносно таких засобів, на розробку вакцин проти інфекційних захворювань, оцінку наявності в даний час терапії і на дослідження відносно таких засобів, і на розробку діагностики з виявлення ознак і симптомів засобів, що становлять небезпеку. Такі зусилля гідні похвали, але, з огляду на велику кількість патогенів, що були ідентифіковані як потенційно доступні для біотероризму, ці зусилля поки не змогли надати задовільних відповідей на всі можливі погрози біотероризму. Крім того, багато патогенів, ідентифікованих як потенційно небезпечні, як засоби біотероризму не забезпечують належних економічних стимулів для розвитку терапевтичних або превентивних мір у промисловості. Більше того: навіть якщо превентивні міри, такі, як вакцини, є доступними для кожного патогену, що може бути використаний при біотероризмі, витрати на введення всіх таких вакцин населенню в цілому є надмірними.

Доти, поки проти кожної погрози біотероризму відсутні зручні й ефективні методи лікування, існує гостра необхідність у профілактичних, профілактичних або лікувальних процедурах, що можуть запобігти або зменшити ризик зараження від патогенних агентів.

Даний винахід стосується таких способів профілактичного лікування. В одному аспекті спосіб профілактичного лікування передбачає введення профілактично ефективної кількості сполук формули (I) індивідууму, що потребує профілактичного лікування, проти інфекції від

одного або декількох переносимих по повітря хвороботворних мікроорганізмів. Конкретним прикладом переносимого по повітря хвороботворного мікроорганізму є сибірська виразка.

В іншому аспекті запропонований спосіб профілактичного лікування для зниження ризику інфекції від переносимого по повітря хвороботворного мікроорганізму, що може викликати захворювання в людини, де зазначений спосіб включає введення ефективної кількості сполук формули (I) у легені людини, що може бути піддана ризику зараження від переносимого по повітря хвороботворного мікроорганізму, але в неї відсутні симптоми захворювання, при цьому ефективна кількість блокатора натрієвих каналів і осмоліту є достатньою, щоб зменшити ризик інфекції в людини. Конкретним прикладом переносимого по повітря хвороботворного мікроорганізму є сибірська виразка.

В іншому аспекті запропоноване постконтактне профілактичне лікування або терапевтичний спосіб лікування інфекції від переносимого по повітря хвороботворного мікроорганізму, що включає введення ефективної кількості сполук формули (I) у легені індивідуума, що потребує такого лікування інфекції від переносимого по повітря хвороботворного мікроорганізму. Хвороботворні мікроорганізми, від яких можна захиститися шляхом профілактичного пост-впливу, позбавлення і терапевтичного способу лікування за винаходом, включають хвороботворні мікроорганізми, що можуть потрапити в організм через рот, ніс або носові дихальні шляхи, таким чином, потрапляючи в легені. Звичайно хвороботворні мікроорганізми являють собою хвороботворні мікроорганізми, переносимі по повітря або природним шляхом, або шляхом аерозолізації. Хвороботворні мікроорганізми можуть бути природними або можуть потрапити в навколишнє середовище навмисною аерозолізацією або іншим способом введення хвороботворних мікроорганізмів у навколишнє середовище. Багато хвороботворних мікроорганізмів, що природним чином не потрапляють у повітря, аерозольовані або можуть бути аерозольовані для використання при біотероризмі. Хвороботворні мікроорганізми, для яких лікування за даним винаходом може бути корисним, включають, але цим не обмежуються, пріоритетні хвороботворні мікроорганізми категорії A, B і C, як викладено в NIAID. Ці категорії в цілому відповідають переліку, складеному Центром з контролю і профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention - CDC). Як зазначено CDC, агентами категорії A є такі, які можуть бути легко поширюватися або переноситися від людини до людини, приводячи до високої смертності, з можливістю заподіяння серйозної шкоди здоров'ю. Агенти категорії B є наступними за важливістю і включають такі, які відносно помірковано поширюються і викликають помірну захворюваність і низьку смертність. Категорія C складається з хвороботворних мікроорганізмів, що з'являються, які можуть бути розроблені для масового поширення в майбутньому через їх доступність, простоту їх продукування і поширення й ефективності високої захворюваності і смертності. Конкретними прикладами цих хвороботворних мікроорганізмів є сибірська виразка і чума. Додаткові хвороботворні мікроорганізми, від яких можна захиститися або знизити ризик зараженості, включають віруси грипу, риновіруси, аденовіруси і респіраторно-синцитіальні віруси тощо. Наступним хвороботворним мікроорганізмом, від якого можна одержати захист, є коронавірус, який, як думають, викликає важкий гострий респіраторний синдром (SARS).

Даний винахід також стосується застосування блокаторів натрієвих каналів формули I або їх фармацевтично прийнятних солей, для профілактики, полегшення і/або лікування обумовлених наслідків для здоров'я дихальних шляхів, викликаних впливом радіоактивних матеріалів, зокрема, вдихуваних аерозолей, що містять радіонукліди, при ядерній атаці, такій, як детонація радіологічних диспергуючих пристроїв (RDD), або при нещасних випадках, таких, як катастрофи ядерних електростанцій. Таким чином, у даному документі запропонований спосіб профілактики, полегшення і/або лікування обумовлених наслідків для здоров'я дихальних шляхів і/або інших органів організму, викликаних вдиханням аерозолей, що містять радіонукліди, у реципієнта, що потребує цього, включаючи людину, що потребує цього, де зазначений спосіб включає введення зазначеній людині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Головною турботою, пов'язаною з плануванням мір для надання допомоги після впливу на населення вдихуваних аерозолей, що містять радіонукліди, при ядерних атаках, таких, як вибух радіологічних диспергуючих пристроїв (RDD), або при нещасних випадках, таких, як аварія АЕС, є задача як запобігти, полегшити або вилікувати можливі наслідки детермінованого ефекту на здоров'я дихальних шляхів, у першу чергу, легень. Необхідно, щоб були лікарські засоби, методики і способи, а також навчений персонал, підготовлений для надання допомоги і лікування таких уражених глибоко усередині організму індивідуумів.

Було проведено дослідження з визначення шляхів, якими можна запобігти, пом'якшити або лікувати можливе ураження дихальних шляхів і різних органів тіла, обумовлене радіонуклідами,

що потрапили усередину. Сьогодні основна увага дослідників була зосереджена на стратегіях, спрямованих на пом'якшення наслідків для здоров'я від радіонуклідів, що потрапили усередину, шляхом прискорення їхнього виведення або видалення. Ці стратегії зосереджені на розчинних хімічних формах, що здатні досягти кров'яного потоку і відкластися на віддалених ділянках організму, специфічних для даного радіоелемента. Такі підходи не будуть працювати у випадках, коли осажені радіонукліди знаходяться у відносно нерозчинній формі. Дослідження показали, що багато, якщо не більшість з хімічних форм диспергованих радіонуклідів з RDD, будуть у відносно нерозчинній формі.

Єдиним методом, відомим як такий, що ефективно зменшує дозу опромінення в легенях при впливі інгаляційних нерозчинних радіоактивних аерозолей, є бронхоальвеолярний лаваж або BAL. Цей метод, що був вже адаптований для використання при лікуванні пацієнтів з альвеолярним протеїнозом, як було показано, є безпечною, повторюваною процедурою, навіть коли виконується протягом тривалого періоду часу. Хоча в процедурі є варіації, основний метод BAL полягає в знеболюванні пацієнта, потім повільному введенні ізотонічного сольового розчину в одну частку легені доти, поки не буде досягнута функціональна залишкова ємність. Потім додаються додаткові об'єми й осушуються самопливом.

Результати досліджень з використанням BAL на тваринах показують, що близько 40 % глибокого вмісту легень можуть бути вилучені за допомогою розумної послідовності BAL. У деяких дослідженнях є вказівки на значні розходження серед тварин у кількості вилучених радіонуклідів. Причини мінливості в даний час не вивчені.

Крім того, ґрунтуючись на даних досліджень на тваринах, думають, що значне зменшення дози при використанні BAL терапії приводить до полегшення здоров'я пацієнта, що постраждав від наслідків вдихання нерозчинних радіонуклідів. У дослідженні дорослі собаки вдихали нерозчинні частинки ^{144}Ce -FAP. Дві групи собак одержували такий вміст у легенях ^{144}Ce , що, як відомо, викликає променевий пневмоніт і фіброз легень (близько 2 МБк/кг маси тіла), при цьому одну групу лікували 10-тьма однобічними промиваннями в інтервалі між 2 і 56 днями після впливу, іншу не обробляли. Третю групу піддавали впливу рівнем ^{144}Ce , порівнянним з таким для BAL-обробленої групи після лікування (близько 1 МБк/кг), але цих тварин не обробляли. Усім тваринам давали прожити їхню тривалість життя, що тривала до 16 років. Через розходження у вихідному вмісті в легенях ^{144}Ce серед собак у кожній групі, потужності доз і кумулятивні дози для кожної групи частково збігалися. Проте вплив BAL на зниження ризику пневмоніту/фіброзу був видний з кривих виживаності. У необроблених собак із вмістом у легенях 1,5-2,5 МБк/кг середній час виживання був 370 ± 65 днів. В оброблених собак показник виживаності був 1270 ± 240 днів, що статистично значно відрізнялося. Третя група, що одержувала вміст у легені ^{144}Ce 0,6-1,4 МБк, мала середній час виживання 1800 ± 230 днів, що не відрізнялося статистично від обробленої групи. Не менш важливо, що зі збільшенням виживаності собаки з високими дозами в необробленій групі вмирали від детермінованих ефектів легень (пневмонія/фіброз), а оброблені собаки - ні. Навпаки, оброблені собаки, як і собаки з низькими дозами в необробленій групі, в основному, мали пухлини легень (гемангіосаркоми або карциноми). Таким чином, зниження дози в результаті обробки BAL, як зрозуміло, робить такі біологічні ефекти в легенях, що були передбачувані на основі доз радіації, отриманих легенями.

На основі цих результатів можна припустити, що зниження залишкової радіологічної дози далі будь-яким способом або комбінацією способів посилення виведення частинок з легень ще більше знизить імовірність оздоровчого впливу на легені. Проте, BAL - це процедура, що має багато недоліків. BAL є дуже інвазивною процедурою, що повинна здійснюватися в спеціалізованих медичних центрах підготовленим пульмонологом. Таким чином, процедура BAL є дорогою. З огляду на недоліки BAL, це не той варіант лікування, що буде легко і негайно доступний особам, які потребують прискореного видалення радіоактивних частинок, наприклад, у випадку ядерної атаки. У випадку ядерної атаки або ядерної аварії, необхідна негайна і відносно легко проведена обробка осіб, підданих впливу або таких, що знаходяться під погрозою впливу. Блокатори натрієвих каналів, що вводяться у вигляді інгаляційного аерозолю, як було показано, відновлюють зволоження поверхонь дихальних шляхів. Таке зволоження поверхонь дихальних шляхів сприяє очищенню від виділень слизу, що нагромадилися, і зв'язаних твердих частинок з легень. Таким чином, не будучи пов'язаними якою-небудь теорією, думають, що блокатори натрієвих каналів можуть бути використані для прискорення видалення радіоактивних частинок із проходів дихальних шляхів.

Як уже говорилося вище, найбільшим ризиком для легень після радіологічної атаки, такої, як брудна бомба, є вдихання і втримання нерозчинних радіоактивних частинок. У результаті втримання радіоактивних частинок кумулятивний вплив на легені значно збільшується, у

кінцевому рахунку приводить до легеневого фіброзу/пневмоніту і ймовірної смерті. Нерозчинні частинки не можуть бути системно очищені хелатуючими агентами, тому що ці частинки не знаходяться в розчині. Сьогодні фізичне видалення твердих частинок за допомогою BAL є тільки терапевтичним режимом, що продемонстрував свою ефективність для полегшення викликаних радіацією захворювань легень. Як обговорювалося вище, BAL не є практичним обробним розчином для зменшення впливу радіоактивних частинок, що потрапили в організм при вдиханні. Таким чином, бажано забезпечити терапевтичний режим, що ефективно допомагає очищенню від радіоактивних частинок із проходів дихальних шляхів і, що, на відміну від BAL, є відносно простим по проведенню і масштабованим при великомасштабному сценарії радіаційного впливу. Крім того, бажано також, щоб терапевтичний режим був легко доступний для великої кількості людей протягом відносно короткого періоду часу.

В одному аспекті даного винаходу запропонований спосіб запобігання, зменшення і/або лікування детермінованих ефектів у дихальних шляхах і/або інших органах тіла, викликаних вдихуваними аерозолями, що містять радіонукліди, що включає введення ефективної кількості блокатора натрієвих каналів формули I або його фармацевтично прийнятної солі індивідууму, що потребує цього. Особливістю цього аспекту є те, що блокатор натрієвих каналів вводять у сполученні з осмолітом. Що стосується далі цієї особливості, то осмоліт являє собою гіпертонічний сольовий розчин (ГР). Ще однією особливістю є те, що блокатор натрієвих каналів і осмоліту вводять у сполученні з модулятором іонного транспорту. Що стосується далі цієї особливості, то модулятор іонного транспорту може бути вибраний із групи, що складається з β -агоністів, потенціаторів CFTR, пуринергічних агоністів, любипростонів і інгібіторів протеаз. Що стосується іншої особливості цього аспекту, то радіонукліди вибрані з групи, що складається з кобальту-60, цезію-137, іридію-192, радію-226, фосфору-32, стронцію-89 і 90, йоду-125, талію-201, свинцю-210, торію-234, урану-238, плутонію, кобальту-58, хрому-51, америцію і кюрію. Що стосується наступної особливості, то це радіонукліди від утилізації радіоактивних пристроїв. Додатковою особливістю є те, що блокатор натрієвих каналів або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у вигляді аерозольної суспензії частинок, що вдихає індивідуум. Додатковою особливістю є те, що блокатор натрієвих каналів або його фармацевтично прийнятну сіль вводять після контакту з радіонуклідами.

КОМПОЗИЦІЇ

Хоча сполуку за винаходом можна вводити окремо, у деяких варіантах переважним є представити її у вигляді композиції, зокрема, фармацевтичної композиції (препарату). Таким чином, в іншому аспекті винаходу запропоновані композиції і, зокрема, фармацевтичні композиції (такі, як інгальована фармацевтична композиція), що містять фармацевтично ефективну кількість сполуки за винаходом як активний інгредієнт і фармацевтично прийнятний інертний наповнювач, розріджувач або носій. Термін "активний інгредієнт", як він використовується в даному документі, стосується сполуки за винаходом або комбінації у фармацевтичній композиції двох або більше сполук за винаходом. Запропоновані також конкретні варіанти здійснення, при яких фармацевтична композиція містить фармацевтично ефективну кількість сполук формул (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI) і (VII) або їх фармацевтично прийнятних солей, незалежно або в комбінації, і фармацевтично прийнятний інертний наповнювач, розріджувач або носій.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить фармацевтично ефективну кількість сполук формул (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI) і (VII) або їх фармацевтично прийнятних солей, незалежно або в комбінації, у розріджувачі. В окремих варіантах здійснення фармацевтична композиція містить фармацевтично ефективну кількість сполук формул (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI) і (VII) або їх фармацевтично прийнятних солей у гіпертонічному сольовому розчині, стерильній воді і гіпертонічному сольовому розчині, відповідно, де концентрація сольового розчину може бути такою, як зазначено в даному документі. В одному варіанті здійснення винаходу концентрація сольового розчину складає 0,17 % маса/об'єм, а в іншому складає 2,8 % маса/об'єм.

Також запропонований набір, що містить i) фармацевтично ефективну кількість сполуки формули (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI) і (VII) або її фармацевтично прийнятної солі; ii) один або декілька фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів, носіїв або розріджувачів; iii) інструкції з введення сполуки групи i) і інертних наповнювачів, носіїв або розріджувачів групи ii) пацієнту, що потребує цього; і iv) контейнер. Пацієнт, що потребує цього, є пацієнтом, що потребує способів лікування, описаних у даному документі, зокрема, є пацієнтом-людиною, що потребує цього. Наступні варіанти здійснення винаходу, крім того, включають пристрій для аерозолізації, вибраний з групи, що включає небулайзер, наприклад, вібраційні меш небулайзери і струминні небулайзери, інгалятор сухого порошку, наприклад, активний і

пасивний інгалятори сухого порошку, і дозований інгалятор, наприклад, дозовані інгалятори під тиском, інгалятори сухого порошку й інгалятори м'яких аерозолей.

В одному варіанті здійснення винаходу набір містить i) від приблизно 10 нг до приблизно 10 мг на дозу сполуки формули (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI) і (VII) або її фармацевтично прийнятної солі; ii) від приблизно 1 до приблизно 5 мл на дозу розріджувача; iii) інструкції з введення сполуки групи i) і розріджувача групи ii) пацієнту, що потребує цього; і iv) контейнер. У ще одному варіанті здійснення винаходу розріджувач складає від приблизно 1 до приблизно 5 мл сольового розчину, як описано в даному документі, на дозу. У ще одному варіанті здійснення винаходу, розріджувач складає від приблизно 1 до приблизно 5 мл гіпотонічного сольового розчину на дозу. В іншому варіанті здійснення винаходу розріджувач складає від приблизно 1 до приблизно 5 мл гіпертонічного сольового розчину на дозу. У ще одному варіанті здійснення винаходу розріджувач складає від приблизно 1 до приблизно 5 мл стерильної води на дозу.

Запропонований також набір, що містить i) розчин фармацевтично ефективної кількості сполуки формули (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI) і (VII) або її фармацевтично прийнятної солі; розведений у фармацевтично прийнятному розріджувачі; iii) інструкції з введення розчину групи i) пацієнту, що потребує цього; і iii) контейнер.

Запропонований також набір, що містить i) розчин від приблизно 10 нг до приблизно 10 мг сполуки формули (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI) і (VII) або її фармацевтично прийнятної солі; розведений у фармацевтично прийнятному розріджувачі; iii) інструкції з введення розчину групи i) пацієнту, що потребує цього; і iii) контейнер. У ще одному варіанті здійснення винаходу, розріджувач складає від приблизно 1 до приблизно 5 мл сольового розчину, як описано в даному документі, на дозу.

Інший варіант здійснення винаходу включає набір, що містить i) фармацевтично ефективна кількість сполуки формули (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI) і (VII) або її фармацевтично прийнятної солі; у препараті сухого порошку, що підходить для інгаляції ii), необов'язково один або декілька фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів або носіїв, що підходять для інгаляції; iii) інструкції з введення сполуки групи i) і інертних наповнювачів або носіїв групи ii) пацієнту, що потребує цього; і iv) контейнер. У ще одному варіанті здійснення винаходу, набір також містить інгалятор сухого порошку, що підходить для доставки препарату сухого порошку реципієнту. Інгалятором сухого порошку може бути в додаткових варіантах здійснення одноразовий інгалятор або багаторазовий інгалятор.

Наступні варіанти кожного з наборів, описаних у даному документі, включають такі, у яких концентрація сполуки формули (I), (Ia), (II), (III), (IV), (V), (VI) і (VII) або її фармацевтично прийнятної солі на дозу складає одну з діапазонів ефективних доз, описаних у даному документі, включаючи а) від приблизно 0,1 мкг до приблизно 1,000 мкг; b) від приблизно 0,5 мкг до приблизно 0,5 мг; і c) від приблизно 0,5 мкг до приблизно 50 мкг.

Для кожного з наборів, описаних вище, є додатковий варіант, у якому розріджувач являє собою гіпертонічний сольовий розчин з описаною в даному документі концентрацією. В іншому варіанті здійснення винаходу для кожного набору розріджувач являє собою гіпотонічний сольовий розчин з описаною в даному документі концентрацією. У ще одному варіанті здійснення винаходу для кожного набору, розріджувач являє собою стерильну воду, що підходить для інгаляції.

Фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі, розріджувачі або носії повинні бути прийнятними в змісті сумісності з іншими інгредієнтами препарату і не шкідливими для реципієнта. Звичайно фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі, розріджувачі або носії, використовувані у фармацевтичному препараті, є "нетоксичними", що означає, що вони будуть вважатися безпечними для споживання в кількості, що постачається у вигляді композиції, і "інертний" означає, що вони не впливають помітно на терапевтичну активність активного інгредієнта або не приводять до небажаного ефекту. Фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі, розріджувачі і носії є звичайними в даній галузі і можуть бути вибрані за допомогою звичайних методів з урахуванням бажаного шляху введення. Дивися, Remington's, Pharmaceutical Sciences, Lippincott Williams & Wilkins; 21st Ed (May 1, 2005). Переважно, фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі, розріджувачі або носії є такими, які в основному вважаються безпечними (Generally Regarded As Safe - GRAS) відповідно до вимог FDA (Food and Drug Administration - Керування з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США).

Фармацевтичні композиції відповідно до винаходу включають склади, придатні для перорального введення; парентерального введення, зокрема підшкірного, внутрішньошкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного і внутрішньосуглобного; місцевого введення, зокрема місцевого введення на шкіру, очі, вуха і т. д.; вагінального або ректального введення; і введення

в дихальні шляхи, зокрема в порожнину і пазухи носа, верхніх і екстраторакальних дихальних шляхів і легень, зокрема з використанням аерозолей, що можуть бути доставлені за допомогою різних видів інгаляторів сухих порошків, дозованих інгаляторів під тиском, інгаляторів м'яких аерозолей, розпилювачів або інсуфляторів. Найбільш придатний шлях введення може залежати від декількох факторів, включаючи пацієнта і стану або розладу, що піддається лікуванню.

Препарати можуть бути представлені у вигляді стандартної лікарської форми або в нефасованому вигляді, наприклад, у випадку препаратів, що будуть дозуватися за допомогою інгалятора, і можуть бути отримані яким-небудь способом, добре відомим в галузі фармації. Як правило, ці способи містять у собі стадію приведення активного інгредієнта в асоціацію з носієм, розріджувачем або ексципієнтом і, необов'язково, одним або більше допоміжними інгредієнтами. Звичайно препарати одержують шляхом однорідного і ретельного змішування активного інгредієнта з одним або більше рідкими носіями, розріджувачами або наповнювачами, або тонко подрібненими твердими носіями, розріджувачами або наповнювачами, або ними обома, і потім, якщо необхідно, формуванням продукту в бажаний препарат.

В одному переважному варіанті здійснення композиція являє собою інгальовану фармацевтичну композицію, що є придатною для інгаляції і доставки в ендобронхіальну порожнину. Звичайно такі композиції знаходяться у вигляді аерозолу, що містить частинки для доставки з використанням небулайзера, дозуючого інгалятора під тиском (МДІ, медичний дозуючий інгалятор), інгалятора м'якого аерозолу або інгалятора сухого порошку (ІСП, інгалятор сухого порошку). Аерозольний склад, використовуваний в способах за даним винаходом, може являти собою рідину (наприклад, розчин), що підходить для введення за допомогою небулайзера, інгалятора м'якого аерозолу або МДІ, або сухий порошок, що підходить для введення за допомогою МДІ або ІСП.

Аерозолі, використовувані для введення лікарських засобів у дихальні шляхи, як правило, є полідисперсними; тобто вони складаються з частинок різних розмірів. Розподіл частинок по розмірах звичайно описується мас-медіанним аеродинамічним діаметром (ММАД) і геометричним стандартним відхиленням (ГСВ). Для оптимальної доставки ліків у ендобронхіальний простір ММАД знаходиться в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 10 мкм і, переважно, від приблизно 1 до приблизно 5 мкм, і ГСВ менше, ніж 3, і переважно менше, ніж приблизно 2. Аерозолі, що мають ММАД вище 10 мкм, як правило, є занадто великими, щоб при інгаляції досягати легень. Аерозолі з ГСВ більшим, ніж приблизно 3, не є переважними для доставки в легені, оскільки вони забезпечують високий відсоток лікарського засобу в ротовій порожнині. Для досягнення цих розмірів частинок у порошковій композиції частинки активного інгредієнта можна зменшувати з використанням звичайних методів, таких, як мікронізація або розпилювальне сушіння. Необмежуючі приклади інших процесів або методів, що можуть бути використані для одержання вдихуваних частинок, включають сушіння розпиленням, осадження, надкритичну рідину і сушіння виморожуванням. Бажана фракція може бути відділена за допомогою повітряного сортування або просіванням. В одному варіанті здійснення частинки є кристалічними. Для рідких композицій розмір частинок визначається шляхом вибору конкретної моделі небулайзера інгалятора м'якого аерозолу, або МДІ.

Розподіл розмірів аерозольних частинок визначається з використанням пристроїв, добре відомих у даній галузі техніки. Наприклад, багатоступінчастий каскадний коніметр Андерсона або інші придатні методи, такі, як, зокрема, зазначені у Фармакопеї США, розділі 601, як пристрої для визначення параметрів аерозолей, що викидаються з дозуючих інгаляторів і інгаляторів сухого порошку.

Сухі порошкові композиції для місцевої доставки в легені шляхом інгаляції можуть бути приготовлені без наповнювача або носія і включати замість цього тільки активні інгредієнти у вигляді сухого порошку, що має придатний розмір частинок для інгаляції. Порошкові композиції можуть також містити суміш активного інгредієнта і придатної порошкової основи (носії/розріджувач/речовина наповнювача), такої, як моно-, ди- або полісахариди (наприклад, лактоза або крохмаль). Лактоза є звичайно переважним наповнювачем для сухих порошкових композицій. Коли використовується твердий наповнювач, такий, як лактоза, як правило, розмір частинок наповнювача буде значно більшим, ніж в активного інгредієнта, щоб сприяти диспергуванню композиції в інгаляторі.

Необмежуючі приклади інгаляторів сухого порошку включають резервуарні багаторазові інгалятори, попередньо дозовані багаторазові інгалятори, капсульні інгалятори й однодозові одноразові інгалятори. Резервуарний інгалятор містить в одному контейнері велику кількість доз (наприклад, 60). Перед інгаляцією пацієнт пускає інгалятор у хід, що спонукає інгалятор

відмірювати одну дозу лікарського засобу з резервуара і підготувати його до інгаляції. Приклади резервуарних ІСП включають, але цим не обмежуються, Turbohaler® фірми AstraZeneca і ClickHaler® фірми Vectura.

У багаторазовому інгаляторі з попередньо відміряними дозами кожен індивідуальну дозу готують в окремому контейнері, і приведення в дію інгалятора перед інгаляцією викликає випуск нової дози препарату з контейнера і підготовку для інгаляції. Приклади багатодозових інгаляторів ІСП включають, але не обмежуються, Diskus® фірми GSK, Gyrohaler® фірми Vectura і Prohaler® фірми Valois. У процесі інгаляції при вдиху пацієнта прискорюється подача порошку з пристрою в пероральну порожнину. У капсульному інгаляторі препарат представлений у вигляді капсули і зберігається поза інгалятором. Пацієнт вставляє капсулу в інгалятор, пускає в хід інгалятор (проколює капсулу), а потім вдихає. Приклади включають Rotohaler™ (GlaxoSmithKline), Spinhaler™ (Novartis), HandiHaler™ (IB), TurboSpin™ (PH&T). В одноразових інгаляторах пацієнт пускає в хід інгалятор для підготовки для інгаляції, інгалює, потім позбавляється від інгалятора й упаковки. Приклади включають Twincer™ (U Groningen), OneDose™ (GFE), and Manta Inhaler™ (Manta Devices).

Як правило, в інгаляторах сухого порошку використовуються властивості турбулентного потоку на шляху порошку для утворення агрегатів наповнювач-лікарський засіб для диспергування, і частинки активного інгредієнта потрапляють у легені. Однак у деяких інгаляторах сухого порошку використовується розпилювальна циклонна камера для утворення частинок бажаного розміру для вдихання. У розпилювальній циклонній камері препарат надходить у кут розпилювальної камери тангенціально, у такий спосіб повітря і препарат переміщуються уздовж зовнішньої кругової стінки. Оскільки лікарський препарат рухається уздовж цієї кругової стіни, він відскакує від неї, і агрегати розбиваються під дією ударних сил. Повітряний потік закручується в напрямку до центра камери, що виходить вертикально. Частинки, що мають досить невеликі аеродинамічні розміри, можуть захоплюватися потоком повітря і залишати камеру. По суті, розпилювальна камера працює як маленький струминний млин. Залежно від специфіки рецептури, у композицію можуть бути додані великі лактозні частинки, щоб сприяти диспергуванню шляхом ударів частинок лікарського препарату.

Одноразовий однодозовий інгалятор Twincer™, очевидно, працює, використовуючи циклонну дисперсійну камеру у формі монети, яка називається "повітряним класифікатором". Дивися, опублікована патентна заявка США № 2006/0237010 фірми Rijksuniversiteit Groningen. У статтях, опублікованих Університетом Гронінгена, заявлено, що, використовуючи цю технологію, доза чистого мікронізованого колістину сульфометату в 60 мг може бути ефективно доставлена у вигляді інгальованого сухого порошку.

У переважних варіантах здійснення аерозольний препарат постачається у вигляді сухого порошку за допомогою інгалятора сухого порошку, де частинки, що виходять з інгалятора, мають ММАД у діапазоні від приблизно 1 мкм до близько 5 мкм і ГСВ менше, ніж приблизно 2.

Приклади придатних інгаляторів сухого порошку і дисперсійних пристроїв для сухих порошоків, застосовувані для доставки сполук і композицій відповідно до даного винаходу, включають, але цим не обмежуються, описані в US7520278; US7322354; US7246617; US7231920; US7219665; US7207330; US6880555; US5,522,385; US6845772; US6637431; US6329034; US5458135; US4805811; і опублікованій патентній заявці США № 2006/0237010.

В одному варіанті здійснення винаходу фармацевтичний препарат відповідно до винаходу являє собою сухий порошок для інгаляції, що знаходиться в складі препарату для доставки за допомогою пристрою типу Diskus®. Пристрій Diskus® містить подовжену смугу, утворену з базового листа, що має множину заглиблень, розташованих уздовж його довжини, і покривного листа, лист герметично запечатаний, але з плівкою зі знімним шаром, щоб можна було встановити множину контейнерів, де кожен контейнер містить інгальований препарат із заданою кількістю активного інгредієнта або окремо, або в суміші з одним або декількома носіями або інертними наповнювачами (наприклад, лактозою) і/або іншими терапевтично активними агентами. Переважно, смужка є досить гнучкою, щоб бути змотаною в рулон. Поверхневий лист і нижній лист, переважно, мають напрямні кінцеві частини, що не запаяні одна з одною, і щонайменше одна з частин напрямних кінців сконструйована так, щоб бути приєднаною до засобів обмотування. Також, переважно, герметичне ущільнення між базовим і покривним аркушами поширюється по всій їх ширині. Щоб підготувати дозу для інгаляції, покривний лист може переважно, бути видалений від підкладки в подовжному напрямку від першого кінця базового листа.

В одному варіанті здійснення винаходу фармацевтичний препарат відповідно до винаходу являє собою сухий порошок для інгаляції, що представлений у складі препарату для вивільнення з використанням одноразового однодозового інгалятора, і, зокрема, інгалятора

TwincerTM. Інгаллятор TwincerTM містить блістерну оболонку з фольги з однією або декількома виїмками і герметично покриваючим листом, але з плівкою зі знімним шаром, щоб можна було установити множину контейнерів. Кожен контейнер містить у собі інгальований препарат, що має задану кількість активного(их) інгредієнта(ів) або окремо, або в суміші з одним або декількома носіями або допоміжними речовинами (наприклад, лактозою). Покривний лист, переважно, має напрямну кінцеву частину, що сконструйована так, щоб вона виступала з інгалатора. Пацієнт буде керувати пристроєм і тим самим вводити аерозольний препарат 1) видаленням зовнішньої обгортки тари, 2) потягнувши за вкладку з фольги, щоб вивільнити препарат у блістері, і 3) вдихаючи ліки з блістера.

В іншому варіанті здійснення винаходу фармацевтичний препарат відповідно до винаходу являє собою сухий порошок для інгаляції, де сухий порошок представлений у складі препарату в мікрочастинках, як описано в публікації РСТ № WO2009/015286 або в WO2007/114881, обидва фірми NexBio. Такі мікрочастинки, як правило, утворюються шляхом додавання протиіона до розчину, що містить сполуку за винаходом в розчиннику, додаванням антирозчинника до розчину і поступовим охолодженням розчину до температури далі, приблизно до 25 °C, з утворенням композиції, що містить мікрокапсули зі сполукою. Мікрокапсули, що містять сполуку, можуть бути потім відділені від розчину за допомогою яких-небудь придатних методів, таких, як осадження, фільтрація або ліофілізація. Придатні протиіони, розчинники й антирозчинники для приготування мікрокапсул зі сполуками за винаходом, описані в WO2009/015286.

В іншому варіанті здійснення винаходу фармацевтична композиція відповідно до винаходу доставляється у вигляді сухого порошку з використанням дозуючого інгалатора. Необмежуючі приклади дозуючих інгалаторів і пристроїв включають описані в US5261538, US5544647, US5622163, US4955371, US3565070, US3361306, US6116234 і US7108159. У переважному варіанті здійснення винаходу сполука за винаходом доставляється у вигляді сухого порошку з використанням дозуючого інгалатора, де вихідні частинки мають ММАД, що знаходиться в діапазоні від приблизно 1 мкм до приблизно 5 мкм, і ГСВ, що складає менше, ніж приблизно 2.

Рідкі аерозольні препарати для доставки в ендобронхіальну область або легеню шляхом інгаляції можуть бути, наприклад, у складі препарату у вигляді водних розчинів або суспензій, або у вигляді аерозолей, що доставляються з упаковок під тиском, таких, як дозуючі інгалатори, із застосуванням придатних зріджених пропелентів, інгалатори м'якого аерозолі або небулайзери. Такі аерозольні композиції, що підходять для інгаляції, можуть являти собою або суспензію, або розчин, і звичайно містять активний(і) інгредієнт(и) разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем (наприклад, водою (дистильована або стерильна), сольовим розчином, гіпертонічним сольовим розчином або етанолом) і, необов'язково, одним або декількома іншими терапевтично активними агентами.

Аерозольні композиції для доставки за допомогою дозуючих інгалаторів під тиском звичайно, крім того, містять фармацевтично прийнятний пропелент. Приклади таких пропелентів включають фторвуглець або воденьмісний хлорфторвуглець або їх суміші, зокрема, гідрофторалкани, наприклад, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, особливо, 1,1,1,2-тетрафторетан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан або їх суміш. Аерозольна композиція може не містити інертний наповнювач або, необов'язково, може містити додаткові інертні наповнювачі для препаратів, добре відомі в даній галузі, такі, як сурфактанти, наприклад, олеїнова кислота або лецитин, і співрозчинники, наприклад, етанол. Препарати під тиском як правило, зберігаються в контейнері (наприклад, алюмінієвому балоні), закритим клапаном (наприклад, дозуючим клапаном) і вбудованим у механізм, оснащений мундштуком.

В іншому варіанті здійснення винаходу фармацевтична композиція відповідно до винаходу доставляється у вигляді рідини з використанням дозуючого інгалатора. Необмежуючі приклади дозуючих інгалаторів і пристроїв включають такі, які описані в патентах США №№ 6253762, 6413497, 7601336, 7481995, 6743413 і 7105152. У переважному варіанті здійснення винаходу сполука за винаходом доставляється у вигляді сухого порошку з використанням дозуючого інгалатора, де вихідні частинки мають ММАД, що знаходиться в діапазоні від приблизно 1 мкм до приблизно 5 мкм, і ГСВ, що складає менше, ніж приблизно 2.

В одному варіанті здійснення винаходу аерозольний препарат є придатним для аерозолізації за допомогою струминного небулайзера або ультразвукового небулайзера, включаючи небулайзери зі статичною і вібраційною мембраною. Рідкі аерозольні препарати для введення за допомогою небулайзера можуть бути отримані шляхом розчинення або ресуспендування препарату з твердими частинками, або можуть бути в складі препарату з водним наповнювачем з додаванням агентів, таких, як кислота або луги, буферні солі і регулюючі ізотонічність агенти. Вони можуть бути стерилізовані в процесі здійснення способів,

таких, як фільтрація, або термінальні процеси, такі, як нагрівання в автоклаві або гамма-опромінення. Вони також можуть бути представлені в нестерильній формі. Пацієнти можуть бути чутливими до рН, осмотичного тиску й іонного складу розчину в небулайзері. Таким чином, ці параметри повинні бути скоректовані так, щоб бути сумісними з активним інгредієнтом і переносимі пацієнтами. Найбільш переважний розчин або суспензія активного інгредієнта буде містити концентрацію хлориду >30 мМ при рН 4,5-7,4, переважно, 5,0-5,5, і мати осмоляльність приблизно 800-1600 мОсм/кг. рН розчину можна регулювати або титруванням звичайними кислотами (наприклад, соляна кислота або сірчана кислота) або основами (наприклад, гідроксид натрію) або за допомогою використання буферів. Часто використовувані буфери включають цитратні буфери, такі, як лимоннокислотний/натрій цитратний буфери, ацетатні буфери, такі, як оцтовокислотний/натрій ацетатний буфери і фосфатні буфери. Сила буферних розчинів може варіюватися від 2 мМ до 50 мМ.

Використовувані ацетатний, фосфатний і цитратний буфери включають ацетат натрію, тригідрат ацетату натрію, ацетат амонію, ацетат калію, фосфат натрію, двоосновний фосфат натрію, динатрій гідрофосфат, дигідрофосфат калію, гідрофосфат калію, фосфат калію, цитрат натрію і цитрат калію. Інші буфери, що можуть бути використані, включають гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид амонію, амінометилпропанол, трометамін, тетрагідроксипропіл етилендіамін, лимонну кислоту, оцтову кислоту, гідрокситрикарбонову кислоту або їх солі, такі, як їх цитратну або натрій цитратну солі, молочну кислоту і солі молочної кислоти, включаючи лактат натрію, лактат калію, лактат літію, лактат кальцію, лактат магнію, лактат барію, лактат алюмінію, лактат цинку, лактат срібла, лактат міді, лактат заліза, лактат марганцю, лактат амонію, моноетаноламін, діетаноламін, триетаноламін, діізопропаноламін, а також їх комбінації тощо.

Такі препарати можуть бути введені з використанням комерційно доступних небулайзерів або іншого розпилювача, що може роздібити препарат на частинки або краплі, що підходять для осадження в дихальних шляхах. Необмежуючі приклади небулайзерів, що можуть бути використані для доставки аерозольної композиції за винаходом, включають пневматичні струминні небулайзери, активовані вдихом або синхронізовані з подихом струминні небулайзери, або ультразвукові небулайзери, включаючи небулайзери зі статичними або вібраційними мембранами. Комерційно доступні небулайзери включають небулайзер Aeroneb® Go (Aerogen) і небулайзер eFlow (Pari Pharma).

У струминному розпилювачі використовується висока швидкість потоку повітря, що продувається через стовп води, щоб утворювати крапельки. Частинки, що не підходять для інгаляції, вдаряються об стінки або аеродинамічні перегородки. Активованій вдихом або синхронізований з подихом небулайзер працює по суті в такий же спосіб, як і струминний розпилювач, за винятком того, що вдихуване повітря проходить через область генерації первинних крапель, щоб збільшити швидкість виведення з небулайзера, у той час як пацієнт робить вдих.

В ультразвуковому небулайзері вібрація п'єзоелектричного кристала створює поверхневу нестійкість у резервуарі для лікарського препарату, що викликає утворення крапель. У мембранних небулайзерах області тиску, викликані звуковою енергією, проштовхують рідину через меш пори, де вона розпадається на краплі шляхом розпаду по Релею. Енергія звукової хвилі може подаватися вібрацією трансд'юсера (різка) або пластини з приводом від п'єзоелектричного кристала, або вібрацією самої мембрани меш. Необмежуючі приклади розпилювачів включають одинарні або подвійні рідинні розпилювачі або розпилювальні насадки, що роблять крапельки відповідного розміру. Одинарний рідинний розпилювач працює шляхом протискування рідини через один або кілька отворів, де струмінь рідини розпадається на краплі. Подвійний рідинний розпилювач працює або продавлюючи як газ, так і рідину через один або кілька отворів, або зіштовхуючи струмінь рідини з іншим струменем або рідини, або газу.

Вибір небулайзера, який розпорошує аерозольний препарат, має важливе значення при введенні активного(их) інгредієнта(ів). Різні небулайзери мають різні ефективності, основані на їхній конструкції і принципі роботи, і є чутливими до фізичних і хімічних властивостей препарату. Наприклад, два препарати з різним поверхневим натягом можуть мати різний розподіл частинок по розмірах. Крім того, властивості препарату, такі, як рН, осмотичний тиск і вміст проникаючого іона, можуть впливати на переносимість препарату, тому переважні варіанти відповідають визначеним діапазонам цих властивостей.

У переважному варіанті здійснення винаходу препарат для введення за допомогою небулайзера доставляється в ендобронхіальну область у вигляді аерозолі, що має ММАД між приблизно 1 мкм і приблизно 5 мкм і ГСВ менше, ніж 2, з використанням придатного

небулайзера. Для досягнення оптимальної ефективності, і щоб уникнути побічних ефектів у верхніх дихальних шляхах і системних побічних ефектах, аерозоль не повинний мати ММАД більше, ніж приблизно 5 мкм, і не повинний мати ГСВ більше, ніж приблизно 2. Якщо аерозоль має ММАД більше, ніж приблизно 5 мкм, або ГСВ більше, ніж приблизно 2 мкм, велика

5 процентна доза препарату може осісти у верхніх дихальних шляхах, зменшуючи кількість лікарського препарату на бажаній ділянці нижніх дихальних шляхів. Якщо ММАД аерозолу менше, ніж приблизно 1 мкм, тоді високий відсоток частинок може залишатися суспендованими в інгальованому повітрі і може бути видихнутий під час видиху.

Сполуки за винаходом також можуть бути введені промиванням за допомогою бронхоскопії.

10 Препарати, що підходять для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді дискретних одиниць, такі, як капсули, облатки або таблетки, кожна з яких містить визначену кількість активного інгредієнта; у вигляді порошку або гранул; у вигляді розчину або суспензії у водній рідині або неводній рідині; або у вигляді рідкої емульсії масло-у-воді або рідкої емульсії вода-в-маслі. Активний інгредієнт також може бути представлений у вигляді саше, болюсів,

15 лікарської кашки або пасти.

Таблетка може бути виготовлена пресуванням або формуванням, необов'язково з одним або декількома додатковими інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть бути отримані у відповідному апараті пресуванням активного інгредієнта у вільно-текучій формі, такій, як порошок або гранули, необов'язково змішаній зі зв'язуючими, мастилом, інертним розріджувачем, поверхнево-активним або диспергуючим агентом. Формовані таблетки можуть

20 бути виготовлені формуванням у відповідному апараті суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. Таблетки можуть бути покриті оболонкою або позначені і можуть бути приготовлені таким чином, щоб забезпечити повільне або контрольоване вивільнення активного інгредієнта.

25 Композиції для місцевого введення в рот, наприклад, трансбукально або під'язиково, включають пігулки, що містять активний інгредієнт в ароматизованій основі, такій, як сахароза і гуміарабік або трагакант, і пастилки, що містять активний інгредієнт в основі, такій, як желатин і гліцерин або сахароза й аравійська камедь.

Препарати для парентерального введення включають водні і неводні стерильні ін'єкційні розчини, що можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатики і розчинені речовини, що надають препарату ізотонічність відносно крові передбачуваного реципієнта; і водні і неводні стерильні суспензії, що можуть включати суспендуючі агенти і загусники. Препарати можуть

30 бути представлені в однократних або багатократних контейнерах, наприклад, у запаяних ампулах і флаконах, і можуть зберігатися у висушеному заморожуванні стані (ліофілізованими), для яких безпосередньо перед ін'єкцією необхідно тільки додати стерильний рідкий носій, наприклад, сольовий розчин або воду-для-ін'єкції. Призначені для негайного прийому ін'єкційні розчини і суспензії можуть бути приготовлені зі стерильних порошоків, гранул і таблеток описаного вище типу.

Пероральні рідини, такі, як розчини, сиропи й еліксири можуть бути приготовлені у вигляді

40 стандартної лікарської форми, так що дана кількість містить задану кількість активного інгредієнта. Сиропи можуть бути отримані розчиненням активного інгредієнта в придатному ароматизованому водному розчині, тоді як еліксири готують шляхом використання фармацевтично прийняттого спиртового носія. Суспензії можуть бути приготовлені шляхом диспергування активного інгредієнта у фармацевтично прийнятному носії. У пероральні рідкі

45 композиції також можуть бути включені солюбілізатори і емульгатори, такі, як етоксировані ізостеарилові спирти і прості ефіри поліоксіетилену і сорбіту, консерванти, смакові добавки, такі, як олія перцевої м'яти, або природні підсолоджувачі або сахарин, або інші штучні підсолоджувачі тощо.

Як засіб доставки сполук за даним винаходом також можуть бути використані ліпосомні

50 системи доставки, такі, як невеликі одношарові везикули, великі одношарові везикули і багатшарові везикули. Ліпосоми можуть бути утворені з різних фосфоліпідів, таких, як холестерин, стеариламін і фосфатидилхоліні.

Фармацевтичні композиції для місцевого введення можуть бути приготовлені у вигляді мазей, кремів, суспензій, лосьйонів, порошоків, розчинів, паст, гелів, спреїв, аерозолей або олій.

55 Композиції, призначені для лікування очей або інших зовнішніх тканин, наприклад, рота і шкіри, можуть бути застосовані у вигляді мазі або крему. При приготуванні мазі активний інгредієнт може бути використаний або з парафіновою, або зі змішаною з водою мазевою основою. Альтернативно, активний інгредієнт може бути в складі препарату для крему з кремовою основою масло-у-воді або з основою вода-в-маслі.

Інші композиції, призначені для місцевого введення в очі або вуха, включають очні краплі і вушні краплі, у яких активний інгредієнт розчинений або суспендований у придатному носії, такому, як, наприклад, водний розчинник, зокрема фізіологічний розчин.

Композиції, призначені для введення в ніс, включають аерозолі, розчини, суспензії, спреї, тумани і краплі. Аерозольні склади для назального введення можуть бути виготовлені в основному такими ж способами, як аерозольні препарати для інгаляції, за умови, що частинки недихального розміру будуть переважними в сполуках для назального введення. Як правило, можуть бути використані частинки розміром близько 5 мікронів, аж до розміру видимих крапель. Таким чином, для введення в ніс можуть бути використані частинки розміром у діапазоні 10-500 мкм для забезпечення їхнього утримання в носовій порожнині.

Також можуть бути використані трансдермальні пластирі, що призначені для утримування в контакті з епідермісом пацієнта протягом тривалого періоду часу і для сприяння з їх допомогою абсорбції активного інгредієнта.

Композиції для вагінального або ректального введення включають мазі, креми, супозиторії і клізми, що усі можуть бути виготовлені з використанням звичайних методів.

В іншому аспекті винахід стосується способу стимулювання гідратації слизової оболонки або відновлення захисту слизової оболонки в людини, що потребує цього, що включає введення людині фармацевтичної композиції, що містить сполуку за винаходом, де зазначену сполуку вводять в ефективній кількості. В одному переважному варіанті здійснення винаходу спосіб включає введення фармацевтичної композиції у вигляді інгаляційної композиції, що містить таку кількість сполуки за винаходом, що є достатньою для досягнення розчиненої концентрації сполуки на поверхнях дихальних шляхів від приблизно 10^{-9} , 10^{-8} або 10^{-7} до приблизно 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} або 10^{-1} молей/літр, більш переважно, від приблизно 10^{-9} до приблизно 10^{-4} молей/літр.

В іншому аспекті винахід стосується способу лікування якого-небудь з наступних захворювань: захворювання, пов'язане з оборотною або необоротною обструкцією дихальних шляхів, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), астма, бронхоектаз (включаючи бронхоектаз, викликаний станами, відмінними від кістозного фіброзу), гострий бронхіт, хронічний бронхіт, поствірусний кашель, кістозний фіброз, емфізема, пневмонія, панбронхеоліт, бронхіоліт, пов'язаний із трансплантацією, і вентилятор-асоційований трахеобронхіт або запобігання вентилятор-асоційованій пневмонії в людини, що потребує цього, що включає введення людині фармацевтичної композиції, що містить сполуку за винаходом, де зазначену сполуку вводять в ефективній кількості. В одному переважному варіанті здійснення винаходу спосіб включає введення фармацевтичної композиції у вигляді інгальованої композиції, що містить таку кількість сполуки за винаходом, що є достатньою для досягнення концентрації розчиненої сполуки на поверхнях дихальних шляхів від приблизно 10^{-9} , 10^{-8} або 10^{-7} до приблизно 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} або 10^{-1} молей/літр, більш переважно, від приблизно 10^{-9} до приблизно 10^{-4} молей/літр.

В іншому аспекті винахід стосується способу лікування будь-якого захворювання із зазначених: сухості в роті (ксеростомії), сухості шкіри, вагінальної сухості, синуситу, риносинуситу або зневоднювання носових мембран, зокрема зневоднювання носових мембран, викликаного введенням сухого кисню, сухості очей або хвороби Шегрена, стимуляції гідратації ока або роговиці, лікування дистального інтестинального обструктивного синдрому, лікування отиту середнього вуха, первинної циліарної дискінезії, дистального інтестинального обструктивного синдрому, езофагіту, констипації або хронічного дивертикуліту в людини, що потребує цього, що включає введення людині фармацевтичної композиції, що містить сполуку за винаходом, де зазначену сполуку вводять в ефективній кількості.

Переважною одиничною дозованою лікарською формою для сполук за винаходом є така, що містить ефективну кількість активного інгредієнта або його відповідну фракцію.

Потрібно розуміти, що крім інгредієнтів, конкретно зазначених вище, препарати за даним винаходом можуть включати інші агенти, звичайні в даній галузі з урахуванням виду розглянутої композиції, наприклад, такі, які підходять для перорального введення, можуть включати смакові агенти.

Композиції за даним винаходом можуть бути виготовлені для негайного, контрольованого або пролонгованого вивільнення, як бажано для конкретного стану, що підлягає лікуванню, і залежно від бажаного шляху введення. Наприклад, препарат з контрольованим вивільненням для перорального введення може бути бажаним для лікування запорів, щоб максимізувати доставку активного агента в товсту кишку. Такі препарати і придатні інертні наповнювачі для подібних станів добре відомі в галузі фармації. Оскільки вільна основа сполуки, як правило, менш розчинна у водних розчинах, ніж сіль, композиції, що містять вільну основу сполуки

формули I, можуть бути використані для забезпечення більш тривалого вивільнення активного агента шляхом інгаляції в легені. Активний агент, що є присутнім у легенях у вигляді частинок, що не розпадаються в розчині, не може викликати фізіологічну реакцію, але служить як депо препарату для біологічно доступного лікарського засобу, що поступово розчиняється в розчині.

5 Як інший приклад, препарат може використовуватися як у вигляді вільної основи, так і у вигляді солі сполуки за даним винаходом, для забезпечення, як негайного вивільнення, так і уповільненого вивільнення активного інгредієнта для розчинення в слизовому секреті, наприклад, у носі.

КОМБІНАЦІЇ

10 Сполуки за винаходом можуть бути в складі препарату і/або використовуватися в комбінації з іншими терапевтично активними агентами. Приклади інших терапевтично активних агентів, що можуть бути в складі препарату або використані в комбінації зі сполуками за винаходом, включають, але цим не обмежуються, осмоліти, протизапальні агенти, антихолінергічні агенти, β -агоністи (включаючи селективні β_2 -агоністи), агоністи P2Y2 рецепторів, агоністи рецепторів, що активують проліферацію пероксисом (PPAR) дельта, інші блокатори епітеліальних натрієвих каналів (блокатори ENaC рецепторів), модулятори регуляторів трансмембранної провідності при кістозному фіброзі (CFTR), інгібітори кіназ, антиінфекційні агенти, антигістаміни, не антибіотичні протизапальні макроліди, інгібітори еластаз і протеаз і модифікуючі слиз або муцин агенти, такі, як сурфактанти. Крім того, при серцево-судинних показаннях, сполуки за

15 винаходом можуть бути використані в комбінації з бета блокаторами, інгібіторами ACE, інгібіторами редуктази HMGCoA, блокаторами кальцієвих каналів і іншими серцево-судинними засобами.

Даний винахід, таким чином, в іншому аспекті стосується композиції, що містить ефективну кількість сполуки за винаходом й один або кілька інших терапевтично активних агентів, вибраних з осмолітів, протизапальних агентів, антихолінергічних агентів, β -агоністів (включаючи селективні β_2 -агоністи), агоністів рецепторів P2Y2, агоністів PPAR дельта, блокаторів рецепторів ENaC, модуляторів регуляторів трансмембранної провідності при кістозному фіброзі (CFTR), інгібіторів кіназ, антиінфекційних агентів, антигістамінів, не антибіотичних протизапальних макролідів, інгібіторів еластаз і протеаз, і модифікуючих слиз або муцин агентів, таких, як сурфактанти. Даний винахід, таким чином, в іншому аспекті стосується композиції, що

25 містить ефективну кількість сполуки за винаходом й один або кілька інших терапевтично активних агентів, вибраних з бета блокаторів, інгібіторів ACE, інгібіторів редуктази HMGCoA і блокаторів кальцієвих каналів. Застосування сполук за винаходом в комбінації з одним або декількома іншими терапевтично активними агентами (зокрема, осмолітами) може зменшити дозу сполуки за винаходом, що необхідна для достатнього зволоження поверхонь слизових оболонок, тим самим знижуючи потенціал для небажаних побічних ефектів, що стосуються системного блокування натрієвих каналів, таких, як, наприклад, у нирках.

"Осмоліти" відповідно до даного винаходу являють собою сполуки або молекули, що є осмотично активними. "Осмотично активні" молекули і сполуки є мембранонепроникними (тобто такими, що по суті не розсмоктуються) на епітеліальній поверхні легень або дихальних шляхів. Терміни "поверхня дихальних шляхів" і "поверхня легень", як вони використовуються в даному документі, включають поверхні дихальних шляхів легень, такі, як бронхи і бронхіоли, альвеолярні поверхні і поверхні носа і пазух. Придатні осмоліти включають іонні осмоліти (тобто, солі) і неіонні осмоліти (тобто, цукри, цукрові спирти й органічні осмоліти). Звичайно осмоліти (як іонні, так і неіонні), використовувані в комбінації зі сполуками за винаходом, переважно, є осмолітами, що не сприяють або насправді стримують або гальмують ріст бактерій. Осмоліти, що підходять для застосування за даним винаходом, можуть бути в рацемічній формі або у вигляді енантіомера, діастереомера, таутомера, поліморфа або псевдополіморфа.

50 Приклади іонних осмолітів, використовуваних у даному винаході, включають сіль фармацевтично прийнятного аніона і фармацевтично прийнятного катіона. Переважно, аніон і катіон (або вони обоє) є осмотично активними і не піддаються швидкому активному транспорту до поверхонь дихальних шляхів, у які вони вводяться. Такі сполуки включають, але цим не обмежуються, аніони і катіони, що містяться в схвалених FDA комерційно доступних солях, дивися, наприклад, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vol. II, pg. 1457 (19th Ed. 1995), і можуть бути використані в будь-якій комбінації, як відомо в даній галузі.

Конкретні приклади фармацевтично прийнятних осмотично активних аніонів включають, але цим не обмежуються, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бітартрат, бромід, кальцію едетат, камзилат (камфорсульфонат), карбонат, хлорид, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едизилат (1,2-етандисульфонат), естолат (лаурил сульфат), езилат (1,2-етандисульфонат),

60

фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат (п-гліколламідофеніларзонат), гексилрезорцинат, гідрабамін (N,N-ди(дегідроабіетил)етилендіамін), гідробромід, гідрохлорид, гідроксинафтоат, йодид, ізетіонат, лактат, лактобіонат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нітрат, нітрит, памоат (ембонат), пантотенат, фосфат або дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, танат, тартрат, теоклат (8-хлортеофілінат), триетіодид, бікарбонат і т. д. Переважні аніони включають хлорид, сульфат, нітрат, глюконат, йодид, бікарбонат, бромід і фосфат.

Конкретні приклади фармацевтично прийнятних осмотично активних катіонів включають, але цим не обмежуються, органічні катіони, такі, як бензатин (N,N'-добензилетилендіамін), хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, меглумін (N-метил D-глюкамін), прокаїн, D-лізин, L-лізин, D-аргінін, L-аргінін, триетиламоній, N-метил D-гліцерин тощо; і катіони металів, таких, як алюміній, кальцій, літій, магній, калій, натрій, цинк, залізо, амонію тощо. Переважні органічні катіони включають 3-вуглецеві, 4-вуглецеві, 5-вуглецеві і 6-вуглецеві органічні катіони. Переважні катіони включають катіони натрію, калію, холіну, літію, меглуміну, D-лізину, амонію, магнію і кальцію.

Конкретні приклади іонних осмолітів, що можуть бути використані в комбінації зі сполукою за винаходом, включають, але цим не обмежуються, хлорид натрію (зокрема, гіпертонічний сольовий розчин), хлорид калію, хлорид холіну, йодид холіну, хлорид літію, хлорид меглуміну, хлорид L-лізину, хлорид D-лізину, хлорид амонію, сульфат калію, нітрат калію, глюконат калію, йодид калію, хлорид заліза, бромід калію і комбінації будь-яких двох або більше з перерахованих вище. В одному варіанті здійснення даний винахід стосується комбінації сполуки за винаходом і двох різних осмотично активних солей. Коли використовуються різні солі, один аніон або катіон можуть бути однаковими в різних солях. Гіпертонічний сольовий розчин є переважним іонним осмолітом для застосування в комбінації зі сполуками за винаходом.

Неіонні осмоліти включають цукри, цукрові спирти й органічні осмоліти. Цукор і цукрові спирти, використовувані як осмоліти за даним винаходом, включають, але цим не обмежуються, 3-вуглецеві цукри (наприклад, гліцерин, дигідроксіацетон); 4-вуглецеві цукри (наприклад, як D, так і L форми еритрози, треози і еритрулози); 5-вуглецеві цукри (наприклад, як D, так і L форми рибози, арабінози, ксилози, ліксози, психози, фруктози, сорбози і тагатози); і 6-вуглецеві цукри (наприклад, як D, так і L форми альтози, алози, глюкози, манози, гулози, ідози, галактози, талози і D, і L форми ало-гептулози, allo-hepulose, глюко-гептулози, маногептулози, гулогептулози, ідогептулози, галактогептулози, талогептулози). Додаткові цукри, використовувані при здійсненні даного винаходу, включають рафінозу, рафінозні серії олігосахаридів і стахіозу. Як D, так і L форми відновленої форми кожного цукру/цукрового спирту також є придатними для даного винаходу. Наприклад, глюкоза, коли відновлюється, стає сорбітом; осмолітом в об'ємі даного винаходу. Відповідно, сорбіт і інші відновлені форми цукру/цукрових спиртів (наприклад, маніт, дульцит, арабітол) є придатними осмолітами для застосування за даним винаходом. Маніт є переважним неіоногенним осмолітом для застосування в комбінації зі сполуками за винаходом.

"Органічні осмоліти", як правило, використовуються для позначення молекул, які контролюють внутрішньоклітинну осмоляльність у нирках. Див., наприклад, J. S. Handler et al., *Comp. Biochem. Physiol.* 117, 301-306 (1997); M. Burg, *Am. J. Physiol.* 268, F983-F996 (1995). Органічні осмоліти включають, але цим не обмежуються, три основні класи сполук: поліолі (багатоатомні спирти), метиламіни й амінокислоти. Придатні поліольні органічні осмоліти включають, але цим не обмежуються, інозитол, міо-інозитол і сорбіт. Придатні метиламінові органічні осмоліти включають, але цим не обмежуються, холін, бетаїн, карнітин (L-, D- і DL форми), фосфорилхолін, лізо-фосфорилхолін, гліцерофосфорилхолін, креатин і креатин фосфат. Придатні амінокислотні органічні осмоліти включають, але цим не обмежуються, D- і L-форми гліцину, аланіну, глутаміну, глутамату, аспартату, проліну і таурину. Додаткові органічні осмоліти, що підходять для застосування за даним винаходом, включають *thulose* і саркозин. Органічні осмоліти ссавців є переважними, при цьому органічні осмоліти людини є найбільш переважними. Однак деякі органічні осмоліти мають походження з бактерій, дріжджів і морські тварин, і зазначені сполуки також можуть бути використані за даним винаходом.

Попередники осмоліту можуть бути використані в комбінації зі сполуками за винаходом. Термін "попередник осмоліту", як він використовується в даному документі, стосується сполуки, яка перетворюється в осмоліт на стадії метаболізму, або катаболічно, або анаболічно. Приклади попередників осмоліту включають, але цим не обмежуються, глюкозу, полімери глюкози, гліцерин, холін, фосфатидилхолін, лізо-фосфатидилхолін і неорганічні фосфати, що є попередниками поліолу і метиламіну. Попередники амінокислотних осмолітів включають білки, пептиди і поліамінокислоти, що гідролізуються з одержанням осмолітних амінокислот, і

метаболическі попередники, що можуть бути перетворені в осмолітні амінокислоти на стадії метаболізму, такої, як трансамінування. Наприклад, попередником амінокислоти глютаміну є полі-L-глютамін, і попередником глютаму є полі-L-глютамінова кислота.

Також можуть бути використані хімічно модифіковані осмоліти або попередники осмолітів.

- 5 Такі хімічні модифікації включають зв'язування осмоліту (або попередника) з додатковою хімічною групою, що змінює або підсилює ефект осмоліту або попередника осмоліту (наприклад, інгібує деградацію молекули осмоліту). Такі хімічні модифікації використовуються з лікарськими засобами або проліками і є відомими в даній галузі. (Дивися, наприклад, патенти США №№ 4479932 і 4540564; Shek, E. et al., J. Med. Chem. 19:113-117 (1976); Bodor, N. et al., J. Pharm. Sci. 67:1045-1050 (1978); Bodor, N. et al., J. Med. Chem. 26:313-318 (1983); Bodor, N. et al., J. Pharm. Sci. 75:29-35 (1986).

Переважають осмоліти для застосування в комбінації зі сполуками за винаходом включають хлорид натрію, зокрема, гіпертонічний сольовий розчин, і маніт.

- 15 У випадку препарату на основі 7 % і >7 % гіпертонічного розчину можуть бути особливо корисні складки, що містять аніони бікарбонату, особливо для респіраторних захворювань з дисфункцією кістозного фіброзного регулятора трансмембранної провідності (CFTR), таких, як CF або ХОЗЛ. Недавні дослідження показують, що, хоча відносно співвідношення провідності HCO_3^- /провідність Cl^- знаходиться між 0,1 і 0,2 для каналів одного CFTR, активованих cAMP і ATP, співвідношення в потовому проході може варіюватися від 0 до практично майже 1,0 залежно від умов стимуляції. Тобто, комбінуючи cAMP + cGMP + α -кетоглутарат, можна одержати провідність CFTR HCO_3^- , що майже дорівнює провідності Cl^- (Quiton et al. Physiology, Vol. 22, No. 3, 212-225, June 2007). Крім того, препарати на основі 7 % і >7 % гіпертонічного розчину, що містять бікарбонат аніони, можуть бути особливо корисні через кращий контроль pH у поверхневій рідині дихальних шляхів. По-перше, було показано, що таке підкислення в дихальних шляхах має місце при CF (Tate et al. 2002), і що відсутність CFTR-залежної секреції бікарбонату може привести до порушення здатності реагувати на стани дихальних шляхів, пов'язаних з підкисленням поверхневого шару рідини дихальних шляхів (Coakley et al. 2003). По-друге, додавання розчину ГР без бікарбонату на поверхню легені може додатково розбавити концентрацію бікарбонату, і, можливо, знизити pH або здатність реагувати на підкислення шару рідини на поверхні дихальних шляхів. Тому додавання бікарбонатних аніонів до ГР може допомогти зберегти або поліпшити pH рідкого шару на поверхні дихальних шляхів у пацієнтів з CF.

- 3 З цих даних випливає, що включення бікарбонатного аніона в препарат на основі 7 % або >7 % гіпертонічного розчину, що вводиться за способом за даним винаходом, може бути особливо корисним. Препарати, що містять концентрації бікарбонатних аніонів до 30 до 200 мМ, становлять особливий інтерес у випадку 7 % або >7 % розчинів ГР.

- Під гіпертонічним сольовим розчином розуміється розчин, що має концентрацію солі більше, ніж у фізіологічному розчині (ФР), тобто більше, ніж 9 г/л або 0,9 % маса/об'єм, а гіпотонічний сольовий розчин має концентрацію солі менше, ніж у фізіологічному розчині, таку, як від 40 приблизно 1 г або 0,1 % маса/об'єм до приблизно 8 г/л або 0,8 % маса/об'єм. Гіпертонічні сольові розчини, що можуть бути використані в препаратах і способах лікування за даним документом, можуть мати концентрацію солі від приблизно 1 % до приблизно 23,4 % (маса/об'єм). В одному варіанті здійснення винаходу гіпертонічний сольовий розчин має концентрацію солі від приблизно 60 г/л (6 % маса/об'єм) до приблизно 100 г/л (10 % маса/об'єм). В іншому варіанті здійснення винаходу сольовий розчин має концентрацію солі від приблизно 70 г/л (7 % маса/об'єм) до приблизно 100 г/л (10 % маса/об'єм). У наступних варіантах здійснення винаходу сольовий розчин має концентрації солей а) від приблизно 0,5 г/л (0,05 % маса/об'єм) до приблизно 70 г/л (7 % маса/об'єм); б) від приблизно 1 г/л (0,1 % маса/об'єм) до приблизно 60 г/л (6 % маса/об'єм); в) від приблизно 1 г/л (0,1 % маса/об'єм) до приблизно 50 г/л (5 % маса/об'єм); д) від приблизно 1 г/л (0,1 % маса/об'єм) до приблизно 40 г/л (4 % маса/об'єм); е) від приблизно 1 г/л (0,1 % маса/об'єм) до приблизно 30 г/л (3 % маса/об'єм); і ф) від приблизно 1 г/л (0,1 % маса/об'єм) до приблизно 20 г/л (2 % маса/об'єм).

- Конкретні концентрації сольових розчинів, що можуть бути використані в препаратах і способах лікування за даним документом, включають, незалежно, такі, які мають концентрації солей 1 г/л (0,1 % маса/об'єм), 2 г/л (0,2 % маса/об'єм), 3 г/л (0,3 % маса/об'єм), 4 г/л (0,4 % маса/об'єм), 5 г/л (0,5 % маса/об'єм), 6 г/л (0,6 % маса/об'єм), 7 г/л (0,7 % маса/об'єм), 8 г/л (0,8 % маса/об'єм), 9 г/л (0,9 % маса/об'єм), 10 г/л (1 % маса/об'єм), 20 г/л (2 % маса/об'єм), 30 г/л (3 % маса/об'єм), 40 г/л (4 % маса/об'єм), 50 г/л (5 % маса/об'єм), 60 г/л (6 % маса/об'єм), 70 г/л (7 % маса/об'єм), 80 г/л (8 % маса/об'єм), 90 г/л (9 % маса/об'єм), 100 г/л (10 % маса/об'єм), 110 г/л (11 % маса/об'єм), 120 г/л (12 % маса/об'єм), 130 г/л (13 % маса/об'єм), 140 г/л (14 %

маса/об'єм), 150 г/л (15 % маса/об'єм), 160 г/л (16 % маса/об'єм), 170 г/л (17 % маса/об'єм), 180 г/л (18 % маса/об'єм), 190 г/л (19 % маса/об'єм), 200 г/л (20 % маса/об'єм), 210 г/л (21 % маса/об'єм), 220 г/л (22 % маса/об'єм), і 230 г/л (23 % маса/об'єм). Також можуть бути використані концентрації сольових розчинів в інтервалі між кожними з зазначених значень

5 концентрації/відсотки, такі, як сольові розчини 1,7 г/л (0,17 % маса/об'єм), 1,25 г/л (1,25 % маса/об'єм), 1,5 г/л (1,5 % маса/об'єм), 25 г/л (2,5 % маса/об'єм), 28 г/л (2,8 % маса/об'єм), 35 г/л (3,5 % маса/об'єм), 45 г/л (4,5 % маса/об'єм), і 75 г/л (7,5 % маса/об'єм).

Конкретна використовувана концентрація гіпотонічних сольових розчинів включає концентрації від приблизно 0,12 г/л (0,012 % маса/об'єм) до приблизно 8,5 г/л (0,85 % маса/об'єм). У цьому діапазоні можуть бути використані будь-які концентрації, такі, як, у розрахунку на маса/об'єм, 0,05 %, 0,1 %, 0,15 %, 0,2 %, 0,225 % (1/4 ФР), 0,25 %, 0,3 % (1/3 ФР), 0,35 %, 0,4 %, 0,45 % (1/2 ФР), 0,5 %, 0,55 %, 0,6 % (2/3 ФР), 0,65 %, 0,675 % (3/4 ФР), 0,7 %, 0,75 % і 0,8 %.

У композиціях, способах лікування, режимах і наборах, описаних у даному документі, можуть бути використані будь-які з інтервалів і конкретних концентрацій сольового розчину, описаних у даному документі.

Також в об'ємі даного винаходу передбачені хімічно модифіковані осмоліти або попередники осмолітів. Такі хімічні модифікації включають приєднання до осмоліту (або попередника) додаткової хімічної групи, що змінює або підсилює дію осмоліту або попередника осмоліту (наприклад, інгібує деградацію молекули осмоліту). Такі хімічні модифікації вже були використані на лікарських препаратах або проліках і відомі в даній галузі техніки. (Дивися, наприклад, патенти США №№ 4479932 і 4540564; Shek, E. et al., J. Med. Chem. 19:113-117 (1976); Bodor, N. et al., J. Pharm. Sci. 67:1045-1050 (1978); Bodor, N. et al., J. Med. Chem. 26:313-318 (1983); Bodor, N. et al., J. Pharm. Sci. 75:29-35 (1986), кожний з яких включений тут як посилання.

Придатні протизапальні агенти для застосування в комбінації зі сполуками за винаходом включають кортикостероїди і нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), зокрема, інгібітори фосфодієфстерази (PDE). Приклади кортикостероїдів для застосування за даним винаходом включають пероральні або інгальовані кортикостероїди або їх проліки. Конкретні приклади включають, але цим не обмежуються, циклесонід, дезізобутирил-циклесонід, будесонід, флунизолід, мометазон і їхні складні ефіри (наприклад, мометазон фуруат), флутиказон пропіонат, флутиказон фуруат, беклометазон, метил преднізолон, преднізолон, дексаметазон, S-фторметиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти, S-(2-оксо-тетрагідро-фуран-3S-іл) ефір 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -пропіонілокси-андроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти, складні ефіри беклометазону (наприклад, 17-пропіонатний ефір або 17,21-дипропіонатний ефір, фторметиловий ефір, триамцинолон ацетонід, рофлєпонід або будь-яке їх сполучення або підмножина. Переважні кортикостероїди для препарату або застосування в комбінації зі сполуками за винаходом вибрані з циклесоніду, дезізобутирил-циклесоніду, будесоніду, мометазону, флутиказону пропіонату і флутиказону фуруату або будь-якого їх сполучення або підмножини.

НПЗП для застосування за даним винаходом включають, але цим не обмежуються, кромоглікат натрію, недокроміл натрію, інгібітори фосфодієфстерази (PDE) (наприклад, теофілін, амінофілін, інгібітори PDE4, змішані інгібітори PDE3/PDE4 або змішані інгібітори PDE4/PDE7), антагоністи лейкотриєну, інгібітори синтезу лейкотриєну (наприклад, інгібітори 5 LO і FLAP), інгібітори синтази оксиду азоту (iNOS), інгібітори протеази (наприклад, інгібітори триптази, інгібітори еластази нейтрофілів і інгібітори металопротеази), антагоністи β 2-інтегрину й агоністи або антагоністи аденозинових рецепторів (наприклад, агоністи 2a аденозину), антагоністи цитокінів (наприклад, антагоністи хемокінів) або інгібітори синтезу цитокінів (наприклад, антагоністи рецепторів простагландину D2 (CRTH2)). Приклади модифікаторів лейкотриєну, що підходять для введення способом за даним винаходом, включають монтелукаст, zileuton і зафірлукаст.

Інгібітор PDE4, змішаний інгібітор PDE3/PDE4 або змішаний інгібітор PDE4/PDE7 можуть являти собою сполуку, що відома як інгібітор ферменту PDE4 або в якій виявлено, що вона діє як інгібітор PDE4, і яка є селективним інгібітором PDE4 (тобто, сполука, що не робить помітної інгібуючої дії на інші члени сімейства PDE). Приклади конкретних інгібіторів PDE4 для препарату і застосування в комбінації зі сполуками за даним винаходом включають, але цим не обмежуються, рофлуміласт, пумафентрин, арофілін, ціломіласт, тофіміласт, оглеміласт, толафентрин, пікламіласт, ібудиласт, апреміласт, 2-[4-[6,7-діетокси-2,3-біс(гідроксиметил)-1-нафталініл]-2-піридиніл]-4-(3-піридиніл)-1(2H)-фталазинон (T2585), N-(3,5-дихлор-4-піридиніл)-1-

[(4-фторфеніл)метил]-5-гідрокси- α -оксо-1H-індол-3-ацетамід (AWD-12-281), 4-[(2R)-2-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-2-фенілетил]піридин (CDP-840), 2-[4-[[[2-(1,3-бензодіоксол-5-ілокси)-3-піридиніл]карбоніл]аміно]метил]-3-фторфенокси]-(2R)-пропанову кислоту (CP-671305), N-(4,6-диметил-2-піримідиніл)-4-[4,5,6,7-тетрагідро-2-(4-метокси-3-метилфеніл)-5-(4-метил-1-піперазиніл)-1H-індол-1-іл]-бензолсульфонамід, (2E)-2-бутендіоат (YM-393059), 9-[(2-фторфеніл)метил]-N-метил-2-(трифторметил)-9H-пурин-6-амін (NCS-613), N-(2,5-дихлор-3-піридиніл)-8-метокси-5-хінолінкарбоксамід (D-4418), N-[(3R)-9-аміно-3,4,6,7-тетрагідро-4-оксо-1-фенілпіроло[3,2,1-][1,4]бензодіазепін-3-іл]-3H-пурин-6-амін (PD-168787), 3-[[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]метил]-N-етил-8-(1-метилетил)-3H-пурин-6-амін гідрохлорид (V-11294A), N-(3,5-дихлор-1-оксидо-4-піридиніл)-8-метокси-2-(трифторметил)-5-хінолінкарбоксамід (Sch351591), 5-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-3-[[3-метилфеніл]метил]-(3S,5S)-2-піперидинон (HT-0712), 5-(2-((1R,4R)-4-аміно-1-(3-(циклопентилокси)-4-метилоксифеніл)циклогексил)етиніл)-піримідин-2-амін, цис-[4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-дифторметокси феніл)циклогексан-1-ол] і 4-[6,7-діетокси-2,3-біс(гідроксиметил)-1-нафталініл]-1-(2-метоксіетил)-2(1H)-піридинон (T-440), і будь-яка їх комбінація або підмножина.

Антагоністи лейкотриєну й інгібітори синтезу лейкотриєну включають зафірлукаст, монтелукаст натрій, зилеутон і пранлукаст.

Антихолінергічні агенти для препарату або застосування в комбінації зі сполуками за винаходом включають, але цим не обмежуються, антагоністи мускаринового рецептора, зокрема, включаючи пан-антагоністи й антагоністи M₃ рецепторів. Приклади сполук включають алкалоїди рослин беладони, такі, як атропін, скополамін, гоматропін, гіосціамін і різні їхні форми, включаючи солі (наприклад, атропін, безводний сульфат атропіну, оксид атропіну або HCl, метилатропін нітрат, гідробромід гоматропіну, метилбромід гоматропіну, гідробромід гіосціаміну, сульфат гіосціаміан, гідробромід скополаміну, метилбромід скополаміну) або будь-яке їх сполучення або підмножина.

Додаткові антихолінергетики для препарату і застосування в сполученні з метантеліном, бромідом пропантеліну, метилбромідом анізотропіну або Valpin 50, аклідиній бромідом, глікопіролатом (Robinul), йодидом ізопропаміду, бромідом мепензолату, хлоридом тридигекситулу, гексоциклій метилсульфатом, циклопентолатом HCl, тропікамідом, тригексифенідилом CCl, пірензепіном, телензепіном і метоктраміном або будь-якою комбінацією або їх підмножиною.

Переважають антихолінергетики для препарату і застосування в комбінації зі сполуками за винаходом включають іпратропій (бромід), окситропій (бромід) і тіотропій (бромід) або будь-яке їхнє сполучення або підмножина.

Приклади β -агоністів для препарату і застосування в комбінації зі сполуками за винаходом включають, але цим не обмежуються, сальметерол, R-сальметерол і їх ксинафоатні солі, альбутерол або R-альбутерол (вільна основа або сульфат), левабутерол, сальбутамол, формотерол (фумарат), фенотерол, прокатерол, пірбутерол, метаптеренол, тербуталін і їх солі і будь-яке їх сполучення або підмножина.

Агоністи P2Y₂ рецептора для препарату і застосування в комбінації зі сполуками за винаходом можуть бути використані в кількості, ефективній для стимулювання секреції хлориду і води поверхніми дихальних шляхів, зокрема, поверхніми носових дихальних шляхів. Придатні агоністи P2Y₂ рецептора відомі в даній галузі й описані, наприклад, у стовпчиках 9-10 патенту США № 6264975, а також у патентах США №№ 5656256 і 5292498.

Агоністи P2Y₂, які можуть бути введені способами за даним винаходом, включають агоністи рецептора P2Y₂, такі, як ATP, UTP, UTP- γ -S, і агоністи динуклеотиду рецептора P2Y₂ (наприклад, денуфозол або диквафозол) або їх фармацевтично прийнятні солі. Агоніст рецептора P2Y₂ як правило, включений у такій кількості, щоб стимулювати секрецію хлориду і води поверхніми дихальних шляхів, зокрема, поверхніми носових дихальних шляхів. Придатні агоністи рецептора P2Y₂ описані, але цим не обмежується, у патенті США № 6264975, патенті США № 5656256, патенті США № 5292498, патенті США № 6348589, патенті США № 6818629, патенті США № 6977246, патенті США № 7223744, патенті США № 7531525 і заявці на патент США 2009/0306009, кожний з яких включений у даний опис шляхом посилання.

Комбінаційна терапія і препарати, як зазначено в даному документі, також можуть включати агоністи аденозину 2b (A2b), наприклад, BAY 60-6583, NECA (N-етилкарбоксамідоаденозин), (S)-PHPNECA, LUF-5835 і LUF-5845. Агоністи A2b, які можуть бути використані, описані Volpini et al., Journal of Medicinal Chemistry 45 (15): 3271-9 (2002); Volpini et al., Current Pharmaceutical Design 8 (26): 2285-98 (2002); Baraldi et al., Journal of Medicinal Chemistry 47 (6): Cacciari et al., 1434-47 (2004); Mini Reviews in Medicinal Chemistry 5 (12): 1053-60 (Dec. 2005); Baraldi et al.,

Current Medicinal Chemistry 13 (28): 3467-82 (2006); Beukers et al., Medicinal Research Reviews 26 (5): 667-98 (Sept. 2006); Elzein et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 16 (2): 302-6 (Jan. 2006); Carotti, et al., Journal of Medicinal Chemistry 49 (1): 282-99 (Jan. 2006); Tabrizi et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 16 (5): 2419-30 (March 2008); and Stefanachi, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 16 (6): 2852-69 (March 2008).

Приклади інших блокаторів рецептора ENaC для препарату і застосування в комбінації зі сполуками за винаходом включають, але цим не обмежуються, амilorид і їхні похідні, такі, як сполуки, що описані в патенті США № 6858615 і PCT Publication №№ WO2003/070182, WO2004/073629, WO2005/018644, WO2006/022935, WO2007/018640 і WO2007/146869, усі фірми Parion Sciences, Inc.

Блокатори ENaC з невеликими молекулами здатні прямо запобігати транспорту натрію по порах каналу ENaC. Блокатори ENaC, які можуть бути введені в комбінаціях за даним документом, включають, але цим не обмежуються, амilorид, бензаміл, фенаміл і аналоги амilorиду, як показано, наприклад, у патенті США № 6858614, патенті США № 6858615, патенті США № 6903105, патенті США № 6995160, патенті США № 7026325, патенті США № 7030117, патенті США № 7064129, патенті США № 7186833, патенті США № 7189719, патенті США № 7192958, патенті США № 7192959, патенті США № 7241766, патенті США № 7247636, патенті США № 7247637, патенті США № 7317013, патенті США № 7332496, патенті США № 7345044, патенті США № 7368447, патенті США № 7368450, патенті США № 7368451, патенті США № 7375107, патенті США № 7399766, патенті США № 7410968, патенті США № 7820678, патенті США № 7842697, патенті США № 7868010, патенті США № 7875619.

Добре описане збільшення протеолізом ENaC транспорту натрію через ENaC. Інгібітор протеази блокує активність ендогенних протеаз дихальних шляхів, тим самим запобігаючи розщепленню й активації ENaC. Протеази, що розщеплюють ENaC, включають фурин, меприн, матриптазу, трипсин, канал-асоційовані протеази (CAP) і еластази нейтрофілів. Інгібітори протеаз, що можуть інгібувати протеолітичну активність цих протеаз, і які можуть бути введені у вигляді комбінацій за даним винаходом, включають, але не обмежуються ними, камостат, простазин, фурин, апротинін, лейпептин і інгібітори трипсину.

Комбінації, зазначені в даному документі, можуть містити в собі одну або декілька придатних нуклеїнових кислот (або полінуклеїнових кислот), зокрема, але цим не обмежуючись, антисмислові олігонуклеотиди, міРНК, мікроРНК, мікроРНК-міміки, антагомір, рибозиму, аптамер і несправжні олігонуклеотидні нуклеїнові кислоти. Дивися, наприклад, публікацію патентної заявки США № 20100316628. Звичайно, такі нуклеїнові кислоти можуть бути від 17 або 19 нуклеотидів по довжині, аж до 23, 25 або 27 нуклеотидів по довжині або більше. Приклади включають, але цим не обмежуються, такі, які описані в патенті США № 7517865 і в патентних заявках США №№ 20100215588; 20100316628; 20110008366 і 20110104255. Звичайно, міРНК являють собою від 17 або 19 нуклеотидів по довжині, аж до 23, 25 або 27 нуклеотидів по довжині або більше.

Сполуки, що модулюють активність CFTR, що можуть бути введені у вигляді комбінацій за даним винаходом, включають, але цим не обмежуються, сполуки, описані в US 2009/0246137 A1, US 2009/0253736 A1, US 2010/0227888 A1, номер патенту 7645789, US 2009/0246820 A1, US 2009/0221597 A1, US 2010/0184739 A1, US 2010/0130547 A1, US 2010/0168094 A1 і виданий патент: 7553855; US 7772259 B2, US 7405233 B2, US 2009/0203752, US 7499570.

Модифікуючі слиз або муцин агенти, використовувані в комбінації і способах за даним винаходом, включають відновники, сурфактанти і детергенти, відхаркувальні засоби, і дезоксирибонуклеазні агенти.

Муцинові білки організовані у високомолекулярні полімери за допомогою утворення ковалентних (дисульфідних) і нековалентних зв'язків. Розрив ковалентних зв'язків відновними агентами є добре визнаним методом для зниження в'язкопружних властивостей слизу *in vitro* і, за прогнозами, для мінімізації адгезивності слизу і поліпшення її відходу *in vivo*. Добре відомо, що відновні агенти зменшують в'язкість слизу *in vitro* і звичайно використовуються як допоміжний засіб при обробці зразків мокротиння. Приклади відновників включають молекули, що містять сульфід, або фосфіни, здатні зменшувати кількість дисульфідних зв'язків у білку, включаючи, але не обмежуючи цим, білки, що містять N-ацетилцистеїн, N-ацистелін, карбоцистеїн, глутатіон, дитіотреїтол, тіоредоксин і тріс(2-карбоксietил)фосфін.

N-ацетил цистеїн (NAC) призначений для використання в сполученні з фізіотерапією грудної клітки, щоб зменшити в'язкий або такий, що загус, слиз дихальних шляхів. Згідно з даними клінічними дослідженнями, що оцінюють вплив NAC, що вводиться перорально або інгальованого, при CF і ХОЗЛ, повідомлялося про поліпшення реологічних властивостей слизу і тенденції до поліпшення функції легень і зменшення загострень легневих захворювань. Однак

переважна більшість клінічних даних свідчить про те, що NAC у кращому випадку є незначно ефективним терапевтичним засобом для лікування слизової обструкції дихальних шляхів при введенні перорально або шляхом інгаляції. В опублікованому недавно кокранівському огляді існуючої клінічної літератури про використання NAC не знайдено ніяких доказів, що

5 підтверджують ефективність NAC при CF. Граничний клінічний ефект NAC відображає наступне: NAC є відносним неефективним відновником, що лише частково активний на поверхні дихальних шляхів. *In vitro* для повного зменшення Muc5B, важливого гелеутворювального муцину дихальних шляхів, необхідні дуже високі концентрації NAC (200 мМ або 3,26 %). Крім того, при рН середовища на поверхні дихальних шляхів (вимірюваного в діапазоні рН від 6,0 до 7,2 при CF і ХОЗЛ дихальних шляхів), NAC тільки частково існує в активному стані у вигляді негативно зарядженого тіолату. Тому при клінічних випробуваннях NAC вводили в дуже високих концентраціях. Однак є передбачуваним, що в даний час аерозольні пристрої не зможуть досягти терапевтичних концентрацій навіть 20 %-ного розчину Мукоміста на дистальних поверхнях дихальних шляхів за звичайно використовуваний відносно короткий час (7,5-15

15 хвилин). У доклінічних дослідженнях, ¹⁴C-мічений NAC, що вводиться шляхом інгаляції, демонструє швидке виведення з легень з періодом напіврозпаду в діапазоні від 6 до 36 хвилин.

NAC вводять у вигляді висококонцентрованого гіпертонічного розчину для інгаляції (20 % або 1,22 молярний) і, як повідомлялося, для викликання бронхоспазму і кашлю. У багатьох випадках рекомендується, щоб NAC вводився з бронхолітиком, щоб поліпшити переносимість цього засобу.

Таким чином, відновники, такі, як NAC, не дуже добре підходять для введення болюсного аерозолі. Проте передбачається, що доставка відновників шляхом аерозольної інфузії в легені могла би підвищити ефективність, дозволяючи при цьому зменшити концентрацію відновного агента у розчині для інгаляції (передбачається підвищення переносимості).

Сурфактанти і детергенти являють собою добавки, що посилюють розтікання, показані для того, щоб зменшити в'язкопружність слизу, підвищити здатність відходу слизу. Приклади сурфактантів включають дипальмітоїлфосфатидилхолін (ДПФХ), PF, пальмітинову кислоту, пальмітоїл-олеоїлфосфатидилгліцерин, поверхнево-асоційовані білки (наприклад, SP-A, B або C), або вони можуть бути тваринного походження (наприклад, з лаважа легень корів або телят, або витягнуті з фаршу легень свиней) або їх комбінації. Дивися, наприклад, патенти США №№ 7897577; 5876970; 5614216; 5100806 і 4312860. Приклади препаратів сурфактантів включають Exosurf® Neonatal (копфосцерил пальмітат), Pumactant® (DPPC і яєчний фосфатидилгліцерин), сурфактант KL-4, Venticute® (lusulptide, сурфактант rSP-C), Alveofact® (бовактант), Curosurf® (порактант альфа), Infasurf® (кальфактант), Newfacten® (модифікований бичачий сурфактант), Surface®, Natsurf™ (неіонний спиртовий етоксирований сурфактант) і Survanta® (берактант). Приклади детергентів включають, але цим не обмежуються, Tween-80 і тритон-X 100.

Може бути використаний будь-який придатний відхаркувальний засіб, включаючи, але цим не обмежуючись, гуафенізин (дивися, наприклад, патент США № 7345051). Може бути використана будь-яка придатна дезоксирибонуклеаза, включаючи, але цим не обмежуючи, дорназу альфа (дивися, наприклад, патент США № 7482024).

Приклади інгібіторів кіназ включають інгібітори кінази NFκB, PI3K (фосфатидилінозитол-3-кіназа), кінази p38-MAP і кінази Rho.

Антиінфекційні агенти для препарату і застосування в комбінації зі сполуками за винаходом включають противірусні агенти й антибіотики. Приклади придатних противірусних агентів включають Tamiflu® (озельтамівір) і Relenza® (занамівір). Приклади придатних антибіотиків включають, але цим не обмежуються, азтреонам (аргінін або лізин), фосфоміцин і аміноглікозиди, такі, як тобраміцин, або будь-яке їх сполучення або підмножина. Додаткові антиінфекційні агенти, що можуть бути використані за даним винаходом, включають аміноглікозиди, даптоміцин, фторхінолони, кетоліди, карбапенеми, цефалоспорини, еритроміцин, лінезолід, пеніциліни, азитроміцин, кліндаміцин, оксазолідінони, тетрацикліни і ванкоміцин.

Прикладами використовуваних карбапенемових антибіотиків є імпенем, паніпенем, меропенем, біапенем, MK-826 (L-749,345), DA-1131, ER-35786, ленапенем, S-4661, CS-834 (проліки R-95867), KR-21056 (проліки KR-21012), L-084 (проліки LJC 11036) і цефтолозан (CXA-101).

Антигістаміни (тобто антагоністи H1-рецептора) для препарату і застосування в комбінації зі сполуками за винаходом включають, але цим не обмежуються: етаноламіни, такі, як дифенгідрамін HCl, карбіноксамін малеат, доксиламін, клемастин фумарат, дифенілгідрамін HCl і дименгідринат; етилендіаміни, такі, як піриламін малеат (метпірамін), трипеленнамін HCl,

трипеленнамін цитрат і антазолін; алкіламіни, такі, як фенірамін, хлорфенірамін, бромфенірамін, дексхлорфенірамін, трипролідін і акривастин; піридини, такі, як метаперилен, піперазини, таких, як гідроксизин HCl, гідроксизин памоат, циклізин HCl, циклізин лактат, меклізин HCl і цетиризин HCl; піперидини, такі, як астемізол, левокабастин HCl, лоратадин, дезкарбоетоксилоратадин, терфенадин і фексофенадин гідрохлорид; три- і тетрацикли, такі, як прометазин, хлорпрометазин, тримепразин і азатадин; і азеластин HCl або будь-яке їхнє сполучення або підмножина.

Приклади інших класів терапевтичних агентів, придатних для використання в комбінаціях і способах за даним винаходом, включають противірусні препарати, такі, як рибавірин, протигрибкові агенти, такі, як амфотерицин, інтраконазол і вориконазол, ліки проти відторгнення, такі, як циклоспорин, такролімус і сіролімус, бронходилататори, включаючи, але цим не обмежуючись, антихолінергічні агенти, такі, як атровент, міРНК, геннотерапевтичні вектори, аптамери, антагоністи ендотелінових рецепторів, альфа-1-антитрипсин і простациклін.

У вищеписаних способах лікування і застосування сполуку за даним винаходом можна використовувати окремо або в комбінації з одним або декількома іншими терапевтично активними агентами. Як правило, будь-який терапевтично активний агент, що має терапевтичну дію відносно захворювання або стану, що піддають лікуванню з використанням сполуки за винаходом, може бути використаний у комбінації зі сполуками за даним винаходом, за умови, що конкретний терапевтично активний агент сумісний з терапією, при якій використовується сполука за винаходом. Типові терапевтично активні агенти, що придатні для використання в комбінації зі сполуками за винаходом, включають агенти, описані вище.

В одному переважному варіанті здійснення винаходу сполуки за винаходом використовуються в комбінації з одним або декількома осмолітами, зокрема, гіпертонічним сольовим розчином або манітом.

В іншому аспекті винахід стосується способів лікування і застосування, як описано вище, що включають введення ефективної кількості сполуки за винаходом і щонайменше одного іншого терапевтично активного агента. Сполуки за винаходом і щонайменше один додатковий терапевтично активний агент можуть бути використані в комбінації одночасно або послідовно в будь-якому терапевтично прийнятному сполученні. Введення сполуки за винаходом разом з одним або декількома іншими терапевтично активними агентами може здійснюватися введенням одночасно 1) єдиною фармацевтичною композицією, такою, як композиції, описані вище, або 2) окремими фармацевтичними композиціями, кожна з яких включає один або кілька компонентів активних інгредієнтів. Компоненти комбінації можуть бути введені окремо в послідовному порядку, коли сполуку за винаходом вводять першою, а інший терапевтично активний агент вводять другим, або навпаки.

У варіантах здійснення винаходу, згідно з яким сполуку за винаходом вводять у комбінації з одним або декількома осмолітами, введення кожного компонента є, переважно, одночасним і може бути здійснене у вигляді єдиної композиції або окремими композиціями. В одному варіанті здійснення винаходу сполука за винаходом й один або декілька осмолітів вводяться одночасно промиванням за допомогою бронхоскопії. В іншому варіанті здійснення винаходу сполука за винаходом й один або декілька осмолітів вводяться одночасно шляхом інгаляції.

Коли сполука за винаходом використовується в комбінації з іншим терапевтично активним агентом, доза кожної сполуки може відрізнятися від того випадку, коли сполука за винаходом використовується окремо. Відповідні дози легко визначаються фахівцем зі звичайною кваліфікацією в даній галузі. Придатна доза сполуки за винаходом іншого терапевтично активного агента(ів) і відносні таймінги введення підбираються з метою досягнення бажаного комбінованого терапевтичного ефекту, і ці знання знаходяться в межах компетентності і на розсуді лікуючого лікаря, клініциста або ветеринара.

Експериментальні методи

Даний винахід також стосується способів одержання сполук за винаходом і синтетичних проміжних сполук, використовуваних у таких способах, як докладно описано далі.

Для опису способів синтезу й експериментальних даних використовуються деякі скорочення й аббревіатури. Хоча більшість з них буде зрозуміло фахівцю в даній галузі, у наступній таблиці наведений список ряду цих аббревіатур і скорочень.

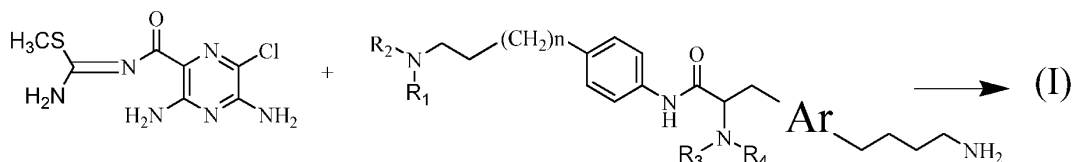
Значення скорочень

AcOH	оцтова кислота
AIBN	азобісізобутиролнітрил
DIAD	діізопропілазидокарбоксилат
DIPEA	N,N-діізопропілетиламін

DCE	дихлоретан	
DCM	дихлорметан	
ДМФ	диметилформамід	
Et	етил	
EtOAc або EA	етилацетат	
EtOH	Етанол	
ESI	іонізація електророзпиленням	
HATU	2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметил гексафторфосфат	уроній
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія	
iPrOH	ізопропіловий спирт	
i.t. або IT	інтратрахеальний	
Me	метил	
MeOH	метанол	
m/z або m/e	відношення маси до заряду	
MH ⁺	плюс 1 маси	
MH ⁻	мінус 1 маси	
MIC	мінімальна інгібуюча концентрація	
MC або ms	мас-спектр	
rt або r.t.	кімнатна температура	
R _f	фактор утримування	
t-Bu	трет-бутил	
ТГФ	тетрагідрофуран	
ТШХ або тшх	тонкошарова хроматографія	
δ	мільйонні частки відносно тетраметилсилану	
Cbz	бензилоксикарбоніл, тобто -(CO)O-бензил	
AUC	площа під кривою або піком	
MTBE	метиловий трет-бутиловий ефір	
t _R	час утримування	
ГХ-МС	газова хроматографія мас-спектрометрія	
Мас. %	масовий процент	
год.	години	
хв.	хвилини	
МГц	мегагерц	
ТФО	трифтороцтова кислота	
УФ	ультрафіолетовий	
Вос	трет-бутилоксикарбоніл	
DIAD	діізопропілазодикарбоксилат	
AcOH	оцтова кислота	
DIPEA	N,N-діізопропілетиламін або основа Ханіга	
Ph ₃ P	трифенілфосфін	

Сполуки формули I можуть бути синтезовані з використанням методів, відомих у даній галузі техніки. Характерний метод синтезу проілюстрований на схемі 1 далі.

Схема 1



Ці способи описані, наприклад, Е. J. Cragoe, "The Synthesis of Amiloride and Its Analogs" (Чар 3) в огляді Amiloride and Its Analogs, pp. 25-36. Інші способи одержання аналогів амілориду описані, наприклад, у патенті США № 3318813, Cragoe, зокрема, у способах А, В, С і D патенту '813. Крім того, інші способи, що можуть бути адаптовані для одержання сполуки за винаходом, описані в публікаціях PCT №№ WO2003/07182, WO2005/108644, WO2005/022935, US 7064129, US 6858615, US 6903105, WO 2004/073629, WO 2007/146869 і WO 2007/018640, усі заявлені фірмою Parion Sciences, Inc.

Спосіб одержання метил N'-3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідо тіоату (2) можна побачити в WO 2009/074575.

Як правило, сполуки за винаходом можуть бути отримані шляхом обробки сполуки формули II аміном формули III. Більш конкретно, сполуки формули 2 обробляють аміном формули 3 у придатному розчиннику, такому, як метанол, етанол або тетрагідрофуран, і основою, такою, як триетиламін (TEA) або діізопропілетиламін (DIPEA), при нагріванні при підвищеній температурі, наприклад, 70 °С. Подальше очищення, поділ стереоізомерів, кристалізація і/або одержання сольових форм можуть бути проведені з використанням традиційних методів.

Як буде очевидно фахівцям у даній галузі, у деяких випадках вихідні або проміжні сполуки для синтезу можуть мати інші функціональні групи, що забезпечують альтернативні реакційноздатні ділянки. Небажаних взаємодій з такими функціональними групами можна уникнути шляхом використання відповідних захисних груп, таких, як захисні групи для аміно або спиртових груп, і, де це застосовно, відповідної послідовності стадій синтезу. Придатні захисні групи повинні бути очевидні фахівцям у даній галузі техніки. Методи добре відомі в даній галузі для введення і видалення таких захисних груп, і такі звичайні методи також можуть бути використані в способах згідно із даним винаходом.

Наступні конкретні приклади наведені в даному документі тільки з метою ілюстрації і не обмежують об'єм винаходу, що визначений формулою винаходу.

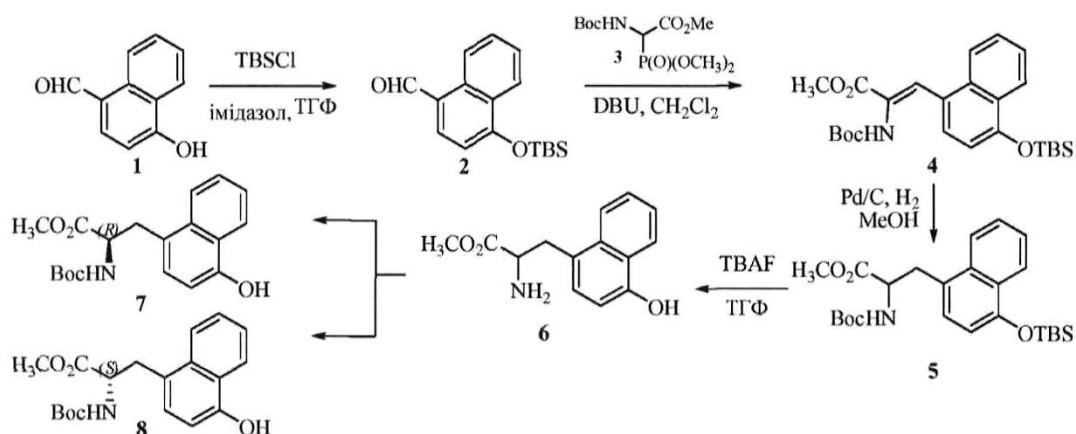
Матеріал і методи. Усі реагенти і розчинники були придбані у фірм Aldrich Chemical Corp., Chem-Impex International Inc. і TCI Chemical Industry Co. Ltd. ЯМР-спектри були отримані або на Bruker AC 400 (¹H ЯМР при 400 МГц і ¹³C ЯМР при 100 МГц) або на Bruker AC 300 (¹H ЯМР при 300 МГц і ¹³C ЯМР при 75 МГц). Протонні спектри були зазначені відносно тетраметилсилану як внутрішній стандарт, і спектри вуглецю були зазначені відносно CDCl₃, CD₃OD, або DMSO-d₆ (придбаних у фірми Aldrich або Cambridge Isotope Laboratories, якщо не зазначене інше). Флеш-хроматографія була виконана на системі Combiflash (Combiflash Rf, Teledyne Isco), оснащений колонкою із силікагелем (Redi Sep. Rf, Teledyne Isco) або колонкою з оберненою фазою (високоєфективна колонка C18 Gold). ESI мас-спектри були отримані на мас-спектрометрі Shimadzu LCMS-2010. ВЕРХ аналізи проводилися з використанням аналітичної колонки Waters XTerra MS C18 5 мкм 4,6×150 мм, при 220 нм (якщо не зазначено інше) на системі Shimadzu Prominence UFLC. Була використана наступна часова програма при швидкості потоку 1,0 мл на хвилину:

Час (хв.)	Відсоток А (H ₂ O з 0,05 % ТФО)	Відсоток В (CH ₃ CN з 0,05 % ТФО)
2,50	90	10
20,00	10	90
30,00	10	90
32,50	90	10

НВЕРХ аналізи були отримані з використанням аналітичної колонки Waters ACQUITY HВЕРХ GPS T3 1,8 мкм 2,1×100 мм при 220 нм (якщо не зазначене інше) на системі Shimadzu Prominence UFLC. Була використана наступна часова програма при швидкості потоку 0,3 мл на хвилину:

Час (хв.)	Відсоток А (H ₂ O з 0,05 % NH ₄ COOH і 0,1 % HCOOH)	Відсоток В (CH ₃ CN/вода 80:20 % з 0,05 % NH ₄ COOH і 0,1 % HCOOH)
1,00	90	10
4,00	30	70
5,00	30	70
5,50	90	10
6,50	90	10

1. Одержання гідрохлоридної солі (S)-2-аміно-3-(4-(4-(3-(3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбоніл)гуанідино)бутил)нафталін-1-іл)пропанової кислоти (16)
Схема 2



Одержання 4-(трет-бутилдиметилсилілокси)нафталін-1-карбальдегіду (2)

- Розчин 4-гідроксинафталін-1-карбальдегіду (1) (10,0 г, 58,1 ммоль) у сухому ТГФ (200 мл) охолоджували до температури 0 °С, і послідовно додавали імідазол (12,0 г, 174 ммоль) і трет-бутилдиметилсиліл хлорид (TBSCl) (13,1 г, 87,1 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин реакційну суміш фільтрували, і розчинник упарювали. Залишок поміщали в EtOAc (500 мл), промивали насиченим водним розчином NH₄Cl (100 мл), водою (100 мл) і насиченим водним сольовим розчином (100 мл) і сушили над Na₂SO₄. Розчинник видаляли при зниженому тиску, і залишок очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (2 % EtOAc/гексан), одержуючи 2 (14,8 г, 90 %) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 10,22 (с, 1H), 9,30 (д, J=8,10 Гц, 1H), 8,27 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,86 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,4, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,4, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J=7,5 Гц, 1H), 1,10 (с, 9H), 0,36 (с, 6H).

Одержання (Z)-метил 2-(трет-бутилоксикарбоніл)аміно-3-[1-(трет-бутилдиметилсилілокси)нафталін-4-іл]акрилату (4)

- Розчин (MeO)₂P(O)CH(NHBoc)CO₂Me, 3 (23,0 г, 52,7 ммоль) у сухому CH₂Cl₂ (100 мл) обробляли DBU (10,1 мл, 67,3 ммоль), і суміш перемішували протягом 30 хв. при температурі 0 °С. Повільно через шприц додавали розчин 1 (14,8 г, 51,74 ммоль) у сухому CH₂Cl₂ (60 мл), і реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 16 годин. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (500 мл), швидко промивали насиченим водним розчином NH₄Cl (2×150 мл) і насиченим водним сольовим розчином (200 мл) і сушили над Na₂SO₄. Розчинник упарювали, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (20 % EtOAc/гексан з 1 % NEt₃), одержуючи 4 (20,0 г, 85 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,23 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 6,85 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,05 (ушир. с, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,30 (с, 9H), 1,09 (с, 9H), 0,30 (с, 6H).

Одержання метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(трет-бутилдиметилсилілокси)нафталін-1-іл)пропаноату (5)

- Суспензію 4 (17,2 г, 37,6 ммоль) і 10 % Pd/C (3,40 г) у EtOH (200 мл) дегазували і піддавали впливу середовища гідрування (1 атм., балон) протягом 16 годин при кімнатній температурі.

Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 5 (17,0 г, 99 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,23 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,57-7,44 (м, 2H), 7,10 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,07-4,94 (ушир. с, 1H), 4,74-4,61 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,55-3,17 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,18 (с, 9H), 0,30 (с, 6H).

Одержання метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-гідроксинафталін-1-іл)пропаноату (6)

Розчин 5 (17,0 г, 37,0 ммоль) у сухому ТГФ (200 мл) при температурі 0 °C обробляли фторидом тетрабутиламонію (48,1 мл, 48,1 ммоль). Отриманий розчин перемішували протягом 15 хв. і гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (150 мл). Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (500 мл), швидко промивали насиченим водним розчином (2×150 мл) і насиченим водним сольовим розчином (200 мл) і сушили над Na_2SO_4 . Розчинник упарювали, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (25% EtOAc/гексан), одержуючи ротамер 6 (14,0 г, 94 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,23 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,57-7,44 (м, 2H), 7,07 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,55 (ушир. с, 1H), 5,14-4,85 (ушир. с, 1H), 4,77-4,51 (м, 1H), 3,78-3,31 (м, 5H), 1,40 (с, 6H), 1,10 (с, 3H).

Одержання сполук 7 і 8

Для поділу енантіомерів застосовували колонку CHIRALPAK AD 5 см внутр. діам.×50 см довжина, частинки 20 мк, з використанням ізократичної системи IPA/гептан (7,5 % з 0,4 % DEA). 8,0 г рацемічної сполуки 6 очищували на колонку з одержанням S-ізомеру 8 (3,5 г, 44 %-ний вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору і R-ізомеру 7 (2,2 г, 28 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Одержання (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[4-(трифторметилсульфонілокси)нафталін-1-іл]пропаноату (9)

Розчин сполуки 8 (1,22 г, 3,53 ммоль) у піридині (20 мл) при температурі 0 °C обробляли трифлатом (0,9 мл, 5,30 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після концентрування реакційну суміш розподіляли між CH_2Cl_2 (100 мл) і водою (50 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , і концентрували з одержанням сполуки 9 (1,51 г, 89 %) у вигляді масла коричневого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,19-8,07 (м, 2H), 7,69-7,64 (м, 2H), 7,38 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,12-5,06 (ушир. с, 1H), 4,78-4,67 (м, 1H), 3,68-3,46 (м, 5H), 1,39 (с, 8H), 1,25 (с, 1H).

Одержання (S)-метил 3-[4-[4-(бензилоксикарбоніламіно)бут-1-ініл]нафталін-1-іл]-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропаноату (11)

Розчин сполуки 9 (1,50 г, 3,14 ммоль) у безводному CH_3CN (60 мл) обробляли TEA (1,27 мл, 12,6 ммоль), 10 % (t-Bu) $_3\text{P}$ у гексані (1,27 мл, 0,62 ммоль), бензил бут-3-інілкарбаматом (10, 948 мг, 4,71 ммоль) і CuI (30 мг, 0,16 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш дегазували аргоном протягом 10 хв. і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (363 мг, 0,31 ммоль) обробляли швидко однією порцією. Після дегазування аргоном протягом 5 хв. отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 60:40 етилацетат/гексан) з одержанням сполуки 11 (1,30 г, 78 %) у вигляді масла коричневого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,33 (дд, $J=7,5$, 2,2 Гц, 1H), 8,07 (дд, $J=7,5$, 2,2 Гц, 1H), 7,58-7,51 (м, 2H), 7,52 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,35-7,29 (м, 5H), 7,19 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,16-5,12 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 5,07-4,99 (м, 1H), 4,74-4,65 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,91-3,42 (м, 2H), 3,53 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,79 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,39 (с, 8H), 1,25 (с, 1H).

Одержання оцтовокислої солі (S)-метил 3-(4-(4-амінобутил)нафталін-1-іл)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропаноату (12)

Суспензію 11 (1,00 г, 1,88 ммоль) і 10 % Pd/C (200 мг) у суміші MeOH (20 мл) і AcOH (2 мл) дегазували і піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі аміну 12 (820 мг, 95 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,17-8,05 (м, 2H), 7,62-7,48 (м, 2H), 7,27 (ушир. с, 2H), 4,47 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 3,75-3,51 (м, 5H), 3,13 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,93 (т, $J=7,66$ Гц, 2H), 1,93 (с, 3H), 1,88-1,65 (м, 4H), 1,34 (с, 7H), 1,01 (с, 2H).

Одержання (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-[4-[3-(3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбоніл)гуанідино]бутил]нафталін-1-іл)пропаноату (14)

Розчин солі аміну 12 (815 мг, 1,77 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідатіоату (13, 1,1 г, 2,83 ммоль) у EtOH (6,0 мл) обробляли DIPEA (2,50 мл, 14,2 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °C у

герметично закритій пробірці протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 80:18:2 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$) з одержанням гуанідину 14 (870 мг, 80 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,17-8,07 (м, 2H), 7,58-7,48 (м, 2H), 7,26 (кв, $J=7,4$ Гц, 2H), 4,56-3,68 (м, 1H), 3,75-3,68 (м, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,58-3,43 (м, 2H), 3,13 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,98 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,86-1,70 (м, 4H), 1,33 (с, 7H), 0,98 (с, 2H).

Одержання (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-(4-(3-(3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбоніл)гуанідино)бутил)нафталін-1-іл)пропанової кислоти (15)

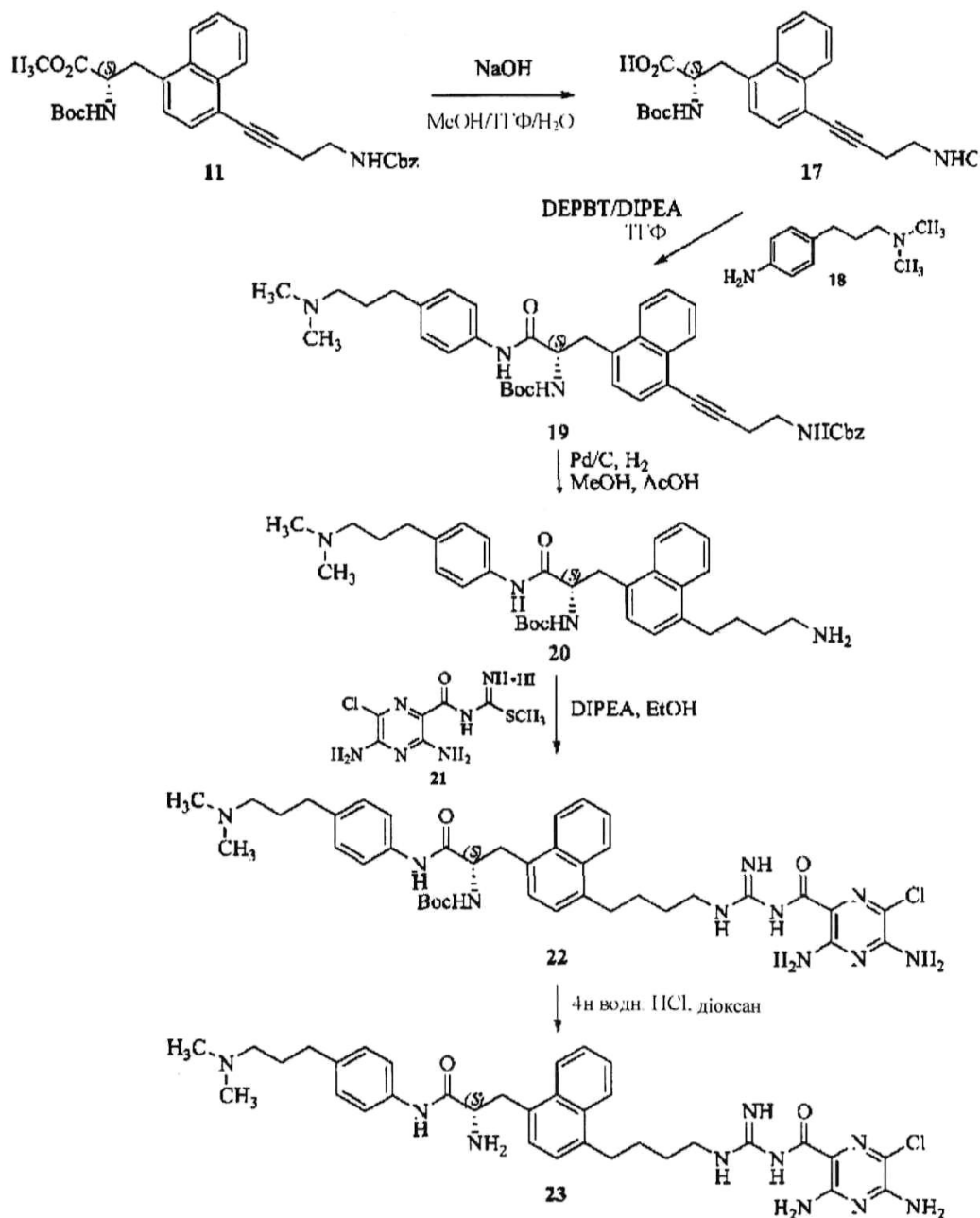
Розчин складного метилового ефіру 14 (510 мг, 0,83 ммоль) у суміші ТГФ (3 мл), метанолу (3 мл) і води (1 мл) обробляли твердим LiOH (120 мг, 4,99 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Коли дані ТШХ реакційної суміші показували завершення реакції, рН реакційної суміші встановлювали таким, що дорівнює 9-10, шляхом додавання 1н HCl (водна), і органічний розчинник видаляли. рН водної частини встановлювали таким, що дорівнює 5-6, і отриманий осад екстрагували дихлорметаном. Водну частину екстрагували DCM (2×50 мл). Органічні шари поєднували, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням сполуки 15 (375 мг, 76 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 8,22-8,02 (м, 2H), 7,59-7,47 (м, 2H), 7,34-7,22 (м, 2H), 6,82 (ушир. с, 2H), 4,19-4,06 (м, 1H), 3,59-3,46 (м, 1H), 3,25-3,13 (м, 2H), 3,09-2,94 (м, 10H), 1,80-1,55 (м, 4H), 1,28 (с, 7H), 0,93 (с, 2H).

Одержання HCl солі (S)-2-аміно-3-(4-(4-(3-(3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбоніл)гуанідино)бутил)нафталін-1-іл)пропанової кислоти (16)

4н HCl у діоксані (8,0 мл) додавали до 15 (258 мг, 0,43 ммоль), потім воду (4,0 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник видаляли, і залишок ліофілізували з одержанням сполуки 16 (250 мг, 99 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,54 (ушир. с, 1H), 9,33 (т, $J=5,92$ Гц, 1H), 9,03-8,80 (м, 2H), 8,60 (ушир. с, 3H), 8,17 (ддд, $J=10,1, 7,6, 4,5$ Гц, 2H), 7,59 (ддд, $J=9,2, 6,7, 4,5$ Гц, 2H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,34 (дд, $J=9,9, 7,5$ Гц, 2H), 4,13-4,02 (м, 1H), 3,75-3,44 (м, 3H), 3,43-3,33 (м, 2H), 3,09 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,81-1,62 (м, 4H).

2. Одержання (S)-3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-(2-аміно-3-(4-(3-(диметиламіно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (23)

Схема 3



Отримання (S)-метил 3-{4-[4-(бензилоксикарбоніламіно)бут-1-ініл]нафталін-1-іл}-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропаноату (17)

- 5 Розчин складного метилового ефіру 11 (1,71 г, 3,22 ммоль) у суміші ТГФ (21 мл), метанолі (21 мл) і воді (7,0 мл) обробляли твердим NaOH (1,29 г, 32,3 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Коли дані ТШХ реакційної суміші показували завершення реакції, рН реакційної суміші встановлювали таким, що дорівнює 9-10, шляхом додавання 1н HCl (водна), і органічний розчинник видаляли. рН водної частини встановлювали таким, що дорівнює 5-6, і отриманий осад екстрагували дихлорметаном. Водну частину екстрагували CH_2Cl_2 (2×50 мл). Органічні шари поєднували, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням сполуки 17 (1,55 г, 93 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,32 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 8,13-8,05 (м, 1H), 7,58-7,48 (м, 4H), 7,38-7,29 (м, 5H), 5,21-5,15 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 5,07-4,93 (м, 1H), 4,70-4,54 (м, 1H), 3,77-3,62 (м, 1H), 3,57-3,35 (м, 2H), 2,84-2,68 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).
- 10
- 15

Одержання сполуки 19

Сполуку 18 (100 мг, 0,56 ммоль) у ТГФ (2,5 мл) обробляли DEPBT (218 мг, 0,72 ммоль), 17 (289 мг, 0,56 ммоль) і DIPEA (0,3 мл, 1,68 ммоль), послідовно, і перемішували при кімнатній

температурі протягом 16 годин. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл), швидко промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (2×50 мл) і насиченим водним сольовим розчином (50 мл) і сушили над Na_2SO_4 . Розчинник упарювали, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (8 % метанол/ CH_2Cl_2), одержуючи амід 19 (250 мг, 66 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,34 (дд, $J=8,3$, 1,4 Гц, 1H), 8,21 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,61-7,47 (м, 4H), 7,39-7,27 (м, 5H), 7,16 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,05 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 5,36-5,19 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,36-4,53 (м, 1H), 3,66-3,42 (м, 4H), 2,79 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,57 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,40 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,32 (с, 6H), 1,86-1,75 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

Одержання сполуки 20

Суспензію 19 (210 мг, 0,31 ммоль) і 10 % Pd/C (150 мг) у суміші MeOH (3,0 мл) і AcOH (0,3 мл) дегазували і піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі аміну 22, яку нейтралізували за допомогою триетиламіну, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (CMA, 80:18:2), одержуючи вільний амін 20 (130 мг, 77 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,24 (дд, $J=8,1$, 2,1 Гц, 1H), 8,08 (дд, $J=8,2$, 1,5 Гц, 1H), 7,58-7,47 (м, 2H), 7,33-7,20 (м, 4H), 7,07-7,05 (м, 2H), 4,53 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,66-3,55 (м, 2H), 3,09 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,82 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,57 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,35 (дд, $J=10,5$, 7,5 Гц, 2H), 2,24 (с, 6H), 1,84-1,61 (м, 6H), 1,36 (с, 7H), 1,10 (с, 2H).

Одержання 22

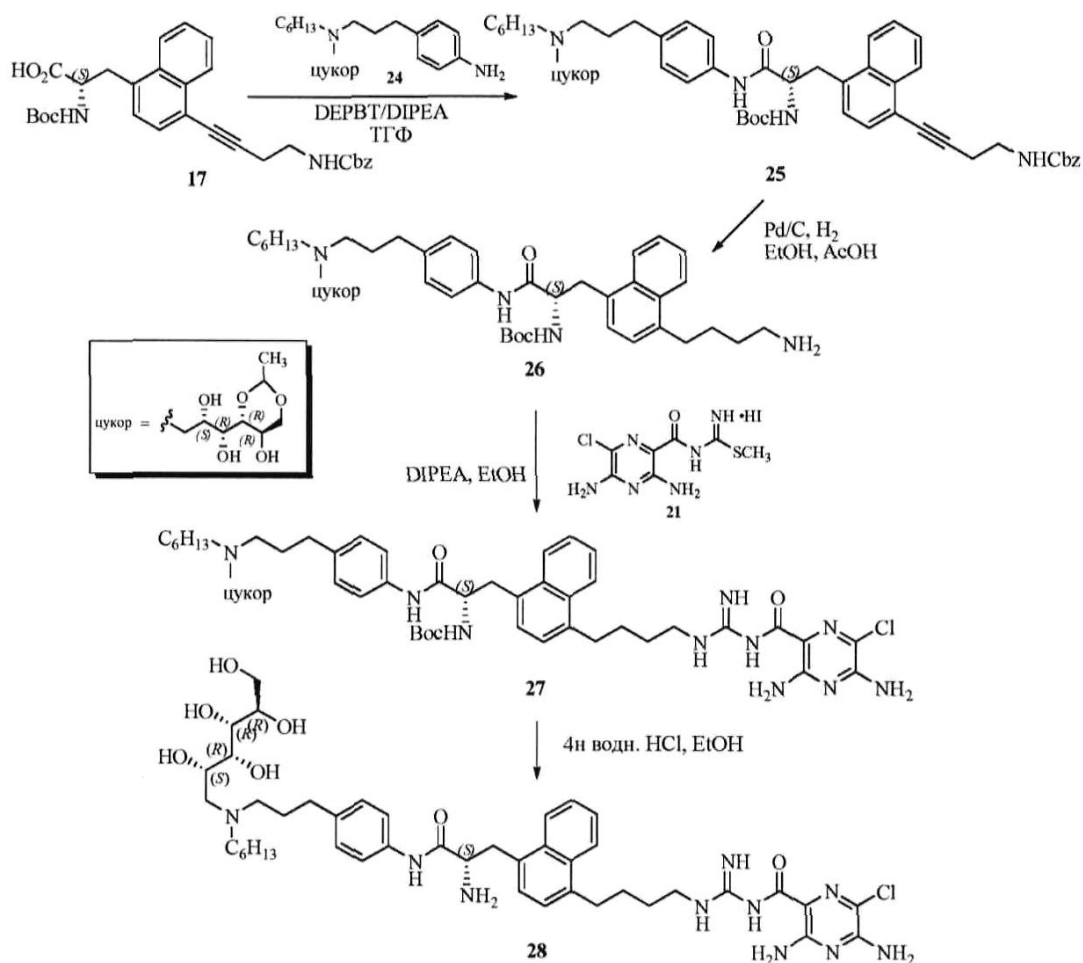
Розчин аміну 20 (122 мг, 0,22 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідотіоату (21, 139 мг, 0,35 ммоль) у EtOH (4,0 мл) обробляли DIPEA (0,31 мл, 1,76 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 80:18:2 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$) з одержанням гуанідину 22 (111 мг, 66 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,23 (дд, $J=7,5$, 2,4 Гц, 1H), 8,10 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,57-7,48 (м, 2H), 7,29 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,13-7,05 (м, 2H), 4,53 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,60-3,37 (м, 2H), 3,23 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,15-3,03 (м, 2H), 2,55 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,29 (дд, $J=9,7$, 7,6 Гц, 2H), 2,21 (с, 6H), 1,86-1,64 (м, 6H), 1,36 (с, 7H), 1,12 (с, 2H).

Одержання HCl солі сполуки 23 (S)-3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-(2-аміно-3-(4-(3-(диметиламіно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду

4н HCl у діоксані (3,0 мл) додавали до 22 (100 мг, 0,13 ммоль), потім додавали воду (1,0 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник видаляли і нейтралізували за допомогою 1н NaOH (водний), отриманий твердий продукт промивали водою і знову обробляли 1н HCl (водний), воду видаляли, і залишок ліофілізували з одержанням сполуки 22 (65 мг, 65 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 10,50 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 10,46-10,40 (м, 1H), 9,26 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 9,01-8,74 (м, 2H), 8,61 (ушир. с, 1H), 8,35 (дд, $J=6,6$, 3,4 Гц, 1H), 8,13 (дд, $J=6,5$, 3,3 Гц, 1H), 7,58 (ддд, $J=9,9$, 6,6, 3,6 Гц, 2H), 7,42 (ушир. с, 1H), 7,40 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,29-4,20 (м, 1H), 3,64-3,49 (м, 2H), 3,12-3,03 (м, 2H), 3,02-2,94 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,56 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 1,97-1,88 (м, 2H), 1,79-1,61 (м, 4H).

3. Одержання 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(гексил((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (28)

Схема 4



Одержання сполуки 25

Сполуку 24 (165 мг, 0,38 ммоль) у ТГФ (10 мл) обробляли DEPBT (148 мг, 0,48 ммоль), 17 (200 мг, 0,38 ммоль), і DIPEA (0,2 мл, 1,14 ммоль), послідовно, і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (100 мл), швидко промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (2×50 мл) і насиченим водним сольовим розчином (50 мл) і сушили над Na₂SO₄. Розчинник упарювали, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (8 % метанол/CH₂Cl₂), одержуючи амід 25 (210 мг, 60 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,35 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,51 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,37-7,27 (м, 6H), 7,16-7,02 (м, 3H), 5,24-5,16 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,68 (ddd, J=11,3, 10,3, 5,1 Гц, 1H), 4,56 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,19-4,09 (м, 1H), 3,90-3,76 (м, 5H), 3,74-3,68 (м, 1H), 3,63-3,46 (м, 5H), 3,45-3,24 (м, 3H), 2,80 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,70-2,35 (м, 8H), 1,81-1,67 (м, 2H), 1,63-1,53 (м, 1H), 1,35-1,20 (м, 6H), 1,21 (с, 9H), 1,31 (д, J=5,1 Гц, 3H), 0,87 (т, J=6,2 Гц, 3H).

Одержання сполуки 26

Суспензію 25 (280 мг, 0,30 ммоль) і 10 % Pd/C (560 мг) у суміші EtOH (9,0 мл) і AcOH (1,0 мл) дегазували і піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі аміну 22, що нейтралізували за допомогою NaHCO₃, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (СМА, 80:18:2), одержуючи вільний амін 26 (160 мг, 67 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,29 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,60 (т, J=6,9 Гц, 1H), 7,55 (ddd, J=8,2, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,18 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,02-7,96 (м, 1H), 7,95-6,88 (м, 2H), 6,77-6,69 (м, 1H), 5,56-5,35 (м, 1H), 4,68 (кв, J=5,1 Гц, 1H), 4,61-4,53 (м, 1H), 4,12 (дд, J=10,8, 5,4 Гц, 1H), 3,89-3,80 (м, 2H), 3,74 (т, J=3,3 Гц, 2H), 3,46 (д, J=3,8 Гц, 1H), 3,39 (т, J=10,7 Гц, 2H), 3,18-3,09 (м, 1H), 3,02-2,92 (м, 1H), 2,68 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,61-2,47 (м,

5H), 2,46-2,37 (м, 4H), 1,77-1,63 (м, 4H), 1,33 (д, J=5,1 Гц, 3H), 1,31-1,20 (м, 8H), 1,21 (с, 9H), 0,88 (т, J=6,7 Гц, 3H).

Одержання сполуки 27

5 Розчин аміну 26 (155 мг, 0,20 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідоіату (21, 123 мг, 0,31 ммоль) у EtOH (8,0 мл) обробляли DIPEA (0,28 мл, 1,56 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °С у герметично закритій пробірці протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH), потім за допомогою обернено-фазової хроматографії (Gold C18) з одержанням гуанідину 27 (100 мг, 51 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,23 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,56-7,49 (м, 2H), 7,29 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,24 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,08 (д, J=7,9 Гц, 2H), 4,67 (кв, J=5,1 Гц, 1H), 4,56-4,50 (м, 1H), 4,04 (дд, J=10,8, 5,4 Гц, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,82-3,74 (м, 2H), 3,51-3,46 (м, 1H), 3,25 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,15-3,06 (м, 2H), 2,71 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 2,60-2,45 (м, 6H), 1,87-1,63 (м, 6H), 1,48-1,40 (м, 6H), 1,33-1,26 (м, 6H), 1,23 (д, J=5,1 Гц, 3H), 1,20 (с, 9H), 0,89 (т, J=6,7 Гц, 3H).

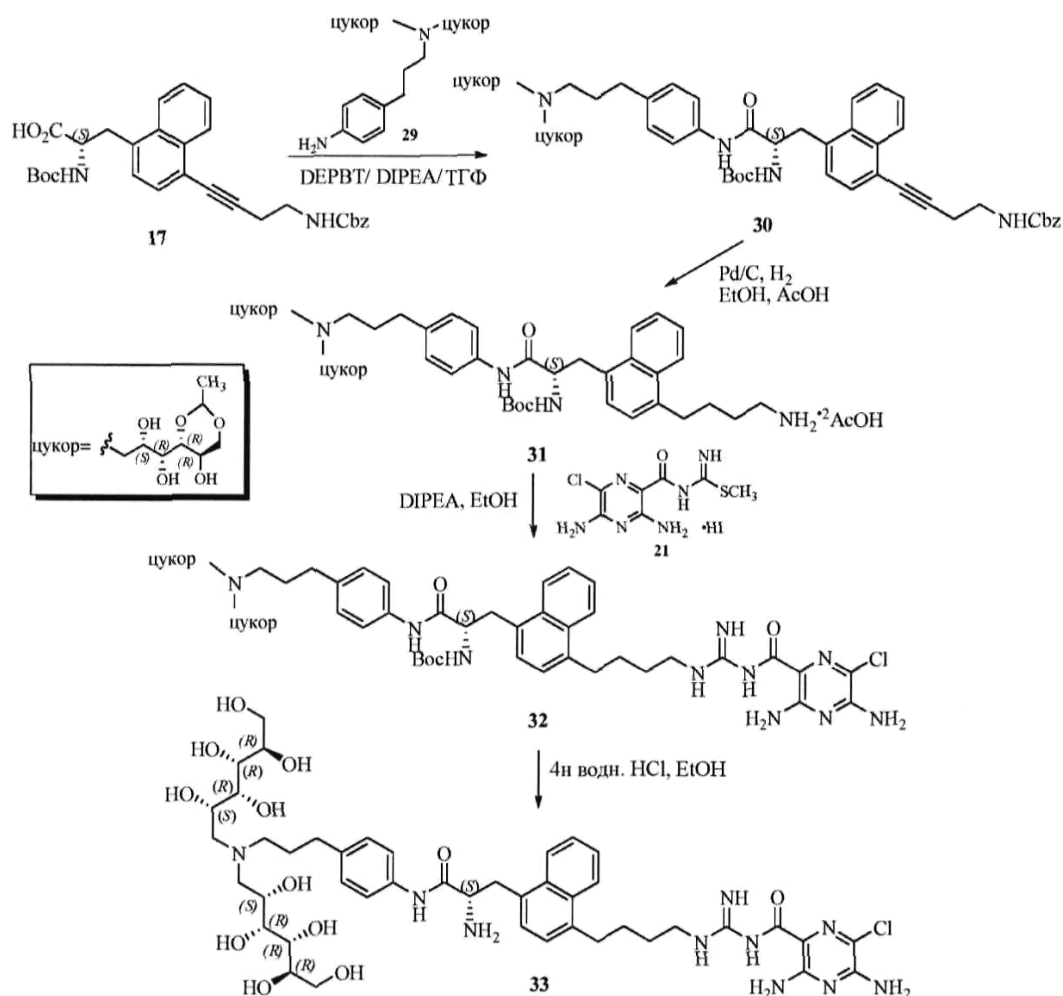
Одержання HCl солі сполуки 28 - 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(гексил((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксипропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду

20 4н HCl у воді (3,0 мл) додавали до 27 (80 мг, 0,08 ммоль) у етанолі (0,5 мл), і реакційну суміш перемішували при температурі 40 °С протягом 6 годин. Розчинник видаляли, додавали додаткову кількість 4н HCl, і суміш нагрівали при температурі 40 °С протягом ще 4 годин. Розчинник видаляли, додавали воду, і залишок ліофілізували з одержанням сполуки 28 (78 мг, 99 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,58 (ушир. с, 1H), 10,56 (ушир. с, 1H), 9,70-9,58 (м, 1H), 9,38-9,31 (м, 1H), 9,04-8,84 (м, 2H), 8,70 (ушир. с, 1H), 8,43-8,34 (м, 1H), 8,16-8,08 (м, 1H), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,46-7,37 (м, 4H), 7,34 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,52-5,46 (м, 1H), 4,85-4,76 (м, 1H), 4,68-4,52 (м, 2H), 4,49-4,37 (м, 1H), 4,32-4,22 (м, 1H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,72-3,43 (м, 6H), 3,17-2,97 (м, 8H), 2,02-1,90 (м, 2H), 1,77-1,54 (м, 6H), 1,33-1,21 (м, 6H), 0,86 (т, J=6,6 Гц, 3H).

30 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,23 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,35-7,32 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 7,21-7,12 (м, 2H), 4,35-4,25 (м, 1H), 4,17-4,02 (м, 1H), 3,86-3,75 (м, 2H), 3,73-3,59 (м, 6H), 3,23-3,08 (м, 9H), 2,73-2,60 (м, 2H), 2,11-1,97 (м, 2H), 1,91-1,75 (м, 4H), 1,74-1,62 (м, 2H), 1,44-1,30 (м, 6H), 0,92 (т, J=6,6 Гц, 3H)

35 4. Одержання 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(біс((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксипропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (33)

Схема 5



Одержання сполуки 30

Сполуку 29 (290 мг, 0,54 ммоль) у ТГФ (8,0 мл) обробляли DEPBT (210 мг, 0,70 ммоль), 17 (311 мг, 0,60 ммоль) і DIPEA (0,28 мл, 1,62 ммоль), послідовно, і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл), швидко промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (2×50 мл) і насиченим водним сольовим розчином (50 мл) і сушили над Na_2SO_4 . Розчинник упарювали, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (8 % метанол/ CH_2Cl_2), одержуючи амід 30 (400 мг, 72 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,36-8,26 (м, 1H), 8,20-8,09 (м, 1H), 8,03-7,85 (м, 1H), 7,61-7,46 (м, 1H), 7,49 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,38-7,28 (м, 5H), 7,18-6,96 (м, 4H), 5,51-5,36 (м, 1H), 5,32-5,21 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,67 (кв, J=5,1 Гц, 2H), 4,66-4,53 (м, 1H), 4,11 (дд, J=10,4, 5,2 Гц, 2H), 4,06-3,96 (м, 2H), 3,93-3,86 (м, 2H), 3,86-3,77 (м, 2H), 3,68-3,56 (м, 2H), 3,56-3,44 (м, 6H), 3,39 (т, J=10,4 Гц, 2H), 3,05 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,96-2,88 (м, 2H), 2,79 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,64-2,61 (м, 4H), 1,93-1,72 (м, 4H), 1,48-1,40 (м, 2H), 1,35 (с, 9H), 1,29 (д, J=5,1 Гц, 6H).

Одержання сполуки 31

Суспензію 30 (400 мг, 0,39 ммоль) і 10 % Pd/C (210 мг) у суміші EtOH (54 мл) і AcOH (6,0 мл) дегазували і піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі аміну 31 (333 мг, 84 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,25 (дд, J=7,5, 2,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,31 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,26 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,8 Гц, 2H), 4,70 (кв, J=4,9 Гц, 2H), 4,54 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,18-4,10 (м, 2H), 4,06 (дд, J=10,6, 5,3 Гц, 2H), 3,87-3,82 (м, 2H), 3,81-3,68 (м, 3H), 3,53 (дд, J=9,5, 1,8 Гц, 2H), 3,39 (т, J=9,2 Гц, 3H), 3,35-3,30 (м, 2H), 3,15-3,08 (м, 2H), 2,92 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,09-2,00 (м, 4H), 2,77-2,58 (м, 2H), 1,95 (с, 6H), 1,88-1,60 (м, 4H), 1,36 (с, 9H), 1,25 (д, J=4,9 Гц, 6H).

Одержання 32

Розчин 31 (370 мг, 0,36 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідоїату (21, 226 мг, 0,58 ммоль) у EtOH (12 мл) обробляли DIPEA (0,51 мл, 2,88 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) з одержанням гуанідину 32 (250 мг, 63 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,23 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,13-8,03 (м, 1H), 7,54-7,49 (м, 2H), 7,30-7,20 (м, 4H), 7,13-7,04 (м, 2H), 4,67 (кв, J=4,9 Гц, 2H), 4,54-4,49 (м, 1H), 4,03 (дд, J=10,8, 5,4 Гц, 2H), 3,91-3,84 (м, 2H), 3,82-3,72 (м, 5H), 3,48-3,43 (м, 5H), 3,41-3,34 (м, 2H), 3,13-3,10 (м, 2H), 2,68-2,50 (м, 8H), 1,87-1,67 (м, 6H), 1,36 (с, 9H), 1,23 (д, J=4,9 Гц, 6H).

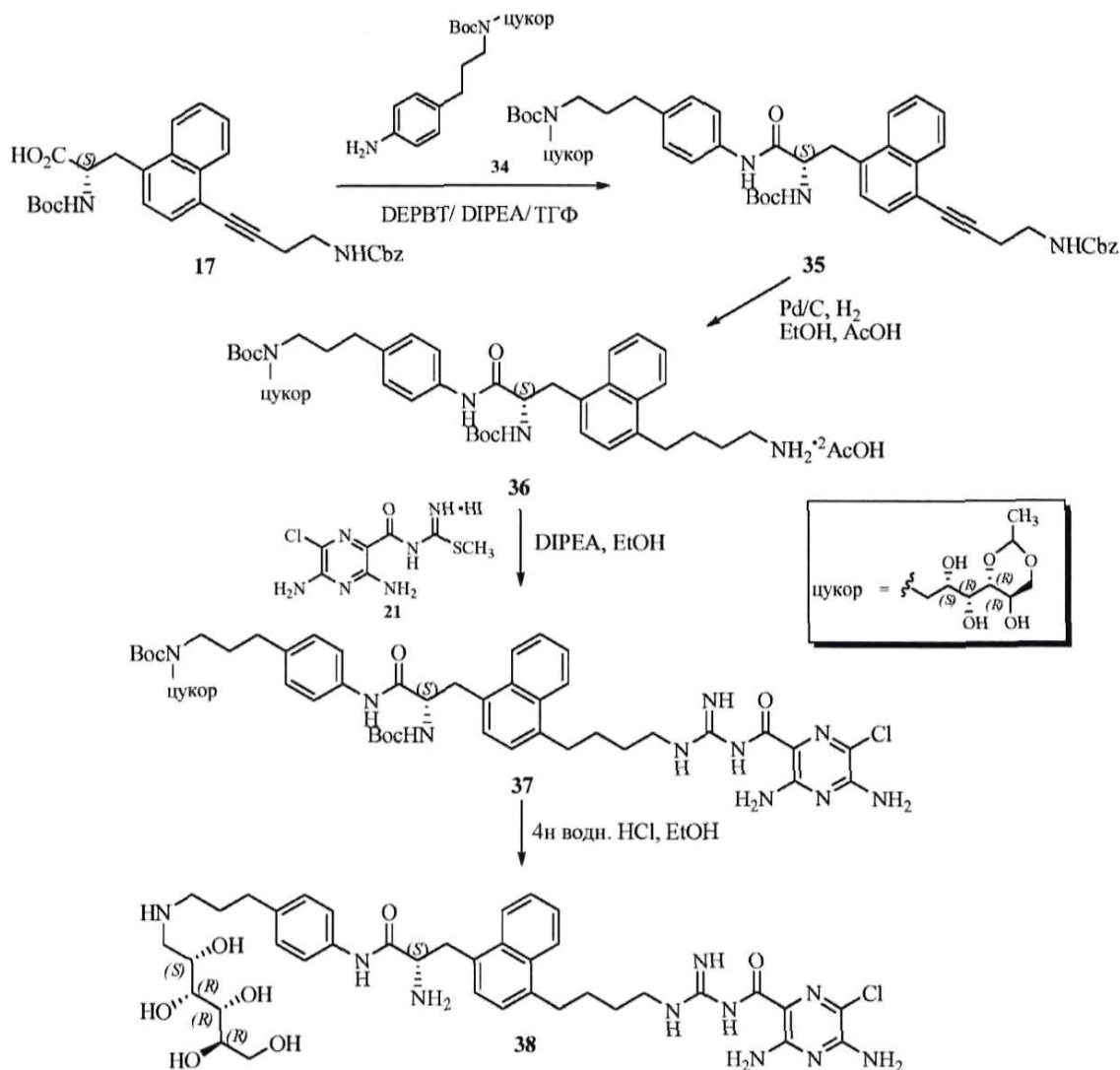
Одержання HCl солі 33 - 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(біс((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду

4н HCl у воді (6,0 мл) додавали до 32 (200 мг, 0,18 ммоль) у етанолі (2,0 мл), і реакційну суміш перемішували при температурі 40 °C протягом 8 годин. Розчинник видаляли, додавали додаткову кількість 4н HCl, і суміш нагрівали при температурі 40 °C протягом додаткових 6 годин. Розчинник видаляли, суміш очищували за допомогою обернено-фазової хроматографії (колонка Gold), і залишок ліофілізували з одержанням сполуки 33 (138 мг, 59 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,48 (ушир. с, 1H), 10,45-10,41 (м, 1H), 9,25-9,19 (м, 1H), 8,95-8,85 (м, 1H), 8,81-8,69 (м, 1H), 8,64-8,46 (м, 4H), 8,36-8,29 (м, 1H), 8,18-8,10 (м, 1H), 7,62-7,55 (м, 2H), 7,46-7,38 (м, 4H), 7,34 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,7 Гц, 2H), 5,48-5,39 (м, 2H), 4,87-4,75 (м, 2H), 4,68-4,33 (м, 4H), 4,28-4,17 (м, 1H), 4,05-3,93 (м, 2H), 3,72-3,65 (м, 2H), 3,62-3,53 (м, 4H), 3,52-3,35 (м, 8H), 3,27-3,13 (м, 6H), 3,3,10-3,00 (м, 2H), 2,62-2,48 (м, 4H), 2,03-1,90 (м, 2H), 1,78-1,61 (м, 4H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,24-8,20 (м, 1H), 8,18-8,15 (м, 1H), 7,57 (тд, J=4,6, 1,5 Гц, 2H), 7,38 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,4, 2,6 Гц, 2H), 7,16 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 2H), 4,28 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,19-4,13 (м, 1H), 4,12-4,07 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 2H), 3,77 (дд, J=10,4, 5,2 Гц, 2H), 3,73-3,60 (м, 6H), 3,49-3,45 (м, 2H), 3,42-3,34 (м, 6H), 3,26-3,23 (м, 1H), 3,19-3,13 (м, 2H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,74-2,59 (м, 2H), 2,14-2,00 (м, 2H), 1,90-1,72 (м, 4H).

5. Одержання 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-оксо-3-(4-(3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексиламіно)пропіл)феніламіно)пропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (38)

Схема 6



Одержання сполуки 35

Сполуку 34 (400 мг, 0,91 ммоль) у ТГФ (15 мл) обробляли DEPBT (389 мг, 1,30 ммоль), 17 (516 мг, 1,00 ммоль) і DIPEA (0,52 мл, 3,00 ммоль), послідовно, і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл), швидко промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (2×50 мл) і насиченим водним сольовим розчином (50 мл) і сушили над Na_2SO_4 . Розчинник упарювали, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (8 % метанол/ CH_2Cl_2), одержуючи амід 35 (700 мг, 83 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,35 (дд, $J=8,2, 1,5$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,64-7,35 (м, 4H), 7,38-7,26 (м, 5H), 7,06 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,17-7,09 (м, 2H), 5,21-5,13 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,69 (кв, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,55 (кв, $J=7,25$ Гц, 1H), 4,15 (дд, $J=11,4, 5,6$ Гц, 1H), 4,11-4,02 (м, 1H), 4,07-3,92 (м, 1H), 3,88-3,77 (м, 1H), 3,73-3,67 (м, 1H), 3,64-3,49 (м, 5H), 3,41 (д, $J=10,6$ Гц, 2H), 3,37-3,30 (м, 2H), 3,29-3,20 (м, 3H), 2,80 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,52 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 1,90-1,76 (м, 3H), 1,42 (с, 18 H), 1,32 (д, $J=5,2$ Гц, 3H).

Одержання сполуки 36

Суспензію 35 (700 мг, 0,74 ммоль) і 10 % Pd/C (400 мг) у суміші EtOH (90 мл) і AcOH (10 мл) дегазували і піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі аміну 36 (650 мг, 95 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,20 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,86-7,71 (м, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,58-7,43 (м, 2H), 7,36-7,26 (м, 2H), 7,02-6,91 (м, 2H), 4,70-4,63 (м, 1H), 4,61-4,54 (м, 1H), 4,20-4,05 (м, 2H), 4,04-3,90 (м, 1H), 3,89-3,68 (м, 3H),

3,67-3,46 (м, 3H), 3,45-3,27 (м, 5H), 3,29-3,21 (м, 4H), 3,11-2,91 (м, 4H), 2,90-2,76 (м, 2H), 2,48 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,08 (с, 6H), 1,86-1,61 (м, 6H), 1,41 (с, 15H), 1,32 (д, J=5,1 Гц, 3H), 1,25 (с, 3H).

Одержання 37

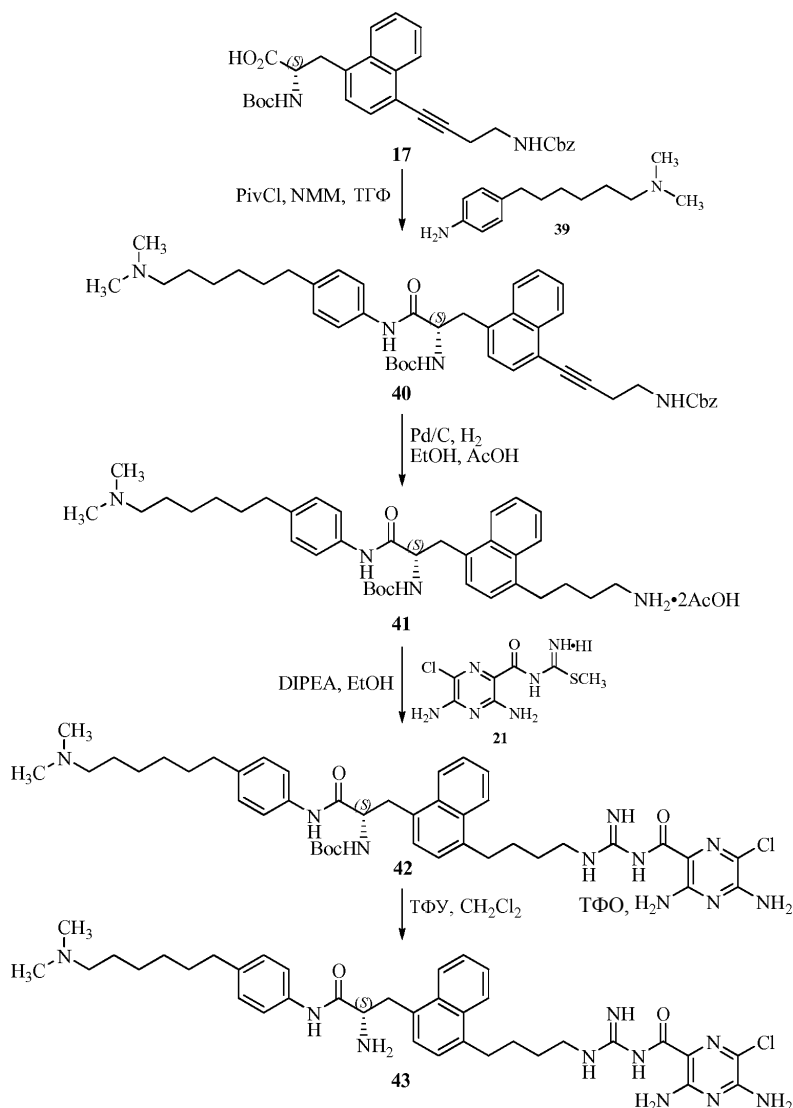
5 Розчин 36 (650 мг, 0,70 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідоіату (21, 436 мг, 1,13 ммоль) у EtOH (12 мл) обробляли DIPEA (0,90 мл, 5,60 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °С у герметично закритій пробірці протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) з одержанням гуанідину 37 (444 мг, 62 %) у вигляді
10 твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,23 (дд, J=7,7, 2,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,57-7,47 (м, 2H), 7,33-7,21 (м, 4H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 2H), 4,68 (кв, J=5,0 Гц, 1H), 4,53 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,04 (дд, J=10,8, 5,4 Гц, 1H), 4,03-3,93 (м, 1H), 3,25 (ддд, J=10,3, 9,2, 5,2 Гц, Н), 3,71-3,65 (м, 1H), 3,58-3,37 (м, 4H), 3,27-3,20 (м, 4H), 3,20-3,15 (м, 1H), 3,14-3,05 (м, 2H), 2,66 (кв, J=7,5 Гц, 1H), 2,53 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,89-1,76 (м, 4H), 1,76-1,64 (м, 2H), 1,36 (с, 6H),
15 1,42 (с, 9H), 1,25 (д, J=5,0 Гц, 3H), 1,11 (с, 3H).

Одержання HCl солі 38

4н HCl у воді (6,0 мл) додавали до 37 (240 мг, 0,23 ммоль) у етанолі (3,0 мл), і реакційну суміш перемішували при температурі 40 °С протягом 8 годин. Розчинник видаляли, додавали
20 додаткову кількість 4н HCl, і суміш нагрівали при температурі 40 °С протягом ще 8 годин. Розчинник видаляли, суміш очищували за допомогою обернено-фазової хроматографії (колонка Gold), і залишок ліофілізували з одержанням сполуки 38 (251 мг, 64 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,50 (ушир. с, 1H), 9,28 (т, J=5,7 Гц, 1H), 9,02-8,87 (м, 1H), 8,86-8,75 (м, 1H), 8,72-8,55 (м, 4H), 8,39-8,33 (м, 1H), 8,16-8,10 (м, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,40 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,34 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,38 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,74 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,64-4,51 (м, 2H), 4,49-4,35 (м, 1H), 4,30-4,20 (м, 2H), 3,94-3,86 (м, 1H), 3,70-3,64 (м, 1H), 3,63-3,52 (м, 3H), 3,51-3,34 (м, 6H), 3,15-2,98 (м, 3H), 2,98-2,81 (м, 3H), 2,58 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,96-1,85 (м, 2H), 1,79-1,61 (м, 4H).
25 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,26-8,20 (м, 1H), 8,19-8,14 (м, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,38 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 2H), 7,14 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,29 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,07-4,00 (м, 1H), 3,83 (дд, J=9,8, 1,5 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=9,8, 2,6 Гц, 1H), 3,73-3,64 (м, 5H), 3,37 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,21-3,11 (м, 4H), 3,06-2,96 (м, 2H), 2,66 (т, J=7,7 Гц, 2H), 2,03-1,94 (м, 2H), 1,90-1,75 (м, 4H).

6. Одержання (S)-3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-(2-аміно-3-(4-(6-(диметиламіно)гексил)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксамід (43)

35 Схема 7



Одержання сполуки 40

Розчин кислоти 17 (880 мг, 1,70 ммоль) у ТГФ (30 мл) охолоджували до температури 0 °С на крижаній бані. Додавали NMM (0,37 мл, 3,40 ммоль), потім PivCl (0,20 мл, 1,70 ммоль), і реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 2 годин. Додавали 39 (375 мг, 1,70 ммоль, 15 мл ТГФ), і реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом ще 10 хв. Реакційну суміш доводили до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Органічний розчинник видаляли. Залишок обробляли водою й екстрагували CH₂Cl₂ (3×100 мл). Органічні шари поєднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (4 % метанол у хлороформі) з одержанням аміду 40 (719 мг, 59 %) у вигляді твердої речовини світло жовтого кольору: [M+H]⁺ 720.

Одержання сполуки 41

Суспензію 40 (719 мг, 1,00 ммоль) і 10 % Pd/C (300 мг) у суміші EtOH (110 мл) і AcOH (20 мл) дегазували і піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі аміну 41 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (660 мг, 93 %): [M+H]⁺ 589.

Одержання сполуки 42

Розчин аміну 41 (660 мг, 0,93 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідатіоату (21, 650 мг, 1,67 ммоль) у EtOH (10 мл) обробляли DIPEA (1,66 мл, 9,3 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °С у герметично закритій пробірці протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) з одержанням гуанідину 42 (370 мг, 50 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: [M+H]⁺ 801.

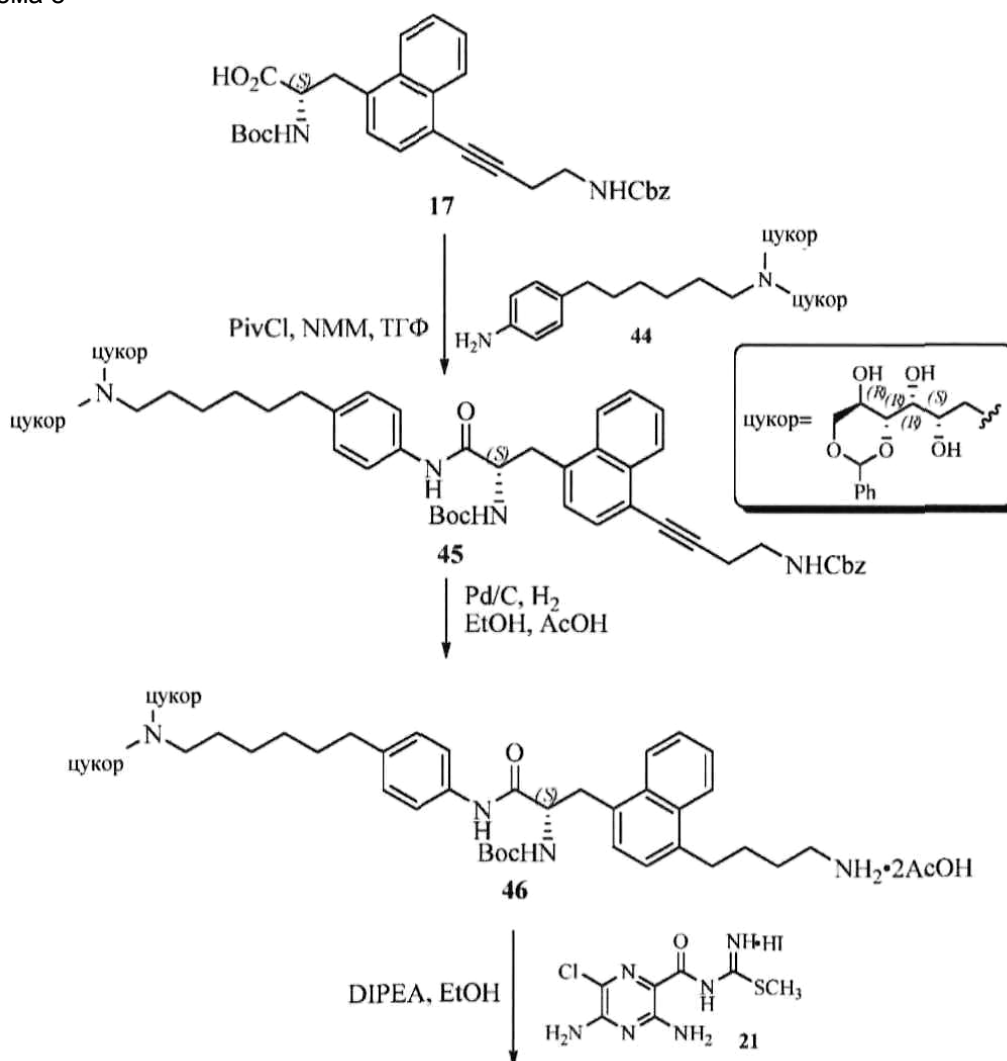
Одержання HCl солі сполуки 43 (S)-3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-(2-аміно-3-(4-(6-(диметиламіно)гексил)феніламіно)-3-оксopропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоіл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду

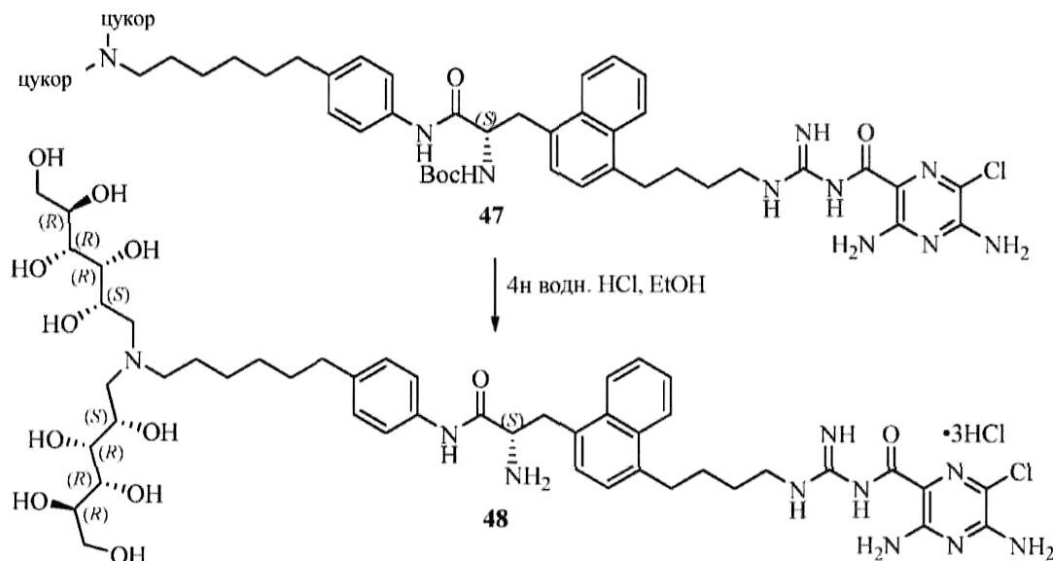
До 42 (370 мг, 0,46 ммоль) у CH_2Cl_2 (10 мл) додавали ТФО (10 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли, додавали додаткову кількість 1н HCl, і розчинник видаляли. Суміш очищували за допомогою обернено-фазової хроматографії (колонка Gold), і залишок ліофілізували з одержанням сполуки 43 (290 мг, 92 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,39 (ушир. с, 2H), 9,25 (ушир. с, 1H), 9,02-8,87 (м, 1H), 8,86-8,73 (м, 2H), 8,71-8,44 (м, 2H), 8,35 (ушир. с, 1H), 8,13 (дд, $J=6,8, 3,8$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=6,5, 3,2$ Гц, 2H), 7,42 (ушир. с, 2H), 7,35 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,33 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,26-4,18 (м, 1H), 3,65-3,48 (м, 2H), 3,39-3,32 (м, 3H), 3,06 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,99-2,91 (м, 2H), 2,69 (с, 6H), 1,77-1,56 (м, 6H), 1,52 (т, $J=8,2$ Гц, 2H), 1,34-1,21 (м, 4H).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,22-8,17 (м, 1H), 8,16-8,12 (м, 1H), 7,58-7,51 (м, 2H), 7,36 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8,04$ Гц, 2H), 7,05 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 4,24 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,70-3,58 (м, 2H), 3,33 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,14 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,09-3,03 (м, 2H), 2,84 (с, 6H), 2,53 (т, $J=8,6$ Гц, 2H), 1,88-1,73 (м, 4H), 1,72-1,63 (м, 2H), 1,61-1,52 (м, 2H), 1,41-1,32 (м, 4H).

7. Одержання 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-(S)-2-аміно-3-(4-(6-(біс((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)гексил)феніламіно)-3-оксopропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоіл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду

Схема 8





Одержання сполуки 45;

Розчин кислоти 17 (900 мг, 1,74 ммоль) у ТГФ (40 мл) охолоджували до температури 0 °С на крижаній бані. Додавали NMM (0,38 мл, 3,48 ммоль), потім PivCl (0,21 мл, 1,74 ммоль), і реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 2 годин. Додавали 44 (1,21 г, 1,74 ммоль, 20 мл ТГФ), і реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом ще 10 хв. Реакційну суміш доводили до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Органічний розчинник видаляли. Залишок обробляли водою й екстрагували CH₂Cl₂ (3×100 мл). Органічні шари поєднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (4% метанол у хлороформі) з одержанням аміду 45 (2,00 г, забруднений) у вигляді твердої речовини світло жовтого кольору: [M+H]⁺ 1196.

Одержання сполуки 46

Суспензію 45 (2,00 г, забруднений) і 10 % Pd/C (400 мг) у суміші EtOH (120 мл) і AcOH (20 мл) дегазували і піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі аміну 46, що нейтралізували за допомогою NaHCO₃, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (СМА, 80:18:2), одержуючи вільний амін 46 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (500 мг, 27 % за дві стадії): [M+H]⁺ 1067.

Одержання сполуки 47

Розчин аміну 46 (500 мг, 0,47 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідоіату (21, 330 мг, 0,84 ммоль) у EtOH (20 мл) обробляли DIPEA (0,84 мл, 94,70 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °С у герметично закритій пробірці протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) з одержанням гуанідину 47 (325 мг, 55 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: [M+H]⁺ 1278.

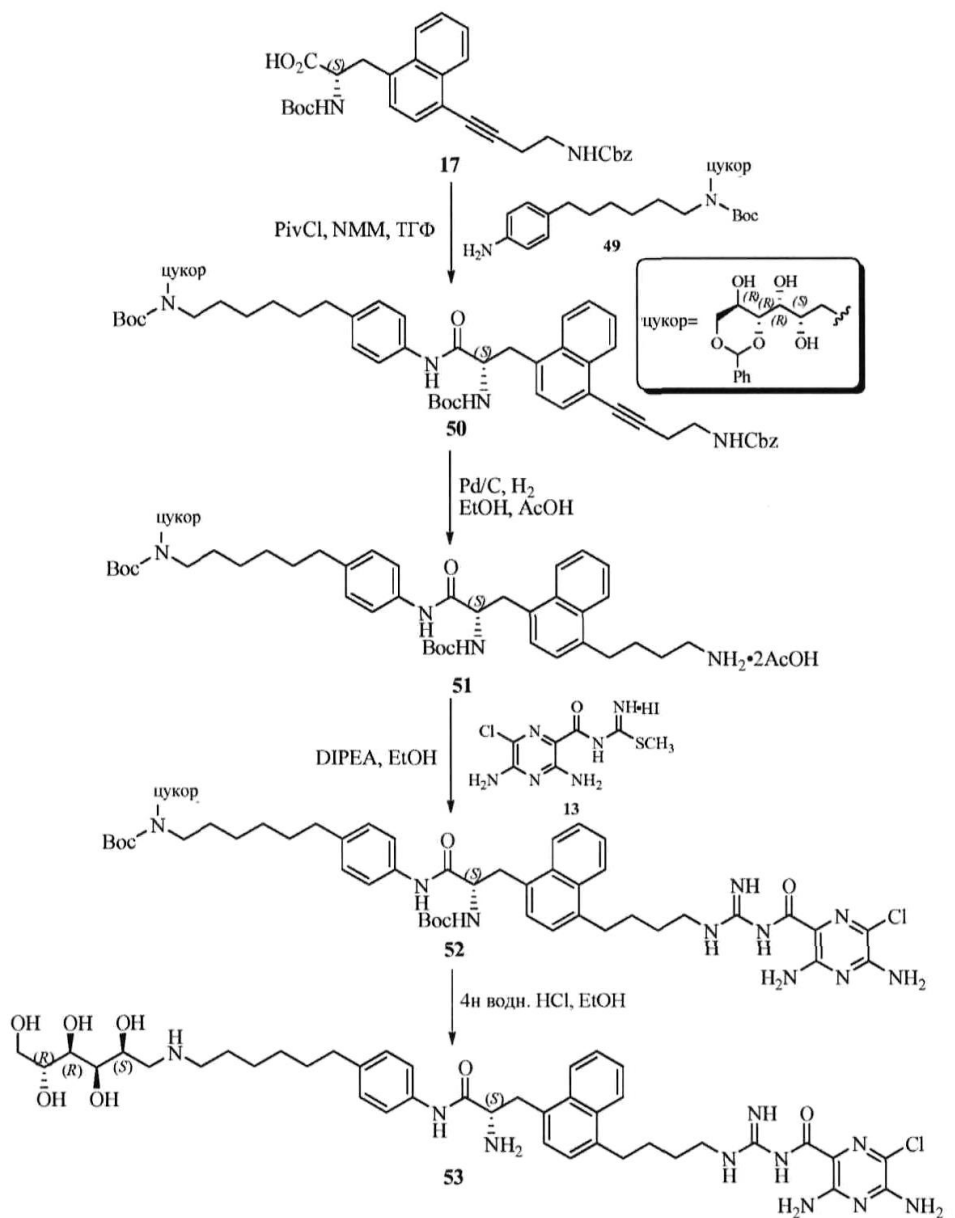
Одержання HCl солі сполуки 48 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(6-(біс((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)гексил)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду

4н HCl у воді (20 мл) додавали до 47 (325 мг, 0,25 ммоль) у EtOH (2,0 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли, суміш очищували за допомогою обернено-фазової хроматографії (колонка Gold), і залишок ліофілізували з одержанням сполуки 48 (165 мг, 60 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,52 (ушир. с, 1H), 10,44 (ушир. с, 1H), 9,28 (т, J=5,2 Гц, 1H), 9,00-8,88 (м, 1H), 8,87-8,75 (м, 1H), 8,63 (ушир. с, 2H), 8,60-8,50 (м, 1H), 8,39-8,33 (м, 1H), 8,17-8,11 (м, 1H), 7,58 (дд, J=6,5, 3,3 Гц, 2H), 7,47-7,35 (м, 2H), 7,36 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,33 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,72-3,66 (м, 3H), 3,60 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,57 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,53-3,46 (м, 3H), 3,45-3,38 (м, 3H), 3,37-3,27 (м, 4H), 3,26-3,12 (м, 4H), 3,06 (т, J=8,5 Гц, 2H), 1,76-1,60 (м, 6H), 1,58-1,47 (м, 2H), 1,35-1,23 (м, 4H).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,23-8,18 (м, 1H), 8,17-8,12 (м, 1H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,36 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,04 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,25 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,18-4,10 (м, 2H), 3,83-3,79 (м, 2H), 3,77 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 3,74 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 3,71-3,60 (м, 8H), 3,49-3,41 (м, 2H), 3,40-3,33 (м, 4H), 3,32-3,30 (м, 1H), 3,25-3,19 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 2H), 2,52 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,88-1,69 (м, 6H), 1,62-1,53 (м, 2H), 1,44-1,30 (м, 4H).

8. Одержання 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-оксо-3-(4-(6-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексиламіно)гексил)феніламіно)пропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду

Схема 9



Одержання сполуки 50

Розчин кислоти 17 (950 мг, 1,84 ммоль) у ТГФ (30 мл) охолоджували до температури 0°C на крижаній бані. Додавали NMM (0,40 мл, 3,68 ммоль), потім PivCl (0,23 мл, 1,84 ммоль), і реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 2 годин. Додавали 49 (800 мг, 1,47 ммоль, 10 мл ТГФ), і реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом ще 10 хв. Реакційну суміш доводили до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Органічний розчинник видаляли. Залишок обробляли водою й екстрагували CH_2Cl_2 (3×100 мл). Органічні шари поєднували, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (4 % метанол у хлороформі) з одержанням амідів 50 (1,40 г, забруднений) у вигляді твердої речовини світло жовтого кольору: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1043.

Одержання сполуки 51

Суспензію 50 (1,40 г, забруднений) і 10 % Pd/C (400 мг) у суміші EtOH (120 мл) і AcOH (20 мл) дегазували і піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі аміну 51, використовуюваного прямо на наступній стадії (1,20 г, сирий): $[M+H]^+$ 913.

Одержання сполуки 52

Розчин аміну 51 (1,20 г, 0,47 ммоль, сирий) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідатіоату (21, 723 мг, 1,86 ммоль) у EtOH (20 мл) при кімнатній температурі обробляли DIPEA (2,00 мл, 11,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) з одержанням гуанідину 52 (500 мг, 24 % за три стадії) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: $[M+H]^+$ 1125.

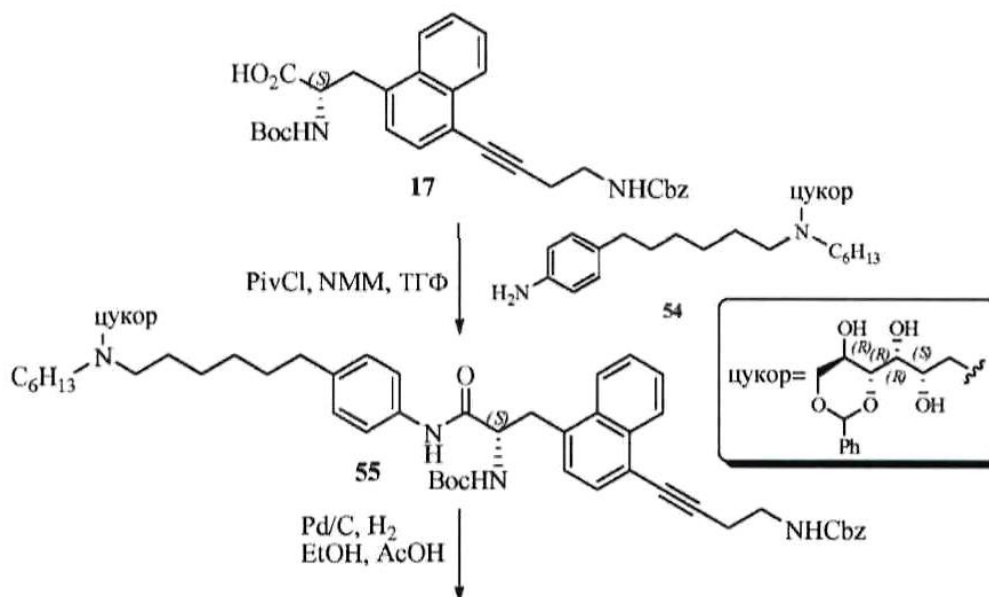
Одержання HCl солі сполуки 53 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-оксо-3-(4-(6-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексиламіно)гексил)феніламіно)пропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду

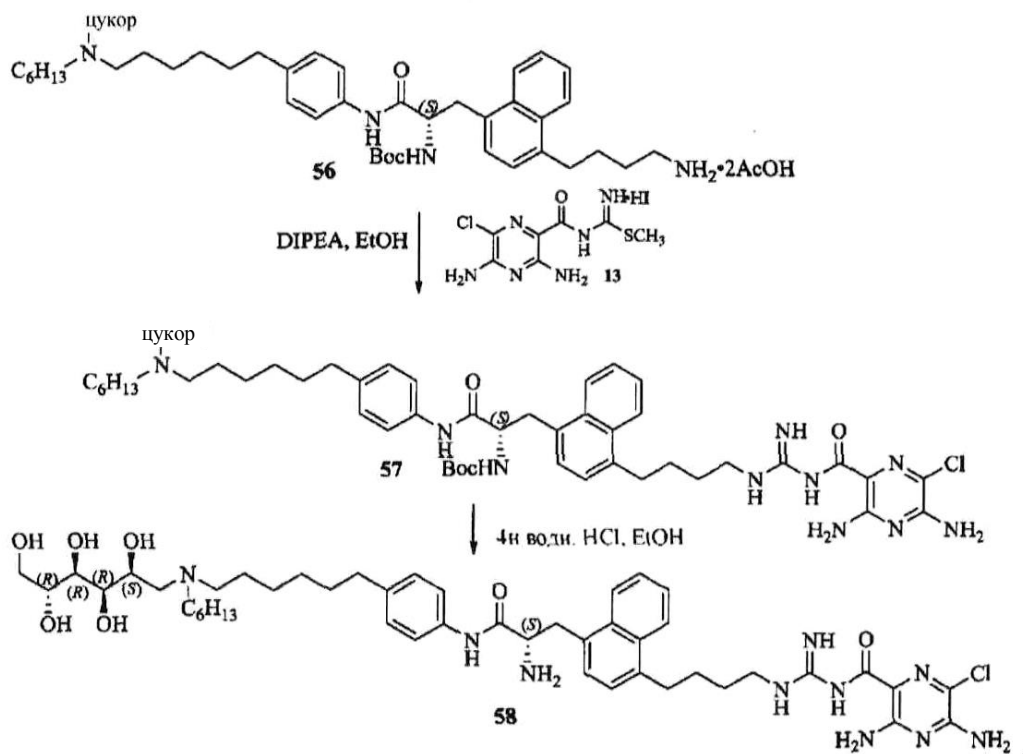
До 52 (500 мг, 0,44 ммоль) у EtOH (5,0 мл) додавали 4н HCl у воді (25 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли, суміш очищували за допомогою обернено-фазової хроматографії (колонка Gold), і залишок ліофілізували з одержанням сполуки 53 (170 мг, 41 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,52 (ушир. с, 1H), 10,45-10,41 (м, 1H), 9,31-9,24 (м, 1H), 9,02-8,89 (м, 1H), 8,88-8,76 (м, 1H), 8,70-8,58 (м, 3H), 8,57-8,46 (м, 2H), 8,40-8,31 (м, 1H), 8,17-8,10 (м, 1H), 7,62-7,54 (м, 2H), 7,42 (ушир. с, 2H), 7,36 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,33 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,7 Гц, 2H), 5,41-5,35 (м, 1H), 4,79-4,72 (м, 1H), 4,62-4,53 (м, 2H), 4,47-4,38 (м, 1H), 4,29-4,19 (м, 1H), 3,94-3,87 (м, 1H), 3,63-3,52 (м, 3H), 3,50-3,39 (м, 3H), 3,38-3,32 (м, 2H), 3,12-2,96 (м, 3H), 2,97-2,90 (м, 1H), 2,89-2,80 (м, 2H), 1,77-1,56 (м, 6H), 1,54-1,45 (м, 2H), 1,35-1,20 (м, 4H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,24-8,20 (м, 1H), 8,19-8,14 (м, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,38 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,1 Гц, 2H), 4,31-4,22 (м, 1H), 4,08-4,01 (м, 1H), 3,84 (дд, J=4,8, 1,3 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=10,1, 2,5 Гц, 1H), 3,71-3,62 (м, 5H), 3,36 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,19-3,12 (м, 4H), 3,03-2,96 (м, 2H), 2,55 (т, J=7,7 Гц, 2H), 1,90-1,74 (м, 4H), 1,73-1,64 (м, 2H), 1,63-1,53 (м, 2H), 1,45-1,31 (м, 4H).

9. Одержання 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(6-(гексил((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)гексил)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду

Схема 10





Одержання сполуки 55

Сполуку 54 (770 мг, 1,45 ммоль) у ТГФ (50 мл) обробляли DEPBT (564 мг, 1,88 ммоль), 17
 (752 мг, 1,45 ммоль) і DIPEA (0,77 мл, 4,35 ммоль), послідовно, і перемішували при кімнатній
 температурі протягом 16 годин. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок
 розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл), швидко промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (2×100
 мл) і насиченим водним сольовим розчином (50 мл) і сушили над Na_2SO_4 . Розчинник
 упарювали, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (5 %
 метанол/ CH_2Cl_2) і за допомогою обернено-фазової хроматографії (колонка Gold), одержуючи
 амід 55 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (800 мг, 54 %): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1027.

Одержання сполуки 56

Суспензію 55 (800 мг, 0,78 ммоль) і 10 % Pd/C (400 мг) у суміші EtOH (120 мл) і AcOH (30 мл)
 дегазували і піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 16 годин при кімнатній
 температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали
 MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі аміну 56 у вигляді твердої
 речовини жовтого кольору (780 мг, 99%): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 897.

Одержання сполуки 57

Розчин солі аміну 56 (780 мг, 0,75 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-
 карбонілкарбамімідоіату (21, 466 мг, 1,20 ммоль) у EtOH (20 мл) обробляли DIPEA (1,37 мл,
 7,67 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °C у
 герметично закритій пробірці протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і
 концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на
 силікагелі (80:18:2 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$) з одержанням гуанідину 57 (455 мг, 55 %) у вигляді
 твердої речовини жовтого кольору: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1110.

Одержання HCl солі сполуки 58 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(6-(гексил((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)гексил)феніламіно)-3-оксипропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоіл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду

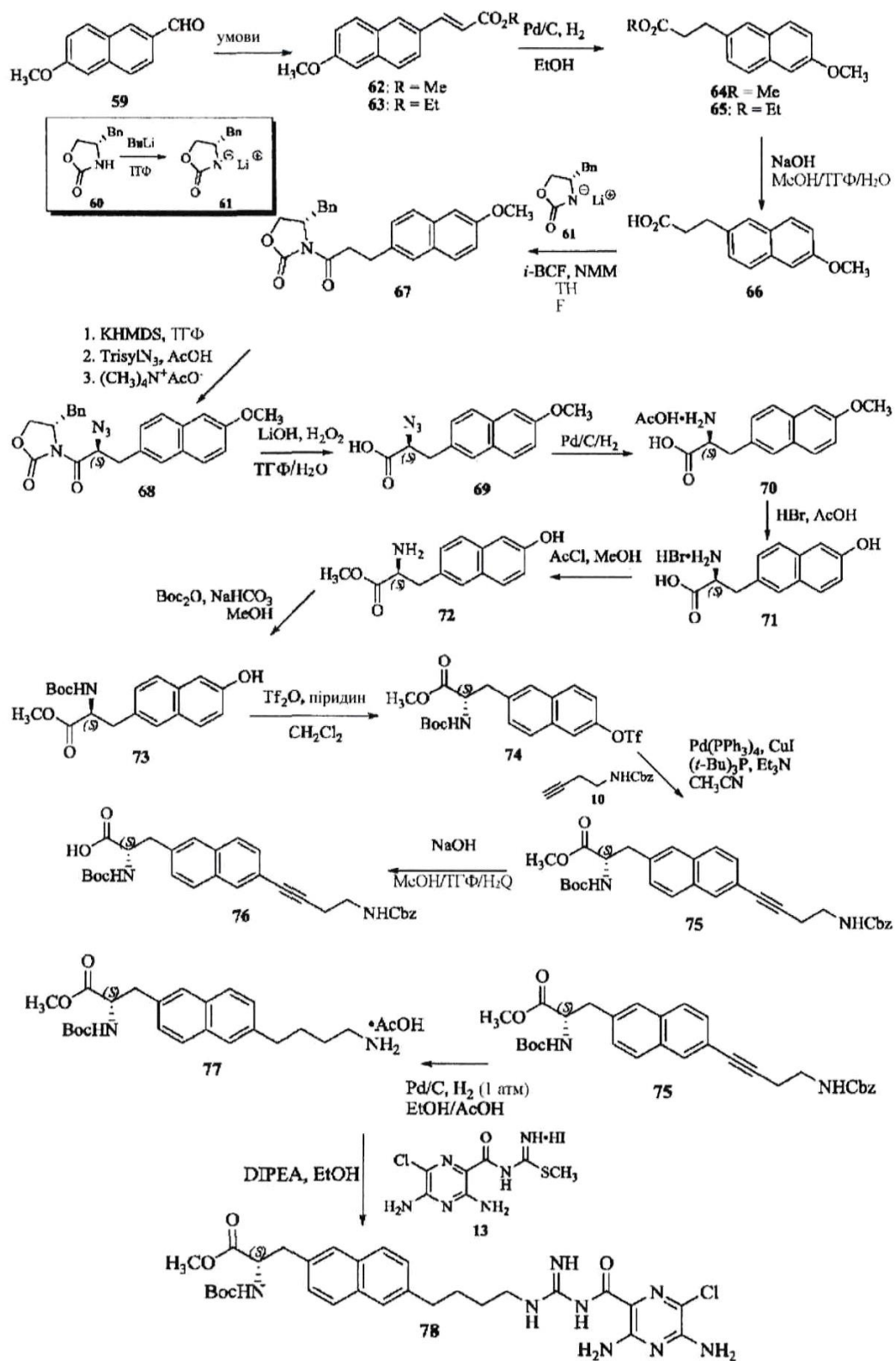
До 57 (455 мг, 0,41 ммоль) у етанолі (10 мл) додавали 4N HCl у воді (25 мл), і реакційну
 суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш очищували за
 допомогою обернено-фазової хроматографії (колонка Gold), і залишок ліофілізували з
 одержанням сполуки 58 (230 мг, 55 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР
 (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,45 (ушир. с, 1H), 9,30 (ушир. с, 1H), 9,09-8,49 (м, 3H), 8,41-8,32 (м, 1H),
 8,16-8,08 (м, 1H), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,42 (ушир. с, 2H), 7,37 (т, J=8,4 Гц, 2H), 7,32 (д, J=7,8 Гц,
 1H), 7,27 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,52-5,36 (м, 1H), 4,87-4,70 (м, 1H), 4,63-4,51 (м,
 2H), 4,47-4,38 (м, 1H), 4,23 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,03-3,94 (м, 1H), 3,71-3,66 (м, 1H), 3,65-3,52 (м, 2H),

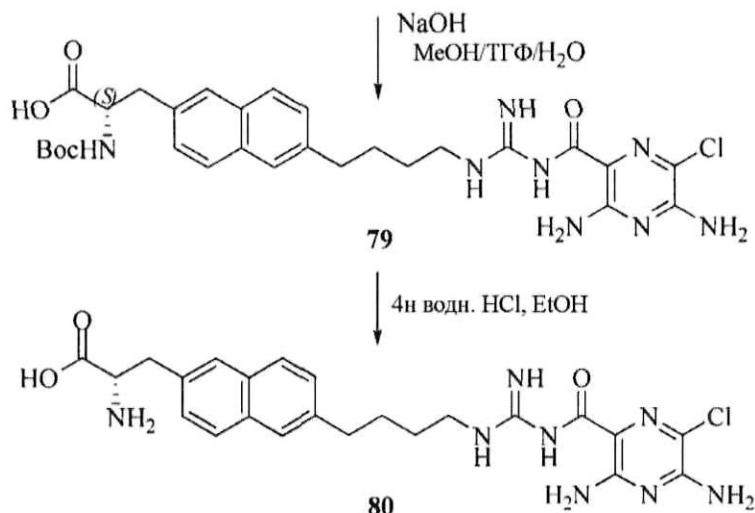
3,50-3,34 (м, 5H), 3,21(д, J=3,2 Гц, 1H), 3,12 (д, J=3,2 Гц, 1H), 3,09-2,96 (м, 6H), 1,77-1,58 (м, 8H), 1,57-1,46 (м, 2H), 1,35-1,21 (м, 10 H), 0,86 (т, J=6,4 Гц, 3H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,26-8,20 (м, 1H), 8,19-8,12 (м, 1H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,38 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,06 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,26 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,16-4,09 (м, 1H), 3,82 (дд, J=5,0, 1,5 Гц, 1H), 3,78 (дд, J=11,3, 3,2 Гц, 1H), 3,72-3,61 (м, 6H), 3,35 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,24-3,11 (м, 7H), 2,54 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,90-1,67 (м, 8H), 1,64-1,54 (м, 2H), 1,44-1,30 (м, 10 H), 0,92 (т, J=6,7 Гц, 3H).

10. Одержання (S)-2-аміно-3-(6-(4-(3-(3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбоніл)гуанідино)бутил)нафталін-2-іл)пропанової кислоти (80)

Схема 11





Одержання сполуки 62

Стабільний ілід Віттига карбометоксиметилентрифенілфосфоран ($\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$, 43,0 г, 129 ммоль) додавали до розчину альдегіду 59 (20,0 г, 107 ммоль) у CH_2Cl_2 (200 мл) в атмосфері азоту, і реакційну суміш перемішували 16 годин при кімнатній температурі. Завершення реакції контролювали за допомогою ТШХ (16 годин). CH_2Cl_2 видаляли при зниженому тиску і FCC з використанням суміші 10 % етилацетат-гексан давали відповідний транс- α,β -ненасичений складний ефір 62 (24,0 г, 92 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,88-7,82 (м, 1H), 8,81 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=8,8$, 2,2 Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=9,2$, 2,2 Гц, 1H), 7,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,49 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,82 (с, 3H).

Одержання сполуки 62 (додатковий шлях)

До триметилфосфоноацетату (55,6 мл, 381 ммоль) у 250 мл безводного CH_2Cl_2 , охолодженого до 0°C , додавали DBU (48,8 мл, 322 ммоль), і суміш перемішували протягом 15 хв. Додавали по краплях альдегід 59 (40,0 г, 215 ммоль) у 50 мл CH_2Cl_2 . Температуру реакційної суміші доводили до кімнатної температури, і отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, і потім гасили 100 мл води. Суміш розподіляли, і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (3×150 мл). Об'єднані органічні фракції промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували, концентрували, і залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (10:1 гексан/етилацетат) з одержанням бажаного транс- α,β -ненасиченого складного ефіру 62 (48,0 г, 92 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Одержання сполуки 64

Суспензію сполуки 62 (48,0 г, 196 ммоль) і 10 % Pd/C (10 г) у EtOAc/ТГФ (600 мл/75 мл) піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 64 (46,5 г, 96 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,67 (д, $J=9,4$ Гц, 2H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,29 (дд, $J=8,6$, 1,8 Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=8,8$, 2,5 Гц, 1H), 7,11-7,09 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,07 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 2,70 (т, $J=7,7$ Гц, 2H).

Одержання сполуки 66

До розчину складного метилового ефіру 64 (46,5 г, 191 ммоль) у ТГФ/MeOH/ H_2O (500 мл/500 мл/150 мл) додавали NaOH (45,6 г, 114 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли, і значення pH встановлювали таким, що дорівнює 1, за допомогою 1н водн. HCl; випадав осад білого кольору. Твердий продукт фільтрували, промивали водою і сушили у вакуумі з одержанням кислоти 66 (42,5 г, 97 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,14 (ушир. с, 1H), 7,73 (дд, $J=9,5$, 2,3 Гц, 2H), 7,64-7,61 (м, 1H), 7,35 (дд, $J=8,5$, 1,5 Гц, 1H), 7,26 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=9,1$, 2,5 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,94 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,60 (т, $J=7,6$ Гц, 2H).

Одержання сполуки 67

До розчину сполуки 60 (39,3 г, 222 ммоль) у сухому ТГФ (500 мл) додавали по краплях н-бутил літій (110 мл, 2М розчин у циклогексані) при температурі -78°C , і реакційну суміш перемішували протягом 1 години з одержанням розчину сполуки 61. До іншого розчину сполуки

66 (42,5 г, 185 ммоль) у сухому ТГФ (1000 мл) додавали по краплях NMM (26,3 мл, 240 ммоль) і PivCl (27,3 мл, 222 ммоль) при температурі -78°C . Реакційну суміш перемішували протягом 1 хв. при тій же температурі, і потім повільно додавали отриманий розчин сполуки 66 при температурі -78°C . Реакційну суміш перемішували протягом ще 10 хв., потім доводили до температури 0°C і перемішували протягом 1 години, потім при кімнатній температурі протягом 30 хв., гасили насиченим водним розчином NH_4Cl , концентрували для видалення ТГФ, і розподіляли між CH_2Cl_2 (1000 мл) і водою (1000 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×1000 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, CH_2Cl_2) з одержанням сполуки 67 (45,0 г, 63 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,68 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,64-7,61 (м, 1H), 7,31 (дд, $J=8,5$, 1,8 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 4H), 7,17-7,12 (м, 2H), 7,11-7,09 (м, 1H), 4,69-4,61 (м, 1H), 4,15 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,46-3,21 (м, 3H), 3,20-3,08 (м, 2H), 2,74 (дд, $J=13,6$, 9,4 Гц, 1H).

Одержання сполуки 68

До розчину сполуки 67 (45,0 г, 116 ммоль) у сухому ТГФ (700 мл) порціями додавали KHMDS (34,6 г, 174 ммоль) при температурі -78°C . Після перемішування отриманої суміші протягом 30 хв. додавали тризил азид (53,6 г, 174 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 5 хв. Потім повільно при тій же температурі додавали оцтову кислоту (69,6 мл, 1158 ммоль), потім тетраметил амонію ацетат (30,9 г, 232 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до температури 24°C , перемішували протягом 16 годин, гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 (300 мл), концентрували для видалення ТГФ і екстрагували CH_2Cl_2 (2×500 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 10:90 EtOAc /Гексан потім DCM) з одержанням сполуки 68 (31,0 г, 62 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,70 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,68-7,65 (м, 1H), 7,40 (дд, $J=8,6$, 1,8 Гц, 1H), 7,36-7,23 (м, 3H), 7,20 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,19-7,17 (м, 1H), 7,13 (дд, $J=9,0$, 2,6 Гц, 1H), 7,10 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,36 (дд, $J=9,0$, 6,0 Гц, 1H), 4,58-4,50 (м, 1H), 4,11 (дд, $J=9,1$, 2,6 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,91 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,34 (дд, $J=13,8$, 6,5 Гц, 1H), 3,30 (дд, $J=13,0$, 3,5 Гц, 1H), 3,19 (дд, $J=13,4$, 8,6 Гц, 1H), 2,81 (дд, $J=13,4$, 9,5 Гц, 1H).

Одержання сполуки 69

До розчину сполуки 68 (31,0 г, 72,1 ммоль) у ТГФ/ H_2O (300 мл/100 мл) порціями при температурі 0°C додавали H_2O_2 (49 мл, 433 ммоль) потім LiOH (6,04 г, 144 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. при тій же температурі, потім при кімнатній температурі протягом 1 години і далі гасили насиченим водним розчином Na_2SO_3 (200 мл), концентрували при зниженому тиску для видалення ТГФ і промивали CH_2Cl_2 (500 мл). Водний шар підкисляли 1N водної HCl і екстрагували CH_2Cl_2 (2×500 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 , концентрували і промивали MTBE з одержанням сполуки 69 (15,0 г, 82 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOD}-d_3$) δ 7,70 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,66-7,63 (м, 1H), 7,35 (дд, $J=8,6$, 1,7 Гц, 1H), 7,19 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=9,1$, 2,6 Гц, 1H), 4,25 (дд, $J=8,6$, 5,3 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,29 (дд, $J=13,9$, 5,1 Гц, 1H), 3,10 (дд, $J=14,3$, 8,6 Гц, 1H).

Одержання сполуки 70

Суспензію сполуки 69 (15,0 г, 55,1 ммоль) і 10 % Pd/C (3,50 г) у $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ (300 мл/100 мл) піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ потім MeOH . Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі оцтової кислоти 70 (14,0 г, 83 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, ТФО) δ 8,38-8,18 (м, 3H), 7,78 (дд, $J=11,4$, 8,1 Гц, 2H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,41 (дд, $J=8,6$, 1,6 Гц, 1H), 7,29 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 4,33-4,23 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,33 (дкв, $J=14,5$, 5,9 Гц, 2H), 1,92 (с, 3H).

Одержання сполуки 71;

До розчину сполуки 70 (14,0 г, 45,9 ммоль) в оцтовій кислоті (140 мл) по краплях при кімнатній температурі додавали бромистоводневу кислоту (140 мл), і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Сирий залишок коричневого кольору 71 (12,4 г, 87 %) використовували прямо на наступній стадії без якого-небудь очищення: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,83 (ушир. с, 1H), 9,71 (ушир. с, 1H), 8,41 (ушир. с, 1H), 8,25 (ушир. с, 2H), 7,67 (дд, $J=13,8$, 8,7 Гц, 2H), 7,64-7,61 (м, 1H), 7,29 (дд, $J=8,6$, 1,7 Гц, 1H), 7,13-7,05 (м, 2H), 4,29-4,19 (м, 1H), 3,20 (т, $J=5,5$ Гц, 2H).

Одержання сполуки 72

Ацетил хлорид (38,4 мл, 540 ммоль) додавали до сухого метанолу (400 мл) при температурі 0°C і потім додавали сполуку 71 (24,0 г, 77,2 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним

холодильником протягом 4 годин і концентрували. Залишок розподіляли між CH_2Cl_2 (500 мл) і насиченим NaHCO_3 (300 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×300 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням сполуки 72 (16,6 г, 88 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,62 (ушир. с, 1H), 7,67 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,22 (дд, $J=8,2$, 1,4 Гц, 1H), 7,09-7,06 (м, 1H), 7,04 (дд, $J=8,8$, 2,6 Гц, 1H), 3,67 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,97 (дд, $J=13,5$, 6,1 Гц, 1H), 2,86 (дд, $J=13,2$, 7,4 Гц, 1H), 1,90 (ушир. с, 2H).

Одержання сполуки 73

До розчину сполуки 72 (16,6 г, 67,8 ммоль) у $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (360 мл/120 мл) при температурі 0 °C додавали NaHCO_3 (22,8 г, 271 ммоль) і VOC_2O (17,7 г, 81,3 ммоль). Отриманій суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш розподіляли між CH_2Cl_2 (200 мл) і водою (200 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×400 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. FCC з використанням суміші 20 % етилацетат-гексан, потім CH_2Cl_2 , давало сполуку 73 (17,0 г, 73 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,60 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,15 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,09-6,99 (м, 2H), 6,31 (ушир. с, 1H), 5,15-4,84 (м, 1H), 4,73-4,46 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,23 (дд, $J=13,7$, 5,3 Гц, 1H), 3,14 (дд, $J=13,7$, 5,5 Гц, 1H), 1,39 (с, 9H).

Одержання сполуки 74

До розчину сполуки 73 (7,0 г, 20,3 ммоль) у CH_2Cl_2 (300 мл) при температурі 0 °C додавали піридин (16,5 мл, 203 ммоль), додавали трифлат (5,11 мл, 30,4 ммоль) і перемішували при тій же температурі протягом 1 години, потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім концентрували, реакційну суміш розподіляли між CH_2Cl_2 (300 мл) і водою (200 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×300 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням сполуки 74 (8,80 г, 91 %) у вигляді масла коричневого кольору (присутність піридину підтверджена даними ЯМР). Реакцію відслідковували з використанням LC-MS, і утворення продукту підтверджувалося даними LM-MS: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,85 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,66-7,63 (м, 1H), 7,37 (дд, $J=10,0$, 7,3, 2,0 Гц, 2H), 5,12-5,03 (м, 1H), 4,73-4,61 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,32 (дд, $J=13,3$, 5,3 Гц, 1H), 3,20 (дд, $J=13,3$, 6,2 Гц, 1H), 1,38 (с, 9H).

Одержання сполуки 75

Сполуку 74 (16,5 г, 34,6 ммоль) і бензил бут-3-інілкарбамат (17, 10,4 г, 51,9 ммоль) у безводному CH_3CN (450 мл) дегазували аргоном протягом 10 хв. при кімнатній температурі, потім при кімнатній температурі додавали TEA (19,3 мл, 138 ммоль), 10 % $(t\text{-Bu})_3\text{P}$ у гексані (13,9 мл, 6,91 ммоль) і CuI (0,33 г, 1,72 ммоль). Отриману суміш дегазували аргоном протягом 10 хв. і швидко однією порцією додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,99 г, 3,45 ммоль). Після дегазування аргоном протягом 5 хв. отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок очищували на колонку (силікагель, 75:25 гексан/EA) з одержанням сполуки 75 (14,1 г, 77 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,86 (ушир. с, 1H), 7,68 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,53 (ушир. с, 1H), 7,41 (дд, $J=8,5$, 1,6 Гц, 1H), 7,38-7,28 (м, 5H), 7,27-7,22 (м, 1H), 5,26-5,17 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 5,06-4,99 (м, 1H), 4,70-4,59 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,46 (кв, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,27 (дд, $J=14,1$, 5,9 Гц, 1H), 3,16 (дд, $J=13,2$, 6,2 Гц, 1H), 2,67 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,38 (с, 9H).

Одержання сполуки 76

До розчину складного метилового ефіру 75 (12,1 г, 22,8 ммоль) у ТГФ/ $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (150 мл/150 мл/50 мл) додавали NaOH (4,56 г, 114 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Значення рН встановлювали таким, що дорівнює 9, за допомогою 1н водної HCl , і органічний розчинник видаляли. Значення рН залишку встановлювали таким, що дорівнює 5-6, і суспензію розподіляли між CH_2Cl_2 (500 мл) і водою (200 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×400 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням сполуки 76 (10,50 г, 89 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,83 (с, 1H), 7,73-7,61 (м, 3H), 7,44-7,19 (м, 7H), 5,10 (с, 2H), 4,42-4,34 (м, 1H), 3,41-3,32 (м, 3H), 3,06 (дд, $J=14,3$, 9,3 Гц, 1H), 2,64 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,31 (с, 7H), 1,21 (с, 2H).

Одержання сполуки 77; SG-SJL-B-27

Суспензію 75 (2,0 г, 3,77 ммоль) і 10 % Pd/C (500 мг) у суміші EtOH (90 мл) і AcOH (10 мл) дегазували і потім піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH . Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі аміну 77 (1,60 мг, 93 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 7,73 (д, $J=8,5$, 1H), 7,72 (д,

J=8,7 Гц, 1H), 7,62 (ушир. с, 2H), 7,73 (ддд, J=10,0, 8,7, 2,7 Гц, 2H), 4,44 (дд, J=8,8, 5,6 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,25 (дд, J=14,0, 6,6 Гц, 1H), 3,04 (дд, J=13,5, 9,2 Гц, 1H), 2,93 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,83 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,96 (с, 6H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,74-1,68 (м, 2H), 1,33 (с, 7H), 1,26 (с, 2H).

Одержання сполуки 78; SG-SJL-B-30

- 5 До розчину солі аміну 77 (1,60 г, 3,47 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідоіату (13, 2,16 г, 5,56 ммоль) у EtOH (40 мл) при кімнатній температурі додавали DIPEA (6,20 мл, 34,70 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °С у герметично закритій пробірці протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) з одержанням гуанідину 78 (1,24 г, 59 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,71 (дд, J=8,4, 2,8 Гц, 2H), 7,60 (ушир. с, 2H), 7,34 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=8,9, 5,7 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,28-3,26 (м, 1H), 3,25 (т, J=2,4 Гц, 1H), 3,22 (д, J=5,9 Гц, 1H), 3,04 (дд, J=14,0, 9,2 Гц, 1H), 2,82 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,86-1,77 (м, 2H), 1,73-1,63 (м, 2H), 1,32 (с, 7H), 1,23 (с, 2H).

- 15 Одержання сполуки 79; SG-SJL-B-32

- У розчин складного метилового ефіру 78 (1,24 г, 2,00 ммоль) у суміші ТГФ (25 мл), метанолу (25 мл) і води (10 мл) додавали твердий NaOH (324 мг, 8,00 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. ТШХ реакційної суміші показувала завершення реакції, потім рН реакційної суміші встановлювали таким, що дорівнює рН 9-10, шляхом додавання 1н HCl (водна), і органічний розчинник видаляли. рН водної частини встановлювали таким, що дорівнює рН 5-6, з утворенням осаду й екстрагували дихлорметаном. Водну частину екстрагували CH₂Cl₂ (2×50 мл). Органічні шари поєднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Тверду сполуку жовтого кольору (79, 1,10 г, 92 %) сушили у вакуумі: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 7,70 (т, J=9,4, 2H), 7,61 (д, J=5,3 Гц, 2H), 7,33 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 2H), 4,38 (дд, J=8,4, 5,1 Гц, 1H), 3,05 (дд, J=14,1, 9,1 Гц, 1H), 2,84 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,35-3,34 (м, 3H), 1,88-1,79 (м, 2H), 1,76-1,67 (м, 2H), 1,32 (с, 7H), 1,21 (с, 2H).

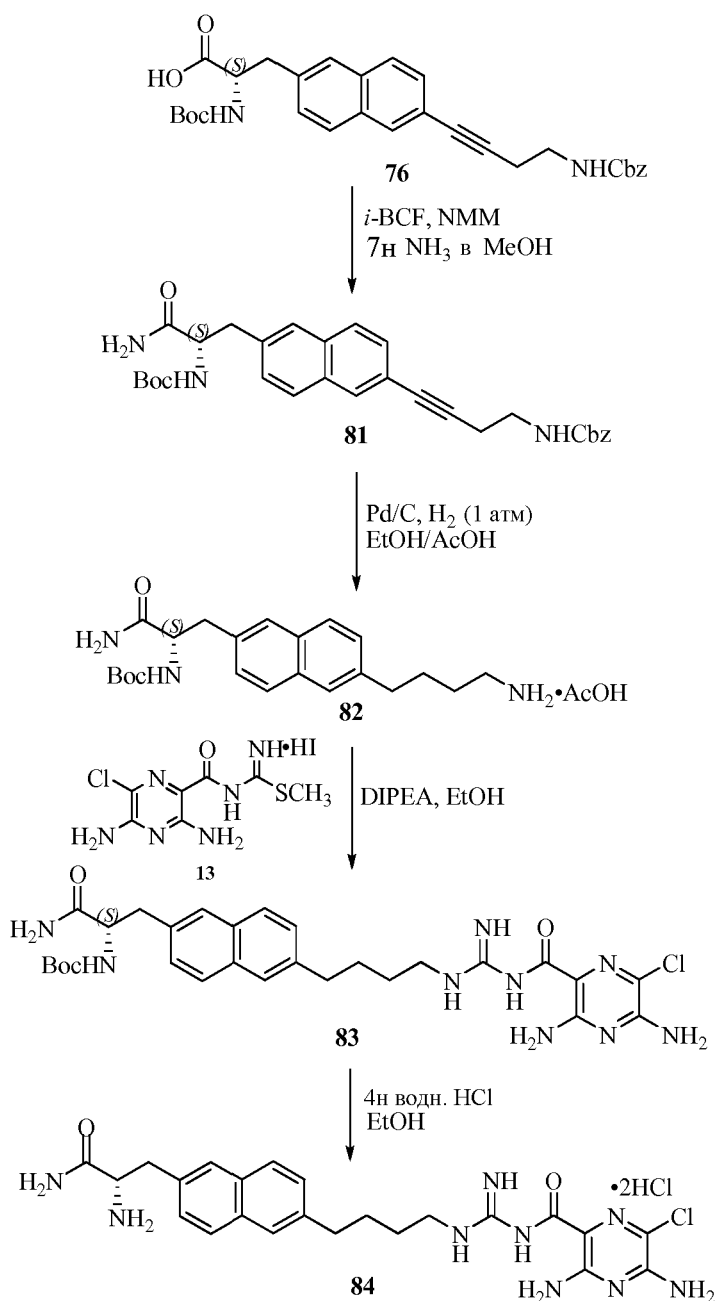
Одержання сполуки 80 - Гідрохлоридна сіль (S)-2-аміно-3-(6-(4-(3-(3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбоніл)гуанідино)бутил)нафталін-2-іл)пропанової кислоти

- 4н HCl у діоксані (25 мл) додавали до 79 (1,10 г, 1,83 ммоль) у EtOH (5,0 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли, очищували на колонку з оберненою фазою (колонка Gold) і залишок ліофілізували з одержанням сполуки 80 (700 мг, 67 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 10,48 (с, 1H), 9,24 (ушир. с, 1H), 8,99-8,86 (м, 1H), 8,84-8,70 (м, 1H), 8,38 (ушир. с, 3H), 7,80 (т, J=9,2 Гц, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,45-7,35 (м, 4H), 4,25 (дд, J=11,4, 5,9 Гц, 1H), 3,34 (кв, J=6,6 Гц, 2H), 3,27 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,79 (т, J=7,70 Гц, 2H), 1,79-1,67 (м, 2H), 1,65-1,54 (м, 2H).

¹H ЯМР ((400 МГц, CD₃OD) 7,82 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,40 (ддд, J=10,5, 8,6, 1,6 Гц, 2H), 4,33 (дд, J=7,7, 5,2 Гц, 1H), 3,46 (дд, J=14,9, 6,0 Гц, 1H), 3,37 (т, J=7,5 Гц, 2H), 3,33-3,29 (м, 1H), 2,87 (т, J=7,7 Гц, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 2H).

- 40 11. Одержання (S)-3,5-діаміно-6-хлор-N-(N-(4-(6-(2,3-діаміно-3-оксопропіл)нафталін-2-іл)бутил)карбамімідоіл)піразин-2-карбоксаміду (84)

Схема 12



Одержання сполуки 81

Розчин кислоти 76 (2,0 г, 3,87 ммоль) у ТГФ (80 мл) охолоджували до температури 0 °С на крижаній бані, додавали NMM (0,63 мл, 5,03 ммоль), потім по краплях *i*-BCF (0,63 мл, 5,80 ммоль), і реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 2 годин. Додавали по краплях NH₃ (7,0н у метанолі, 5,52 мл, 38,7 ммоль), і реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом ще 2 годин. Реакційну суміш потім доводили до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Органічний розчинник видаляли. До цього залишку додавали воду й екстрагували CH₂Cl₂ (3×100 мл). Органічні шари поєднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (3 % метанол у хлороформі) з одержанням аміду 81 (1,75 г, 88 %) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 7,83 (с, 1H), 7,69 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,39 (дт, J=8,8, 1,9 Гц, 2H), 7,35-7,21 (м, 5H), 5,09 (с, 2H), 4,40 (дд, J=9,6, 5,8 Гц, 1H), 3,37 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,27 (дд, J=13,8, 5,2 Гц, 1H), 2,97 (дд, J=13,7, 9,4 Гц, 1H), 2,63 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,27 (с, 7H), 1,21 (с, 2H).

Одержання сполуки 82

Суспензію 81 (1,75 мг, 3,39 ммоль) і 10 % Pd/C (600 мг) у суміші EtOH (110 мл) і AcOH (15 мл) дегазували і потім піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі

промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі аміну 82 у вигляді твердої речовини білого кольору (1,40 г, 93%): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 7,72 (дд, $J=8,3$, 5,6 Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,38 (дд, $J=8,6$, 1,3 Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=8,5$, 1,5 Гц, 1H), 4,38 (дд, $J=9,0$, 5,0 Гц, 1H), 3,27 (дд, $J=13,8$, 5,0 Гц, 1H), 2,93 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 2,83 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,01-2,95 (м, 1H), 1,96 (с, 3H), 1,86-1,75 (м, 2H), 1,74-1,64 (м, 2H), 1,29 (с, 7H), 1,23 (с, 2H).

Одержання сполуки 83

До розчину солі аміну 82 (1,40 г, 3,15 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідоіату (13, 1,96 г, 5,04 ммоль) у EtOH (40 мл) при кімнатній температурі додавали DIPEA (5,64 мл, 31,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, 80:18:2 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$) з одержанням гуанідину 83 (1,15 г, 61 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,70 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,34 (дт, $J=8,9$, 1,9 Гц, 2H), 4,38 (дд, $J=9,0$, 5,5 Гц, 1H), 3,28-3,20 (м, 3H), 2,96 (дд, $J=9,6$, 14,1 Гц, 1H), 2,81 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,70-1,61 (м, 2H), 1,27 (с, 7H), 1,20 (с, 2H).

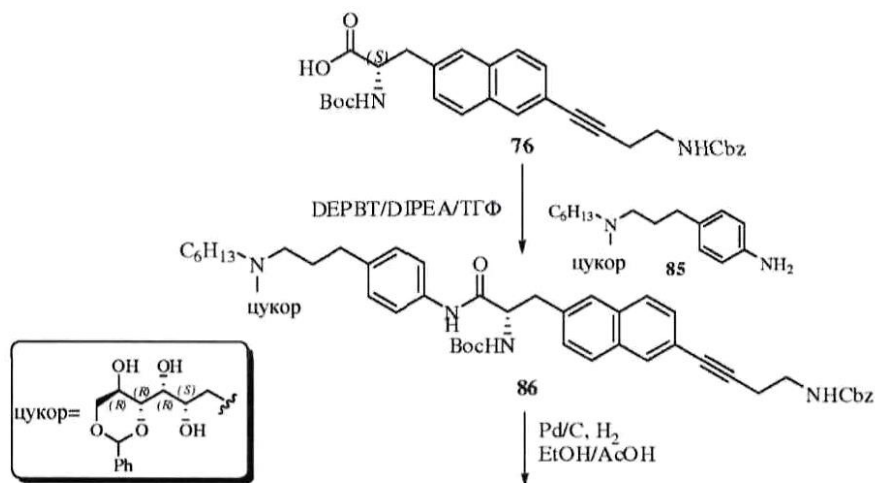
Одержання сполуки HCl солі (S)-3,5-діаміно-6-хлор-N-(N-(4-(6-(2,3-діаміно-3-оксопропіл)нафталін-2-іл)бутил)карбамімідоіл)піразин-2-карбоксаміду (84)

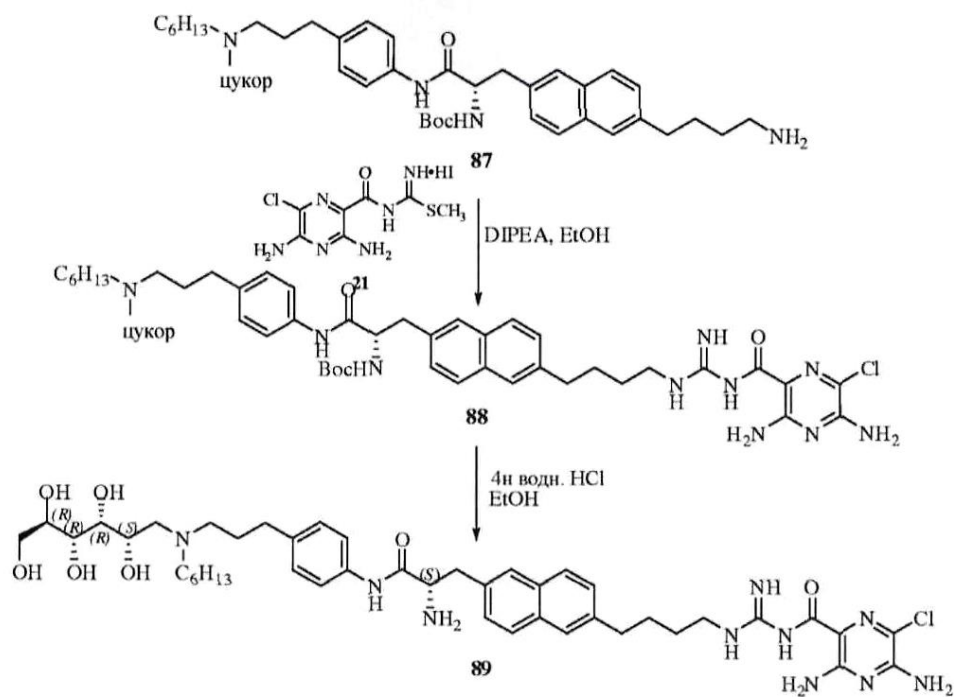
4н HCl у діоксані (25 мл) додавали до 83 (1,15 г, 1,92 ммоль) у EtOH (6,0 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли, очищували на колонку з оберненою фазою (колонка Gold), і залишок ліофілізували з одержанням сполуки 84 (310 мг, 28 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 10,56 (с, 1H), 9,38 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 9,06-8,83 (м, 2H), 8,31 (ушир. с, 3H), 8,02 (с, 1H), 7,79 (т, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,46-7,36 (м, 4H), 4,06 (дд, $J=11,5$, 6,0 Гц, 1H), 3,37 (кв, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,27 (дд, $J=6,6$, 1,4 Гц, 1H), 3,18 (дд, $J=13,7$, 6,9 Гц, 1H), 2,79 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,79-1,69 (м, 2H), 1,64-1,54 (м, 2H).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 7,82 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,41 (тд, $J=8,1$, 1,6 Гц, 2H), 4,18 (дд, $J=8,1$, 6,3 Гц, 1H), 3,42-3,34 (м, 3H), 3,21 (дд, $J=14,1$, 8,0 Гц, 1H), 2,86 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 2H).

12. Одержання 3,5-діаміно-N-(N-(4-(6-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(гексил((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-2-іл)бутил)карбамімідоіл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (89)

Схема 13





Одержання сполуки 86

До сполуки 85 (1,10 г, 2,32 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали DEPBT (766 мг, 2,56 ммоль), 76
 5 (1,00 г, 1,97 ммоль) і DIPEA (1,0 мл, 5,91 ммоль), послідовно, і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл), швидко промивали насиченим водним розчином води (2×100 мл) і насиченим водним сольовим розчином (50 мл) і сушили над Na_2SO_4 . Розчинник упарювали, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (5 % Метанол/ CH_2Cl_2), одержуючи амід 86 у вигляді твердого продукту жовтого кольору (1,19 г, 57 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,82 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 7,73-7,61 (м, 4H), 7,51-7,43 (м, 2H), 7,39-7,19 (м, 10H), 7,05 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 5,52 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,51 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,24 (дд, $J=11,0$, 5,4 Гц, 1H), 4,01-3,91 (м, 2H), 3,88 (дд, $J=5,5$, 2,1 Гц, 1H), 3,76 (дд, $J=9,3$, 2,1 Гц, 1H), 3,61 (т, $J=10,6$ Гц, 1H), 3,37 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,12-3,00 (м, 1H), 2,74 (дд, $J=13,2$, 5,3 Гц, 1H), 2,64 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,57-2,37 (м, 7H), 1,74-1,64 (м, 2H), 1,31 (с, 9H), 1,29-1,16 (м, 8H), 0,86 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

Одержання сполуки 87

Суспензію 86 (1,19 г, суміш) і 10 % Pd/C (220 мг) у суміші EtOH (110 мл) і AcOH (15 мл) дегазували і потім піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі аміну 87, що потім нейтралізували за допомогою NaHCO_3 , і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (CMA, 80:18:2), одержуючи вільний амін 87 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (550 мг, 58 %, за дві стадії): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 7,71 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,62 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,49-7,45 (м, 3H), 7,40 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,36-7,28 (м, 5H), 7,09 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 5,55 (с, 1H), 4,51 (дд, $J=15,6$, 8,4 Гц, 1H), 4,25 (дд, $J=10,6$, 5,4 Гц, 1H), 4,17-4,03 (м, 2H), 3,98-3,90 (м, 2H), 3,81-3,74 (м, 1H), 3,63 (т, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,27-3,20 (м, 1H), 3,09-2,98 (м, 5H), 2,93 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,83 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,61-2,54 (м, 2H), 1,95-1,86 (м, 2H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,74-1,65 (м, 2H), 1,57-1,47 (м, 2H), 1,39-1,19 (м, 7H), 1,33 (с, 9H), 0,88 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

Одержання 88

До розчину аміну 87 (550 мг, 0,65 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідатіоату (21, 400 мг, 1,04 ммоль) у EtOH (20 мл) при кімнатній температурі додавали DIPEA (1,15 мл, 6,44 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (80:18:2 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$) потім на колонку з оберненою фазою (Gold C18) з одержанням гуанідину 88 (333 мг, 48 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 7,69 (дд, $J=8,6$, 3,5 Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,48-7,44 (м, 2H), 7,35 (ддд, $J=10,4$,

8,6, 1,6 Гц, 2H), 7,33-7,28 (м, 5H), 7,04 (д, J=8,3 Гц, 2H), 5,52 (с, 1H), 4,52-4,55 (м, 1H), 4,24 (дд, J=10,6, 5,4 Гц, 1H), 4,00-3,91 (м, 2H), 3,88 (дд, J=5,4, 2,0 Гц, 1H), 3,75 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 3,60 (т, J=10,6 Гц, 2H), 3,28-3,23 (м, 3H), 3,06 (дд, J=13,5, 8,3 Гц, 1H), 2,82 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,77 (дд, J=13,9, 5,6 Гц, 1H), 2,59-2,40 (м, 7H), 1,86-1,76 (м, 2H), 1,74-1,68 (м, 4H), 1,42-1,60 (м, 7H), 1,33 (с, 9H), 0,86 (т, J=7,1 Гц, 3H).

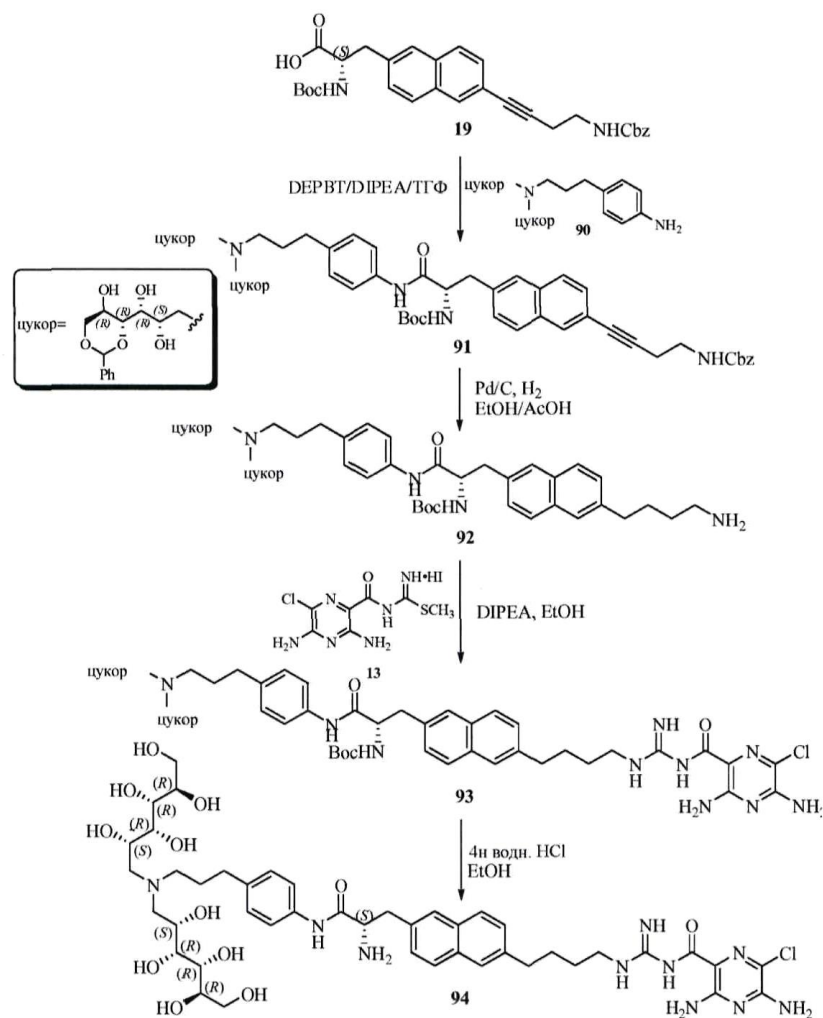
Одержання HCl солі 3,5-діаміно-N-(N-(4-(6-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(гексил((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-2-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (сполука 89)

4н HCl у воді (20 мл) додавали до 88 (333 мг, 0,31 ммоль) у етанолі (10 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Очищували на колонку з оберненою фазою (колонка Gold), і залишок ліофілізували з одержанням сполуки 89 (210 мг, 68 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 10,94 (ушир. с, 1H), 9,29 (ушир. с, 1H), 9,02-8,77 (м, 2H), 8,64-8,17 (м, 2H), 7,80-7,73 (м, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,47 (дд, J=8,2, 1,0 Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 3H), 7,19 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,52-5,41 (м, 1H), 4,86-4,71 (м, 1H), 4,60 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,59-4,53 (м, 1H), 4,42 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,38 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,03-3,95 (м, 1H), 3,71-3,66 (м, 1H), 3,62-3,55 (м, 1H), 3,53-3,34 (м, 5H), 3,27 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,23 (д, J=7,4 Гц, 1H), 3,16-2,99 (м, 5H), 2,78 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,58 (т, J=7,9 Гц, 2H), 2,01-1,90 (м, 2H), 1,78-1,68 (м, 2H), 1,66-1,54 (м, 4H), 1,32-1,21 (м, 6H), 0,85 (т, J=6,6 Гц, 3H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,77-7,73 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,47-7,37 (м, 4H), 7,21 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,30 (дд, J=7,7, 6,7 Гц, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 3,82-3,74 (м, 1H), 3,71-3,61 (м, 2H), 3,49 (дд, J=14,0, 6,6 Гц, 1H), 3,47(т, J=6,9 Гц, 2H), 3,33-3,27 (м, 3H), 3,26-3,13 (м, 4H), 2,86 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,73-2,64 (м, 2H), 2,10-2,00 (м, 2H), 1,89-1,80 (м, 2H), 1,79-1,72 (м, 2H), 1,71-1,63 (м, 2H), 1,40-1,30 (м, 6H), 0,91 (т, J=6,6 Гц, 3H).

13. Одержання 3,5-діаміно-N-(N-(4-(6-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(біс((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-2-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (94)

Схема 14



Одержання сполуки 91

До сполуки 90 (484 мг, 0,91 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали DEPBT (300 мг, 1,00 ммоль), 19 (400 г, 0,77 ммоль) і DIPEA (0,40 мл, 2,31 ммоль), послідовно, і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (100 мл), швидко промивали насиченим водним розчином води (2×100 мл) і насиченим водним сольовим розчином (50 мл) і сушили над Na₂SO₄. Розчинник упарювали, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (5 % метанол/CH₂Cl₂), одержуючи амід 91 у вигляді твердого продукту жовтого кольору (600 мг, 76 %, забруднений). Утворення продукту підтверджувалося даними РХМС.

Одержання сполуки 92;

Суспензію 91 (600 мг, 0,59 ммоль) і 10 % Pd/C (200 мг) у суміші EtOH (90 мл) і AcOH (10 мл) дегазували і потім піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі аміну 92, що потім нейтралізували за допомогою NaHCO₃, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (СМА, 80:18:2), одержуючи вільний амін 36 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (350 мг, 66 %, забруднений): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 7,71 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,34 (дд, J=8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,69 (кв, J=5,1 Гц, 2H), 4,50 (т, J=7,1 Гц, 1H), 4,13-4,06 (м, 2H), 4,05 (дд, J=11,0, 5,6 Гц, 2H), 3,83 (дд, J=4,8, 2,1 Гц, 2H), 3,81-3,73 (м, 2H), 3,51 (дд, J=9,5, 2,3 Гц, 2H), 3,38 (т, J=10,8 Гц, 2H), 3,13-3,03 (м, 6H), 2,93 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,82 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,74-2,57 (м, 2H), 2,04-1,95 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 3H), 1,74-1,63 (м, 3H), 1,33 (с, 9H), 1,25 (д, J=5,1 Гц, 6H).

Одержання 93

До розчину аміну 92 (350 мг, 0,38 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідатіоату (13, 242 мг, 0,62 ммоль) у EtOH (10 мл) при кімнатній температурі

додавали DIPEA (0,67 мл, 3,80 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °С у герметично закритій пробірці протягом 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH), потім на колонку з оберненою фазою (Gold C18) з одержанням

5 гуанідину 93 (170 мг, 20 % за три стадії) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 7,71 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,26 (ддд, J=10,6, 8,6, 1,3 Гц, 2H), 7,18 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,70 (кв, J=0,5 Гц, 2H), 4,49 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,22-4,09 (м, 2H), 4,06 (дд, J=10,4, 5,1 Гц, 2H), 3,89-3,81 (м, 2H), 3,80-3,71 (м, 2H), 3,60-3,49 (м, 2H), 3,43-3,32 (м, 8H), 3,31-3,23 (м, 2H), 3,10-2,98 (м, 2H), 2,85 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,77-2,61 (м, 2H), 10 2,12-2,02 (м, 2H), 1,89-1,79 (м, 2H), 1,78-1,68 (м, 2H), 1,31 (с, 9H), 1,25 (д, J=5,1 Гц, 6H).

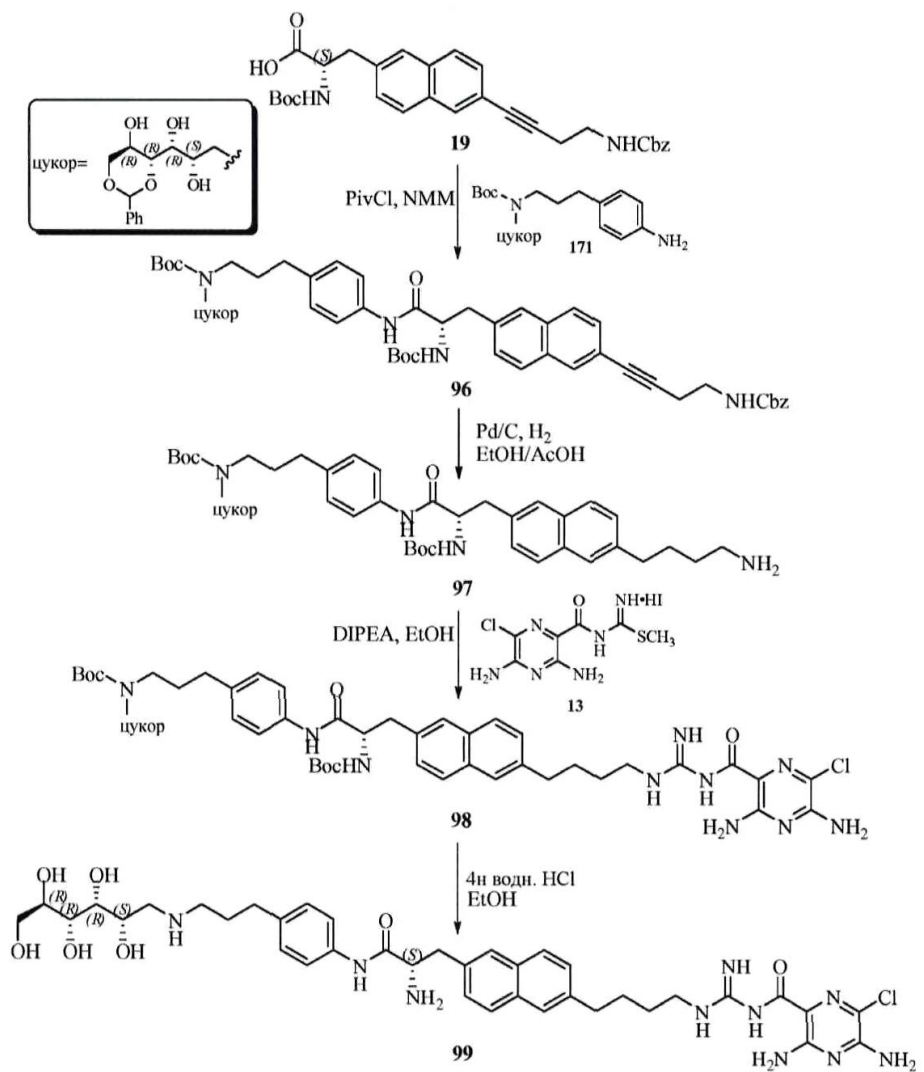
Одержання HCl солі 3,5-діаміно-N-(N-(4-(6-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(біс((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-2-іл)бутил)карбамімідоіл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (94)

4н HCl у воді (20 мл) додавали до 93 (170 мг, 0,15 ммоль) у етанолі (5,0 мл), і реакційну суміш перемішували при температурі 40 °С протягом 2 годин. Розчинник видаляли, знову додавали 4н HCl і нагрівали при температурі 40 °С протягом ще 2 годин. Це додавання повторювали ще два рази. Розчинник видаляли й очищували на колонку з оберненою фазою (колонка Gold), і залишок ліофілізували з одержанням сполуки 94 (80 мг, 50 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 10,74 (ушир. с, 1H), 9,28-9,19 (м, 1H), 20 9,03-8,60 (м, 2H), 8,58-8,04 (м, 1H), 7,81-7,73 (м, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48-7,34 (м, 4H), 7,19 (д, J=9,0 Гц, 2H), 5,39-5,35 (м, 1H), 4,87-4,63 (м, 1H), 4,62-4,47 (м, 3H), 4,45-4,35 (м, 2H), 4,32-4,23 (м, 1H), 4,01-3,85 (м, 1H), 3,67 (д, J=4,6 Гц, 1H), 3,62-3,55 (м, 2H), 3,53-3,38 (м, 5H), 3,37-3,29 (м, 2H), 3,24-3,09 (м, 2H), 2,78 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,62-2,53 (м, 2H), 2,01-1,86 (м, 2H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,64-1,55 (м, 2H).

25 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,7 Гц, 2H), 4,16 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,13-4,05 (м, 2H), 3,81 (дд, J=4,7, 1,9 Гц, 2H), 3,77 (дд, J=10,6, 3,0 Гц, 2H), 3,72-3,61 (м, 6H), 3,44-3,30 (м, 10 H), 2,86 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,76-2,61 (м, 2H), 2,11-2,01 (м, 2H), 1,89-1,80 (м, 2H), 1,79-1,72 (м, 2H).

30 14. Одержання 3,5-діаміно-N-(N-(4-(6-((S)-2-аміно-3-оксо-3-(4-(3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексиламіно)пропіл)феніламіно)пропіл)нафталін-2-іл)бутил)карбамімідоіл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (99)

Схема 15



Одержання сполуки 96

Розчин кислоти 19 (1,17 г, 2,27 ммоль) у ТГФ (60 мл) охолоджували до температури 0 °С на крижаній бані, додавали NMM (0,30 мл, 2,95 ммоль), потім PivCl (0,30 мл, 2,49 ммоль), і реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 2 годин. Додавали 34 (1,0 г, 2,27 ммоль, 10 мл ТГФ) аніліну 171, і реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом ще 10 хв. Реакційну суміш потім доводили до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Органічний розчинник видаляли. До цього залишку додавали воду й екстрагували CH₂Cl₂ (3×100 мл). Органічні шари поєднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (4 % метанол у хлороформі) з одержанням аміду 96 (1,40 г, 66 %, забруднений) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. Утворення продукту підтверджувалося даними РХМС.

Одержання сполуки 97

Суспензію 96 (1,40 г, 1,50 ммоль) і 10 % Pd/C (300 мг) у суміші EtOH (120 мл) і AcOH (12 мл) дегазували і потім піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі аміну 97, що потім нейтралізували за допомогою NaHCO₃, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (СМА, 80:18:2), одержуючи вільний амін 97 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (550 мг, 30 %, за дві стадії): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 7,74-7,65 (м, 3H), 7,59 (с, 1H), 7,41-7,29 (м, 4H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,69 (кв, J=4,9 Гц, 1H), 4,50 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,04 (дд, J=10,4, 5,2 Гц, 1H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,79-3,71 (м, 1H), 3,70-3,63 (м, 1H), 3,54-3,39 (м, 3H), 3,26-(дд, J=13,6, 6,8 Гц, 1H), 3,07 (дд, J=13,1, 8,3 Гц, 1H), 2,79 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,75-2,67 (м, 2H), 2,55 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,79-1,69 (м, 2H), 1,62-1,52 (м, 2H), 1,50-1,37 (м, 12H), 1,33 (с, 9H), 1,25 (д, J=4,9 Гц, 3H).

Одержання 98

До розчину аміну 97 (550 мг, 0,68 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідоїату (13, 423 мг, 0,62 ммоль) у EtOH (20 мл) при кімнатній температурі додавали DIPEA (1,21 мл, 6,80 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °С у герметично закритій пробірці протягом 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH), потім на колонку з оберненою фазою (Gold C18) з одержанням гуанідину 98 (500 мг, 72 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 7,73-7,64 (м, 3H), 7,61 (с, 1H), 7,40-7,30 (м, 4H), 7,11 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,68 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,49 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,04 (дд, J=10,9, 5,5 Гц, 1H), 4,02-3,93 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,69-3,64 (м, 1H), 3,54-3,38 (м, 4H), 3,30-3,20 (м, 2H), 3,15-3,01 (м, 1H), 2,83 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,54 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,90-1,78 (м, 4H), 1,73-1,64 (м, 2H), 1,53-1,37 (м, 12H), 1,32 (с, 9H), 1,25 (д, J=4,9 Гц, 3H).

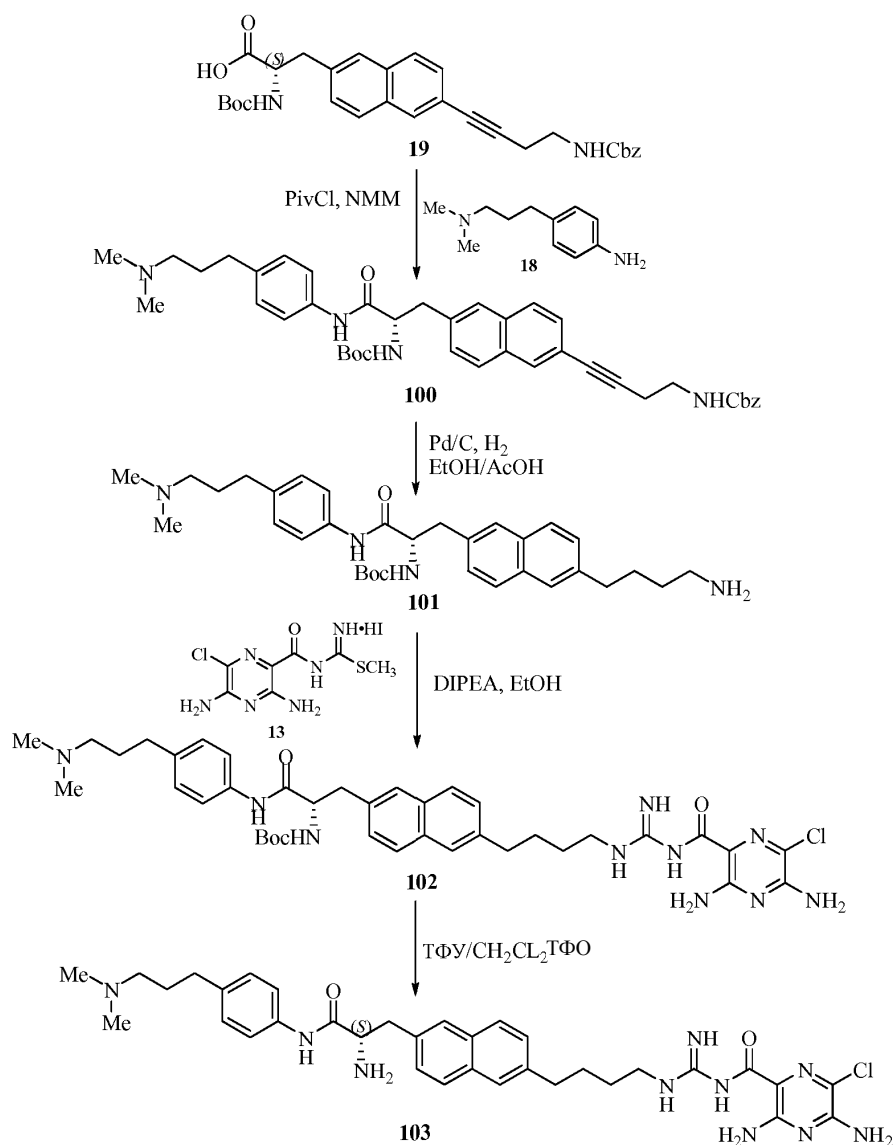
Одержання HCl солі 3,5-діаміно-N-(N-(4-(6-((S)-2-аміно-3-оксо-3-(4-(3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексиламіно)пропіл)феніламіно)пропіл)нафталін-2-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (99)

4н HCl у воді (20 мл) додавали до 98 (500 мг, 0,15 ммоль) у етанолі (5,0 мл), і реакційну суміш перемішували при температурі 40 °С протягом 2 годин. Розчинник видаляли, знову додавали 4н HCl і нагрівали при температурі 40 °С протягом ще 2 годин. Це додавання повторювали ще два рази. Розчинник видаляли, очищували на колонку з оберненою фазою (колонка Gold), і залишок ліофілізували з одержанням сполуки 99 (206 мг, 50 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 11,0 (ушир. с, 1H), 9,34 (ушир. с, 1H), 9,09-8,25 (м, 6H), 7,82-7,73 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,49 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,41 (с, 2H), 7,39 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,17 (д, J=8,2 Гц, 2H), 5,39 (д, J=3,7 Гц, 1H), 4,80-4,70 (м, 1H), 4,62 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,60-4,54 (м, 1H), 4,46-4,36 (м, 2H), 3,96-3,88 (м, 1H), 3,71-3,65 (м, 1H), 3,62-3,54 (м, 1H), 3,51-3,35 (м, 5H), 3,09 (д, J=13,3 Гц, 1H), 2,94 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,87 (т, J=9,1 Гц, 2H), 2,78 (т, J= 6,7 Гц, 2H), 2,60 (т, J=7,7 Гц, 2H), 2,00-1,86 (м, 2H), 1,85-1,67 (м, 2H), 1,65-1,53 (м, 2H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 7,80 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,45-7,37 (м, 4H), 7,19 (д, J=7,1 Гц, 2H), 4,31 (т, J=6,3 Гц, 1H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,87-3,81 (м, 1H), 3,78 (д, J=11,4 Гц, 1H), 3,73-3,61 (м, 3H), 3,46 (дд, J=13,6, 6,3 Гц, 1H), 3,37 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,22-3,12 (м, 2H), 3,03 (т, J=7,9 Гц, 2H), 2,86 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,69 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,07-1,95 (м, 2H), 1,91-1,81 (м, 2H), 1,80-1,69 (м, 2H).

15. Одержання (S)-3,5-діаміно-N-(N-(4-(6-(2-аміно-3-(4-(3-(диметиламіно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-2-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (103)

Схема 16



Одержання сполуки 100

Розчин кислоти 19 (1,75 г, 3,39 ммоль) у ТГФ (70 мл) охолоджували до температури 0 °С на крижаній бані, додавали NMM (0,74 мл, 6,78 ммоль), потім PivCl (0,41 мл, 3,39 ммоль), і реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 2 годин. Додавали 18 (825 мг, 4,61 ммоль, 10 мл ТГФ), і реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом ще 10 хв. Реакційну суміш потім доводили до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Органічний розчинник видаляли. До цього залишку додавали воду й екстрагували CH₂Cl₂ (3×100 мл). Органічні шари поєднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (4 % метанол у хлороформі) з одержанням аміду 100 (1,60 г, 71 %) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 7,87 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,65-7,62 (м, 2H), 7,42 (дд, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,40-7,29 (м, 5H), 7,22 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,21-5,10 (м, 2H), 5,13 (с, 2H), 4,51 (кв, J=7,6 Гц, 1H), 3,47 (кв, J=6,5 Гц, 2H), 3,29 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,68 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,57 (т, J=7,9 Гц, 2H), 2,26 (ддт, J=11,5, 9,3, 2,5 Гц, 2H), 2,21 (с, 6H), 2,22-2,19 (м, 1H), 1,78-1,69 (м, 3H), 1,39 (с, 9H).

Одержання сполуки 101

Суспензію 100 (1,60 г, 2,30 ммоль) і 10 % Pd/C (400 мг) у суміші EtOH (130 мл) і AcOH (20 мл) дегазували і потім піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі аміну 101 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (1,60 г, 99 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 7,71 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,39 (дд, J=8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,50 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,28 (дд, J=14,0, 6,3 Гц, 1H), 3,07 (дд,

J=13,3, 8,7 Гц, 1H), 3,05-2,98 (м, 2H), 2,93 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,82 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,78 (с, 6H), 2,65 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,06-1,96 (м, 2H), 1,93 (с, 6H), 1,86-1,75 (м, 2H), 1,74-1,64 (м, 2H), 1,33 (с, 9H).

Одержання 102

5 До розчину аміну 101 (1,60 г, 2,30 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідоїату (21, 1,60 г, 4,14 ммоль) у EtOH (25 мл) при кімнатній температурі додавали DIPEA (4,1 мл, 23,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом колонкової хроматографії на силікагелі 10 (80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) з одержанням гуанідину 102 (645 мг, 37 % і 640 мг, 37 % забруднений) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 7,70 (дд, J=9,0, 4,3 Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,39-7,31 (м, 4H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,48 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,30-3,22 (м, 3H), 3,06 (дд, J=13,8, 8,9 Гц, 1H), 2,83 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,57 (т, J=7,9 Гц, 2H), 2,32 (дд, J=10,5, 7,6 Гц, 2H), 2,23 (с, 6H), 1,86-1,74 (м, 4H), 1,73-1,64 (м, 2H), 1,32 (с, 9H).

15 Одержання HCl солі (S)-3,5-діаміно-N-(N-(4-(6-(2-аміно-3-(4-(3-(диметиламіно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-2-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (103)

ТФО (10 мл) додавали до 47 (545 мг, 0,71 ммоль) у CH₂Cl₂ (15 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляли, знову 20 додавали 1н HCl, і розчинник видаляли, очищували на колонку з оберненою фазою (колонка Gold), і залишок ліофілізували з одержанням сполуки 48 (206 мг, 50 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 11,02 (ушир. с, 1H), 10,81-10,58 (м, 1H), 10,53 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 9,04-8,72 (м, 2H), 8,50 (ушир. с, 3H), 7,82-7,73 (м, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 3H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,45-4,35 (м, 1H), 25 3,74-3,45 (м, 1H), 3,27 (дд, J=14,7, 8,3 Гц, 1H), 3,03-2,93 (м, 2H), 2,78 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,70 (с, 6H), 2,58 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,02-1,88 (м, 2H), 1,79-1,66 (м, 2H), 1,64-1,54 (м, 2H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 7,80 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,47-7,38 (м, 4H), 7,20 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,33 (т, J=7,5 Гц, 1H), 3,46 (дд, J=13,6, 6,6 Гц, 1H), 3,37 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,36-3,26 (м, 3H), 2,87-2,83 (м, 2H), 2,87 (с, 6H), 2,68 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,07-1,97 (м, 2H), 1,89-30 1,80 (м, 2H), 1,80-1,71 (м, 2H).

16. Одержання 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(гексил((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (123)

Схема 17

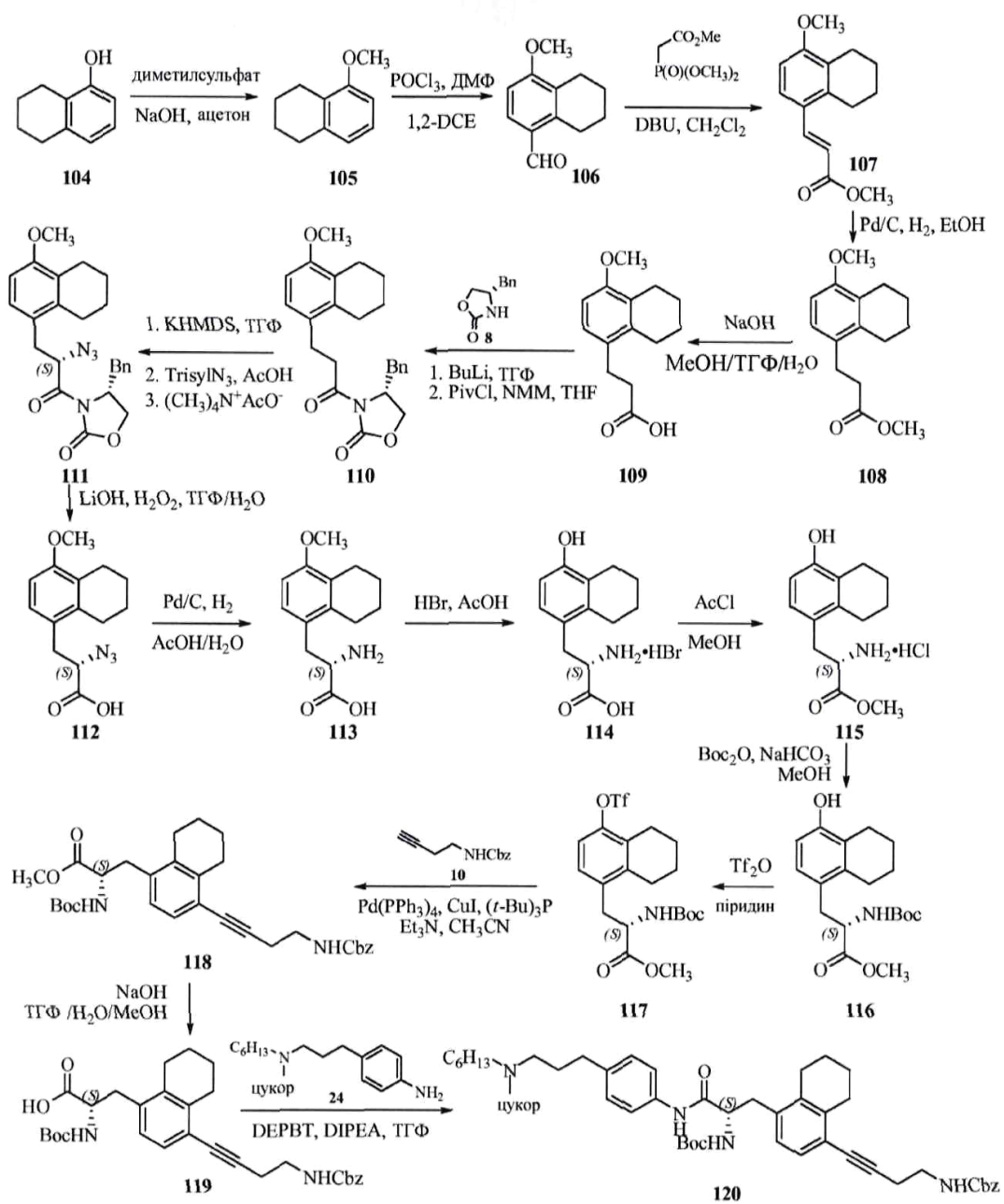
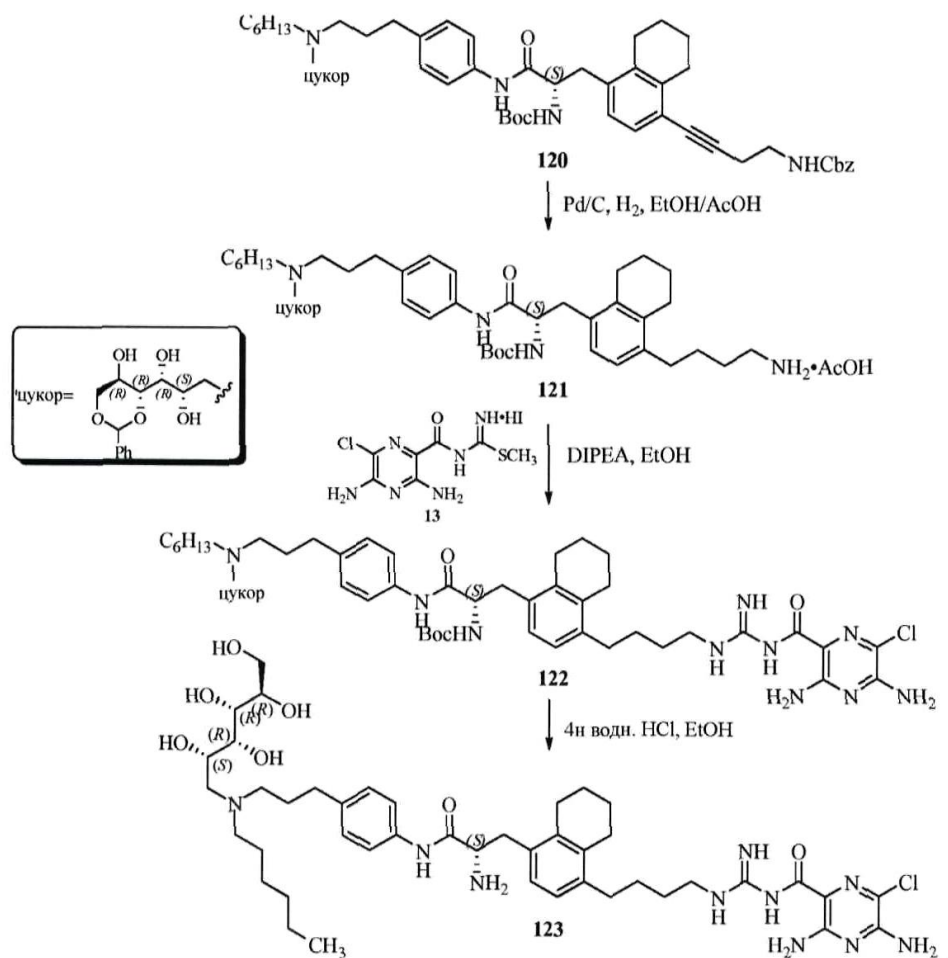


Схема 17 (продовження)



Одержання сполуки 105

Розчин 104 (100 г, 0,675 ммоль) у сухому ТГФ (800 мл) обробляли NaOH (32,0 мг, 0,809 ммоль) і диметилсульфатом (102 г, 0,809 ммоль) по краплях при температурі 0°C . Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. ТГФ видаляли при зниженому тиску, і суміш розподіляли між CH_2Cl_2 (1,0 л) і водою (1,0 л). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 ($2 \times 1,0$ л). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, 100% CH_2Cl_2) з одержанням сполуки 105 (108,0 г, 90 %) у вигляді рідини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,06 (т, $J=7,85$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=7,25$, 1H), 6,64 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,74 (т, $J=2,75$ Гц, 2H), 2,65 (т, $J=2,65$ Гц, 2H), 1,81-1,71 (м, 4H).

Одержання сполуки 106

Розчин сухого ДМФ (71,45 мл, 0,923 ммоль) обробляли POCl_3 (57,40 мл, 0,616 ммоль) по краплях в атмосфері азоту при температурі 0°C . Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при температурі 0°C . У реакційну суміш по краплях в атмосфері азоту при температурі 0°C додавали розчин 105 (50,0 г, 0,308 ммоль) у сухому 1,2-дихлорметані (500 мл). Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали при температурі 80°C протягом 6 годин. Реакційну суміш гасили холодною H_2O і розподіляли між CH_2Cl_2 (1,0 л) і водою (1,0 л). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 ($2 \times 1,0$ л). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, 5 % ЕА/гексан) з одержанням сполуки 106 (35,0 г, 61 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,10 (с, 1H), 7,65 (д, $J=7,81$, 1H), 6,78 (д, $J=7,47$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,18 (т, $J=5,80$ Гц, 2H), 2,70 (т, $J=4,64$ Гц, 2H), 1,82-1,73 (м, 4H).

Одержання сполуки 107

Розчин триметилфосфоноацетату (55,0 мл, 0,378 ммоль) у 100 мл безводного CH_2Cl_2 , охолодженого до 0°C , обробляли DBU (58,0 г, 0,380 ммоль), і суміш перемішували протягом 15 хв. Додавали по краплях альдегід 106 (16,0 г, 0,084 ммоль) у 50 мл CH_2Cl_2 . Реакційну суміш доводили до кімнатної температури, перемішували протягом 16 годин і гасили 100 мл води.

Суміш розподіляли, і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (3×150 мл). Об'єднані органічні фракції промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували, і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10:1 гексан/етилацетат) з одержанням цис і транс- α,β -ненасиченого складного ефіру 107 (15,0 г, 72 % у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,83 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J=15,2$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 2,76 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,55 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 1,80-1,60 (м, 4H).

Одержання сполуки 108

Суспензію 107 (33,0 г, 0,134 ммоль) і 10 % Pd/C (15 г, 0,127) у EtOH (300 мл) піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 108 (28,0 г, 90 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,65 (д, $J=7,62$, 1H), 6,78 (д, $J=7,96$ Гц, 1H), 4,06-4,11 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,86 (т, $J=7,79$ Гц, 2H), 2,69-2,64 (м, 4H), 2,57-2,51 (м, 2H), 1,79-1,74 (м, 4H).

Одержання сполуки 109

Розчин складного метилового ефіру 108 (28,0 г, 0,106 ммоль) у ТГФ/MeOH/ H_2O (200 мл/200 мл/60 мл) обробляли NaOH (25,0 г, 0,625 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник видаляли і рН встановлювали таким, що дорівнює 1, за допомогою 1н водної HCl; випадав білий твердий осад і фільтрували, промивали водою і сушили у вакуумі з одержанням кислоти 109 (25,5 г, 92 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,96 (д, $J=7,29$, 1H), 6,63 (д, $J=6,86$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,88 (т, $J=7,29$ Гц, 2H), 2,69-2,66 (м, 4H), 2,63-2,59 (м, 2H), 1,80-1,73 (м, 4H).

Одержання сполуки 110

Розчин 60 (13,70 г, 77,31 ммоль) у сухому ТГФ (200 мл) обробляли н-бутиллітієм (45,07 мл, 90,08 ммоль, 2М розчин у циклогексані) по краплях при температурі -78°C , і реакційну суміш перемішували протягом 1 години з одержанням розчину літієвої солі 61. Інший розчин 109 (15,0 г, 64,37 ммоль) у сухому ТГФ (200 мл) по краплях при температурі -78°C обробляли NMM (9,30 мл, 83,64 ммоль) і PivCl (10,30 мл, 83,64 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. і нагрівали до температури -20°C протягом 1 години, і отриманий розчин літієвої солі повільно додавали при температурі -78°C . Реакційну суміш перемішували протягом ще 10 хв., доводили до температури 0°C і перемішували протягом 1 години, доводили до кімнатної температури і перемішували протягом 30 хв., гасили насиченим NH_4Cl , концентрували для видалення ТГФ, і розподіляли між CH_2Cl_2 (300 мл) і води (100 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (150 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, CH_2Cl_2) з одержанням сполуки 110 (15,0 г, 60 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Одержання сполуки 111

Розчин 110 (15,0 г, 38,14 ммоль) у сухому ТГФ (250 мл) по частинах обробляли KHMDS (13,70 г, 68,67 ммоль) при температурі -78°C . Після перемішування отриманої суміші протягом 30 хв. додавали тризил азид (19,0 г, 61,40 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 5 хв. При тій же температурі повільно додавали оцтову кислоту (15,0 мл, 228 ммоль) і ацетат тетраметиламонію (30,9 г, 76,28 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури 24°C , перемішували протягом 16 годин, гасили насиченим NaHCO_3 (100 мл), концентрували для видалення ТГФ і екстрагували CH_2Cl_2 (300 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 90:10 гексан/EtOAc потім DCM) з одержанням сполуки 111 (8,80 г, 54 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,36-7,30 (м, 3H), 7,23 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,01 (д, $J=7,79$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J=7,59$ Гц, 2H), 5,35 (т, $J=7,99$, 2H), 4,89 (с, 1H), 4,58-4,51 (м, 1H), 4,13-4,10 (м, 3H), 3,93 (т, $J=7,54$, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,33-3,27 (м, 3H), 2,71 (м, 2H), 2,63 (м, 2H), 1,78-1,75 (м, 5H), 1,58 (м, 2H).

Одержання сполуки 112

Розчин 111 (31,0 г, 72,1 ммоль) у ТГФ/ H_2O (300 мл/100 мл) обробляли H_2O_2 (49 мл, 433 ммоль), потім по частинах при температурі 0°C LiOH (6,04 г, 144 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. при температурі 0°C і при кімнатній температурі протягом 1 години, гасили насиченим Na_2SO_3 (200 мл), концентрували при зниженому тиску для видалення ТГФ і промивали CH_2Cl_2 (500 мл). Водний шар підкисляли за допомогою 1н водної HCl і екстрагували CH_2Cl_2 (2×500 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 , концентрували і промивали MTBE з одержанням сполуки 112 (15,0 г, 82 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 6,92 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,63 (д,

J=8,0 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,81 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,67 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,61 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,49-2,47 (м, 2H), 1,84-1,70 (м, 6H).

Одержання сполуки 113

Суспензію 112 (15,0 г, 55,1 ммоль) і 10 % Pd/C (3,50 г) у AcOH/H₂O (300 мл/100 мл) піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали AcOH/H₂O, потім MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі оцтової кислоти 113 (14,0 г, 83 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Одержання сполуки 114

Розчин 113 (11,0 г, 44,1 ммоль) в оцтовій кислоті (120 мл) при кімнатній температурі по краплях обробляли бромистоводневою кислотою (120 мл), і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Сирий залишок коричневого кольору 114 (8,90 г, 80 %) використовували прямо на наступній стадії без якого-небудь очищення: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,80 (д, J=7,85, 1H), 6,57 (д, J=7,21 Гц, 1H), 3,92-3,91 (м, 1H), 3,04-2,98 (м, 1H), 2,91-2,86 (м, 1H), 2,61 (м, 2H), 2,54-2,53 (м, 2H), 1,69-1,68 (м, 5H).

Одержання сполуки 115

До сухого метанолу (300 мл) при температурі 0 °C додавали ацетилхлорид (17,0 мл, 243 ммоль) і додавали 114 (8,90 г, 28,2 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин і концентрували. Залишок розподіляли між CH₂Cl₂ (200 мл) і насиченим NaHCO₃ (100 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH₂Cl₂ (200 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням сполуки 115 (7,30 г, 90 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,81 (д, J=7,51, 1H), 6,59 (д, J=7,21 Гц, 1H), 4,12-4,11 (м, 1H), 3,75 (с, 1H), 3,31-3,30 (м, 2H), 2,70-2,67 (м, 2H), 2,63 (т, J=6,16 Гц, 2H).

Одержання сполуки 116

Розчин 115 (7,30 г, 25,60 ммоль) у MeOH/H₂O (100 мл/60 мл) обробляли NaHCO₃ (12,0 г, 145 ммоль) і Вос₂O (10,0 г, 45,8 ммоль) при температурі 0 °C. Отриману суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш розподіляли між CH₂Cl₂ (100 мл) і водою (50 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH₂Cl₂ (100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, і концентрували. Потім флеш-колонкова хроматографія з використанням суміші 20% етилацетат/гексан CH₂Cl₂ давала сполуку 116 (7,1 г, 81 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,77 (д, J=7,36, 1H), 6,55 (д, J=7,86 Гц, 1H), 4,96-4,94 (м, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,96-4,94 (м, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,50-4,48 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,07-3,01 (м, 1H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,86 (м, 2H), 2,63 (м, 2H), 1,80-1,78 (м, 4H), 1,39 (с, 9H).

Одержання сполуки 117

Розчин 116 (7,0 г, 20,05 ммоль) у CH₂Cl₂ (80 мл) обробляли піридином (100 мл) і трифлатом (4,64 мл, 24,0 ммоль) при температурі 0 °C перемішували протягом 1 години, і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після концентрування реакційну суміш розподіляли між CH₂Cl₂ (150 мл) і водою (70 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH₂Cl₂ (100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням сполуки 117 (8,00 г, 83 %) у вигляді масла коричневого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,81 (д, J=4,63 Гц, 5H), 8,56-8,51 (м, 2H), 8,02-7,99 (м, 4H), 7,11 (д, J=7,98 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,98, 1H), 4,39-4,35 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,19-3,14 (дд, 1H), 2,90-2,77 (м, 5H), 1,86-1,81 (м, 4H), 1,35 (с, 9H), 1,32-1,28 (м, 4H).

Одержання сполуки 118

Сполуку 117 (8,0 г, 16,6 ммоль) і бензил бут-3-інілкарбамат (10, 5,00 г, 24,9 ммоль) у безводному CH₃CN (100 мл) дегазували аргонном протягом 10 хв. при кімнатній температурі й обробляли TEA (9,34 мл, 66,50 ммоль), 10 % (t-Bu)₃P у гексані (7,0 мл, 3,32 ммоль) і CuI (0,16 г, 0,84 ммоль). Отриману суміш дегазували аргонном протягом 10 хв. і швидко однією порцією додавали Pd (PPh₃)₄ (2,00 г, 1,73 ммоль). Після дегазування аргонном протягом 5 хв. отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 75:25 гексан/етилацетат) з одержанням сполуки 118 (4,50 г, 52 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,36-7,34 (м, 4H), 7,33-7,29 (м, 2H), 7,16 (д, J=7,63 Гц, 1H), 6,82 (д, J=7,02 Гц, 1H), 5,12-5,08 (м, 2H), 4,95 (д, J=7,88 Гц, 1H), 4,52-4,51 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,48-3,34 (м, 2H), 3,10-3,05 (дд, 1H), 2,84-2,83 (м, 2H), 2,68-2,65 (м, 4H), 1,81-1,76 (м, 4H), 1,39 (с, 9H).

Одержання сполуки 119

Розчин складного метилового ефіру 118 (4,50 г, 8,42 ммоль) у ТГФ/MeOH/H₂O (30 мл/30 мл/10 мл) обробляли NaOH (3,60 г, 90 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Значення рН встановлювали таким, що дорівнює 9, за допомогою 1н водної HCl, і органічний розчинник видаляли. Значення рН залишку встановлювали таким, що дорівнює 5-6, і суспензію розподіляли між CH₂Cl₂ (100 мл) і водою (50 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH₂Cl₂ (100 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням сполуки 119 (3,66 г, 85 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,28-7,24 (м, 5H), 7,05-7,03 (д, J=7,67 Гц, 1H), 6,89-6,87 (д, J=7,55 Гц, 1H), 5,04 (ушир. с, J=7,02 Гц, 1H), 5,12-5,08 (м, 2H), 4,95 (д, J=7,88 Гц, 1H), 4,52-4,51 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,48-3,34 (м, 2H), 4,27-4,26 (м, 1H), 3,38-3,30 (м, 2H), 3,15-3,10 (м, 1H), 2,78-2,71 (м, 4H), 2,59 (д, J=5,95, 2H), 1,73-1,71 (м, 4H), 1,31 (с, 9H).

Одержання сполуки 120

Сполуку 119 (800 мг, 1,53 ммоль) у ТГФ (30 мл) обробляли DEPBT (845 мг, 2,56 ммоль), 24 (700 мг, 2,33 ммоль), і DIPEA (1,0 мл, 4,65 ммоль), послідовно, і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (50 мл), швидко промивали насиченим водним розчином води (50 мл) і насиченим водним сольовим розчином (50 мл) і сушили над Na₂SO₄. Розчинник упарювали, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (6 % метанол/CH₂Cl₂), одержуючи амід 120 (1,0 г) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,46-7,44 (м, 3H), 7,36-7,30 (м, 7H), 7,17 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,07 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 5,49 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,35-4,31 (м, 1H), 4,05-3,90 (м, 2H), 3,80-3,82 (м, 1H), 3,75-3,72 (м, 1H), 3,62 (т, J=9,9 Гц, 1H), 3,43 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,18-3,16 (м, 1H), 3,01-3,08 (м, 1H), 2,83-2,82 (м, 2H), 2,68-2,48 (м, 8H), 1,86-1,78 (м, 3H), 1,71-1,62 (м, 10H), 1,44 (с, 9H), 0,87 (т, J=6,3 Гц, 3H).

Одержання сполуки 121

Суспензію 120 (1,00 г, 1,01 ммоль) і 10 % Pd/C (600 мг) у суміші EtOH (50 мл) і AcOH (2 мл) дегазували і піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі аміну 121 у вигляді твердої речовини білого кольору (700 мг, 80 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,49-7,41 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 5H), 7,12-6,78 (м, 5H), 4,30-4,27 (м, 2H), 4,19-4,18 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 2H), 3,78-3,58 (м, 2H), 3,19-3,08 (м, 3H), 3,02-2,89 (м, 6H), 2,75-2,73 (м, 2H), 2,65-2,62 (м, 3H), 2,55-2,52 (м, 3H), 1,98-1,92 (м, 2H), 1,73-1,68 (м, 3H), 1,60-1,52 (м, 7H), 1,41 (с, 9H), 1,29-1,20 (м, 7H), 0,88-0,84 (м, 3H), 0,87 (т, J=6,4 Гц, 3H).

Одержання сполуки 122

Розчин солі аміну 121 (700 мг, 0,81 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідотіоату (13, 680 мг, 1,75 ммоль) у EtOH (20 мл) обробляли DIPEA (1,60 мл, 9,26 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при температурі 70°C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) з одержанням гуанідину 122 (380 г, 48 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,43-7,39 (м, 3H), 7,33-7,31 (м, 3H), 7,05 (д, J=6,69 Гц, 2H), 6,99-6,95 (м, 2H), 6,86 (д, J=7,59 Гц, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,33-4,31 (м, 1H), 4,14-4,10 (м, 1H), 3,79-3,72 (м, 4H), 3,68-3,65 (м, 2H), 2,69-2,66 (м, 6H), 2,56-2,53 (м, 3H), 2,45-2,36 (м, 7H), 1,70 (м, 4H), 1,56 (м, 6H), 1,32 (с, 9H), 0,86 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Одержання HCl солі 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(гексил((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (сполука 123)

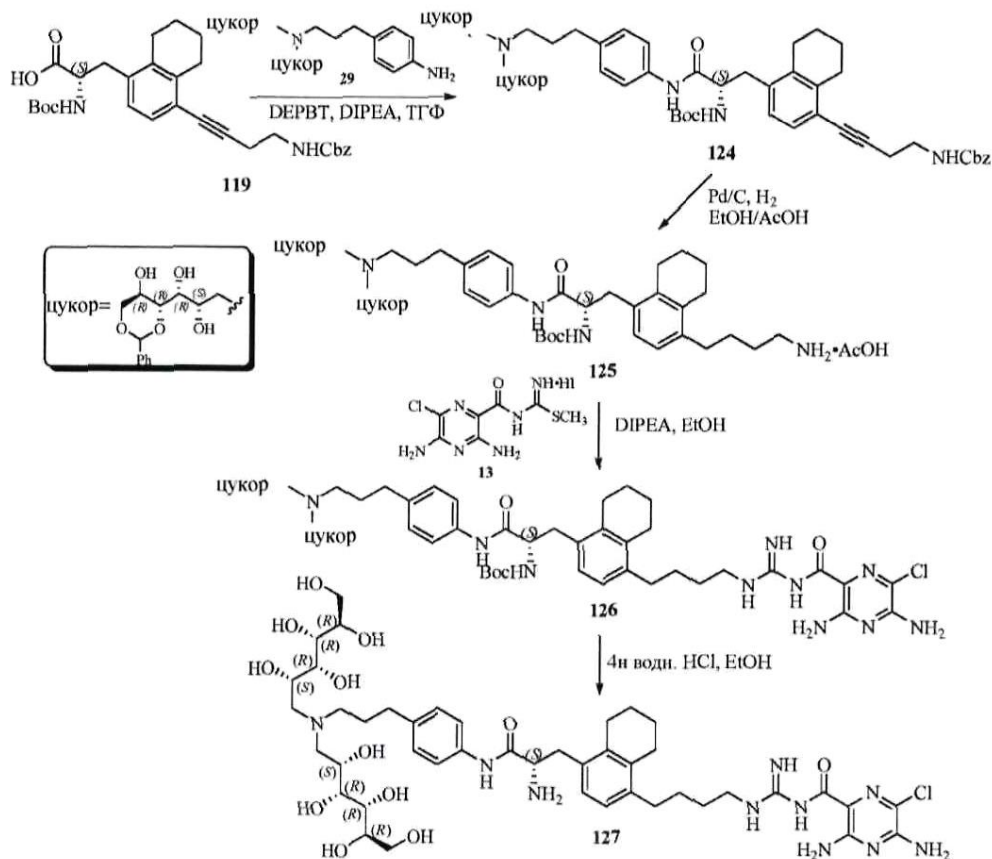
4н HCl у діоксані (15 мл) додавали до 122 (350 г, 0,35 ммоль) у EtOH (5,0 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли, суміш очищували за допомогою обернено-фазової хроматографії (колонка Gold), і залишок ліофілізували з одержанням 110 мг (45 %) сполуки 123 у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,16 (с, 1H), 9,16 (ушир. с, 1H), 8,51-8,34 (ушир. с, 2H), 7,41 (т, J=8,1 Гц, 4H), 7,20 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,95-6,89 (кв, 2H), 5,42 (ушир. с, 1H), 4,42 (м, 1H), 4,53 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,42 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,93 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,50-3,38 (м, 4H), 3,08-3,03 (м, 6H), 2,72 (ушир. с, 2H), 2,66-2,65 (м, 2H), 2,57 (м, 2H), 1,91-1,90 (м, 2H), 1,72-1,69 (м, 4H), 1,61-1,54 (м, 6H), 1,26 (с, 6H), 0,86 (т, J=7,0 Гц, 3H).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,08 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,04-6,98 (кв, 2H), 6,92 (д, J=8,3 Гц, 2H), 4,06-4,02 (м, 2H), 3,78-3,69 (м, 3H), 3,62-3,54 (м, 2H), 3,25 (т, J=5,3 Гц, 1H), 3,19-3,14 (м, 3H),

3,10-3,04 (m, 4H), 2,66-2,54 (m, 7H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 5H), 1,50-1,40 (m, 4H), 1,19-1,18 (m, 6H), 0,78 (t, J=6,62).

17. Одержання 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(6іс((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-
пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксoproпіл)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-
іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (127)

Схема 18



10

Одержання сполуки 124

15 Сполуку 119 (1,0 г, 1,92 ммоль) у ТГФ (30 мл) обробляли DEPBT (845 мг, 2,82 ммоль), 29 (1,25 г, 1,91 ммоль) і DIPEA (1,0 мл, 5,73 ммоль), послідовно, і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл), швидко промивали насиченим водним розчином води (50 мл) і насиченим водним сольовим розчином (50 мл) і сушили над Na_2SO_4 . Розчинник упарювали, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (5 % метанол/ CH_2Cl_2), одержуючи амід 124 [900 мг (суміш)] у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Одержання сполуки 125

20 Суспензію 124 [900 мг (суміш), 0,77 ммоль] і 10 % Pd/C (600 мг) у суміші EtOH (50 мл) і AcOH (1,5 мл) дегазували і піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням сирового 125 (800 мг) у вигляді безбарвного масла.

25 Одержання сполуки 126

Розчин сірого 125 (800 мг) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідотіоату (13, 400 мг, 1,02 ммоль) у EtOH (40 мл) обробляли DIPEA (1,10 мл, 6,38 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °С у герметично закритій пробірці протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, 80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) з одержанням гуанідину 126 (285 мг, 12 % за 3 стадії) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,44-7,42 (м, 4H), 7,30-7,28 (м, 6H), 7,22 (д, J=7,27 Гц,

2H), 6,96 (д, J=7,11 Гц, 2H), 6,91 (д, J=7,0 Гц, 2H), 6,86 (д, J=7,61 Гц, 2H), 5,47 (с, 2H), 4,33 (м, 1H), 4,23-4,19 (м, 2H), 3,97-3,91 (м, 4H), 3,84-3,82 (м, 2H), 3,71 (д, J=2,29 Гц, 1H), 3,69 (д, J=2,2 Гц, 1H), 3,58 (т, J=10,08 Гц, 2H), 3,06-3,00 (м, 1H), 2,91-2,86 (м, 1H), 2,76 (м, 2H), 2,71-2,68 (м, 4H), 2,61-2,55 (м, 4H), 2,44-2,35 (м, 4H), 1,74-1,60 (м, 10H), 1,38 (с, 9H).

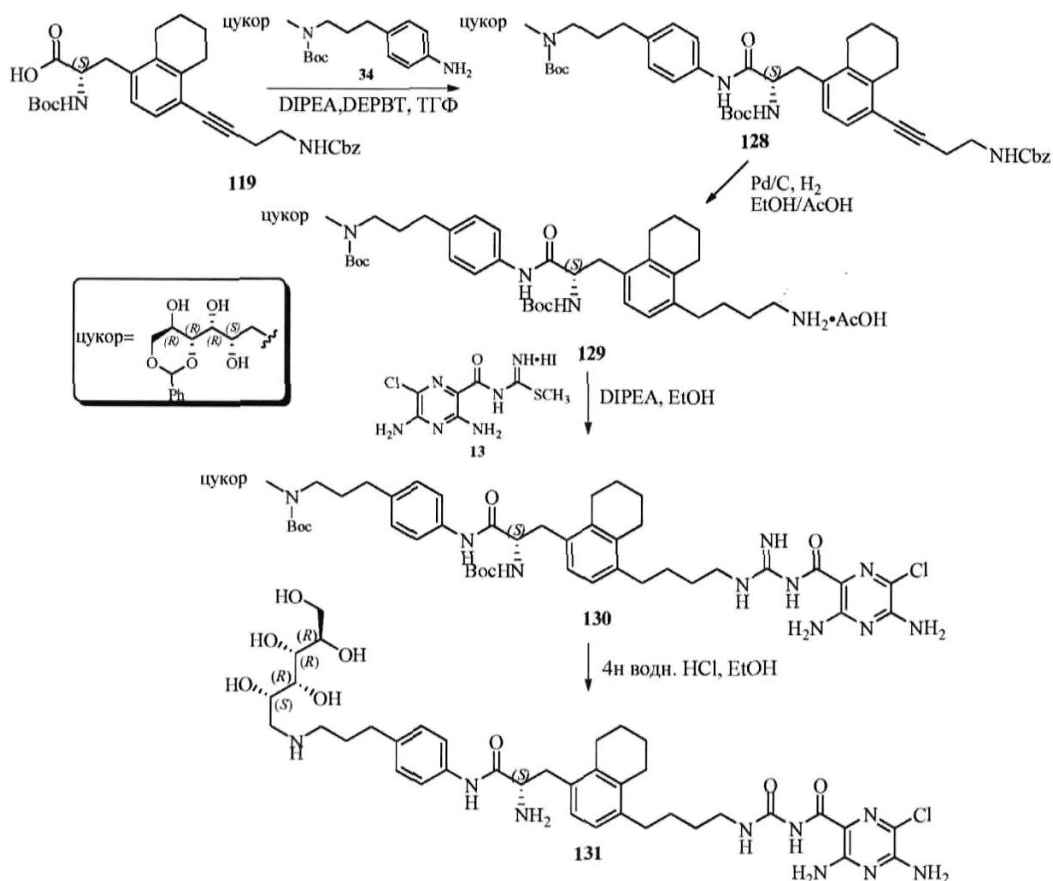
5 Одержання HCl солі 3,5-діаміно-N-(N-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(біс((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксипропіл)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (сполука 127)

4н HCl у діоксані (10 мл) додавали до 126 (1,15 г, 0,23 ммоль) у EtOH (3,0 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли, суміш очищували за допомогою обернено-фазової хроматографії (колонка Gold), і залишок ліофілізували з одержанням 62 мг (32 %) сполуки 127: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,39 (ушир. с, 1H), 10,03 (ушир. с, 1H), 8,91-8,82 (ушир. с, 2H), 8,48 (ушир. с, 2H), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 4H), 7,18 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,96 (д, J=7,1, 1H), 6,89 (д, J=7,4, 1H), 5,44 (д, J=10,8, 2H), 4,81 (ушир., 2H), 4,59 (д, J=4,2, 2H), 4,55 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,42 (т, J=4,4, 2H), 4,11 (ушир., 1H), 4,00 (ушир. с, 2H), 3,69-3,65 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 3,47 (м, 4H), 3,43-3,39 (м, 4H), 3,25-3,22 (м, 4H), 3,04 (д, J=6,3, 2H), 2,73 (м, 2H), 2,64 (м, 2H), 2,58-2,56 (м, 2H), 1,98 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 1,70-1,67 (м, 4H), 1,61-1,59 (м, 2H), 1,54-1,52 (м, 2H), 1,70-1,67 (м, 4H), 1,61-1,59 (м, 2H), 1,54-1,52 (м, 2H).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,10 (д, J=8,30 Гц, 2H), 7,02-6,90 (м, 2H), 6,91 (д, J=7,42 Гц, 2H), 4,07-3,92 (м, 5H), 3,77-3,70 (м, 8H), 3,62-3,55 (м, 5H), 4,07-3,95 (м, 5H), 3,74-3,56 (м, 8H), 3,60-3,55 (м, 5H), 3,30 (д, J=8,2 Гц, 5H), 3,20-3,16 (м, 7H), 2,60-2,51 (м, 10H), 1,97-1,95 (м, 3H), 1,61-1,59 (м, 7H), 1,49-1,45 (м, 2H).

18. Одержання 3,5-діаміно-N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-оксо-3-(4-(3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексиламіно)пропіл)феніламіно)пропіл)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)бутилкарбамоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (131)

Схема 19



Одержання сполуки 128

30 Сполуку 119 (1,00 г, 1,92 ммоль) у ТГФ (30 мл) обробляли DEPBT (862 мг, 2,88 ммоль), 34 (1,50 г, 2,98 ммоль) і DIPEA (1,0 мл, 5,76 ммоль), послідовно, і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок

розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл), швидко промивали насиченим водним розчином води (30 мл) і насиченим водним сольовим розчином (20 мл) і сушили над Na_2SO_4 . Розчинник упарювали, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (6 % метанол/ CH_2Cl_2), одержуючи амід 128 (780 мг, 42 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,49 (м, 3H), 7,31-7,29 (м, 10H), 7,00-7,08 (м, 3H), 6,94 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,54 (м, 1H), 5,50-5,49 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,36 (м, 1H), 4,26-4,22 (м, 2H), 4,05 (м, 2H), 3,95-3,91 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,64-3,59 (м, 1H), 3,52-3,48 (м, 1H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,94-2,89 (м, 1H), 2,79 (д, $J=16,12$ Гц, 4H), 2,63 (т, $J=5,98$ Гц, 1H), 2,51 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,82-1,75 (м, 7H), 1,41 (с, 18H).

Одержання сполуки 129

Суспензію 128 (780 мг, 0,776 ммоль) і 10 % Pd/C (300 мг) у суміші EtOH (30 мл) і AcOH (1,0 мл) дегазували і піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням солі аміну 129 (720 мг, 85 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,49-7,46 (м, 2H), 7,32-7,30 (м, 5H), 7,08-7,06 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,34-4,33 (м, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 4,03-4,02 (м, 1H), 3,96-3,89 (м, 1H), 3,78-3,76 (м, 1H), 3,71-3,69 (м, 1H), 3,60 (т, $J=9,9$ Гц, 1H), 3,48-3,46 (м, 1H), 3,09-3,04 (м, 1H), 2,89 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 2,79 (м, 2H), 2,69 (м, 2H), 2,58 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,51 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,84-1,77 (м, 6H), 1,67-1,66 (м, 2H), 1,61-1,57 (м, 2H), 1,41 (с, 18H).

Одержання сполуки 130

Розчин солі аміну 129 (720 мг, 0,77 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідоіату (13, 456 мг, 1,17 ммоль) у EtOH (20 мл) обробляли DIPEA (1,12 мл, 6,24 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 80:18:2 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$) з одержанням гуанідину 130 (380 мг, 45 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,48-7,46 (м, 2H), 7,30 (т, $J=2,70$ Гц, 5H), 7,08-7,06 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,93 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,96-3,90 (м, 1H), 3,79 (м, 2H), 3,60 (т, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,50-3,46 (м, 1H), 3,25 (т, $J=5,9$ Гц, 3H), 3,07-3,02 (м, 1H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,77 (м, 2H), 2,69-2,67 (м, 2H), 2,58 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,48 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,82-1,74 (м, 6H), 1,67-1,64 (м, 5H), 1,40 (с, 18H).

Одержання HCl солі 3,5-діаміно-N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-оксо-3-(4-(3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексиламіно)пропіл)феніламіно)пропіл)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)бутилкарбамоіл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (131)

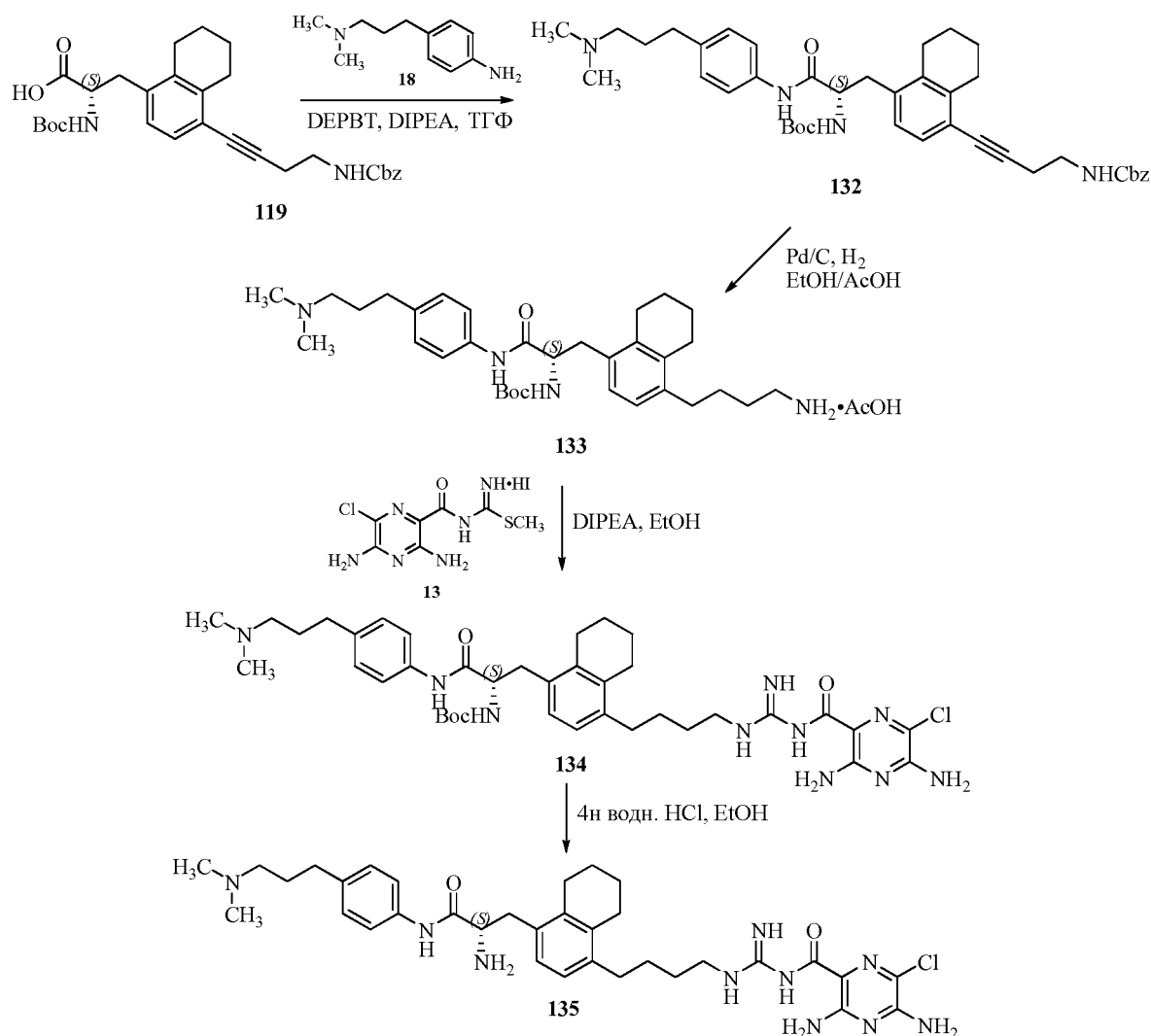
4н HCl у діоксані (25 мл) додавали до 130 (350 мг, 0,35 ммоль) у EtOH (5,0 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли, суміш очищували за допомогою обернено-фазової хроматографії (колонка Gold), і залишок ліофілізували з одержанням сполуки 131 (125 мг, 48 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,35 (д, $J=7,6$, 2H), 7,18 (д, $J=7,3$, 2H), 6,99-6,98 (м, 2H), 4,07-4,03 (м, 2H), 3,83 (д, $J=1,30$, 1H), 3,82 (д, $J=1,40$ Гц, 1H), 3,78-3,75 (м, 1H), 3,68-3,66 (м, 3H), 3,36 (т, $J=6,3$, 2H), 3,18-3,15 (м, 4H), 3,04-3,00 (м, 2H), 2,76 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,69-2,61 (м, 5H), 2,00-1,97 (м, 2H), 1,77-1,73 (м, 5H), 1,69-1,65 (м, 3H).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 10,46 (с, 1H), 9,31 (ушир., 1H), 8,55 (ушир., 4H), 7,45 (д, $J=6,6$, 4H), 7,20 (д, $J=7,62$ Гц, 2H), 7,00 (д, $J=6,6$, 1H), 6,93 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,43 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 4,79 (д, $J=5,38$ 1H), 4,64-4,63 (м, 2H), 4,46 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,15 (т, $J=4,6$ Гц, 1H), 3,96-3,94 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,64-3,61 (м, 1H), 3,51-3,45 (м, 3H), 2,96-2,92 (м, 3H), 2,78-2,77 (м, 2H), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,62 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,95-1,94 (м, 2H), 1,76-1,15 (м, 8H).

19. Одержання (S)-3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-(2-аміно-3-(4-(3-(диметиламіно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)бутил)карбамімідоіл)-6-хлорпіразин-2-

карбоксаміду (135)

Схема 20



Одержання сполуки 132

Сполуку 119 (700 мг, 1,34 ммоль) у ТГФ (30 мл) обробляли DEPBT (600 мг, 2,00 ммоль), 18 (360 мг, 1,51 ммоль) і DIPEA (0,80 мл, 4,03 ммоль), послідовно, і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (50 мл), швидко промивали насиченим водним розчином води (50 мл) і насиченим водним сольовим розчином (50 мл) і сушили над Na₂SO₄. Розчинник упарювали, і сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (6 % метанол/CH₂Cl₂), одержуючи амід 132 [800 мг (суміш)] у вигляді твердої речовини жовтого кольору продукт: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,13 (д, J=7,54 Гц, 1H), 8,03 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,71 (т, J=7,52 Гц, 1H), 7,64-7,59 (м, 2H), 7,44 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,33-7,30 (м, 6H), 7,12-7,06 (м, 3H), 7,0 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 2,70 (м, 4H), 2,63-2,61 (м, 5H), 2,45 (м, 5H), 1,83 (с, 6H), 1,69-1,65 (м, 3H), 1,33 (с, 9H).

Одержання сполуки 133;

Суспензію 132 [800 мг (суміш), 1,01 ммоль] і 10 % Pd/C (350 мг) у суміші EtOH (30 мл) і AcOH (1 мл) дегазували і піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі й очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) з одержанням сполуки 233 (500 мг, 67 % за 2 стадії) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,31 (д, J=7,54 Гц, 2H), 7,12 (д, J=7,1 Гц, 2H), 6,93 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,88 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,32 (м, 1H), 3,08-3,03 (м, 1H), 2,91-2,86 (м, 1H), 2,77-2,76 (м, 4H), 2,69 (м, 2H), 2,60-2,55 (м, 4H), 2,35-2,31 (м, 2H), 1,82 (с, 6H), 1,58-1,57 (м, 4H), 1,40 (с, 9H).

Одержання сполуки 134

Розчин солі аміну 133 (500 мг, 0,90 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідоіату (13, 530 мг, 1,36 ммоль) у EtOH (20 мл) обробляли DIPEA (1,30 мл, 7,25 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °C у

герметично закритій пробірці протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 80:18:2 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$) з одержанням гуанідину 134 (285 мг, 42 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,29 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,10 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,94-6,87 (м, 2H), 4,33 (м, 1H), 3,27-3,24 (м, 2H), 3,07-3,00 (м, 1H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,76 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 2,61-2,54 (м, 4H), 2,35-2,31 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 1,80-1,72 (м, 5H), 1,69-1,62 (м, 4H), 1,39 (с, 9H).

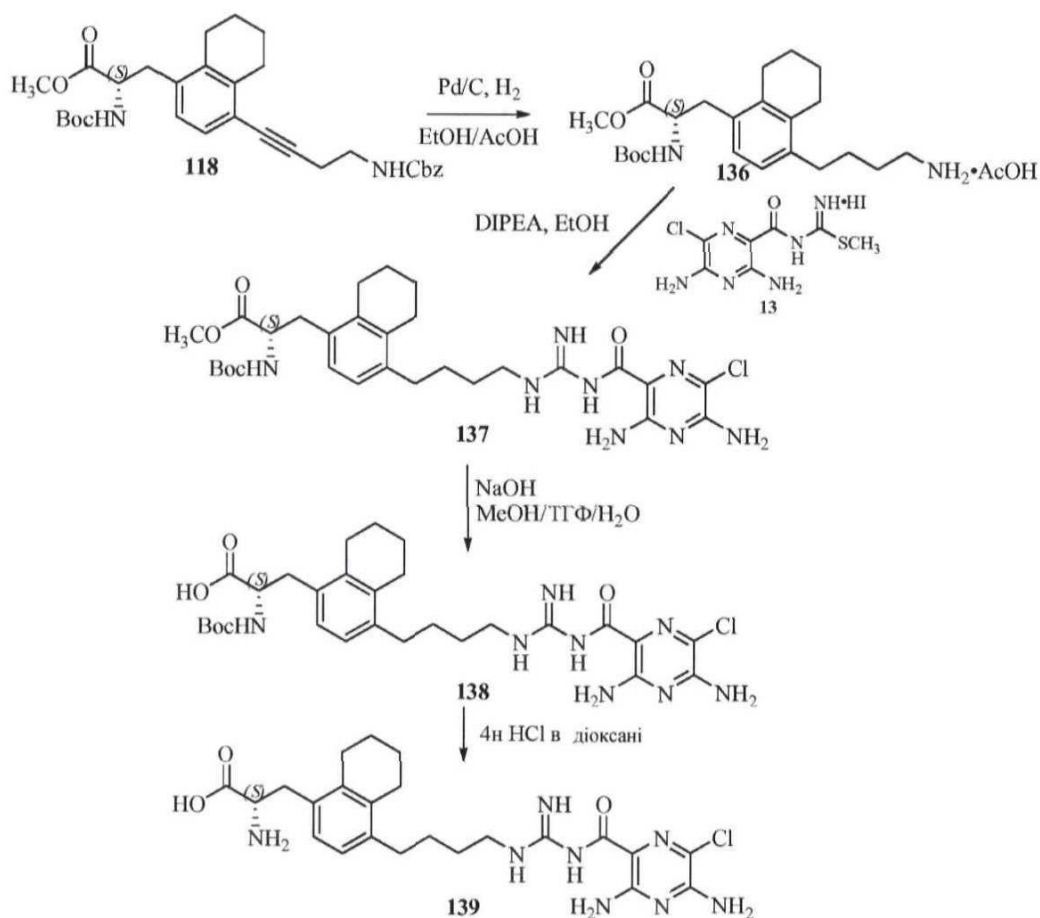
Одержання HCl солі (S)-3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-(2-аміно-3-(4-(3-(диметиламіно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (сполуку 135)

4н HCl у діоксані (10 мл) додавали до 134 (380 г, 0,35 ммоль) у EtOH (5,0 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли, суміш очищували за допомогою обернено-фазової хроматографії (колонка C18 Gold), і залишок ліофілізували з одержанням сполуку 135 (125 мг, 49 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,69 (ушир. с, 1H), 10,54-10,50 (д, $J=16,7$ Гц, 2H), 9,32 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,96 (ушир. с, 1H), 8,86 (ушир. с, 1H), 8,58 (ушир. с, 3H), 7,42 (д, $J=8,0$ Гц, 4H), 7,18 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,96 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,15 (т, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,36-3,32 (м, 2H), 3,09-3,06 (м, 2H), 3,00-2,95 (м, 2H), 2,74-2,73 (м, 1H), 2,22 (с, 6H), 2,64 (м, 2H), 2,57-2,56 (м, 2H), 1,94-1,90 (м, 2H), 1,70-1,67 (м, 3H), 1,62-1,58 (м, 2H), 1,54-1,52 (м, 2H).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,08 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,00-6,97 (кв, 2H), 6,91 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,12-4,08 (кв, 1H), 3,25 (т, $J=5,2$ Гц, 3H), 3,21-3,17 (м, 1H), 3,10 (т, $J=9,8$ Гц, 1H), 3,0-2,96 (м, 2H), 2,77 (с, 6H), 2,60-2,58 (м, 5H), 2,50-2,50 (м, 4H), 1,91-1,87 (м, 2H), 1,60-1,58 (м, 6H), 1,45-1,43 (м, 2H).

20. Одержання (S)-2-аміно-3-(4-(4-(3-(3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбоніл)гуанідино)бутил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)пропанової кислоти (139)

Схема 21



Одержання сполуку 136

Суспензію 118 (800 мг, 1,49 ммоль) і 10 % Pd/C (350 мг) у суміші EtOH (50 мл) і AcOH (1,0 мл) дегазували і піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту, і шар на фільтрі промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі й очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) з одержанням сполуки 136 (700 мг, 93 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Одержання сполуки 137

Розчин солі аміну 136 (700 мг, 1,50 ммоль) і метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідотіоату (13, 880 мг, 2,26 ммоль) у EtOH (30 мл) обробляли DIPEA (2,15 мл, 12,03 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) з одержанням гуанідину 137 (560 мг, 60 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD); δ 6,95-6,85 (м, 2H), 4,32-4,28 (м, 1H), 3,72-3,67 (м, 2H), 3,34 (м, 3H), 3,22-3,16 (м, 2H), 3,08-3,03 (м, 1H), 2,73 (м, 4H), 2,62 (т, J=7,0 Гц, 1H), 1,81-1,78 (м, 4H), 1,74-1,72 (м, 2H), 1,68-1,60 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,34 (с, 5H).

Одержання сполуки 138

Розчин складного метилового ефіру 137 (560 мг, 0,907 ммоль) у ТГФ/MeOH/H₂O (30 мл/30 мл/10 мл) обробляли NaOH (3,60 г, 7,25 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Значення pH встановлювали таким, що дорівнює 9, за допомогою 1н водної HCl, і органічний розчинник видаляли. Значення pH залишку встановлювали таким, що дорівнює 5-6, і суспензію розподіляли між CH₂Cl₂ (100 мл) і водою (50 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH₂Cl₂ (100 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням сполуки 138 (420 мг, 78 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆); δ 6,93 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,84 (д, J=7,35 Гц, 1H), 6,70 (с, 3H), 3,93 (м, 1H), 3,16 (м, 5H), 2,98-2,94 (м, 1H), 2,74-2,64 (м, 6H), 1,70 (м, 5H), 1,55 (м, 5H), 1,31 (с, 9H), 1,16-1,06 (м, 2H).

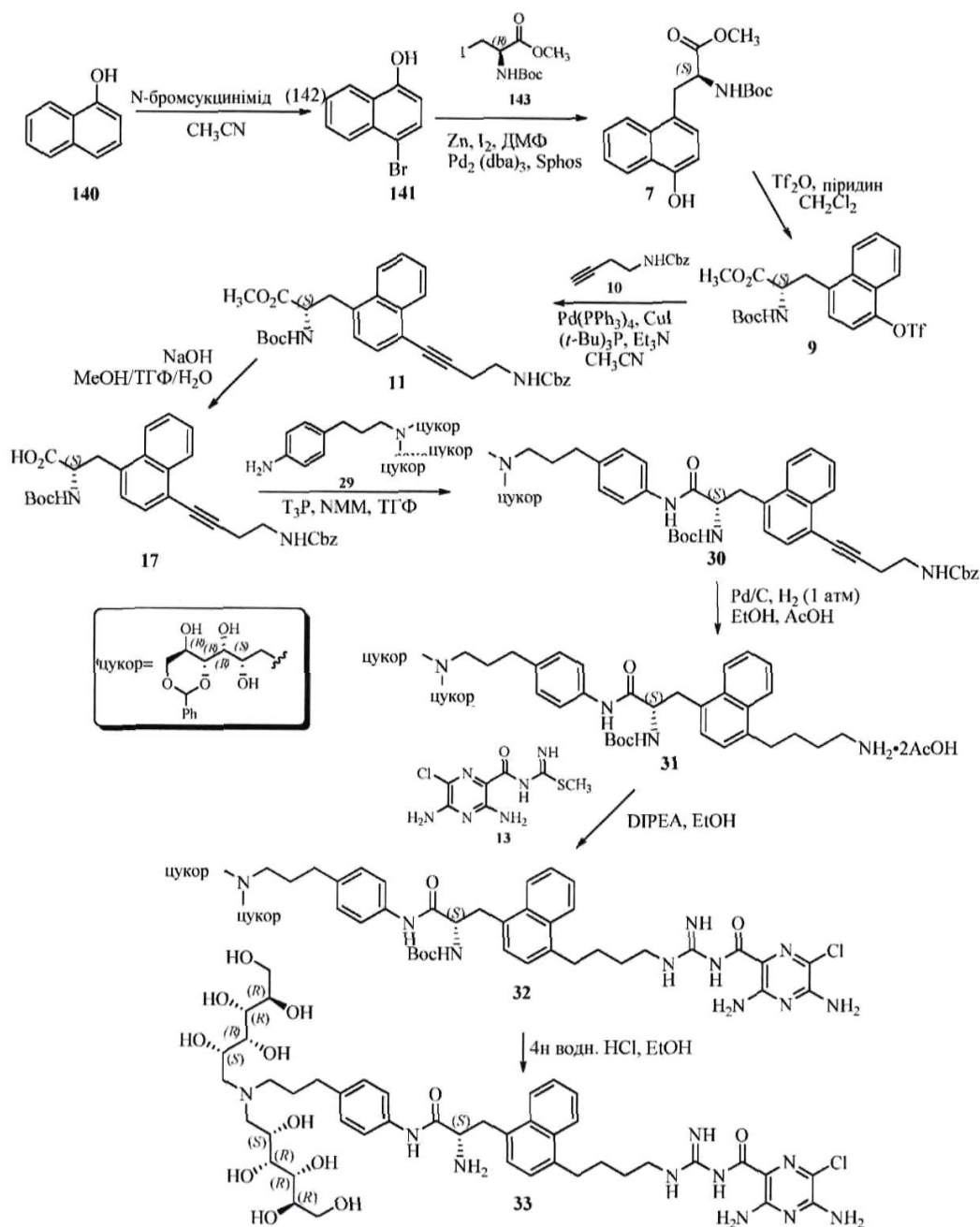
Одержання HCl солі (S)-2-аміно-3-(4-(4-(3-(3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбоніл)гуанідино)бутил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)пропанової кислоти сполуки 139

4н HCl у діоксані (10 мл) додавали до 138 (420 мг, 0,69 ммоль) у EtOH (5,0 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли, суміш очищували за допомогою обернено-фазової хроматографії (колонка C18 Gold), і залишок ліофілізували з одержанням сполуки 139 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (200 мг, 49 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆); δ 10,56 (ушир. с, 1H), 9,36 (т, J=4,7 Гц, 1H), 8,9-8,8 (ушир. с, 2H), 6,98-6,93 (м, 2H), 3,95-3,92 (м, 2H), 3,38-3,35 (м, 2H), 3,04 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,67-2,66 (м, 4H), 2,56-2,55 (м, 2H), 1,72-1,70 (м, 4H), 1,63-1,56 (м, 4H).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O); δ 7,43 (ушир. с, 2H), 6,94 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,87 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,41 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,28-3,26 (м, 4H), 3,11 (д, 1H), 3,08 (м, 1H), 2,66-2,64 (м, 6H), 1,67-1,57 (м, 8H).

21. Хіральний синтез 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(біс((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (33)

Схема 22



Одержання сполуки 141

До розчину 1-нафтолу (140, 10,0 г, 69,4 ммоль) в ацетонітрилі (70,0 мл) додавали декількома порціями NBS (142, 12,3 г, 69,4 ммоль) протягом періоду 30 хв. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, концентрували у вакуумі, потім додавали воду (200 мл) і етилацетат (200 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували етилацетатом (2×200 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, 4:1 гексан/ EtOAc) з одержанням бажаної сполуки 141 (9,50 г, 61 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,49 (с, 1H), 8,20 (дд, $J=8,3$, 0,5 Гц, 1H), 8,02 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=8,4$, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,55 (ддд, $J=8,2$, 7,7, 1,1 Гц, 1H), 6,83 (д, $J=8,2$ Гц, 1H).

Одержання сполуки 7

Порошок цинку (7,03 г, 107,6 ммоль) поміщали у висушену полум'ям продуту азотом круглодонну колбу з бічним відгалуженням. За допомогою шприца додавали безводний ДМФ (50,0 мл), потім каталітичну кількість йоду (1,00 г, 3,94 ммоль). В отриманій суміші спостерігали зміну кольору від безбарвного до жовтого і назад до безбарвного. Однією порцією додавали

захищений йодаланін 143 (11,8 г, 35,9 ммоль), потім каталітичну кількість йоду (1,00 г, 3,94 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв.; успішне включення цинку супроводжується м'якою екзотермою. Розчин цинкорганічного реагенту залишали охолоджуватися до кімнатної температури, потім додавали Pd_2dba_3 (821 мг, 0,89 ммоль), SPhos (736 мг, 1,79 ммоль) і арил бромід 141 (8,00 г, 35,9 ммоль), і суміш нагрівали при температурі 50 °C протягом 16 годин при позитивному тиску азоту. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Додавали насичений розчин NH_4Cl (300 мл) і EtOAc (300 мл), і потім суміш фільтрували через целіт і промивали EtOAc (100 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували EtOAc (2×300 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 4:1 гексан/EtOAc) з одержанням бажаної сполуки 7 (4,60 г, 37 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ 8,23 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=8,04$ Гц, 1H), 7,48 (ддд, $J=8,3, 6,9, 1,3$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,57 (ушир. с, 0,2 H), 6,45 (ушир. с, 0,2H), 5,91 (ушир. с, 0,65 H), 5,05 (д, $J=7,7$ Гц, 0,75H), 4,89 (ушир. с, 0,25H), 4,68 (кв, $J=6,8$ Гц, 0,7H), 4,56 (ушир. с, 0,2H), 3,73 (с, 0,7H), 3,62 (с, 2,3 H), 3,49 (дд, $J=14,0, 5,9$ Гц, 0,8H), 3,89 (дд, $J=14,0, 7,2$ Гц, 0,7H), 3,05 (ушир. с, 0,2H), 1,39 (с, 7,5H), 1,09 (с, 2,5H).

Одержання сполуки 9

До розчину сполуки 7 (7,60 г, 21,8 ммоль) у CH_2Cl_2 (150 мл) при температурі 0 °C додавали піридин (18,0 мл) і Tf_2O (9,19 г, 32,6 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, концентрували у вакуумі і розподіляли між CH_2Cl_2 (100 мл) і водою (50 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням сполуки 9 (11,0 г, сирий) у вигляді масла коричневого кольору. Сирий продукт використовували на наступній стадії прямо без додаткового очищення: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ 8,19-8,07 (м, 2H), 7,69-7,64 (м, 2H), 7,38 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,12-5,06 (ушир. с, 1H), 4,78-4,67 (м, 1H), 3,68-3,46 (м, 5H), 1,39 (с, 8H), 1,25 (с, 1H).

Одержання сполуки 11;

Розчин сполуки 9 (11,0 г, 21,8 ммоль) і бензил бут-3-інілкарбамат 10 (6,56 г, 32,6 ммоль) у безводному ацетонітрилі (100 мл) дегазували протягом 10 хв. в атмосфері аргону, потім при кімнатній температурі додавали TEA (11,9 мл, 87,0 ммоль), 10 % (t-Bu) $_3\text{P}$ у гексані (8,80 мл, 4,35 ммоль) і CuI (207 мг, 1,08 ммоль). Отриману суміш дегазували аргonom протягом ще 10 хв. і однією порцією додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,51 г, 2,17 ммоль). Після дегазування аргonom протягом 5 хв. отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 2:3 гексан/EtOAc) з одержанням сполуки 11 (7,00 г, 61 % за дві стадії) у вигляді масла коричневого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ 8,33 (дд, $J=8,9, 1,9$ Гц, 1H), 8,07 (дд, $J=9,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,59-7,49 (м, 3H), 7,39-7,27 (м, 5H), 7,19 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,24-5,16 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 5,08-4,99 (м, 1H), 4,69 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,57-3,40 (м, 4H), 2,79 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,39 (с, 7,5 H), 1,11 (с, 1,5 H).

Одержання сполуки 17

До розчину складного метилового ефіру 11 (7,00 г, 13,2 ммоль) у ТГФ (200 мл), метанол (200 мл) і воду (75,0 мл) додавали твердий NaOH (16,0 г, 79,2 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години доти, поки дані ТШХ не свідчили про завершення реакції. Додавали 1н соляну кислоту для встановлення рН реакційної суміші таким, що дорівнює 10. Потім концентрували, додавали воду (100 мл) і рН встановлювали таким, що дорівнює 5-6. Отриманий осад екстрагували CH_2Cl_2 (2×250 мл). Органічні шари поєднували, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували і розтирали в МТВЕ з одержанням сполуки 17 (5,00 г, 75 %) у вигляді твердої речовини білого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD ; суміш ротамерів) δ 8,33 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,28-8,20 (м, 1H), 7,59-7,45 (м, 3H), 7,38-7,21 (м, 6H), 5,09 (с, 2H), 4,55-4,45 (м, 1H), 3,76-3,66 (м, 1H), 3,44 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,28-3,20 (м, 1H), 2,76 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,29 (с, 6H), 0,82 (с, 3H).

Одержання сполуки 30

До розчину сполуки 17 (4,60 г, 8,91 ммоль) у ТГФ (160 мл) послідовно додавали T_3P (50 % у етилацетаті, 10,7 мл) і NMM (4,89 мл, 44,5 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10 хв. додавали амін 29 (6,11 г, 9,33 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після видалення розчинника залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл), швидко промивали насиченим NH_4Cl , насиченим NaHCO_3 і насиченим водним сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок

очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH) з одержанням аміду 30 (6,60 г, 64 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (дд, J=9,0, 1,7 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,62-7,47 (м, 4H), 7,42 (дд, J=7,7, 4,1 Гц, 4H), 7,37-7,28 (м, 11H), 7,09-6,95 (м, 4H), 5,46 (с, 2H), 5,33 (ушир. с, 1H), 5,22 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,63-4,51 (м, 1H), 4,27 (дд, J=10,8, 5,4 Гц, 2H), 4,02-3,84 (м, 6H), 3,71 (т, J=4,5 Гц, 6H домішки), 3,57 (т, J=10,6 Гц, 2H), 3,54-3,45 (м, 4H), 2,82-2,60 (м, 6H), 2,59-2,45 (м, 3H), 2,44-2,36 (м, 4H), 1,82-1,69 (м, 2H), 1,38 (с, 9H).

Одержання сполуки 31

Суспензію 30 (7,26 г, 6,20 ммоль) і 10 % Pd/C (1,50 г) у EtOH/AcOH (240 мл/40,0 мл) дегазували шляхом барботування аргоном з використанням шприца протягом 10 хв. і потім піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі і розтирали в MTBE з одержанням солі аміну 31 (7,06 г, 98 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, суміш ротамерів) δ 8,24 (дд, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,59-7,22 (м, 2H), 7,49-7,41 (м, 4H), 7,39-7,22 (м, 10H), 6,95 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,51 (с, 2H), 4,55 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=10,7, 5,4 Гц, 2H), 4,19-4,10 (м, 2H), 3,99-3,88 (м, 4H), 3,83-3,73 (м, 8H, домішки), 3,61 (т, J=10,5, Гц, 2H), 3,59-3,52 (м, 1H), 3,45-3,36 (м, 1H), 3,19-3,02 (м, 4H), 2,93-2,81 (м, 8H), 2,54,2,39 (м, 2H), 1,95 (с, 6H), 1,88-1,80 (м, 2H), 1,80-1,65 (м, 4H), 1,36 (с, 7H), 1,09 (с, 2H).

Одержання 32

До розчину 31 (7,06 г, 6,18 ммоль) у EtOH (50,0 мл) додавали DIPEA (8,80 мл, 49,4 ммоль), потім метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідотіоату (13, 3,84 г, 9,88 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °C протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували два рази за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) з одержанням сполуки 32 (2,50 г, 33 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, суміш ротамерів) δ 8,22 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,56-7,47 (м, 4H), 7,43 (дд, J=7,4, 3,6 Гц, 4H), 7,33-7,14 (м, 10H), 6,94 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,47 (с, 2H), 4,53 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=10,8, 5,4 Гц, 2H), 3,99-3,89 (м, 4H), 3,84 (дд, J=5,5, 2,3 Гц, 2H), 3,70 (дд, J=9,2, 2,2 Гц, 2H), 3,59 (т, J=10,8 Гц, 2H), 3,54-3,46 (м, 1H), 3,47-3,38 (м, 1H), 3,22 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,11-3,02 (м, 2H), 2,70 (дд, J=13,5, 4,6 Гц, 2H), 2,61 (дд, J=13,6, 8,9, 2H), 2,57-2,47 (м, 2H), 2,46-2,34 (м, 2H), 1,84-1,73 (м, 2H), 1,72-1,61 (м, 4H), 1,36 (с, 7H), 1,12 (с, 2H).

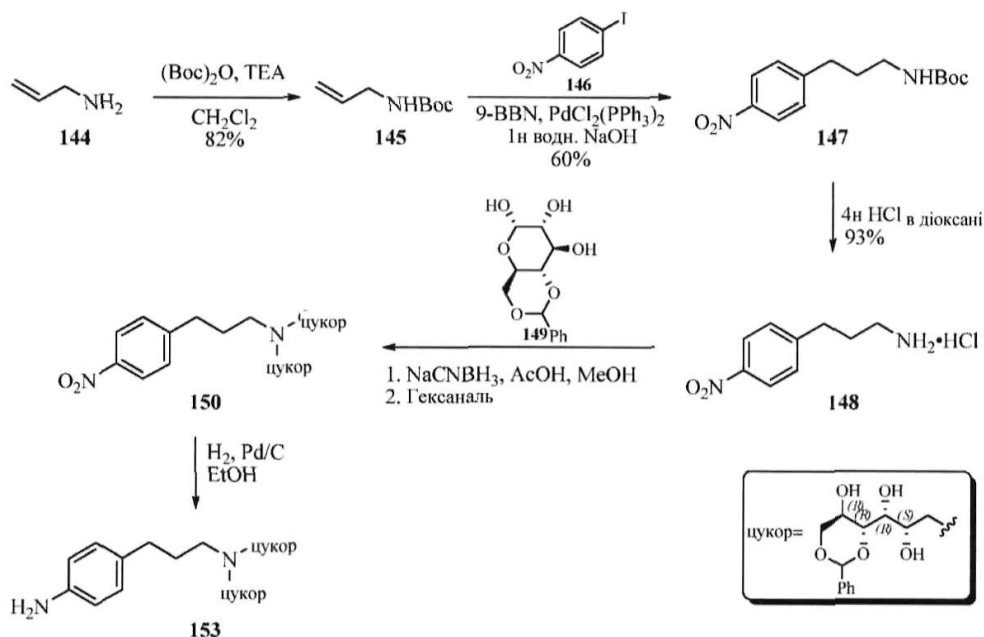
Одержання HCl солі 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((S)-2-аміно-3-(4-(3-(біс((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксипропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоіл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (33)

До розчину 32 (2,50 г, 2,02 ммоль) у EtOH (30,0 мл) додавали 4н соляну кислоту (80,0 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли, очищували на колонку з оберненою фазою і ліофілізували з одержанням сполуки 33 (1,82 г, 85 %) у вигляді гігроскопічної твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,61 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 9,41 (т, J=5,2 Гц, 1H), 9,01 (ушир. с, 1H), 8,96 (ушир. с, 1H), 8,81 (ушир. с, 2H), 8,77 (ушир. с, 2H), 8,44-8,37 (м, 1H), 8,16-8,10 (м, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,41 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,35 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,28 (кв, J=7,4 Гц, 1H), 4,09-3,99 (м, 2H), 3,75-3,65 (м, 3H), 3,58 (дд, J=11,0, 2,6 Гц, 2H), 3,55-3,31 (м, 10H), 3,30-3,13 (м, 4H), 3,32-3,00 (м, 2H), 2,63-2,53 (м, 2H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,78-1,61 (м, 4H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,25 (т, J=5,9 Гц, 0,5H), 8,26-8,21 (м, 1H), 8,17-8,12 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,38 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,15 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,31 (т, J=8,1 Гц, 1H), 4,21-4,14 (м, 1H), 4,13-4,08 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 2H), 3,79 (д, J=2,9 Гц, 1H), 3,76 (д, J=3,2 Гц, 1H), 3,73-3,62 (м, 8H), 3,51-3,34 (м, 8H), 3,15 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,73-2,57 (м, 2H), 2,15-1,98 (м, 2H), 1,91-1,73 (м, 4H).

22. Одержання (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5S,5'S)-6,6'-(3-(4-амінофеніл)пропілазандііл)дигексан-1,2,3,4,5-пентаол (29)

Схема 23



Одержання сполуки 145

До розчину сполуки 144 (8,80 г, 154,1 ммоль) у CH_2Cl_2 (150 мл) додавали TEA (32,2 мл, 231,2 ммоль) і Boc_2O (40,4 г, 185,3 ммоль) при температурі 0 °C. Реакційну суміш продовжували перемішувати при температурі 0 °C протягом 0,5 години, давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 5 годин. Потім суміш розподіляли між CH_2Cl_2 (150 мл) і водою (150 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×150 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , концентрували з одержанням бажаної сполуки 145 (22,0 г, 91 %) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,90-5,77 (м, 1H), 5,17 (дкв, $J=17,1$, 1,7 Гц, 1H), 5,10 (дкв, $J=10,4$, 1,4 Гц, 1H), 4,64 (ушир. с, 1H), 3,74 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 1,45 (с, 9H).

Одержання сполуки 147

До розчину сполуки 145 (14,0 г, 89,12 ммоль) у безводному ТГФ (150 мл) додавали 9-BBN (0,5 М у ТГФ, 270 мл, 133,8 ммоль) в атмосфері аргону. Після перемішування реакційної суміші протягом 2 годин при кімнатній температурі додали сполуку 146 (17,7 г, 71,3 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3,12 г, 4,45 ммоль) і 1n водн. NaOH (150 мл). Отриману суміш перемішували протягом ще 1 години. Після видалення розчинника залишок розподіляли між EtOAc (200 мл) і води (200 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували EtOAc (2×200 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, 4:1 гексан/EtOAc) з одержанням сполуки 147 (8,00 г, 43 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,14 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,56 (ушир. с, 1H), 3,17 (кв, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,75 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 1,89-1,79 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

Одержання сполуки 148

Сполуку 147 (8,00 г, 28,6) розчиняли в 4n HCl у діоксані (50,0 мл) при кімнатній температурі, і розчин перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок розтирали в MTBE з одержанням сполуки 148 (4,00 г, 65 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,19 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,50 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 2,98 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,86 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,07-1,97 (м, 2H).

Одержання сполуки 150

До розчину сполуки 148 (4,00 г, 18,5 ммоль) і триолу 149 (24,8 г, 92,5 ммоль) у MeOH (150 мл) додавали AcOH (11,1 мл, 185 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Після додавання NaCNBH_3 (5,83 г, 92,5 ммоль) розчин продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали додаткову кількість сполуки 149 (4,0 еквів.), AcOH (4,0 еквів.) і NaCNBH_3 (4,0 еквів.) протягом 4 днів. Потім додавали гексаналь (2,0 еквів.), AcOH (2,0 еквів.) і NaCNBH_3 (2,0 еквів.). Розчин потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після видалення розчинника

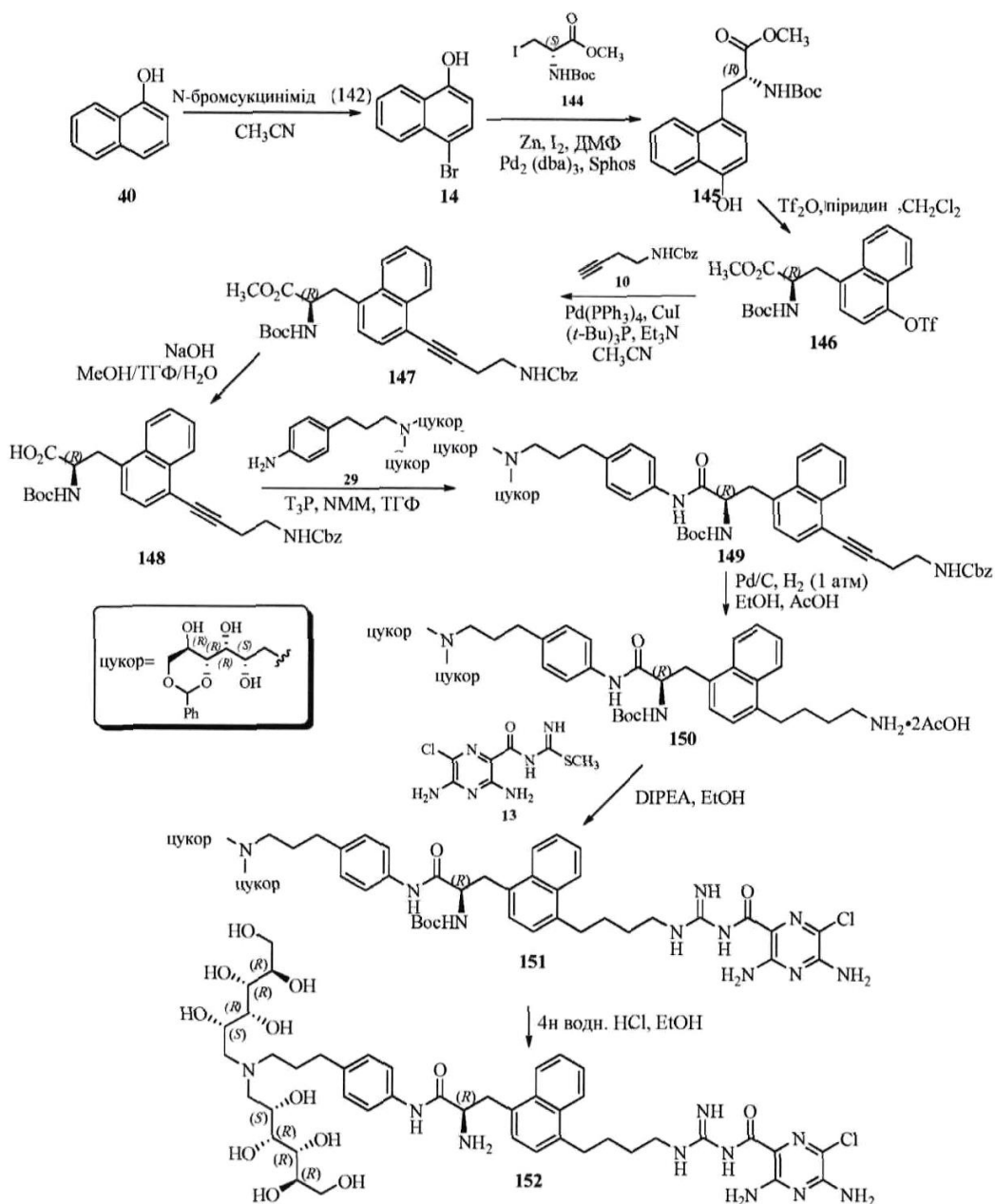
залишок нейтралізували насиченим NaHCO_3 , і залишок розподіляли між EtOAc (200 мл) і води (200 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×300 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 80:18:2 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) з одержанням сполуки 150 (6,50 г, 52 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Виділяли додатково 4,00 г речовини із забруднених фракцій і очищували на колонку з оберненою фазою з одержанням 1,50 г (12 %) чистої сполуки 150 (всього 7,70 г, 64 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,03 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,50-7,41 (м, 4H), 7,35-7,23 (м, 8H), 5,48 (с, 2H), 4,22 (дд, $J=10,6$, 5,3 Гц, 2H), 3,99-3,91 (м, 4H), 3,85 (дд, $J=5,5$, 2,4 Гц, 2H), 3,70 (дд, $J=9,5$, 2,4 Гц, 2H), 3,59 (т, $J=10,6$ Гц, 2H), 2,73 (дд, $J=13,6$, 4,5 Гц, 2H), 2,67-2,50 (м, 6H), 1,83-1,71 (м, 2H).

Одержання (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5S,5'S)-6,6'-(3-(4-амінофеніл)пропілазандііл) дигексан-1,2,3,4,5-пентаолу (сполука 153)

Суспензію сполуки 150 (6,50 г, 9,50 ммоль) і 10 % Pd/C (1,30 г) у EtOH (150 мл) дегазували шляхом барботування аргонном з використанням шприца протягом 10 хв., потім перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (балон, 1 атм.) протягом 6 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали MeOH . Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 153 (6,01 г, 97 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,49-7,42 (м, 4H), 7,35-7,26 (м, 6H), 6,82 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,60 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,48 (с, 2H), 4,22 (дд, $J=10,8$, 5,9 Гц, 2H), 3,98-3,89 (м, 4H), 3,83 (дд, $J=5,7$, 2,3 Гц, 2H), 3,69 (дд, $J=13,2$, 3,4 Гц, 2H), 3,62-3,55 (м, 3H), 2,71 (дд, $J=13,2$, 3,4 Гц, 2H), 2,65-2,48 (м, 3H), 2,45-2,29 (м, 2H), 1,74-1,63 (м, 2H).

23. Одержання 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((R)-2-аміно-3-(4-(3-(біс((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксопропіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоіл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (152)

Схема 24



Одержання сполуки 14

- До розчину 1-нафтолу (1, 10,0 г, 69,4 ммоль) в ацетонітрилі (70,0 мл) додавали декількома порціями NBS (142, 12,3 г, 69,4 ммоль) протягом періоду 30 хв. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, концентрували у вакуумі, потім додавали воду (200 мл) і етилацетат (200 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували етилацетатом (2×200 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищували шляхом кристалізації (гептан/EtOAc) з одержанням бажаної сполуки 14 (6,0 г, 39 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,49 (с, 1H), 8,20 (дд, J=8,3, 0,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,55 (ддд, J=8,2, 7,7, 1,1 Гц, 1H), 6,83 (д, J=8,2 Гц, 1H).

Одержання сполуки 145

- У висушену полум'ям, продуту азотом круглодонну колбу з бічним відгалуженням поміщали порошок цинку (4,76 г, 72,9 ммоль). За допомогою шприца додавали безводний ДМФ (25,0 мл), потім - каталітичну кількість йоду (677 мг, 2,67 ммоль). В отриманій суміші спостерігали зміну кольору від безбарвного до жовтого і назад до безбарвного. Однією порцією додавали захищений йодаланін 114 (8,00 г, 24,3 ммоль), потім - каталітичну кількість йоду (677 мг, 2,67 ммоль), і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв.; успішне введення цинку

супроводжується м'якою екзотермою. Розчин цинкорганічного реагенту залишали охолоджуватися до кімнатної температури, потім додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (556 мг, 0,60 ммоль), SPhos (498 мг, 1,21 ммоль) і арил бромід 14 (5,40 г, 24,3 ммоль), і суміш нагрівали при температурі 50 °C протягом 16 годин при позитивному тиску азоту. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Додавали насичений водний розчин NH_4Cl (300 мл) і EtOAc (300 мл), і потім суміш фільтрували через целіт і промивали EtOAc (100 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували EtOAc (2×300 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 4:1 гексан/EtOAc) з одержанням бажаної сполуки 145 (3,10 г, 37 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів): δ 8,23 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,54 (т, J=8,04 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=8,3, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,70 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,98 (ушир. с, 0,3H), 5,59 (ушир. с, 0,7 H), 5,03 (д, J=7,7 Гц, 0,85H), 4,84 (ушир. с, 0,15H), 4,68 (кв, J =6,8 Гц, 1H), 3,76-3,68 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,54-3,33 (м, 2H), 1,39 (с, 7H), 1,09 (с, 2H).

Одержання сполуки 146

До розчину сполуки 145 (3,07 г, 8,90 ммоль) у CH_2Cl_2 (75,0 мл) додавали піридин (7,25 мл, 88,9 ммоль) і Ti_2O (2,24 мл, 13,3 ммоль) при температурі 0 °C. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, концентрували у вакуумі і розподіляли між CH_2Cl_2 (100 мл) і водою (50 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням сполуки 146 (4,20 г, сирий) у вигляді масла коричневого кольору. Сирий продукт використовували на наступній стадії прямо без додаткового очищення. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів): δ 8,19-8,07 (м, 2H), 7,69-7,64 (м, 2H), 7,38 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,12-5,06 (ушир. с, 1H), 4,78-4,67 (м, 1H), 3,68-3,46 (м, 5H), 1,39 (с, 8H), 1,25 (с, 1H).

Одержання сполуки 147

Розчин сполуки 6 (4,20 г, 8,80 ммоль, сирий) і бензил бут-3-інілкарбамат 7 (2,65 г, 13,2 ммоль) у безводному ацетонітрилі (50,0 мл), дегазували протягом 10 хв. в атмосфері аргону, потім додавали TEA (4,81 мл, 35,2 ммоль), 10 % (t-Bu) $_3$ P у гексані (3,56 мл, 1,76 ммоль) і CuI (84 мг, 0,44 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш дегазували аргонном протягом ще 10 хв. і однією порцією додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,01 г, 0,88 ммоль). Після дегазування аргонном протягом 5 хв. отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 2:3 гексан/EtOAc) з одержанням сполуки 147 (3,20 г, 67 % за дві стадії) у вигляді масла коричневого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів): δ 8,33 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=9,0, 1,7 Гц, 1H), 7,59-7,49 (м, 3H), 7,39-7,27 (м, 5H), 7,19 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,24-5,16 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 5,08-4,99 (м, 1H), 4,69 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,57-3,40 (м, 4H), 2,79 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,39 (с, 7,5 H), 1,11 (с, 1,5 H).

Одержання сполуки 148

До розчину складного метилового ефіру 147 (3,10 г, 5,84 ммоль) у ТГФ (60 мл), метанолу (60 мл) і води (20,0 мл) додавали твердий NaOH (1,40 г, 35,09 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин доти, поки дані ТШХ не свідчили про завершення реакції. Додавали 1n соляну кислоту для встановлення pH реакційної суміші таким, що дорівнює 10. Потім концентрували, додавали воду (100 мл) і pH встановлювали таким, що дорівнює 5-6. Отриманий осад екстрагували CH_2Cl_2 (2×200 мл). Органічні шари поєднували, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували і розтирали в MTBE з одержанням сполуки 148 (3,00 г, 99 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD ; суміш ротамерів): δ 8,33 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,28-8,20 (м, 1H), 7,59-7,45 (м, 3H), 7,38-7,21 (м, 6H), 5,09 (с, 2H), 4,55-4,45 (м, 1H), 3,76-3,66 (м, 1H), 3,44 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,28-3,20 (м, 1H), 2,76 (т, J=6,7 Гц, 2H), 1,29 (с, 6H), 0,82 (с, 3H).

Одержання сполуки 149

До розчину сполуки 148 (800 мг, 1,55 ммоль) у ТГФ (30 мл) послідовно додавали T_3P (50 % у етилацетаті, 1,86 мл) і NMM (0,85 мл, 7,75 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10 хв. додавали амін 29 (1,01 г, 1,55 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після видалення розчинника залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл), швидко промивали насиченим NH_4Cl , насиченим NaHCO_3 і насиченим водним сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) з одержанням аміду 149 (1,20 г, 67 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,35 (д, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,50

(д, J=7,3 Гц, 2H), 7,45-7,39 (м, 5H), 7,37-7,28 (м, 11H), 7,08-6,96 (м, 3H), 5,47 (с, 2H), 5,33-5,17 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,59-4,48 (м, 1H), 4,29 (дд, J=10,8, 5,4 Гц, 2H), 4,07-4,00 (м, 2H), 3,99-3,91 (м, 4H), 3,78-3,68 (м, 3H), 3,59 (т, J=10,6 Гц, 2H), 3,55-3,46(м, 4H), 2,95-2,82 (м, 2H), 2,81-2,69 (м, 4H), 2,68-2,57 (м, 1H), 2,56-2,44 (м, 3H), 2,43-2,38 (м, 1H), 1,85-1,69 (м, 2H), 1,38 (с, 9H).

5 Одержання сполуки 150

Суспензію 149 (1,15 г, 1,00 ммоль) і 10 % Pd/C (230 мг) у EtOH/AcOH (80,0 мл/20,0 мл) дегазували шляхом барботування аргоном з використанням шприца протягом 10 хв. і потім піддавали впливу середовища гідрування (1 атм.) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі і розтирали в MTBE з одержанням солі аміну 150 (1,12 г, 97 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, суміш ротамерів): δ 8,25 (дд, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,59-7,51 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 4H), 7,37-7,21 (м, 10H), 6,94 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,52 (с, 2H), 4,54 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=10,7, 5,4 Гц, 2H), 4,16-4,08 (м, 2H), 3,97-3,88 (м, 4H), 3,75-3,70 (м, 2H), 3,62 (т, J=10,5, Гц, 2H), 3,60-3,51 (м, 1H), 3,28-3,15 (м, 2H), 3,14-2,95 (м, 4H), 2,89 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,73-2,67 (м, 1H), 2,54-2,39 (м, 2H), 1,95 (с, 6H), 1,88-1,64 (м, 8H), 1,36 (с, 7,5H), 1,09 (с, 1,5H).

Одержання 151

До розчину 150 (1,05 г, 0,92 ммоль) у EtOH (15,0 мл) при кімнатній температурі додавали DIPEA (1,30 мл, 7,35 ммоль), потім - метил 3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбонілкарбамімідотіоат (13, 573 мг, 1,47 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °C протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували два рази за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, 80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) з одержанням сполуки 151 (410 мг, 36 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, суміш ротамерів): δ 8,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,56-7,48 (м, 2H), 7,47-7,40 (м, 4H), 7,33-7,25 (м, 6H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,16 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,47 (с, 2H), 4,53 (т, J=8,1 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=10,8, 5,4 Гц, 2H), 3,99-3,89 (м, 4H), 3,84 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 2H), 3,70 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 2H), 3,59 (т, J=10,8 Гц, 2H), 3,53-3,47 (м, 1H), 3,46-3,39 (м, 1H), 3,26-3,17 (м, 2H), 3,12-3,04 (м, 2H), 2,70 (дд, J=13,2, 4,0 Гц, 2H), 2,60 (дд, J=13,0, 8,2, 2H), 2,57-2,49 (м, 2H), 2,47-2,33 (м, 2H), 1,84-1,73 (м, 2H), 1,72-1,61 (м, 4H), 1,37 (с, 7H), 1,12 (с, 2H).

Синтез 3,5-діаміно-N-(N-(4-(4-((R)-2-аміно-3-(4-(3-(біс((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)аміно)пропіл)феніламіно)-3-оксoproпіл)нафталін-1-іл)бутил)карбамімідоїл)-6-хлорпіразин-2-карбоксаміду (152)

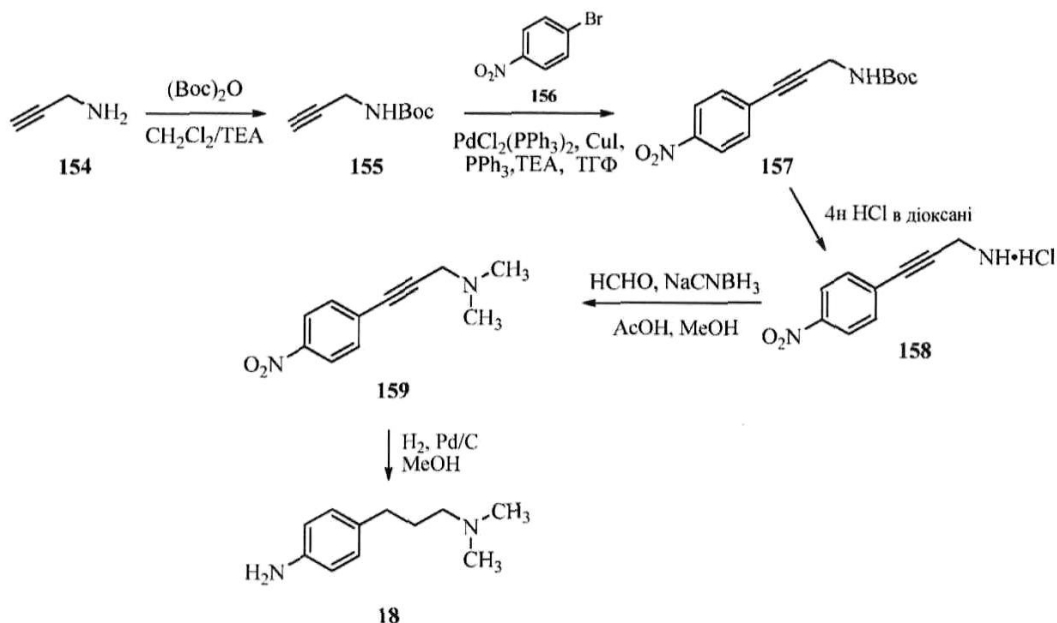
До розчину 151 (480 мг, 0,42 ммоль) у EtOH (5,0 мл) додавали 4н соляну кислоту (25,0 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли, очищували на колонку з оберненою фазою і ліофілізували з одержанням сполуки 152 (300 мг, 71 %) у вигляді гігроскопічної твердої речовини жовтого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,57 (ушир. с, 1H), 10,55 (ушир. с, 1H), 9,35 (т, J=6,0 Гц, 1H), 9,04-8,84 (м, 2H), 8,81-8,66 (м, 4H), 8,42-8,36 (м, 1H), 8,16-8,10 (м, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,41 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,35 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=9,0 Гц, 2H), 4,32-4,23 (м, 1H), 4,08-3,97 (м, 2H), 3,75-3,30 (м, 13H), 3,29-3,15 (м, 4H), 3,14-2,97 (м, 2H), 2,64-2,53 (м, 2H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,79-1,60 (м, 4H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,25-8,21 (м, 1H), 8,18-8,13 (м, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,38 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,15 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,30 (т, J=7,3 Гц, 1H), 4,20-4,14 (м, 1H), 4,13-4,08 (м, 1H), 3,84-3,80 (м, 2H), 3,79-3,75(м, 2H), 3,72-3,61 (м, 8H), 3,51-3,34 (м, 8H), 3,15 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,74-2,58 (м, 2H), 2,13-1,98 (м, 2H), 1,91-1,73 (м, 4H).

HRMS обчислено для C₄₄H₆₄ClN₁₀O₁₂ [M+Na]⁺, 959,4418 і знайдено 959,4394.

24. Одержання проміжної сполуки 18

Схема 25



Одержання сполуки 155

До розчину сполуки 154 (500 мг, 9,00 ммоль) у CH_2Cl_2 (50 мл) додавали TEA (1,63 мл, 11,7 ммоль) і Boc_2O (2,16 г, 9,90 ммоль) при температурі 0 °С. Реакційну суміш продовжували перемішувати при температурі 0 °С протягом 0,5 години, давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин. Потім суміш розподіляли між CH_2Cl_2 (50 мл) і водою (50 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , концентрували, залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 2:3 гексан/ EtOAc) з одержанням бажаної сполуки 155 (1,20 г, 86 %) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 4,70 (ушир. с, 1H), 3,91 (дд, $J=5,3, 2,2$ Гц, 2H), 2,21 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 1,45 (с, 9H).

Одержання сполуки 157

Розчин сполуки 155 (1,00 г, 6,45 ммоль) і 156 (1,30 г, 6,45 ммоль) у безводному ТГФ (15 мл) дегазували протягом 10 хв. в атмосфері аргону, потім при кімнатній температурі додавали TEA (3,53 мл, 25,8 ммоль), PPh_3 (424 мг, 1,61 ммоль) і CuI (246 мг, 1,29 ммоль). Отриману суміш дегазували аргonom протягом ще 10 хв. і однією порцією додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7,45 г, 6,45 ммоль). Після дегазування аргonom протягом 5 хв. отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 2:3 гексан/ EtOAc) з одержанням сполуки 157 (750 мг, 42 %) у вигляді масла коричневого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,17 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 4,79 (ушир. с, 1H), 4,18 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,47 (с, 9H).

Одержання сполуки 158

Сполуку 157 (2,00 г, 7,24) розчиняли в 4N HCl у діоксані (20,0 мл) при кімнатній температурі, і розчин перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок розтирали в MTBE з одержанням сполуки 158 (1,25 г, 82 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,26 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,72 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 4,09 (с, 2H).

Одержання сполуки 159

До розчину сполуки 158 (100 мг, 0,47 ммоль) і розчину формальдегіду у воді (30 %, 1,40 мл, 1,41 ммоль) у MeOH (3,0 мл) додавали AcOH (0,09 мл, 1,41 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім додавали NaCNBH_3 (88 мг, 1,41 ммоль), розчин продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали додаткову кількість розчину формальдегіду у воді (30 %, 0,92 мл, 0,94 ммоль), AcOH (0,09 мл, 1,41 ммоль) і NaCNBH_3 (88 мг, 1,41 ммоль) і перемішували ще 16 годин. Після видалення розчинника залишок нейтралізували насиченим NaHCO_3 , і залишок розподіляли між EtOAc (30 мл) і водою (30 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×40 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 80:18:2

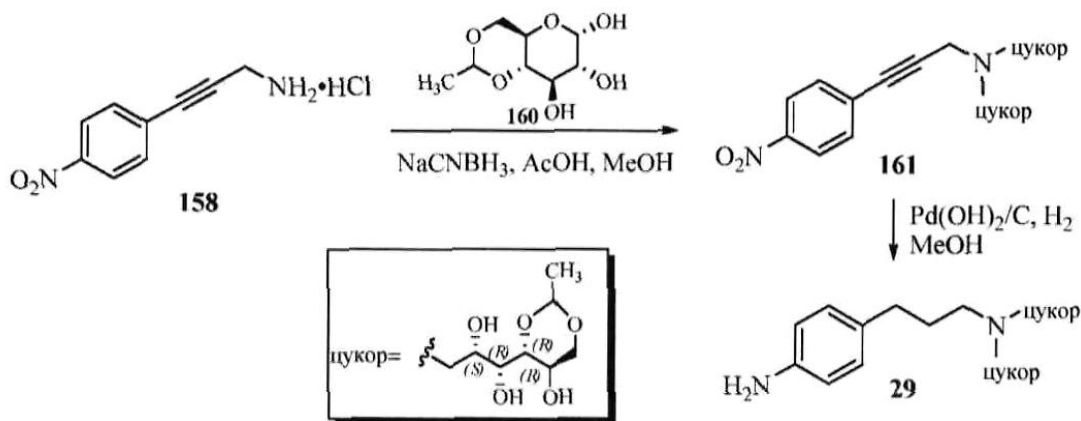
CHCl₃/MeOH/NH₄OH) з одержанням сполуки 159 (50 г, 52 %) у вигляді не зовсім білого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,17 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,57 (д, J=9,0 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,37 (с, 6H).

Одержання сполуки 18

Суспензію сполуки 159 (100 мг, 0,49 ммоль) і 10 % Pd/C (40 мг) у MeOH (3,0 мл) дегазували аргонном протягом 10 хв., потім перемішували в атмосфері водню (балон, 1 атм.) протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі і розтирали в суміші CH₂Cl₂/гексан з одержанням 18 (48 мг, 55 %) у вигляді білих кристалів: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 6,96 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,60 (д, J=8,3 Гц, 2H), 3,47 (ушир. с, 2H), 2,53 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,26 (дд, J=8,7, 7,2 Гц, 2H), 2,22 (с, 6H), 1,77-1,67 (м, 2H).

Одержання проміжної сполуки 29

Схема 26



Одержання сполуки 161

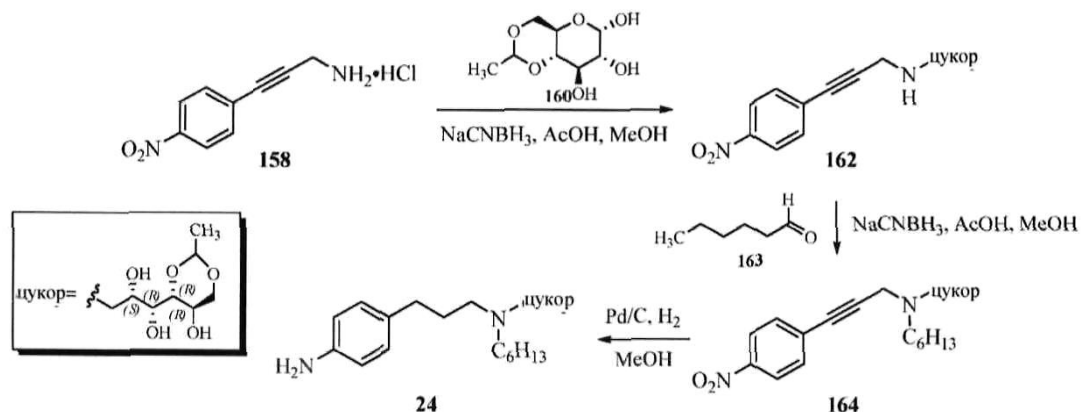
До розчину сполуки 158 (4,00 г, 18,9 ммоль) і триолу 160 (11,7 г, 56,6 ммоль) у MeOH (50 мл) додавали AcOH (3,40 мл, 56,6 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім додавали NaCNBH₃ (3,55 г, 56,6 ммоль), розчин продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали додаткову кількість сполуки 160 (11,7 г, 56,6 ммоль), AcOH (3,40 мл, 56,6 ммоль) і NaCNBH₃ (3,55 г, 56,6 ммоль), розчин продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після видалення розчинника залишок нейтралізували насиченим NaHCO₃, і залишок розподіляли між CH₂Cl₂ (10 мл) і води (10 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH₂Cl₂ (2×10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH, 80:18:2 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) з одержанням сполуки 29 (700 мг, 7,0 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,21 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,66 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,68 (кв, J=5,1 Гц, 2H), 4,04 (дд, J=10,8, 5,4 Гц, 2H), 3,99-3,93 (м, 2H), 3,86-3,74 (м, 6H), 3,54 (дд, J=9,8, 2,3 Гц, 2H), 3,36 (т, J=10,7 Гц, 2H), 2,87 (дд, J=13,3, 4,9 Гц, 2H), 2,74 (дд, J=13,3, 7,8 Гц, 2H), 1,25 (д, J=5,1 Гц, 6H).

Одержання сполуки 29

Суспензію сполуки 161 (500 мг, 0,90 ммоль) і 10 % Pd(OH)₂/C (215 мг) у EtOH (230 мл) дегазували шляхом барботування аргонном з використанням шприца протягом 10 хв., потім перемішували в атмосфері водню (балон, 1 атм.) протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH, 80:18:2 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) з одержанням сполуки 29 (264 мг, 55 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 6,97 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,67 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,71 (кв, J=5,1 Гц, 2H), 4,06 (дд, J=10,6, 5,3 Гц, 2H), 4,13-4,05 (м, 2H), 3,81 (дд, J=5,0, 2,3 Гц, 2H), 3,80-3,72 (м, 2H), 3,51 (дд, J=9,6, 2,4 Гц, 2H), 3,33-3,23 (м, 2H), 3,38 (т, J=10,7 Гц, 2H), 2,83-2,54 (м, 6H), 1,85-1,69 (м, 2H), 1,26 (д, J=5,1 Гц, 6H).

Одержання проміжної сполуки 24

Схема 27



Одержання сполуки 162

До розчину сполуки 158 (200 мг, 0,94 ммоль) і триолу 160 (194 мг, 0,94 ммоль) у MeOH (2,0 мл) додавали AcOH (0,17 мл, 2,82 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Після додавання NaCNBH₃ (148 мг, 2,35 ммоль) розчин продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали додаткову кількість сполуки 160 (0,2 еквів.), AcOH (3,0 еквів.) і NaCNBH₃ (1,0 еквів.), розчин продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після видалення розчинника залишок нейтралізували насиченим NaHCO₃, і залишок розподіляли між CH₂Cl₂ (10 мл) і водою (10 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH₂Cl₂ (2×10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH, 80:18:2 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) з одержанням сполуки 162 (95 мг, 28 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,24 (д, J=9,1 Гц, 2H), 7,69 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,70 (кв, J=5,1 Гц, 1H), 4,09-4,02 (м, 2H), 4,00 (д, J=2,1 Гц, 2H), 3,83 (дд, J=5,1, 2,3 Гц, 1H), 3,81-3,71 (м, 1H), 3,53 (дд, J=9,3, 2,3 Гц, 1H), 3,38 (т, J=11,0 Гц, 1H), 3,21-3,07 (м, 2H), 1,25 (д, J=5,1 Гц, 3H).

Одержання сполуки 164

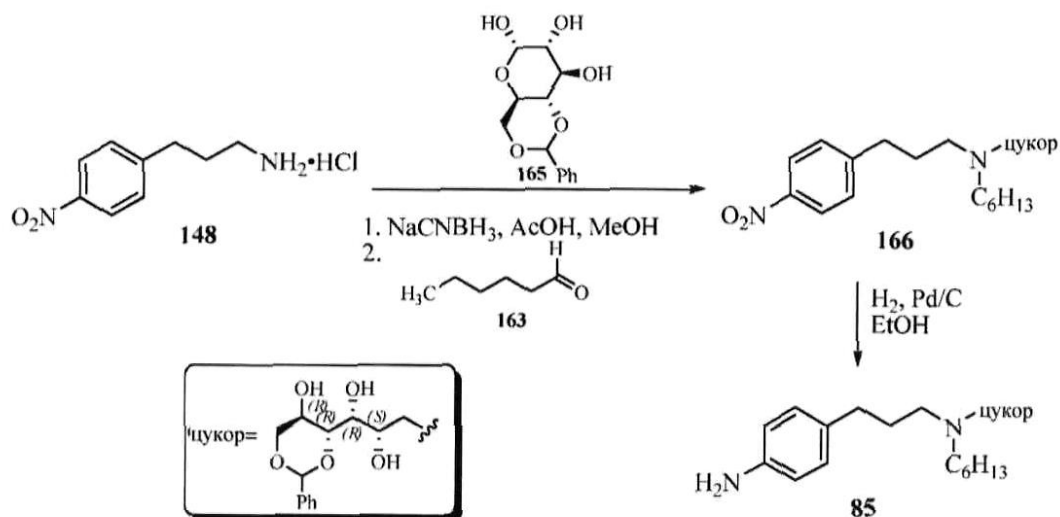
До розчину сполуки 162 (95 мг, 0,26 ммоль) і гексаналю 163 (52 мг, 0,51 ммоль), AcOH (0,05 мл, 0,78 ммоль) і додавали NaCNBH₃ (41 мг, 0,65 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після видалення розчинника залишок нейтралізували насиченим NaHCO₃, і залишок розподіляли між EtOAc (10 мл) і водою (10 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH₂Cl₂ (2×10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH, 80:18:2 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) з одержанням сполуки 164 (70 мг, 59 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,18 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,70 (кв, J=5,0 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=10,4, 5,2 Гц, 1H), 4,01-3,89 (м, 2H), 3,83 (дд, J=3,8, 2,7 Гц, 1H), 3,77 (ушир. с, 1H), 3,70 (ушир. с, 1H), 3,64 (т, J=6,2 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=9,2, 4,0 Гц, 1H), 3,41 (т, J=10,8 Гц, 1H), 2,87 (дд, J=13,2, 4,3 Гц, 1H), 2,78-2,68 (м, 2H), 2,63-2,55 (м, 1H), 1,75-1,43 (м, 4H), 1,34 (д, J=5,0 Гц, 3H), 1,32-1,25 (м, 6H), 0,89 (т, J=6,6 Гц, 3H).

Одержання сполуки 24

Суспензію сполуки 164 (1,70 г, 3,77 ммоль) і 10 % Pd/C (200 мг) у MeOH (40 мл) дегазували аргонном протягом 10 хв., потім перемішували в атмосфері водню (балон, 1 атм.) протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі, і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH, 80:18:2 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) з одержанням сполуки 24 (1,20 г, 76 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 6,96 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,62 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,68 (кв, J=5,0 Гц, 1H), 4,14 (дд, J=11,0, 5,5 Гц, 1H), 3,92-3,81 (м, 2H), 3,72 (дд, J=3,8, 2,4 Гц, 1H), 3,50 (дд, J=9,1, 4,0 Гц, 1H), 3,40 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,76-2,38 (м, 10H), 1,81-1,64 (м, 3H), 1,48-1,36 (м, 2H), 1,33 (д, J=5,0 Гц, 3H), 1,30-1,20 (м, 6H), 0,88 (т, J=6,6 Гц, 3H).

Одержання проміжної сполуки 85

Схема 28



Одержання сполуки 166

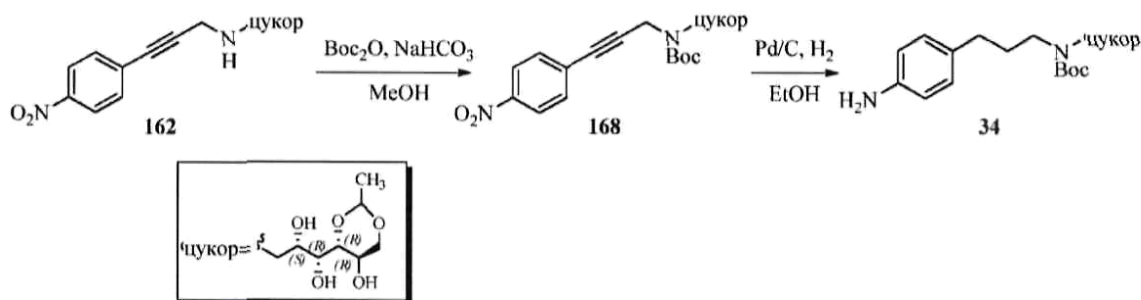
До розчину сполуки 148 (4,60 г, 21,3 ммоль) і триолу 165 (17,1 г, 63,9 ммоль) у MeOH (100 мл) додавали AcOH (12,1 мл, 63,9 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Після додавання NaCNBH₃ (4,00 г, 63,9 ммоль) розчин продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 6 годин. Потім додавали гексаналь 163 (5,10 мл, 42,6 ммоль) і NaCNBH₃ (2,60 г, 42,6 ммоль). Розчин ще перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після видалення розчинника залишок нейтралізували насиченим NaHCO₃, і залишок розподіляли між EtOAc (200 мл) і водою (200 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH₂Cl₂ (2×300 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, суміш 9:1 CH₂Cl₂/MeOH, 80:18:2 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) з одержанням сполуки 166 (6,90 г, 64 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,12 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,51-7,43 (м, 2H), 7,38 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,37-7,27 (м, 3H), 5,55 (с, 1H), 4,24 (дд, J=11,5, 5,5 Гц, 1H), 4,18-4,01 (м, 1H), 4,00-3,94 (м, 1H), 3,93-3,89 (м, 1H), 3,77 (дд, J=9,3, 1,8 Гц, 1H), 3,61 (т, J=10,7 Гц, 1H), 3,13-2,77 (м, 6H), 2,71 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,99-1,85 (м, 2H), 1,55-1,42 (м, 2H), 1,38-1,18 (м, 6H), 0,87 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Одержання сполуки 85

Суспензію сполуки 166 (800 мг, 1,55 ммоль) і 10 % Pd/C (300 мг) у EtOH (40 мл) дегазували шляхом барботування аргоном з використанням шприца протягом 10 хв., потім перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (балон, 1 атм.) протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 85 (700 мг, 93 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,52-7,42 (м, 2H), 7,38-7,25 (м, 3H), 6,88 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,63 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,53 (с, 1H), 4,24 (дд, J=10,8, 5,5 Гц, 1H), 4,05-3,84 (м, 3H), 3,76 (дд, J=9,6, 1,8 Гц, 1H), 3,61 (т, J=10,8 Гц, 1H), 2,93 (дд, J=13,6, 5,0 Гц, 1H), 2,79 (дд, J=13,4, 9,0 Гц, 1H), 2,73-2,60 (м, 4H), 2,42 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,88-1,68 (м, 2H), 1,48-1,36 (м, 2H), 1,33-1,14 (м, 6H), 0,87 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Одержання проміжної сполуки 34

Схема 29



Одержання сполуки 168

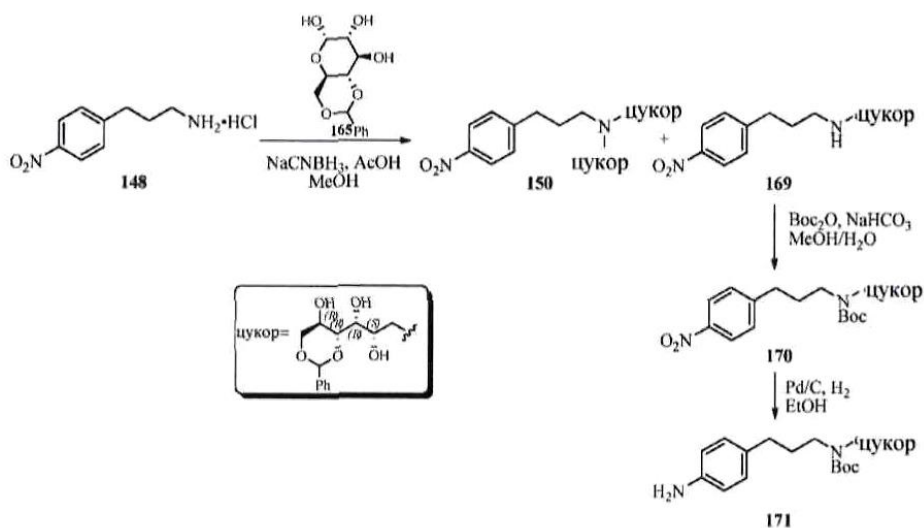
Розчин 162 (534 мг, 1,45 ммоль) у MeOH (30 мл) обробляли насиченим водним розчином NaHCO_3 (5,0 мл) при температурі 0°C і перемішували протягом 10 хв. Потім додавали $(\text{Boc})_2\text{O}$ (350 мг, 1,60 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при тій же температурі, доводили до кімнатної температури, і перемішували протягом ще 30 хв. Суміш концентрували, залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл), і розчин промивали водою (100 мл) і насиченим водним сольовим розчином (50 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 8:2 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) з одержанням сполуки 168 (435 мг, 64 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,18 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,72 (кв, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,41-4,35 (м, 2H), 4,16 (дд, $J=10,8, 5,5$ Гц, 1H), 4,15-4,04 (м, 1H), 3,93-3,83 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,66-3,53 (м, 4H), 3,40 (т, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,25-3,12 (м, 1H), 3,08-2,96 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,32 (д, $J=5,1$ Гц, 3H).

Одержання сполуки 34

Суспензію сполуки 168 (80 мг, 0,21 ммоль) і 10 % Pd/C (40 мг) у EtOH (10 мл) дегазували шляхом барботування аргонном з використанням шприца протягом 10 хв., потім перемішували в атмосфері водню (балон, 1 атм.) протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали MeOH . Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 34 (82 мг, 89 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,96 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,62 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,69 (кв, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,15 (дд, $J=10,8, 5,5$ Гц, 1H), 4,13-4,09 (м, 1H), 4,01-3,93 (м, 1H), 3,89-3,78 (м, 1H), 3,75-3,68 (м, 1H), 3,62-3,43 (м, 4H), 3,40 (т, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,35 (дд, $J=13,5, 4,0$ Гц, 1H), 3,26 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,48 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 1,86-1,76 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,33 (д, $J=5,1$ Гц, 3H).

Одержання проміжної сполуки 171

Схема 30



До розчину сполуки 148 (6,40 г, 29,6 ммоль) і триолу 165 (11,9 г, 44,5 ммоль) у MeOH (300 мл) додавали AcOH (5,32 мл, 88,8 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Після додавання NaCNBH_3 (3,73 г, 59,2 ммоль) розчин продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали додаткову

кількість сполуки 165 (11,9 г, 44,5 ммоль), AcOH (5,32 мл, 88,8 ммоль) і NaCNBH₃ (3,73 г, 59,2 ммоль), розчин продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 14 годин. Додавали додаткову кількість сполуки 165 (7,93 г, 29,6 ммоль), AcOH (3,55 мл, 59,2 ммоль) і NaCNBH₃ (2,80 г, 44,4 ммоль), розчин продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 10 годин. Після видалення розчинника залишок нейтралізували насиченим NaHCO₃, і залишок розподіляли між CH₂Cl₂ (100 мл) і водою (100 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH₂Cl₂ (2×100 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Піддавали складному очищенню за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH, 80:18:2 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) з одержанням сполук 150 і 169 (20 г, суміш). Суміш використовували безпосередньо на наступній стадії.

Одержання сполуки 170

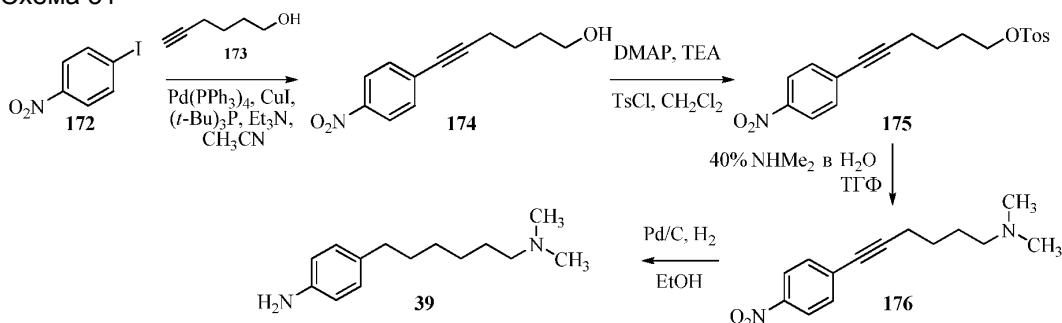
Розчин 150 і 169 (20,0 г, суміш) у MeOH (120 мл) і води (40 мл) обробляли насиченим NaHCO₃ (9,99 г, 118,4 ммоль) при температурі 0 °C і перемішували протягом 10 хв. Додавали (Boc)₂O (9,69 г, 44,4 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 10 хв при тій же температурі, доводили до кімнатної температури, і перемішували протягом ще 2 годин. Суміш концентрували, залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (100 мл), і розчин промивали водою (100 мл) і насиченим водним сольовим розчином (50 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH, 8:2 CHCl₃/MeOH) з одержанням сполук 150 (1,50 г) і 170 (4,50 г) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. ESI-MS m/z 529 [C₂₇H₃₂N₂O₉ + H]⁺.

Одержання сполуки 171

Суспензію сполуки 170 (4,20 г, 7,92 ммоль) і 10 % Pd/C (500 мг) у EtOH (100 мл) і AcOH (10 мл) дегазували аргонном протягом 10 хв., потім перемішували в атмосфері водню (балон, 1 атм.) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі, нейтралізували за допомогою Na₂CO₃ і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH, 8:2 CHCl₃/MeOH) з одержанням сполуки 172 (2,70 г, 68 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,52-7,44 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 3H), 6,89 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,64 (д, J=8,3 Гц, 2H), 5,54 (с, 1H), 4,23 (дд, J=11,9, 5,9 Гц, 1H), 4,10-3,97 (м, 1H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,81-3,75 (м, 1H), 3,74-3,69 (м, 1H), 3,60 (т, J=10,9 Гц, 1H), 3,48 (дд, J=14,1, 4,6 Гц, 1H), 3,28-3,22 (м, 3H), 2,41 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,83-1,71 (м, 2H), 1,41 (с, 9H).

Одержання проміжної сполуки 39

Схема 31



Розчин сполук 17 (30,0 г, 121 ммоль) і 173 (14,2 г, 145 ммоль) у безводному ацетонітрилі (300 мл) дегазували протягом 10 хв. в атмосфері аргону, потім додавали TEA (67 мл, 484 ммоль), 10 % (t-Bu)₃P у гексані (49,0 мл, 24,2 ммоль) і CuI (1,15 г, 6,05 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш дегазували аргонном протягом ще 10 хв. і однією порцією додавали Pd(PPh₃)₄ (14,0 г, 12,1 ммоль). Після дегазування аргонном протягом 5 хв. отриману суміш нагрівали при температурі 50 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 2:3 гексан/EtOAc) з одержанням сполуки 174 (15,0 г, 58 %) у вигляді масла коричневого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,71 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,50 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,80-1,70 (м, 4H), 1,70-1,65 (м, 1H).

Одержання сполуки 175

До розчину сполуки 174 (15,0 г, 67,9 ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (50 мл) додавали Et₃N (28,0 мл, 203,7 ммоль) і DMAP (4,12 г, 33,9 ммоль) в атмосфері аргону при температурі 0 °C. Після перемішування реакційної суміші протягом 5 хв. при тій же температурі, при температурі 0 °C додавали TsCl (32,5 г, 170 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ще 4 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника залишок розподіляли між CH₂Cl₂ (250 мл) і

водою (150 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×250 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, гексан/ EtOAc) з одержанням сполуки 175 (15,0 г, 60 %) у вигляді масла коричневого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,15 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,79 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,50 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,10 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,44 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,90-1,79 (м, 2H), 1,75-1,61 (м, 2H).

Одержання сполуки 176

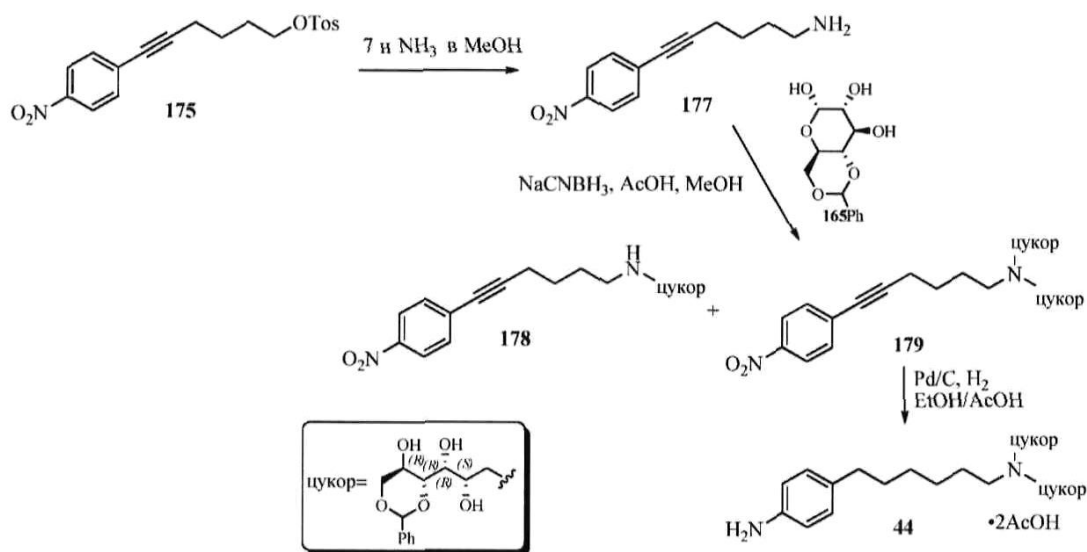
До розчину сполуки 175 (5,00 г, 12,9 ммоль, сирий) у ТГФ (10 мл) додавали NHMe_2 у воді (30 %, 50,0 мл) і потім перемішували при кімнатній температурі в герметично закритій пробірці протягом 3 годин. Після видалення розчинника залишок розподіляли між CH_2Cl_2 (100 мл) і водою (100 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель) з одержанням сполуки 176 (400 мг, 13 %) у вигляді липкої твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,15 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,51 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,48 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,30 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,23 (с, 6H), 1,70-1,61 (м, 4H).

Одержання сполуки 39

Суспензію сполуки 176 (400 мг, 1,62 ммоль) і 10 % Pd/C (50 мг) у EtOH (50 мл) дегазували шляхом барботування аргонном з використанням шприца протягом 10 хв., потім перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (балон, 1 атм.) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали MeOH . Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 39 (300 мг, 84 %) у вигляді липкої твердої речовини коричневого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 6,91 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 6,65 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,47 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,30 (дд, $J=8,4, 6,5$ Гц, 2H), 2,23 (с, 6H), 1,60-1,52 (м, 2H), 1,51-1,41 (м, 2H), 1,38-1,27 (м, 4H).

31 Одержання проміжної сполуки 44

Схема 32



Одержання сполуки 177

Розчин сполуки 175 (6,00 г, 16,0 ммоль) у 7N NH_3 у метанолі (150 мл) нагрівали при температурі 30 °C у герметично закритій пробірці протягом 5 годин. Температуру підвищували до 40 °C і перемішували протягом 16 годин, потім знову температуру підвищували до 60 °C і перемішували протягом 4 годин. Після видалення розчинника залишок розподіляли між CH_2Cl_2 (100 мл) і водою (100 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) з одержанням сполуки 177 (1,48 г, 43 %) у вигляді масла жовтого

кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,16 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,61 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,08-2,05 (м, 2H), 1,65-1,53 (м, 4H).

Одержання сполук 178 і 179

До розчину сполуки 177 (1,38 г, 6,33 ммоль) і триолу 165 (2,03 г, 7,59 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали AcOH (0,6 мл, 9,49 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Після додавання NaCNBH_3 (800 мг, 12,7 ммоль) розчин продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали додаткову кількість сполуки 165 (2,55 г, 9,49 ммоль), AcOH (0,80 мл, 12,7 ммоль) і NaCNBH_3 (1,19 г, 18,9 ммоль), розчин продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали додаткову кількість сполуки 165 (2,55 г, 9,49 ммоль), AcOH (0,80 мл, 12,7 ммоль) і NaCNBH_3 (1,19 г, 18,9 ммоль), розчин продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після видалення розчинника залишок нейтралізували насиченим NaHCO_3 , і залишок розподіляли між CH_2Cl_2 (10 мл) і водою (10 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 80:18:2 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) з одержанням сполуки 179 (2,28 г, 51 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,14 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,47-7,44 (м, 4H), 7,34-7,30 (м, 6H), 5,48 (с, 2H), 4,24-4,19 (м, 2H), 3,99-3,94 (м, 4H), 3,86-3,84 (м, 2H), 3,73-3,69 (м, 2H), 3,57 (т, $J=10,8$ Гц, 4H), 3,35-3,25 (м, 4H), 2,33 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,61-1,51 (м, 4H).

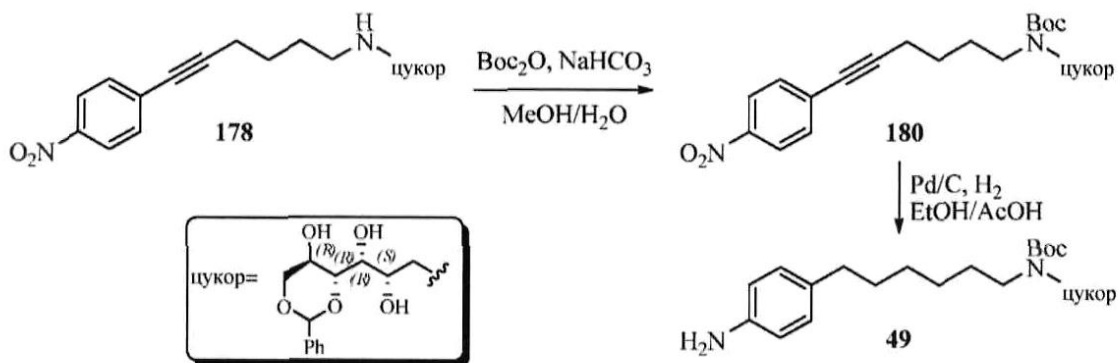
Суміш 178/179 (900 мг) виділяли і також використовували безпосередньо на наступній стадії (SG-GHC-G-106).

Одержання сполуки 44

Суспензію сполуки 179 (2,26 г, 3,11 ммоль) і 10 % Pd/C (100 мг) у суміші EtOH (50 мл) і AcOH (10 мл) дегазували аргонном протягом 10 хв., потім перемішували в атмосфері водню (балон, 1 атм.) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 44 (1,90 г, 80 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,46-7,44 (м, 4H), 7,33-7,31 (м, 6H), 6,89 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,65 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,51 (с, 2H), 4,26-4,14 (м, 2H), 3,93-3,90 (м, 2H), 3,76-3,73 (м, 4H), 3,63-3,58 (м, 4H), 3,35-3,25 (м, 2H), 3,10-3,00 (м, 2H), 2,41 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,47-1,45 (м, 4H), 1,16-1,12 (м, 4H).

Одержання проміжної сполуки 49

Схема 33



Одержання сполуки 180

Розчин 178 (900 мг, суміш, припл. 2,0 ммоль) у суміші MeOH (20 мл) і води (10 мл) і обробляли NaHCO_3 (672 мг, 4,0 ммоль) при температурі 0°C і перемішували протягом 10 хв. Додавали $(\text{BOC})_2\text{O}$ (524 мг, 2,40 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при тій же температурі, доводили до кімнатної температури, і перемішували протягом ще 4 годин. Суміш концентрували, залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл), і розчин промивали водою (100 мл) і насиченим водним сольовим розчином (50 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 8:2 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) з одержанням сполуки 180 (780 мг, 64 %) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,16 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,50-7,47 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 3H), 5,53 (с, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H),

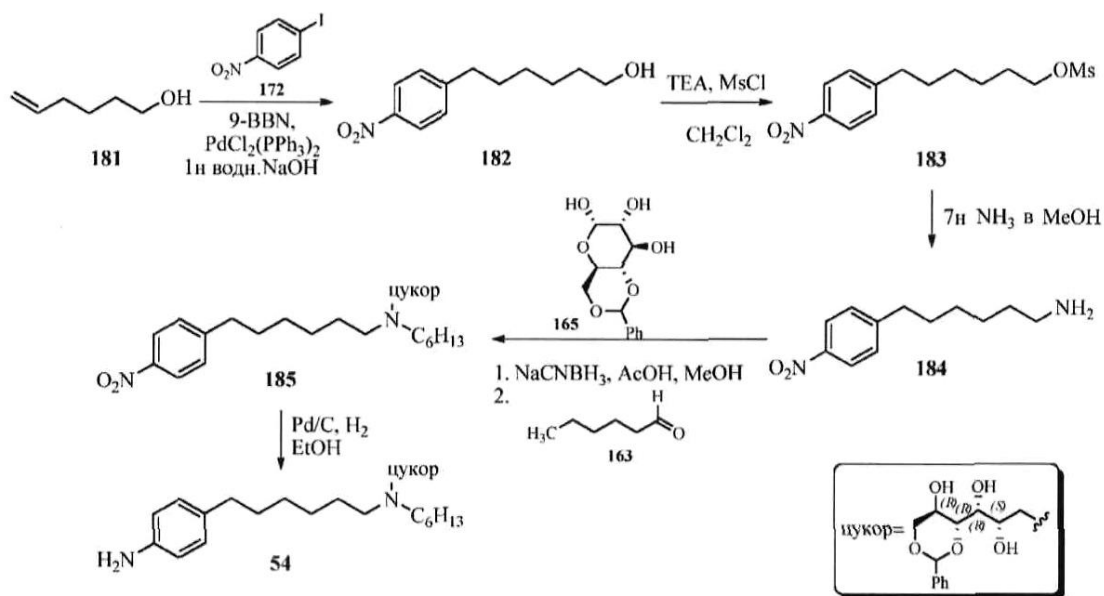
4,10 (ушир. с, 1H), 3,94-3,91 (м, 1H), 3,80-3,48 (м, 4H), 3,35-3,25 (м, 3H), 2,46 (т, J=6,9 Гц, 2H), 1,70-1,49 (м, 4H), 1,43 (с, 9H).

Одержання сполуки 49

Суспензію сполуки 180 (780 мг, 1,36 ммоль) і 10 % Pd/C (50 мг) у суміші EtOH (10 мл) і AcOH (2,0 мл) дегазували шляхом барботування аргонном з використанням шприца протягом 10 хв., потім перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (балон, 1 атм.) протягом 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш нейтралізували за допомогою Na₂CO₃, фільтрували через целіт і промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 49 (625 г, 84 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7,50-7,46 (м, 2H), 7,32-7,30 (м, 3H), 6,90 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,66 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,53 (с, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 4,04 (ушир. с, 1H), 3,94-3,89 (м, 1H), 3,77-3,43 (м, 4H), 3,35-3,25 (м, 3H), 2,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,52-1,47 (м, 4H), 1,42 (с, 9H), 1,27-1,24 (м, 4H).

Одержання проміжної сполуки 54

Схема 34



Одержання сполуки 182

До розчину сполуки 181 (1,60 г, 16,00 ммоль) у безводному ТГФ (40 мл) додавали 9-BBN (0,5 М у ТГФ, 80 мл, 40,0 ммоль) в атмосфері аргону. Після перемішування реакційної суміші протягом 2 годин при кімнатній температурі сполуки 172 (3,17 г, 12,8 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (561 мг, 0,80 ммоль), і при кімнатній температурі додавали 1n водн. NaOH (24 мл). Отриману суміш перемішували протягом ще 1 години. Після видалення розчинника залишок розподіляли між EtOAc (100 мл) і водою (100 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 4:1 гексан/EtOAc) з одержанням сполуки 182 (1,20 г, 34 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,13 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,31 (д, J=9,0 Гц, 2H), 3,64 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,71 (т, J=7,8 Гц, 2H), 1,73-1,46 (м, 4H), 1,43-1,31 (м, 4H).

Одержання сполуки 183

До розчину сполуки 182 (1,20 г, 5,38 ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (20 мл) додавали Et₃N (7,32 мл, 53,8 ммоль) в атмосфері аргону при температурі 0 °C. Після перемішування реакційної суміші протягом 5 хв. при тій же температурі при температурі 0 °C додавали мезилхлорид (0,62 мл, 8,07 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ще 2 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника залишок розподіляли між CH₂Cl₂ (50 мл) і водою (50 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH₂Cl₂ (2×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Сирий продукт 183 (3,00 г, сирий) використовували прямо на наступній стадії.

Одержання сполуки 184

Розчин сполуки 183 (3,00 г, 5,38 ммоль, сирий) у 7n NH₃ у метанолі (30,0 мл) нагрівали при температурі 60 °C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин. Після видалення

розчинника залишок розподіляли між CH_2Cl_2 (100 мл) і водою (100 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель) з одержанням сполуки 184 (390

5 мг, 33 %, за дві стадії) у вигляді масла жовтого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,14 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,42 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 2,75 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,67 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,72-1,63 (м, 2H), 1,53-1,46 (м, 2H), 1,42-1,35 (м, 4H).

Одержання сполуки 185

До розчину сполуки 184 (620 мг, 2,79 ммоль) і триолу 165 (938 мг, 3,49 ммоль) у MeOH (30

10 мл) додавали AcOH (1,16 мл, 27,8 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Після додавання NaCNBH_3 (526 мг, 8,37 ммоль) розчин продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали додаткову кількість сполуки 165 (0,3 еквів.), AcOH (10 еквів.) і NaCNBH_3 (1,0 еквів.) протягом 16 годин. Потім додавали гексаналь 163 (0,96 мл, 8,37 ммоль), AcOH (1,00 мл) і NaCNBH_3 (526 мг, 8,37

15 ммоль). Розчин додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після видалення розчинника залишок нейтралізували насиченим NaHCO_3 , і залишок розподіляли між EtOAc (100 мл) і водою (100 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували CH_2Cl_2 (2×100 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 80:18:2

20 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) з одержанням сполуки 185 (950 г, 61 %) у вигляді не зовсім білого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,02 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,48-7,42 (м, 3H), 7,37-7,34 (м, 2H), 7,31 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 5,54 (с, 1H), 4,46-4,40 (м, 1H), 4,30 (дд, $J=11,6$, 6,6 Гц, 1H), 4,03 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,97 (дд, $J=10,5$, 5,4 Гц, 1H), 3,88 (дд, $J=9,4$, 4,0 Гц, 1H), 3,65 (т, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,11-3,00 (м, 4H), 2,69 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,00 (с, 1H), 1,70-1,55 (м, 6H), 1,37-1,30 (м, 4H), 1,29-1,20 (м, 8H), 0,87 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

25 $J=7,1$ Гц, 3H).

Одержання сполуки 54

Суспензію сполуки 185 (950 г, 1,70 ммоль) і 10 % Pd/C (300 мг) у EtOH (100 мл) дегазували аргоном протягом 10 хв., потім перемішували в атмосфері водню (балон, 1 атм.) протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали MeOH.

30 Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 54 (790 мг, 88 %) у вигляді масла жовтого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,51-7,44 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 3H), 6,90 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,65 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,54 (с, 1H), 4,24 (дд, $J=10,8$, 5,4 Гц, 1H), 4,08-4,02 (м, 1H), 4,00-3,92 (м, 1H), 3,91 (дд, $J=5,6$, 1,8 Гц, 1H), 3,78 (дд, $J=9,6$, 1,8 Гц, 1H), 3,61 (т, $J=10,9$ Гц, 1H), 3,01 (дд, $J=13,7$, 5,4 Гц, 1H), 2,91 (дд, $J=12,1$, 8,1 Гц, 1H), 2,82-2,71 (м, 4H), 2,45 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,59-1,42

35 (м, 6H), 1,37-1,13 (м, 10H), 0,89 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Деякі аналізи можуть бути використані для характеристики сполук за даним винаходом. Характерні аналізи обговорюються далі.

In Vitro визначення блокування активності й оборотності натрієвих каналів

Один аналіз, використовуваний для оцінки механізму дії і/або ефективності сполук за даним

40 винаходом, включає визначення інгібування порожнинного лікарського препарату епітеліальним каналом натрію дихальних шляхів, вимірюваного за допомогою струму короткого замикання (I_{SC}) з використанням епітеліального моношару дихальних шляхів, встановленого в камерах Усинга. Клітини, отримані зі свіжозрізаних дихальних шляхів людини, собаки, вівці або гризунів висівали на пористій у 0,4 мікрона мембрані Snapwell™ Inserts (CoStar), культивували на границі

45 фаз повітря/рідина (ALI, air-liquid interface) у визначеному гормональному середовищі, і аналізували на транспортну активність натрію (ISC), промиваючи бікарбонатним розчином Кребса-Рінгера (KBR) у камерах Усинга. Усі добавки досліджуваного лікарського засобу поміщали в порожнинну ванну відповідно до протоколів напівдозового додавання (від 1×10^{-11} М до 3×10^{-5} М), і реєстрували сукупну зміну в I_{SC} (інгібування). Усі лікарські засоби готували в

50 диметилсульфоксиді у вигляді стокових розчинів з концентрацією 1×10^{-2} М і зберігали при температурі -20 °C. Звичайно паралельно використовували вісім препаратів; два препарати в перспективі включали амілорид і/або бензаміл як позитивний контроль. Після введення максимальної концентрації (5×10^{-5} М) порожнинну ванну промивали три рази свіжим розчином KBR, що не містить лікарський засіб, і результуючу величину I_{SC} вимірювали після кожного

55 промивання приблизно протягом 5 хвилин. Оборотність визначали як відсоток повернення до вихідного значення для потоку натрію після третього промивання. Усі дані з затискачів напруги збирали за допомогою комп'ютерного інтерфейсу й аналізували офлайн.

Доза-наслідкові зв'язки для всіх сполук розглядалися й аналізувалися за допомогою програми Prism 3.0. Значення IC_{50} , максимальні ефективні концентрації й оборотність

60 розраховували і порівнювали з амілоридом і бензамілом як позитивними контролюми.

Ефективність активності блокування натрієвого каналу представницьких сполук відносно амilorиду у свіжовідсіченій клітині з дихальних шляхів собак показана в таблиці 1.

Таблиця 1

Інгібування струму короткого замикання сполукою (Ia)
в клітинах бронхіального епітелію собаки (IC₅₀ нМ)

Номер сполуки	Ефективність блокади натрієвого каналу IC ₅₀ нМ
Амilorид	773
23	20,7
38	25,4
28	7,4
33	21,8
16	79,6
103	17,9
99	7,6
94	21,2
80	19,4
135	5,2
131	6,0
123	2,3
127	8,6
139	73,7
43	50,1
53	15,5
58	10,6
48	47

5 Аналіз 2. Дослідження мукоциліарного кліренсу (МЦК) у вівці

Тваринною моделлю, що була використана найбільш часто для вимірювання змін у МЦК, була модель на вівцях. Дія сполук з підвищення мукоциліарного кліренсу (МЦК) може бути визначена з використанням моделі *in vivo*, як описано в роботі Sabater et al., Journal of Applied Physiology, 1999, pp. 2191-2196, включений в даний документ як посилання.

10 У цих дослідженнях дорослу вівцю утримували, і їй інтраназально інтубували ендотрахеальну трубку. Досліджувані препарати у вигляді аерозолей вводили вівці протягом 10-15 хвилин. Потім у визначений час, чотири або вісім годин після введення досліджуваного препарату, вводили радіоактивно мічену ^{99m}Tc-колоїдну сірку (TSC, 3,1 мг/мл; що містить приблизно 20 мКі). Радіоактивно мічений аерозоль вводили через ендотрахеальну трубку

15 протягом 5 хвилин. Вівцю потім екстубували, і визначали загальну кількість радіоактивних імпульсів у легенях кожні 5 хвилин протягом 1-годинного періоду спостереження. Швидкість кліренсу радіоактивних міток з легень є показником швидкості МЦК у тварини. Перевага цієї системи полягає в тому, що вона близько імітує середовище легень людини. Модель також дозволяє одночасно збирати інформацію PK/PD за допомогою відбору проб плазми і сечі

20 протягом випробувального періоду. Існує також кілька методів визначення концентрації лікарського засобу на поверхні дихальних шляхів у процесі вимірювань МЦК. Вони включають збір видихуваного конденсату дихання або метод фільтрувального паперу для одержання ASL (Airway Surface Liquid Drug, рідкий лікарський препарат на поверхні дихальних шляхів) за допомогою бронхоскопії.

25 Описана вище модель на вівцях була використана для оцінки *in vivo* дії (ефективність/тривалість) досліджуваного агента на МЦК, що доставляється з допомогою аерозолі. Обробку проводили або 4 мл досліджуваного агента, або досліджуваним агентом у сполученні з ГР. Щоб визначити, чи підсилюється МЦК при комбінації ГР із досліджуваним агентом, ГР вводили відразу після введення досліджуваного агента. Досліджувані розчини

30 переводили в аерозоль з використанням небулайзера Raindrop при швидкості потоку вісім літрів на хвилину і підключали до дозиметричної системи, що складається з електромагнітного клапана і джерела стиснутого повітря (20 фунтів на квадратний дюйм). Нанесена доза лікарського засобу в легені вівці після введення аерозолі за допомогою небулайзера Raindrop оцінювалася як 8-15 % від дози. Використовуючи небулайзер Raindrop протягом приблизно 3

хвилин, через або 4, або 8 годин після медикаментозного лікування вводили радіоактивно мічену TSC, щоб оцінити ефективність/тривалість дії. Радіоактивні імпульси визначали в центральній області правої легені з 5-хвилинними інтервалами протягом однієї години за допомогою гамма-камери. Використовували три методи аналізу: 1) початкову швидкість кліренсу (нахил) протягом перших 30 хв. встановлювали за допомогою лінійної регресії, 2) площу під кривою для % кліренсу за час протягом однієї години і 3) максимальне виведення, отримане за одну годину.

Була досліджена дія сполуки 33 при 0,24 нмоль/кг (3 мкм) і порівняно з дією наповнювача (4 мл стерильної H₂O) на МЦК вівці через чотири години після дозування (фіг. 1). Аналіз дії представлений у таблиці А. Сполука 33 підвищує МЦК порівняно з контролем наповнювачем.

Таблиця А

МЦК у вівці через 4 години після введення сполуки 33 або наповнювача

Доза сполуки 33	Початкове скошене поживне середовище (4,0-4,5 год.)	AUC (% CI – год.)	Максимальне виведення
0,24 нмоль/кг (3 мкм)	37,5* (4)	17,4* (4)	30,0* (4)
Наповнювач (H ₂ O) 4 мл	17,2+6,8 (8)	7,3+1,5 (8)	12,2+2,9 (8)

Таблиці В і С разом з фіг. 2 і 3 демонструють, що інші сполуки за даним винаходом подібним чином збільшують МЦК порівняно з наповнювачем (дивися, наприклад, сполуки 123 і 48)

Таблиця В

МЦК у вівці через 4 години після введення сполуки 123 або наповнювача

Доза сполуки 123	Початкове скошене поживне середовище (4,0-4,5 год.)	AUC (% CI – год.)	Максимальне виведення
0,24 нмоль/кг (3 мкм)	29,2* (2)	14,4* (2)	22,8* (2)
Наповнювач (H ₂ O) 4 мл	17,2+6,8 (8)	7,3+1,5 (8)	12,2+2,9 (8)

Таблиця С

МЦК у вівці через 4 години після введення сполуки 48 або наповнювача

Доза сполуки 48	Початкове скошене поживне середовище (4,0-4,5 год.)	AUC (% CI – год.)	Максимальне виведення
0,24 нмоль/кг (3 мкм)	29,8* (2)	15,4* (2)	26,7* (2)
Наповнювач (H ₂ O) 4 мл	17,2+6,8 (8)	7,3+1,5 (8)	12,2+2,9 (8)

Щоб визначити, чи мають сполуки за даним винаходом збільшену тривалість дії, їх досліджували на 8 годину після введення дози. Таблиці D і E разом з фіг. 4 і 5 ясно показують збільшену тривалість дії МЦК сполук 33 і 152 порівняно з наповнювачем.

Таблиця D

МЦК у вівці через 8 год. після використання сполуки 33 або наповнювача

Доза сполуки 33	Початкове скошене поживне середовище (8,0-8,5 год.)	AUC (% CI – год.)	Максимальне виведення
0,24 нмоль/кг (3 мкМ)	25,8* (4)	11,7* (4)	21,4* (4)
Наповнювач (H ₂ O) 4 мл	17,2+6,8 (8)	7,3+1,5 (8)	12,2+2,9 (8)

Таблиця E

МЦК у вівці через 8 год. після використання сполуки 152 або наповнювача

Доза сполуки 152	Початкове скошене поживне середовище (8,0-8,5 год.)	AUC (% CI – год.)	Максимальне виведення
0,24 нмоль/кг (3 мкМ)	37,5* (4)	17,4* (4)	30,0* (4)
Наповнювач (H ₂ O) 4 мл	17,2+6,8 (8)	7,3+1,5 (8)	12,2+2,9 (8)

Щоб визначити, чи збільшує ГР дію сполуки 33 на МЦК, 7 % ГР вводили відразу після 0,24 нмоль/кг сполуки 33 і МЦК оцінювали через вісім годин після комбінованого дозування (фіг. 6). ГР підсилювало дію сполуки 33 на МЦК, як показано на фіг. 6.

Аналіз 3. Кліренс і метаболізм рідкого лікарського препарату на поверхні дихальних шляхів (ASL) за допомогою епітелію дихальних шляхів людини

Зникнення 33 з апікальної поверхні і метаболізм клітин епітелію дихальних шляхів оцінювали на бронхіальних епітеліальних клітинах (HBE) людини (таблиця 3). У цих експериментах 25 мкл 25 мкМ розчину блокатора ENaC додавали на апікальну поверхню клітин HBE, вирощених на границі фаз повітря/рідини, і протягом 2 год. за допомогою HEPES визначали концентрацію і лікарські засоби, і метаболітів в апікальному і базолатеральному відсіках.

Таблиця G

Апікальне зникнення і метаболізм сполуки 33

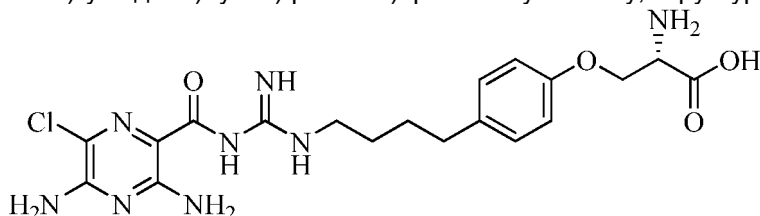
Сполука	% початкової маси лікарського препарату на апікальній стороні (вихідна сполука і метаболіт, 2 години)	% апікальної маси у вигляді метаболітів (2 години)	% початкової апікальної маси на базолатеральній стороні (2 години)	% на базолатеральній стороні у вигляді метаболітів (2 години)
33	44,8±18%	4%	1,1±0,45%	32%

Значення являють собою середнє значення ± СКВ (середньоквадратичне відхилення)

Порівняльні приклади

Сполуки формули (I) за даним винаходом є більш сильними і/або менш швидко всмоктуваними з поверхонь слизових оболонок, особливо поверхонь дихальних шляхів, порівняно з відомими блокаторами натрієвих каналів, таких, як амілорид і сполуки третього покоління, такі, як у порівняльному прикладі 1, описаному далі. Таким чином, сполуки формули (I) мають тривалий період напіврозпаду на поверхні слизових оболонок порівняно із зазначеними відомими сполуками, як свідчать дані, показані в таблиці G. Зникнення сполуки 33 з апікальної поверхні й епітеліальний метаболізм дихальних шляхів були оцінені на клітинах HBE і зрівняні зі сполукою порівняльного прикладу 1 (таблиця H). У цих експериментах 25 мкл 25 мкМ розчину блокатора ENaC додавали на апікальну поверхню клітин HBE, вирощених на

- 5 границі фаз повітря/рідина, і протягом 2 год. за допомогою НВЕРХ визначали концентрацію і лікарські засоби, і метаболітів в апікальному і базолатеральному відсіках. Через 2 год. інкубації сполук за даним винаходом на апікальній поверхні (37 °C) сполука 33 була в основному неметаболізованою на апікальній стороні. З іншого боку, основна частина сполуки порівняльного прикладу 1 була елімінована з апікальної сторони з 83 %-ним метаболізмом у менш активну карбонову кислоту, (S)-2-аміно-3-(4-(4-(3-(3,5-діаміно-6-хлорпіразин-2-карбоніл)гуанідино)бутил)фенокси)пропіонову кислоту, структура показана нижче.



Таблиця Н

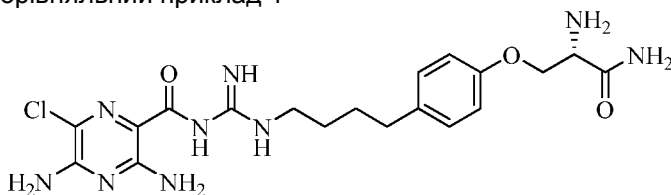
Апікальне зникнення і метаболізм сполуки 33
порівняно зі сполукою порівняльного прикладу 1 на клітинах НВЕ

Сполука	% початкової маси лікарського препарату на апікальній стороні (вихідна сполука і метаболіт, 2 години)	% апікальної маси у вигляді метаболітів (2 години)	% початкової апікальної маси на базолатеральній стороні (2 години)	% на базолатеральній стороні у вигляді метаболітів (2 години)
33	44,8±18 %	4 %	1,1±0,45 %	32 %
Порівняльний приклад 1	41,6±7,6 % (8 % вихідної сполуки)	83,0±3,5 %	8,3±0,2 (1 % вихідної сполуки)	94,7±1,0 %

Значення являють собою середнє значення ± СКВ

- 10 Сполука порівняльного прикладу 1 заявлена, описана або знаходиться в об'ємі опису WO 2003/070182 (патенти США №№ 6858615, 7186833, 7189719, 7192960 і 7332496) як блокатор натрієвих каналів, що має корисні медичні властивості, і вона може бути отримана способами, описаними в ньому, і іншими відомими в даній галузі техніки.

Порівняльний приклад 1



- 15 (S)-3,5-діаміно-6-хлор-N-(N-(4-(4-(2,3-діаміно-3-оксопропокси)феніл)бутил)карбамімідоїл)піразин-2-карбоксамід.
- Сполуку порівняльного прикладу 1 можна побачити на сторінці 15 US 2005/0080093 і як сполуку 2 на сторінці 90 WO 2008/031048, і як сполуку 2 на сторінках 42-43 WO 2008/031028.
- 20 Для того, щоб мати корисну активність при лікуванні кістозного фіброзу і ХОЗЛ, сполуки повинні мати властивості, що будуть викликати підвищення мукоциліарного кліренсу (МЦК) у дозах, що не підвищують рівень калію в плазмі при багаторазовому дозуванні, що в остаточному підсумку приводить до гіперкаліємії, серйозному і небезпечному стані. Тому потрібно уникати цього класу сполук, що, як відомо, підвищують, якщо вони в чималому ступені не виводяться нирками. Для
- 25 того, щоб оцінити цю можливість, бажаним є наявність активності МЦК in vivo і при цьому відсутність підвищення рівня калію в плазмі при використуванні дози. Однією моделлю для оцінки цього є модель МЦК на вівці, як описано далі.
- Як видно з таблиці I і на фіг. 7, ED₅₀ для сполуки порівняльного прикладу 1 у моделі МЦК на вівці складає приблизно 240 нмоль/кг (3 мм) при використанні трьох різних визначень (нахил,

- 5 AUC (площа під фармакокінетичною кривою) і максимальний кліренс). При цій дозі, що була б клінічно активною дозою, сполука порівняльного прикладу 1 викликає підвищення вмісту калію в плазмі (фіг. 8), що при введенні повторної дози приведе до гіперкаліємії. Таким чином, у цій моделі сполука порівняльного прикладу 1 є неприйнятною для використання людиною, а сполука (I-a) викликає безпечний і ефективний МЦК зі співвідношенням користі і ризику більше, ніж 1000.

Таблиця І

МЦК у вівці через 4 години після введення
наповнювача, порівняльного прикладу 1 або сполуки 33

Доза	Початкове скошене поживне середовище (4,0-4,5 год.)	AUC (% CI×год.)	Максимальне виведення
Порівняльний приклад 1 240 нмоль/кг (3 мМ)	32,2+7,3* (6)	14,1+2,2* (6)	22,9+2,1* (6)
Порівняльний приклад 1 24 нмоль/кг (300 мкМ)	14,5+1,3 (3)	6,9+1,0 (3)	14,6+0,9 (3)
Сполука 33 0,240 нмоль/кг (30 мкМ)	37,5* (4)	17,4* (4)	30,0* (4)
Наповнювач H ₂ O (4 мл)	17,2+6,8 (8)	7,3+1,5 (8)	12,2+2,9 (8)

- 10 На фіг. І представлений графік відсотка мукоциліарного кліренсу залежно від часу для сполуки 33 і сполуки порівняльного прикладу 1, як описано для моделі МЦК вище. Ще більший відсоток мукоциліарного кліренсу був забезпечений сполукою 33 при в 1000 разів більш низькій дозі, ніж можна бачити для сполуки порівняльного прикладу 1. Таким чином, сполука 33 забезпечує максимальний ефект при клінічно значимому діапазоні доз без збільшення вмісту калію.

- 15 На фіг. 10 проілюстроване значне підвищення вмісту калію в плазмі при видимій ефективній дозі в плазмі вівці, що одержувала сполуку порівняльного прикладу 1 у дослідженні МЦК. Сполука 33 є більше, ніж у 1000 разів більш сильною при МЦК у вівці, ніж сполука порівняльного прикладу 1, дає підвищення вмісту К у плазмі таких дозах, що вище, ніж 24 нмоль/кг (1000 кратна доза ED₅₀), у той час як сполука порівняльного прикладу 1 дає підвищення вмісту К у плазмі при приблизній дозі ED₅₀ у 3 мМ (фіг. 7 і 8). Це ще раз демонструє унікальну і несподівану перевагу в ефективності і безпеці сполуки 33, як продемонстровано в таблиці J на прикладі терапевтичного індексу ниркової безпеки, що більше, ніж у 1000 разів вище порівняно зі сполукою порівняльного прикладу 1.

Таблиця J

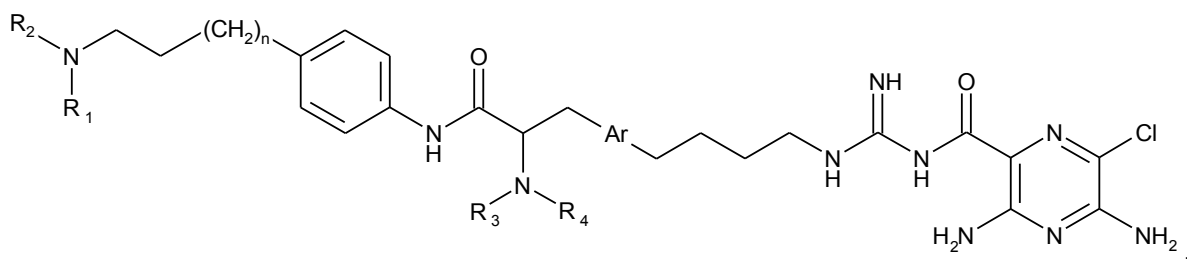
Терапевтичний індекс (користь/ризик)

	Найвища субмаксимальна доза МЦК	Верхня доза у вівці без підвищення калію в плазмі	Терапевтичний індекс
Порівняльний приклад 1	240 нмоль/кг (3 мМ)	24 нмоль/кг (300 мкМ)	0,1
33	<0,24 нмоль/кг (3 мкМ)	24 нмоль/кг (300 мкМ)	>100
Співвідношення	>1,000	1	>1,000

- 25 Інші сполуки за даним винаходом мають подібні переваги безпеки й ефективності порівняно з відомими сполуками, як проілюстровано на фіг. 11, 12, 13 і 14.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

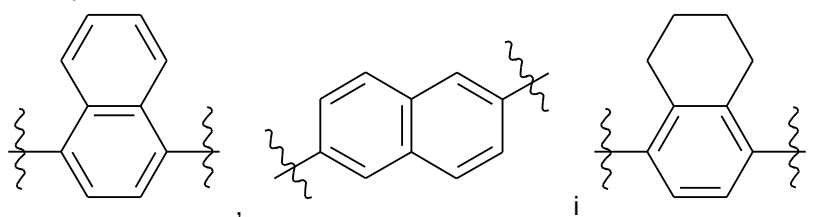
5 1. Сполука формули:



(I)

де:

10 Ar вибраний з:



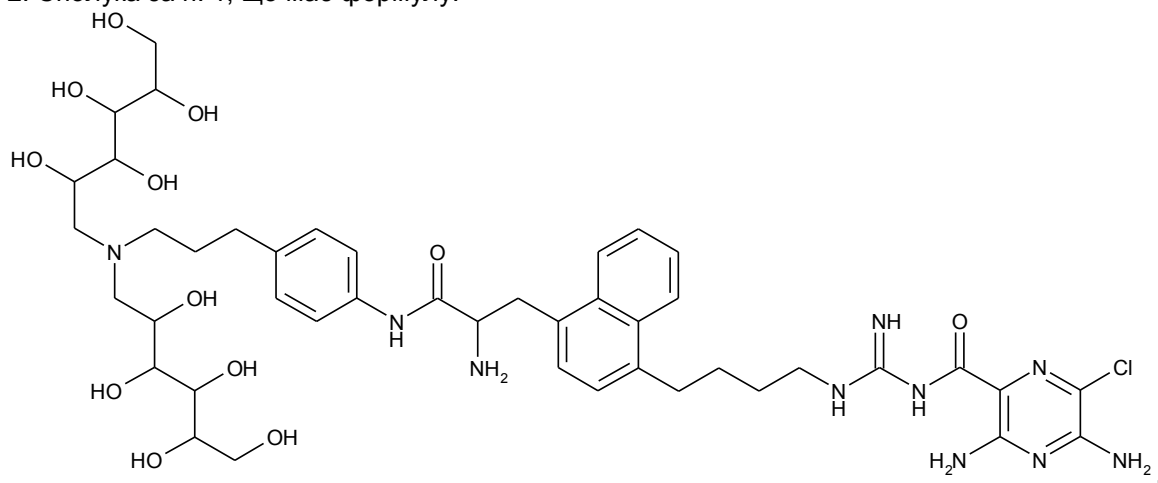
n позначає ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3, 4, 5 і 6;

R₁ вибраний з водню, C₁-C₈алкілу і полігідроксильованих алкільних груп, що містять від 3 до 8 атомів вуглецю;

15 R₂ являє собою водень або полігідроксильовану алкільну групу, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю;

R₃ і R₄, кожний, незалежно, являють собою водень або C₁-C₃алкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

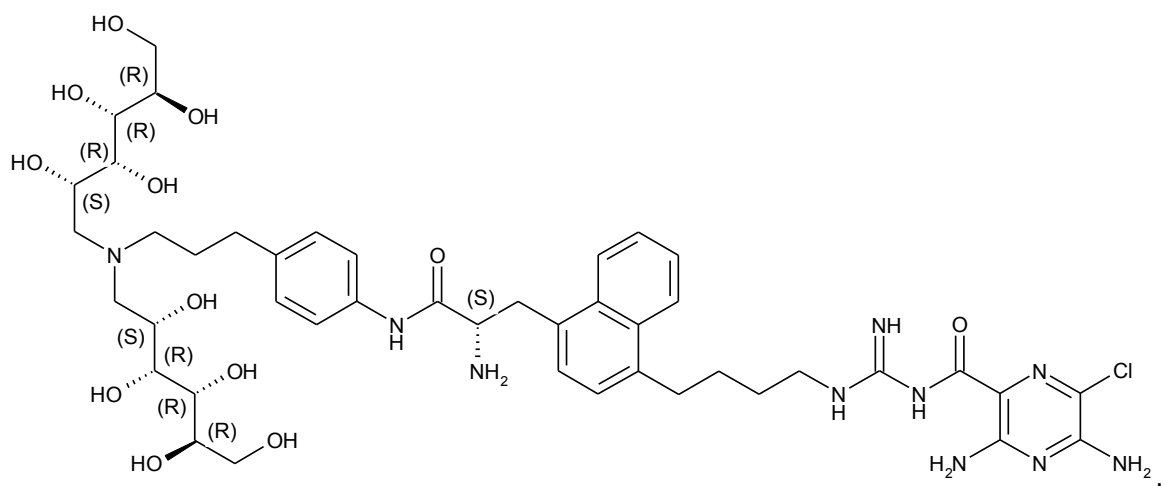
2. Сполука за п. 1, що має формулу:



20

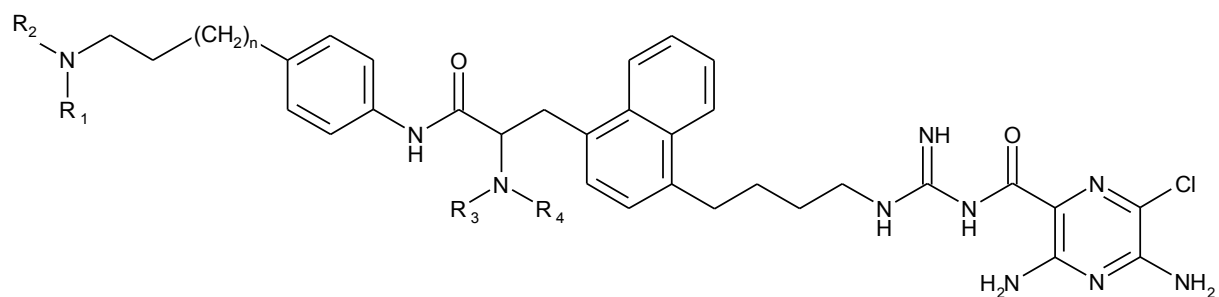
або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1, яка має формулу:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 1 формули (II):



5

, (II)

де:

n позначає ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5 і 6;

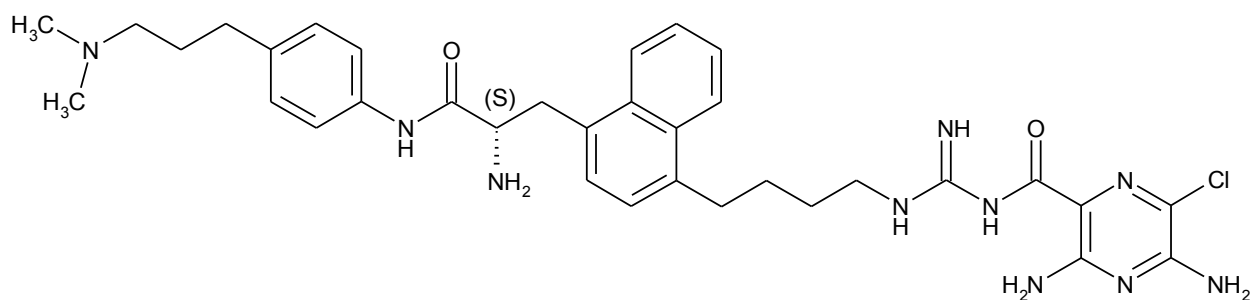
10 R₁ вибраний з водню, C₁-C₈алкілу і полігідроксильованих алкільних груп, що містять від 3 до 8 атомів вуглецю;

R₂ являє собою водень або полігідроксильовану алкільну групу, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю;

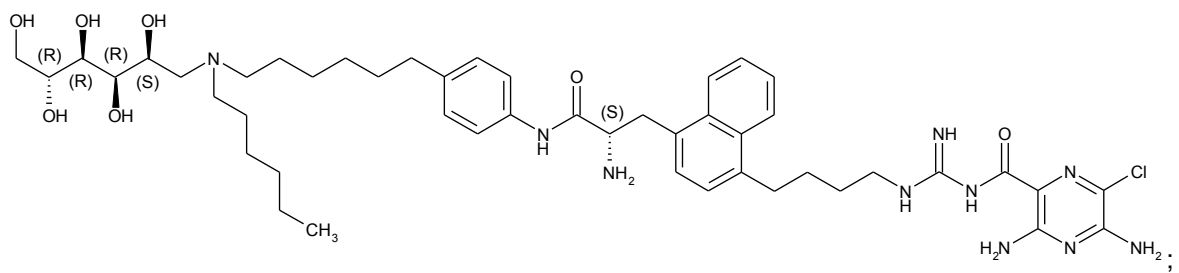
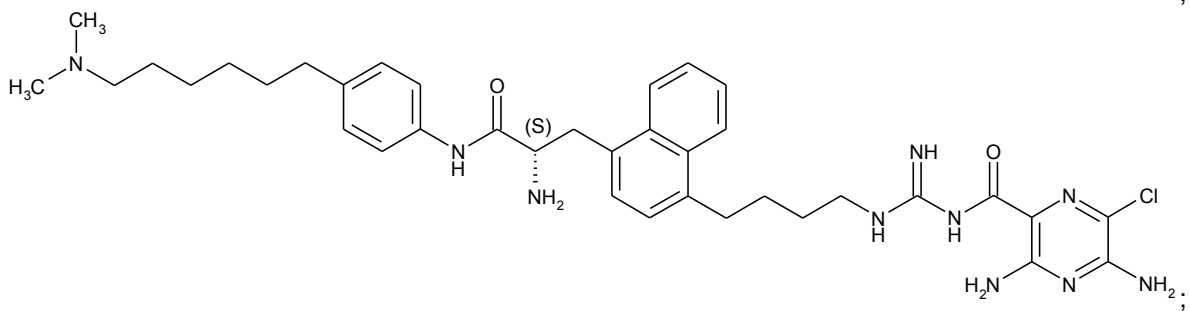
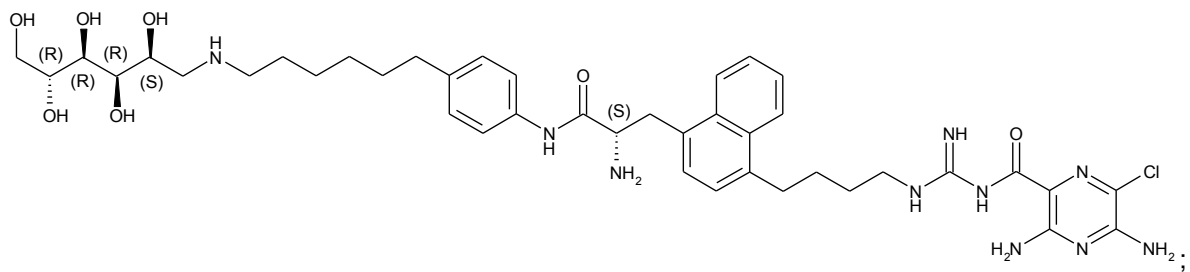
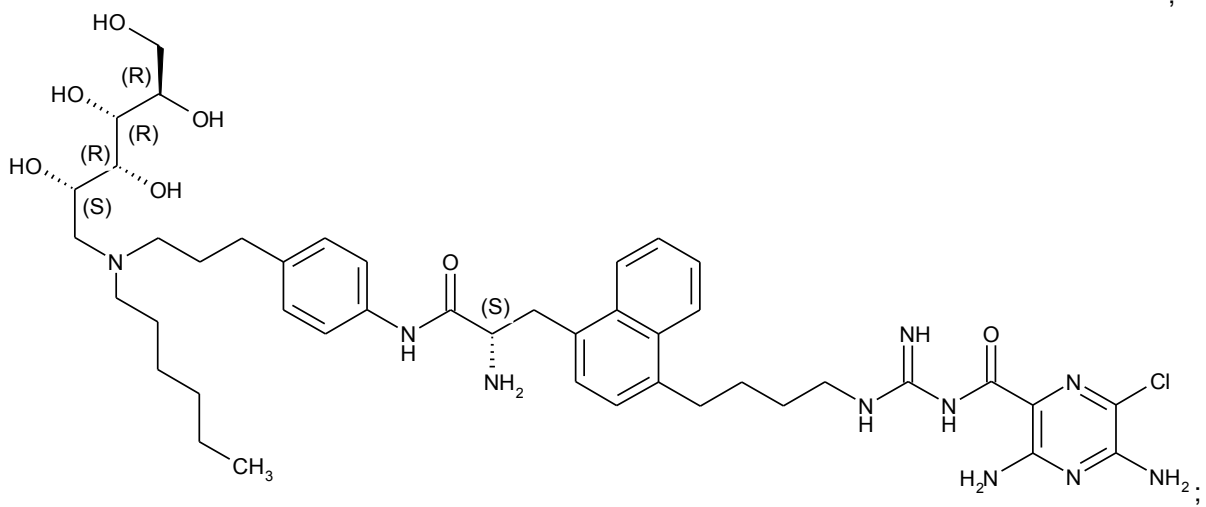
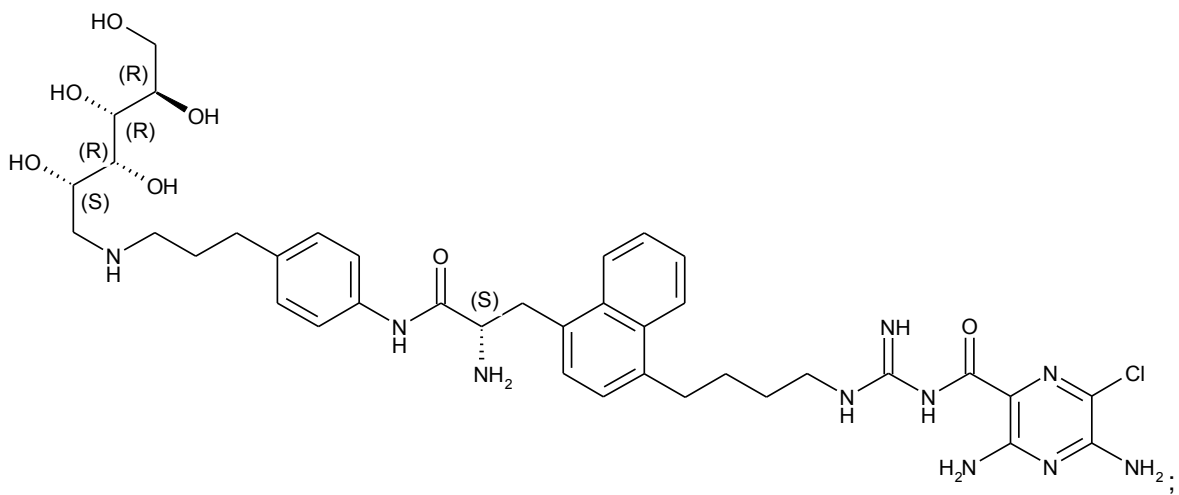
R₃ і R₄, кожний, незалежно, являють собою водень або C₁-C₃алкіл;

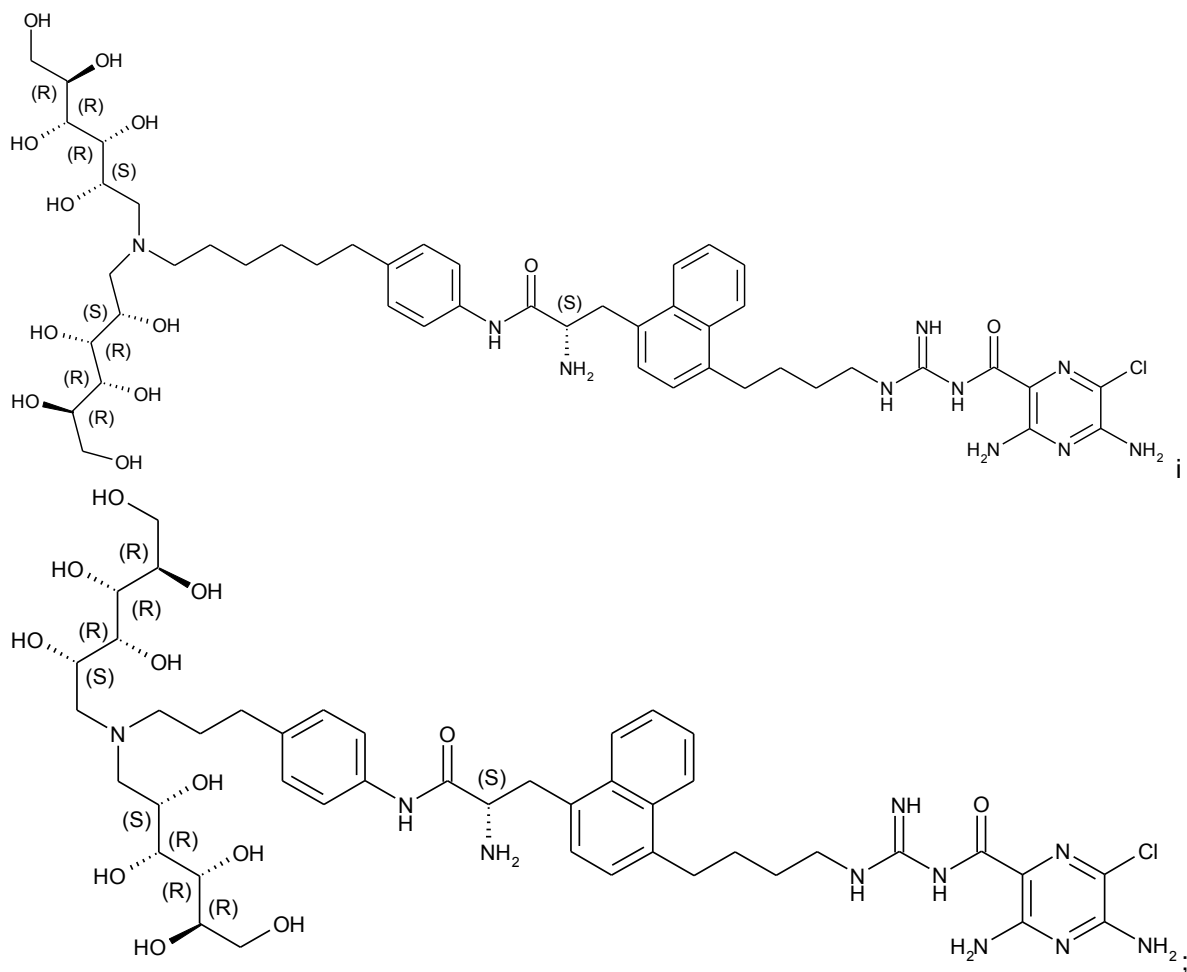
або її фармацевтично прийнятна сіль.

15 5. Сполука за п. 4, вибрана з групи, що складається з:



;

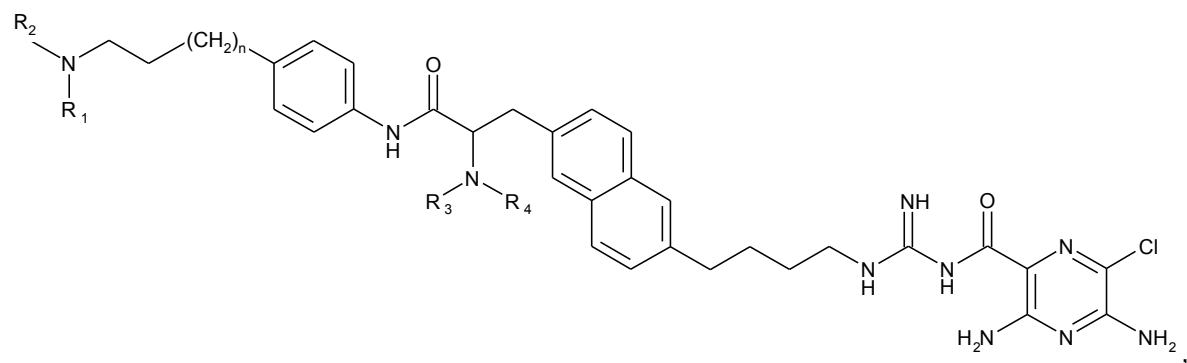




ї її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за п. 1 формули (III):

5



(III)

де:

n позначає ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5 і 6;

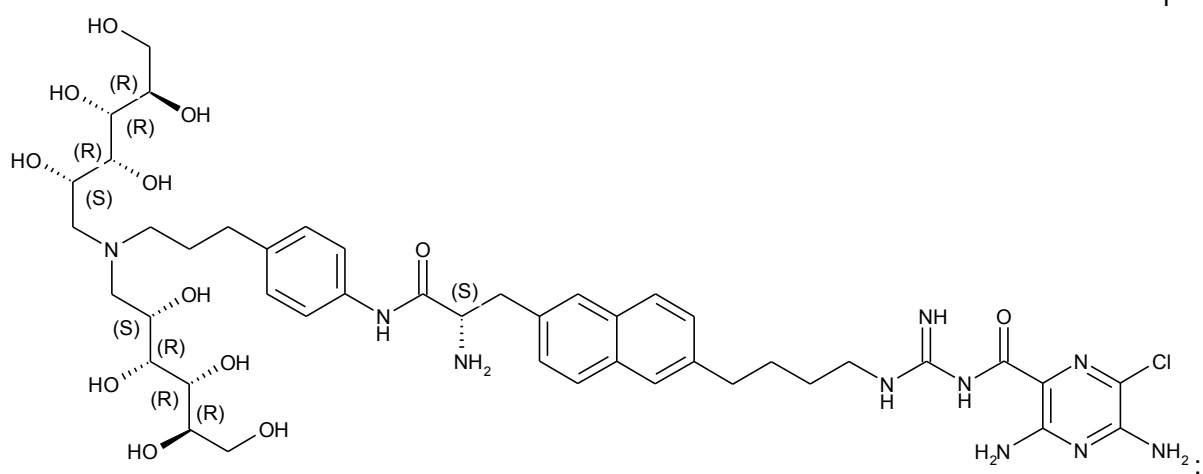
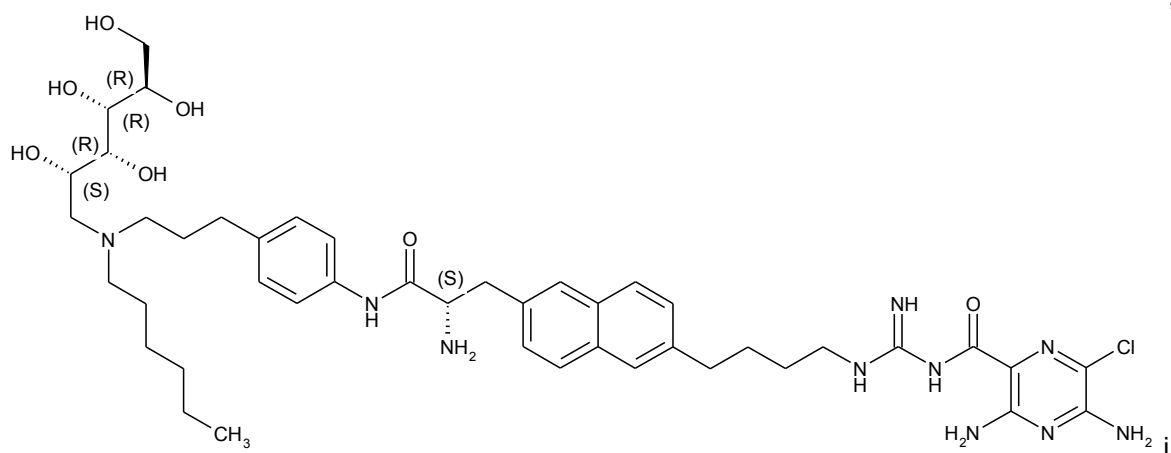
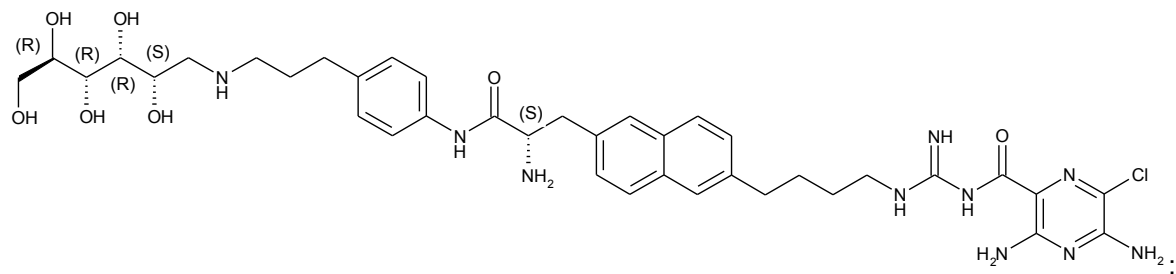
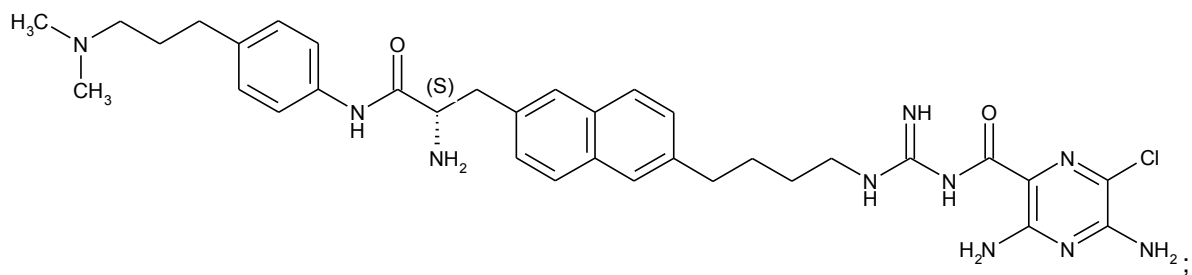
10 R_1 вибраний з водню, C_1 - C_8 алкілу і полігідроксильованих алкільних груп, що містять від 3 до 8 атомів вуглецю;

R_2 являє собою водень або полігідроксильовану алкільну групу, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю;

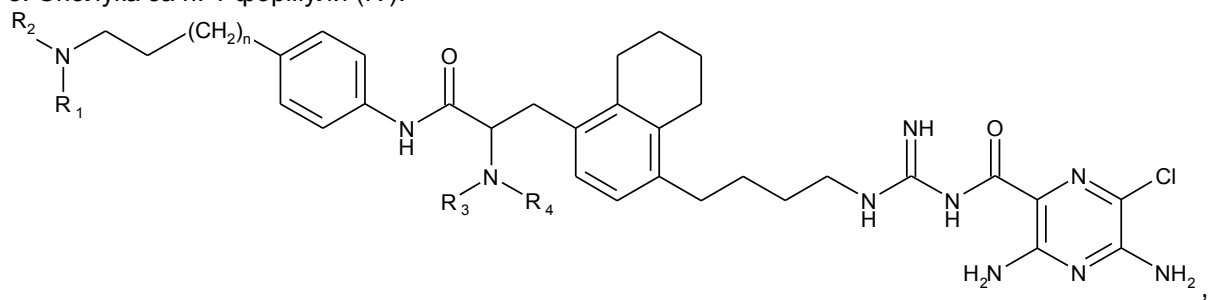
R_3 і R_4 , кожний, незалежно, являють собою водень або C_1 - C_3 алкіл;

15 або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за п. 6, вибрана з групи, що складається з:



5 і її фармацевтично прийнятна сіль.
8. Сполука за п. 1 формули (IV):



(IV)

де:

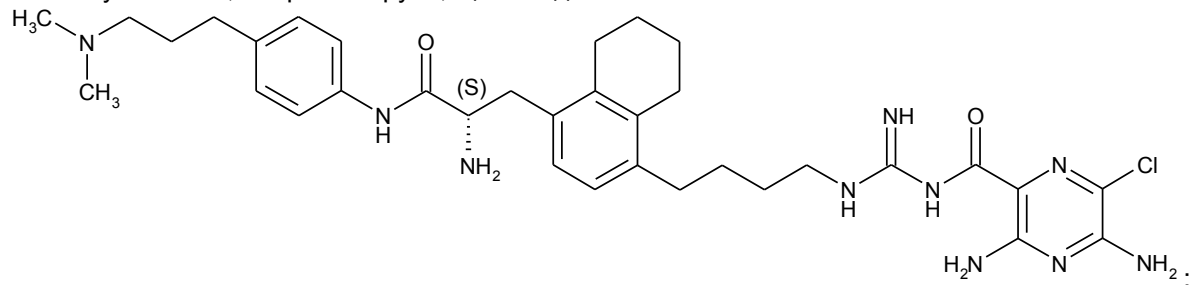
n позначає ціле число, вибране з 1, 2, 3, 4, 5 і 6;

R₁ вибраний з водню, C₁-C₈алкілу і полігідроксильованих алкільних груп, що містять від 3 до 8 атомів вуглецю;

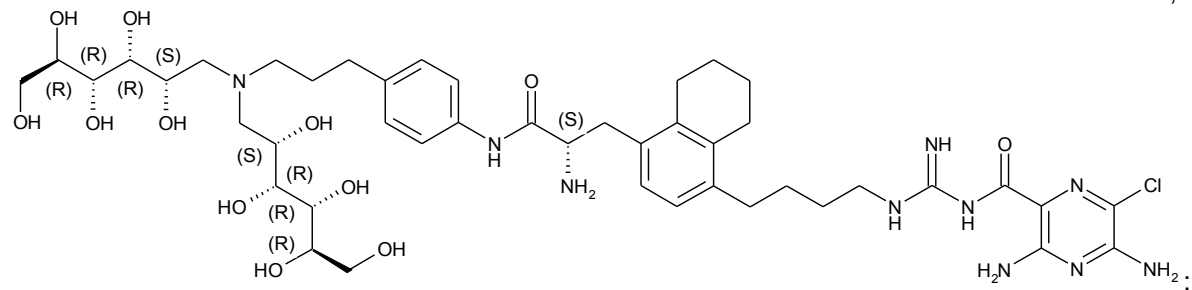
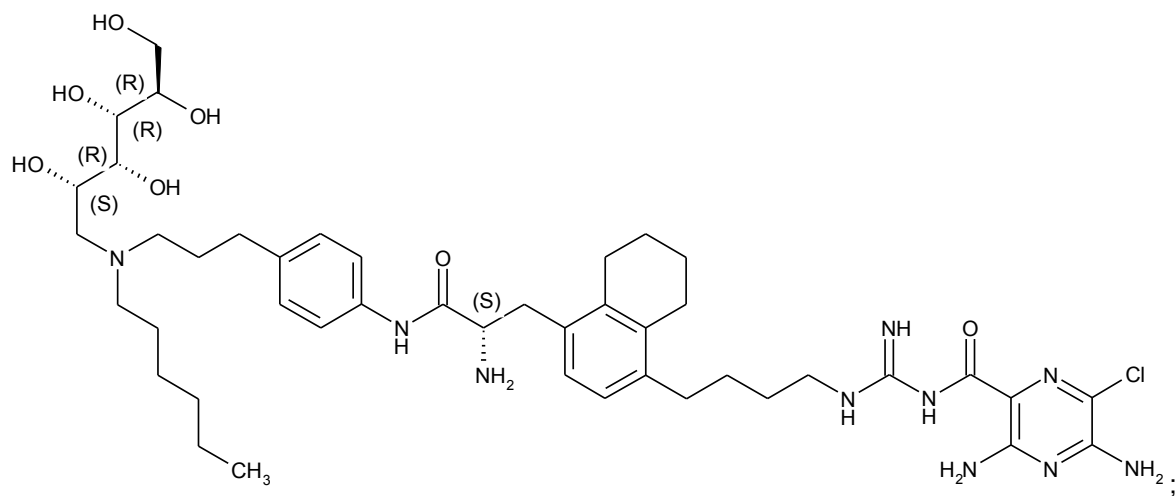
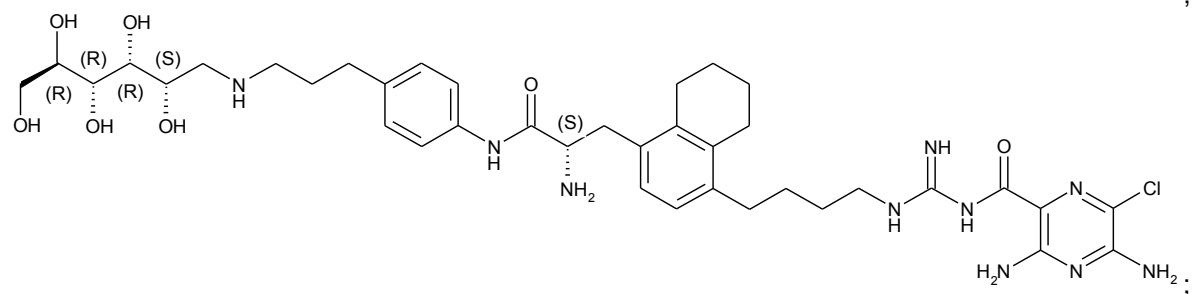
5 R₂ являє собою водень або полігідроксильовану алкільну групу, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю;

R₃ і R₄, кожний, незалежно, являють собою водень або C₁-C₃алкіл;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за п. 8, вибрана з групи, що складається з:



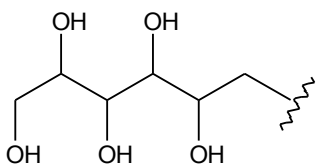
10



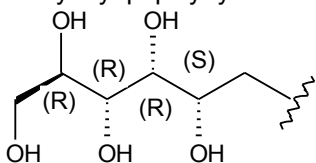
і її фармацевтично прийнятна сіль.

15 10. Сполука за будь-яким з пп. 1, 4, 6 і 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R₁ і R₂ незалежно являють собою полігідроксильовані алкільні групи, які містять від 3 до 8 атомів вуглецю.

11. Сполука за п. 10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R₁ і R₂ незалежно являють собою наступну формулу:



12. Сполука за п. 11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_1 і R_2 незалежно являють собою наступну формулу:



- 5 13. Сполука за будь-яким з пп. 1, 4, 6, 8 і 10-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n позначає 1.
14. Сполука за будь-яким з пп. 1, 4, 6, 8 і 10-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n позначає 4.
- 10 15. Сполука за будь-яким з пп. 1, 4, 6, 8 і 10-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_3 і R_4 являють собою водень.
16. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, бісульфат, нітрат, сульфамат, фосфат, гідрофосфат, ацетат, трифторацетат, малеат, малат, фумарат, лактат, тартрат, цитрат, форміат, глюконат, сукцинат, піруват, танат, аскорбат, пальмітат, саліцилат, стеарат, фталат, альгінат, поліглутамат, оксалат, оксалоацетат, сахарат, бензоат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, *p*-толуолсульфонат, нафталінсульфонат, ізотіонат або гідроксинафтоат.
- 15 17. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій або інертний наповнювач.
- 20 18. Фармацевтична композиція за п. 17, де вказана композиція є придатною для інгаляції.
19. Фармацевтична композиція за п. 17 або 18, де вказана композиція являє собою розчин для аерозолізації і введення з допомогою небулайзера.
20. Фармацевтична композиція за п. 17 або 18, де вказана композиція є придатною для введення за допомогою дозуючого інгалятора.
- 25 21. Фармацевтична композиція за п. 17 або 18, де вказана композиція являє собою сухий порошок, придатний для інгаляції за допомогою інгалятора для сухого порошку.
22. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 17-21, яка додатково містить фармацевтично ефективну кількість терапевтично активного агента, вибраного з протизапальних агентів, антихолінергічних агентів, β -агоністів, агоністів рецептора P2Y₂, агоністів рецепторів, що активують проліферацію пероксисом, інгібіторів кіназ, антиінфекційних агентів і антигістамінів.
- 30 23. Спосіб блокування натрієвих каналів у людини, що включає введення вказаній людині ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі.
24. Спосіб стимуляції гідратації поверхні слизової оболонки, який поліпшує мукоциліарний кліренс, або відновлення захисту слизової оболонки у людини, що включає введення вказаній людині ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі.
- 35 25. Спосіб лікування захворювання, вибраного з групи, що включає оборотну або необоротну обструкцію дихальних шляхів, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), астму, бронхоектаз (включаючи бронхоектаз, викликаний станами, відмінними від кістозного фіброзу), гострий бронхіт, хронічний бронхіт, поствірусний кашель, кістозний фіброз, емфізему, запалення легень, панбронхіоліт, бронхіоліт, пов'язаний з трансплантацією, і вентилятор-асоційований трахеобронхіт, або запобігання вентилятор-асоційованій пневмонії у людини, що потребує цього, де вказаний спосіб включає введення вказаній людині ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі.
- 45 26. Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у людини, що потребує цього, де вказаний спосіб включає введення вказаній людині ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі.
27. Спосіб лікування кістозного фіброзу у людини, що потребує цього, де вказаний спосіб включає введення вказаній людині ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі.
- 50

28. Спосіб лікування первинної цилиарної дискінезії у людини, яка потребує цього, де вказаний спосіб включає введення вказаній людині ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі.

5 29. Спосіб лікування бронхоектазу у людини, яка потребує цього, де вказаний спосіб включає введення вказаній людині ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі.

10 30. Спосіб лікування сухості у роті (ксеростомії), сухості шкіри, вагінальної сухості, синуситу, риносинуситу або зневоднювання носових мембран, зокрема зневоднювання носових мембран, викликаного введенням сухого кисню, сухості очей або хвороби Шегрена, стимуляції гідратації очей або рогівки, лікування дистального інтестинального обструктивного синдрому, лікування отиту середнього вуха, первинної цилиарної дискінезії, дистального інтестинального обструктивного синдрому, езофагіту, констипації або хронічного дивертикуліту, або для стимуляції зволоження очей або рогівки у людини, що потребує цього, де вказаний спосіб

15 31. Сполука за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як лікарського засобу.

20 32. Сполука за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні оборотної або необоротної обструкції дихальних шляхів, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), астми, бронхоектазу (включаючи бронхоектаз, викликаний станами, відмінними від кістозного фіброзу), гострого бронхіту, хронічного бронхіту, поствірусного кашлю, кістозного фіброзу, емфіземи, пневмонії, панбронхіоліту, бронхіоліту, пов'язаного з трансплантацією, або вентилятор-асоційованого трахеобронхіту або при запобіганні вентилятор-асоційованій пневмонії у людини, що потребує цього.

25 33. Сполука за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні сухості у роті (ксеростомії), сухості шкіри, вагінальної сухості, синуситу, риносинуситу або зневоднювання носових мембран, зокрема зневоднювання носових мембран, викликаного введенням сухого кисню, сухості очей, хвороби Шегрена, отиту середнього вуха, первинної цилиарної дискінезії, дистального інтестинального обструктивного синдрому, езофагіту, констипації або хронічного дивертикуліту або для стимуляції зволоження очей або рогівки у

30 34. Сполука за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні кістозного фіброзу.

35 35. Сполука за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні первинної цилиарної дискінезії.

36. Сполука за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

37. Сполука за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні бронхоектазу.

40 38. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для лікування оборотної або необоротної обструкції дихальних шляхів, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), астми, бронхоектазу (включаючи бронхоектаз, викликаний станами, відмінними від кістозного фіброзу), гострого бронхіту, хронічного бронхіту, поствірусного кашлю, кістозного фіброзу, емфіземи, пневмонії, панбронхіоліту, бронхіоліту, пов'язаного з трансплантацією, і вентилятор-асоційованого трахеобронхіту або запобігання вентилятор-асоційованій пневмонії.

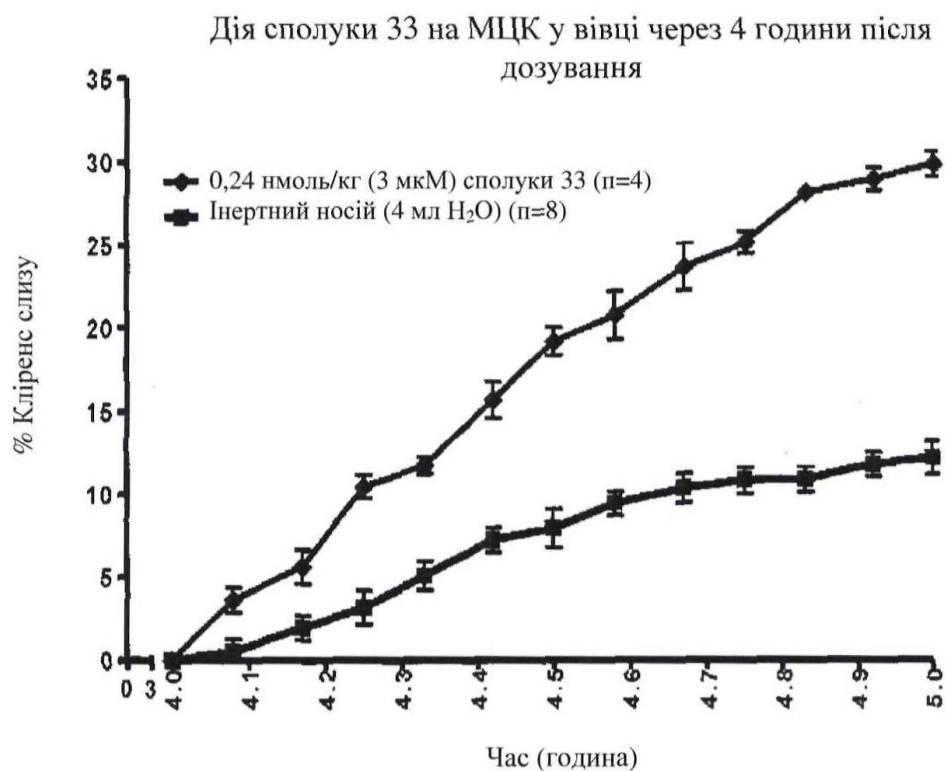
45 39. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для лікування сухості у роті (ксеростомії), сухості шкіри, вагінальної сухості, синуситу, риносинуситу або зневоднювання носових мембран, зокрема зневоднювання носових мембран, викликаного введенням сухого кисню, сухості очей, хвороби Шегрена, отиту середнього вуха, первинної цилиарної дискінезії, дистального інтестинального обструктивного синдрому, езофагіту, констипації або хронічного дивертикуліту або стимуляції гідратації очей або рогівки.

50 40. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для лікування кістозного фіброзу.

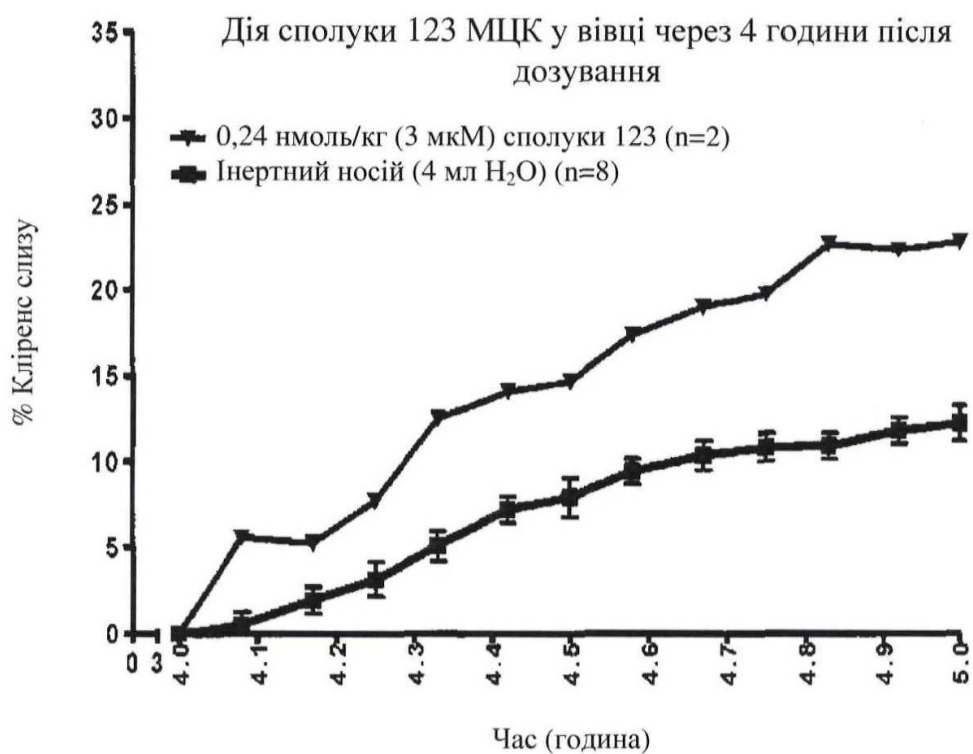
41. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для лікування первинної цилиарної дискінезії.

42. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для лікування обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

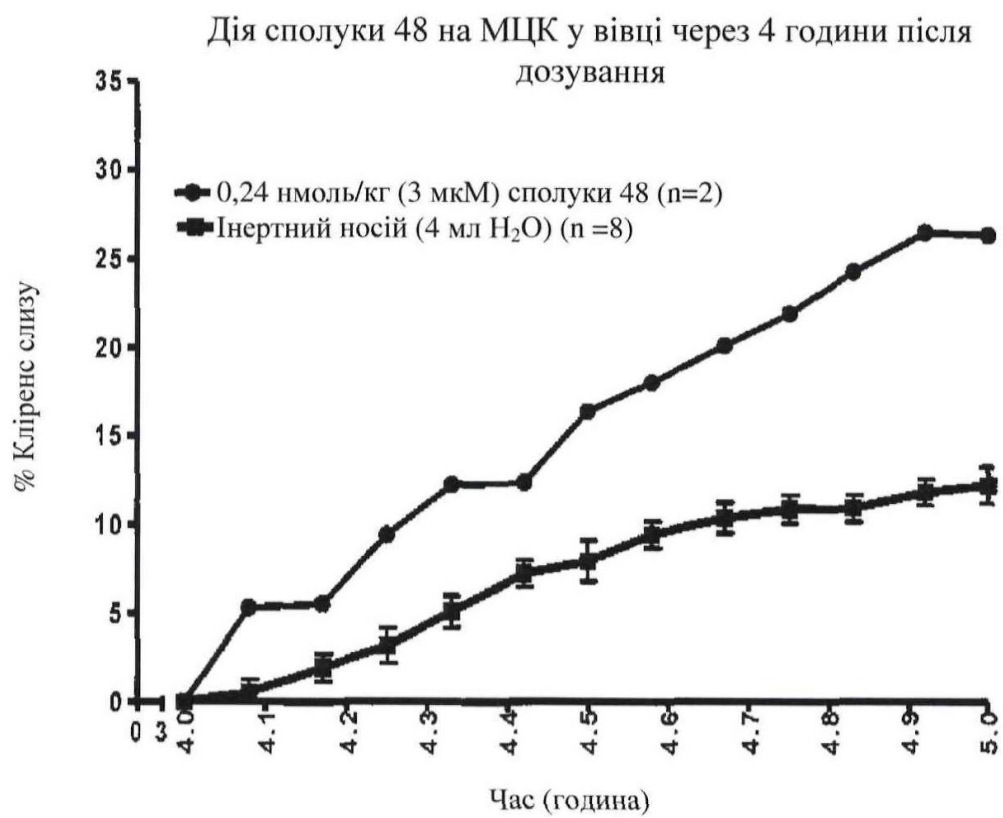
43. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для лікування бронхоектазу.
44. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 17-22 і 51-53 для застосування при отриманні лікарського засобу для лікування захворювання, пов'язаного з оборотною або необоротною обструкцією дихальних шляхів, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), астми, бронхоектазу (включаючи бронхоектаз, викликаний станами, відмінними від кістозного фіброзу), гострого бронхіту, хронічного бронхіту, поствірусного кашлю, кістозного фіброзу, емфіземи, пневмонії, панбронхіоліту, бронхіоліту, пов'язаного з трансплантацією, і вентилятор-асоційованого трахеобронхіту, або запобігання вентилятор-асоційованій пневмонії.
45. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 17-22 і 51-53 для застосування при отриманні лікарського засобу для лікування сухості у роті (ксеростомії), сухості шкіри, вагінальної сухості, синуситу, риносинуситу або зневоднювання носових мембран, зокрема зневоднювання носових мембран, викликаного введенням сухого кисню, сухості очей або хвороби Шегрена, для лікування дистального інтестинального обструктивного синдрому, лікування отиту середнього вуха, первинної циліарної дискінезії, дистального інтестинального обструктивного синдрому, езофагіту, констипації або хронічного дивертикуліту або для стимуляції гідратації очей або рогівки.
46. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 17-22 і 51-53 для застосування при отриманні лікарського засобу для лікування кістозного фіброзу.
47. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 17-22 і 51-53 для застосування при отриманні лікарського засобу для лікування обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).
48. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 17-22 і 51-53 для застосування при отриманні лікарського засобу для лікування первинної циліарної дискінезії.
49. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 17-22 і 51-53 для застосування при отриманні лікарського засобу для лікування бронхоектазу.
50. Спосіб профілактики, пом'якшення і/або лікування детермінованих ефектів для здоров'я дихальних шляхів і/або інших органів тіла, викликаних вдиханням аерозолів, що містять радіонукліди, у людини, що потребує цього, де вказаний спосіб включає введення вказаній людині ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 17-22 і 51-53.
51. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі і осмоліт.
52. Фармацевтична композиція за п. 51, де осмоліт являє собою гіпертонічний сольовий розчин.
53. Фармацевтична композиція за п. 51, де осмоліт являє собою маніт.
54. Сполука за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в блокуванні натрієвих каналів у людини.
55. Сполука за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в стимуляції гідратації поверхні слизової оболонки, що поліпшує мукоциліарний кліренс, або відновлення захисту слизової оболонки у людини.



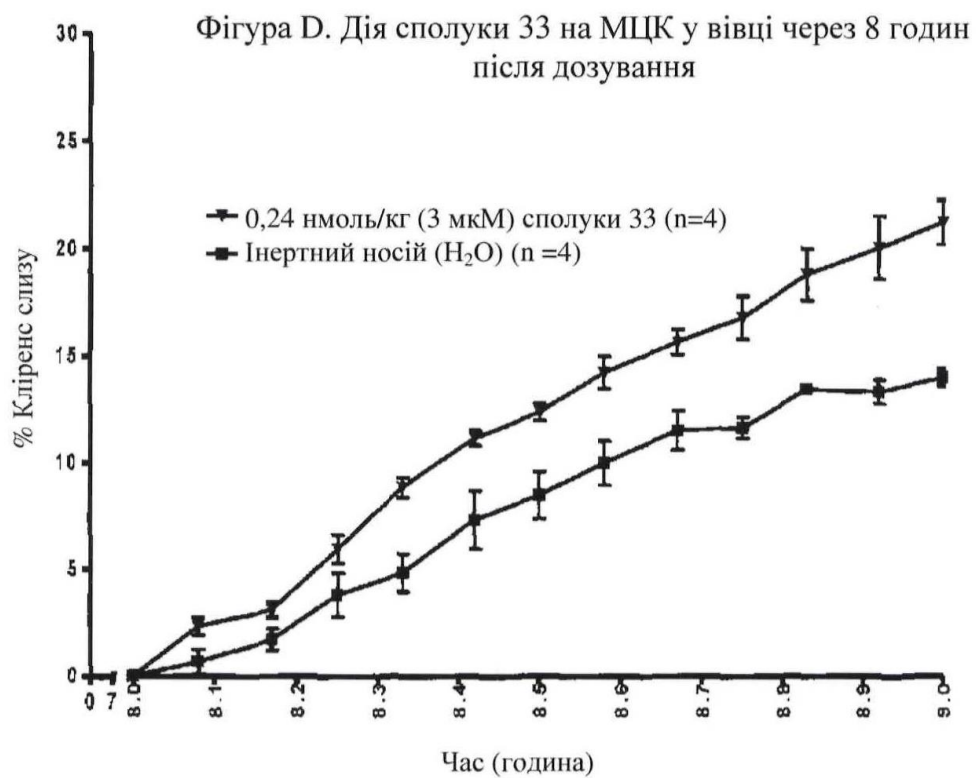
Фіг. 1



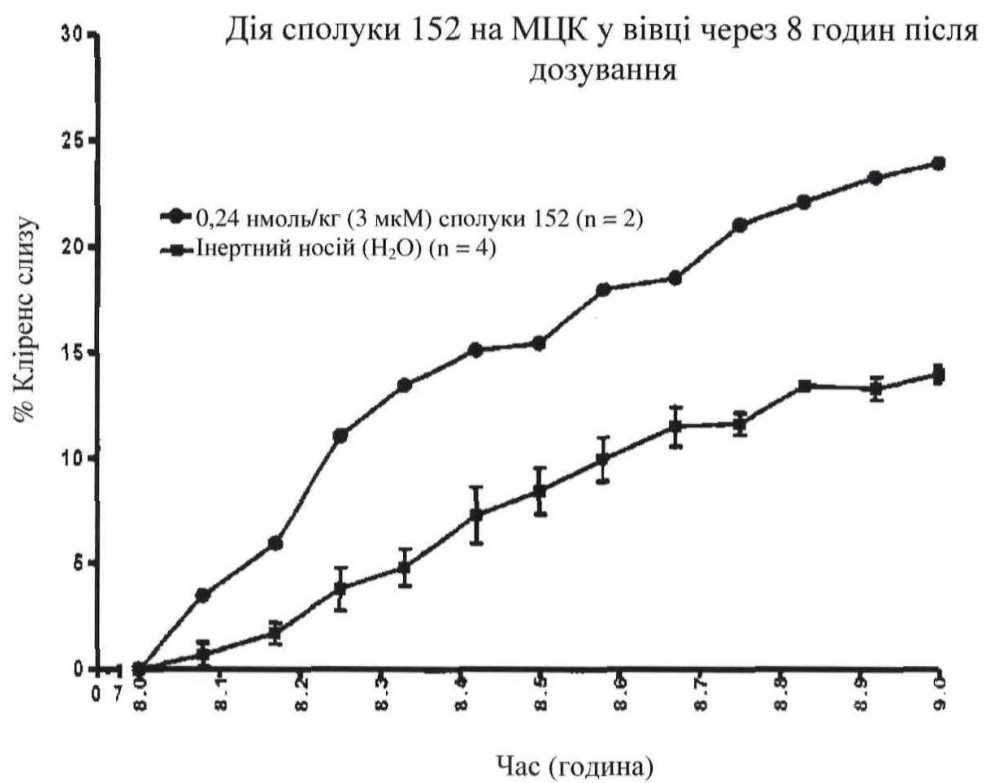
Фіг. 2



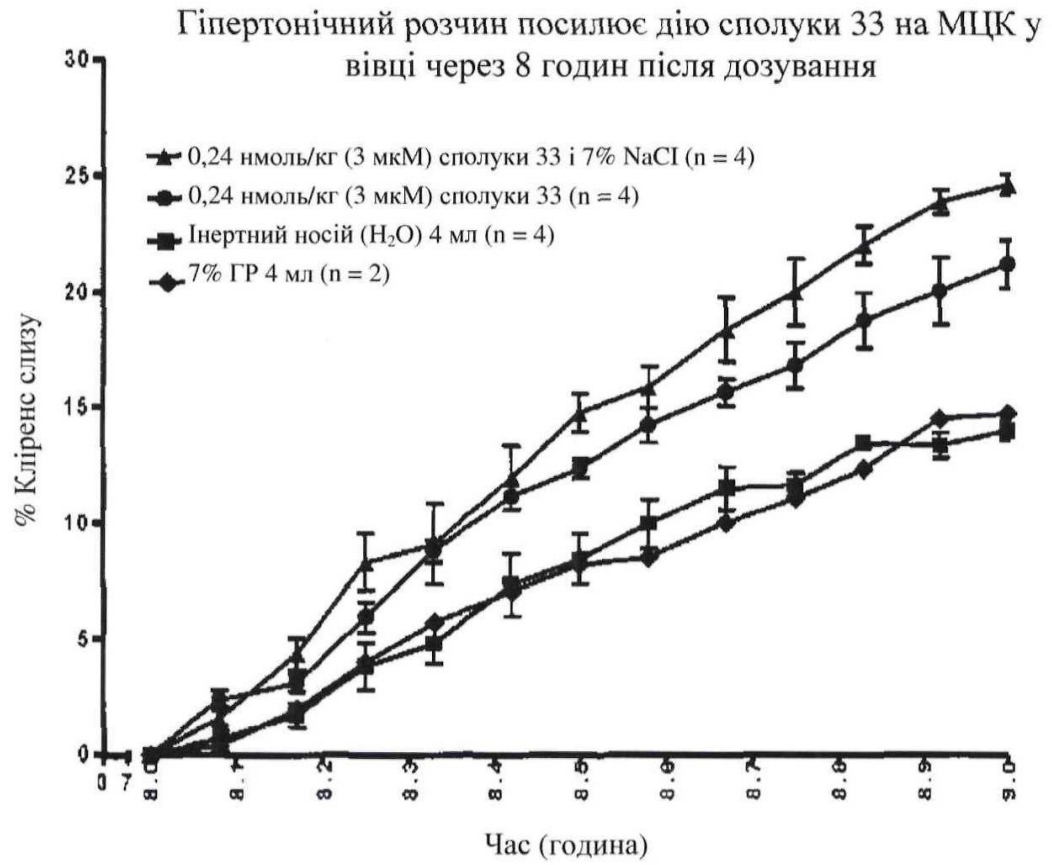
Фіг. 3



Фіг. 4

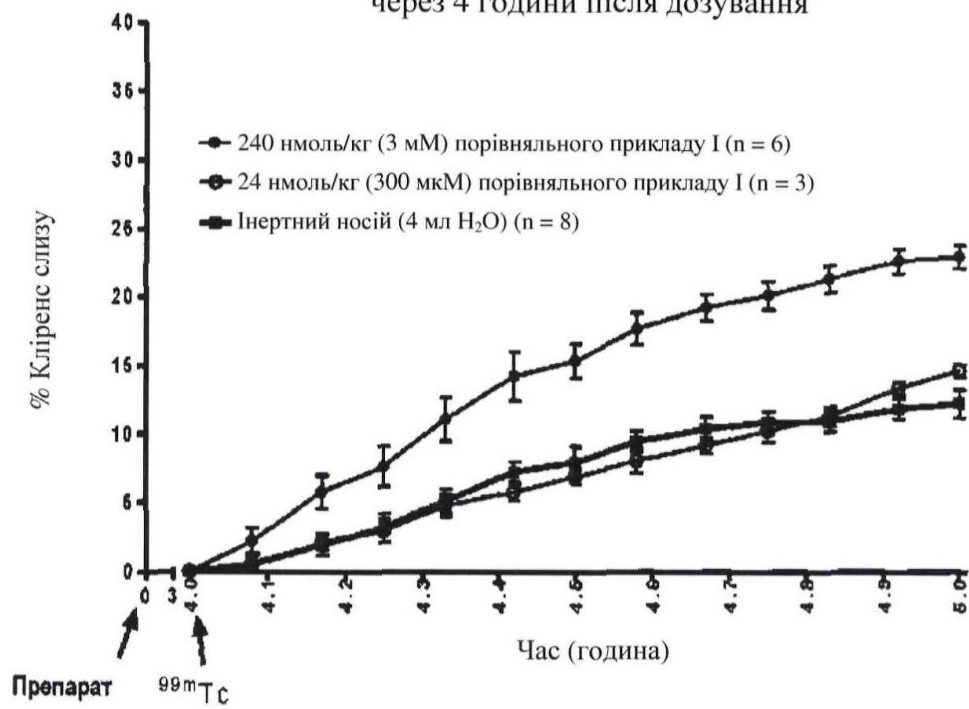


Фіг. 5



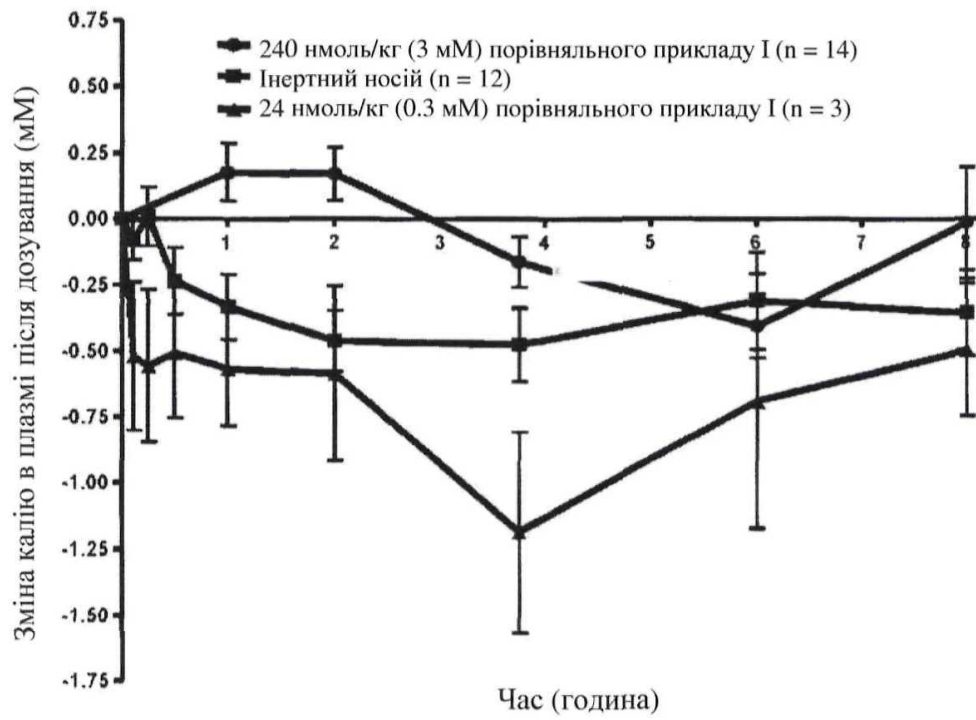
Фіг. 6

Фігура G. Дія порівняльного прикладу I на МЦК у вівці через 4 години після дозування



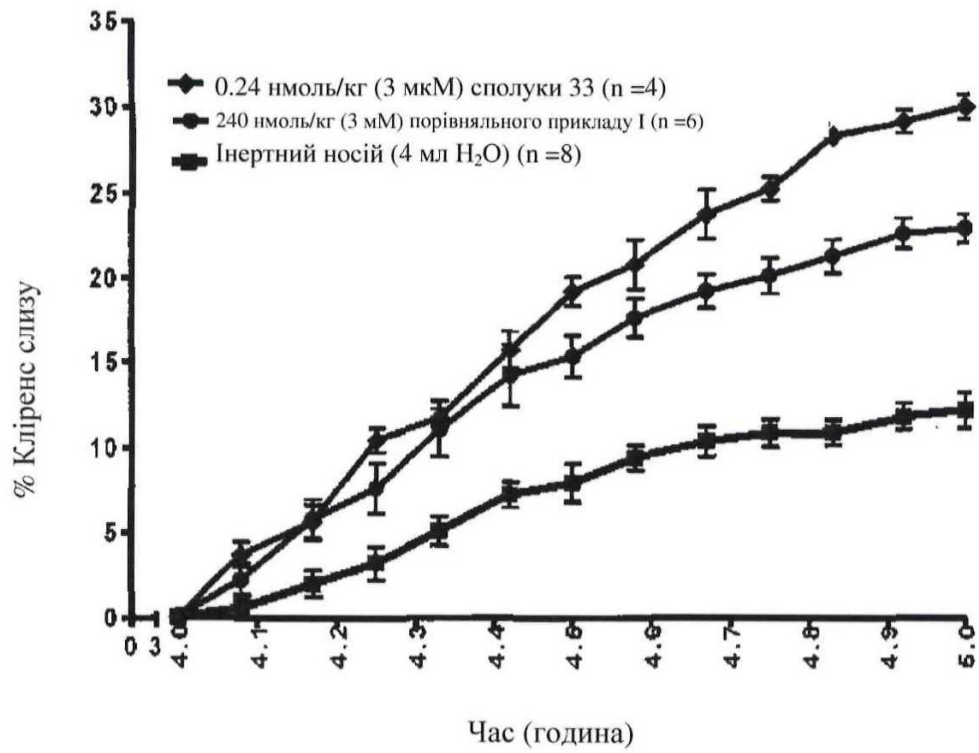
Фіг. 7

Сполука порівняльного прикладу I підвищує рівні калію в плазмі у
вівці при дозі ED₅₀



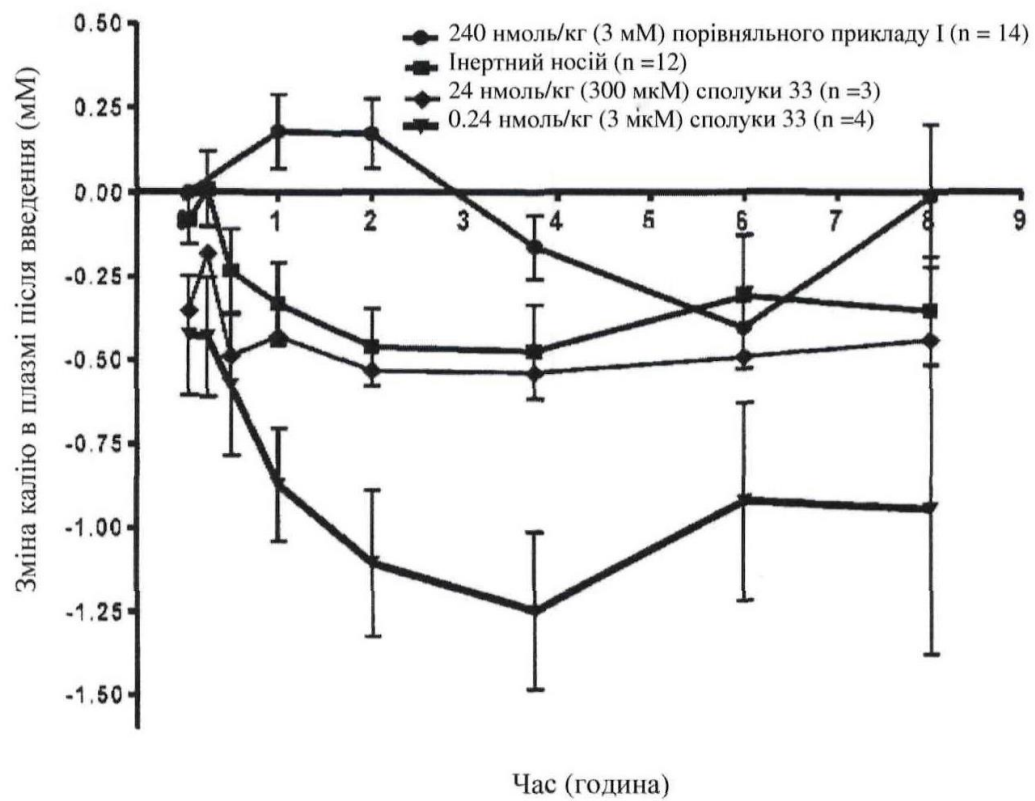
Фіг. 8

Дія сполуки 33 і порівняльного прикладу I на МЦК у вівці через 4 години після дозування



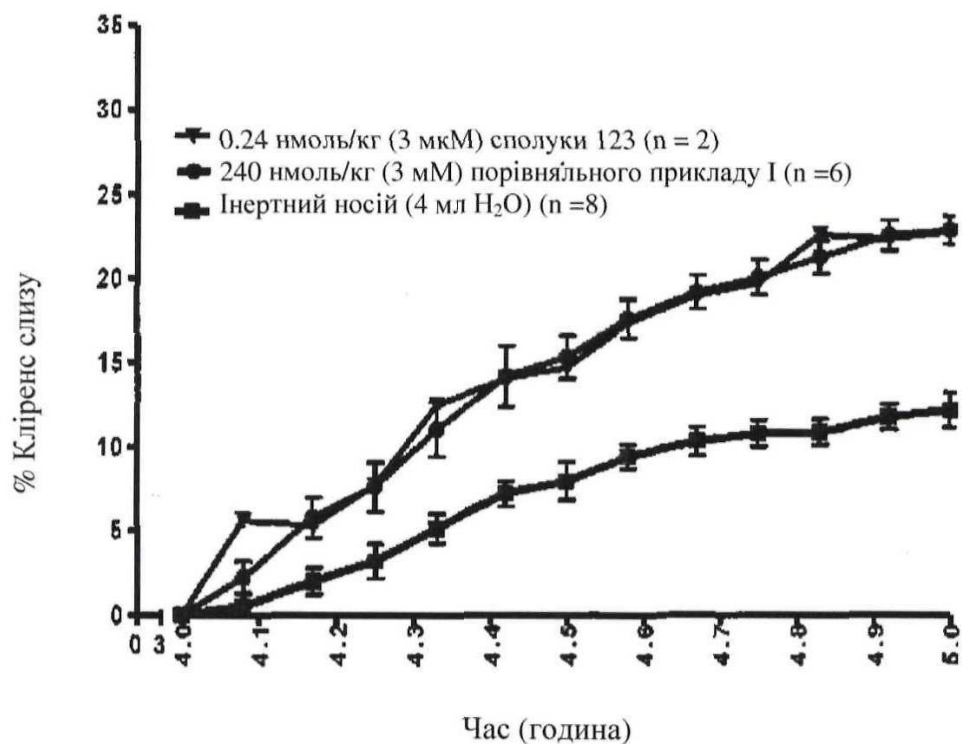
Фіг. 9

Дія сполуки 33 і порівняльного прикладу I на рівні кальцію в плазмі у вівці



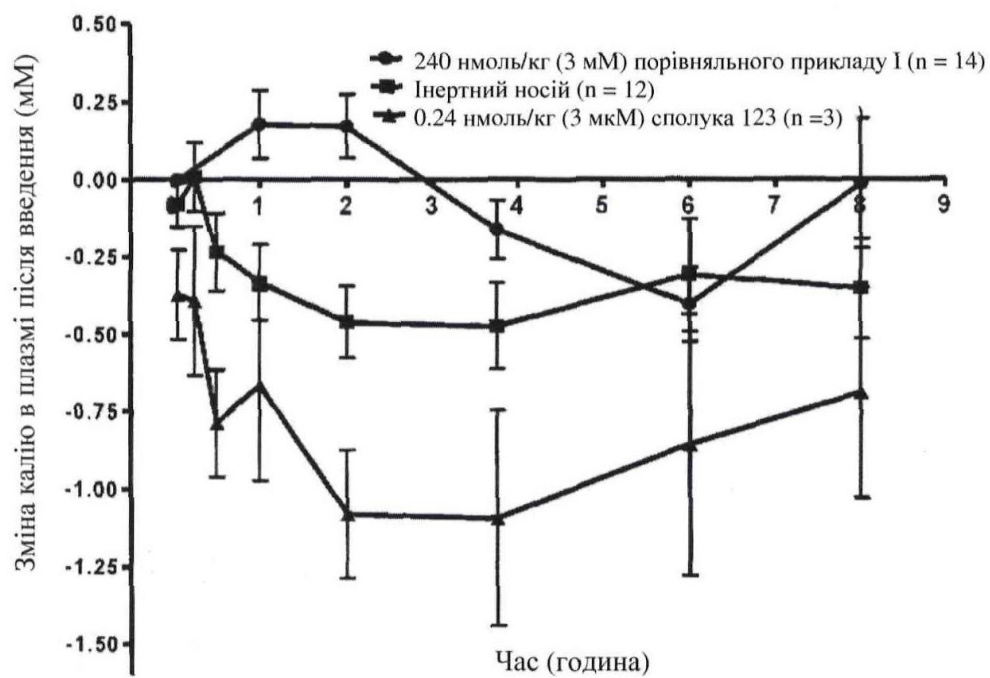
Фіг. 10

Дія сполуки 123 і порівняльного прикладу I на МЦК у вівці через 4 години після введення дози



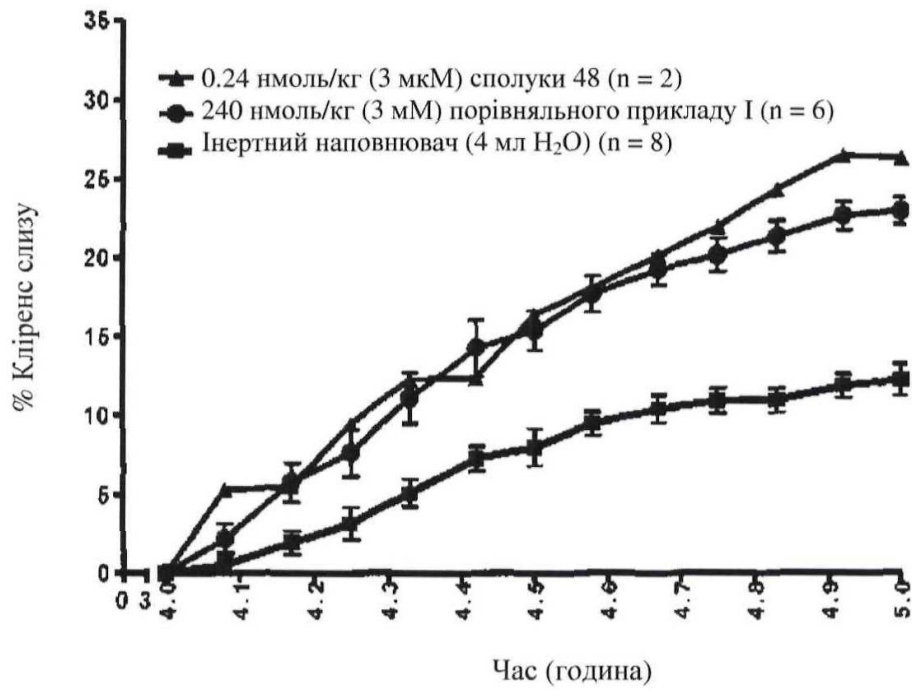
Фіг. 11

Дія сполуки 123 і порівняльного прикладу I на рівні калію в плазмі у
вівці

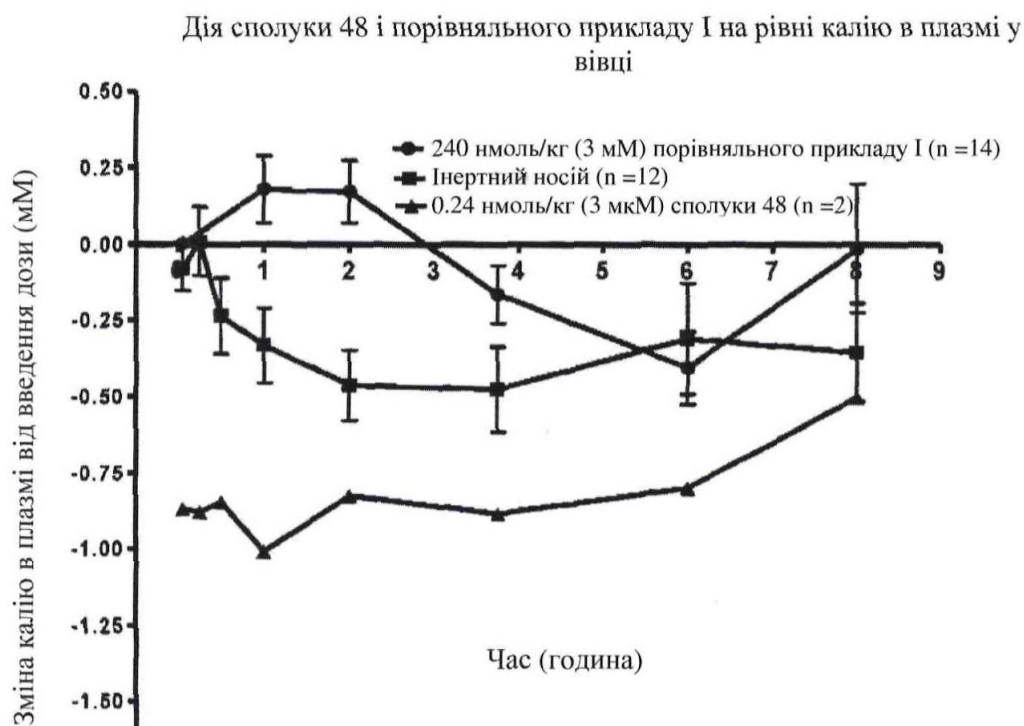


Фіг. 12

Дія сполуки 48 і порівняльного прикладу I на МЦК у вівці через 4 години після введення дози



Фіг. 13



Фіг. 14

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601