



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 121199

(13) C2

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

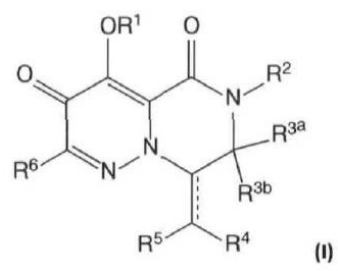
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 02294	(72) Винахідник(и):	Бейгельман Леонід (US), Сміт Девід Бернард (US), Стойчева Антіца Дімітрова (US), Хендрікс Роберт Тан (US)
(22) Дата подання заявки:	10.09.2014	(73) Власник(и):	АЛІОС БІОФАРМА, ІНК., 260 E. Grand Avenue, 2nd Floor, South San Francisco, CA 94080, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	27.04.2020	(74) Представник:	Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/877,151, 62/011,784, 62/031,673	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 2042502 A1 (JAPAN TOBACCO INC [JP]), 01.04.2009 EP 2444400 A1 (SHIONOGI & CO [JP]), 25.04.2012 WO 1995/020583 A1 (BIOTA SCIENTIFIC MANAGEMENT PTY. LTD [AU]), 03.08.1995 GILCHRIST T. L. ET AL., "Formation of Pyridazino[6,1-c][1,4]oxazin-8(7H)-ones by Intramolecular Cycloaddition of Azoalkenes", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1 (1987), pages 2517-2522 HASSALL C. H. ET AL., "Amino-acids and Peptides. Part XII. The Molecular Structures of the Monamycins, Cyclodepsipeptide Antibiotics", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY C: ORGANIC (1971), pages 526- 532
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	12.09.2013, 13.06.2014, 31.07.2014		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.07.2016, Бюл.№ 14		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	27.04.2020, Бюл.№ 8		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2014/055012, 10.09.2014		

(54) АЗАПІРИДОНОВІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

В даному описі запропоновані азапіридонові сполуки, фармацевтичні композиції, що містять одну або більше азапіридонових сполук, і способи їх синтезу. Також в даному описі запропоновані способи полегшення і/або лікування хвороби і/або стану, включаючи ортоміксовірусну інфекцію, за допомогою азапіридонових сполук. Приклади ортоміксовірусної інфекції включають інфекцію грипу.

UA 121199 C2



Включення будь-яких пріоритетних заявок за допомогою посилання

[0001] Будь-які і усі заявки, щодо яких вимагають пріоритет у даній країні або за кордоном, наприклад, які зазначені в Інформаційному листку даної заявки (Information Data Sheet) або в клопотанні, поданому з даною заявкою, тим самим включені в даний опис за допомогою посилання відповідно до розділу 37 Зводу федеральних нормативних актів США (CFR), п. 1.57, і

Правилами 4.18 і 20.6 (Інструкції до РСТ)

Перелік послідовностей

[0002] Дана заявка подається разом з переліком послідовностей в електронному форматі. Перелік послідовностей представлений у вигляді файлу за назвою ALIOS078, створеного 9 вересня 2014 р., розмір файлу 4 кб. Інформація, що міститься в електронному форматі в переліку послідовностей, повністю включена в даний опис за допомогою посилання.

Рівень техніки

Область

[0003] Дана заявка відноситься до областей хімії, біохімії і медицини. Зокрема, у даній заявці запропоновані азапіридонові сполуки, фармацевтичні композиції, які включають одну або більше азапіридонових сполук, і способи їх синтезу. Також у даній заявці запропоновані способи полегшення і/або лікування ортоміксовірусної вірусної інфекції за допомогою однієї або більше азапіридонових сполук.

Опис

[0004] Віруси сімейства Orthomyxoviridae являють собою віруси з негативною полярною одноланцюговою РНК. Сімейство Orthomyxoviridae включає декілька видів, Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C, Isavirus і Thogotovirus. Віруси грипу (родина Influenzavirus) можуть викликати респіраторні вірусні інфекції, включаючи вірусні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів. Респіраторні вірусні інфекції є основною причиною смерті мільйонів людей кожний рік. Вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів вражають ніс, пазухи, глотку і/або гортань. Вірусні інфекції нижніх дихальних шляхів вражають дихальну систему нижче голосових зв'язок, включаючи трахею, первинні бронхи і легені.

Короткий опис

[0005] Деякі варіанти реалізації, що запропоновані в даному документі, відносяться до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

[0006] Деякі варіанти реалізації, що запропоновані в даному документі, відносяться до способів полегшення і/або лікування ортоміксовірусної вірусної інфекції, як можуть включати введення суб'єктові, що страждає від ортоміксовірусної вірусної інфекції ефективної кількості однієї або більше сполук формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей. Інші варіанти реалізації, що описані в даному документі, відносяться до застосування однієї або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей для одержання лікарського засобу для полегшення і/або лікування ортоміксовірусної вірусної інфекції. Інші варіанти реалізації, що описані в даному документі, відносяться до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для полегшення і/або лікування ортоміксовірусної вірусної інфекції. Інші варіанти реалізації, що запропоновані в даному документі, відносяться до способів полегшення і/або лікування ортоміксовірусної вірусної інфекції, які можуть включати приведення клітини, інфікованої ортоміксовірусом, у контакт із ефективною кількістю однієї або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей. Деякі варіанти реалізації, що запропоновані в даному документі, відносяться до способів запобігання ортоміксовірусної інфекції, які можуть включати введення суб'єктові ефективної кількості однієї або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей. Наприклад, ортоміксовірусна вірусна інфекція може являти собою вірусну інфекцію грипу (таку як грип А, В і/або С).

[0007] Деякі варіанти реалізації, що запропоновані в даному документі, відносяться до способів інгібування реплікації ортоміксовірусу, які можуть включати приведення клітини, інфікованої ортоміксовірусом, у контакт із ефективною кількістю однієї або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей. Наприклад, ортоміксовірусна вірусна інфекція може являти собою вірусну інфекцію грипу (таку як грип А, В і/або С). Інші варіанти реалізації, що запропоновані в даному документі, відносяться до способу інгібування ендонуклеазної активності ендонуклеази вірусу грипу, який може

включати приведення активного центру ендонуклеази в контакт із ефективною кількістю однієї або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей. Ці і інші варіанти реалізації більш докладно описані нижче.

5 Короткий опис креслень

[0008] На фігурі 1 представлено приклад агентів проти грипу.

Докладний опис

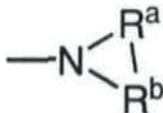
[0009] Вірус грипу являє собою вірус із негативно полярною одноланцюговою РНК і є членом сімейства Orthumyxoviridae. У даний момент існують три види грипу: грип А, грип В і грип С. Вірус грипу А має ліпідну мембрану, отриману із клітини-хазяїна, яка містить гемаглютинін, нейрамінідазу і білки М2, які виступають із поверхні вірусу. Грип А був додатково класифікований на основі гемаглютиніну (Н або НА) і нейрамінідази (N). Є приблизно 16 антигенів Н (від Н1 до Н16) і 9 антигенів N (від N1 до N9). Грип А включає декілька підтипів, включаючи Н1N1, Н1N2, Н2N2, Н3N1, Н3N2, Н3N8, Н5N1, Н5N2, Н5N3, Н5N8, Н5N9, Н7N1, Н7N2, Н7N3, Н7N4, Н7N7, Н7N9, Н9N2 і Н10N7. Полімераза вірусу грипу являє собою гетеротример, що складається з трьох субодиниць: кислої полімерази (РА), основної полімерази 1 (PB1) і основної полімерази 2 (PB2). Дана полімераза відповідає за реплікацію і транскрипцію вірусної РНК у ядрах інфікованих клітин. Субодиниця РА містить активний центр ендонуклеази. Ендонуклеазна активність РА розщеплює клітинну мРНК, яка потім використовується субодиницею PB1 в якості праймера для синтезу вірусної мРНК.

[0010] Віруси грипу можуть передаватися від людини до людини за допомогою прямого контакту з інфікованими виділеннями і/або забрудненими поверхнями або об'єктами. Ускладнення від вірусної інфекції грипу включають пневмонію, бронхіт, зневоднення і інфекції пазух і вух. Лікарські засоби, на даний час схвалені Федеральним управлінням за контролем харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) проти інфекції грипу, включають обмежену кількість інгібіторів нейрамінідази і інгібіторів білка М2. Приклади схвалених інгібіторів нейрамінідази і інгібіторів білка М2 включають амантадин, римантадин, Реленза (Relenza®) (занамівір, Glaxosmithkline) і Таміфлю (Tamiflu®) (осельтамівір, Genentech).

Визначення

[0011] Якщо не зазначено інше, усі технічні і наукові терміни, використовувані в даному документі, мають те саме значення, яке зазвичай мається на увазі середнім фахівцем у даній області техніки. Повний зміст усіх патентів, заявок, опублікованих заявок і інших публікацій, на які наведені посилання в даному описі, включені в нього за допомогою посилання, якщо не зазначено інше. У випадку, коли є численна кількість визначень для використовуваного в даному описі терміну, визначення, що наведені в даному розділі, мають вирішальне значення, якщо не зазначено інше.

[0012] У контексті даного опису будь-яка (-і) група (-и) «R», така (-і) як, зокрема, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R⁵ і R⁶ представляє (-ють) замісник (-и), який (-і) може (можуть) бути приєднаний (-і) до зазначеного атому. Група R може бути заміщеною або незаміщеною. Якщо зазначено, що дві «R» «об'єднані», то зазначені групи R і атоми, до яких вони приєднані, можуть утворювати циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил або гетероцикл. Наприклад, зокрема, якщо зазначено, що R^a і R^b із групи NR^aR^b «об'єднані», це означає, що вони ковалентно зв'язані один з одним з утворенням кільця:



Крім того, якщо зазначено, що дві групи «R» «об'єднані» з атомом (-ами), до якого (-их) вони приєднані з утворенням кільця, в якості альтернативи, зазначені групи R можуть не обмежуватися змінними або замісниками, визначеними раніше.

[0013] Кожний раз, коли група описана як «необов'язково заміщена», зазначена група може бути незаміщеною або заміщеною одним або більше зазначеними замісниками. У такий самий спосіб, коли група описана як «незаміщена або заміщена», якщо вона заміщена, замісник (-и) можуть бути вибрані з одного або більше зазначених замісників. Якщо замісники не зазначені, це означає, що зазначена «необов'язково заміщена» або «заміщена» група може бути заміщена однією або більше групою (-ами), індивідуально і незалежно вибраною (-ими) з алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, арил(алкілу), гетероарил(алкілу), гетероцикліл(алкілу), гідрокси, алкокси, ацилу, ціано, галогену, тіокарбонілу, О-карбамілу, N-карбамілу, О-тіокарбамілу, N-тіокарбамілу, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, С-карбоксі, О-карбоксі, ізоціанато, тіоціанато, ізотіоціанато, азидо, нітро, силілу, сульфенілу, сульфінілу, сульфонілу, галогеналкілу, галогеналкокси,

тригалометансульфонілу, тригалометансульфонам ідо, аміно, монозаміщеної аміногрупи і дизаміщеної аміногрупи.

[0014] Використовуваний у даному документі термін «C_a-C_b» у якому «a» і «b» являють собою цілі числа, які відносяться до атомів вуглецю в алкільній, алкенільній або алкінільній групі або числу атомів вуглецю в кільці циклоалкільній, циклоалкенільній, арильній, гетероарильній або гетероциклільній групи. Тобто алкіл, алкеніл, алкініл, кільце (-a) циклоалкілу, кільце (-a) циклоалкенілу, кільце (-a) арилу, кільце (-a) гетероарила або кільце (-a) гетероциклілу можуть містити від «a» до «b», включно, атомів вуглецю. Таким чином, наприклад, група «C₁-C₄ алкіл» відноситься до всіх алкільних груп, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, тобто до CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- і (CH₃)₃C-. Якщо «a» і «b» щодо алкільної, алкенільної, алкінільної, циклоалкільної, циклоалкенільної, арильної, гетероарильної або гетероциклільної групи не зазначені, передбачається самий широкий діапазон їх значень, описаний у даних визначеннях.

[0015] Використовуваний у даному документі термін «алкіл» відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, який містить повністю насичену (без подвійних або потрійних зв'язків) вуглеводневу групу. Алкільна група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю (при кожному згадуванні в даному документі числовий діапазон, такий як «від 1 до 20», відноситься до кожного цілого числа в заданому діапазоні; наприклад вираження «від 1 до 20 атомів вуглецю» означає, що алкільна група може складатися з 1 атома вуглецю, 2 атомів вуглецю, 3 атомів вуглецю і т.д. до 20 атомів вуглецю включно, хоча дане визначення також охоплює випадок терміна «алкіл», у яких числовий діапазон не зазначений). Алкільна група також може являти собою алкіл середнього розміру, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю. Алкільна група може також являти собою нижчий алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Алкільна група сполук може бути позначена як «C₁-C₄ алкіл» або подібними позначеннями. Винятково для прикладу, «C₁-C₄ алкіл» означає, що в алкільному ланцюгу є від одного до чотирьох атомів вуглецю, тобто алкільний ланцюг вибраний з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, втор-бутилу і т-бутилу. Типові алкільні групи включають, але ніяким чином не обмежуються ними, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, третинним бутил, пентил (прямий або розгалужений) і гексил (прямий або розгалужений). Алкільна група може бути заміщеною або незаміщеною.

[0016] Використовуваний у даному документі термін «алкеніл» відноситься до алкільної групи, яка містить у прямому або розгалуженому вуглеводневому ланцюгу один або більше подвійних зв'язків. Приклади алкенільних груп включають аленіл, вінілметил і етеніл. Алкенільна група може бути незаміщеною або заміщеною.

[0017] Використовуваний у даному документі термін «алкініл» відноситься до алкільної групи, яка містить у прямому або розгалуженому вуглеводневому ланцюгу один або більше потрійних зв'язків. Приклади алкінілів включають етиніл і пропиніл. Алкінільна група може бути незаміщеною або заміщеною.

[0018] Використовуваний у даному документі термін «циклоалкіл» відноситься до повністю насиченої (без подвійних або потрійних зв'язків) моно- або мультициклічної системи вуглеводневих кілець. Коли циклоалкіл складається з двох або більше кілець, зазначені кільця можуть бути з'єднані один з одним конденсованим чином. Циклоалкільні групи можуть містити від 3 до 10 атомів у кільці (-ях) або від 3 до 8 атомів у кільці (-ях). Циклоалкільна група може бути незаміщеною або заміщеною. Типові циклоалкільні групи включають, але ніяким чином не обмежуються ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил.

[0019] Використовуваний у даному документі термін «циклоалкеніл» відноситься до моно- або мультициклічної системи вуглеводневих кілець, яка містить одну або більше подвійних зв'язків щонайменше в одному кільці; хоча, якщо є більше одного кільця, подвійні зв'язки не можуть утворювати повністю делокалізовану систему я-електронів, утворену всіма кільцями (інакше група буде називатися «арилом», як визначено в даному документі). Коли циклоалкеніл складається з двох або більше кілець, зазначені кільця можуть бути з'єднані один з одним конденсованим чином. Циклоалкеніл може містити від 3 до 10 атомів у кільці (-ях) або від 3 до 8 атомів у кільці (-ях). Циклоалкенільна група може бути незаміщеною або заміщеною.

[0020] Використовуваний у даному документі термін «арил» відноситься до карбоциклічної (усі атоми в кільці являють собою вуглець) моноциклічної або мультициклічної ароматичної системи кілець (включаючи системи конденсованих кілець, у яких два карбоциклічних кільця мають спільний хімічний зв'язок), яка характеризується повністю делокалізованою системою л-електронів, утвореною всіма кільцями. Число атомів вуглецю в арильній групі може варіюватися. Наприклад, арильна група може являти собою C₆-C₁₄ арильну групу, C₆-C₁₀

арильну групу або C_6 арильну групу. Приклади арильних груп включають, але не обмежуються ними, бензол, нафталін і азулен. Арильна група може бути заміщеною або незаміщеною.

[0021] Використовуваний у даному документі термін «гетероарил» відноситься до моноциклічної або мультициклічної ароматичної системи кілець (система кілець із повністю делокалізованою системою π -електронів), яка містить один або більше гетероатомів (наприклад, від 1 до 5 гетероатомів), тобто елементів, відмінних від вуглецю, включаючи, але не обмежуючись ними, азот, кисень і сірку. Число атомів у кільці (-ях) гетероарильної групи може варіюватися. Наприклад, гетероарильна група може містити від 4 до 14 атомів у кільці (-ях), від 5 до 10 атомів у кільці (-ях) або від 5 до 6 атомів у кільці (-ях). Крім того, термін «гетероарил» включає системи зчленованих кілець, де два кільця, такі як щонайменше одне арильне кільце і щонайменше одне гетероарильне кільце або щонайменше два гетероарильних кільця, мають щонайменше один спільний хімічний зв'язок. Приклади гетероарильних кілець включають, але не обмежуються ними, фуран, фуразан, тіофен, бензотіофен, фталазин, пірол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2, 4-оксадіазол, тіазол, 1,2,3-тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол, бензотіазол, імідазол, бензімідазол, індол, індазол, піразол, бензоліразол, ізоксазол, бензоізоксазол, ізотіазол, триазол, бензотриазол, тіадіазол, тетразол, піридин, гіридазин, піримідин, піразин, пурин, птеридин, хінолін, ізохінолін, хіназолін, хіноксалін, цинолін і триазин. Гетероарильна група може бути заміщеною або незаміщеною.

[0022] Використовувані в даному документі терміни «гетероциклі» або «гетероаліциклі» відносяться до трьох-, чотирьох-, п'яти-, шести-, семи-, восьми-, дев'яти-, десяти-, аж до 18-членної моноциклічної, біциклічної і трициклічної системи кілець, де зазначену систему кілець складають атоми вуглецю разом з 1-5 гетероатомами. Гетероцикл може необов'язково містити один або більше ненасичених зв'язків, розташованих таким чином, що всі кільця не утворюють повністю делокалізовану π -електронну систему. Гетероатом (-и) являють собою елемент (-и), відмінний (-и) від вуглецю, включаючи, але не обмежуючись ними, кисень, сірку і азот. Гетероциклі може додатково містити одну або більше карбонільних або тіокарбонільних функціональних груп, таким чином, що дане визначення включає оксосистеми і тіосистеми, такі як лактами, лактони, циклічні іміди, циклічні тіоіміди і циклічні карбамати. Коли гетероциклі або гетероаліциклі складається з двох або більше кілець, зазначені кільця можуть бути з'єднані один з одним конденсованим чином. Крім того, будь-які атоми азоту в гетероциклі або гетероаліциклі можуть бути кватернізованими. Гетероцикл і льна або гетероаліциклічна групи можуть бути незаміщеними або заміщеними. Приклади таких «гетероциклічних» або «гетероаліциклічних» груп включають, але не обмежуються ними, 1,3-діоксин, 1,3-діоксан, 1,4-діоксан, 1,2-діоксолан, 1,3-діоксолан, 1,4-діоксолан. 1,3-оксатіан, 1,4-оксатіїн, 1,3-оксатіолан, 1,3-дитіол, 1,3- дитіолан. 1,4-оксатіан, тетрагідро-1,4-тіазин, 2Н-1,2-оксазин, малеїмід, сукцинімід, барбітурову кислоту, тіобарбітурову кислоту, діоксопігіразин, гідантоїн. дигідроурацил, триоксан, гексагідро-1,3,5-триазин, імідазолін, імідазолідин, ізоксазолін, ізоксазолідин, оксазолін, оксазолідин, оксазолідинон, тіазолін, тіазолідин, морфолін, оксиран, піперидин N-оксид, піперидин, піперазин, гіролідин, піролідон, піролідін, 4-піперидон, піразолін, піразолідин, 2-оксопіролідин, тетрагідропіран, 4Н-піран, тетрагідротіопіран, тіаморфолін, тіаморфолін сульфоксид, тіаморфолін сульфон і їх бензоконденсовані аналоги (наприклад, бензімідазолідинон, тетрагідрохінолін і 3,4-метилендіоксифеніл).

[0023] Використовувані в даному документі терміни «аралкіл» і «арил(алкіл)» відносяться до арильної групи, приєднаної в якості замісника через нижчу алкіленову групу. Нижча алкіленова і/або арильна група арил(алкілу) може бути заміщеною або незаміщеною. Приклади включають, але не обмежуються ними, бензил, 2-феніл(алкіл), 3-феніл(алкіл) і нафтил(алкіл).

[0024] Використовувані в даному документі терміни «гетероаралкіл» і «гетероарил(алкіл)» відносяться до гетероарильної групи, приєднаної в якості замісника через нижчу алкіленову групу. Нижча алкіленова і/або гетероарильна група гетероарил(алкілу) може бути заміщеною або незаміщеною. Приклади включають, але не обмежуються ними, 2-тієніл(алкіл), 3-тієніл(алкіл), фурил(алкіл), тієніл(алкіл), піроліл(алкіл), піридил(алкіл), ізоксазоліл(алкіл), імідазоліл(алкіл) і їх бензоконденсовані аналоги.

[0025] Терміни «гетероаліциклі(алкіл)» і «гетероциклі(алкіл)» відносяться до гетероциклічної або гетероаліциклічної групі, приєднаної в якості замісника через нижчу алкіленову групу. Нижчий алкілен і/або гетероциклі гетероциклі(алкілу) може бути заміщеним або незаміщеним. Приклади включають, але не обмежуються ними, тетрагідро- 2Н-піран-4-іл(метил), піперидин-4-іл(етил), піперидин-4-іл(пропіл), тетрагідро-2Н-тіопіран-4- іл(метил) і 1,3-тіазинан-4-іл(метил).

[0026] «Нижчі алкіленові групи» являють собою прямоланцюгові проміжні групи типу $-CH_2-$, які утворюють зв'язки для об'єднання молекулярних фрагментів за допомогою їхніх кінцевих

вуглецевих атомів. Приклади включають, але не обмежуються ними, метилен ($-\text{CH}_2-$), етилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), пропілен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) і бутилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$). Нижча алкіленова група може бути заміщеною за допомогою заміни одного або більше атомів водню нижчої алкіленової групи замісником (-ми), перерахованим (-ми) при визначенні терміна «заміщений».

5 [0027] Використовуваний у даному документі термін «алкокси» відноситься до групи формули $-\text{OR}$, де R являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл) як визначено в даному документі. Не обмежуваний перелік груп алкокси включає метокси, етокси, н-пропокси, 1-метилетокси (ізопропокси), н-бутокси, ізобутокси, втор-

10 бутокси, третбутокси, фенокси і бензокси. Алкокси може бути заміщеною або незаміщеною. [0028] Використовуваний у даному документі термін «ацил» відноситься до водню, алкілу, алкенілу, алкінілу або арилу, приєднаних, в якості замісників, за допомогою карбонільної групи. Приклади включають форміл, ацетил, пропанойл, бензоїл і акрил. Ацил може бути заміщеним або незаміщеним.

15 [0029] Використовуваний у даному документі термін «галогеналкіл» відноситься до алкільної групи, у якій один або більше атомів водню заміщені галогеном (наприклад, моногалогеналкіл, дигалогеналкіл і тригалогеналкіл). Такі групи включають, але не обмежуються ними, хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-хлор-2- фторметил і 2-фторізобутил. Галогеналкіл може бути заміщеним або незаміщеним.

20 [0030] Використовуваний у даному документі термін «галогеналкокси» відноситься до алкокси групи формули $-\text{O}-\text{алкіл}$, у якій один або більше атомів водню заміщені галогеном (наприклад, моногалогеналкокси, дигалогеналкокси і тригалогеналкокси). Такі групи включають, але не обмежуються ними, хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 1-хлор-2-фторметокси і 2-фторізобутокси. Галогеналкокси може бути заміщеним або

25 незаміщеним. [0031] Група «сульфеніл» відноситься до групи « $-\text{SR}$ », у якій R може являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). Сульфеніл може бути заміщеним або незаміщеним.

[0032] Група «сульфиніл» відноситься до групи « $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}$ », у якій R може бути таким самим, як визначено щодо сульфенілу. Сульфиніл може бути заміщеним або незаміщеним.

[0033] Група «сульфоніл» відноситься до групи « SO_2R », у якій R може бути таким самим, як визначено щодо сульфенілу. Сульфоніл може бути заміщеним або незаміщеним.

[0034] Група «О-карбоксі» відноситься до групи « $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ », у якій R може являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл), як визначено в даному документі. Група

35 О-карбоксі може бути заміщеною або незаміщеною. [0035] Терміни «складний ефір» і «С- карбоксі» відносяться до групи « $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ », у якій R може бути таким самим, як визначено щодо О-карбоксі. Складний ефір і С-карбоксі можуть бути заміщеними або незаміщеними.

40 [0036] Група «тіокарбоніл» відноситься до групи « $-\text{C}(=\text{S})\text{R}$ », у якій R може бути таким самим, як визначено щодо О-карбоксі. Тіокарбоніл може бути заміщеним або незаміщеним.

[0037] Група «тригалометансульфоніл» відноситься до групи « X_3CSO_2- », де кожний з X являє собою галоген.

[0038] Група «тригалометансульфонамідо» відноситься до групи « $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_\text{a})-$ », де кожний з X являє собою галоген і R_a являє собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл).

[0039] Термін «аміно», що використовується в даному документі, відноситься до групи $-\text{NH}_2$.

[0040] Використовуваний у даному документі термін «гідрокси» відноситься до групи $-\text{OH}$.

50 [0041] Група «ціано» відноситься до групи « $-\text{CN}$ ».

[0042] Термін «азидо», використовується у даному документі, відноситься до групи $-\text{N}_3$.

[0043] Група «ізоціанато» відноситься до групи « $-\text{NCO}$ ».

[0044] Група «тіоціанато» група відноситься до групи « $-\text{CNS}$ ».

[0045] Група «ізотіоціанато» група відноситься до групи « $-\text{NCS}$ ».

55 [0046] Група «карбоніл» відноситься до групи $\text{C}=\text{O}$.

[0047] Група «S-сульфонамідо» відноситься до групи « $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ », у якій R_A і R_B можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). S-сульфонамідна група може бути заміщеною або незаміщеною.

[0048] Група «N-сульфонамідо» відноситься до групи « $\text{RSO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A})$ », у якій R і R_A можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). N-сульфонамідо може бути заміщеним або незаміщеним.

5 [0049] Група «O-карбаміл» відноситься до групи « $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ », у якій R_A і R_B можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). O-карбаміл може бути заміщеним або незаміщеним.

10 [0050] Група «N-карбаміл» відноситься до групи « $\text{ROC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})$ », у якій R і R_A можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). N-карбаміл може бути заміщеним або незаміщеним.

15 [0051] Група «O-тіокарбаміл» відноситься до групи « $\text{OC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ », у якій R_A і R_B можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). O-тіокарбаміл може бути заміщеним або незаміщеним.

20 [0052] Група «N-тіокарбаміл» відноситься до групи « $\text{ROC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{A})$ », у якій R і R_A можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). N-тіокарбаміл може бути заміщеним або незаміщеним.

[0053] Група «C-амідо» відноситься до групи « $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ », у якій R_A і R_B можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). Група C-амідо може бути заміщеною або незаміщеною.

25 [0054] Група «N-амідо» відноситься до групи « $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})$ », у якій R і R_A можуть незалежно являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). Група N-амідо може бути заміщеною або незаміщеною.

30 [0055] Термін «атом галогену» або «галоген», використовуваний у даному документі, означає будь-який з радіоактивно стабільних атомів 7 групи періодичної таблиці елементів, таких як, фтор, хлор, бром і йод.

35 [0056] У випадку, якщо число замісників не зазначено (наприклад, у випадку галогеналкілу), може бути присутнім один або більше замісників. Наприклад, «галогеналкіл» може містити в собі один або більше однакових або різних атомів галогенів. В якості іншого прикладу, « C_1 - C_3 алкоксифеніл» може включати одну або більше однакових або різних алкокси груп, що містять один, два або три атоми.

40 [0057] У даному документі скорочення, використовувані для будь-яких захисних груп, амінокислот і інших сполук, якщо не зазначено інше, являють собою, відповідно до них загальноживаними значеннями, визнані скорочення, або назви, встановлені Комісією з біохімічної номенклатури IUPAC-IUB (Див. Biochem. 11: 942-944 (1972)).

45 [0058] Терміни «захисна група» і «захисні групи», використовувані в даному документі, відносяться до будь-якого атому або групи атомів, які додають до молекули для того, щоб запобігти існуючі групи в молекулі від проходження небажаних хімічних реакцій. Приклади фрагментів, що представляють собою захисні групи, описані в роботах T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999 і J.F.W. Mcomie, Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press, 1973, обидві з яких включені в даний опис за допомогою посилання з обмеженою метою розкриття придатних захисних груп. Фрагменти, що представляють собою захисні групи, можуть бути вибрані таким чином, що, вони є стабільними до певних умов реакції і легко видаляються на підходящій стадії з використанням методів, відомих фахівцям у даній області техніки. Необмежений перелік захисних груп включає бензил; заміщений бензил; алкілкарбоніли і алкоксикарбоніли (наприклад, т-бупюксикарбоїл (BOC), ацетил і ізобутирил); арилалкілкарбоніли і арилалкоксикарбоніли (наприклад, бензилоксикарбоніл); заміщений метиловий ефір (наприклад, метоксиметиловий ефір і тетрагідропіраніловий ефір); заміщений етиловий ефір; заміщений бензиловий ефір; силіли (наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, т-бутилдиметилсиліл, триізопропілсилілоксиметил, [2-(триметилсиліл)етокси]метил і т-бутилдифенілсеніл); складні ефіри (наприклад, бензоатний складний ефір); карбонати (наприклад, метоксиметилкарбонат); сульфонати (наприклад, тозилат і мезилат); ациклічний кеталь (наприклад, диметилацеталь і діізопропілацеталь); циклічні кеталі (наприклад, 1,3-діоксан і 1,3-діоксолан); ациклічний ацеталь; 60 циклічний ацеталь; ациклічний напівацеталь; циклічний напівацеталь; дитіоацеталі (як циклічні

так і ациклічні); дитіокеталі (як циклічні так і ациклічні) (наприклад, S,S'-диметил, S,S'-Діетил, S,S'-дізопропіл, 1,3-дитіан і 1, 3-дитіолан); ортоєфіри (включаючи циклічні ортоєфіри, такі як циклічні ортоформіати); карбамати (наприклад, N-фенілкарбамат) і триарилметильні групи (наприклад, тритил, монометокситритил (MMTr), 4,4'-диметокситритил (DMTr) і 4,4',4"-триметокситритил (Tmtr); і інші описані в даному документі).

[0059] Термін «відхідна група», використовуваний у даному документі, відноситься до будь-якого атому або фрагменту молекули, які здатні бути заміщеними іншим атомом або фрагментом у процесі хімічної реакції. Більш конкретно, у деяких варіантах реалізації «відхідна група» відноситься до атома або фрагмента молекули, які заміщаються в реакції нуклеофільного заміщення. У деяких варіантах реалізації «відхідні групи» являють собою будь-які атоми або фрагменти молекул, які є сполученими основами сильних кислот. Приклади придатних відхідних груп включають, але не обмежуються ними, тозилати, мезилати, трифторацетати і галогени (наприклад, I, Br і Cl). Необмежені характеристики і приклади відхідних груп можуть бути знайдені, наприклад, у виданнях Organic Chemistry, 2d ed., Francis Carey (1992), pages 328-331; Introduction to Organic Chemistry, 2d ed., Andrew Streitwieser and Clayton Heathcock (1981), pages 169-171; і Organic Chemistry, 5th ed., John McMurry (2000), pages 398 and 408; усі з яких включені в даний опис за допомогою посилання з обмеженою метою розкриття характеристик і прикладів, відхідних груп.

[0060] Термін «фармацевтично прийнятна сіль» відноситься до солі сполуки, яка не викликає значного подразнення організму, у який її вводять і не нейтралізує біологічну активність і властивості сполуки. У деяких варіантах реалізації сіль являє собою кислотно-адитивну сіль сполуки. Фармацевтичні солі можуть бути отримані за допомогою взаємодії сполуки з неорганічними кислотами, такими як галогенводневі кислоти (наприклад, хлористоводнева кислота або бромистоводнева кислота), сірчана кислота, азотна кислота і фосфорна кислота. Фармацевтичні солі також можуть бути отримані за допомогою взаємодії сполуки з органічними кислотами, такими як аліфатичні або ароматичні карбонові або сульфонові кислоти, наприклад мурашина, оцтова, бурштинова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, нікотина, метансульфонова, етансульфонова, n-толуолсульфонова, саліцилова або нафталінсульфонова кислота. Фармацевтичні солі також можуть бути отримані за допомогою взаємодії сполуки з основою з утворенням солі, такої як сіль амонію, сіль лужного металу, така як сіль натрію або калію, сіль лужноземельних металів, така як сіль кальцію або магнію, сіль органічних основ, таких як дициклогексиламін, N-метил-D- глюкамін, трис(гідроксиметил)метиламін, C₁-C₇ алкіламін, циклогексиламін, триетаноламін, етилендіамін і солі з амінокислотами, такими як аргінін і лізин.

[0061] Терміни і фрази, використовувані в даному документі, а також їх варіації, особливо в прикладеній формулі винаходу, якщо явно не зазначене інше, слід витлумачувати як необмежуючі, а не як обмежуючі. В якості прикладів вищевикладеного, термін «що включає» слід розуміти як такий, що означає «включаючи без обмеження», «включаючи, але не обмежуючись ними» або тлі.; термін «що містить», використовуваний у даному документі, є синонімом терміна «що включає», «що містить в якості компонента» або «що характеризується» і включає, або не обмежується і не виключає додаткові незазначені елементи або стадії способу; термін «що має/що містить» слід інтерпретувати як «що має/що містить щонайменше»; термін «включає» слід інтерпретувати як «включає, але не обмежується цим»; термін «приклад» використовується для надання ілюстративних прикладів предмета обговорення, що не вичерпує або не обмежуючого їхнього переліку; і застосування таких термінів як «переважний», «кращий» або «бажаний» і слова подібного значення не слід розуміти як такі, що означають, що деякі ознаки є критичними, істотними або навіть важливими для структури або функції, а навпаки, вони призначені для того, щоб підкреслити альтернативні або додаткові ознаки, які можуть або не можуть бути використані в конкретному варіанті реалізації. Крім того, термін «що містить/що включає» слід інтерпретувати як синонім фраз «що має щонайменше» або «що включає щонайменше». При використанні в контексті способу, термін «що містить/що включає» означає, що спосіб включає щонайменше перераховані стадії, але може включати і додаткові стадії. При використанні в контексті сполуки, композиції або будова, термін «що містить/що включає» означає, що сполука, композиція або будова включають щонайменше перераховані ознаки або компоненти, але можуть також включати додаткові ознаки або компоненти. Аналогічним чином, групу елементів, пов'язаних союзом «і» не слід тлумачити як потребує, щоб в угрупованні були присутні всі і кожний окремо із цих елементів, навпаки, даний союз слід тлумачити як «і/або», якщо явно не зазначене інше. Подібним чином, групу елементів, зв'язаних союзом «або» не слід тлумачити як потребує взаємного виключення серед цієї групи, навпаки, даний союз слід тлумачити як «і/або», якщо явно не зазначене інше.

[0062] Щодо використання в даному документі по суті будь-яких термінів у множині і/або однині, слід зазначити, що фахівці в даній області техніки можуть переводити дані терміни із множини в однину і/або з однини в множину відповідно до контексту і/або застосування. Різні перетворення однина/множина можуть бути чітко викладені в даному документі для ясності.

5 Невизначені форми однини не виключають форм множини. Елемент в однині або іншій кількості може виконувати функції декількох елементів, перерахованих у формулі винаходу. Сам по собі факт того, що певні показники перераховані у взаємно різних залежних пунктах формули винаходу, не вказує на те, що комбінація цих показників не може використовуватися з вигодою. Будь-які посилальні позначення у формулі винаходу не повинні бути витлумачені як обмежуючі об'єм винаходу.

10 [0063] Слід розуміти, що в будь-якій описаній в даному документі сполуці, що містить один або більше хіральних центрів, якщо абсолютна стереохімія не зазначена чітко, кожний центр може незалежно один від одного мати R-конфігурацію або S-конфігурацію, або може бути представлена їхня суміш. Таким чином, сполуки, що запропоновані в даному документі, можуть

15 бути енантімерно чистими, енантімерно збагаченими, можуть являти собою рацемічну суміш, можуть бути діастереомерно чистими, діастереомерно збагаченими або можуть являти собою суміш стереоізомерів. Крім того, слід розуміти, що в будь-якій сполуці, описаній в даному документі, що має одну або більше подвійних зв'язків, завдяки яким утворюються геометричні ізомери, які можуть бути визначені як E або Z, кожний подвійний зв'язок може незалежно один

20 від одного бути E або Z, або може бути представлена їхня суміш.

[0064] Слід розуміти, що, коли сполуки розкриті в даному документі, мають незаповнені валентності, ці валентності повинні бути заповнені атомами водню або його ізотопами, наприклад, воднем-1 (протій) і воднем-2 (дейтерій).

[0065] Слід розуміти, що сполуки, описані в даному документі, можуть бути позначені

25 ізотопами. Заміщення ізотопами, такими як дейтерій, може надавати певні терапевтичні переваги, отримані від більшої метаболічної стабільності, такої як, наприклад, збільшення періоду напівжиття *in vivo* або зменшення необхідного дозування. Кожний хімічний елемент, представлений у структурі сполуки, може бути включений в будь-який ізотоп зазначеного елемента. Наприклад, у структурі сполуки атом водню може бути явно розкритий, або мається

30 на увазі його присутність у сполуці. У будь-якому положенні сполуки, у якій може бути присутнім атом водню, атом водню може являти собою ізотоп водню, включаючи, але не обмежуючись ними, водень-1 (протій) і водень-2 (дейтерій). Таким чином, посилання на сполуку в даному документі містить у собі всі можливі ізотопні форми, якщо з контексту очевидно не впливає інше.

35 [0066] Слід розуміти, що способи і комбінації, описані в даному документі, включають кристалічні форми (також відомі як поліморфи, які включають різні типи кристалічних решіток для одного і того самого елементного складу сполуки), аморфні фази, солі, сольвати і гідрати. У деяких варіантах реалізації сполуки, описані в даному документі, існують у сольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол або тому

40 подібне. В інших варіантах реалізації сполуки, описані в даному документі, існують у несольватованій формі. Сольвати містять або стехіометричні, або нестехіометричні кількості розчинника і можуть бути утворені в процесі кристалізації з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол або тому подібне. Гідрати утворюються, коли розчинник являє собою воду, або утворюються алкоголяти, коли розчинник являє собою спирт. Крім того,

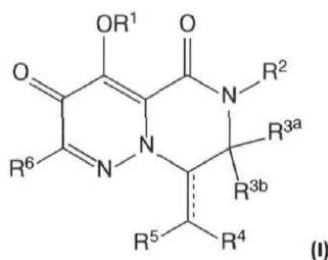
45 сполуки, запропоновані в даному документі можуть існувати в несольватованій формі також добре, як і в сольватованій формі. Загалом, у контексті сполук і способів, запропонованих у даному документі, сольватовані форми вважають еквівалентними несольватованим формам.

[0067] У випадку, коли запропоновано діапазон значень, слід розуміти, що варіанти реалізації винаходу охоплюють верхню і нижню межі і кожне проміжне значення між верхнім і

50 нижнім межами діапазону.

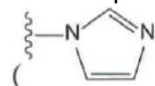
Сполуки

[0068] Деякі варіанти реалізації, розкриті в даному документі, відносяться до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі,

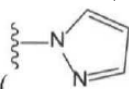


де: ----- може являти собою одинарний зв'язок або подвійний зв'язок: R¹ може бути вибраний з водню, незаміщеного C₁₋₄ алкілу, -C(=O)Y¹, -C(=O)-O-Y¹, -(CH₂)-O-(C=O)-Y¹, - (CH₂)-O-(C=O)-O-Y¹, -(CHCH₃)-O-(C=O)-Y¹ і -(CHCH₃)-O-(C=O)-O-Y¹; R² може бути вибраний з водню, необов'язково заміщеного C₁₋₆ алкілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного циклоалкіл (C₁₋₆ алкілу), необов'язково заміщеного арил (C₁₋₆ алкілу), необов'язково заміщеного гетероарил (C₁₋₆ алкілу) і необов'язково заміщеного гетероциклілу (C₁₋₆ алкілу); R^{3a} і R^{3b} можуть незалежно являти собою водень або необов'язково заміщений C₁₋₄ алкіл; R⁴ і R⁵ можуть бути незалежно вибрані з водню, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного арил (C₁₋₆ алкілу), необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероарил (C₁₋₆ алкілу), за умови, що щонайменше один з R⁴ і R⁵ не являє собою водень; або R⁴ і R⁵ можуть бути об'єднані з утворенням необов'язково заміщеного трициклічного циклоалкенілу або необов'язково заміщеного трициклічного гетероциклілу; R⁶ може бути вибраний з водню, галогену, -CN, необов'язково заміщеного C₁₋₆, алкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, -CH₂OH, -CH(Y²)(OH) і -C(O)Y²; і Y¹ і Y² можуть бути незалежно вибрані з необов'язково заміщеного C₁₋₆ алкілу, необов'язково заміщеного C₃₋₆ циклоалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, монозаміщеної аміногрупи, дизаміщеного аміно і -C(R⁷)NHR⁸; і R⁷ і R⁸ можуть незалежно являти собою водень або необов'язково заміщений C₁₋₄ алкілом.

[0069] R⁴ і R⁵ можуть бути представлені різними групами. У деяких варіантах реалізації R⁴ може являти собою водень. В інших варіантах реалізації R⁴ може являти собою необов'язково заміщений арил, такий як необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений нафтил. Коли фенільне кільце є заміщеним, воно може бути заміщене 1, 2 або 3, або більше разів. Коли R⁴ являє собою монозаміщений феніл, то монозаміщений феніл може бути орто-заміщеним, мета-заміщеним або гіара-заміщеним. В інших варіантах реалізації R⁴ може являти собою необов'язково заміщений арил (C₁₋₆ алкіл). Наприклад, R⁴ може являти собою необов'язково заміщений бензил. Фенільне кільце бензильної групи може бути незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 або більше разів. В інших варіантах реалізації R⁴ може являти собою необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах реалізації R⁴ може являти собою необов'язково заміщений гетероарил (C₁₋₆ алкіл). Приклади необов'язково заміщених гетероарилів включають,



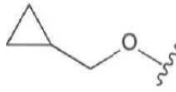
але не обмежуються ними, необов'язково заміщений імідазол () і необов'язково



заміщений піразол (). Гетероарильне кільце необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероарил (C₁₋₆ алкілу) може бути незаміщеним або заміщеним з 1, 2 або 3, або більше замісниками.

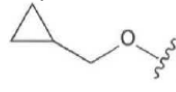
[0070] У деяких варіантах реалізації, включаючи варіанти реалізації, представлені в попередньому абзаці, R⁵ може являти собою необов'язково заміщений арил. Наприклад, R⁵ може являти собою необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений нафтил. Коли R⁵ являє собою монозаміщений феніл, то монозаміщений феніл може бути орто-заміщеним, мета-заміщеним або пара-заміщеним. В інших варіантах реалізації R⁵ може являти собою необов'язково заміщений арил (C₁₋₆ алкіл), такий як необов'язково заміщений бензил. Необов'язково заміщений арил і арильне кільце необов'язково заміщеного арил (C₁₋₆ алкілу) може бути незаміщеним або заміщеним з 1, 2 або 3, або більше замісниками. В інших варіантах реалізації R⁴ може являти собою необов'язково заміщений гетероарил. Наприклад, R⁴ може являти собою необов'язково заміщений піридиніл, необов'язково заміщений імідазоліл або необов'язково заміщений піразоліл. В інших варіантах реалізації R⁴ являє собою необов'язково заміщений гетероарил (C₁₋₆ алкіл). При заміщенні, необов'язково заміщений гетероарил і необов'язково заміщений гетероарил (C₁₋₆ алкіл) можуть бути заміщені 1, 2 або 3, або більше

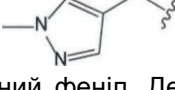
разів. У деяких варіантах реалізації R^4 і/або R^5 можуть бути заміщені одним або більше замісниками, вибраними з галогену (такого як фтор, хлор і йод), C_{1-4} алкілу (наприклад, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, трем-бутилу), C_{2-4} алкінілу, галогеналкіл (такого як CF_3), гідрокси, C_{1-4} алкокси (наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси,

5 циклопропокси і ) і необов'язково заміщеного арилу (наприклад, необов'язково заміщеного фенілу), ціано, $NC-(CH_2)-$, $H_2N-C(=O)-(CH_2)-$, $O-амідо(CH_2)-$ і необов'язково

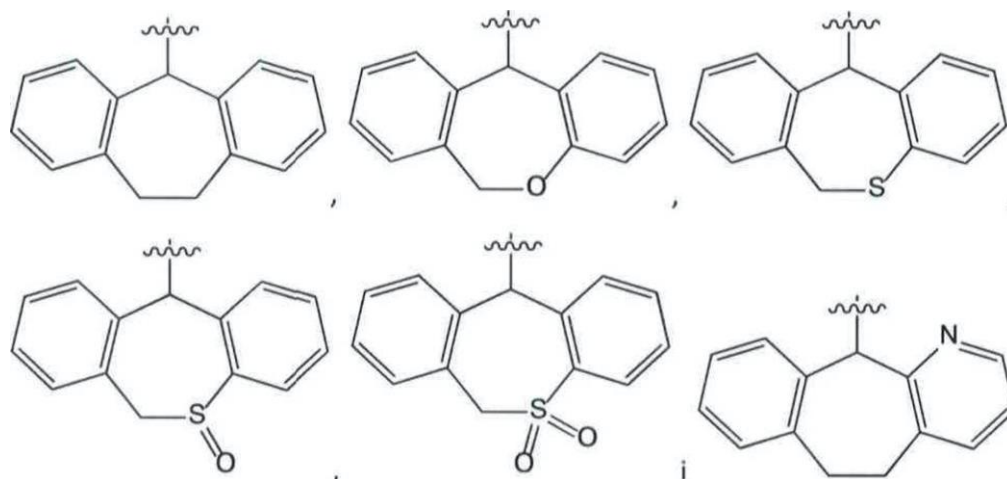
заміщеного гетероарил(C_{1-6} алкілу) (такого як ).

[0071] У деяких варіантах реалізації R^4 і R^5 можуть кожний являти собою необов'язково заміщений феніл. Наприклад, R^4 і R^5 можуть кожний являти собою заміщений феніл, заміщений
10 однією або більше групами, вибраними з галогену (такого як фтор, хлор і йод), C_{1-4} алкілу (наприклад, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, трет-бутилу), C_{2-4} алкінілу, галогеналкілу (такого як CF_3), гідрокси, C_{1-4} алкокси (наприклад, метокси, етокси, н-пропокси,

ізопропокси, циклопропокси і ) і необов'язково заміщеного арилу (наприклад, необов'язково заміщеного фенілу), ціано, $NC(C_{1-4} \text{ алкілу})$ (наприклад, $NC-(CH_2)-$), $O-амідо(C_{1-4}$ алкілу) - (наприклад, $H_2N-C(=O)-(CH_2)-$) і необов'язково заміщеного гетероарил(C_{1-6} алкіл)

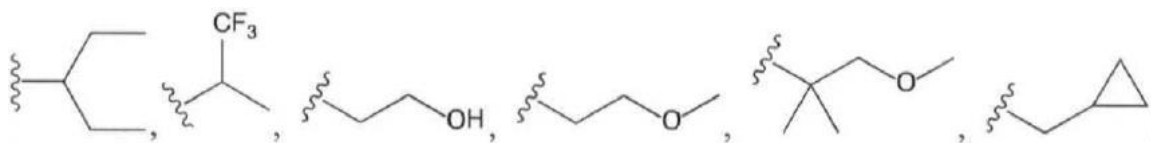
(такого як ). У деяких варіантах реалізації R^4 і R^5 можуть кожний являти собою дейтерований феніл. Дейтерований феніл може включати один або більше атомів дейтерію (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5 атомів дейтерію). У деяких варіантах реалізації R^4 і R^5 можуть бути однаковими. Наприклад, R^4 і R^5 можуть обоє являти собою незаміщений феніл. В інших
20 варіантах реалізації R^4 і R^5 можуть бути різними. В якості прикладу, R^4 може являти собою необов'язково заміщений гетероарил (такий як необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил), а R^5 може являти собою необов'язково заміщений арил (такий як необов'язково заміщений феніл). В якості іншого прикладу, R^4 може являти собою необов'язково заміщений арил (такий як необов'язково заміщений феніл), а R^5 може являти собою необов'язково заміщений арил(C_{1-6} алкіл) (такий як необов'язково заміщений бензил).

[0072] R^4 і R^5 можуть існувати не тільки у вигляді окремих груп, але також можуть бути об'єднані з утворенням трициклічної кільцевої групи. У деяких варіантах реалізації R^4 і R^5 можуть бути об'єднані з утворенням необов'язково заміщеного трициклічного гетероциклілу. Один, два або більше гетероатомів можуть бути присутніми у необов'язково заміщеному трициклічному гетероциклілі, такі як азот (N), кисень (O) і сірка (S), включаючи окиснені варіанти сірки (наприклад, $S=O$ і $S=O_2$). Необов'язково заміщений трициклічний гетероцикліл може являти собою два арильних кільця і одне гетероциклільне кільце, де арильні кільця можуть бути однаковими або різними. В якості
35 альтернативи, необов'язково заміщений трициклічний гетероцикліл може являти собою два гетероарильних кільця і одне циклоалкенільне кільце, де зазначені гетероарильні кільця можуть бути однаковими або різними; одне арильне кільце, одне циклоалкенільне кільце і одне гетероциклільне кільце; два гетероциклільних кільця і одне циклоалкенільне або циклоалкільне кільце. При заміщенні, одне або більше кілець необов'язково заміщеного трициклічного циклоалкенілу і/або необов'язково заміщеного трициклічного гетероциклілу може бути заміщені
40 один або більше разів. Різні групи можуть бути заміщені на необов'язково заміщений трициклічний гетероцикліл, такий як галоген (наприклад, фтор, хлор і йод) і/або C_{1-4} алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил і трет-бутил). Приклади необов'язково заміщеного трициклічного циклоалкенілу і необов'язково заміщеного трициклічного гетероциклілу включають, але не обмежуються ними, наступні необов'язково заміщені фрагменти:



[0073] У деяких варіантах реалізації R^2 може являти собою водень. В інших варіантах реалізації R^2 може являти собою необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах реалізації R^2 може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл. C_{1-6} алкіл може являти собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил (прямий або розгалужений) або гексил (прямий або розгалужений). У деяких варіантах реалізації R^2 може являти собою заміщений C_{1-6} алкіл. C_{1-6} алкіл R^2 може бути заміщений різними замісниками. У деяких варіантах реалізації заміщений C_{1-6} алкіл R^2 може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену, галогеналкілу (такого як CF_3), гідрокси і алкокси. При заміщенні, у деяких варіантах реалізації один або більше замісників для R^2 можуть не бути присутніми при вуглеці, найближчому до атома азоту системи конденсованих кілець. Коли R^2 заміщений по атому вуглецю, приєднаному до вуглецю найближчому до атома азоту системи конденсованих кілець формули (I), атом вуглецю може бути хіральним центром. У деяких варіантах реалізації хіральний центр може являти собою (S)-хіральний центр. В інших варіантах реалізації хіральний центр може являти собою (R)-хіральний центр.

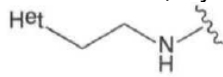
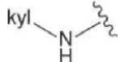
[0074] У деяких варіантах реалізації R^2 може являти собою необов'язково заміщений циклоалкіл (C_{1-6} алкіл). В інших варіантах реалізації R^2 може являти собою необов'язково заміщений гетероциклі. В інших варіантах реалізації R^2 може являти собою необов'язково заміщений арил (C_{1-6} алкіл), такий як необов'язково заміщений бензил. Фенільне кільце бензильної групи може бути заміщено 1, 2, або 3, або більше разів. Коли фенільне кільце бензильної групи є монозаміщеним, фенільне кільце може бути заміщеним в орто-, мета- або пара- положенні. В інших варіантах реалізації R^2 може являти собою необов'язково заміщений гетероарил (C_{1-6} алкіл). В інших варіантах реалізації R^2 може являти собою необов'язково заміщений гетероциклі (C_{1-6} алкіл). Приклади груп R^2 включають, але не обмежуються ними, водень, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил,



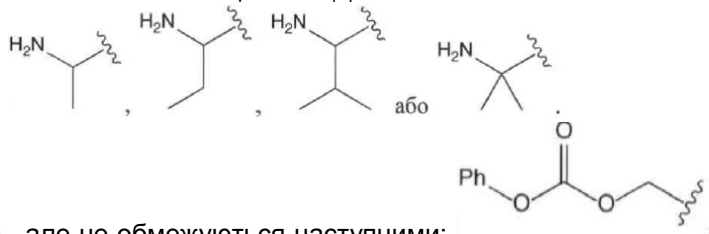
тетрагідро-2H-піран і бензил.

[0075] У положенні R^1 можуть бути присутніми різні групи. У деяких варіантах реалізації R^1 може являти собою водень. В інших варіантах реалізації R^1 може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл. Наприклад, R^1 може являти собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил і /«-бутил. В інших варіантах реалізації R^1 може являти собою групу, яка здатна забезпечити in vivo сполуку формули (I), де R^1 являє собою водень або відсутній. Фахівці в даній області техніки розуміють, що коли R^1 відсутній, кисень, розташований поруч із R^1 може мати відповідний негативний заряд. Приклади фрагментів R^1 , які здатні забезпечити сполуку формули (I), у якій R^1 являє собою водень або відсутній, включають - $C(=O)Y^1$ і - $C(=O)-O-Y^1$. Додаткові приклади R^1 фрагментів, які здатні забезпечити сполуку формули (I), у якій R^1 являє собою водень або відсутній, включають - $(CH_2)-O-(C=O)-Y^1$, - $(CH_2)-O-(C=O)-O-Y^1$, - $(CHCH_3)-O-(C=O)-Y^1$ або - $(CHCH_3)-O-(C=O)-O-Y^1$. У деяких варіантах реалізації R^1 може являти собою групу, яка є ферментативно розщеплюваною з одержанням сполуки формули (I)¹ у якій R^1 являє собою водень або відсутній.

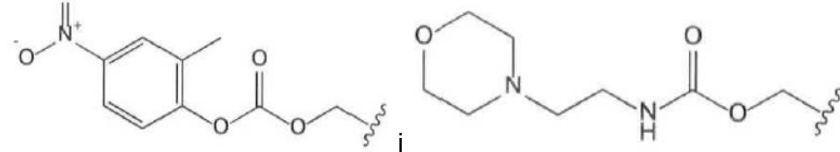
[0076] Як описано в даному документі, Y^1 може являти собою різні замісники. У деяких варіантах реалізації Y^1 може являти собою заміщений C_{1-6} алкіл. В інших варіантах реалізації Y^1 може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл. В інших варіантах реалізації Y^1 може являти собою заміщений C_{3-6} циклоалкіл. І ще в інших варіантах реалізації Y^1 може являти собою незаміщений C_{3-6} циклоалкіл. У деяких варіантах реалізації Y^1 може являти собою заміщений арил (наприклад, заміщений феніл). В інших варіантах реалізації Y^1 може собою незаміщений арил (наприклад, незаміщений феніл). В інших варіантах являти реалізації Y^1 може являти собою заміщений гетероарил (такий як заміщений моноциклічний гетероарил). В інших варіантах реалізації Y^1 може являти собою незаміщений гетероарил (такий як незаміщений гетероарил). У деяких варіантах реалізації Y^1 може являти собою заміщений гетероцикліл (такий як заміщений моноциклічний гетероцикліл). В інших варіантах реалізації Y^1 може являти собою незаміщений гетероцикліл (такий як незаміщений гетероцикліл). В інших варіантах реалізації Y^1 може являти собою монозаміщену аміногрупу.

Наприклад, монозаміщені аміногрупи можуть являти собою  C_{1-4} алкіл або , де Het може являти собою необов'язково заміщений гетероарил або необов'язково заміщений гетероцикліл. В інших варіантах реалізації Y^1 може являти собою ди- заміщену аміногрупу. У деяких варіантах реалізації Y^1 може являти собою $-C(R^7)NHR^8$, де R^7 і R^8 можуть незалежно являти собою водень або необов'язково заміщений C_{1-4} алкіл.

Наприклад, Y^1 може являти собою:




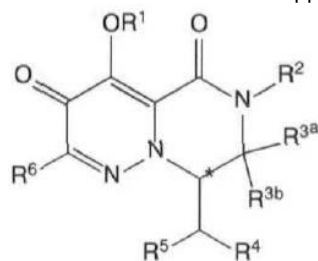
[0077] Приклади груп R^1 включають, але не обмежуються наступними:





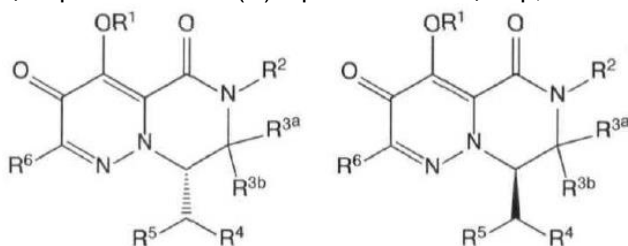
[0078] У конденсованих кільцях сполуки формули (I) можуть бути присутніми різні замісники. Наприклад, у деяких варіантах реалізації R^6 може являти собою водень. В інших варіантах реалізації R^6 може являти собою галоген. В інших варіантах реалізації R^6 може являти собою $-CN$. В інших варіантах реалізації R^6 може являти собою необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл. Наприклад, R^6 може являти собою метил, етил, пропіл (прямий або розгалужений), бутіл (прямий або розгалужений), пентил (прямий або розгалужений) або гексил (прямий або розгалужений). У деяких варіантах реалізації R^6 може являти собою необов'язково заміщений арил (такий як моно-, ді- або 3, або більше заміщений феніл). В інших варіантах реалізації R^6 може являти собою необов'язково заміщений гетероарил. В інших варіантах реалізації R^6 може являти собою $-CH_2OH$, $-CH(Y^2)(OH)$ або $-C(O)Y^2$. У деяких варіантах реалізації частина R^6 може бути ферментативно розщеплюваною з одержанням сполуки формули (1), де OH або O присутні в R^6 .

[0079] У деяких варіантах реалізації R^{3a} і R^{3b} можуть незалежно являти собою водень або необов'язково заміщений C_{1-4} алкіл. У деяких варіантах реалізації обидва R^{3a} і R^{3b} можуть являти собою водень. В інших варіантах реалізації щонайменше один з R^{3a} і R^{3b} може являти собою необов'язково заміщений C_{1-4} алкіл. Наприклад, один або обидва R^{3a} і R^{3b} можуть являти собою незаміщений або заміщений C_{1-4} алкіл. У деяких варіантах реалізації обидва R^{3a} і R^{3b} можуть являти собою незаміщений C_{1-4} алкіл, наприклад, як R^{3a} так і R^{3b} можуть являти собою метил. У деяких варіантах реалізації R^{3a} і R^{3b} можуть бути однаковими. В інших варіантах реалізації R^{3a} і R^{3b} можуть бути різними.


[0080] У деяких варіантах реалізації  може являти собою одинарний зв'язок, таким

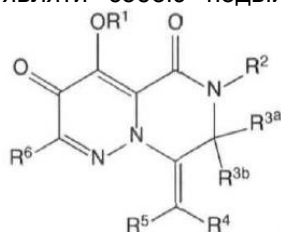


чином, що сполука формули (I) має структуру:  . Коли  являє собою одинарний зв'язок, зв'язок, позначений позначкою *, може являти собою (S)-хіральний центр або (R)-хіральний центр, як показано в даному документі:

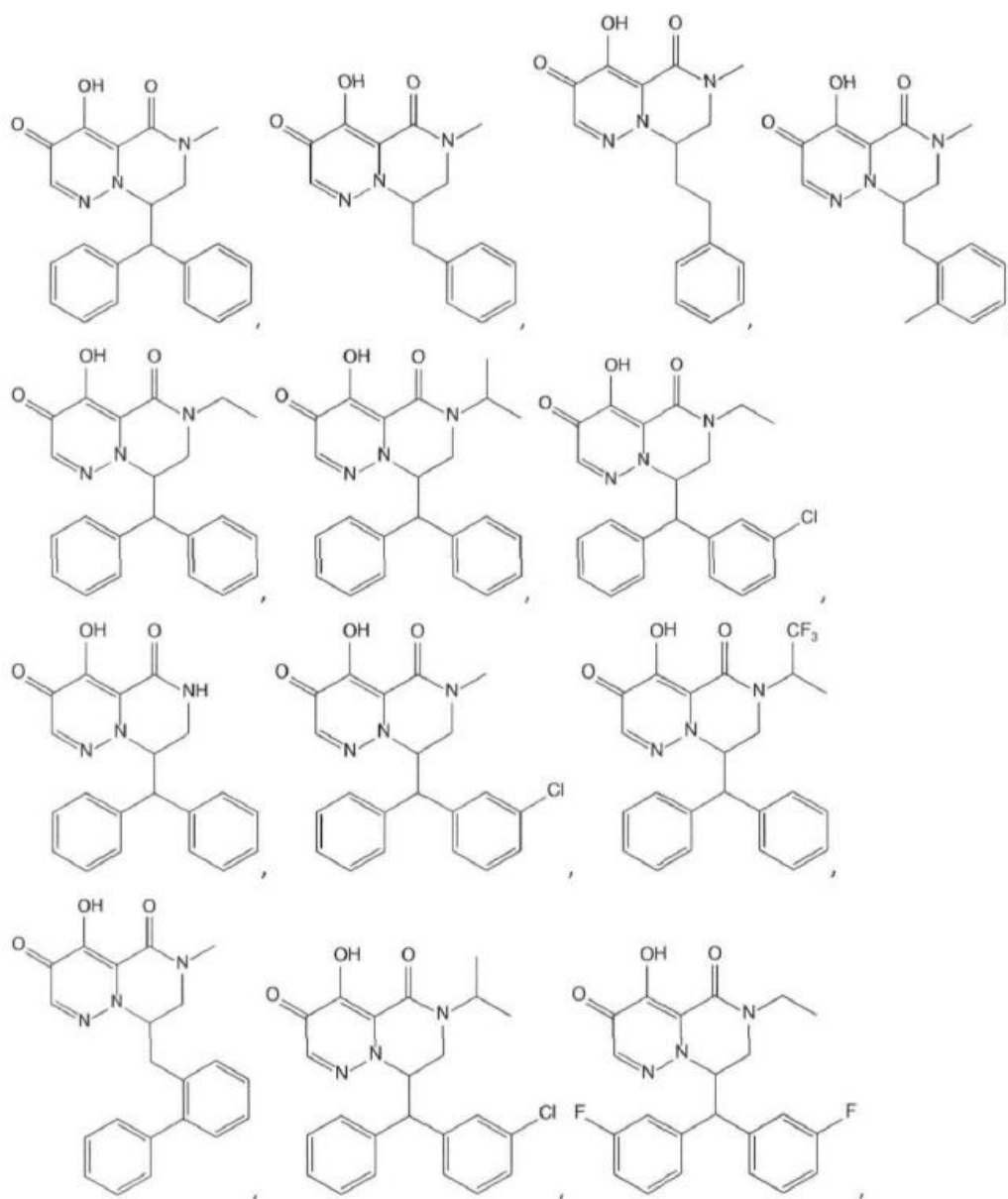


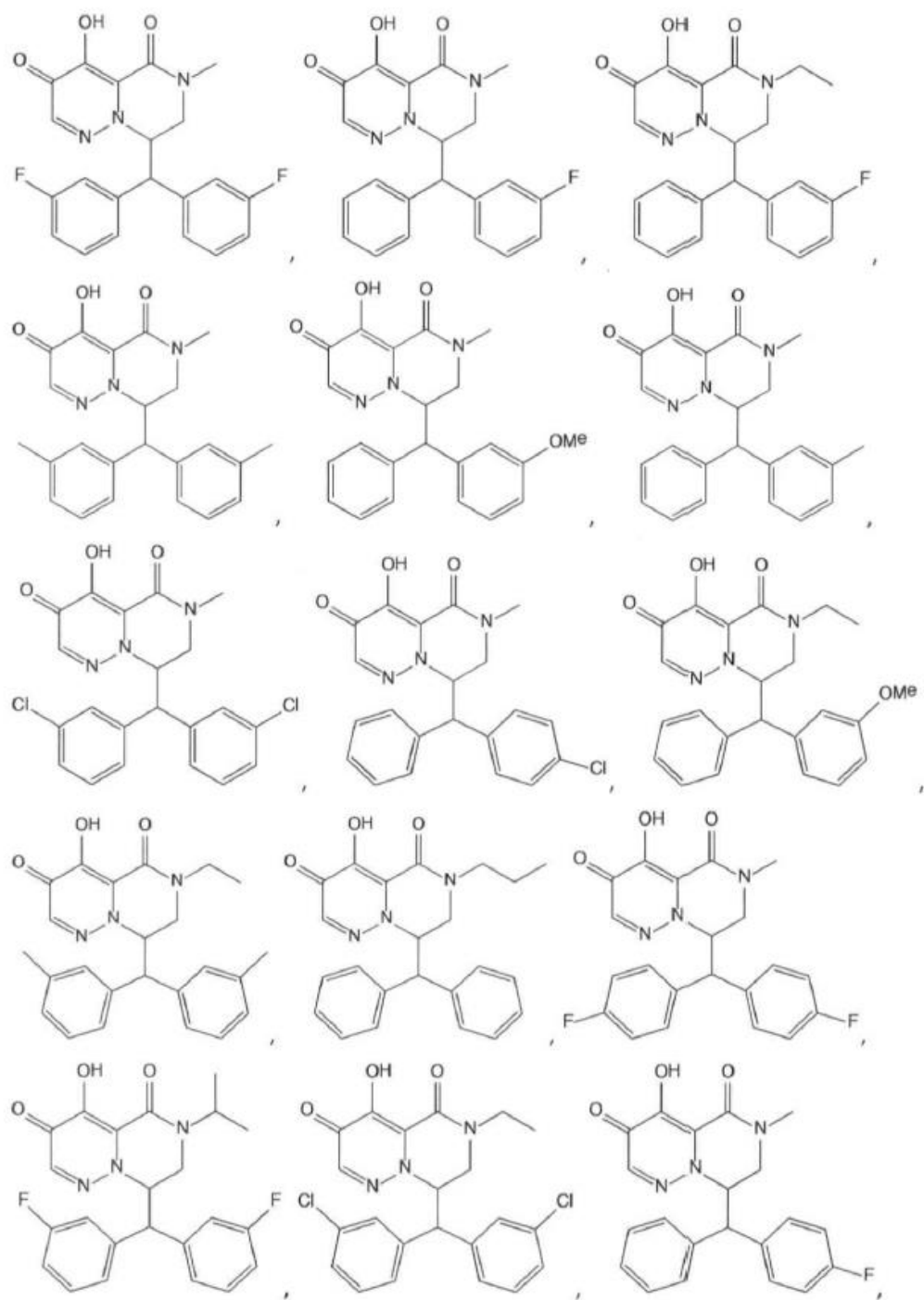
5

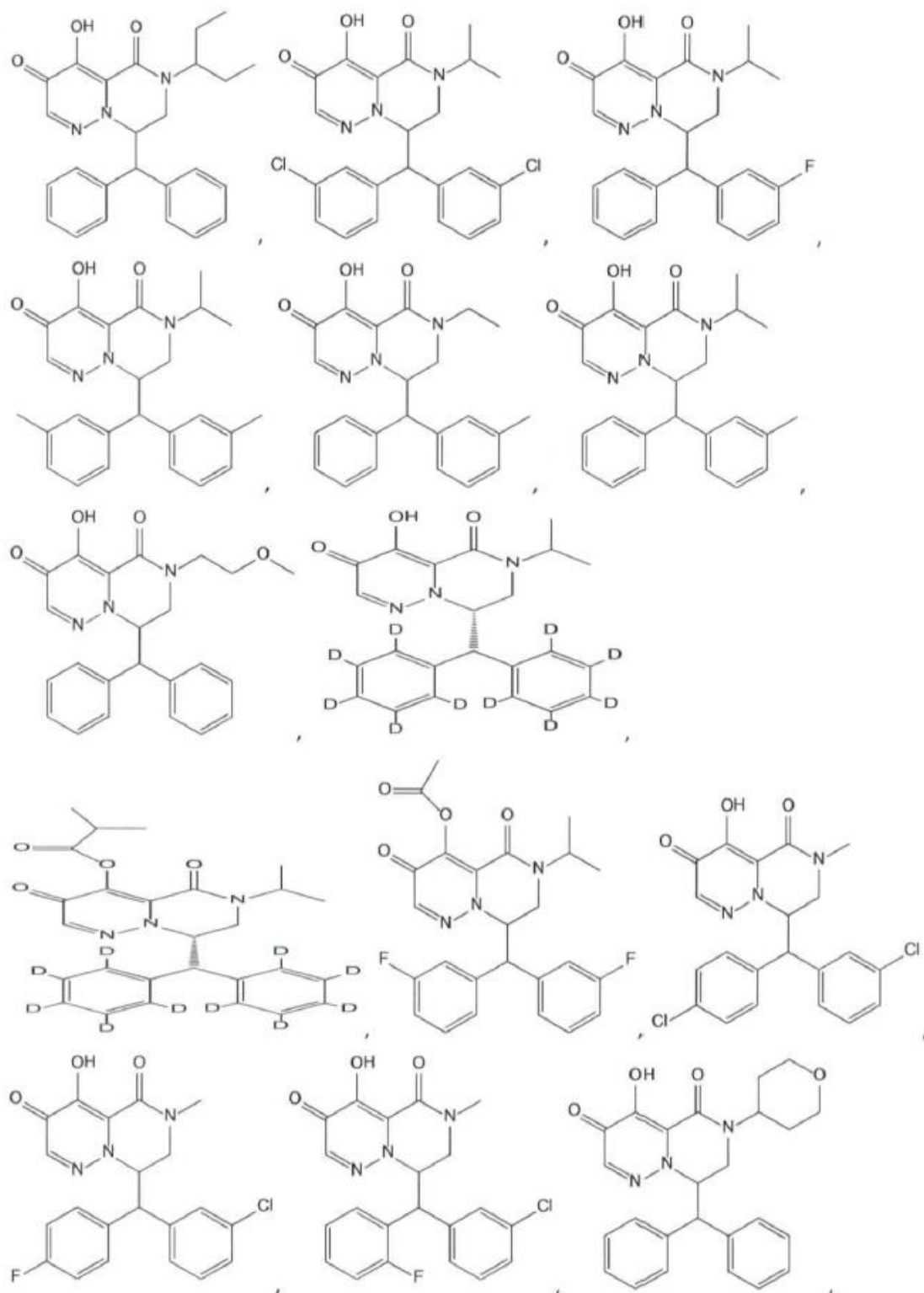
В інших варіантах реалізації  може являти собою подвійний зв'язок, таким чином, що сполука формули (I) має структуру:

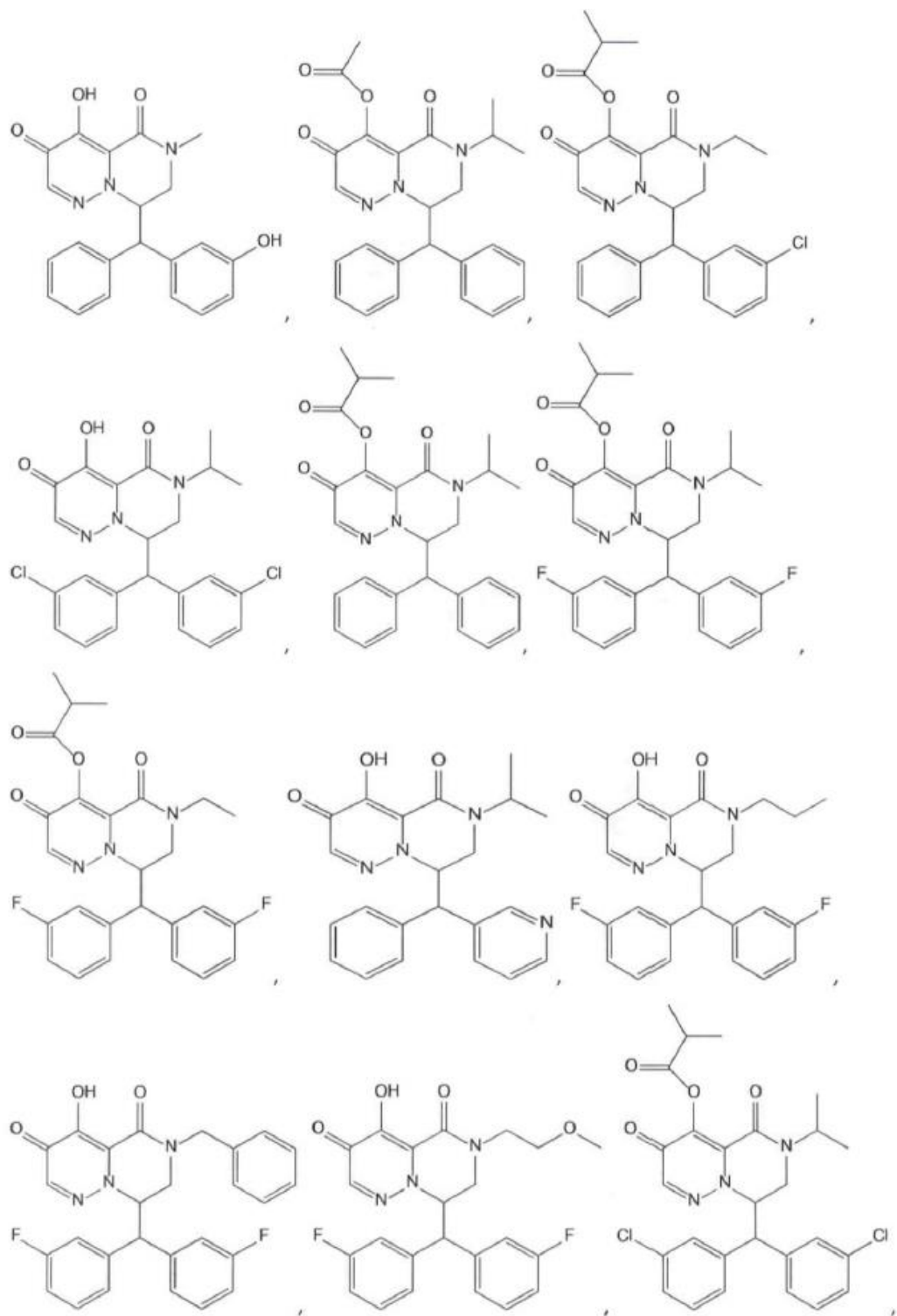


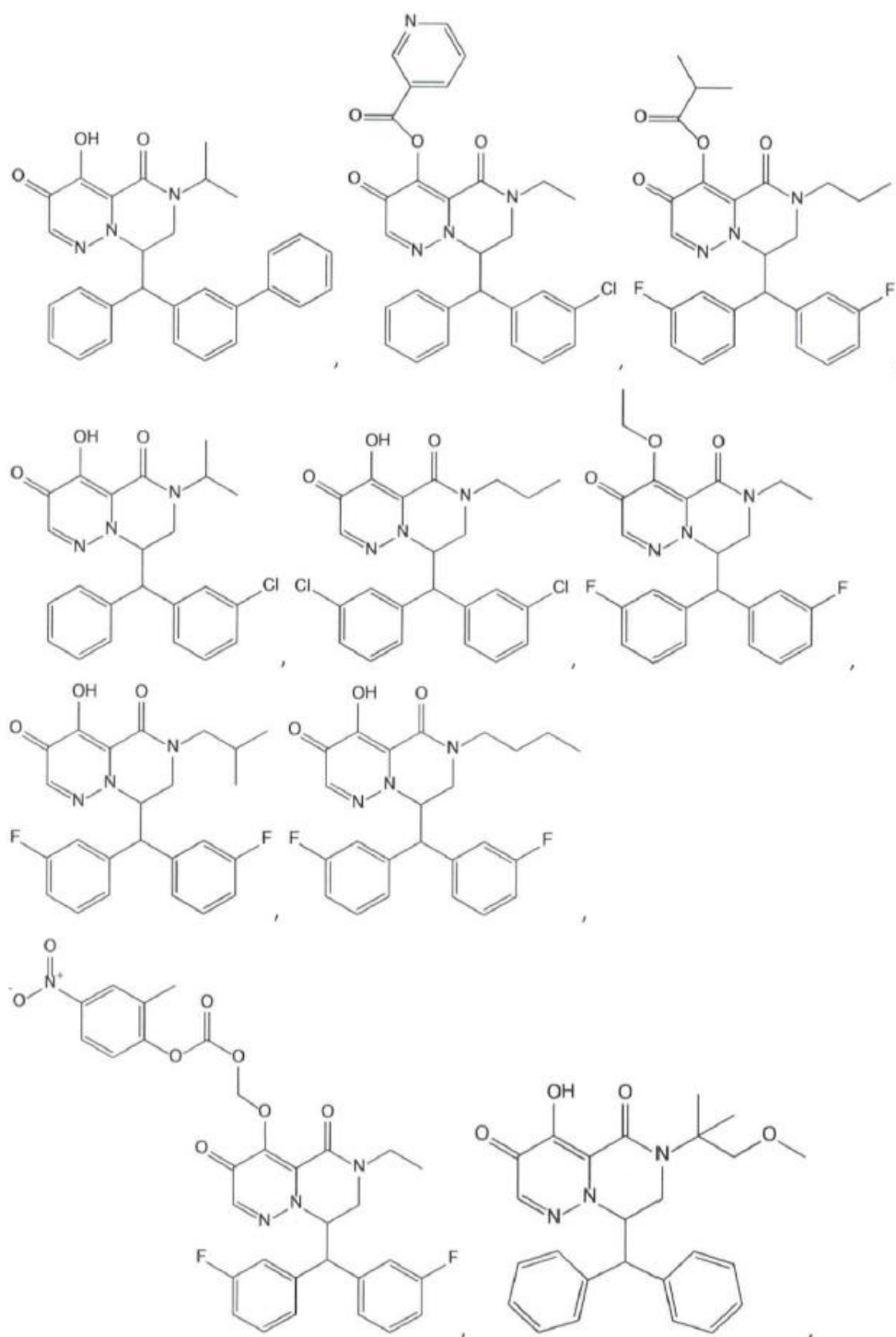
[0081] Приклади сполук формули (I) включають наступні сполуки:

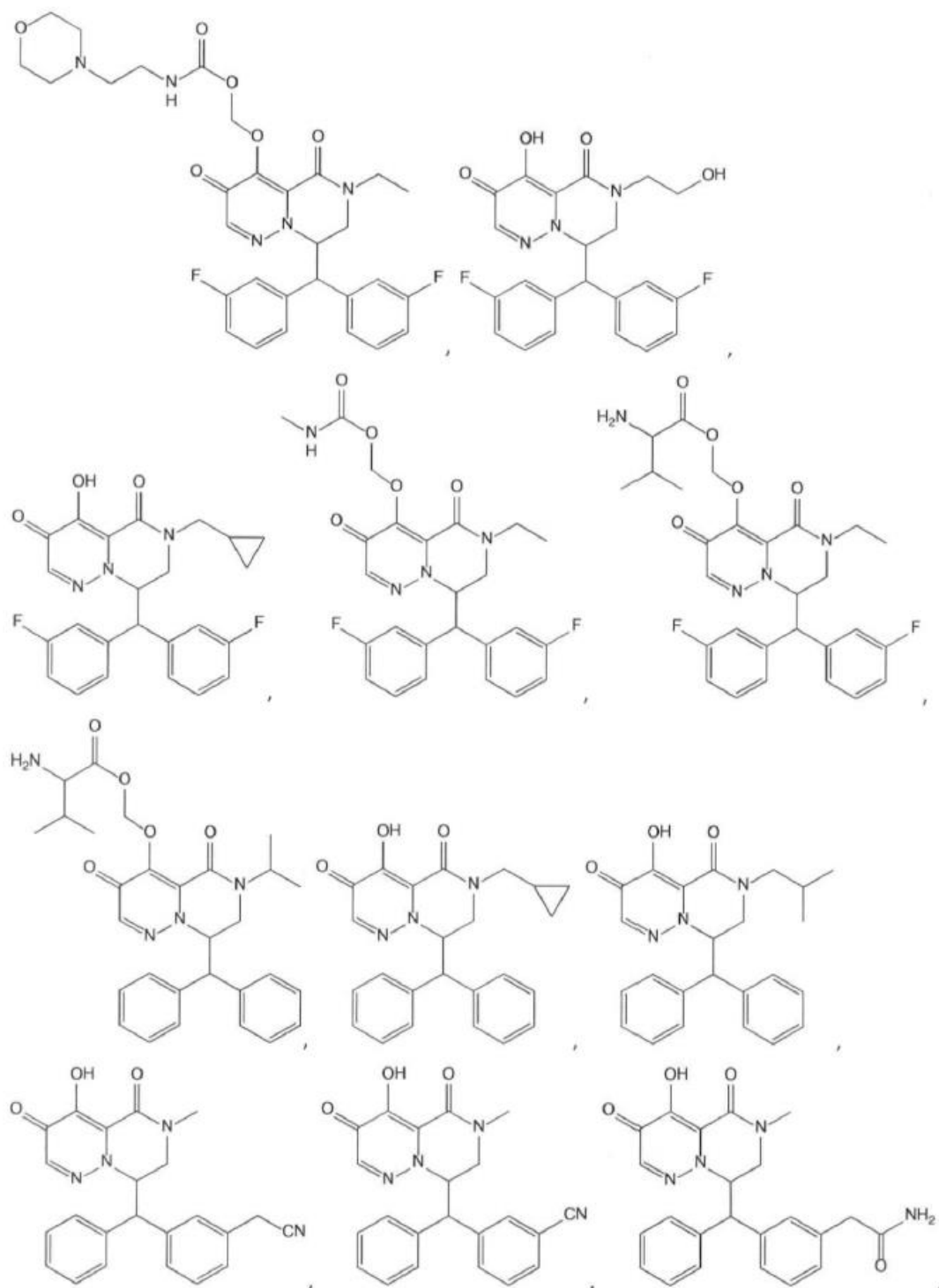


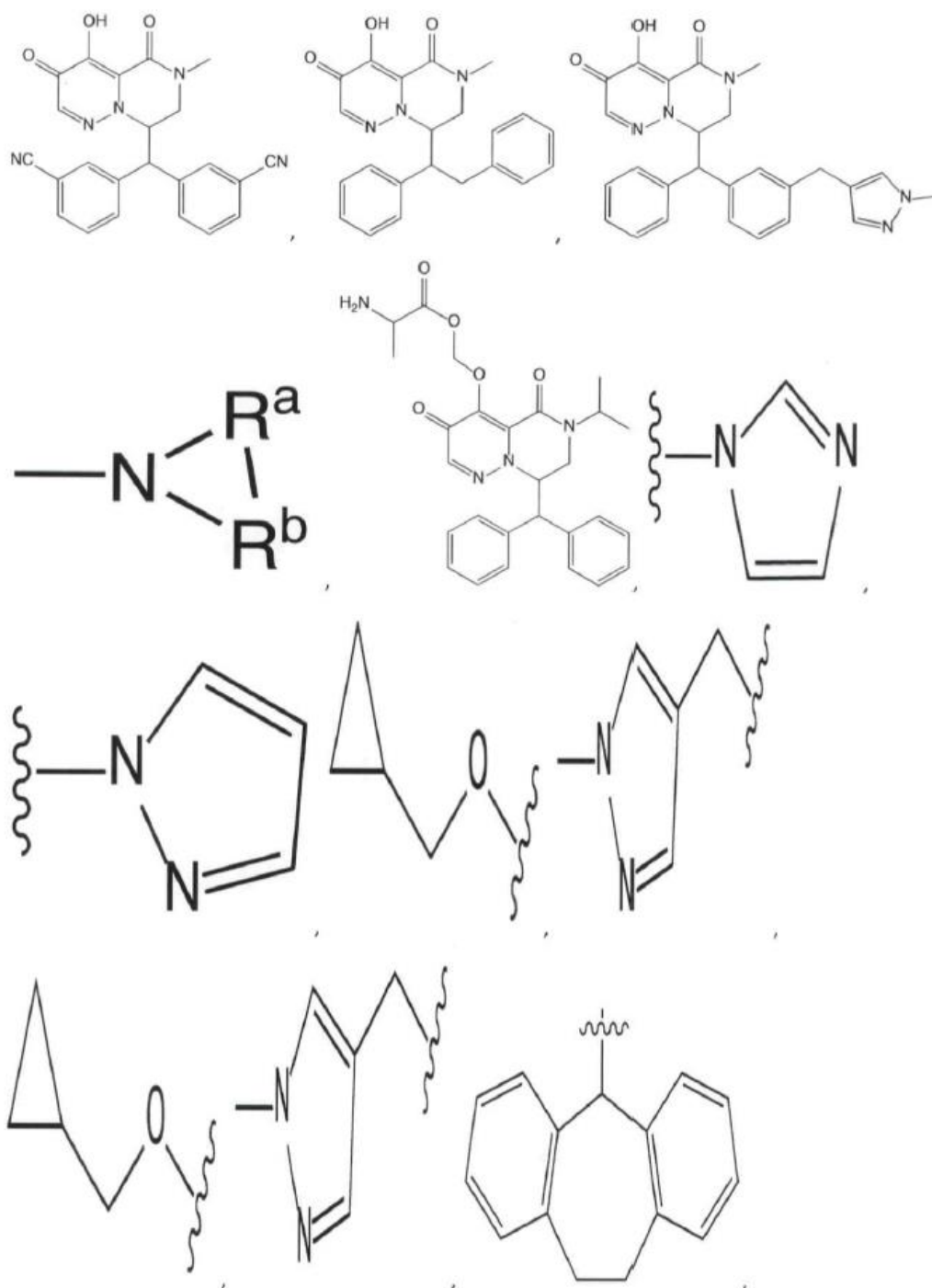


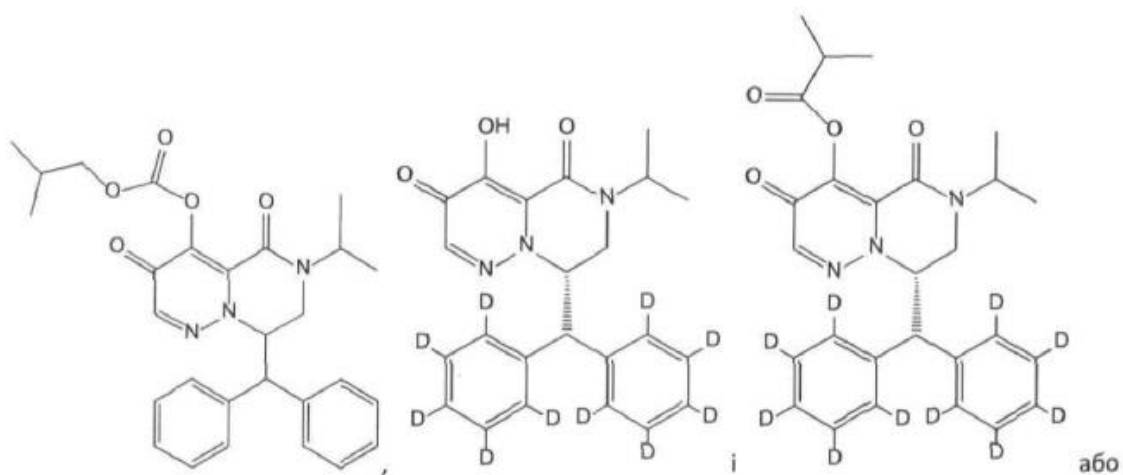






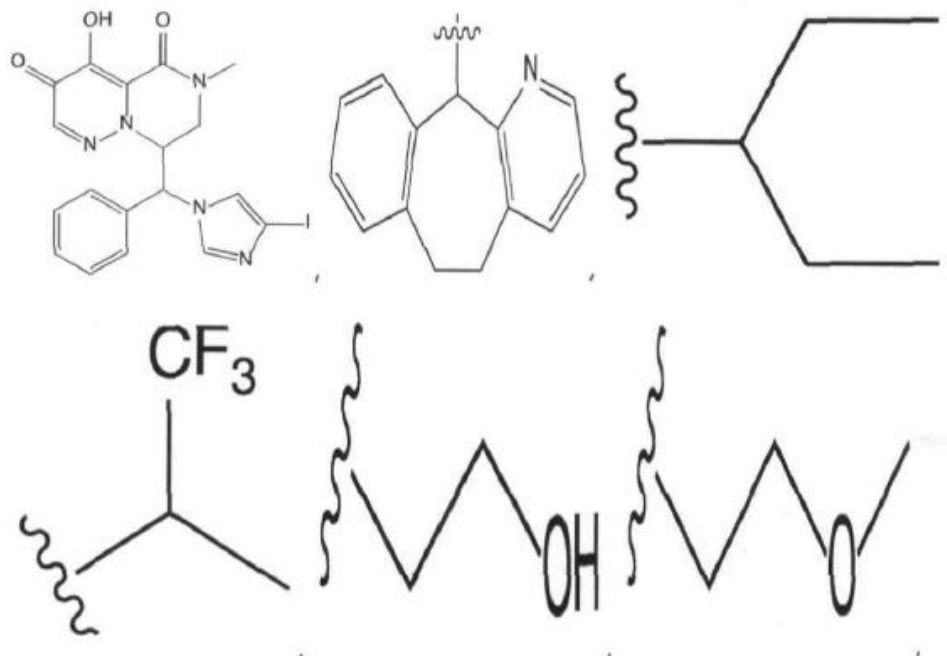


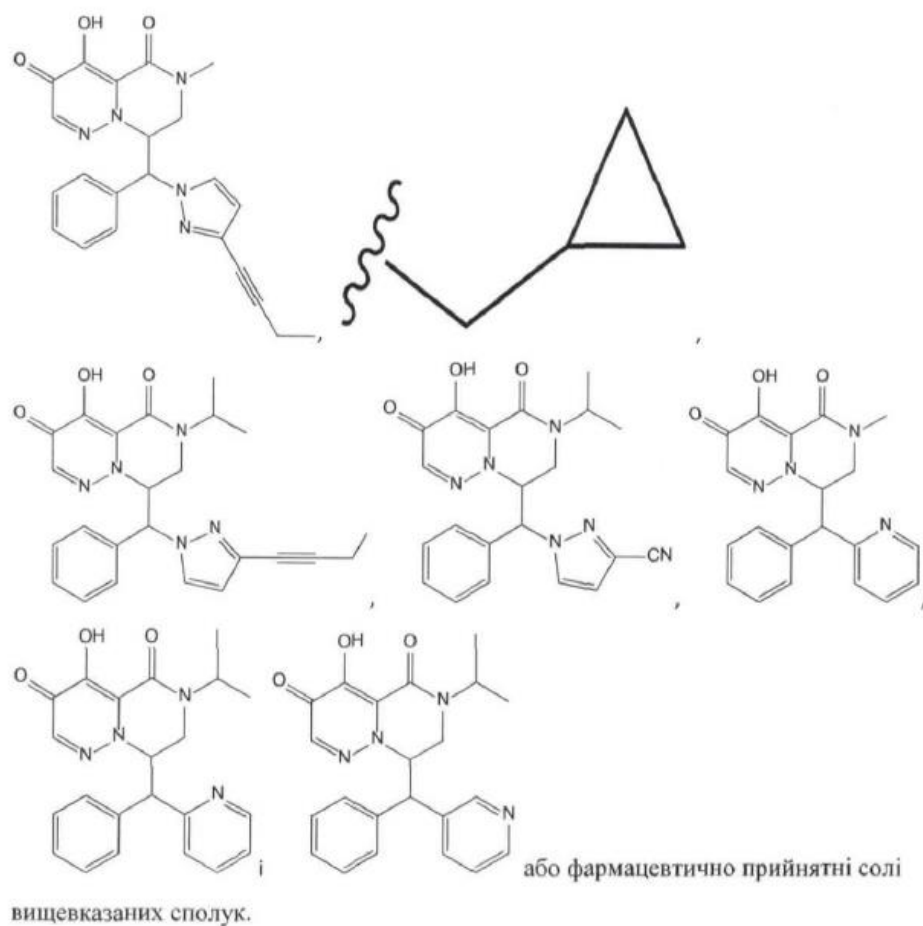




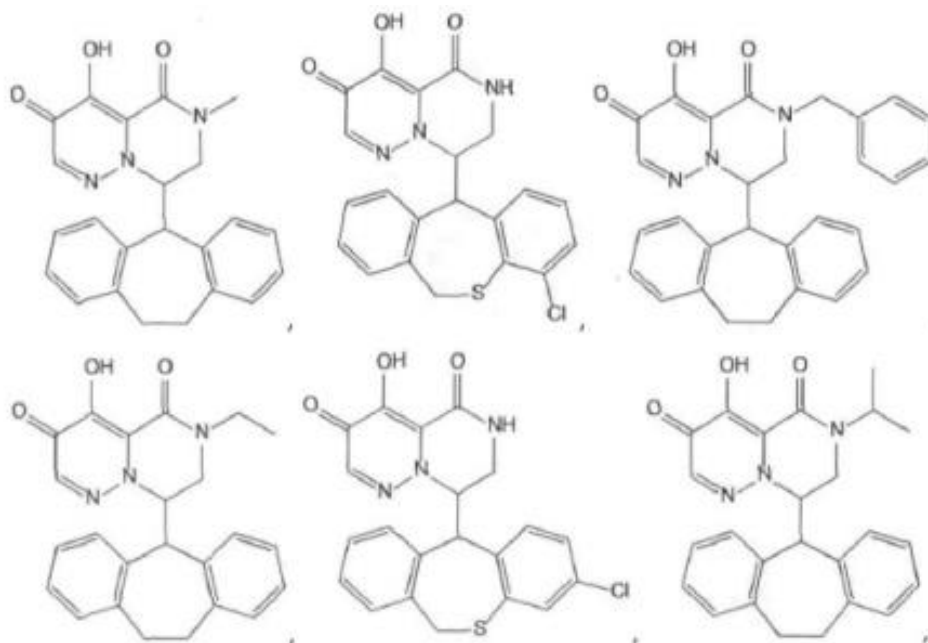
фармацевтично прийнятні солі вищевказаних сполук.

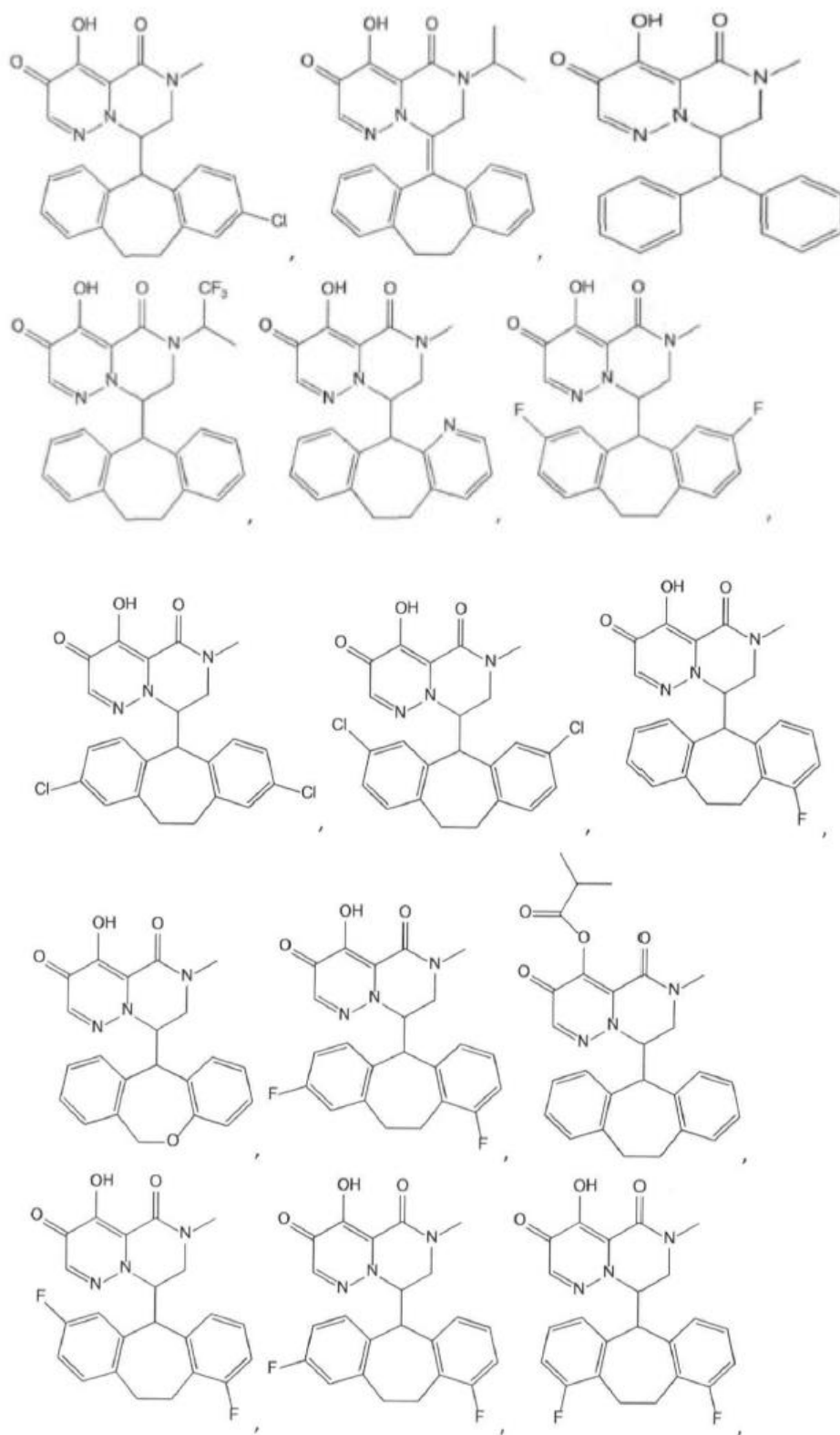
[0082] Крім того, приклади сполук формули (I) включають наступні сполуки:

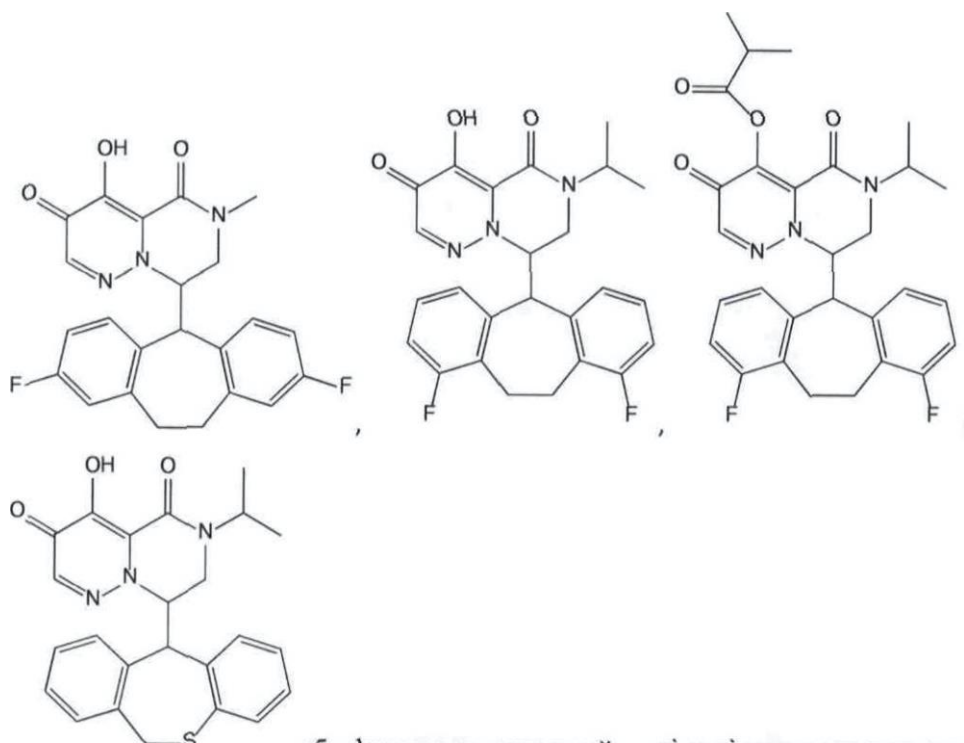




[0083] Приклади сполук формули (I) також включають наступні сполуки:

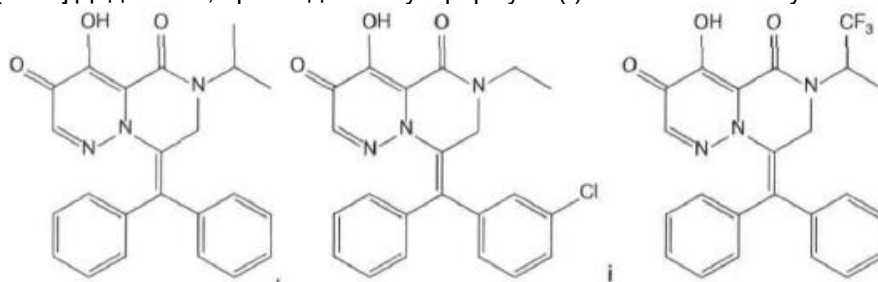






або фармацевтично прийнятні солі вищевказаних сполук.

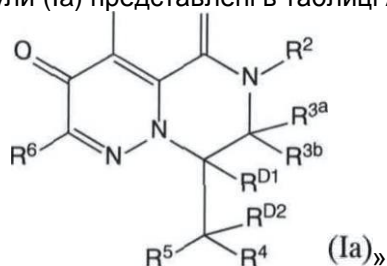
[0084] Додатково, приклади сполук формули (I) включають наступні сполуки:



або фармацевтично

прийнятні солі вищевказаних сполук.

5 [0085] Як описано в даному документі, у будь-якому положенні сполуки формули (I), яка має водень, водень може являти собою ізотоп водню, такий як водень-2 (дейтерій). У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) може являти собою сполуку формули (Ia). Деякі варіанти реалізації сполуки формули (Ia) представлені в таблиці А.



Таблиця А

R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁶	R ^{D1}	R ^{D2}	R ⁴	Число атомів дейтерію в R ⁴	R ⁵	Число атомів дейтерію в R ⁵
D	D	D	D	D	феніл	0	феніл	0
H	D	D	D	D	феніл	0	феніл	0
D	H	D	D	D	феніл	0	феніл	0
D	D	H	D	D	феніл	0	феніл	0
D	D	D	H	D	феніл	0	феніл	0
D	D	D	D	H	феніл	0	феніл	0
H	H	D	D	D	феніл	0	феніл	0
H	D	H	D	D	феніл	0	феніл	0

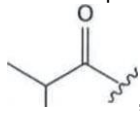
R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁶	R ^{DI}	R ^{D2}	R ⁴	Число атомів дейтерію в R ⁴	R ⁵	Число атомів дейтерію в R ⁵
И	D	D	H	D	феніл	0	феніл	0
H	D	D	D	H	феніл	0	феніл	0
D	H	H	D	D	феніл	0	феніл	0
D	H	D	H	D	феніл	0	феніл	0
D	H	D	D	H	феніл	0	феніл	0
D	D	H	H	D	феніл	0	феніл	0
D	D	H	D	H	феніл	0	феніл	0
D	D	D	H	H	феніл	0	феніл	0
H	H	H	D	D	феніл	0	феніл	0
H	H	D	H	D	феніл	0	феніл	0
H	H	D	D	H	феніл	0	феніл	0
D	H	H	H	D	феніл	0	феніл	0
D	H	H	D	H	феніл	0	феніл	0
D	D	H	H	H	феніл	0	феніл	0
D	H	H	H	H	феніл	0	феніл	0
H	D	H	H	H	феніл	0	феніл	0
H	H	D	H	H	феніл	0	феніл	0
H	H	H	D	H	феніл	0	феніл	0
H	H	H	H	D	феніл	0	феніл	0
H	H	H	H	H	феніл	0	феніл	0
D	D	D	D	D	феніл	1	феніл	1
H	D	D	D	D	феніл	1	феніл	1
D	H	D	D	D	феніл	1	феніл	1
D	D	H	D	D	феніл	1	феніл	1
D	D	D	H	D	феніл	1	феніл	1
D	D	D	D	H	феніл	1	феніл	1
H	H	D	D	D	феніл	1	феніл	1
H	D	H	D	D	феніл	1	феніл	1
H	D	D	H	D	феніл	1	феніл	1
H	D	D	D	H	феніл	1	феніл	1
D	H	H	D	D	феніл	1	феніл	1
D	H	D	H	D	феніл	1	феніл	1
D	H	D	D	H	феніл	1	феніл	1
D	D	H	H	D	феніл	1	феніл	1
D	D	H	D	H	феніл	1	феніл	1
D	D	D	H	H	феніл	1	феніл	1
H	H	H	D	D	феніл	1	феніл	1
H	H	D	H	D	феніл	1	феніл	1
H	H	D	D	H	феніл	1	феніл	1
D	H	H	H	D	феніл	1	феніл	1
D	H	H	D	H	феніл	1	феніл	1
D	D	H	H	H	феніл	1	феніл	1
D	H	H	H	H	феніл	1	феніл	1
H	D	H	H	H	феніл	1	феніл	1
H	H	D	H	H	феніл	1	феніл	1
H	H	H	D	H	феніл	1	феніл	1
H	H	H	H	D	феніл	1	феніл	1
H	H	H	H	H	феніл	1	феніл	1
D	D	D	D	D	феніл	2	феніл	2
H	D	D	D	D	феніл	2	феніл	2
D	H	D	D	D	феніл	2	феніл	2
D	D	H	D	D	феніл	2	феніл	2
D	D	D	H	D	феніл	2	феніл	2
D	D	D	D	H	феніл	2	феніл	2
H	H	D	D	D	феніл	2	феніл	2
H	D	H	D	D	феніл	2	феніл	2

R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁶	R ^{DI}	R ^{D2}	R ⁴	Число атомів дейтерію в R ⁴	R ⁵	Число атомів дейтерію в R ⁵
H	D	D	H	D	феніл	2	феніл	2
H	D	D	D	H	феніл	2	феніл	2
D	H	H	D	D	феніл	2	феніл	2
D	H	D	H	D	феніл	2	феніл	2
D	H	D	D	H	феніл	2	феніл	2
D	D	H	H	D	феніл	2	феніл	2
D	D	H	D	H	феніл	2	феніл	2
D	D	D	H	H	феніл	2	феніл	2
H	H	H	D	D	феніл	2	феніл	2
H	H	D	H	D	феніл	2	феніл	2
H	H	D	D	H	феніл	2	феніл	2
D	H	H	H	D	феніл	2	феніл	2
D	H	H	D	H	феніл	2	феніл	2
D	D	H	H	H	феніл	2	феніл	2
D	H	H	H	H	феніл	2	феніл	2
H	D	H	H	H	феніл	2	феніл	2
H	H	D	H	H	феніл	2	феніл	2
H	H	H	D	H	феніл	2	феніл	2
H	H	H	H	D	феніл	2	феніл	2
H	H	H	H	H	феніл	2	феніл	2
D	D	D	D	D	феніл	3	феніл	3
H	D	D	D	D	феніл	3	феніл	3
D	H	D	D	D	феніл	3	феніл	3
D	D	H	D	D	феніл	3	феніл	3
D	D	D	H	D	феніл	3	феніл	3
D	D	D	D	H	феніл	3	феніл	3
H	H	D	D	D	феніл	3	феніл	3
H	D	H	D	D	феніл	3	феніл	3
H	D	D	H	D	феніл	3	феніл	3
H	D	D	D	H	феніл	3	феніл	3
D	H	H	D	D	феніл	3	феніл	3
D	H	D	H	D	феніл	3	феніл	3
D	H	D	D	H	феніл	3	феніл	3
D	D	H	H	D	феніл	3	феніл	3
D	D	H	D	H	феніл	3	феніл	3
D	D	D	H	H	феніл	3	феніл	3
H	H	H	D	D	феніл	3	феніл	3
H	H	D	H	D	феніл	3	феніл	3
H	H	D	D	H	феніл	3	феніл	3
D	H	H	H	D	феніл	3	феніл	3
D	H	H	D	H	феніл	3	феніл	3
D	D	H	H	H	феніл	3	феніл	3
D	H	H	H	H	феніл	3	феніл	3
H	D	H	H	H	феніл	3	феніл	3
H	H	D	H	H	феніл	3	феніл	3
H	H	H	D	H	феніл	3	феніл	3
H	H	H	H	D	феніл	3	феніл	3
H	H	H	H	H	феніл	3	феніл	3
D	D	D	D	D	феніл	4	феніл	4
H	D	D	D	D	феніл	4	феніл	4
D	H	D	D	D	феніл	4	феніл	4
D	D	H	D	D	феніл	4	феніл	4
D	D	D	H	D	феніл	4	феніл	4
D	D	D	D	H	феніл	4	феніл	4
H	H	D	D	D	феніл	4	феніл	4
H	D	H	D	D	феніл	4	феніл	4

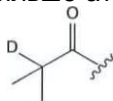
R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁶	R ^{DI}	R ^{D2}	R ⁴	Число атомів дейтерію в R ⁴	R ⁵	Число атомів дейтерію в R ⁵
H	D	D	H	D	феніл	4	феніл	4
H	D	D	D	H	феніл	4	феніл	4
D	H	H	D	D	феніл	4	феніл	4
D	H	D	H	D	феніл	4	феніл	4
D	H	D	D	H	феніл	4	феніл	4
D	D	H	H	D	феніл	4	феніл	4
D	D	H	D	H	феніл	4	феніл	4
D	D	D	H	H	феніл	4	феніл	4
H	H	H	D	D	феніл	4	феніл	4
H	H	D	H	D	феніл	4	феніл	4
H	H	D	D	H	феніл	4	феніл	4
D	H	H	H	D	феніл	4	феніл	4
D	H	H	D	H	феніл	4	феніл	4
D	D	H	H	H	феніл	4	феніл	4
D	H	H	H	H	феніл	4	феніл	4
H	D	H	H	H	феніл	4	феніл	4
H	H	D	H	H	феніл	4	феніл	4
H	H	H	D	H	феніл	4	феніл	4
H	H	H	H	D	феніл	4	феніл	4
H	H	H	H	H	феніл	4	феніл	4
D	D	D	D	D	феніл	5	феніл	5
H	D	D	D	D	феніл	5	феніл	5
D	H	D	D	D	феніл	5	феніл	5
D	D	H	D	D	феніл	5	феніл	5
D	D	D	H	D	феніл	5	феніл	5
D	D	D	D	H	феніл	5	феніл	5
H	H	D	D	D	феніл	5	феніл	5
H	D	H	D	D	феніл	5	феніл	5
H	D	D	H	D	феніл	5	феніл	5
H	D	D	D	H	феніл	5	феніл	5
D	H	H	D	D	феніл	5	феніл	5
D	H	D	H	D	феніл	5	феніл	5
D	H	D	D	H	феніл	5	феніл	5
D	D	H	H	D	феніл	5	феніл	5
D	D	H	D	H	феніл	5	феніл	5
D	D	D	H	H	феніл	5	феніл	5
H	H	H	D	D	феніл	5	феніл	5
H	H	D	H	D	феніл	5	феніл	5
H	H	D	D	H	феніл	5	феніл	5
D	H	H	H	D	феніл	5	феніл	5
D	H	H	D	H	феніл	5	феніл	5
D	D	H	H	H	феніл	5	феніл	5
D	H	H	H	H	феніл	5	феніл	5
H	D	H	H	H	феніл	5	феніл	5
H	H	D	H	H	феніл	5	феніл	5
H	H	H	D	H	феніл	5	феніл	5
H	H	H	H	D	феніл	5	феніл	5
H	H	H	H	H	феніл	5	феніл	5

5 [0086] У деяких варіантах реалізації таблиці A R¹ може являти собою водень. В інших варіантах реалізації таблиці A R¹ може являти собою дейтерій. В інших варіантах реалізації таблиці A R¹ може являти собою -C(=O)Y¹, наприклад, R¹ може являти собою - C(=O)-необов'язково заміщений C₁₋₆ алкіл. У деяких варіантах реалізації таблиці A R² може являти собою необов'язково заміщений C₁₋₆ алкіл. У деяких варіантах реалізації таблиці A R¹ може являти собою водень, а R² може являти собою незаміщений C₁₋₆ алкіл. В інших варіантах реалізації таблиці A R¹ може являти собою -C(=O)C₁₋₆ алкіл, а R² може являти собою

незаміщений C_{1-6} алкіл. У деяких варіантах реалізації таблиці А R^1 може являти собою



, а R^2 може являти собою ізопропіл. У деяких варіантах реалізації R^1 і/або R^2 може включати один або більше атомів дейтерію. Наприклад, R^1 може являти собою дейтерій або R^1



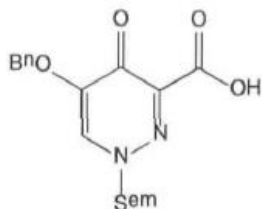
може являти собою і/або R^2 може являти собою $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CD}_3)$ або R^2 може являти собою $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CD}_3)$.

Синтез

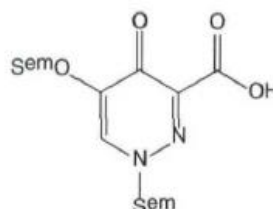
[0087] Сполуки формули (I) і сполуки, описані в даному документі, можуть бути отримані різними способами. Загальні способи синтезу сполук формули (I) і деякі приклади вихідних речовин, використовуваних у синтезі сполук формули (I) показані і описані в даному документі.

Способи, представлені і описані в даному документі, є винятково ілюстративними і не призначені, і вони не повинні бути витлумачені як яким б то не було чином обмежуючі об'єм формули винаходу. Фахівці в даній області техніки зможуть представити модифікації розкритих способів синтезів і розробити альтернативні способи, засновані на наведеному в даному документі розкритті; усі такі модифікації і альтернативні способи входять в об'єм формули винаходу.

[0088] Сполуки формули (I) можуть бути отримані з використанням в якості вихідних речовин різних захищених проміжних сполук, включаючи дві сполуки, показані нижче.



Проміжна сполука А



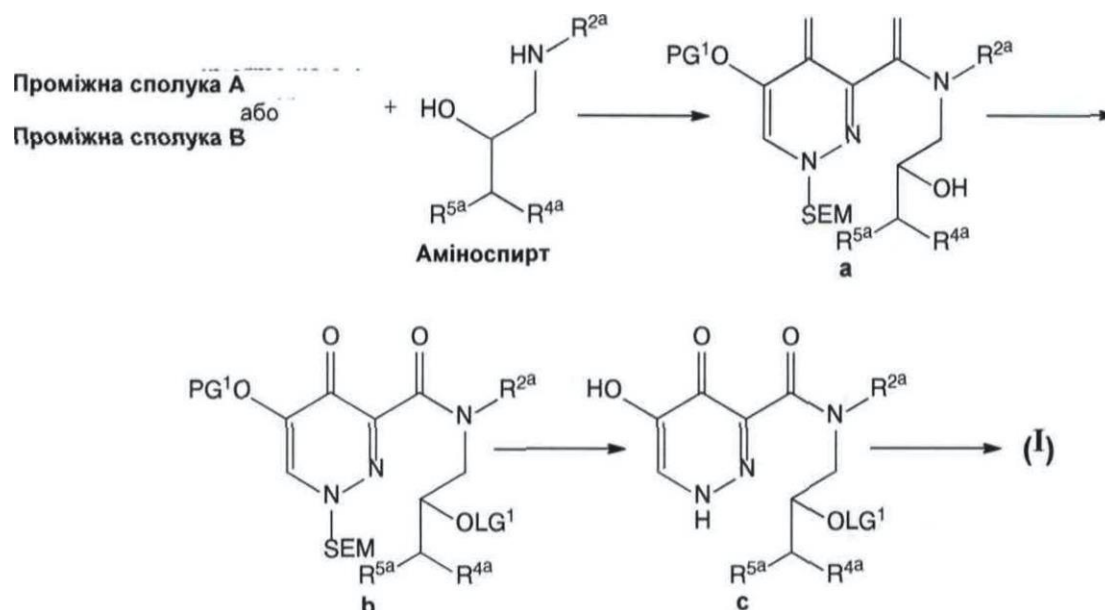
Проміжна сполука В

Bn = бензил

SEM = [2-(триметилсиліл)етокси]метил

[0089] Способи одержання сполуки формули (I) з використанням в якості вихідних речовин проміжної сполуки, такої як Проміжна сполука А або Проміжна сполука В, і аміноспирту, представленого в даному документі, показано на схемах 1, 2, 3, 4, 5 і 6. На схемах 1, 2 і 3 R^{2a} , R^{4a} і R^{5a} можуть бути такими ж, як R^2 , R^4 і R^5 , описані в даному документі для формули (I), PG^1 може являти собою бензил або групу SEM, а LG^1 може являти собою відхідну групу.

Схема 1



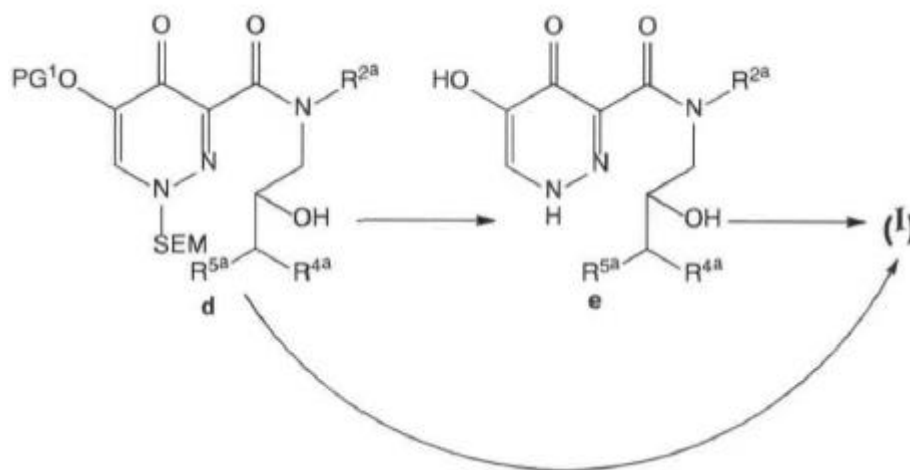
[0090] Як показано на схемі 1, Проміжна сполука А або Проміжна сполука В може вступати в реакцію пригднання з 1, 2-аміноспиртом. Приклади придатних умов реакції для реакції приєднання вищевказаної проміжної сполуки з 1, 2-аміноспиртом включають, але не обмежуються ними, карбодіімід (наприклад, N, N-дициклогексилкарбодіімід (DCC), N, N-діізопропілкарбодіімід (DIC) або 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід (EDCI)); O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N,N-тетраметилуронію гексафторфосфат (HBTU), або O-бензотриазол-1-іл)-N,N,N,N-тетраметилуронія тетсафторборат (TBTU) у присутності аміної основи (такої як N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) або триетиламін (TEA)) у ДМФА; і пропілфосфоновий ангідрид (T3P) у присутності аміної основи (таких, які описані в даному документі).

[0091] Водень незахищеного вторинного спирту - сполуки а - може бути замінений із забезпеченням підходящого фрагмента, що представляє собою відхідну групу. Придатні відхідні групи відомі фахівцям у даній області техніки. У деяких варіантах реалізації відхідна група може являти собою I, Br, Cl, мезильний фрагмент і/іл тозилний фрагмент.

[0092] Групи PG^1 і SEM, приєднані до атома азоту сполуки b, можуть бути видалені із застосуванням способів, відомих фахівцям у даній області техніки. Наприклад, бензильна група може бути видалена за допомогою гідрогенолізу. Гідрогеноліз може бути здійснений із застосуванням різних способів, таких як із застосуванням каталізатора на основі Pd або Pt (наприклад, Pd/C або PtO_2) у комбінації із джерелом водню (наприклад, H_2 або мурашина кислота), сильною кислотою, окиснення до бензоата з наступним гідролізом у лужних умовах і 2,3-дихлор-5,6-диціано-п-бензохіноном (DDQ). Група (-и) SEM може (можуть) бути видалена (-и) із застосуванням концентрованої HF, тетра-н-бутиламонію фториду (TBAF), фториду цезію, тетрафторборату літію, трифтороцтової кислоти (ТФО) або п-толуолсульфонату піридинію в етанолі при температурі дефлегмації, до якої проводили нагрівання зі зворотним холодильником.

[0093] Фрагмент, що представляє собою відхідну групу, OLG^1 , може бути видалений, і сполука може бути піддана циклізації із застосуванням кислоти або основи з утворенням сполуки формули (I). Підходящі кислоти і основи відомі фахівцям у даній області техніки. У деяких варіантах реалізації основа може являти собою карбонат калію. Додаткові основи включають карбонат натрію, карбонат кальцію, карбонат цезію, бікарбонат натрію, бікарбонат калію, карбонат кальцію, карбонат цезію, триетиламін, діізопронілетиламін, піридин, KOH і NaOH. Підходящі кислоти включають сульфонові кислоти (наприклад, метансульфонова кислота і п-толуолсульфонова кислота), трифтороцтова кислота (ТФО) і HCl. У деяких випадках, реагент (-и), використовуваний для видалення груп PG^1 і SEM, наприклад, фторид цезію або тетра-н-бутиламонію фторид (FBAF), можуть потім сприяти циклізації до сполуки формули (I).

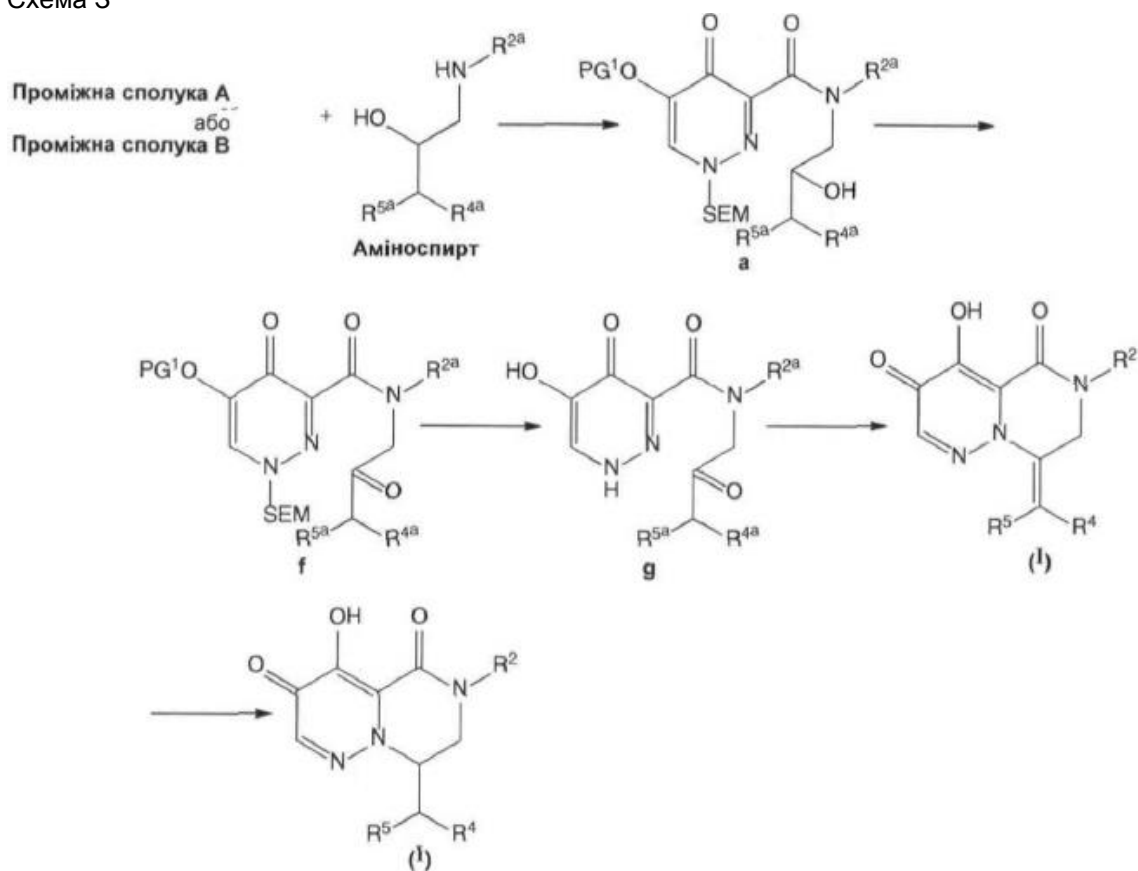
Схема 2



[0094] Як показано на схемі 2, групи PG^1 і SEM, приєднані до атома азоту можуть бути видалені зі сполуки d із застосуванням одного або більше способів, описаних у даному документі. Потім сполука формули (I) може бути отримана за допомогою циклізації, по способу циклізації із замиканням кільця по Міцунобу. Циклізація із замиканням кільця по Міцунобу може бути здійснена із застосуванням фосфінового реагенту (наприклад, трифенілфосфіну, три-алкілфосфіну, три-арилфосфіну або трифенілфосфіну на полімерній підкладці) у комбінації з

азодикарбоксилатом, таким як діетилазодикарбоксилат (DEAD) або діізопропілазодикарбоксилат (DEAD). В якості альтернативи, групи PG¹ і SEM можуть бути видалені, а кільце закрите з утворенням сполуки формули (I) в одну стадію з використанням підходящої кислоти, наприклад, трифтороцтової кислоти, при підвищеній температурі.

5 Схема 3

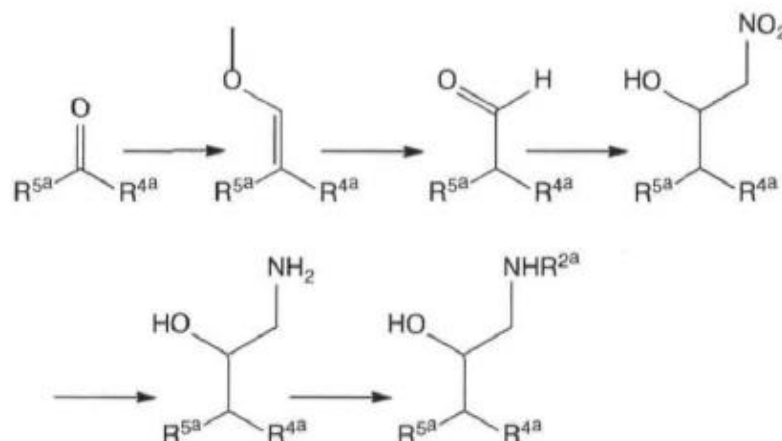


[0095] На схемі 3 сполука а може бути отримана, як описано в даному документі. Вторинний спирт може бути окиснений до кетону із застосуванням реагенту(ів) і умов, відомих фахівцям у даній області техніки. Приклади придатних окиснюючих реагентів, і умов включають, але не обмежуються ними, гіперіодинан Деса-Мартіна, IBX (2-йодоксибензойна кислота), TPAP/NMO (перрутеноат тетрапропіламонію/Т4-метилморфолін N-оксид), реагент окиснення Сверна. РСС (хлорхромат піридинію), PDC (дихромат піридинію), періодат натрію, реагент Колліна, реагент Кори-Кіма, реагент Моффата, реагент Джоунса, реагент Опенауера, церіамонію нітрат (CAN), Na₂Cr₂O₇ у воді, Ag₂CO₃ на ціліті, гаряча HNO₃ у водному глимі, (O₂-піридин CuCl, Pb(OAc)₄-піридин, дихромат калію і бензоїлпероксид-NBr₂.

[0096] Групи PG¹ і SEM, приєднані до атома азоту можуть бути видалені із застосуванням одного або більше способів, описаних у даному документі, з одержанням сполуки g. Шестичленне кільце може бути утворене в кислих умовах з одержанням сполуки формули (1), де являє собою подвійний зв'язок. Приклади придатних кислот включають, але не обмежуються ними, сульфонові кислоти (наприклад, метансульфонова кислота і п-толуолсульфонова кислота), сірчану кислоту, трифтороцтову кислоту (ТФО) і HCl. Подвійний зв'язок може бути гідрований з одержанням одинарного зв'язку з використанням газу водню в присутності каталізатора на основі палладія або платини (такого як Pd/C або PtO₂).

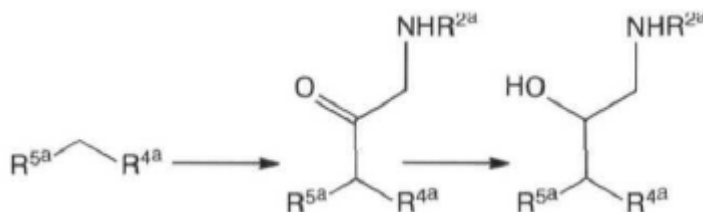
[0097] Аміноспирти, які можуть бути використані для одержання сполуки формули (I), можуть бути придбані в торговельній мережі або отримані згідно з методикою, запропонованою в даному документі, наприклад, методики, показаної на схемах 4-6.

Схема 4



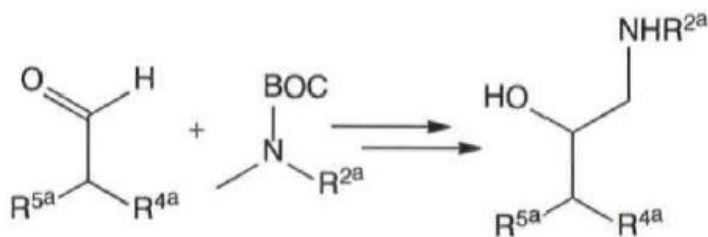
[0098] Як показано на схемі 4, кетон піддають олефінуванню з використанням алкоксіосновного фосфонію галіду при умовах реакції Віттига з утворенням проміжної сполуки вінілалкокси. Проміжна сполука вінілалкокси може бути гідролізована до альдегіду із застосуванням способів, відомих фахівцям у даній області техніки, таких як перхлорна кислота. Нітрометан може бути доданий до альдегіду за допомогою нітроальдольної реакції. Із застосуванням способів і умов, відомих фахівцям у даній області техніки, нітрогрупа може бути відновлена до NH₂ групи. Група NH₂ може бути піддана відбудовному алкілюванню з утворенням аміноспирту.

Схема 5



[0099] Інший спосіб одержання аміноспирту показаний на схемі 5. Складний ефір амінокислоти може бути доданий до аніону вихідної речовини, утвореної із застосуванням способу, відомого фахівцям у даній області техніки, наприклад, використовуючи n-BuLi. Кетон може бути відновлений до гідрокси групи із застосуванням одного або більше придатних реагентів і умов, таких як описані в даному документі. Для того, щоб звести до мінімуму побічні реакції і/або сприяти проходженню реакції (-й), азот складного ефіру амінокислоти може бути захищений підходящою захисною групою. Захисна група може бути видалена до або після відновлення кетону із застосуванням способів, відомих фахівцям у даній області техніки.

Схема 6



[0100] На схемі 6 представлений інший спосіб одержання аміноспирту. Аміноспирт може бути отриманий за допомогою спрямованого літирування з наступною реакцією конденсаційного типу із застосуванням способу, відомого фахівцям у даній області техніки, Snieckus et. al., *Tet Lett* (1994) 35(24):4067-4070.

Фармацевтичні композиції

[0101] Деякі варіанти реалізації описані в даному документі відносяться до фармацевтичної композиції, яка може включати ефективну кількість однієї або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі) і

фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, допоміжну речовину або комбінацію зазначених сполук.

[0102] Термін «фармацевтична композиція» відноситься до суміші однієї або більше сполук, розкритих у даному документі, з іншими хімічними компонентами, такими як розріджувачі або носії. Фармацевтична композиція полегшує введення сполуки в організм. Фармацевтичні композиції також можуть бути отримані за допомогою взаємодії сполук з неорганічними або органічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, w-толуолсульфонова кислота і саліцилова кислота. Фармацевтичні композиції, як правило, будуть пристосовані до конкретного передбачуваного способу введення.

[0103] Термін «фізіологічно прийнятний» позначає носій, розріджувач або допоміжну речовину, які не нейтралізують біологічну активність і властивості сполуки.

[0104] Використовуваний у даному документі термін «носій» відноситься до сполуки, яка полегшує впровадження сполуки в клітини або тканини. Наприклад, без обмеження, диметилсульфоксид (ДМСО) являє собою зазвичай використовуваний носій, який полегшує усмоктування багатьох органічних сполук у клітини і тканини суб'єкта.

[0105] Використовуваний у даному документі термін «розріджувач» відноситься до інгредієнта у фармацевтичній композиції, який не має фармакологічної активності, але може бути фармацевтично необхідним або бажаним. Наприклад, розріджувач може бути використаний для збільшення об'єму сильнодіючого лікарського засобу, маса якого занадто мала для виробництва і/або введення. Також, він може бути рідиною для розчинення лікарського засобу, для введення за допомогою ін'єкції, приймання усередину або інгаляції. Загальна форма розріджувача в даній області техніки являє собою буферний водяний розчин, такий як, без обмеження, фосфатно-сольовий буферний розчин, який імітує склад крові людини.

[0106] Використовуваний у даному документі термін «допоміжна речовина» відноситься до інертної речовини, яку додають до фармацевтичної композиції, щоб забезпечити, без обмеження, об'єм, консистенцію, стабільність, зв'язуючу здатність, змазування, здатність до розкладання і т.д. для композиції. «Розріджувач» являє собою вид допоміжної речовини.

[0107] Фармацевтичні композиції, описані в даному документі, можуть бути введені пацієнтові, що представляє собою людину, окремо або у вигляді фармацевтичних композицій, у яких вони змішані з іншими активними інгредієнтами, як при комбінованій терапії, або носіями, розріджувачами, допоміжними речовинами або комбінаціями зазначених сполук. Підходящий склад залежить від вибраного способу введення. Способи одержання складів і введення сполук, описаних у даному документі, відомі фахівцям у даній області техніки.

[0108] Фармацевтичні композиції, розкриті в даному документі, можуть бути отримані способом, який сам по собі відомий, наприклад, за допомогою традиційного змішування, розчинення, гранулювання, виготовлення драже, подрібнення, емульгування, інкапсулювання, включення (entrapping) або таблетування. Крім того, активні інгредієнти містяться в кількості, ефективній для досягнення передбачуваної мети. Багато зі сполук, застосовуваних у фармацевтичних комбінаціях, розкриті в даному документі, можуть бути представлені у вигляді солей з фармацевтично сумісними протиіонами.

[0109] У даній області техніки існує численна кількість способів введення сполуки, включаючи, але не обмежуючись ними, пероральну, ректальну, зовнішню, аерозольну, ін'єкційну і парентеральну доставку, включаючи внутрішньом'язові, підшкірні, внутрішньовенні, інтрамедулярні ін'єкції, інтратекальні, прямі внутрішньошлункові, внутрішньочеревні, інтраназальні і внутрішньоочні ін'єкції. У деяких варіантах реалізації ефективна кількість однієї або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль) може бути введена внутрішньом'язово. В інших варіантах реалізації ефективна кількість однієї або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль) може бути введена інтраназально. В інших варіантах реалізації ефективна кількість однієї або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль) може бути введена підшкірно. І ще в інших варіантах реалізації ефективна кількість однієї або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль) може бути введена перорально.

[0110] Для перорального введення одна або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль) можуть бути приготовлені у вигляді таблеток, пігулок, драже, капсул, рідин, гелів, сиропів, суспензій, суспензій і т.п. для перорального приймання усередину суб'єктом, який підлягає лікуванню.

Ін'єкційні лікарські засоби можуть бути отримані у звичайних формах, або у вигляді рідких розчинів, або у вигляді суспензій, у твердих формах, що підходять для приготування розчину або суспензії в рідині перед ін'єкцією, або у вигляді емульсій. Фармацевтичні композиції для інтраназального введення також можуть включати краплі або спреї, часто одержувані для того, щоб сприяти стимуляції виділень із носа.

[0111] Також сполуку можна вводити місцево, а не системно, наприклад, за допомогою ін'єкції сполуки безпосередньо в інфіковану область, часто у вигляді складу-депо або складу з уповільненим вивільненням. Крім того, можна вводити сполуку в системі націленої доставки лікарських засобів, наприклад, у ліпосомах, покритих тканеспецифічним антитілом. Ліпосоми будуть націлені на конкретний орган і будуть селективно поглинені їм.

[0112] Композиції, при бажанні, можуть бути представлені в упаковці або дозуючому обладнанні, яке може містити одну або більше одиничних лікарських форм, що містять активний інгредієнт. Упаковка, наприклад, може включати металеву або пластикову фольгу, як наприклад блістерна упаковка. Упаковка або дозуюче обладнання можуть супроводжуватися інструкціями для введення. Також, упаковка або дозатор, можуть супроводжуватися повідомленням, пов'язаним з ємністю, у формі, запропонованої державним органом, що регулюють виробництво, застосування або продаж лікарських засобів, і це повідомлення відбиває схвалення зазначеним органом форми лікарського засобу для введення людині або тварині. Таким повідомленням, наприклад, може бути маркування, схвалена Управлінням за контролем харчових продуктів і лікарських засобів США для лікарських засобів, що відпускаються за рецептом, або схвалений листок-вкладиш для продукту. Композиції, які можуть містити сполуку, описані в даному документі, приготовлені в сумісному фармацевтичному носії, також можуть бути отримані, поміщені в підходящу ємність і промарковані для лікування зазначеного стану.

Способи застосування:

[0113] Деякі варіанти реалізації, описані в даному документі, відносяться до способу полегшення, лікування і/або запобігання ортоміксовірусної інфекції, яка може включати введення ефективною кількістю однієї або більше сполук, описаних у даному документі, або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль).

[0114] Інші варіанти реалізації, що описані в даному документі, відносяться до способу інгібування реплікації ортоміксовірусного вірусу, який може включати приведення клітини, інфікованої ортоміксовірусним вірусом, у контакт із ефективною кількістю сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль).

[0115] У деяких варіантах реалізації ефективна кількість однієї або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятих солей і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль), може бути застосована для лікування і/або полегшення вірусної інфекції грипу. В інших варіантах реалізації ефективна кількість однієї або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятих солей і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль), може бути застосована для запобігання вірусної інфекції грипу.

[0116] У деяких варіантах реалізації ефективна кількість однієї або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятих солей і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль) може бути застосована для інгібування реплікації вірусу грипу. У деяких варіантах реалізації ефективна кількість однієї або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятих солей і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль) може бути застосована для інгібування полімеразного комплексу вірусу грипу. У деяких варіантах реалізації ефективна кількість однієї або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятих солей і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль) може бути застосована для інгібування і/або зниження

ендонуклеазної активності ендонуклеази вірусу грипу, який може включати приведення активного центру ендонуклеази в контакт зі сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю. У деяких варіантах реалізації одна або більше сполук, описаних у даному документі, інгібує і/або зменшує здатність ендонуклеази розщеплювати мРНК.

[0117] У деяких варіантах реалізації, включаючи варіанти реалізації, представлені в попередніх абзацах, вірусна інфекція грипу може являти собою вірусну інфекцію грипу А. В інших варіантах реалізації, включаючи варіанти реалізації, представлені в попередніх абзацах, вірусна інфекція грипу може являти собою вірусну інфекцію грипу В. В інших варіантах реалізації, включаючи варіанти реалізації, представлені в попередніх абзацах, вірусна інфекція грипу може являти собою вірусну інфекцію грипу С. У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, можуть бути застосовані для лікування або полегшення одного або більше підтипів грипу. Наприклад, сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, можуть бути застосовані для лікування H1N1 і/або H3N2. Крім того або в якості альтернативи, сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, можуть бути застосовані для лікування H2N2, H5N1 і/або H7N9. У деяких варіантах реалізації сполука, описана в даному документі (сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль), може бути ефективною проти більш ніж 1 підтипу грипу. Наприклад, сполука, описана в даному документі (сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль), може бути ефективною проти 2, 3, 4 і/або 5 або більше підтипів грипу.

[0118] У деяких варіантах реалізації ефективна кількість однієї або більше сполук формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль), може бути застосована для лікування і/або полегшення респіраторної вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів, приписуваної (прямо і/або опосередковано) вірусній інфекції грипу. У деяких варіантах реалізації ефективна кількість однієї або більше сполук формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль), може бути застосована для лікування і/або полегшення респіраторної вірусної інфекції нижніх дихальних шляхів, приписуваної (прямо і/або опосередковано) вірусній інфекції грипу. У деяких варіантах реалізації ефективна кількість однієї або більше сполук формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль), може бути застосована для лікування і/або полегшення одного або більше симптомів вірусної інфекції грипу (таких як, описані в даному документі). У деяких варіантах реалізації ефективна кількість однієї або більше сполук формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль) може бути застосована для лікування і/або полегшення бронхіоліту і/або трахеобронхіту через вірусну інфекцію грипу. У деяких варіантах реалізації ефективна кількість однієї або більше сполук формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль), може бути застосована для лікування або полегшення пневмонії через вірусну інфекцію грипу. У деяких варіантах реалізації ефективна кількість однієї або більше сполук формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль), може бути застосована для лікування або полегшення стану, викликаного через вірусну інфекцію грипу.

[0119] У деяких варіантах реалізації ефективна кількість однієї або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятих солей і/або фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше сполук, описаних у даному документі (наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль), може бути застосована для зменшення важкості одного або більше симптомів інфекції грипу. Приклади симптомів включають, але не обмежуються ними, наступні: лихоманка, озноб, кашель, хворе горло, нежить, м'язові болі, болі в тілі, головний біль, утом, нудота і/або діарея.

[0120] Використовувані в даному документі терміни «запобігати» і «запобігання» означають, що в суб'єкта не розвивається інфекція, тому що суб'єкт має імунітет проти інфекції, або якщо суб'єкт стає інфікованим, тяжкість захворювання стає меншою в порівнянні з тяжкістю захворювання, якби суб'єктові не вводили/суб'єкт не одержував сполуки. Приклади форм

запобігання включають профілактичне введення суб'єктові, який був або може бути підданий впливу інфекційного агента, такого як ортоміксовірус (наприклад, вірус грипу).

[0121] Використовувані в даному документі терміни «лікувати», «проведення лікування», «лікування», «терапевтичний» і «терапія» не обов'язково означають повне лікування або усунення захворювання або стану. Будь-яке пом'якшення будь-яких небажаних ознак або симптомів захворювання або стану, тією чи іншою мірою, може розглядатися як лікування і/або терапія. Крім того, лікування може включати дії, які можуть погіршити загальне гарне самопочуття суб'єкта або зовнішній вигляд.

[0122] Терміни «терапевтично ефективна кількість» і «ефективна кількість» застосовують для вказівки кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, який викликає зазначену біологічну або медичну відповідну реакцію. Наприклад, терапевтично ефективна кількість сполуки може являти собою кількість, що необхідна для запобігання, пом'якшення або полегшення симптомів захворювання або продовження життя суб'єкта, який зазнає лікування. Така відповідна реакція може відбуватися в тканині, частині організму, тварині або людині і включає полегшення ознак або симптомів захворювання, яке зазнає лікування. Визначення ефективною кількості перебуває в межах компетенції фахівців у даній області техніки з врахуванням відомостей, розкритих у даному документі. Терапевтично ефективна кількість сполук, розкритих у даному документі, вимагає, що доза буде залежати від способу введення, виду тварини, включаючи людину, що зазнає лікування, і фізичних характеристик конкретно розглянутої тварини. Доза може бути адаптована для досягнення бажаного ефекту, але буде залежати від таких факторів як тяжкість, харчування, що супроводжує лікування і інших факторів, які будуть визначені фахівцями в даній області медичної техніки.

[0123] Використовуваний у даному документі термін «суб'єкт» відноситься до тварини, яка являє собою об'єкт лікування, спостереження або експерименту. Термін «тварина» включає холодно- і теплокровних хребетних і безхребетних, таких як риби, молюски, плазуни і, зокрема, ссавці. Термін «ссавець» включає, без обмеження, мишей, пацюків, кроликів, морських свинок, собак, кішок, овець, кіз, корів, коней, приматів, таких як мавпи, шимпанзе і людиноподібні мавпи, і, зокрема, людей. У деяких варіантах реалізації суб'єкт являє собою людину.

[0124] Різні індикатори для визначення ефективності способу лікування ортоміксовірусної вірусної інфекції відомі фахівцям у даній області техніки. Приклад придатних індикаторів включає, але не обмежується ними, зниження вірусного навантаження, зменшення реплікації вірусу, зменшення часу до сіроконверсії (вірус, невизначуваний у сироватці пацієнта), зниження тяжкості захворювання або смертності в клінічних випробуваннях і/або інший індикатор відповіді відносно захворювання.

[0125] У деяких варіантах реалізації ефективна кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, являє собою кількість, яка є ефективною для зниження титрів вірусу до більш низького рівня, наприклад, від приблизно $10E4$ TCID₅₀/мл (TCID = доза інфекції в культурі тканини) до приблизно $10E3$ TCID₅₀/мл або до приблизно 100 TCID₅₀/мл, або до приблизно 10 TCID₅₀/мл. У деяких варіантах реалізації ефективна кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, являє собою кількість, яка є ефективною для зниження вірусного навантаження в порівнянні з вірусним навантаженням до введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. Наприклад, при цьому, вірусне навантаження визначають до введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, і знову після початку режиму лікування сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю (наприклад, через 10 днів після початку лікування). У деяких варіантах реалізації ефективна кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, може являти собою кількість, яка є ефективною у зниженні вірусного навантаження до менше ніж приблизно $10E4$ TCID₅₀/мл. У деяких варіантах реалізації ефективна кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі являє собою кількість, яка є ефективною для досягнення зниження титру вірусу в мазку з носоглотки або в зразку назального змиву суб'єкта в діапазоні від приблизно $1,5\text{-log}$ до приблизно $2,5\text{-log}$ або приблизно від 3-log до приблизно 4-log щодо вірусного навантаження до введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. Наприклад, при цьому, вірусне навантаження визначають до введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і знову після початку режиму лікування сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю (наприклад, через 10 днів після початку лікування).

[0126] У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, можуть забезпечити досягнення одного або більше загальних показників якості життя, пов'язаних зі здоров'ям, таких як скорочення тривалості захворювання, зниження тяжкості захворювання, зменшення часу для повернення до нормального стану здоров'я і нормальної

активності, і зменшення часу для зниження виразності одного або більше симптомів ортоміксовірусної інфекції, у порівнянні з пацієнтом, які не одержували лікування. У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, може призвести до зменшення тривалості і/або важкості одного або більше симптомів, пов'язаних з ортоміксовірусною інфекцією, у порівнянні із суб'єктом, які не одержували лікування. Симптоми ортоміксовірусної інфекції описані в даному документі і включають, але не обмежуються ними, кашель, міалгія (біль у м'язах), назальна обструкція, біль у горлі, втома, головний біль і лихоманка. У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль дозволяє зменшити одне або більше вторинних ускладнень, пов'язаних з ортоміксовірусною інфекцією, включаючи, але не обмежуючись ними, отит середнього вуха (вушне запалення), синусит, бронхіт і пневмонія, у порівнянні із суб'єктом, які не одержували лікування.

[0127] У деяких варіантах реалізації сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть призвести до, щонайменше, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100- кратного і більше зниженню в реплікації ортоміксовірусу, щодо рівнів до лікування суб'єкта, як визначено після початку режиму лікування (наприклад, через 10 днів після початку лікування). У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, можуть призвести до зниження реплікації ортоміксовірусу, щодо рівнів до лікування в діапазоні від приблизно 2 до приблизно 5 раз, від приблизно 10 до приблизно 20 раз, від приблизно 15 до приблизно 40 раз або від приблизно 50 до приблизно 100 раз. У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, можуть призвести до зниження ортоміксовірусної реплікації в діапазоні від 1 до 1,5 log, від 1,5 log до 2 log, від 2 log до 2,5 log, від 2,5 до 3 log або від 3 до 3,5 log зниження реплікації ортоміксовірусу в порівнянні зі зниженням реплікації ортоміксовірусу, досягнутим за допомогою осельтамівіра (Tamiflu®) або може досягти такого ж зниження як і при терапії осельтамівіром (Tamiflu®), але в більш короткий період часу, наприклад, в один день, два дні, три дні або чотири дні, у порівнянні з після 5-ти денної терапії осельтамівіром (Tamiflu®).

[0128] Після закінчення деякого періоду часу інфекційні агенти можуть виробляти резистентність (стійкість) до одного або більше терапевтичних агентів. Термін «резистентність», використовуваний у даному документі відноситься до вірусного штаму, що демонструє відстрочену, зменшену і/або нульову відповідь на терапевтичний (-ні) агент (-и). Наприклад, після лікування із противірусним агентом вірусне навантаження суб'єкта, інфікованого резистентним вірусом, може бути знижене до меншого ступеня, у порівнянні з кількістю зниженого вірусного навантаження, яке демонструється суб'єктом, інфікованим нерезистентним штамом. У деяких варіантах реалізації сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути введені пацієнтові, інфікованому вірусом грипу, який є резистентним до одного або більше різних агентів проти грипу (наприклад, амантадину, римантадину і/або осельтамівіру). У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути введені пацієнтові, інфікованому вірусом грипу, який є резистентним до інгібітора білка M2. У деяких варіантах реалізації розвиток резистентних штамів грипу вповільнюється, коли суб'єкти одержують лікування сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю, у порівнянні з розвитком штамів грипу, резистентних до інших лікарських засобів проти грипу.

[0129] У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, можуть зменшити відсоток суб'єктів, які мають ускладнення від вірусної інфекції грипу в порівнянні з відсотком суб'єктів, які зазнають ускладнення, піддаючись лікуванню осельтамівіром. Наприклад, відсоток суб'єктів, що зазнають лікування сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю, які мають ускладнення, може бути на 10%, 25%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% і 90% менше в порівнянні із суб'єктами, що зазнають лікування осельтамівіром.

[0130] У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, або фармацевтична композиція, яка містить сполуки, описані в даному документі, можуть бути застосовані в комбінації з одним або більше додатковими агентом (-ами). У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути застосовані в комбінації з одним або більше агентами, застосовуваними в цей час у загальноприйнятому стандарті для лікування грипу. Наприклад, додатковий агент може являти собою амантадин (адамantan-1-амін, Симметрел (Symmetrel)), римантадин (Флумадин (Flumadine)), занамівір (Реленза (Relenza)) і осельтамівір (Таміфлю (Tamiflu)). Для лікування грипу, додаткові агенти включають, але не обмежуються ними, інгібітор нейрамінідази, інгібітор білка M2, інгібітор полімерази, інгібітор PB2, перамівір ((1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1- ацетамідо-2-

етилбутил]-4-(діамінометилиденаміно)-2-гідроксициклопентан-1-карбонову кислоту, BioCryst Pharmaceuticals), ланінамівір ((4S,5R,6R)-5-ацетамідо-4-карбамімідамідо-6-[(1R,2R)-3-гідрокси-2-метоксипропіл]-5,6-дигідро-4H-піран-2-карбонову кислоту), фавіпіравір (T-705, 6-фтор-3-гідрокси-2-піразинкарбоксамід), ланінамівіру октаноат ((3R,4S)-3-ацетамідо-4-гуанідино-2-((1S,2S)-2-гідрокси-1-метокси-3-(октаноїлокси)пропіл)-3,4-дигідро-2H-піран-6-карбонову кислоту), флюдазу (DAS181, NexBio), ADS-8902 (амантадин HCl/осельтамівір/рибавірин, Adamas Pharmaceuticals), імуномодулятор (наприклад, інтерферон 1-ого типу), берапрост (4-[2-гідрокси-1-[(E)-3-гідрокси-4-метилокт-1-ен-6-ініл]-2,3,3a,8b-тетрагідро-1H-циклопента[b][1]бензофуран-5-іл]бутанову кислоту), Ньюджин (Neugene®), рибавірин, (R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)-4,4-диметилпентанову кислоту (речовина з реєстраційним номером CAS 1422050-75-6), (2S,3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)біцикло[2,2,2]октан-2-карбонову кислоту (речовина з реєстраційним номером CAS 1259366-34-1, VX-787), Флюміст Квадривалент (FluMistQuadrivalent® (MedImmune)), Флюарікс Квадривалент (Fluarix® Quadrivalent (GlaxoSmithKline)), Флюзон Квадривалент (Fluzone® Quadrivalent (SanofiPasteur)), Флюцелвакс (Flucelvac® (Novartis)) і Флюблок (FluBlok® (ProteinSciences)). У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, або фармацевтична композиція, яка містить сполуку, описану в даному документі, можуть бути використані в комбінації з осельтамівіром.

[0131] Інтерферони 1-ого типу відомі фахівцям у даній області техніки. Необмежений перелік прикладів включає: альфа-інтерферони, бета-інтерферони, дельта-інтерферони, омега-інтерферони, тау-інтерферони, х-інтерферони, консенсус-інтерферони і асіало-інтерферони. Інтерферони 1-ого типу можуть бути пегільовані. Приклади конкретних інтерферонів 1-ого типу включають: інтерферон альфа 1A, інтерферон альфа 1B, інтерферон альфа 2A, інтерферон альфа 2B, пегільований інтерферон альфа 2a (ПЕГАСИС (PEGASYS), Roche), рекомбінантний інтерферон альфа 2a (РОФЕРОН (ROFERON), Roche), інгаляційний інтерферон альфа 2b (AERX, Aradigm), пегільований-інтерферон альфа 2b (АЛЬБУФЕРОН (ALBUFERON), Human Genome Sciences/Novartis), ПЕГИНТРОН (PEGINTRON), Schering), рекомбінантний інтерферон альфа 2b (ІНТРОН-А (INTRON A), Schering), пегільований інтерферон альфа 2b (ПЕПНТРОН (PEG-INTRON), Schering), ВИРАФЕРОНПЕГ (VIRAFERONPEG), Schering), інтерферон бета-1a (РЕБІФ (REBIF), Serono, Inc. і Pfizer), консенсус-інтерферон альфа (ІНФЕРГЕН (INFERGEN), Valeant Pharmaceutical).

[0132] У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, можуть бути введені разом з одним або більше додатковими агентами у вигляді єдиної фармацевтичної композиції. У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, можуть бути введені з одним або більше додатковими агентами у вигляді двох або більше окремих фармацевтичних композицій. Наприклад, сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, можуть бути введені в одній фармацевтичній композиції, і щонайменше, один з додаткових агентів може бути введений у другій фармацевтичній композиції. У випадку наявності щонайменше двох додаткових агентів один або більше із зазначених додаткових агентів може бути представлений у першій фармацевтичній композиції, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, а щонайменше один інший додатковий агент може бути представлений у другій фармацевтичній композиції.

[0133] Порядок введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі з одним або більше додатковими агентами може змінюватися. У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути введені до всіх додаткових агентів. В інших варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути введені до щонайменше одного додаткового агента. В інших варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути введені одночасно з одним або більше додатковими агентами. І в інших варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути введені після введення щонайменше одного додаткового агента. У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути введені після введення всіх додаткових агентів.

[0134] У деяких варіантах реалізації комбінація сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з одним або більше додатковим (-ми) агентом (-ми) може мати адитивний ефект. У деяких варіантах реалізації комбінація сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з одним або більше додатковим (-ми) агентом (-ми) може мати синергічний ефект. У деяких варіантах реалізації комбінація сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з одним або більше додатковим (-ми) агентом (-

ми) може мати сильний синергічний ефект. У деяких варіантах реалізації комбінація сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з одним або більше додатковим (-ми) агентом (-ми) не є антагоністичною.

[0135] Використовуваний у даному документі термін «антагоністичний» означає, що активність комбінації сполук є меншою, у порівнянні із сумою активностей сполук у комбінації, коли активність кожної сполуки визначається індивідуально (тобто у вигляді одиничної сполуки). Використовуваний у даному документі термін «синергічний ефект» означає, що активність комбінації сполук є більшою, ніж сума індивідуальних активностей сполук у комбінації, коли активність кожної сполуки визначена індивідуально. Використовуваний у даному документі термін «адитивний ефект» означає, що активність комбінації сполук є приблизно рівною сумі індивідуальних активностей сполуки в комбінації, коли активність кожної сполуки визначена індивідуально.

[0136] Потенційна перевага використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з одним або більше додатковим агентом (-ми), описаним (-ми) вище, включаючи фармацевтично прийнятні солі і проліки зазначених сполук, може полягати у зниженні необхідної кількості (кількостей) одного або більше додаткових агентів, включаючи фармацевтично прийнятні солі і проліки зазначених сполук, які є ефективними при лікуванні хворобливих станів, розкритих у даному документі (наприклад, грипу), у порівнянні з кількістю, яка потрібно для досягнення такого ж терапевтичного результату, коли зазначені один або більше додаткових агентів, включаючи фармацевтично прийнятні солі і проліки зазначених сполук, вводять без сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. Наприклад, кількість додаткового агента, описаного вище, включаючи фармацевтично прийнятну сіль і проліки зазначених сполук, може бути менше, коли він вводиться в комбінації зі сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю, у порівнянні з кількістю додаткового агента, включаючи фармацевтично прийнятну сіль і проліки зазначених сполук, необхідних для досягнення такого ж зниження вірусного навантаження, як у випадку введення при монотерапії. Інша потенційна перевага використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з одним або більше додатковим (-ми) агентом (-ми), описаним (-ми) вище, включаючи фармацевтично прийнятні солі і проліки зазначених сполук являє собою застосування двох або більше сполук, що мають різні механізми дії, що може створити більш високий бар'єр до розвитку резистентних вірусних штамів у порівнянні з бар'єром, коли сполуку вводять у вигляді монотерапії.

[0137] Додаткові переваги використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з одним або більш додатковим агентом (-ми), описаними вище, включаючи фармацевтично прийнятні солі і проліки зазначених сполук, можуть включати практичну відсутність перехресної резистентності між сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю і одним або більше додатковим агентом (-ми), описаними вище (включаючи фармацевтично прийнятні солі і проліки зазначених сполук); різні способи видалення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і одного або більше додаткових агентів, описаних вище (включаючи фармацевтично прийнятні солі і проліки зазначених сполук); практично без перекривання профілів токсичності між сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю і одним або більше додатковим (-ми) агентом (-ми), описаним (-ми) вище (включаючи фармацевтично прийнятні солі і проліки зазначених сполук); практично без значного ефекту на цитохром P450; і/або практично без фармакокінетичної взаємодії між сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю і одним або більше додатковим (-ми) агентом (-ми), описаним (-ми) вище, включаючи фармацевтично прийнятні солі і проліки зазначених сполук.

[0138] Як буде очевидно для фахівця в даній області техніки, придатна для введення *in vivo* доза і конкретний спосіб введення будуть варіюватися залежно від віку, ваги, тяжкості патологічного стану і виду ссавців, яких лікують, використовуваних конкретних сполук і конкретного застосування для якого ці сполуки використовуються. Визначення ефективних рівнів дозування, тобто рівнів дозування необхідних для досягнення бажаного результату, може бути здійснене фахівцем у даній області техніки із застосуванням стандартних способів, наприклад, клінічні випробування на людині і дослідження *in vitro*.

[0139] Дозування може варіюватися в широкому діапазоні залежно від бажаного ефекту і терапевтичних показань. В якості альтернативи, дозування можуть ґрунтуватися і розраховуватися на за площею поверхні пацієнта, як це розуміється фахівцями в даній області техніки. Хоча точне дозування буде визначено залежно від конкретного лікарського засобу, у більшості випадків, деякі узагальнення щодо дозування можуть бути зроблені. Добовий режим дозування для дорослої людини, яка є пацієнтом, може бути, наприклад, перорально в дозі від

0,01 мг до 3000 мг кожного активного інгредієнта, переважно від 1 мг до 700 мг, наприклад, від 5 до 200 мг. Дозування може бути одиничною дозою або серіями двох або більше призначених курсів одного або більше днів, як це необхідно суб'єктові. У деяких варіантах реалізації сполуки будуть вводитися протягом періоду безперервної терапії, наприклад протягом тижня або

більше, або протягом місяців, або років.
[0140] У випадках, коли дози сполук для людини були встановлені у відношенні щонайменше деяких станів, можуть бути застосовані ці ж самі дозування або дозування, які складають приблизно від 0,1% до 500%, більш переважно приблизно від 25% до 250% від встановленої дози для людини. Там, де не встановлена ніяка доза для людини, як буде у випадку заново-відкритих фармацевтичних композицій доза, що підходить для людини, може бути визначена, виходячи зі значень ED₅₀ або ID₅₀, або інших відповідних значень, отриманих у результаті досліджень *in vitro* або *in vivo*, згідно з визначенням за допомогою токсикологічних досліджень і дослідженнями ефективності на тваринах.

[0141] У випадках введення фармацевтично прийнятної солі, дозування можуть бути розраховані на вільну основу. Як буде зрозуміло фахівцям у даній області техніки, у деяких ситуаціях може бути необхідне введення сполук, розкритих у даному документі в кількостях, які перевищують або навіть значно перевищують вищевикладений переважний діапазон дозування, для того щоб ефективно і активно лікувати особливо агресивні захворювання або інфекції.

[0142] Кількість дози і інтервал доз можуть бути встановлені індивідуально, щоб забезпечити рівні активного фрагмента в плазмі, які є достатніми для підтримки ефектів модулювання або мінімальної ефективної концентрації (МЕК). МЕК буде різною для кожної сполуки, але може бути оцінене з даних *in vitro*. Дозування, необхідні для досягнення МЕК, будуть залежати від індивідуальних характеристик і способу введення. Проте, для визначення концентрацій у плазмі можуть бути застосовані аналізи за допомогою ВЕРХ або біоаналізи. Інтервали дозувань можуть також бути визначені із застосуванням величини МЕК. Композиції слід вводити із застосуванням схеми, яка забезпечує підтримку рівнів у плазмі вище МЕК на 10-90% протягом часу, переважно на 30-90% і більш переважно на 50- 90%. У випадках місцевого введення або селективного поглинання, ефективна місцева концентрація лікарського засобу може не бути пов'язана з концентрацією в плазмі.

[0143] Слід зазначити, що лікар повинен знати як і коли закінчити, призупинити або відрегулювати введення через токсичність або дисфункції органів. І навпаки, лікар повинен також знати, як відрегулювати лікування до більш високих рівнів, якщо клінічна реакція не була адекватною (крім токсичності). Величина введеної дози для регуляції певного розладу буде різною залежно від тяжкості стану підлягаючого лікуванню і від способу введення. Тяжкість тстану може, наприклад, бути оцінена частково за допомогою стандартних прогностичних способів оцінки. Додатково, доза і можливо частота приймання дози будуть також різними відповідно до віку, маси тіла і реакції окремого пацієнта. Програма, порівняна з обговорюваною вище, може бути застосована у ветеринарній медицині.

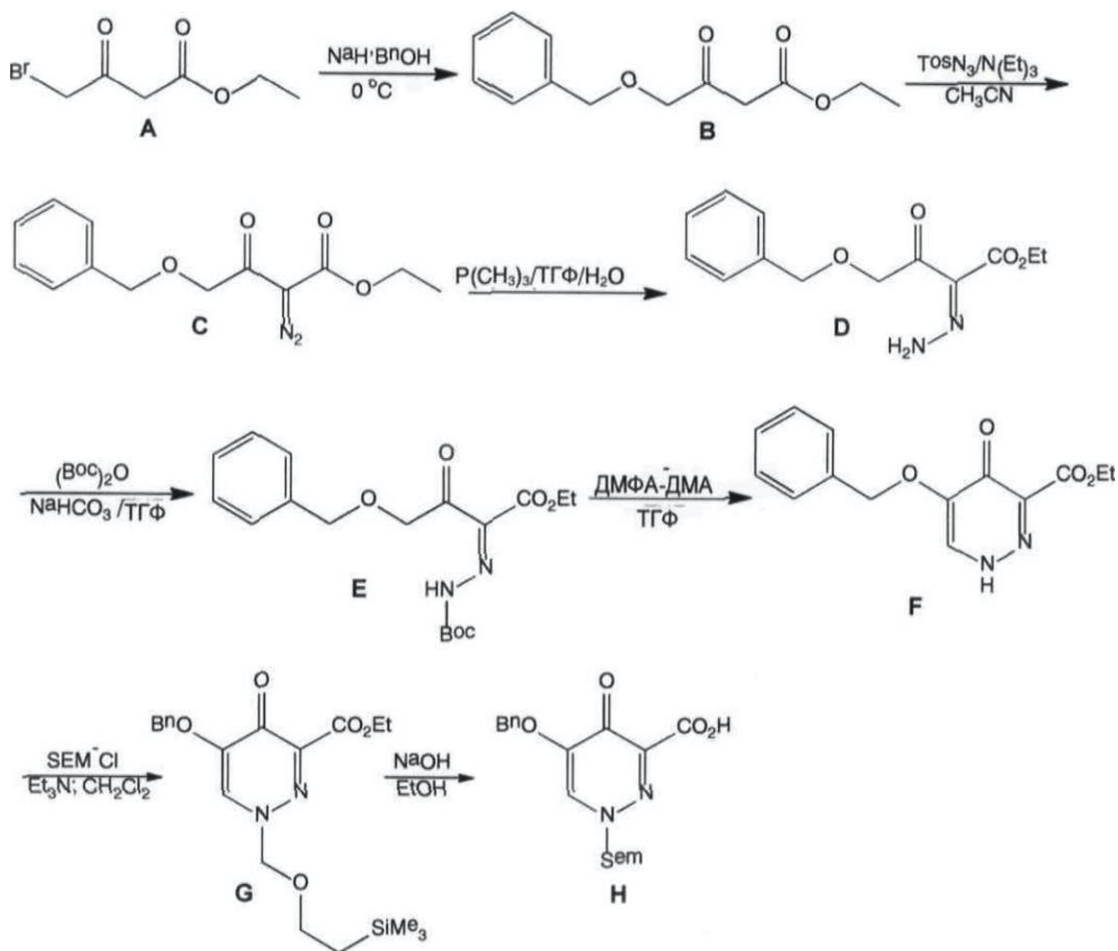
[0144] Сполуки, що розкриті в даному документі можуть бути оцінені на ефективність і токсичність із застосуванням відомих способів. Наприклад, токсикологічні характеристики конкретної сполуки або підмножини сполук, що містять певні хімічні фрагменти, можуть бути встановлені за допомогою визначення токсичності *in vitro* щодо клітинної лінії, такої як лінія клітин ссавців і переважно людини. Результати таких досліджень часто пророкують токсичність у тварин, таких як ссавці або, більш конкретно, у людей. В якості альтернативи, токсичність конкретних сполук на моделях тварин, таких як миші, пацюки, кролики або мавпи, може бути визначена із застосуванням відомих способів. Ефективність конкретної сполуки може бути встановлена із застосуванням декількох загальноновизнаних способів, таких як способи *in vitro*, тваринні моделі або клінічні випробування на людях. При виборі моделі для визначення ефективності, фахівець у даній області техніки може керуватися сучасним положенням у даній області техніки, щоб вибрати підходящу модель, дозу, спосіб введення і/або режим.

Приклади

[0145] Додаткові варіанти реалізації розкриті більш докладно в наступних прикладах, які не призначені для обмеження будь-яким чином об'єму претензій даного винаходу.

Приклад ІА

Синтез сполуки Н



[0146] До розчину NaH (21,8 г, 912 ммоль, 3,0 екв.), що перемішується в ТГФ (300 мл) додавали BuOH (32,8 г, 304,0 ммоль, 1,0 екв.) в атмосфері N_2 при 0°C . Після додавання суміш перемішували протягом 30 хв. Порціями додавали сполуку А (63,5 г, 304,0 ммоль, 1,0 екв.). Суміші давали можливість нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом ще 12 год. Хід реакції контролювали за допомогою ТСХ (петролейний ефір (ПЕ): EtOAc = 5:1). До одержаної суміші підливали розчин 2 М HCl до $\text{pH} \sim 6$. Розчин піддавали екстракції за допомогою EtOAc (200 мл x 3). Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ: EtOAc = від 30:1 до 5:1) з одержанням сполуки В у вигляді безбарвного масла (46 г, 88,5 %). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,39-7,29 (m, 5H), 4,59 (s, 2H), 4,17-4,24 (q, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,31-1,22 (t, 3H).

[0147] До перемішаного розчину сполуки В (10,0 г, 42,3 ммоль, 1,0 екв.) в CH_3CN (20 мл) в атмосфері N_2 при 0°C додавали TosN_3 (8,35 г, 42,3 ммоль, 1,0 екв.) і TEA (12,84 г, 127,1 ммоль, 3,0 екв.). Одержану суміш перемішували при 0°C протягом 2 год. Суміш нагрівали до кімнатної температури (КТ) і перемішували протягом 6 год. Реакцію контролювали за допомогою ТСХ (ПЕ: EtOAc = 5:1). Після того, як спостерігалось повне перетворення, розчинник видаляли при зниженому тиску, і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ: EtOAc = від 30:1 до 5:1) з одержанням сполуки С у вигляді безбарвного масла (4,5 г, 40,5 %). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,39-7,26 (m, 5H), 4,64 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,29-4,24 (q, 2H), 1,32-1,28 (t, 3H).

[0148] До розчину сполуки С (4,04 г, 15,4 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (5 мл) додавали розчин $\text{P}(\text{CH}_3)_3/\text{TGF}$ (16,9 мл, 16,9 мм, 1,1 екв.) при КТ. Одержану суміш перемішували протягом 15 хв (згідно з показниками ТСХ, ПЕ: EtOAc = 2:1) і потім гасили водою (2,8 мл). Суміш перемішували протягом 15 хв і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ: EtOAc = від 5:1 до 2:1) з одержанням сполуки D у вигляді твердої речовини жовтого кольору (4,0 г, 98,2 %). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,39-7,24 (m, 5H), 4,66-4,66 (s, 1H), 4,66-4,61 (s, 2H), 4,53-4,53 (s, 1H), 4,31-4,24 (m, 2H), 1,35-1,29 (m, 3H).

[0149] До перемішаного розчину сполуки D (20,0 г, 75,7 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (100 мл) додавали NaHCO_3 (19,1 г, 227,3 ммоль, 3,0 екв.) і $(\text{Boc})_3\text{O}$ (22,84 г, 113,6 ммоль, 1,5 екв.). Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 год і контролювали за допомогою ТСХ (ПЕ:ЕтОАс = 2:1). Після того, як спостерігалось повне перетворення, розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у ЕтОАс (200 мл) і промивали водою (80 мл х 2). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕтОАс = 8:1) з одержанням сполуки Е у вигляді твердої речовини білого кольору (15 г, 54,30 %). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 11,59 (s, 1H), 7,40-7,26 (m, 5H), 4,71-4,61 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,71-4,27 (q, 2H), 1,70-1,48 (m, 9H), 1,38-1,24 (t, 3H).

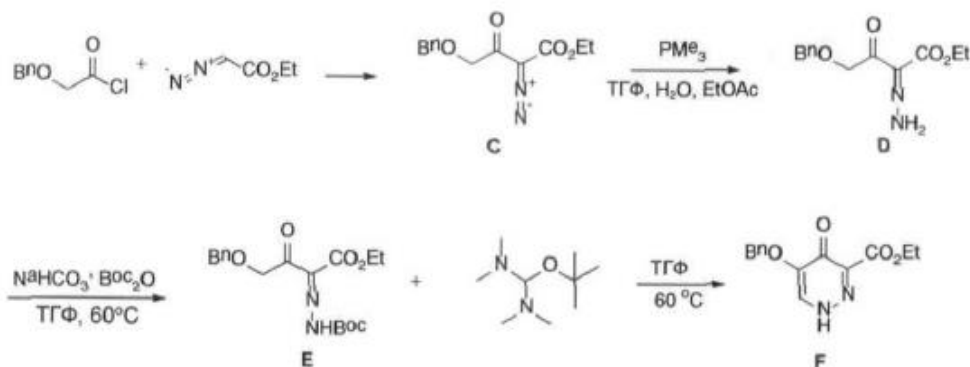
[0150] До розчину сполуки Е (4,2 г, 11,5 ммоль, 1 екв.) в ТГФ (100 мл) при КТ додавали ДМФА-ДМА (6,15 г, 51,7 ммоль, 4,5 екв.). Одержану суміш перемішували при КТ протягом 16 год. Після того, як спостерігалось повне перетворення заданими ТСХ, реакційну суміш обробляли водою (5~6 мл) і перемішували протягом 30 хв. Розчинник випарювали при зниженому тиску при 40-50 °С. Залишок кристалізували із ЕтОАс з одержанням чистого продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (0,5 г). Матковий розчин концентрували і очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ДХМ:MeOH = від 50:1 до 10:1) з одержанням сполуки F у вигляді твердої речовини (2,4 г, суммарно 75,95 %). РХ-МС (IEP) m/z = 275,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (розрах. = 274,1). Час утримання = 1,097 хв.

[0151] До розчину сполуки F (2,74 г, 10 ммоль) і TEA (3,03 г, 30 ммоль) в ДХМ (40 мл) при 0 °С, по краплях додавали 2-триметилсилілетокеимстилхлорид (SEMC1, 2,86 г, 20 ммоль). Після додавання одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Потім розчин повільно нагрівали до КТ і перемішували протягом 2 год. Суміш гасили, промивали 1 М водним розчином HCl (30 мл х 3), насиченим водним розчином NaHCO_3 (20 мл х 2) і водою. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням неочищеного масла (3,8 г), яке потім очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки G у вигляді безбарвного масла (3,0 г, 74%).

[0152] До перемішаного розчину сполуки G (2,02 г, 5,0 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0 °С, по краплях додавали водний розчин NaOH (1 М, 5 мл). Після додавання одержану суміш перемішували протягом 30 хв. MeOH видаляли при зниженому тиску. Отриманий водний розчин нейтралізували за допомогою 1 М HCl до pH ~ 2,0. Тверда речовина білого кольору випадала в осад, який потім фільтрували, промивали водою і сушили під вакуумом з одержанням сполуки H (1,5 г, 83 %) з високим ступенем чистоти. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 5,88 (s, 1 H), 7,49 - 7,41 (m, 5 H), 5,57 (s, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 3,63 (t, J = 8 Гц, 2H), 0,87 (t, J = 8 Гц, 2H), 0,02 (s, 9 H).

Приклад IV

Синтез сполуки F



[0153] В колбу з тефлоною мішалкою ємністю 100 мл вносили етилдїазоацетат (7,81 г; 2,00 екв.). Приєднували воздуховод для видалення газоподібних вторинних продуктів. Реакційну суміш перемішували і охолоджували на льодяній бані під час додавання бензильоксіацетилхлориду (5,80 г; 1,00 екв.), щоб підтримувати внутрішню температуру близької до кімнатної температури. Використовуючи періодичне охолодження, реакційну суміш витримували при 20-25 °С протягом 70 хв і потім перемішували при КТ протягом ночі. Хід реакції контролювали за допомогою ТСХ (25% ЕтОАс/гексан; R_f EDA ~0,6; R_f продукту ~ 0,5), реакцію завершували через 12 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ЕтОАс (45 мл), переносили в ділільну воронку і промивали послідовно насиченим водним розчином карбонату калію (15 мл) і сольовим розчином (15 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію,

фільтрували і переносили в колбу ємністю 250 мл. Сполуку С використовували без додаткового очищення.

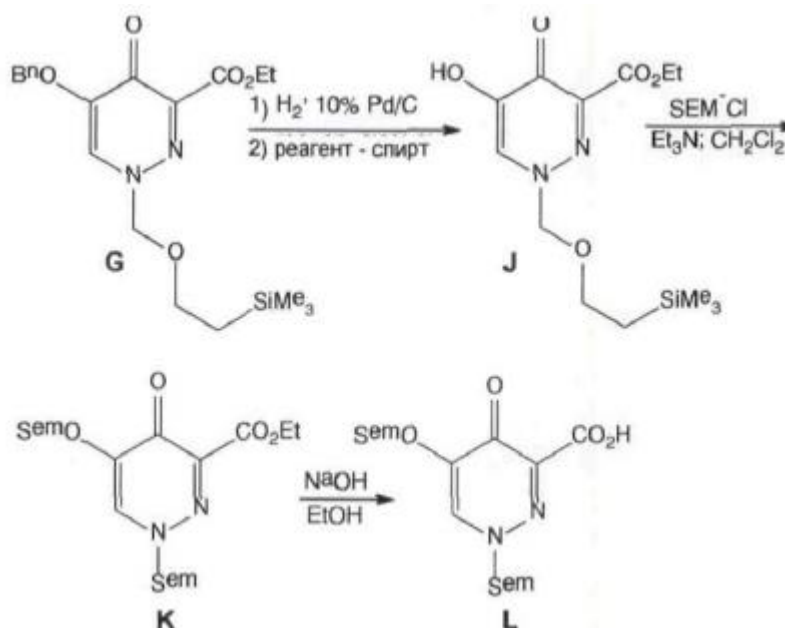
[0154] Колбу, що містить сполуку С, продували аргоном. Додавали PMe_3 (30 мл; 1,0 екв.; 1,0 М в ТГФ). Підтримували внутрішню температуру близько КТ, використовуючи льодяну баню під час додавання PMe_3 . Реакцію контролювали за допомогою ТСХ (25% EtOAc/гексан; R_F вихідної речовини $\sim 0,5$; R_F продукту $\sim 0,1$), було визначено, що реакція закінчилася за 5 хв. Розчин переносили в ділільну воронку і промивали водою (2 x 15 мл) і сольовим розчином, і сушили над сульфатом натрію. Органічний шар концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки D (9,63 г) у вигляді масла помаранчевого кольору.

[0155] Сполуку D розчиняли в ТГФ (75 мл). Додавали NaHCO_3 (7,51 г; 3,00 екв.) і $\text{B}(\text{OC}_2\text{O})$ (7,07 г; 1,09 екв.). Одержану суміш перемішували і нагрівали до 60°C . Реакцію вважали завершеною за допомогою ТСХ через 30 хв (50% EtOAc/гексан; R_F вихідної речовини $\sim 0,4$, R_F продукту $\sim 0,9$). Реакційну суміш охолоджували до КТ, фільтрували через крупнопористий скляний фільтр і промивали EtOAc (40 мл). Фільтрат промивали сумішшю сольовий розчин:вода у співвідношенні 1:1 (50 мл) і сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням твердої речовини жовтого кольору, яку піддавали суспендуванню з гексаном (75 мл) і фільтрували через середньопористий скляний фільтр. Твердий залишок піддавали суспендуванню з додатковою порцією гексану (40 мл) і фільтрували досуха (сушили при 80°C) з одержанням сполуки E (6,60 г, з виходом 60,8 % після 3 стадій) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

[0156] Розчин сполуки E (5,90 г; 1,0 екв.) в безводному ТГФ (18 мл) поміщали в крапельну воронку і додавали протягом 5 хв при 60°C , механічно перемішували розчин трет-бутоксис(диметиламіно)метану (3 екв.) в безводному ТГФ (80 мл). Через 10 хв, реакцію контролювали за допомогою ТСХ (25% EtOAc/гексан; R_F вихідної речовини $\sim 0,5$; R_F продукту \sim на стартовій лінії) і вважали завершеною протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до КТ на льодяній бані. Порції 4 М HCl /діоксан (кожна порція по 5 мл) додавали до тих пір, поки зразки, які піддавали контакту зі зволоженою індикаторною бумагою, не були відмічені як сильно кислі. Під час додавання температуру суміші підтримували близькою до КТ за допомогою льодяної бані. Одержану густу суспензію розбавляли ТГФ (35 мл), збирали за допомогою вакуумної фільтрації (крупнопористий скляний фільтр), і промивали сумішшю ацетон:вода у співвідношенні 1:1 (2 x 17 мл). Осад на фільтрі перемішували з ацетоном (16 мл) і фільтрували 4 рази з одержанням сполуки F (3,8 г, 85,3 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклад 2

Синтез сполуки L



[0157] До розчину сполуки G (9,0 г, 22,2 ммоль) в реагенті-спирті (110 мл) додавали 10% Pd на вугіллі (700 мг; 3 мольн. %). Реакційну колбу продували воднем під вакуумом і суспензію інтенсивно перемішували при КТ в атмосфері водню (тиск балона) протягом 2 год (аналіз за

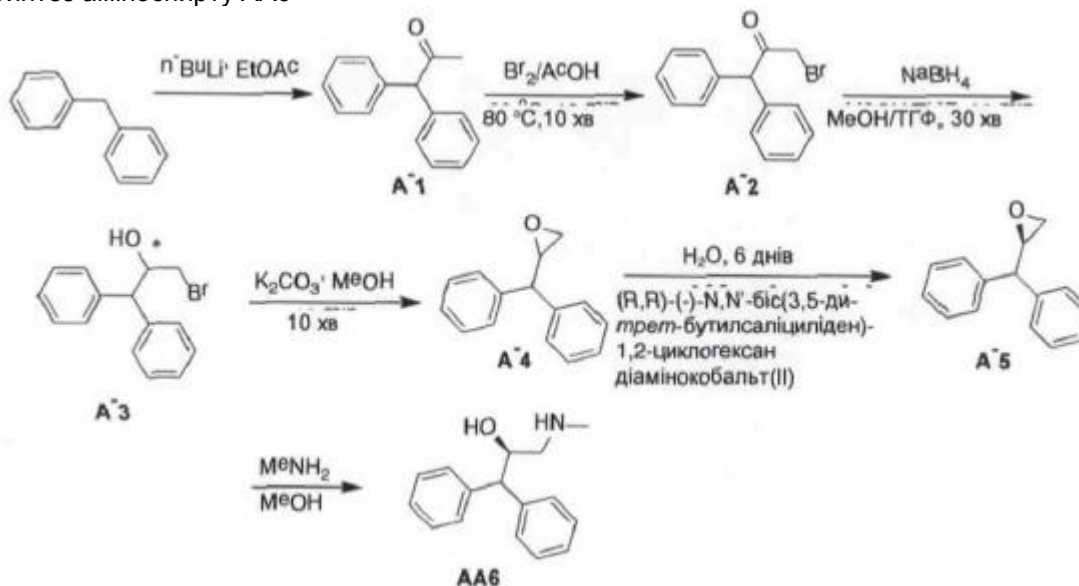
допомогою РХ-МС показав повне перетворення). Одержану суміш фільтрували через цілит з подальшим промиванням з використанням 10% MeOH/CH₂Cl₂ (50 мл). Фільтрат концентрували з одержанням сполуки J у вигляді кристалічної твердої речовини жовтувато-коричневого кольору (6,9 г), яку використовували без додаткового очищення.

5 [0158] До розчину сполуки J (6,9 г, 22 ммоль) і триетиламіну (9,2 мл г, 22 ммоль) в ДХМ (80 мл) при 0 °С, по краплях додавали 2-триметилсилілетоксиметилхлорид (SEMCl, 5,27 мл, 29,8 ммоль). Після додавання льодяну баню видаляли, і одержану суміш перемішували при КТ протягом ночі. Аналіз за допомогою ТСХ показав, що сполука J ще залишилася. Додатково
10 додавали 2-триметилсилілетоксиметилхлорид (SEMCl, 2 мл, 11,2 ммоль). Через 2 год аналіз за допомогою ТСХ показав, що реакція закінчена. Суміш гасили насиченим водним розчином NH₄Cl (100 мл) і 2 М водним розчином HCl (20 мл, кінцевий рН ~7), і розділяли шари. Водний шар піддавали екстракції за допомогою ДХМ (80 мл), і об'єднані органічні шари промивали водою, потім сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Розчин концентрували з одержанням
15 масла помаранчевого кольору, яке очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель; 45-75% EtOAc/гексан) з одержанням сполуки K у вигляді безбарвного масла (7,95 г, 81%), яка твердне при витримуванні.

[0159] До перемішуваного розчину сполуки K (7,95 г, 17,9 ммоль) в реагенті-спирті (120 мл) при КТ додавали водний розчин NaOH (2 М, 54 мл, 108 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 3 год (аналіз РХ-МС показав повне перетворення) і потім концентрували до приблизно
20 половини об'єму при зниженому тиску (45 °С). Суміш охолоджували при 0 °С і підкисляли 2 М HCl до рН~2-3 (індикаторний папір). Під час підкислення випадав маслянистий твердий осад білого кольору, який піддавали екстракції за допомогою ДХМ (150 мл). Шари розділяли, і водний шар піддавали екстракції ДХМ (2 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням сполуки L (6,8 г) у вигляді твердої
25 речовини брудно-білого кольору. РХ-МС: m/z = 415 [M-H]; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,38 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,8 (dd, J = 8,8, 8,8 Гц, 2H), 3,68 (dd, J = 8,4, 8,4 Гц, 2H), 0,965 (dd, J = 16,8, 6,8 Гц, 4H), 0,01 (s, 18H).

Приклад 3

Синтез аміноспирту AA6



30

[0160] До розчину дифенілметану (250 г, 1,49 моль) в ТГФ (1,5 л) при 0 °С в атмосфері N₂ по краплях додавали n-BuLi (549 мл, 1,49 ммоль, 2,5 М). Після додавання реакційну суміш перемішували протягом 1 год при тій самій температурі. По краплях додавали AcOEt (196 г, 2,23
35 моль) і потім суміш витримували при перемішуванні при 60 °С протягом 16 год. Реакцію гасили водою, піддавали екстракції за допомогою EtOAc (3 x 200 мл). Органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищували за допомогою флеш-колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА=10:1) з одержанням сполуки A-1 у вигляді твердої речовини білого кольору (100 г, вихід: 30%). ¹H ЯМР
40 (400 МГц, CDCl₃): δ 7,41-7,25 (m, 10 H), 5,15 (s, 1H), 2,28 (s, 3 H).

[0161] До розчину сполуки A-1 (50 г, 237 ммоль) в AcOH (250 мл) при 60 °С в атмосфері N₂ по краплях додавали Br₂ (38,0 г, 237 ммоль). Після додавання (30 хв) одержану суміш

перемішували при тій самій температурі протягом 1 год. Потім розчин охолоджували до КТ і потім виливали у воду з льодом (250 мл). Реакцію гасили насиченим водним розчином Na_2SO_4 . Суміш піддавали екстракції за допомогою ДХМ (3 x 250 мл). Об'єднані органічні шари промивали водним розчином NaHCO_3 і сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Суміш

5

фільтрували і концентрували. До залишку додавали ПЕ (200 мл). Суміш інтенсивно перемішували протягом 20 хв і потім фільтрували. Осад промивали ПЕ і сушили під вакуумом з одержанням неочищеної сполуки А-2 у вигляді твердої речовини білого кольору (52 г), яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

10

[0162] До розчину сполуки А-2 (52,0 г, 179 ммоль) в ТГФ (300 мл) при 0 °С порціями додавали NaBH_4 (27,2 г, 719 ммоль). Після додавання реакційну суміш витримували при перемішуванні протягом 2 год при КТ. Реакцію гасили водою і піддавали екстракції за допомогою EtOAc (3 x 200 мл). Органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 концентрували. Залишок очищували за допомогою флеш-колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА=10:1) з одержанням сполуки А-3 у вигляді твердої речовини білого кольору (30 г, вихід: 57,7%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,41-7,21 (m, 10 H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,16-4,13 (d, J=12, 1 H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H).

15

[0163] До перемішаного розчину сполуки А-3 (30,0 г, 103 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали K_2CO_3 (42,7 г, 309 ммоль) при КТ. Реакцію контролювали за допомогою ТСХ (ПЕ:ЕОАс = 10:1). Через 10 хв одержану суміш фільтрували. Осад на фільтрі промивали MeOH (10 мл). Об'єднані

20

фільтрати концентрували з одержанням неочищеного залишку, який очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА=50:1), з одержанням сполуки А-4 у вигляді безбарвного масла (15 г, вихід: 71,4%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 5,738-7,28 (m, 10 H), 3,90-3,88 (d, J=8, 1H), 3,58-3,55 (m, 1 H), 2,91-2,89 (t, J=4, 1H), 2,58-2,56 (m, 1H).

25

[0164] Сполуку А-5 одержували у відповідності з методикою, описаною в роботі Gopishetty et. al., Tetrahedron: Asymmetry (2011) 22(10): 1081-1086, яка включена в дану заявку за допомогою посилання з обмеженою метою розкриття одержання сполуки А-5.

25

[0165] В пробірці з кришкою, яка загвинчується, до розчину сполуки А-5 (800 мг, 3,8 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали одну порцію $\text{MeNH}_2/\text{MeOH}$ (10 мл). Одержану суміш перемішували при КТ протягом 30 хв. Потім суміш нагрівали до 60 °С і перемішували протягом 5 год. Суміш охолоджували до КТ і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням сполуки АА6 у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (850 мг), яку використовували без додаткового очищення. ІЕР-МС: m/z = 241,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Необов'язково, сполука А-5 може бути замінена на сполуку А-4 з одержанням аміноспирту АА6 у вигляді рацемічної суміші.

30

[0166] 1-(3-Циклопропоксибеніл)-3-(метиламіно)-1-фенілпропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 3, з використанням 1-бензил-3-циклопропоксибензолу.

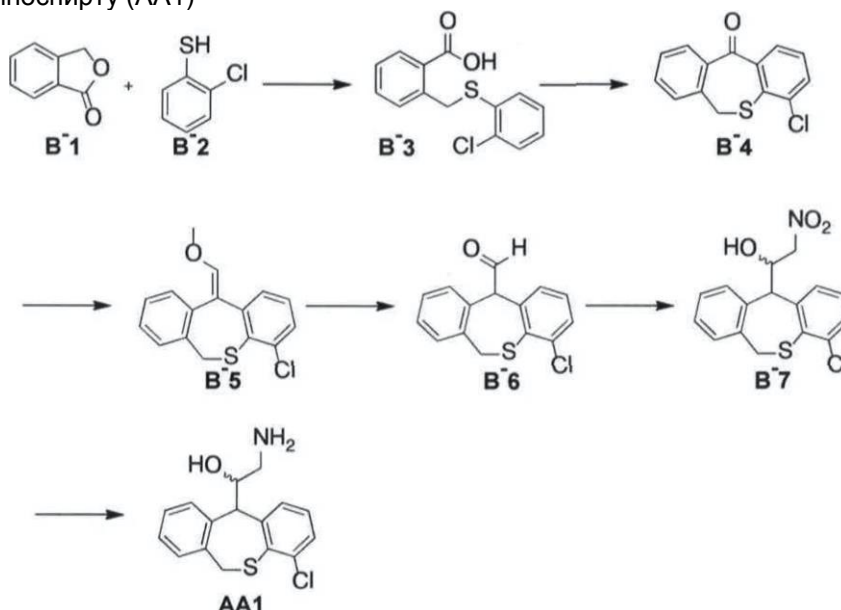
35

[167] 1-(Метилам і но)-3,4-дифенілбутан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 3, починаючи зі стадії 2, з використанням 3,4-дифенілбутан-2-ону.

40

Приклад 4

Синтез аміноспирту (AA1)



[168] До розчину сполуки В-2 (25 г, 0,17 моль) і K_2CO_3 (97,3 г, 0,7 ммоль) в ДМФА (500 мл) додавали сполуку В-1 (19 г, 0,14 моль). Одержану суміш перемішували протягом 2 год при 150 °С. Розчин виливали у воду з льодом (2 л). Суспензію піддавали екстракції за допомогою

5

EtOAc (3 x 500 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином (2 x 300 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням сполуки В-3 (45 г), яку використовували безпосередньо на наступній стадії. 1H ЯМР (400 МГц, d-ДМСО): δ 13,08 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,45-7,39 (m, 5H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 4,61 (s, 2H).

10

[169] Розчин сполуки В-3 (45 г, 0,16 моль) в поліфосфорній кислоті (PPA, 400 мл) перемішували при 150 °С протягом 3 год. Потім одержану суміш повільно виливали в 2 л води з льодом, і випадала тверда речовина білого кольору. Суспензію залишали відстоюватися протягом 1 год і потім фільтрували. Тверду речовину сушили під вакуумом з одержанням сполуки В-4 (18 г, 48 %). Фільтрат піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили і концентрували. Залишок очищували за допомогою

15

перекристалізації (в EtOAc) з одержанням додатково сполуки В-4 (2,0 г), яку об'єднували з

25

першою порцією речовини. 1H ЯМР (400 МГц, d-ДМСО): δ 8,03 (dd, J = 8 Гц, J = 1,2 Гц, 1 H), 7,70 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 1,2 Гц, 1H), 7,44-7,35 (m, 4H), 4,30 (s, 2H).

30

[0170] До суміші (метоксиметил)трифенілфосфонію хлориду (43 г, 127 ммоль) в ТГФ (400

35

мл) по краплях додавали n-BuLi (2,5 M, 51 мл, 127 ммоль) при 0 °С. Додавали розчин сполуки В-4 (6,6 г, 25,38 ммоль) в ТГФ (50 мл). Одержану суміш перемішували протягом 5 год при 0 °С. Суміш нагрівали до кімнатної температури і потім перемішували протягом ночі. Суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Розчин піддавали екстракції за допомогою EtOAc (3 x 200

40

мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над Mg_2SO_4 і концентрували. Залишок очищували за допомогою флеш- колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки В-5 у вигляді безбарвного масла (6,0 г, суміш E/Z ізомерів, 82 %). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,30-7,28 (m, 1H), 7,16- 7,07 (m, 5H), 6,90 (t, J = 8 Гц, 1 H), 6,10 (s, 1H), 4,50 (ушир, s, 2H), 3,66 (s, 3H).

45

[0171] До розчину сполуки В-5 (7 г, 24,3 ммоль) в 1,4-діоксані (30 мл) додавали $HClO_4$ (70%

50

водний, 5 мл). Одержану суміш перемішували протягом 30 хв при 90 °С. Реакційну суміш охолоджували до КТ, розбавляли водою (150 мл) і піддавали екстракції за допомогою EtOAc (2 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 концентрували з одержанням сполуки В-6 (7,5 г), яку використовували безпосередньо на наступній стадії. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,87 (s, 1H), 7,36-7,18 (m, 8H), 4,59 (s, 1 H), 4,13 (d, J = 16 Гц, 1 H), 3,91 (d, J = 16 Гц, 1 H).

[0172] Суміш сполуки В-6 (7,5 г, 27 ммоль) і карбонату калію (37,94 г, 273 ммоль) в нітродметані (30 мл) перемішували протягом 3 год при 25 °С. Розчинник видаляли при зниженому тиску. До залишку додавали EtOAc (200 мл) і воду (100 мл). Відділену органічну

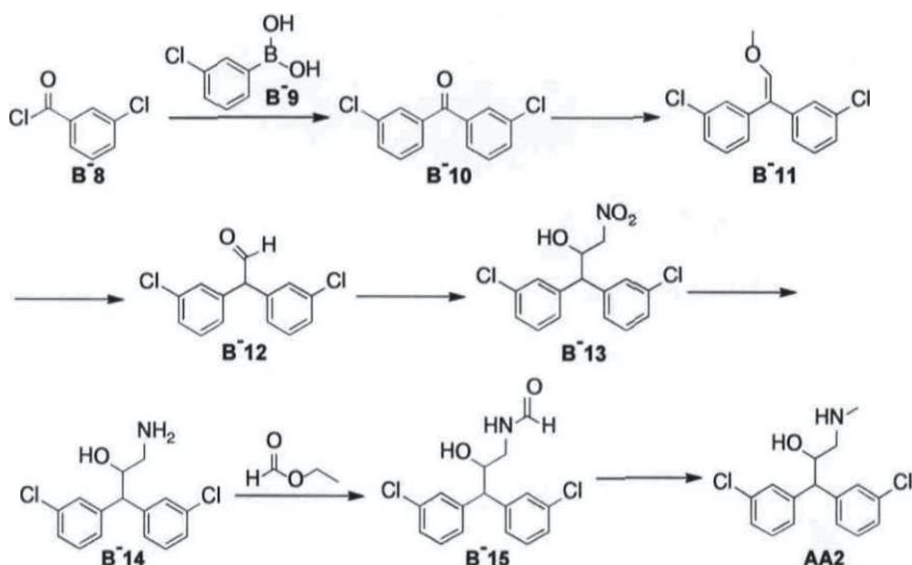
фазу промивали сольовим розчином (2 x 50 мл), сушили і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петр. ефір:EtOAc=10:1) з одержанням

сполуки В-7 у вигляді безбарвного масла (суміш діастереоізомерів, 4 г, 44%).

[0173] До розчину сполуки В-7 (4,1 г, 12,2 ммоль) в HOAc (30 мл) додавали порошок цинку (31,7 г, 489 ммоль), і одержану суміш перемішували протягом 13 год при 25 °С. Одержану суміш фільтрували через шар цілиту з одержанням прозорого розчину, який виливають у воду з льодом (100 мл). Суміш підлюговували за допомогою K_2CO_3 до pH~10 і піддавали екстракції за допомогою EtOAc (3 x 100 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (2 x 50 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням аміноспирту AA1 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (3 г, 81%). PX-МС: m/z = 306 $[M+H]^+$.

Приклад 5

Синтез аміноспирту AA2



[0174] До розчину сполуки В-9 (45,3 г, 0,29 моль), Pd (ОAc)₂ (3,2 г, 14,3 ммоль) і Na₂CO₃ (48 г, 0,46 моль) в ПЕГ:Н₂О (600 мл, об./об. = 1:1) порціями додавали сполуку В-8 (50,7 г, 0,29 моль) при 0 °С протягом 20 хв. Одержану суміш перемішували при 80 °С протягом 1 год і потім піддавали екстракції за допомогою EtOAc (3 x 500 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2 x 300 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням залишку. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА= від 100:1 до 20:1) з одержанням сполуки В-10 у вигляді твердої речовини білого кольору (20 г, 27%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃Cl): δ 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H).

[0175] До суміші PPh₃⁺CH₂OCH₃Cr⁻ (68 г, 0,2 моль) в ТГФ (400 мл) по краплях додавали n-BuLi (2,5 M, 80 мл, 0,2 моль) при 0 °С протягом 30 хв. Розчин сполуки В-10 (20,0 г, 0,08 моль) в ТГФ (100 мл) додавали до розчину PPh₃⁺CH₂OCH₃Cr⁻ при тій самій температурі. Одержану суміш повільно нагрівали до КТ і перемішували протягом 1 год. Розчин гасили насиченим водним розчином NH₄Cl і піддавали екстракції за допомогою EtOAc (3 x 400 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над Mg₂SO₄ і концентрували. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (ПЕ) з одержанням сполуки В-11 у вигляді безбарвного масла (18 г, 81 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,39 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24-7,23 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 3H), 7,21-7,20 (m, 2H), 7,06- 7,05 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,66 (s, 3H).

[0176] До розчину сполуки В-11 (18,0 г, 64,5 ммоль) в 1,4-діоксані (50 мл) додавали HClO₄ (70% водн.; 30 мл). Одержану суміш перемішували протягом 30 кв при 90 °С, охолоджували до КТ і потім повільно виливали в насичений розчин NaHCO₃ (300 мл; кінцевий рН ~7). Суміш піддавали екстракції за допомогою EtOAc (3 x 400 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над Mg₂SO₄ і концентрували. Розчинник видаляли з одержанням сполуки В-12 (15 г), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[0177] Суміш сполуки В-12 (15,0 г, 56,8 ммоль) і карбонату калію (25,3 г, 184 ммоль) в нітродетані (60 мл) перемішували протягом 30 хв при 25 °С. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали EtOAc (200 мл) і воду (100 мл). Відділену органічну фазу промивали сольовим розчином (2 x 50 мл), сушили і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:EtOAc = 10:1) з одержанням сполуки В-13 у вигляді безбарвного масла (12 г, 67%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 5 7,37 (s, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 6H), 7,19 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 5,10 - 5,01 (m, 1H), 4,39 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3,96 (d, J=8,6 Гц, 1H), 2,77 (d, J=4,6 Гц, 1H).

[0178] Суміш сполуки В-13 (4,0 г, 12,3 ммоль) і нікелю Ренея (200 мг) в MeOH (40 мл) інтенсивно перемішували при КТ в атмосфері водню (приблизно 310 кПа (45 psi)) протягом 2 год. Суміш фільтрували через шар цілиту, і фільтрат концентрували з одержанням сполуки В-14 у вигляді масла жовтого кольору (3,0 г, 83 %). РХ-МС: m/z = 296 [M+H]⁺

[0179] Розчин сполуки В-14 (2,96 г, 10 ммоль) в етилформіаті (30 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. Одержану суміш концентрували з одержанням сполуки В-15 у вигляді масла жовтого кольору (3 г, 93 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС: m/z = 324 [M+H]⁺.

[0180] До розчину сполуки В-15 (3,2 г, 1,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) в атмосфері N₂ при 0 °С по краплях додавали розчин ВН₃ (1M розчин в ТГФ, 5 мл). Одержану суміш перемішували

протягом 10 хв при тій самій температурі, нагрівали до КТ і потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год. Після повного перетворення (за даними ТСХ), суміш охолоджували на водяній бані з льодом і гасили за допомогою додавання MeOH (5 мл). Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc, промивали насиченим розчином NaHCO₃, водою і сольовим розчином і сушили. Одержану суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням аміноспирту AA2 (2 г, 64 %). РХ-МС: m/z = 310 [M+H]⁺.

[0181] 3-(Метиламіно)-1-феніл-1-(м-толіл)пропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 5, починаючи зі стадії 2, з використанням феніл (м-толіл)метанону.

[0182] 3-(Етиламіно)-1-феніл-1-(м-толіл)пропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 5, починаючи зі стадії 2, з використанням оцтового ангідриду і алюмогідриду літію (LAN).

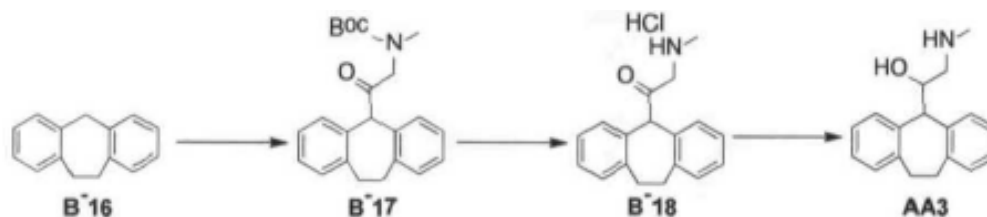
[0183] 3-(Ізопропіламіно)-1-феніл-1-(м-толіл)пропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 5, починаючи зі стадії 2, з використанням ацетону і NaBH₄.

[0184] 1,1-біс(4-фторфеніл)-3-(метиламіно)пропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 5, починаючи зі стадії 2, з використанням біс(4-фторфеніл)метанону.

[0185] 1,1-біс(3-хлорфеніл)-3-(ізопропіламіно)пропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 5, починаючи зі стадії 2, з використанням ацетону і боргідриду натрію.

Приклад 6 - спосіб 1

Синтез аміноспирту (AA3)



[0186] Гідрохлорид метилового ефіру гліцину (50,0 г, 0,398 моль, 1 екв.) додавали в колбу ємністю 1 л, що містить воду (300 мл) і ТГФ (200 мл). Порціями додавали бікарбонат натрію (37,8 г, 0,438 моль), з подальшим додаванням ди-трет-бутил дикарбонату (83,4 г, 0,382 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 18 год і потім відділену органічну фазу концентрували. Суміш повторно розчиняли в EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і випарювали з одержанням маслянистого продукту (72 г, 95 %). Маслянистий продукт розчиняли в ДМФА (500 мл) і охолоджували до 0 °С. До суміші порціями додавали NaN (60 %, 18,3 г, 0,457 моль). Потім суміш перемішували протягом 30 хв і додавали MeI (81,1 г, 0,571 моль) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру реакції нижче 20 °С. Суміш перемішували при КТ протягом 48 год. Суміш виливали у воду з льодом (1,5 л), піддавали екстракції за допомогою MTBE (300 мл x 2). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і випарювали. За допомогою хроматографії на силікагелі (ПЕ:EtOAc 7:1) одержували метиловий ефір N-Бос-N-метилгліцину (21 г, 27 %).

[0187] Розчин сполуки B-16 (10,0 г, 51,5 ммоль) в ТГФ (15 мл) охолоджували до - 10 °С і потім по краплях додавали n-BuLi (1,8 М в гексані, 30 мл). Одержану суміш по краплях переносили до розчину метилового ефіру N-Бос-N-метилгліцину (5,75 г, 28,3 ммоль) в ТГФ (20 мл), весь час підтримуючи температуру нижче 20 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і потім додавали насичений розчин NH₄Cl. Органічний шар відокремлювали, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. За допомогою хроматографії на силікагелі (ПЕ:EA 10:1) одержували сполуку B-17 (5 г, 66 %) у вигляді масла жовтого кольору.

[0188] Сухий газоподібний хлористий водень барботували в розчин сполуки B-17 (5,0 г, 13,7 ммоль) в етилацетаті (50 мл). Одержану суміш концентрували з одержанням сполуки B-18 (3,3 г, 80 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

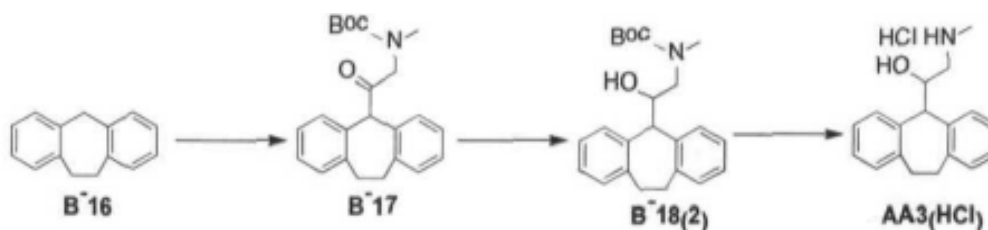
[0189] До суміші сполуки B-18 (4,3 г, 14,2 ммоль) в MeOH (45 мл) порціями додавали NaBH₄ (1,6 г, 42,9 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 1 год. Додавали насичений розчин NH₄Cl, і піддавали суміш екстракції за допомогою EtOAc (100 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням аміноспирту

AA3 (1,9 г 50,7 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (400М Гц, CDCl_3) δ (ppm) 7,11-7,27 (m, 8H), 4,43(m, 1H), 3,84(m, 1H), 4,50(m, 2H), 4,29(m, 2H), 2,48(m, 2H), 2,34(s, 3H).

Приклад 6 - спосіб 2

Синтез аміноспирту (AA3(HCl))

5



[0190] Сполуку B-16 (20 г; 103 ммоль; 2 екв.) розчиняли в безводному ТГФ (300 мл) в атмосфері N_2 . Одержану суміш охолоджували при 0°C і по краплях додавали $n\text{-BuLi}$ (1,6 М, 103 ммоль; 2 екв.). Суміш набувала червоного кольору, і її перемішували ще 30 хв при 0°C . По краплях додавали N-Воссаркозин (1 екв.; 51,5 ммоль; 10,4 г), розчинений в безводному ТГФ (30 мл). Через 20 хв реакцію гасили з використанням насиченого розчину NH_4Cl , і проводили екстракцію в EtOAc (2х). Органічну фазу очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (від 100:0 до 85:15, Cy:EtOAc) з одержанням сполуки B-17 (16 г).

[0191] До розчину сполуки B-17 (16 г; 44,8 ммоль), розчинений в MeOH (200 мл) порціями додавали NaBH_4 (4 екв.; 6,6 г) протягом 2 год. Реакційну суміш розділяли між насиченим розчином NH_4Cl і EtOAc. Органічний розчинник сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням сполуки B-18(2) (16 г).

[0192] Сполуку B-18(2) (16 г) розчиняли в 4М HCl (160 мл) в діоксані. Одержану суміш перемішували протягом 1 год, і утворювалися рясні осаді. Суміш розбавляли Et_2O (200 мл) і потім фільтрували з одержанням сполуки AA3(HCl) (12 г) у вигляді порошку білого кольору.

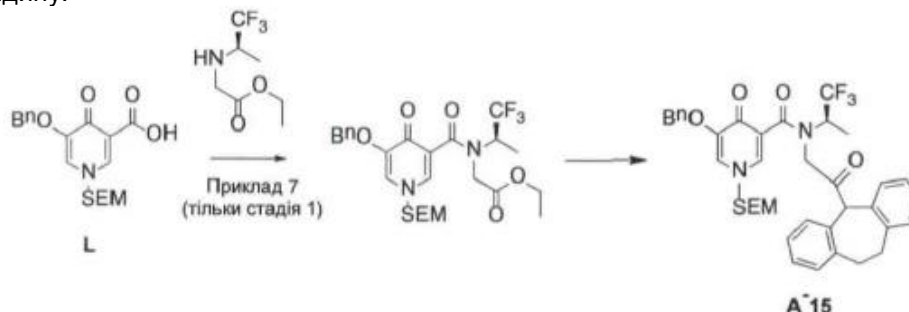
[0193] 2-(Бензиламіно)-1-(10,11-дигідро-5Н-добензо[а,d][7]анулен-5-іл)етанолу гідрохлорид одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 6 (Спосіб 2), з використанням метил[бензил(трет-бутоксикарбоніл)аміно]ацетату.

[0194] 1-(10,11-Дигідро-5Н-добензо[а,d][7]анулен-5-іл)-2-(етиламіно)етанолу гідрохлорид одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 6 (Спосіб 2), з використанням метил[трет-бутоксикарбоніл](етил)аміно]ацетату.

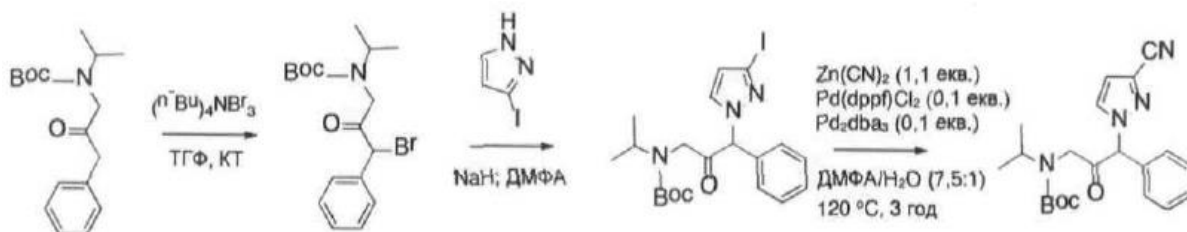
[0195] 1-(10,11-Дигідро-5Н-добензо[а,d][7]анулен-5-іл)-2-(ізопропіламіно)етанолу гідрохлорид одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 6 (спосіб 2), з використанням метил-2-[[трет-бутоксикарбоніл](пропан-2-іл)аміно]ацетату.

[0196] 1-(1,9-Дифтор-10,11-дигідро-5Н-добензо[а,d][7]анулен-5-іл)-2-(ізопропіламіно)етанолу гідрохлорид одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 6 (спосіб 2), з використанням метил-2-[[трет-бутоксикарбоніл](пропан-2-іл)аміно]ацетату.

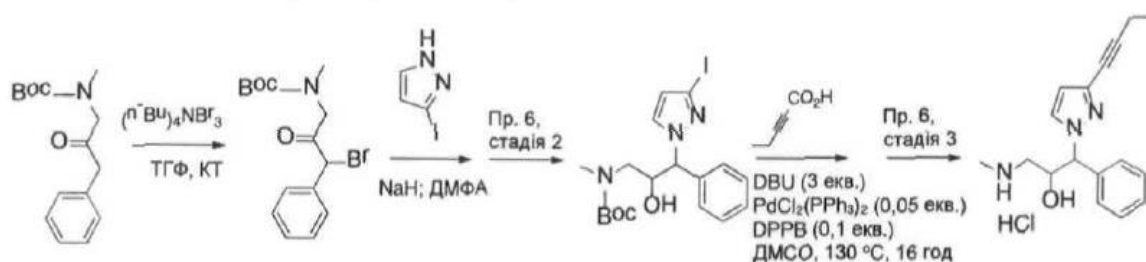
[0197] 3-(Метиламіно)-1-феніл-1-(піридин-2-іл)пропан-2-олу дигідрохлорид одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 6 (спосіб 2), з використанням 2-бензилпіридину.



[0198] Сполуку A-15 одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 6 (Спосіб 2), з використанням (R)-етил-2-(5-(бензилокси)-4-оксо-N-(1,1,1-трифторгіропан-2-іл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,4-дигідропіридазин-3-карбоксамідо)ацетату.

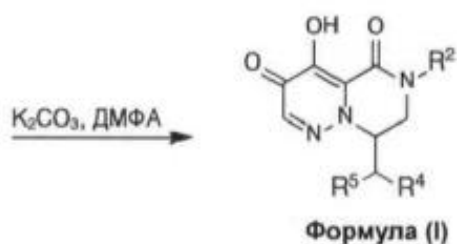
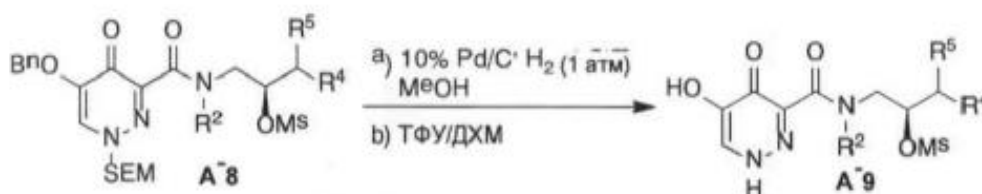
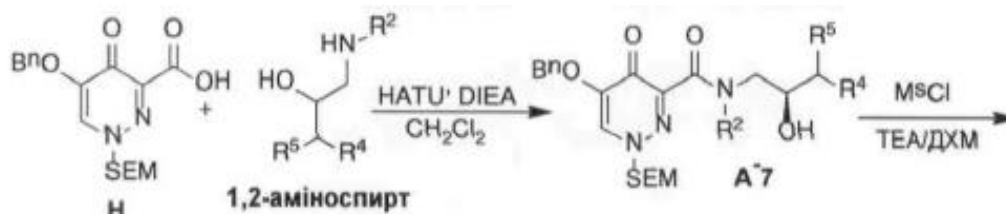


- [0199] 1-(2-Гідрокси-3-(ізопропіламіно)-1-фенілпропіл)-1Н-піразол-3-карбонітрилу гідрохлорид одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 6 (Спосіб 2), починаючи зі стадії 2, з використанням трет-бутил-(3-(3-ціано-1Н-піразол-1-іл)- 2-оксо-3-фенілпропіл)(ізопропіл)карбамату.



- [0200] 1-(3-(бут-1-ін-1-іл)-1Н-піразол-1-іл)-3-(метиламіно)-1-фенілпропан-2-олу гідрохлорид одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 6 (Спосіб 2), починаючи зі стадії 2, з використанням трет-бутил-(2-гідрокси-3-(3-йод-1Н-піразол-1-іл)-3-фенілпропіл)(метил)карбамату, з подальшим утворенням ацетиленового зв'язку перед стадією 3.

- Приклад 7
Синтез сполуки формули (I) – Спосіб 1



R^2 = необов'язково зміщений алкіл з прямим ланцюгом, необов'язково зміщений циклоалкіл (C_{1-6} алкіл), необов'язково зміщений арил (C_{1-6} алкіл), необов'язково зміщений гетероарил (C_{1-6} алкіл) або необов'язково зміщений гетероцикл (C_{1-6} алкіл)

- [0201] Суміш сполуки Н (1,00 г, 2,67 ммоль), HATU (1,21 г, 3,20 ммоль) і DIEA (516 мг, 4,00 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемішували при КТ протягом 30 хв. Додавали 1,2-аміноспирт (наприклад, сполуку А-6, 584 мг, 2,42 ммоль) і суміш перемішували протягом 1 год. Реакцію гасили за допомогою 1М розчину НСl. Органічний шар промивали насиченим розчином $NaHCO_3$.

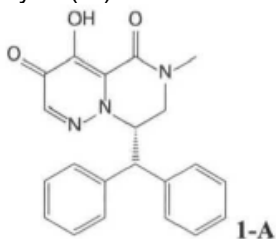
і сольовим розчином. Органічний шар сушили і концентрували з одержанням сполуки А-7 (1,0 г, 60 %) у вигляді масла. ІЕР-МС: $m/z = 600,1 [M + H]^+$.

[0202] До розчину сполуки А-7 (400 мг, 0,66 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали ТЕА (198 мг, 1,98 ммоль) і $MsCl$ (752 мг, 6,6 ммоль) при 0 °С. Через 30 хв, аналіз РХ-МС показав повне перетворення в А-8. Одержану суміш промивали 1М розчином HCl , насиченим розчином $NaHCO_3$ і сольовим розчином. Органічний шар сушили і концентрували з одержанням сполуки А-9 (400 мг, 90 %) у вигляді масла. ІЕР-МС: $m/z = 678,1 [M + H]^+$.

[0203] До розчину сполуки А-9 (400 мг, 0,59 ммоль) в $MeOH$ (10 мл) додавали 10% Pd/C (200 мг). Одержану суміш перемішували при КТ протягом 2 год в атмосфері H_2 (балон з H_2). після повного перетворення (за даними РХ-МС), суміш фільтрували через шар цілиту і промивали за допомогою 10% $MeOH/CH_2Cl_2$. Фільтрат концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору (300 мг, 86 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ІЕР-МС: $m/z = 588,2 [M + H]^+$.

[0204] До розчину неочищеного продукту (300 мг, 0,51 ммоль) в ДХМ (5 мл) по краплях додавали трифтороцтову кислоту (2 мл) при 0 °С і потім перемішували при 0 °С протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням сполуки А-9 у вигляді твердої речовини коричневого кольору (200 мг, 85 %). ІЕР-МС: $m/z = 458,2 [M + H]^+$.

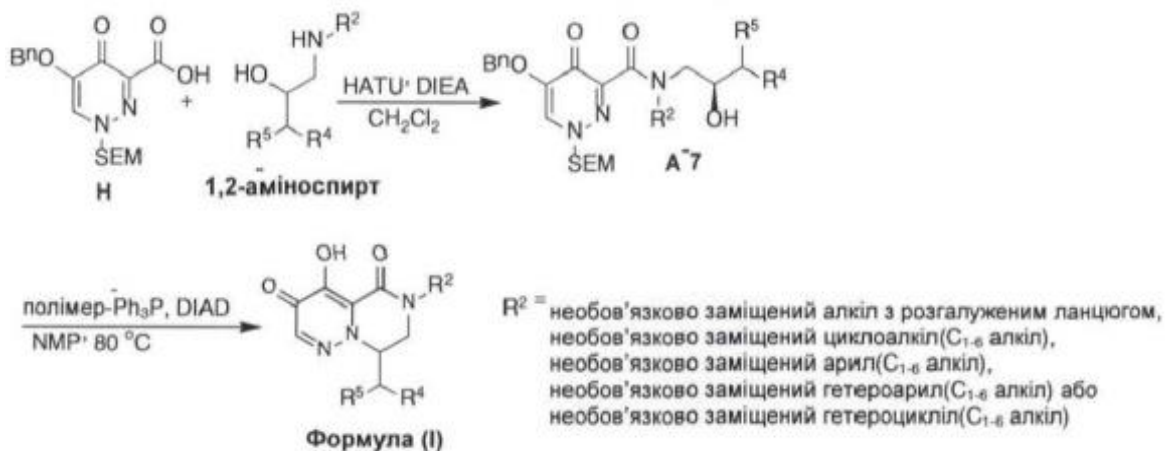
[0205] До розчину сполуки А-9 (200 мг, 0,43 ммоль) в ДМФА (5 мл) додавали K_2CO_3 (182 мг, 1,31 ммоль). Одержану суміш перемішували при КТ до тих пір, поки реакція не була завершена за даними РХ-МС (приблизно 1 год). Реакційний розчин фільтрували і безпосередньо очищували за допомогою ОФ-ВЕРХ (0,1% мурашина кислота/ ACN) з одержанням сполуки формули (1). Додаткове очищення за допомогою хіральної колонкової хроматографії, за необхідності (або нормально-фазної, із застосуванням Chiralpak AS-H 5 мкм з хіральним сорбентом, або в умовах СФХ, із застосуванням ChiralTech OD-H 3-5 мкм з хіральним сорбентом), забезпечує розподіл і виділення енантімерно чистих стереоізомерів сполуки формули (1А).



[0206] Сполуку 1-А одержували у відповідності з методикою як для сполуки формули (1А), із застосуванням сполуки АА6 і сполуки Н. Сполуку 1-А одержували у вигляді твердої речовини білого кольору (50 мг, 32 %). ІЕР-МС: $m/z = 362 [M + H]^+$.

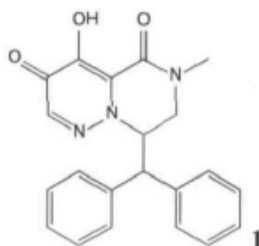
Приклад 8

Синтез сполуки формули (I) - спосіб 2



[0207] Сполуку А-7 одержували у відповідності з методикою, яка описана в даному документі в прикладі 7.

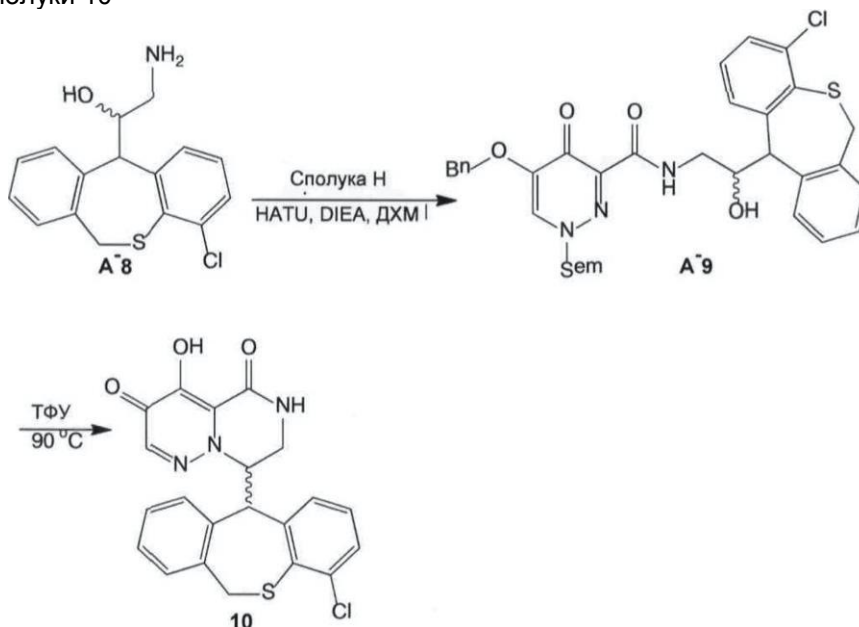
[0208] В круглодонну колбу вносили сполуку А-7, трифенілфосфін на полімерній підкладці (2,75 еквів., 100-200 меш, 3,2 ммоль/г завантаження) і безводний N-метил-2-піролідинон (NMP, 6,5 мл). Колбу поміщали на масляну баню при 85 °С і за допомогою шприца додавали приблизно 4 рівні порції діізопропілазодикарбоксилату (D1AD, 2,5 екв.) з 30 хвилинними інтервалами. Реакцію контролювали за допомогою РХ-МС. Реакційну суміш нагрівали в загальному протягом 2,5 год, потім охолоджували до кімнатної температури і розбавляли 1% MeOH/EtOAc (5 мл), і фільтрували через шар цілиту. Одержану смолу промивали 1% MeOH/EtOAc (30 мл). Фільтрат струшували з рівними об'ємами 2% NH₄Cl (водн.) в ділільній лійці. Фазу в EtOAc збирали, а водну фазу додатково піддавали екстракції за допомогою EtOAc (3 x 20 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою обернено-фазової хроматографії з одержанням сполуки формули (I) після концентрації і ліофілізації (умови ВЕРХ: фаза А: Н₂О; фаза В: ацетонітрил; колонка Phenomenex HydroRP C18 250 x 30 см; детектування при 254 нм; швидкість потоку 24 мл/хв; градієнт: старт з 5 % В і збільшення з 5 до 75 % протягом 20 хв, потім з 75 до 95% протягом 2 хв, потім утримуючи при 95 % В протягом 5 хв; час утримання = ~21 хв).



[0209] Сполуку 1 одержували у відповідності з методикою для сполуки формули (I) - спосіб 2 приклада 8 з використанням 4-гідрокси-N-(2-гідрокси-4,4-дифенілбутил)-N-метил-5-оксо-2,5-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (222 мг, 0,59 ммоль) і РН₃Р на полімерній підкладці (505 мг). Сполуку 1 одержували у вигляді порошку світло-коричневого кольору (14 мг, 6,6 %). МС m/z = 362 [M+H]⁺, 360 [M-H]⁻.

Приклад 9

Синтез сполуки 10



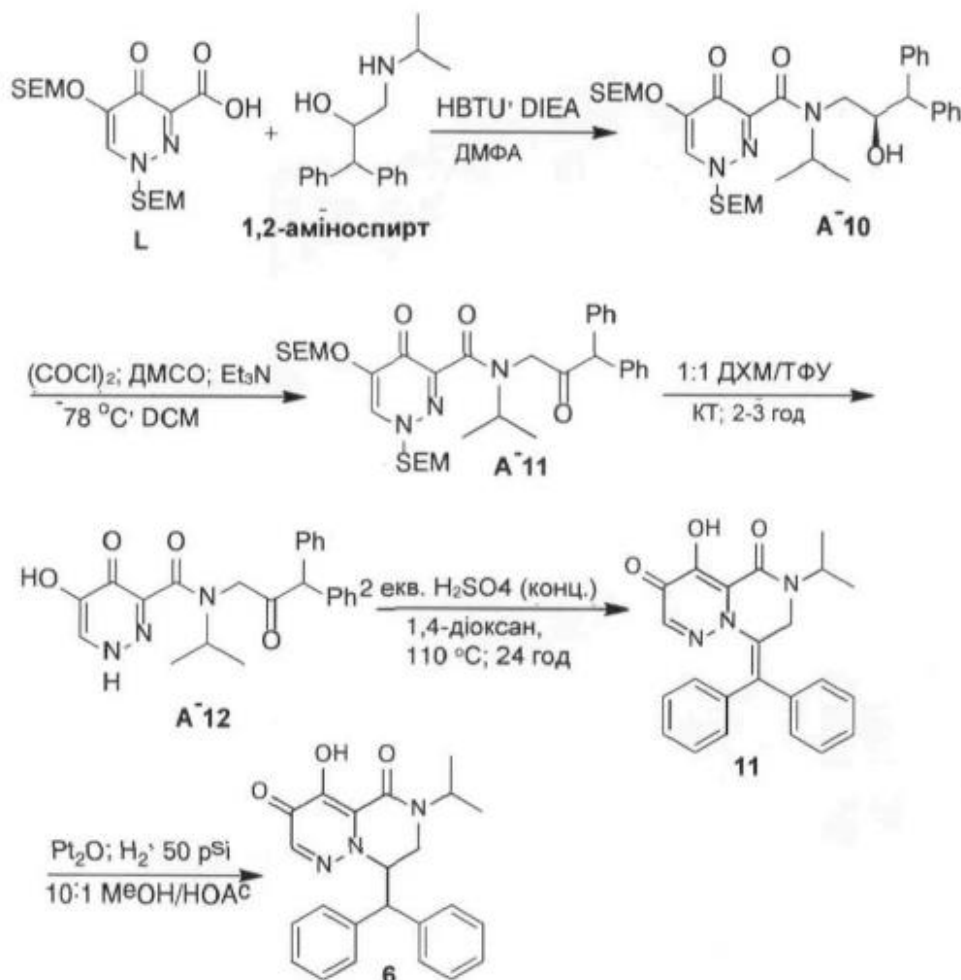
[0210] Суміш сполуки Н (2,03 г, 5,4 ммоль), HATU (2,24 г, 5,8 ммоль) і TEA (0,73 г, 7,35 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемішували протягом 0,5 год при 25 °С. Сполуку АА1 (1,5 г, 4,9 ммоль) додавали до суміші у вигляді одної порції. Через 1 год, суміш промивали 1 М розчином НСІ (10 мл x 3), насиченим розчином NaHCO₃ (10 мл x 3) і сольовим розчином (5 мл x 2). Відокремлений органічний шар сушили і концентрували з одержанням сполуки А-9 у вигляді твердої речовини коричневого кольору (2 г, 62 %). РХ-МС: m/z = 664 [M+H]⁺.

[0211] Розчин сполуки А-9 (500 мг, 0,75 ммоль) в ТФО (5 мл) нагрівали до 90 °С протягом 2 год. Розчинник видаляли під вакуумом, і очищували продукт за допомогою препаративної ОФ-

ВЕРХ (C_{18} , 0,1% мурашина кислота/ACN) з одержанням сполуки 10 у вигляді пари частково розділених ізомерів: ($R_t = 0,554$ хв, $m/z = 426$, 10 мг; $R_t = 0,630$ хв, $m/z = 426$, 10 мг; 6 %). РХ-МС: $m/z = 426$ $[M+H]^+$.

Приклад 10

5 Синтез сполук 6 і 11



[0212] Сполуку А-10 одержували, як описано в даному документі в прикладі 7, за допомогою заміщення сполуки Н на сполуку L, і заміщенням НАТУ в ДХМ на НВТУ в ДМФА.

[0213] До розчину оксалілхлориду (0,37 мл, 4,26 ммоль) в безводному ДХМ (12 мл), охолодженого до -78°C , по краплях додавали розчин ДМСО (0,31 мл, 4,26 ммоль) в ДХМ (2 мл). Одержану суміш перемішували протягом 5 хв. По краплях додавали розчин сполуки А-10 (1,78 г, 2,66 ммоль) в ДХМ (10 мл) протягом ~5 хв, з подальшим промиванням ДХМ (2 мл) при -78°C . Суміш перемішували при -78°C протягом 7 хв і потім по краплях додавали розчин Et_3N (1,11 мл, 8 ммоль) в ДХМ (3 мл). Помаранчевий розчин перемішували при -78°C протягом 5 хв і потім залишали нагріватися до КТ. Суміш перемішували при КТ протягом 30 хв. Додавали воду (50 мл) і ДХМ (50 мл), і розділяли шари. Водну порцію піддавали екстракції за допомогою ДХМ (25 мл), і об'єднані порції ДХМ промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. За допомогою хроматографії на силікагелі (1-5% MeOH в ДХМ) одержували сполуку А-11 (1,63 г, 92 %) у вигляді масла блідо-жовтого кольору.

[0214] Розчин сполуки А-11 (130 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (1 мл) обробляли ТФО (1 мл) і перемішували розчин при КТ протягом 2,5 год. Хід реакції контролювали за допомогою РХ-МС, і було показано, що обидві групи SEM відщепилися. Розчин концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки А-12, яку використовували без додаткового очищення.

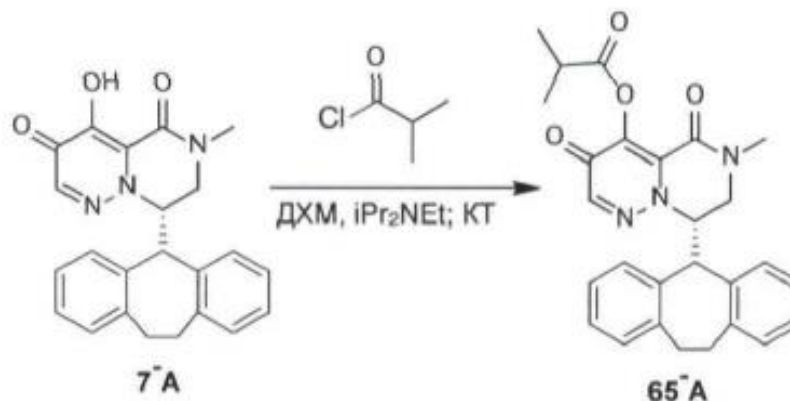
[0215] До розчину сполуки А-12 в 1,4-діоксані (1 мл) додавали сірчану кислоту (37 мг, 0,38 ммоль). Одержану суміш нагрівали при 110°C протягом 24 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ і по краплях додавали воду (2 мл) при перемішуванні. Суміш фільтрували і одержували

сполуку 11 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (59 мг, 81 %). МС: $m/z = 388$ $[M+H]^+$.

[0216] До розчину сполуки 11 (50 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (6 мл) і оцтовій кислоті (0,6 мл) додавали одну порцію PtO_2 (20 мг). Одержану суміш перемішували при КТ в атмосфері H_2 при приблизно 345 кПа (50 psi) протягом 2 год. Суміш фільтрували через шар цілиту, і фільтрат концентрували, очищували за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ з одержанням сполуки 6 у вигляді твердої речовини білого кольору (13 мг, 26 %). МС: $m/z = 390$ $[M+H]^+$.

Приклад 11

Синтез сполуки 65-A



[0217] До розчину сполуки 7-A (125 мг, 0,32 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) додавали діізопропілетиламін (0,078 мл, 0,45 ммоль), а потім ізобутилхлорид (0,042 мл, 0,4 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 2 год при КТ, розбавляли CH_2Cl_2 (30 мл) і промивали розведеним розчином $NaHCO_3$. Шар ДХМ промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням масла блідо-помаранчевого кольору. Додавали невеликий об'єм ДХМ (2,5 мл), з подальшим додаванням гексану до появи деякої мутності. Тверда речовина білого кольору кристалізується після відстоювання. Фільтрація дає сполуку 65-A у вигляді твердої речовини білого кольору (85 %). МС: $m/z = 458$ $[M+H]^+$.

[0218] Сполуку 58-A одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 11, з використанням сполуки 41-A і ацетилхлориду. МС: $m/z = 463$ $[M+H]^+$.

[0219] Сполуку 66-A одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 11, з використанням сполуки 6-A і ацетилхлориду. МС: $m/z = 432$ $[M+H]^+$.

[0220] Сполуку 67-A одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 11, з використанням сполуки 4-A. МС: $m/z = 480$ $[M+H]^+$.

[0221] Сполуку 69-A одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 11, з використанням сполуки 6-A. МС: $m/z = 460$ $[M+H]^+$.

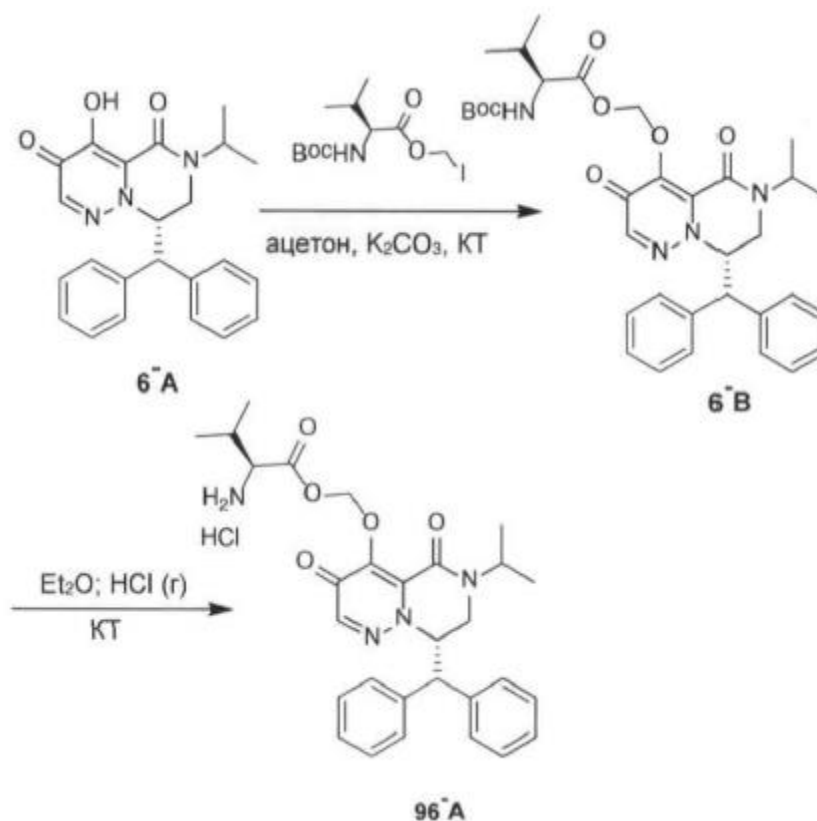
[0222] Сполуку 70-A одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 11, з використанням сполуки 41-A. МС: $m/z = 496$ $[M+H]^+$.

[0223] Сполуку 72-A одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 11, з використанням сполуки 21-A. МС: $m/z = 482$ $[M+H]^+$.

[0224] Сполуку 114-A одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 11, з використанням сполуки 51, з подальшим хіральним СФХ розподілом. МС: $m/z = 522$ $[M+H]^+$.

Приклад 12

Синтез сполуки 96-A



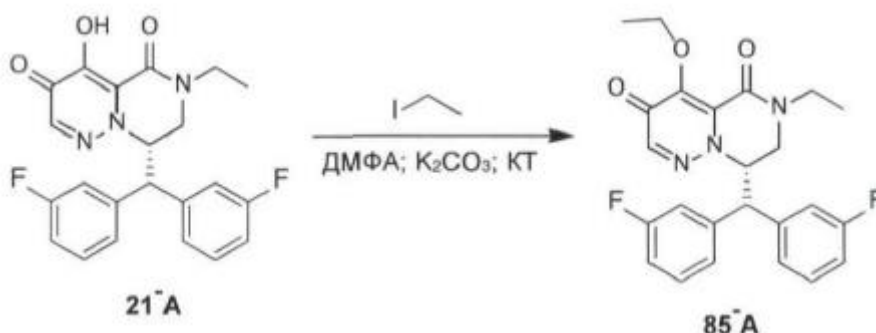
[0225] До розчину N-Вос-валіну (10 г, 46,08 ммоль) в EtOH (70 мл) додавали Cs₂CO₃ (14,97 г, 46,06 ммоль) в розчині H₂O (30 мл). Одержану суміш перемішували при КТ протягом 30 хв, разом з толуолом випарювали досуха, повторно розчиняли в ДМФА (100 мл) і охолоджували на льодяній бані. По краплях додавали хлорйодметан (81,1 г, 460,8 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при КТ в темноті (бляшана бляшана) протягом 12 год. Суміш обробляли H₂O (200 мл), піддавали екстракції за допомогою EtOAc (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали ПЕ:ЕА = від 100:1 до 60:1 з одержанням (S)-хлорметил-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-метилбутаноату (37 %).

[0226] До розчину (S)-хлорметил-2-трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-метилбутаноату (4,53 г, 17 ммоль) в ацетоні (50 мл) додавали NaI (7,67 г, 51 ммоль). Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 год. Розчин розбавляли H₂O (100 мл) і піддавали екстракції за допомогою EtOAc (3 x 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали ПЕ:ЕА = від 100:1 до 50:1, з одержанням (S)-йодметил-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-метилбутаноату (3 г, 49 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 6,06-6,05-7,30 (d, J= 2,2, 1H), 5,86-5,85 (d, J= 2,0, 1H), 4,97-4,95 (d, J= 4,0, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 2,20-2,18 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,01-1,00 (d, J=3,6, 3H), 0,94-0,93 (d, J=3,4, 3H).

[0227] До розчину сполуки 6-A (300 мг, 0,77 ммоль) в ацетоні (30 мл) додавали K₂CO₃ (212,85 мг, 1,542 ммоль) і (S)-йодметил-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3- метилбутаноат (0,82 г, 2,31 ммоль) при КТ в атмосфері N₂. Одержану суміш перемішували при тій самій температурі протягом 12 год. Реакцію гасили H₂O і піддавали екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали ПЕ:ЕА= від 5:1 до 1:1 з одержанням сполуки 6-B (55 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹ІЕР-МС: m/z 619,3 [M+H]⁺.

[0228] До розчину сполуки 6-B (260 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °С по краплях додавали до HCl/Et₂O (20 мл, 2 н.). Одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год і повільно нагрівали до КТ. Суміш перемішували протягом 11 год. Розчин концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт промивали Et₂O (20 мл) і фільтрували з одержанням сполуки 96-A (86 %) у вигляді твердої речовини бежевого кольору. МС: m/z = 519 [M+H]⁺.

Приклад 13
Синтез сполуки 85-A

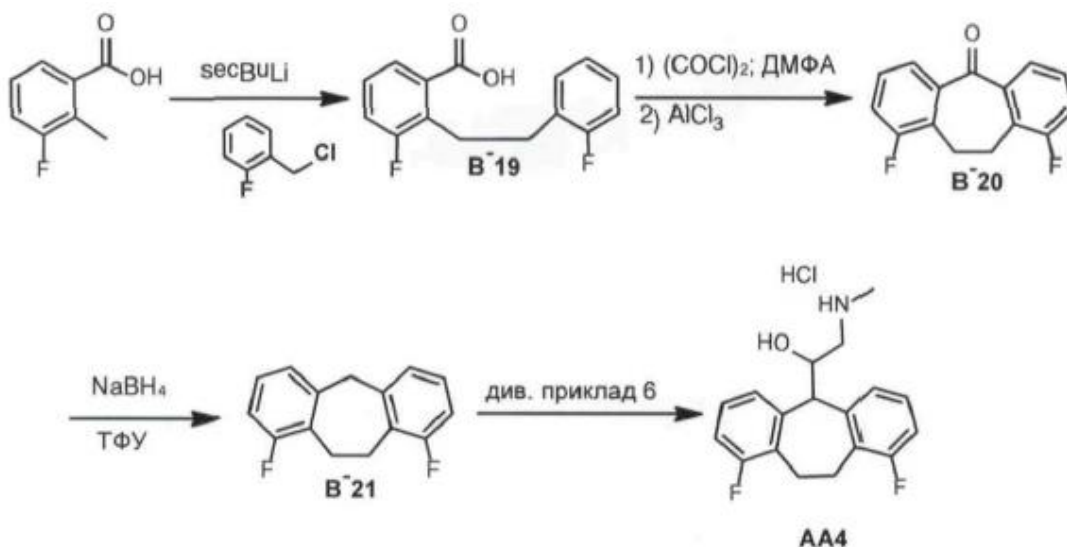


5

[0229] До розчину сполуки 21-A (30 мг, 0,073 моль) в безводному ДМФА (3 мл) додавали K_2CO_3 (51 мг, 0,37 моль) і етиліодид (57 мг, 0,37 моль). Одержану суміш перемішували при КТ протягом 12 год. Суміш розбавляли водою (10 мл) і дихлорметаном (15 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали водою і сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Концентрування суміші дозволило одержати сполуку 85-A (29 мг) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. МС: $m/z = 440 [M+H]^+$.

10

Приклад 14
Синтез аміноспирту (AA4)



15

[0230] До розчину 3-фтор-2-метилбензойної кислоти (1 г; 6,49 ммоль) в безводному ТГФ (15 мл) при $-60^\circ C$ додавали $s-BuLi$ в циклогексані (2,5 екв.; 1,4 М розчин; 12 мл). Одержану суміш темно-червоного кольору перемішували протягом 1 год при $-50/-60^\circ C$. до суміші по краплях додавали охолоджений ($-40^\circ C$) розчин 2-фторбензилхлориду (1,13 г; 1,2 екв.) в ТГФ (10 мл). Суміш перемішували при $-40^\circ C$. Через 30 хв перевірки за допомогою недефективної рідинної хроматографії (СВЕРХ, UPLC) показала майже повне перетворення в бажану сполуку через 1 год. Реакцію гасили 2 М NaOH (7 мл) і концентрували під вакуумом. Водну фазу промивали циклогексаном (2х). Органічну фазу відкидали, а водну фазу підкисляли 37% HCl. Суміш піддавали екстракції етилацетатом (2х). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом з одержанням сполуки B-19 (1,10 г), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

20

25

[0231] Оксалілхлорид (1,1 екв.; 0,39 мл) і ДМФА (3 краплі) додавали при КТ до розчину сполуки B-19 (1,1 г; 4,19 ммоль; 1 екв.) в безводному ДХМ (35 мл). Одержану суміш перемішували при КТ. Через 3 год суміш розбавляли ДХМ (30 мл) і додавали $AlCl_3$ (1,5 екв.; 0,84 г). Через 12 год аналіз за допомогою ВЕРХ показав майже повне перетворення в бажану сполуку. Через 2 год додавали лід і воду. Суміш піддавали екстракції за допомогою ДХМ (2х). Органічну фазу промивали водою, 1 н. водним розчином NaOH і водою. Органічну фазу сушили

30

над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту (0,8 г). Неочищений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії (картридж Biotage KP-Sil 100 г SNAP; градієнт: циклогексан:EA від 100:0 до 95:5 в 10CV, розмір фракції 42 мл) з одержанням сполуки В-20 (0,52 г) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

[0232] До добре перемішаного розчину ТФО (76 екв.; 12,46 мл) при 0 °С по краплях додавали розчин сполуки В-20 (0,52 г; 2,12 ммоль) в ДХМ (8 мл). Порціями додавали NaBH_4 (12 екв.; 962 мг; додавали в 4 порції). Льодяну баню видаляли, і одержану суміш перемішували протягом ночі при КТ. ВЕРХ показала повне перетворення в сполуку В-21. Суміш виливали у воду з льодом, підлговували твердим NaOH і піддавали екстракції за допомогою ДХМ (2х). Органічну фазу промивали водою і сушили над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли під вакуумом. Неочищену речовину очищували за допомогою флеш хроматографії (картридж Biotage KP-Sil 50г SNAP; градієнт: циклогексан:EA від 99:1 до 90:10 в 10CV; розмір фракції 9 мл) з одержанням сполуки В-21 у вигляді твердої речовини білого кольору (0,40 г).

[0233] У відповідності з прикладом 6 (спосіб 2), сполуку В-21 перетворювали в аміноспирт AA4.

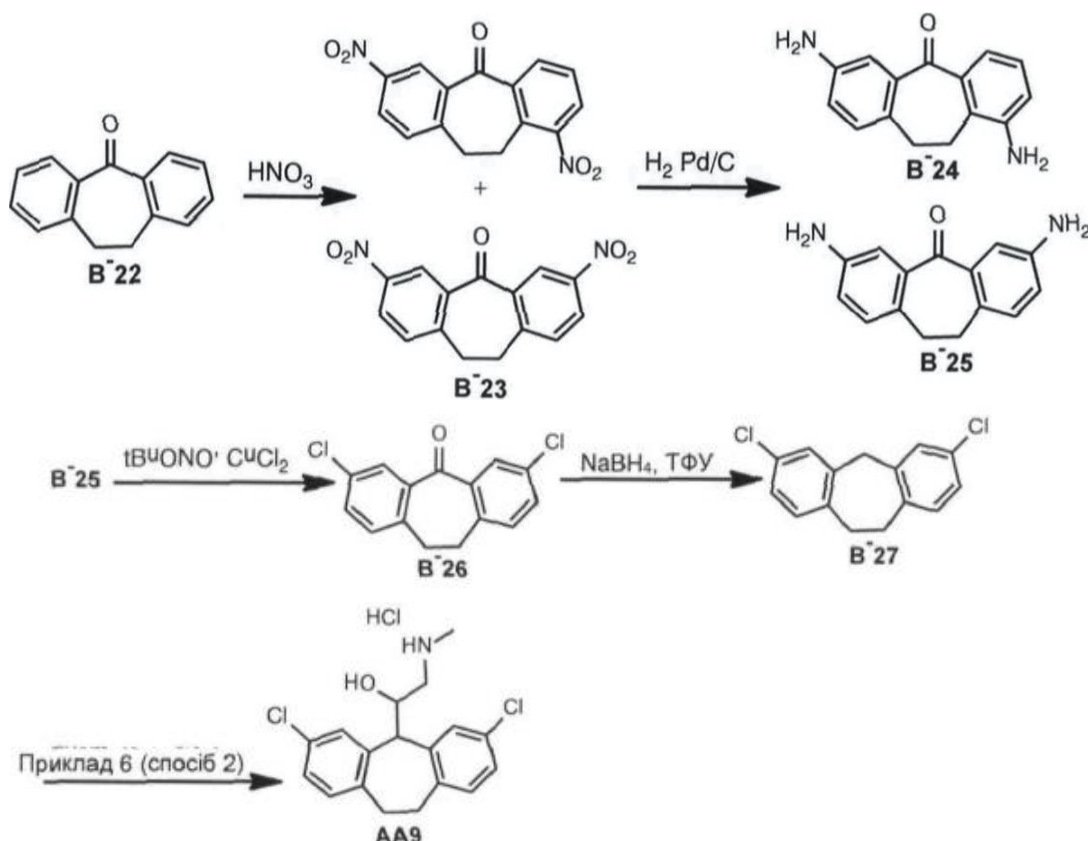
[0234] 1 -(2,8-Дихлор-10,11 -дигідро-5Н-дibenзо[а,d][7]анулен-5-іл)-2-(метиламіно)етанолу гідрохлорид одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 14, з використанням 4-хлор-2-метилбензойної кислоти і 3-хлорбензилброміду.

[0235] 1-(1,8-Дифтор-10,11-дигідро-5Н-дibenзо[а,c1][7]анулен-5-іл)-2-(метиламіно)етанолу гідрохлорид одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 14, з використанням 4-фтор-2-метилбензойної кислоти і 2-фторбензилброміду.

[0236] 1-(1,8-Дифтор-10,11-дигідро-5Н-дibenзо[а,b][7]анулен-5-іл)-2-(метиламіно)етанолу гідрохлорид одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 14, з використанням 4-фтор-2-метилбензойної кислоти і 2-фторбензилброміду.

Приклад 15

Синтез аміноспирту (AA9)



[0237] До сполуки В-22 (10 г) по краплях додавали азотну кислоту (110 мл) при 0 °С протягом 2 год. Одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год і потім повільно виливали в охолоджену воду (700 мл). Отриманий осад фільтрували з одержанням твердої речовини блідо-жовтого кольору (15,6 г). Тверду речовину перемішували в киплячому EtOH (2 x 40 мл) і фільтрували з одержанням сполуки В-23 (12 г) у вигляді твердої речовини блідо-

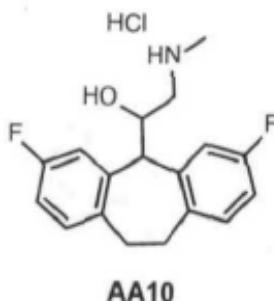
жовтого кольору, що містить суміш 1,7- і 3,7-динітрогіродуктів, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[0238] До суспензії сполуки В-23 (12 г) в EtOH (500 мл) додавали Pd/C 10% (2,5 г). Одержану суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм.) при КТ. Через 3,5 год, суміш фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок очищували за допомогою флеш- хроматографії на силікагелі (градієнт CH₂Cl₂:MeOH від 100:0 до 90:10) з одержанням сполук В-24 (600 мг, в якості першої елюйованої речовини) і В-25 (4,76 г, в якості другої елюйованої речовини). В-24 -: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 2,84-2,99 (m, 2 H) 3,06-3,16 (m, 2 H) 6,76 (dd, J = 8,03, 2,51 Гц, 1 H) 6,87 (dd, J = 7,91, 1,13 Гц, 1 H) 6,96-7,06 (m, 2 H) 7,15 (t, J = 7,78 Гц, 1 H) 7,36 - 7,47 (m, 1 H). В-25 -: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,08 (s, 4 H) 6,80 (dd, J = 8,16, 2,64 Гц, 2 H) 7,04 (d, J = 8,28 Гц, 2 H) 7,27 - 7,38 (m, 2 H).

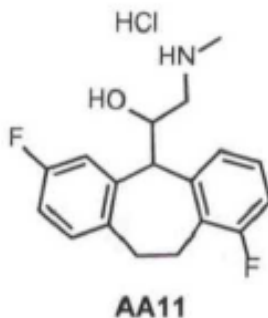
[0239] Сполуку В-25 (830 мг) додавали до суспензії CuCl₂ (1,87 г) і трет-бутилнітриту (1.25 мл) в безводному CH₃CN (21 мл) при 0 °С. Одержану суміш залишали нагріватися при КТ протягом 2,5 год і потім нагрівали до 50 °С. Через 21 год додавали CuCl₂ і трет-бутилнітрит (ті самі кількості, як зазначено вище), і суміш знову нагрівали. Через 25 год третій раз додавали ті ж самі кількості CuCl₂ і трет-бутилнітриту. Через 28 год суміш розбавляли CH₂Cl₂ і фільтрували через шар цілиту. Органічну фазу промивали водою, 2 н. водним розчином HCl, насиченим водним розчином NaHCO₃ і сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом. Неочищену речовину очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (циклогексан.ЕА від 98:2 до 80:20) з одержанням сполуки В-26 (966 мг) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

[0240] До перемішуваного при 0 °С розчину ТФО (11 мл) по краплях додавали розчин сполуки В-26 (517 мг) в безводному CH₂Cl₂ (6,5 мл), з подальшим додаванням порціями NaBH₄ (849 мг). Льодяну баню видаляли, і одержану суміш перемішували протягом ночі при КТ, суміш виливали в лід, підлговували 2 н. водним розчином NaOH (100 мл) і піддавали екстракції діетиловим ефіром (3х). Органічну фазу промивали водою і сушили над Na₂SO₄. Розчинник видаляли під вакуумом. Неочищену речовину (447 мг) очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: циклогексан:ЕА від 98:2 до 90:10) з одержанням сполуки В-27 (366 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору.

[0241] У відповідності з прикладом 6 (спосіб 2), сполуку В-27 перетворювали в аміноспирт AA9.

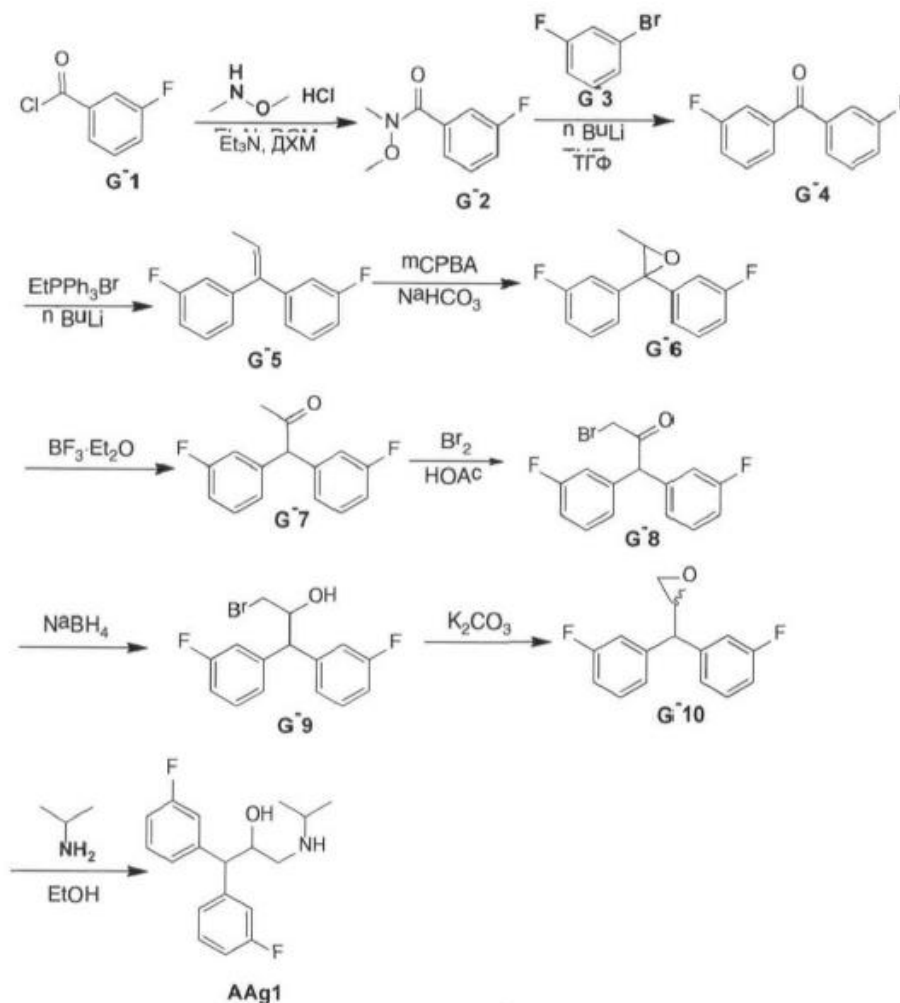


[0242] Аміноспирт AA10 одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 15, з використанням HBF₄/NaNO₂.



[0243] Аміноспирт AA11 одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 15, з використанням HBF₄/NaNO₂.

Приклад 16
Синтез аміноспирту (Aag1)



5

[0244] До розчину N,O-диметилпдроксиламшу гідрохлориду (138 г, 1,42 моль) в ДХМ (1,5 л) додавали Et_3N (383 г, 3,78 моль) при КТ. До перемішуваної зазначеної суміші по краплях додавали сполуку G-1 (150 г, 946 ммоль) при 0 °С в атмосфері N_2 . Розчин перемішували при тій самій температурі протягом 1 год і потім повільно нагрівали до КТ протягом 10 год. Одержану суміш додавали до води (~ 1 л) і піддавали екстракції за допомогою EtOAc (2 x 500 мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (елюент: ПЕ) з одержанням сполуки G-2 у вигляді твердої речовини білого кольору (150 г, вихід: 86,5%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 5,749-7,43 (1 H, m), 7,41-7,32 (2 H, m), 7,18-7,10 (1 H, m), 3,54 (3 H, s), 3,34 (3 H, s).

10

[0245] До розчину сполуки G-3 (133 г, 764 ммоль) в ТГФ (1 л) при -78 °С в атмосфері N_2 по краплях додавали $n\text{-BuLi}$ (305 мл, 764 ммоль) протягом 1 год. Отриманий розчин обробляли розчином сполуки G-2 (100 г, 546 ммоль) в ТГФ. Після додавання суміш повільно нагрівали до КТ і перемішували протягом 16 год. Розчин гасили водою (1 л) і піддавали екстракції за допомогою EtOAc (3 x 400 мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ: EtOAc = 50:1) з одержанням сполуки G-4 у вигляді твердої речовини білого кольору (104 г, вихід: 87,3 %).

15

20

[0246] До розчину EtPPh_3Br (442 г, 1,19 моль) в ТГФ (1,0 л) при 0 °С в атмосфері N_2 по краплях додавали $n\text{-BuLi}$ (476 мл, 1,19 моль) протягом 1 год. Одержану суміш повільно нагрівали і по краплях додавали розчин сполуки G-4 (104 г, 476 ммоль) в ТГФ протягом 1 год. Реакцію гасили водою (1,0 л) і піддавали екстракції за допомогою EtOAc (3 x 400 мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищували за

25

допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:EtOAc = 100:1) з одержанням сполуки G-5 у вигляді безбарвного масла (90 г, вихід: 82 %).

[0247] До розчину сполуки G-5 (30 г, 130 ммоль) в ДХМ (2,0 л) додавали NaHCO_3 (23 г, 273 ммоль). Перемішану суміш охолоджували до 0 °C і обробляли порціями m-CPBA (56,2 г, 325 ммоль). Після додавання суміш перемішували при тій самій температурі протягом 3 год. Реакцію гасили насиченим водним Na_2SO_4 , і проводили екстракцію за допомогою ДХМ (3 x 500 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:EtOAc = 100:1) з одержанням сполуки G-6 у вигляді масла жовтого кольору (13 г, 40,5 %). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,26-7,24 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,08-6,99 (m, 6H), 3,48-3,43 (m, 1H), 1,25-1,17 (m, 3H).

[0248] До розчину сполуки G-6 (20 г, 81,2 ммоль) в ТГФ (300 мл) додавали $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (100 мл) при КТ. Одержану суміш перемішували при тій самій температурі протягом 2 год. після повного перетворення реакцію гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 і піддавали екстракції за допомогою EtOAc (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:EtOAc = 10:1) з одержанням сполуки G-7 у вигляді масла жовтого кольору (15 г, вихід: 75%). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,35-7,29 (m, 2H), 7,02-7,96 (m, 6H), 5,10 (s, 1H), 2,27 (s, 3H).

[0249] До розчину сполуки G-7 (15 г, 60,9 ммоль) в AcOH (120 мл) при 60 °C по краплях додавали Br_2 (9,73 г, 60,9 ммоль) в атмосфері N_2 . Одержану суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год (за даними ТСХ, ПЕ: EtOAc = 20:1). Суміш повільно виливали у воду з льодом (200 мл). Суміш піддавали екстракції за допомогою EA (3 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали NaHCO_3 , сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту G-8 (25 г), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[0250] До розчину неочищеного продукту G-8 (50 г) в ТГФ (300 мл) при 0 °C в атмосфері N_2 порціями додавали NaBH_4 (20 г, 529 ммоль). Одержану суміш перемішували при КТ протягом 3 год. Реакцію гасили H_2O (500 мл). Розчин піддавали екстракції за допомогою EtOAc (3 x 300 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищували за допомогою флеш-колонкової хроматографії з одержанням сполуки G-9 у вигляді безбарвного масла (36 г, вихід: 71,6 %). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,36-7,29 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 3H), 7,07-6,95 (m, 3H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H).

[0251] До розчину сполуки G-9 (36 г, 110,72 ммоль) в MeOH (200 мл) додавали K_2CO_3 (39,54 г, 286,1 ммоль) при КТ. Одержану суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 год (за даними ТСХ, ПЕ:EtOAc = 10:1). Суміш фільтрували і осад на фільтрі промивали ДХМ. Об'єднані фільтрати концентрували під вакуумом. Залишок очищували за допомогою флеш-колонкової хроматографії (ПЕ:EtOAc = 100:1) з одержанням сполуки G-10 у вигляді безбарвного масла (19 г, вихід: 70,1%). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,29-7,27 (m, 2H), 7,06-6,92 (m, 6H), 3,84-3,82 (d, J = 6,8, 1H), 3,78-3,88 (m, 1H), 2,88-2,85 (t, J = 4,4, 1H), 2,51-2,49 (m, 1H).

[0252] Сполуку G-10 (9,5 г, 38 ммоль) додавали в розчин ізопропіламін:EtOH (100 мл, об.:об., 9:1). Одержану суміш перемішували при КТ протягом ночі (за даними ТСХ, ПЕ:EtOAc = 10:1). Суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням аміноспирту AAgI у вигляді масла (10 г, вихід: 86%).

[0253] 1,1-біс(3-фторфеніл)-3-(пропіламіно)пропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням n-пропіламіну.

[0254] 1,1-біс(3-фторфеніл)-3-(бутиліламіно)пропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням n-бутиламіну.

[0255] 3-((2-(Бензилокси)етил)аміно)-1,1-біс(3-фторфеніл)пропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням 2-(бензилокси)етанаміну.

[0256] 1,1-біс(3-фторфеніл)-3-(ізобутиламіно)пропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням 2-метилпропан-1-аміну.

[0257] 1-(3-Хлорфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-фенілгіропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням (3-хлорфеніл)(феніл)метанону (отриманого у відповідності зі стадією 1 прикладу 5, з використанням 3-хлорбензоїлхлориду і фенілборонової кислоти).

[0258] 1-(3-Хлорфеніл)-3-(метиламіно)-1-фенілпропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням (3-хлорфеніл)(феніл)метанону і метиламіну.

[0259] 1-(3-Хлорфеніл)-3-(етиламіно)-1-фенілпропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням (3-хлорфеніл)(феніл)метанону і етиламіну.

5 [0260] 1-(3-Метоксифеніл)-3-(метиламіно)-1-фенілпропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням (3-метоксифеніл)(феніл)метанону (отриманого у відповідності зі стадією 1 прикладу 5, з використанням 3-метоксибензоїлхлориду і фенілборонової кислоти) і метиламіну.

10 [0261] 1-(3-Метоксифеніл)-3-(етиламіно)-1-фенілпропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням (3-метоксифеніл)(феніл)метанону і етиламіну.

[0262] 1-(3-Фторфеніл)-3-(метиламіно)-1-фенілпропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням (3-фторфеніл)(феніл)метанону (отриманого у відповідності зі стадією 1 прикладу 5, з використанням 3-фторбензоїлхлориду і фенілборонової кислоти) і метиламіну.

15 [0263] 3-(Етиламіно)-1-(3-фторфеніл)-1-фенілпропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням (3-фторфеніл)(феніл)метанону і етиламіну.

20 [0264] 3-(Метиламіно)-1,1-ди-.и-толілпропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням біс(3-метилфеніл)метанону (отриманого у відповідності зі стадією один прикладу 5, з використанням 3-метилбензоїлхлориду і 3-метилфенілборонової кислоти) і метиламіну.

[0265] 3-(ізопропіламіно)-1,1-ди-.и-толілпропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням біс(3-метилфеніл)метанону і ізопропіламіну.

25 [0266] 1-(3-Ізопропоксифеніл)-3-(метиламіно)-1-фенілпропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням 3-ізопропоксибензойної кислоти і НАТУ для одержання відповідного N,O-диметиламіді.

30 [0267] 1-(3-(Циклопропілметокси)феніл)-3-(метиламіно)-1-фенілпропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням 3-(циклопропілметокси)бензойної кислоти і з використанням НАТУ для одержання відповідного N,O-диметиламіді.

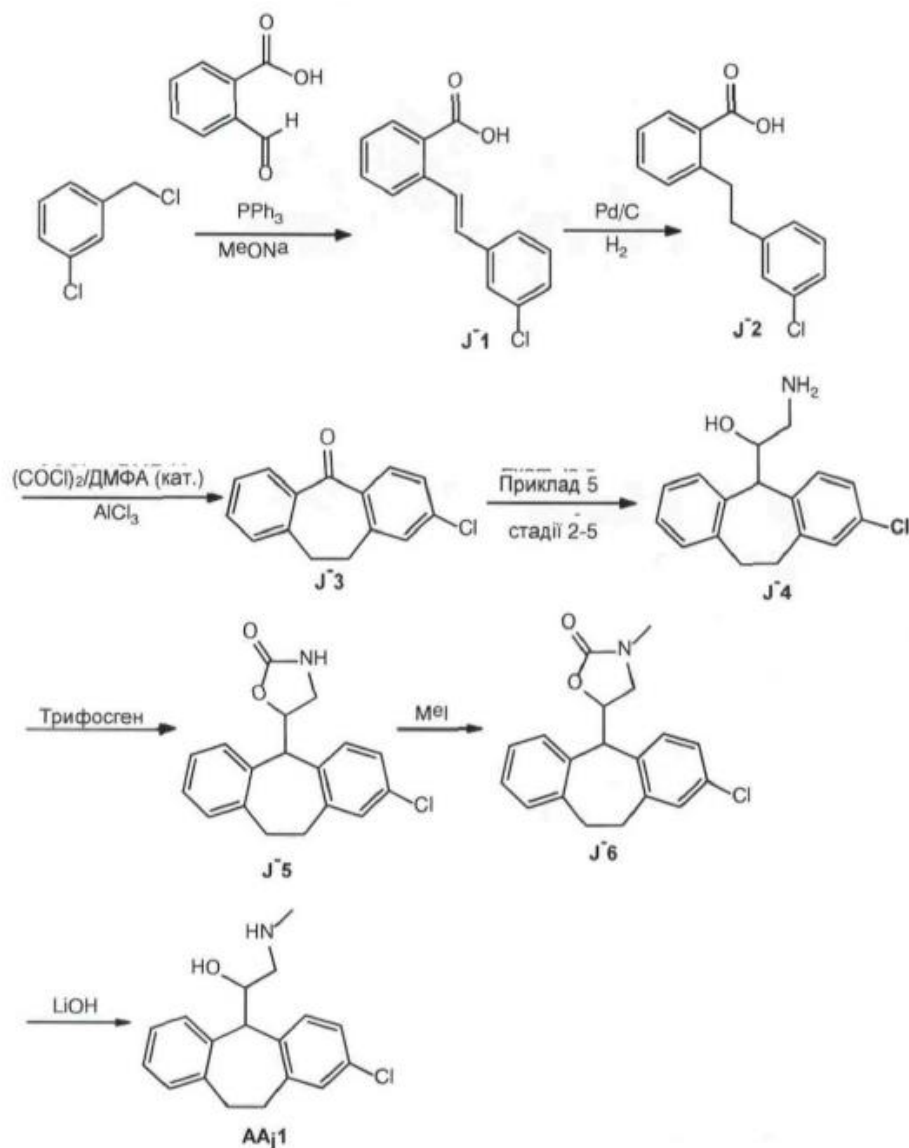
[0268] 1,1-біс(3-хлорфеніл)-3-(ізопропіламіно)пропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням 3-хлорбензоїлхлориду і 3-бромхлорбензолу.

35 [0269] 1,1-біс(3-хлорфеніл)-3-(етиламіно)пропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням 3-хлорбензоїлхлориду і етиламіну.

40 [0270] 1,1-біс(3-хлорфеніл)-3-(пропіламіно)пропан-2-ол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 16, з використанням 3-хлорбензоїлхлориду і пропіламіну.

Приклад 17

Синтез аміноспирту (AAi1)



[0271] Трифенілфосфін (15,3 г, 58,37 ммоль, 1 екв.) розбавляли в MeOH (100 мл). 3-Хлорбензилхлорид (9,4 г, 58,37 ммоль, 1 екв.) розбавляли в MeOH (50 мл), і по краплях додавали до перемішаного розчину. Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Суміш охолоджували до 0°C і додавали 2-формілбензойну кислоту (8,7 г, 58,37 ммоль, 1 екв.). По краплях додавали метоксид натрію (28 % в MeOH; 28,0 г, 145 ммоль, 2,5 екв.) при 0°C протягом періоду часу 45 хв. Суміш перемішували протягом 3 год при 0°C . Суміш виливали на перемішвану суміш льоду (75 г) і H_2O (175 мл). Суміш фільтрували, і фільтрат декілька разів промивали H_2O . Об'єднані водні фази декілька разів промивали ДХМ. Потім водну фазу підкисляли і піддавали екстракції за допомогою ДХМ. Органічну фазу концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (340 г, від 100% циклогексану до 70/30 циклогексан/ EtOAc в 12cv) з одержанням сполуки J-1 (5,5 г) у вигляді суміші *цис* і *транс*-ізомерів.

[0272] Сполуку J-1 (5,5 г, 21,26 ммоль, 1 екв.) розчиняли в суміші EA (75 мл), CH_3CN (75 мл) і додавали Pd на активованому вугіллі (1,5 г). Одержану суміш перемішували в атмосфері H_2 протягом 2 год при КТ. Суміш фільтрували і розчинник видаляли під вакуумом з одержанням сполуки J-2 (5,2 г).

[0273] Проміжну сполуку J-2 (5,2 г 19,95 ммоль, 1 екв.) розчиняли в ДХМ (150 мл), що містить каталітичну кількість ДМФА і потім по краплях додавали оксалілхлорид (2,6 г, 19,95 ммоль, 1 екв.). Суміш перемішували при КТ протягом 1 год в атмосфері Ar. Одержану суміш хлориду кислоти додавали до суспензії AlCl_3 (3,9 г, 1,5 екв., 30 ммоль) в ДХМ (50 мл). Суміш перемішували протягом 4 год при КТ. Суміш виливали на лід, піддавали екстракції за допомогою ДХМ, промивали NaOH і H_2O і сушили над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли під

вакуумом з одержанням сполуки J-3 (4,7 г, см. Martz, K.E., et. al.. J. Med Chem. (2012) 55(17): 7862-7874). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) ppm 3,23 (s, 4 H) 7,25-7,27 (m, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,32-7,41 (m, 2 H) 7,43-7,52 (m, 1 H) 8,00-8,08 (m, 2 H).

[0274] У відповідності з прикладом 5 і стадіями 2-5, сполуку J-3 перетворювали в сполуку J-4.

[0275] Розчин сполуки J-4 (2,7 г, 9,38 ммоль) в ДХМ (140 мл) обробляли з DIPEA (28,08 ммоль, 4,88 мл) і трифосгеном (1,11 г, 3,74 ммоль). Одержану суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Реакцію гасили насиченим розчином NH_4Cl і піддавали екстракції за допомогою EtOAc (2 x 50 мл). Органічні фази сушили над Na_2SO_4 і очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан:EtOAc: від 80:20 до 50:50) з одержанням сполуки J-5 (1,7 г).

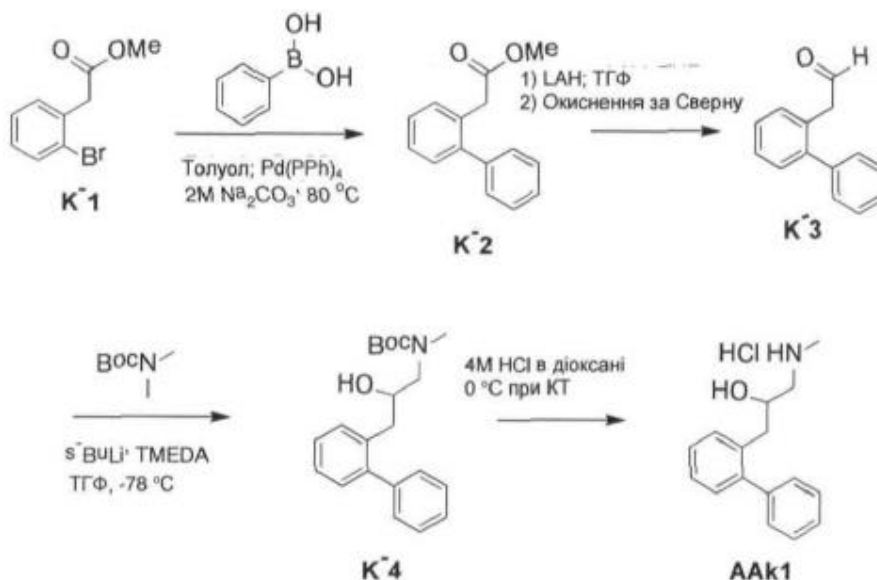
[0276] До розчину сполуки J-5 (300 мг, 0,95 ммоль) в безводному ТГФ (8,6 мл) додавали NaH (28,5 мг, 1,19 ммоль) при температурі 0°C . Одержану суміш перемішували при тій самій температурі протягом 15 хв, а потім протягом 30 хв при КТ. Додавали MeI (65,2 мкл), і перемішували суміш при КТ. Через 1 год додавали додаткові кількості NaH (0,3 екв.) і MeI (0,3 екв.). Суміш перемішували протягом ночі при КТ. Додавали насичений водний розчин NH_4Cl і суміш піддавали екстракції за допомогою ДХМ (2x). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом з одержанням сполуки J-6 (260 мг) у вигляді безбарвного масла, яку використовували без додаткового очищення.

[0277] Сполуку J-6 (260 мг; 0,79 ммоль) розчиняли в суміші 1:1 діоксан:вода (36 мл) і додавали LiOH (13,8 мл, 1,56 M). Одержану суміш нагрівали до 60°C протягом 12 год. Органічний розчинник концентрували під вакуумом, і суміш піддавали екстракції за допомогою EA (3x). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом з одержанням аміноспирту AAj1 (130 мг) у вигляді безбарвного масла, яку використовували без додаткового очищення.

[0278] 1-(2,8-дифтор-10,11-дигідро-5H-добензо[a, d][7]анулен-5-іл)-2-(метиламіно)етанол одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 17 і стадіях 4-7, із застосуванням 2,8-дифтор-10,11-дигідро-5H-добензо[a, d][7]анулен-5-ону (отриманого у відповідності зі стадіями один і два прикладу 14, із застосуванням 3-фторбензоїлхлориду і 4-фтор-2-метилбензойної кислоти).

Приклад 18

Синтез аміноспирту (AAk1)



[0279] Арилбромід-К-1 (2 г, 8,73 ммоль) і фенілборонову кислоту (1,6 г, 13,1 ммоль) поміщали в толуол (120 мл). До цієї суміші додавали 2 M розчин карбонату натрію (50 мл). Колбу вакуумували і знову заповнювали Ar (3 цикли). Додавали тетракіс(трифенілфосфін)палладій (1,01 г, 0,873 ммоль). Колбу вакуумували і знову заповнювали аргонем (3 цикли). Колбу поміщали на масляну баню, нагрівали до 80°C і перемішували протягом ночі. Колбу охолоджували до температури навколишнього середовища. Суміш розбавляли за допомогою EA і промивали послідовно водою і сольовим розчином.

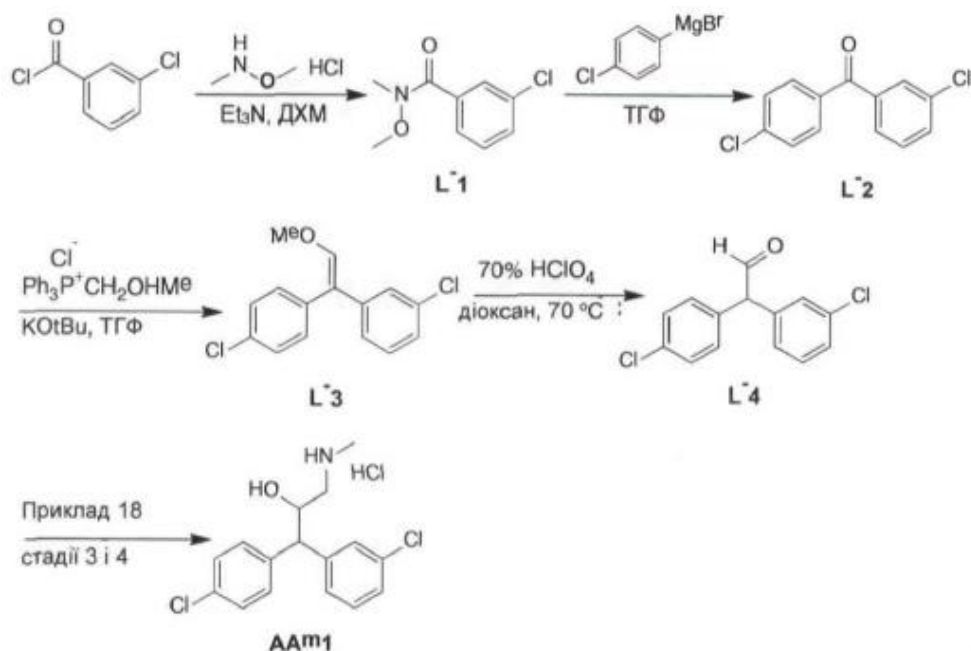
Неочищений продукт очищували за допомогою флеш хроматографії (колонка з силікагелем 25 г; градієнтне елюювання від 2% до 5% ЕА:гексан) з одержанням сполуки К-2 у вигляді масла світло-жовтого кольору (1,82 г).

[0280] Метилловий ефір К-2 (1,82 г, 8,05 ммоль) поміщали в безводний тетрагідрофуран (20 мл) і охолоджували на льодяній бані в атмосфері, створеною балоном з Аг. До цієї суміші додавали за допомогою повільного додавання по краплях 1 М розчин літійалюмінійгідриду в ТГФ (9,7 мл, 9,66 ммоль) протягом 5 хв. Суміш перемішували протягом 1 год при 0 °С. Додавали воду (0,16 мл) і перемішували суміш протягом 10 хв. Додавали розчин 5% NaOH (0,31 мл) і суміш перемішували протягом 10 хв. Додавали воду (0,31 мл) і суміш перемішували протягом 10 хв. Суміш сушили за допомогою додавання порошкоподібного сульфату магнію. Суміш фільтрували через шар цілиту, з промиванням CH₂Cl₂. Фільтрат переносили в ділильну воронку і струшували з водою. Органічну фазу збирали, сушили з сульфатом магнію і фільтрували. Розчинник видаляли з одержанням проміжної сполуки - спирту (1,519 г, трохи в'язке мутне масло білого кольору), яку використовували безпосередньо на наступній стадії. Висушену в печі колбу, що містить оксалілхлорид (0,55 мл, 9,80 ммоль) в безводному CH₂Cl₂ (12 мл), охолоджували до -78 °С в атмосфері Аг. До цієї суміші, за допомогою повільного додавання по краплям, додавали диметилсульфоксид (1,13 мл, 15,83 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хв при -78 °С. Повільно по краплях додавали розчин проміжної сполуки - спирту (1,494 г, 7,54 ммоль) в безводному CH₂Cl₂ (3 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв і потім додавали триетиламін (4,21 мл, 30,2 ммоль) за допомогою повільного додавання по краплям. Колбу видаляли з охолоджуючої бані і перемішували протягом 1,5 год. Суміш поміщали в CH₂Cl₂ і переносили в ділильну воронку. Додавали розчин насиченого бікарбонату натрію і струшували суміш. Органічну фазу збирали і промивали розведеним 50% сольовим розчином. Органічну фазу збирали, сушили з сульфатом магнію, фільтрували і десорбували. Неочищений залишок очищували за допомогою флеш хроматографії (колонка з силікагелем 25 г; градієнтне елюювання від 2% до 8% ЕА.гексан) з одержанням сполуки К-3 у вигляді масла блідо- жовтого кольору (179 мг).

[0281] У висушену в печі колбу вносили N,N-диметил-трет-бутоксикарбамат (64 мг, 0,44 ммоль; див. Snieckus, V., et. al., *Tet Lett* (1994) 35(24): 4067-4070) і тетраметилетилендіамін (0,1 мл, 0,66 ммоль) і поміщали в безводний ТГФ (1,8 мл) в атмосфері, створеної балоном з Аг. Одержану суміш охолоджували до -78 °С (баня з ацетон:сухий лід). Додавали розчин s-BuLi (0,39 мл, 0,46 ммоль, 1,2М в циклогексані) за допомогою додавання по краплях протягом приблизно 2 хв. Суміш перемішували при -78 °С протягом 75 хв. Додавали розчин сполуки К-3 (173 мг, 0,88 ммоль) в безводному ТГФ (1,5 мл) за допомогою повільного додавання по краплях протягом 10 хв. Суміш перемішували протягом 2 год при -78 °С і потім перемішували на льодяній бані протягом 15 хв. До суміші додавали розчин насиченого водного розчину хлориду амонію (10 мл), воду (15 мл) і ЕА (25 мл). Двохфазний розчин струшували в ділильній лійці і збирали органічну фазу. Водну фазу знову піддавали екстракції за допомогою EtOAc (2 x 20 мл). Об'єднану органічну фазу сушили з сульфатом магнію і фільтрували. Розчинник видаляли і неочищений залишок очищували за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії (2 пластини), з елююванням сумішшю 25% EtOAc:гексан. Зони продукту збирали, з наданням сполуки К-4 у вигляді в'язкого амасла жовтого кольору (86 мг). РХ-МС (ІЕР) *m/z* 342 [M+H]⁺.

[0282] Сполуку К-4 (86 мг, 0,252 ммоль) поміщали в безводний діоксан (0,3 мл). Колбу охолоджували на льодяній бані і додавали розчин 4М хлористого водню в діоксані (0,63 мл). Одержану суміш перемішували протягом 5 хв і охолоджувальну баню видаляли. Суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Суміш концентрували і поміщали неочищений продукт в ДХМ (10 мл). Розчинник і залишок поміщали в ДХМ (10 мл). Розчинник видаляли (2х) з одержанням аміноспирту ААk1 у вигляді клейкої твердої речовини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

Приклад 19
Синтез аміноспирту (AAm1)



[0283] До охолодженого (на льодяній бані) розчину N-метил-О- метилгідроксиаміну гідрохлориду (6,131 г, 62,85 ммоль) і триетиламіну (20 мл, 142,85 ммоль) в безводному ДХМ (в атмосфері Ar) повільно по краплях додавали 3- хлорбензоїлхлорид (7,32 мл, 57,14 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 10 хв і потім нагрівали до кімнатної температури. Через 2,5 год перемішування розчинник частково видаляли (шляхом конденсації приблизно 80% на роторному випарнику). Залишок поміщали в ЕА, промивали послідовно 1 н. HCl (двічі) і 2М водним розчином карбонату натрію і потім розбавляли сольовим розчином. Водні фази знову піддавали екстракції. Органічні фази об'єднували, сушили з сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з одержанням сполуки L-1 (10,6 г), яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

[0284] Сполуку L-1 (2,04 г, 10,21 ммоль) поміщали в безводний ТГФ (35 мл) і охолоджували колбу до 0 °C (на льодяній бані) в атмосфері Ar. До цієї суміші додавали 1,0 М розчин 4-хлорфенілмагній броміду (20,42 мл, 20,42 ммоль) в ТГФ за допомогою повільного додавання по краплях протягом 5 хв. Колбу нагрівали до кімнатної температури і перемішували суміш протягом 3,5 год. Реакцію гасили 5% водним розчином амонію хлориду (30 мл), водою (30 мл) і ЕА (40 мл). Отриманий двофазний матеріал струшували, і збирали органічну фазу. Суміш промивали розведеним сольовим розчином (60 мл) і збирали органічну фазу. Водні фази знову піддавали екстракції за допомогою ЕА (2 x 40 мл). Органічні фази об'єднували, сушили з сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з одержанням сполуки L-2 (3,084 г), яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

[0285] До суспензії wre/w-бутоксиду калію (2,24 г, 20 ммоль) в безводному ТГФ додавали (метоксиметил)трифенілфосфонію хлорид (6,86 г, 20 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері Ar протягом 30 хв. До цієї суміші додавали розчин сполуки L-2 (3,08 г, 10 ммоль) в ТГФ (15 мл). Колбу нагрівали при 70 °C протягом 2,5 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і приблизно 2/3 розріджувача видаляли за допомогою роторного випарника. Залишок поміщали в ЕА і промивали послідовно водою (2x) і потім сольовим розчином. Неочищений залишок очищували за допомогою флеш хроматографії (колонка з силікагелем 25 г; градієнтне елювання від 1% до 2% ЕА:гексан) з одержанням сполуки L-3 у вигляді прозорого масла (2,50 г, суміш цис/транс).

[0286] Сполуку L-3 (2,49 г, 8,92 ммоль) поміщали в діоксан (75 мл). Розчин поміщали в помірний вакуум і знову заповнювали Ar (4 цикли). До цієї суміші додавали розчин 70% HCO₄ (19 мл, 223 ммоль) і нагрівали колбу до 70 °C за допомогою масляної бані протягом 90 хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між водою (300 мл) і EtOAc (150 мл). Органічну фазу збирали і промивали послідовно 50% розведеним сольовим розчином (2 x 200 мл). Органічну фазу збирали, а водні фази знову піддавали екстракції за допомогою EtOAc (2 x 100 мл). Фази з ЕА об'єднували, сушили з сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою флеш хроматографії (колонка з силікагелем 25

г; градієнтне елюювання від 1% до 6% ЕА:гексан) з одержанням сполуки L-4 у вигляді масла блідо-жовтого кольору (1,04 г).

[0287] Сполуку L-4 перетворювали в сполуку AAm1 (320 мг) у відповідності з прикладом 18 і стадіями 3 і 4.

5 [0288] 1-(4-Хлорфеніл)-3-(метиламіно)-1-фенілпропан-2-олу гідрохлорид одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 19, з використанням (4-хлорфеніл)(феніл)метанону.

[0289] 1-(4-Фторфеніл)-3-(метиламіно)-1-фенілпропан-2-олу гідрохлорид одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 19, з використанням (4-фторфеніл)(феніл)метанону.

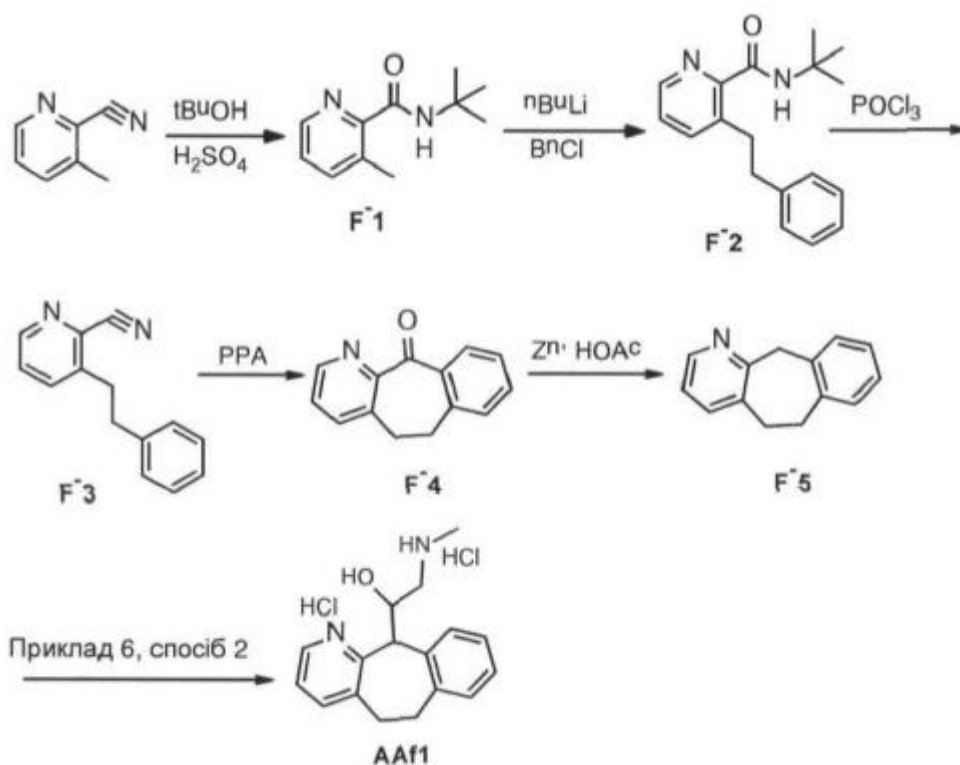
10 [0290] 1-(3-Хлорфеніл)-1-(4-фторфеніл)-3-(метиламіно)пропан-2-олу гідрохлорид одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 19, з використанням 4-фторфенілмагнію броміду.

15 [[0291] 1-(3-Хлорфеніл)-1-(2-фторфеніл)-3-(метиламіно)пропан-2-олу гідрохлорид одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 19, з використанням 2-літіїфторбензолу (отриманого за допомогою літіювання 2- бромфторбензолу із застосуванням n-BuLi при -78 °C).

Приклад 20

Синтез аміноспирту (AAf1)

20



25 [0292] Суспензію 2-ціано-3-метилпіридину (1,9 г, 16,06 ммоль) в трет-бутиловому спирті (5 мл) нагрівали при 70 °C. Додавали концентровану сірчану кислоту (1,9 мл) протягом 10 хв. Реакцію завершували через 4 год при 75 °C. Одержану суміш розбавляли водою і толуолом і доводили до pH= 10 за допомогою концентрованого водного розчину аміаку. Протягом обробки температуру підтримували на рівні 50-55 °C. Толуольну фазу відокремлювали, а водний шар піддавали екстракції водою. Видалення толуолу дозволило одержати сполуку F-1 (3,3 гр) у вигляді кристалічної твердої речовини.

30 [0293] До холодного (-40 °C) розчину сполуки F-1 (3,3 г, 17,16 ммоль) в безводному ТГФ (64 мл) додавали н-бутиллітій в гексані 1,6 М (2 екв., 22 мл), при цьому температуру підтримували на рівні -40 °C. Після додавання 1 екв. розчин набував темно - червоного кольору. Додавали бромід натрію (0,1 екв., 176 мг), і одержану суміш перемішували протягом 10 хв. Додавали розчин бензилхлориду (1екв., 2 мл) в безводному ТГФ (12 мл), при цьому температура була

35

знижена до -40 °C. Суміш перемішували протягом 30 хв. Додавали воду до зникнення

забарвлення. Суміш піддавали екстракції за допомогою ЕА, промивали водою, сушили на Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом з одержанням сполуки F-2 (4,7 г) у вигляді масла.

[0294] Сполуку F-2 (4,7 г, 16,67 ммоль) розчиняли в толуолі (40 мл) і додавали POCl_3 (10 екв., 15 мл). Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 год і потім перемішували при КТ протягом ночі. Суміш виливали у воду з льодом (150 мл) і перемішували протягом 0,5 год. Суміш підлужували до $\text{pH}=8$ за допомогою 20% NaOH . Толуольну фазу відокремлювали, а водний шар піддавали екстракції за допомогою ЕА (3х). Органічні шари концентрували під вакуумом з одержанням сполуки F-3 (3,76 г, 18,08 ммоль) у вигляді масла коричневого кольору.

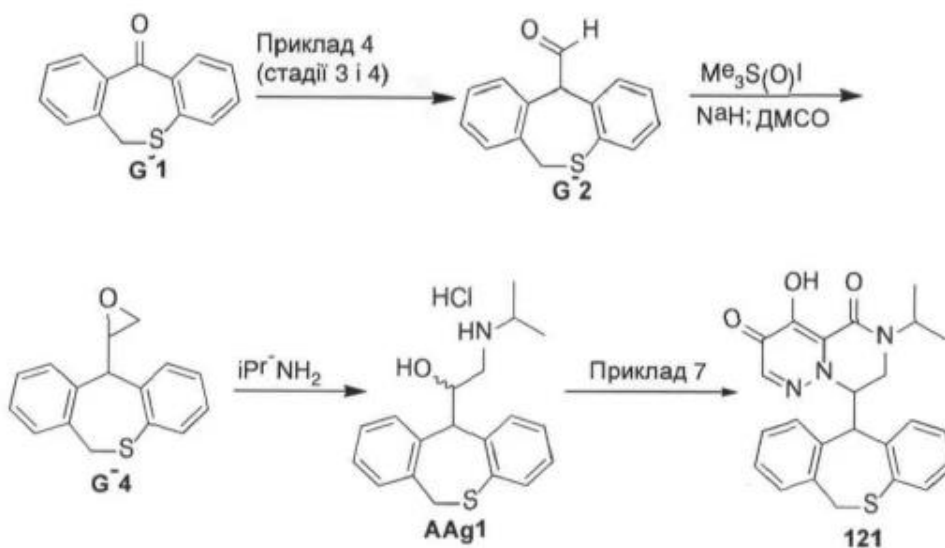
[0295] Сполуку F-3 (2,5 г, 12 ммоль) додавали до поліфосфорної кислоти (50 г). Одержану суміш нагрівали до 180°C протягом 4 год. Суміш виливали на суміш льоду (50 г) з водою (100 г). Суміш робили лужною за допомогою 20% NaOH і потім піддавали екстракції за допомогою EtOAc . Розчинник концентрували, а неочищений продукт очищували за допомогою кристалізації з гексану. Одержували сполуку F-4, (2 гр, 9,56 ммоль) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) ppm 3,20-3,26 (m, 2 H) 3,27-3,32 (m, 2 H) 7,27 (d, $J=7,53$ Гц, 1 H) 7,38 (dd, $J=7,28, 5,27$ Гц, 2 H) 7,46-7,54 (m, 1 H) 7,65 (d, $J=7,78$ Гц, 1 H) 8,09 (d, $J=8,03$ Гц, 1 H) 8,66 - 8,76 (m, 1 H).

[0296] До суміші сполуки F-4 (1 г, 1 екв., 4,78 ммоль) і оцтового ангідриду в ТГФ (6,8 мл) при -25°C послідовно додавали цинковий пил (3,4 екв., 1,06 г, 16,27 ммоль) і по краплях трифтороцтову кислоту (2,2 екв., 1,19 г, 10,52 ммоль). Температуру суміші повільно підвищували до КТ і перемішували протягом ночі. Додавали додаткові кількості Zn пилу (3,4 екв.) і ТФО (2,2 екв.). Одержану суміш перемішували при 70°C протягом 40 хв. Додавали толуол. Цинк і неорганічний залишок фільтрували і промивали толуолом. Фільтрат промивали водою і 1 М NaOH . Органічну фазу концентрували під вакуумом і залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (від 100% циклогексан до 50/50 циклогексан/ EtOAc в 12CV) з одержанням сполуки F-5 (820 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) d ppm 3,12-3,29 (m, 4 H) 4,42 (s, 2 H) 7,09 (dd, $J=7,65, 4,89$ Гц, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 2 H) 7,25-7,35 (m, 1 H) 7,40 (d, $J=7,28$ Гц, 1 H) 8,34 (dd, $J=4,77, 1,51$ Гц, 1 H).

[0297] У відповідності з прикладом 6 спосіб 2, сполуку F-5 перетворювали в аміноспирт ААГ.

Приклад 21

Синтез сполуки 121



[0298] Триметилсульфоксонію йодид (1,03 г, 4,68 ммоль) додавали до суміші NaN (95 %; 112 мг, 4,6 ммоль) в DMSO (8 мл) при КТ. Одержану суміш перемішували протягом 30 хв і потім додавали розчин сполуки G-2 (0,75 г, 3,12 ммоль) в DMSO (2 мл). Розчин нагрівали до 60°C протягом 1,5 год і потім розбавляли водою (75 мл) і гексаном (50 мл). Водний шар промивали гексаном (2 x 30 мл), і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , і концентрували з одержанням сполуки G-4 у вигляді масла жовтого кольору (680 мг), яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

[0299] Неочищену сполуку G-4 розчиняли в реагенті-спирті (5 мл) і переносили в скляний трубчастий реактор, який герметично закривається. Додавали ізопропіламін (1,4 мл, 15,6

ммоль), і одержану суміш нагрівали до 60 °С протягом 12 год. Додавали додатковий ізопропіламін (1 мл), і суміш нагрівали до 80 °С протягом 6 год і потім концентрували. Додавали етилацетат (5 мл) і 4М НСІ в діоксані (хс). Шляхом фільтрування одержували сполуку АAg1 (228 мг, 21 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

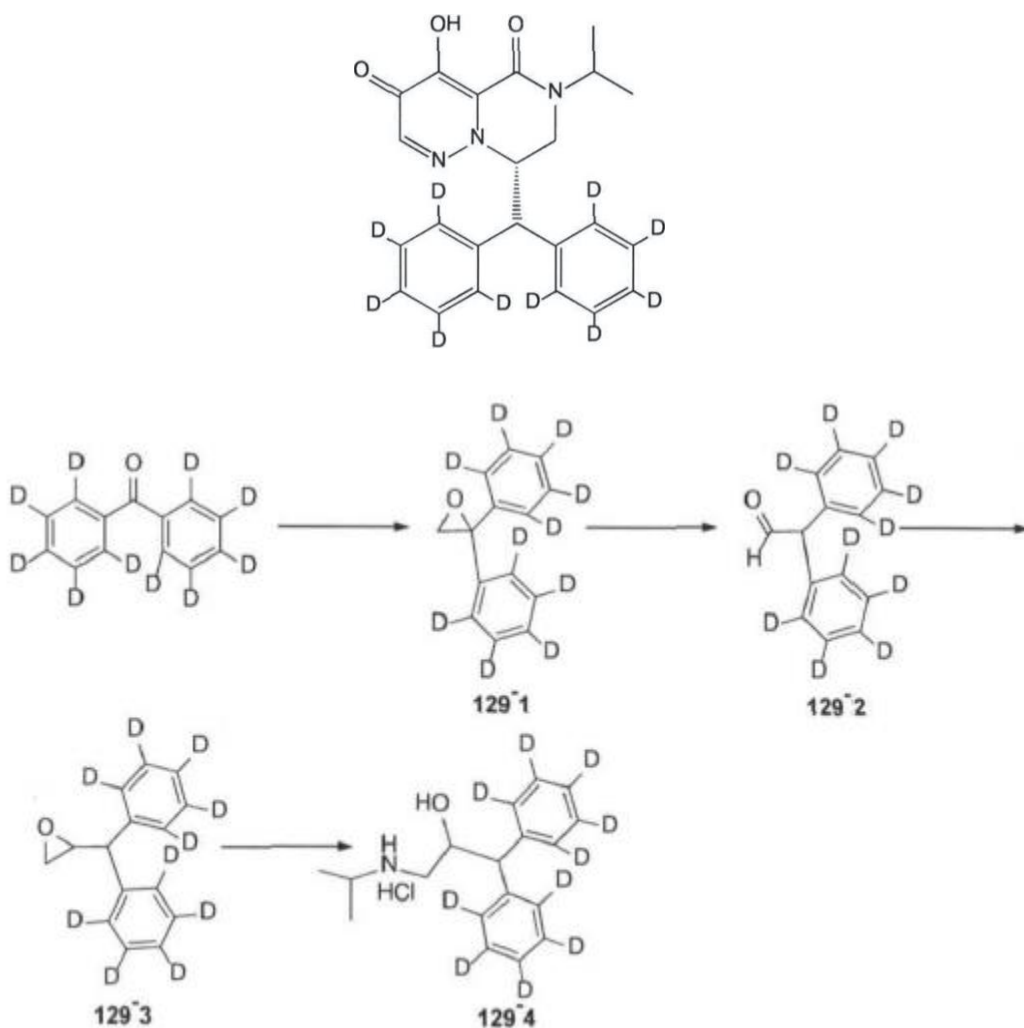
5 [0300] У відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 7, з заміною метансульфонілхлориду і триетиламіну на грифтороцтовий ангідрид на стадії 2 із заміною 10% Pd/C на ТФО при 75 °С на стадії 3, сполуку АAg1 перетворювали в сполуку 121 (35 мг, 13 %).

[0301] 8-(1,9-Дифтор-10,11 -дигідро-5Н-добензо[а,д] [7]анулен-5-іл)-4-гідрокси-6-ізопропіл-7,8-дигідро-3Н-піразино[1,2-б]піридазин-3,5(6Н)-діон одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 21, стадія 4, з використанням 1-(1,9-дифтор- 10,11-дигідро-5Н-добензо[а,д][7]анулен-5-іл)-2-(ізопропіламіно)етанолу гідрохлориду.

[0302] 4-Гідрокси-6-метил-8-(феніл(піридин-2-іл)метил)-7,8-дигідро-3Н- піразино[1,2-б]піридазин-3,5(6Н)-діон одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 21, стадія 4, з використанням 3-(метиламіно)-1-феніл-1-(піридин-2- іл)пропан-2-олу дигідрохлориду.

[0303] 1-((4-Гідрокси-6-ізопропіл-3,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-3Н-піразино[1,2-б]піридазин-8-іл)(феніл)метил)-1Н-піразол-3-карбонітрил одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 21, стадія 4, з використанням 1-(2-гідрокси- 3-(ізопропіламіно)-1-фенілпропіл)-1Н-піразол-3-карбонітрилу гідрохлориду.

20 Приклад 22
Синтез сполуки 129



25

[0304] В реактор, що пройшов продувку Аг, вносили *m*-бутоксид калію (13,71 г, 1,30 екв.), триметилсульфоксонію йодид (26,88 г, 1,30 екв.) і безводний ДМСО (100 мл). Одержану суміш перемішували протягом 0,5 год. Додавали пердейгерований бензофенон (18 г), і нагрівали суміш до 50-60 °С протягом 45 хв. після охолодження до КТ додавали гексан (100 мл). Розчин

30

оцтової кислоти (2,62 г) у воді (100 мл) використовували для промивання суміші. Водну фазу піддавали екстракції гексаном (100 мл). Об'єднані органічні фази промивали водним насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили з сульфатом натрію і концентрували. Після охолодження безбарвне масло (17,25 г) твердне, і його використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[0305] В реактор, що пройшов продувку Ar, додавали хлорид індію (III) (2,16 г, 0,2 екв.). Додавали сполуку 129-1 (17,25 г) в безводному тетрагідрофурани (100 мл). Одержану суміш перемішували при 55 °С протягом 45 хв, охолоджували до КТ і концентрували. Отриманий концентрат розчиняли в гексані (100 мл), промивали водою і сольовим розчином, сушили з сульфатом натрію і концентрували з одержанням сполуки 129-2 у вигляді масла жовтого кольору (17,47 г), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

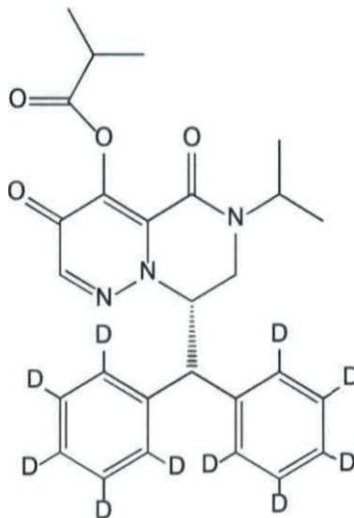
[0306] В реактор, що пройшов продувку Ar, вносили триметилсульфоксонію йодид (26,09 г, 1,40 екв.), т-бутоксид калію (13,30 г, 1,40 екв.) і безводний ДМСО (100 мл). Одержану суміш перемішували протягом 0,5 год. Додавали сполуку 129-2 (17,47 г), і одержану суміш промивали ДМСО (25 мл). Суміш нагрівали до 50-60 °С протягом 45 хв і потім охолоджували до КТ. Потім суміш розбавляли гексаном (100 мл). Розчин оцтової кислоти (2,6 г) у воді (100 мл) використовували для промивання суміші. Органічну фазу промивали водою, сушили з сульфатом натрію і концентрували з одержанням сполуки 129-3 у вигляді масла жовтого кольору (15,0 г), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[0307] Об'єднували сполуку 129-3 (14,3 г), ізопропіламін (22 мл, 6 0,688; ~3,9 екв.) і реагент-спирт (22 мл). Одержану суміш нагрівали при 65 °С на масляній бані протягом 10 хв і потім герметично закривали і перемішували протягом ночі. Суміш концентрували і потім розчиняли в ЕА (150 мл). Додавали хлористий водень (4 М) в діоксані (20 мл), і потім білий осад гідрохлоридної солі, що утворився, фільтрували, промивали за допомогою ЕА і сушили при 70 °С з одержанням сполуки 129-4 (9,12 г).

[0308] Сполуку 129 одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 21 (стадія 4), з використанням сполуки 129-4. $m/z = 400,2 [M+H]^+$.

Приклад 23

Синтез сполуки 130



[0309] Сполуку 130 одержували у відповідності з методикою, аналогічною до описаної в прикладі 11, з використанням сполуки 129. $m/z = 470,3 [M+H]^+$.

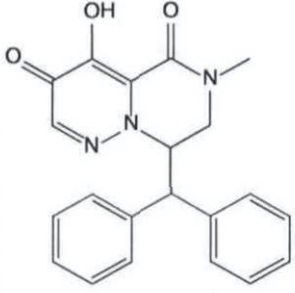
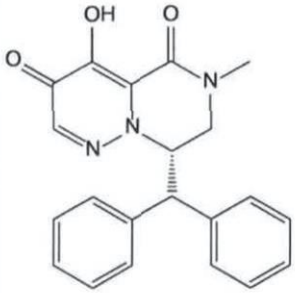
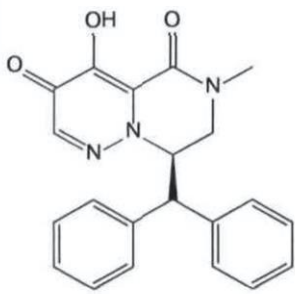
Приклад 24

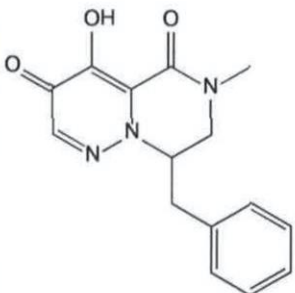
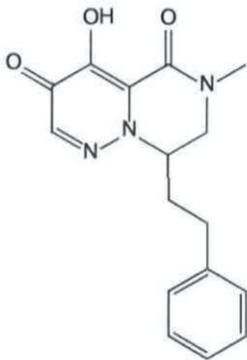
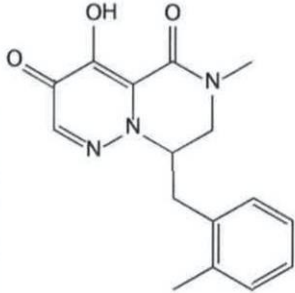
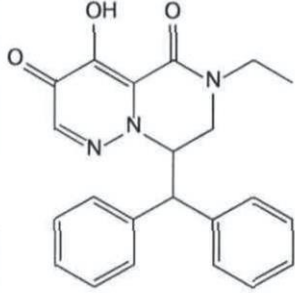
Додаткові сполуки

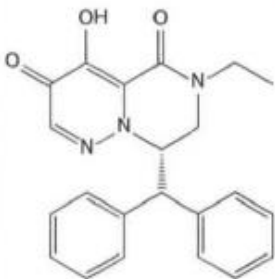
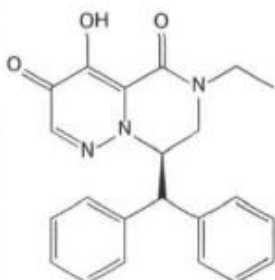
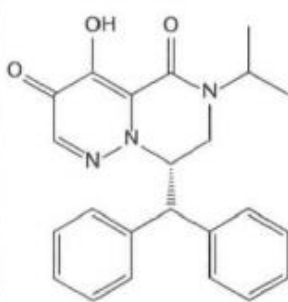
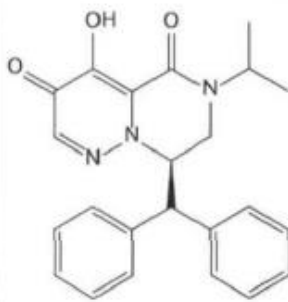
[0310] Вищенаведені приклади синтезу є ілюстративними і можуть бути використані в якості початкової точки для одержання більшої кількості додаткових сполук, таких як в таблиці 1A. Приклади сполук формули (I), які можуть бути отримані різними способами, включаючи схеми синтезу, показані і описані в даному документі, запропоновані нижче. Фахівці в даній області техніки здатні розпізнати модифікації розкритих способів синтезів і розробити способи, засновані на розкритті, наведеному в даному документі; всі подібні модифікації і альтернативні способи входять в об'єм формули винаходу.

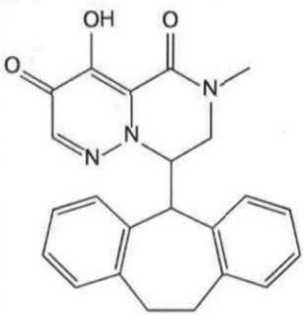
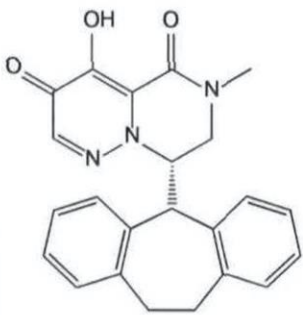
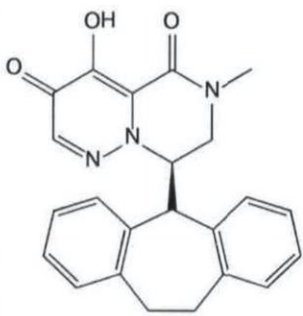
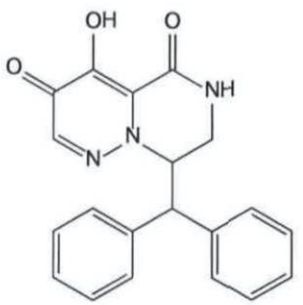
[0311] Наступні сполуки в таблиці 1A одержували у відповідності з одним або декількома способами, описаними в даному документі.

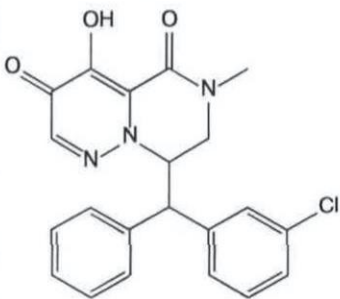
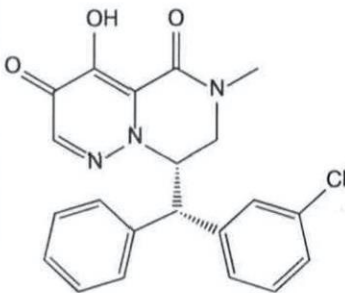
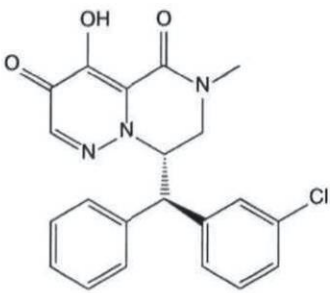
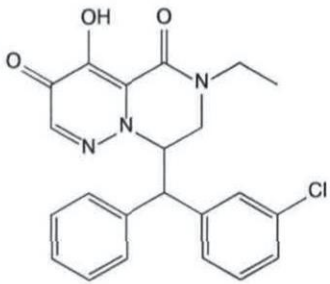
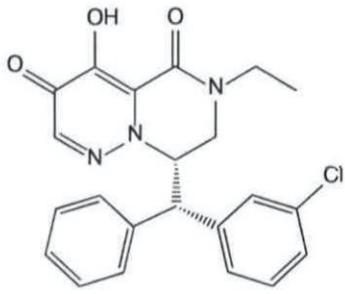
Таблиця 1А

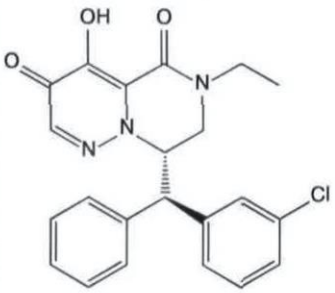
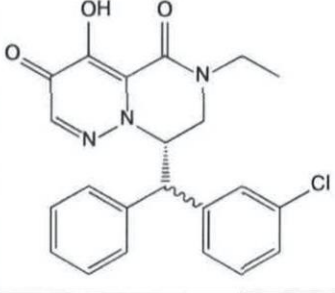
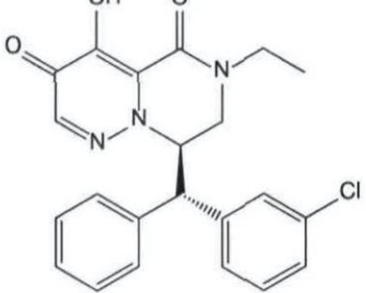
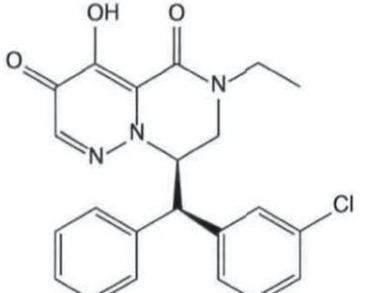
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	1	Пр. 3 і Пр. 8	M+H: 362
	1-A	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 362
	1-B	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 362

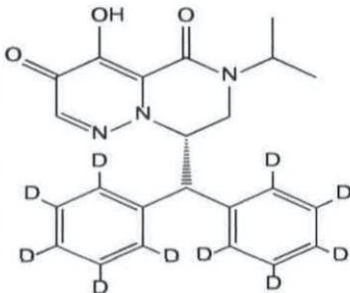
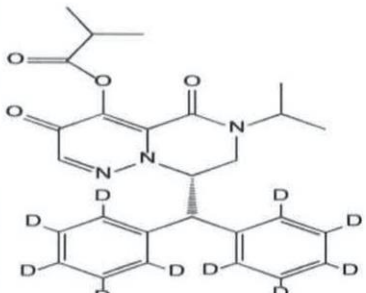
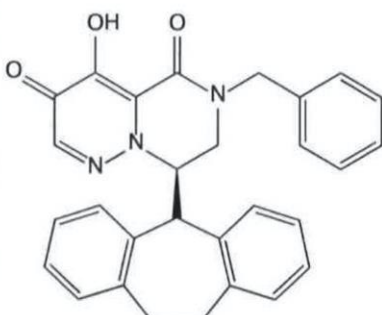
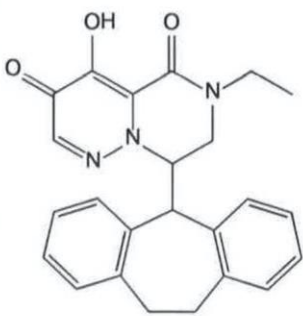
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	2	Пр. 7	M+H: 286
	3	Пр. 7	M+H: 300
	4	Пр. 7	M+H: 300
	5	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 376

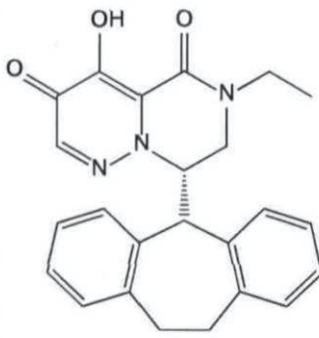
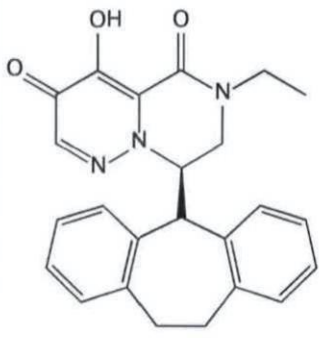
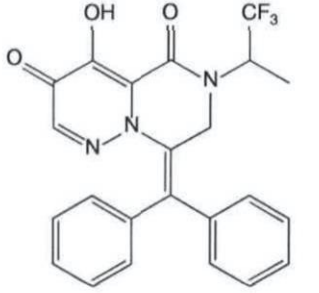
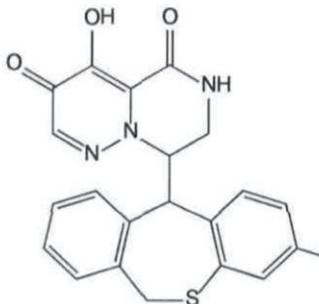
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	5-A	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 376
	5-B	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 376
	6-A	Пр. 3 і Пр. 10	M+H: 390 CD ₂₃₀ ≈ позитивний
	6-B	Пр. 3 і Пр. 10	M+H: 390 CD ₂₃₀ ≈ негативний

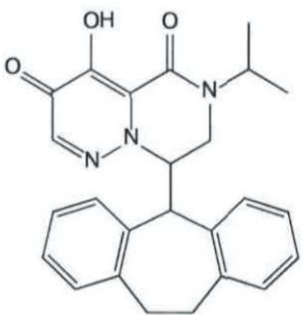
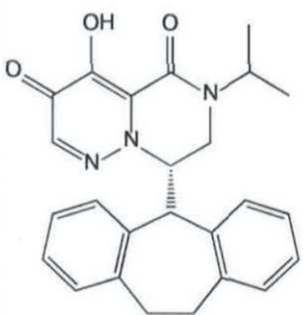
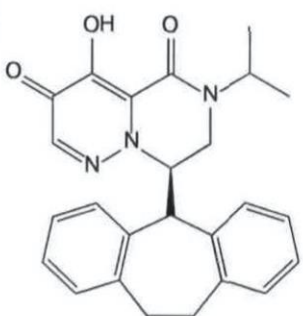
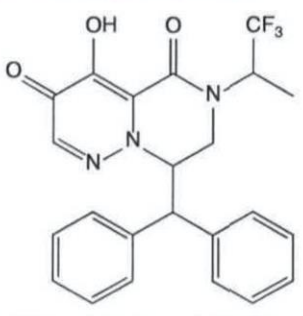
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	7	Пр. 6 і Пр. 7	М+Н: 388
	7-A	Пр. 6 і Пр. 7	М+Н: 388 CD ₂₃₀ = позитивний
	7-B	Пр. 6 і Пр. 7	М+Н: 388 CD ₂₃₀ = негативний
	8	Пр. 3 і Пр. 7	М+Н: 348

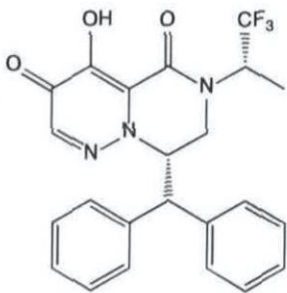
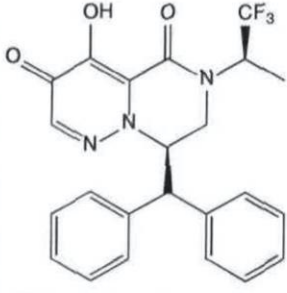
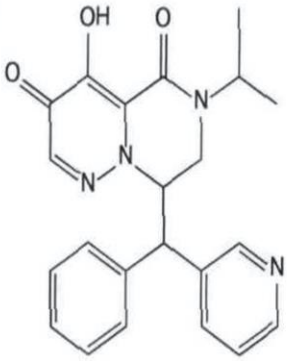
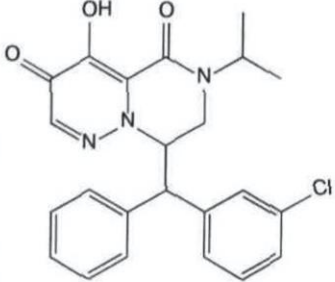
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	9	Пр. 16 і Пр. 7	М+Н: 396
	9-A	Пр. 16 і Пр. 7	М+Н: 396 CD ₂₃₀ = позитивний
	9-B	Пр. 16 і Пр. 7	М+Н: 396 CD ₂₃₀ = позитивний
	12	Пр. 16 і Пр. 7	М+Н: 410
	12-A	Пр. 16 і Пр. 7	М+Н: 410 CD ₂₃₀ = позитивний

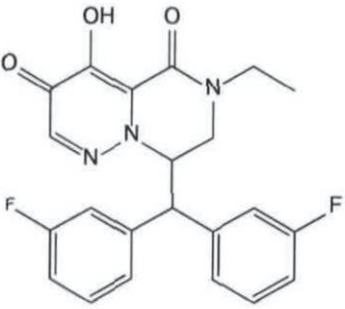
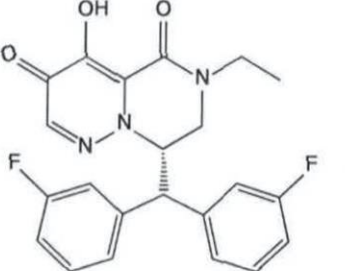
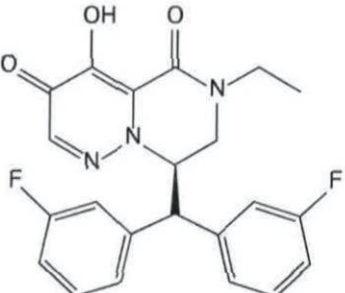
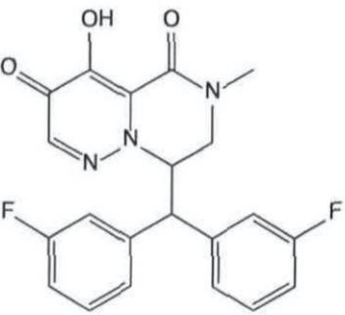
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	12-B	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 410 CD ₂₃₀ = ПОЗИТИВНИЙ
	12-C	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 410
	12-D	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 410
	12-E	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 410

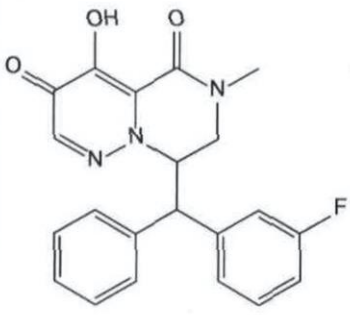
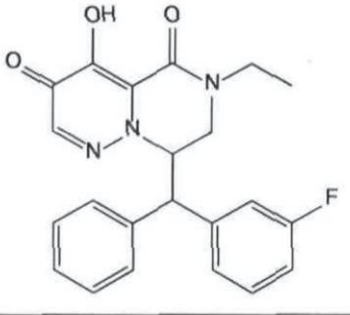
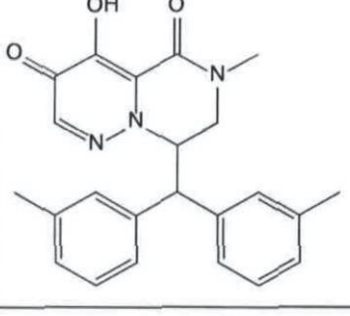
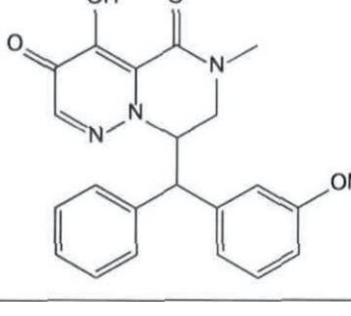
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	13	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 464
	13-A	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 464 CD ₂₃₀ = негативний
	13-B	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 464 CD ₂₃₀ = позитивний
	14	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 402

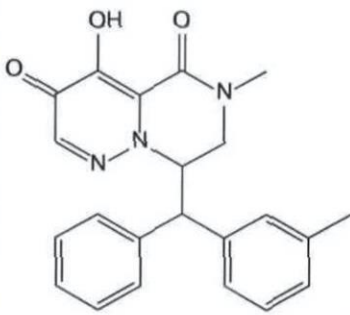
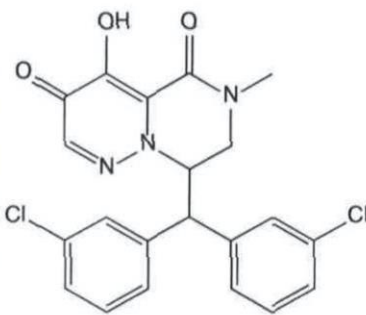
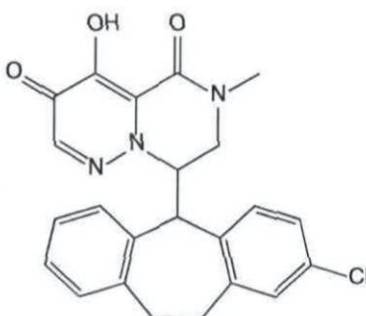
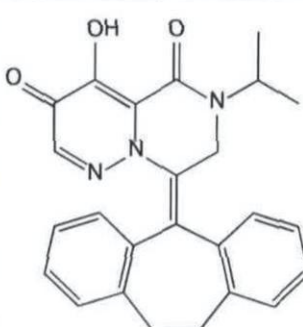
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	14-A	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 402
	14-B	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 402
	15	Пр. 3 і Пр. 10	M+H: 442
	16	Пр. 4 і Пр. 8	M+H: 426

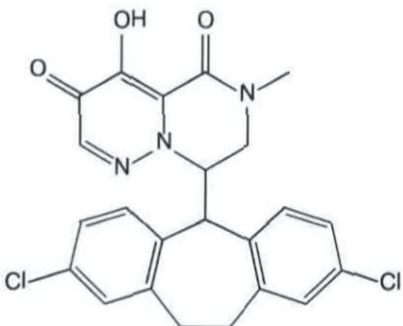
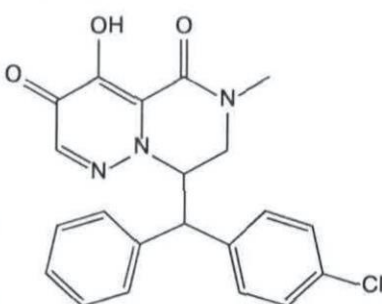
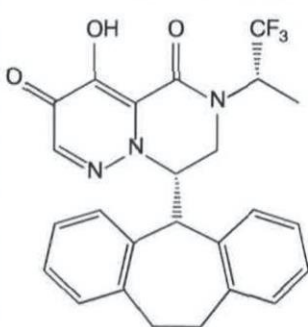
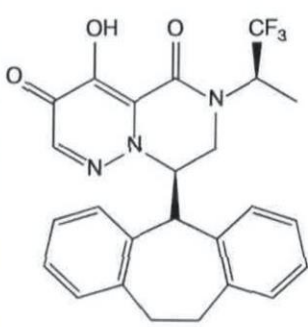
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	17	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 10	M+H: 416
	17-A	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 10	M+H: 416
	17-B	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 10	M+H: 416
	18	Пр. 3 і Пр. 10	M+H: 444

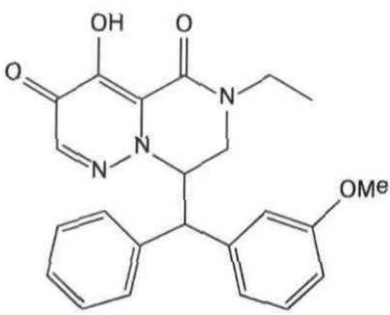
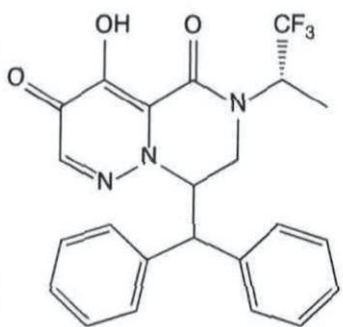
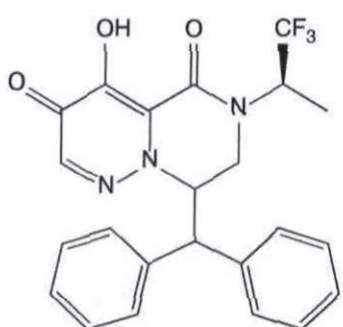
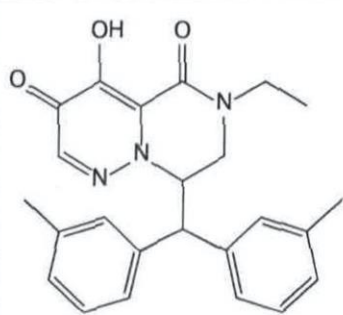
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	18-A	Пр. 3 і Пр. 10	M+H: 444
	18-B	Пр. 3 і Пр. 10	M+H: 444
	19	Пр. 18 і Пр. 7	M+H: 362
	20	Пр. 16 і Пр. 10	M+H: 424

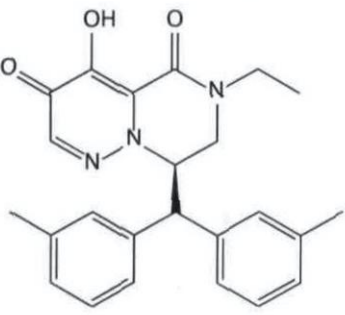
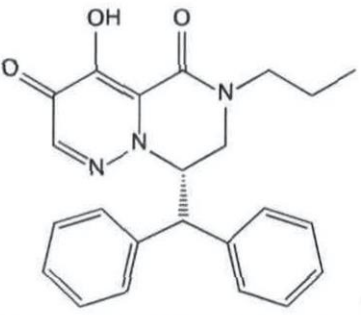
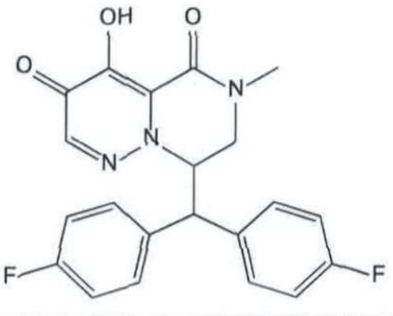
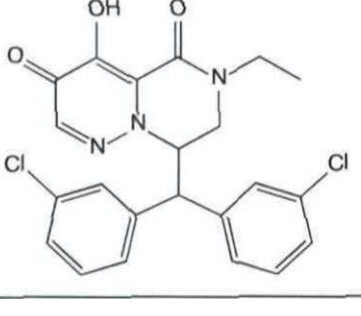
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	21	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 412
	21-A	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 412
	21-B	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 412
	22	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 398

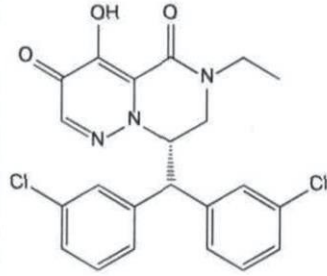
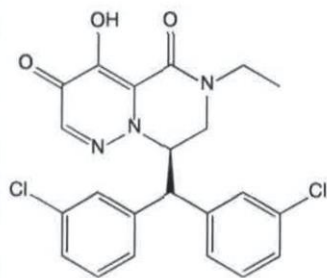
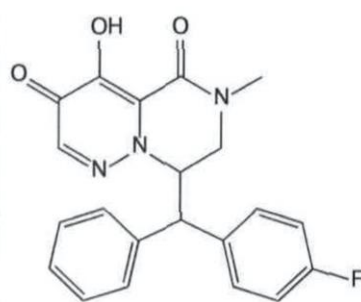
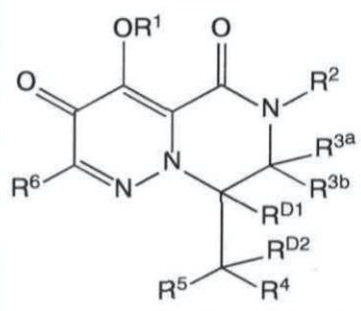
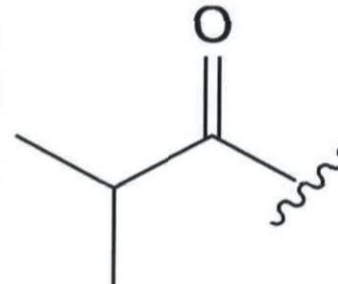
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	23	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 380
	24	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 394
	25	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 390
	26	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 392

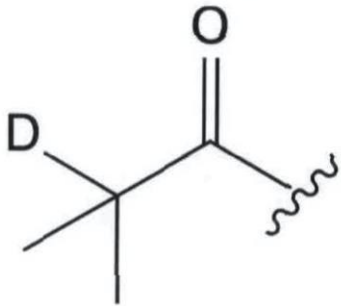
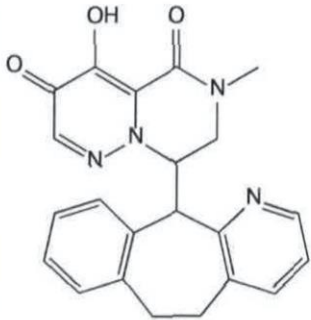
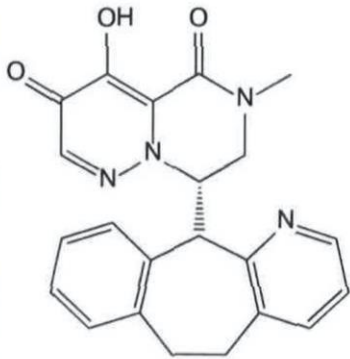
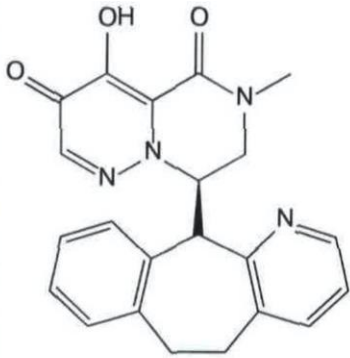
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	27	Пр. 5 і Пр. 7	M+H: 376
	28	Пр. 5 і Пр. 7	M+H: 430
	29	Пр. 17 і Пр. 7	M+H: 422
	30	Пр. 6 і Пр. 10	M+H: 414

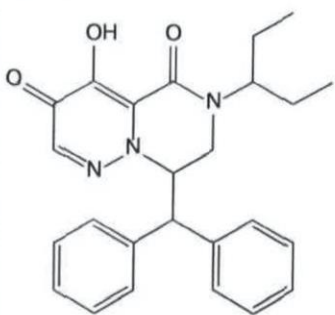
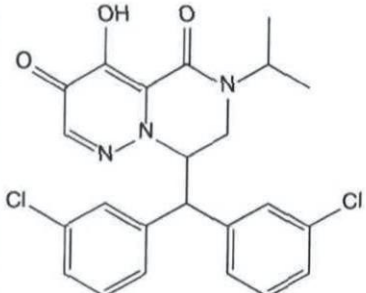
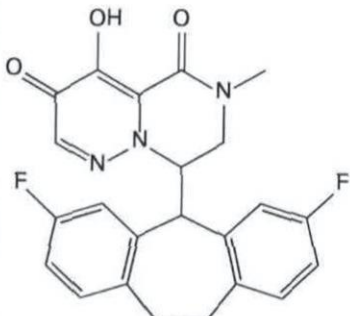
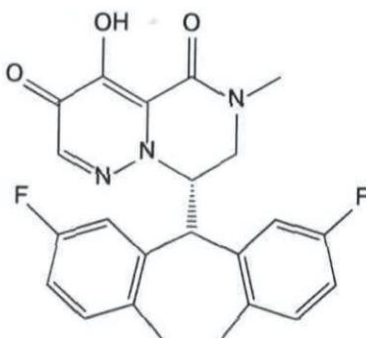
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	31	Пр. 14 і Пр. 7 (використовуючи PtO ₂ замість Pd/C)	M+H: 456
	32	Пр. 19 і Пр. 7	M+H: 396
	33-A	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 10	M+H: 470
	33-B	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 10	M+H: 470

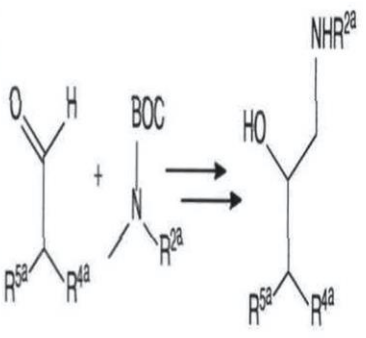
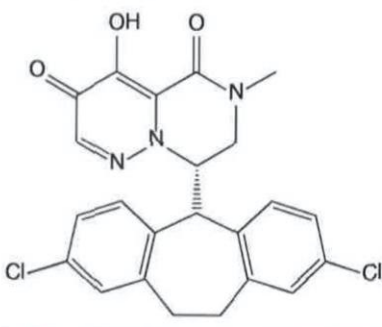
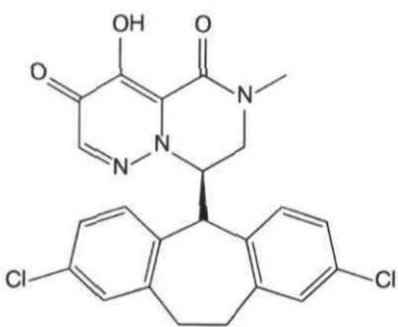
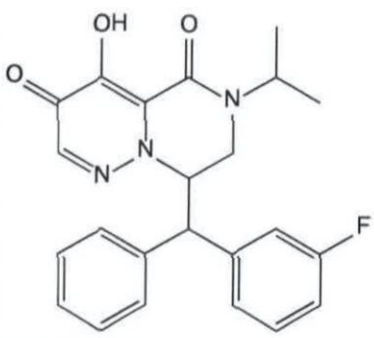
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	34	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 406
	35-A	Пр. 3 і Пр. 10	M+H: 444
	35-B	Пр. 3 і Пр. 10	M+H: 444
	36	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 404

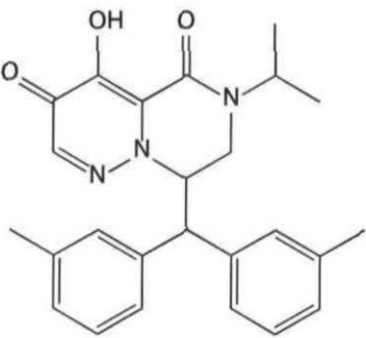
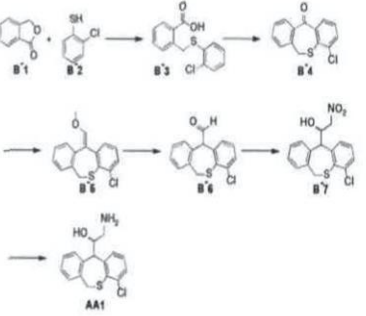
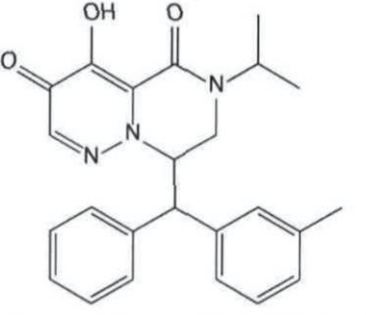
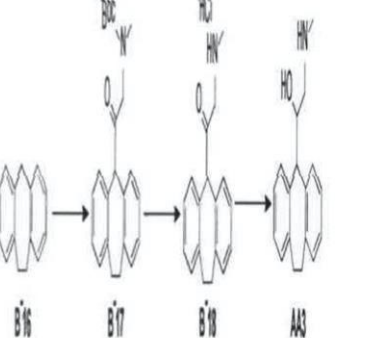
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	36-B	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 404
	37-A	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 390
	38	Пр. 5 і Пр. 7	M+H: 398
	39	Пр. 5 і Пр. 7	M+H: 444

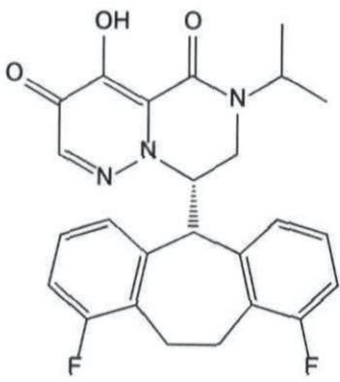
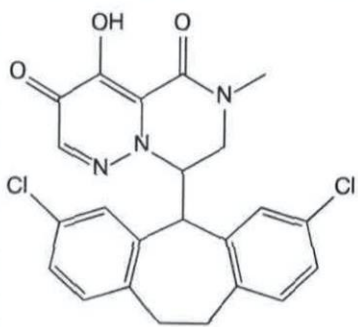
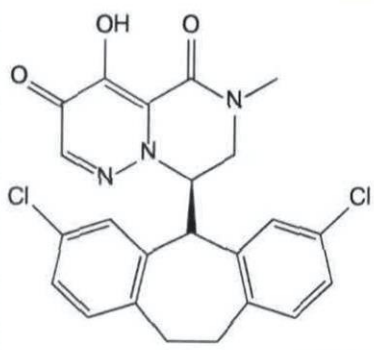
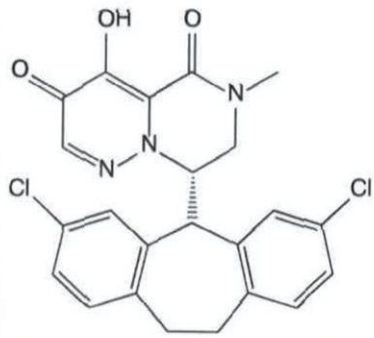
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	39-A	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 444
	39-B	Пр. 5 і Пр. 7	M+H: 444
	40	Пр. 19 і Пр. 7	M+H: 380
	41	Пр. 16 і Пр. 10	M+H: 426
	41-A	Пр. 16 і Пр. 10	M+H: 426

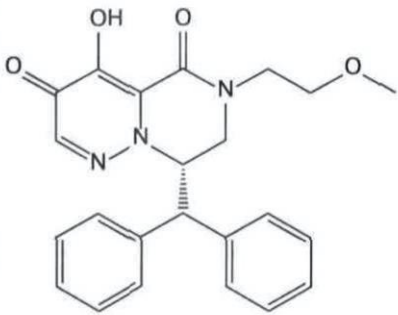
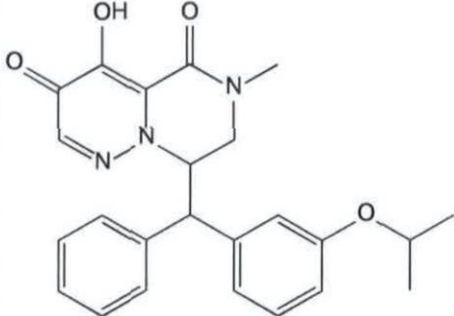
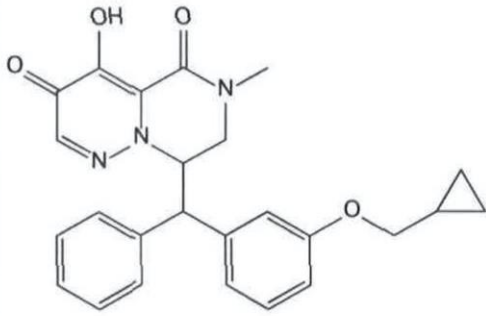

Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	41-B	Пр. 16 і Пр. 10	M+H: 426
	42	Пр. 20 і Пр. 7	M+H: 389
	42-A	Пр. 20 і Пр. 7	M+H: 389
	42-B	Пр. 20 і Пр. 7	M+H: 389

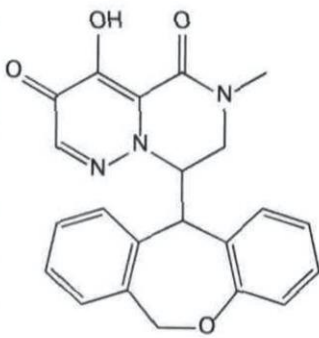
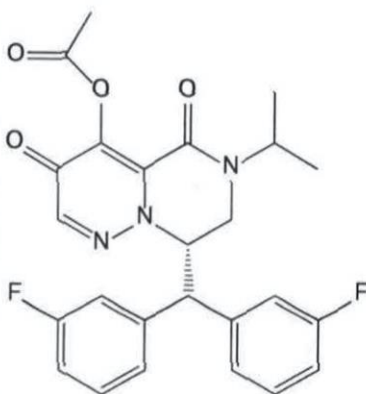
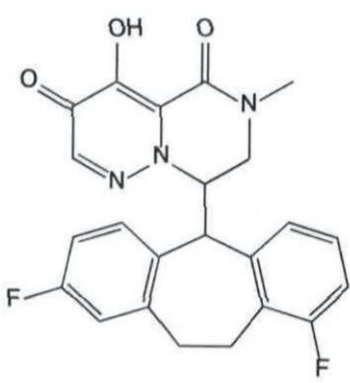
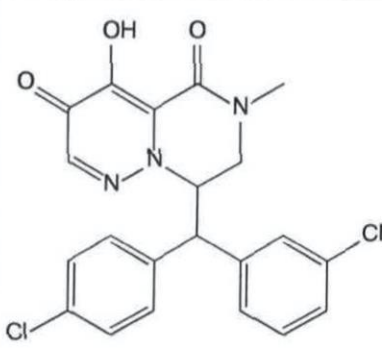
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	43	Пр. 3 і Пр. 10	M+H: 418
	44	Пр. 5 і Пр. 10	M+H: 458
	45	Пр. 15 і Пр. 7	M+H: 424
	45-A	Пр. 15 і Пр. 7	M+H: 424

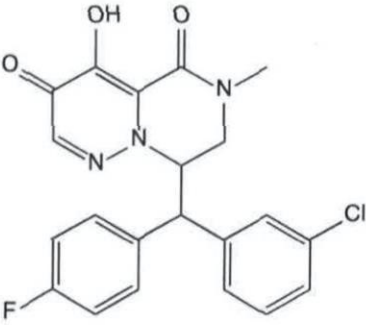
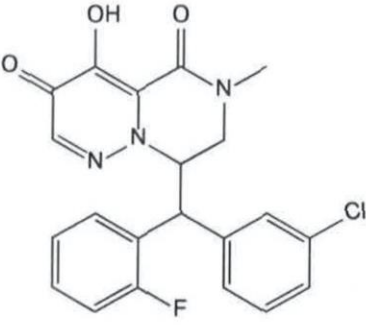
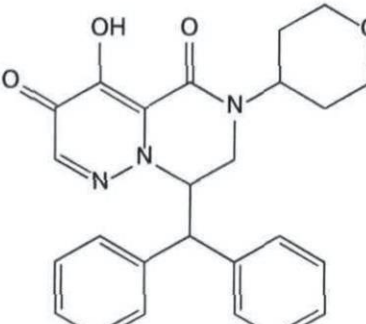
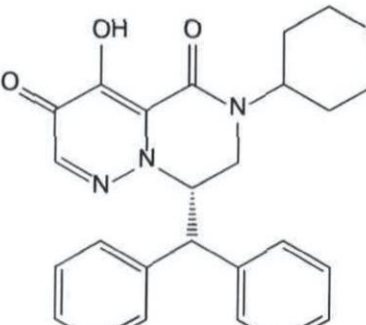
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	45-B	Пр. 15 і Пр. 7	М+Н: 424
	46-A	Пр. 14 і Пр. 7 (використовуючи PtO ₂ замість Pd/C)	М+Н: 456 CD ₂₃₀ = негативний
	46-B	Пр. 14 і Пр. 7 (використовуючи PtO ₂ замість Pd/C)	М+Н: 456 CD ₂₃₀ = позитивний
	47	Пр. 16 і Пр. 10	М+Н: 408

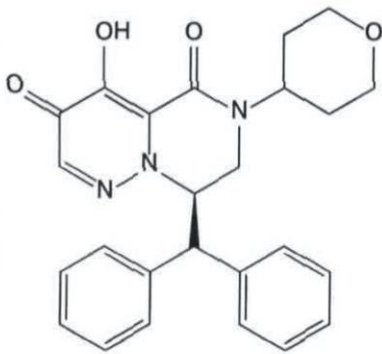
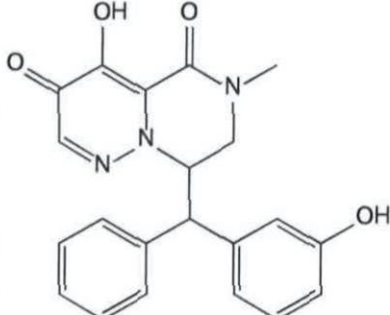
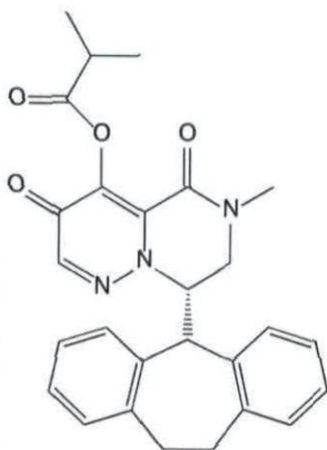
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	48	Пр. 16 і Пр. 10	M+H: 418
	49	Пр. 5 і Пр. 7 (використовуючи сполуку L)	M+H: 390
	50	Пр. 5 і Пр. 10 (використовуючи сполуку L)	M+H: 404
	51	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 21 (стадія 4)	M+H: 452

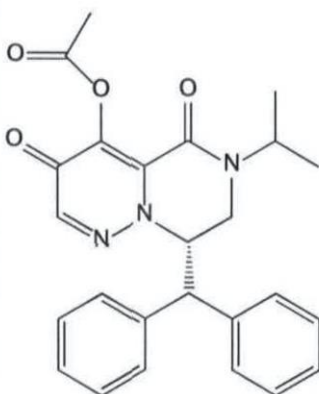
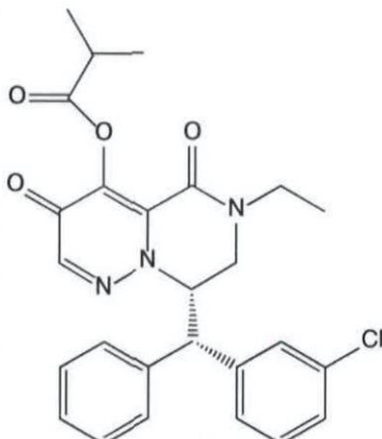
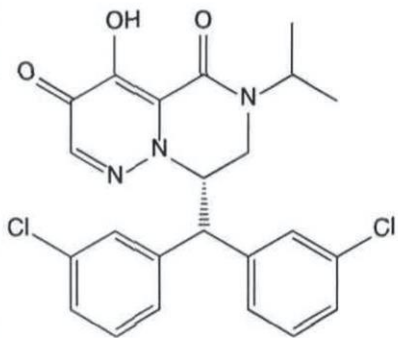
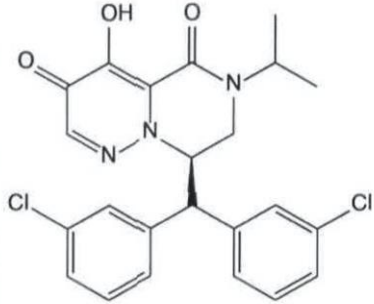
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	51-A	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 21 (стадія 4)	M+H: 452
	52	Пр. 15 і Пр. 7 (використовуючи PtO ₂ замість Pd/C)	M+H: 456
	52-A	Пр. 15 і Пр. 7 (використовуючи PtO ₂ замість Pd/C)	M+H: 456
	52-B	Пр. 15 і Пр. 7 (використовуючи PtO ₂ замість Pd/C)	M+H: 456

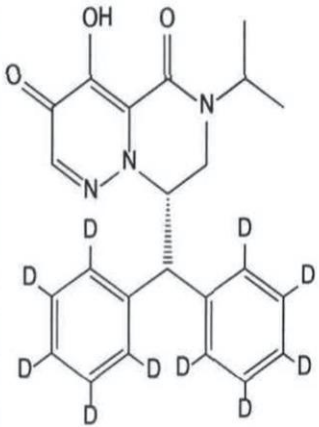
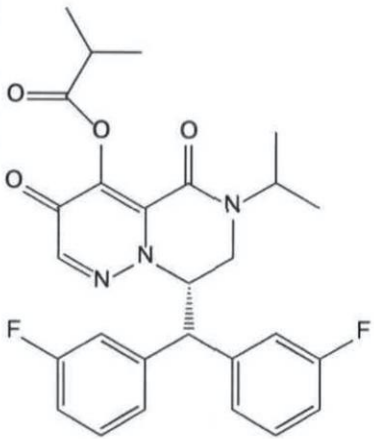
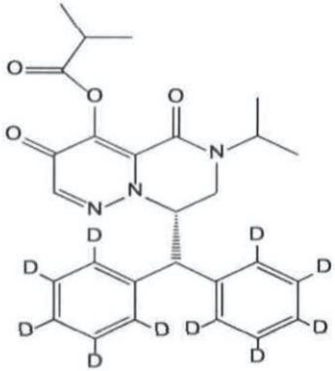
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	53-A	Пр. 3 і Пр. 7 (використовуючи сполуку L)	M+H: 406
	54	Пр. 16 і Пр. 7 (використовуючи сполуку L)	M+H: 420
	55	Пр. 16 і Пр. 7 (використовуючи сполуку L)	M+H: 432
	56	Пр. 15 і Пр. 7 (використовуючи PtO ₂ замість Pd/C)	M+H: 424

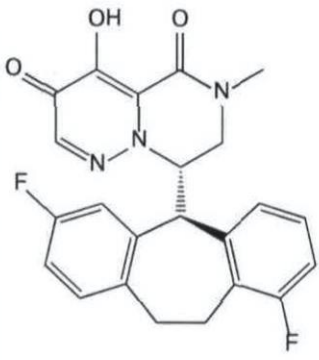
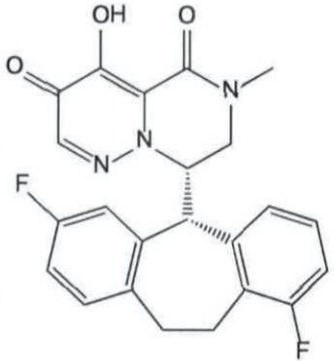
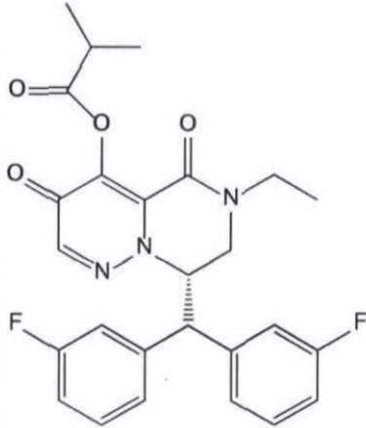
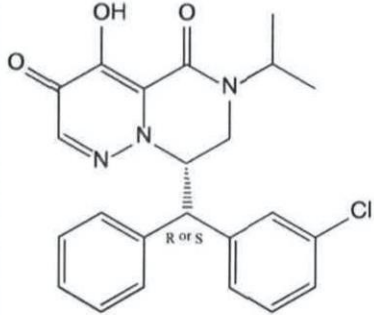
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	57	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 390
	58-A	Пр. 11	M+H: 463
	59-A	Пр. 14 і Пр. 7 (використовуючи PtO ₂ замість Pd/C)	M+H: 424
	60	Пр. 19 і Пр. 7 (використовуючи сполуку L)	M+H: 430

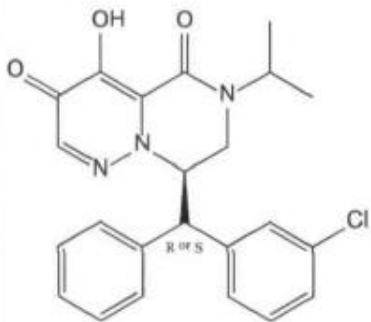
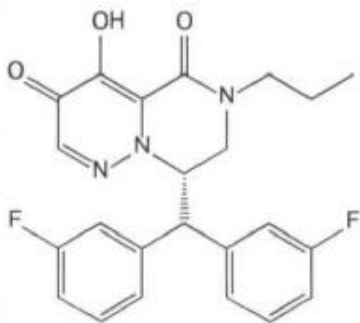
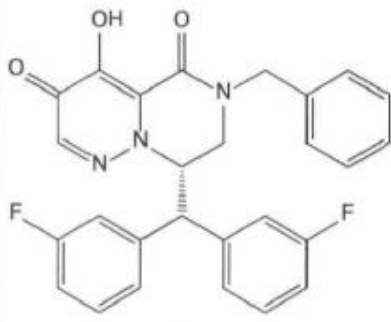
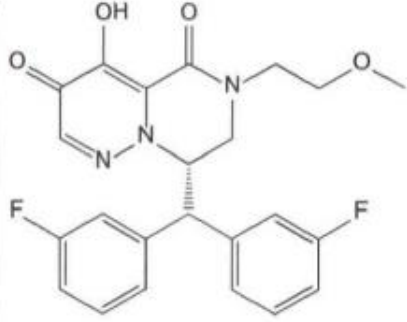
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	61	Пр. 19 і Пр. 7 (використовуючи сполуку L)	M+H: 414
	62	Пр. 19 і Пр. 7 (використовуючи сполуку L)	M+H: 414
	63	Пр. 3 і Пр. 10	M+H: 432
	63-A	Пр. 3 і Пр. 10	M+H: 432

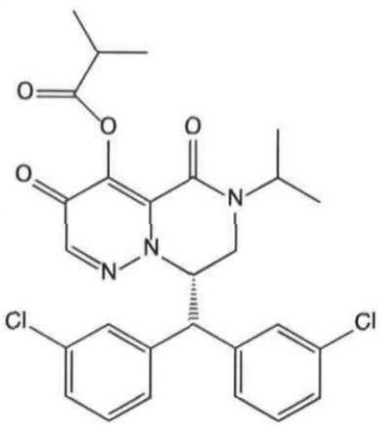
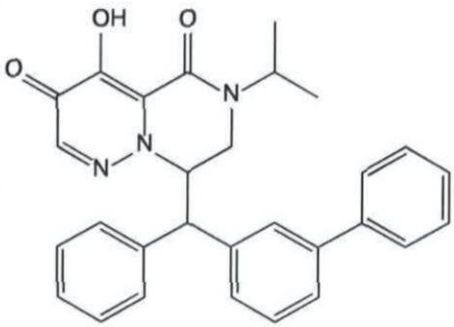
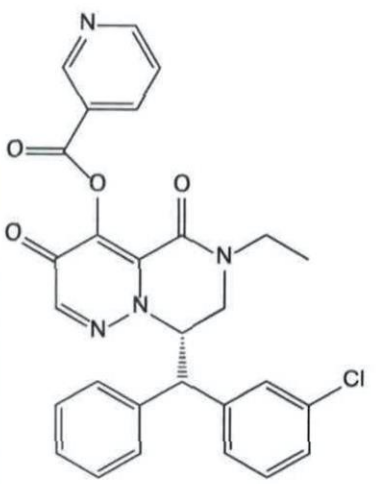
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	63-B	Пр. 3 і Пр. 10	M+H: 432
	64	Пр. 16, Пр. 7 і ТФО	M+H: 378
	65-A	Пр. 11	M+H: 458

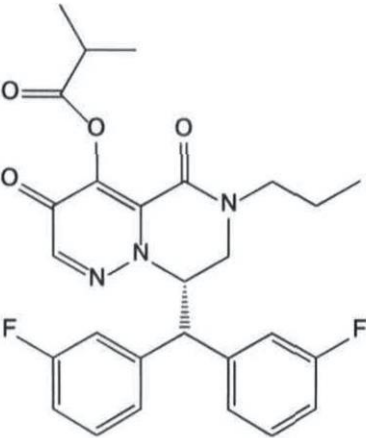
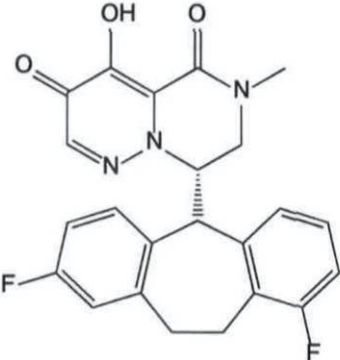
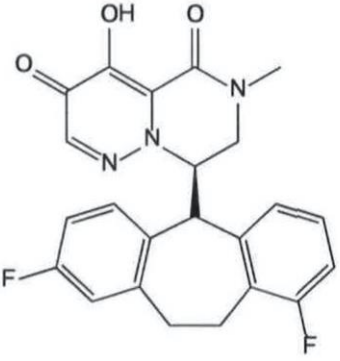
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	66-A	Пр. 11	M+H: 432
	67-A	Пр. 11	M+H: 480
	68-A	Пр. 16 і Пр. 10	M+H: 458
	68-B	Пр. 16 і Пр. 10	M+H: 458

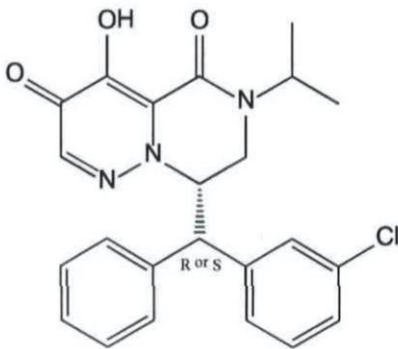
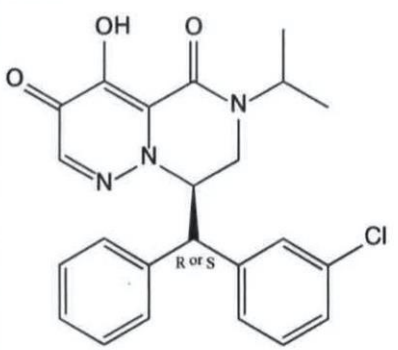
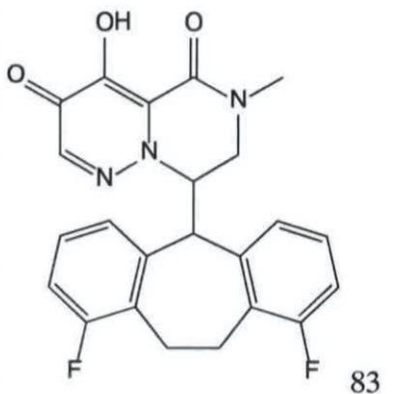
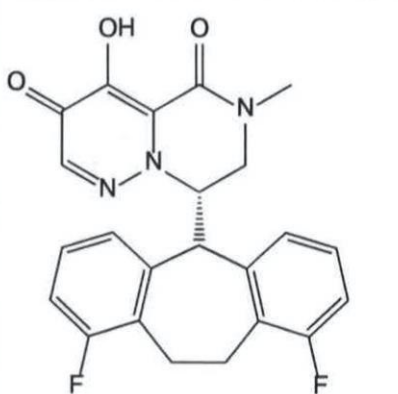
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	69-A	Пр. 11	M+H: 460
	70-A	Пр. 11	M+H: 496
	71	Пр. 15 і Пр. 7 (використовуючи PtO ₂ замість Pd/C)	M+H: 424

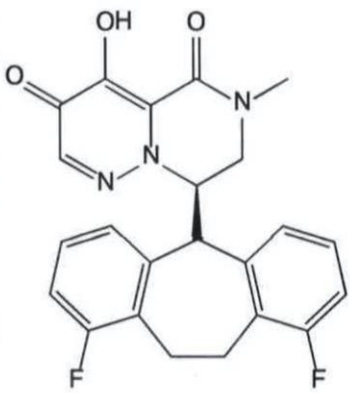
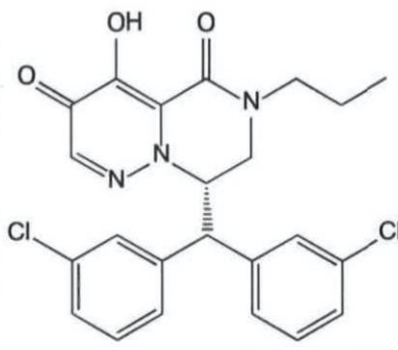
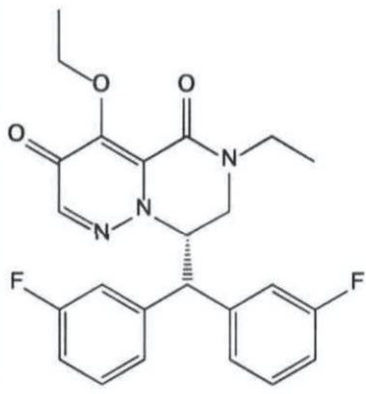
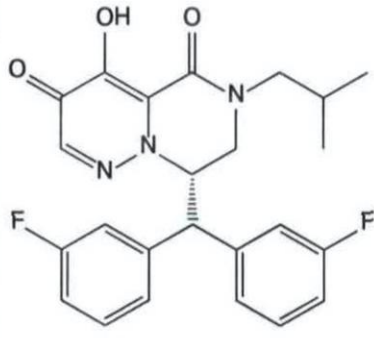
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	71-A	Пр. 15 і Пр. 7 (використовуючи PtO ₂ замість Pd/C)	M+H: 424
	71-B	Пр. 15 і Пр. 7 (використовуючи PtO ₂ замість Pd/C)	M+H: 424
	72-A	Пр. 11	M+H: 482
	73-A	Пр. 16 і Пр. 10	M+H: 424

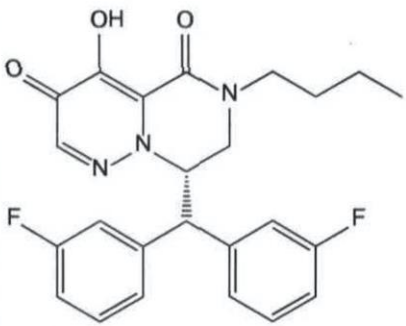
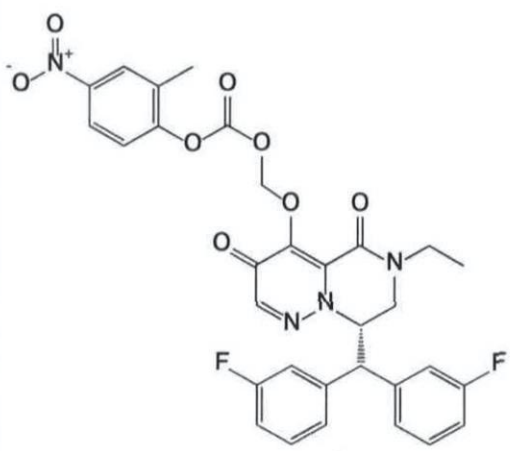
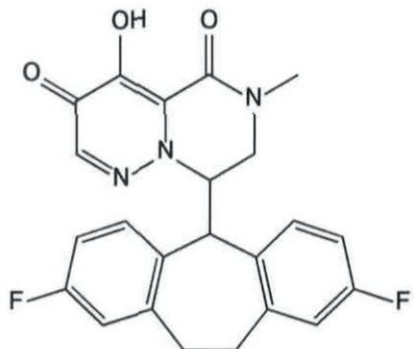
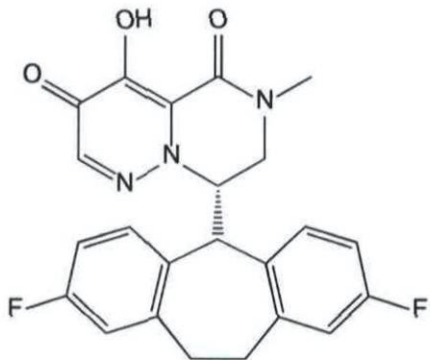
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	73-B	Пр. 16 і Пр. 10	M+H: 424
	74-A	Пр. 16 і Пр. 7 (використовуючи сполуку L)	M+H: 426
	75-A	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 474
	76-A	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 442

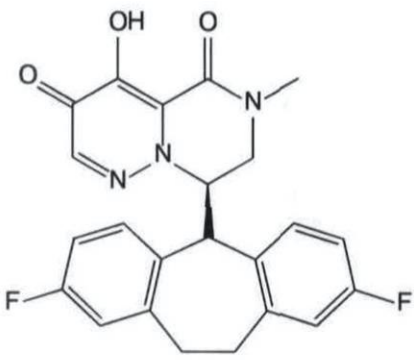
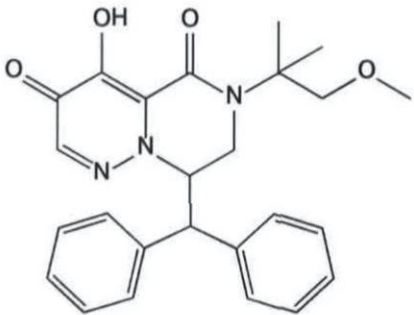
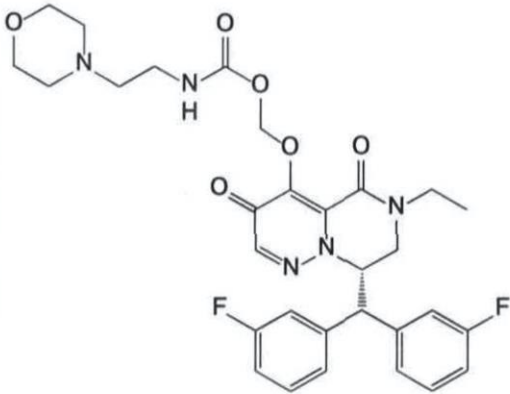
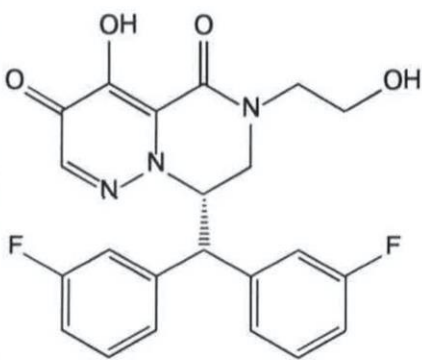
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	77-A	Пр. 11	M+H: 528
	78	Пр. 10	M+H: 466
	79-A	Пр. 11	M+H: 515

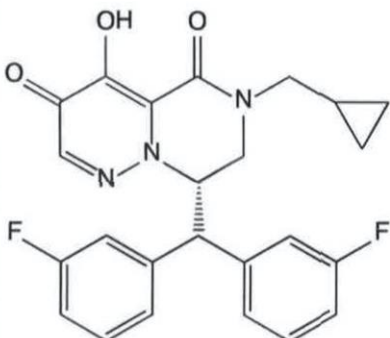
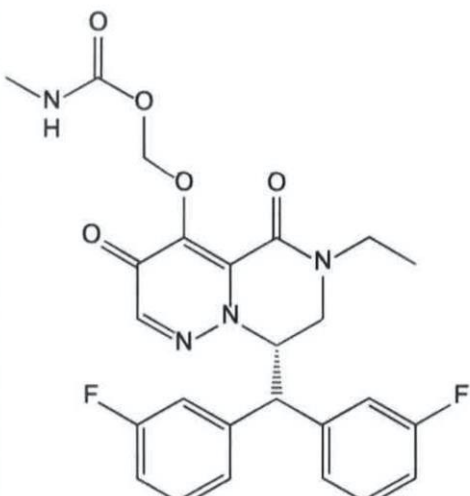
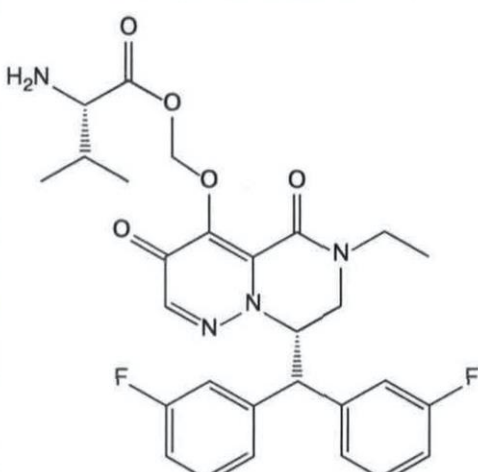
Структура	#	Загальна (-i) методика (-и)	Маса
	80-A	Пр. 11	M+H: 496
	81-A	Пр. 14; Пр. 7 (використовуючи PtO ₂ замість Pd/C)	M+H: 424
	81-B	Пр. 14; Пр. 7 (використовуючи PtO ₂ замість Pd/C)	M+H: 424

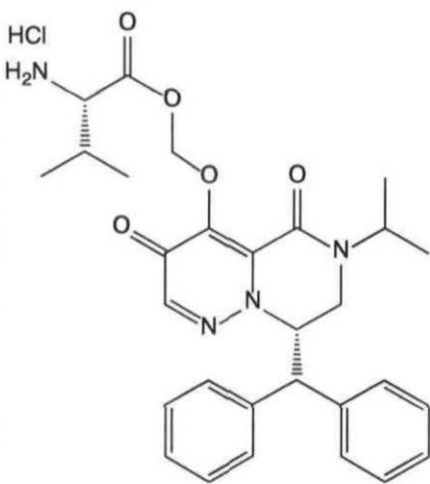
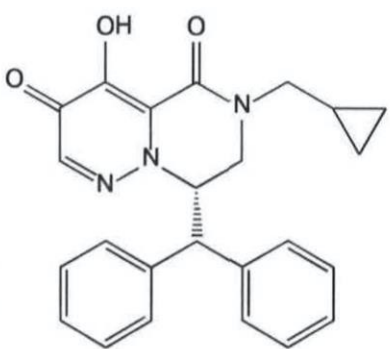
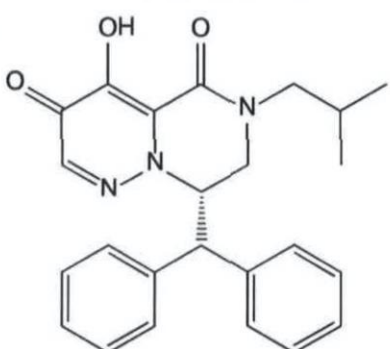
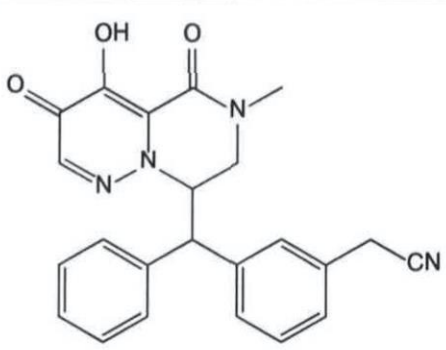
Структура	#	Загальна (-i) методика (-и)	Маса
	82-A	Пр. 16 і Пр. 10	M+H: 424
	82-B	Пр. 16 і Пр. 10	M+H: 424
	83	Пр. 14 і Пр. 7	M+H: 424
	83-A	Пр. 14 і Пр. 7	M+H: 424

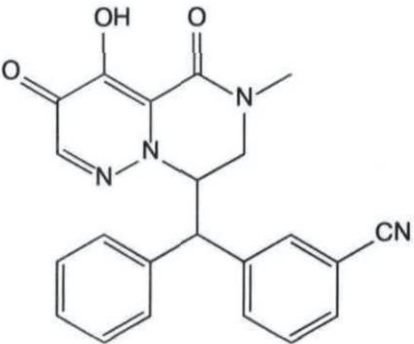
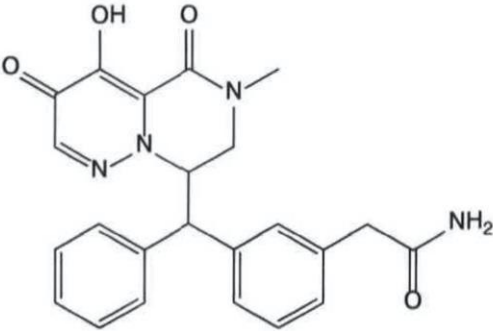
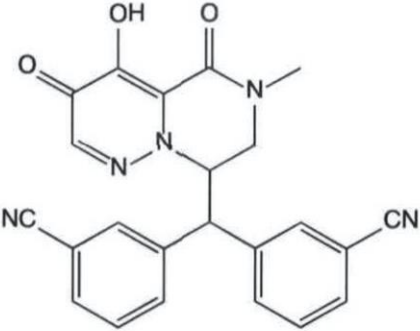
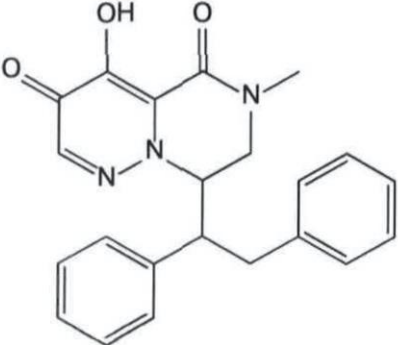
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	83-B	Пр. 14 і Пр. 7	M+H: 424
	84-A	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 458
	85-A	Пр. 13	M+H: 440
	86-A	Пр. 16 і Пр. 7 (використовуючи сполуку L)	M+H: 440

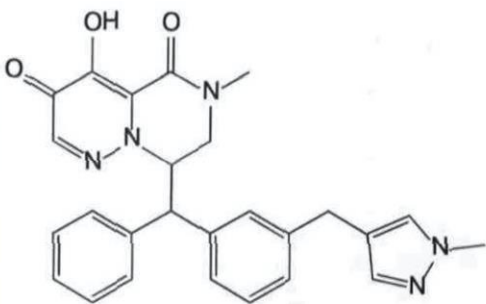
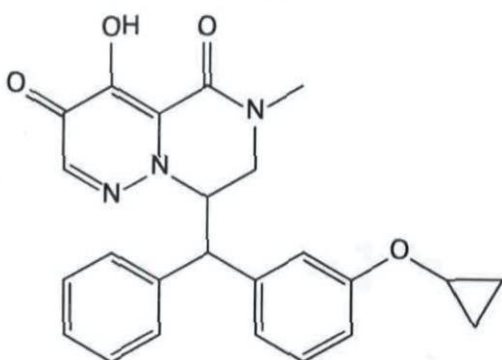
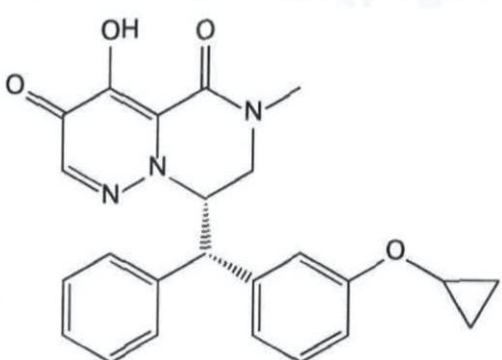
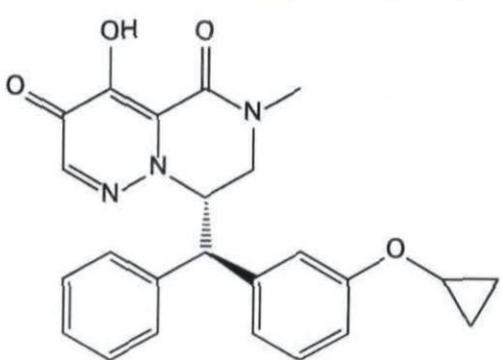
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	87-A	Пр. 16 і Пр. 7 (використовуючи сполуку L)	M+H: 440
	88-A	Пр. 12	M+H: 621
	89	Пр. 17 і Пр. 7	M+H: 424
	89-A	Пр. 17 і Пр. 7	M+H: 424

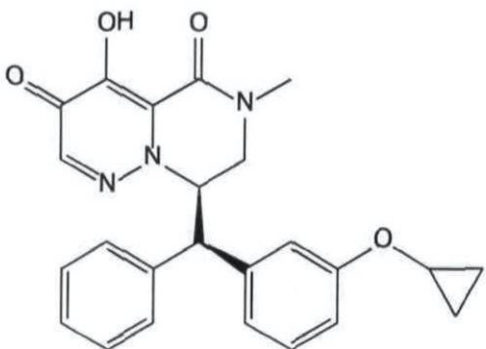
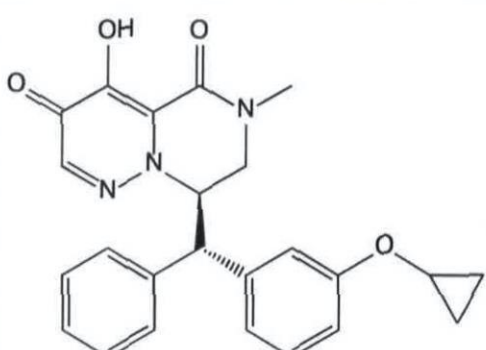
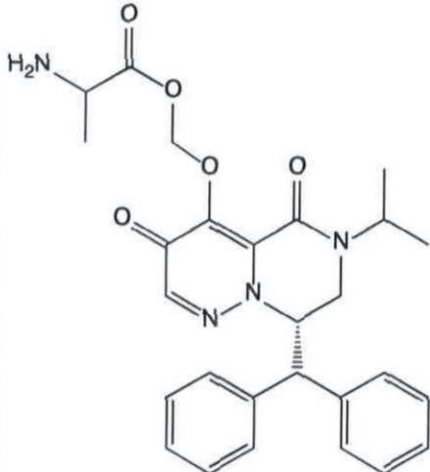
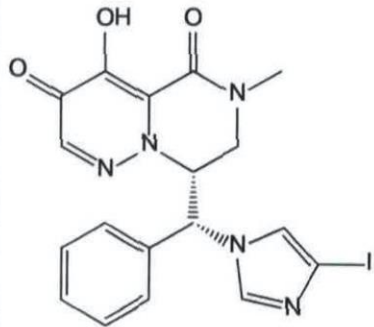
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	89-B	Пр. 17 і Пр. 7	M+H: 424
	90	Пр. 3 і Пр. 10	M+H: 434
	91-A	Пр. 12	M+H: 598
	92-A	Пр. 16 і Пр. 7 (використовуючи сполуку L)	M+H: 428

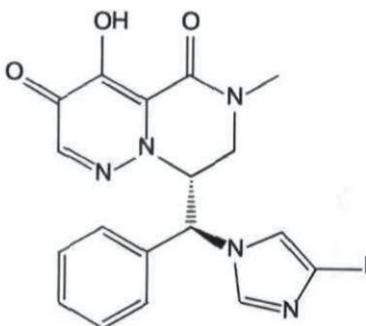
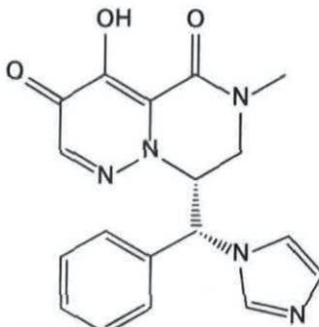
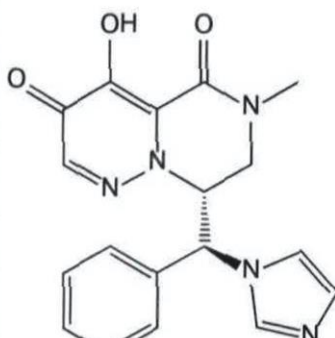
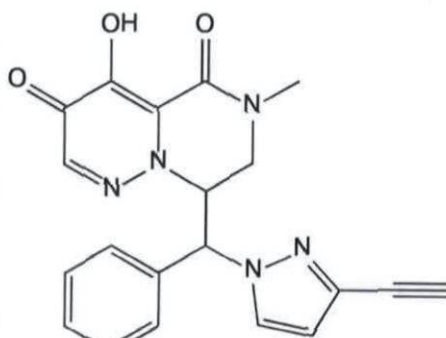
Структура	#	Загальна (-i) методика (-и)	Маса
	93-A	Пр. 7	M+H: 438
	94-A	Пр. 12	M+H: 499
	95-A	Пр. 12	M+H: 541

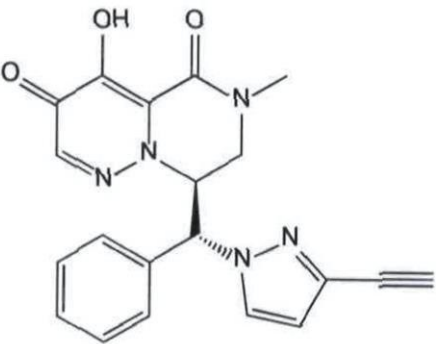
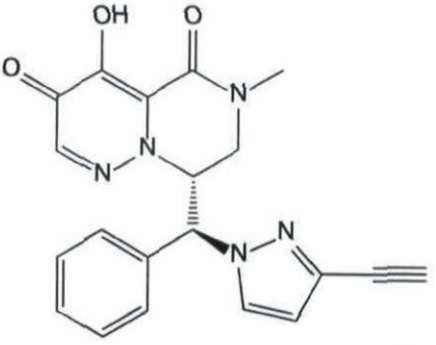
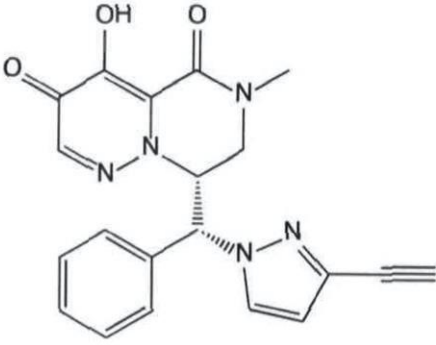
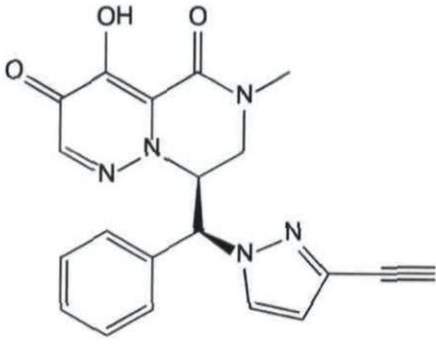
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	96-A	Пр. 12	M+H: 519
	97-A	Пр. 7	M+H: 402
	98-A	Пр. 7	M+H: 404
	99	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 401

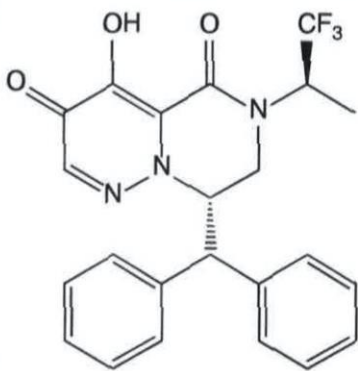
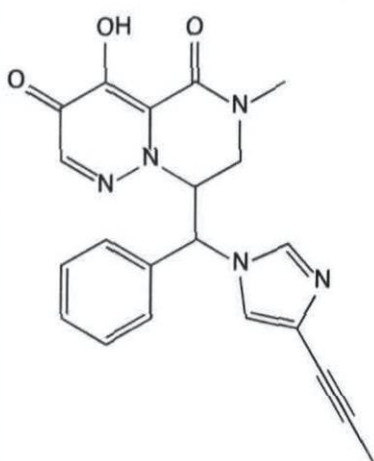
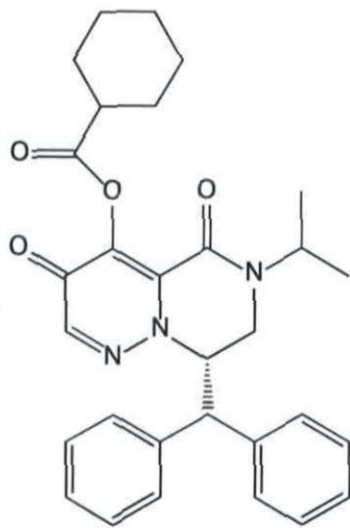
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	100	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 387
	101	Використовуючи сполуку 99; з подальшим гідролізом з K ₂ CO ₃ / 30% H ₂ O ₂	M+H: 419
	102	Пр. 16 і Пр. 7	M+H: 412
	103	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 376

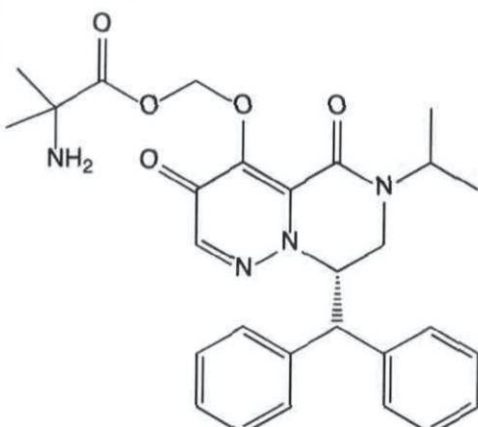
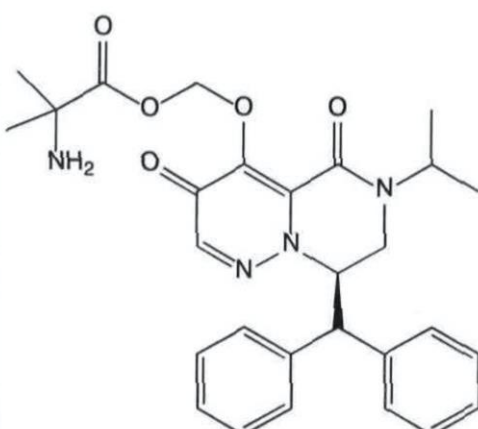
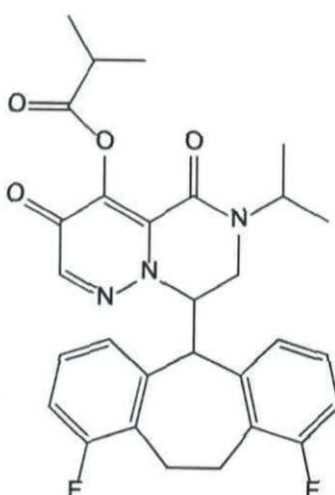
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	104	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 456
	105	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 418
	105-A	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 418
	105-B	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 418

Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	105-C	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 418
	105-D	Пр. 3 і Пр. 7	M+H: 418
	106-A	Пр. 12	M+H: 491
	107-A	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 478

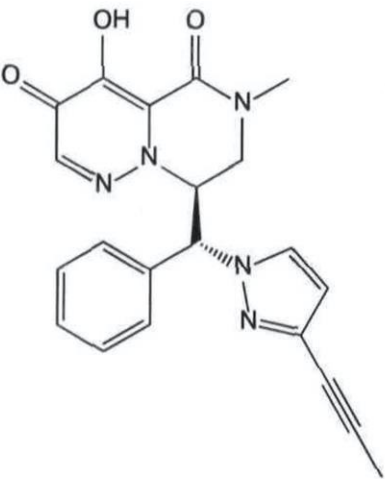
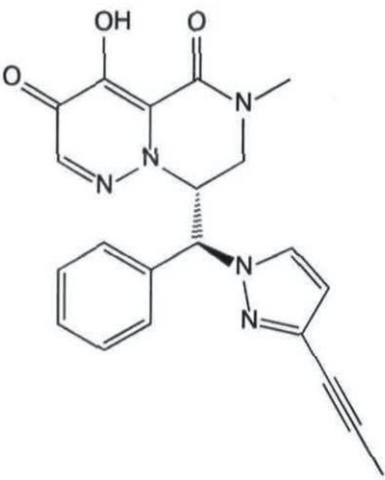
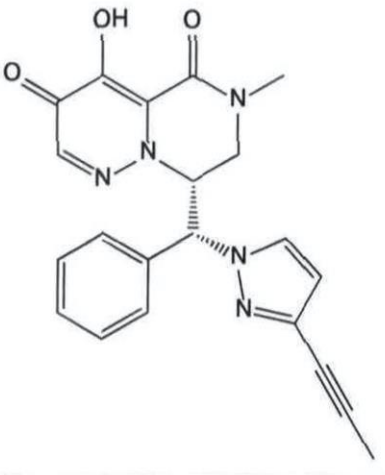
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	107-B	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 478
	108-A	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 352
	108-B	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 352
	109	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 376

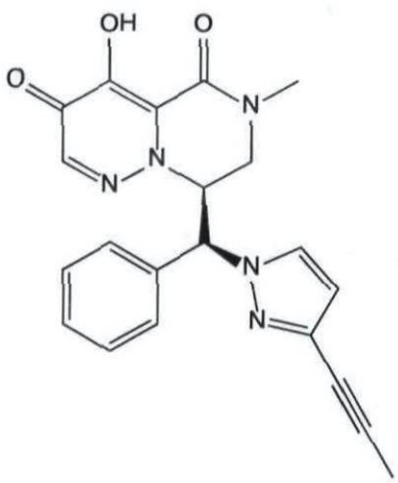
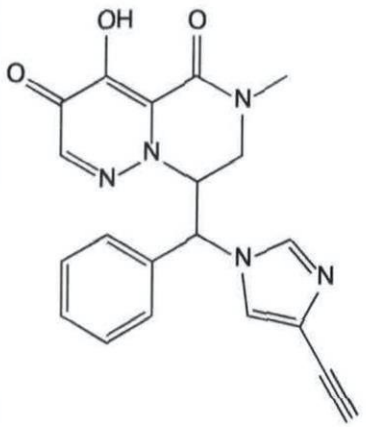
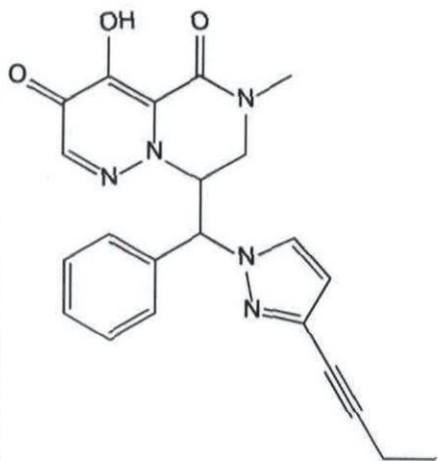
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	109-A	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 376
	109-B	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 376
	109-C	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 376
	109-D	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 376

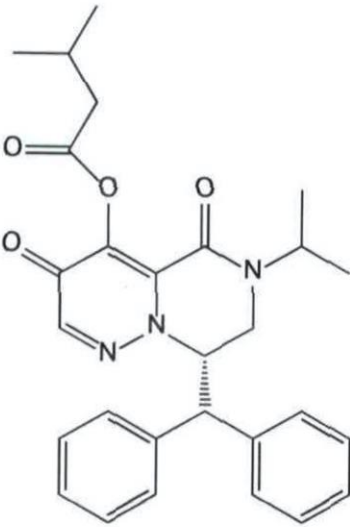
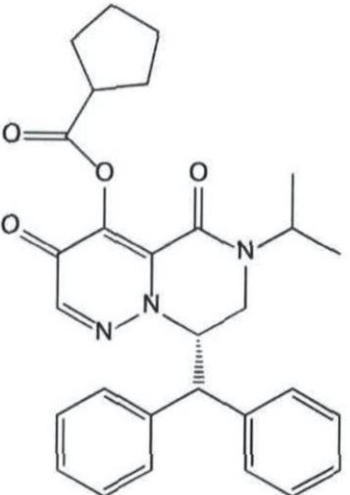
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	110-A	Пр. 3 і Пр. 10	M+H: 444
	111	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 390
	112	Пр. 11	M+H: 500

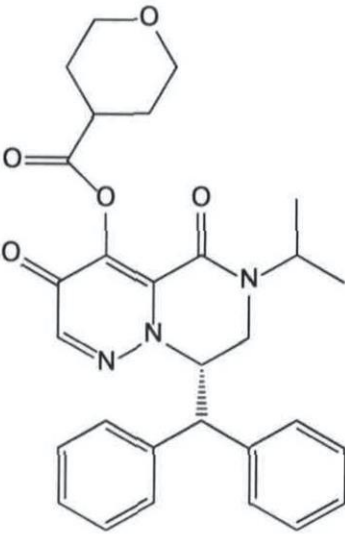
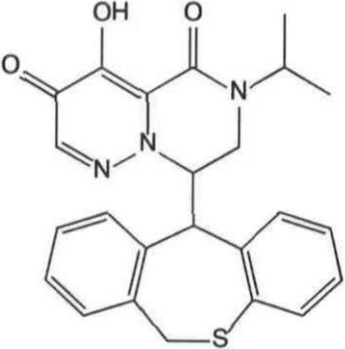
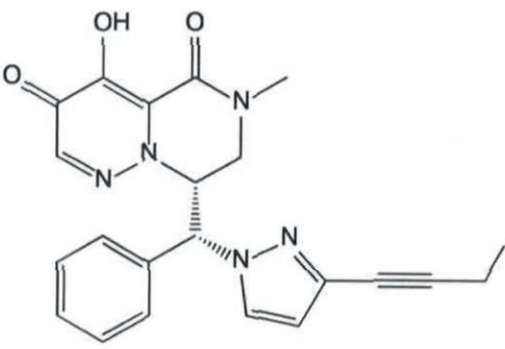
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	113-A	Пр. 12	M+H: 505
	113-B	Пр. 12	M+H: 505
	114	Пр. 11	M+H: 522

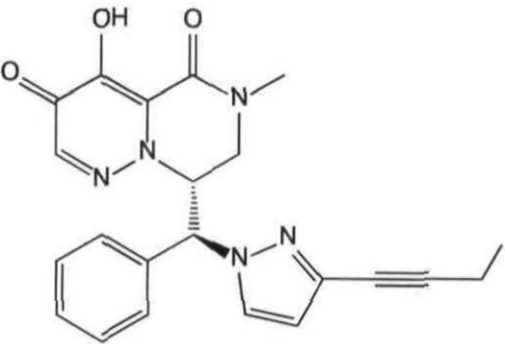
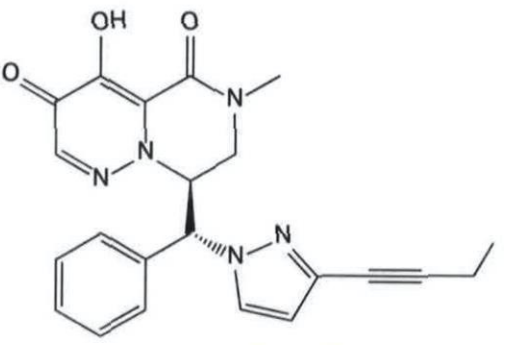
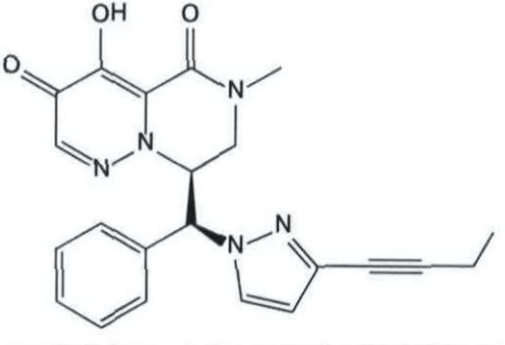
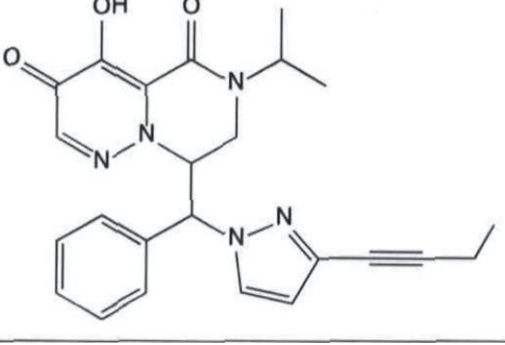
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	114-A	Пр. 11	M+H: 522
	114-B	Пр. 11	M+H: 522
	115	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 390

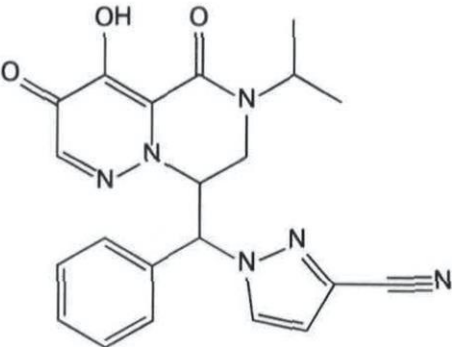
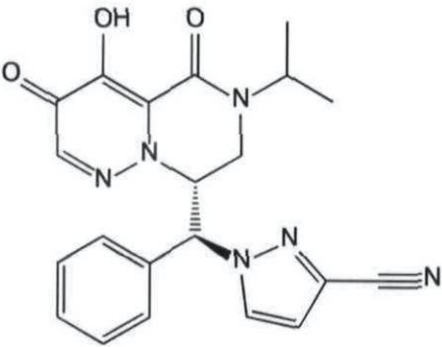
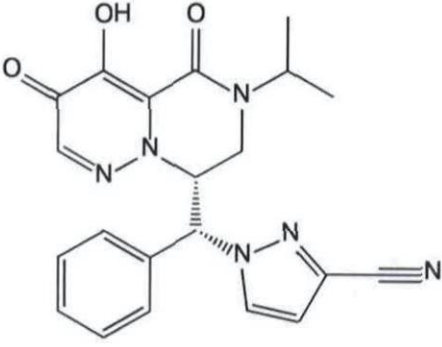
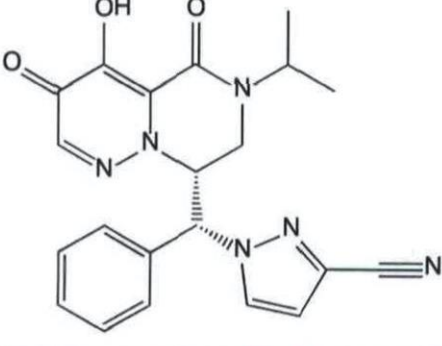
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	115-A	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 390
	115-B	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 390
	115-C	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 390

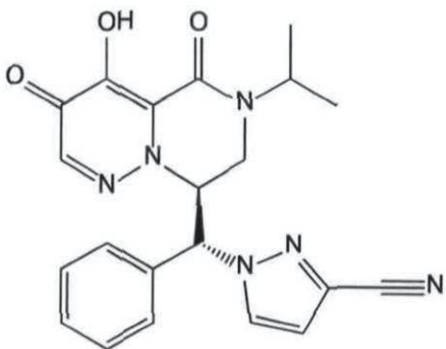
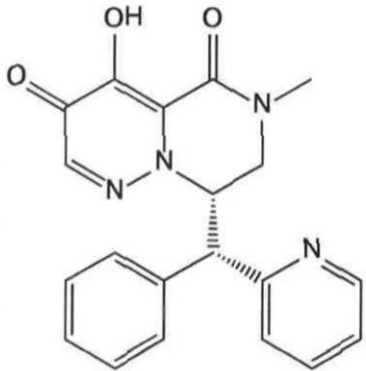
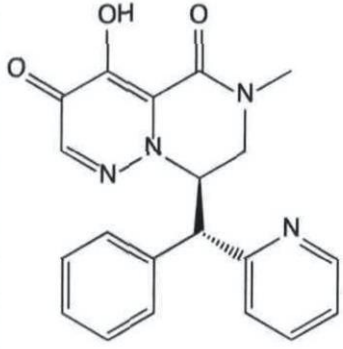
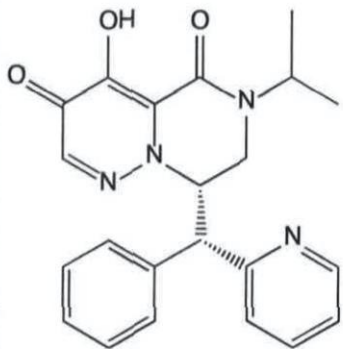
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	115-D	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 390
	116	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 376
	117	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 404

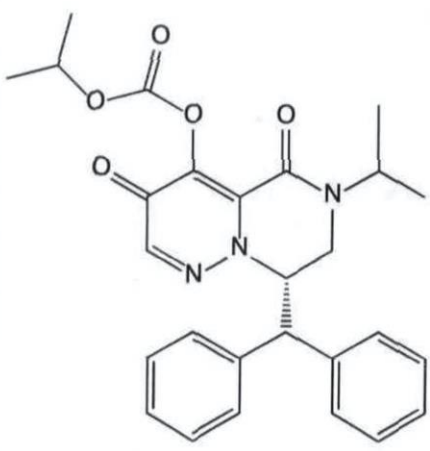
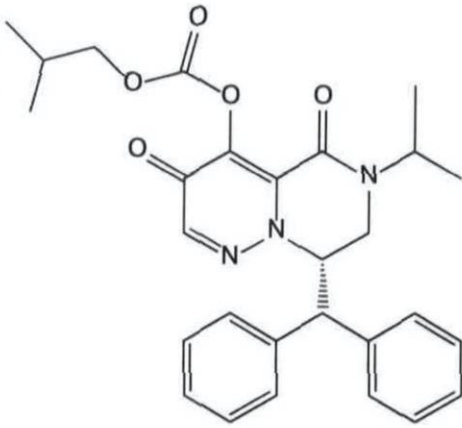
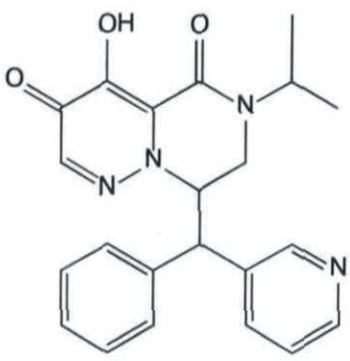
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	118	Пр. 11	M+H: 474
	119	Пр. 11	M+H: 486

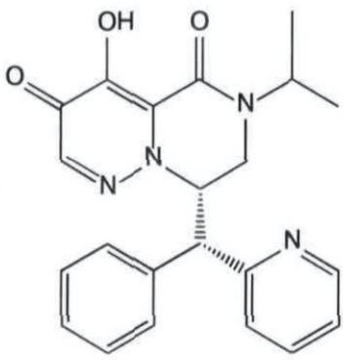
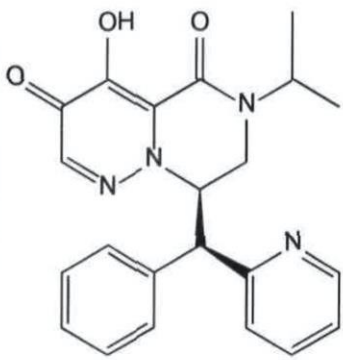
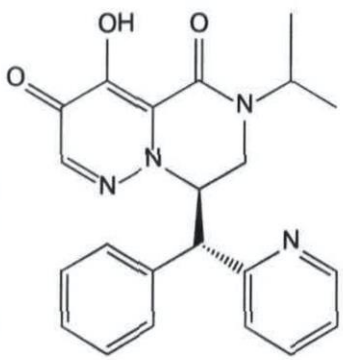
Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	120	Пр. 11	M+H: 502
	121	Пр. 21	M+H: 434
	122	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 404

Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	123	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 404
	124	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 404
	125	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 7	M+H: 404
	126	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 21 (стадія 4)	M+H: 432

Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	127	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 21 (стадія 4)	M+H: 405
	127-A	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 21 (стадія 4)	M+H: 405
	127-B	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 21 (стадія 4)	M+H: 405
	127-C	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 21 (стадія 4)	M+H: 405

Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	127-D	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 21 (стадія 4)	M+H: 405
	128	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 21 (стадія 4)	M+H: 363
	131	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 21 (стадія 4)	M+H: 363
	132	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 21 (стадія 4)	M+H: 391

Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	133	Пр. 11	M+H: 476
	134	Пр. 11	M+H: 490
	135	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 21 (стадія 4)	M+H: 391

Структура	#	Загальна (-і) методика (-и)	Маса
	136	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 21 (стадія 4)	M+H: 391
	137	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 21 (стадія 4)	M+H: 391
	138	Пр. 6 (спосіб 2) і Пр. 21 (стадія 4)	M+H: 391

Приклад 25

Аналіз нротивовірусно» активності щодо грипу

- 5 [0312] Клітини карциноми легень людини A549 (ATCC, Manassas, VA) висіювали з щільністю 5×10^4 клітин/мл (по 5×10^3 клітин на лунку) в середовищі для аналізу (середовище Хема F12 з додаванням 0,3% ембріональної бичачої сироватки (FBS), 1% пеніциліну/стрептоміцину (всі виробництва Mediatech, Manassas, VA) і 1% ДМСО (Sigma- Aldrich, St Louis, MO)) в чорні 96-лункові планшети. В альтернативному варіанті клітини Мадін-Дарбі епітелію нирки собаки
- 10 (Madin-Darby canine kidney epithelial cells (MDCK, ATCC)) висіювали з щільністю 1×10^5 клітин/мл (по 1×10^4 клітин на лунку) в середовищі для аналізу (DMEM з додаванням 0,3% FBS, 1% пеніциліну/стрептоміцину і 1% ДМСО) в 96- лункові планшети. Через 24 год до клітин додавали розведені тестовані сполуки, і проводили інкубування протягом ще 24 годин. Клітини інфікували штамом вірусу грипу A549-A/WSN/33 (H1N1) (Virapur, San Diego CA) в дозі 250 ME на лунку і
- 15 інкубували протягом 20 годин при 37 °C в атмосфері 5% CO₂. Супернатант клітинної культури відбирали і додавали до клітин 50 мкл 25 мкМ 2'-(4-метилумбеліферил)-а-D-N-ацетилнейрамінової кислоти (Sigma-Aldrich), розчиненої в 33 mM MES, pH 6,5 (Emerald Biosystems, Bainbridge Island, WA). Після інкубації протягом 45 хвилин при 30 °C реакції зупиняли шляхом додавання 150 мкл стоп-розчину (100 mM гліцину, pH 10,5, 25% етанолу, все виробництва Sigma-Aldrich). Флуоресценцію вимірювали за допомогою багатофункціонального
- 20

5 рідера для планшетів Victor X3 (Perkin Elmer, Waltham, MA) з фільтрами збудження і емісії 355 і 460 нм, відповідно. Цитотоксичність неінфікованих паралельних культур визначали шляхом додавання 10 мкл реагенту CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) і інкубації протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Люмінесценцію вимірювали за допомогою багатофункціонального рідера для планшетів Victor X3.

[0313] Сполуки формули (I) є активними в зазначеному дослідженні, як зазначено в таблиці 2, в якій «А» вказує на значення $EC_{50} < 20$ мкМ, «В» вказує на значення EC_{50} , яке ≥ 20 мкМ і < 100 мкМ, а «С» вказує на значення $EC_{50} \geq 100$ мкМ.

10 Таблица 2

№	% інгібування	№	% інгібування	№	% інгібування
1	A	12-A	A	22	A
1-A	A	12-B	A	23	A
1-B	A	13	A	24	A
5	A	13-A	A	25	A
5-A	A	13-B	A	26	A
5-B	A	14	A	27	A
6	A	14-A	A	28	A
6-A	A	16	A	29	A
6-B	A	17	A	30	B
7	A	17-B	A	31	A
7-A	A	18	A	32	A
7-B	A	18-A	A	33-A	A
8	A	18-B	A	33-B	A
9	A	19	A	34	A
9-A	A	20	A	35-A	A
9-B	A	21	A	35-B	A
10	A	21-A	A	36	A
12	A	21-B	A	36-B	A

№	% інгібування
37-A	A
38	A
39	A
39-A	A
39-B	A
40	A
41	A
41-A	A
42	A
42-A	A
42-B	B
45	A
45-A	A
45-B	B
46-A	A
46-B	B
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
51-A	A
52	A
52-A	A
52-B	A
53-A	A
54	B
55	B
56	A
57	A
58-A	A
59-A	A
60	A
61	A
62	A
63	A
63-A	A
63-B	A
64	A
65-A	A
66-A	A
67-A	A
68-A	A

№	% інгібування
68-B	A
69-A	A
70-A	A
71	B
71-A	A
71-B	A
72-A	A
73-A	A
73-B	A
74-A	A
75-A	A
76-A	A
78	A
79-A	A
80-A	A
81-A	A
81-B	B
82-A	A
83	A
83-A	A
83-B	B
84-A	A
85-A	B
86-A	A
87-A	A
88-A	A
89	A
89-A	A
89-B	A
90	A
91-A	B
92-A	A
93-A	A
94-A	B
95-A	A
96-A	A
97-A	A
98-A	A
99	B
100	A
101	B
102	B
103	B

№	% інгібування
104	A
105	B
105-A	A
105-B	A
105-C	A
105-D	B
106-A	A
107-A	B
107-B	B
108-A	B
108-B	B
109	A
109-A	A
109-B	A
109-C	A
109-D	A
110-A	A
111	C
112	A
113-A	A
113-B	B
114	A
114-A	A
114-B	A
115	A
115-A	A
115-B	A
115-C	A
115-D	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	A
123	A
124	A
125	A
126	A
127	A
127-A	A
127-B	A

№	% інгібування
127-C	A
127-D	A
128	A
129	A

№	% інгібування
130	A
131	A
132	A
133	A

№	% інгібування
134	A
135	A
138	A

Приклад 26

FRET-аналіз інгібування ендонуклеазної активності кішар полімерази (EN PA)

- [0314] FRET-аналіз інгібування EN PA проводили з використанням 19- нуклеотидного синтетичного олігонуклеотидного субстрату: 5'-FAM-AUUUUGUUUUUAAUAUUUC-BFIQ-3' (Integrated DNA Technologies, Inc., Coralville, IA) (SEQ. ID. NO. 1). При розщепленні РНК флуоресцентна група FAM відділяється від гасителя флуоресценції BHQ. Зазначена послідовність PA, що використовується для продукції активного ферменту, отримана з одного з багаточисленних штамів вірусу грипу типу А (наприклад, A/goose/Nanchang/3-120/01 (H3N2), A/Victoria/3/1975 (H3N2), A/Brisbane/10/2007 (H3N2), A/WSN/33 (H1N1), A/CA/4/2009 (H1N1), A/CA/5/2009 (H1N1), A/Shanghai/1/2013 (H7N9), A/Guizhou/1/2009 (H5N1)). Повнорозмірний рекомбінантний білок був експресований в бакуловірусному векторі в клітинах комахи. В цьому дослідженні використовували повнорозмірну ендонуклеазу кішар полімерази (EN PA) в ефективній концентрації від 1 до 10 нМ разом з 50 нМ FRET-зонда при кінцевому об'ємі розщеплюючого буфера (20 мМ Трис рН 8, 100 мМ NaCl, 5% гліцерину, 10 мМ β-ME, 0,01% Tween-20, 2 мМ MnCl₂), що складає 20 мл.

- [0315] Сполуки, що описані в даному документі, вносили в 384-лунковий чорний поліпропіленовий планшет. Флуоресценцію вимірювали в безперервному режимі до 30 хвилин за допомогою багатофункціонального лічильника Wallac 1420 Victor³V (PerkinElmer Life Sciences, Shelton, CT) (збудження: 485 нм; емісія: 535 нм). Виміряне значення IC₅₀ визначають як концентрацію, при якій флуоресценція складає 50% від флуоресценції неінгібованого контрольного зразка (ДМСО). Значення IC₅₀ розраховували шляхом наближення даних сигмоїдальним рівнянням $Y = \% \text{ Min} + (\% \text{ Max} - \% \text{ Min}) / (1 + X / IC_{50})$, в якому Y відповідає відносній активності ферменту у відсотках, Max являє собою максимальну активність ферменту в присутності ДМСО, Min являє собою інгібовану активність при насичуючій концентрації сполуки, і X відповідає концентрації сполуки. Зазначені значення IC₅₀ були отримані з середнього значення по як мінімум двом незалежним експериментам.

- [0316] Сполуки формули (I) є високоактивними, як зазначено в таблиці 3, в якій «А» вказує на значення IC₅₀ < 250 нМ, «В» вказує на значення IC₅₀, яке ≥ 250 нМ і < 1000 нМ, а «С» вказує на значення IC₅₀ ≥ 1000 нМ.

Таблиця 3

№	Активність	№	Активність	№	Активність	№	Активність
1	A	10	A	18	A	33-A	A
1-A	A	11	A	18-A	A	33-B	A
1-B	B	12	A	18-B	A	34	A
2	A	12-A	A	19	A	35-A	A
3	A	12-B	A	20	A	35-B	B
4	A	12-C	A	21	A	36	A
5	A	12-D	B	21-A	A	36-B	C
5-A	A	12-E	A	21-B	A	37-A	A
5-B	B	13	A	22	A	38	A
6	A	13-A	A	23	A	39	A
6-A	A	13-B	B	24	A	39-A	A
6-B	B	14	A	25	A	39-B	B
7	A	14-A	A	26	A	40	A
7-A	A	14-B	A	27	A	41	A
7-B	A	15	C	28	A	41-A	A
8	A	16	B	29	A	41-B	B
9	A	17	A	30	A	42	A
9-A	A	17-A	A	31	A	42-A	A
9-B	A	17-B	A	32	A	42-B	B

№	Активність	№	Активність	№	Активність	№	Активність
43	A	68-A	A	92-A	A	113-B	B
44	A	68-B	B	93-A	A	114	A
45	A	69-A	A	94-A	C	114-A	A
45-A	Л	70-A	A	95-A	A	114-B	C
45-B	A	71	B	96-A	A	115	A
46-A	A	71-A	A	97-A	A	115-A	C
46-B	A	71-B	A	98-A	A	115-B	A
47	A	72-A	A	99	A	115-C	A
48	A	73-A	A	100	A	115-D	C
49	A	73-B	B	101	A	116	A
50	A	74-A	A	102	A	117	A
51	A	75-A	A	103	A	118	B
51-A	A	76-A	A	104	A	119	A
52	A	78	A	105	A	120	A
52-A	A	79-A	A	105-A	A	121	A
52-B	A	80-A	A	105-B	A	122	A
53-A	A	81-A	A	105-C	B	123	A
54	A	81-B	A	105-D	C	124	B
55	A	82-A	A	106-A	A	125	A
56	A	82-B	B	107-A	A	126	A
57	A	83	A	107-B	A	127	A
58-A	A	83-A	A	108-A	A	127-A	A
59-A	A	83-B	B	108-B	A	127-B	A
60	A	84-A	A	109	A	127-C	B
61	A	85-A	C	109-A	A	127-D	B
62	A	86-A	A	109-B	A	128	A
63	A	87-A	A	109-C	A	129	A
63-A	A	88-A	B	109-D	B	131	A
63-B	B	89	A			132	A
64	A	89-A	A	110-A	A	133	C
65-A	A	89-B	A	111	B	134	C
66-A	A	90	A	112	B	135	A
67-A	A	91-A	C	113-A	A	138	A

Приклад 27

Дослідження вірусу грипу типу В

5 [0317] Віруси: Штами вірусу грипу В/Malaysia/2506/2004 і В/Victoria/504/2000 були отримані в Virapur (San Diego, CA). Зазначені віруси були попередньо відтитровані в Virapur на клітинах MDCK із застосуванням методу TCID₅₀.

10 [0318] Лінії клітин людини: Клітини карциноми легень людини A549 були отримані в ATCC (Manassas, VA, cat# CCL-185), і їх культивували в середовищі Хема F12 з додаванням 10% FBS, 1% пеніциліну/стрептоміцину, 1% HEPES, 1% замінних амінокислот і 1% глутаміну (все виробництва Mediatech, Manassas, VA). Клітини A549 утримували при 37 °C в зволоженій атмосфері 5% CO₂.

15 [0319] Дослідження нейрамінідази вірусу грипу, засноване на інтенсивності флуоресценції: Визначення EC₅₀ і CC₅₀ в основаній на інтенсивності флуоресценції проводили за допомогою нижченаведеної процедури. За 24 год до інфікування клітини A549 в культуральному середовищі для аналізу (середовище Хема F12 з додаванням 0,3% FBS, 1% пеніциліну/стрептоміцину, 1% HEPES, 1% замінних амінокислот і 1% глутаміну) висіювали з щільністю 1 x 10⁵ клітин/мл (1 x 10⁴ клітин на лунку) в білі 96-лункові планшети. В день інфікування до клітин додавали серійно розведені сполуки. Клітини інфікували штамами вірусу В/Malaysia/2506/2004 або В/Victoria/504/2000 в дозі 500 МЕ/лунка і інкубували протягом 20 годин при 37 °C в атмосфері 5% CO₂. Супернатант клітинної культури відбирали і додавали до клітин 20 50 мкл 25 мкМ 2'-(4-метилумбеліферил)-а-D-N-ацетилнейрамінової кислоти (Sigma-Aldrich), розчиненої в 33 мМ MES, pH 6,5 (Emerald Biosystems, Bainbridge Island, WA). Після інкубації протягом 45 хвилин при 30 °C реакції зупиняли шляхом додавання 150 мкл стоп-розчину (100 мМ гліцину, pH 10,5, 25% етанолу, все виробництва Sigma-Aldrich). Флуоресценцію вимірювали

за допомогою багатофункціонального рідера для планшетів Victor X3 (Perkin Elmer, Waltham, MA) з фільтрами збудження і емісії 355 і 460 нм, відповідно.

[0320] Дослідження життєздатності клітин: Для вимірювання життєздатності клітин застосовували набір CellTiter-Glo Luminescent Cell Assay (Cat. #G7572) виробництва Promega. Планшети для аналізу були підготовлені до роботи, як описано вище, і в кожну лунку додавали реагент CellTiter-Glo (100 мкл) і інкубували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Люмінесценцію реєстрували за допомогою багатофункціонального лічильника Perkin Elmer multilabel counter Victor3V. CC_{50} , концентрація сполуки, необхідна для зниження числа життєздатних клітин на 50 % у порівнянні з величиною життєздатності необроблених контрольних клітин, розраховували за графіком відсоткового зниження люмінесценції в залежності від концентрацій лікарського засобу за допомогою функції прогнозування Microsoft Excel. Для всіх протестованих сполук значення CC_{50} були > 1 мкМ.

[0321] Сполуки формули (I) є активними в зазначеному дослідженні, як зазначено в таблиці 4, в якій «А» вказує на значення $EC_{50} < 20$ мкМ, «В» вказує на значення EC_{50} , яке ≥ 20 мкМ і < 100 мкМ, а «С» вказує на значення $EC_{50} \geq 100$ мкМ.

Таблиця 4

№	Активність
6-A	A
7-A	A
21-A	A

№	Активність
39-A	A
41-A	A
68-A	A

№	Активність
76-A	A

Приклад 28

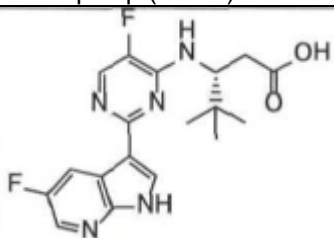
Комбінаційні дослідження

[0322] За 24 год до інфікування клітини ниркового епітелію собаки MDCK (ATCC, Manassas, VA) висіювали в підтримуючому середовищі (культуральне середовище DMEM з додаванням 10% FBS, 1% пеніциліну/стрептоміцину, 1% замісних амінокислот, 1% глутаміну і 1% HEPES (все виробництва Mediatech, Manassas, VA) з щільністю 15×10^4 клітин/мл (15 хпідтримуюче середовище видаляли з клітин. Сполуки серійно розводили в середовищі для аналізу (культуральне середовище MEM без фенолового червоного з додаванням 0,3% FBS, 1% пеніциліну/стрептоміцину, 1% замісних амінокислот, 1% глутаміну і 1% HEPES (все виробництва Mediatech, Manassas, VA) і 4 мкг/мл обробленого тозилфенілаланінхлорметилкетон (TPCK) трипсину (Affymetrix, Santa Clara, CA)) і додавали до клітин. Для визначення лікарських взаємодій (синергії) одну сполуку розводили по горизонталі, а іншу сполуку розводили по вертикалі щоб створити матрицю виду шахової дошки комбінацій сполук в різних концентраціях. Клітини інфікували штамом вірусу грипу A/Port Chalmers/1/73 (H3N2) (Virapur, San Diego CA) с MOI (множинність зараження) від 0,001 до 0,05 і інкубували протягом 3 днів при 37 °C в атмосфері 5% CO₂. 100 мкл супернатанту клітинної культури відбирали, і до клітин додавали 100 мкл реагенту CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI). Після інкубування протягом 10 хвилин при кімнатній температурі вимірювали люмінесценцію за допомогою багатофункціонального рідера для планшетів Victor X3 (Perkin Elmer, Waltham, MA). Цитотоксичність неінфікованих паралельних клітинних культур визначали в той же час. Лікарські взаємодії розраховували за допомогою приладу MacSynergy™ II, розробленого M.N. Prichard і C. Shipman Jr. (Prichard, M. N. et al., Antiviral Res. (1990) 14(4-5):181-205).

[0323] Зазначені об'єми синергії (позитивні значення об'єму) або антагонізму (негативні значення об'ємів) являють собою відносну кількість синергізму або антагонізму на зміну в концентраціях двох лікарських засобів. Об'єми синергії або антагонізму визначали на основі моделі незалежності BLISS. В цій моделі значення об'ємів синергії, які складають менше -25, вказують на антагоністичні взаємодії, значення об'ємів в діапазоні -25 - 25 вказують на адитивну поведінку, значення об'ємів в діапазоні 25 - 100 вказують на синергічну дію, а значення об'ємів > 100 вказують на виражену синергічну дію. Визначення адитивної, синергічної і вираженої синергічної дії in vitro може бути застосовне для прогнозування позитивного терапевтичного ефекту від введення комбінацій сполук інфікованим пацієнтам in vivo.

[0324] Значення об'ємів синергії для зазначених комбінацій наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Сполука 1	Сполука 2	Клас Сполуки 2	Об'єм синергії (мкМ ² %)	Спостережуваний результат
6-A	Осельтамівір	Інгібітор нейрамінідази	233	виразно синергічний
114-A	Осельтамівір	Інгібітор нейрамінідази	205	виразно синергічний
6-A	Занамівір	Інгібітор нейрамінідази	217	виразно синергічний
114-A	Занамівір	Інгібітор нейрамінідази	127	виразно синергічний
6-A	Ланінамівір	Інгібітор нейрамінідази	276	виразно синергічний
6-A	Перамівір	Інгібітор нейрамінідази	308	виразно синергічний
114-A	Перамівір	Інгібітор нейрамінідази	100	виразно синергічний
6-A	Амантадин	Інгібітор каналу M2	22.5	адитивний
114-A	Амантадин	Інгібітор каналу M2	86	помірно синергічний
6-A	Римантадин	Інгібітор каналу M2	4.6	адитивний
114-A	Римантадин	Інгібітор каналу M2	45	синергічний
6-A	Рибавірин	Інгібітор полімерази	109	виразно синергічний
114-A	Рибавірин	Інгібітор полімерази	55	помірно синергічний
6-A	Фавіпіравір (T-705)	Інгібітор полімерази	185	виразно синергічний
114-A	Фавіпіравір (T-705)	Інгібітор полімерази	132	виразно синергічний
6-A		Інгібітор полімерази	440	виразно синергічний
6-A	21-A	Інгібітор РА	4.1	адитивний
6-A	Консенсус інтерферон альфа+	Імуномодулятор	70	помірно синергічний

5 +отриманий в Three Rivers Pharmaceuticals, LLC.

10 [0325] Крім того, незважаючи на те, що вищенаведене було з деякими подробицями описане за допомогою ілюстрацій і прикладів, представлених для більшої ясності і розуміння, фахівцям в даній області техніки буде зрозуміло, що без відступу від сутності даного опису можуть бути здійснені багаточисельні і різноманітні модифікації. Тому варто чітко розуміти, що форми, розкриті в даному документі, є лише ілюстративними і не призначені для обмеження об'єму даного опису, а навпаки, вони призначені для охоплення всіх модифікацій і альтернативних варіантів, включених в дійсні об'єм і сутність даного винаходу.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Аліос БіоФарма, Інк.
Роберт Тан Хендрікс
Леонід Бейгельман
Девід Бернард Сміт
Антіца Дімітрова Стойчева

<120> АЗАПІРИДОНОВІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

<130> ALIOS.078WO

<150> 61/877151

<151> 2013-09-12

<150> 62/011784

<151> 2014-06-13

<150> 62/031673

<151> 2014-07-31

<160> 1

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 19

<212> РНК

<213> Штучна Послідовність

<220>

<223> синтетичний олігорибонуклеотид

<400> 1

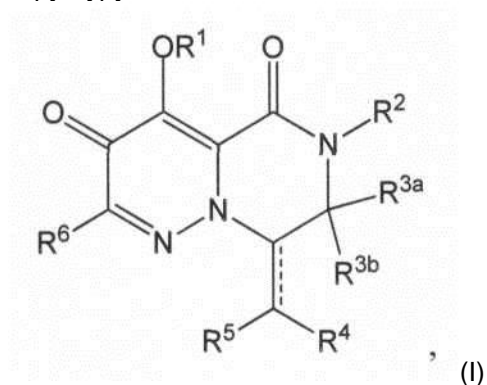
uuuuuuuuuu uuuuuuuuu

19

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

5

1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука формули (I) має структуру:



в якій:

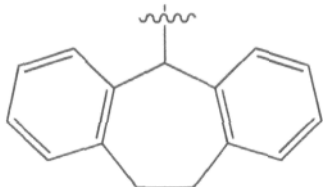
----- являє собою одинарний зв'язок або подвійний зв'язок;

R^1 вибраний з групи, яка складається з водню, незаміщеного C_{1-4} алкілу, $-C(=O)Y^1$, $-C(=O)-O-Y^1$, $-(CH_2)-O-C(=O)-Y^1$ і $-(CH_2)-O-C(=O)-O-Y^1$;

R^2 вибраний з групи, яка складається з водню, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного циклоалкіл(C_{1-6} алкілу) і необов'язково заміщеного арил(C_{1-6} алкілу);

R^{3a} і R^{3b} кожен являє собою водень;

R^4 і R^5 незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного арил(C_{1-6} алкілу), необов'язково заміщеного гетероарилу і дейтерованого фенілу, за умови, що щонайменше один з R^4 і R^5 не являє собою водень; або R^4 і R^5 об'єднані разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням необов'язково



заміщеного гетероциклілу;

або необов'язково заміщеного трициклічного

R^6 являє собою водень;

Y^1 вибраний з групи, яка складається з необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного C_{3-6} циклоалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероциклілу і монозаміщеної аміногрупи, і

де, коли група заміщена, вказана група заміщена однією або кількома групами, індивідуально і незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, арил(алкілу), гетероарил(алкілу), гетероцикліл(алкілу), гідрокси, алкокси, ацилу, ціано, галогену, тіокарбонілу, О-карбамілу, N-карбамілу, О-тіокарбамілу, N-тіокарбамілу, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, С-карбоксі, О-карбоксі, ізоціанато, тіоціанато, ізотіоціанато, азидо, нітро, силілу, сульфенілу, сульфінілу, сульфонілу, галогеналкілу, галогеналкокси, тригалогенметансульфонілу, тригалогенметансульфонамідо, аміно, монозаміщеної аміногрупи і дизаміщеної аміногрупи, в якій алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арил(алкіл), гетероарил(алкіл), гетероцикліл(алкіл), алкокси, ацил, тіокарбоніл, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, С-карбоксі, О-карбоксі, сульфеніл, сульфініл, сульфоніл, галогеналкоксигрупа і галогеналкіл, кожен незалежно, є незаміщеними або заміщеними однією або кількома групами, індивідуально і незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, арил(алкілу), гетероарил(алкілу), гетероцикліл(алкілу), гідрокси, алкокси, ацилу, ціано, галогену, тіокарбонілу, О-карбамілу, N-карбамілу, О-тіокарбамілу, N-тіокарбамілу, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, С-карбоксі, О-карбоксі, ізоціанато, тіоціанато, ізотіоціанато, азидо, нітро, силілу, сульфенілу, сульфінілу, сульфонілу, галогеналкілу, галогеналкокси, тригалометансульфонілу, тригалогенметансульфонамідо, аміно, монозаміщеної аміногрупи і дизаміщеної аміногрупи; і, коли R^4 і R^5 є заміщеними, R^4 і R^5 заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкінілу, галогеналкілу, гідрокси, C_{1-4} алкокси, необов'язково заміщеного арилу, ціано, $NC-(CH_2)-$, $H_2N-C(=O)-(CH_2)-$ і необов'язково заміщеного гетероарил(C_{1-6} алкілу).

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою водень.

3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою необов'язково заміщений арил.

4. Сполука за п. 3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де необов'язково заміщений арил являє собою необов'язково заміщений феніл.

5. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою необов'язково заміщений арил(C_{1-6} алкіл).

6. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою необов'язково заміщений гетероарил.

7. Сполука за п. 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де необов'язково заміщений гетероарил являє собою необов'язково заміщений імідазол або необов'язково заміщений піразол.

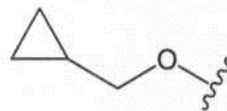
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^5 являє собою необов'язково заміщений арил.

9. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де необов'язково заміщений арил являє собою необов'язково заміщений феніл.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^5 являє собою необов'язково заміщений арил(C_{1-6} алкіл).

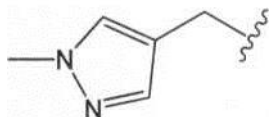
5 11. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^5 являє собою необов'язково заміщений гетероарил.

12. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з R^4 і R^5 являє собою заміщений феніл, заміщений однією або більше групами, вибраними з фтору, хлору, йоду, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкінілу, гідрокси, C_{1-4} алкокси, необов'язково заміщеного фенілу, ціано, $NC-(CH_2)-$,



10 $H_2N-C(=O)-(CH_2)-$, O-амідо(CH_2)-, необов'язково заміщеного

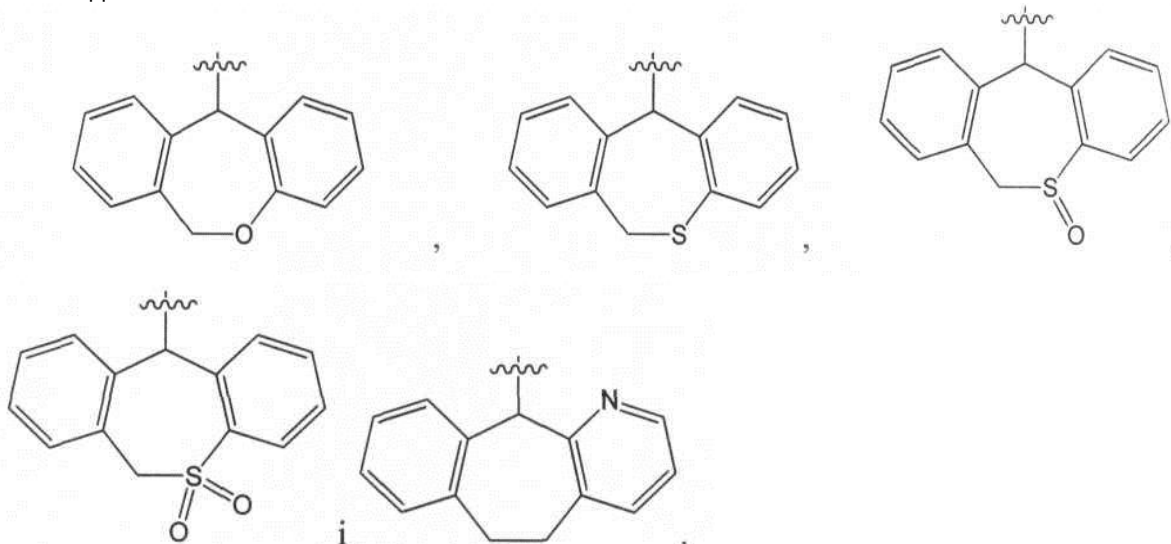
і необов'язково



заміщеного

13. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 і R^5 об'єднані разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного трициклічного гетероциклілу.

15 14. Сполука за п. 13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де необов'язково заміщений трициклічний гетероцикліл являє собою необов'язково заміщений фрагмент, вибраний з групи, яка складається з:



20 15. Сполука за п. 13 або 14 або її фармацевтично прийнятна сіль, де вказаний трициклічний гетероцикліл заміщений однією або більше групами, вибраними з фтору, хлору, йоду і C_{1-4} алкілу.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою водень.

25 17. Сполука за будь-яким з пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл.

18. Сполука за п. 17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл являє собою незаміщений C_{1-6} алкіл.

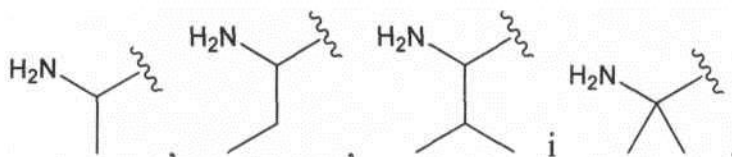
30 19. Сполука за будь-яким з пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою необов'язково заміщений арил(C_{1-6} алкіл).

20. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою водень.

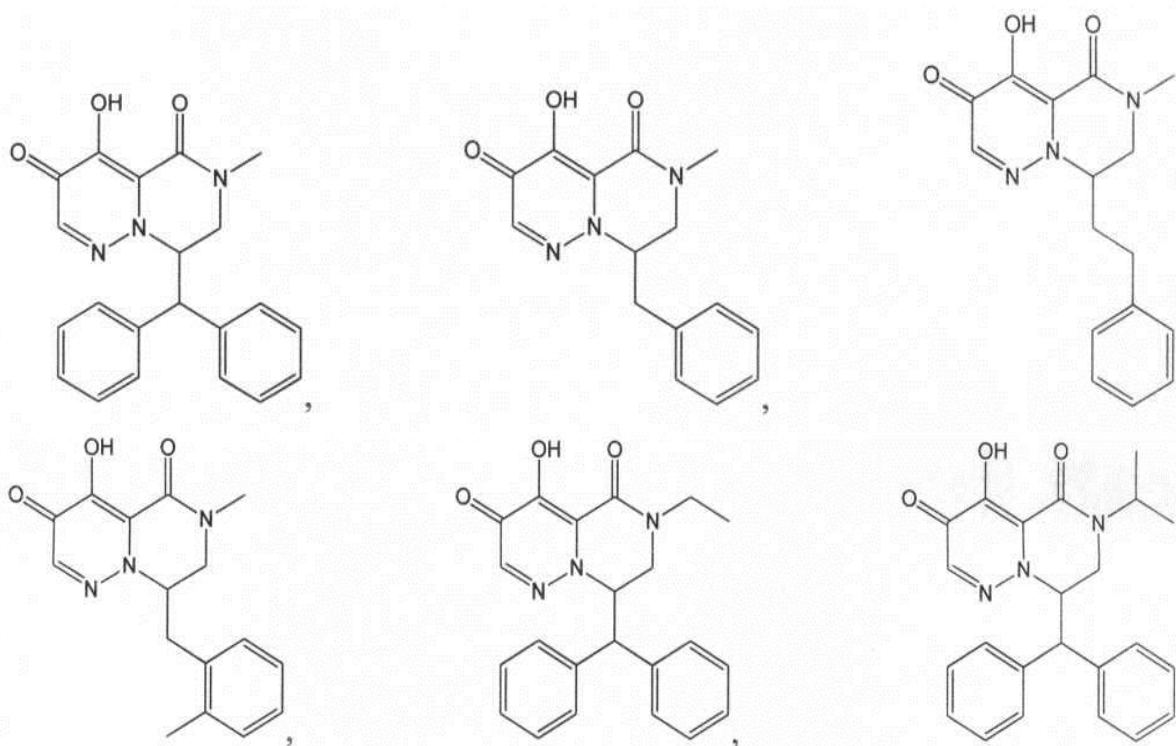
21. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою незаміщений C_{1-4} алкіл.

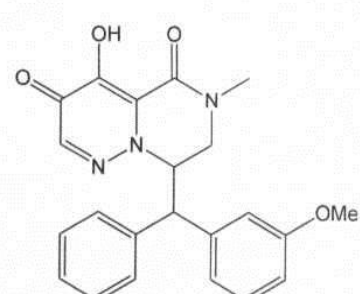
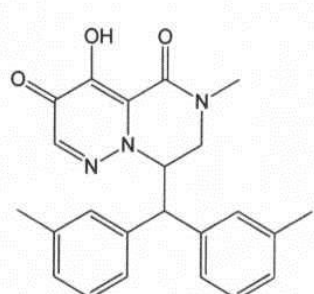
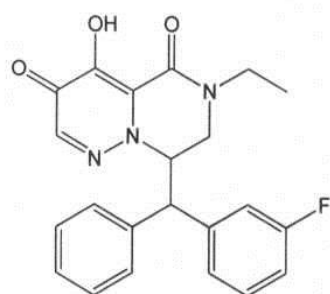
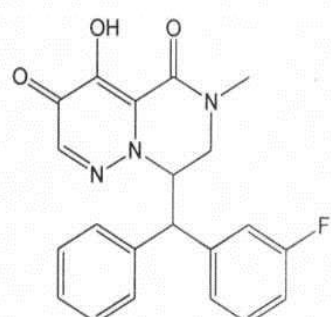
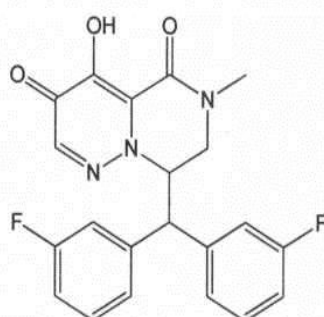
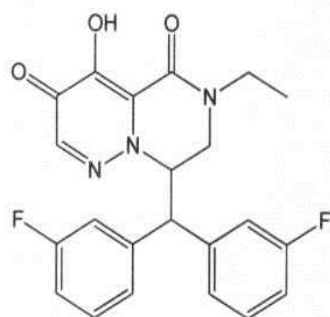
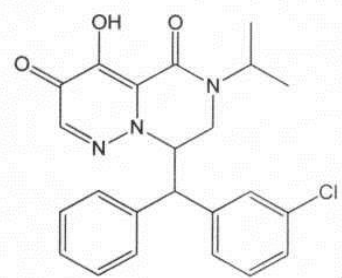
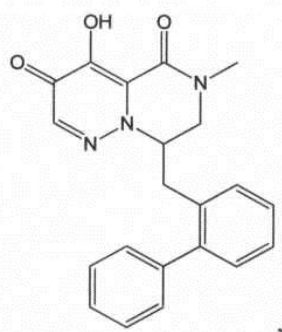
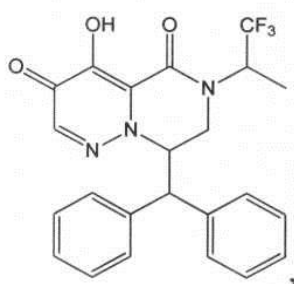
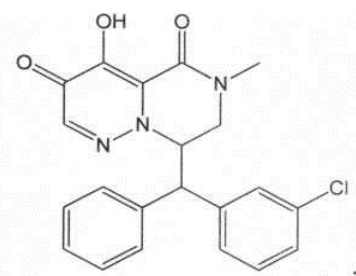
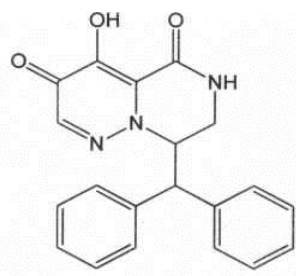
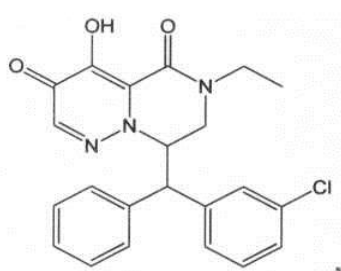
35 22. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою - $C(=O)Y^1$, - $C(=O)-O-Y^1$, - $(CH_2)-O-C(=O)-Y^1$ або - $(CH_2)-O-C(=O)-O-Y^1$.

23. Сполука за п. 22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою $-C(=O)Y^1$.
 24. Сполука за п. 22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою $-C(=O)-O-Y^1$.
 25. Сполука за п. 22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою $-(CH_2)-O-(C=O)-Y^1$.
 5 26. Сполука за п. 22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою $-(CH_2)-O-C(=O)-O-Y^1$.
 27. Сполука за будь-яким з пп. 22-26 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y^1 являє собою необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл.
 28. Сполука за п. 27 або її фармацевтично прийнятна сіль, де необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл являє собою незаміщений C_{1-6} алкіл.
 10 29. Сполука за будь-яким з пп. 22-26 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y^1 являє собою необов'язково заміщений C_{3-6} циклоалкіл.
 30. Сполука за будь-яким з пп. 22-26 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y^1 являє собою необов'язково заміщений арил.
 15 31. Сполука за будь-яким з пп. 22-26 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y^1 являє собою необов'язково заміщений гетероарил.
 32. Сполука за будь-яким з пп. 22-26 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y^1 являє собою необов'язково заміщений гетероцикліл.
 33. Сполука за будь-яким з пп. 22-26 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y^1 являє собою монозаміщену аміногрупу.
 20 34. Сполука за будь-яким пп. 22-26 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y^1 вибраний з

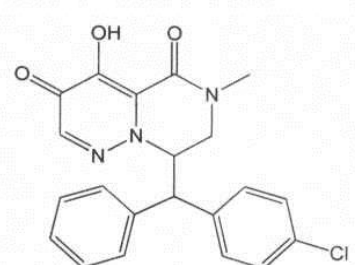
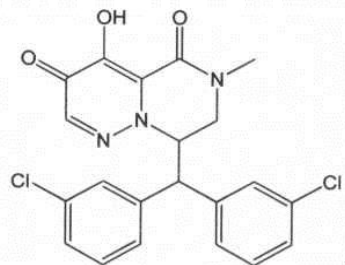
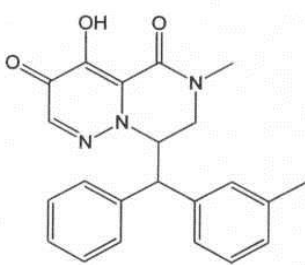


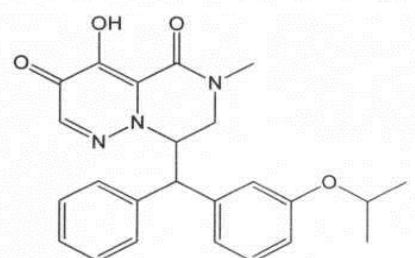
35. Сполука за будь-яким з пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятна сіль, де ----- являє собою одинарний зв'язок.
 25 36. Сполука за будь-яким з пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятна сіль, де ----- являє собою подвійний зв'язок.
 37. Сполука за п. 1, де вказана сполука вибрана з групи, яка складається з:

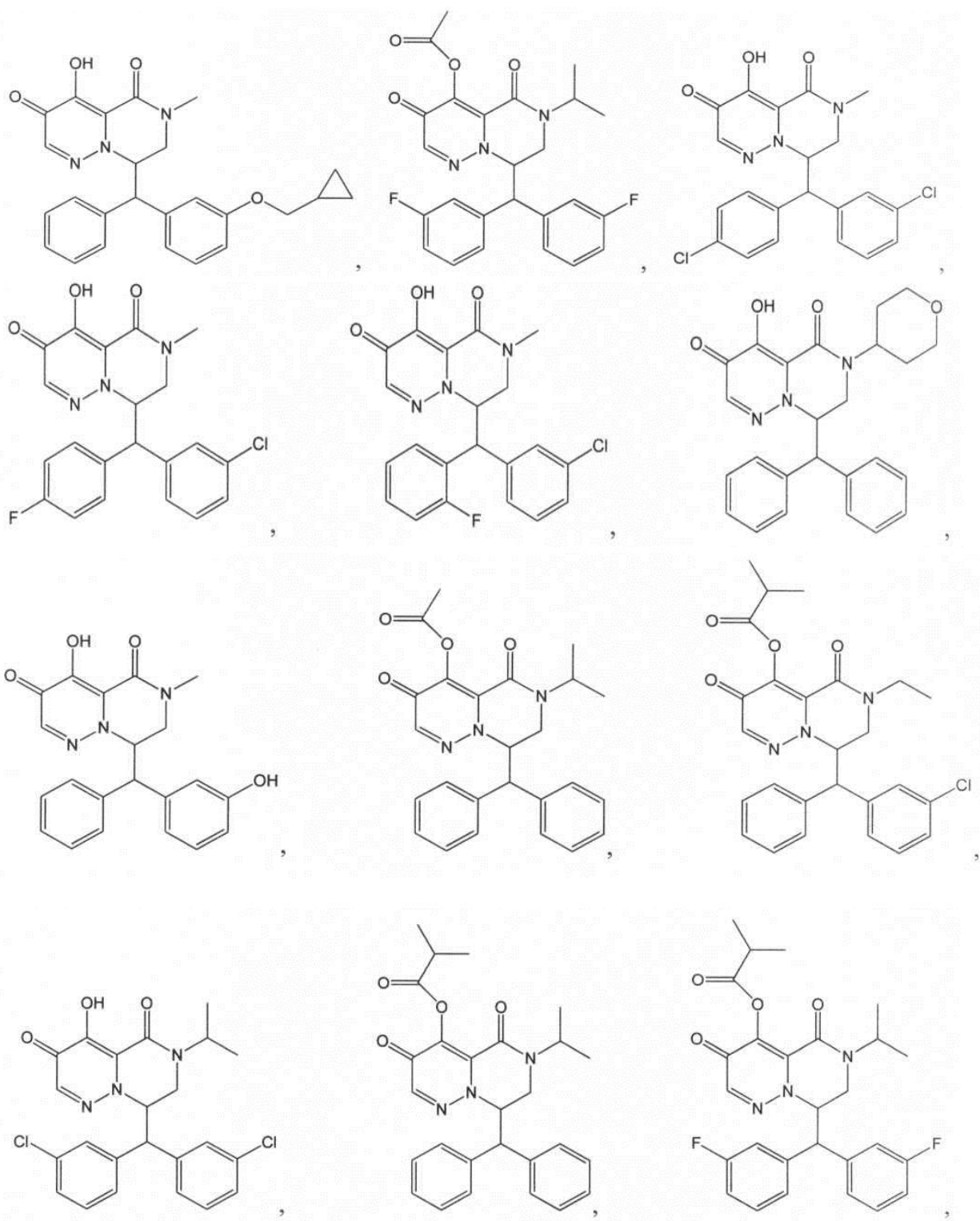


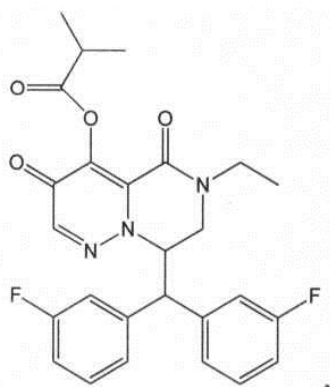


5

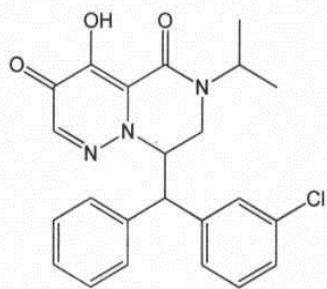




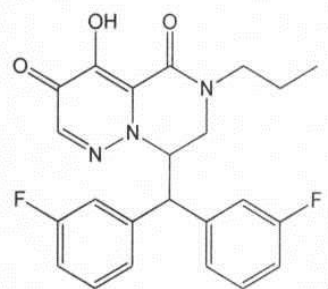




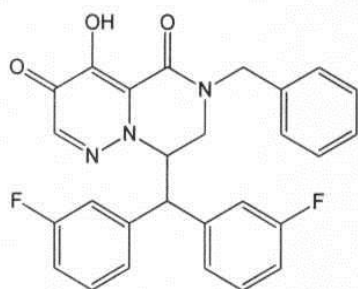
,



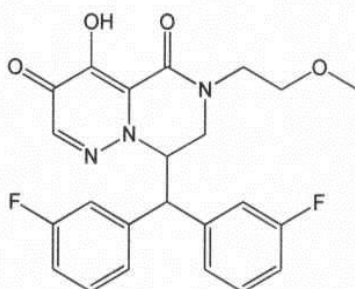
,



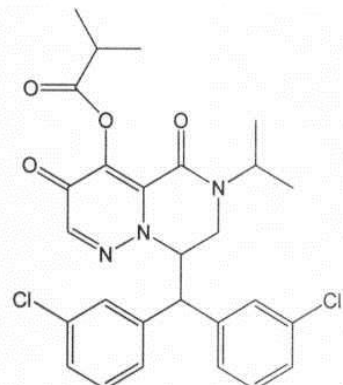
,



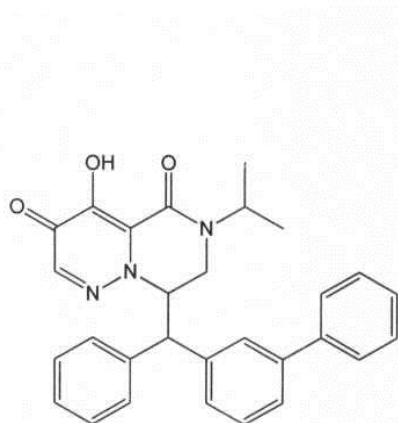
,



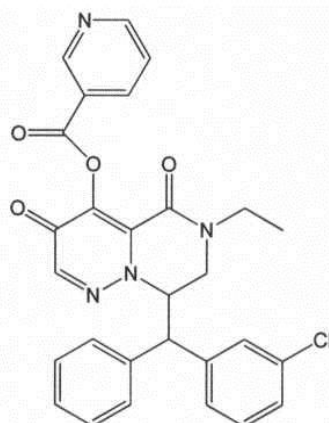
,



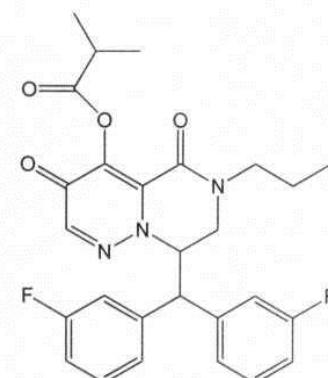
,



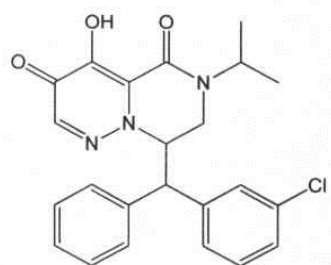
,



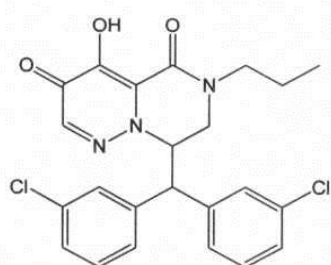
,



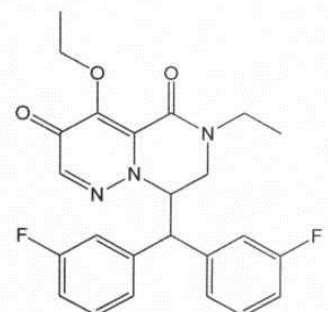
,



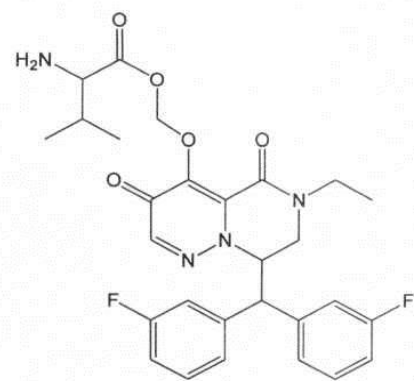
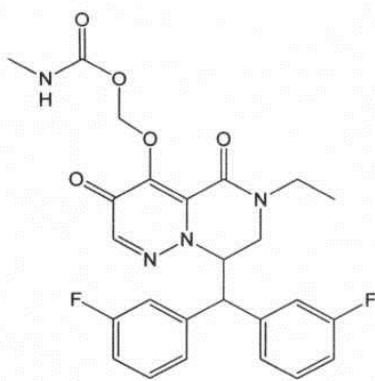
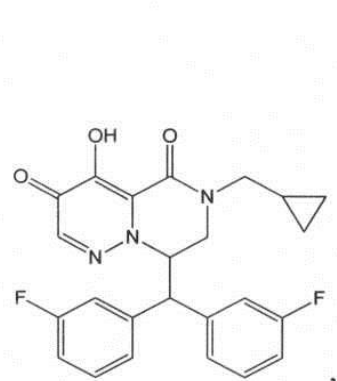
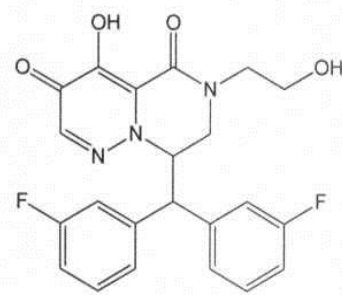
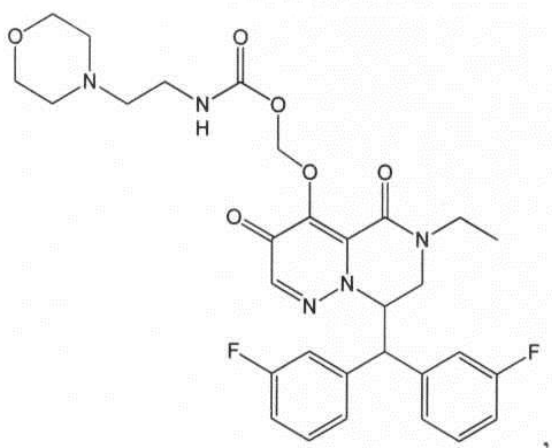
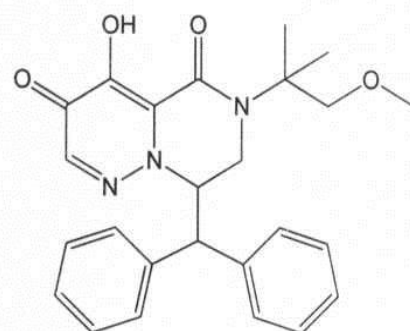
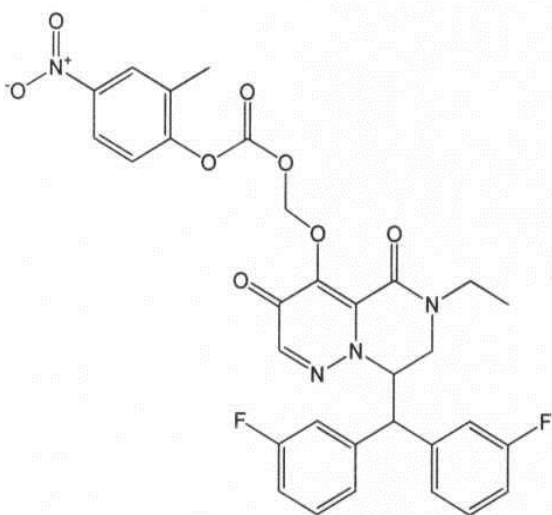
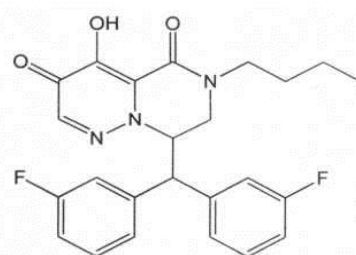
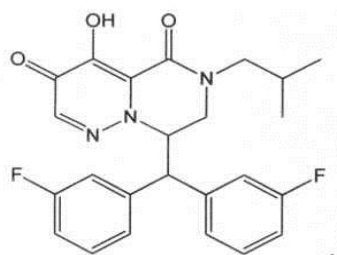
,

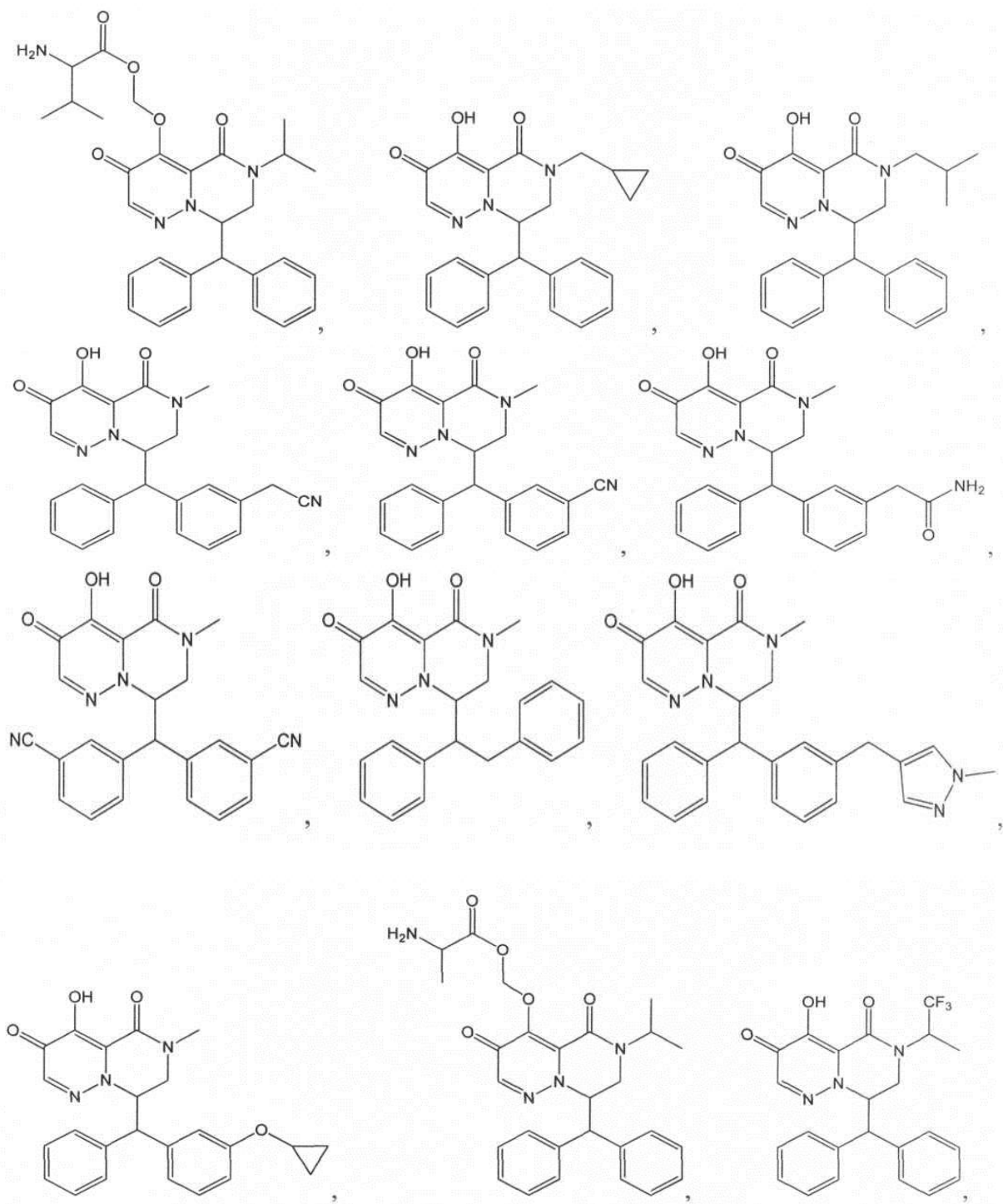


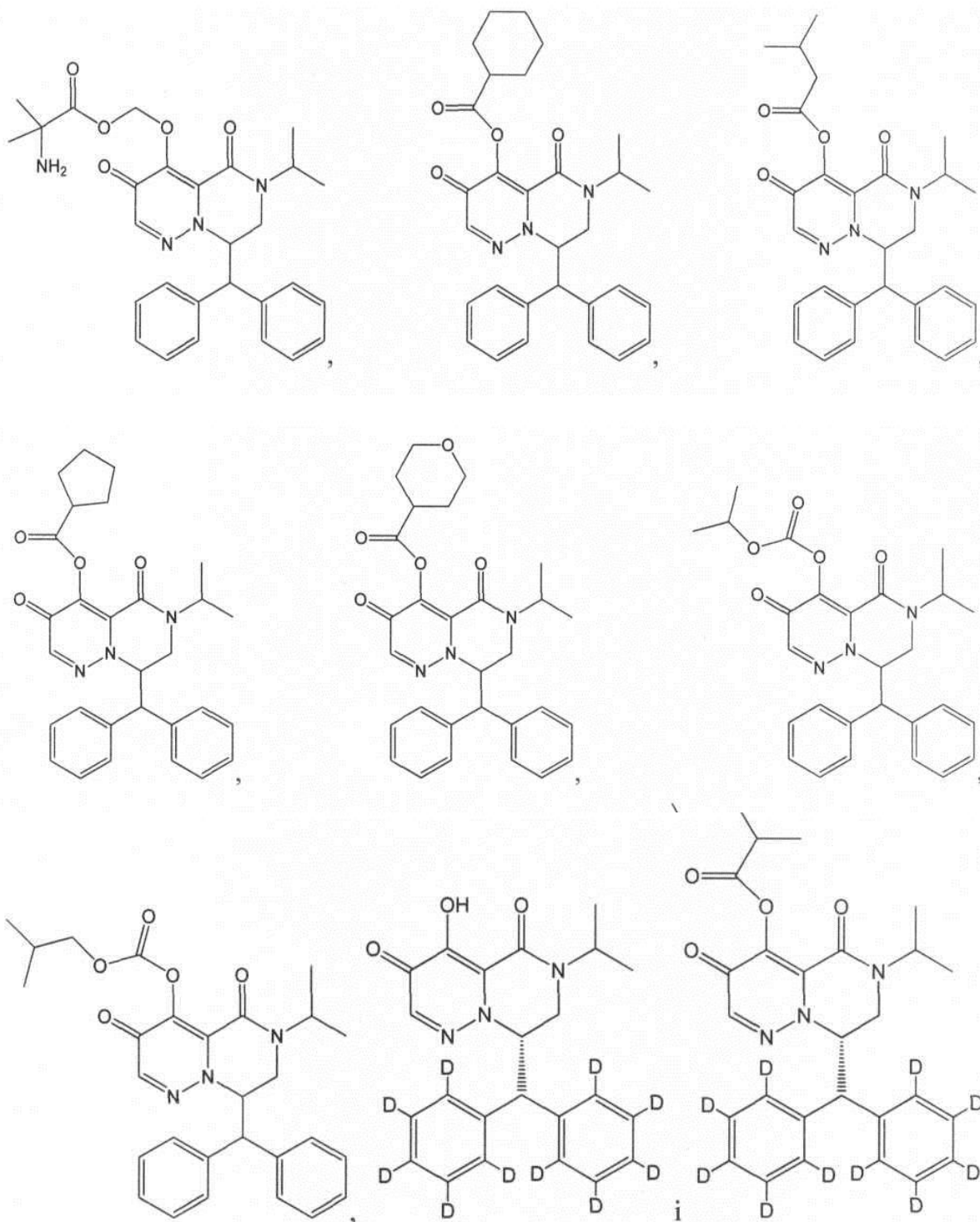
,



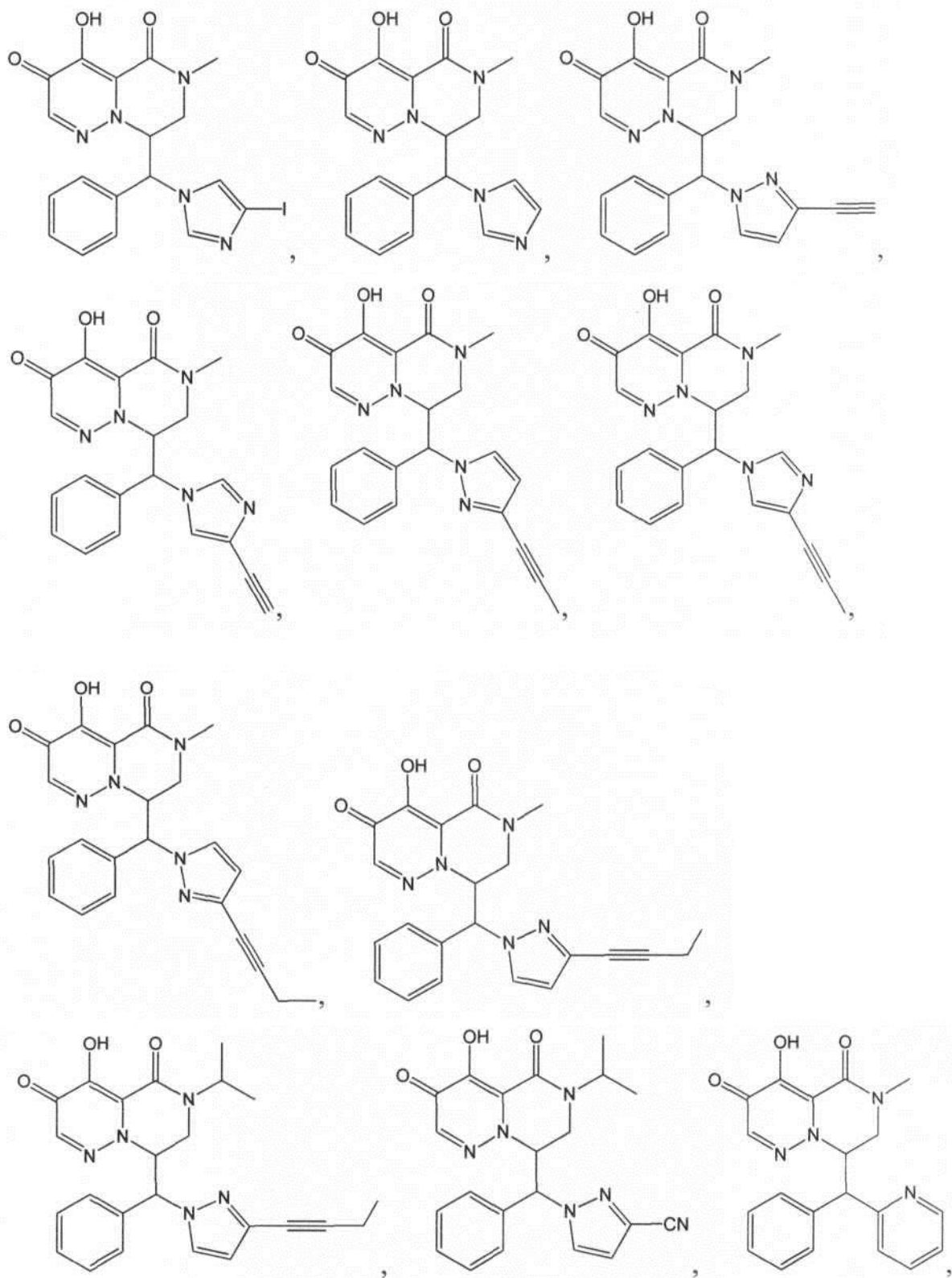
,

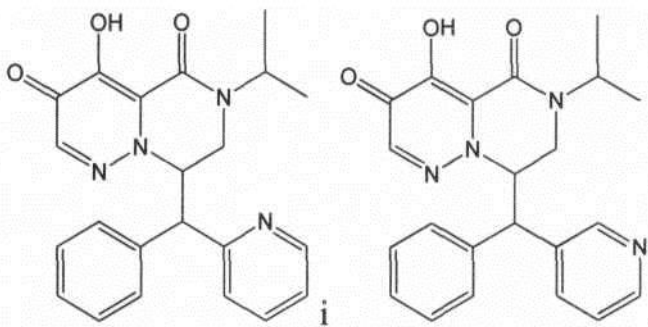






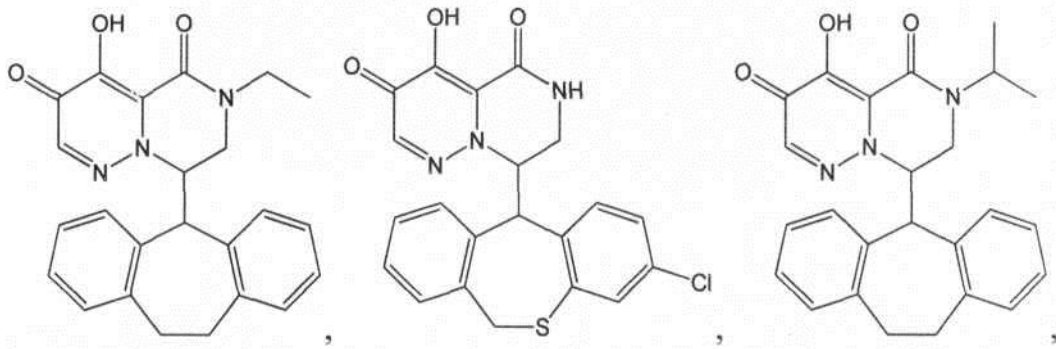
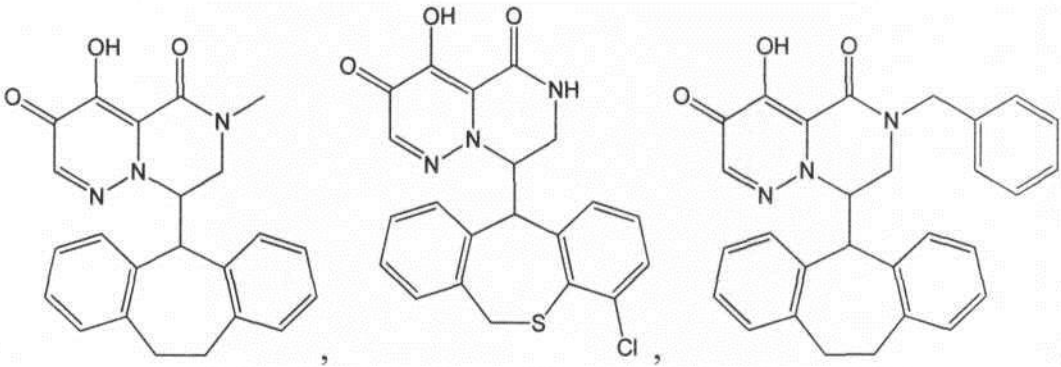
- 5 або фармацевтично прийнятних солей вказаних сполук.
 38. Сполука за п. 1, де вказана сполука вибрана з групи, яка складається з:



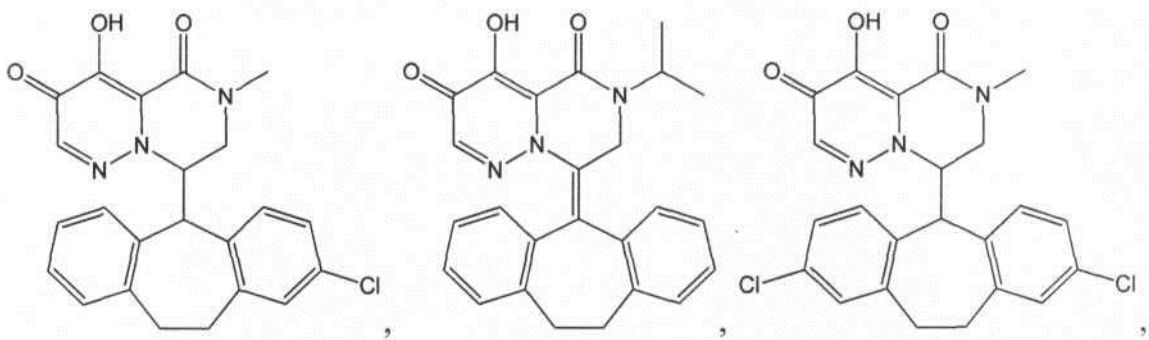


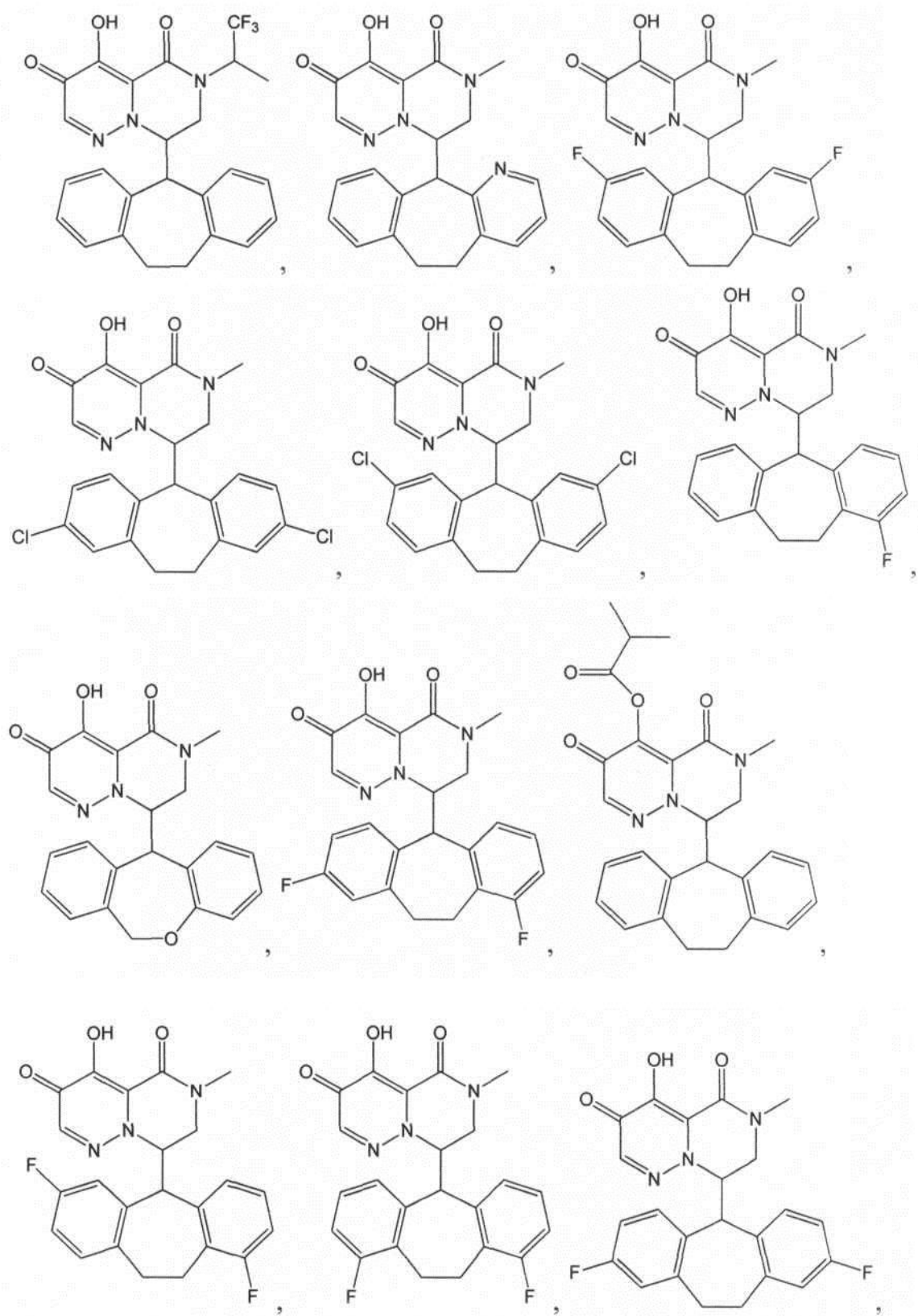
або фармацевтично прийнятних солей вказаних сполук.

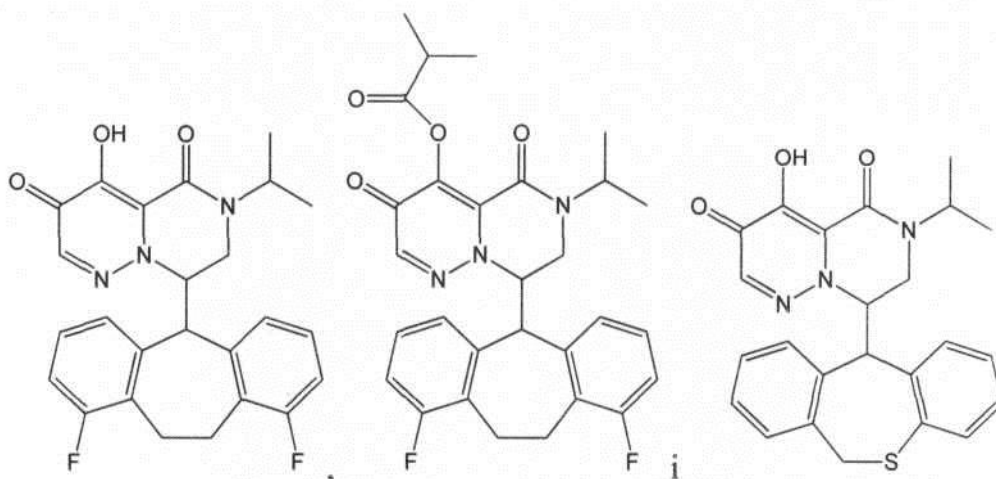
39. Сполука за п. 1, де вказана сполука вибрана з групи, яка складається з:



5

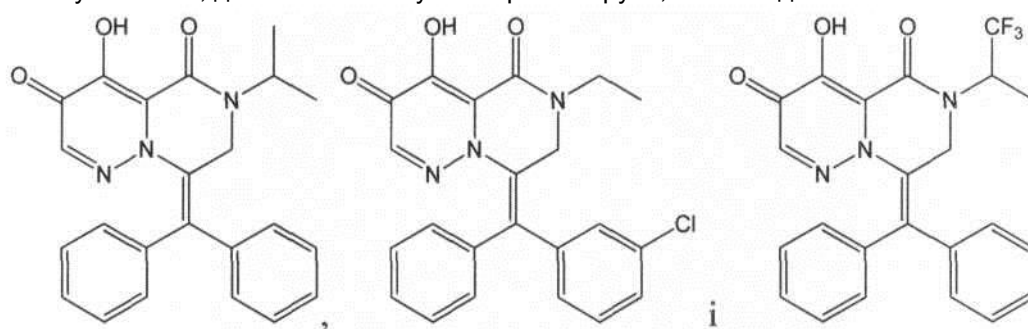






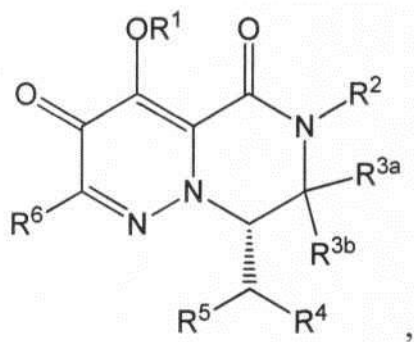
або фармацевтично прийнятних солей вказаних сполук.

40. Сполука за п. 1, де вказана сполука вибрана з групи, яка складається з:



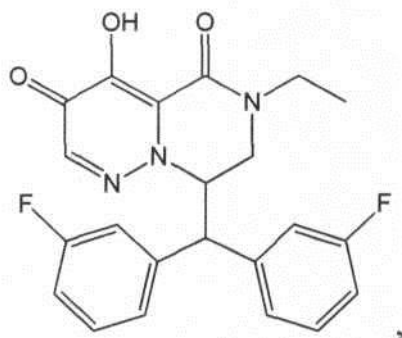
5 або фармацевтично прийнятних солей вказаних сполук.

41. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



або її фармацевтично прийнятна сіль.

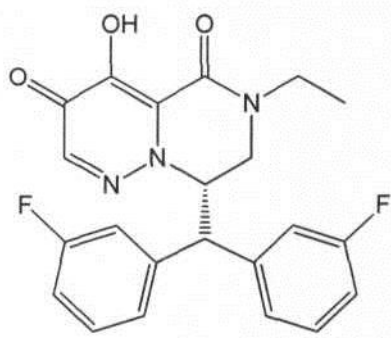
42. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



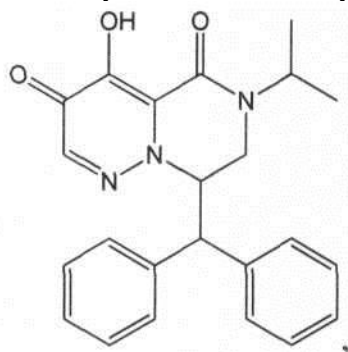
10

або її фармацевтично прийнятна сіль.

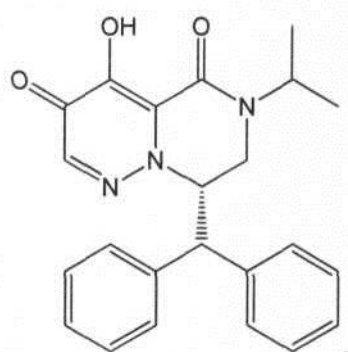
43. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



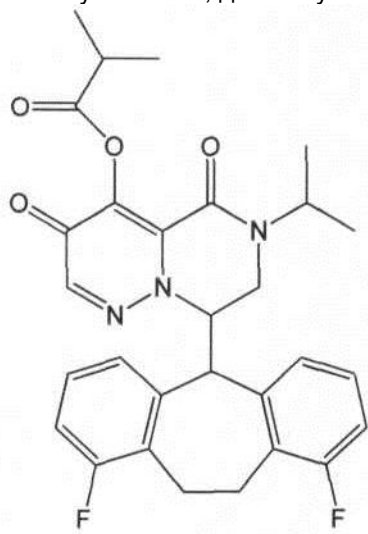
або її фармацевтично прийнятна сіль.
44. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



5 або її фармацевтично прийнятна сіль.
45. Сполука, де сполука являє собою

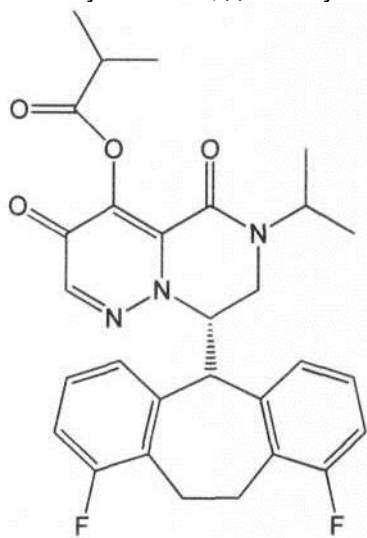


або її фармацевтично прийнятна сіль.
46. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



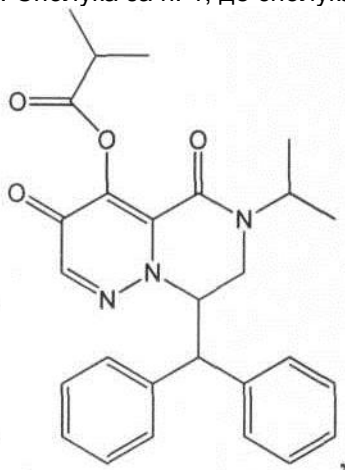
10 або її фармацевтично прийнятна сіль.

47. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



або її фармацевтично прийнятна сіль.

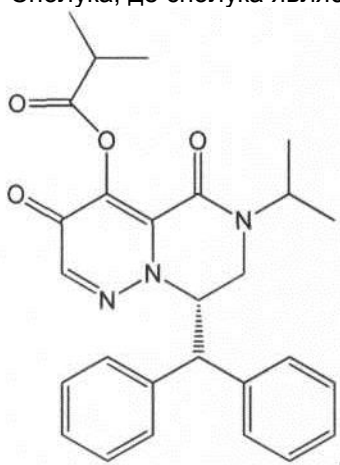
48. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



5

або її фармацевтично прийнятна сіль.

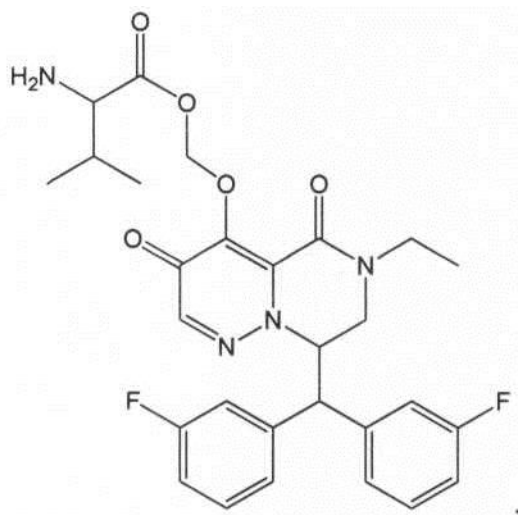
49. Сполука, де сполука являє собою



або її фармацевтично прийнятна сіль.

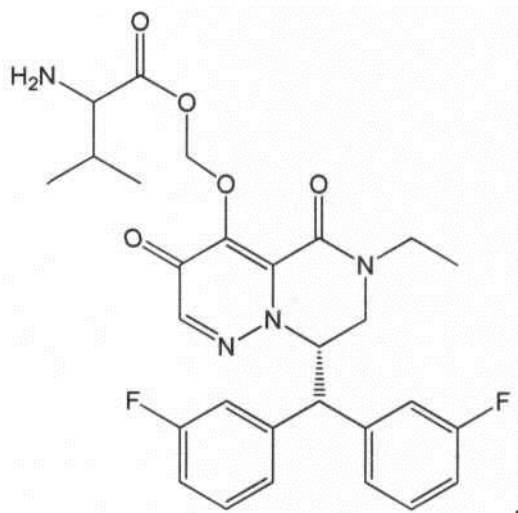
10

50. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



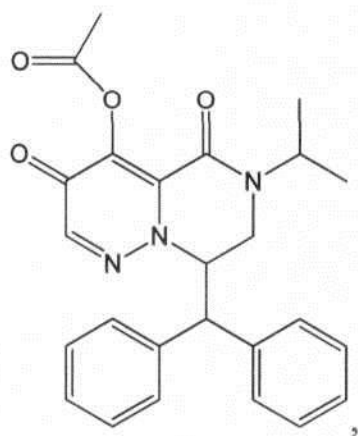
або її фармацевтично прийнятна сіль.

51. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



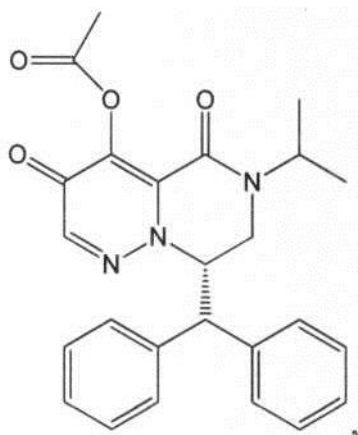
5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

52. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



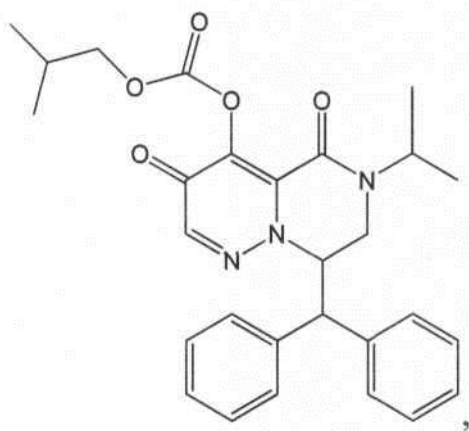
або її фармацевтично прийнятна сіль.

53. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



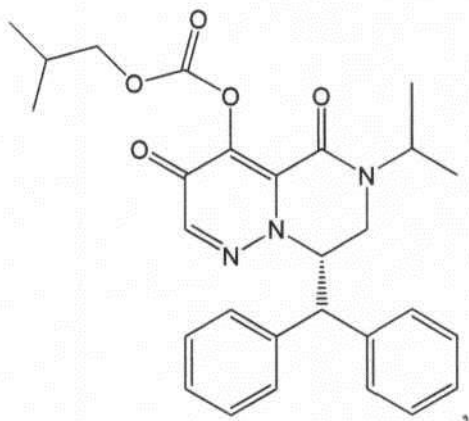
або її фармацевтично прийнятна сіль.

54. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



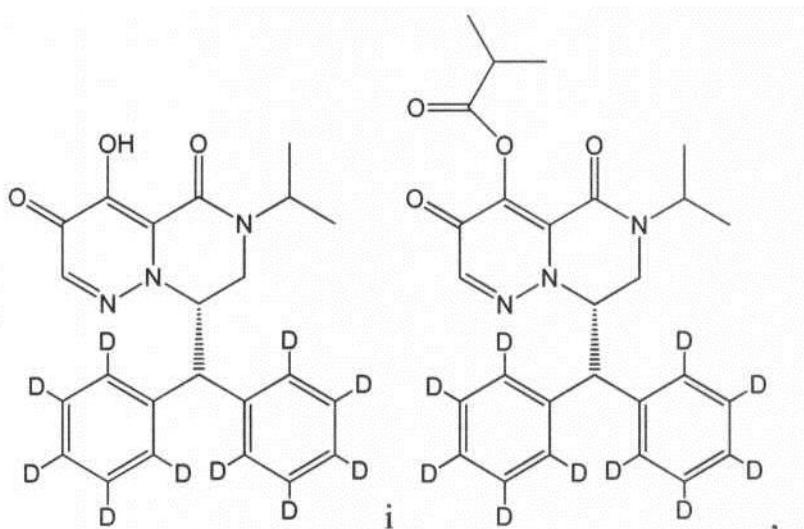
5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

55. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



або її фармацевтично прийнятна сіль.

56. Сполука, де сполука являє собою



або її фармацевтично прийнятна сіль.

57. Фармацевтична композиція, яка містить ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-56 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач,

5 допоміжну речовину або їх комбінацію.

58. Спосіб лікування або полегшення симптомів ортоміксовірусної інфекції, який включає введення суб'єкту, який страждає на ортоміксовірусну інфекцію, ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-56 або її фармацевтично прийнятної солі.

59. Спосіб інгібування реплікації ортоміксовірусного вірусу, який включає приведення клітини, інфікованої вказаним вірусом, в контакт з ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-56 або її фармацевтично прийнятної солі.

60. Спосіб лікування або полегшення симптомів ортоміксовірусної інфекції, який включає контактування клітини, інфікованої вказаним вірусом, з ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-56 або її фармацевтично прийнятної солі.

61. Спосіб за будь-яким з пп. 58-60, який додатково включає використання одного або більше додаткових агентів.

62. Спосіб інгібування ендонуклеазної активності ендонуклеази вірусу грипу, який включає контактування активного центра ендонуклеази вірусу грипу з ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-56 або її фармацевтично прийнятної солі.

63. Спосіб за будь-яким з пп. 58-61, де вказаний ортоміксовірус являє собою вірус грипу.

64. Спосіб за п. 61, де вказаний ортоміксовірус являє собою вірус грипу; і де один або більше додаткових агентів вибрані з групи, яка складається з інгібітора нейрамінідази, інгібітора білка M2, інгібітора полімерази, інгібітора PB2, амантадину, римантадину, занамівіру, осельтамівіру, перамівіру, ланінамівіру, ланінамівіру октаноату, фавіпіравіру, флюдази, ADS-8902, імуномодулятора, берапросту, Ньюджину (Neugene®), рибавіріну, (R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)-4,4-диметилпентанової кислоти, (2S,3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)біцикло[2,2,2]октан-2-карбонової кислоти, Флюмісту Квадриваленту (FluMist Quadrivalent® (MedImmune)), Флюариксу Квадриваленту (Fluarix® Quadrivalent (GlaxoSmithKline)), Флюзону Квадриваленту (Fluzone® Quadrivalent (Sanofi Pasteur)), Флюселваксу (Flucelvax® (Novartis)) і Флайблоку (FluBlok® (Protein Sciences)).

65. Спосіб за п. 64, де вказані один або більше додаткових агентів являють собою осельтамівір.

66. Спосіб за будь-яким з пп. 63-64, де вірус грипу являє собою грип А.

67. Спосіб за будь-яким з пп. 63-64, де вірус грипу являє собою грип В.

68. Спосіб за будь-яким з пп. 63-64, де вірус грипу являє собою грип С.

69. Спосіб за будь-яким з пп. 63-64, де вірус грипу вибраний з групи, яка складається з H1N1, H3N2, H5N1 і H7N9.

70. Спосіб за будь-яким з пп. 63-69, де сполука за будь-яким з пп. 1-56 або її фармацевтично прийнятна сіль є ефективною проти більше ніж 1 підтипу грипу.

Фігура 1

Назва або № CAS	Назва за IUPAC	Структура
Амантадин	адамантан-1-амін	
Римантадин	(<i>RS</i>)-1-(1-адамантил)етанамін	
Занамівір	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-гуанідино-3-(проп-1-ен-2-іламіно)-2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2,3-тригідроксипропіл)-3,4-дигідро-2 <i>H</i> -піран-6-карбонова кислота	
Осельтамівір	етил-(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-аміно-4-ацетамідо-3-(пентан-3-ілокси)-циклогекс-1-ен-1-карбоксилат	

Назва або № CAS	Назва за IUPAC	Структура
Перамівір	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-[(1 <i>S</i>)-1-ацетамідо-2-етилбутил]-4-(діамінометиліденаміно)-2-гідроксипентан-1-карбонова кислота	
Ланінамівір	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-ацетамідо-4-карбамімідамідо-6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-3-гідрокси-2-метоксипропіл]-5,6-дигідро-4 <i>H</i> -піран-2-карбонова кислота	
Ланінамівіру октановат	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-ацетамідо-4-гуанідино-2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-гідрокси-1-метокси-3-(октаноїлокси)пропіл)-3,4-дигідро-2 <i>H</i> -піран-6-карбонова кислота	

Назва або № CAS	Назва за IUPAC	Структура
Фавіпіравір	6-фтор-3-гідрокси-2-піразинкарбоксамід	
Берапрост	(4-[2-гідрокси-1-[(<i>E</i>)-3-гідрокси-4-метилокт-1-ен-6-ініл]-2,3,3a,8b-тетрагідро-1 <i>H</i> -циклопента[<i>b</i>][1]бензофуран-5-іл)бутанова кислота	
Рибавірин	1-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-карбоксамід	
Назва або № CAS	Назва за IUPAC	Структура
1422050-75-6	(<i>R</i>)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)-4,4-диметилпентанова кислота	
VX-787	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-іл)піримідин-4-іл)аміно)біцикло[2,2,2]октан-2-карбонова кислота	

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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