



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 123393

(13) C2

(51) МПК

C07D 491/048 (2006.01) A61K 31/4704 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) A61K 31/536 (2006.01)
C07D 491/20 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/538 (2006.01)
C07D 221/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 213/36 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
C07D 213/68 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

| | | |
|---|----------------------------------|--|
| (21) Номер заявки: | а 2017 09269 | (72) Винахідник(и): Ван Ѓуанї (US), Бейгельман Леонід (US), Труонг Ен (US), Стейн Карін Ен (US) |
| (22) Дата подання заявки: | 24.02.2016 | (73) Володілець (володільці): ЯНССЕН БАЙОФАРМА, ІНК., 260 E. Grand Avenue, 2nd Floor, South San Francisco, CA 94080, United States of America (US) |
| (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: | 01.04.2021 | (74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367 |
| (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 62/120,671, 62/200,483 | (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2015/026792 A1, 26.02.2015, US 2010/045558 A1, 25.02.2010, WO 2011/005842 A1, 13.01.2011, WO 2005/089770 A1, 29.09.2005, WO 2004/026843 A1, 01.04.2004. |
| (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 25.02.2015, 03.08.2015 | |
| (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: | US, US | |
| (41) Публікація відомостей про заявку: | 10.05.2018, Бюл.№ 9 | |
| (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: | 31.03.2021, Бюл.№ 13 | |
| (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ | PCT/US2016/019393, 24.02.2016 | |

(54) АНТИВІРУСНІ СПОЛУКИ**(57) Реферат:**

В цьому документі розкриті нові антивірусні сполуки, а також фармацевтичні композиції, які включають одну або кілька фармацевтичних сполук, і способи їх синтезу. Також у даному документі розкриті способи лікування й/або зниження інтенсивності викликаного параміксовірусом вірусної інфекції з використанням однієї або декількох сполук, що містять малі молекули. Приклади інфекцій, викликаних параміксовірусом, включають інфекції, викликані респіраторно-синцитіальним вірусом людини (RSV).

UA 123393 C2

Включення шляхом посилання на будь-які пріоритетні заявки

Всі без винятку заявки, для яких визначено іноземний або національний пріоритет, наприклад, у переліку даних про заявку або запит, що подані з цією заявкою, включені в цей документ шляхом посилання відповідно до статті 37 Зводу федеральних правил, параграф 1.57, і правилам 4.18 і 20.6.

Посилання на перелік послідовностей

Ця заявка подана разом із переліком послідовностей в електронному форматі. Список послідовностей надано у вигляді файлу розміром приблизно 4 КБайт з ім'ям ALIOS093.txt, створеного 24 лютого 2016 р. Інформація, наведена в переліку послідовностей в електронному форматі, повністю включена в цей документ шляхом посилання.

Рівень техніки

Галузь техніки

Подана заявка стосується галузей хімії, біохімії та медицини. Більш конкретно, в даному документі розкриті нові антивірусні сполуки, а також фармацевтичні композиції й способи їхнього синтезу. Також у даному документі розкриті способи лікування й/або зниження інтенсивності викликаной параміксовірусом вірусної інфекції з використанням однієї або декількох сполук, що містять малі молекули.

Опис

Респіраторні вірусні інфекції, включаючи вірусні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів, щорічно є основною причиною загибелі мільйонів людей. Вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів стосуються носа, синусів, глотки й/або гортані. Вірусні інфекції нижніх дихальних шляхів стосуються дихальної системи нижче голосових зв'язок, включаючи трахею, головні бронхи й легені. Респіраторно-синцитіальний вірус людини (RSV) є поширеною причиною інфекції дихальних шляхів. У людей до 60 % немовлят інфікуються вірусом протягом першого року життя. Діти й дорослі також можуть бути інфіковані вірусом RSV, у цієї групи населення він часто проявляється у вигляді інфекції нижніх дихальних шляхів із можливими ускладненнями у вигляді бронхіоліту. Інфекції RSV можуть бути особливо серйозними у немовлят і людей похилого віку. RSV є вірусом з негативно-полярною одноланцюговою РНК, що належить до сімейства параміксовірусів, яке також включає віруси, що викликають хворобу Ньюкасла, парагрип, епідемічний паротит ("свинку"), кір і собачу чуму.

Суть винаходу

Деякі варіанти здійснення, розкриті в цьому документі, стосуються сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Деякі варіанти здійснення, розкриті тут, стосуються способу лікування й/або зниження інтенсивності вірусної інфекції параміксовірусу, що може включати введення суб'єкту, який страждає на вірусну інфекцію параміксовірусу, ефективної кількості однієї або декількох сполук за формулою (I) або їхньої фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції, яка включає одну або декілька сполук за формулою (I) або їхню фармацевтично прийнятну сіль. Інші варіанти здійснення, описані тут, стосуються використання однієї або декількох сполук за формулою (I) або їхньої фармацевтично прийнятної солі при виготовленні лікарського засобу для лікування й/або зниження інтенсивності вірусної інфекції параміксовірусу. Деякі інші варіанти здійснення, описані тут, стосуються сполук за формулою (I) або їхньої фармацевтично прийнятної солі, які можуть бути використані для лікування й/або зниження інтенсивності вірусної інфекції параміксовірусу. Ще деякі інші здійснення, розкриті тут, стосуються способу лікування й/або зниження інтенсивності вірусної інфекції параміксовірусу, що може включати контактування клітини, інфікованої параміксовірусом, з ефективною кількістю однієї або декількох сполук за формулою (I), їхньої фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції, яка включає одну або декілька сполук за формулою (I) або їхню фармацевтично прийнятну сіль. Деякі варіанти здійснення, розкриті тут, стосуються способу інгібування реплікації параміксовірусу, який може включати контактування клітини, інфікованої параміксовірусом, з ефективною кількістю однієї або декількох сполук за формулою (I) або їхньої фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції, яка включає одну або декілька сполук за формулою (I) або їхню фармацевтично прийнятну сіль. Наприклад, вірусна інфекція параміксовірусу може бути викликана вірусами роду хеніпавірус, морбілівірус, респіровірус, рубулавірус, пневмовірус (включаючи респіраторно-синцитіальну вірусну інфекцію), метапневмовірус, хендравірус і/або метапневмовірус, а також вірусом Ніпах, вірусом кору, вірусом Сендай, епідемічним паротитом і вірусами парагрипу людини (HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 і HPIV-4).

Деякі варіанти здійснення, розкриті тут, стосуються способу лікування й/або зниження інтенсивності вірусної інфекції параміксовірусу, який може включати введення суб'єкту, який

страждає від вірусної інфекції, ефективної кількості описаної тут сполуки або її фармацевтично прийнятної солі (наприклад, однієї або більше сполук за формулою (I) або їхньої фармацевтично прийнятної солі), або фармацевтичної композиції, яка включає одну або кілька сполук, описаних тут, в комбінації з одним або кількома описаними тут агентами. Деякі варіанти здійснення, розкриті тут, стосуються способу лікування й/або зниження інтенсивності вірусної інфекції параміксовірусу, який може включати контактування клітини, інфікованої параміксовірусом, з ефективною кількістю описаної тут сполуки або її фармацевтично прийнятної солі (наприклад, однієї або більше сполук за формулою (I) або їхньої фармацевтично прийнятної солі), або фармацевтичної композиції, яка включає одну або кілька сполук, описаних тут, у поєднанні з одним або кількома описаними тут агентами.

Короткий опис рисунків

На Фіг. 1 показані приклади сполук за формулою (I) або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищевказаних сполук.

Докладний опис

Сімейство Paramyxoviridae являє собою сімейство вірусів з одноланцюговою РНК. До декількох родів сімейства paramyxoviridae відносяться хеніпавірус, морбілівірус, респіровірус, рубулавірус, пневмовірус і метapневмовірус. Ці віруси можуть передаватися від людини до людини безпосередньо, при близькому контакті через заражені вірусами краплі з дихальних шляхів або через одяг та предмети, що перебували у контакті з хворим. Види хеніпавірусу включають вірус Хендра й вірус Ніпах. Види морбілівірусу є збудниками кору. До видів респіровірусу відносяться вірус Сендай і віруси парагрипу людини 1 і 3; а види рубулавірусу включають епідемічний паротит і віруси парагрипу людини 2 і 4. Видом метapневмовірусу є людський метapневмовірус.

Респіраторно-синцитіальних вірус людини може викликати респіраторні інфекції та може бути пов'язаний з бронхіолітом і пневмонією. Симптоми інфекції RSV включають кашель, чхання, нежить, лихоманку, зниження апетиту й хрипке дихання. RSV є найпоширенішою в світі причиною бронхіоліту й пневмонії у дітей у віці до року та може бути причиною трахеобронхіоліту в дітей більш старшого віку й дорослих. У США щороку госпіталізують від 75 000 до 125 000 немовлят з RSV. За оцінками, серед дорослих, старших за 65 років, з RSV пов'язані 14 000 летальних випадків і 177 000 випадків госпіталізації.

Варіанти лікування людей, інфікованих RSV, нині обмежені. Антибіотики, що зазвичай прописуються для лікування бактеріальних інфекцій, і безрецептурні лікарські засоби неефективні для лікування RSV. У окремих випадках може бути прописаний засіб для розширення бронхів, що вводиться методом розпилення, наприклад, альбутерол, для полегшення деяких симптомів, таких як хрипке дихання. Для лікування RSV схвалені такі препарати: RespiGam® (RSV-IGIV, MedImmune, затверджений для застосування у схильних до високого ризику дітей у віці до 24 місяців), Synagis® (палівізумаб, MedImmune, затверджений для застосування у схильних до високого ризику дітей у віці до 24 місяців) і Virzole® (рибавірин у вигляді аерозолу, ICN Pharmaceuticals).

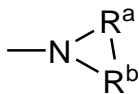
Симптоми кору включають лихоманку, кашель, нежить, червоні очі та генералізований висип. У деяких людей, які захворіли на кір, можливий розвиток пневмонії, вушних інфекцій і бронхіту. Епідемічний паротит призводить до набряку слинних залоз. Симптоми паротиту включають лихоманку, втрату апетиту й втому. При вакцинації людям часто роблять щеплення проти кору та епідемічного паротиту, використовуючи тривакцину MMR (проти кору, паротиту та краснухи). Людський вірус парагрипу включає чотири серологічних типи й може викликати інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів. Людський вірус парагрипу 1 (HPIV-1) може бути пов'язаний з крупом; людський вірус парагрипу 3 (HPIV-3) може бути пов'язаний з бронхіолітом і пневмонією. За даними центрів контролю й профілактики захворювань (CDC), не існує вакцин проти вірусу парагрипу людини.

Визначення

Якщо не вказано інше, всі технічні й наукові терміни, використані в цьому документі, мають те саме значення, яке зазвичай розуміє середній фахівець у цій галузі. Всі патенти, заявки, опубліковані заявки й інші публікації, процитовані в цьому документі, повністю включені в документ шляхом посилання, якщо не вказано інше. За наявності декількох визначень для термінів, представлених в цьому документі, переважаними є визначення, наведені в даному розділі, якщо не вказано інше.

В даному документі всі групи "R", як-то, без обмежень, групи R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³ та R^A, являють собою замісники, які можуть бути приєднані до зазначеного атому. Група R може бути заміщеною або незаміщеною. Якщо дві групи R описані як "взяті разом", групи R з атомами, до яких вони приєднані, можуть

формувати циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил або гетероцикл. Наприклад, без обмежень, якщо вказано, що R^a і R^b з групи $NR^a R^b$ "взяті разом", це означає, що вони пов'язані один з одним ковалентно з утворенням кільця:



5 Крім того, якщо вказано, що дві групи R "взяті разом" з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням кільця, в альтернативному варіанті групи R не обмежені заданими раніше змінними або замісниками.

Якщо вказано, що група є "необов'язково заміщеною", ця група може бути незаміщеною або містити один або більше з зазначених замісників. Аналогічно, якщо вказано, що група є
10 "незаміщеною або заміщеною", якщо вона заміщена, замісники можуть бути обрані з однієї або більше зазначених сполук. Якщо замісники не вказані, це означає, що група, зазначена як "необов'язково заміщена" або "заміщена", може бути заміщена однією або більше групами, які індивідуально й незалежно вибирають із алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, ацилалкілу, гідрокси, алкокси, алкоксіалкілу, аміноалкілу, амінокислоти, арилу, гетероарилу, гетероциклу, арил(алкілу), гетероарил(алкілу), гетероцикліл(алкілу), гідроксіалкілу, ацилу, ціано, галогену, тіокарбонілу, О-карбамілу, N-карбамілу, О-тіокарбамілу, N-тіокарбамілу, С-амідо, N-амідо, S-сульфонамідо, N-сульфонамідо, С-карбоксі, О-карбоксі, ізоціанату, тіоціанату, ізотіоціанату, азидо, нітро, силілу, сульфенілу, сульфінілу, сульфонілу, галогеналкілу, галогеналкокси, тригалогенметансульфонілу, тригалогенметансульфонамідо, аміно,
15 монозаміщеної аміногрупи та дизаміщеної аміногрупи.

У цьому документі позначення "від C_a до C_b ", в яких а і b є цілими числами, стосуються числа атомів вуглецю в алкільній, алкенільній або алкінільній групі або числа атомів вуглецю в кільці циклоалкільної, циклоалкенільної, арильної, гетероарильної або гетероаліциклільної групи. Таким чином, алкіл, алкеніл, алкініл, кільця циклоалкілу, кільця циклоалкенілу, кільця арилу,
25 кільця гетероарилу або кільця гетероаліциклілу можуть містити від а до b атомів вуглецю включно. Таким чином, наприклад, "від C_1 до C_4 алкільна" група стосується всіх алкільних груп, які мають від 1 до 4 вуглеців, тобто, CH_3- , CH_3CH_2- , $CH_3CH_2CH_2-$, $(CH_3)_2CH-$, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$, $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ та $(CH_3)_3C-$. Якщо стосовно алкільної, алкенільної, алкінільної, циклоалкільної, циклоалкенільної, арильної, гетероарильної або гетероаліциклільної групи не вказані а та b, слід припускати найширший діапазон, описаний в цих визначеннях.

У цьому документі термін "алкіл" стосується нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, який містить повністю насичену (без подвійних або потрійних зв'язків) вуглеводневу групу. Алкільна група може мати від 1 до 20 атомів вуглецю (при згадці в цьому документі числовий діапазон, такий як "від 1 до 20", стосується кожного цілого числа в заданому
35 діапазоні: наприклад, "від 1 до 20 атомів вуглецю" означає, що алкільна група може складатися з 1 атома вуглецю, 2 атомів вуглецю, 3 атомів вуглецю тощо, до 20 вуглецевих атомів включно, хоч вказане визначення також охоплює згадка терміну "алкіл", в якому числовий діапазон не заданий). Алкільна група може також бути алкілом середнього розміру, що має від 1 до 10 атомів вуглецю. Алкільна група може також бути нижчим алкілом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю. Алкільна група сполук може бути визначена як " C_1 - C_4 алкіл" або за допомогою подібних визначень. Виключно як приклад, " C_1 - C_4 алкіл" вказує, що в алкільному ланцюзі присутні від одного до чотирьох атомів вуглецю, тобто, алкільний ланцюг вибирають з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, n-бутилу, ізобутилу, втор-бутилу й трет-бутилу. Типові алкіли включають, але в жодній мірі не обмежуються ними, наступні: метил, етил, пропіл, ізопропіл,
40 бутил, ізобутил, третинний бутил, пентил і гексил. Алкільна група може бути заміщеною або незаміщеною.

У цьому документі термін "алкеніл" стосується алкільної групі, яка містить один або більше подвійних зв'язків в нерозгалуженому або розгалуженому вуглеводневому ланцюзі. Приклади алкенільних груп включають алленільну, вінілметильну й етенільну групи. Алкенільна група
50 може бути заміщеною або незаміщеною.

У цьому документі термін "алкініл" стосується алкільної групі, яка містить один або більше потрійних зв'язків в нерозгалуженому або розгалуженому вуглеводневому ланцюзі. Приклади алкінілів включають етиніл і пропініл. Алкінільна група може бути заміщеною або незаміщеною.

У цьому документі термін "циклоалкіл" стосується повністю насиченої (без подвійних або
55 потрійних зв'язків) моно- або мультициклічної вуглеводневої кільцевої системи. Якщо кільця складаються з двох і більше кілець, вони можуть бути об'єднані за типом злиття. Циклоалкільні групи можуть містити мінімум від 3 до 10 атомів в кільцях або від 3 до 8 атомів в кільцях. Циклоалкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Типові алкіли включають, але в

жодній мірі не обмежуються ними, наступні: циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил.

У цьому документі термін "циклоалкеніл" стосується моно- або мультициклічних вуглеводневих кільцевих систем, які містять один або більше подвійних зв'язків в щонайменше одному кільці; хоча за наявності більше одного зв'язку подвійні зв'язки не можуть формувати повністю делокалізовану пі-електронну систему з залученням усіх кілець (в такому випадку така група буде "арилом", як визначено в цьому документі). Циклоалкенільні групи можуть містити від 3 до 10 атомів в кільцях або від 3 до 8 атомів в кільцях. За наявності двох і більше кілець ці кільця можуть бути з'єднані за типом злиття. Циклоалкенільна група може бути заміщеною або незаміщеною.

У цьому документі термін "арил" стосується карбоциклічної (всі вуглеці), моноциклічної або мультициклічної ароматичної кільцевої системи (включаючи злиті кільцеві системи, де два карбоциклічні кільця мають загальний хімічний зв'язок), яка має повністю делокалізовану пі-електронну систему з залученням усіх кілець. Число атомів вуглецю в арильній групі може варіюватися. Наприклад, арильна група може бути C_6 - C_{14} арильною групою, C_6 - C_{10} арильною групою або C_6 арильною групою. Приклади арильних груп включають, без обмежень, бензол, нафталін і азулен. Арильна група може бути заміщеною або незаміщеною.

У цьому документі термін "гетероарил" стосується моноциклічної або мультициклічної ароматичної кільцевої системи (кільцевої системі з повністю делокалізованою пі-електронною системою), яка містить один, два, три або більше гетероатомів, тобто, атомів елемента, відмінного від вуглецю, включаючи, без обмежень, азот, кисень і сірку. Число атомів в кільцях з гетероарильною групою може варіюватися. Наприклад, гетероарильна група може містити від 4 до 14 атомів в кільцях, від 5 до 10 атомів в кільцях або від 5 до 6 атомів в кільцях. Більш того, термін "гетероарил" включає злиті кільцеві системи, в яких два кільця, такі як щонайменше одне арильне кільце й щонайменше одне гетероарильне кільце або щонайменше два гетероарильні кільця мають щонайменше один загальний хімічний зв'язок. Приклади гетероарильних кілець включають, без обмежень, описані тут і такі: 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, бензопіразол, ізоксазол, бензоізоксазол, ізотіазол, триазол, бензотріазол, тіадіазол, тетразол, піридин, піридазин, піримідин, піразин, пурин, птеридин, хінолін, ізохінолін, хіназолін, хіноксалін, циннолін і тріазин. Гетероарильна група може бути заміщеною або незаміщеною.

У цьому документі терміни "гетероцикліл" або "гетероаліцикліл" стосуються трьох-, чотирьох-, п'яти-, шести-, семи-, восьми-, дев'яти-, десяти- і аж до 18-членних моноциклічних, біциклічних і трициклічних кільцевих систем, в яких атоми вуглецю разом з 1–5 гетероатомами складають зазначену кільцеву систему. Гетероцикліл може необов'язково містити один або більше ненасичених зв'язків, однак розташованих таким чином, що повністю делокалізована пі-електронна система не залучає всі кільця. Гетероатоми є елементами, відмінними від вуглецю, включаючи, без обмежень, кисень, сірку й азот. Гетероцикліл може додатково містити одну або декілька карбонільних або тіокарбонільних функціональних груп так, щоб визначення включало оксо-системи й тіо-системи, такі як лактами, лактони, циклічні іміди, циклічні тіоіміди й циклічні карбамати. Якщо кільця складаються з двох і більше кілець, вони можуть бути об'єднані за типом злиття. Крім того, будь-які атоми азоту в гетероциклілі можуть бути кватернізовані. Гетероциклільні або гетероаліциклільні групи можуть бути заміщеними або незаміщеними. Приклади таких "гетероциклільних" або "гетероаліциклільних" груп включають, але не обмежуються ними, описані тут і наступні: 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, 1,3-тіазинан, 2H-1,2-оксазин, малеїмід, сукцинімід, барбітурова кислота, тіобарбітурова кислота, діоксопіперазин, гідантоїн, дигідроурацил, триоксан, гексагідро-1,3,5-тріазин, імідазолін, імідазолідиніл, ізоксазолін, ізоксазолідин, оксазолін, оксазолідин, оксазолідинон, тіазолін, тіазолідин, морфолін, оксиран, піперидин N-оксид, піперидин, піперазин, піролідін, піролідон, піролідіон, 4-піперидон, піразолін, піразолідин, 2-оксопіролідін, тетрагідропіран, 4H-піран, тетрагідротіопіран, тіаморфолін, сульфоксид тіаморфоліну, сульфон тіаморфоліну й їх бензоконденсовані аналоги (наприклад, бензімідазолідинон, тетрагідрохінолін і 3,4-метилендіоксифеніл).

У цьому документі терміни "аралкіл" і "арил(алкіл)" стосуються арильної групи, приєднаної в якості замісника за допомогою нижчої алкіленової групи. Нижча алкіленова й арильна групи аралкілу можуть бути заміщеними або незаміщеними. Приклади включають, без обмежень, бензил, 2-фенілалкіл, 3-фенілалкіл і нафтилалкіл.

У цьому документі терміни "гетероаралкіл" і "гетероарил(алкіл)" стосуються гетероарильної

групи, приєднаної в якості замісника за допомогою нижчої алкіленової групи. Нижча алкіленова й гетероарильна групи гетероаралкілу можуть бути заміщеними або незаміщеними. Приклади включають, але не обмежуються ними, наступні: 2-тінілалкіл, 3-тінілалкіл, фурилалкіл, тінілалкіл, піролілалкіл, піридилалкіл, ізоксазолілалкіл, імідазолілалкіл і їхні бензоконденсовані аналоги.

Терміни "гетероаліцикліл(алкіл)" і "гетероцикліл(алкіл)" стосуються гетероциклічної або гетероаліциклічної групи, приєднаної в якості замісника за допомогою нижчої алкіленової групи. Нижчий алкілен і гетероцикліл гетероаліцикліл(алкілу) можуть бути заміщеними або незаміщеними. Приклади включають, без обмежень, 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).

"Нижчі алкіленові групи" являють собою нерозгалужені $-CH_2$ -прикріплюючі групи, що формують зв'язки для приєднання молекулярних фрагментів за допомогою термінальних атомів вуглецю. Приклади включають, без обмежень, метилен ($-CH_2-$), етилен ($-CH_2CH_2-$), пропілен ($-CH_2CH_2CH_2-$) і бутилен ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). При заміщенні в нижчій алкіленовій групі один або більше атомів водню нижчої алкіленової групи можуть бути заміщені замісниками, наведеними в описі терміну "заміщені".

В цьому документі термін "алкокси" стосується формули $-OR$, де R являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл), як визначено в цьому документі. Перелік алкокси, що не має обмежувального характеру, включає метокси, етокси, н-пропокси, 1-метилетокси (ізопропокси), н-бутокси, з-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, фенокси й бензокси. Алкокси може бути заміщеним або незаміщеним.

У цьому документі термін "ацил" стосується водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, циклоалкіл(алкілу), арил(алкілу), гетероарил(алкілу) або гетероцикліл(алкілу), сполученим в якості замісників за допомогою карбонільної групи. Приклади включають форміл, ацетил, пропаноїл, бензоїл і акрил. Ацил може бути заміщеним або незаміщеним.

У цьому документі термін "ацилалкіл" стосується ацилу, пов'язаного в якості замісника за допомогою нижчої алкіленової групи. Приклади включають арил- $C(=O)-(CH_2)_n-$ і гетероарил- $C(=O)-(CH_2)_n-$, де n є цілим числом в діапазоні від 1 до 6.

У цьому документі термін "алкоксіалкіл" стосується алкоксигрупи, пов'язаної в якості замісника за допомогою нижчої алкіленової групи. Приклади включають C_{1-4} алкіл- $O-(CH_2)_n-$, де n є цілим числом в діапазоні від 1 до 6.

У цьому документі термін "аміноалкіл" стосується необов'язково заміщеної аміногрупи, пов'язаної в якості замісника за допомогою нижчої алкіленової групи. Приклади включають $H_2N(CH_2)_n-$, де n є цілим числом в діапазоні від 1 до 6.

У цьому документі термін "гідроксіалкіл" стосується алкільної групи, в якій один або більше атомів водню заміщені гідрокси-групою. Приклади гідроксіалкільних груп включають, без обмежень, 2-гідроксіетил, 3-гідроксіпропіл, 2-гідроксіпропіл і 2,2-дигідроксиетил. Гідроксіалкіл може бути заміщеним або незаміщеним.

У цьому документі термін "галогеналкіл" стосується алкільної групи, в якій один або більше атомів водню заміщені галогеном (наприклад, моногалогеналкіл, дигалогеналкіл і тригалогеналкіл). Такі групи включають, але не обмежуються ними, наступні: хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлор-фторалкіл, хлордифторалкіл і 2-фторізобутил. Галогеналкіл може бути заміщеним або незаміщеним.

У цьому документі термін "галогеналкокси" стосується алкокси групи, в якій один або більше атомів водню заміщені галогеном (наприклад, моногалогеналкокси, дигалогеналкокси й тригалогеналкокси). Такі групи включають, але не обмежуються ними, наступні: хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорфторалкіл, хлордифторалкокси й 2-фторізобутокси. Галогеналкокси може бути заміщеним або незаміщеним.

"Сульфенільна" група стосується групи «-SR», в якій R може являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). Сульфеніл може бути заміщеним або незаміщеним.

"Сульфінільна" група стосується групи «-S(=O)-R», в якій R може бути таким самим, як визначено відносно сульфенілу. Сульфініл може бути заміщеним або незаміщеним.

"Сульфонільна" група стосується групи "SO₂R", в якій R може бути таким самим, як визначено відносно сульфенілу. Сульфоніл може бути заміщеним або незаміщеним.

"О-карбоксі" група стосується групи "RC(=O)O-", в якій R може являти собою водень, алкіл,

алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл), як визначено в цьому документі. О-карбоксі може бути заміщеним або незаміщеним.

Терміни "естер" і "С-карбоксі" стосуються групи «-C(=O)OR», в якій R може бути таким самим, як визначено відносно О-карбоксі. Естер і С-карбоксі можуть бути заміщеними або незаміщеними.

"Тіокарбоніл" група стосується групи "C(=S)R", в якій R може бути таким самим, як визначено відносно О-карбоксі. Тіокарбоніл може бути заміщеним або незаміщеним.

"Тригалогенметансульфоніл" група стосується групи "X₃CSO₂-", в якій кожен Х являє собою галоген.

"Тригалогенметансульфонамідо" група стосується групи "X₃CS(O)₂N(R_A)-", в якій кожен Х являє собою галоген, а R_A — водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл).

У цьому документі термін "аміно" стосується групи -NH₂.

У цьому документі термін "гідрокси" стосується групи -OH.

"Ціано" група стосується групи "-CN".

У цьому документі термін "азидо" стосується групи -N₃.

"Ізоціанато" група стосується групи "-NCO".

"Тіоціанато" група стосується групи "-CNS".

"Ізотіоціанато" група стосується групи "-NCS".

"Карбоніл" група стосується групи C=O.

"S-сульфонамід" група стосується групи «-SO₂N(R_AR_B)», в якій R_A та R_B можуть являти собою незалежно водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). S-сульфонамід може бути заміщеним або незаміщеним.

"N-сульфонамід" група стосується групи "RSO₂N(R_A)-", в якій R та R_A можуть являти собою незалежно водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). N-сульфонамід може бути заміщеним або незаміщеним.

"О-карбамільна" група стосується групи «-OC(=O)N(R_AR_B)», в якій R_A та R_B можуть являти собою незалежно водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). О-карбаміл може бути заміщеним або незаміщеним.

"N-карбамільна" група стосується групи "ROC(=O)N(R_A)-", в якій R та R_A можуть являти собою незалежно водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). N-карбаміл може бути заміщеним або незаміщеним.

"О-тіокарбамільна" група належить до групи «-OC(=S)-N(R_AR_B)», в якій R_A та R_B можуть являти собою незалежно водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). О-тіокарбаміл може бути заміщеним або незаміщеним.

"N-тіокарбамільна" група стосується групи "ROC(=S)N(R_A)-", в якій R та R_A можуть являти собою незалежно водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). N-тіокарбаміл може бути заміщеним або незаміщеним.

"С-амідо" група стосується групи «-C(=O)N(R_AR_B)», в якій R_A та R_B можуть являти собою незалежно водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). С-амідо може бути заміщеним або незаміщеним.

"N-амідо" група стосується групи "RC(=O)N(R_A)-", в якій R та R_A можуть являти собою незалежно водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). N-амідо може бути заміщеним або незаміщеним.

Група "сечовина" стосується групи "N(R)-C(=O)-NR_AR_B", в якій R може являти собою водень або алкіл, а R_A та R_B незалежно одна від одної можуть являти собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, циклоалкіл(алкіл), арил(алкіл), гетероарил(алкіл) або гетероцикліл(алкіл). Сечовина може бути заміщеною або незаміщеною.

У цьому документі термін "галогенний атом" або "галоген" означає будь-який із

радіостабільних атомів стовпчика 7 Періодичної таблиці елементів, такий як фтор, хлор, бром і йод.

У цьому документі термін «-----» позначає одинарний або подвійний зв'язок, якщо не вказано інше.

5 У цьому документі термін "інтерферон" має загальноприйняте значення, зрозуміле фахівцю середнього рівня в цій галузі. Фахівцю середнього рівня в цій галузі відомі кілька типів інтерферонів, такі як інтерферони типу 1, інтерферони типу 2 й інтерферони типу 3. Перелік прикладів, що не має обмежувального характеру, включає: альфа-інтерферони, бета-інтерферони, дельта-інтерферони, гамма-інтерферони, лямбда-інтерферони, омега-інтерферони, тау-інтерферони, х-інтерферони, консенсусні інтерферони й асіало-інтерферони. Інтерферони можуть бути пегільовані. Приклади інтерферонів типу 1 включають інтерферон альфа 1A, інтерферон альфа 1B, інтерферон альфа 2A, інтерферон альфа 2B, пегільований інтерферон альфа 2a (PEGASYS, Roche), рекомбінантний інтерферон альфа 2a (ROFERON, Roche), інгальційний інтерферон альфа 2b (AERX, Aradigm), пегільований інтерферон альфа 2b (ALBUFERON, Human Genome Sciences/Novartis, PEGINTRON, Schering), рекомбінантний інтерферон альфа 2b (INTRON A, Schering), пегільований інтерферон альфа 2b (PEGINTRON, Schering, VIRAFERONPEG, Schering), інтерферон бета-1a (REBIF, Serono, Inc. i Pfizer), консенсусний інтерферон альфа (INFERGEN, Valeant Pharmaceutical). Приклади інтерферонів типу 2 включають інтерферон гамма 1, інтерферон гамма 2 і пегільований інтерферон гамма; і приклади інтерферонів типу 3 включають інтерферон лямбда 1, інтерферон лямбда 2 та інтерферон лямбда 3.

Там, де число замісників не встановлено (наприклад, галогеналкіл), може бути наявним один або більше замісників. Наприклад, "галогеналкіл" може включати один або більше однакових або різних галогенів. Як інший приклад, "C₁-C₃ алкоксифеніл" може включати одну або більше однакових або різних алкокси-груп, що містять один, два або три атоми.

25 У цьому документі аббревіатури назв будь-яких захисних груп, амінокислот та інших сполук наведені, якщо не вказано інше, відповідно до їхнього стандартного використання, загальноновизнаних аббревіатур або вимог комісії Міжнародного союзу теоретичної і прикладної хімії з біохімічної номенклатури (див. Biochem. 11:942-944 (1972)).

30 У цьому документі термін "амінокислота" стосується будь-якої амінокислоти (як стандартних, так і нестандартних амінокислот), включаючи, але не обмежуючись ними, амінокислоти α , амінокислоти β , амінокислоти γ і амінокислоти δ . Приклади прийнятих амінокислот включають, без обмежень, аланін, аспарагін, аспартат, цистеїн, глутамат, глутамін, гліцин, пролін, серин, тирозин, аргінін, гістидин, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, треонін, триптофан і валін. Додаткові приклади прийнятих амінокислот включають, без обмежень, орнітин, гіпузин, 2-аміноізомасляну кислоту, дегідроаланін, гамма-аміномасляну кислоту, цитрулін, бета-аланін, альфа-етилгліцин, альфа-пропілгліцин і норлейцин. У цьому документі термін "амінокислота" також включає амінокислоти, в яких карбоксильна група основного ланцюга карбонової кислоти перетворена в естерну групу.

40 У цьому документі терміни "захисна група" і "захисні групи" стосуються будь-якого атома або групи атомів, які додають до молекули, щоб запобігти участі існуючих груп у молекулі в небажаних хімічних реакціях. Приклади захисних функціональних груп описані в публікаціях T. W. Greene та 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, всі з яких включені в цей документ шляхом посилання виключно через опис прийнятих захисних груп. Захисну функціональну групу можна вибирати таким чином, щоб вона була стабільною до певних реакційних умов і легко видалась на зручному етапі з використанням методології, відомої в даній галузі. Перелік захисних груп, що не має обмежувального характеру, включає бензил; заміщений бензил; алкілкарбоніли й алкоксикарбоніли (наприклад, трет-бутоксикарбоніл (BOC), ацетил або ізобутирил); арилалкілкарбоніли й арилалкоксикарбоніли (наприклад, бензилоксикарбоніл); заміщений метиловий ефір (наприклад, метоксиметиловий ефір); заміщений етиловий ефір; заміщений бензиловий ефір; тетрагідропіраніловий ефір; силіли (наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, три-ізо-пропілсилілоксиметил, [2-(триметилсиліл)етокси] метил або трет-бутилдифенілсиліл); естери (наприклад, бензойний естер); карбонати (наприклад, метоксиметилкарбонат); сульфонати (наприклад, тозилат або мезилат); ациклічний кеталь (наприклад, диметилацеталь); циклічні кеталі (наприклад, 1,3-діоксан, 1,3-діоксолан і описані в цьому документі); ациклічний ацеталь; циклічний ацеталь (наприклад, описані в цьому документі); ациклічний геміацеталь; циклічний геміацеталь; циклічні дитіокеталі (наприклад, 1,3-дитіан або 1,3-дитіолан); ортоестери (наприклад, ортоестери, описані в цьому документі) і триарилметильні групи (наприклад,

тритил; монометокситритил (MMTr); 4,4-диметокситритил (DMTr); 4,4',4"-триметокситритил (TMTTr); а також групи, описані в цьому документі).

Термін "фармацевтичні прийнятна сіль" стосується солі сполуки, яка не викликає істотного роздратування в організмі, в який вона вводиться, та не порушує біологічної активності й властивостей сполуки. У деяких варіантах здійснення сіль являє собою кислотно-адитивну сіль сполуки. Фармацевтичні солі можна отримати в результаті реакції сполуки з неорганічними кислотами, наприклад, галогенводневими кислотами (наприклад, хлористоводневою кислотою або бромистоводневою кислотою), сульфатною кислотою, азотною кислотою та фосфорною кислотою. Фармацевтичні солі також можна отримати в результаті реакції сполуки з органічною кислотою, наприклад, аліфатичною або ароматичною карбоною або сульфоною кислотою, наприклад, мурашиною, оцтовою, янтарною, молочною, яблучною, винною, лимонною, аскорбіною, ніотиною, метансульфоною, етансульфоною, р-толуолсульфоною, саліциловою або нафталінсульфоною кислотою. Фармацевтичні солі також можна отримати в результаті реакції сполуки з основою з утворенням солі, такої як сіль амонію, сіль лужного металу, наприклад, натрієва сіль або калієва сіль, сіль лужноземельного металу, наприклад, кальцієва або магнієва сіль, сіль органічних основ, наприклад, дициклогексиламін, N-метил-D-глюкамін, трис(гідроксиметил)метиламін, C₁-C₇ алкіламіни, циклогексиламін, триетаноламін, етилендіамін, а також солей амінокислот, таких як аргінін і лізин.

Використані в цій заявці терміни, фрази та їх варіації, особливо в поданій формулі винаходу, за відсутності явних вказівок слід вважати такими, що не мають обмежувального характеру, а не обмежують. Як приклади вищезгаданого, термін "включає" слід читати як "що включає, без обмежень", "що включає, але не обмежується" та т. ін.; термін "що містить" в даному документі є синонімом термінів "в тому числі", "що включає" або "характеризується", є охоплюючим чи необмеженим і не виключає додаткові, незазначені елементи або етапи способу; термін "має" слід інтерпретувати як "має щонайменше"; термін "включає" слід інтерпретувати як "включає, але не обмежується"; термін "приклад" використовується для надання прикладів реалізації елементу опису й не є вичерпним або обмежуючим їх перелік; і застосування термінів "переважно", "кращий", "бажано" або "бажаний" або слів, аналогічних за змістом, не слід розуміти як припущення про те, що певні особливості є критичними, істотними або навіть важливими для структури або функції, але передбачається, що вони підкреслюють альтернативні або додаткові особливості, які можуть включатися або виключатися в конкретному варіанті здійснення. Крім того, термін "що містить" слід інтерпретувати як синонім фраз "має щонайменше" або "що включає щонайменше". У контексті процесу термін "що містить" означає, що процес включає щонайменше зазначені етапи, але може включати додаткові етапи. В контексті сполуки, композиції або пристрою термін "що містить" означає, що сполуки, композиція або пристрій включає щонайменше зазначені особливості або компоненти, але може включати додаткові особливості або компоненти. Аналогічно, групу елементів, пов'язаних союзами "і", "або" і "та" не слід інтерпретувати як таку, що вимагає обов'язкової присутності в групі всіх і кожного з елементів, але за відсутності спеціальних вказівок слід інтерпретувати як "та/або". Аналогічно, групу елементів, пов'язаних союзом "чи" та "або", не слід інтерпретувати як таку, що вимагає взаємної винятковості елементів в групі, але за відсутності спеціальних вказівок слід інтерпретувати як "та/або".

Відносно застосування по суті будь-яких випадків множини та/або однини для термінів в цьому документі: фахівці в цій області можуть змінювати множину на однину та/або однину на множину відповідно до вимог контексту та/або сфери застосування. У цьому документі різні комбінації однини/множини для ясності можуть бути вказані явно. Вживання однини не виключає множини. Один процесор або інший блок може виконувати функції декількох елементів, зазначених у формулі винаходу. Простий факт, що певні вимірювання вказані у залежних пунктах формули винаходу, що взаємно відрізняються, не вказує на те, що за необхідності можна застосувати комбінацію цих вимірів. Будь-які довідкові позиції в формулі винаходу не мають вважатися такими, що обмежують область винаходу.

Слід розуміти, що в будь-якій описаній в цьому документі сполуці, що має один або більше хіральних центрів, кожен центр може незалежно мати R-конфігурацію, S-конфігурацію або їх суміш, якщо абсолютна стехіометрія не вказана явним чином. Отже, запропоновані в цьому документі сполуки можуть бути енантімерично чистими, енантімерично збагаченими, являти собою рацемічну суміш, можуть бути діастереоізомерично чистими, діастереоізомерично збагаченими або являти собою стереоізомеричну суміш. Крім того, слід розуміти, що в будь-якій описаній в цьому документі сполуці, що має один або більше подвійних зв'язків, що створюють геометричні ізомери, які можуть бути позначені як E або Z, кожен подвійний зв'язок може незалежно являти собою E, Z або їх суміш.

Аналогічно слід розуміти, що опис будь-якої сполуки також передбачає включення всіх таутомерних форм.

Слід розуміти, що в разі, якщо описані в цьому документі сполуки мають незаповнені валентності, то ці валентності слід заповнювати атомами водню або його ізотопами, такими як водень-1 (протій) і водень-2 (дейтерій).

Слід розуміти, що сполуки, описані в цьому документі, можуть бути ізотопно-міченими. Заміщення ізотопами, такими як дейтерій, може внаслідок більшої метаболічної стабільності сполук забезпечити деякі переваги при лікуванні, наприклад, більший період напіввиведення *in vivo* або зниження необхідної дози. Кожен хімічний елемент, представлений в структурі сполуки, може включати будь-який ізотоп зазначеного елемента. Наприклад, в структурі сполуки може бути явно описаний атом водню, або його присутність в структурі сполуки може матися на увазі. У будь-якому місці сполуки, де може бути присутнім атом водню, цим атомом водню може бути будь-який ізотоп водню, включаючи, без обмежень, водень-1 (протій) і водень-2 (дейтерій). Отже, в цьому документі посилання на сполуку включає всі потенційні ізотопні форми, якщо з контексту явно не випливає інше.

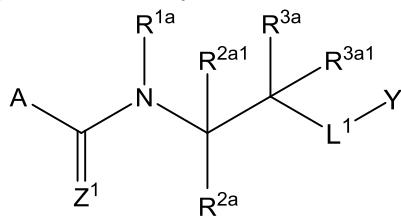
Слід розуміти, що способи й комбінації, описані в цьому документі, включають кристалічні форми (також відомі як поліморфи, до яких відносяться різні способи упаковки одного й того ж елементного складу сполуки), аморфні фази, солі, сольвати й гідрати. У деяких варіантах здійснення, сполуки, описані в цьому документі, існують в сольватованих формах із фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол тощо. В інших варіантах здійснення сполуки, описані в цьому документі, існують в несольватованій формі. Сольвати містять стехіометричні або нестехіометричні кількості розчинника й можуть бути утворені в ході процесу кристалізації з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол тощо. Гідрати утворюються, коли розчинником є вода, а алкогольати утворюються, коли розчинником є спирт. Крім того, запропоновані в цьому документі сполуки можуть існувати в несольватованих і сольватованих формах. По суті, сольватовані форми для цілей запропонованих сполук і наведених способів еквівалентні несольватованим формам.

Якщо вказується діапазон значень, слід розуміти, що в варіанти здійснення включені верхня й нижня межі, а також будь-яке проміжне значення між верхньою й нижньою межами.

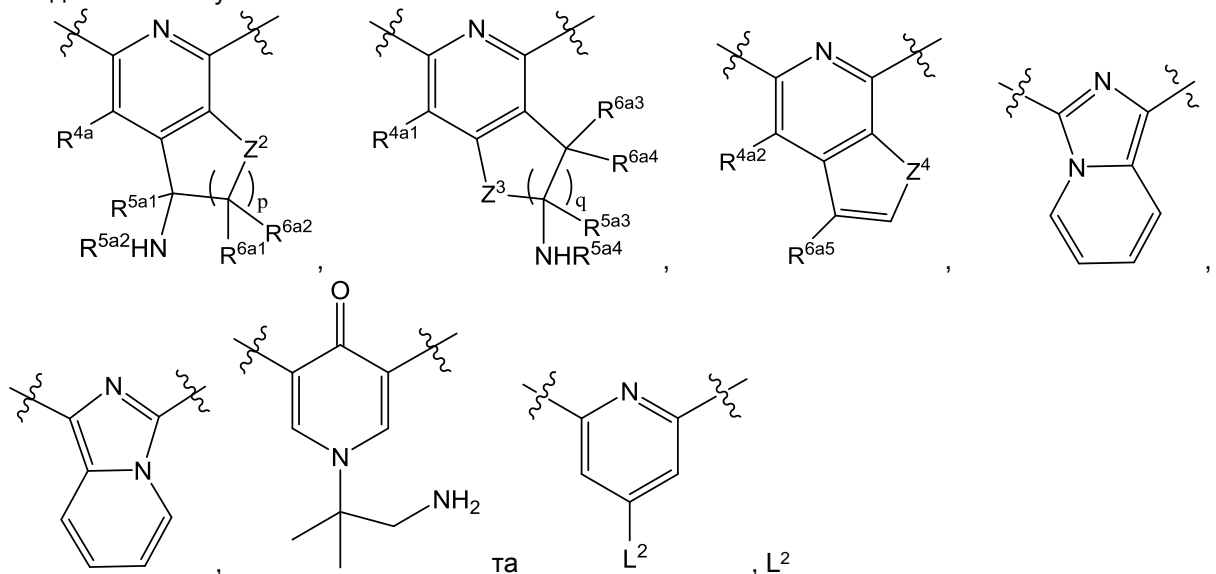
Сполуки

Формула (I)

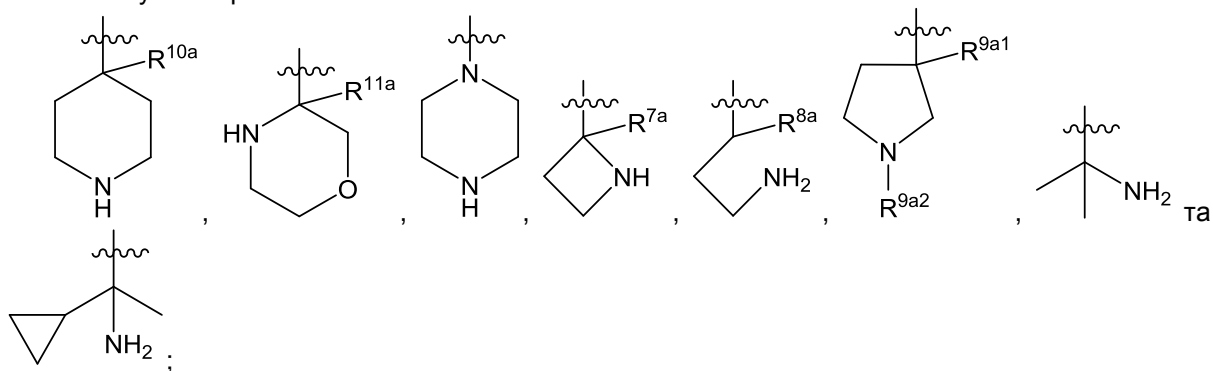
Деякі варіанти здійснення, розкриті тут, стосуються сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі, з наступною структурою:



де: L¹ може бути

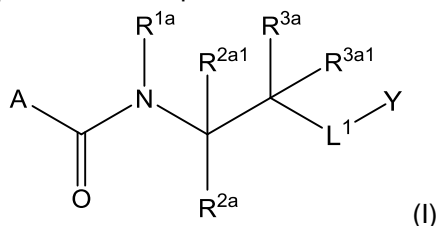


може бути вибрана з



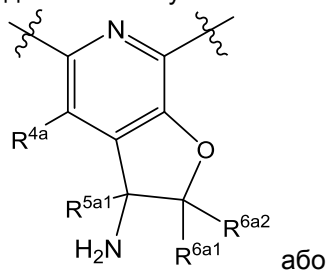
- А можна вибирати з необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного циклоалкенілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу й необов'язково заміщеного гетероциклілу; Y можна вибирати з необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу й необов'язково заміщеного гетероциклілу; R^{1a} може являти собою водень або незаміщений C₁₋₄ алкіл; R^{2a} та R^{2a1} незалежно одна від одної можуть являти собою водень або незаміщений C₁₋₄ алкіл; R^{3a} та R^{3a1} незалежно одна від одної можуть являти собою гідрокси, CHF₂, CF₃ або NH₂; R^{4a}, R^{4a1} та R^{4a2} незалежно одна від одної можуть бути обрані з водню, галогену, гідрокси, необов'язково заміщеного C₁₋₈ алкілу, необов'язково заміщеного C₁₋₈ алкокси й галогеналкілу; R^{5a1} та R^{5a3} незалежно одна від одної можуть являти собою незаміщений C₁₋₆ алкіл, незаміщений C₃₋₆ циклоалкіл або -(CH₂)₁₋₄OH; R^{5a2} та R^{5a4} незалежно одна від одної можуть являти собою водень, гідрокси, незаміщений C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений моноциклічний гетероцикліл, -C(=O)R^{5a5}, незаміщений -C-амідо, -C(=NH)-незаміщений C₁₋₆ алкіл; або R^{5a1} та R^{5a2} можуть використовуватися разом з атомами, до яких вони приєднані, для формування необов'язково заміщеного 4-6-членного кільця; R^{5a3} та R^{5a4} можуть використовуватися разом з атомами, до яких вони приєднані, для формування необов'язково заміщеного 4-6-членного кільця; R^{5a5} може бути незаміщеним C₁₋₄ алкілом; кожна R^{6a1}, кожна R^{6a2}, кожна R^{6a3} і кожна R^{6a4} незалежно одна від одної можуть бути обрані з водню, галогену, незаміщеного C₁₋₆ алкілу й гідрокси; R^{6a5} може бути вибрана з галогену, незаміщеного C₁₋₆ алкілу й гідрокси; кожна з R^{7a} і R^{8a} незалежно одна від одної можуть являти собою незаміщений C₁₋₆ алкіл; R^{9a1}, R^{9a2}, R^{10a} і R^{11a} незалежно одна від одної можуть являти собою водень або незаміщений C₁₋₆ алкіл; Z¹ може бути O (киснем) або S (сіркою); Z² може бути O (киснем), NR^Z або CR^{Z1}R^{Z2}; Z³ може бути O (киснем), NR^{Z3} або CR^{Z4}R^{Z5}; Z⁴ може бути O (киснем), NR^{Z6} або CR^{Z7}R^{Z8}; R^Z, R^{Z1}, R^{Z2}, R^{Z3}, R^{Z4}, R^{Z5}, R^{Z6}, R^{Z7} і R^{Z8} незалежно одна від одної можуть являти собою водень або незаміщений C₁₋₄ алкіл; та p і q незалежно один від одного можуть являти собою 1 або 2.

- Деякі варіанти здійснення, розкриті тут, стосуються сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі, з наступною структурою:

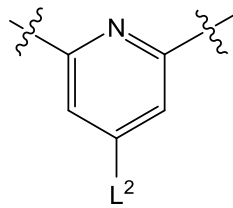


(I)

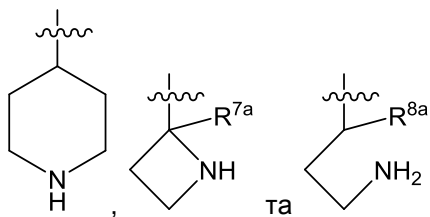
де: L¹ може бути



або



L² може бути вибрана з



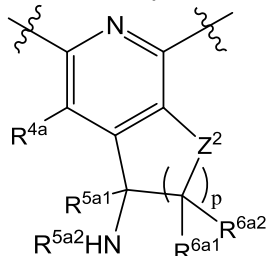
А можна вибирати з необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного циклоалкенілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу й необов'язково заміщеного гетероциклілу; Y можна вибирати з необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу й необов'язково заміщеного гетероциклілу; R^{1a} може являти собою водень або незаміщений C₁₋₄ алкіл; R^{2a} та R^{2a1} незалежно одна від одної можуть являти собою водень або незаміщений C₁₋₄ алкіл; R^{3a} та R^{3a1} незалежно одна від одної можуть являти собою гідрокси, CHF₂ або CF₃; R^{4a} може бути вибрана з наступних сполук: водень, галоген, гідрокси, необов'язково заміщений C₁₋₈ алкіл, необов'язково заміщений C₁₋₈ алкокси та галогеналкіл; R^{5a1} може являти собою незаміщений C₁₋₆ алкіл або -(CH₂)₁₋₄OH; R^{6a1} та R^{6a2} незалежно одна від одної можуть бути вибрані з наступних сполук: водень, галоген, незаміщений C₁₋₆ алкіл та гідрокси; та R^{7a} та R^{8a} незалежно одна від одної можуть являти собою незаміщений C₁₋₆ алкіл.

В деяких варіантах втілення R^{1a} може являти собою водень. В інших варіантах втілення R^{1a} може являти собою незаміщений C₁₋₄ алкіл. Наприклад, R^{1a} може являти собою метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил або трет-бутил.

В деяких варіантах втілення обидві R^{2a} та R^{2a1} можуть являти собою водень. В інших варіантах втілення R^{2a} може являти собою водень та R^{2a1} може являти собою незаміщений C₁₋₄ алкіл. В деяких інших варіантах втілення кожна з R^{2a} та R^{2a1} може являти собою незаміщений C₁₋₄ алкіл.

В деяких варіантах втілення R^{3a} може являти собою гідрокси та R^{3a1} може бути CF₃. В інших варіантах втілення R^{3a} може являти собою гідрокси та R^{3a1} може бути CHF₂. В деяких інших варіантах втілення R^{3a} може являти собою гідрокси та R^{3a1} може бути NH₂. В деяких варіантах втілення вуглець, до якого приєднані R^{3a} та R^{3a1}, може являти собою хіральний центр. В разі, коли вуглець, до якого приєднані R^{3a} та R^{3a1}, є хіральним центром, в деяких варіантах втілення вуглець може мати (R)-конфігурацію. В інших варіантах втілення вуглець, до якого приєднані R^{3a} та R^{3a1}, може мати (S)-конфігурацію.

В деяких варіантах втілення L¹ може являти собою



В положенні, позначеному R^{4a}, можуть бути наявні різні замісники. В деяких варіантах втілення R^{4a} може являти собою водень. В інших варіантах втілення R^{4a} може являти собою галоген (наприклад, фтор, хлор, бром або йод). В деяких інших варіантах втілення R^{4a} може являти собою гідрокси. В інших деяких варіантах втілення R^{4a} може являти собою необов'язково заміщений C₁₋₈ алкіл. В деяких варіантах втілення R^{4a} може являти собою незаміщений C₁₋₈ алкіл або незаміщений C₁₋₄ алкіл. В інших варіантах втілення R^{4a} може являти собою заміщений C₁₋₈ алкіл або заміщений C₁₋₄ алкіл. В деяких варіантах втілення R^{4a} може являти собою необов'язково заміщений C₁₋₈ алкокси. В деяких варіантах втілення R^{4a} може являти собою незаміщений C₁₋₈ алкокси. В інших варіантах втілення R^{4a} може являти собою заміщений C₁₋₈ алкокси. Приклади придатних алкокси груп включають, не обмежуючись ними, метокси, етокси, n-пропокси, ізопропокси, n-бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, пентокси (розгалужений або нерозгалужений) та гексокси (розгалужений або нерозгалужений). В інших варіантах втілення R^{4a} може являти собою галогеналкіл, наприклад, CF₃, CHF₂, -(CH₂)₁₋₄CF₃ та -(CH₂)₁₋₄CHF₂.

Також різні замісники можуть перебувати на нижньому кільці біциклічного кільця сполуки за формулою (I). В деяких варіантах втілення R^{5a1} може являти собою незаміщений C₁₋₆ алкіл. Приклади включають метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил (розгалужений або нерозгалужений) та гексил (розгалужений або нерозгалужений). В деяких варіантах втілення R^{5a1} може являти собою метил. В інших варіантах втілення R^{5a1} може являти

собою незаміщений C_{3-6} циклоалкіл. Наприклад, R^{5a1} може являти собою один з наступних незаміщених циклоалкілів: циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил. В деяких інших варіантах втілення R^{5a1} може являти собою $-(CH_2)_{1-4}OH$. Наприклад, R^{5a1} може являти собою $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$ або $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$.

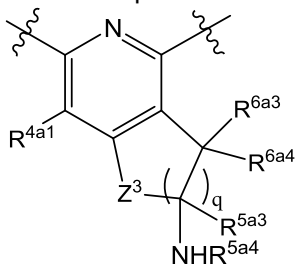
В деяких варіантах втілення R^{5a2} може являти собою водень. В інших варіантах втілення R^{5a2} може являти собою гідрокси. В деяких інших варіантах втілення R^{5a2} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл. В інших деяких варіантах втілення R^{5a2} може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероцикліл. Наприклад, R^{5a2} може являти собою необов'язково заміщений 3-6-членний моноциклічний гетероцикліл. В деяких варіантах втілення R^{5a2} може являти собою незаміщений 3-6-членний моноциклічний гетероцикліл. В деяких варіантах втілення R^{5a2} може являти собою $-C(=O)R^{5a5}$, яка відрізняється тим, що R^{5a5} може являти собою незаміщений C_{1-4} алкіл (наприклад, метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил та трет-бутил). В інших варіантах втілення R^{5a2} може являти собою незаміщений $-C$ -амідо. Прикладом придатного незаміщеного $-C$ -амідо є $-C(=O)NH_2$. В інших варіантах втілення R^{5a2} може являти собою $-C(=NH)$ -незаміщений C_{1-6} алкіл. Прийнятні C_{1-6} алкіли описані в цьому документі. В деяких варіантах втілення R^{5a2} може являти собою $-C(=NH)CH_3$.

В деяких варіантах втілення кожна з R^{5a1} та R^{5a2} може являти собою водень. В інших варіантах втілення R^{5a1} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл та R^{5a2} може являти собою водень. В деяких інших варіантах втілення R^{5a1} може являти собою незаміщений C_{3-6} циклоалкіл та R^{5a2} може являти собою водень. В інших деяких варіантах втілення R^{5a1} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл та R^{5a2} може являти собою гідрокси. В деяких варіантах втілення R^{5a1} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл та R^{5a2} може являти собою $-C(=O)R^{5a5}$. В інших варіантах втілення кожна з R^{5a1} та R^{5a2} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл. В деяких інших варіантах втілення R^{5a1} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл та R^{5a2} може являти собою необов'язково заміщений 3-6-членний моноциклічний гетероцикліл. В інших деяких варіантах втілення R^{5a1} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл та R^{5a2} може являти собою незаміщений $-C$ -амідо. В деяких варіантах втілення R^{5a1} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл та R^{5a2} може являти собою $-C(=NH)$ -незаміщений C_{1-6} алкіл.

В деяких варіантах втілення p може бути 1, та нижче кільце може являти собою п'ятичленне кільце. В інших варіантах втілення p може бути 2, та нижче кільце може являти собою шестичленне кільце. В деяких варіантах втілення R^{6a1} та R^{6a2} можуть бути однаковими. В інших варіантах втілення R^{6a1} та R^{6a2} можуть бути різними. В деяких варіантах втілення одна з R^{6a1} та R^{6a2} може являти собою водень та інша з R^{6a1} та R^{6a2} може являти собою галоген, незаміщений C_{1-6} алкіл або гідрокси. В деяких варіантах втілення одна з R^{6a1} та R^{6a2} може являти собою водень та інша з R^{6a1} та R^{6a2} може являти собою галоген. В інших варіантах втілення одна з R^{6a1} та R^{6a2} може являти собою водень та інша з R^{6a1} та R^{6a2} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл, наприклад, з описаних в цьому документі. В деяких інших варіантах втілення одна з R^{6a1} та R^{6a2} може являти собою водень та інша з R^{6a1} та R^{6a2} може являти собою гідрокси. В деяких варіантах втілення кожна з R^{6a1} та R^{6a2} може являти собою водень.

В деяких варіантах втілення Z^2 може являти собою O (кисень). В інших варіантах втілення Z^2 може являти собою NR^Z . В разі, коли Z^2 являє собою NR^Z , Z^2 може являти собою NH . В альтернативному варіанті NR^Z може являти собою N (незаміщений C_{1-4} алкіл). Приклади незаміщених C_{1-4} алкільних груп описані в цьому документі. В деяких варіантах втілення NR^Z може являти собою $N(CH_3)$. В інших варіантах втілення Z^2 може являти собою $CR^{Z1}R^{Z2}$, в якому R^{Z1} та R^{Z2} незалежно одна від одної можуть являти собою водень або незаміщений C_{1-4} алкіл. В деяких варіантах втілення кожна з R^{Z1} та R^{Z2} може являти собою водень. В інших варіантах втілення кожна з R^{Z1} та R^{Z2} може являти собою незаміщений C_{1-4} алкіл. В деяких інших варіантах втілення R^{Z1} може являти собою водень та R^{Z2} може являти собою незаміщений C_{1-4} алкіл.

В інших варіантах втілення L^1 може являти собою



В деяких варіантах втілення R^{5a3} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл. Приклади включають метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил

(розгалужений або нерозгалужений) та гексил (розгалужений або нерозгалужений). В деяких варіантах втілення R^{5a3} може являти собою метил. В інших варіантах втілення R^{5a3} може являти собою незаміщений C_{3-6} циклоалкіл. Наприклад, R^{5a3} може являти собою один з наступних незаміщених циклоалкілів: циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил. В деяких інших варіантах втілення R^{5a3} може являти собою $-(CH_2)_{1-4}OH$. Наприклад, R^{5a3} може являти собою $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$ або $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$.

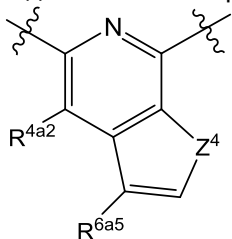
В деяких варіантах втілення R^{5a4} може являти собою водень. В інших варіантах втілення R^{5a4} може являти собою гідрокси. В деяких інших варіантах втілення R^{5a4} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл. В інших деяких варіантах втілення R^{5a4} може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероцикліл. Наприклад, R^{5a4} може являти собою необов'язково заміщений 3-6-членний моноциклічний гетероцикліл. В деяких варіантах втілення R^{5a4} може являти собою незаміщений 3-6-членний моноциклічний гетероцикліл. В деяких варіантах втілення R^{5a4} може являти собою $-C(=O)R^{5a5}$, в якому R^{5a5} може являти собою незаміщений C_{1-4} алкіл (наприклад, метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил та трет-бутил). В інших варіантах втілення R^{5a4} може являти собою незаміщений $-C$ -амідо. Прикладом придатного незаміщеного $-C$ -амідо є $-C(=O)NH_2$. В інших варіантах втілення R^{5a4} може являти собою $-C(=NH)$ -незаміщений C_{1-6} алкіл. Прийнятні C_{1-6} алкіли описані в цьому документі. В деяких варіантах втілення R^{5a4} може являти собою $-C(=NH)CH_3$.

В деяких варіантах втілення кожна з R^{5a3} та R^{5a4} може являти собою водень. В інших варіантах втілення R^{5a3} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл та R^{5a4} може являти собою водень. В деяких інших варіантах втілення R^{5a3} може являти собою незаміщений C_{3-6} циклоалкіл та R^{5a4} може являти собою водень. В інших деяких варіантах втілення R^{5a3} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл та R^{5a4} може являти собою гідрокси. В деяких варіантах втілення R^{5a3} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл та R^{5a4} може являти собою $-C(=O)R^{5a5}$. В інших варіантах втілення кожна з R^{5a3} та R^{5a4} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл. В деяких інших варіантах втілення R^{5a3} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл та R^{5a4} може являти собою необов'язково заміщений 3-6-членний моноциклічний гетероцикліл. В інших деяких варіантах втілення R^{5a3} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл та R^{5a4} може являти собою незаміщений $-C$ -амідо. В деяких варіантах втілення R^{5a3} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл та R^{5a4} може являти собою $-C(=NH)$ -незаміщений C_{1-6} алкіл.

В деяких варіантах втілення q може бути 1, та нижче кільце може являти собою п'ятичленне кільце. В інших варіантах втілення, q може бути 2, та нижче кільце може являти собою шестичленне кільце. В деяких варіантах втілення R^{6a3} та R^{6a4} можуть бути однаковими. В інших варіантах втілення R^{6a3} та R^{6a4} можуть бути різними. В деяких варіантах втілення одна з R^{6a3} та R^{6a4} може являти собою водень та інша з R^{6a3} та R^{6a4} може являти собою галоген, незаміщений C_{1-6} алкіл або гідрокси. В деяких варіантах втілення одна з R^{6a3} та R^{6a4} може являти собою водень та інша з R^{6a3} та R^{6a4} може являти собою галоген. В інших варіантах втілення одна з R^{6a3} та R^{6a4} може являти собою водень та інша з R^{6a3} та R^{6a4} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл, наприклад, з описаних в цьому документі. В деяких інших варіантах втілення одна з R^{6a3} та R^{6a4} може являти собою водень та інша з R^{6a3} та R^{6a4} може являти собою гідрокси. В деяких варіантах втілення кожна з R^{6a3} та R^{6a4} може являти собою водень.

В деяких варіантах втілення Z^3 може являти собою O (кисень). В інших варіантах втілення Z^3 може являти собою NR^{Z3} . В разі, коли Z^3 являє собою NR^{Z3} , Z^3 може являти собою NH . В альтернативному варіанті NR^{Z3} може являти собою N (незаміщений C_{1-4} алкіл). Приклади незаміщених C_{1-4} алкільних груп описані в цьому документі. В деяких варіантах втілення NR^{Z3} може являти собою $N(CH_3)$. В інших варіантах втілення Z^3 може являти собою $CR^{Z4}R^{Z5}$, в якому R^{Z4} та R^{Z5} можуть являти собою незалежно водень або незаміщений C_{1-4} алкіл. В деяких варіантах втілення кожна з R^{Z4} та R^{Z5} може являти собою водень. В інших варіантах втілення кожна з R^{Z4} та R^{Z5} може являти собою незаміщений C_{1-4} алкіл. В деяких інших варіантах втілення R^{Z4} може являти собою водень та R^{Z5} може являти собою незаміщений C_{1-4} алкіл.

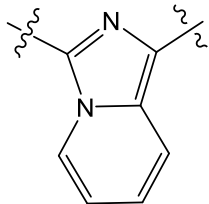
В деяких інших варіантах втілення L^1 може являти собою



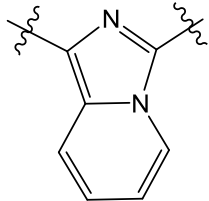
В деяких варіантах втілення R^{4a2} може являти собою водень. В інших варіантах втілення R^{4a2}

може являти собою галоген. В деяких інших варіантах втілення R^{4a2} може являти собою гідрокси. В інших деяких варіантах втілення R^{4a2} може являти собою необов'язково заміщений C_{1-8} алкіл, наприклад, з описаних в цьому документі. В деяких варіантах втілення R^{4a2} може являти собою необов'язково заміщений C_{1-8} алкокси. В інших варіантах втілення R^{4a2} може являти собою галогеналкіл, наприклад, CF_3 . В деяких варіантах втілення R^{6a5} може являти собою галоген. В інших варіантах втілення R^{6a5} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл. Прийнятні незаміщені C_{1-6} алкіли описані в цьому документі. В деяких інших варіантах втілення R^{6a5} може являти собою гідрокси. В деяких варіантах втілення Z^4 може являти собою O. В деяких варіантах втілення Z^4 може являти собою NR^{Z6} , наприклад, NH або N(незаміщений C_{1-4} алкіл). В ще деяких варіантах втілення Z^4 може являти собою $CR^{Z7}R^{Z8}$. В разі, коли Z^4 являє собою $CR^{Z7}R^{Z8}$, кожна з R^{Z7} та R^{Z8} може являти собою водень. В альтернативному варіанті, в разі, коли Z^4 являє собою $CR^{Z7}R^{Z8}$, щонайменше одна з R^{Z7} та R^{Z8} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл. В деяких варіантах втілення одна з R^{Z7} та R^{Z8} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл, та інша з R^{Z7} та R^{Z8} може являти собою водень. В інших варіантах втілення кожна з R^{Z7} та R^{Z8} може являти собою водень.

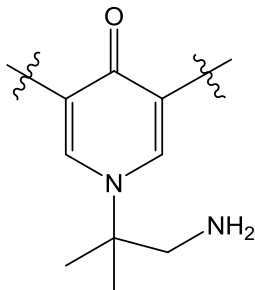
В деяких варіантах втілення L^1 може являти собою



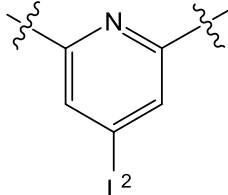
В інших варіантах втілення L^1 може являти собою



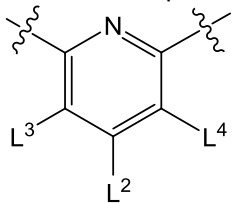
В деяких інших варіантах втілення L^1 може являти собою



В деяких варіантах втілення L^1 може являти собою

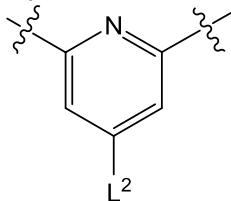


На додаток до L^2 , піридинільне кільце може далі не бути заміщеним (як показано), або бути заміщеним одним або двома замісниками, наприклад, з перелічених в розкритті терміну "заміщений". За наявності одного або декількох замісників, ці замісники можуть бути однаковими або різними. В якості прикладу L^1 може являти собою



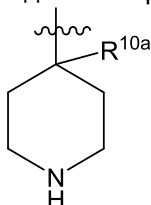
- 5 в якій L^3 та L^4 можуть бути незалежно вибраними з водню, галогену, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-8} алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-8} алкенілу, необов'язково заміщеного C_{2-8} алкінілу, необов'язково заміщеного C_{3-6} циклоалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гідроксіалкілу, необов'язково заміщеного C_{1-8} алкокси, необов'язково заміщеного алкоксіалкілу, аміно, монозаміщеного аміно, дизаміщеного аміно, галоген(C_{1-8} алкілу), галогеналкілу, необов'язково заміщеного О-амідо та необов'язково заміщеного С-карбоксі. В деяких варіантах втілення кожна з L^3 та L^4 може являти собою водень.

В разі, коли L^1 являє собою



10

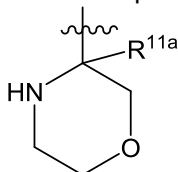
в деяких варіантах втілення L^2 може являти собою



15

В деяких варіантах втілення піперидинілу може бути незаміщеним (коли R^{10a} являє собою водень). В інших варіантах втілення піперидинільне кільце може бути заміщене одним або декількома замісниками, вибраними з наведених в описі терміну "заміщений". В якості прикладу, в деяких варіантах втілення R^{10a} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил (нерозгалужений або розгалужений) або гексил (нерозгалужений або розгалужений)).

В інших варіантах втілення L^2 може являти собою



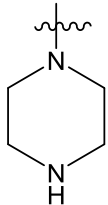
20

В деяких варіантах втілення морфолінілу може бути незаміщеним, якщо R^{11a} являє собою водень. В інших варіантах втілення морфолінільного кільця може бути заміщеним, наприклад, одним або декількома замісниками, вибраними з наведених в описі терміну "заміщений". В деяких варіантах втілення R^{11a} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл.

25

Приклади придатних C_{1-6} алкілів описані в цьому документі.

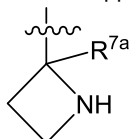
В деяких інших варіантах втілення L^2 може являти собою



30

Піперазинільне кільце може бути незаміщеним або заміщеним одним або декількома замісниками, включаючи наведені в описі терміну "заміщений".

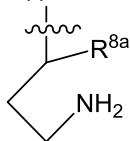
В інших деяких варіантах втілення L^2 може являти собою



в якій R^{7a} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл. Прийнятні незаміщені C_{1-6} алкіли описані в цьому документі. В деяких варіантах втілення R^{7a} може являти собою незаміщений C_{1-4} алкіл. В деяких варіантах втілення R^{7a} може являти собою метил. Чотиричленне кільце L^2

може бути незаміщеним (як показано) або заміщеним. Коли воно заміщене, воно може бути заміщеним одним або декількома замісниками, можливі замісники включають наведені в описі терміну "заміщений".

В деяких варіантах втілення L^2 може являти собою

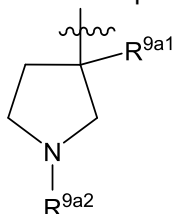


5

в якому R^{8a} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл. Приклади незаміщених C_{1-6} алкілів описані в цьому документі. В деяких варіантах втілення R^{8a} може являти собою незаміщений C_{1-4} алкіл. В деяких варіантах втілення R^{8a} може являти собою метил. Алкіленовий ланцюг між піридинільним кільцем та групою NH_2 з L^2 може бути далі заміщеним або незаміщеним, як показано. Якщо алкіленовий ланцюг заміщений, він може бути заміщеним одним або декількома замісниками. Приклади придатних можливих замісників, що можуть бути наявними, включають наведені в описі терміну "заміщений".

10

В інших варіантах втілення L^2 може являти собою

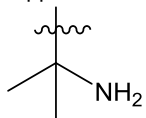


15

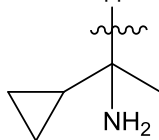
В деяких варіантах втілення кожна з R^{9a1} та R^{9a2} може являти собою водень. В інших варіантах втілення R^{9a1} може являти собою водень та R^{9a2} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл. В деяких інших варіантах втілення R^{9a1} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл та R^{9a2} може являти собою водень. В інших деяких варіантах втілення кожна з R^{9a1} та R^{9a2} може являти собою незаміщений C_{1-6} алкіл. Приклади придатних незаміщених C_{1-6} алкільних груп описані в цьому документі.

20

В деяких інших варіантах втілення L^2 може являти собою



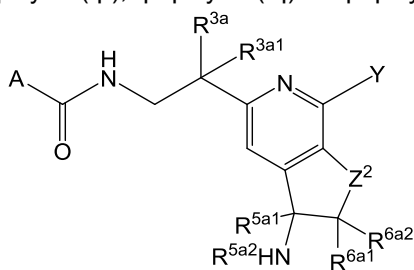
В інших деяких варіантах втілення L^2 може являти собою



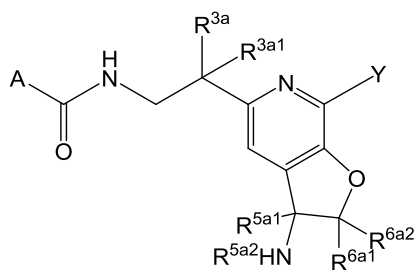
25

В деяких варіантах втілення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнята сіль має структуру, вибрану з наступних: формула (Ia), формула (Ia1), формула (Ia2), формула (Ia3), формула (Ib), формула (Ib1), формула (Ib2), формула (Ic), формула (Id), формула (Ie), формула (If), формула (Ig), формула (Ig1), формула (Ig2), формула (Ig3), формула (Ig4), формула (Ig5), формула (Ig6), формула (Ih), формула (Ij), формула (Ik), формула (Il), формула (Im), формула (In), формула (In1), формула (In2), формула (In3), формула (Io), формула (Io1), формула (Io2), формула (Ip), формула (Iq) та формула (Ir):

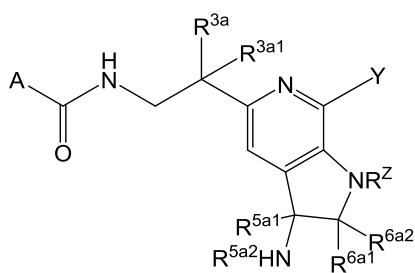
30



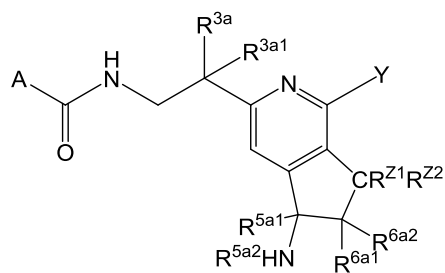
(Ia),



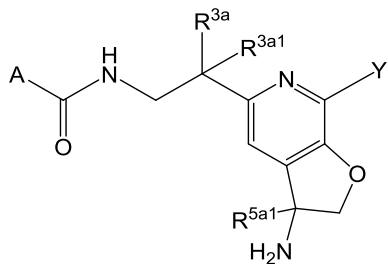
(Ia1),



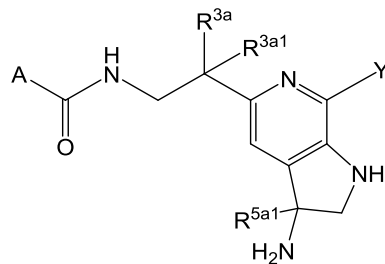
(la2),



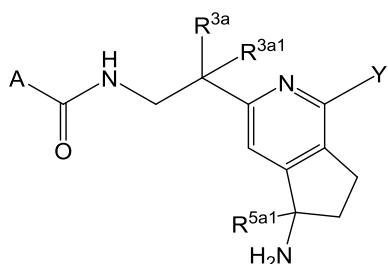
(la3),



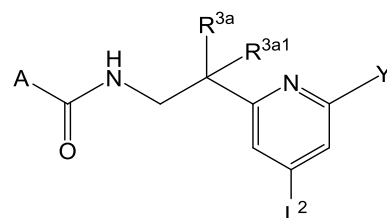
(lb),



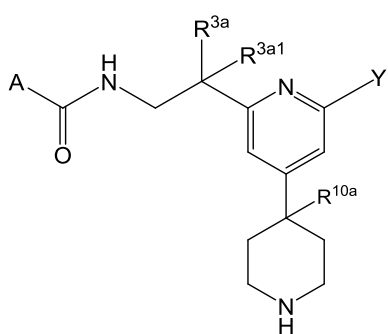
(lb1),



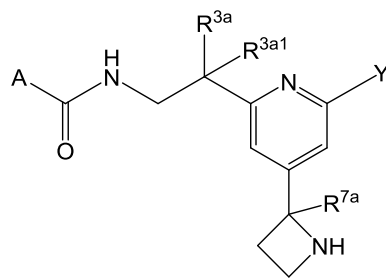
(lb2),



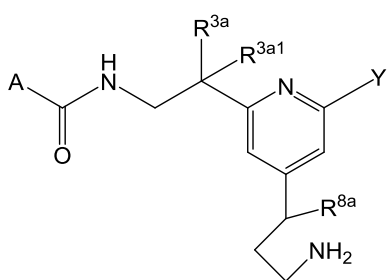
(lc),



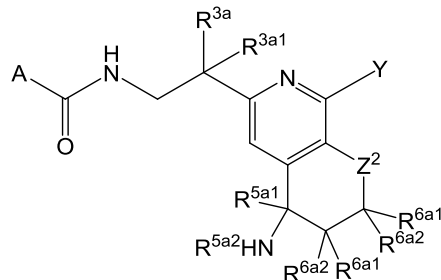
(ld),



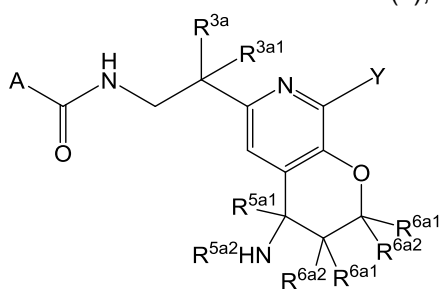
(le),



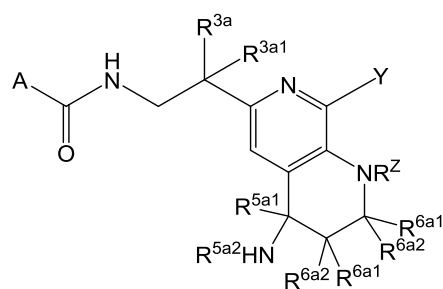
(lf),



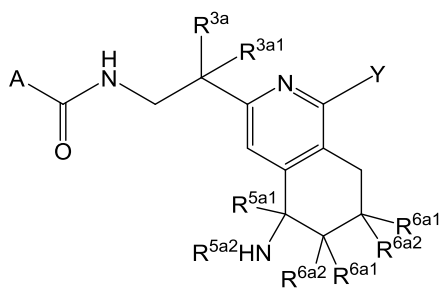
(lg),



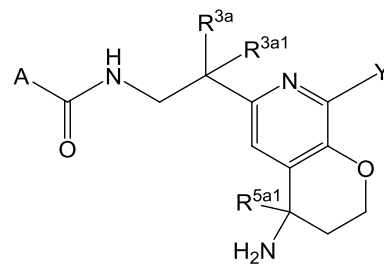
(lg1),



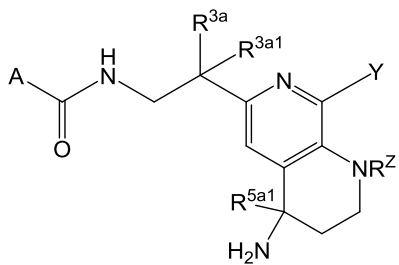
(lg2),



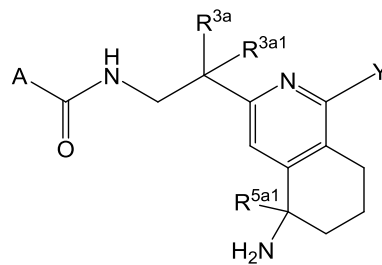
(Ig3),



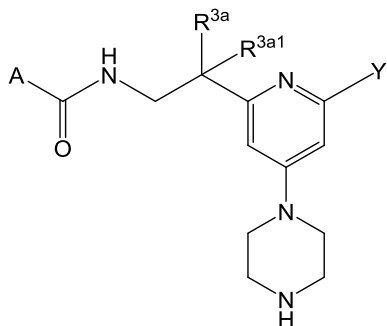
(Ig4),



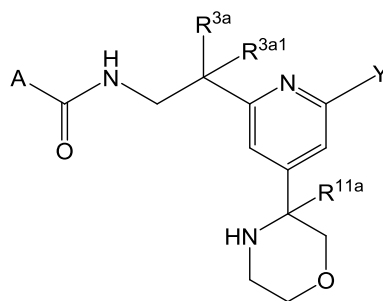
(Ig5),



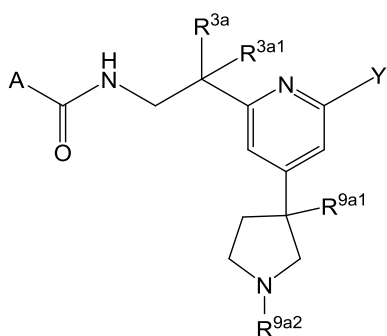
(Ig6),



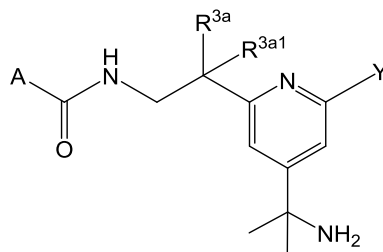
(Ih),



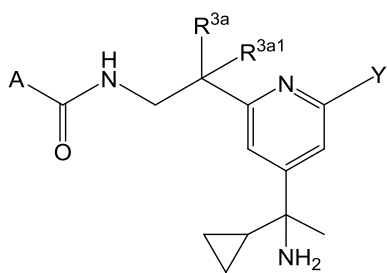
(Ij),



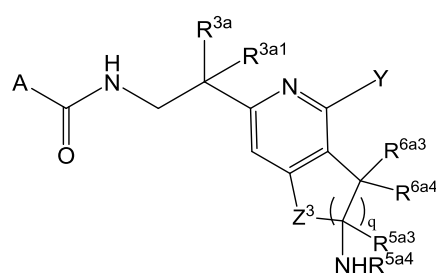
(Ik),



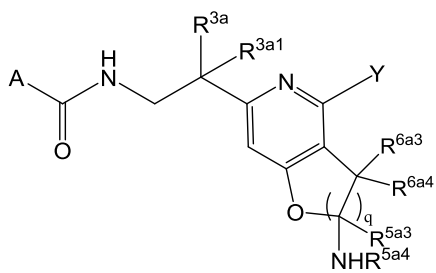
(Il),



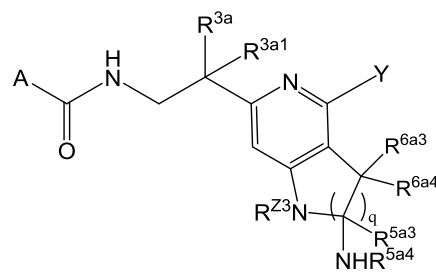
(Im),



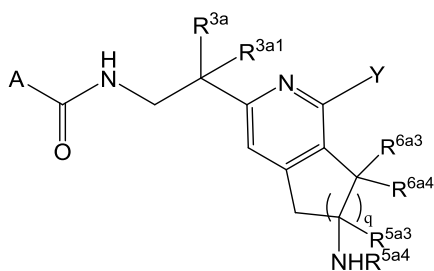
(In),



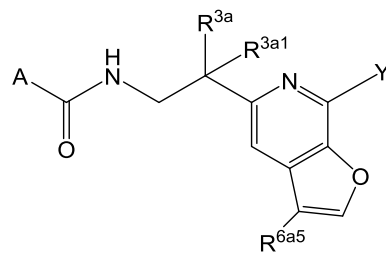
(In1),



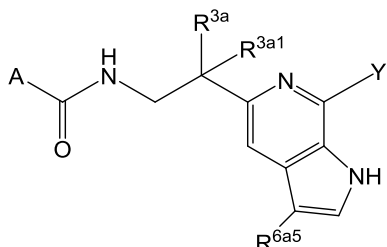
(In2),



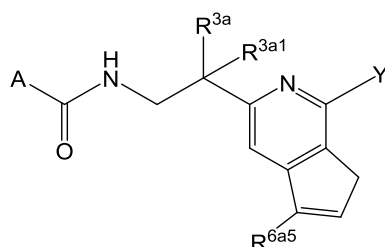
(In3),



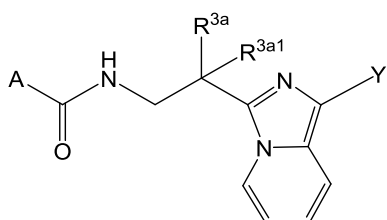
(Io),



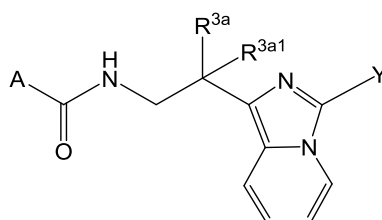
(Io1),



(Io2),

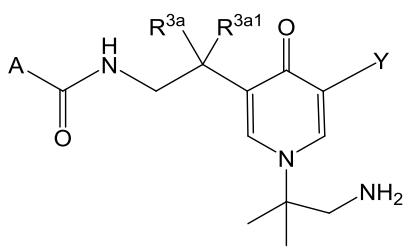


(Ip),



(Iq)

та

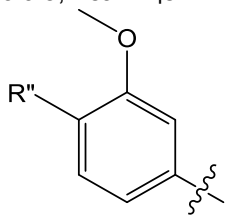


(Ir).

5 В деяких варіантах втілення цього пункту R^{3a} може являти собою гідрокси та R^{3a1} може являти собою CF_3 . В деяких варіантах втілення цього пункту Y може являти собою заміщений феніл (наприклад, паразаіщений феніл). В деяких варіантах втілення цього пункту A може являти собою заміщений феніл. В деяких варіантах втілення цього пункту A може являти собою заміщений гетероарил. В деяких варіантах втілення цього пункту A може являти собою заміщений гетероциклі.

10 В деяких варіантах втілення A може бути заміщеною. В інших варіантах втілення A може бути незаіщеною. В разі, коли A заміщена, можливі замісники включають наведені в описі терміну "заміщений", а також описані в цьому документі.

15 В деяких варіантах втілення A може являти собою необов'язково заміщений арил. Наприклад, A може являти собою необов'язково заміщений феніл. В деяких варіантах втілення A може являти собою паразаіщений феніл, метазаіщений феніл або ортозаіщений феніл. В деяких варіантах втілення A може являти собою дизаіщений феніл. Наприклад, A може являти собою 3,4-заміщений феніл, наприклад,

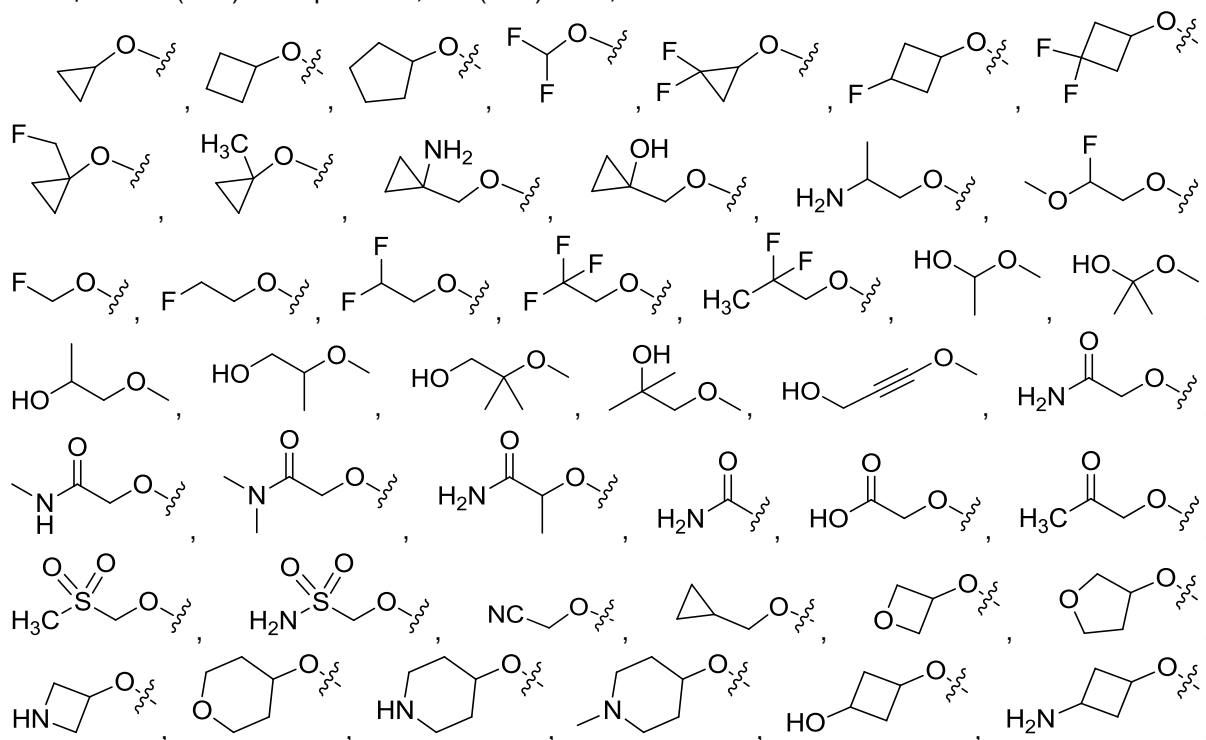


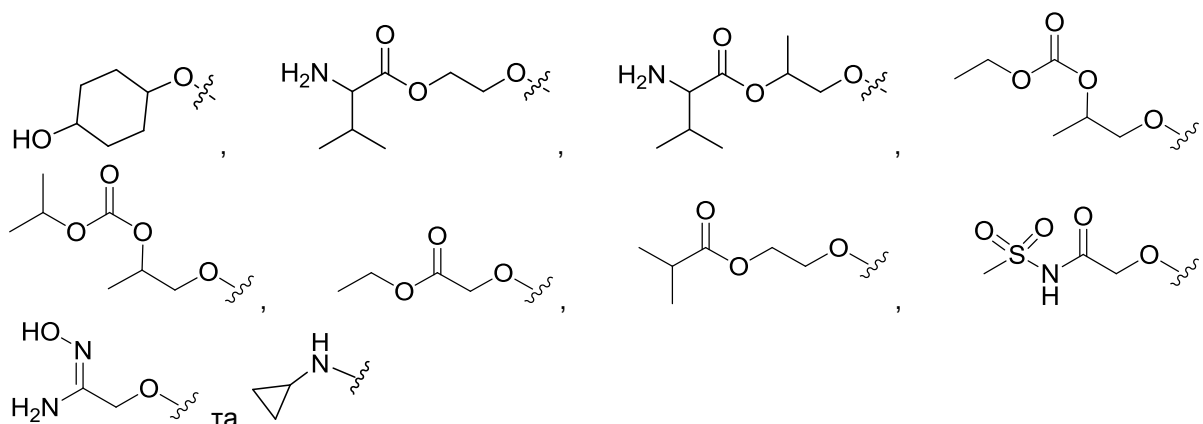
20 в якому R'' може бути замісником з наведених в описі терміну "заміщений", а також описаних в цьому документі. В деяких варіантах втілення A може являти собою заміщений феніл, що заміщений ще трьома замісниками. В інших варіантах втілення A може являти собою незаіщений феніл. В деяких варіантах втілення A може являти собою необов'язково заміщений нафтил.

25 В деяких варіантах втілення та без обмежень A може являти собою феніл, заміщений одним

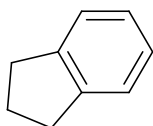
або декількома замісниками вибраних з незаміщеного C₁₋₄ алкілу, необов'язково заміщеного C₁₋₄ алкілу, циклоалкілу, гідрокси, необов'язково заміщеного C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкокси, галогену, галогеналкілу, необов'язково заміщеного галогеналкокси, нітро, аміно, монозаміщеного аміно, дизаміщеного аміно, -О-амідо, сульфенілу, алкіоксисалкілу, необов'язково заміщеного арилу (наприклад, необов'язково заміщеного фенолу), необов'язково заміщеного моноциклічного гетероарилу, необов'язково заміщеного моноциклічного гетероциклілу, необов'язково заміщеного арил(C₁₋₄ алкілу), необов'язково заміщеного моноциклічного гетероарил(C₁₋₄ алкілу), необов'язково заміщеного моноциклічного гетероциклілу(C₁₋₄ алкілу), гідроксисалкілу та аміноалкілу. В деяких варіантах втілення необов'язково заміщений C₁₋₄ алкокси може бути далі заміщеним, наприклад, далі заміщеним замісником, вибраним з C₁₋₄ алкілу, галогену, гідрокси, С-карбоксі, С-амідо, аміно, моноалкіламіну, діалкіламіну та амінокислоти. В деяких варіантах втілення необов'язково заміщений галогеналкокси може бути далі заміщеним, наприклад, далі заміщеним C₁₋₄ алкокси. В деяких варіантах втілення необов'язково заміщений гетероарил може бути далі заміщеним, наприклад, далі заміщеним C₁₋₄ алкілом.

Приклади придатних замісників включають, не обмежуючись ними, наступні сполуки: метил, етил, пропіл, бутіл, гідрокси, метокси, етокси, n-пропокси, ізопропокси, n-бутокси, ізобутокси, t-бутокси, фенокси, бром, хлор, фтор, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, ціано, N, N-диметиламін, N, N-діетиламін, N-метил-N-етиламін, N-метиламіно, N-етиламіно, аміно, N-амідо, N-сульфонамідо, алкілтіо, необов'язково заміщений фенол, необов'язково заміщений імідазол, необов'язково заміщений морфолініл, необов'язково заміщений піразол, необов'язково заміщений піролідиніл, необов'язково заміщений піридиніл, необов'язково заміщений піперидиніл, необов'язково заміщений піперидинон, необов'язково заміщений піролідинон, необов'язково заміщений піримідин, необов'язково заміщений піразин, необов'язково заміщений 1,2,4-оксадіазол, -(CH₂)₁₋₄-ОН, -(CH₂)₁₋₂-NH(CH₃), необов'язково заміщений -(CH₂)₁₋₂-імідазол, необов'язково заміщений -(CH₂)₁₋₂-піролідинон, необов'язково заміщений -(CH₂)₁₋₂-імідазолідинон, -O(CH₂)₂-NH₂, -O(CH₂)₂-NH(CH₃), -O(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -O(CH₂)₂-OH, -O(CH₂)₂-OCH₃, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-циклопентанон, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-піролідинон, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-морфолініл, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-триазол, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-імідазол, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-піразол, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-тетрагідрофуран, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-піролідинон, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-тетразол, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-тетразолон, -NH(CH₂)₁₋₂-ОН,





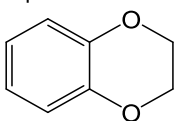
- В деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений циклоалкіл. Прийнятні варіанти необов'язково заміщених циклоалкілів включають, не обмежуючись ними, необов'язково заміщений циклогексил та необов'язково заміщений циклогептил. В інших варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений циклоалкеніл, наприклад, необов'язково заміщеного циклогексеніл. В деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений біциклічний циклоалкеніл, наприклад,



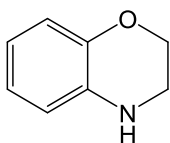
В деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил. В деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний 5-членний гетероарил. В інших варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний 6-членний гетероарил. В деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений біциклічний гетероарил.

В деяких варіантах втілення, необов'язково заміщений гетероарил може бути вибраний з наступних сполук: необов'язково заміщений імідазол, необов'язково заміщений індол, необов'язково заміщений тiazол, необов'язково заміщений фуран, необов'язково заміщений тiофен, необов'язково заміщений пірол, необов'язково заміщений піридин, необов'язково заміщений піримідин, необов'язково заміщений піразин, необов'язково заміщений піразол, необов'язково заміщений хінолон, необов'язково заміщений імідазол, необов'язково заміщений оксазол, необов'язково заміщений ізоксазол, необов'язково заміщений бензоімідазол, необов'язково заміщений бензоксазол, необов'язково заміщений бензотіазол та необов'язково заміщений імідазо[1,2-а]піримідин. В деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений тiофен. В інших варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений тiazол. В деяких інших варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений піридин. В інших деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений піримідин. В деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений піразин. В інших варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений імідазол. В деяких інших варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений бензоімідазол, необов'язково заміщений бензоксазол або необов'язково заміщений бензотіазол. В інших деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений індол. В деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений піразол.

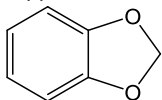
В деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений гетероциклі, наприклад, необов'язково заміщений моноциклічний гетероциклі або необов'язково заміщений біциклічний гетероциклі. В деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений



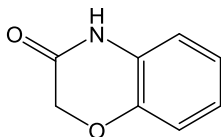
В інших варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений



В деяких інших варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений

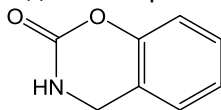


В інших деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений

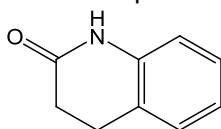


5

В деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений

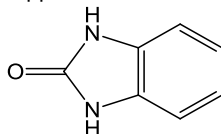


В інших варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений

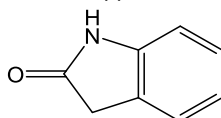


10

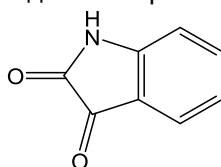
В деяких інших варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений



В інших деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений

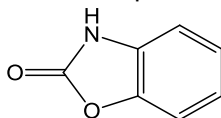


В деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений

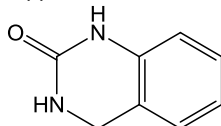


15

В інших варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений

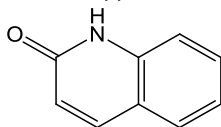


В деяких інших варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений

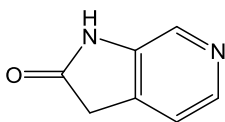


20

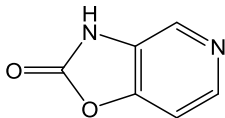
В інших деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений



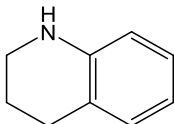
В деяких варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений



В інших варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений



В деяких інших варіантах втілення А може являти собою необов'язково заміщений

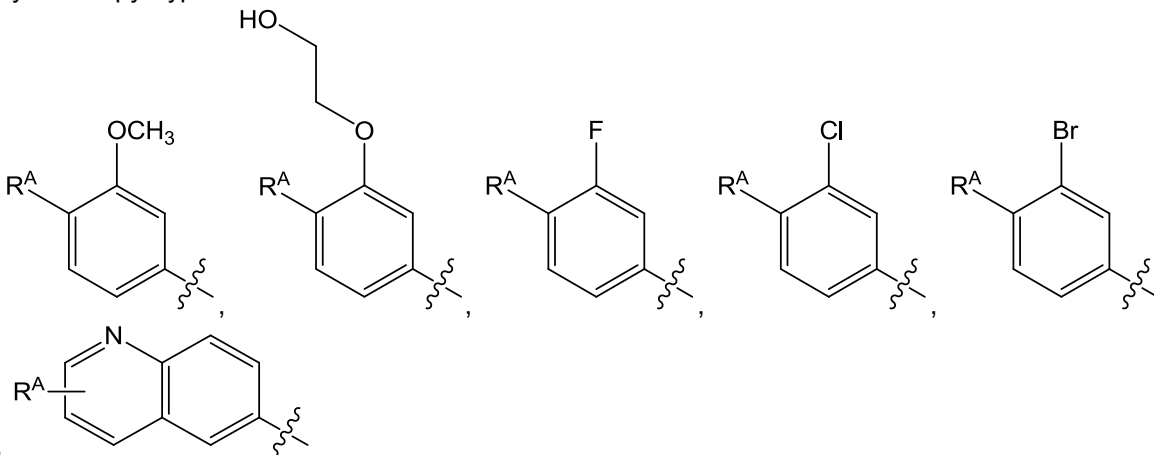


5

В сполуках, вказаних вище під літерою А, сполуки можуть бути приєднані до вуглецю групи $C(=Z^1)$ за формулою (I) за допомогою будь-якого атому вуглецю у сполучі А. Більш того, будь-який атом водню зі сполуки А може бути заміщений одним або декількома замісниками з наведених в описі терміну "заміщений".

10

В деяких варіантах втілення А може бути заміщена однією або декількома R^A . В деяких варіантах втілення може бути наявна одна R^A . В деяких варіантах втілення можуть бути наявні дві R^A . В деяких варіантах втілення можуть бути наявні три R^A . В деяких варіантах втілення можуть бути наявні чотири або більше R^A . За наявності двох або більше R^A , дві чи більше R^A можуть бути однаковими або дві чи більше R^A можуть бути різними. В деяких варіантах втілення щонайменше дві R^A можуть бути однаковими. В деяких варіантах втілення щонайменше дві R^A можуть бути різними. В деяких варіантах втілення всі R^A можуть бути однаковими. В деяких варіантах втілення всі R^A можуть бути різними. В деяких варіантах втілення А може мати одну з наступних структур:



20

або В деяких варіантах втілення наявні R^A незалежно одна від одної можуть бути вибрані з наступних сполук: незаміщений C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений C_{1-4} алкіл, циклоалкіл, гідрокси, необов'язково заміщений C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси, галоген, галогеналкіл, необов'язково заміщений галогеналкокси, нітро, аміно, монозаміщений аміно, дизаміщений амін, сульфеніл, алкоксіалкіл, арил, моноциклічний гетероарил, моноциклічний гетероцикліт та аміноалкіл. В деяких варіантах втілення необов'язково заміщений C_{1-4} алкокси може бути далі заміщеним, наприклад, далі заміщеним замісником, вибраним з C_{1-4} алкілу, галогену, гідрокси, С-карбокси, С-амідо, N-амідо, аміно, моноалкіламіну, діалкіламіну та амінокислоти. В деяких варіантах втілення необов'язково заміщений галогеналкокси може бути далі заміщеним, наприклад, далі заміщеним C_{1-4} алкокси. В деяких варіантах втілення необов'язково заміщений гетероарил може бути далі заміщеним, наприклад, далі заміщеним C_{1-4} алкілом.

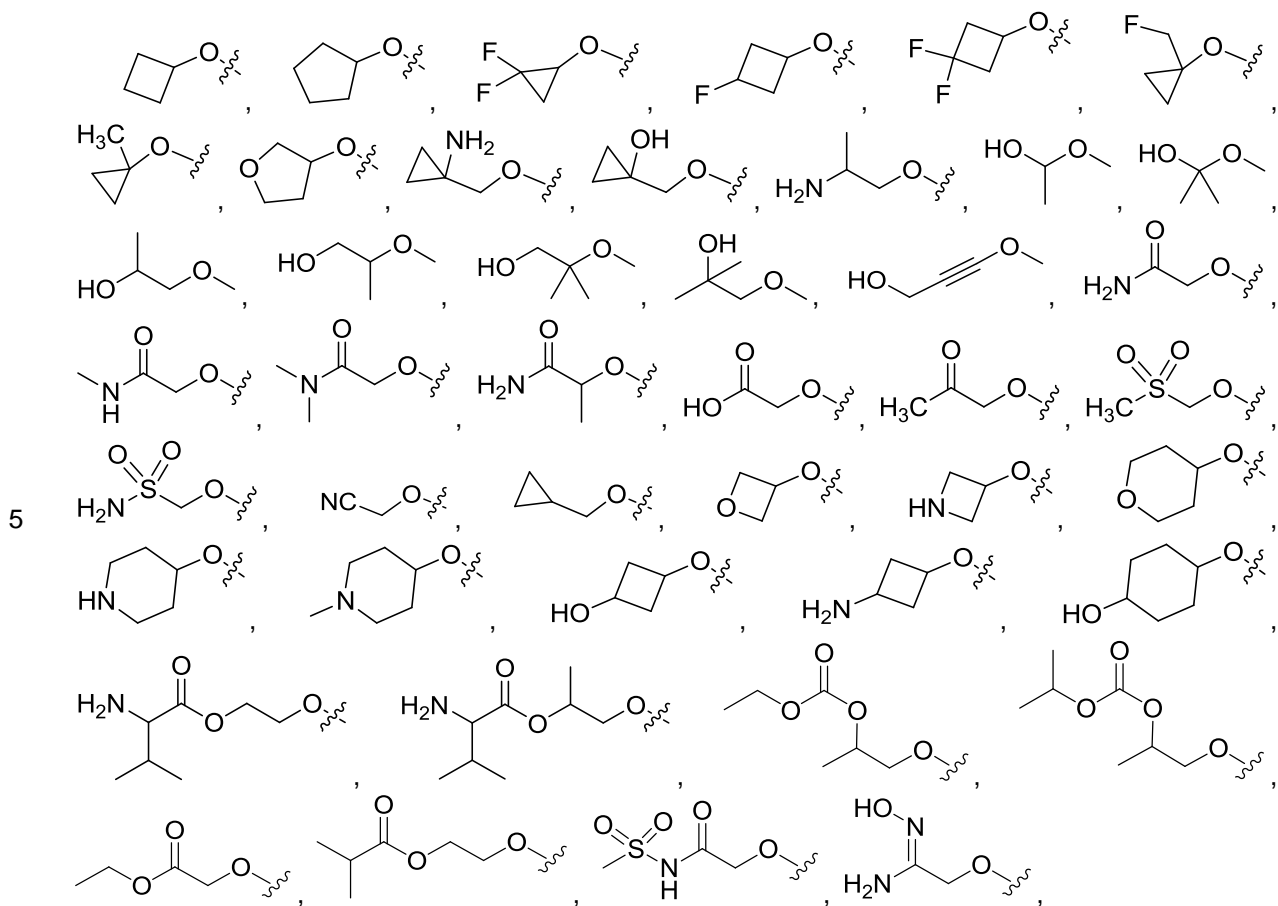
25

30

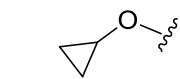
В деяких варіантах втілення кожна з наявних R^A може бути алкілом, наприклад, метилом, етилом, пропілом (n-пропіл та ізопропіл) та/або бутилом (n-бутил, ізобутил та t-бутил).

35

В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою необов'язково заміщений алкокси, наприклад, метокси, етокси, пропокси (n-пропокси та ізопропокси), бутокси (n-бутокси, ізобутокси та t-бутокси), фенокси, $-O(CH_2)_2-NH_2$, $-O(CH_2)_2-NH(CH_3)$, $-O(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, $-O-(CH_2)_2-4OH$,



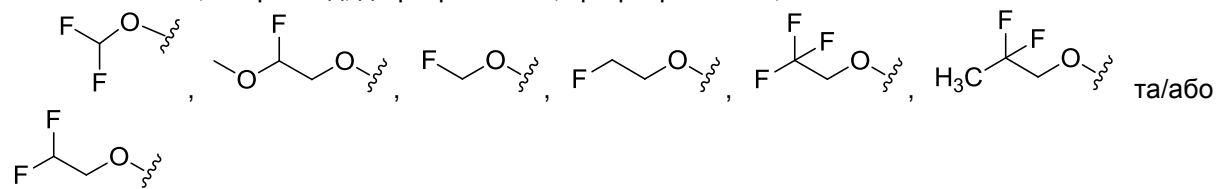
-O(CH₂)₂OCH₃, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-морфолініл, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-триазол, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-імідазол, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-циклопентанон, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-піролідинон, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-піразол, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-тетрагідрофуран, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-піролідинон, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-тетразол, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-тетразолон та/або



В деяких варіантах втілення R^A може являти собою заміщений C₁₋₆ алкокси, заміщений однією або декількома з наступних сполук: галоген, гідрокси, C₁₋₄ алкіл, ціано, аміно, монозаміщений аміно, дизаміщений аміно, сульфонамідокарбоніл, гідроксамідин, C-амідо, ацил, C-карбоксі, O-карбоксі, сульфоніл, S-сульфонамідо, O-зв'язана амінокислота та естер вугільної кислоти.

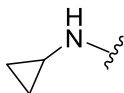
В деяких варіантах втілення кожна R^A може бути галогеналкілом, наприклад, трифторметилом.

В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою необов'язково заміщений галогеналкокси, наприклад, дифторметокси, трифторметокси,



В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою галоген, наприклад, хлор, бром та/або фтор.

В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою аміно, монозаміщений амін або дизаміщений амін. Наприклад, R^A може являти собою N, N-диметиламін, N, N-діетиламін, N-метил-N-етиламін, N-метиламіно, N-етиламіно, аміно,



та/або $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$.

В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою гідрокси.

В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою алкілтію, наприклад етилтію.

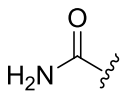
В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою аміноалкіл, наприклад, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_3)$.

В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою алкоксіалкіл, наприклад, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$.

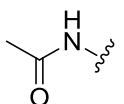
В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою необов'язково заміщений арил (C_{1-4} алкіл). В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил (C_{1-4} алкіл). В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероцикліл (C_{1-4} алкіл). Необмежуючі приклади включають необов'язково заміщений $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -імідазол, необов'язково заміщений $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -піролідинон, необов'язково заміщений $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -імідазолідинон.

В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою гідроксіалкіл, наприклад, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OH}$.

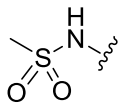
В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою $-\text{O}$ -амідо, наприклад,



В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою $-\text{N}$ -амідо, наприклад,



В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою $-\text{N}$ -сульфонамідо, наприклад,



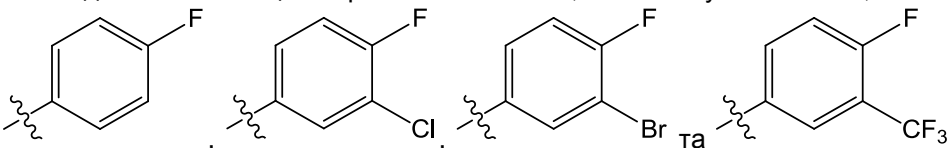
В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою аміноалкіл, наприклад, $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ та/або $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{H}$.

В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою необов'язково заміщений арил, наприклад, необов'язково заміщений феніл.

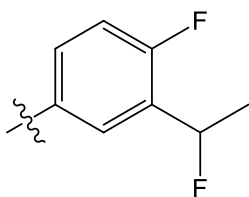
В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил, наприклад, необов'язково заміщений імідазол, необов'язково заміщений піразол, необов'язково заміщений піридиніл, необов'язково заміщений піримідин, необов'язково заміщений піразин та/або необов'язково заміщений 1,2,4-оксадіазол.

В деяких варіантах втілення кожна R^A може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероцикліл, наприклад, необов'язково заміщений піролідиніл, необов'язково заміщений піперидиніл, необов'язково заміщений морфолініл та/або необов'язково заміщений піролідинон.

В деяких варіантах втілення Y може являти собою необов'язково заміщений арил. В деяких варіантах втілення Y може являти собою паразаміщений феніл, метазаміщений феніл або ортозаміщений феніл. В деяких варіантах втілення Y може являти собою монозаміщений феніл, наприклад, моногалогензаміщений феніл. В деяких варіантах втілення Y може являти собою дизаміщений феніл, наприклад дигалогензаміщений феніл. Наприклад, моногалогензаміщені фенілі та дигалогензаміщені фенілі включають, не обмежуючись ними,



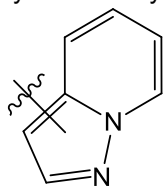
В деяких варіантах втілення Y може являти собою дизаміщений феніл зі структурою



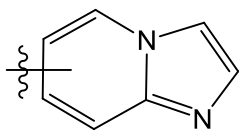
В деяких варіантах втілення Y може являти собою заміщений феніл, що заміщений ще трьома замісниками. В інших варіантах втілення Y може являти собою незаміщений феніл. В деяких варіантах втілення Y може являти собою заміщений нафтил. В інших варіантах втілення Y може являти собою незаміщений нафтил.

В деяких варіантах втілення Y може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил. В деяких варіантах втілення Y може бути вибрана з наступних сполук: необов'язково заміщений імідазол, необов'язково заміщений фуран, необов'язково заміщений тіофен, необов'язково заміщений пірол, необов'язково заміщений піримідин, необов'язково заміщений піразин, необов'язково заміщений піридин, необов'язково заміщений піразол, необов'язково заміщений оксазол та необов'язково заміщений ізоксазол. В деяких варіантах втілення Y може являти собою заміщений моноциклічний гетероарил, включаючи описані в цьому документі. В деяких варіантах втілення Y може являти собою незаміщений моноциклічний гетероарил, включаючи описані в цьому документі.

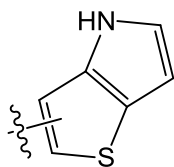
В деяких варіантах втілення Y може являти собою необов'язково заміщений біциклічний гетероарил. В деяких варіантах втілення Y може бути вибрана з наступних сполук: необов'язково заміщений бензотіофен, необов'язково заміщений бензофуран, необов'язково заміщений індол, необов'язково заміщений хінолін, необов'язково заміщений ізохінолін, необов'язково заміщений бензоксазол, необов'язково заміщений бензоізоксазол, необов'язково заміщений бензоізотіазол, необов'язково заміщений бензотіазол, необов'язково заміщений бензоімідазол, необов'язково заміщений бензотріазол, необов'язково заміщений 1H-індазол та необов'язково заміщений 2H-індазол. В деяких варіантах втілення Y може бути вибрана з наступних сполук: необов'язково заміщений



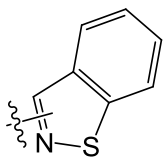
необов'язково заміщений



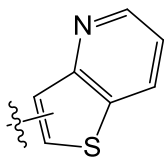
необов'язково заміщений



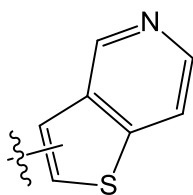
необов'язково заміщений



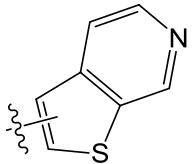
необов'язково заміщений



необов'язково заміщений



необов'язково заміщений



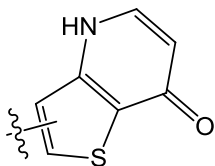
та необов'язково заміщений

5

В деяких варіантах втілення Y може являти собою заміщений біциклічний гетероарил, включаючи описані в цьому документі. В деяких варіантах втілення Y може являти собою незаміщений біциклічний гетероарил, включаючи описані в цьому документі.

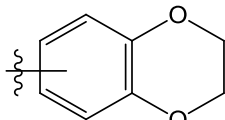
10

В деяких варіантах втілення Y може являти собою необов'язково заміщений гетероциклі. В деяких варіантах втілення Y може являти собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероциклі, наприклад, необов'язково заміщений піридинон. В іншому варіанті втілення Y може являти собою необов'язково заміщений біциклічний гетероциклі. Наприклад, Y може являти собою необов'язково заміщений

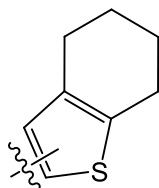


15

необов'язково заміщений



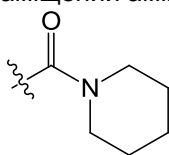
або необов'язково заміщений



20

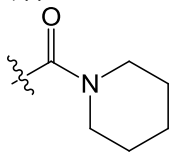
В разі, коли Y заміщена, Y може бути заміщеною одним або декількома R^B. В деяких варіантах втілення кожна R^B може бути незалежно вибрана з наступних сполук: ціано, галоген, необов'язково заміщений C₁₋₄ алкіл, незаміщений C₂₋₄ алкеніл, незаміщений C₂₋₄ алкініл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений 5 або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5 або 6-членний гетероциклі, гідрокси, C₁₋₄ алкокси, алкоксіалкіл, C₁₋₄ галогеналкіл, галогеналкокси, незаміщений ацил, необов'язково заміщений –С-карбокси, необов'язково заміщений –С-амідо, сульфоніл, карбоніл, аміно, монозаміщений амін та

25



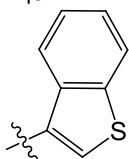
В деяких варіантах втілення, якщо Y являє собою необов'язково заміщений феніл, феніл

- 5 може бути заміщений 1, 2, 3 або більше разів наступними сполуками: ціано, галоген, необов'язково заміщений C_{1-4} алкіл, незаміщений C_{2-4} алкеніл, незаміщений C_{2-4} алкініл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений 5 або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 5 або 6-членний гетероцикліл, гідрокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкіл (наприклад, CF_3 , CHF_2), галогеналкокси (наприклад, OCF_3), незаміщений ацил, необов'язково заміщений $-C$ -карбокси, необов'язково заміщений $-C$ -амідо, сульфоніл, аміно, моно- C_{1-4} алкіл амін, ди- C_{1-4} алкіламін та/або

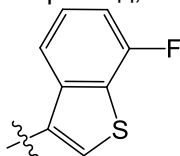


- 10 В інших варіантах втілення, якщо Y являє собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил, цей моноциклічний гетероарил може бути заміщений 1, 2, 3 або більше разів галогеном, необов'язково заміщеним C_{1-4} алкілом, необов'язково заміщеним фенілом та/або незаміщеним ацилом. В деяких інших варіантах втілення, якщо Y являє собою необов'язково заміщений біциклічний гетероарил, цей біциклічний гетероарил може бути заміщений 1, 2, 3 або більше разів галогеном, необов'язково заміщеним C_{1-4} алкілом, необов'язково заміщеним фенілом, гідрокси, C_{1-4} алкокси, незаміщеним ацилом, карбонілом, ціано, аміно, моно- C_{1-4} алкіламіном та/або ди- C_{1-4} алкіламіном.

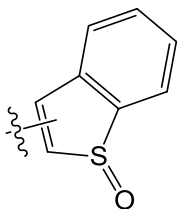
- 20 В деяких варіантах втілення Y може являти собою необов'язково заміщений бензотіофен. В деяких варіантах втілення Y може являти собою заміщений бензотіофен. В інших варіантах втілення Y може являти собою незаміщений бензотіофен. В деяких варіантах втілення цей бензотіофен може бути заміщений однією або декількома з наступних сполук: галоген (наприклад, фтор, хлор та/або бром), карбоніл, C_{1-4} алкіл, гідрокси, C_{1-4} алкокси, NH_2 та/або монозаміщений амін. Наприклад, цей бензотіофен може являти собою необов'язково заміщений



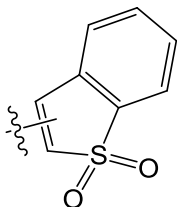
- 25 наприклад, необов'язково заміщений



необов'язково заміщений



та необов'язково заміщений



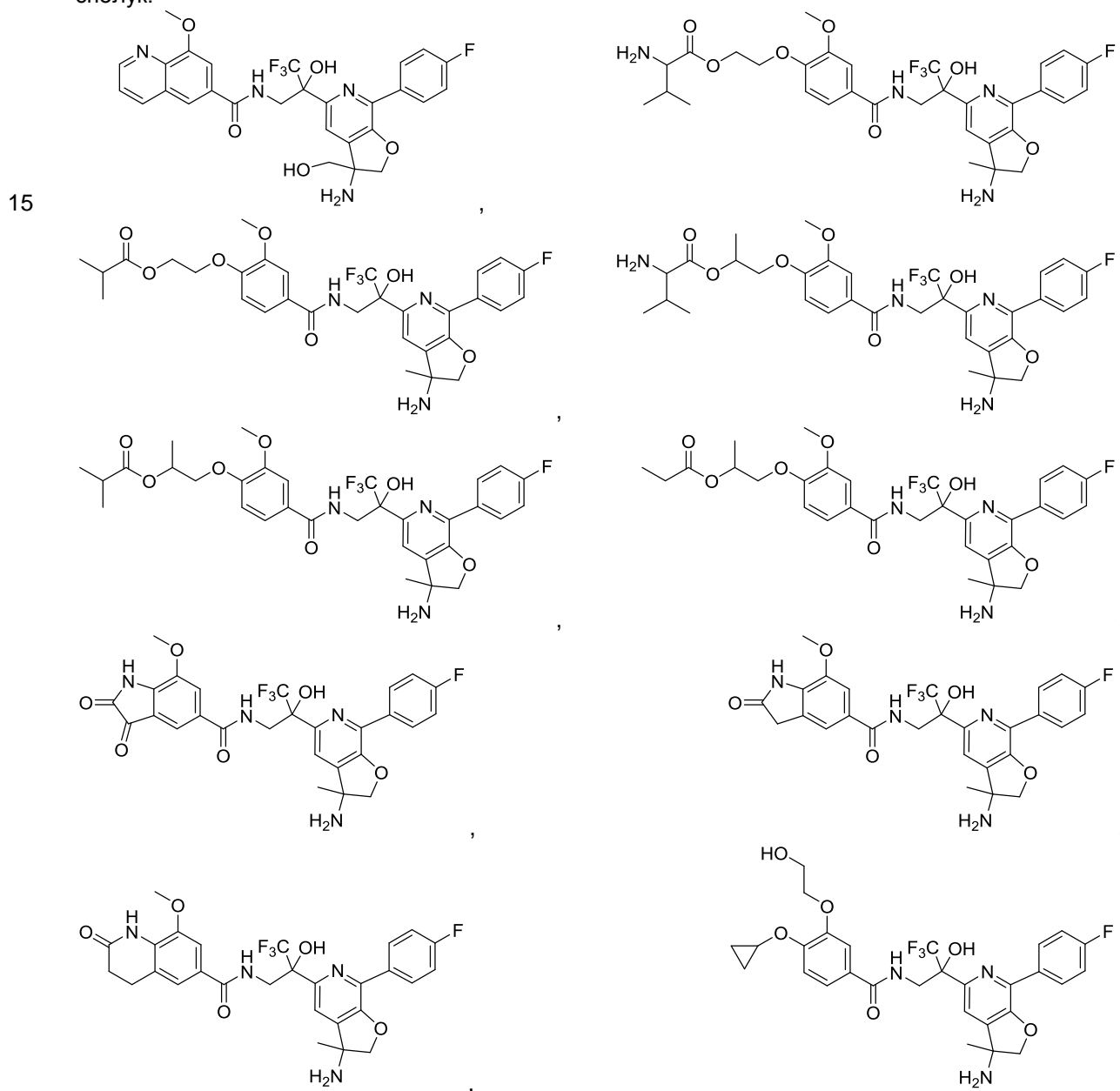
- 30

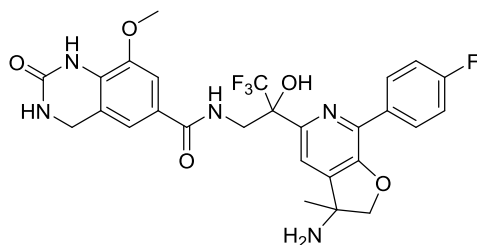
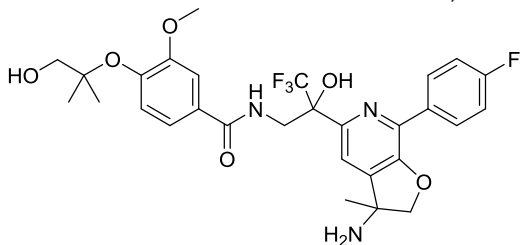
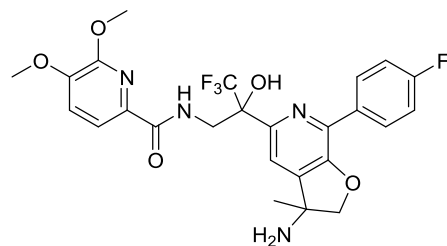
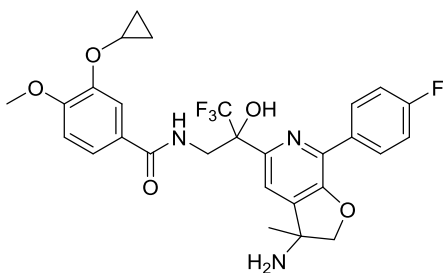
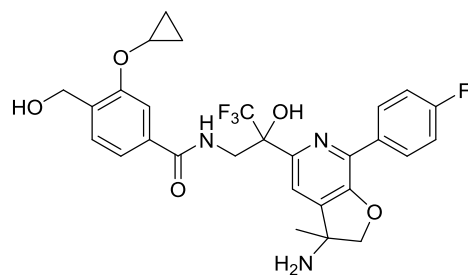
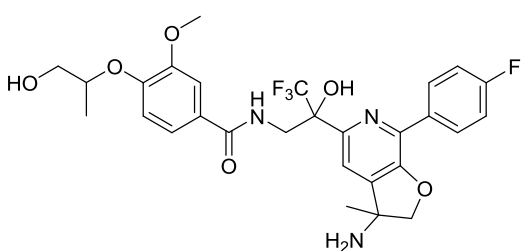
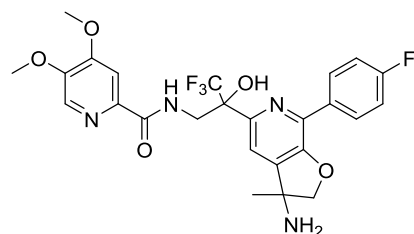
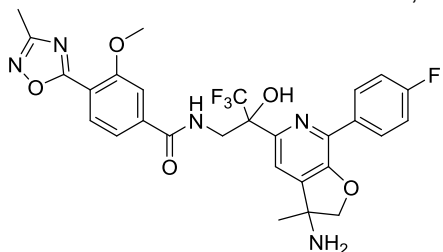
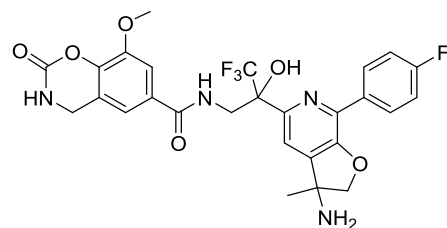
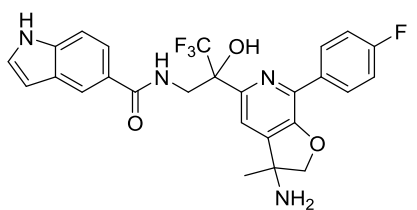
В деяких варіантах втілення Y може являти собою необов'язково заміщений бензофуран.

- В деяких варіантах втілення Y може являти собою необов'язково заміщений індол. В деяких варіантах втілення Y може являти собою заміщений індол. В деяких варіантах втілення цей індол може бути заміщений 1, 2, 3 або більше разів фенілом (заміщеним або незаміщеним), C_{1-4} алкілом та/або галогеном. В інших варіантах втілення Y може являти собою незаміщений індол.
- 35 В деяких варіантах втілення Y може бути замінена одним або декількома галогенами. В

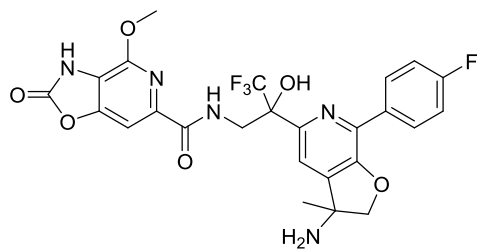
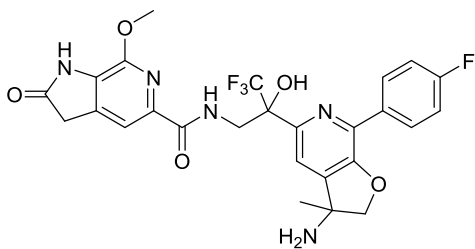
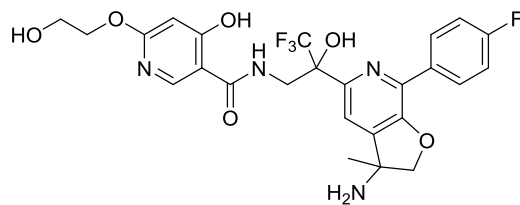
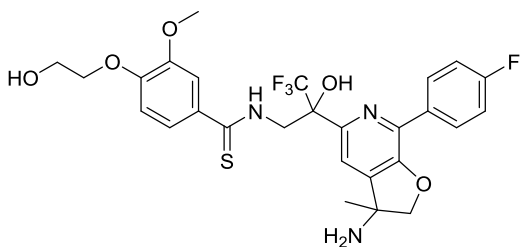
деяких варіантах втілення Y може бути заміщена одним або декількома незаміщеними C₁₋₄ алкілами. В деяких варіантах втілення Y може бути заміщена декількома або декількома гідрокси. В деяких варіантах втілення Y може бути заміщена одним або декількома необов'язково заміщеними фенілами. В деяких варіантах втілення Y може бути заміщена одним або декількома алкокси. В деяких варіантах втілення Y може бути заміщена одним або декількома ацилами. В деяких варіантах втілення Y може бути заміщена одним або декількома аміно, монозаміщеними аміно, або дизаміщеними аміно. В деяких варіантах втілення Y може бути заміщена одним або декількома галогеналкілами. В деяких варіантах втілення Y може бути заміщена одним або декількома галогеналкокси. В деяких варіантах втілення Y може бути заміщена одним або декількома C-карбоксі. В деяких варіантах втілення Y може бути заміщена одним або декількома C-амідо. В деяких варіантах втілення Y може бути заміщена одним або декількома гідроксіалкілами.

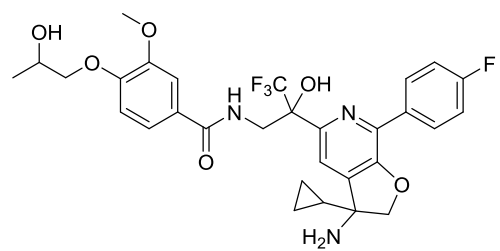
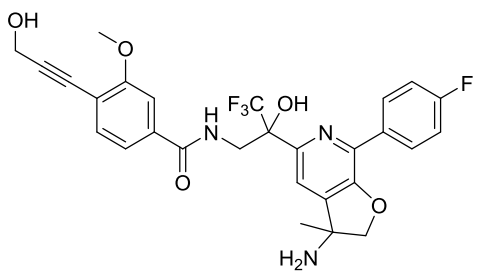
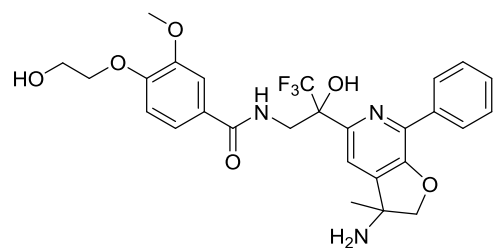
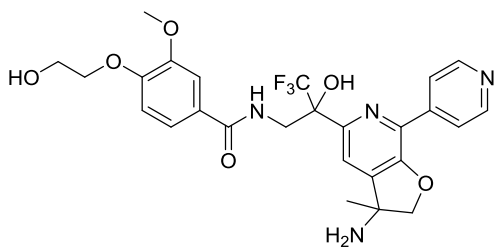
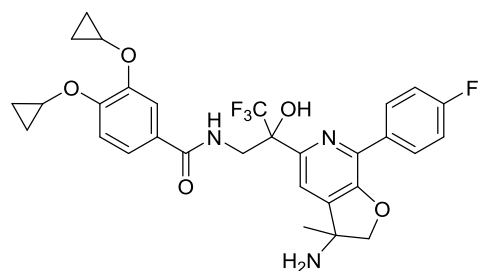
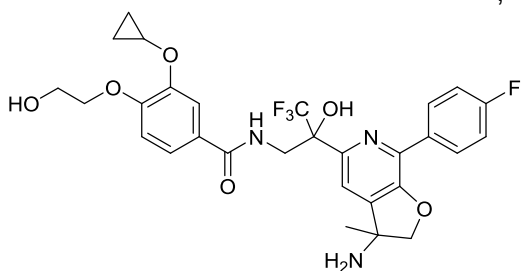
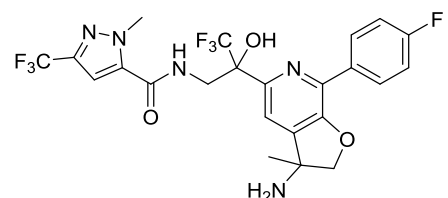
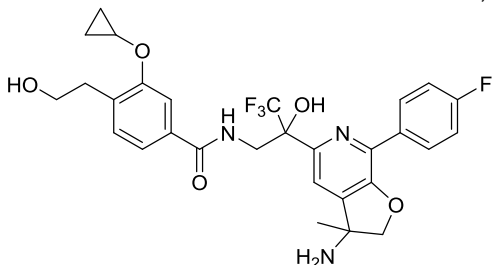
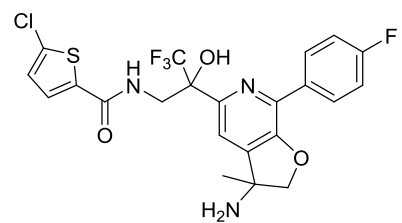
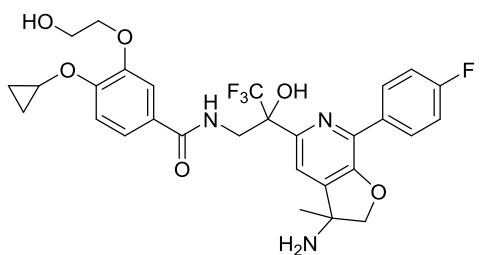
В деяких варіантах втілення сполука за формулою (I) може бути вибрана з наступних сполук:



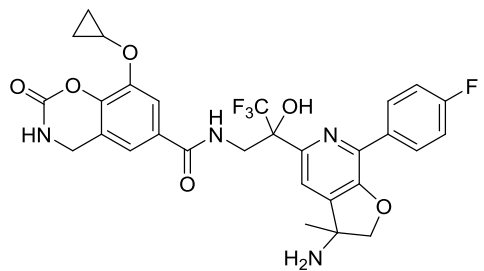
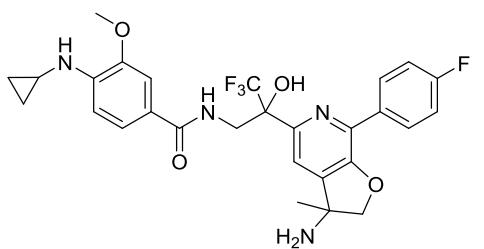
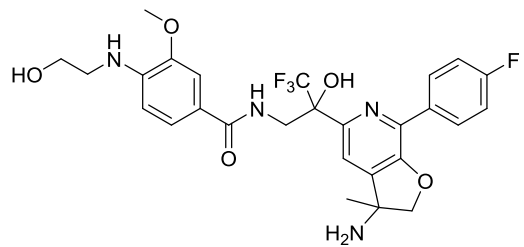
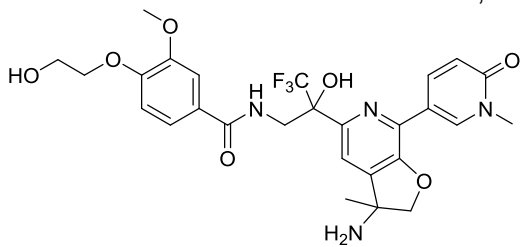


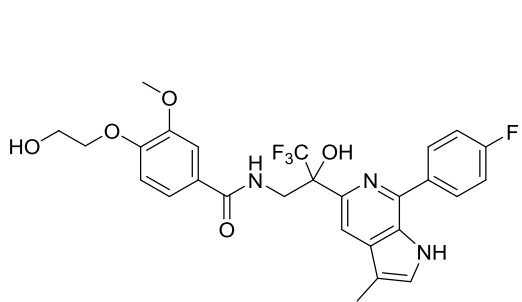
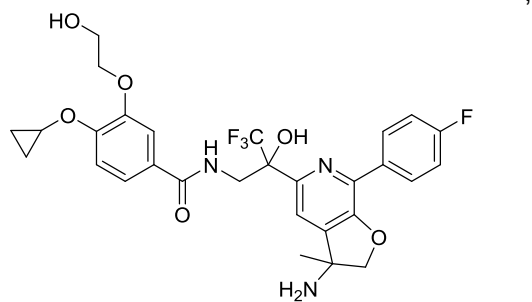
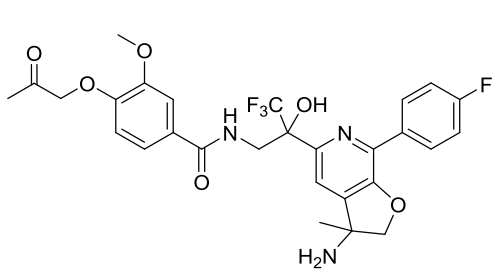
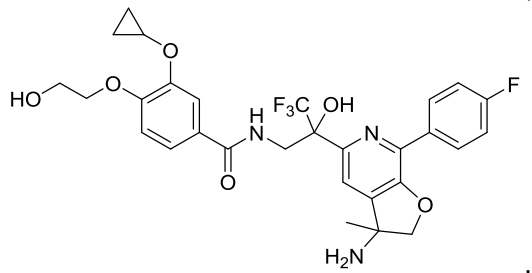
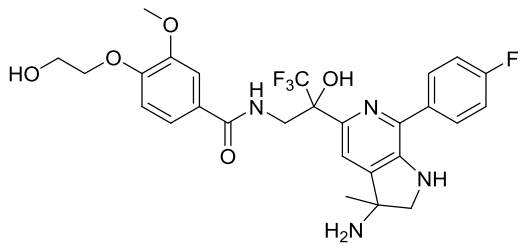
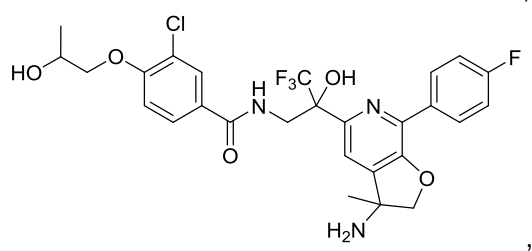
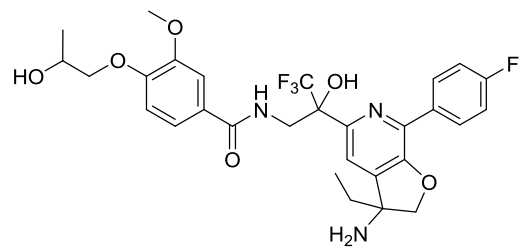
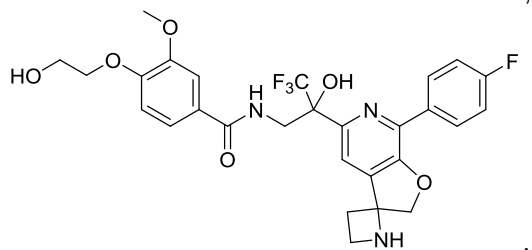
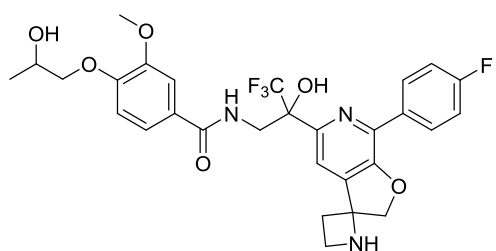
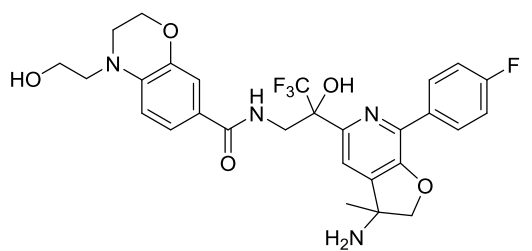
5



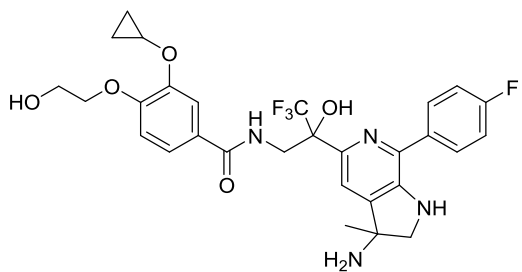
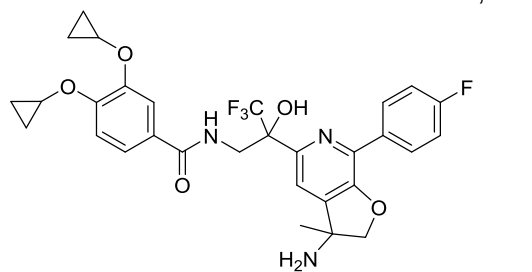


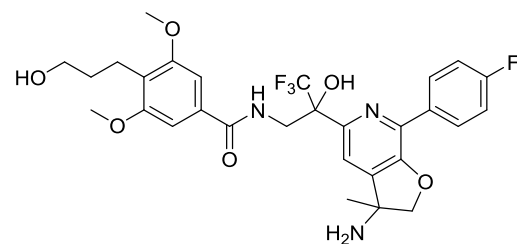
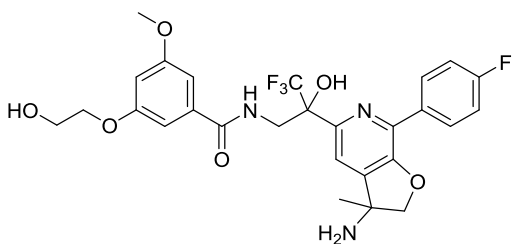
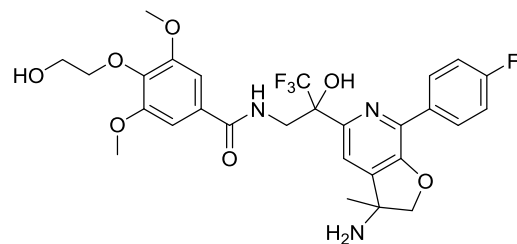
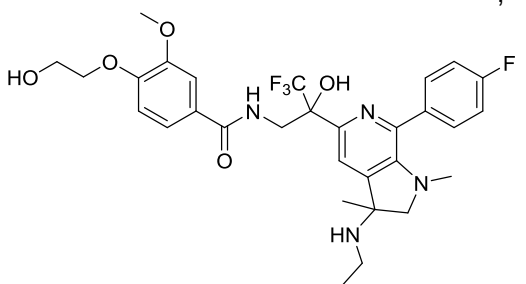
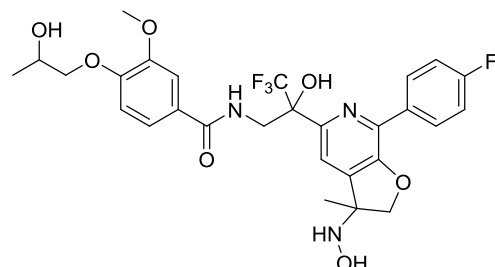
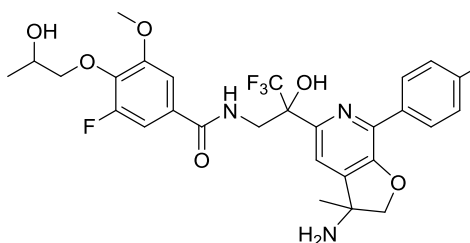
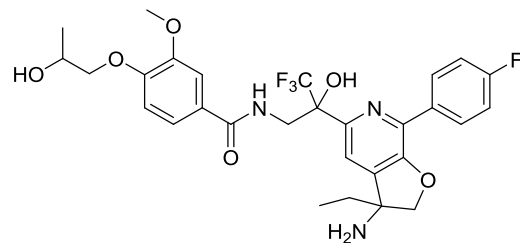
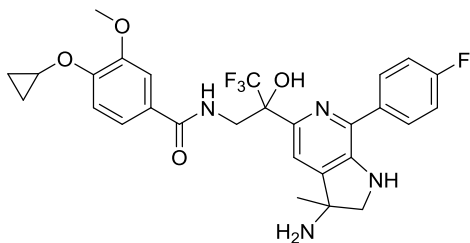
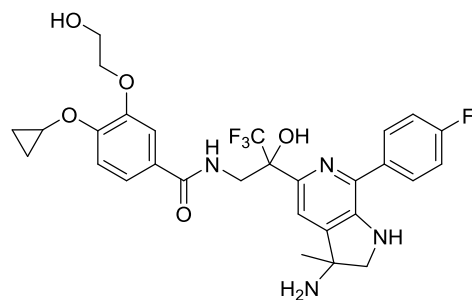
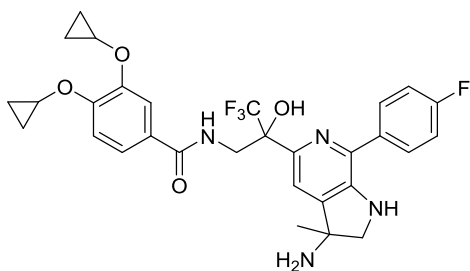
5



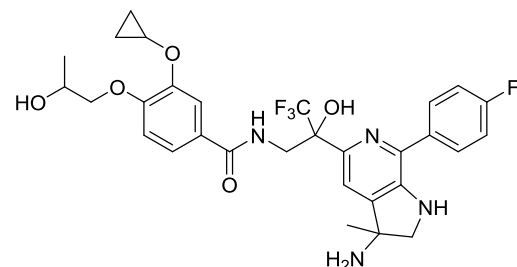
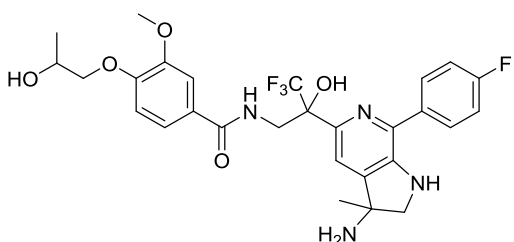


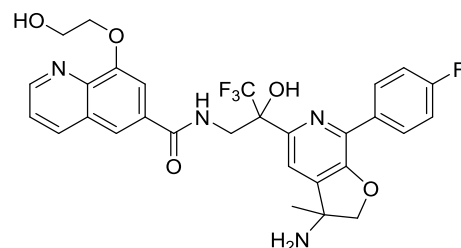
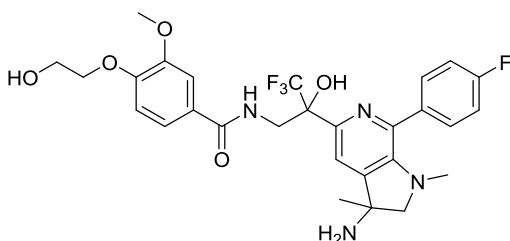
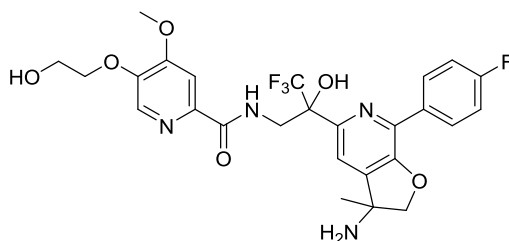
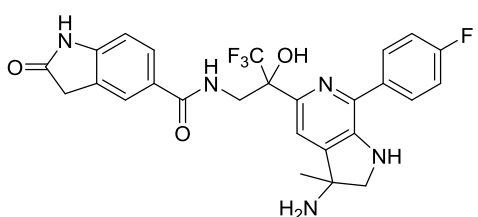
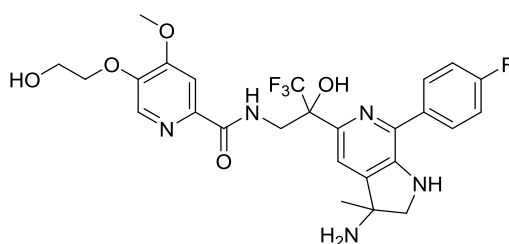
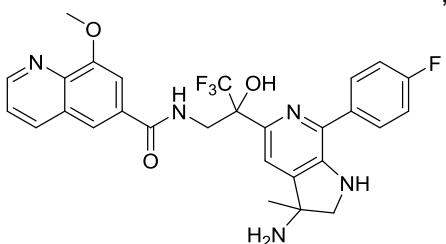
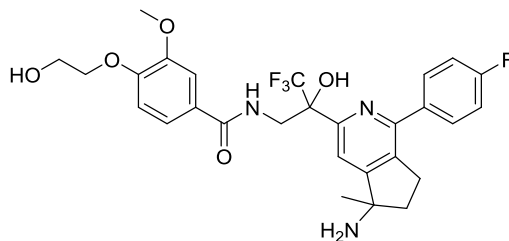
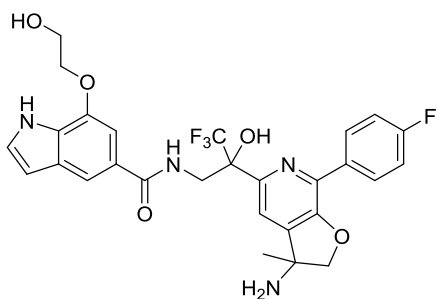
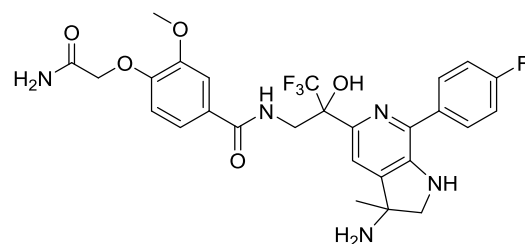
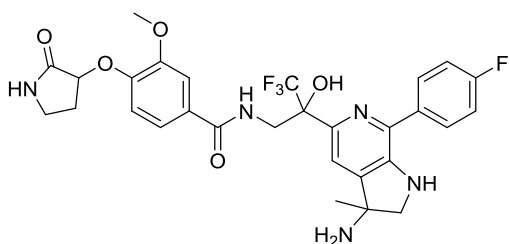
5



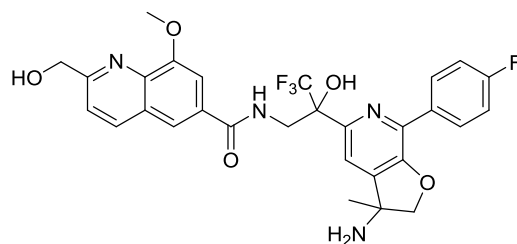
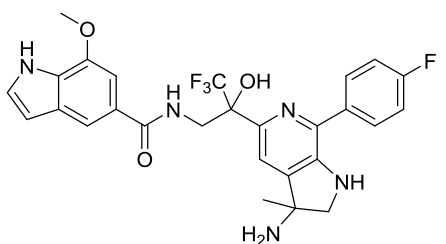
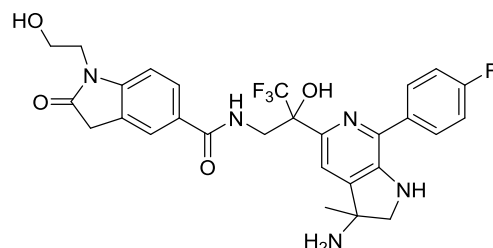
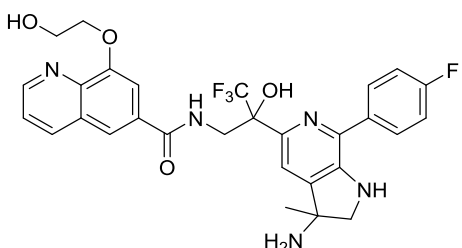


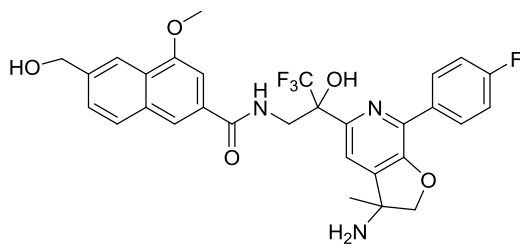
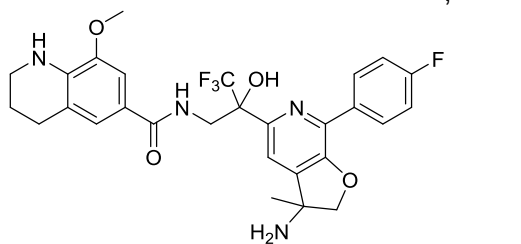
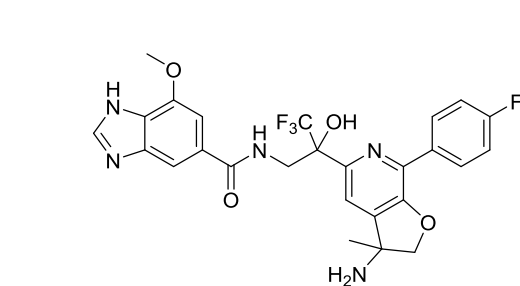
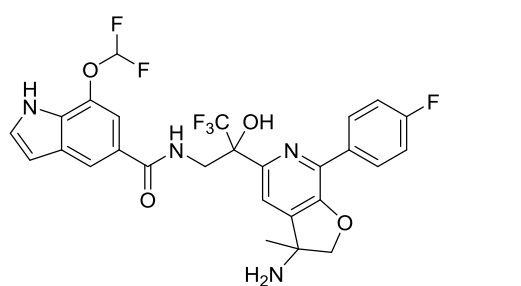
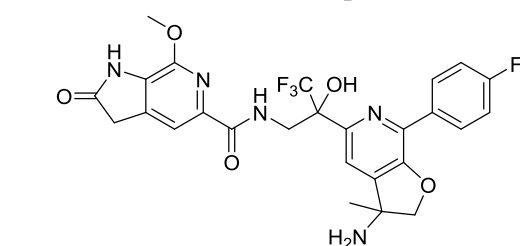
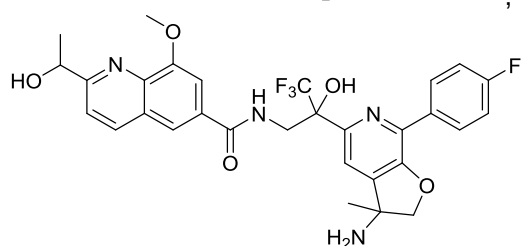
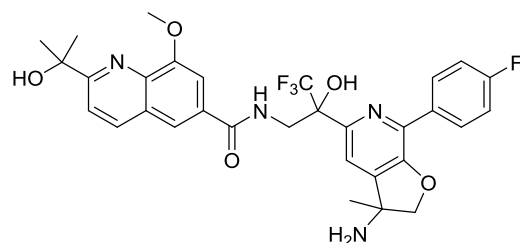
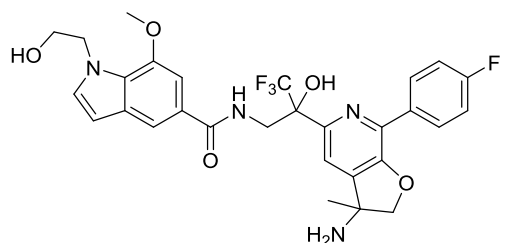
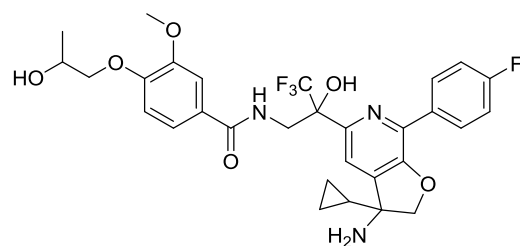
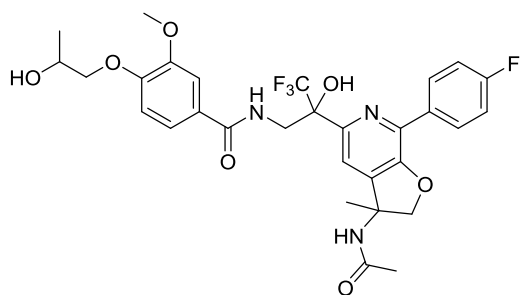
5



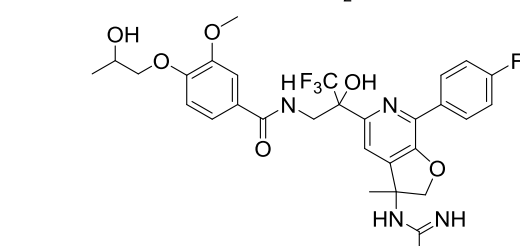
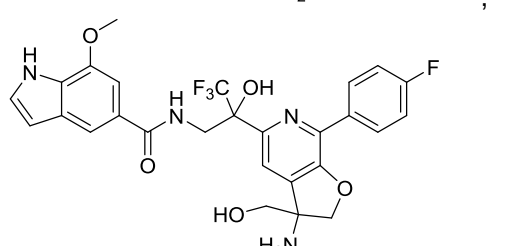
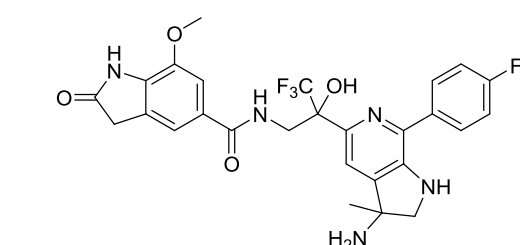
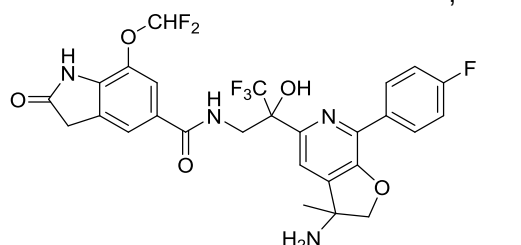


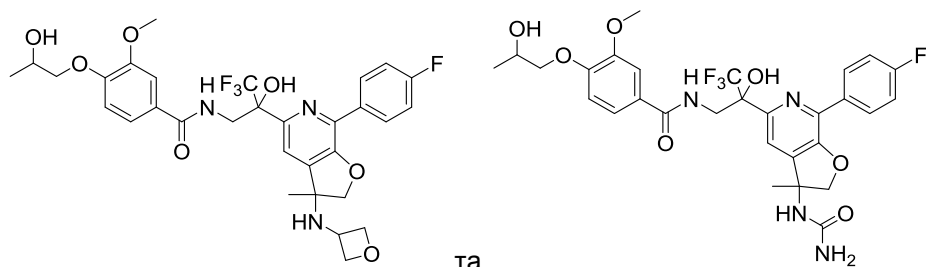
5





5

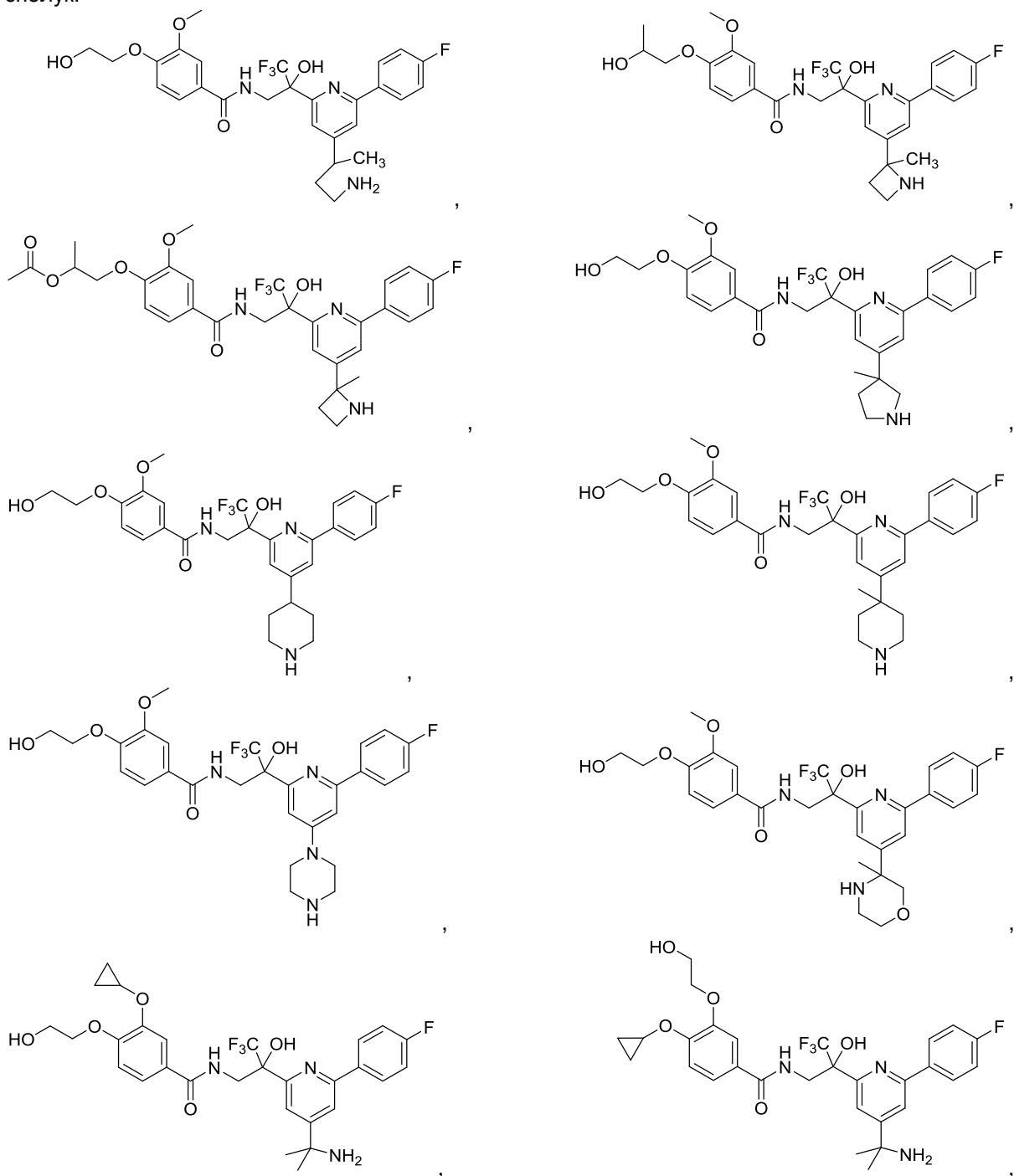


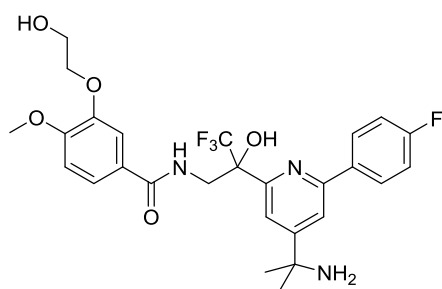


або фармацевтично прийнятних солей вищевказаних сполук.

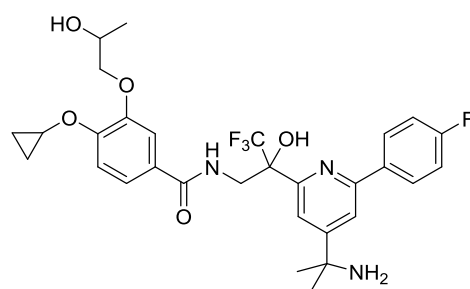
В деяких варіантах втілення сполука за формулою (I) може бути вибрана з наступних сполук:

5

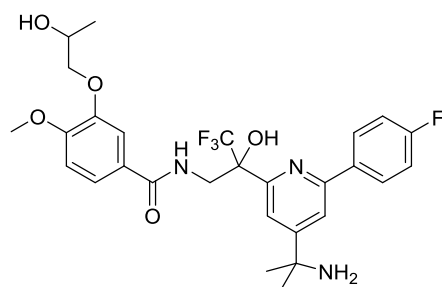




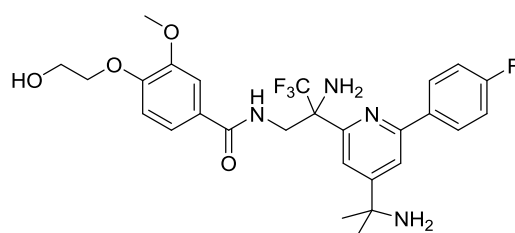
,



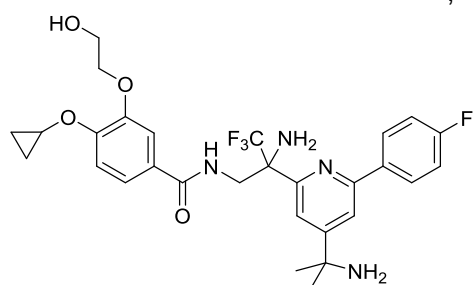
,



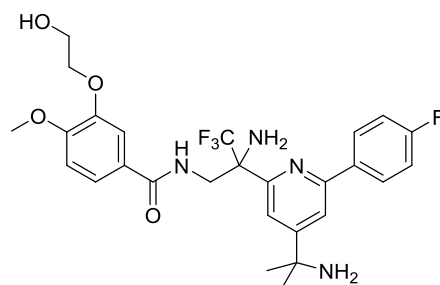
,



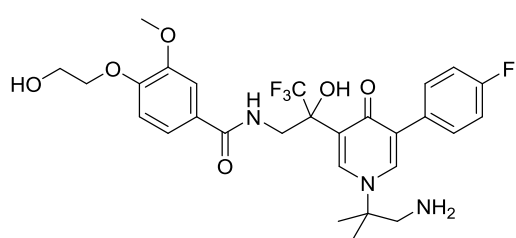
,



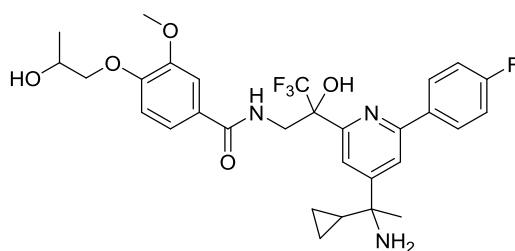
,



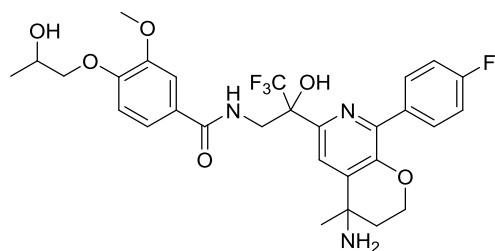
,



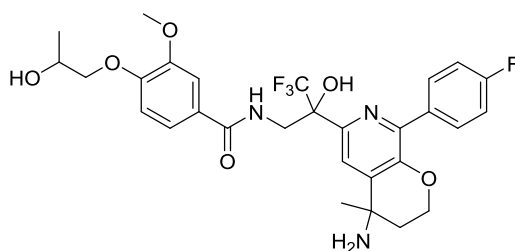
,



,

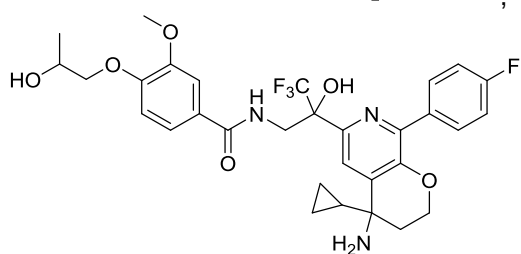


,

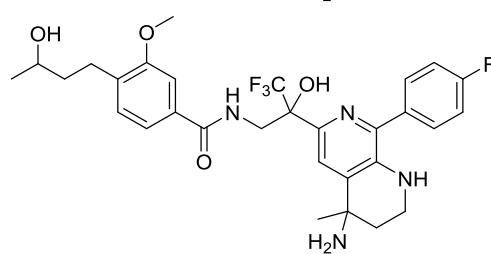


,

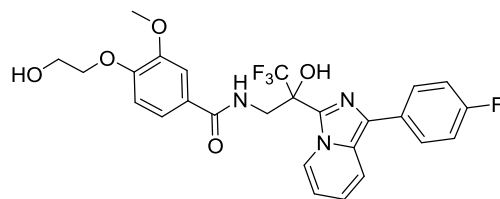
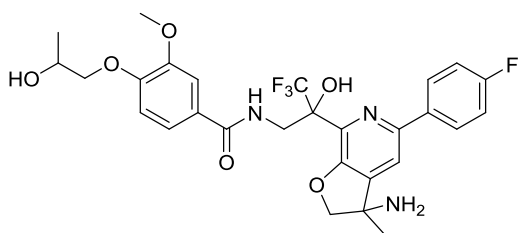
5



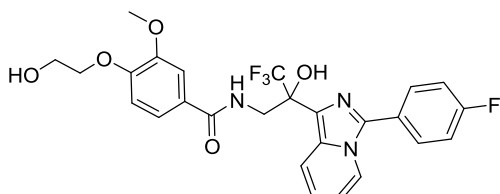
,



,

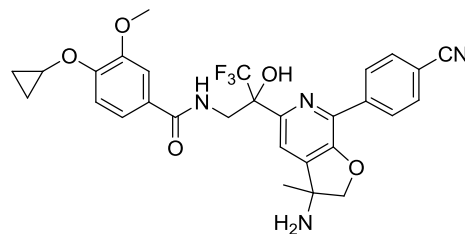
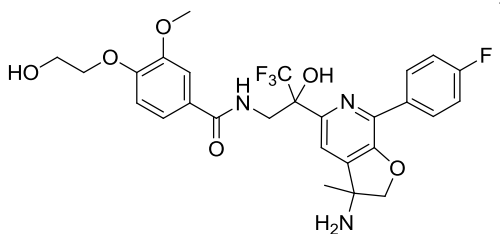
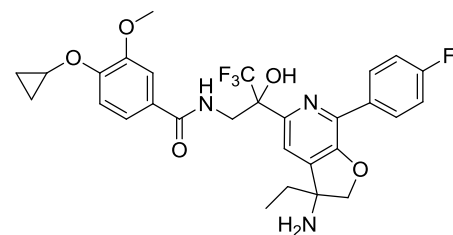
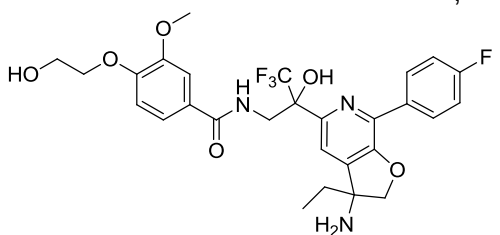
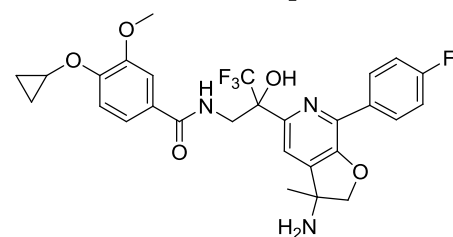
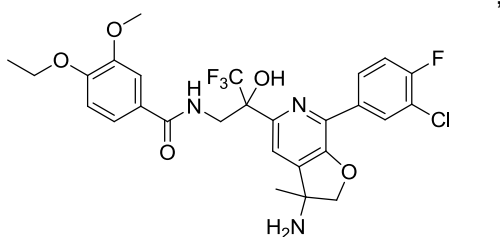
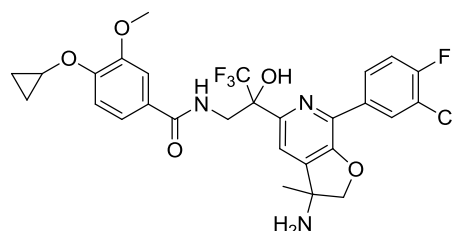
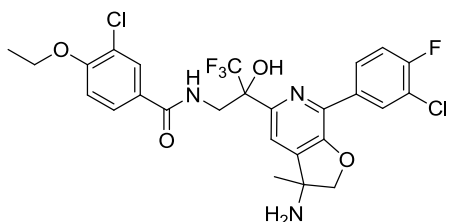


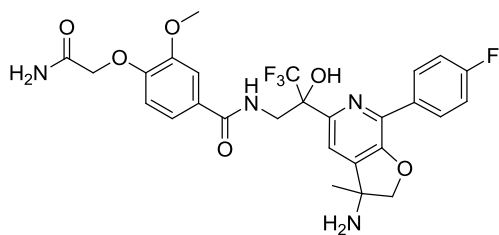
та



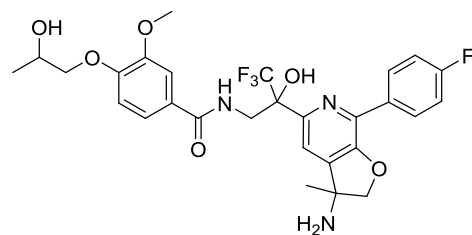
або фармацевтично прийнятних солей вищевказаних сполук.

- В деяких варіантах втілення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль не можуть являти собою сполуку, зазначену в публікації РСТ міжнародної заявки на патент № 2014/031784, опублікованій 27 лютого 2014 р. В деяких варіантах втілення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль не можуть являти собою сполуку, зазначену в публікації РСТ США № 2015/0065504, опублікованій 5 березня 2015 р. В деяких варіантах втілення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль не можуть бути вибрані 3:

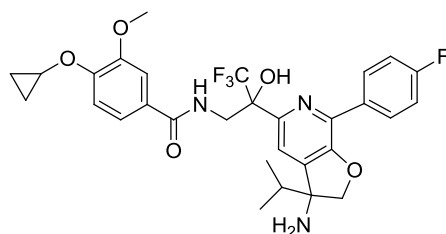




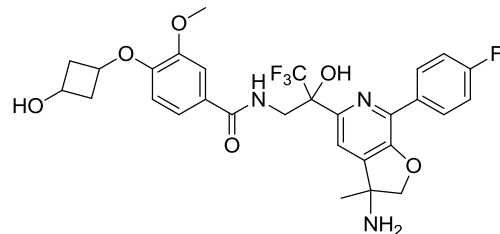
,



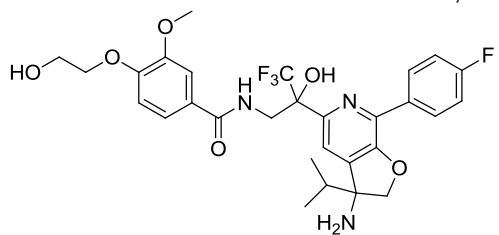
,



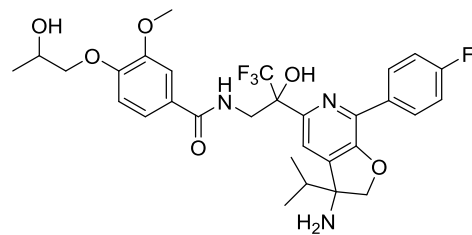
,



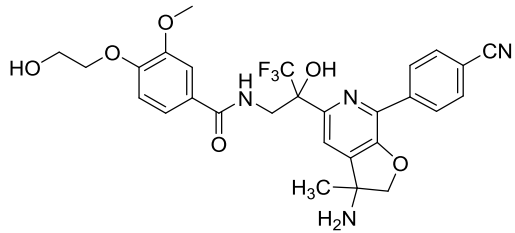
,



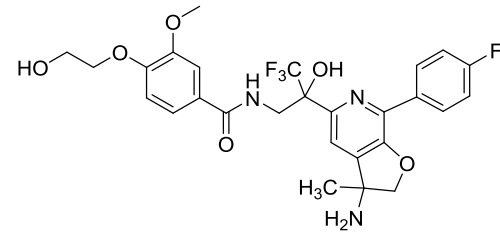
,



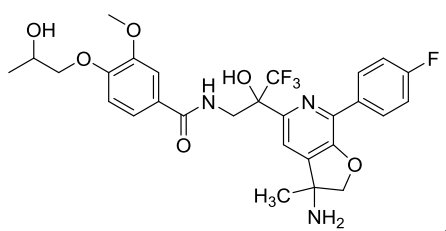
,



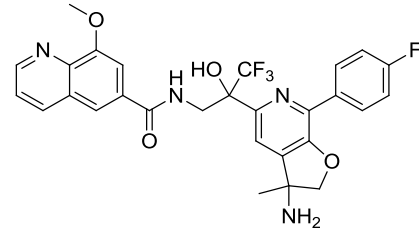
,



,

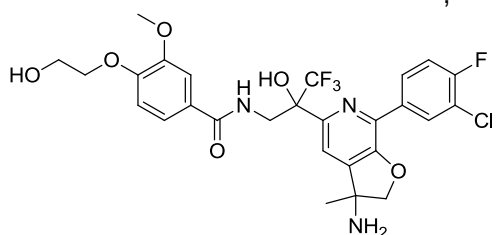


,

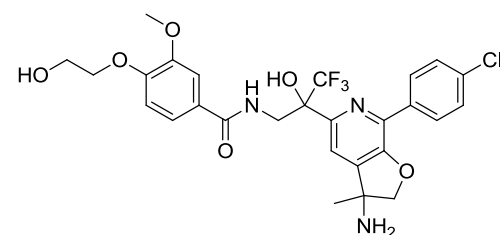


,

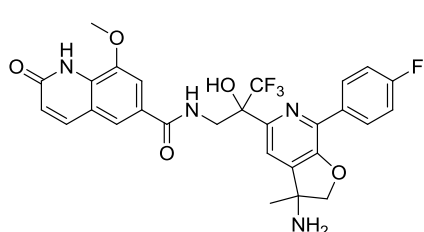
5



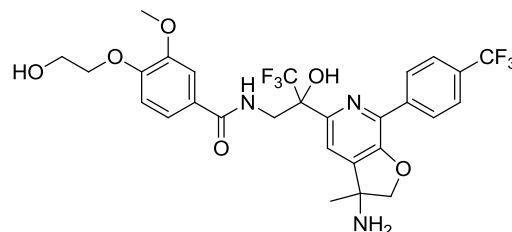
,



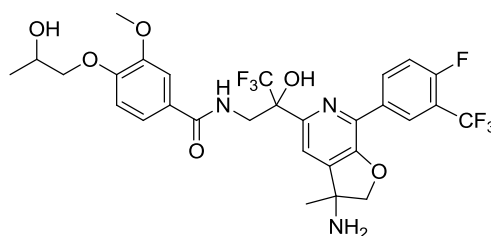
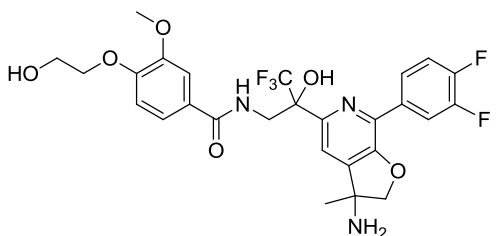
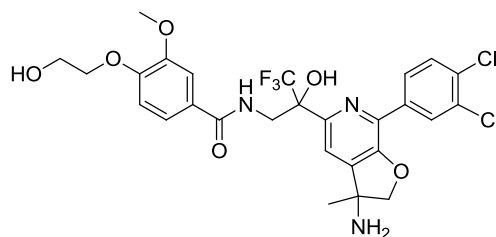
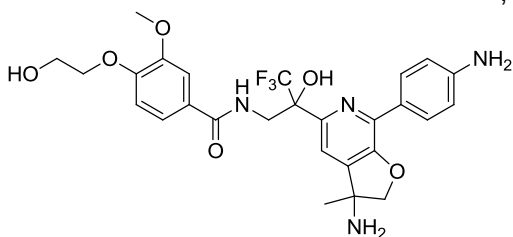
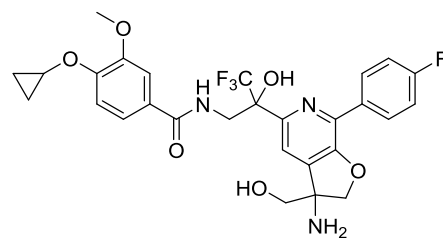
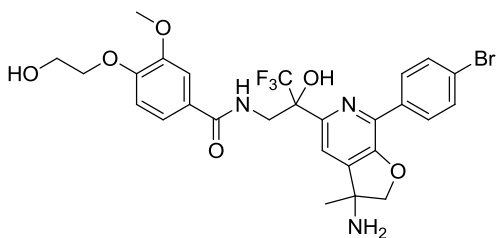
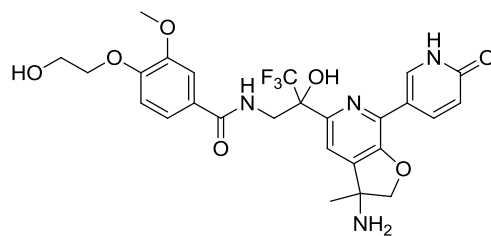
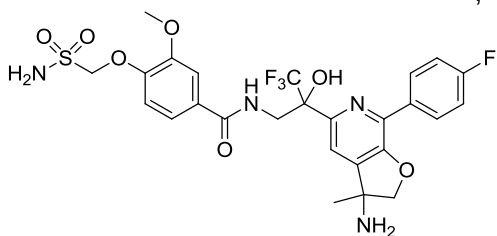
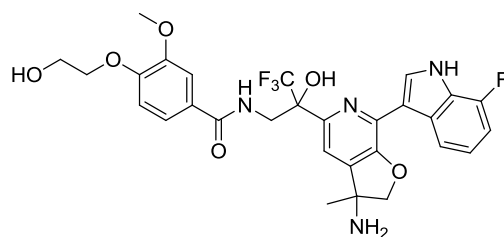
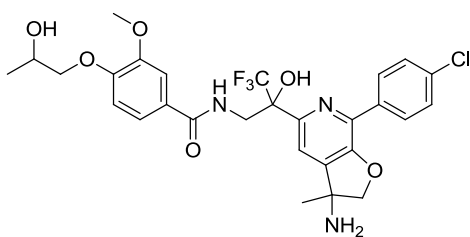
,



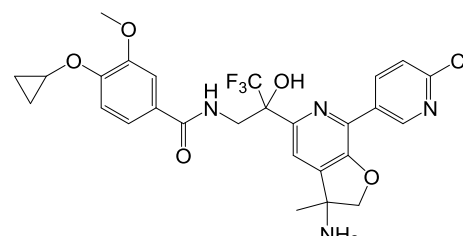
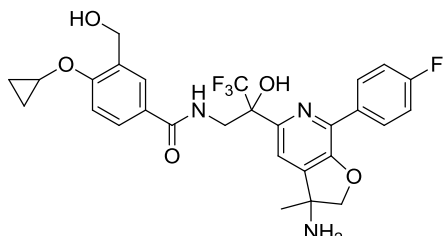
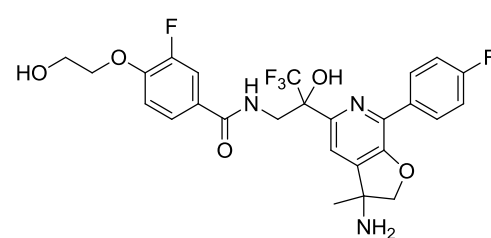
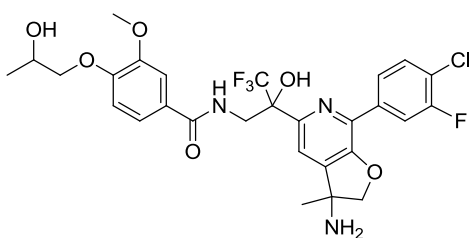
,

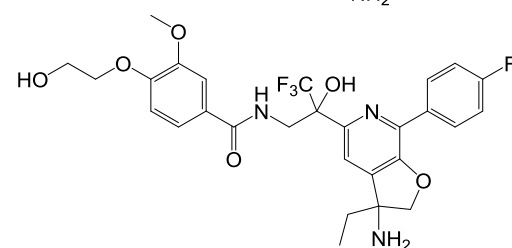
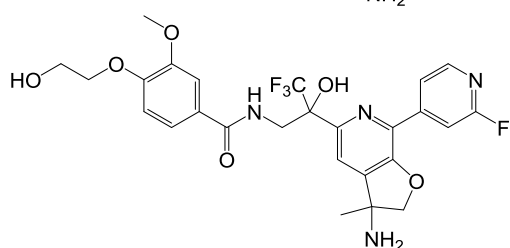
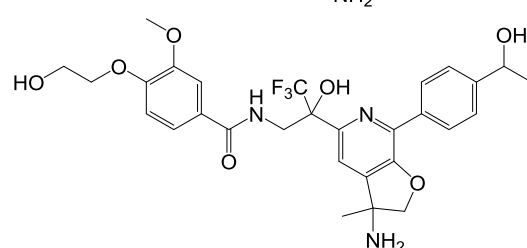
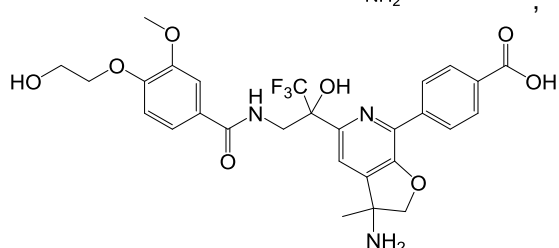
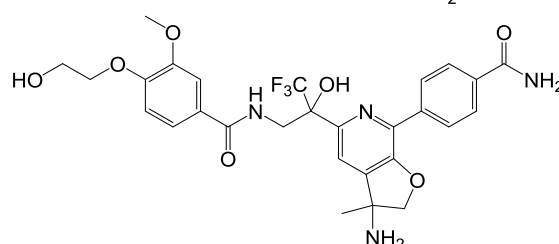
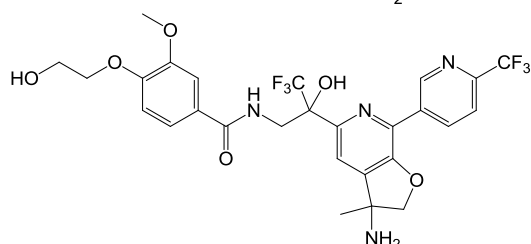
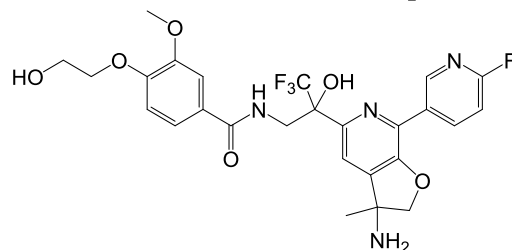
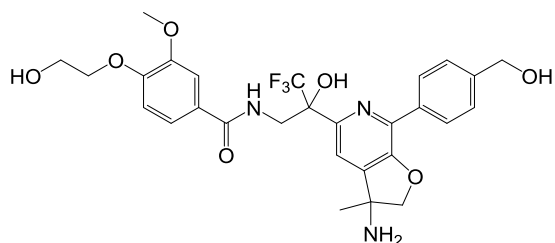
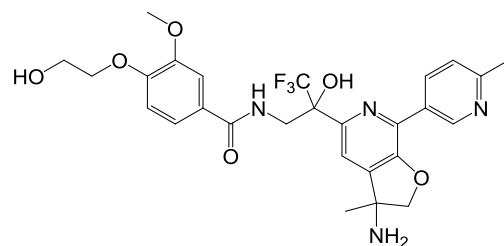
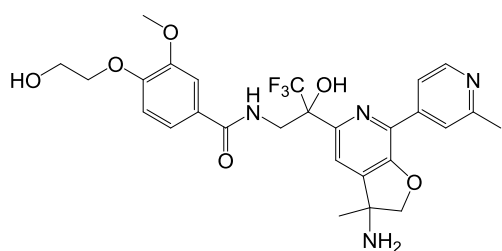


,

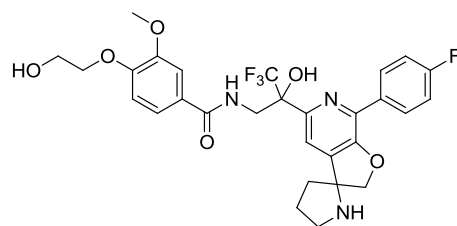
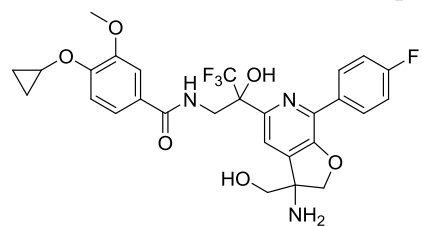


5

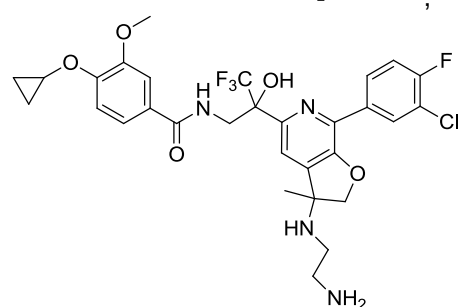




5



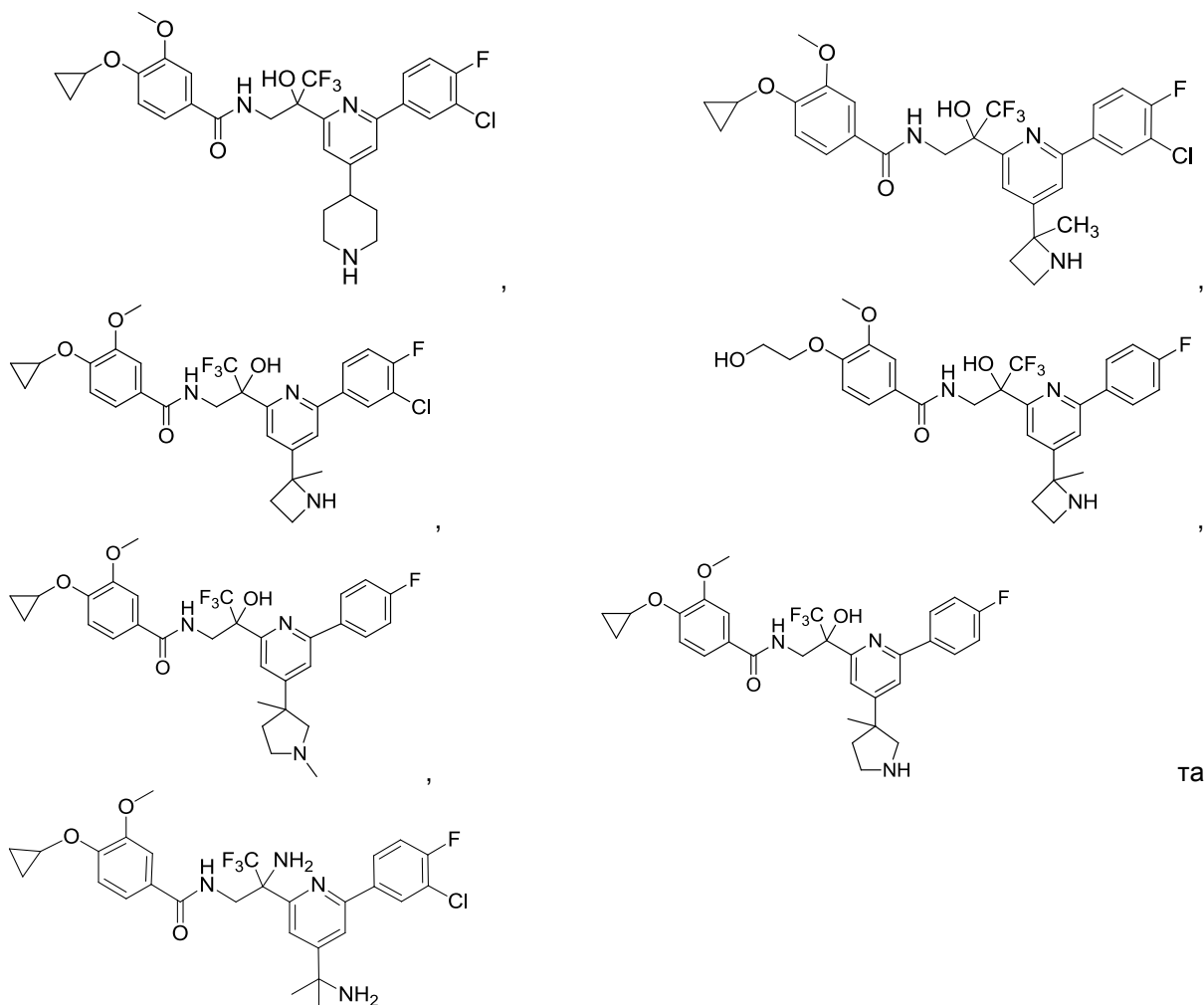
та



або фармацевтично прийнятних солей вищевказаних сполук.

В деяких варіантах втілення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль не можуть бути вибрані з:

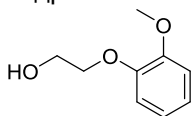
10



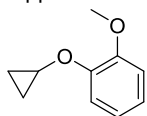
та

5 або фармацевтично прийнятних солей вищевказаних сполук.

В деяких варіантах втілення А не може являти собою монозаміщений феніл. Наприклад, А не може являти собою монохлорзаміщений феніл, монофторзаміщений феніл або моногідроксильзаміщений феніл. В деяких варіантах втілення А не може являти собою



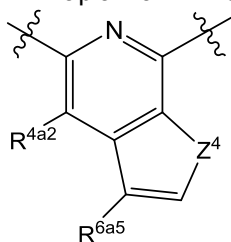
10 В деяких варіантах втілення А не може являти собою



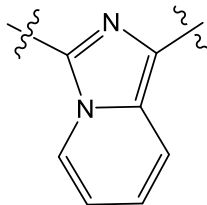
В деяких варіантах втілення У не може являти собою монохлорзаміщений феніл або монобромзаміщений феніл. В деяких варіантах втілення У не може являти собою алкілзаміщений феніл (наприклад, C₁₋₄ алкіл заміщений феніл), галогеналкілзаміщений феніл (наприклад, CF₃ заміщений феніл), амінозаміщений феніл, С-амідо-заміщений феніл (наприклад, -C(=O)NH₂ заміщений феніл), С-карбоксі феніл (наприклад, -C(=O)OH заміщений феніл) або гідроалкілзаміщений феніл (наприклад, -CH(OH)CH₃ заміщений феніл). В деяких варіантах втілення У не може являти собою дизаміщений феніл. Наприклад, У не може являти собою дигалогензаміщений феніл. В деяких варіантах втілення У не може являти собою необов'язково заміщений гетероарил (наприклад, необов'язково заміщений індол або необов'язково заміщений піридин). В деяких варіантах втілення У не може являти собою монозаміщений гетероарил (наприклад, монозаміщений гетероарил, в якому замісник являється собою C₁₋₄ алкіл, аміно, галогеналкіл (наприклад, CF₃), С-амідо (наприклад, -C(=O)NH₂), С-карбоксі (наприклад, -C(=O)OH) або галоген). В інших варіантах втілення У не може являти собою необов'язково заміщений гетероцикліл (наприклад, необов'язково заміщений піридин-2-он). В деяких варіантах втілення У не може являти собою монозаміщений гетероцикліл.

Наприклад, Y не може являти собою монозаміщений гетероарил, в якому замісник являє собою C₁₋₄ алкіл, аміно, галогеналкіл (наприклад, CF₃), C-амідо (наприклад, -C(=O)NH₂), C-карбокси (наприклад, -C(=O)OH) або галоген. В деяких варіантах втілення Z² не може являти собою O. В деяких варіантах втілення L¹ не може являти собою

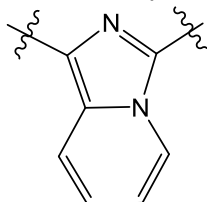
5



В деяких варіантах втілення L¹ не може являти собою

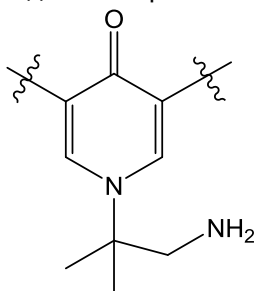


В деяких варіантах втілення L¹ не може являти собою

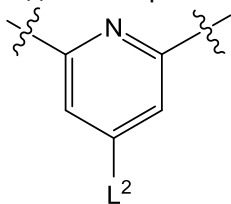


10

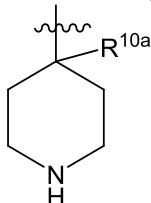
В деяких варіантах втілення L¹ не може являти собою



В деяких варіантах втілення L¹ не може являти собою

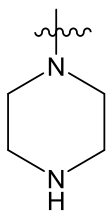


В деяких варіантах втілення L² не може являти собою

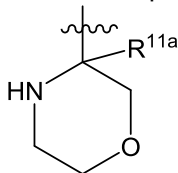


15

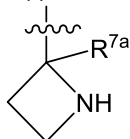
В деяких варіантах втілення L² не може являти собою



В деяких варіантах втілення L^2 не може являти собою

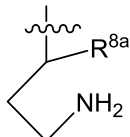


В деяких варіантах втілення L^2 не може являти собою

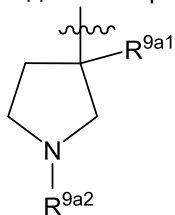


5

В деяких варіантах втілення L^2 не може являти собою

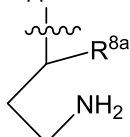


В деяких варіантах втілення L^2 не може являти собою

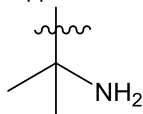


10

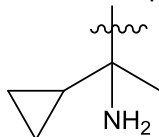
В деяких варіантах втілення L^2 не може являти собою



В деяких варіантах втілення L^2 не може являти собою

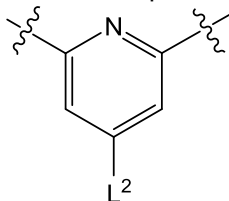


В деяких варіантах втілення L^2 не може являти собою

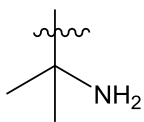


15

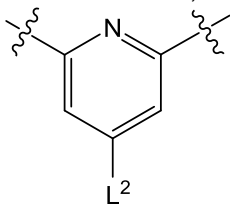
В деяких варіантах втілення, якщо L^1 являє собою



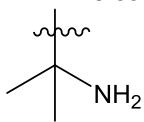
та L^2 являє собою



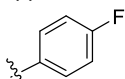
то одна з R^{3a} та R^{3a1} являє собою NH_2 та інша з R^{3a} та R^{3a1} являє собою OH . В деяких варіантах втілення, якщо L^1 являє собою



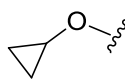
5 L^2 являє собою



одна з R^{3a} та R^{3a1} являє собою CF_3 та інша з R^{3a} та R^{3a1} являє собою OH , тоді Y являє собою

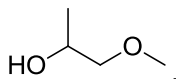


та A являє собою дизаміщений феніл, в якому один замісник являє собою

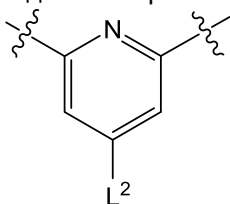


10

та інший замісник являє собою $-O-(CH_2)_{2-4}OH$ або

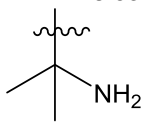


В деяких варіантах втілення, якщо L^1 являє собою



15

L^2 являє собою



тоді одна з R^{3a} та R^{3a1} не може являти собою CF_3 та інша з R^{3a} та R^{3a1} не може являти собою OH . В деяких варіантах втілення R^{9a1} не може являти собою водень. В деяких варіантах втілення R^{9a2} не може являти собою водень. В деяких варіантах втілення R^{10a} не може являти собою водень. В деяких варіантах втілення R^{11a} не може являти собою водень.

20

Фармацевтичні композиції

Деякі варіанти здійснення, описані тут, стосуються фармацевтичної композиції, яка може включати ефективну кількість однієї або кількох сполук, описаних в даному документі (наприклад, сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі), і фармацевтично прийнятний носій, розчинник, ексципієнт або їх комбінації.

25

Термін "фармацевтична композиція" стосується суміші однієї або більше описаних в цьому документі сполук з іншими хімічними компонентами, такими як розчинники або носії. Фармацевтична композиція полегшує введення сполуки в організм. Фармацевтичні композиції також можна отримувати за допомогою введення в реакцію сполук з неорганічними або органічними кислотами, наприклад хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, азотною кислотою, фосфорною кислотою, метансульфоновою кислотою, етансульфоновою кислотою, р-толуолсульфоновою кислотою й саліциловою кислотою. Фармацевтичні композиції можна, по суті, пристосовувати до конкретного призначеного шляху введення.

30

Термін "фізіологічно прийнятний" визначає носій, розчинник або ексципієнт, який не відміняє біологічну активність і властивості сполуки й не завдає шкоди або ушкоджень тварині, для введення в яку призначається така композиція.

У цьому документі термін "носій" стосується сполуки, яка полегшує введення сполуки в клітини або тканини. Наприклад, без обмежень, диметилсульфоксид (ДМСО) являє собою широко використовуваний носій, який полегшує поглинання багатьох органічних сполук клітинами або тканинами суб'єкта.

У цьому документі термін "розчинник" стосується інгредієнту у фармацевтичній композиції, який не має оціненої фармакологічної активності, але може бути фармакологічно необхідним або бажаним. Наприклад, розчинник можна використовувати для збільшення об'єму активного лікарського засобу, маса якого занадто мала для виготовлення та/або введення. Крім того, це може бути рідина для розчинення лікарського засобу для введення за допомогою ін'єкції, проковтування або інгаляції. Загальноновживаною формою розчинника в цій області є буферний водний розчин, такий як, без обмежень, фосфатно-сольовий буферний розчин, який імітує рівень рН й ізотонічність людської крові.

У цьому документі термін "ексципієнт" стосується по суті інертної речовини, яку додають до фармацевтичної композиції для надання цій композиції, без обмежень, об'єму, консистенції, стабільності, здатності до зв'язування, здатності до змащування, дезинтеграційної здатності. "Розчинник" є типом ексципієнта.

Описані в цьому документі фармацевтичні композиції можна вводити пацієнту-людині per se або в фармацевтичних композиціях, де вони змішані з іншими інгредієнтами, як при комбінованій терапії, або носіями, розчинниками, ексципієнтами чи їх комбінаціями. Належний склад залежить від обраного шляху введення. Фахівцю в цій галузі відомі методики виготовлення та введення описаних в цьому документі сполук.

Описані в цьому документі фармацевтичні композиції можна виготовляти загальновідомим способом, наприклад, за допомогою загальноновживаних процесів змішування, розчинення, гранулювання, створення драже, розтирання, емульгування, інкапсуляції, включення або таблетування. Крім того, активні інгредієнти містяться в кількості, ефективній для досягнення передбаченого для них призначення. Багато сполук, використовуваних в описаних в цьому документі фармацевтичних комбінаціях, можна надавати у вигляді солей з фармацевтично сумісними протіонами.

У даній області існує безліч методик введення сполуки, включаючи, без обмежень, пероральне, ректальне, інгаляційне, місцеве, аерозольне, введення ін'єкцією й парентеральне введення, включаючи внутрішньом'язові, підшкірні, внутрішньовенні, інтрамедулярні ін'єкції, інтратекальні, прямі інтравентрикулярні, інтраперитонеальні, інтраназальні й інтраокулярні ін'єкції.

Сполуки можна також вводити місцевим, а не системним способом, наприклад, за допомогою ін'єкції або імплантування сполуки безпосередньо в уражену область, часто у вигляді депо або складів з уповільненим вивільненням. Крім того, сполуки можна водити в системі націленої доставки лікарського засобу, наприклад, в ліпосомі, покритій тканинноспецифічним антитілом. Ліпосоми будуть націлені на даний орган і будуть селективно їм поглинатися. Наприклад, для доставки до осередків респіраторної інфекції бажаними є інтраназальний і інгаляційний шляхи введення.

Композиції можуть за необхідності бути розміщені в пакувальному або дозуючому пристрої, який може містити одну або декілька дозованих форм, що містять активний інгредієнт. Упаковка може, наприклад, містити металеву фольгу або полімерну плівку, як, наприклад, блістер. Пакувальний або дозуючий пристрій може супроводжуватися інструкцією з введення. Пакувальний пристрій або диспенсер також може супроводжуватися доданим до контейнера повідомленням у формі, визначеній урядовим органом, який регулює виробництво, застосування або продаж фармацевтичних препаратів, до того ж повідомлення містить дозвіл органу на застосування такої форми лікарського засобу для введення людині або для ветеринарного застосування. Таке повідомлення, наприклад, може являти собою маркування, схвалене Управлінням з контролю за продуктами й лікарськими засобами США для лікарських засобів, що відпускаються за рецептом, або схвалений листок-вкладку для продукту. Композиції, які можуть містити сполуку, описану в цьому документі, включену в сумісний фармацевтичний носій, також можуть бути приготовані, поміщені у відповідний контейнер і марковані як застосовні для лікування вказаного стану.

Способи застосування

Деякі варіанти здійснення, описані в даному документі, стосуються способу лікування, полегшення та/або профілактики вірусної інфекції параміксовірусу, який може включати

парагрипу людини 3 (HPIV-3). В інших варіантах здійснення вірусна інфекція парагрипу людини може бути викликана вірусом парагрипу людини 4 (HPIV-4). У деяких варіантах здійснення одна або декілька сполук за формулою (I) або їх фармацевтично прийнятна сіль може бути використана для лікування або полегшення симптомів інфекції, викликані одним або декількома підтипами вірусу парагрипу людини. Наприклад, одна або декілька сполук за формулою (I) або їх фармацевтично прийнятна сіль може бути використана для лікування вірусу парагрипу людини HPIV-1 і/або вірусу парагрипу людини HPIV-3.

Одна або декілька сполук за формулою (I) або їх фармацевтично прийнятна сіль, які можуть бути використані для лікування, полегшення симптомів і/або профілактики вірусної інфекції, викликані параміксовірусом, можуть являти собою одну або декілька сполук за формулою (I) або їх фармацевтично прийнятну сіль, що представлені в одному з варіантів здійснення, описаних в пунктах [0078] - [0148].

У цьому документі термін "суб'єкт" стосується тварини, яка є об'єктом лікування, спостереження або експерименту. До "тварини" відносяться холонокровні й теплокровні хребетні й безхребетні, такі як риби, молюски, рептилії і, зокрема, ссавці. До "ссавців" відносяться, без обмежень, миші, щури, кролики, морські свинки, собаки, кішки, вівці, кози, корови, коні, примати, такі як мавпи, шимпанзе й людиноподібні мавпи, і, зокрема, люди. У деяких варіантах здійснення суб'єкт являє собою людину.

У цьому документі терміни "профілактика" і "запобігання" означають зниження ефективності реплікації вірусів і/або пригнічення реплікації вірусів у суб'єкта, який приймає сполуки, на рівні, більшому ніж у суб'єкта, який не приймає сполуки. Приклади форм профілактики включають профілактичне введення суб'єкту, який піддавався або може піддаватися впливу інфекційного агента, такого як параміксовірус (наприклад, RSV).

У цьому документі терміни "лікувати", "лікуючий", "лікування", "терапевтичний" і "терапія" необов'язково означають повне лікування або усунення захворювання або стану. Будь-яке полегшення будь-яких небажаних ознак і симптомів захворювання або стану на будь-якому рівні можна розглядати в якості лікування й/або терапії. Крім того, лікування може включати в себе дії, які можуть погіршити загальний стан або зовнішній вигляд суб'єкта й можуть позитивно впливати на один або кілька симптомів або аспектів захворювання, при цьому приводячи до виникнення впливів на інші аспекти захворювання або на незв'язані системи, який можуть бути розглянуті як небажані явища.

Терміни "терапевтично ефективна кількість" і "ефективна кількість" використовуються для позначення кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, що викликає позначену біологічний або медичний відповідь. Наприклад, терапевтично ефективною кількістю сполуки може бути кількість, необхідна для профілактики, лікування, а також полегшення або усунення одного або декількох симптомів або станів захворювання, або продовження життя суб'єкта, що отримує лікування. Така відповідь може відбуватися в тканині, системі органів, організмі тварини або людини й включати пом'якшення ознак або симптомів захворювання, що лікується. Визначення ефективної кількості добре відомо фахівцям в даній галузі в світлі представленого в цьому документі опису. Терапевтично ефективна кількість сполук, описаних в цьому документі, необхідна в якості дози, буде залежати від способу введення, виду тварини, що отримує лікування, включаючи людину, та фізичних особливостей конкретної тварини. Дозу можна коригувати для досягнення бажаного ефекту, але ця процедура буде залежати від таких факторів як маса тіла, режим харчування, одночасне вживання лікарських засобів, а також інших чинників, які будуть очевидні фахівцям в даній галузі.

Фахівцям в даній галузі відомі різні індикатори для визначення ефективності способу лікування вірусної інфекції, такої як параміксовірусна інфекція. Приклади прийнятих індикаторів включають, без обмежень, зниження вірусного навантаження, зменшення реплікації вірусів, пригнічення вірусної РНК, зменшення часу до серологічної конверсії (відсутності визначеного вірусу в сироватці крові пацієнта), зменшення клінічних проявів або смертності в клінічному результаті та/або інші індикатори реагування захворювання.

У деяких варіантах здійснення ефективна кількість сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі являє собою кількість, що ефективно знижує титри вірусу до по суті невизначених або надзвичайно низьких рівнів, наприклад, до менше ніж $1,7 \log_{10}$ еквівалентів бляшкоутворюючих одиниць (PFUe)/мл або менше ніж $0,3 \log_{10}$ еквівалентів бляшкоутворюючих одиниць (PFUe)/мл. У деяких варіантах здійснення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може знижувати вірусне навантаження в порівнянні з вірусним навантаженням перед введенням комбінації (наприклад, через 60 годин після отримання початкової дози комбінації). У деяких варіантах здійснення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, описані в цьому документі, можуть знижувати вірусне

навантаження до менше ніж $1,7 \log_{10}$ (PFUe)/мл або менше ніж $0,3 \log_{10}$ (PFUe)/мл. У деяких варіантах здійснення комбінація сполук, описаних в цьому документі, може забезпечувати зниження титру вірусів в сироватці крові суб'єкта в діапазоні від близько $1,5\text{-log}$ до близько $2,5\text{-log}$, зниження від близько 3-log до близько 4-log або зниження на більше ніж близько 5-log порівняно з вірусним навантаженням до введення комбінації. Наприклад, вірусне навантаження вимірюється перед введенням комбінації і через кілька годин після отримання початкової дози комбінації (наприклад, 60 годин після отримання початкової дози комбінації).

У деяких варіантах здійснення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може викликати щонайменше, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100-кратне або більше зниження реплікації параміксовірусу в порівнянні з рівнем до лікування при визначенні через кілька годин після отримання початкової дози комбінації (наприклад, через 60 годин після отримання початкової дози комбінації). У деяких варіантах здійснення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, описані в цьому документі, можуть викликати зниження реплікації параміксовірусу в порівнянні з рівнями до лікування в діапазоні від близько 2 до близько 5 разів, від близько 10 до близько 20 разів, від близько 15 до близько 40 раз або від близько 50 до близько 100 разів. У деяких варіантах здійснення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може викликати зменшення реплікації параміксовірусу 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 $3 \log$, від $3 \log$ до $3,5 \log$ або від $3,5$ до $4 \log$ порівняно зі зменшенням реплікації параміксовірусу, що забезпечується рибавірином (Virazole®), або дозволяє забезпечити таке ж зниження, як при лікуванні рибавірином (Virazole®), за більш короткий час, наприклад, за одну добу, дві доби, три доби, чотири доби або п'ять діб в порівнянні зі зниженням, що досягається після 5 діб терапії рибавірином (Virazole®).

Через деякий час у інфекційних агентів може розвиватися резистентність до одного або більше терапевтичних агентів. У цьому документі термін "резистентність" стосується вірусного штаму, що демонструє відстрочену, знижену та/або нульову відповідь на терапевтичний агент або агенти. Наприклад, після лікування антивірусним агентом вірусне навантаження суб'єкта, інфікованого резистентним вірусом, може бути знижене на меншому рівні в порівнянні із значенням зниження вірусного навантаження, демонстрованого у суб'єкта, інфікованого нерезистентним штамом. У деяких варіантах здійснення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть вводитися суб'єкту, інфікованому RSV, що стійкий до одного або кількох інших анти-RSV-агентів (наприклад, рибавіріну). У деяких варіантах здійснення, коли суб'єкти піддаються лікуванню сполукою за формулою (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю, розвиток резистентних штамів RSV затримується в порівнянні з розвитком штамів RSV, резистентних до інших препаратів проти RSV.

У деяких варіантах здійснення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть знижувати відсоткове співвідношення суб'єктів, у яких виявляються ускладнення вірусної інфекції (RSV), в порівнянні з відсотковим співвідношенням суб'єктів, у яких виявляються ускладнення при лікуванні рибавірином. Наприклад, відсоткове співвідношення суб'єктів, які отримують лікування з використанням сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятною солі, описаних в цьому документі, у яких виявляються ускладнення, може становити на 10 %, 25 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % і 90 % менше в порівнянні з суб'єктами, яких лікують рибавірином.

У деяких варіантах здійснення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або фармацевтична композиція, яка включає сполуку, описану в даному документі, можуть використовуватися в комбінації з одним або декількома додатковими агентами. У деяких варіантах здійснення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть використовуватися в комбінації з одним або декількома агентами, які в даний час використовуються при стандартному лікуванні від інфекції, викликаній RSV. Наприклад, додатковим агентом можуть бути рибавірин, палівізумаб і RSV-IGIV. При лікуванні RSV додаткові агенти, спрямовані на знищення RSV, включають, без обмежень, антитіла до RSV, інгібітор гібридного білка, інгібітор N-білка, інгібітор полімерази RSV, інгібітор IMPDH, інтерферон і іншу сполуку, яка пригнічує вірус RSV, або фармацевтично прийнятну сіль будь-якої з вищезазначених сполук. Необмежувачий список прикладів додаткових агентів наведено далі.

| | |
|---------------------------|--|
| антитіла до RSV | RSV-IGIV (RespiGam®); палівізумаб (Synagis®, химерне гуманізоване моноклональне антитіло IgG) мотавізумаб (MEDI-524, гуманізоване моноклональне антитіло) |
| інгібітори злитого білка | 1-циклопропіл-3-[[1-(4-гідроксибутил)бензимидазол-2-іл]метил]імідазо[4,5-с]піридин-2-он (BMS-433771) 4,4'-біс-{4,6-біс-[3-(біс-карбамоїлметил-сульфамоїл)-феніламіно]-(1,3,5)тріазин-2-іламіно}-біфеніл-2,2"-дисульфонова кислота(RFI-641) 4,4'-біс[4,6-ди[3-амінофеніл-N, N-біс(2-карбамоїлетил)-сульфоніліміно]-1,3,5-тріазин-2-іламіно]-біфеніл-2,2'-дисульфонова кислота, динатрієва сіль(CL387626) 2-[[2-[[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]аміно]-4-метил-1Н-бензимидазол-1-іл]-6-метил-3-піридинол (JNJ-2408068) 2-[[6-[[[2-(3-гідроксипропіл)-5-метилфеніл]аміно]метил]-2-[[3-(морфолін-4-іл)пропіл]аміно]бензимидазол-1-іл]метил]-6-метилпіридин-3-ол (TMC-353121) 5,5'-біс[1-(((5-аміно-1Н-тетразоліл)іміно)метил)]2,2',4"-метилідинтрисфенол (VP-14637, MDT-637) N-(2-гідроксіетил)-4-метокси-N-метил-3-(6-метил-[1,2,4]тріазоло[3,4-а]фталазин-3-іл)бензолсульфонамід (P13) 2-((2-((1-(2-аміноетил)піперидин-4-іл)аміно)-4-метил-1Н-бензо[d]імідазол-1-іл)метил)-6-метилпіридин-3-ол (R170591) 1,4-біс(3-метилпіридин-4-іл)-1,4-діазепан (C15) (R)-9b-(4-хлорфеніл)-1-(4-фторбензоїл)-2,3-дигідро-1Н-імідазо[1',2':1,2]піроло[3,4-с]піридин-5(9bH)-он (BTA9981) [2,2-біс(докозилоксі-оксиметил)пропіл-5-ацетамідо-3,5-дидеоокси-4,7,8,9-тетра-О-(натрій-оксисульфоніл)-D-гліцеро-D-галакто-2-нонупіранозид]онат (MBX-300) BTA-C286 N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-амінопіролідін-1-іл)-6-метилпіразоло[1,5-a]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)-4-хлорфеніл)метансульфонамід (GS-5806) нанотіла, спрямовані проти RSV (наприклад, ALX-0171 (тривалентне нанотіло, Ablynx) пептидний інгібітор злиття (наприклад, пептид з послідовністю DEFDAISQVNEKINQSLAFIRKSDELL (T-67) пептид з послідовністю FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST (T-118) |
| інгібітори N-білку | (S)-1-(2-фторфеніл)-3-(2-оксо-5-феніл-2,3-дигідро-1Н-бензо[e][1,4]діазепін-3-іл)сечовина (RSV-604) STP-92 (міРНК доставлена з використанням систем доставки на основі наночасток, SiRNAomics) iKT-041 (Inhibikase) |
| інгібітори полімерази RSV | 6-{4-[(біфеніл-2-ілкарбоніл)аміно]бензоїл}-N-циклопропіл-5,6-дигідро-4Н-тієно[3,2-d][1]бензазепін-2-карбоксамід (YM-53403) N-циклопропіл-5-(4-(2-(піролідін-1-іл)бензамідо)бензоїл)-5,6,7,10-тетрагідробензо[b]циклопента[d]азепін-9-карбоксамід 6-(4-(2-(2-окса-7-азаспіро[3,5]нонан-7-іл)нікотинамідо)бензоїл)-N-циклопропіл-5,6-дигідро-4Н-бензо[b]тієно[2,3-d]азепін-2-карбоксамід 4-аміно-8-(3-{[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]аміно}пропіл)-6,6-диметил-2-(4-метил-3-нітрофеніл)-1Н-імідазо[4,5- год.]ізохінолін-7,9(6H, 8H)-діон (CAS Reg. No. 851658-10-1) 6-(4-(2-(2-окса-7-азаспіро[3,5]нонан-7-іл)нікотинамідо)бензоїл)-N-циклопропіл-5,6-дигідро-4Н-бензо[b]тієно[2,3-d]азепін-2-карбоксамід (AZ27) (2R, 3R, 4R, 5R)-5-(4-аміно-2-оксопіримідин-1(2H)-іл)-2-(хлорметил)-4-фтор-2-((ізобутирилокси)метил)тетрагідрофуран-3-іл ізобутират (2R, 3R, 4R, 5R)-5-(4-аміно-2-оксопіримідин-1(2H)-іл)-2-(хлорметил)-4-фтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл ізобутират 4-аміно-1-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(хлорметил)-3-фтор-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)піримідин-2(1H)-он ((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(4-аміно-2-оксопіримідин-1(2H)-іл)-2-(хлорметил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил трифосфат |

| | |
|------------------|--|
| інгібітори IMPDH | рибавірин 5-етиніл-1-бета-D-рибофуранозилімідазол-4-карбоксамід (EICAR) 4-гідрокси-3-бета-D-рибофуранозилпіразол-5-карбоксамід (піразофурин) 1-((2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксимідамід (Тарибавірин, вірамідин) 1,3,4-тіадіазол-2-ілціанамід (LY253963) тетрагідрофуран-3-іл-3-(3-(3-метоксі-4-(оксазол-5-іл)феніл)уреїдо)бензилкарбамат (VX-497) (4E)-6-(4-гідрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)-4-метилгекс-4-еноєва кислота (мікофенолова кислота) 2-морфолін-4-ілетил-(E)-6-(4-гідрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1H-2-бензофуран-5-іл)-4-метилгекс-4-еноат (мікофеноляту мофтеїл) |
| Інтерферони | інтерферон типу 1 інтерферон типу 2 інтерферон типу 3 альфа-інтерферон (IFN-α) пегільований інтерферон альфа-2a (PEGASYS®) пегільований інтерферон альфа-2b (PEG-INTRON®) інтерферон альфакон-1 (INFERGEN®) бета-інтерферон (IFN-β) лямбда-інтерферон (IFN-λ) |
| інші сполуки | олігонуклеотид дволанцюгової РНК 5-метил-N-[4-(трифторметил) феніл]-ізоксазол-4-карбоксамід (лефлумомід) N-(2-хлор-4-метилфеніл)-2-((1-(4-метоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)тіо)пропанамід (JMN3-003) інтратрахеальний склад рекомбінантного людського CC10 (CG-100) людський імуноглобулін з високим титром (RI-001, ADMA Biologics Inc.) ненейтралізуюче моноклональне антитіло до G-білка (mAb 131-2G) ALN-RSV01 (агент міРНК з послідовністю змістовного ланцюга (від 5' до 3') GGCUCUUAGCAAAGUCAAGdTdT (SEQ ID NO. 3) та послідовністю антизмістовного ланцюга (від 5' до 3') CUUGACUUUGCUAAGAGCCdTdT (SEQ ID NO. 4) ALN-RSV02 |
| | Medi-559 Medi-534 Medi-557 |

ALN-RSV01 та/або ALN-RSV02 можна знайти в публікації США № 2009/0238772, поданій 15 грудня 2008 р. (Anylam Pharmaceuticals).

5 ALX-0171 описаний в публікації США № 2012/0128669, поданій 7 червня 2010 р.

T-67, SEQ ID NO: 1, патенті США № 6,623,741, поданому 29 лютого 2000 р.

T-118, SEQ ID NO: 2, патенті США № 6,623,741, поданому 29 лютого 2000 р.

10 Інші приклади сполук, що можуть бути використані в комбінації зі сполуку за формулою (I) або фармацевтично прийнятною сіллю, включають сполуки, перелічені в міжнародній заявці на патент № 2013/186333, опублікованій 19 грудня 2013 р. р.; міжнародній заявці на патент № 2013/186332, опублікованій 19 грудня 2013 р.; міжнародній заявці на патент № 2013/186335, опублікованій 19 грудня 2013 р.; міжнародній заявці на патент № 2013/186334, опублікованій 19 грудня 2013 р.; міжнародній заявці на патент № 2012/080447, опублікованій 21 червня 2012 р.; міжнародній заявці на патент № 2012/080449, опублікованій 21 червня 2012 р.; міжнародній заявці на патент № 2012/080450, опублікованій 21 червня 2012 р.; міжнародній заявці на патент № 2012/080451, опублікованій 21 червня 2012 р.; міжнародній заявці на патент № 2012/080446, опублікованій 21 червня 2012 р.; міжнародній заявці на патент № 2010/103306, опублікованій 16 вересня 2010 р.; міжнародній заявці на патент № 2012/068622, опублікованій 31 травня 2012 р.; міжнародній заявці на патент № 2005/042530, опублікованій 12 травня 2005 р.; міжнародній заявці на патент № 2006/136561, опублікованій 28 грудня 2006 р.; міжнародній заявці на патент № 2005/058869, опублікованій 30 червня 2005 р.; США 2013/0090328, опублікованій 11 квітня 2013 р.; міжнародній заявці на патент № 2014/009302, опублікованій 16 січня 2014 р.; міжнародній заявці на патент № 2011/005842, опублікованій 13 січня 2011 р.; США 2013/0273037, опублікованій 17 жовтня 2013 р.; США 2013/0164280, опублікованій 27 червня

2013 р.; U.S. 2014/0072554, опублікованій 13 березня 2014 р.; міжнародній заявці на патент № 2014/031784, опублікованій 27 лютого 2014 р. та міжнародній заявці на патент № 2015/026792, опублікованій 26 лютого 2015 р., кожна з яких включена в даний документ в повному обсязі у вигляді посилання.

У комбінованій терапії додаткові агенти можна вводити в кількостях, які, як було показано, ефективні для цих додаткових агентів. Такі кількості відомі в даній галузі; в якості альтернативи вони можуть бути отримані в результаті досліджень вірусного навантаження або реплікації з використанням викладених вище параметрів для "ефективного кількості". Альтернативно, використовувана кількість може бути менша за ефективну кількість подібних додаткових агентів, що застосовуються при монотерапії. Наприклад, використовувана кількість може становити від 90 до 5 % такої кількості, наприклад 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 % або 5 %, або проміжні значення між цими точками.

У деяких варіантах здійснення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути введені разом з одним або декількома додатковими агентами у вигляді однієї фармацевтичної композиції. У деяких варіантах здійснення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути введені разом з одним або декількома додатковими агентами у вигляді двох або більше фармацевтичних композицій. Наприклад, сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути введені в складі однієї фармацевтичної композиції, а щонайменше один додатковий агент може бути введений в складі другої фармацевтичної композиції. При наявності щонайменше двох додаткових агентів, один або кілька додаткових агентів можуть входити до складу першої фармацевтичної композиції, яка включає сполуку за формулою (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, і щонайменше один з інших додаткових агентів може входити до складу другої фармацевтичної композиції.

Порядок введення сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі з одним або декількома додатковими агентами може варіюватися. У деяких варіантах здійснення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може бути введені перед введенням додаткових агентів. У деяких варіантах здійснення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може бути введені перед введенням щонайменше одного додаткового агента. У деяких інших варіантах здійснення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути введені паралельно з введенням щонайменше одного додаткового агента. У деяких варіантах здійснення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може бути введені після введення щонайменше одного додаткового агента. У деяких варіантах здійснення сполука за формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може бути введені після введення всіх додаткових агентів.

Перевагами використання сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з одним або декількома додатковими агентами, описаними в пунктах [0187] - [0188] - (включаючи таблицю), включаючи їх фармацевтично прийнятні солі й проліки, може бути зменшенням необхідної кількості однієї або декількох сполук з пунктів [0187] - [0188] - (включаючи таблицю) (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі й проліки), які ефективні при лікуванні описаного в даному документі стану хвороби (наприклад, RSV), у порівнянні з кількістю, необхідною для досягнення такого ж терапевтичного результату при введенні однієї або декількох сполук, описаних в пунктах [0187] - [0188] - (включаючи таблицю), включаючи їх фармацевтично прийнятні солі, без сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі. Наприклад, кількість сполуки, описаної в пунктах [0187] - [0188] - (включаючи таблицю), включаючи її фармацевтично прийнятну сіль і проліки, може бути меншим у порівнянні з кількістю сполуки, описаної в пунктах [0187] - [0188] - (включаючи таблицю), включаючи фармацевтично прийнятну сіль і проліки, необхідною для досягнення такого ж зниження вірусного навантаження при введенні в якості монотерапії. Інша потенційна перевага використання сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з одним або декількома додатковими агентами, описаними в пунктах [0187] - [0188] (включаючи таблицю), включаючи їх фармацевтично прийнятні солі й проліки, полягає в тому, що використання двох або більше сполук, що мають різний механізм дій, може збільшувати бар'єр для розвитку резистентних вірусних штамів порівняно з таким при введенні сполуки у вигляді монотерапії.

Подальші переваги використання сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з одним або декількома додатковими агентами описаними в пунктах [0187] - [0188] - (включаючи таблицю), включаючи їх фармацевтично прийнятні солі й проліки, можуть включати незначну або відсутню перехресну резистентність між сполукою за формулою (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю й одним або декількома додатковими агентами, описаними

в пунктах [0187] – [0188] – (включаючи таблицю) (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі й проліки); різні шляхи елімінації сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної солі й одного або декількох додаткових агентів, описаних в пунктах [0187] – [0188] – (включаючи таблицю) (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі й проліки); незначне перекриття або відсутність перекриття токсичності між сполукою за формулою (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю й одним або декількома додатковими агентами, описаними в пунктах [0187] – [0188] – (включаючи таблицю) (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі й проліки); незначний вплив або відсутність впливу на цитохром P450; і/або незначні або відсутні фармакокінетичні взаємодії між сполукою за формулою (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю й одним або декількома додатковими агентами, описаними в пунктах [0187] – [0188] – (включаючи таблицю), (включаючи їх фармацевтично прийнятні солі й проліки).

Для фахівця в даній галузі очевидно, що використовувана *in vivo* доза, яку слід вводити, і конкретний спосіб введення будуть варіюватися в залежності від віку, ваги, тяжкості ураження й виду ссавця, що піддається лікуванню, конкретних використовуваних сполук і специфічного застосування, відповідно до якого ці сполуки використовуються. Визначення ефективних рівнів дози, тобто, рівнів дози, необхідних для досягнення бажаного результату, може бути виконано фахівцем в цій галузі з використанням стандартних способів, наприклад, клінічних випробувань на людях або досліджень *in vitro*.

Можливий широкий діапазон дози в залежності від бажаних ефектів і терапевтичних показань. Альтернативно дози можуть ґрунтуватися й розраховуватися на основі площі поверхні пацієнта, як відомо фахівцям в даній галузі. Хоча точна доза буде визначатися в залежності від конкретного лікарського засобу, в більшості випадків можна зробити деякі узагальнення щодо доз. Режим щоденної дози для дорослого пацієнта-людини може становити, наприклад, від 0,01 мг до 3000 мг пероральної дози кожного активного інгредієнта, переважно від 1 мг до 700 мг, наприклад, від 5 до 200 мг. Доза може бути одноразовою або являти собою послідовність із двох або більше доз, які видаються у вигляді курсу в одну або більше добу в залежності від умов лікування суб'єкта. У деяких варіантах здійснення сполуки вводять протягом періоду безперервної терапії, наприклад, протягом тижня або більше, або протягом місяців чи років.

У випадках, коли встановлені дози сполук для людини для щонайменше деякого стану, можна використовувати такі ж дози або дози, які становлять від близько 0,1 % до 500 %, ще краще від близько 25 % до 250 % встановленої дози для людини. Якщо дози для людини не встановлені, що має місце для недавно відкритих фармацевтичних композицій, прийнятну дозу для людини можна отримати на підставі значень ED_{50} чи ID_{50} , або інших відповідних значень, отриманих в дослідженнях *in vitro* або *in vivo*, на основі досліджень токсичності та досліджень ефективності у тварин.

У випадках введення фармацевтично прийнятної солі дози можна розраховувати на вільній основі. Фахівцям в даній галузі зрозуміло, що в деяких ситуаціях може бути необхідно вводити сполуки, описані в цьому документі, в кількостях, які перевищують або навіть значно перевищують вищезазначений бажаний діапазон доз, з метою ефективного та агресивного лікування певних захворювань або інфекцій.

Кількість і інтервал дози можна коригувати індивідуально для отримання рівнів активної функціональної групи в плазмі, що є достатніми для підтримки модулюючих ефектів або мінімально ефективної концентрації (МЕК). МЕК буде варіюватися для кожної сполуки, але її можна оцінити за даними *in vitro*. Дози, необхідні для досягнення МЕК, будуть залежати від індивідуальних характеристик і шляхів введення. Однак для визначення концентрацій в плазмі можна використовувати аналізи ВЕРХ або біоаналізи. Інтервали доз також можна визначати з використанням значень МЕК. Композиції потрібно вводити з використанням режиму, при якому рівні в плазмі підтримуються вище МЕК протягом 10–90 % часу, переважно 30–90 %, а найбільш переважно 50–90 %. У випадках місцевого введення або селективного поглинання ефективна місцева концентрація лікарського засобу може не бути пов'язаною з концентрацією в плазмі.

Слід зазначити, що лікуючий лікар буде розуміти, яким чином і коли потрібно закінчити, перервати або скоригувати введення через токсичність або функціональну недостатність органів. Лікуючий лікар також буде розуміти, яким чином скоригувати лікування іншим чином, до більш високих рівнів, якщо клінічна відповідь є неадекватною (уникаючи токсичності). Амплітуда дози введення для управління досліджуваним розладом буде варіюватися відповідно до шляху введення та до того, наскільки важко стін піддається лікуванню. Важкість стану можна, наприклад, оцінити частково за допомогою стандартних прогностичних оціночних способів. Крім того, доза й, можливо, частота введення дози буде також варіюватися відповідно до віку, ваги

тіла й відповіді у індивідуального пацієнта. У ветеринарній медицині можна використовувати програму, яку можна порівняти з описаною вище.

Ефективність і токсичність описаних в цьому документі сполук можна оцінити з використанням відомих способів. Наприклад, токсикологію окремої сполуки або підмножини сполук, що мають однакові хімічні функціональні групи, можна встановити за допомогою визначення токсичності *in vitro* відносно клітинної лінії, наприклад клітинної лінії ссавця або, бажано, людської клітинної лінії. Результати таких досліджень часто прогнозують токсичність у тварин, наприклад, ссавців або, більш специфічно, у людини. Альтернативно, токсичність окремих сполук на тваринній моделі, наприклад мишах, щурах, кроликах або мавпах, можна визначити за допомогою відомих способів. Ефективність окремої сполуки можна встановити з використанням декількох загальноновизнаних способів, наприклад способів *in vitro*, тваринних моделей або клінічних дослідженнях на людині. При виборі моделі для визначення ефективності фахівець в даній галузі буде керуватися останніми досягненнями в цій галузі для вибору відповідної моделі, дози, шляху введення та/або режиму.

Синтез

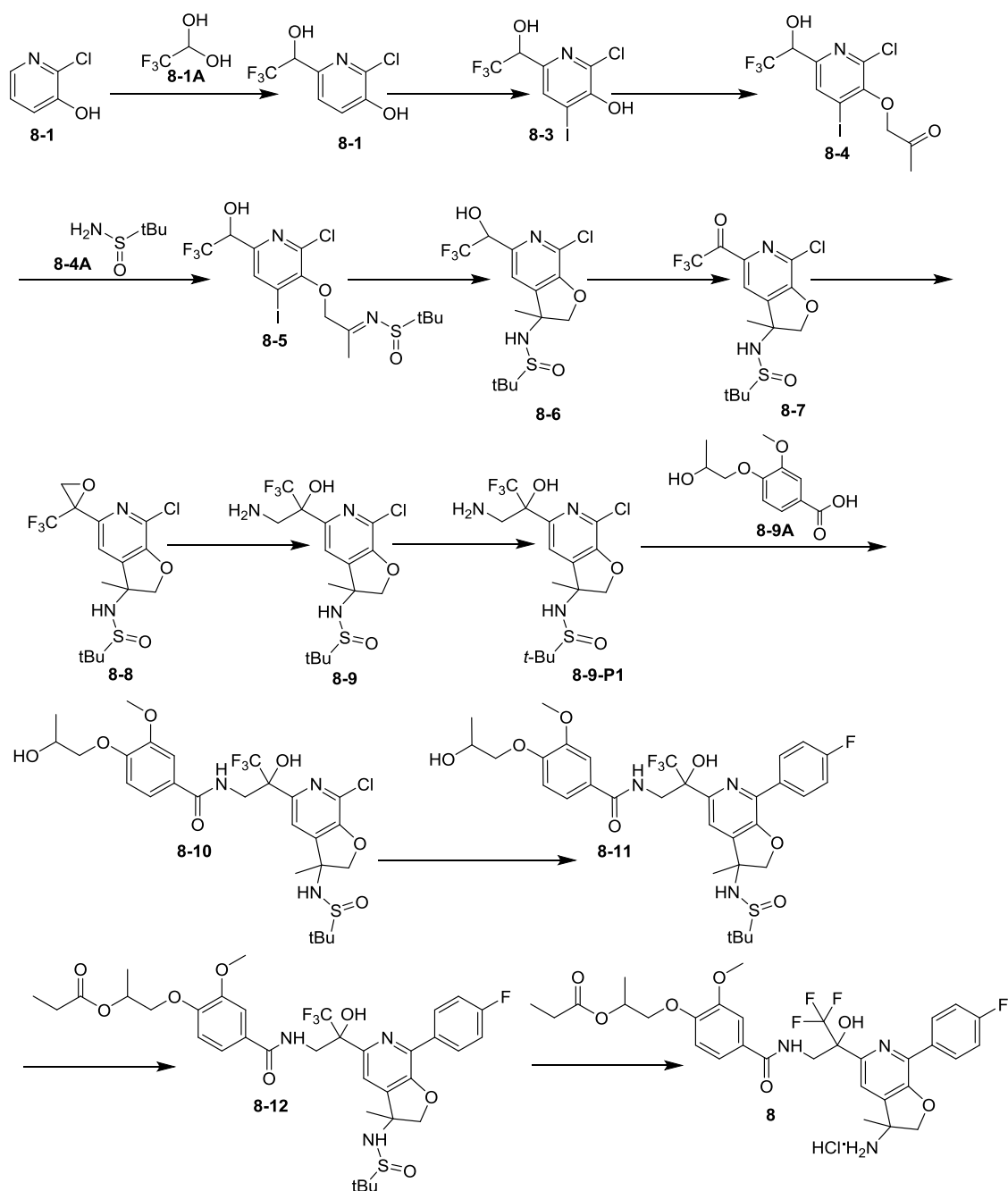
Сполуки за формулою (I) і сполуки, описані тут, можуть бути отримані різними способами. Деякі сполуки за формулою (I) можуть бути придбані комерційним шляхом і/або отримані з використанням відомих способів синтезу. Загальні способи синтезу сполук за формулою (I) і деяких прикладів вихідних матеріалів, використовуваних для синтезу сполук за формулою (I), показані й описані в даному документі. Способи, показані й описані тут, є тільки ілюстративними, вони не призначені для обмеження об'єму формули винаходу будь-яким чином і не мають інтерпретуватися в якості обмежень. Фахівці в цій галузі техніки зможуть розпізнати модифікації розкритих синтезів і розробити альтернативні способи на основі даних, розкритих в даному документі; всі подібні модифікації і альтернативні способи вважаються такими, що входять до об'єму формули винаходу.

Приклади

У наступних прикладах більш докладно описані додаткові варіанти здійснення, які жодним чином не призначені для обмеження області винаходу, викладеної в формулі винаходу.

Приклад 1

Приготування сполуки 8



В автоклав з металевою внутрішньою поверхнею (об'ємом 2 л) помістили складові 8-1 (200 г, 1,54 моль), 8-1A (538 г, 4,63 моль) і K_2CO_3 (427 г, 3,09 моль) в H_2O (0,8 л). Посудину герметизували та нагрівали до 120 °С протягом 20 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури (КТ), розбавляли водою (500 мл) та підкислювали до pH=3~4 з використанням 6,0 М розчину HCl. Сформований білий осад збирали фільтруванням. Тверду речовину сушили під вакуумом для отримання 8-2 у вигляді твердої речовини білого кольору (312 г, 89 %).

При перемішуванні до розчину 8-2 (300 г, 1,32 моль) та Na_2CO_3 (280 г, 2,64 моль) в H_2O (2 л) порційно додавали I_2 (436 г, 1,72 моль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 48 год. Реакцію відслідковували за допомогою РХМС. Після повного реагування 8-2 для гасіння реакції використовували насич. розчин сульфату натрію (2 л). Суміш підкислювали 3,0 М розчином HCl та розбавляли ЕА (1 л). Органічну фазу розділяли, та водну фазу екстрагували з використанням ЕА (3 × 500 мл). Комбіновану органічну фазу сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували в умовах зниженого тиску. Осад піддавали твердінню для отримання 8-3 (416 г, 89,3 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

До розчину 8-3 (397 г, 1,12 моль) та 1-хлорпропан-2-ону (258 г, 2,8 моль) в DMF (1,5 л) порційно додавали $NaHCO_3$ (282 г, 3,36 ммоль) при КТ в атмосфері N_2 . Суміш перемішували при 25 °С протягом 25 год. Після повного реагування 8-3 тверду фракцію видаляли

фільтруванням. Фільтрат концентрували до отримання повністю сухої речовини в умовах зниженого тиску, та осад промивали DCM (1 л). Тверду речовину білого кольору збирали фільтруванням та сушили під вакуумом для отримання 8-4 (402 г, 87 %).

Суміш 8-4 (41 г, 100 ммоль), 8-4A (S-конфігурація, 12,74 г, 105 ммоль) та етоксиду титану (IV) (48 г, 210 ммоль) в безводному ТГФ (160 мл) нагрівали до 80 °С в атмосфері N₂ та перемішували протягом 1 год. Реакцію відслідковували за допомогою ТШХ (DCM:EA=8:1). Після повного реагування 8-4 суміш концентрували до отримання повністю сухої речовини. Осад розчиняли в EA (400 мл). Розчин вливали в насич. водн. NaHCO₃ (500 мл), та суміш перемішували протягом 2 хв. Суміш фільтрували крізь шар целіту та осад на фільтрі промивали EA (2 × 400 мл). Комбіновану органічну фазу видаляли в умовах зниженого тиску та осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10 % EA в DCM в якості елюенту для отримання 8-5 (~39 г, 76 %) у вигляді жовтої олії. 8-5 негайно використовували на наступному етапі.

До розчину EtMgBr (25,4 мл, 76,2 ммоль, 3 М в етері) в сухому ТГФ (400 мл) додавали n-бутиллітій (61 мл, 152,5 ммоль, 2,5 М в гексан) та суміш перемішували при 0 °С. Після перемішування протягом 10 хв. суміш охолоджували до -78 °С. Розчин 8-5 (39 г, 76 ммоль) в сухому ТГФ (100 мл) додавали по краплях та суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хв. Реакцію гасили H₂O (100 мл) та екстрагували з використанням EA (2 × 400 мл). Комбіновану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в умовах зниженого тиску. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії (елюент: 0~10 % EA в DCM) для отримання 8-6 (17 г, 58 %).

При перемішуванні до розчину 8-6 (6,8 г, 17,6 ммоль) в DCM (50 мл) додавали реактив Десса-Мартіна (8,95 г, 21,1 ммоль) та суміш перемішували при КТ в атмосфері N₂ протягом 1 год. Реакцію гасили насич. водн. розчином Na₂SO₃ та насич. водн. розчином NaHCO₃. Після 30 хв. активного перемішування відділяли органічний шар. Водний шар екстрагували з використанням EA (2 × 100 мл). Комбіновану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в умовах зниженого тиску. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії (елюент: 0~10 % EA в DCM) для отримання 8-7 (5,1 г, 75,4 %).

До розчину t-BuOK (1,64 г, 14,58 ммоль) в CH₃CN (150 мл) додавали Me₃SOI (3,21 г, 14,58 ммоль). Суміш дегазували та перемішували при КТ протягом 30 хв. Розчин, що містить ілід, фільтрували та фільтрат обробляли розчин 8-7 (5,1 г, 13,25 ммоль, попередньо дегазований) в CH₃CN (150 мл). Суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Леткі компоненти видаляли в умовах зниженого тиску та осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням DCM:EA=9:1 в якості елюенту для отримання 8-8 (3,2 г, 60,5 %).

8-8 (3,2 г, 8,02 ммоль) розчиняли в NH₃-MeOH (7,0 М, 80 мл). Розчин перемішували при 25 °С протягом 18 год. Леткі компоненти видаляли в умовах зниженого тиску для отримання неочищеної 8-9 (3,1 г, 93 %). 8-9 (~100 г) піддавали препаративній ВЕРХ (умови TFA). Розділений розчин нейтралізували NaHCO₃, та екстрагували з використанням EA. Органічну фазу концентрували для отримання 8-9-P1 (~17 г, 17 %).

До розчину 8-9A (0,8 г, 3,5 ммоль) в DMF (10,0 мл) додавали HATU (1,35 г, 3,5 ммоль) та DIEA (0,92 г, 7,1 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 10 хв. та додавали 8-9-P1 (1,47 г, 3,5 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год. За допомогою РХМС відслідковували повне реагування 8-9-P1. Суміш розділяли між водою (10 мл) та EA (30 мл). Органічну фазу розділяли, промивали сольовим розчином (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в умовах зниженого тиску до отримання повністю сухої речовини. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10 % EA в DCM в якості елюенту для отримання 8-10 (2,10 г, 95,1 %) у вигляді безбарвної олії. +MC-ESI: m/z 624,0 [M+H]⁺.

В круглодонну колбу об'ємом 100 мл вносили суміш 8-10 (2,1 г, 3,36 ммоль), 4-фторфенілборонової кислоти (0,94 г, 6,72 ммоль), Na₂CO₃ (1,07 г, 10,1 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (0,25 г, 0,35 μмоль, 0,10 екв.) в діоксані (13,0 мл) та H₂O (3 мл). Суміш тричі дегазували та повторно заповнювали N₂. Суміш нагрівали до 90 °С протягом ночі. Суміш розділяли між водою (20 мл) та EA (35 мл). Органічну фазу розділяли, промивали сольовим розчином (2 × 10 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в умовах зниженого тиску до отримання повністю сухої речовини. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10 % EA в DCM в якості елюенту для отримання 8-11 (1,95 г, 85 %) у вигляді блідо-жовтої олії. +MC-ESI: m/z 684,2 [M+H]⁺.

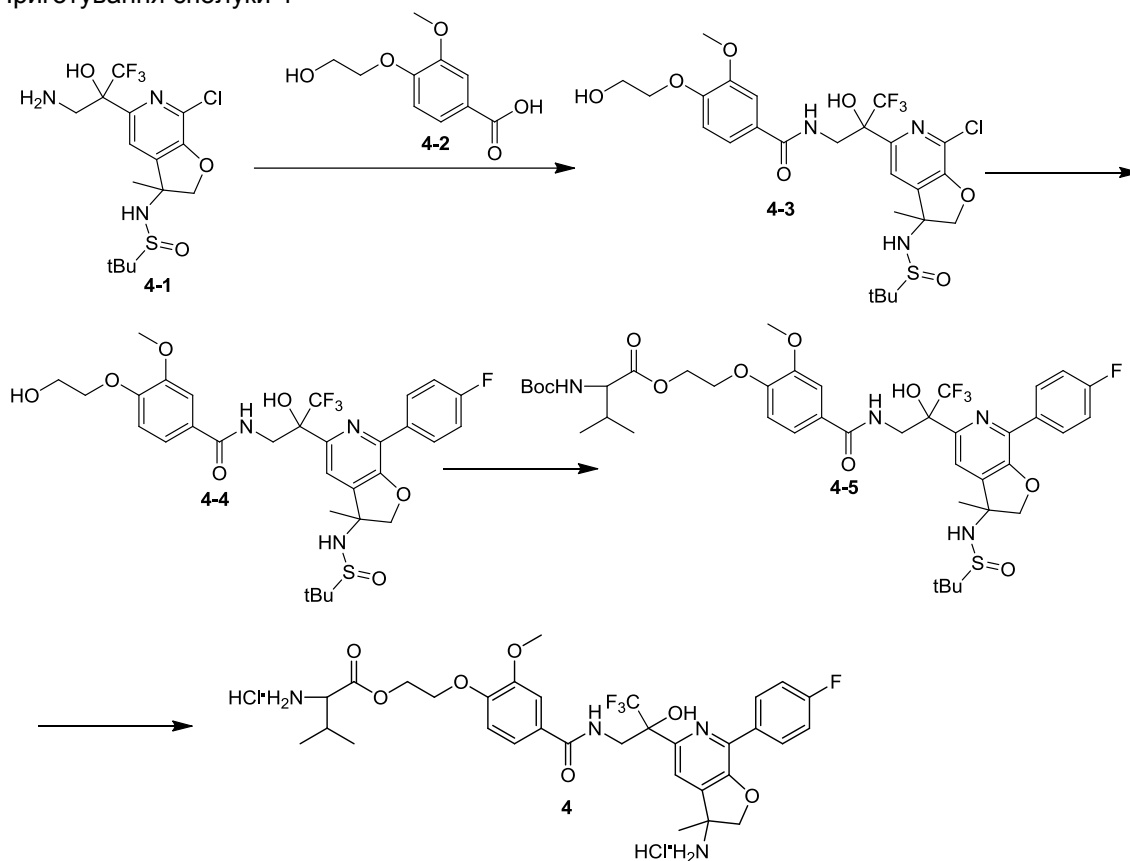
До суміші 8-11 (500 мг, 731,0 μмоль) та пропіонової кислоти (163 мг, 2,2 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) додавали DCC (453 мг, 2,2 ммоль) та DMAP (4,5 мг, 36,6 μмоль) за один раз при 25 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 4 год. Відслідковування за допомогою РХМС показало

завершення реакції. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували до отримання повністю сухої речовини. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~50 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 8-12 (450 мг, 83 %) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. +MC-ESI: m/z 740,1 $[M+H]^+$.

- 5 До розчину 8-12 (450 мг, 608 μ моль) в діоксані (5,0 мл) додавали HCl/діоксан (4 М, 1 мл) по краплях при 25 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 30 хв. Відслідковування за допомогою РХМС показало завершення реакції. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску до отримання повністю сухої речовини. Осад очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (НСООН) та ліофілізували для отримання твердої речовини білого кольору. Тверду речовину білого кольору розчиняли в CH_3CN (5,0 мл) та H_2O (20,0 мл). HCl (1 М, 0,6 мл) додавали по краплях при перемішуванні. Суміш ліофілізували для отримання 8 (220 мг, 52 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. +MC-ESI: m/z 636,1 $[M+H]^+$; 658,1 $[M+Na]^+$.

Приклад 2

Приготування сполуки 4



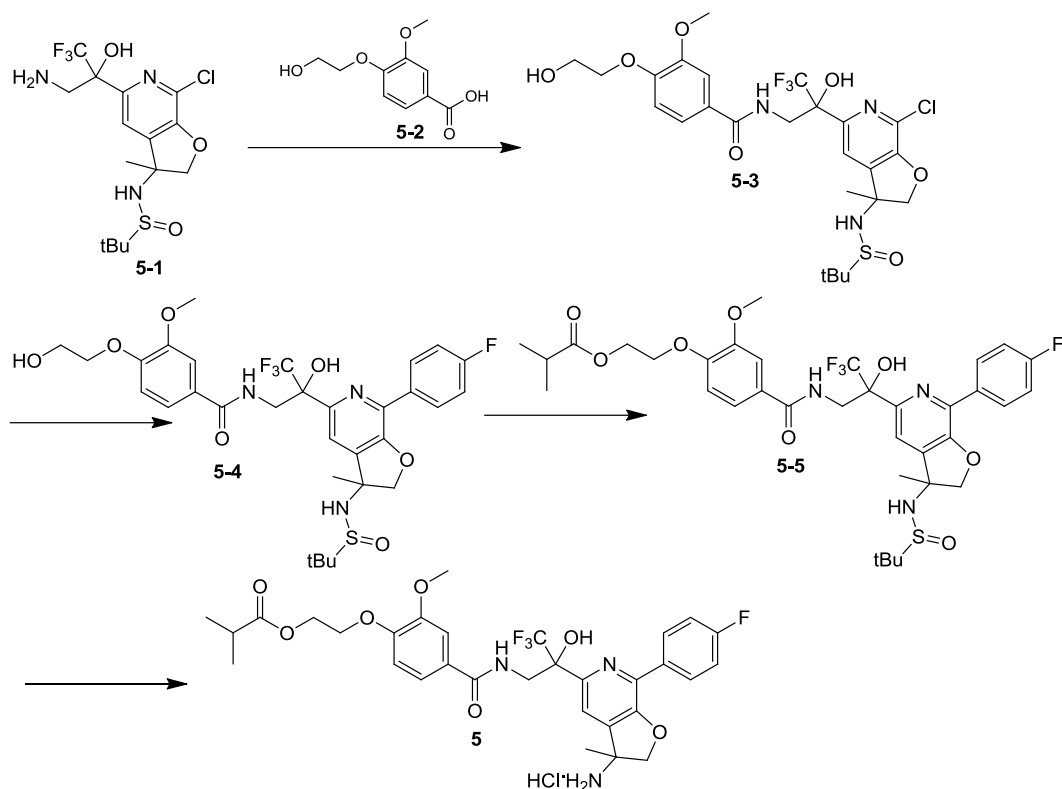
15

Сполуку 4 (432 мг, тверда речовина білого кольору) отримували з використанням процедур, подібних до тих, що були використані при приготуванні 8, з використанням 4-1 та 4-2. +MC-ESI: m/z 665,1 $[M+H]^+$; 687,2 $[M+Na]^+$.

Приклад 3

20

Приготування сполуки 5

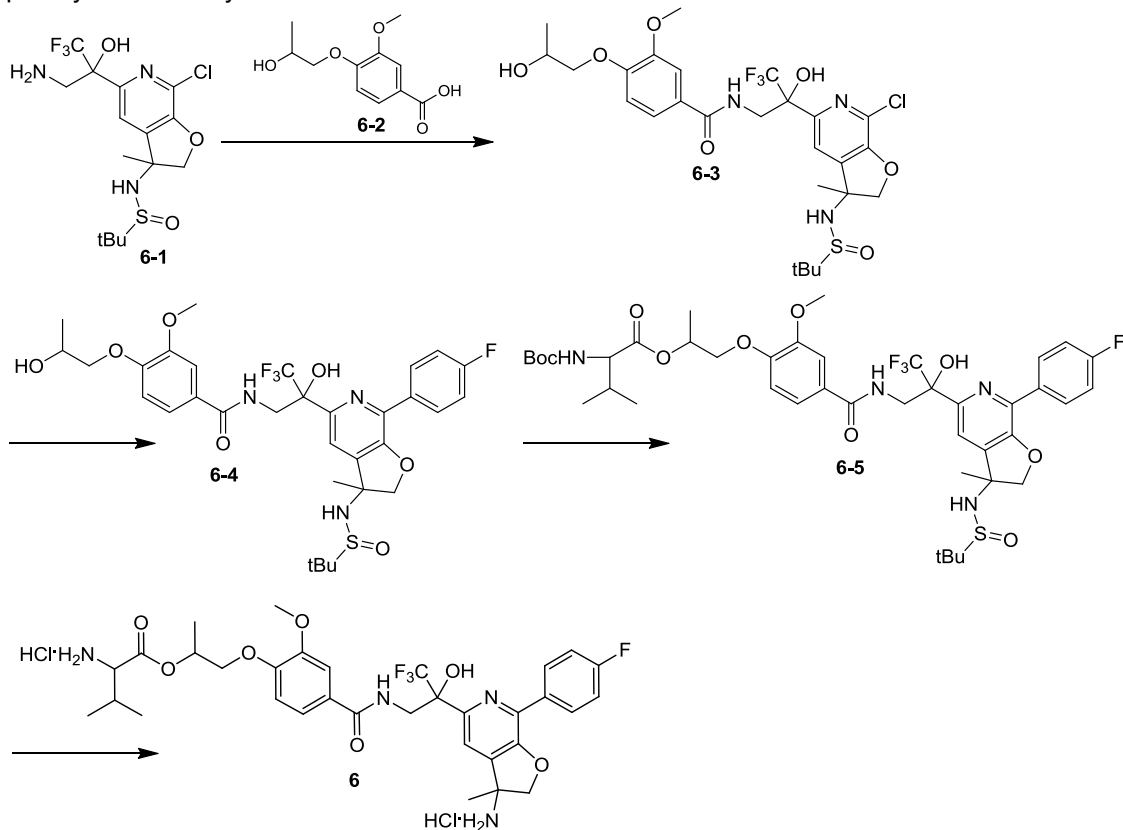


Сполуку 5 (350 мг, тверда речовина білого кольору) отримували з використанням процедур, подібних до тих, що були використані при приготуванні 8, з використанням 5-2 та 5-1. +MC-ESI: m/z 636,1[M+H]⁺; 658,2 [M+Na]⁺.

5

Приклад 4

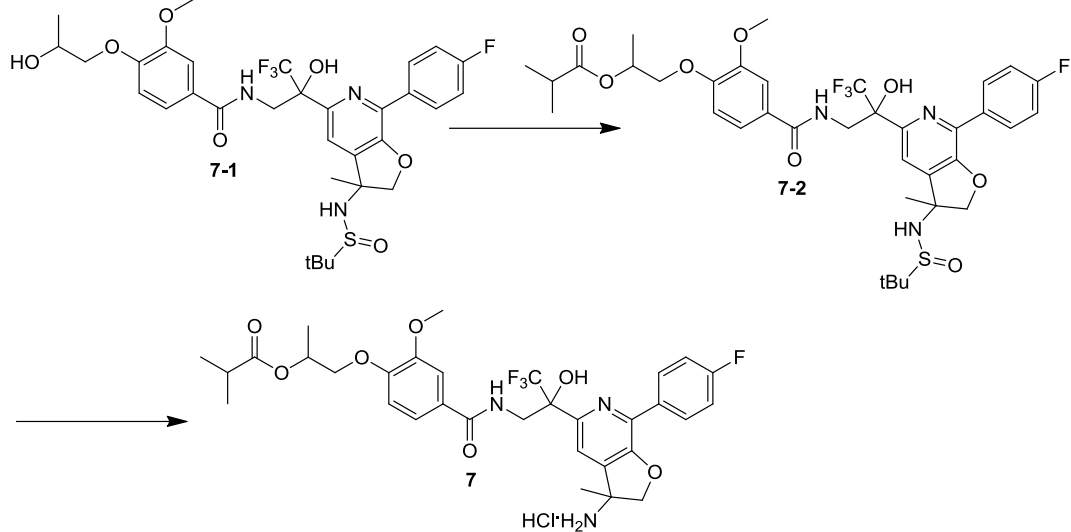
Приготування сполуки 6



Сполуку 6 (210 мг, тверда речовина білого кольору) отримували з використанням процедур, подібних до тих, що були використані при приготуванні 8, з використанням 6-2 та 6-1. +MC-ESI: m/z 679,2[M+H]⁺.

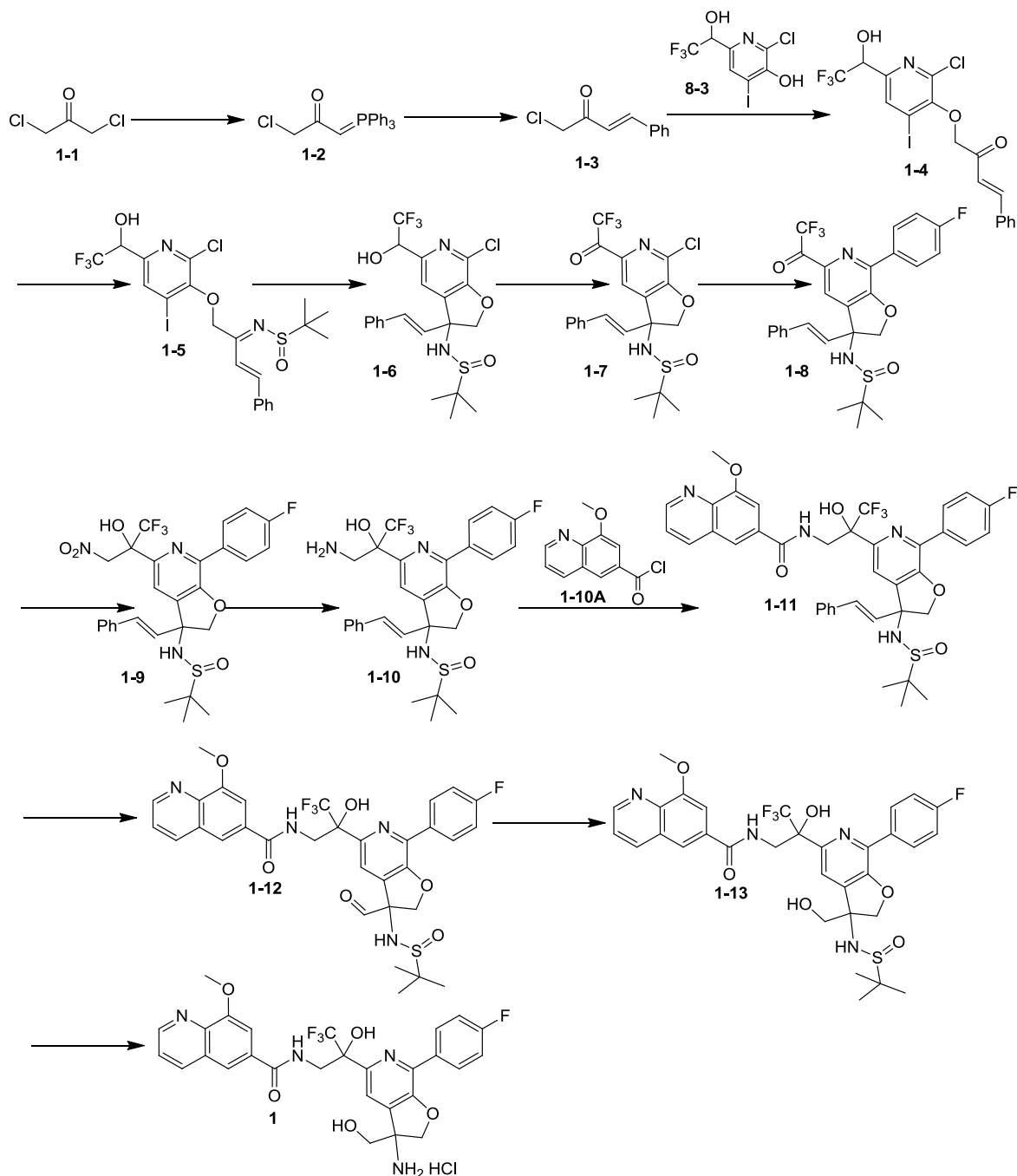
10

Приклад 5
Приготування сполуки 7



5 Сполуку 7 (306 мг, тверда речовина білого кольору) отримували з використанням процедур, подібних до тих, що були використані при приготуванні 8, з використанням 7-1 та ізобутилової кислоти. +MC-ESI: m/z 650,1 [M+H]⁺, 672,2 [M+Na]⁺.

Приклад 6
Приготування сполуки 1



1-3 готували відповідно до процедур, описаних у Hénichart, J. et al., Journal of Heterocyclic Chemistry (1986) 23(5):1531-3.

До розчину 8-3 (16 г, 45,3 ммоль) в CH_3CN (150 мл) додавали K_2CO_3 (12,5 г, 90,5 ммоль) за один раз. Після перемішування при КТ протягом 5 хв. повільно додавали розчин 1-3 (9,8 г, 54,3 ммоль) в CH_3CN (10 мл) в атмосфері N_2 . Суміш перемішували при 90 °С протягом 1 год. на попередньо нагрітій олійній бані. ТШХ показало завершення реакції. Після охолодження до КТ суміш вливали у воду (150 мл) та перемішували протягом 5 хв. Суміш екстрагували з використанням ЕА (2 × 150 мл). Комбіновану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 2~5 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 1-4 (10,9 г, 49 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

1-8 готували з 1-4 з використанням процедур, подібних до тих, що були використані при приготуванні 8. До розчину 1-8 (5,1 г, 9,6 ммоль) в CH_3NO_2 (15 мл) додавали TEA (2,0 мл) за один раз при КТ. Суміш перемішували протягом 2 год. та концентрували в умовах зниженого тиску. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~20 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 1-9 (2 г, 35 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

+MC-ESI: m/z 593,9 [M+H]⁺.

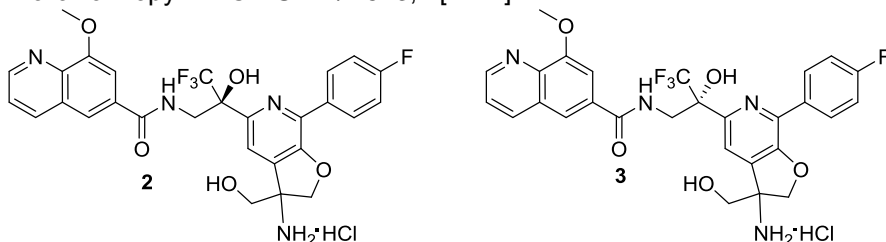
До розчину 1-9 (2,0 г, 3,4 ммоль) в EtOH (20 мл) та H₂O (10 мл) додавали Fe (753 мг, 13,5 ммоль) та NH₄Cl (721 мг, 13,5 ммоль) за один раз. Суміш перемішували при 80 °C протягом 2 год. Після охолодження до КТ суміш вливали у воду (20 мл) та екстрагували з використанням EA (3 × 20 мл). Комбіновану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням EA в якості елюенту для отримання 1-10 (950 мг, 50 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. +MC-ESI: m/z 564,1 [M+H]⁺.

До розчину 1-10A (349 мг, 1,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали DMF (0,5 мл) та SOCl₂ (2,1 г, 17,2 ммоль), та суміш перемішували при 80 °C протягом 1 год. Суміш концентрували під вакуумом для отримання неочищеного 8-метоксигіноліну-6-карбонілу хлориду. Неочищений 8-метоксигінолін-6-карбонілу хлорид розчиняли в DCM (12 мл), та 1-10 (950 мг, 1,7 ммоль) та при 30 °C додавали TEA (2,1 г, 20,6 ммоль). Суміш перемішували при 30 °C протягом 1 год. Суміш промивали розчином NaHCO₃ (40 мл) та екстрагували з використанням EA (3 × 60 мл). Комбіновану органічну фазу промивали насич. сольовим розчином (2 × 20 мл), сушили безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 50~100 % EA в ПЕ в якості елюенту для отримання 1-11 (560 мг, 34 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. +MC-ESI: m/z 749,3 [M+H]⁺.

До розчину 1-11 (500 мг, 0,67 ммоль) в ацетоні (20,0 мл) та H₂O (4,0 мл) додавали NMO (94 мг, 0,8 ммоль) за один раз при 30 °C. Додавали OsO₄ (5,1 мг, 0,02 ммоль). Суміш перемішували при 30 °C протягом 20 хв. та концентрували в умовах зниженого тиску. Осад розчиняли в ТГФ (15 мл), та розчин обробляли NaIO₄ (286 мг, 1,3 ммоль) за один раз. Суміш перемішували при 30 °C протягом 12 год. Суміш промивали розчином Na₂SO₃ (50 мл) та екстрагували з використанням EA (3 × 50 мл). Комбіновану органічну фазу промивали насич. сольовим розчином (2 × 50 мл), сушили безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом до отримання повністю сухої речовини. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням EA в якості елюенту для отримання 1-12 (381 мг, 77,8 %) у вигляді жовтої олії. +MC-ESI: m/z 674,1 [M+H]⁺.

До розчину 1-12 (381 мг, 0,56 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали NaBH₄ (107 мг, 2,8 ммоль) за один раз при 25 °C. Суміш перемішували при 25 °C протягом 30 хв. Реакцію гасили водою (10 мл). Водну фазу екстрагували з використанням EA (3 × 30 мл). Комбіновану органічну фазу промивали насич. сольовим розчином (2 × 20 мл), сушили безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом до отримання повністю сухої речовини. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням EA в якості елюенту для отримання 1-13 (347 мг, 84 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. +MC-ESI: m/z 677,0 [M+H]⁺.

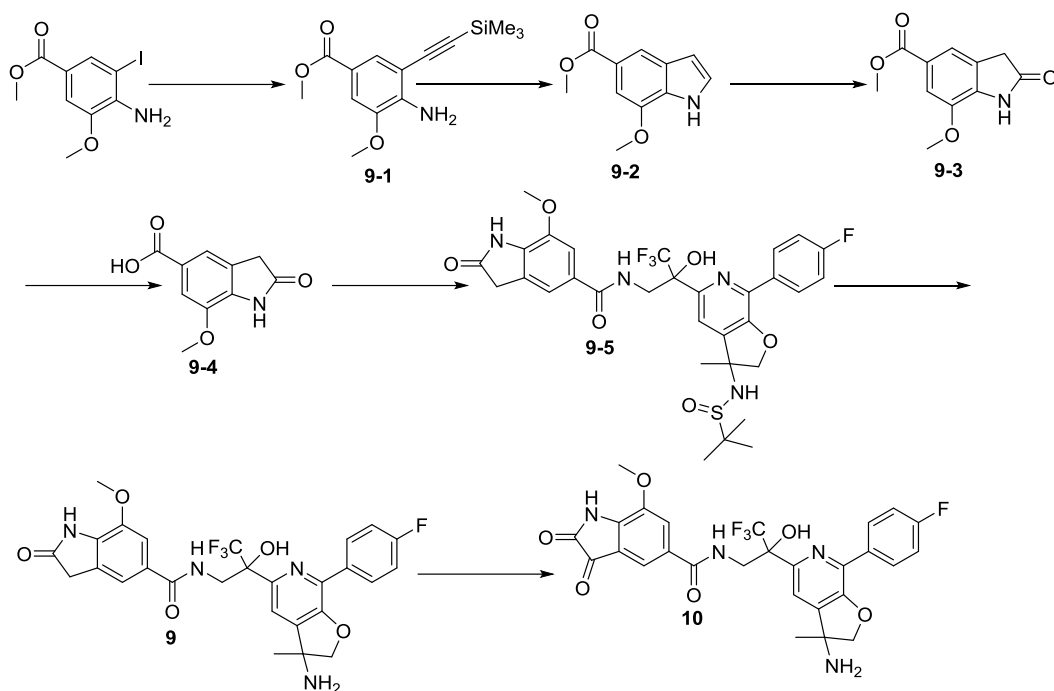
До розчину 1-13 (347 мг, 0,51 ммоль) в діоксані (15 мл) додавали HCl/діоксан (4 M, 1 мл) за один раз при 30 °C. Суміш перемішували при 30 °C протягом 0,5 год. Суміш концентрували до отримання повністю сухої речовини. Осад очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (нейтральні умови) для отримання твердої речовини жовтого кольору. Тверду речовину жовтого кольору розчиняли в CH₃CN (8 мл) та H₂O (10 мл). HCl (3 M, 0,4 мл) додавали за один раз при 0 °C при перемішуванні. Суміш ліофілізували для отримання 1 (135 мг) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. +MC-ESI: m/z 573,1 [M+H]⁺.



Сполуку 1 (126 мг) розділяли за допомогою НФХ для отримання двох ізомерів. Два ізомери розчиняли в CH₃CN (5 мл), та потім додавали 3 M HCl. Розчин ліофілізували для отримання 2 (40 мг, тверда речовина білого кольору) та 3 (62 мг, тверда речовина білого кольору). 2: +MC-ESI: m/z 573,1 [M+H]⁺; 3: +MC-ESI: m/z 573,1 [M+H]⁺. Сполуки 2 та 3 показані вище з довільно призначеною відносною стереохімією.

Приклад 7

Приготування сполук 9 та 10



Метил 3-йодо-4-аміно-5-метоксибензоат (1,0 г, 3,25 ммоль) розчиняли в триетиламіні (6 мл). Додавали 1,1'-біс(діфенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій (II) (0,11 г, 0,16 ммоль) та монохлорид міді (16 мг, 0,16 ммоль) та суміш охолоджували до 0 °С. Триметилсилілацетилен (0,55 мл, 3,9 ммоль) додавали по краплях. Суміш нагрівали до КТ та перемішували протягом 1,5 год. Суміш концентрували, після чого повторно розчиняли в ЕА, промивали сольовим розчином, сушили й концентрували. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексан:ЕА) для отримання 9-1 (0,27 г, 30 %).

John-Phos AuMeCNBF₄ (120 мг, 0,15 ммоль) додавали до 9-1 (0,21 г, 0,76 ммоль) в толуолі (2 мл). Суміш нагрівали при 60 °С протягом 2 год. Суміш очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексан:ЕА) для отримання 9-2 (57 мг, 27 %). РХ/МС: 206,05 [М+Н]⁺.

Розчин броміду літію (33 мг, 0,39 ммоль) та бром (19 μ L, 0,38 ммоль) в оцтовій кислоті (0,4 мл) додавали по краплях до розчину 9-2 (24 мг, 0,12 ммоль) в EtOH (0,5 мл) та оцтовій кислоті (0,5 мл) при 0 °С. Суміш повільно нагрівали до КТ та перемішували протягом 2 год. загалом. Додавали цинк (76 мг, 1,2 ммоль) та оцтову кислоту (0,5 мл) та суміш перемішували протягом 2 год. Суміш концентрували, після чого повторно розчиняли в ЕА. Органічний шар промивали бікарбонатом натрію та сольовим розчином, сушили й концентрували. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії (гексан:ЕА) для отримання 9-3 (6 мг, 25 %). РХ/МС: 222,05 [М+Н]⁺.

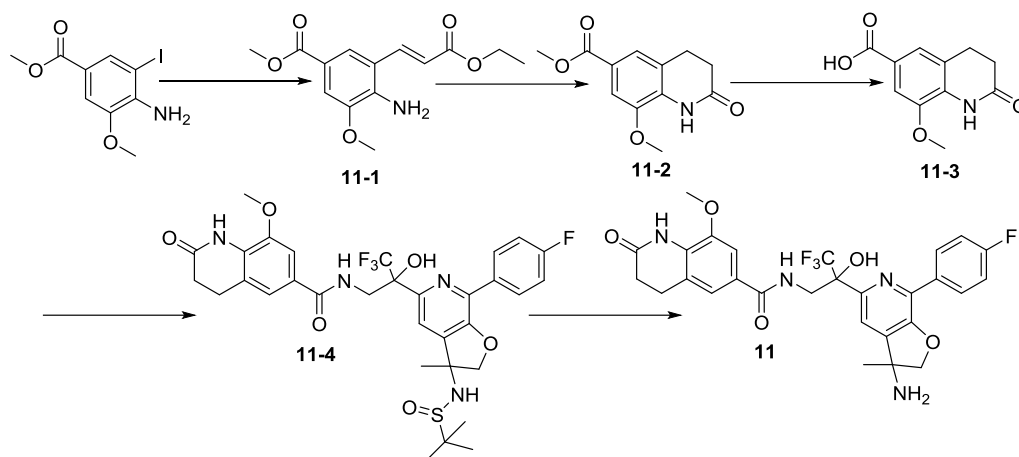
9-3 (30 мг, 0,13 ммоль) розчиняли в конц. НСІ (0,5 мл) та 4N НСІ в діоксані (0,5 мл). Суміш нагрівали при 95 °С протягом 1 год. Суміш концентрували й отриману 9-4 використовували без подальшого очищення. РХ/МС: 206,15 [М-Н].

DIEA (20 μ L, 0,11 ммоль) додавали до розчину N-(5-(3-аміно-1,1,1-трифтор-2-гідроксипропан-2-іл)-7-(4-фторфеніл-3-метил-2,3-дигідрофурано[2,3-с]піридин-3-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (13 мг, 0,027 ммоль), 9-4 (0,13 ммоль) та НАТУ (23 мг, 0,06 ммоль). Суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Суміш очищували за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ для отримання 9-5 (12 мг, 70 %). РХМС: 665,20 [М+Н]⁺.

НСІ (4N в діоксані, 0,2 мл) додавали до розчину 9-5 (32 мг, 0,049 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл). Суміш перемішували при КТ протягом 5 год. Суміш концентрували й неочищений продукт очищали за допомогою ВЕРХ для отримання 9. РХ/МС: 561,15 [М+Н]⁺. 9 окислювали на повітрі до 10. РХ/МС: 576,05 [М+Н]⁺.

Приклад 8

Приготування сполуки 11



Ацетат паладію (73 мг, 0,22 ммоль) додавали до розчину 3-йодо-4-аміно-5-метоксибензоату (1,0 г, 3,25 ммоль), метилакрилат (0,32 мл, 3,6 ммоль), трифенілфосфіну (0,17 г, 0,65 ммоль) та триетиламіну (0,9 мл, 6,5 ммоль) в CH_3CN (10 мл). Суміш промивали аргоном та нагрівали при 80 °С в герметичній пробірці протягом 90 хв. Суміш розбавляли ЕА й промивали 1N HCl та сольовим розчином. Органічні шари сушили й концентрували. Неочищений 11-1 піддавали хроматографії (гексан:ЕА) для отримання 11-1 (0,52 г, 57 %). PX/MS : 280,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

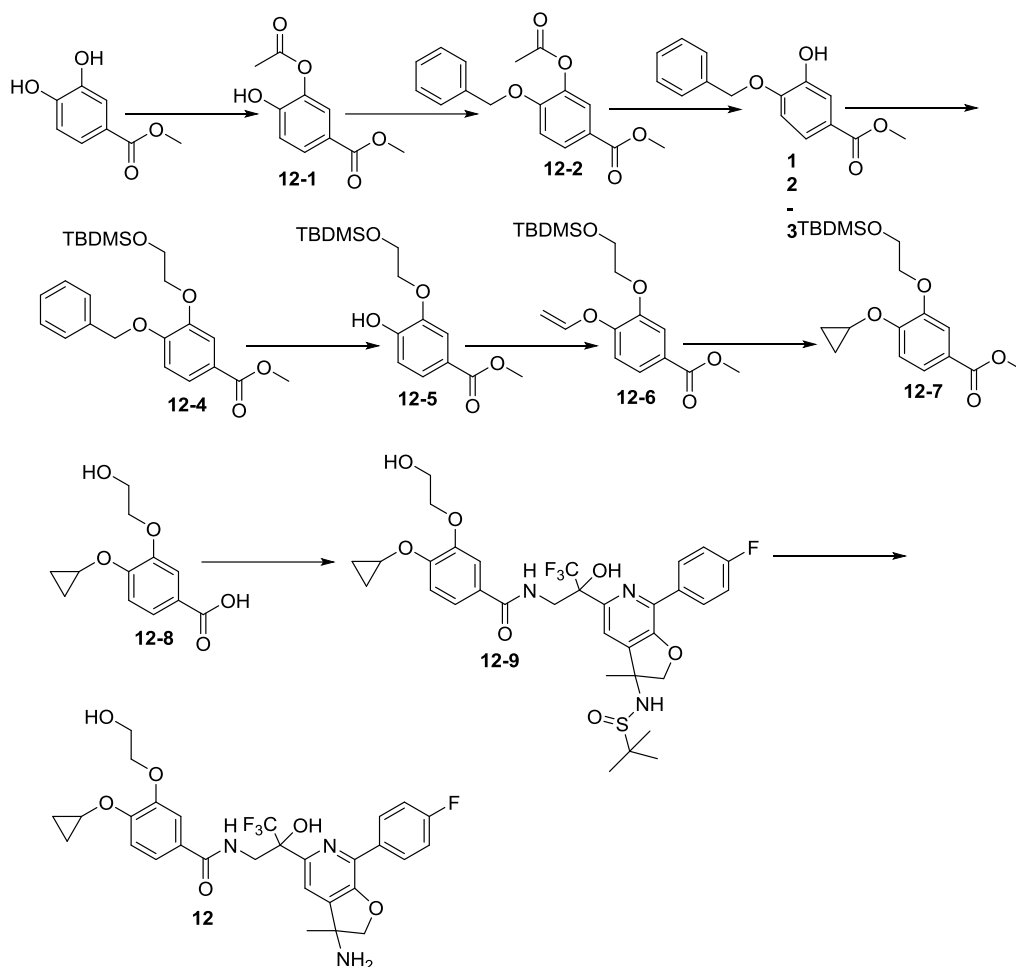
11-1 (0,52 г, 1,9 ммоль) гідрогенізували з використанням 10 % Pd/C (250 мг) в оцтовій кислоті (5 т:) при 414 кПа (60 фунтів/кв. дюйм) протягом 2 год. Каталізатор видаляли фільтрацією та розчинник випарювали для отримання неочищеної 11-2, яку очищували за допомогою хроматографії (гексан:ЕА) для отримання 11-2 (0,40 г, 89 %). PX/MS : 236,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2N NaOH (4 мл, 8,0 ммоль) додавали до розчину 11-2 (0,40 г, 1,7 ммоль) в MeOH (20 мл), та суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Суміш підкислювали 1N HCl, та 11-3 екстрагували з використанням ЕА. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили, концентрували й отриману 11-3 використовували без подальшого очищення.

11-4 готували з використанням процедури, подібної до тієї, що була використана при приготуванні 9-5. PX/MS : 665,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Сполуку 11 з використанням процедури, подібної до тієї, що була використана при приготуванні 9. PX/MS : 575,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 9

Приготування сполуки 12



Т-бутоксид калію (210 мг, 1,9 ммоль) додавали до метилестеру 3,4-дигідроксибензоєвої кислоти (0,55 г, 3,3 ммоль) в DMF (5 мл) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 15 хвилин. Додавали оцтовий ангідрид (0,31 мл, 3,3 ммоль) та суміш перемішували протягом 20 хв. Реакцію розбавляли ЕА й промивали водою та сольовим розчином. Продукт очищували за допомогою хроматографії (гексан:ЕА) для отримання 12-1 (0,56 г, 78 %).

Бензилбромід (0,62 мл, 5,2 ммоль) додавали до розчину 12-1 (91,1 г, 5,2 ммоль) та карбонату калію (1,1 г, 7,9 ммоль) в DMF (5 мл), та суміш перемішували при КТ протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли ЕА й промивали водою та сольовим розчином. Продукт очищували за допомогою хроматографії (гексан:ЕА) для отримання 12-2 (1,26 г, 81 %).

Карбонат калію (16 мг, 0,12 ммоль) додавали до розчину 12-2 (1,26 г, 4,2 ммоль) в MeOH (100 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хв. та потім перемішували при КТ протягом ночі. Суміш концентрували, та продукт очищали за допомогою хроматографії (гексан:ЕА) для отримання 12-3 (0,91 г, 88 %).

Карбонат калію (0,78 г, 5,7 ммоль) додавали до розчину 12-3 (0,91 г, 3,7 ммоль) та (2-брометокси)(трет-бутил)диметилсилану (0,87 мл, 4,0 ммоль) в DMF (5 мл). Суміш нагрівали при 60 °С протягом 1 год. Суміш розбавляли ЕА й промивали водою та сольовим розчином. Продукт піддавали хроматографії (гексан:ЕА) для отримання 12-4 (0,91 г, 57 %).

12-4 (0,91 г, 2,2 ммоль) гідрогенізували з використанням 10 % Pd/C (93 мг) в EtOH (10 мл). Каталізатор видаляли фільтрацією та неочищений продукт піддавали хроматографії (гексан:ЕА) для отримання 12-5 (0,50 г, 55 %).

Димер 1,5-циклооктадієніридій (I) хлориду (12 мг, 0,018 ммоль) та карбонату натрію (69 мг, 0,65 ммоль) попередньо змішували в толуолі (1,2 мл). 12-5 (0,60 г, 1,8 ммоль) та вінілацетат (0,33 мл, 3,6 ммоль) додавали. Суміш промивали аргеном та потім перемішували при 100 °С 2 год. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії (гексан:ЕА) для отримання 12-6 (0,23 г, 35 %).

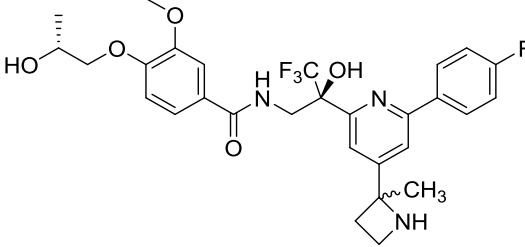
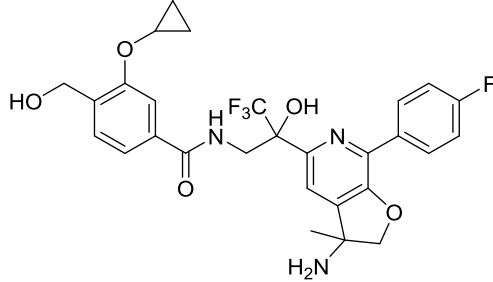
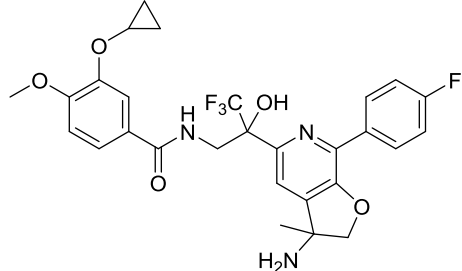
Диетилцинк (5,1 мл, 1М в гексан) додавали по краплях до розчину 12-6 (0,23 г, 0,64 ммоль) та дийодетану (0,41 мл, 5,1 ммоль) в дихлоретані (2 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при КТ протягом ночі. Реакцію гасили 1N HCl, та екстрагували з використанням дихлорметану. Продукт очищували за допомогою хроматографії (гексан:ЕА) для отримання 12-7 (80 мг, 32 %).

Сполуку 12-8 готували з використанням процедури, подібної до тієї, що була використана при приготуванні 11-3. Сполуку 12-9 готували з використанням процедури, подібної до тієї, що була використана при приготуванні 9-5. РХ/МС: 696,25 [M+H]⁺. Сполуку 12 готували з використанням процедури, подібної до тієї, що була використана при приготуванні 10. РХ/МС: 592,70 [M+H]⁺.

5

Приклад 10

Наступні сполуки готували з використанням одного чи декількох наведених в цьому документі способів.

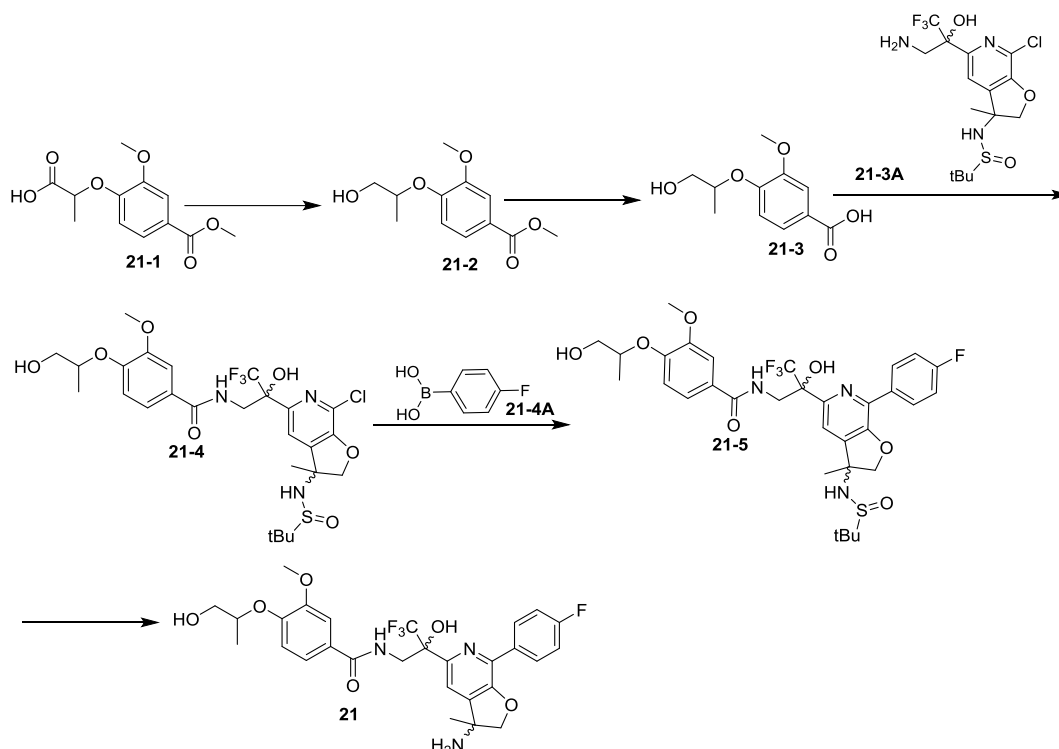
| № | Структура | МС [M+1] ⁺ |
|----|--|--------------------------------|
| 15 |  | 578,1 |
| 22 |  | 562,0 |
| 23 |  | 583,9 [M+1+Na] ⁺ |

10

*Сполука 15 являє собою індивідуальний ізомер з довільно призначеною відносною стереохімією

Приклад 11

Приготування сполуки 21



Сполуку 21-1 готували відповідно до процедур, описаних у патенті США № 2007/287730 A1, та сполуку 21-3A могли готувати відповідно до процедур, описаних у міжнародній заявці на патент № 2016/26792 A1.

5 До розчину 21-1 (673 мг, 2,65 ммоль) в безводному ТГФ (15 мл) додавали $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10 М, 0,8 мл) по краплях при 0 °С при перемішуванні. Суміш перемішували при 50 °С протягом 1 год. Реакцію гасили MeOH (2 мл), підкислювали HCl (2М, 1 мл) та екстрагували з використанням EA (3 × 20 мл). Об'єднані фази сушили над Na_2SO_4 та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~10 % EA в PE для отримання 21-2 (351 мг, 55,1 %). МС: m/z 240,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 До розчину 21-2 (351 мг, 1,46 ммоль) в MeOH (4 мл) додавали водний NaOH (4 М, 2 мл). Суміш перемішували при 70 °С протягом 1 год. MeOH випарювали. Водний розчин підкислювали 1 М HCl до рН 3~4 та екстрагували з використанням EA (3 × 10 мл). Об'єднані фази промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували для отримання 21-3 (280 мг, 84,8 %). МС: m/z 226,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

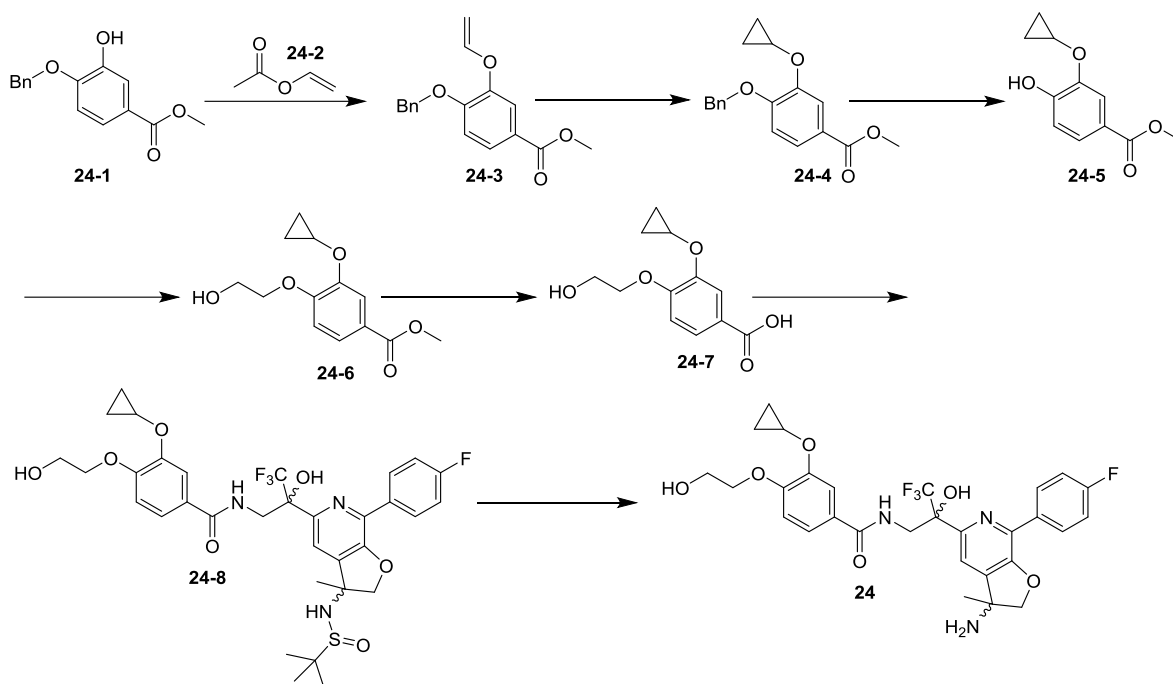
15 До розчину 21-3 (145 мг, 0,64 ммоль) в DMF (10 мл) додавали HATU (244 мг, 0,64 ммоль) та DIEA (204 мг, 1,58 ммоль) при перемішуванні при 25 °С. Після 10 хв. додавали 21-3A (240 мг, 0,58 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год. Суміш розділяли між водою (10 мл) та EA (30 мл). Органічну фазу розділяли, промивали сольовим розчином (2 × 10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 25~50 % EA в PE в якості елюенту для отримання 21-4 (332 мг, 92 %) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 623,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 До суміші 21-4 (280 мг, 0,45 ммоль), 21-4A (250 мг, 1,79 ммоль) в діоксані: H_2O (8 мл:2 мл) додавали K_2CO_3 (124 мг, 0,9 ммоль) та $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (33 мг, 0,045 ммоль) в атмосфері N_2 . Суміш перемішували при 130 °С під мікрохвильовим випромінюванням протягом 50 хв. Реакцію розбавляли EA (20 мл) та водою (10 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 3~8 % MeOH в DCM в якості елюенту для отримання 21-5 (51 мг, 16,7 %). МС: m/z 684,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 До розчину 21-5 (51 мг, 73 μмоль) в ТГФ (1 мл) додавали HCl /діоксан (4 М, 0,5 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 10 хв., концентрували й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (умови HCl) для отримання 21 (11 мг, 25,8 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 580,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 12

35 Приготування сполуки 24



Сполуку 24-1 готували відповідно до процедур, описаних у в Desroses et al., Organic Preparations та Procedures International (2004) 36(5):445-452. Сполуку 24-4 готували відповідно до процедури, подібної до використаної при приготуванні 23, починаючи з 24-1 та 24-2.

5 До розчину 24-4 (236 мг, 0,79 моль) в DCM (5 мл) додавали BBr_3 (238 мг, 0,95 ммоль) при -20°C , та суміш перемішували протягом 10 хв. Розчин вливали в лід та екстрагували з використанням ЕА (2×10 мл). Органічну фазу концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 15~25 % DCM в ПЕ для отримання 24-5 (122 мг, 74,1 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 209,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

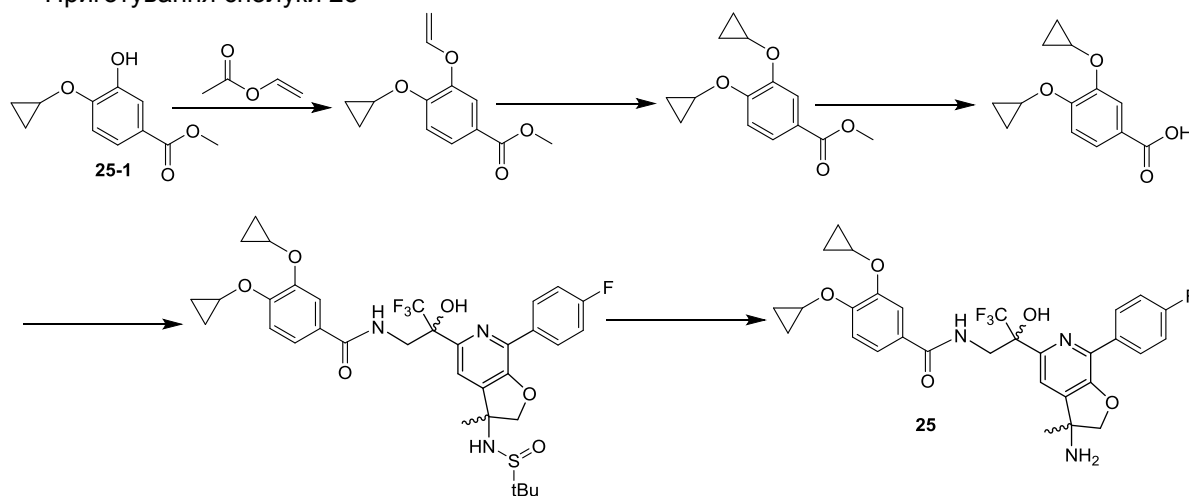
10 До розчину 24-5 (122 мг, 0,59 ммоль) в DMF (2 мл) додавали NaN (24 мг, 0,59 моль) при 0°C . Після перемішування протягом 0,5 год. додавали 2-брометанол (146 мг, 1,18 ммоль) та суміш перемішували при КТ протягом ночі. Суміш вливали у воду (10 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2×20 мл). Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 та концентрували для отримання 24-6 (150 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

15 МС: m/z 253,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполуку 24 (49 мг, тверда речовина білого кольору) отримували з 24-6 з використанням процедури, подібної до використаної при приготуванні 21. МС: m/z 614,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Приклад 13

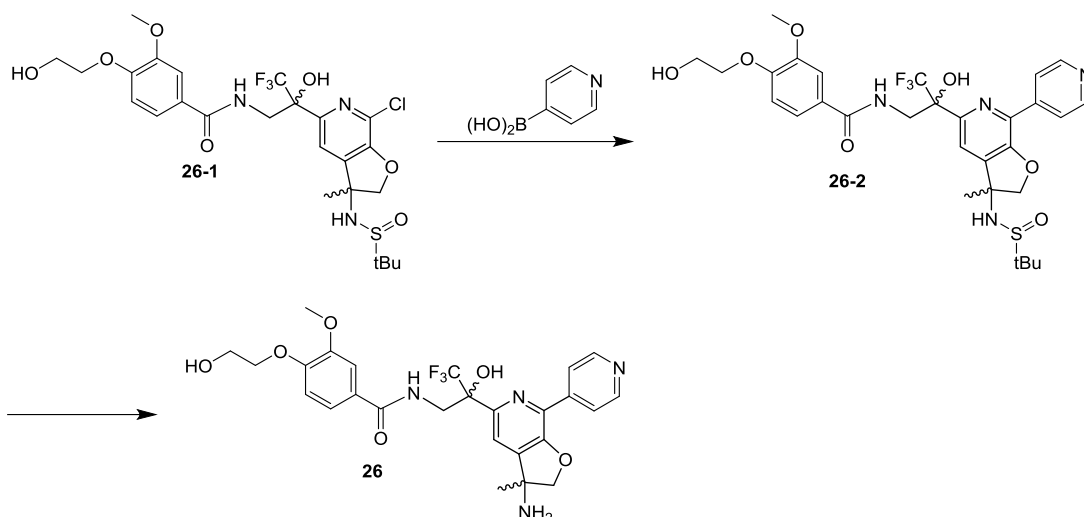
Приготування сполуки 25



20 Сполуку 25 (5 мг, тверда речовина білого кольору) отримували з 25-1 з використанням процедури, подібної до використаної при приготуванні 23. МС: m/z 588,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 14

Приготування сполуки 26



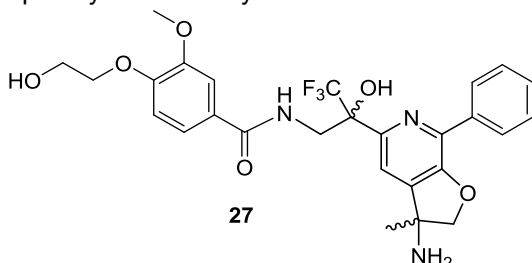
Сполуку 26-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в публікації РСТ міжнародної заявки на патент № 2015/26792 А1.

Суміш 26-1 (267 мг, 0,44 ммоль), 4-піридилборонової кислоти (108 мг, 0,88 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (32 мг, 0,044 ммоль) та K₂CO₃ (242 мг, 1,75 ммоль) в діоксані (3,00 мл) та H₂O (1,00 мл) нагрівали при 130 °С протягом 1 год. під мікрохвильовим випромінюванням. Суміш розбавляли водою (10 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 10 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували для отримання 26-2 (250 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді жовтої рідини.

До розчину 26-2 (250 мг, у неочищеному вигляді) в MeOH (5 мл) додавали HCl/MeOH (4 М, 0,3 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 10 хв. та концентрували. Осад очищували за допомогою очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (умови HCl) для отримання 26 (98,7 мг, 46 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 549,0 [M+H]⁺.

Приклад 15

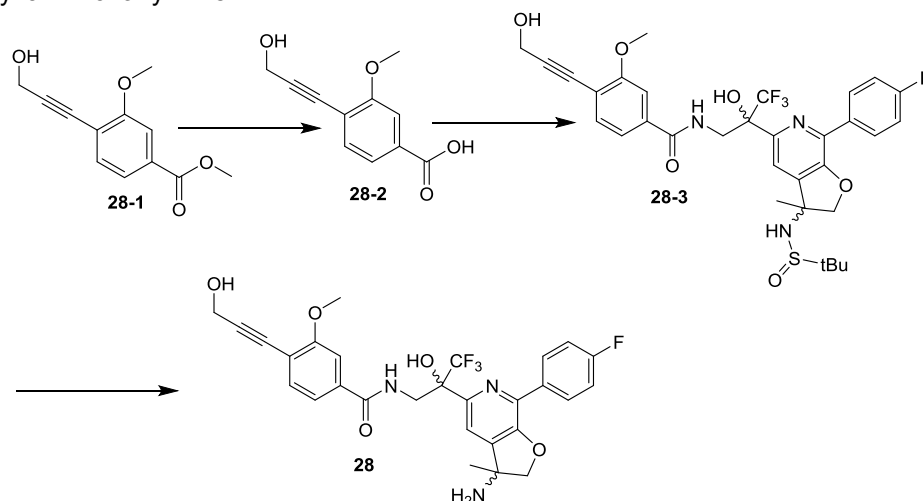
Приготування сполуки 27



Сполуку 27 (23 мг, тверда речовина блідо-жовтого кольору) отримували з 26-2 з використанням процедури, подібної до використаної при приготуванні 26. МС: m/z 548,0 [M+H]⁺.

Приклад 16

Приготування сполуки 28

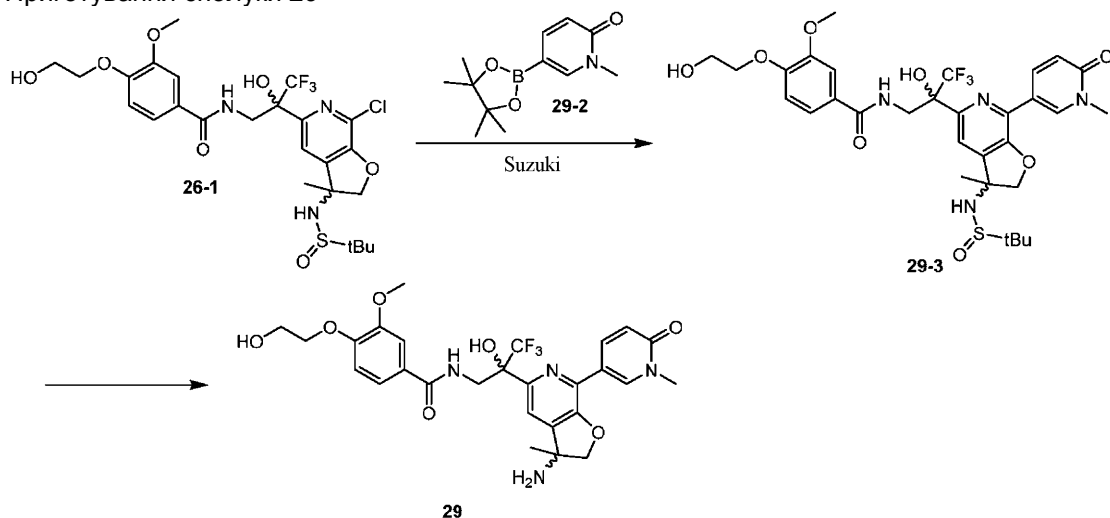


Сполуку 28-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в публікації РСТ

міжнародної заявки на патент № 2015/26792 A1. Сполуку 28 (68 мг, тверда речовина білого кольору) отримували з 28-1 з використанням процедури, подібної до використаної при приготуванні 21. m/z 560,1 $[M+H]^+$.

Приклад 17

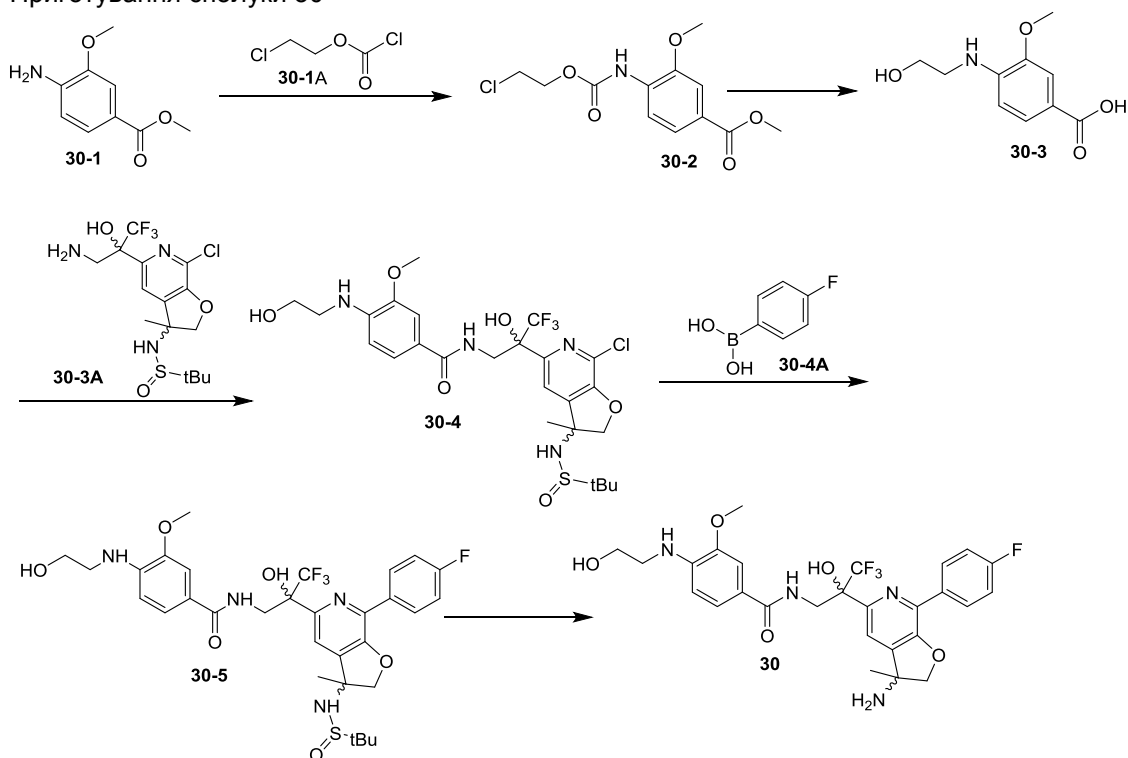
5 Приготування сполуки 29



Сполуку 29-2 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в публікації США № 2015/111885 A1. Сполуку 29 (108 мг, тверда речовина білого кольору) отримували з 26-1 та 29-2 з використанням процедури, подібної до використаної при приготуванні 26. МС: m/z 579,0 $[M+H]^+$.

Приклад 18

10 Приготування сполуки 30



Сполуку 30-3A готували відповідно до процедури, подібної до описаної в публікації РСТ міжнародної заявки на патент № 2015/26792 A1. До суміші 30-1 (350 мг, 1,93 ммоль) та піридину (458 мг, 5,79 ммоль) в DCM (5 мл) додавали 30-1A (276 мг, 1,93 ммоль) по краплях при 0 °C. Суміш перемішували протягом 2 год. Суміш розбавляли водою (10 мл) та EA (10 мл). Органічну фазу ізолювали та промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували для отримання 30-2 (521 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 288,0 $[M+H]^+$.

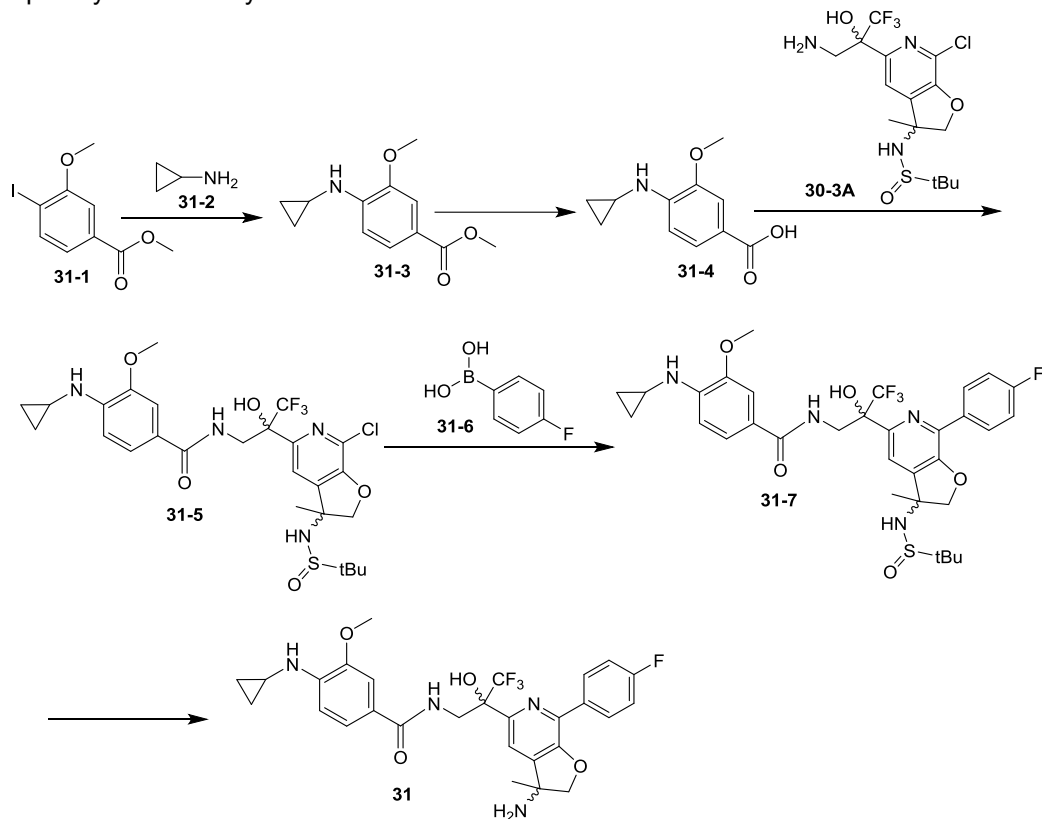
До розчину 30-2 (520 мг у неочищеному вигляді) в EtOH (10 мл) додавали KOH (304 мг, 5,42

ммоль). Суміш нагрівали до 80 °С та перемішували протягом 0,5 год. Реакцію охолоджували до КТ, підкислювали до рН 3~4 з М НСІ, та концентрували для отримання 30-3 (192 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. МС: m/z 212,0 [M+H]⁺.

Сполуку 30 (62 мг, тверда речовина жовтого кольору) отримували з 30-3 та 30-3А з використанням процедури, подібної до використаної при приготуванні 21. МС: m/z 565,1 [M+H]⁺.

Приклад 19

Приготування сполуки 31

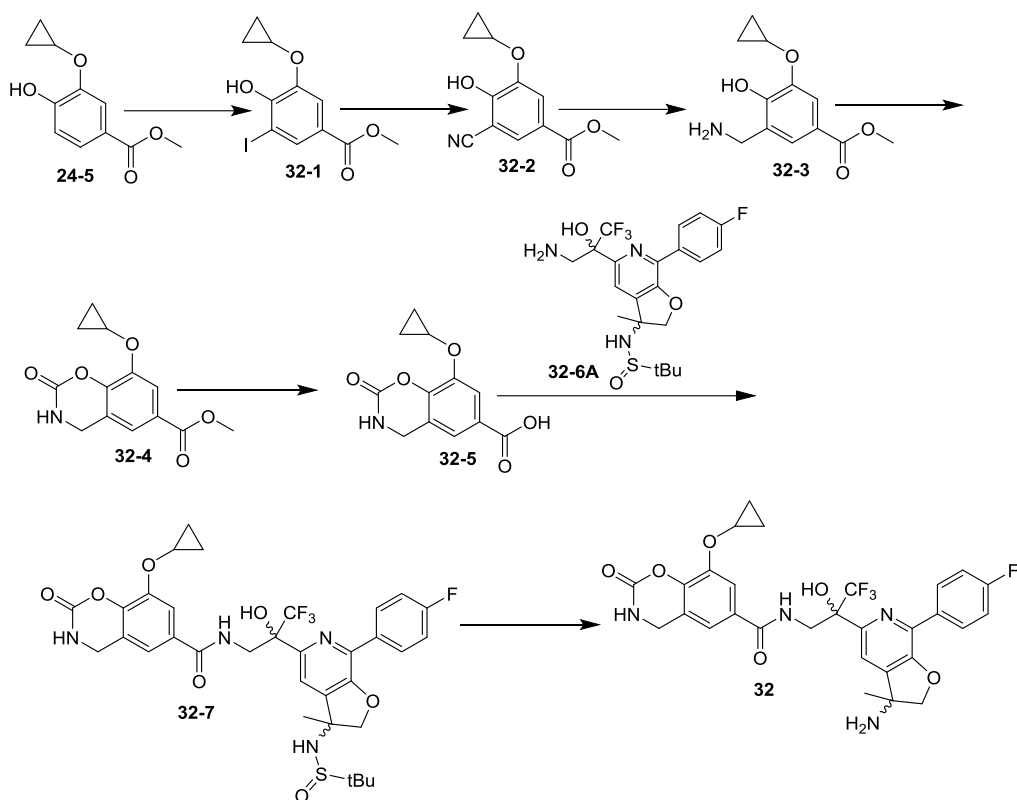


Сполуку 31-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в публікації РСТ міжнародної заявки на патент № 2010/56722 А1. Суміш 31-1 (1,0 г, 3,42 ммоль), 31-2 (293 мг, 5,13 ммоль), Cs₂CO₃ (4,46 г, 13,68 ммоль), Pd₂(dba)₃ (326 мг, 0,68 ммоль) та X-phos (313 мг, 0,34 ммоль) в DMF (15 мл) перемішували при 100 °С протягом 12 год. в атмосфері N₂. Суміш охолоджували до КТ, розбавляли H₂O (20 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 20 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10 % ЕА в ПЕ для отримання 31-4 (251 мг, 33 %) у вигляді олії світло-жовтого кольору. МС: m/z 221,9 [M+H]⁺.

Сполуку 31 (18 мг, тверда речовина жовтого кольору) отримували з 31-3 та 30-3А з використанням процедури, подібної до використаної при приготуванні 21. МС: m/z 561,2 [M+H]⁺.

Приклад 20

Приготування сполуки 32



Сполуку 32-6А готували відповідно до процедури, подібної до описаної в публікації РСТ міжнародної заявки на патент № 2015/26792 А1.

До суміші 24-5 (1,0 г, 4,8 ммоль) та Na_2CO_3 (1,02 г, 9,6 ммоль) в DCM (20 мл) та H_2O (1 мл) додавали I_2 (2,44 г, 9,6 ммоль). Суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Реакцію гасили водн. Na_2SO_3 (50 мл), екстрагували з використанням ЕА (50 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували. Осад очищували на колонці за допомогою флеш-хроматографії з використанням 0~25 % ЕА в ПЕ для отримання 32-1 (920 мг, 57,4 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 334,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Суміш 32-1 (920 мг, 2,75 ммоль) та CuCN (985 мг, 11,00 ммоль) в NMP (8 мл) нагрівали до 140°C та перемішували протягом 1 год. під мікрохвильовим випромінюванням. Суміш охолоджували до КТ, вливали у воду (30 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 60 мл). Органічну фазу концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~100 % ЕА в ПЕ для отримання 32-3 (618 мг, 96,7 %) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 233,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До розчину 32-2 (618 мг, 2,66 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали $\text{BH}_3\cdot\text{TГФ}$ (1 М, 5,0 мл). Розчин нагрівали до 70°C та перемішували протягом 0,5 год. Реакцію гасили водою (30 мл) та екстрагували з використанням ЕА (3 × 30 мл). Органічну фазу концентрували для отримання 32-3 (432 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 237,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

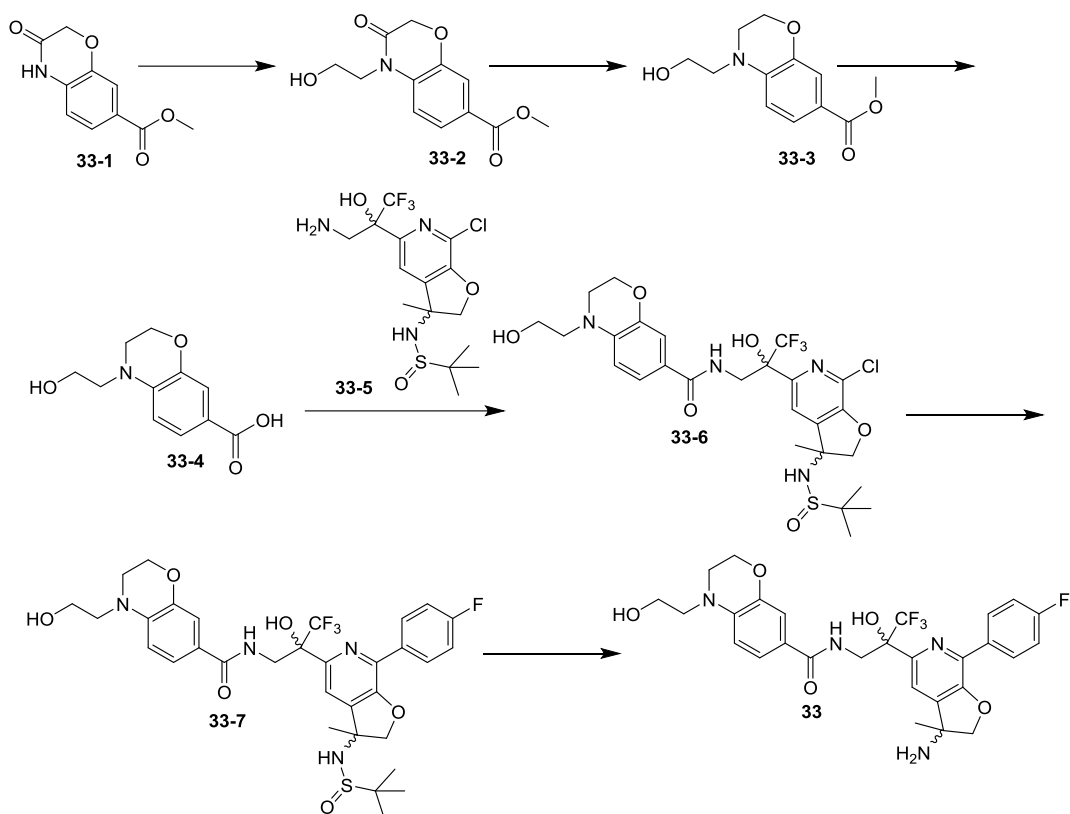
До розчину 32-3 (430 мг, у неочищеному вигляді) в ТГФ (10 мл) додавали CDI (587 мг, 3,62 ммоль). Розчин перемішували при КТ протягом 15 год. Після цього суміш розбавляли ЕА (20 мл) та водою (10 мл). Органічну фазу ізолювали та промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , концентрували очищали за допомогою препаративної ТШХ (ЕА) для отримання 32-4 (212 мг, 44,1 %). МС: m/z 264,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Розчин 32-4 (50 мг, 0,19 ммоль) в HCl /діоксані (4М, 1,0 мл) та конц. HCl (12 М, 1,0 мл) нагрівали до 100°C та перемішували протягом 0,5 год. Розчин охолоджували до КТ, вливали у воду (10 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 20 мл). Органічну фазу концентрували й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (умови FA) для отримання 32-5 (31 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 250,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполуку 32 (6,4 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 32-5 та 32-6А. МС: m/z 603,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 21

Приготування сполуки 33



Сполуку 33-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в Ramesh et al., Tetrahedron (2011) 67(6):1187-1192. Сполуку 33-5 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1.

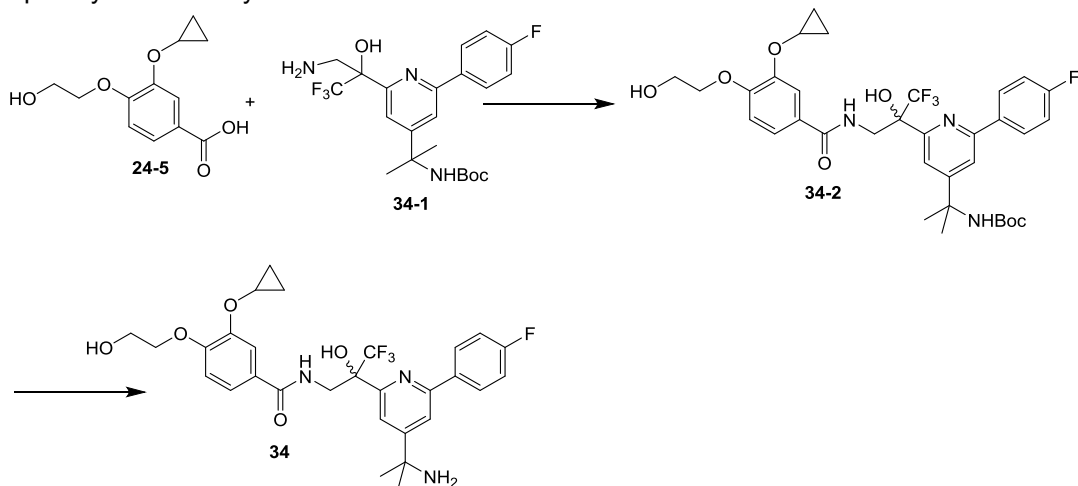
- 5 До розчину 33-1 (810 мг, 3,9 ммоль) в DMF (10 мл) додавали NaH (313 мг, 7,8 ммоль) при КТ. Після перемішування протягом 5 хв. додавали 2-брометанол (489 мг, 3,9 ммоль), нагрівали до 80 °С та перемішували протягом 0,5 год. Реакцію охолоджували до КТ, вливали у воду (50 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 50 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували для отримання 33-2 (520 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. МС: m/z 251,8 [M+H]⁺.

- 10 До розчину 33-2 (200 мг, у неочищеному вигляді) в ТГФ (1,0 мл) додавали ВН₃-ТГФ (1 М, 2,0 мл) при КТ. Розчин нагрівали до 70 °С та перемішували протягом 1 год. Реакцію гасили водою (2 мл), та екстрагували з використанням ЕА (2 × 5 мл). Органічну фазу концентрували для отримання 33-3 (182 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 237,9 [M+H]⁺.

- 15 Сполуку 33 (14 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 33-5 та 33-5. МС: m/z 577,0 [M+H]⁺.

Приклад 22

Приготування сполуки 34

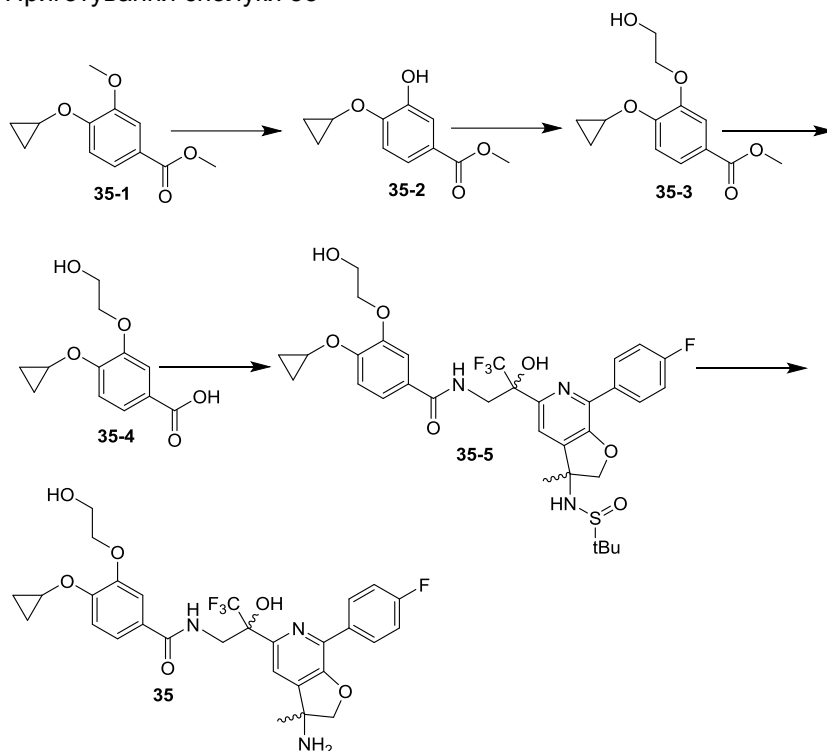


- 20 Сполуку 34-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці

на патент № 2015/26792 A1. Сполуку 34 (46 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 24-5 та 34-1. МС: m/z 578,0 $[M+H]^+$.

Приклад 23

5 Приготування сполуки 35



Сполуку 35-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1.

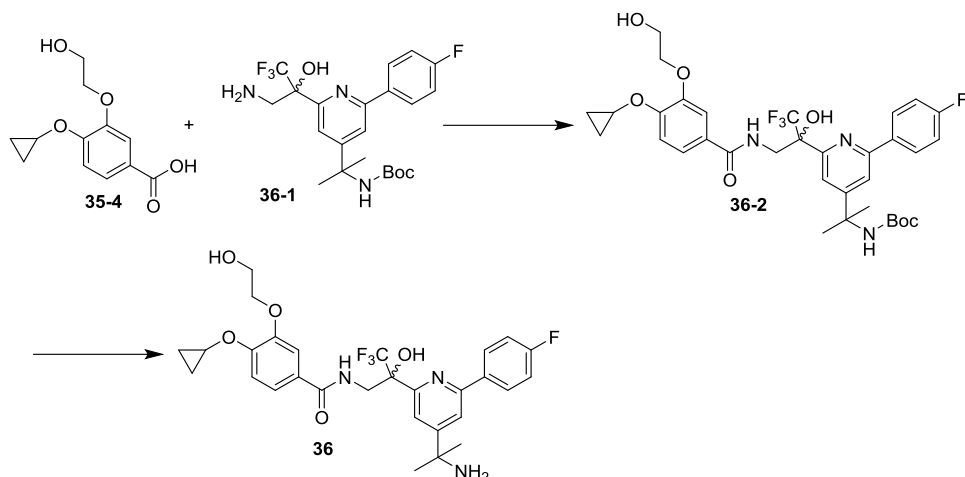
10 До розчину 35-1 (1,0 г, 4,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) додавали BBr_3 (0,4 г, 1,57 ммоль) при перемішуванні при $-78^\circ C$. Суміш перемішували протягом 1 год., після чого нагрівали до $10^\circ C$ в 2 год. Реакцію гасили водним Na_2CO_3 , екстрагували з використанням ЕА (3×20 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили й концентрували. Осад очищували за допомогою хроматографії на колонці з використанням 10~20 % ЕА в ПЕ для отримання 35-2 (0,78 г, 83,2 %).

15 Суміш 35-2 (0,4 г, 1,92 ммоль), 2-брометанолу (0,48 г, 3,84 ммоль) та K_2CO_3 (0,8 г, 5,76 ммоль) в CH_3CN (4 мл) нагрівали до $80^\circ C$ та перемішували протягом 12 год. Суміш охолоджували до КТ, фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~20 % ЕА в ПЕ для отримання 35-3 (412 мг, 85 %).

20 Сполуку 35 (31 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 35-3. МС: m/z 578,0 $[M+H]^+$. МС: m/z 592,1 $[M+H]^+$.

Приклад 24

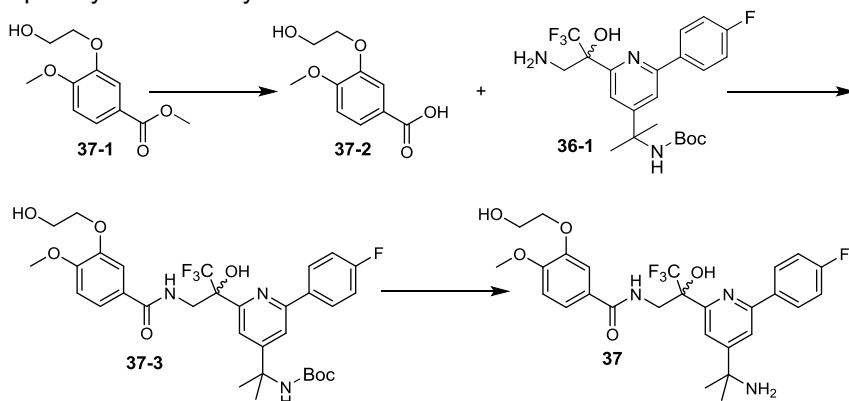
Приготування сполуки 36



5 Сполуку 36-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 А1. Сполуку 36 (77 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 35-4 та 36-1. МС: m/z 578,1 $[M+H]^+$.

Приклад 25

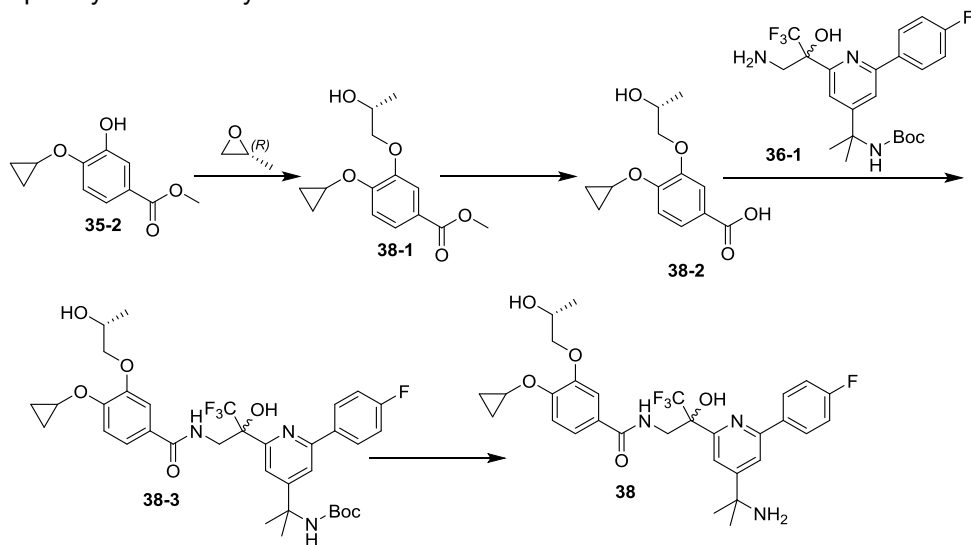
Приготування сполуки 37



10 Сполуку 37-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в Uto et al., Bioorganic та Medicinal Chemistry Letters (2009) 19(15):4151-4158. Сполуку 37 (42 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 36-1 та 37-1. МС: m/z 552,2 $[M+H]^+$.

Приклад 26

Приготування сполуки 38



15

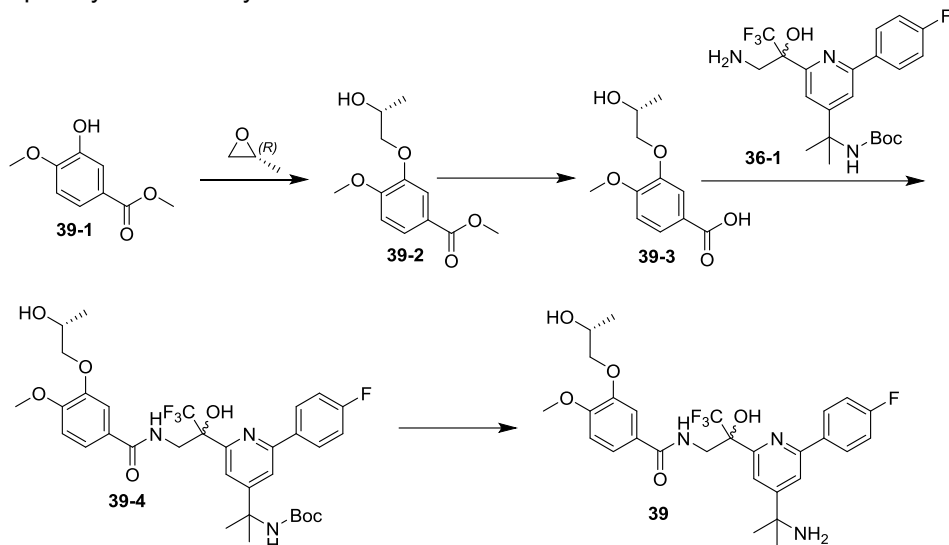
Суміш 35-2 (700 мг, 3,36 ммоль), (2R)-2-метилоксирану (1,95 г, 33,6 ммоль) та K_2CO_3 (550 мг, 4,0 ммоль) в ацетоні (10 мл) нагрівали до 80 °С в герметичній пробірці та перемішували

протягом 18 год. Суміш охолоджували до КТ та фільтрували. Фільтрат концентрували й осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~10 % ЕА в ПЕ для отримання 38-1 (813 мг, 90,7 %) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 226,9 $[M+H]^+$.

Сполуку 38 (39 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 38-1. МС: m/z 592,1 $[M+H]^+$.

Приклад 27

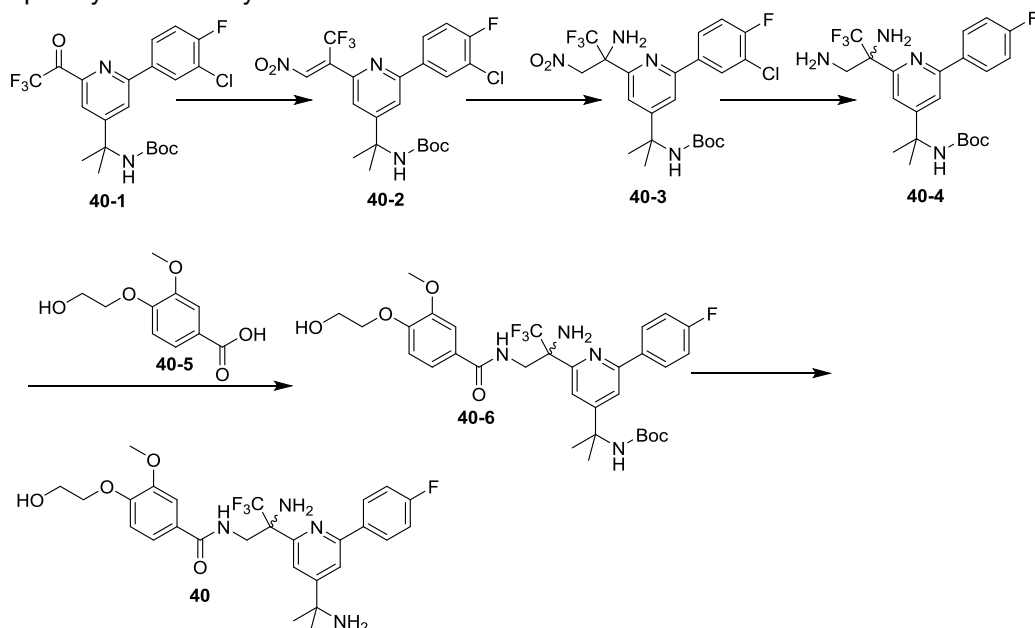
Приготування сполуки 39



Сполуку 39-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 А1. Сполуку 39 (68 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 39-1. МС: m/z 566,1 $[M+H]^+$.

Приклад 28

Приготування сполуки 40



Сполуку 40-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 А1, та сполуку 40-5 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2013/31784 А1.

Суміш 40-1 (821 мг, 1,78 ммоль) та K_2CO_3 (542 мг, 3,92 ммоль) в CH_3NO_2 (10 мл) перемішували при КТ протягом 3 год., розбавляли H_2O (20 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 10 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували. Осад (815 мг, у неочищеному вигляді) та піридин (370 мг, 4,68 ммоль) розчиняли в толуолі (10 мл) та перемішували при 0 °С протягом 10 хв. $SOCl_2$ (0,28 мл 3,90 ммоль) повільно додавали при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв., гасили водою (20 мл), екстрагували з використанням ЕА (2 × 20 мл). Органічні шари промивали

сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням ~20 % ЕА в ПЕ для отримання 40-2 (721 мг, 73,1 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 503,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

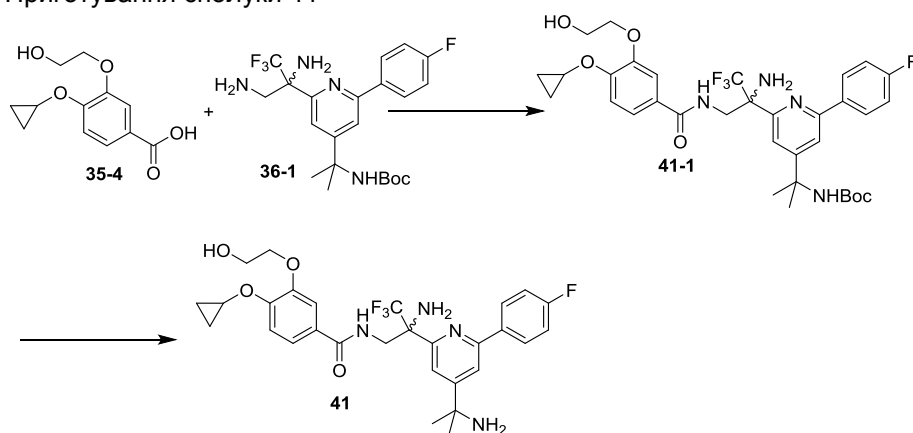
Суміш 40-2 (721 мг, 1,43 ммоль) та водного розчину аміаку (1 мл, 14 М) в DMSO (6 мл) перемішували при 0 °С протягом 1 год. Суміш розбавляли H_2O (50 мл), та екстрагували з використанням ЕА (3 × 30 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 20 % ЕА в ПЕ для отримання 40-3 (651 мг, 87,4 %) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 521,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Суміш 40-3 (650 мг, 1,25 ммоль) та нікелю Ренея (0,2 г) в MeOH (20 мл) перемішували в атмосфері водню (310 кПа (45 фунтів/кв. дюйм)) при КТ протягом 16 год. Суміш фільтрували крізь шар целіту та додавали Pd/C (65 мг, 10 %). Суміш перемішували в атмосфері водню (310 кПа (45 фунтів/кв. дюйм)) при КТ протягом 16 год. Суміш фільтрували крізь шар целіту та фільтрат концентрували для отримання 40-4 (382 мг 38,8 %). МС: m/z 457,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполуку 40 (29 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 40-4 та 40-5. МС: m/z 551,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 29

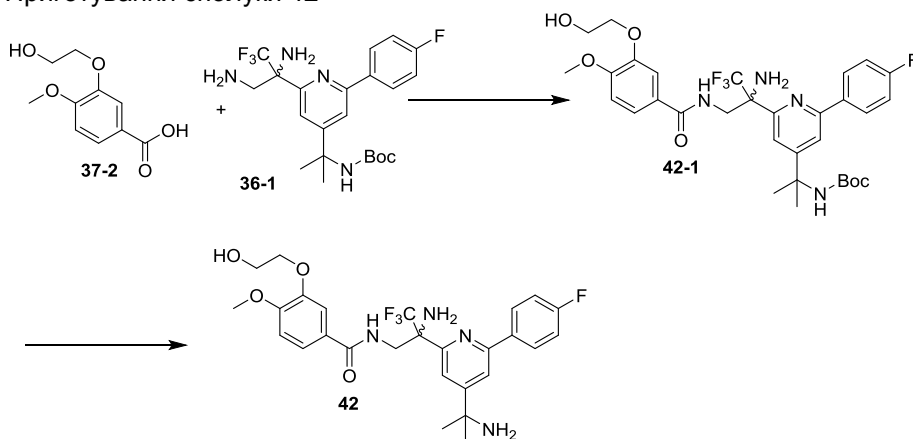
Приготування сполуки 41



Сполуку 41 (23 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 35-4 та 36-1. МС: m/z 577,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 30

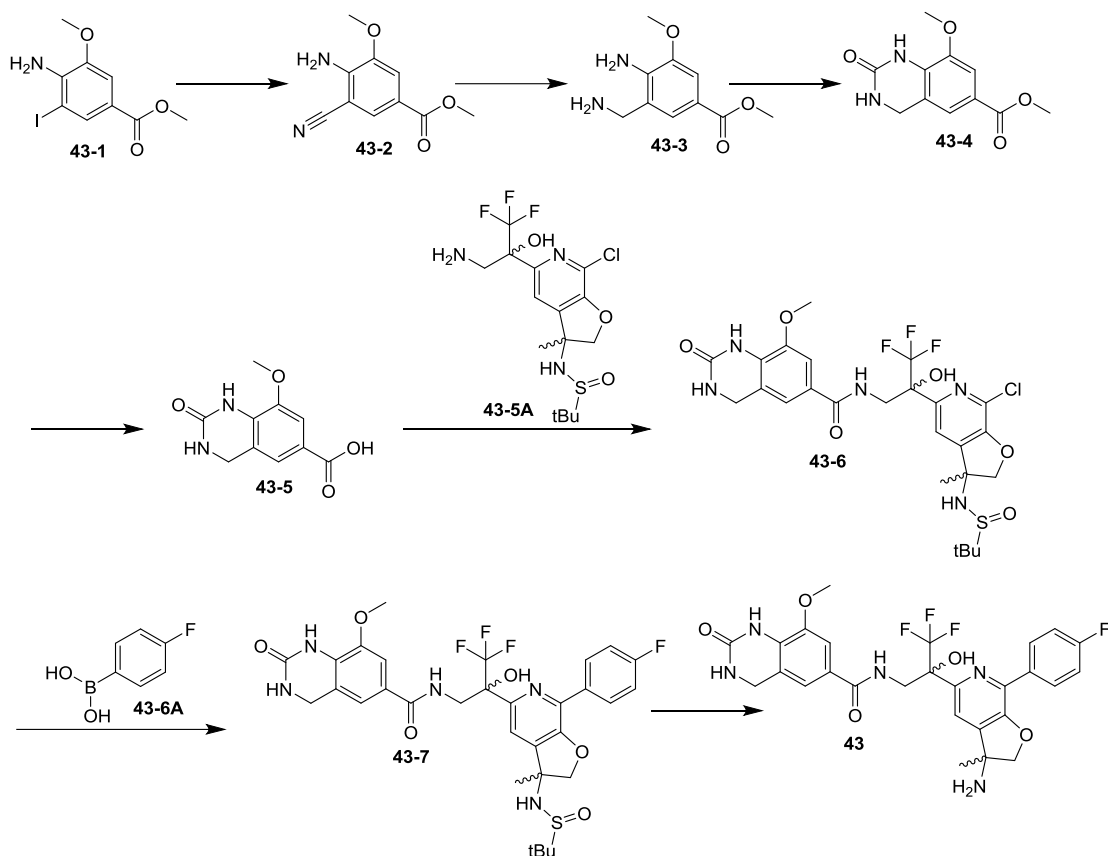
Приготування сполуки 42



Сполуку 42 (39 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 37-2 та 36-1. МС: m/z 551,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 31

Приготування сполуки 43



7

Сполуку 43-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в Ezquerra et al., Journal of Organic Chemistry (1996) 61(17):5804-5812, та сполуку 43-5A готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1.

5 Суміш 43-1 (2,5 г, 4,1 ммоль), CuCN (1,46 г, 8,2 ммоль) в DMF (15 мл*2) нагрівали до 120 °C та перемішували протягом 1 год. під мікрохвильовим випромінюванням. Суміш вливали у воду (50 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 50 мл). Органічну фазу концентрували й осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~20 % ЕА в ПЕ для отримання 43-2 (1,6 г, 95,3 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 206,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

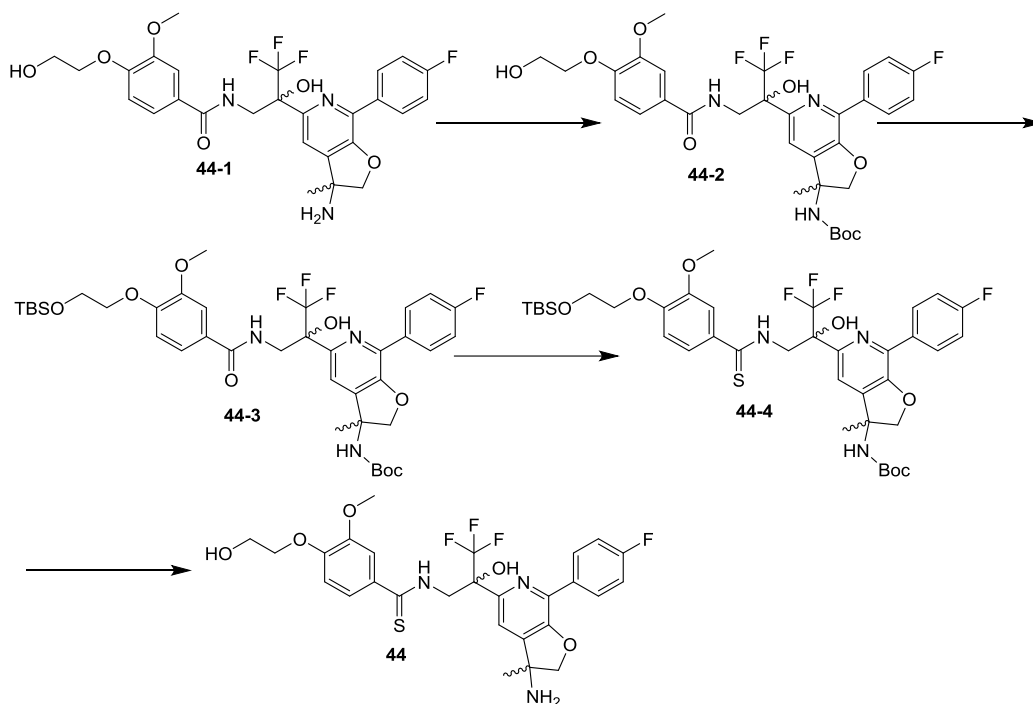
10 Суміш 43-2 (1,1 г, 5,3 ммоль) в NH_3 -ТГФ (1 М, 20 мл) нагрівали до 70 °C та перемішували протягом 2 год. Розчин гасили водою, підлужували водним K_2CO_3 до рН 11~12, та екстрагували з використанням ЕА (2 × 30 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували для отримання 43-3 (1,02 г, у неочищеному вигляді) у вигляді коричневої олії. МС: m/z 193,9 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$.

15 До розчину 43-3 (1,0 г, 4,7 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали CDI (1,6 г, 9,5 ммоль) при 20 °C. Суміш перемішували протягом ночі. Після цього суміш вливали у воду (50 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 40 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували для отримання 43-4 (1,10 г, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 236,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Сполуку 43 (46 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 43-4. МС: m/z 575,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 598,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Приклад 32

Приготування сполуки 44



Розчин 44-1 (800 мг, 1,41 ммоль), TEA (281 мг, 2,77 ммоль) та Boc_2O (309 мг, 1,41 ммоль) в толуолі (2 мл) перемішували при 110 °С протягом 2 год. Розчин концентрували й осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 25 % ЕА в ПЕ для отримання 44-2 (582 мг, 62 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 665,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

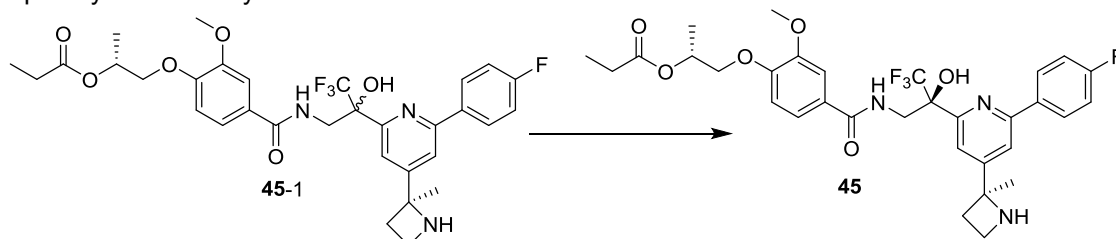
До розчину 44-2 (580 мг, 0,87 ммоль) та імідазолу (118 мг, 1,74 ммоль) в DCM (20 мл) додавали TBSCl (159 мг, 1,05 ммоль, 1,21 екв.). Суміш перемішували при 20 °С протягом 1 год., промивали водою (20 мл) та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10 % ЕА в ПЕ для отримання 44-3 (562 мг, 82,7 %) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 780,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Суміш 44-3 (560 мг, 0,72 ммоль) та реагенту Лавесона (290 мг, 0,72 ммоль) в толуолі (3 мл) нагрівали до 110 °С та перемішували протягом 1 год. Розчин гасили додаванням H_2O (5 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 \times 10 мл). Органічну фазу концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 15 % ЕА в ПЕ для отримання 44-4 (121 мг, 21,1 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 796,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Суміш 44-4 (110 мг, 138 $\mu\text{моль}$) в HCl/MeOH (4 М, 5 мл) перемішували при 20 °С протягом 20 хв., концентрували й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (HCl) для отримання 44 (16 мг, 19,9 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 582,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 604,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Приклад 33

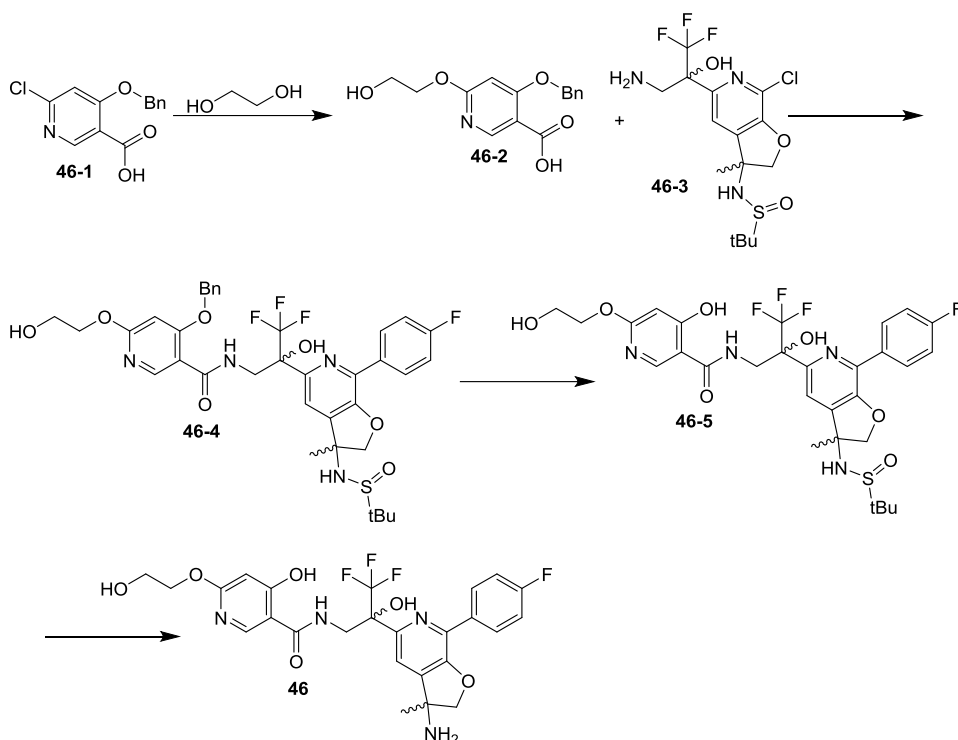
Приготування сполуки 45



Сполуку 45-1 (226 мг) очищували за допомогою НФХ (Колонка: Chiralpak AD-3 150 \times 4,6 мм вн. діам., 3 мкм Мобільна фаза: А: CO_2 В:ізопропанол (0,05 % DEA) Градієнт: від 5 % до 40 % В за 5,5 хв. та утримання 40 % протягом 2 хв., після чого 5 % В протягом 2,5 хв. Швидкість потоку: 2,5 мл/хв. Температура колонки: 35 °С Довжина хвилі: 220 нм "Колонка: Chiralcel OJ-3 150 \times 4,6 мм вн. діам., 3 мкм Мобільна фаза: А: CO_2 В:метанол (0,05 % DEA) Градієнт: від 5 % до 40 % В за 5,5 хв. та утримання 40 % протягом 2 хв., після чого 5 % В протягом 2,5 хв. Швидкість потоку: 2,5 мл/хв. Температура колонки: 35 °С Довжина хвилі: 220 нм) для отримання 45 (180 мг, 79,6 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 634,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 34

Приготування сполуки 46



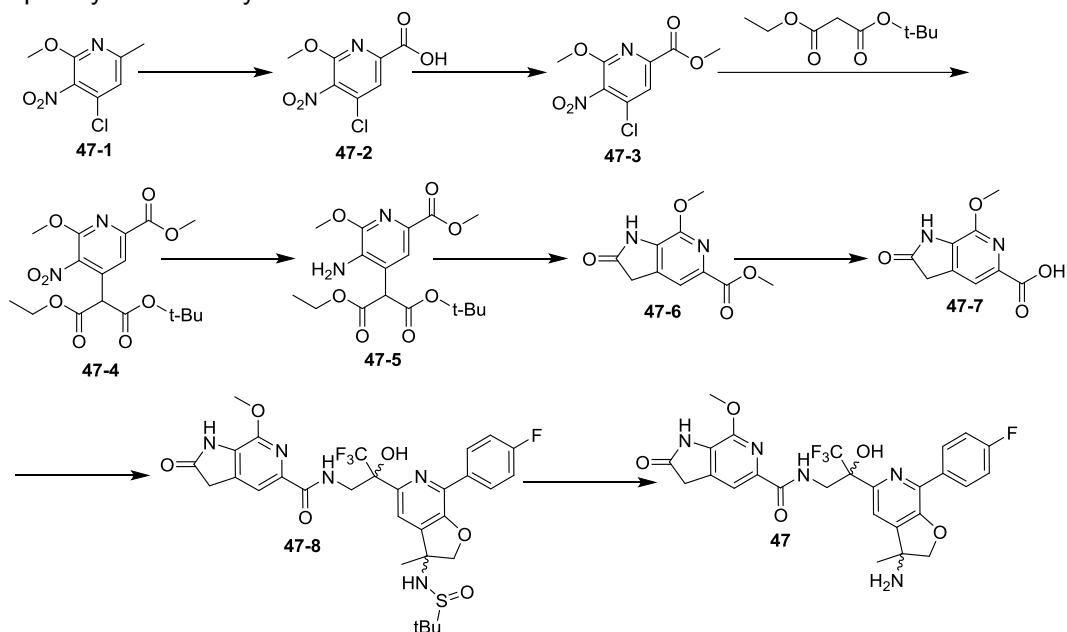
Сполуку 46-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в Sakairi et al., Journal of Arzneimittel-Forschung/Drug Research (2012) 62(11):537-544, та сполуку 46-3 готували відповідно до процедур, описаних в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1.

5 До розчину 46-1 (1,0 г, 3,8 ммоль) в етиленгліколі (20 мл) додавали t-BuOK (1,3 г, 11,4 ммоль). Суміш перемішували при 130 °С протягом 1 год. під мікрохвильовим випромінюванням. Суміш вливали у воду (50 мл) та екстрагували з використанням ЕА (3 × 20 мл). Органічну фазу сушили над Na₂SO₄ та концентрували для отримання 46-2 (820 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 290,1 [M+H]⁺.

10 Сполуку 46 (7,1 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 46-2 та 46-3. МС: m/z 575,1 [M+Na]⁺.

Приклад 35

Приготування сполуки 47



15 Сполуку 47-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в Urban et al., Journal of Helvetica Chimica Acta (1964) 47:363-379.

До розчину 47-1 (10,0 г, 49,4 ммоль) в H₂SO₄ (80 мл) додавали CrO₃ (14,8 г, 148,1 ммоль) малими порціями та утримували при зовнішній температурі нижче 70 °С. Після додавання,

суміш перемішували при 60 °С протягом 2 год. Реакцію вливали в лід/воду (200 мл). Суспензію фільтрували, промивали водою (3 × 20 мл), та сушили над Na₂SO₄ для отримання 47-2 (8,20 г, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 233,1 [M+H]⁺.

До розчину 47-2 (8,1 г, 34,8 ммоль) в MeOH (90 мл) повільно додавали SOCl₂ (16,6 г, 139,3 ммоль). Суміш перемішували при 50 °С протягом 2 год. Після цього суміш розбавляли водою (100 мл), нейтралізували до pH 7~8 з використанням водн. NaHCO₃ та екстрагували з використанням EA (2 × 50 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували для отримання 47-3 (6,80 г, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 247,1 [M+H]⁺.

Суміш 47-3 (1,0 г, 4,1 ммоль), Cs₂CO₃ (4,0 г, 12,2 ммоль) та естеру maleїнової кислоти (2,29 г, 12,2 ммоль) в 2-метилтетрагідрофурані (10 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Суміш розбавляли EA (20 мл) та водою (30 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 3~15 % EA в ПЕ для отримання 47-4 (1,2 г, 74,2 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 399,1 [M+H]⁺.

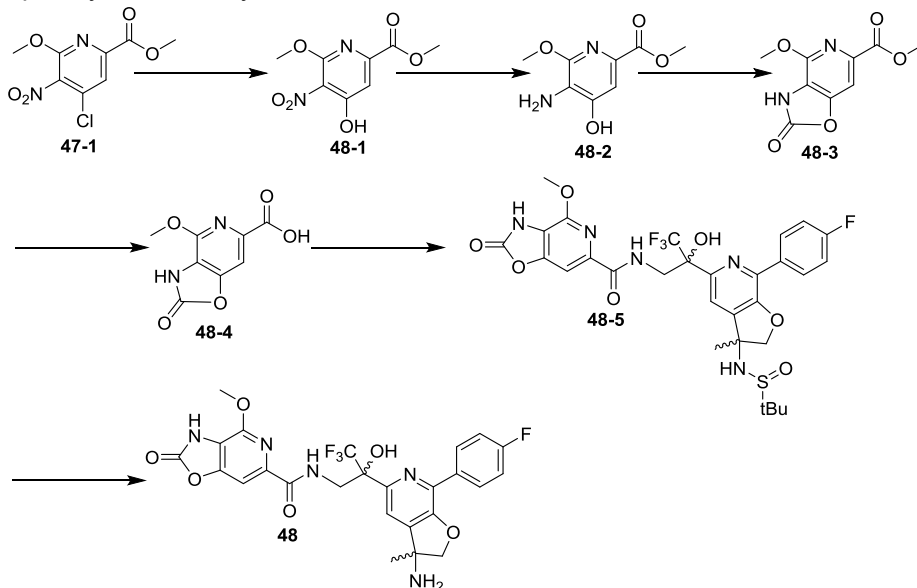
Суміш 47-4 (0,95 мг, 2,4 ммоль) та Pd/C (20,0 мг) в MeOH (10 мл) перемішували в атмосфері H₂ (103 кПа (15 фунтів/кв. дюйм)) при 20 °С протягом 17 год. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували для отримання 47-5 (0,87 г, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 369,0 [M+H]⁺.

До розчину 47-5 (0,8 г, 2,2 ммоль) в MeOH (2 мл) додавали конц. HCl (12 М, 0,78 мл). Суміш перемішували при 70 °С протягом 1 год. Реакцію концентрували й осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 30~100 % EA в ПЕ для отримання 47-6 (172 мг, 33,8 %) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. МС: m/z 222,9 [M+H]⁺.

Сполуку 47 (7,1 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 47-6. МС: m/z 561,9 [M+H]⁺.

Приклад 36

Приготування сполуки 48



Суміш 47-1 (1,05 г, 4,26 ммоль), CH₃COOK (2,09 г, 21,29 ммоль) та H₂O (154 мг, 8,52 ммоль) в DMSO (10 мл) нагрівали до 90 °С та перемішували протягом 1 год. ТШХ (ПЕ:EA = 5:1) показувала завершення реакції. Реакцію розбавляли водою (30 мл) та екстрагували з використанням EA (2 × 30 мл). Органічну фазу концентрували й осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням 6~20 % EA в ПЕ для отримання 48-1 (0,91 г, 93,6 %) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. МС: m/z 229,0 [M+H]⁺.

Суміш 48-1 (0,91 г, 4,0 ммоль) та Pd/C (300 мг) в CH₃OH (40 мл) перемішували при 25 °С протягом 12 год. в атмосфері H₂ (345 кПа (50 фунтів/кв. дюйм)). Суміш фільтрували та фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~30 % EA в ПЕ для отримання 48-2 (0,52 г, 65,7 %) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. МС: m/z 198,9 [M+H]⁺.

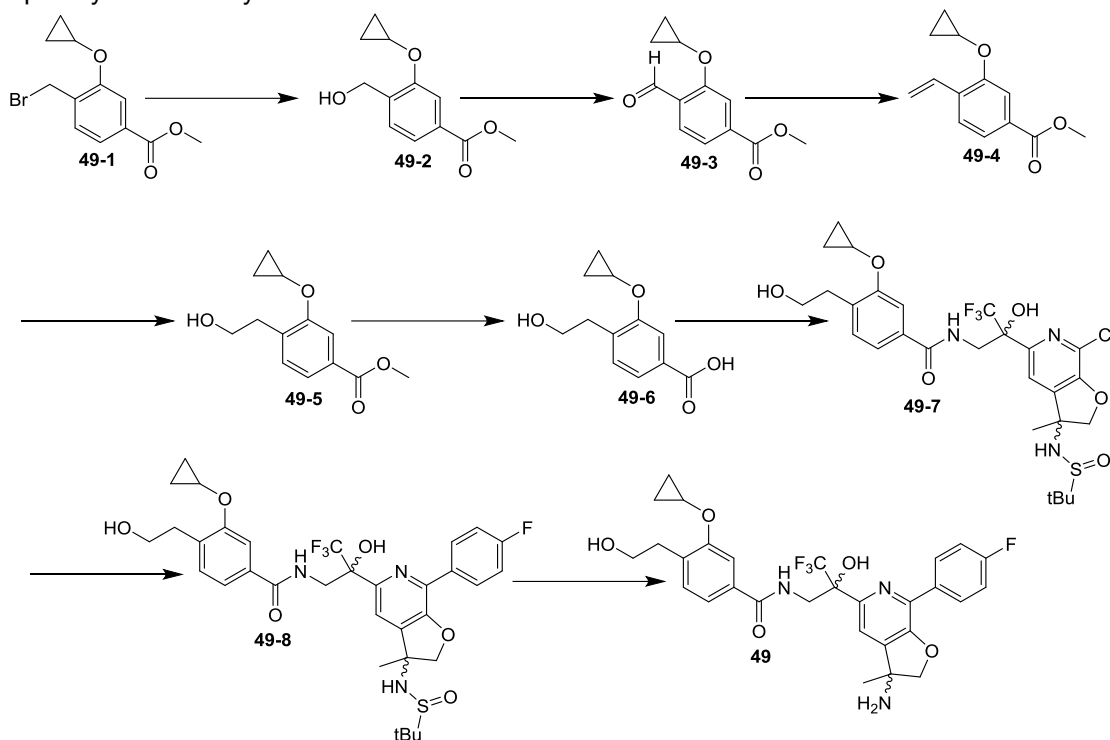
Розчин 48-2 (0,5 г, 2,52 ммоль) та CDI (0,49 г, 3,02 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемішували при 25 °С протягом 2 год. ТШХ (DCM:MeOH=20:1) показувала завершення реакції. Суміш концентрували для отримання неочищеної 48-3 (720 мг) у вигляді твердої речовини світло-

жовтого кольору. МС: m/z 224,8 $[M+H]^+$.

Сполуку 48 (35 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 48-3. МС: m/z 564,0 $[M+H]^+$.

Приклад 37

5 Приготування сполуки 49



Суміш 49-1 (1,0 г, 3,5 ммоль), CaCO_3 (1,05 г, 10,5 ммоль) в діоксані (10 мл) та H_2O (10 мл) нагрівали при 140°C під мікрохвильовим випромінюванням протягом 30 хв. Суміш охолоджували до КТ та екстрагували з використанням ЕА (2 \times 20 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10 % ЕА в ПЕ для отримання 49-2 (0,65 г, 83,5 %).

До розчину 49-2 (650 мг, 2,9 ммоль) в DCM (10 мл) додавали реактив Десса-Мартіна (1,36 г, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при 20°C протягом 1 год., реакцію гасили водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ та екстрагували з використанням ЕА (2 \times 20 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 3~10 % ЕА в ПЕ для отримання 49-3 (612 мг, 98,3 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 221,0 $[M+H]^+$.

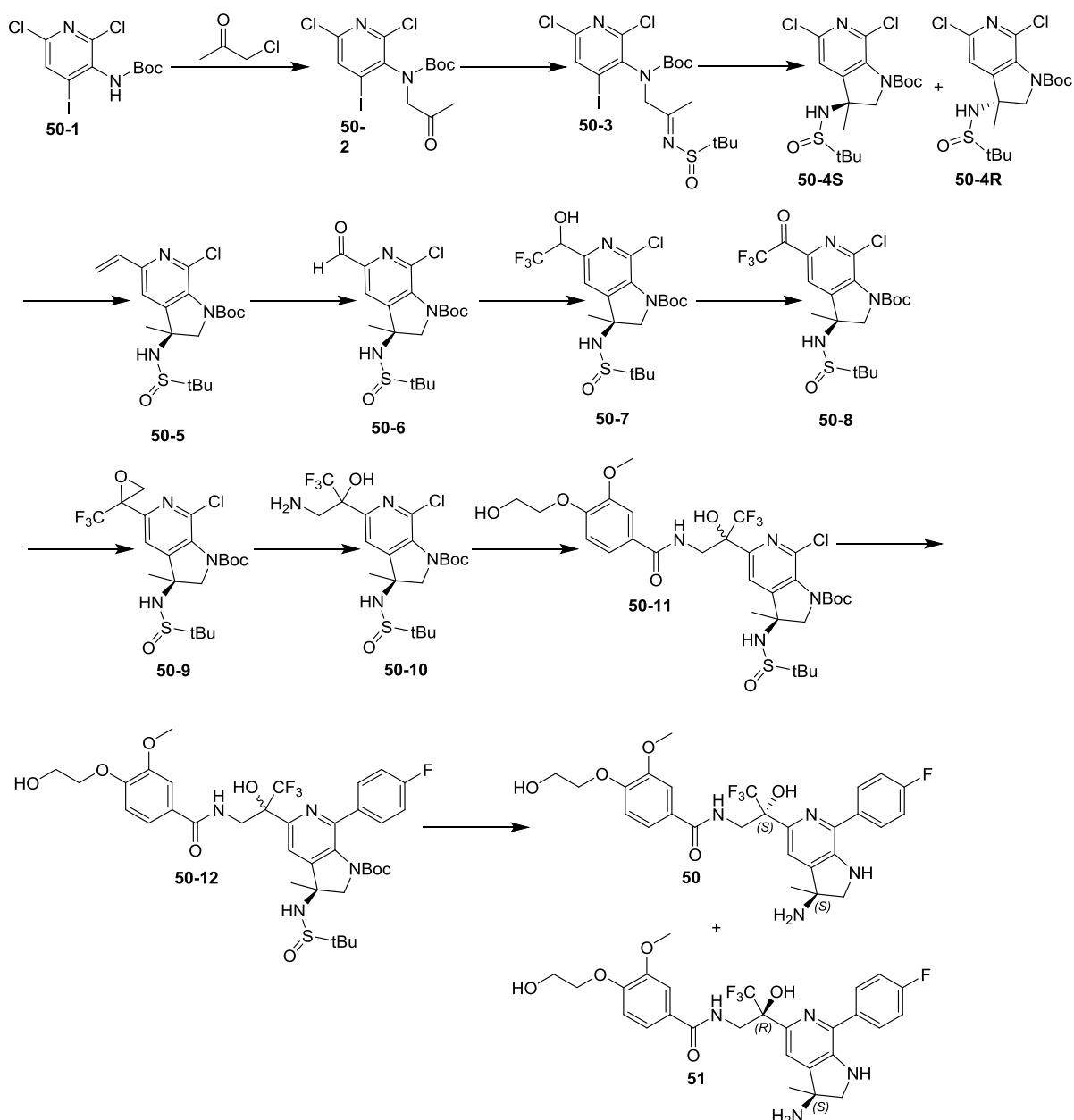
До розчину 49-3 (330 мг, 1,50 ммоль) в ТГФ (15 мл) додавали MeMgBr (3 М, 0,55 мл) по краплях при -78°C . Суміш перемішували при -78°C протягом 20 хв. Реакцію гасили насич. NH_4Cl та екстрагували з використанням ЕА (2 \times 20 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували. Осад та 4-метилбензолсульфонову кислоту (109 мг, 0,63 ммоль) розчиняли в толуолі (20 мл) та нагрівали до 110°C протягом 1 год. при перемішуванні. Суміш концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 2~10 % ЕА в ПЕ для отримання 49-4 (231 мг, 83 %) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 219,1 $[M+H]^+$.

До розчину 49-4 (150 мг, 0,69 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали NH_3 -ТГФ (1 М, 6,9 мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 3 год., після чого додавали NaOH (1 М, 6,89 мл) та H_2O_2 (0,67 мл). Суміш перемішували протягом 1 год. та потім розбавляли ЕА (20 мл) та водою (10 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~20 % ЕА в ПЕ для отримання 49-5 (52 мг, 31 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 237,1 $[M+H]^+$.

Сполуку 49 (65 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 49-5. МС: m/z 575,9 $[M+H]^+$.

Приклад 38

35 Приготування сполук 50 та 51



Сполуку 50-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1.

До розчину 50-1 (7,50 г, 19,28 ммоль) в DMF (100 мл) додавали NaN (848, мг, 21,21 ммоль, 60 % чистота) та 1-хлорпропан-2-он (1,96 г, 21,2 ммоль) при КТ при перемішуванні. Суміш перемішували при 30 °С протягом 1 год. та розбавляли водою (500 мл). Сформований білий осад фільтрували та промивали водою (200 мл) та ПЕ (100 мл). Тверду речовину сушили під вакуумом для отримання 50-2 (7,5 г, 87,4 %). МС: m/z 445,1 $[M+H]^+$.

Суміш 50-2 (7,50 г, 16,85 ммоль), R-2-метилпропан-2-сульфінамід (3,27 г, 26,96 ммоль) та $Ti(OEt)_4$ (11,53 г, 50,55 ммоль) в ТГФ (60 мл) перемішували при 70 °С протягом 1 год. в атмосфері N_2 . Суміш концентрували й осад розчиняли в ЕА (100 мл). Розчин вливали в насич. водн. $NaHCO_3$ (50 мл) та перемішували протягом 2 хв. Суміш фільтрували крізь шар целіту та осад на фільтрі промивали ЕА (2 × 50 мл). Комбіновану органічну фазу концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням ПЕ:ЕА = 10:1~1:1 для отримання 50-3 (7,3 г, 79 %) у вигляді коричневої олії. МС: m/z 548,0 $[M+H]^+$.

До розчину $EtMgBr$ (3 М, 4,6 мл) в сухому ТГФ (50 мл) додавали n-бутиллітій (2,5 М, 11 мл) при -78 °С при перемішуванні. Після 10 хв., розчин 50-3 (7,5 г, 13,68 ммоль) в сухому ТГФ (20 мл) додавали по краплях, та реакцію перемішували при -78 °С протягом 30 хв. Реакцію гасили додаванням H_2O (10 мл) при -78 °С. Суміш нагрівали до КТ та екстрагували з використанням ЕА (2 × 40 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 ,

фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~10 % ЕА в ПЕ для отримання 50-4R (1,6 г, 27,7 %) та 50-4S (1,4 г, 24,4 %) у вигляді твердих речовин блідо-жовтого кольору. МС: m/z 422,1 $[M+H]^+$.

5 Суміш 50-4S (1,4 г, 3,3 ммоль), трифтор(вініл)боргідриду калію (581 мг, 4,34 ммоль), Na_2CO_3 (923 мг, 8,71 ммоль) та $Pd(PPh_3)_4$ (116 мг, 0,1 ммоль) в EtOH (100 мл) перемішували при 80 °C протягом 1 год. в атмосфері N_2 . Суміш концентрували й осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~20 % ЕА в ПЕ для отримання 50-5 (1,3 г, 82,8 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 414,0 $[M+H]^+$.

10 Розчин 50-5 (1,2 г, 2,9 ммоль) в DCM (80 мл) барботували озоном при -78 °C протягом 30 хв. Після видалення надлишкового озону за допомогою N_2 додавали Me_2S (720 мг, 11,6 ммоль). Суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хв. Суміш концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~20 % ЕА в ПЕ для отримання 50-6 (1,01 г, 87,3 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 416,1 $[M+H]^+$.

15 До суміші 50-6 (1,0 г, 2,4 ммоль) та $TMSCF_3$ (1,02 г, 7,2 ммоль) в DMF (10 мл) додавали TBAF (1 М, 2,4 мл) по краплях при -10 °C. Суміш перемішували протягом 1 год., розділяли між ЕА (60 мл) та водою (60 мл). Водну фазу екстрагували з використанням ЕА (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 2 % MeOH в DMC для отримання 50-7 (790 мг, 67,7 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 486,1 $[M+H]^+$.

20 До розчину 50-7 (790 мг, 1,63 ммоль) в DCM (6 мл) додавали DMP (793 мг, 1,87 ммоль). Суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Реакцію гасили насич. водн. Na_2SO_3 , та екстрагували з використанням ЕА (2 × 30 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~20 % ЕА в ПЕ для отримання 50-8 (750 мг, 95,3 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 502,1 $[M+H_3O]^+$.

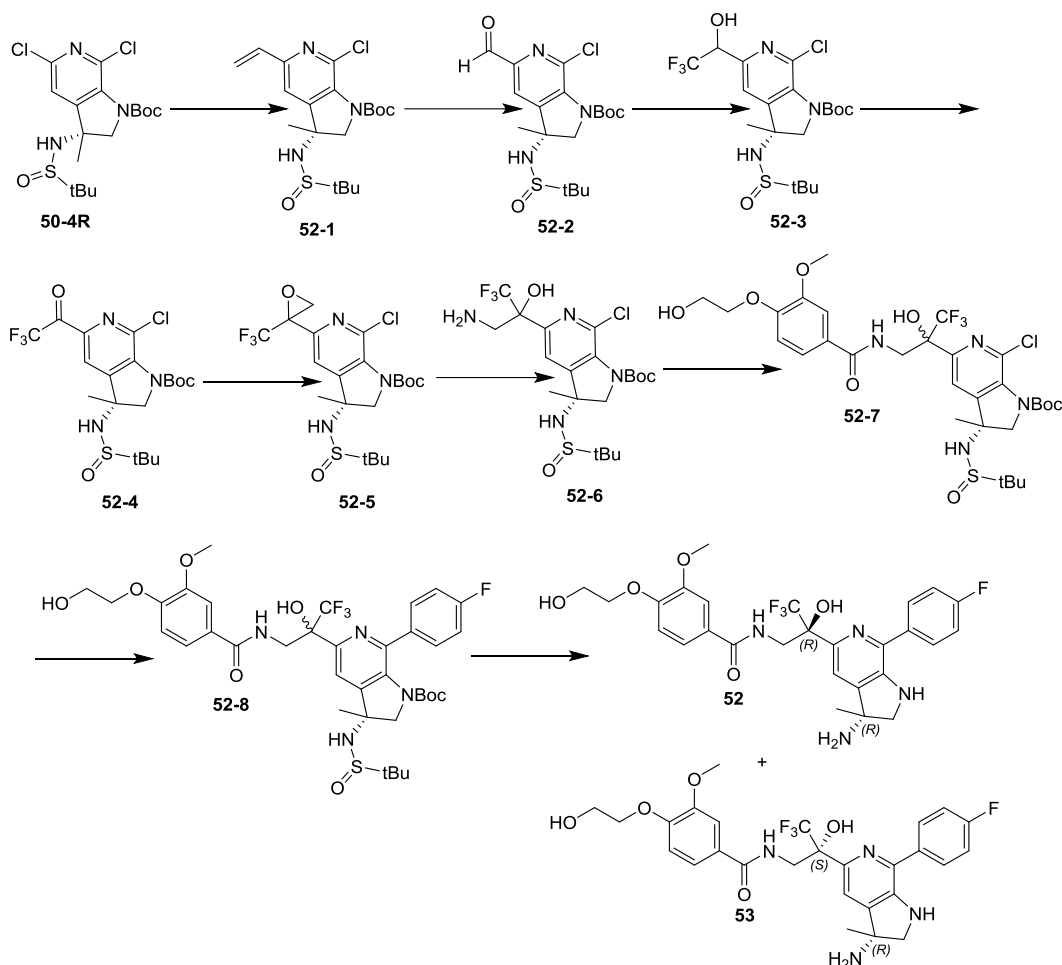
25 До розчину t -BuOK (217 мг, 1,94 ммоль) в CH_3CN (30 мл) додавали Me_3SOI (375 мг, 1,71 ммоль) за один раз. Після перемішування при КТ протягом 5 хв., суміш залишали відстоюватись протягом деякого часу. Прозору рідину, що містить ілід, вливали в попередньо дегазований розчин 50-8 (750 мг, 1,55 ммоль) в CH_3CN (10 мл). Суміш перемішували при КТ протягом 10 хв. та потім концентрували для отримання осаду. Осад подалі очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 0~20 % ЕА в DCM для отримання 50-9 (310 мг, 40,2 %) у вигляді блідо-жовтої олії. МС: m/z 498,1 $[M+H]^+$.

30 Суміш 50-9 (310 мг, 0,62 ммоль) в $NH_3/MeOH$ (7 М, 30 мл) перемішували при 25 °C протягом 1 год. Реакцію концентрували для отримання неочищеної 50-10 (322 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 515,1 $[M+H]^+$.

35 Сполуки 50 (55 мг, тверда речовина білого кольору) та 51 (60 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 50-10, та піддавали розділенню за допомогою препаративної ВЕРХ (базові умови). Сполуки 50 та 51 показані вище з довільно призначеною відносною стереохімією. 50: МС: m/z 565,1 $[M+H]^+$; 51: МС: m/z 565,1 $[M+H]^+$.

Приклад 39

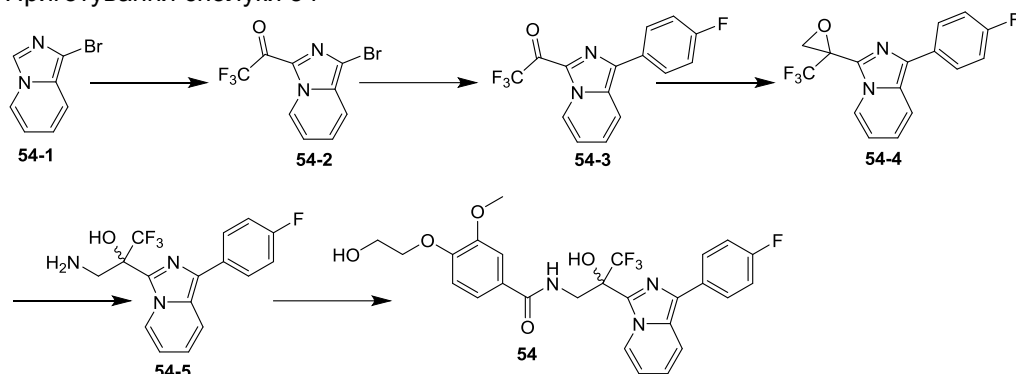
Приготування сполук 52 та 53



Сполуки 52 (31 мг, тверда речовина білого кольору) та 53 (33 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 50, з 50-4R, та піддавали розділенню за допомогою препаративної ВЕРХ (базові умови). Сполуки 52 та 53 показані вище з довільно призначеною відносною стереохімією. 52: МС: m/z 565,1 [M+H]⁺; 53: МС: m/z 565,1 [M+H]⁺.

Приклад 40

Приготування сполуки 54



Сполуку 54-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1.

До розчину 54-1 (900 мг, 4,6 ммоль) в DMF (8 мл) додавали TFAA (1,06 г, 5,0 ммоль) при 0 °С. Розчин повільно нагрівали до 25 °С та перемішували протягом 2 год. Суміш вливали у воду (30 мл), та осад збирали. Осад сушили для отримання 54-2 (1,1 г, 82,1 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 293,295 [M+H]⁺.

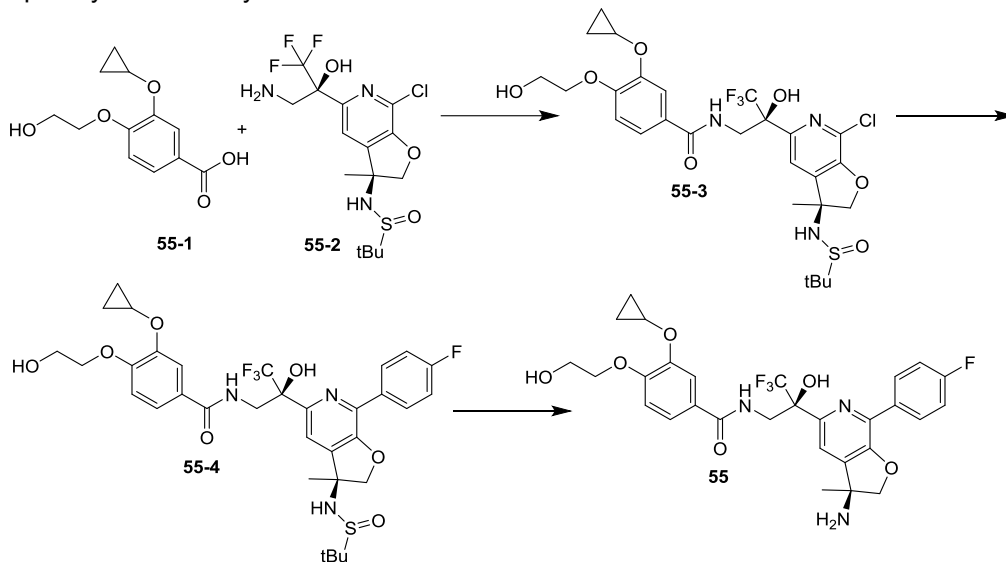
Суміш 54-2 (1,0 г, 3,4 ммоль), 4-*F*-фенілборонової кислоти (954 мг, 6,8 ммоль), Cs₂CO₃ (1,67 г, 5,1 ммоль) та Pd(dppf)Cl₂ (250 мг, 0,34 ммоль) в діоксані (10 мл) та H₂O (2 мл) нагрівали до 130 °С під мікрохвильовим випромінюванням при перемішуванні протягом 0,5 год. Суміш охолоджували до КТ, розбавляли водою (50 мл) та EA (50 мл). Органічну фазу промивали

сольовим розчином, концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10 % ЕА в ПЕ для отримання 54-3 (721 мг, 68,6 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 308,8 $[M+H]^+$.

- 5 Сполуку 54 (66 мг, тверда речовина блідо-жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 50, з 54-3. МС: m/z 533,9 $[M+H]^+$.

Приклад 41

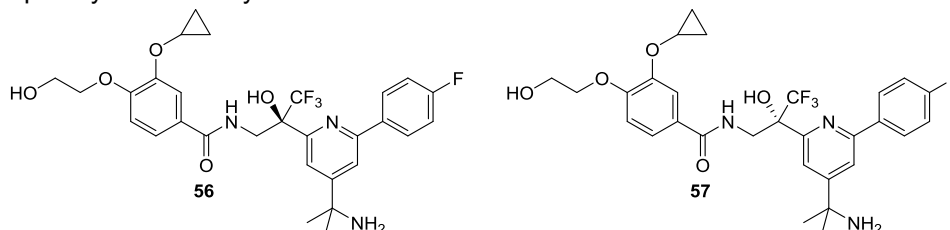
Приготування сполуки 55



- 10 Сполуку 55-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1. Сполуку 55 (46 мг, тверда речовина блідо-жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 55-1 та 55-2. МС: m/z 592,0 $[M+H]^+$.

Приклад 42

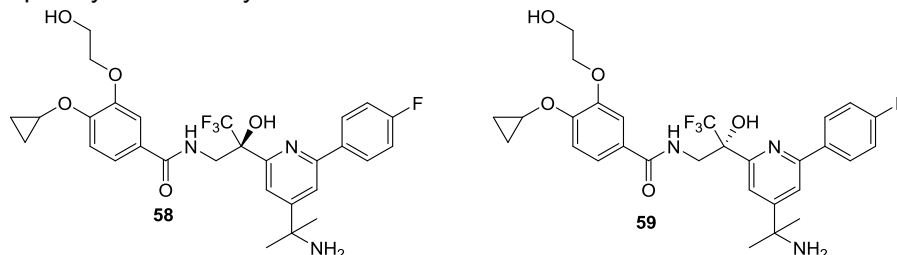
Приготування сполук 56 та 57



- 15 Сполуку 34 (37 мг) розділяли за допомогою НФХ (Колонка: Lux Cellulose-2 150×4,6 мм вн. діам., 3 мкм; Мобільна фаза: А: CO₂ В: етанол (0,05 % DEA); Градієнт: від 5 % до 40 % В за 5,5 хв. та утримання 40 % протягом 3 хв., після чого 5 % В протягом 1,5 хв.; Швидкість потоку: 2,5 мл/хв. Температура колонки: 40 °С) та ВЕРХ для отримання 56 (13,1 мг) та 57 (13,2 мг). 56: МС: m/z 578,0 $[M+H]^+$; 57: МС: m/z 578,0 $[M+H]^+$.

Приклад 43

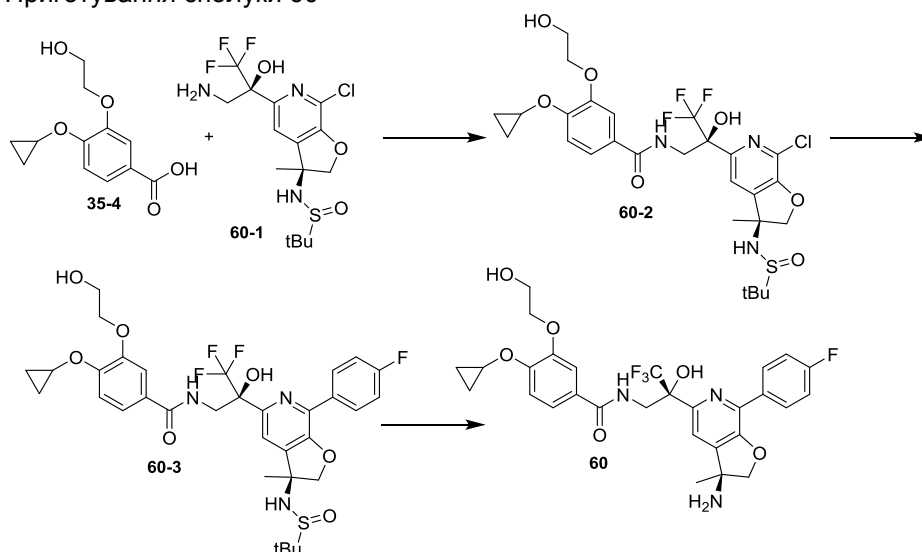
Приготування сполук 58 та 59



- 25 Сполуку 36 (73 мг) розділяли за допомогою НФХ (Колонка: Lux Cellulose-2 150×4,6 мм вн. діам., 3 мкм; Мобільна фаза: А: CO₂ В: етанол (0,05 % DEA); Градієнт: від 5 % до 40 % В за 5,5 хв. та утримання 40 % протягом 3 хв., після чого 5 % В протягом 1,5 хв.; Швидкість потоку: 2,5 мл/хв. Температура колонки: 40 °С) та ВЕРХ для отримання 58 (17,1 мг) та 59 (17,3 мг). 58: МС: m/z 578,1 $[M+H]^+$; 59: m/z 578,1 $[M+H]^+$.

Приклад 44

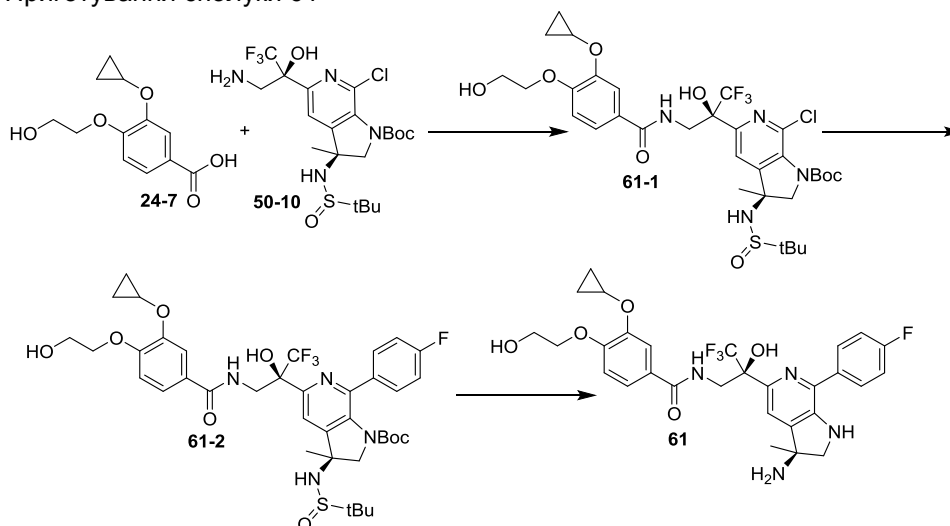
Приготування сполуки 60



Сполуку 60-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1. Сполуку 60 (35,2 мг, тверда речовина блідо-жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 35-4 та 60-1. МС: m/z 592,1 $[M+H]^+$.

Приклад 45

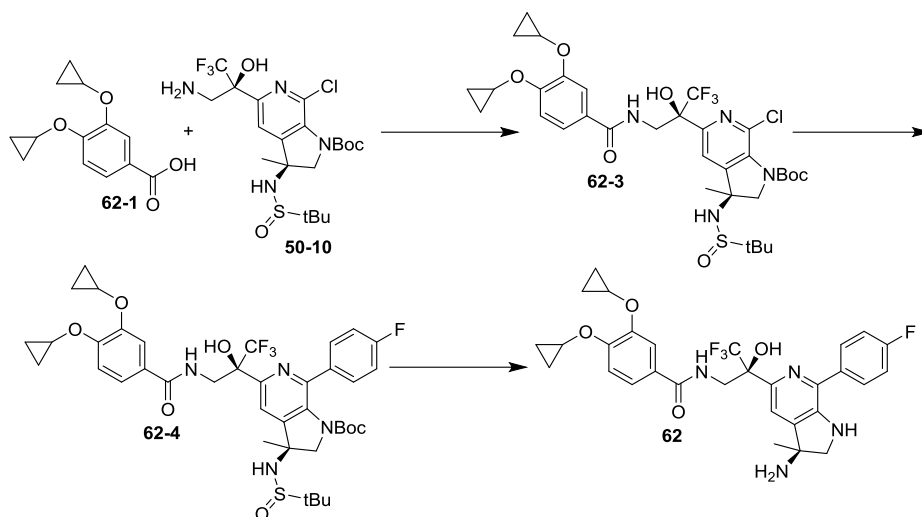
Приготування сполуки 61



Сполуку 61 (35,2 мг, тверда речовина блідо-жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 27-47 та 50-10. МС: m/z 591,1 $[M+H]^+$.

Приклад 46

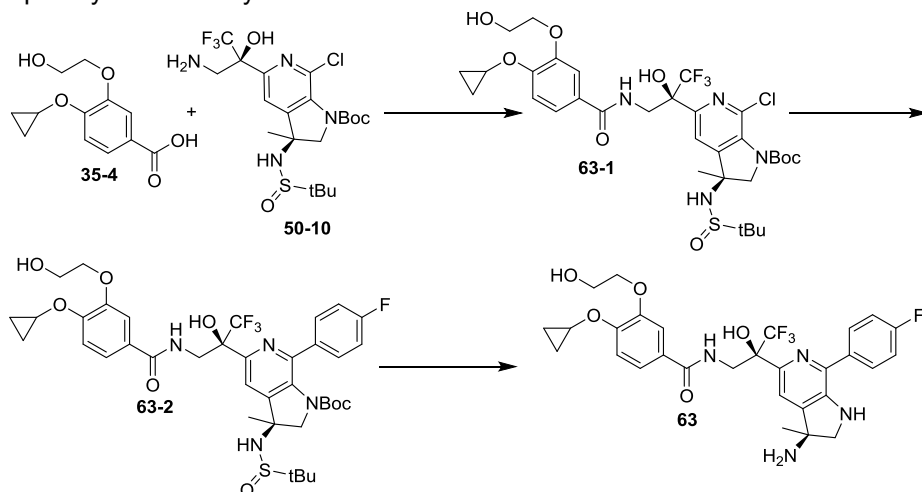
Приготування сполуки 62



Сполуку 62 (11 мг, тверда речовина блідо-жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 62-1 та 50-10. МС: m/z 609,1 $[M+Na]^+$.

Приклад 47

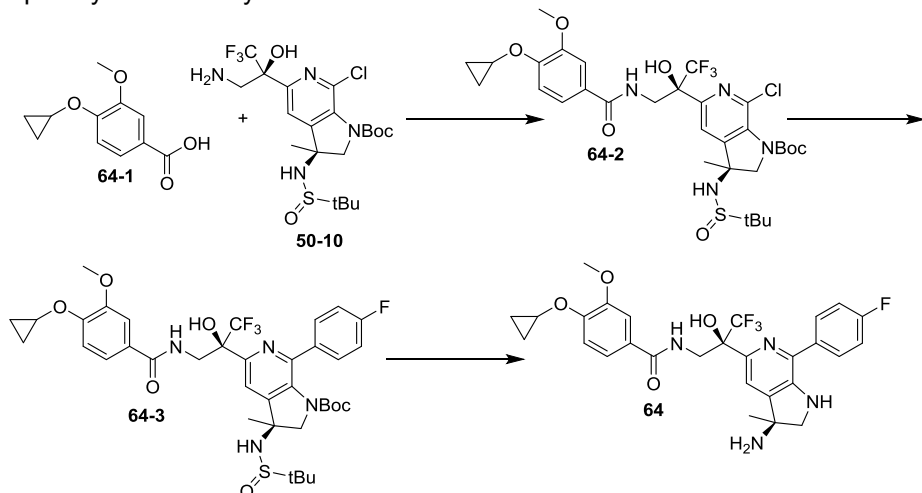
5 Приготування сполуки 63



Сполуку 63 (15 мг, тверда речовина блідо-жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 35-4 та 50-10. МС: m/z 613,2 $[M+Na]^+$.

Приклад 48

10 Приготування сполуки 64

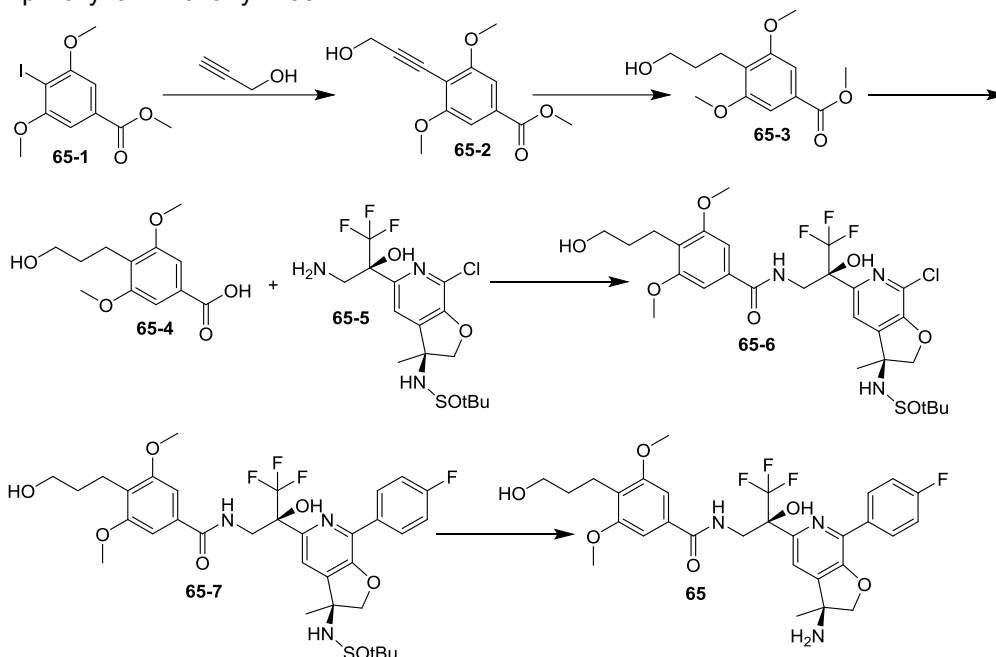


Сполуку 64-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 А1. Сполуку 64 (46 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 64-1 та 50-10. МС: m/z 561,1

[M+H]⁺.

Приклад 49

Приготування сполуки 65



5 Сполуку 65-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в Chiummiento et al., European Journal of Organic Chemistry (2012) 2012(1):188-192, та сполуку 65-5 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1.

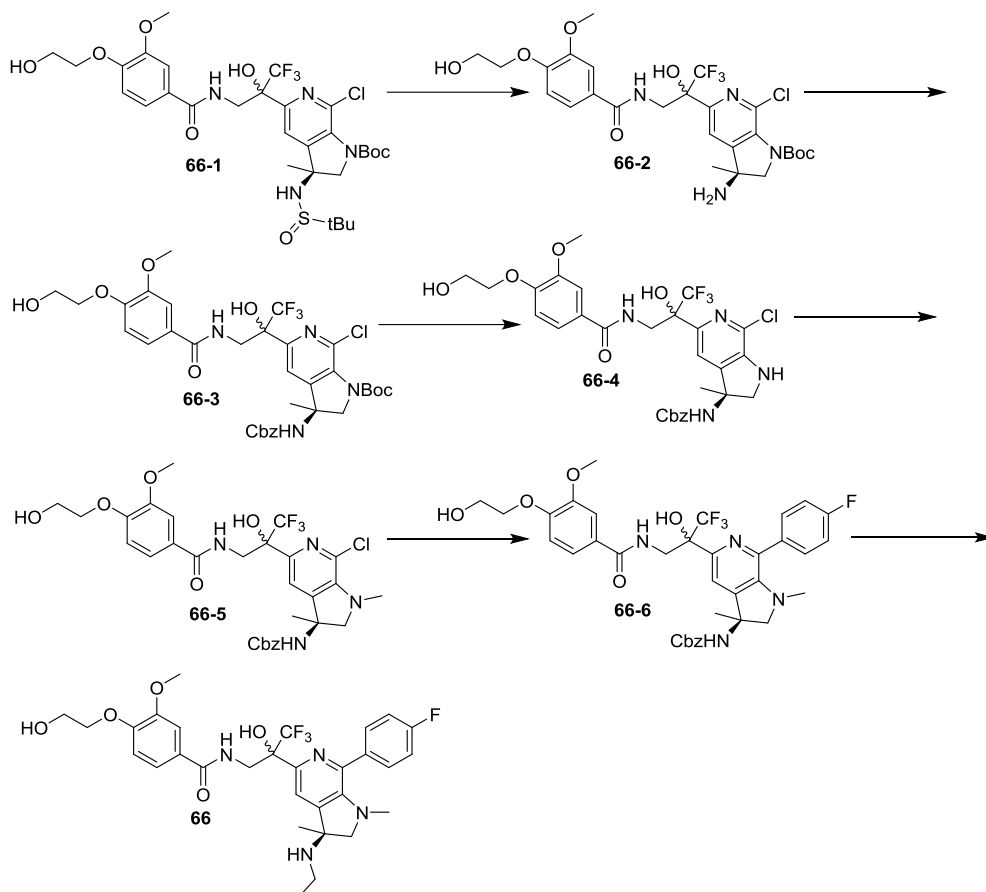
10 Суміш 65-1 (3,22 г, 10 ммоль), проп-2-ін-1-олу (1,12 г, 20 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (351 мг, 0,5 ммоль), CuI (190 мг, 1 ммоль), PPh₃ (262 мг, 1 ммоль) та TEA (50 мл) в DMF (100 мл) нагрівали до 60 °C протягом 12 год. в атмосфері N₂ при перемішуванні. Реакцію охолоджували до КТ, вливали у воду (200 мл), та екстрагували з використанням ЕА (2 × 50 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 20~50 % ЕА в ПЕ для отримання 2 (1,9 г, 76 %) у вигляді твердої речовини білого-жовтого кольору. МС: m/z 250,9 [M+H]⁺.

15 Суміш 65-2 (1,9 г, 7,6 ммоль) та Pd/C (10 %, 200 мг) в MeOH (100 мл) перемішували при КТ в атмосфері водню (310 кПа (45 фунтів/кв. дюйм)) протягом 12 год. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 20 % ЕА в ПЕ для отримання 65-3 (1,3 г, 67,4 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 254,9 [M+H]⁺.

20 Сполуку 65 (52,6 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 65-3 та 65-5. МС: m/z 616,1 [M+Na]⁺.

Приклад 50

Приготування сполуки 66



До розчину 66-1 (150 мг, 0,21 ммоль) в MeOH (3 мл) додавали HCl/MeOH (4 М, 105 μ л) при 25 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 1 год. Реакцію гасили додаванням насич. розчину NaHCO_3 та екстрагували з використанням ЕА (2 \times 10 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували для отримання 66-2 (130 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 627,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Суміш 66-2 (130 мг, у неочищеному вигляді), CbzCl (73 мг, 0,43 ммоль), NaHCO_3 (72 мг, 0,86 ммоль) в DCM (10 мл) та H_2O (5 мл) перемішували при 25 °С протягом 1 год. Суміш розбавляли ЕА (30 мл) та водою (30 мл). Органічну фазу розділяли, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували для отримання 66-3 (160 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 739,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Суміш 66-3 (160 мг, у неочищеному вигляді) в HCl/MeOH (4 М, 5 мл) перемішували при 25 °С протягом 1 год. Суміш концентрували для отримання 66-4 (120 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 639,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

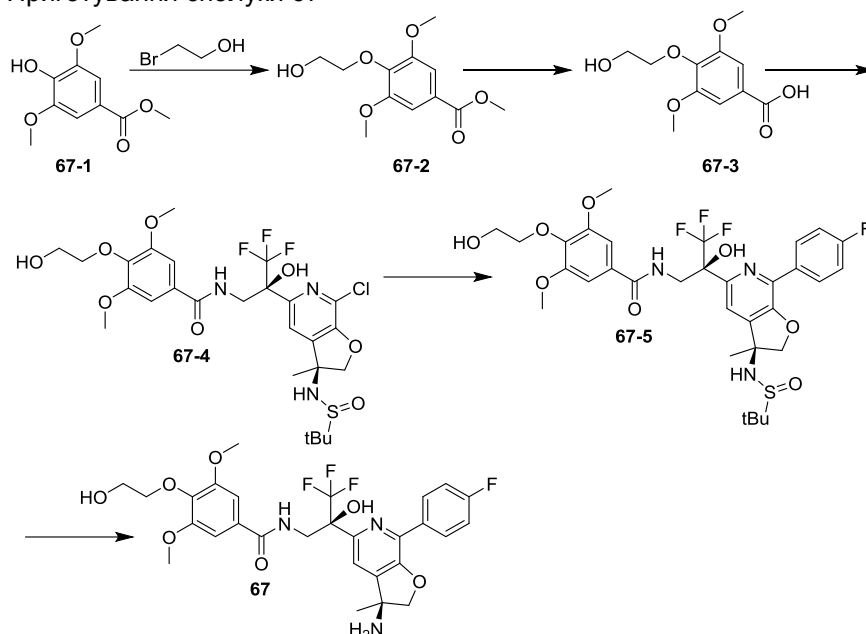
При перемішуванні до розчину 66-4 (100 мг, у неочищеному вигляді), водн. НСНО (0,11 мл, 38 %) та АсОН (0,1 мл) в MeOH (10 мл) додавали NaBH_3CN (30 мг, 0,47 ммоль) при КТ. Суміш перемішували протягом 16 год., розбавляли воді (30 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 \times 20 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 50–100 % ЕА в ПЕ для отримання 66-5 (81 мг) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 653,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Суміш 66-5 (81 мг, 0,12 ммоль), 4-*F*-феніл боронової кислоти (34 мг, 0,24 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7,1 мг, 0,006 ммоль) та K_2CO_3 (17 мг, 0,12 ммоль) в діоксані (3 мл) та H_2O (0,5 мл) нагрівали до 110 °С за допомогою мікрохвильового випромінювання та перемішували протягом 30 хв. Реакцію охолоджували до КТ, розбавляли ЕА (10 мл) та водою (10 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували для отримання 66-6 (71 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини жовтого кольору МС: m/z 713,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Суміш 66-6 (71 мг, у неочищеному вигляді) та Pd/C (10 %, 20 мг) в EtOH (10 мл) перемішували в атмосфері H_2 (103 кПа (15 фунтів/кв. дюйм)) при КТ протягом 16 год. Суміш концентрували й осад очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (базові умови) для отримання 66 (11 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 629,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Приклад 51

Приготування сполуки 67



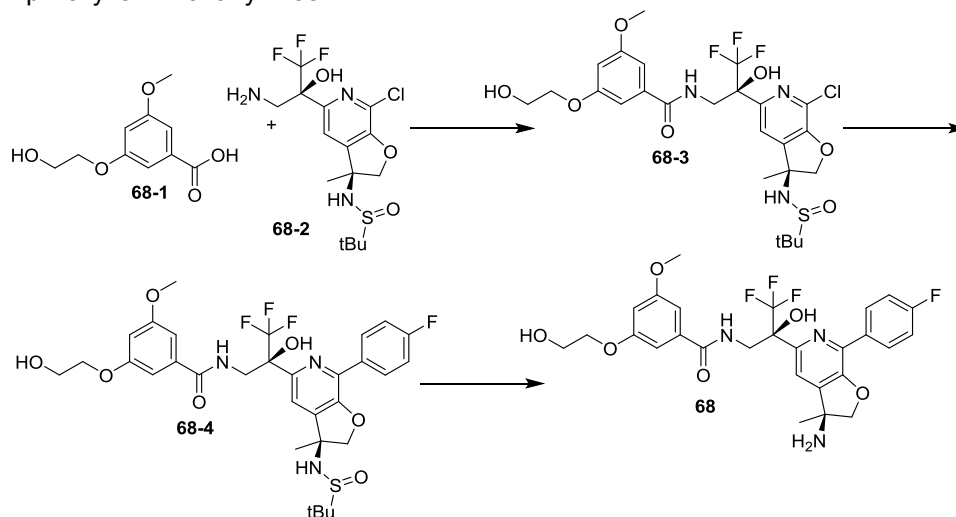
Сполуку 67-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в EP2786986 A2.

- 5 До розчину 67-1 (2,1 г, 10 ммоль) в DMF (20 мл) додавали NaH (60 %, 400 мг, 10 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 30 хв., після чого додавали брометанол (3,12 г, 25 ммоль). Реакцію перемішували при 80 °C протягом 2 год. та охолоджували до КТ. Реакцію гасили H₂O та екстрагували з використанням ЕА. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~20 % ЕА в ПЕ для отримання 67-2 (1,9 г, 74 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 256,9 [M+H]⁺.
- 10

Сполуку 67 (57 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 67-1 та фенілборонової кислоти. МС: m/z 596,1 [M+H]⁺.

Приклад 52

- 15 Приготування сполуки 68

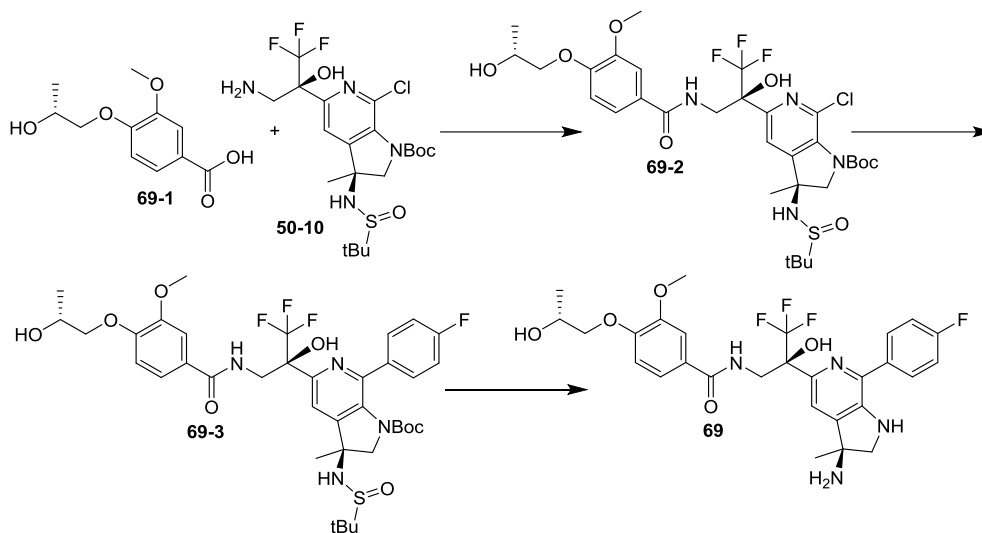


Сполуку 68-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2013/41457 A1, та сполуку 68-2 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1. Сполуку 68 (22 мг, тверда речовина блідо-жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 68-1 та 68-2. МС: m/z 566,1 [M+H]⁺.

20

Приклад 53

Приготування сполуки 69

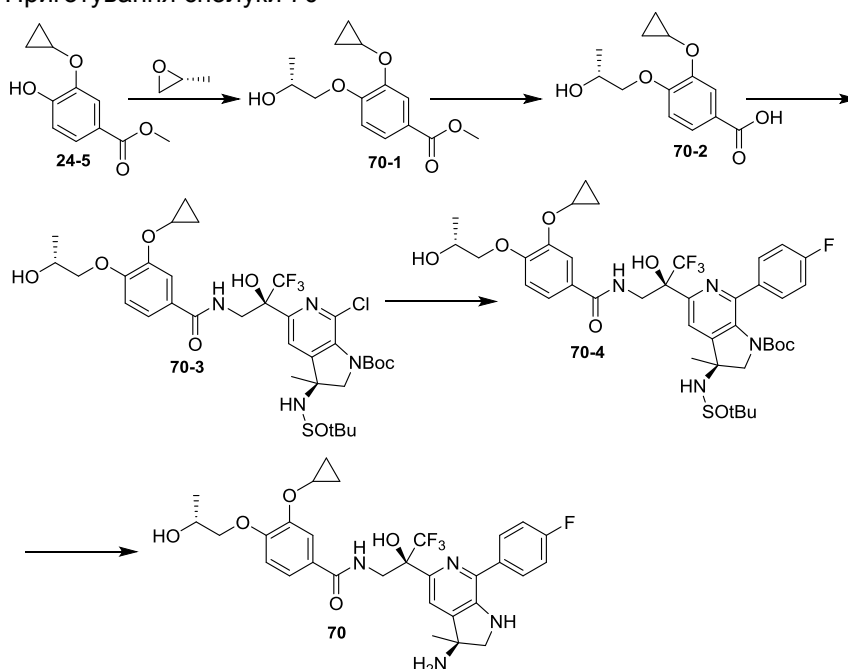


Сполуку 69-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1. Сполуку 69 (17 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 69-1 та 50-10. МС: m/z 579,1 $[M+H]^+$.

5

Приклад 54

Приготування сполуки 70

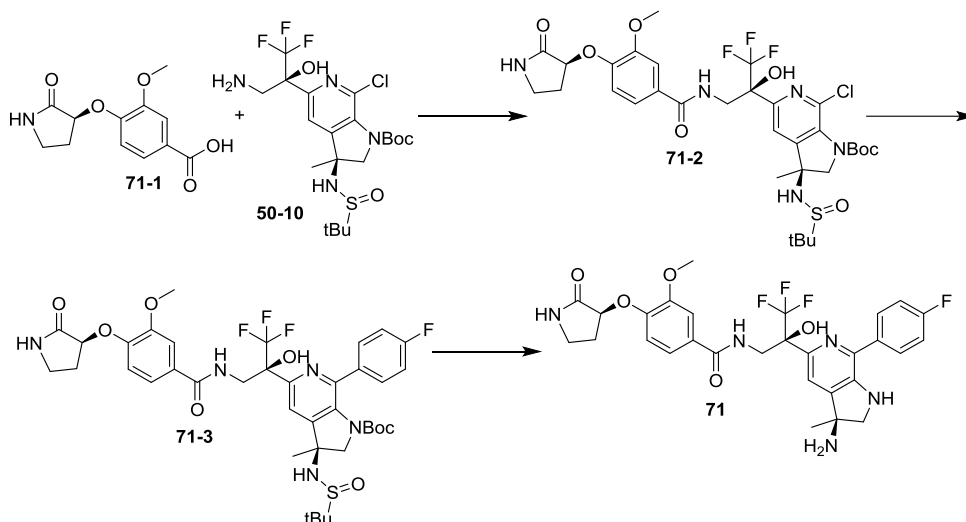


Сполуку 70 (21 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, та 38 з 24-5. МС: m/z 605,1 $[M+H]^+$.

10

Приклад 55

Приготування сполуки 71

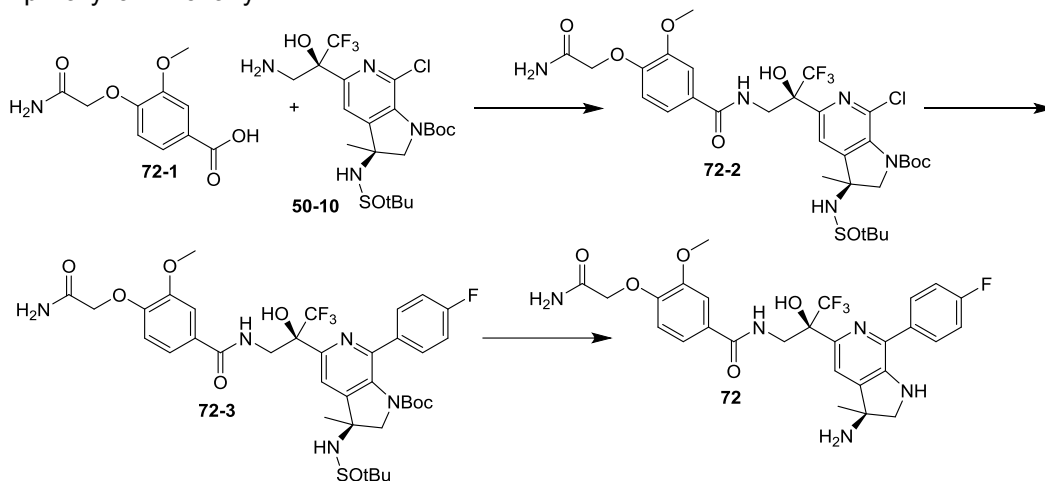


Сполуку 71-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 А1. Сполуку 71 (2,1 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 50, з 71-1 та 50-10. МС: m/z 626,3 $[M+Na]^+$.

5

Приклад 56

Приготування сполуки 72

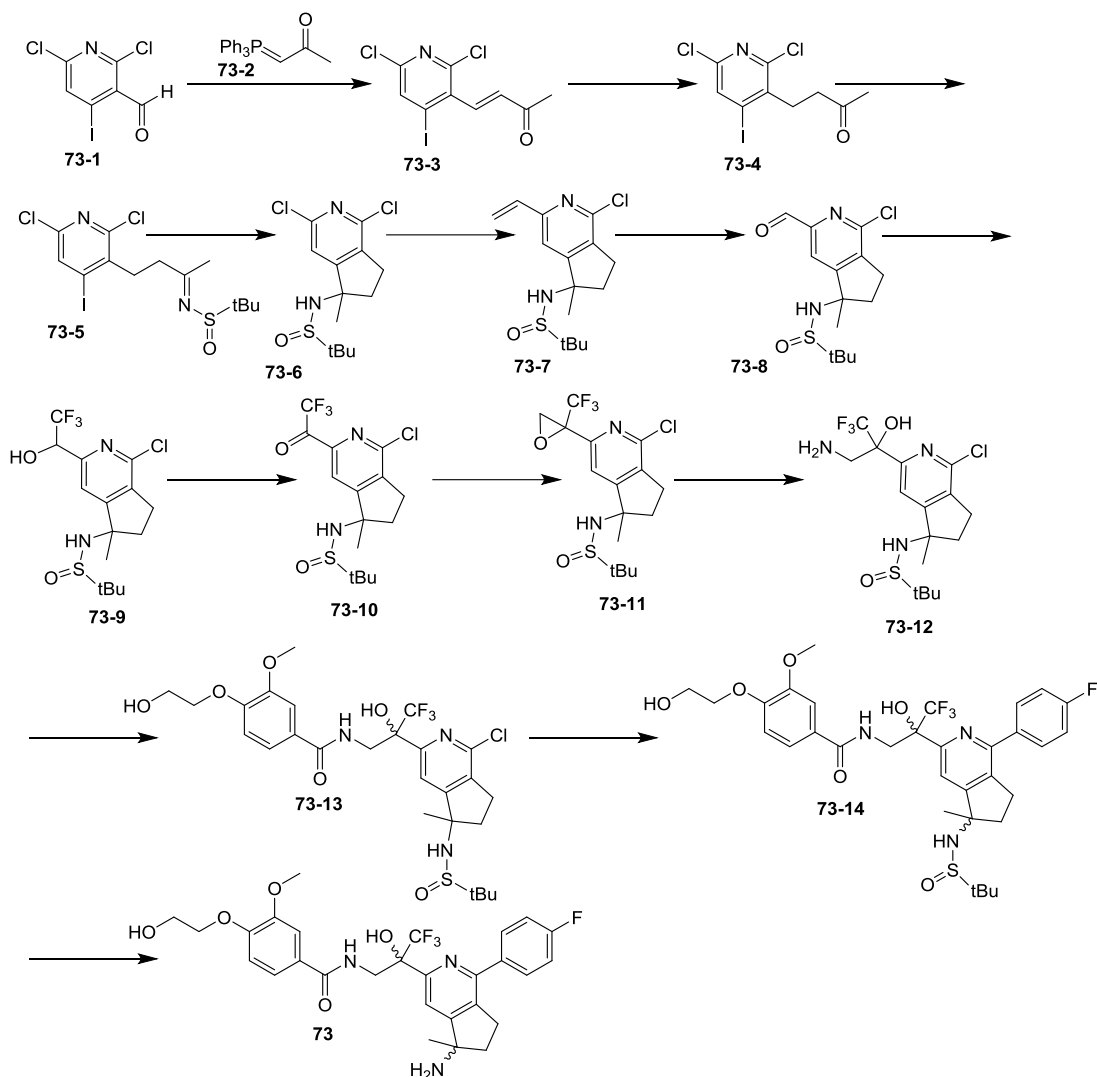


Сполуку 72-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 А1. Сполуку 72 (20 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 50, з 72-1 та 50-10. МС: m/z 578,2 $[M+H]^+$.

10

Приклад 57

Приготування сполуки 73



Сполуку 73-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в Panda et al., Synlett (2011) 11(5):689-693, та сполуку 73-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в Maeno et al., Chemistry Letters (2012) 41(8):801-803.

5 Суміш 73-1 (4,5 г, 14,9 ммоль) та 73-2 (4,75 г, 14,9 ммоль) в ТГФ (100 мл) перемішували при 25 °С протягом 2 год. Після цього суміш концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~10 % ЕА в ПЕ для отримання 73-3 (4,7 г, 92,2 %) у вигляді твердої речовини яскраво-жовтого кольору. МС: m/z 341,9 [M+H]⁺.

10 Суміш 73-3 (2,3 г, 6,73 ммоль) та Rh(PPh₃)₃Cl (933 мг, 1,01 ммоль) в EtOH (20 мл) перемішували в атмосфері H₂ (345 кПа (50 фунтів/кв. дюйм)) при 25 °С протягом 48 год. Суміш концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~10 % ЕА в ПЕ для отримання 73-4 (1,5 г, 65 %). МС: m/z 343,9 [M+H]⁺.

15 Суміш 73-4 (1,0 г, 2,91 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфінамід (423 мг, 3,49 ммоль) та Ti(OEt)₄ (1,39 г, 6,11 ммоль) в ТГФ (30 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Суміш концентрували. Осад розчиняли в ЕА (20 мл) та вливали в водн. NaHCO₃ (20 мл) при перемішуванні протягом 2 хв. Суміш фільтрували крізь шар целіту. Осад на фільтрі промивали ЕА (2 × 50 мл). Комбіновану органічну фазу концентрували й очищали на колонці за допомогою флеш-хроматографії з використанням 5~20 % ЕА в ПЕ для отримання 73-5 (1,0 г, 77 %). МС: m/z 446,9 [M+H]⁺.

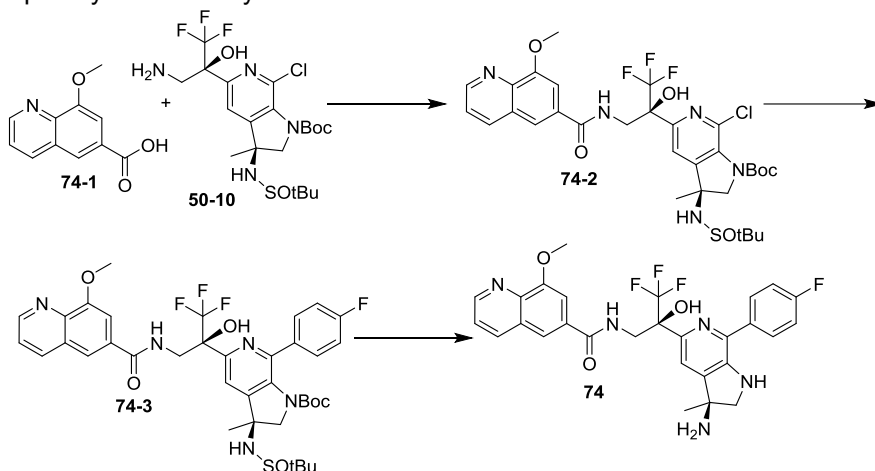
20 *n*-бутиллітій (2,5 М, 2,69 мл) додавали до розчину EtMgBr (3 М, 1,12 мл) в сухому ТГФ (30 мл) по краплях при 0 °С. Після перемішування протягом 10 хв., суміш охолоджували до -78 °С. Розчин 73-5 (1,0 г, 2,24 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл) додавали до вищевказаного розчину по краплях. Після додавання, реакцію перемішували при -78 °С протягом 30 хв., гасили водою (10 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 50 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~10 % ЕА в ПЕ для отримання 73-6 (450 мг, 62,5 %)

у вигляді жовтої олії. МС: m/z 321,0 $[M+H]^+$.

Сполуку 73 (3,2 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 50, з 73-6. МС: m/z 564,1 $[M+H]^+$.

Приклад 58

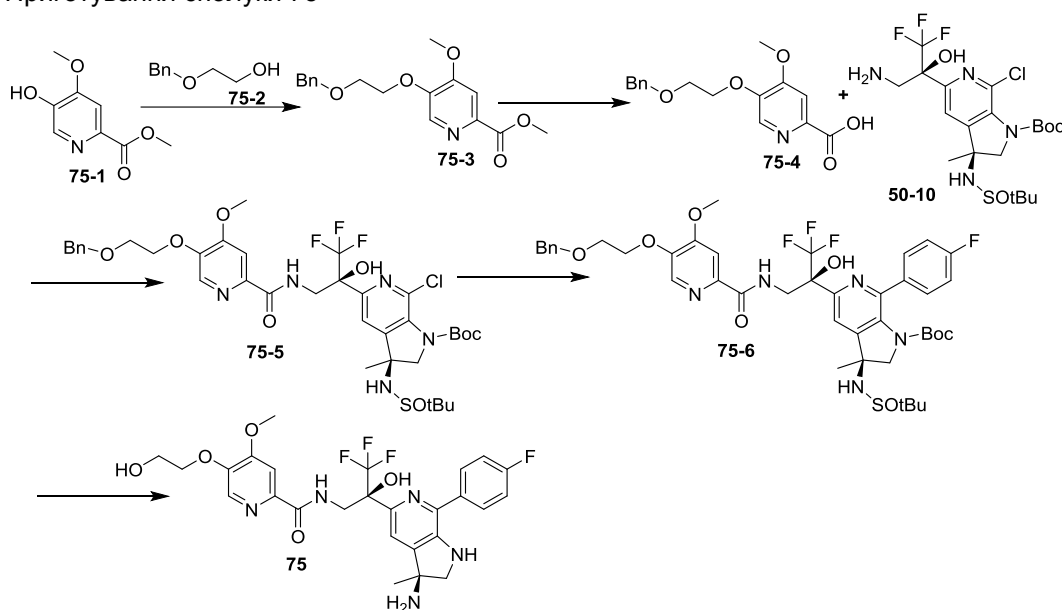
5 Приготування сполуки 74



Сполуку 74-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1. Сполуку 74 (8 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 50, з 74-1 та 50-10. МС: m/z 556,2 $[M+H]^+$.

Приклад 59

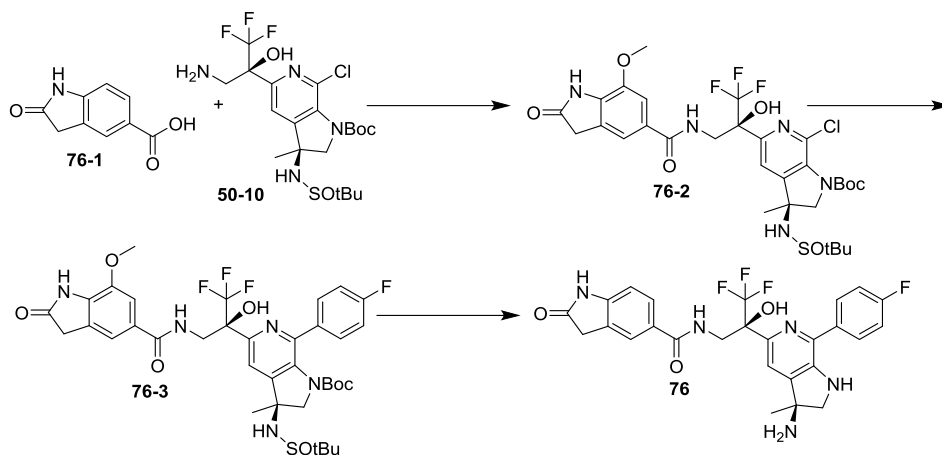
10 Приготування сполуки 75



Сполуку 75-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в Patt et al., Tetrahedron Letters (1997) 38(8):1297-1300. Сполуку 75 (12 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 75-1 та 50-10. МС: m/z 566,1 $[M+H]^+$.

Приклад 60

Приготування сполуки 76

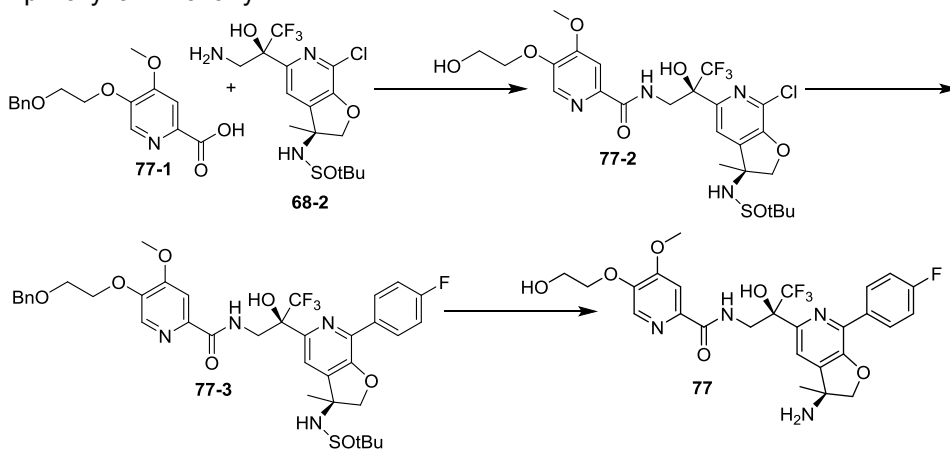


Сполуку 76 (8 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 76-1 та 50-10. МС: m/z 531,2 $[M+H]^+$.

Приклад 61

5

Приготування сполуки 77

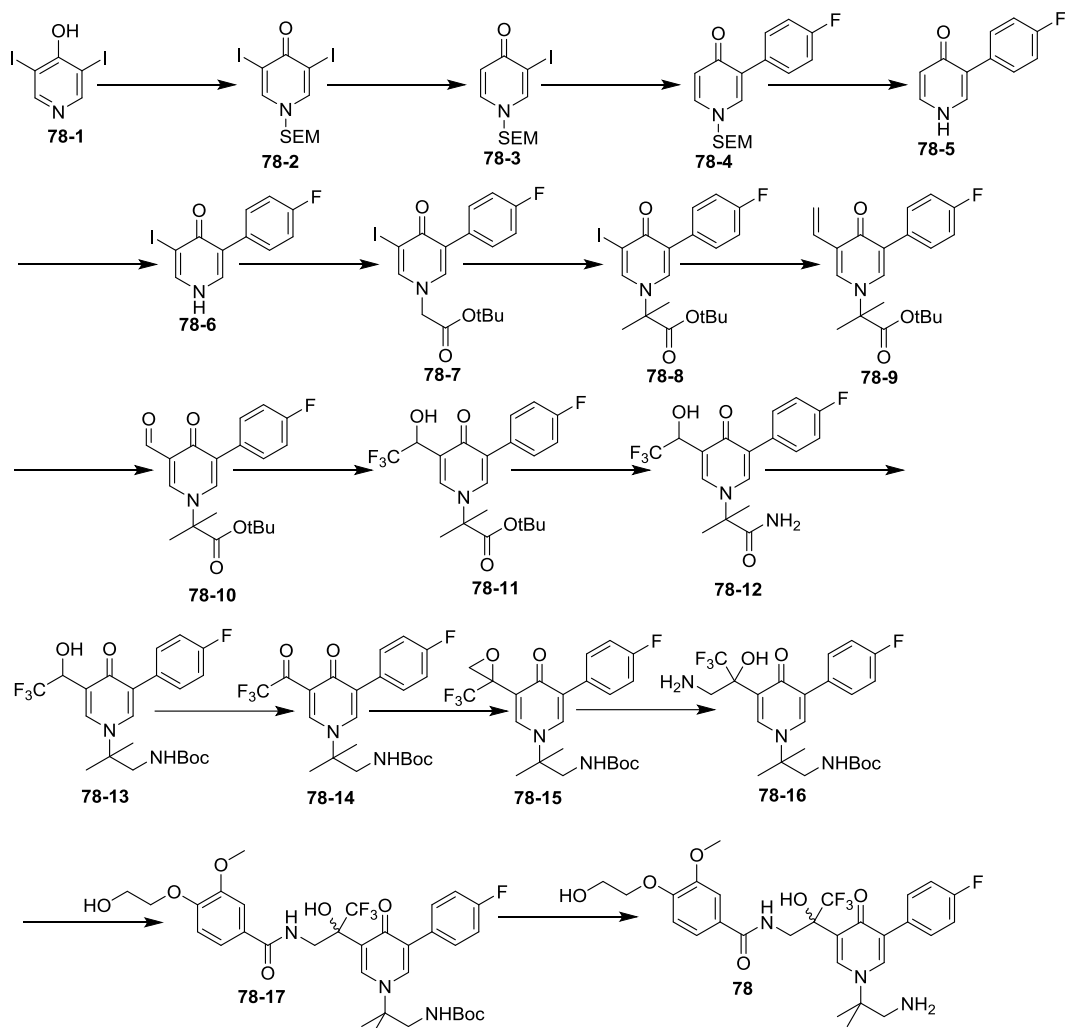


Сполуку 77 (9,7 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 77-1 та 68-2. МС: m/z 567,1 $[M+H]^+$.

Приклад 62

10

Приготування сполуки 78



Сполуку 78-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в Rousseau et al., Tetrahedron Letters (1997) 38(14):2467-2470.

При перемішуванні до розчину 78-1 (67 г, 193 ммоль) в DMF (50 мл) порційно додавали NaN (60 %, 11,6 г, 290 ммоль) при 0 °С. Після 30 хв. додавали по краплях SEM-Cl (38,6 г, 231,77 ммоль) та перемішували протягом 1 год. при 25 °С. Реакцію гасили водн. NH₄Cl, та екстрагували з використанням ЕА (3 × 200 мл). Об'єднані шари промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10 % ЕА в DCM для отримання 78-2 (84 г, 91,2 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 477,9 [M+H]⁺.

При перемішуванні до розчину 78-2 (84 г, 176 ммоль) в ТГФ (500 мл) додавали i-PrMgCl (2 М, 132 мл) по краплях при -78 °С протягом 1 год. Реакцію гасили водн. NH₄Cl, та екстрагували з використанням ЕА (3 × 300 мл). Об'єднані шари промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували для отримання неочищеної 78-3 (51 г, у неочищеному вигляді) у вигляді червоної олії. МС: m/z 351,9 [M+H]⁺.

Суміш 78-3 (50 г, у неочищеному вигляді), 4-Ф-феніл боронової кислоти (23,9 г, 170,8 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (5,2 г, 7,1 ммоль) та Cs₂CO₃ (92,8 г, 285 ммоль) в діоксані (500 мл) та H₂O (50 мл) перемішували при 80 °С протягом 12 год. в атмосфері N₂. Реакцію охолоджували до КТ та екстрагували з використанням ЕА (3 × 500 мл). Об'єднані шари промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 50 % ЕА в DCM для отримання 78-4 (40,7 г, 90,4 %) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 319,9 [M+H]⁺.

До розчину 78-4 (40,7 г, 125 ммоль) в ТГФ (300 мл) повільно додавали HCl (12 М, 120 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 1 год., нейтралізували NaHCO₃ та екстрагували з використанням ЕА (3 × 200 мл). Об'єднані шари промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували для отримання 78-5 (28,3 г, у неочищеному вигляді) у вигляді червоної олії. МС: m/z 190,0 [M+H]⁺.

Суміш 78-5 (28 г, у неочищеному вигляді) та NIS (40 г, 177,6 ммоль) в CH₃CN (400 мл)

перемішували при 80 °С протягом 12 год. Суміш охолоджували до КТ, та реакцію гасили водним Na_2SO_3 . Сформований коричневий осад збирали фільтруванням. Осад сушили для отримання 78-6 (35 г, 75,1 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. МС: m/z 315,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До розчину 78-6 (32 г, 101,6 ммоль) в ТГФ (400 мл) порційно додавали NaN (60 %, 6,5 г, 163 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв., після чого додавали трет-бутил 2-бромацетат (25,8 г, 132 ммоль) по краплях. Реакцію перемішували при 25 °С протягом 1,5 год., гасили водн. NH_4Cl , та екстрагували з використанням ЕА (3 × 300 мл). Об'єднані шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10 % ЕА в DCM для отримання 78-7 (35 г, 80,3 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 429,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До розчину 78-7 (35 г, 81,5 ммоль) в ТГФ (400 мл) додавали NaNMDS (1 М, 489 мл) при -78 °С. Після 30 хв. додавали MeI (116 г, 815 ммоль) та суміш перемішували при -78 °С протягом 2 год. Реакцію гасили водн. NH_4Cl , та екстрагували з використанням ЕА (3 × 200 мл). Об'єднані шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10 % ЕА в DCM для отримання 78-8 (28 г, 75,1 %) у вигляді червоної олії. МС: m/z 458,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполуку 78-11 готували з використанням способів, подібних до способів приготування 51, з 78-8.

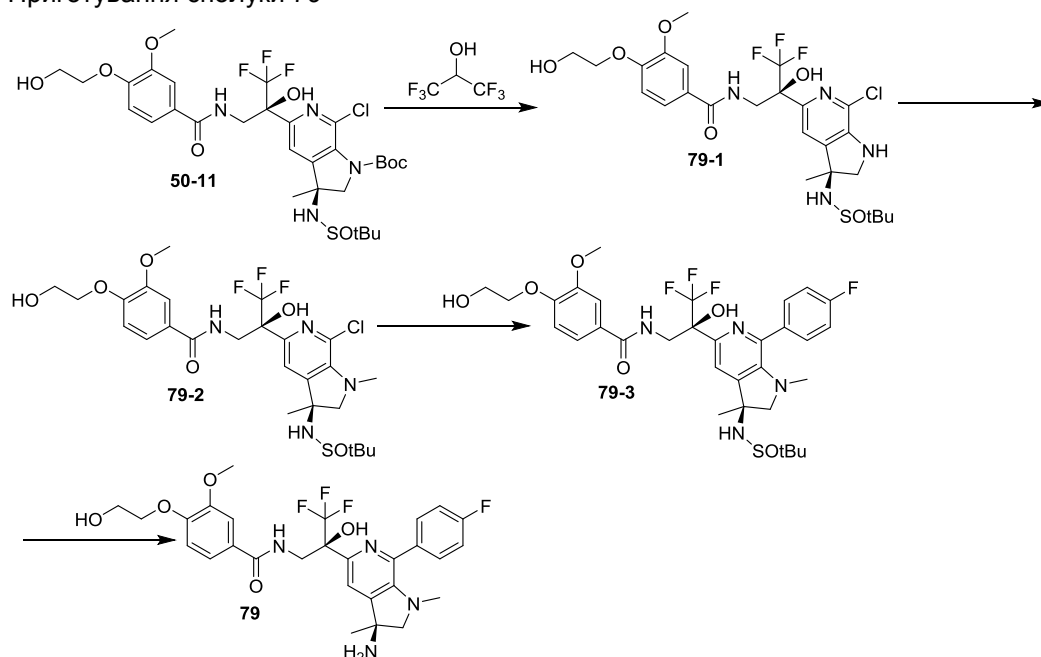
Розчин 78-11 (8,1 г, 18,9 ммоль) в HCl/MeOH (4 М, 41 мл) перемішували при 70 °С протягом 2 год. та концентрували. Осад нейтралізували водн. NaHCO_3 , та екстрагували з використанням ЕА (2 × 50 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 20 % ЕА в DCM для отримання метилестеру (6,0 г, 81,8 %) у вигляді жовтої олії. Суміш метилестеру (6,0 г, 15,5 ммоль) в NH_3/MeOH (7 М, 50 мл) перемішували при 60 °С в герметичному флаконі протягом 18 год. Реакцію концентрували й осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 25 % ЕА в DCM для отримання 78-12 (4,5 г, 78 %) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 372,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Суміш 78-12 (1,5 г, 4 ммоль) в BN_3 -ТГФ (1 М, 20 мл) перемішували при 80 °С протягом 1 год. Реакцію гасили MeOH (50 мл), та суміш концентрували. Осад очищували за допомогою препаративної ВЕРХ для отримання аміну (50 мг) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. До розчину аміну в DCM (5 мл) додавали TEA (0,1 мл) та $(\text{Boc})_2\text{O}$ (46 мг, 0,21 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 3 год. та потім концентрували. Осад очищували за допомогою препаративної ТШХ (ЕА:ПЕ=1:1) для отримання 78-13 (61 мг) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 458,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполуку 78 (3,5 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 51, з 78-13. МС: m/z 582,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 63

Приготування сполуки 79



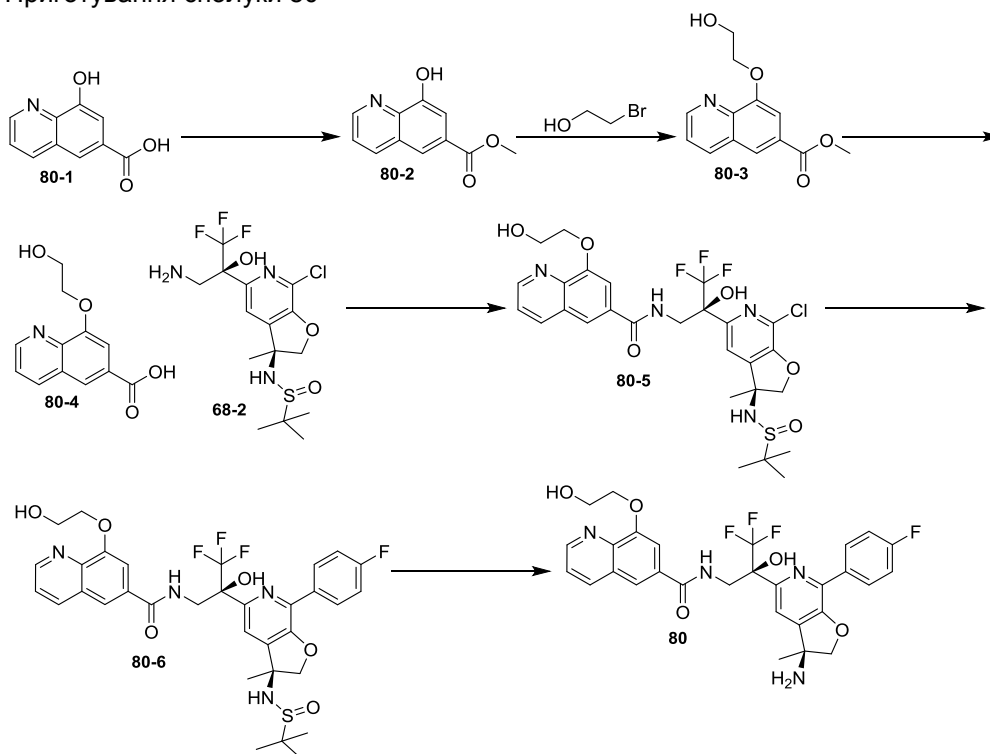
Суміш 50-11 (100 мг, 0,14 ммоль) в HFIP (1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол, 1,00 мл) нагрівали при 90 °С протягом 20 хв. під мікрохвильовим випромінюванням. Суміш концентрували й очищали за допомогою препаративної ТШХ (ЕА) для отримання 79-1 (21 мг, 24,5 %) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 609,1 $[M+H]^+$.

5 Суміш 79-1 (21 мг, 0,033 ммоль), водн. HCHO (0,8 мл, 35 %) та NaBH₃CN (90 мг, 1,43 ммоль) в MeOH (5 мл) перемішували при 25 °С протягом 24 год. Суміш концентрували й очищали за допомогою препаративної ТШХ (DCM: MeOH=20:1) для отримання 79-2 (18 мг, 88 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 623,1 $[M+H]^+$.

10 Сполуку 79 (8,5 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 51, з 79-2. МС: m/z 579,1 $[M+H]^+$.

Приклад 64

Приготування сполуки 80



15 Сполуку 80-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в Sosič et al., Journal of Medicinal Chemistry (2013) 56(2):521-533.

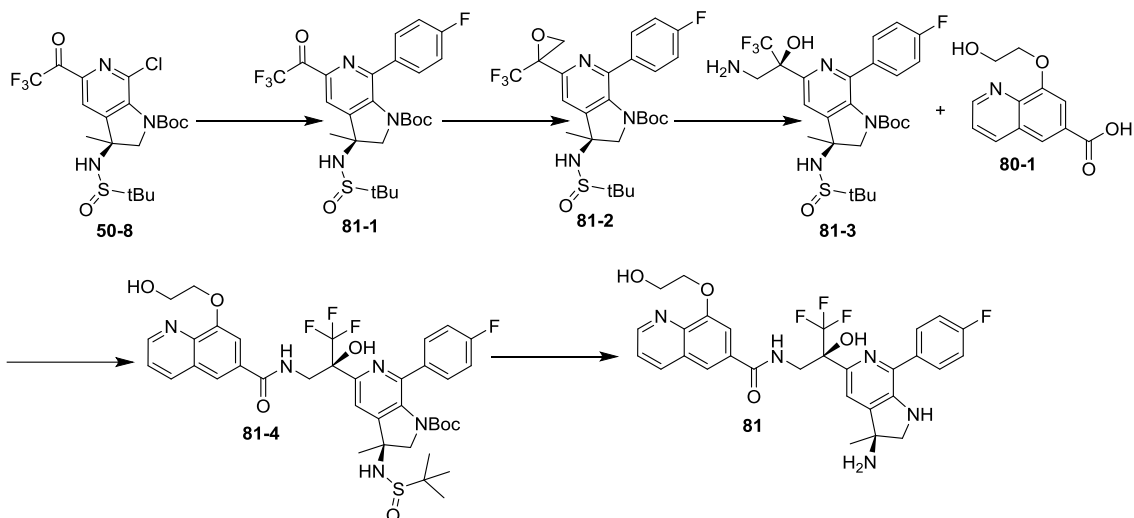
До розчину 80-1 (2 г, 10,6 ммоль) в MeOH (60 мл) повільно додавали SOCl₂ (10 мл). Суміш нагрівали до 70 °С протягом 12 год. та концентрували для отримання неочищеної 80-2 (1,08 г, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 204,1 $[M+H]^+$.

20 Суміш 80-2 (1,08 г, у неочищеному вигляді), K₂CO₃ (1,4 г, 10,1 ммоль) та 2-брометанолу (4,2 г, 34,2 ммоль) в MeCN (10 мл) перемішували при 90 °С протягом 10 год. Реакцію охолоджували до КТ, фільтрували, та фільтрат концентрували. Осад очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (умови FA) для отримання 80-3 (350 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 248,1 $[M+H]^+$.

25 Сполуку 80 (26 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 80-3 та 68-2. МС: m/z 587,1 $[M+H]^+$.

Приклад 65

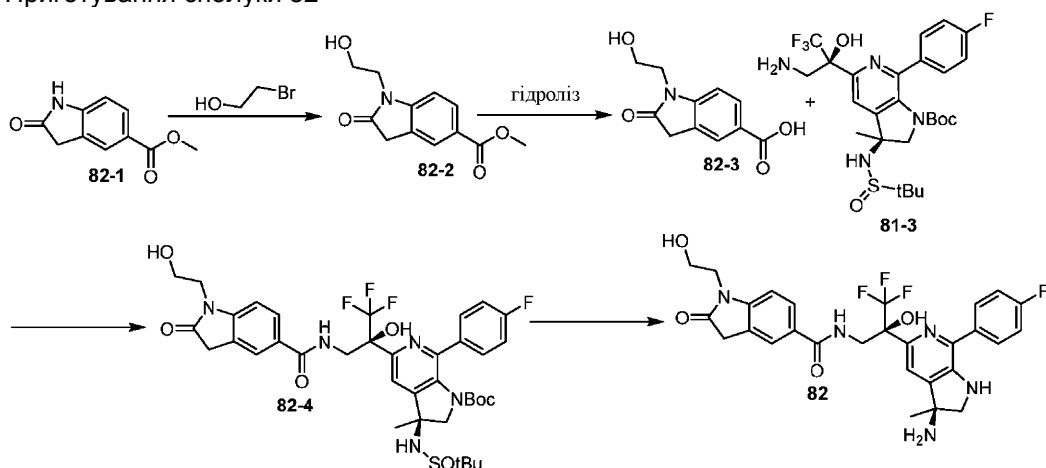
Приготування сполуки 81



- 5 Сполуку 81-3 готували з використанням способів, подібних до способів приготування 51, та 81-3 розділяли за допомогою препаративної ВЕРХ з рацемічного матеріалу. Сполуку 81 (22,5 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 81-3 та 68-2. МС: m/z 608,1 $[M+Na]^+$.

Приклад 66

Приготування сполуки 82

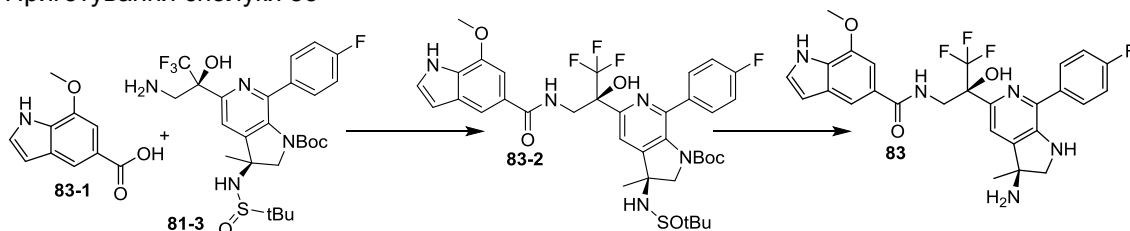


- 10 Суміш 82-1 (200 мг, 1,05 ммоль), K_2CO_3 (435 мг, 3,15 ммоль) та бром-етанолу (260 мг, 2,1 ммоль) в DMF (2 мл) перемішували при 80 °C протягом 4 год. Суміш охолоджували до КТ, та потім розбавляли EA (20 мл) та водою (30 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином та сушили над Na_2SO_4 . Розчин концентрували й осад очищували за допомогою препаративної ТШХ (EA:ПЕ = 1:1) для отримання 82-2 (93 мг, 37,6 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 236,1 $[M+Na]^+$.

- 15 Сполуку 82 (14 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 82-2 та 81-3. МС: m/z 574,1 $[M+H]^+$.

Приклад 67

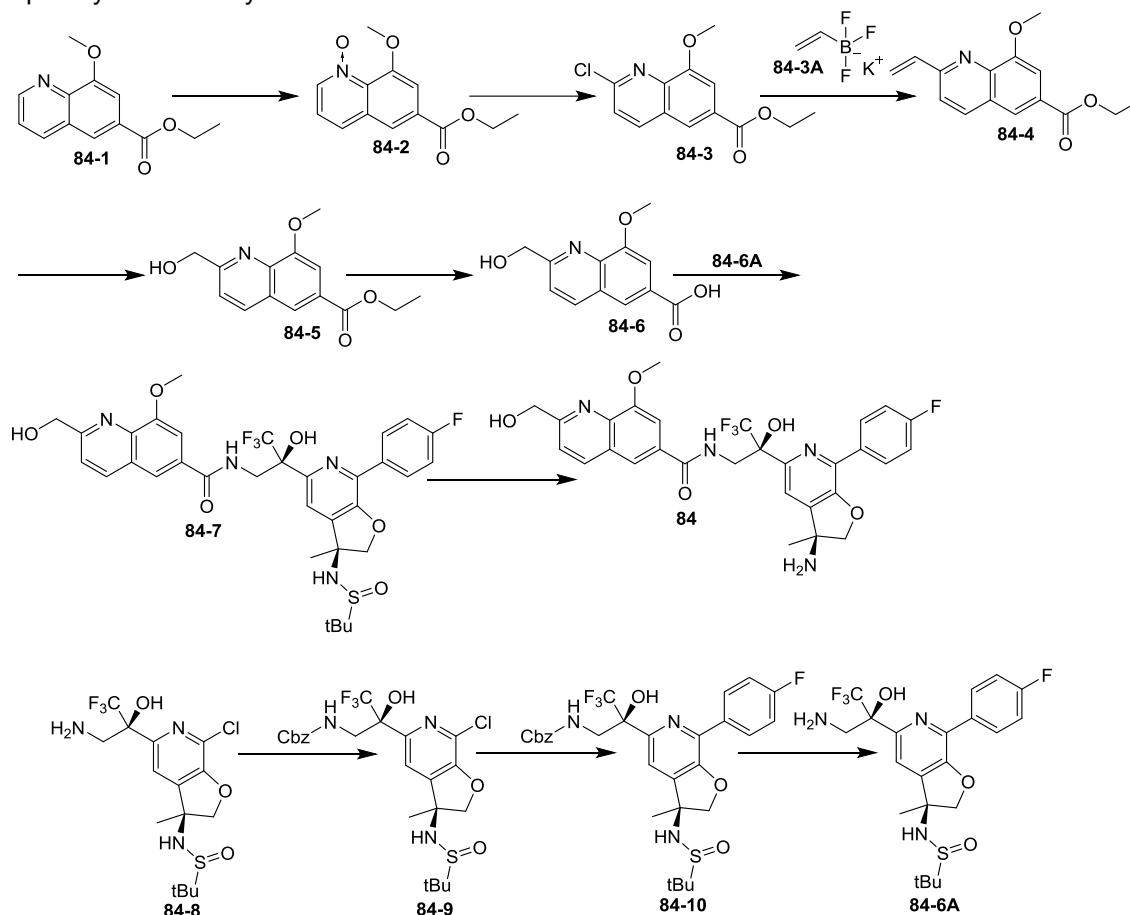
Приготування сполуки 83



- 20 Сполуку 83-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в Ezquerra et al., Journal of Organic Chemistry (1996) 61(17):5804-5812. Сполуку 83 (32 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 83-1 та 81-3. МС: m/z 566,1 $[M+Na]^+$.

Приклад 68

Приготування сполуки 84



Сполуку 84-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2010/132615 A1, та сполуку 84-8 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1.

До суміші 84-1 (2,0 г, 8,65 ммоль) в CHCl_3 (10 мл) додавали *m*-CPBA (4,97 г, 21,62 ммоль, 75 % чистота). Суміш перемішували при 60 °C протягом 3 год. та концентрували для отримання неочищеної 84-2 (1,81 г, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, що була використана на наступному етапі без очищення. МС: m/z 247,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Суміш 84-2 (1,8 г, у неочищеному вигляді) в POCl_3 (17,8 мл) перемішували при 90 °C протягом 3 год. Реакцію гасили H_2O (350 мл). Суміш нейтралізували повільно водн. NaOH до pH 7~8 та екстрагували з використанням EA (550 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 0~20 % EA в ПЕ в якості елюенту для отримання 84-3 (805 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини білого кольору, що була використана на наступному етапі без очищення. МС: m/z 266,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До суміші 84-3 (805 мг, у неочищеному вигляді) та 84-3A (812 мг, 6,06 ммоль) в EtOH (40 мл) додавали $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (222 мг, 0,303 ммоль) та Na_2CO_3 (642 мг, 6,06 ммоль). Суміш перемішували при 70 °C протягом 3 год. Суміш концентрували й осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~20 % EA в ПЕ в якості елюенту для отримання 84-4 (692 мг, 88,7 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 258,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До суміші 84-4 (500 мг, 1,94 ммоль) в діоксані (6 мл), H_2O (6 мл) та *t*-BuOH (3 мл) додавали OsO_4 (147 мг, 0,58 ммоль) та NMO (273 мг, 2,33 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 20 хв. NaIO_4 (2,07 г, 9,70 ммоль) додавали при перемішуванні при 25 °C протягом 10 хв. Суміш гасили H_2O (20 мл) та екстрагували з використанням EA (100 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 та концентрували. Осад розчиняли в MeOH (8 мл) та додавали NaBH_4 (145 мг, 3,88 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 20 хв. Реакцію гасили H_2O (100 мл) та екстрагували з використанням EA (100 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 20~100 % EA в ПЕ в якості елюенту для отримання 84-5 (346 мг, 68,3 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 261,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До суміші 84-5 (300 мг, 1,15 ммоль) в EtOH (5 мл) додавали розчин NaOH (138 мг, 3,45 ммоль) в H₂O (5 мл). Суміш перемішували при 70 °C протягом 1 год. та відслідковували за допомогою РХМС. Суміш охолоджували до КТ, підкислювали 1N HCl до pH=3 та концентрували. Осад розтирали в порошок у MeOH (30 мл). Тверду речовину видаляли та фільтрат концентрували для отримання 84-6 (254 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. МС: m/z 234,2 [M+H]⁺.

До суміші 84-8 (2,5 г, 6,01 ммоль) в DCM (10 мл) додавали TEA (1,8 г, 18,03 ммоль) та CbzCl (2,1 г, 12,02 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 12 год. Суміш концентрували й осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~100 % EA в ПЕ в якості елюенту для отримання 84-9 (2,9 г, 66,8 %) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 550,1 [M+H]⁺.

Суміш 84-9 (1,5 г, 2,73 ммоль), (4-фторфеніл)боронової кислоти (1,2 г, 8,19 ммоль), K₂CO₃ (754 мг, 5,46 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (315 мг, 273 мкмоль) в діоксані (20 мл) та H₂O (4 мл) нагрівали до 100 °C протягом 12 год. в атмосфері N₂. Суміш концентрували й осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~80 % EA в ПЕ в якості елюенту для отримання 84-10 (1,15 г, 69,1 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 610,1 [M+H]⁺.

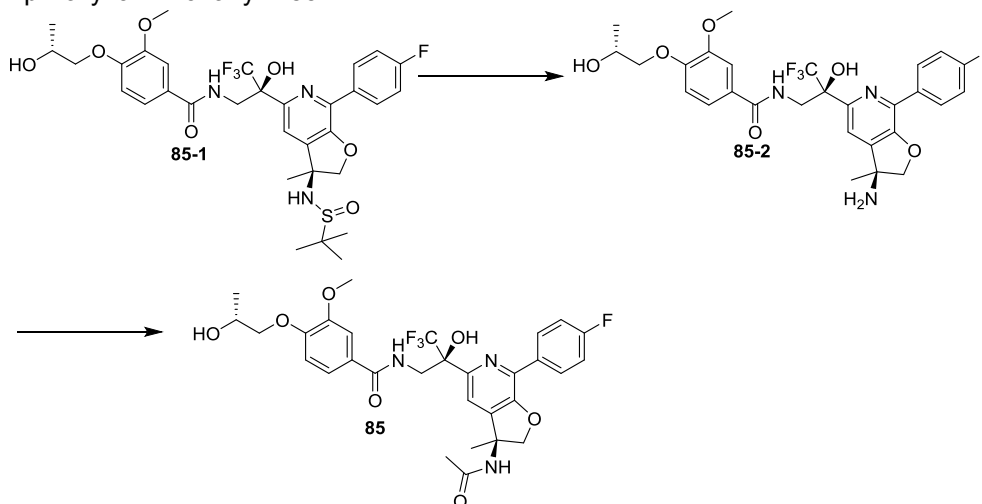
Суміш 84-10 (1,0 г, 1,64 ммоль) та Pd/C (10 % чистота, 500 мг) в MeOH (15 мл) перемішували в атмосфері H₂ (310 кПа (45 фунтів/кв. дюйм)) при 25 °C протягом 12 год. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували для отримання неочищеної 84-6А (732 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 476,1 [M+H]⁺.

Суміш 84-6 (98 мг, 420 мкмоль), HATU (40 мг, 105 μмоль) та DIPEA (41 мг, 315 мкмоль) в DMF (2,00 мл) перемішували при 25 °C протягом 30 хв. Додавали сполуку 84-6А (50 мг, 105 мкмоль), реакцію перемішували при 25 °C протягом 30 хв. та відслідковували за допомогою РХМС. Реакцію гасили H₂O (100 мл) та екстрагували з використанням EA (100 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ та концентрували. Осад очищували за допомогою препаративної ТШХ з використанням DCM:MeOH=10:1 в якості елюенту для отримання 84-7 (41 мг, 38,6 %) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 691,3 [M+H]⁺.

До суміші 84-7 (41 мг, 58 мкмоль) в MeOH (3 мл) додавали HCl/MeOH (4,0 M, 3 мл). Суміш перемішували при 25 °C протягом 15 хв. та відслідковували за допомогою РХМС. Суміш концентрували й осад очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (умови HCl) для отримання 84 (15 мг, 45 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 587,3 [M+H]⁺.

Приклад 69

Приготування сполуки 85

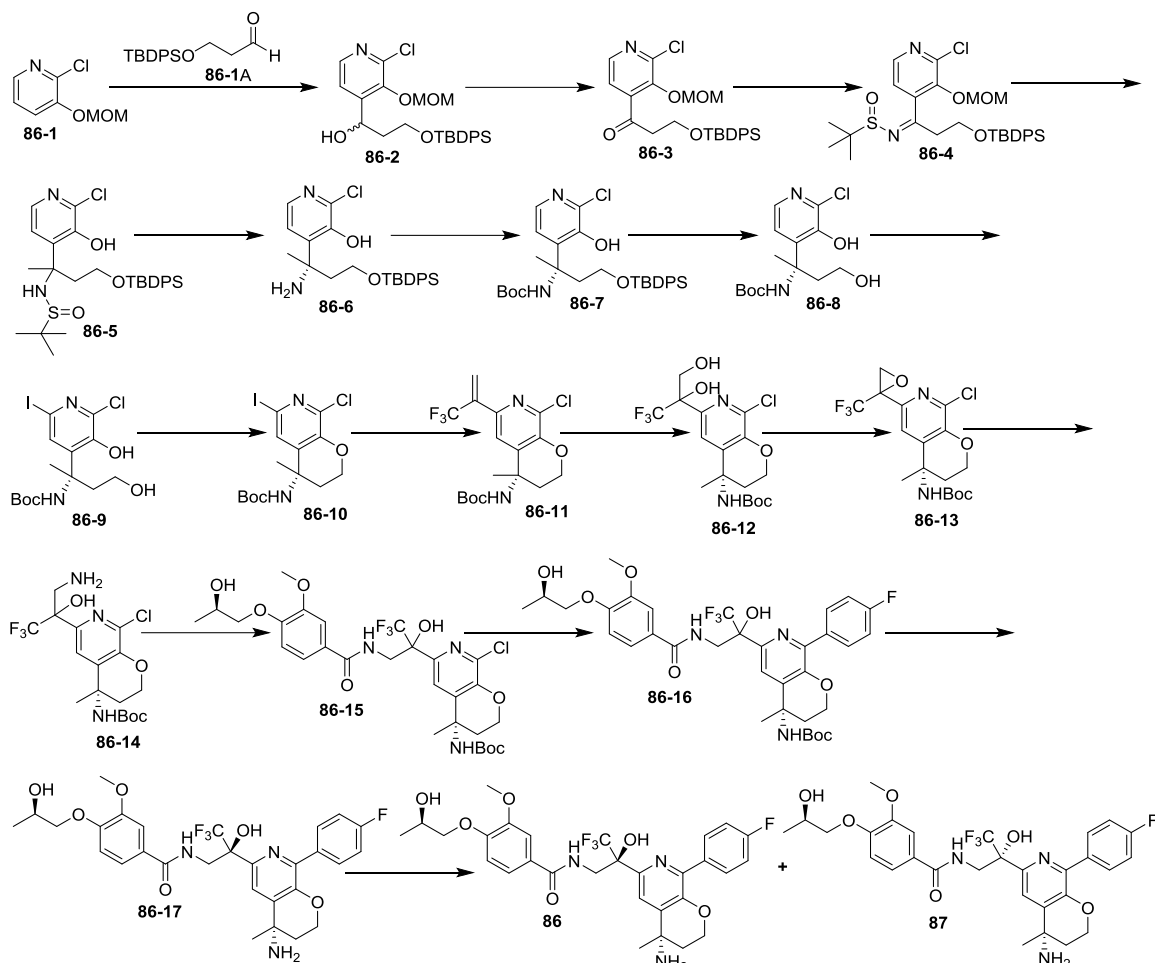


Сполуки 85-1 та 85-2 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1.

До суміші 85-2 (100 мг, 173 μмоль) в EtOH (4 мл) додавали етилетанімідату гідрохлорид (43 мг, 345 μмоль). Суміш перемішували при 70 °C протягом 12 год. та відслідковували за допомогою РХМС. Суміш концентрували й осад очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (умови HCl) для отримання 85 (75 мг, 70,1 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 622,3 [M+H]⁺.

Приклад 70

Приготування сполук 86 та 87



Сполуку 86-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в патенті США № 2007/155744 A1, та сполуку 86-1A готували відповідно до процедури, подібної до описаної в Barry et al., Organic Letters (2005) 7(13):2683-2686.

- 5 N-бутиллітій (2,5 М, 110,6 мл) додавали до розчину 86-1 (32,0 г, 184,33 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78 °С при перемішуванні протягом 20 хв. Додавали сполуку 86-1A (90,3 г, 276,50 ммоль), перемішували при -78 °С протягом 1 год. та відслідковували за допомогою РХМС. Реакцію гасили водн. NH₄Cl (100 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 500 мл). Об'єднані шари промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували.
- 10 Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~20 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 86-2 (52,1 г, 58,1 %) жовтої олії. МС: m/z 486,0 [M+H]⁺.

- До розчину 86-2 (52,0 г, 106,98 ммоль) в DCM (200 мл) додавали DMP (113,4 г, 267,45 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 1 год. з відслідковуванням за допомогою ТШХ. Реакцію гасили водн. Na₂SO₃ (100 мл), водн. NaHCO₃ (300 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 300 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ й концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~15 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 86-3 (42,1 г, 81,3 %) у вигляді жовтої олії.

- Суміш 86-3 (42,0 г, 86,77 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфінамід (15,8 г, 130,16 ммоль) та Ti(OEt)₄ (49,5 г, 216,93 ммоль) в толуолі (200 мл) перемішували при 90 °С протягом 2 год. Розчин концентрували й осад розчиняли в ЕА (200 мл). Розчин вливали в водн. NaHCO₃ (200 мл) та перемішували протягом 2 хв. Суміш фільтрували крізь шар целіту, та осад на фільтрі промивали ЕА (200 мл). Об'єднані фази сушили над Na₂SO₄ та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~20 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 86-4 (28,3 г, 55,6 %) у вигляді жовтої олії.

- 25 До розчину 86-4 (28,3 г, 47,8 ммоль) в DCM (200 мл) додавали MeMgBr (3 М, 95,7 мл) при -45 °С при перемішуванні. Суміш перемішували при -45 °С протягом 2 год. та при 25 °С протягом 0,5 год. Реакцію гасили водн. NH₄Cl (200 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 500 мл). Об'єднані шари промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~25 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 86-5 (26,4 г, 99,0 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.
- 30

До розчину 86-5 (26,4 г, 47,21 ммоль) в MeOH (100 мл) додавали HCl/MeOH (0,2 М, 236 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 5 хв. та відслідковували за допомогою РХМС. Реакцію гасили водн. NaHCO₃ (100 мл) та екстрагували з використанням ЕА (500 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~50 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 86-6 (9,2 г, 42,8 %) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 455,1 [M+H]⁺.

Розчин 86-6 (9,2 г, 20,2 ммоль) та Вос2О (17,6 г, 80,9 ммоль) в толуолі (30 мл) перемішували при 110 °С протягом 4 год. та відслідковували за допомогою ТШХ. Суміш концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~30 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 86-7 (8,8 г, 78,2 %) у вигляді жовтої олії.

До розчину 86-7 (8,7 г, 15,7 ммоль) в ТГФ (150 мл) додавали 3HF.TEA (20,2 г, 125,4 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 3 год. та відслідковували за допомогою ТШХ. Реакцію гасили H₂O (100 мл) та екстрагували з використанням ЕА (300 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 20~60 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 86-8 (4,5 г, 89,6 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 361,9 [M+H]⁺.

Суміш розчину 86-8 (4,5 г, 14 ммоль) в DMF (40 мл) додавали до NIS (4,74 г, 21 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 0,5 год. та відслідковували за допомогою ТШХ. Реакцію гасили водн. Na₂SO₃ (200 мл) та екстрагували з використанням ЕА (300 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~40 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 86-9 (5,3 г, 85,2 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 443,0 [M+H]⁺.

До розчину 86-9 (5,0 г, 11,3 ммоль) та PPh₃ (3,6 г, 13,55 ммоль) в ТГФ (60 мл) додавали DIAD (2,74 г, 13,55 ммоль) по краплях при 20 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 1 год., концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 1~10 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 86-10 (2,7 г, 81,3 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 424,9 [M+H]⁺.

Суміш 86-10 (500 мг, 1,18 ммоль), 86-10А (339 мг, 1,53 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (86 мг, 118 мкмоль) та Cs₂CO₃ (767 мг, 2,35 ммоль) в DME (8 мл) та H₂O (2 мл) нагрівали при 95 °С протягом 40 хв. під мікрохвильовим випромінюванням. Суміш концентрували й осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~30 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 86-11 (1,3 г, 70,1 %, 4 партії) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 392,9 [M+H]⁺.

Суміш 86-11 (1,3 г, 3,31 ммоль), (DHQD)₂PHAL (516 мг, 662 μмоль), K₂OsO₄·2H₂O (244 мг, 662 μмоль) та NMO (582 мг, 4,97 ммоль) в t-BuOH (20 мл) та H₂O (6 мл) перемішували при 20 °С протягом 16 год. в атмосфері N₂. Реакцію гасили водн. Na₂S₂O₃ (20 мл) та екстрагували з використанням ЕА (200 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням 0~2 % MeOH в DCM в якості елюенту для отримання 86-12 (1,3 г, 92,2 %) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 426,9 [M+H]⁺.

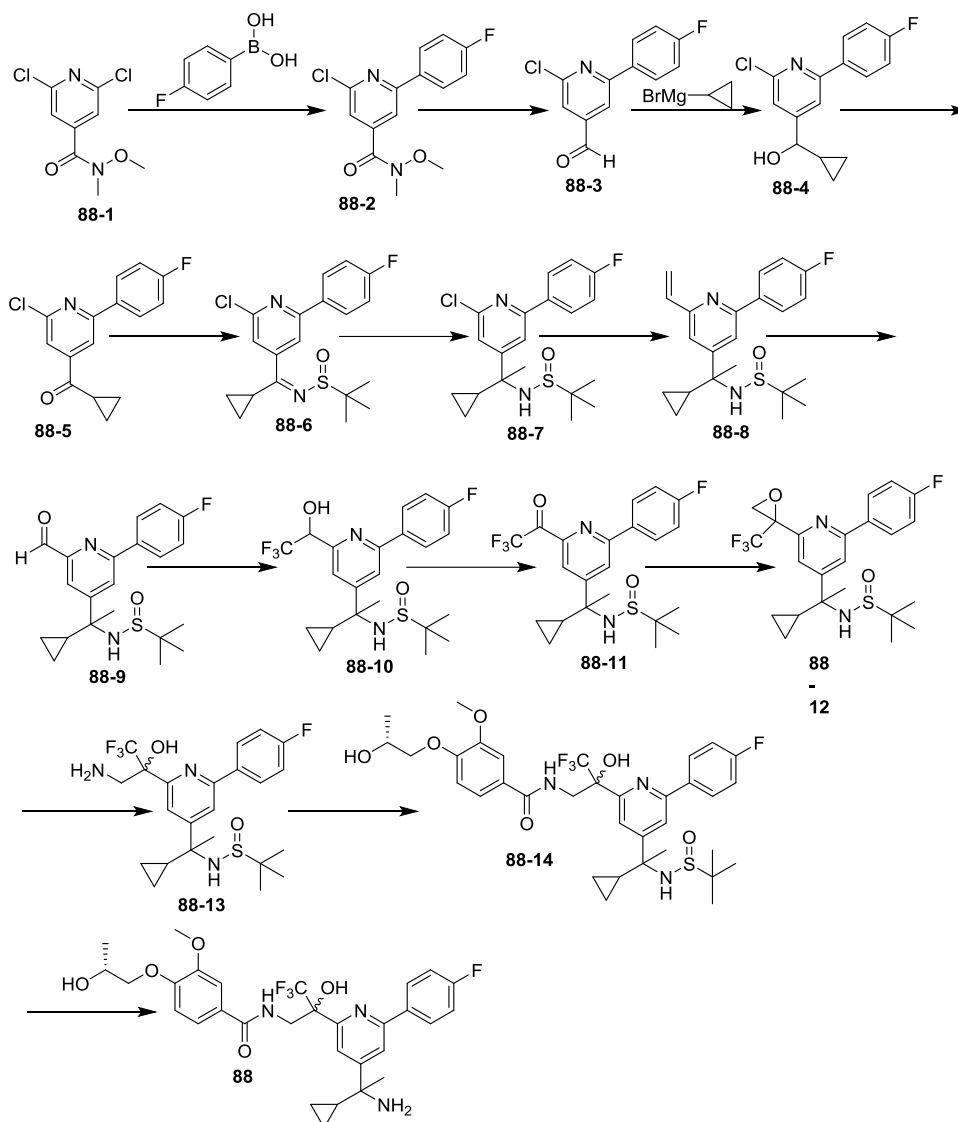
До перемішуваної суміші 86-12 (268 мг, 628 мкмоль) в ТГФ (30 мл) при 0 °С додавали NaN (63 мг, 1,57 ммоль, 60 % чистота) при перемішуванні протягом 30 хв. Додавали TsCl (144 мг, 754 мкмоль), суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. та відслідковували за допомогою РХМС. Реакцію гасили додаванням H₂O (20 мл) та екстрагували з використанням ЕА (4 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували для отримання 86-13 (256 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини білого кольору, що була використана на наступному етапі без подальшого очищення. МС: m/z 408,9 [M+H]⁺.

Суміш 86-13 (250 мг, у неочищеному вигляді) в NH₃/MeOH (7М, 20 мл) перемішували при 15 °С протягом 10 год. та відслідковували за допомогою РХМС. Суміш концентрували для отримання 86-14 (262 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 426,0 [M+H]⁺.

Сполуки 86-14А готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 А1. Сполуки 86 (95 мг, тверда речовина білого кольору) та 87 (86 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 86-14А та 86-14. 86: МС: m/z 616,1 [M+Na]⁺; та 87: МС: m/z 616,1 [M+Na]⁺. Сполуки 86 та 87 показані вище з довільно призначеною відносною стереохімією.

Приклад 71

Приготування сполуки 88



Сполуку 88-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в міжнародній заявці на патент № 2009/114552 А1.

Суміш 88-1 (20,0 г, 85,1 ммоль), боронової кислоти (13,1 г, 93,6 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3,1 г, 4,25 ммоль) та TBAF (1 М, 127,6 мл) в DCM (400 мл) перемішували при 25 °С протягом 12 год. в атмосфері N_2 . Розчин концентрували, осад розбавляли H_2O (1 л) та екстрагували з використанням ЕА (800 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~20 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 88-2 (17,2 г, 68,6 %) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 295,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До розчину 88-2 (8,0 г, 27,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) додавали DIBAL-H (1 М, 54,3 мл) по краплях при -30 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 1 год. та відслідковували за допомогою ТШХ. Реакцію гасили насиченим розчином NH_4Cl (50 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 250 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 1~20 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 88-3 (4,1 г, 63,3 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 237,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До розчину 88-3 (9,0 г, 38,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) додавали реактив Грін'єра (0,5 М, 305 мл) при 25 °С в атмосфері N_2 . Після додавання, суміш перемішували при 25 °С протягом 1 год. Розчин вливали в водн. NH_4Cl (200 мл), перемішували та екстрагували з використанням ЕА (2 × 250 мл). Комбіновану органічну фазу промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 1~20 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 88-4 (6,30 г, 59,4 %) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 277,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До розчину 88-4 (6,3 г, 22,7 ммоль) в DCM (150 мл) додавали DMP (19,2 г, 45,4 ммоль) при

25 °C. Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Реакцію гасили насиченим Na_2SO_3 (300 мл) та екстрагували з використанням DCM (2 × 250 мл). Органічну фазу промивали водн. NaHCO_3 (200 мл) та сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 1~20 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 88-5 (4,4 г, 70,4 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 276,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Суміш 88-5 (3,6 г, 13,06 ммоль), NH_2SOtBu (4,7 г, 39,18 ммоль) та $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (8,9 г, 39,18 ммоль) в ТГФ (100 мл) перемішували при 70 °C протягом 2 год. Реакцію гасили водн. NaHCO_3 (10 мл) при перемішуванні до формування осаду солей титану білого кольору. Тверду речовину фільтрували крізь шар целіту. Фільтрат сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~30 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 88-6 (4,2 г, 85,1 %) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 379,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

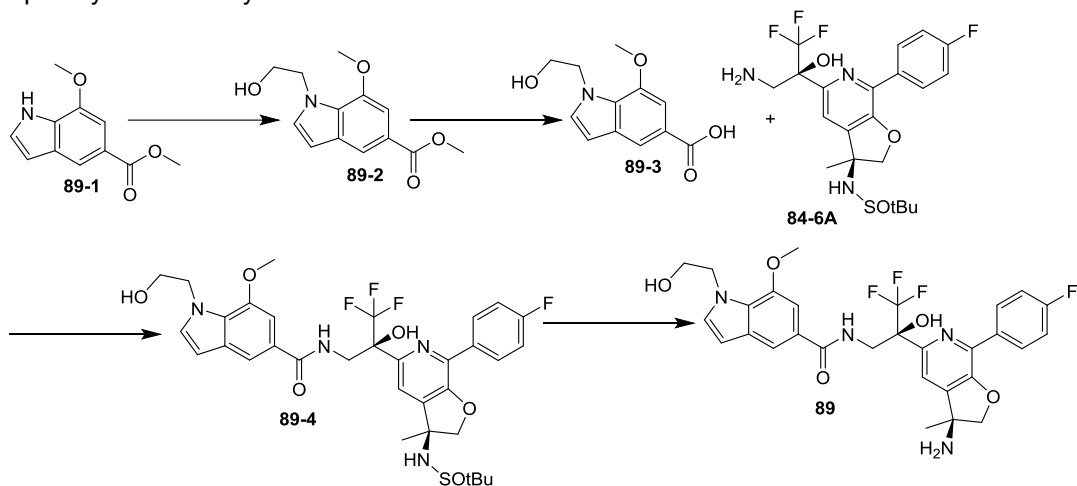
До розчину 88-6 (4,0 г, 10,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали MeMgBr (3 М, 10,5 мл) по краплях при 25 °C в атмосфері N_2 . Суміш перемішували при 25 °C протягом 1 год. Реакцію гасили водн. NH_4Cl (100 мл) та екстрагували з використанням ЕА (250 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~50 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 88-7 (4,1 г, 96,5 %) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 394,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполуку 88-7 синтезували з використанням способу, схожого на той, що був використаний при приготуванні 86-5. Сполуку 88-8 та 88-9 синтезували з використанням способів, схожих на ті, що були використані при приготуванні 50-5 та 50-6.

Сполуку 88 (32 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 51, з 88-9. МС: m/z 592,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 72

Приготування сполуки 89



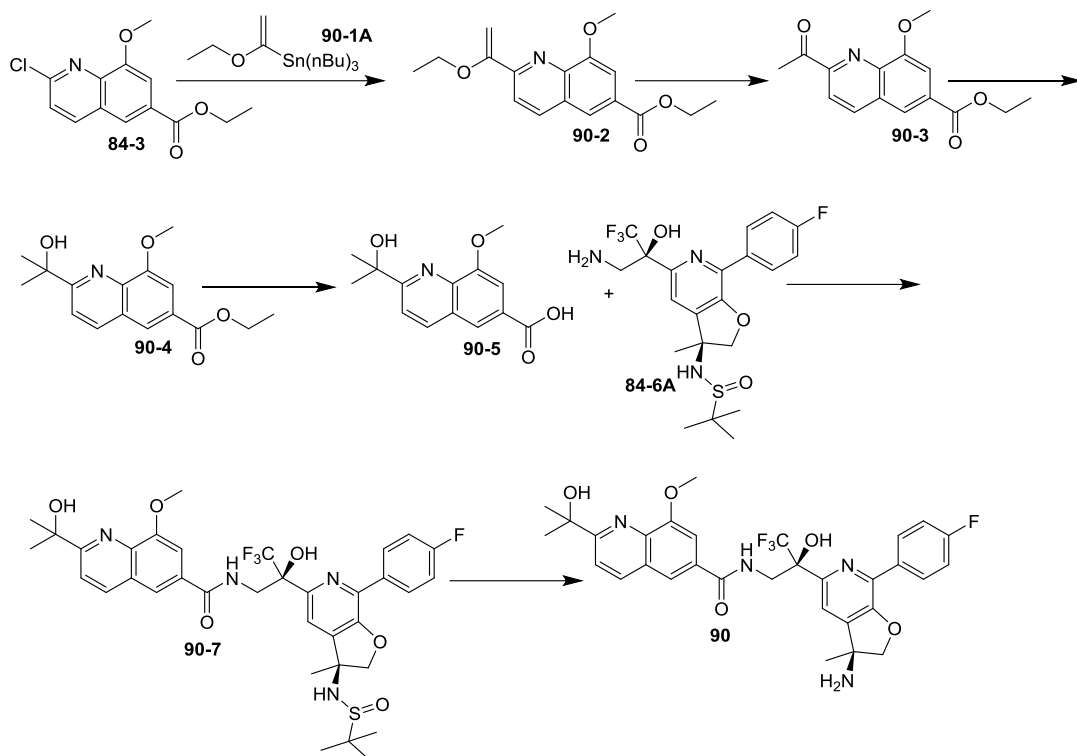
Сполуку 89-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в Ezquerra et al., Journal of Organic Chemistry (1996) 61(17):5804-5812.

До розчину 89-1 (400 мг, 1,95 ммоль) в DMF (5 мл) додавали NaNH (60 %, 234 мг, 5,85 ммоль) за один раз при 0 °C. Суміш перемішували протягом 30 хв. Додавали 2-брометанол (730 мг, 5,85 ммоль) та суміш перемішували при 60 °C протягом 5 год. Реакцію гасили H_2O (100 мл) та екстрагували з використанням ЕА (50 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 1~20 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 89-2 (57 мг, 11,5 %) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 250,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполуку 89 (1,86 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 89-2 та 84-6А. МС: m/z 589,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 73

Приготування сполуки 90



Суміш 84-3 (1,5 г, 5,65 ммоль), K_2CO_3 (1,4 г, 10,17 ммоль), 90-1A (4,1 г, 11,30 ммоль) та $Pd(dppf)Cl_2$ (413 мг, 0,56 ммоль) в DMF (15 мл) перемішували при 90 °С протягом 12 год. в атмосфері N_2 . Реакцію гасили H_2O (200 мл) та екстрагували з використанням ЕА (300 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували для отримання 90-2 (810 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. МС: m/z 301,9 $[M+H]^+$.

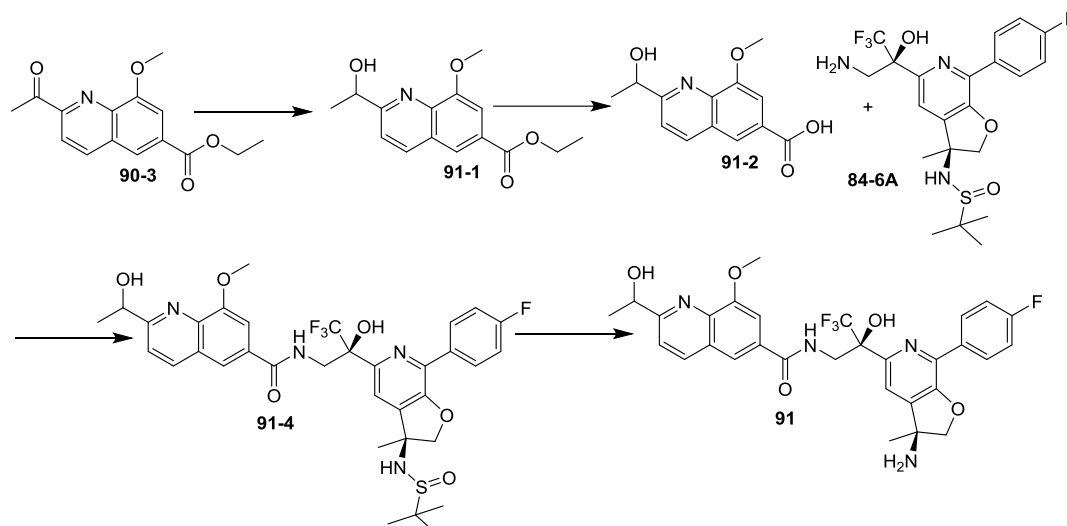
До розчину 90-2 (0,8 г, у неочищеному вигляді) в ТГФ (8 мл) додавали HCl (3 М, 2 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 10 хв. Реакцію гасили водн. $NaHCO_3$ (60 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 50 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~50 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 90-3 (561 мг, 77,3 %) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 290,1 $[M+H]^+$.

До суміші 90-3 (400 мг, 1,46 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали $MeMgBr$ (3,0 М, 0,6 мл) при -40 °С в атмосфері N_2 . Суміш перемішували при -40 °С протягом 30 хв. Реакцію гасили водн. NH_4Cl (30 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 50 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~50 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 90-4 (232 мг, 54,9 %) у вигляді червоної олії. МС: m/z 273,9 $[M+H]^+$.

Сполуку 90 (23 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 89-4 та 84-6A. МС: m/z 615,1 $[M+H]^+$.

Приклад 74

Приготування сполуки 91

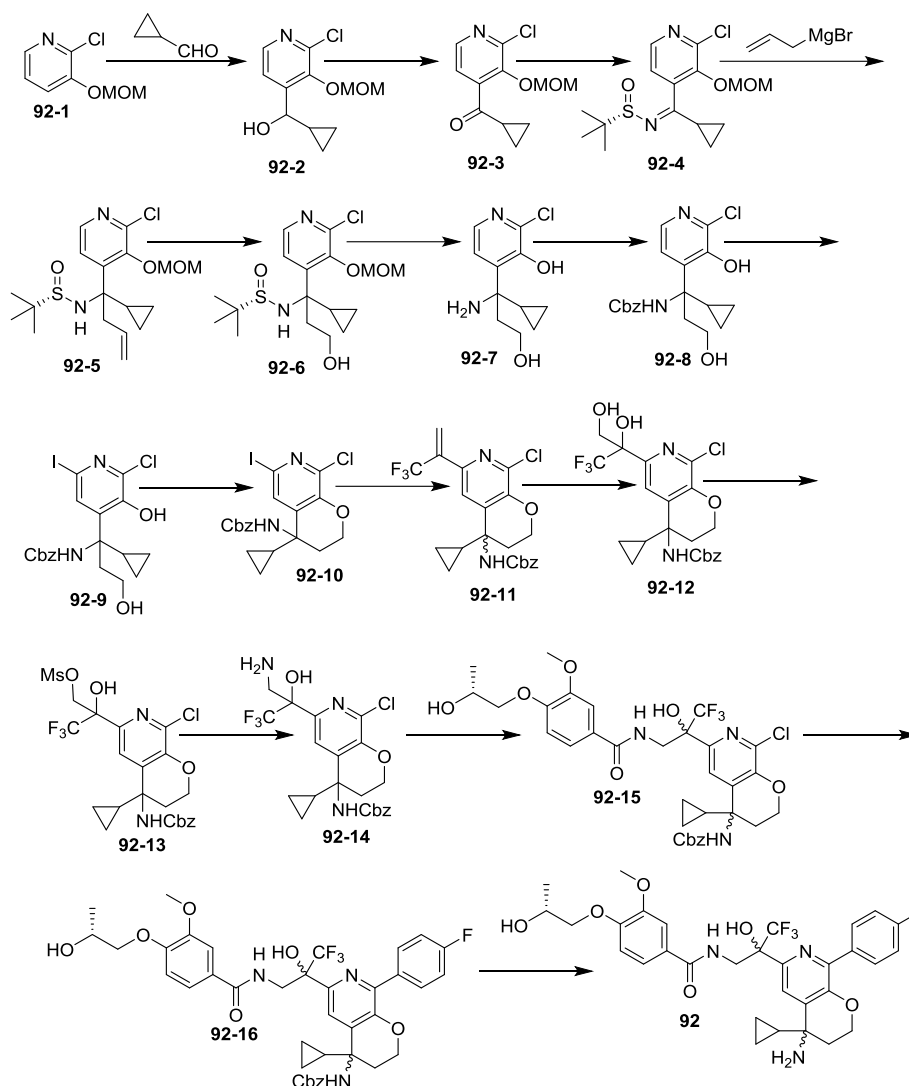


До розчину 90-3 (200 мг, 0,73 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали NaBH₄ (56 мг, 1,46 ммоль) при 25 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 10 хв., реакцію гасили H₂O (30 мл) та екстрагували з використанням ЕА (50 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 20–60 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 91-1 (153 мг, 75,9 %) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 276,2 [M+H]⁺.

Сполуку 91 (10 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 91-1 та 84-6A. МС: m/z 601,1 [M+H]⁺.

Приклад 75

Приготування сполуки 92



Сполуку 92-1 готували відповідно до процедури, подібної до описаної в патенті США № 2007/155744 A1.

До розчину 92-1 (22,0 г, 126,7 ммоль) в ТГФ (220 мл) по краплях додавали *n*-бутиллітій (2,5 М, 76 мл) при -78°C в атмосфері N_2 . Після додавання суміш перемішували при -78°C протягом 30 хв., після чого додавали альдегід (13,3 г, 190,1 ммоль). Реакцію перемішували протягом 1,5 год. при -78°C . Реакцію гасили водн. NH_4Cl (300 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 500 мл). Об'єднані фази промивали сольовим розчином (300 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~20 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 92-2 (30,2 г, 97,2 %) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 243,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До розчину 92-2 (28,0 г, 114,9 ммоль) в MeCN (250 мл) порційно додавали IBX (48,3 г, 172,3 ммоль). Суміш перемішували при 85°C протягом 3 год. Суміш охолоджували до 20°C та тверду складову видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували й осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~20 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 92-3 (24,7 г, 86,5 %) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 241,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Суміш 92-3 (13,0 г, 53,79 ммоль), NH_2SOTBu (7,8 г, 64,55 ммоль) та $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (27,0 г, 118,34 ммоль) в толуолі (120 мл) перемішували при 90°C протягом 5 год. Суміш охолоджували до 20°C та вливали в водн. NaHCO_3 (150 мл). Тверду речовину фільтрували крізь тонкий шар целіту та фільтрат екстрагували з використанням ЕА (3 × 200 мл). Комбіновану органічну фазу промивали сольовим розчином (150 мл), сушили безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~20 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 92-4 (5,5 г, 27,8 %) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 344,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До розчину 92-4 (5,5 г, 15,9 ммоль) в ТГФ (55 мл) додавали реактив Грін'яра (1 М, 64 мл) по краплях при -78°C в атмосфері N_2 . Суміш перемішували при -78°C протягом 1 год. Реакцію

гасили NH_4Cl (100 мл) та екстрагували з використанням DCM (3×150 мл). Комбіновану органічну фазу промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~50 % EA в ПЕ в якості елюенту для отримання 92-5 (2,3 г, 37,3 %) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 387,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Розчин 92-5 (5,0 г, 12,9 ммоль) в MeOH (30 мл) та DCM (30 мл) барботували озonom при -78 °C протягом 30 хв. Після видалення надлишку O_3 за допомогою азоту, до розчину додавали NaBH_4 (2,4 г, 63,9 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 1 год. Реакцію гасили H_2O (100 мл) та екстрагували з використанням DCM (3×120 мл). Комбіновану органічну фазу промивали сольовим розчином (100 мл), сушили безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 50~80 % EA в ПЕ в якості елюенту для отримання 92-6 (2,8 г, 55,4 %) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 391,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

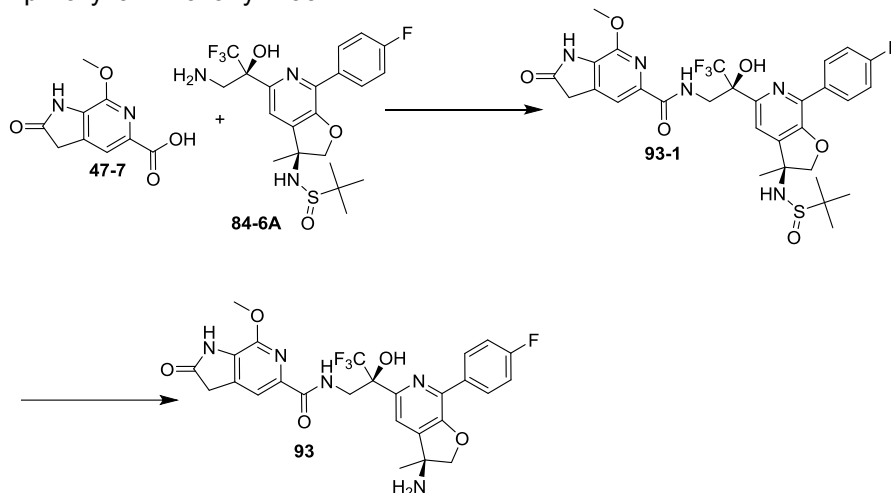
До розчину 92-6 (2,7 г, 7,03 ммоль) в MeOH (25 мл) додавали HCl/MeOH (4 М, 25 мл). Розчин перемішували при 20 °C протягом 4 год., нейтралізували водн. NaHCO_3 та екстрагували з використанням DCM (3×150 мл $\times 3$). Комбіновану органічну фазу промивали сольовим розчином (50 мл), сушили безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~15 % MeOH в DCM в якості елюенту для отримання 92-7 (1,4 г, 80,3 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 242,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До розчину 92-7 (1,4 г, 5,6 ммоль) в піридині (14 мл) додавали TMSCl (3,1 г, 27,9 ммоль) в атмосфері N_2 . Суміш перемішували при 20 °C протягом 5 год., після чого додавали CbzCl (1,9 г, 11,2 ммоль). Суміш перемішували протягом 11 год. при 20 °C. Розчин концентрували й осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 1~10 % MeOH в DCM в якості елюенту для отримання 92-8 (821 мг, 39,1 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 377,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполуку 92 (10 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 87, з 92-8. МС: m/z 620,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 76

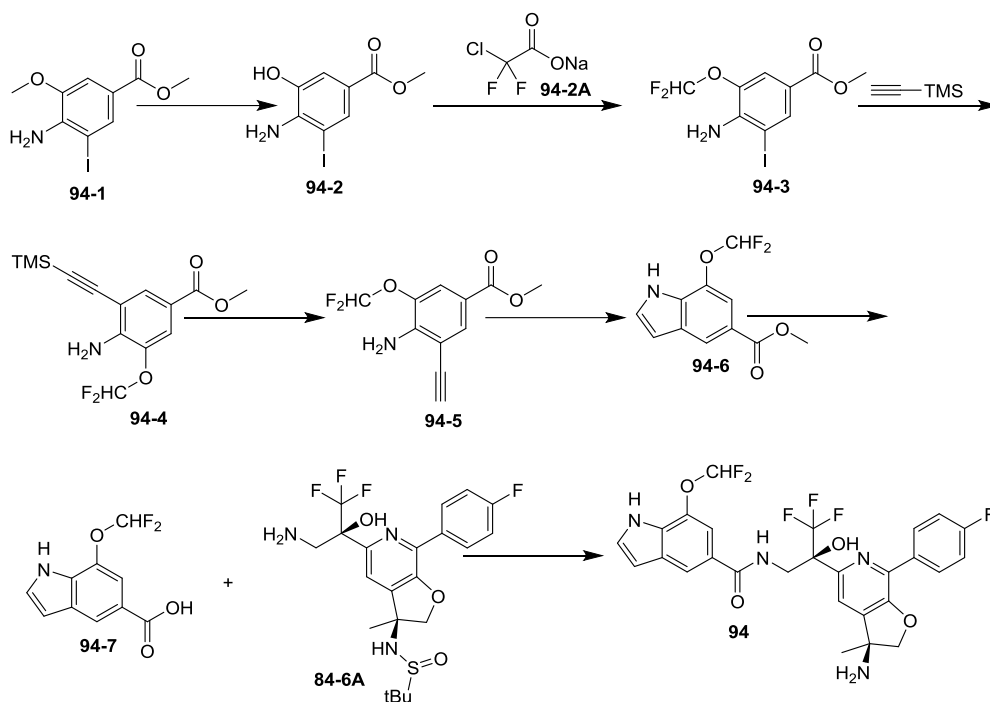
Приготування сполуки 93



Сполуку 93 (35 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 47-7 та 84-6A. МС: m/z 562,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 77

Приготування сполуки 94



До розчину 94-1 (7,1 г, 23 ммоль) в DCM (10 мл) додавали BBr₃ (3 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв., реакцію гасили водн. NaHCO₃ (150 мл) та екстрагували з використанням EA (300 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 30~80 % EA в ПЕ в якості елюенту для отримання 94-2 (4,8 г, 71,3 %) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 293,8 [M+H]⁺.

До розчину 94-2 (4,8 г, 16,4 ммоль) в DMF (10 мл) додавали Cs₂CO₃ (16,1 г, 49,1 ммоль) та 94-2A (3,8 г, 24,6 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом 1 год. Суміш охолоджували до КТ, розбавляли H₂O (50 мл) та екстрагували з використанням EA (2 × 100 мл). Об'єднані шари промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~40 % EA в ПЕ в якості елюенту для отримання 94-3 (3,9 г, 69,4 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 343,9 [M+H]⁺.

Суміш 94-3 (3,9 г, 11,4 ммоль), 94-3A (2,2 г, 22,7 ммоль), Et₃N (5,8 г, 57 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (399 мг, 0,57 ммоль) та CuI (433 мг, 2,27 ммоль) в толуолі (20 мл) перемішували при 25 °С протягом 12 год. в атмосфері N₂. Суміш розбавляли H₂O (50 мл) та екстрагували з використанням EA (150 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~40 % EA в ПЕ в якості елюенту для отримання 94-4 (2,8 г, 78,6 %) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 313,9 [M+H]⁺.

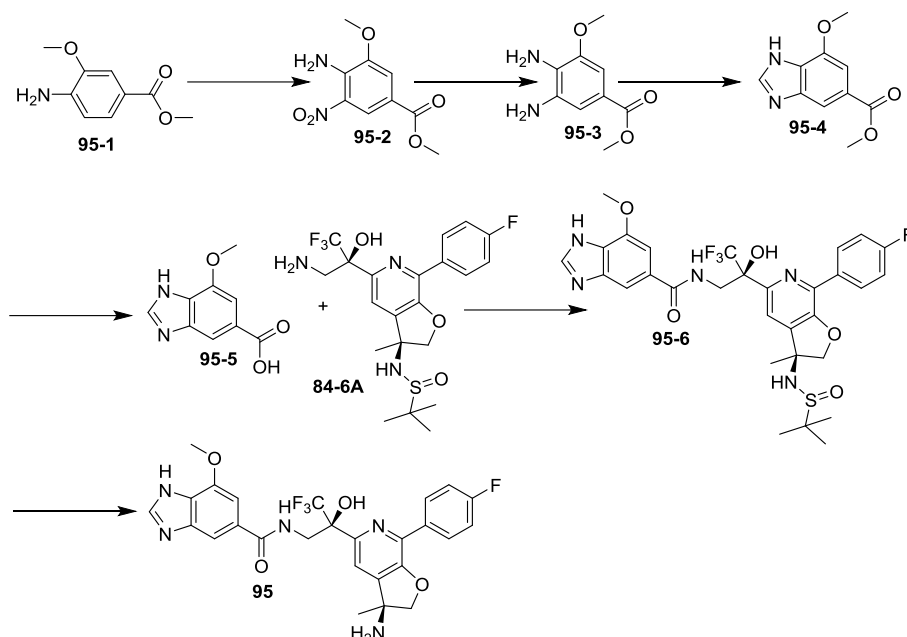
До розчину 94-4 (1,2 г, 3,8 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали TBAF (3,0 г, 11,49 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 10 хв., концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~40 % EA в ПЕ в якості елюенту для отримання 94-5 (650 мг, 69,2 %) у вигляді жовтої олії. МС: m/z 241,8 [M+H]⁺.

Суміш 94-5 (390 мг, 1,6 ммоль) CuI (772 мг, 4,0 ммоль) та TBAF (636 мг, 2,4 ммоль) в DMF (5 мл) перемішували при 120 °С протягом 30 хв. Реакцію охолоджували до КТ, розбавляли H₂O (50 мл) та екстрагували з використанням EA (2 × 50 мл). Об'єднані шари промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~50 % EA в ПЕ в якості елюенту для отримання 94-6 (250 мг, 64,2 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 241,8 [M+H]⁺.

Сполуку 94 (41 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 94-6 та 84-6A. МС: m/z 581,0 [M+H]⁺.

Приклад 78

Приготування сполуки 95



До суміші 95-1 (1,5 г, 8,3 ммоль) в TFA (10 мл) порційно додавали KNO_3 (1,3 г, 12,4 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 3 год. Реакцію гасили H_2O (80 мл) та екстрагували з використанням ЕА (3 × 50 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~60 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 95-2 (1,5 г, 80,0 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 226,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

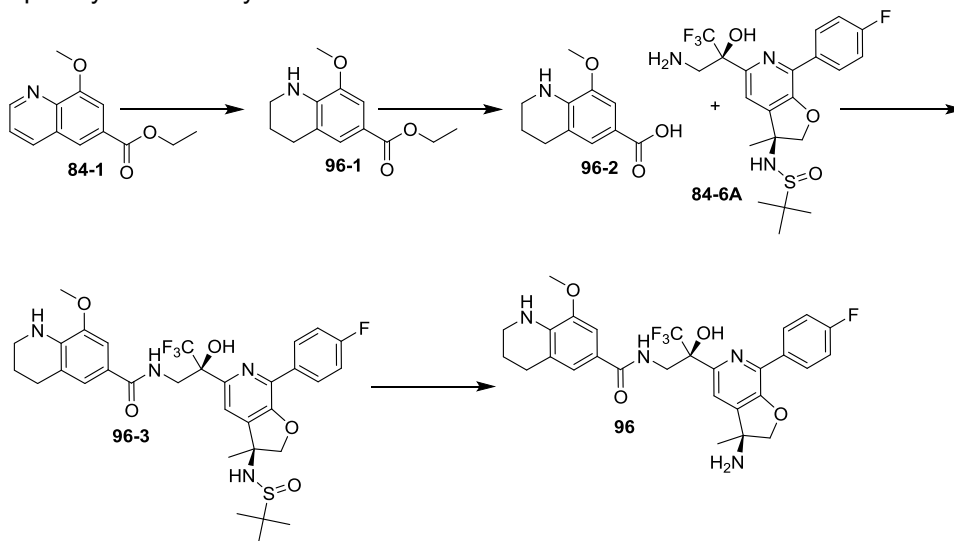
Суміш 95-2 (1,5 г, 6,6 ммоль) та Pd/C (500 мг, 10 % чистота) в MeOH (15 мл) перемішували в атмосфері H_2 (310 кПа (45 фунтів/кв. дюйм)) при 25 °C протягом 12 год. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 50~100 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 95-3 (900 мг, 69,2 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 197,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Суміш 95-3 (500 мг, 2,55 ммоль) в HCOOH (6 мл) перемішували при 100 °C протягом 12 год. Суміш концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 2~10 % MeOH в DCM в якості елюенту для отримання 95-4 (120 мг, 22,8 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 207,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполуку 95 (23 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 95-4 та 84-6A. МС: m/z 545,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 79

Приготування сполуки 96



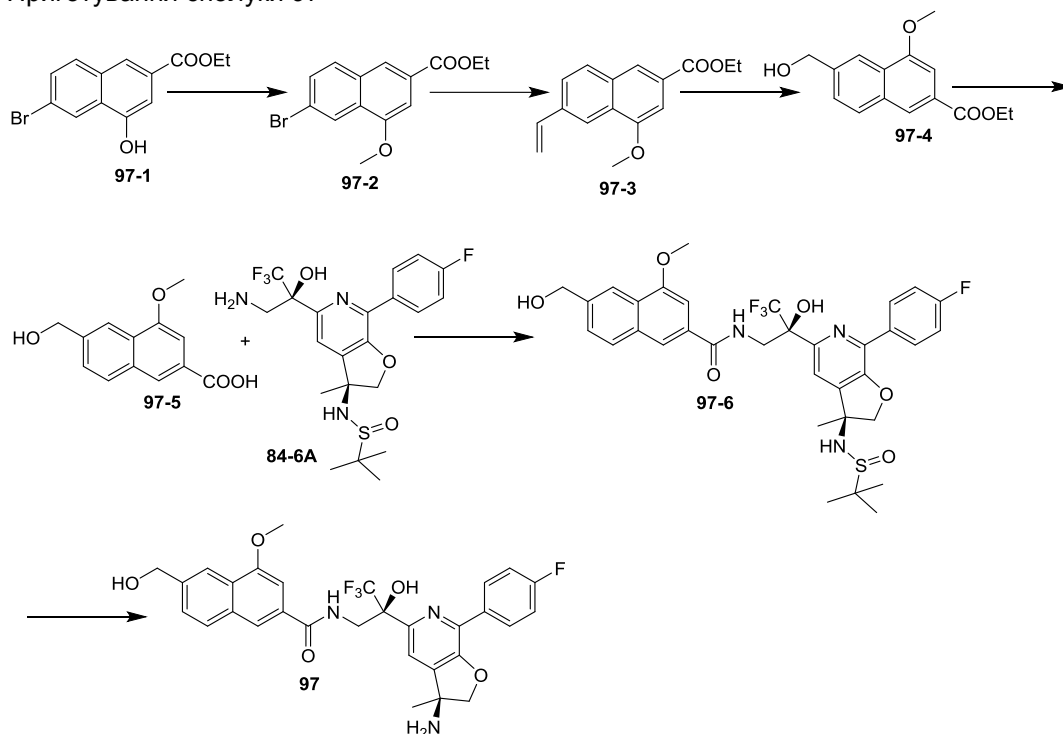
Суміш 84-1 (1,5 г, 5,60 ммоль) та Pd/C (500 мг, 10 % чистота) в MeOH (15 мл) та HCl (1 мл) перемішували в атмосфері H_2 (310 кПа (45 фунтів/кв. дюйм)) при 25 °C протягом 12 год. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували. Осад нейтралізували водн. Na_2CO_3 та екстрагували з

використанням ЕА (200 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~50 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 96-1 (1,2 г, 91,0 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС: m/z 236,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 Сполуку 95 (38 мг, тверда речовина світло-жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 96-1 та 84-6А. МС: m/z 561,1 [M+H]⁺.

Приклад 80

Приготування сполуки 97



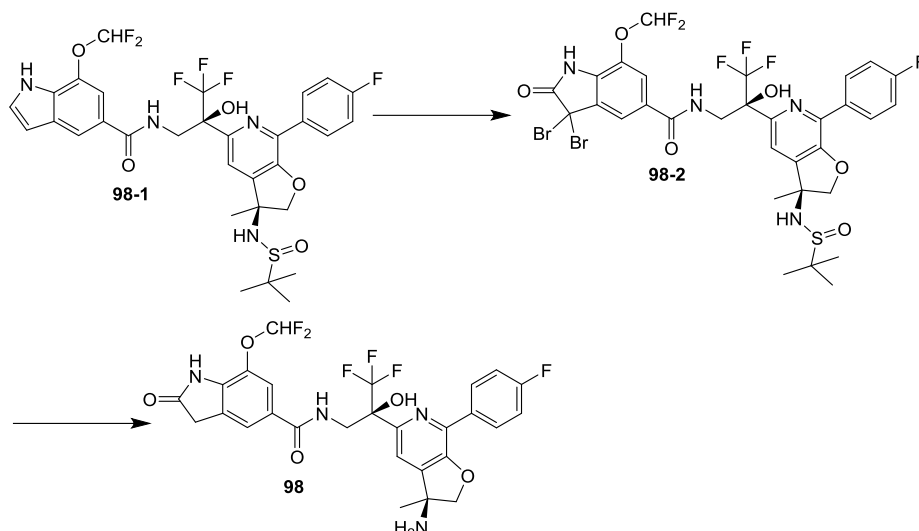
- 10 Сполуку 97-1 готували з використанням способів, подібних до тих, що були описані в патенті США № 2003/176506 А1.

До суміші 97-1 (2,6 г, 8,8 ммоль) в DMF (10 мл) порційно додавали NaN (60 %, 353 мг, 8,8 ммоль). Після перемішування протягом 5 хв. додавали MeI (4,1 г, 28,4 ммоль). Суміш перемішували при 50 °С протягом 1 год. та потім охолоджували до КТ. Реакцію гасили H₂O (150 мл) та екстрагували з використанням ЕА (150 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10–15 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 97-2 (2,2 г, 78,9 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

- 20 Сполуку 97 (39 мг, тверда речовина світло-жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 84, з 97-2 та 84-6A. MS: m/z 601,1 [M+H]⁺.

Приклад 81

Приготування сполуки 98

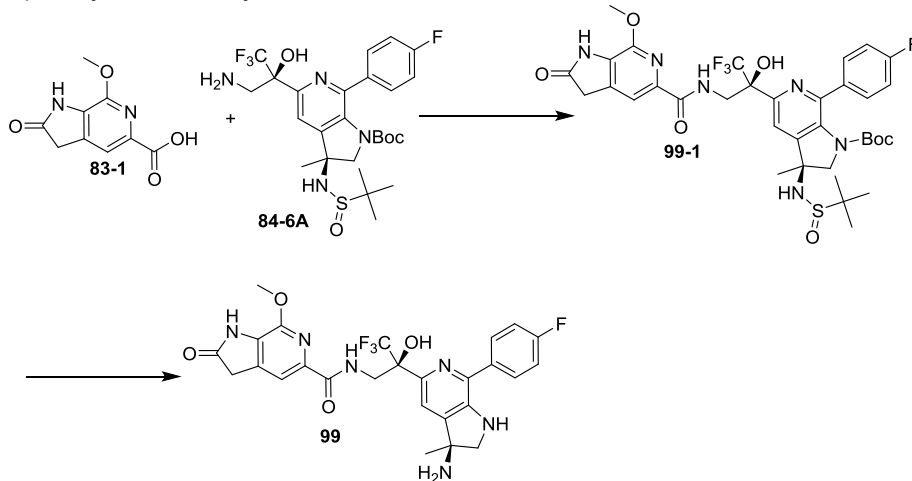


До суміші 98-1 (85 мг, 124 мкмоль) в i-PrOH (1 мл) та H₂O (100 μ л) додавали NBS (110 мг, 620 μ моль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 1 год. Реакцію розбавляли водним NaHCO₃ (30 мл) та екстрагували з використанням EA (50 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували для отримання 98-2 (92 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 587,1 [M+H]⁺.

До розчину 98-2 (91 мг, у неочищеному вигляді) в AcOH (1 мл) додавали порошок цинку (70 мг, 1,06 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С протягом 1 год. Суміш охолоджували до КТ, нейтралізували водним NaHCO₃ та екстрагували з використанням EA (50 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (умови HCl) для отримання 98 (21 мг, 31,6 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 597,0 [M+H]⁺.

Приклад 82

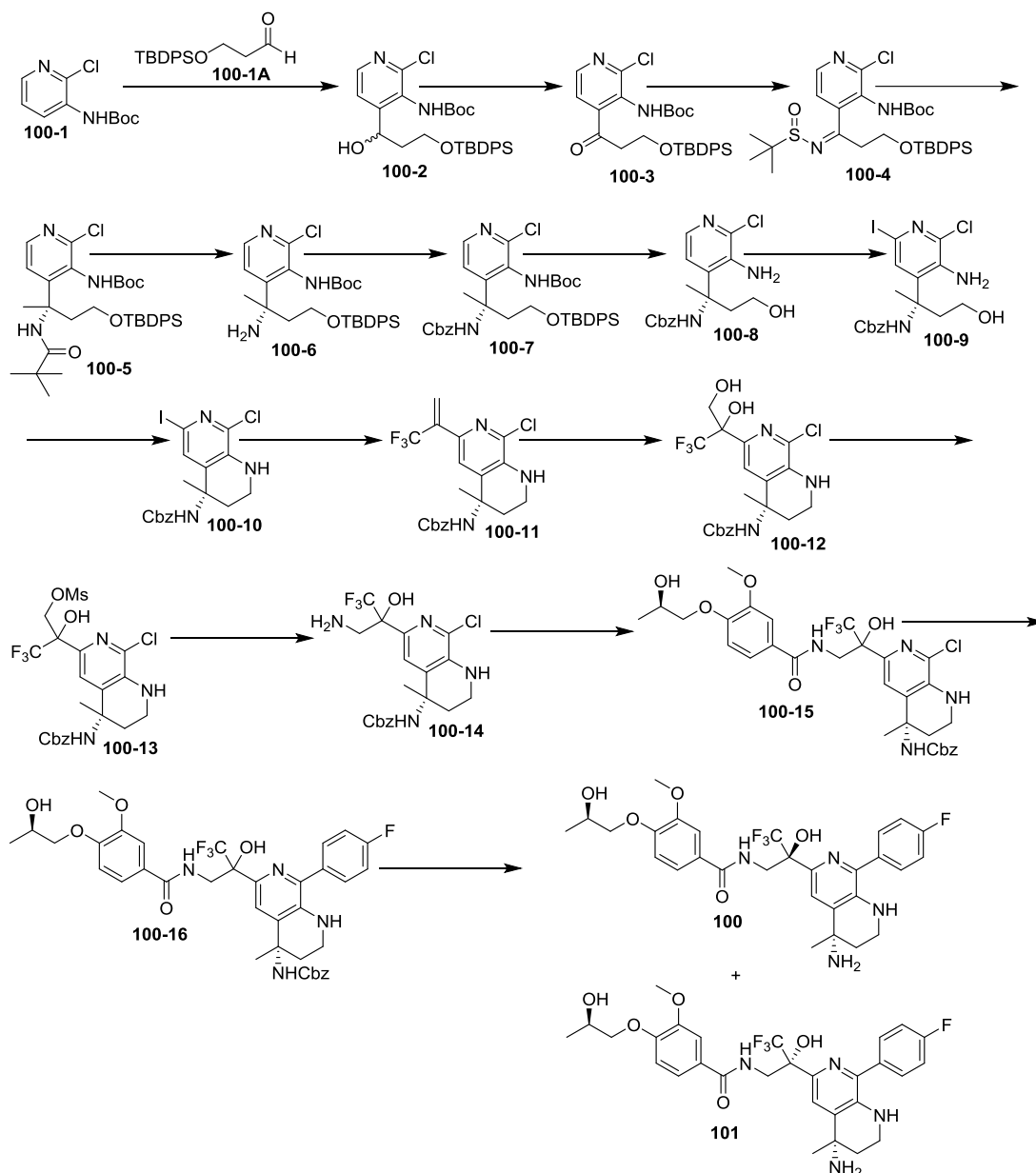
Приготування сполуки 99



Сполуку 99 (1,5 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 83-1 та 84-6A. МС: m/z 561,0 [M+H]⁺.

Приклад 83

Приготування сполук 100 та 101

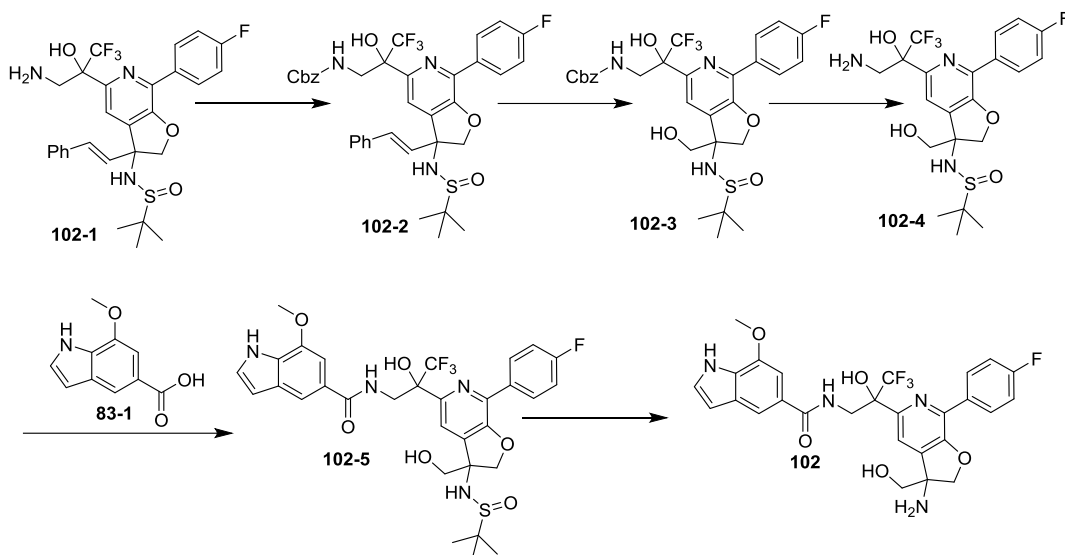


Сполуку 100-1 готували з використанням способів, подібних до тих, що були описані в Demont et al., Journal of Medicinal Chemistry (2015) 58(14):5649-5673; та сполуку 100-1A готували з використанням способів, подібних до тих, що були описані в Barry et al., Organic Letters (2005) 7(13):2683-2686.

Сполуки 100 (4,6 мг, тверда речовина світло-жовтого кольору) та 101 (6,5 мг, тверда речовина світло-жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 87, з 100-1 та 100-1A. 100: MC: m/z 593,1 [M+H]⁺; та 101: MC: m/z 593,1 [M+H]⁺.

Приклад 84

Приготування сполуки 102



Сполуку 102-1 готували з використанням способів, подібних до тих, що були описані в міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1.

До суміші 102-1 (1,8 г, у неочищеному вигляді) та TEA (646 мг, 6,38 ммоль) в DCM (20 мл) додавали CbzCl (817 мг, 4,79 ммоль) при перемішуванні. Суміш перемішували 25 °C протягом 1 год. Після цього суміш концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 10~100 % EA в ПЕ в якості елюенту для отримання 102-2 (0,95 г) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 698,1 $[M+H]^+$.

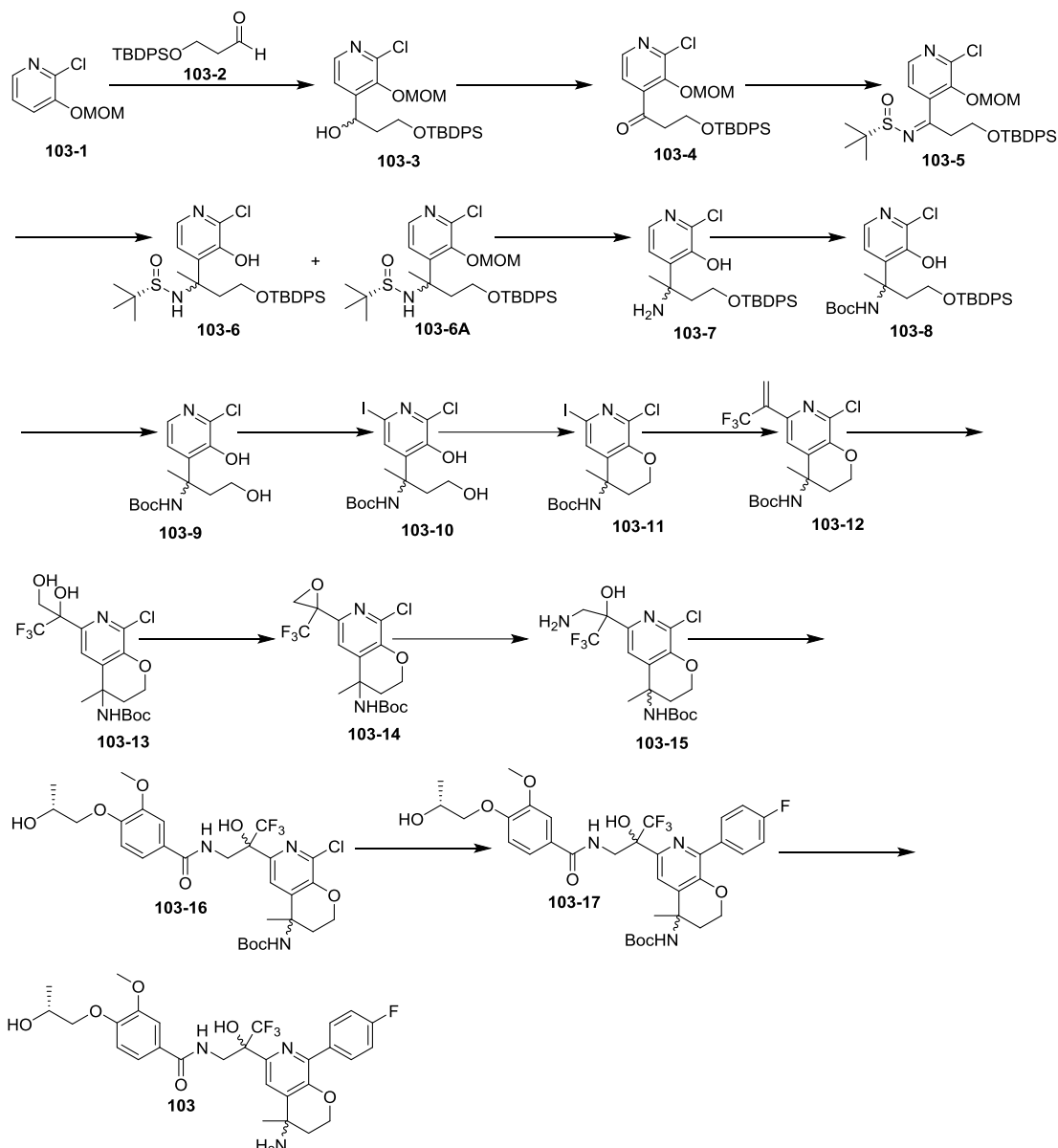
Розчин 102-2 (0,95 г) в MeOH (15 мл) барботували озоном при -78 °C протягом 5 хв. Після видалення надлишкового O₃ за допомогою N₂, порційно додавали NaBH₄ (163 мг, 4,3 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 10 хв. Реакцію гасили H₂O (100 мл) та екстрагували з використанням EA (150 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 1~10 % MeOH в DCM в якості елюенту для отримання 102-3 (683 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 626,0 $[M+H]^+$.

Суміш 102-3 (680 мг, у неочищеному вигляді) та Pd/C (300 мг, 10 % чистота) в MeOH (15 мл) перемішували в атмосфері H₂ (310 кПа (45 фунтів/кв. дюйм)) при 50 °C протягом 12 год. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували для отримання 102-4 (496 мг, у неочищеному вигляді) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 492,0 $[M+H]^+$.

Сполуку 102 (32 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з 83-1 та 102-1. МС: m/z 582,9 $[M+H]^+$.

Приклад 85

Приготування сполуки 103



До перемішуваної суміші 103-1 (1,7 г, 1,0 екв.) та TMEDA (1,61 мл, 1,05 екв.) в ТГФ (0,5 М) при -78 °С додавали по краплях розчин *n*-бутиллітію в гексані (4,3 мл, 1,05 екв., 2,5 М в гексан). Суміш перемішували при -78 °С протягом 1 год. перед додаванням розчину альдегіду 103-2 (4,2 г, 1,4 екв.) в ТГФ (1,0 М). Суміш перемішували протягом 1 год. при -78 °С, після чого реакцію гасили насич. розчином NH₄Cl. Суміш розбавляли EtOAc. Далі продукт обробляли нормальним розчином з EtOAc. Неочищений продукт очищували на колонці з силікагелем для отримання бажаного продукту у вигляді безбарвної олії (4,1 г, 86 %). PX/MC 486,15 m/z [M+H]⁺.

До перемішуваної суміші 103-3 (4,1 г, 1,0 екв.) в DCM (28 мл) при КТ додавали реагент DMP (5,4 г, 1,8 екв.). Суміш перемішували при КТ до повного реагування 103-3. Реакцію гасили насич. NaHCO₃ та розчином Na₂S₂O₃. Далі продукт обробляли нормальним розчином з EtOAc. Неочищений продукт очищували на колонці з силікагелем для отримання 103-4 (3,34 г). PX/MC 484,2 m/z [M+H]⁺.

До перемішуваної суміші 103-4 (3,34 г, 1,0 екв.) в толуолі (0,3 М, очищено від кисню перед використанням) додавали *S*-сульфінамід (990 мг, 1,2 екв.) та Ti(OEt)₄ (3,2 мл, 2,3 екв.). Суміш перемішували при 95 °С протягом кількох годин. Суміш охолоджували до КТ та розбавляли толуолом. Реакцію гасили насиченим розчином NaHCO₃ та додавали целіт. Суміш перемішували при КТ протягом 20 хв., після чого фільтрували крізь шар целіту. Суміш неочищеного продукту очищували на колонці з силікагелем для отримання 103-5 у вигляді безбарвної олії. PX/MC 587,2 m/z [M+H]⁺.

До перемішуваної суміші 103-5 (2,6 г, 1,0 екв.) в DCM (17 мл) при -45 °С додавали по краплях розчин MeMgBr в Et₂O (7,4 мл, 3,0 М). Суміш перемішували при -45 °С протягом кількох

годин перед видаленням холодної бані. Суміш перемішували при КТ протягом 10 хв., та реакцію повільно гасили насиченим розчином NH_4Cl . Суміш розбавляли EtOAc . Далі продукт обробляли нормальним розчином з EtOAc . Неочищений продукт очищували на колонці з силікагелем для отримання основного продукту 103-6 у вигляді червонуватої олії, а також невеликої кількості

5 103-6A. PX/MS 559,2 та 603,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До перемішуваної суміші 103-6 та 103-6A (950 мг, 1,0 екв.) в MeOH (10 мл) при КТ додавали розчин HCl в діоксані (2 мл, 1,2 екв.). Суміш перемішували протягом 10 хв., після чого її концентрували в умовах зниженого тиску для отримання неочищеної 103-7. Неочищену 103-7 очищували на колонці з силікагелем для отримання 103-7. PX/MS 455,1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 До перемішуваної суміші 103-7 (470 мг, 1,0 екв.) в DCM (4,1 мл) при 0 °C додавали TEA (975 μl) та $(\text{Boc})_2\text{O}$ (675 мг). Суміш перемішували при 0 °C протягом 20 хв. та нагрівали до КТ. Суміш перемішували при КТ протягом 3 год., після чого її гасили насиченим розчином NaHCO_3 . Далі продукт обробляли нормальним розчином з EtOAc . Неочищений продукт очищували на колонці з силікагелем для отримання 103-8 у вигляді безбарвної олії. PX/MS 555,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 До перемішуваної суміші 103-8 (280 мг) в TGF (2,0 мл) при 0 °C (пластиковий флакон) додавали $3\text{HF} \cdot \text{TEA}$ (1,3 екв.). Суміш перемішували при КТ протягом 20 хв. Суміш вливали в холодну лабораторну склянку, що містила насичений розчин NaHCO_3 . Суміш розбавляли EtOAc , після чого обробляли нормальним водним розчином EtOAc . Неочищену суміш очищували на силікагелі для отримання 103-9. PX/MS 317,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 До перемішуваної суміші 103-9 (88 мг) в DMF (1,0 мл) при КТ додавали NIS (81 мг). Суміш перемішували при КТ протягом 1 год., після чого її гасили 20 % водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Після цього обробляли нормальним водним розчином EtOAc . Неочищену суміш очищували на силікагелі для отримання 103-10. PX/MS 443,0 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 До перемішуваної суміші 103-10 (96 мг) в TGF (1,0 мл) при КТ додавали PPh_3 (109 мг) та DIAD (110 μl). Суміш залишали реагувати при КТ протягом 1 год., після чого її концентрували в умовах зниженого тиску для отримання 103-11. PX/MS 425 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 До перемішуваної суміші 103-11 (63 мг) в DME/води (0,15 M, 10:1 очищено від кисню перед використанням) додавали бороновий естер (34 мг), Cs_2CO_3 (110 мг) та $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (23 мг). Суміш витримували для реакції під мікрохвильовим випромінюванням при 110 °C протягом 45 хв. Суміш розбавляли водою та EtOAc . Після цього обробляли нормальним водним розчином EtOAc . Неочищену суміш очищували на силікагелі для отримання 103-12. PX/MS 393,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 До перемішуваної суміші 103-12 (43 мг) в $t\text{-BuOH/води}$ (0,5 мл кожен) додавали NMO (65 мг) та $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (12 мг). Суміш перемішували при КТ протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ та розбавляли EtOAc . Після цього обробляли нормальним водним розчином EtOAc . Неочищену суміш очищували на силікагелі для отримання 103-13. PX/MS 427,1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 До перемішуваної суміші 103-13 (36 мг) в TGF (1,0 мл) при 0 °C додавали NaN (8,5 мг, 60 % за вагою). Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. перед додаванням TsCl (19,3 мг). Суміш перемішували протягом 30 хв. та швидко нагрівали до КТ протягом 5 хв. Реакцію гасили водою та розбавляли EtOAc . Після цього обробляли нормальним водним розчином EtOAc . Неочищену суміш очищували на силікагелі для отримання 103-14. PX/MS 409,1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45 До перемішуваної суміші 103-14 (26 мг) в DMF (0,96 мл) при КТ додавали NH_4OH (20 μl). Суміш перемішували при КТ до повного реагування всього вихідного матеріалу. Реакцію гасили водою та розбавляли EtOAc . Після цього обробляли нормальним водним розчином EtOAc . Неочищену суміш (що містить 103-15) безпосередньо переносили до наступної реакції без подальшого очищення. PX/MS 426,1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50 До перемішуваної суміші кислоти (21 мг), HATU (38 мг) в DMF (1,0 мл) при КТ додавали DIPEA (26 μl). Суміш перемішували протягом 10 хв. перед додаванням розчину неочищеної 103-15 в DMF (0,5 мл). Суміш перемішували протягом 20 хв. Реакцію гасили 10 % водним розчином NaHCO_3 та розбавляли EtOAc . Після цього обробляли нормальним водним розчином EtOAc . Неочищену суміш очищували на силікагелі та потім після цього очищували за допомогою VERX для отримання 103-16. PX/MS 634,1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

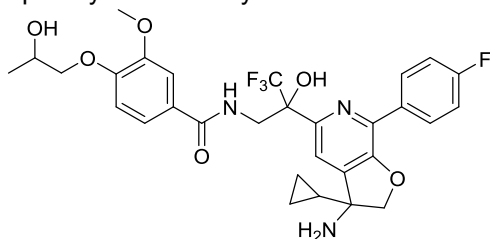
55 До перемішуваної суміші 103-16 (13 мг) в DME (1,5 мл/0,1 мл, 10:1, очищено від кисню перед використанням) додавали боронову кислоту (12 мг), Cs_2CO_3 (34 мг), та $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (13,2 мг). Суміш витримували для реакції під мікрохвильовим випромінюванням при 110 °C протягом 2 год. Суміш розбавляли водою та EtOAc . Після цього обробляли нормальним водним розчином EtOAc . Неочищену суміш очищували на силікагелі для отримання 103-17. PX/MS 694,3 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

60 Сполуку 103-17 розчиняли в розчин HCl в діоксані (5 мл). Суміш перемішували при КТ

протягом кількох годин до повного реагування всього вихідного матеріалу. Суміш неочищеного продукту концентрували в умовах зниженого тиску та очищували з використанням ВЕРХ для отримання 103 у вигляді твердої речовини білого кольору. $PXMC\ 594,1\ m/z\ [M+H]^+$.

Приклад 86

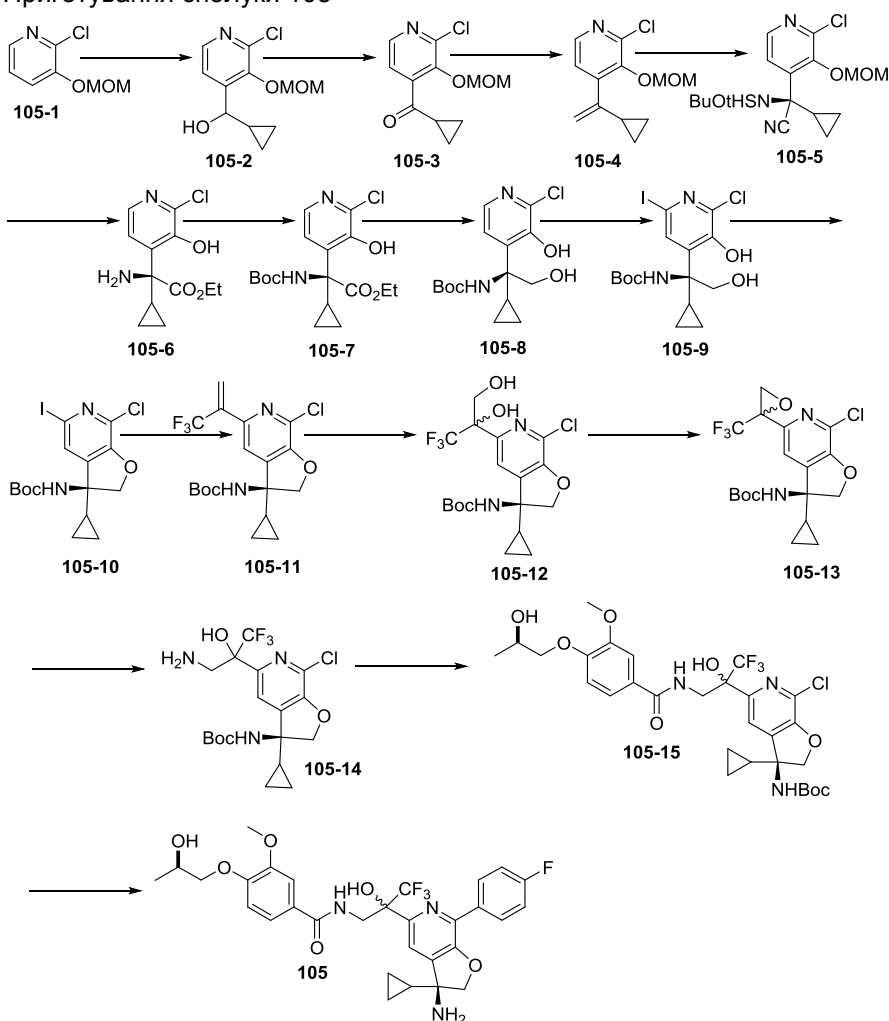
5 Приготування сполуки 104



Сполуку 104 готували за способами, подібними до способів приготування сполуки 539 за патентом США № 2015/0065504. РХМС: 606.2 m/z [M+H]⁺.

Приклад 87

10 Приготування сполуки 105



Сполуку 105-2 готували з використанням способів, подібних до способів приготування 103-3. РХМС: 244,0 m/z [M+H]⁺. Сполуку 105-3 готували з використанням способів, подібних до способів приготування 103-4. РХМС: 242,1 m/z [M+H]⁺. Сполуку 105-4 готували з використанням способів, подібних до способів приготування 103-5. РХМС: 345,1 m/z [M+H]⁺.

До перемішуваної суміші Et_2AlClN в толуолі (12,4 мл, 1,0 М) в DCM (10,5 мл) при 0 °С додавали iPrOH (0,95 мл). Суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв. та швидко нагрівали до КТ. Суміш перемішували протягом 1 год. та потім охолоджували до 0 °С. До цієї суміші додавали розчин 105-4 (1,07 г, 3,11 ммоль) в DCM (2 мл). Суміш перемішували при 0 °С протягом 3 год., після чого її нагрівали до КТ протягом ночі. Реакцію гасили повільно $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Суміш перемішували при КТ протягом 20 хв., після чого фільтрували крізь шар целіту.

Неочищений продукт концентрували в умовах зниженого тиску та очищували на колонці з силікагелем для отримання бажаного продукту у вигляді безбарвної олії. РХ/МС: 371,95 m/z [M+H]⁺.

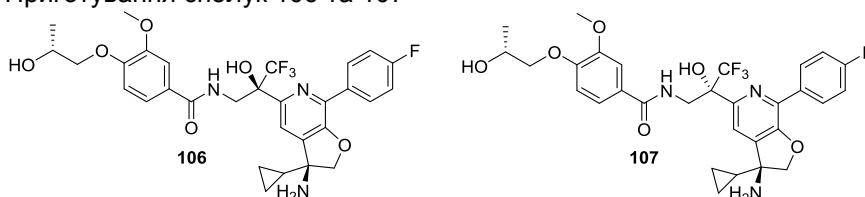
5 Сполуку 105-7 готували з використанням способів, подібних до способів приготування 103-7 та 103-8. РХМС: 371,1 m/z [M+H]⁺.

10 До перемішуваної суміші 105-7 (320 мг, 1 екв.) в ТГФ (3 мл) при КТ додавали по краплях розчин LiBH₄ (3,4 мл) в ТГФ. Суміш перемішували при КТ протягом кількох годин, після чого її гасили насиченим розчином NH₄Cl при КТ. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 хв., після чого її охолоджували до КТ та розбавляли EtOAc. Далі продукт обробляли нормальним водним розчином з EtOAc. Неочищений продукт очищували на колонці з силікагелем для отримання 105-8 у вигляді безбарвної олії. РХ/МС: 327,1 m/z [M+H]⁺.

Сполуку 105 готували з використанням способів, подібних до способів приготування 103. РХМС 606,1 m/z [M+H]⁺.

Приклад 88

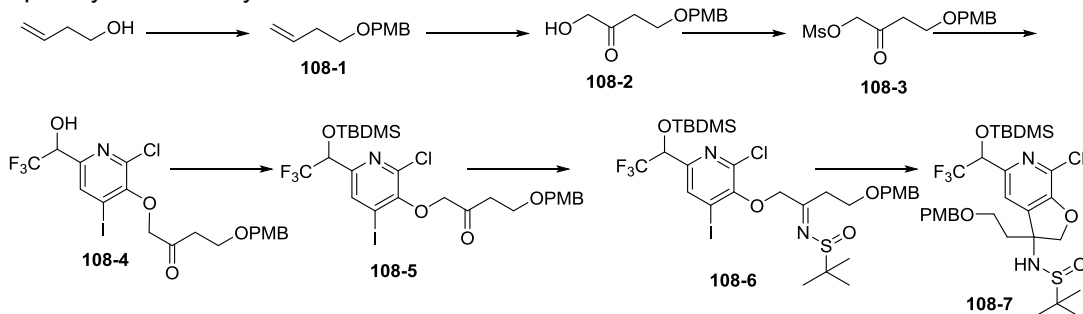
15 Приготування сполук 106 та 107

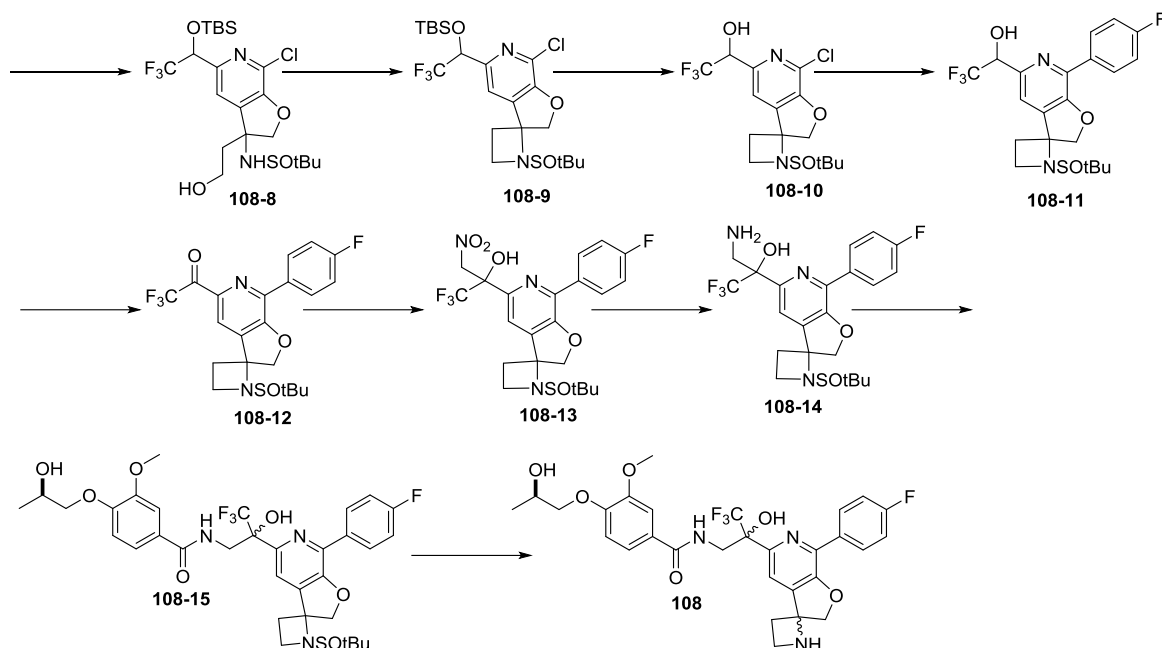


20 Рацемічну суміш 105 (115 мг) розділяли за допомогою НФХ за наступних умов: Колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм вн. діам., 3 μм Мобільна фаза: А: CO₂ В:ізопропанол (0,05 % DEA), Градієнт: від 5 % до 40 % В за 5,0 хв. та утримання 40 % протягом 2,5 хв., після чого 5 % В протягом 2,5 хв. Швидкість потоку: 2,5 мл/хв. Після розділення за допомогою НФХ розчин концентрували й повторно очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (умови HCl) для отримання 106 (12 мг, 10,4 %) у вигляді твердої речовини білого кольору та 107 (13 мг, 10,5 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. 106: МС: m/z 628,0 [M+Na]⁺. 107: МС: m/z 628,0 [M+Na]⁺. Сполуки 106 та 107 показані вище з довільно призначеною відносною стереохімією.

25 Приклад 89

Приготування сполуки 108





3-бутен-1-ол (2,0 мл, 23 ммоль) додавали по краплях до розчину гідриду натрію (1,0 г, 26 ммоль) в ТГФ при 0 °С та розчин перемішували при КТ протягом 30 хв. Додавали йодид тетрабутиламонію (0,85 г, 2,3 ммоль) та хлорид параметоксибензилу (3,3 мл, 30 ммоль) та реакцію перемішували протягом ночі. Реакцію гасили NH_4Cl та екстрагували з використанням ЕА. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили й концентрували. 108-1 (1,69 г, 26 %) очищували за допомогою флеш-хроматографії (гексан:ЕА). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,24 (d, $J=8,8$, 2H), 6,56 (d, $J=8,8$, 2H), 5,78-5,85 (m, 1H), 5,00-5,10 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,58 (7, $J=6,4$ 2H), 2,32-2,37 (m, 2H).

Перманганат калію (1,08 г, 6,8 ммоль) в ацетоні (12,8 мл) та воді (4,2 мл) додавали по краплях до розчину 108-1 (0,82 г, 4,3 ммоль) в ацетоні (34 мл), воді (7,6 мл) та оцтовій кислоті (1,6 мл). Розчин перемішували при КТ протягом 3 год. Додавали EtOH (1 мл) та тверді речовини видаляли фільтруванням. Реакцію концентрували. Осад розчиняли в ЕА, промивали бікарбонатом натрію та сольовим розчином, сушили й концентрували для отримання 108-2 (0,34 г, 35 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,22 (2, $J=8,8$, 2H), 6,85 (d, $J=8,8$, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,25 (d, $J=4,0$, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, $J=6,0$, 2H), 2,65 (t, $J=6,0$, 2H).

Метансульфоніл хлорид (1,8 мл, 23 ммоль) додавали по краплях до розчину 108-2 (2,0 г, 19 ммоль) та DIEA (5,0 мл, 29 ммоль) в дихлорметані (100 мл) при 0 °С, та реакцію перемішували при КТ протягом 1 год. Реакцію розбавляли ЕА, промивали 1N HCl та сольовим розчином, сушили й концентрували. 108-3 (1,25 г) очищували за допомогою флеш-хроматографії (гексан:ЕА). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,21 (d, $J=8,8$, 2H), 6,87 (d, $J=8,8$, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (t, $J=6,0$ 2H), 3,14 (s, 3H), 2,68 (t, $J=6,0$, 3H).

Сполуку 108-4 готували з використанням способів, схожих на використанні при приготуванні 50-2. РХ/МС: m/z 559,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Сполуку 108-5 готували з використанням способів, подібних до способів приготування 34. РХ/МС: m/z 674,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Сполуку 108-6 готували з використанням способів, схожих на використанні при приготуванні 50-3. РХ/МС: m/z 777,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Сполуку 108-7 готували з використанням способів, схожих на використанні при приготуванні 50-4. РХ/МС: m/z 651,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До перемішуваної суміші 108-7 (410 мг, 1,0 екв.) в дихлорметані:воді (9 мл:0,4 мл) при КТ додавали DDQ (286 мг, 2,0 екв.). Суміш перемішували протягом 1 год. Додавали один додатковий еквівалент DDQ. Суміш перемішували протягом 1 год. Реакцію гасили насиченим розчином NaHCO_3 . Після цього обробляли нормальним водним розчином DCM. Суміш неочищеного продукту очищували на колонці з силікагелем для отримання 108-8 (220 мг, 66 %) у вигляді безбарвної олії. РХ/МС: m/z 531,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До перемішуваної суміші 108-8 (210 мг, 1 екв.) в ТГФ (5,6 мл) при КТ додавали PPh_3 (155 мг, 1,5 екв.), після чого додавали DIAD (156 μL , 2 екв.). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску та очищували на колонці з силікагелем для отримання 108-9 у вигляді безбарвної олії. РХ/МС: m/z 513,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До перемішуваної суміші 108-9 (168 мг, 1 екв.) в ТГФ (3,2 мл) при КТ додавали розчин TBAF

(632 μL , 2 екв.). Суміш перемішували при КТ протягом 30 хв. Суміш розбавляли EtOAc та гасили насиченим розчином NaHCO_3 . Після цього обробляли нормальним водним розчином EtOAc та суміш неочищеного продукту очищували на колонці з силікагелем для отримання 108-10 у вигляді твердої речовини білого кольору (100 мг, 80 %). PX/MC: m/z 399,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 До перемішуваної суміші 108-10 (100 мг, 1 екв.) в DME:воді (1,5 мл:0,4 мл, очищено від кисню перед використанням) додавали (4-фторфеніл)боронову кислоту (53 мг, 1,5 екв.), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (55 мг, 0,075 екв.) та Cs_2CO_3 (325 мг, 4 екв.). Суміш витримували в умовах мікрохвильового випромінювання при 110 $^\circ\text{C}$ протягом 2 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску та очищували на колонці з силікагелем для отримання 108-11 у вигляді білої піни. PX/MC: m/z 459,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 До перемішуваної суміші 108-11 (70 мг, 1 екв.) в DCM (1,8 мл) при КТ додавали DMP (77 мг, 1,2 екв.). Суміш перемішували при КТ протягом 20 хв., після чого її гасили 10 % розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ та насиченим розчином NaHCO_3 . Після цього обробляли нормальним водним розчином DCM. Неочищений продукт очищували на колонці з силікагелем для отримання 108-12. PX/MC: m/z 475,1 $[\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}]^+$.

15 До перемішуваної суміші 108-12 (60 мг, 1 екв.) в MeNO_2 (0,5 мл) при КТ додавали Et_3N (25 μL). Суміш перемішували при КТ протягом 30 хв., після чого її безпосередньо вносили у колонку з силікагелем для отримання 108-13 у вигляді твердої речовини білого кольору (45 мг, 70 %). PX/MC: m/z 518,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

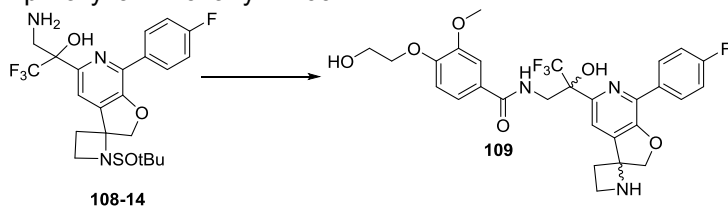
20 До перемішуваної суміші 108-13 (35 мг, 1 екв.) в MeOH (0,45 мл) при 0 $^\circ\text{C}$ додавали NaBH_4 (31 мг) та $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (16,1 мг). Суміш перемішували при 0 $^\circ\text{C}$ протягом 15 хв., після чого її гасили насиченим розчином NaHCO_3 та розбавляли EtOAc. Після цього обробляли нормальним водним розчином EtOAc, та неочищений продукт очищували на колонці з силікагелем для отримання 108-14 у вигляді твердої речовини білого кольору (28 мг, 85 %). PX/MC: m/z 488,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 До перемішуваної суміші (R)-4-(2-гідроксипропокси)-3-метоксибензоєвої кислоти (12 мг, 1,0 екв.) в DMF (0,26 мл) при КТ додавали HATU (20 мг, 1 екв.) та DIPEA (20 μL , 2 екв.). Суміш перемішували при КТ протягом 20 хв., після чого додавали розчин 108-14 (25 мг, 1 екв.) в DMF (0,25 мл). Суміш перемішували при КТ протягом 15 хв., після чого її гасили 10 % водн. розчином NaHCO_3 та розбавляли DCM. Після цього обробляли нормальним водним розчином DCM. Неочищений продукт очищували з використанням колонки ВЕРХ для отримання 108-15 у вигляді твердої речовини білого кольору (20 мг, 56 %). PX/MC: 696,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 До перемішуваної суміші 108-15 (20 мг) в MeOH (1,0 мл) додавали розчин HCl в діоксані (0,2 мл). Суміш перемішували при КТ протягом 10 хв., після чого її концентрували в умовах зниженого тиску, та неочищений продукт очищували з використанням колонки ВЕРХ для отримання 108 у вигляді твердої речовини білого кольору. PX/MC: 592 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 90

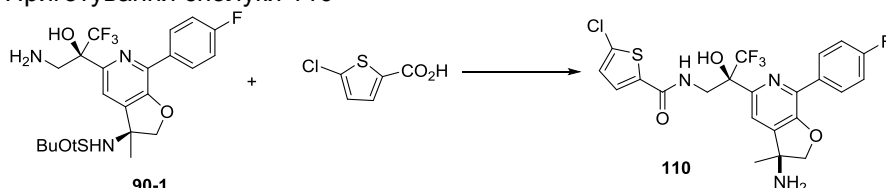
Приготування сполуки 109



40 Сполуку 108-14 поєднували з 4-(2-гідроксиетокси)-3-метоксибензоєвою з використанням способів, подібних до способів приготування 108, для отримання 109 у вигляді твердої речовини білого кольору. PX/MC: m/z 578,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 91

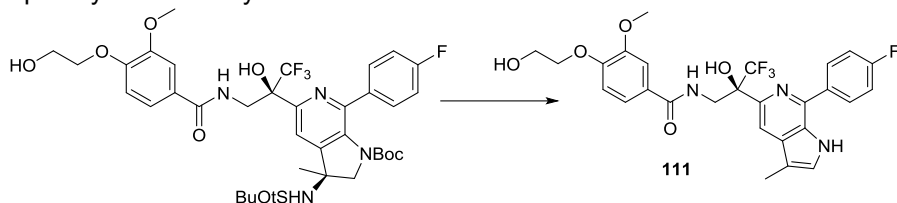
Приготування сполуки 110



45 Сполуку 90-1 поєднували з 5-хлортіофен-2-карбоксилічною кислотою з використанням способів, подібних до способів приготування 108, для отримання 110 у вигляді твердої речовини білого кольору. PX/MC: m/z 516,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 92

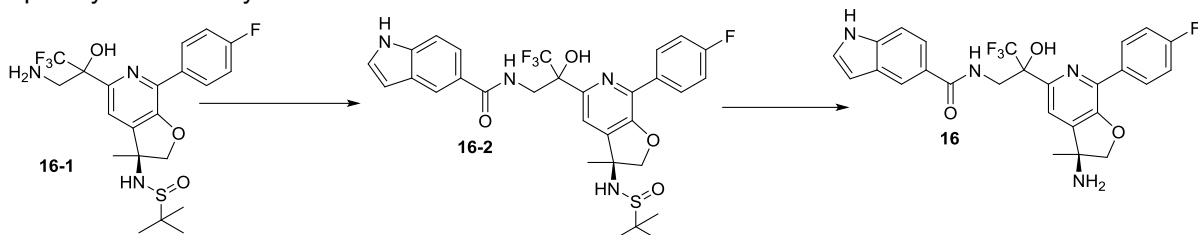
Приготування сполуки 111



Сполуку 111 отримували в якості побічного продукту на етапі зняття захисту з використанням HCl в MeOH з 51. РХМС: 548,0 m/z [M+H]⁺.

Приклад 93

Приготування сполуки 16

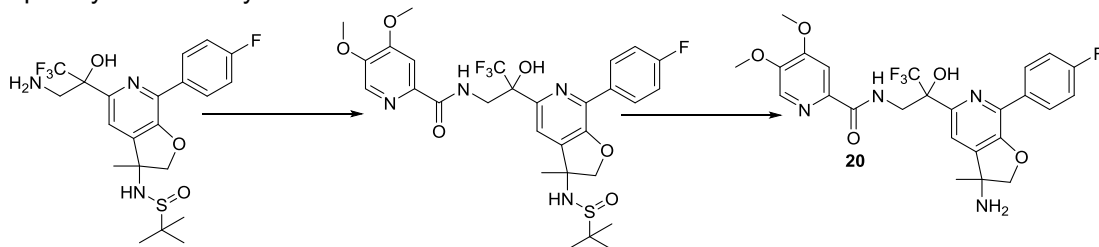


Триетиламін (35 μ L, 0,25 ммоль) додавали до розчину 16-1 (40 мг, 0,084 ммоль), індол-5-оцтової кислоти (27 мг, 0,17 ммоль) та НАТУ (67 мг, 0,18 ммоль) в DMF (1 мл). Реакцію перемішували при КТ протягом 1 год. Неочищений продукт реакції очищували за допомогою ВЕРХ для отримання 16-2 (41 мг, 78 %). РХ/МС: m/z 619,20 [M+H]⁺.

HCl в діоксані (4N, 0,2 мл) додавали до розчину 16-2 (41 мг, 0,066 ммоль) в метанолі (1 мл), та реакцію перемішували при КТ протягом 10 хв. Реакцію концентрували, та неочищений продукт очищали за допомогою ВЕРХ для отримання 16 (35,4 мг, 95 %). РХ/МС: m/z 515,15 [M+H]⁺.

Приклад 94

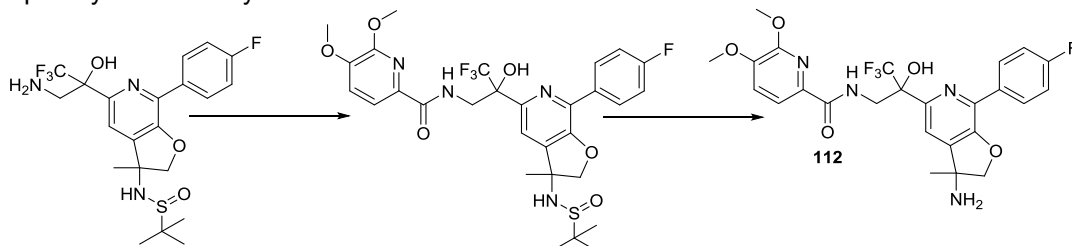
Приготування сполуки 20



Сполуку 20 готували за способом, подібним до способу приготування 16, з заміною на 4,5-диметоксипіколінову кислоту на етапі з'єднання. РХ/МС: m/z 537,15 [M+H]⁺.

Приклад 95

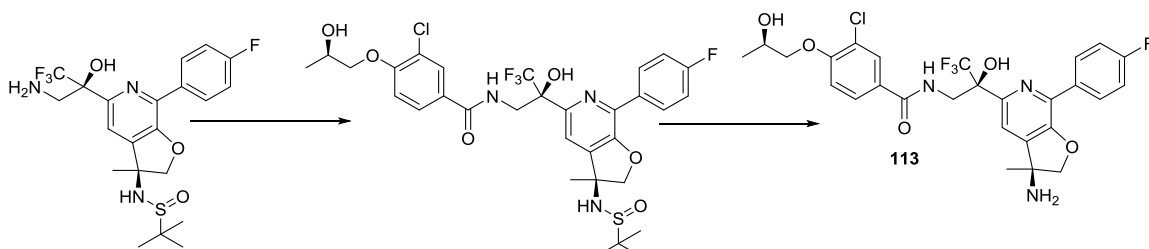
Приготування сполуки 112



Сполуку 112 готували за способом, подібним до способу приготування 16, з заміною на 5,6-диметоксипіколінову кислоту на етапі з'єднання. РХ/МС: 537,15 [M+H]⁺.

Приклад 96

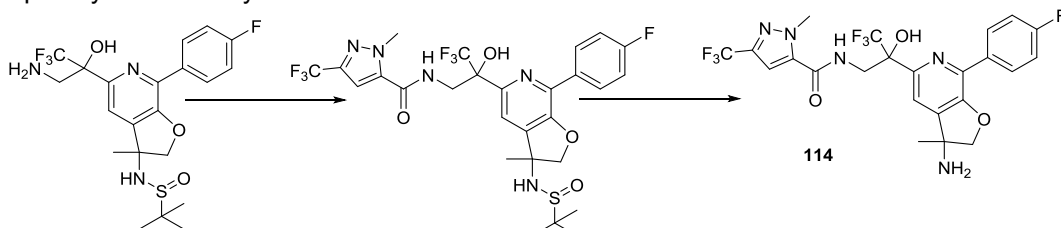
Приготування сполуки 113



Сполуку 113 готували за способом, подібним до способу приготування 16, з заміною на (R)-3-хлор-4-(2-гідроксипропокси)бензоєву кислоту на етапі з'єднання. РХ/МС: m/z 583.95 [M+H]⁺.

Приклад 97

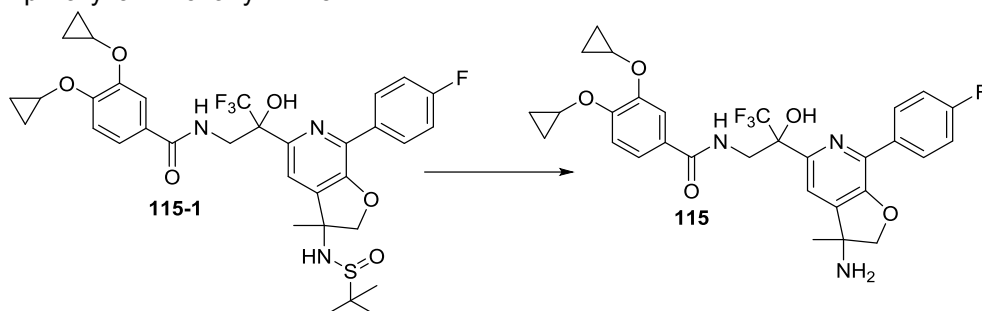
5 Приготування сполуки 114



Сполуку 114 готували за способом, подібним до способу приготування 16, з заміною на 1-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-карбоксиліову кислоту на етапі з'єднання. РХ/МС: m/z 548,15 [M+H]⁺.

Приклад 98

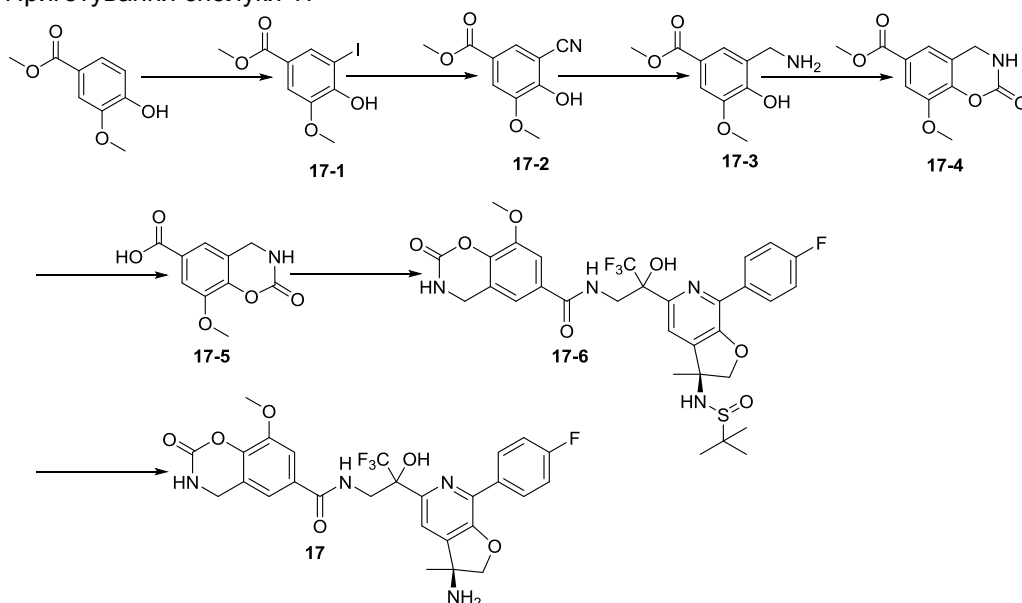
Приготування сполуки 115



Сполуку 115 готували шляхом зняття захисту з 115-1 (проміжна речовина при синтезі 25) способом, подібним до використаного при приготуванні 16. PX/MC: m/z 558,05 [M+H]⁺.

Приклад 99

Приготування сполуки 17



N-йодосукцинімід (1,2 г, 5,5 ммоль) додавали порційно до розчину метилванілату (1,0 г, 5,5

ммоль) в трифтороцтовій кислоті (10 мл). Реакцію відслідковували за допомогою РХ/МС та вважали завершеною через 3 год. Реакцію концентрували для видалення TFA, після чого розбавляли ЕА. Органічний шар промивали тиосульфатом натрію та сольовим розчином, сушили й концентрували для отримання 17-1 (0,50 г, 29 %). РХ/МС: m/z 308,95 $[M+H]^+$.

Ціанід міді (250 мг, 3,0 ммоль) та ціанід натрію (50 мг, 1,0 ммоль) додавали до розчину 17-1 (0,33 г, 1,0 ммоль) в DMF (1 мл). Реакцію промивали аргоном та нагрівали при 100 °С протягом 5 год. Суміш розбавляли ЕА, промивали водою та сольовим розчином, сушили й концентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою хроматографії (гексан:ЕА) для отримання 17-2 (46 мг, 22 %). РХ/МС: m/z 206,10 $[M-H]^-$.

Сполуку 17-2 (46 мг, 0,22 ммоль) відновлювали з використанням 10 % Pd/C (40 мг) протягом 2 год. Каталізатор видаляли фільтрацією та продукт концентрували. 17-3 використовували без подальшого очищення. РХ/МС: m/z 212,15 $[M+H]^+$.

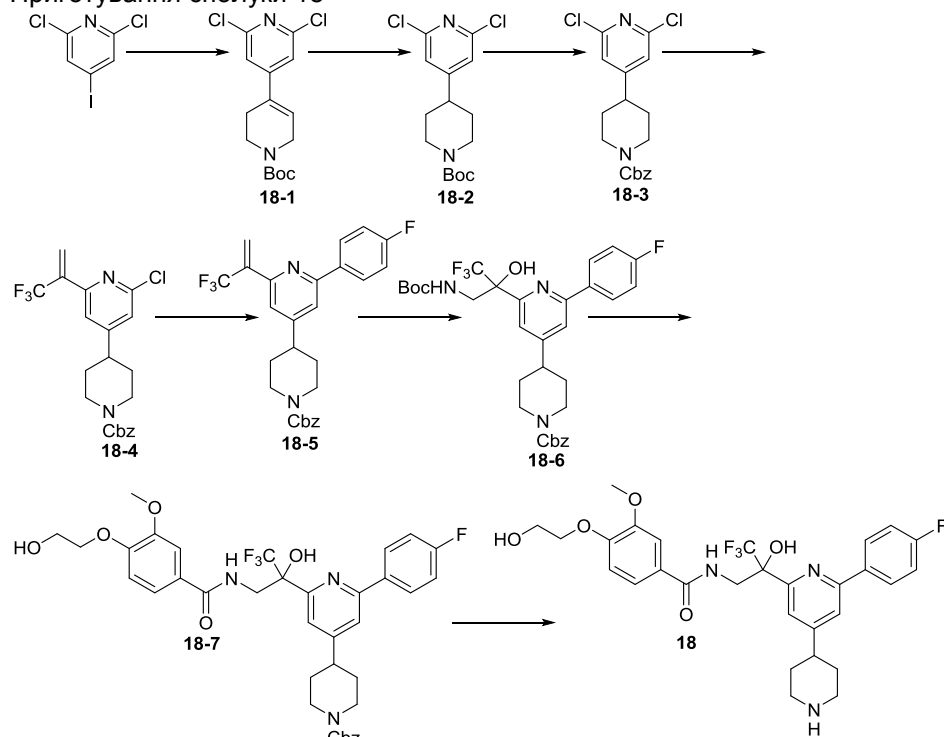
Карбонілдіімідазол (50 мг, 0,33 ммоль) додавали до розчину 17-3 (50 мг, 0,298 ммоль) та триетиламіну (0,11 мл, 0,83 ммоль) в DMF. Суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Суміш розбавляли ЕА та промивали 1М HCl та сольовим розчином, сушили й концентрували. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії (гексан:ЕА) для отримання 17-4 (12 мг, 17 %). РХ/МС: m/z 238,05 $[M+H]^+$.

Концентровану HCl (0,5 мл) додавали до розчину 17-4 (12 мг, 0,051 ммоль) в 4N HCl/діоксані (0,5 мл), та реакцію нагрівали при 100 °С протягом 1 год. Суміш концентрували й неочищену 17-5 використовували без очищення. РХ/МС: m/z 221,75 $[M-H]^-$.

Сполуки 17-6 та 17 готували з використанням способів, подібних до способів, використаних при приготуванні 16. 17-6: РХ/МС: m/z 681,20 $[M+H]^+$. 17: РХ/МС: m/z 515,15 $[M+H]^+$.

Приклад 100

Приготування сполуки 18



Pd(dppf)Cl₂ (0,27 г, 0,37 ммоль) додавали до розчину 2,6-дихлор-4-йодопіридину (2,0 г, 7,3 ммоль), пінаколового естеру 1-бутоксикарбоніл-1,2,5,6-тетрагідропіридин-4-боронової кислоти (2,1 г, 7,3 ммоль) та карбонату цезію (7,1 г, 22 ммоль) в диметоксиетані (10 мл) та воді (1 мл). Реакцію промивали аргоном та нагрівали під мікрохвильовим випромінюванням при 110 °С протягом 1 год. Реакцію розбавляли ЕА, промивали водою та сольовим розчином, сушили й концентрували. 18-1 (1,62 г, 67 %) очищували за допомогою флеш-хроматографії (гексан:ЕА). РХ/МС: m/z 329,05 $[M+H]^+$.

18-1 (1,62 г, 4,9 ммоль) обробляли PtO₂ (0,16 г) в атмосфері H₂ протягом 1 год. Каталізатор видаляли фільтрацією та 18-2 (1,46 г, 90 %) використовували без подальшого очищення. РХ/МС: m/z 331,10 $[M+H]^+$.

4N HCl/діоксан (10 мл) додавали до 18-2 (1,46 г, 4,4 ммоль), та реакцію перемішували протягом 1 год. Реакцію концентрували й негайно повторно суспендували в дихлорметані.

Додавали бензилхлорформат (0,75 мл, 5,3 ммоль) і триетиламін (1,5 мл, 11 ммоль), та реакцію перемішували при КТ протягом 1 год. Реакцію промивали 1N HCl та сольовим розчином, сушили й концентрували. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії (гексан:EA) для отримання 18-3 (0,84 г, 52 %). РХ/МС: m/z 365,05 $[M+H]^+$.

5 Pd(dppf)Cl₂ (84 мг, 0,11 ммоль) додавали до розчину 18-3 (0,84 г, 2,3 ммоль), гексилєнглїкольєстеру 1-(трифторметил)вінілборонової кислоти (0,51 г, 2,3 ммоль) та карбонату цезію (2,2 г, 6,9 ммоль) в диметоксиетані (6 мл) та воді (0,6 мл). Реакцію промивали аргонем та нагрівали під мікрохвильовим випромінюванням при 110 °С протягом 30 хв. Реакцію обробляли та очищали відповідно до описаного вище відносно 18-1 для отримання 18-4 (0,266 г, 27 %). РХ/МС: m/z 425,10 $[M+H]^+$.

10 Pd(dppf)Cl₂ (23 мг, 0,031 ммоль) додавали до розчину 18-4 (0,266 г, 0,63 ммоль), 4-фторфеніл боронової кислоти (88 мг, 0,63 ммоль) та карбонату цезію (0,61 г, 1,9 ммоль) в диметоксиетані (2 мл) та воді (0,2 мл). Реакцію промивали аргонем та нагрівали під мікрохвильовим випромінюванням при 110 °С протягом 90 хв. Реакцію обробляли та очищали відповідно до описаного вище відносно 18-1 для отримання 18-5 (0,27 г, 88 %). РХ/МС: m/z 485,15 $[M+H]^+$.

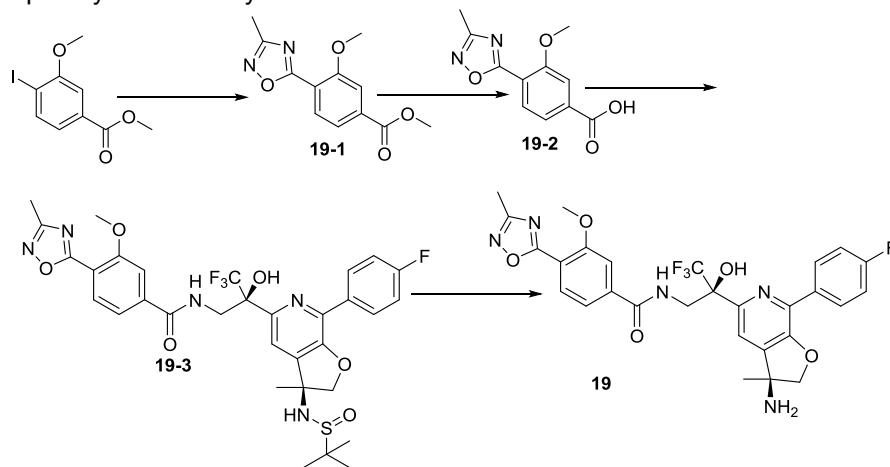
15 Осмат калію (41 мг, 0,11 ммоль) додавали до розчину 18-5 (0,27 г, 0,56 ммоль) та трет-бутил тозилоксикарбамату (0,30 г, 1,1 ммоль) в трет-бутанолі (2 мл) та воді (0,6 мл). Реакцію перемішували при КТ протягом ночі. Неочищену суміш вносили безпосередньо в колонку для флеш-хроматографії та 18-6 (45 мг, 13 %) елюювали з використанням гексану:EA. РХ/МС: m/z 618,30 $[M+H]^+$.

Сполуку 18-7 готували способом, схожим на спосіб приготування 16-2. РХ/МС: m/z 712,25 $[M+H]^+$.

25 Сполуку 18-7 (17 мг) гідрогенізували з використанням 10 % Pd/C (5 мг) в EtOH (5 мл) протягом 1 год. Каталізатор видаляли фільтрацією та продукт очищали за допомогою ВЕРХ для отримання 18 (5,7 мг). РХ/МС: m/z 578,02 $[M+H]^+$.

Приклад 101

Приготування сполуки 19



30 PdCl₂(PPh₃)₂ (0,12 г, 0,17 ммоль) додавали до розчину метил 4-йодо-3-метоксибензоату (1,0 г, 3,4 ммоль), (Z)-N'-гідроксиацетімідаміду (0,7 г, 10 ммоль) та триметиламіну (0,95 мл, 6,8 ммоль) в толуолі (20 мл). Реакцію промивали аргонем, після чого розчин барботували монооксидом вуглецю протягом 5 хв. Реакцію нагрівали зі зворотним холодильником в атмосфері монооксиду вуглецю протягом ночі. Реакцію розбавляли EA та промивали сольовим розчином, сушили й концентрували. 19-1 (60 мг, 7 %) очищували за допомогою флеш-хроматографії (гексан:EA). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,07 (d, J=8,8, 1H), 7,71-7,73 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

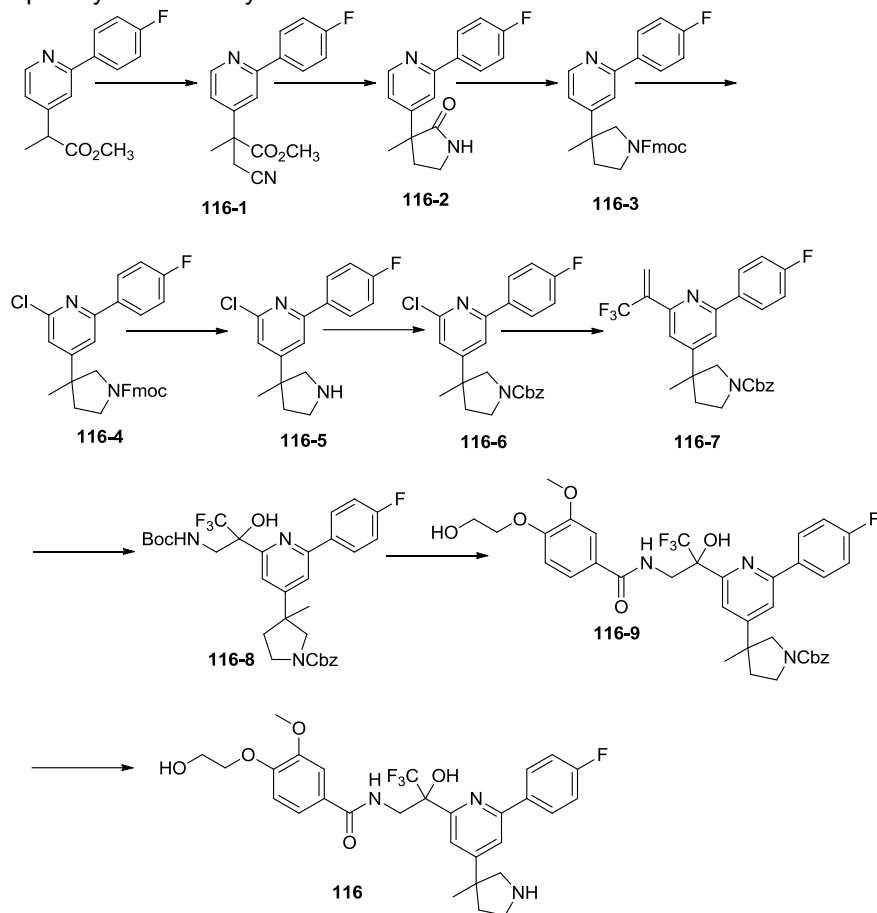
35 Гідроксид натрію (2 N, 1 мл) додавали до розчину 19-1 (60 мг, 0,24 ммоль) в метанолі (4 мл) та суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Реакцію підкислювали 2N HCl. Продукт екстрагували з використанням EA, промивали сольовим розчином, сушили й концентрували для отримання 19-2 (42 мг, 75 %). РХ/МС: m/z 235,10 $[M+H]^+$.

Сполуку 19-3 готували за способом, схожим на спосіб приготування 16-2. РХ/МС: m/z 692,20 $[M+H]^+$.

45 Сполуку 19 готували за способом, подібним до способу приготування 16. РХ/МС: m/z 588,15 $[M+H]^+$.

Приклад 102

Приготування сполуки 116



До перемішуваної суміші метил 2-(2-(4-фторфеніл)піридин-4-іл)пропаноату (320 мг, 1,234 ммоль) в ТГФ (4,6 мл) при -78°C додавали по краплях розчин LiHMDS в ТГФ (1,87 мл, 1,85 ммоль). Суміш перемішували при -78°C протягом 30 хв., після чого додавали розчин бромацетонітрилу (178 мг, 1,48 ммоль) в ТГФ (0,5 мл). Суміш перемішували при -78°C протягом 1 год., після чого її нагрівали до КТ протягом 1 год. Реакцію гасили водою та розбавляли EtOAc. Після цього обробляли нормальним водним розчином EtOAc. Неочищений продукт очищували на колонці з силікагелем для отримання 116-1 у вигляді безбарвної олії (150 мг); PX/MC: m/z 299,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполуку 116-1 (1,13 г, 3,8 ммоль) гідрогенізували при 345 кПа (50 фунтів/кв. дюйм) з використанням PtO_2 (200 мг) в EtOH (20 мл) та 1N HCl (1 мл) протягом 4 год. Каталізатор видаляли фільтрацією та реакцію концентрували до 5 мл. Насичений бікарбонат натрію додавали доти, доки реакція не ставала основною, та суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Суміш розбавляли ЕА, промивали водою та сольовим розчином, сушили й концентрували. 116-2 (0,30 г, 26 %) очищували за допомогою флеш-хроматографії (ЕА).

Алюмогідрид літію (2 мл, 2,0 ммоль) додавали до розчину 116-2 (0,30 г, 0,99 ммоль) в ТГФ (3 мл), та розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Реакцію охолоджували до КТ та гасили $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Тверді речовини видаляли фільтруванням та промивали ЕА. Фільтрат концентрували й використовували негайно. Неочищений амін з етапу 1 розчиняли в дихлорметані. До цієї перемішуваної суміші додавали DIEA (0,52 мл, 3,0 ммоль) та 9-флуоренілметилхлорформат (0,51 г, 1,9 ммоль). Розчин перемішували при КТ протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли ЕА, промивали 1N HCl та сольовим розчином, сушили й концентрували. 116-3 (0,30 г, 64 %) очищували за допомогою флеш-хроматографії. PX/MC: m/z 479,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Мета-хлорпербензойову кислоту (0,30 г, 1,1 ммоль) додавали до розчину 116-3 (0,30 г, 0,63 ммоль) в дихлорметані (3 мл), та реакцію перемішували при КТ протягом ночі. Реакцію розбавляли ЕА, промивали карбонатом натрію та сольовим розчином, сушили й концентрували. Неочищений N-оксид негайно розчиняли в POCl_3 (10 мл) та нагрівали при 60°C протягом 4 год. Розчинник видаляли випарюванням і осад розчиняли в ЕА. Органічні шари промивали NaHCO_3 й сольовим розчином, сушили й концентрували. 116-4 (0,16 г, 49 %) очищували за допомогою

флеш-хроматографії (гексан:EA). PX/МС: m/z 513,15 $[M+H]^+$.

Піперидин (0,2 мл) додавали до розчину 116-4 (0,16 г, 0,31 ммоль) в DMF (1 мл), та суміш перемішували при КТ протягом 10 хв. 116-5 (0,064 г, 71 %) очищували за допомогою ВЕРХ. PX/МС: m/z 291,10 $[M+H]^+$.

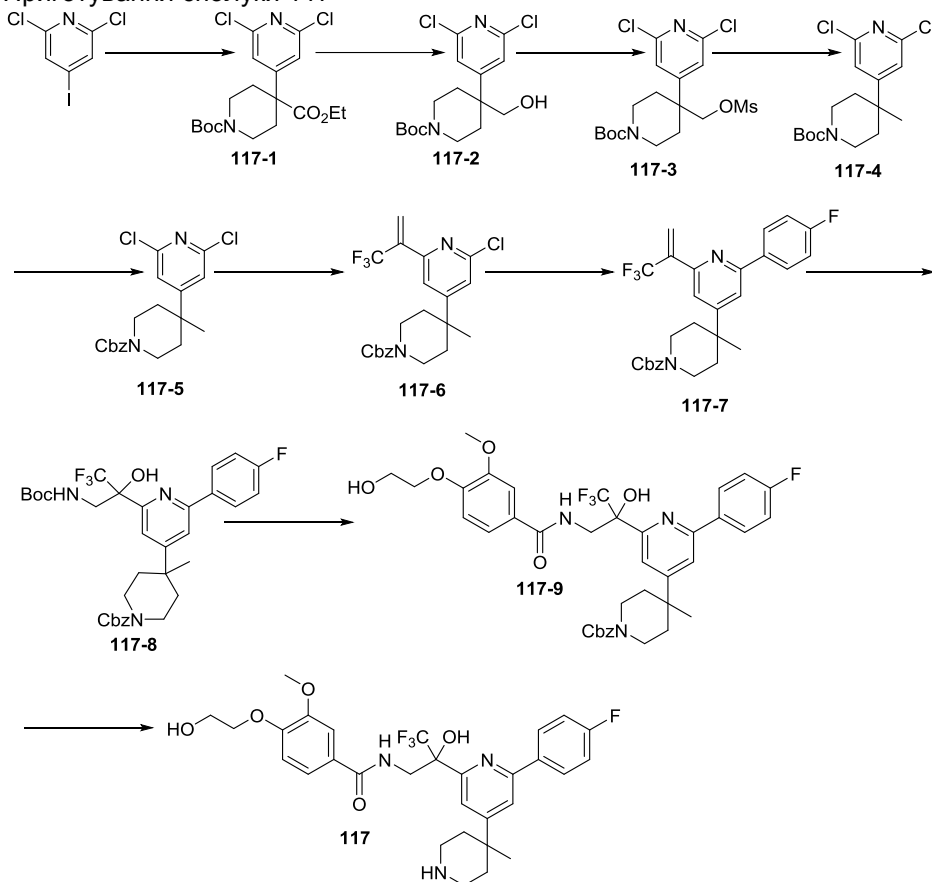
5 Бензилхлорформат (0,047 мл, 0,33 ммоль) додавали до розчину 116-5 (64 мг, 0,22 ммоль) та DIEA (0,11 мл, 0,66 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл), та розчин перемішували при КТ протягом 1 год. Реакцію розбавляли EA, промивали 1N HCl, бікарбонатом та сольовим розчином, сушили й концентрували. 116-6 (53 мг, 55 %) очищували за допомогою флеш-хроматографії (гексан:EA). PX/МС: m/z 425,10 $[M+H]^+$.

10 Сполуку 116-7 готували за способом, подібним до способу приготування 18-4. PX/МС: m/z 485,15 $[M+H]^+$. Сполуку 116-8 готували за способом, подібним до способу приготування 18-6. PX/МС: m/z 618,25 $[M+H]^+$. Сполуку 116-9 готували за способом, подібним до способу приготування 18-7. PX/МС: m/z 712,25 $[M+H]^+$.

15 Сполуку 116 готували за способом, подібним до способу приготування 18. PX/МС: m/z 578,25 $[M+H]^+$.

Приклад 103

Приготування сполуки 117



20 NaHMDS (10,0 мл, 10 ммоль) додавали по краплях до розчину 1-трет-бутил-4-етил піперидин-1,4-дикарбоксилату (2,0 г, 7,8 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С. Суміш залишали при перемішуванні при 0 °С протягом 30 хв. Аніон додавали до розчину 2,6-дихлор-4-йодопіридину (2,0 г, 7,8 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С, та реакцію перемішували протягом 1,5 год. Реакцію гасили 1N HCl та екстрагували з використанням EA. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили й концентрували. 117-1 (1,21 г, 41 %) очищували за допомогою флеш-хроматографії (гексан:EA). PX/МС: m/z 425,10 $[M+Na]^+$.

25 Боргідрид натрію (0,36 г, 9,4 ммоль) додавали до розчину 117-1 (0,76 г, 1,9 ммоль) в EtOH (15 мл) при КТ, та суміш перемішували при КТ протягом ночі. Суміш злегка концентрували й розбавляли EA. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили й концентрували. 117-2 (0,59 г, 84 %) очищували за допомогою флеш-хроматографії (гексан:EA). PX/МС: m/z 380,05 $[M+Na]^+$.

30 Метансульфоніл хлорид (0,18 мл, 2,3 ммоль) додавали до розчину 117-2 (0,59 г, 1,6 ммоль) та DIEA (0,56 мл, 3,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 45 хв. Суміш розбавляли CH_2Cl_2 та промивали 1N HCl та сольовим розчином, сушили й

концентрували. 117-3 (0,498 г, 58 %) очищували за допомогою флеш-хроматографії (гексан:ЕА). РХ/МС: m/z 461,10 $[M+Na]^+$.

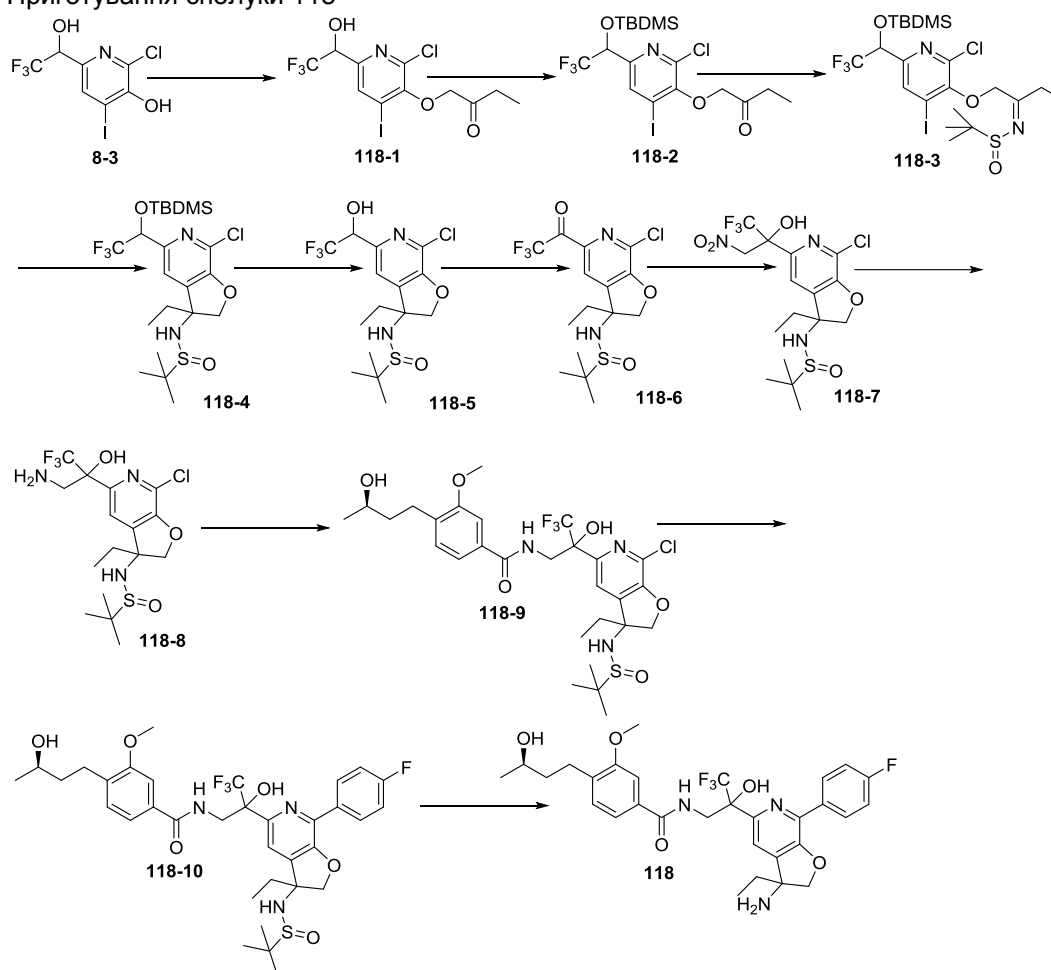
Zn (0,89 г, 14 ммоль) додавали до розчину 117-3 (0,435 г, 0,92 ммоль) та йодиду натрію (0,69 г, 4,6 ммоль) в DMF (2 мл) і суміш перемішували при 110 °С протягом ночі. Суміш розбавляли ЕА та промивали водою та сольовим розчином, сушили й концентрували. 117-4 (0,165 г, 52 %) очищували за допомогою флеш-хроматографії (гексан:ЕА). РХ/МС: m/z 366,95 $[M+Na]^+$.

Сполуку 117-5 готували за способом, подібним до способу приготування 18-3. РХ/МС: m/z 378,95 $[M+H]^+$. Сполуку 117-6 готували за способом, подібним до способу приготування 18-4. РХ/МС: m/z 438,95 $[M+H]^+$. Сполуку 117-7 готували за способом, подібним до способу приготування 18-5. РХ/МС: m/z 499,00 $[M+H]^+$. Сполуку 117-8 готували за способом, подібним до способу приготування 18-6. РХ/МС: m/z 632,10 $[M+H]^+$. Сполуку 117-9 готували за способом, подібним до способу приготування 18-7. РХ/МС: m/z 726,15 $[M+H]^+$.

Сполуку 117 готували за способом, подібним до способу приготування 18. РХ/МС: m/z 529,15 $[M+H]^+$.

Приклад 104

Приготування сполуки 118



Сполуку 118-1 готували з 8-3 способом, подібним до використаного при приготуванні 8-4. РХ/МС: m/z 423,75 $[M+H]^+$.

Трет-бутилдиметилсиліл хлорид (1,2 г, 8,0 ммоль) додавали до розчину 118-1 (1,7 г, 4,0 ммоль) та імідазолу (0,82 г, 8,0 ммоль) в DMF (8 мл), та суміш перемішували при КТ протягом 8 год. Суміш розбавляли ЕА й промивали водою та сольовим розчином. Розчинник видаляли фільтрацією й 118-2 (1,53 г, 70 %) очищали за допомогою флеш-хроматографії (гексан:ЕА). РХ/МС: m/z 537,90.

Сполуку 118-3 готували за способом, подібним до способу приготування 8-5. РХ/МС: m/z 640,90 $[M+H]^+$. Сполуку 118-4 готували за способом, подібним до способу приготування 8-6. РХ/МС: m/z 515,00 $[M+H]^+$.

Фторид тетрабутиламонію (1,6 мл, 1,6 ммоль) додавали до розчину 118-4 (0,76 г, 1,48 ммоль) в ТГФ (10 мл), та розчин перемішували при КТ протягом 1 год. Суміш концентрували й 118-5 (0,52 г, 80 %) очищали за допомогою флеш-хроматографії. РХ/МС: m/z 400,95 $[M+H]^+$.

Сполуку 118-6 готували за способом, подібним до способу приготування 8-7. РХ/МС: m/z 398,95 $[M+H]^+$.

Триетиламін (0,18 мл, 1,3 ммоль) додавали по краплях до розчину 118-6 (90,44 г, 1,1 ммоль) в нітрометані (4 мл), та розчин перемішували при КТ протягом 1 год. Неочищений матеріал безпосередньо вносили в колонку для флеш-хроматографії й елюювали (гексан:ЕА) 118-7 (0,47 г, 91 %). РХ/МС: m/z 459,95 $[M+H]^+$.

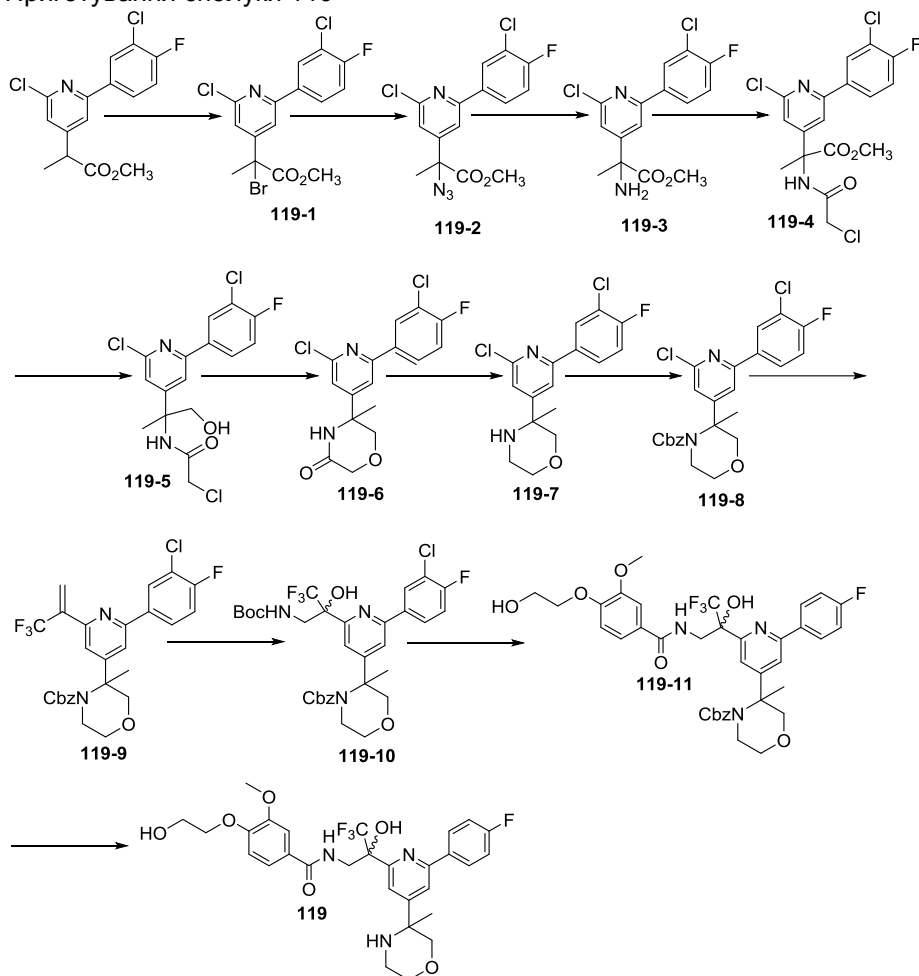
Боргідрид натрію (0,46 г, 12 ммоль) додавали до розчину 118-7 (0,47 г, 1,0 ммоль) та $NiCl_2$ (0,24 г, 1,0 ммоль) в MeOH (7 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Реакцію гасили бікарбонатом натрію та екстрагували з використанням ЕА. 118-8 використовували без подальшого очищення. РХ/МС: m/z 429,95 $[M+H]^+$.

Сполуку 118-9 готували за способом, подібним до способу приготування 16-2. РХ/МС: m/z 638,00 $[M+H]^+$. Сполуку 118-10 готували за способом, подібним до способу приготування 18-5. РХ/МС: m/z 698,10 $[M+H]^+$.

Сполуку 118 готували за способом, подібним до способу приготування 8. РХ/МС: m/z 594,10 $[M+H]^+$.

Приклад 105

Приготування сполуки 119



Бром (42 μ L, 0,84 ммоль) додавали до розчину метил 2-(2-хлор-6-(3-хлор-4-фторфеніл)піридин-4-іл)пропіонату (0,213 мг, 0,76 ммоль) в оцтовій кислоті (1 мл), та розчин нагрівали при 100 °С, протягом 1 год. Розчинник видаляли й суміш концентрували. Після цього суміш розбавляли ЕА, промивали $Na_2S_2O_3$, $NaHCO_3$ та сольовим розчином. 119-1 (0,224 г, 72 %) очищували за допомогою флеш-хроматографії (ЕА:гексан). РХ/МС: m/z 407,80 $[M+H]^+$.

Азид натрію (5 екв) додавали до розчину 119-1 (0,224 г, 0,69 ммоль) в MeOH (3 мл), та суміш нагрівали при 60 °С протягом 5 год. Суміш розбавляли ЕА, промивали сольовим розчином, сушили й концентрували. Неочищену 119-2 (0,32 г) очищували за допомогою флеш-хроматографії (гексан:ЕА). РХ/МС: m/z 414,80 $[M+H]^+$.

Сполуку 119-2 (0,32 г, 0,87) гідрогенізували з використанням 10 % Pd/C (30 мг) в EtOH протягом 1 год. Каталізатор видаляли фільтрацією та 119-3 використовували без подальшого

очищення. PX/МС: m/z 342,85 $[M+H]^+$.

Хлорацетилхлорид (68 μ L, 8,9 ммоль) додавали до розчину 119-3 (0,27 г, 0,78 ммоль) та DIEA (0,20 мл, 1,2 ммоль) в CH_2Cl_2 при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Суміш розбавляли ЕА, промивали 1N HCl та сольовим розчином, сушили й концентрували для отримання 119-4. PX/МС: m/z 419,80 $[M+H]^+$.

Сполуку 119-4 відновлювали боргідридом натрію в MeOH при КТ протягом 1 год. Реакцію гасили 1N HCl та екстрагували з використанням ЕА. Неочищений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії (ЕА) для отримання 119-5. PX/МС: m/z 392,75 $[M+H]^+$.

Т-бутоксид калію (10 мг) додавали до розчину 119-5 в ТГФ (1 мл), та суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Реакцію гасили 1N HCl та екстрагували з використанням ЕА. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії (гексан:ЕА) для отримання 119-6 (30 мг). PX/МС: m/z 354,90 $[M+H]^+$.

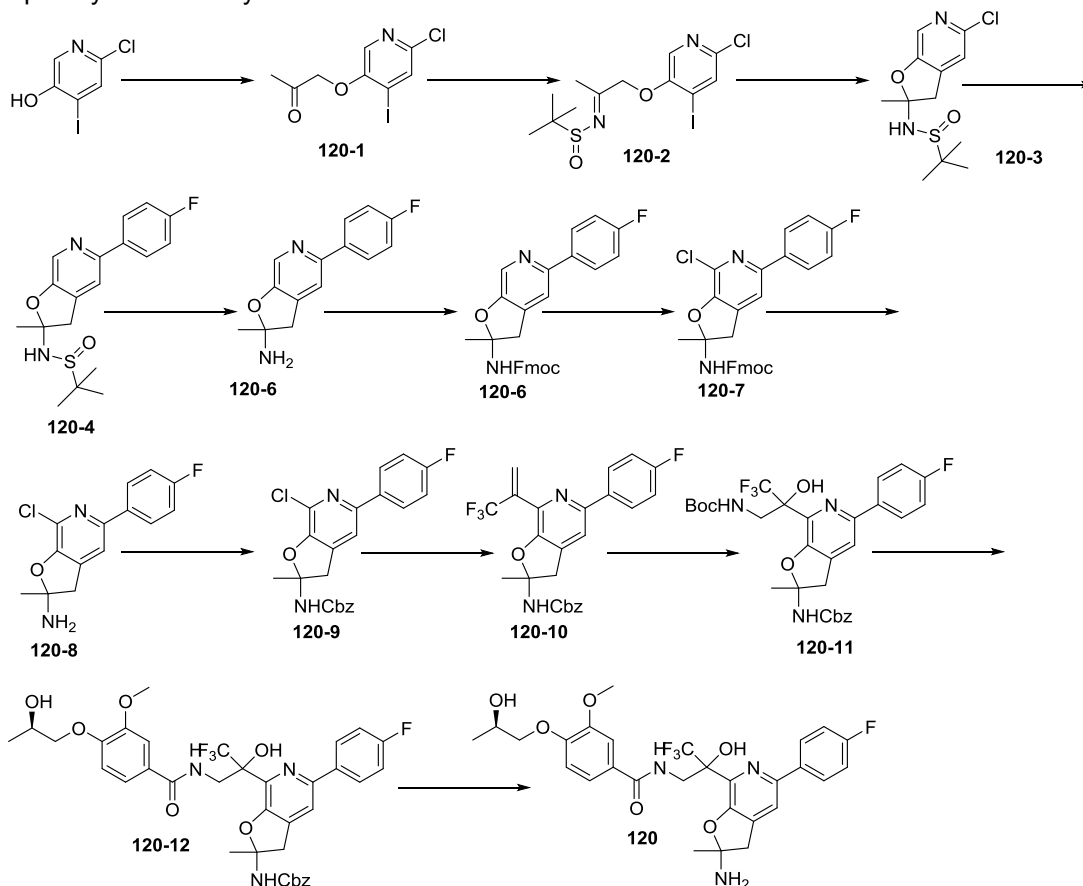
Боран-диметилсульфід (10 μ L, 0,006 ммоль) додавали до розчину 119-6 (30 мг, 0,088 ммоль) в ТГФ (2 мл), та суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Реакцію охолоджували до КТ й гасили MeOH та 3 краплями конц. HCl. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. для розбиття боратного комплексу. Реакцію концентрували для видалення розчинників і 119-7 використовували без подальшого очищення. PX/МС: m/z 342,85 $[M+H]^+$.

Сполуку 119-8 готували за способом, подібним до способу приготування 18-3. PX/МС: m/z 474,95 $[M+H]^+$. Сполуку 119-9 готували за способом, подібним до способу приготування 18-4. PX/МС: m/z 535,00 $[M+H]^+$. Сполуку 119-10 готували за способом, подібним до способу приготування 18-6. PX/МС: m/z 668,05 $[M+H]^+$. Сполуку 119-11 готували за способом, подібним до способу приготування 16-2. PX/МС: m/z 762,10 $[M+H]^+$.

Сполуку 119 готували за способом, подібним до способу приготування 18. PX/МС: m/z 594,05 $[M+H]^+$.

Приклад 106

Приготування сполуки 120

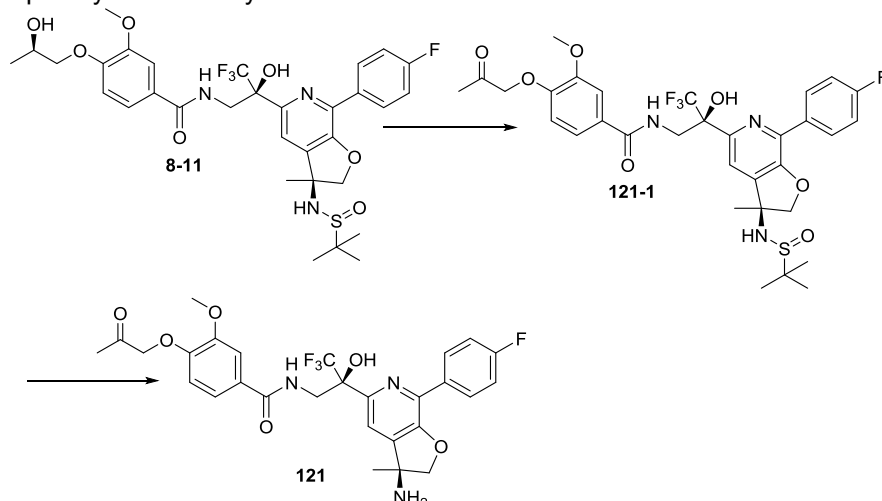


Сполуку 120-1 готували за способом, подібним до способу приготування 8-4. PX/МС: m/z 255,85 $[M+H]^+$. Сполуку 120-2 готували за способом, подібним до способу приготування 8-5. PX/МС: m/z 414,80 $[M+H]^+$. Сполуку 120-3 готували за способом, подібним до способу приготування 8-6. PX/МС: m/z 288,95 $[M+H]^+$. Сполуку 120-4 готували за способом, подібним до

способу приготування 18-5. РХ/МС: m/z 349,00 $[M+H]^+$. Сполуку 120-5 готували за способом, подібним до способу приготування 16. Сполуку 120-6 готували за способом, подібним до способу приготування 116-3. РХ/МС: m/z 467,05 $[M+H]^+$. Сполуку 120-7 готували за способом, подібним до способу приготування 116-4. РХ/МС: m/z $[M+Na]^+$, 523,00. Сполуку 120-8 готували за способом, подібним до способу приготування 116-5. РХ/МС: m/z 266,05 $[M+H]^+$. Сполуку 120-9 готували за способом, подібним до способу приготування 116-6. РХ/МС: m/z 412,95 $[M+H]^+$. Сполуку 120-10 готували за способом, подібним до способу приготування 18-4. РХ/МС: m/z 473,00 $[M+H]^+$. Сполуку 120-11 готували за способом, подібним до способу приготування 18-6. РХ/МС: m/z 507,00 $[M+H]^+$. Сполуку 120-12 готували за способом, подібним до способу приготування 18-7. РХ/МС: m/z 714,10 $[M+H]^+$. Сполуку 120 готували за способом, подібним до способу приготування 18. РХ/МС: m/z 580,05 $[M+H]^+$.

Приклад 107

Приготування сполуки 121

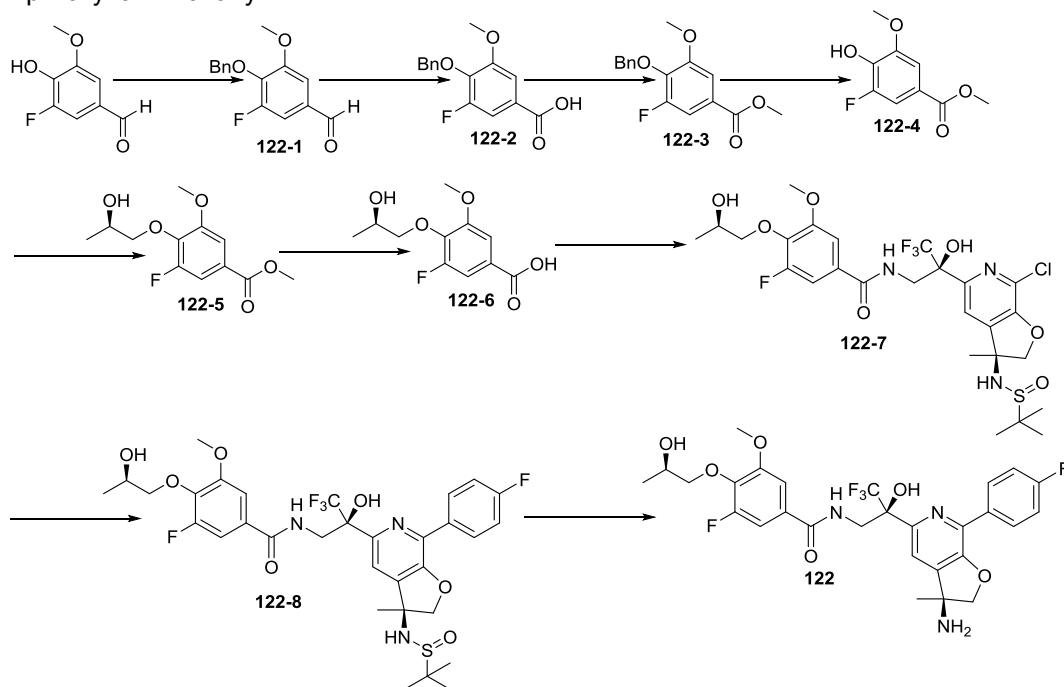


Періодинан Десса-Мартіна (25 мг, 0,061 ммоль) додавали до розчину 8-11 (32 мг, 0,047 ммоль) в дихлорметані (1 мл). Суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Реакцію розбавляли ЕА, промивали Na_2CO_3 та сольовим розчином, сушили й концентрували. 121-1 використовували неочищеним в наступній реакції. РХ/МС: m/z 682,25 $[M+H]^+$.

Сполуку 121-1 позбавляли захисту способом, подібним до використаного при приготуванні 16 для отримання 121. РХ/МС: m/z 578,00 $[M+H]^+$.

Приклад 108

Приготування сполуки 122



Бензилбромід (0,64 мл, 5,4 ммоль) додавали до розчину 3-фтор-4-гідрокси-5-метоксибензальдегіду (0,70 г, 4,12 ммоль) та карбонату калію (1,7 г, 12 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл). Розчин перемішували при КТ протягом ночі. Реакцію розбавляли ЕА, промивали водою та сольовим розчином, сушили й концентрували. 122-1 (0,37 г, 34 %) очищували за допомогою

флеш-хроматографії (гексан:ЕА). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,81 (d, $J=1,2$, 1H), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,19-7,30 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).
Сполуку 122-1 (0,37 г, 1,4 ммоль) в ацетоні (2 мл) додавали по краплях до розчину перманганату калію (0,29 г, 2,1 ммоль) в воді (2 мл). Розчин перемішували при КТ протягом 1 год. Реакцію гасили насиченим розчином бісульфіту натрію й підкислювали HCl . 122-2 (0,34 г, 86 %) екстрагували з використанням ЕА та використовували без подальшого очищення. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,42-7,45 (m, 4H), 7,24-7,34 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

Ацетилхлорид (1,0 мл) додавали до MeOH (15 мл) по краплях при 0°C . Цей розчин додавали до 122-2 (0,34 г, 1,2 ммоль) та суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник видаляли випарюванням та 122-3 (0,172 г, 42 %) очищували за допомогою флеш-хроматографії (гексан:ЕА). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,30-7,44 (m, 7H), 5,17 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

Сполуку 122-3 (0,172 г, 0,59 ммоль) гідрогенізували з використанням 10 % Pd/C (25 мг) в етанолі (20 мл) протягом 1 год. Каталізатор видаляли фільтруванням і реакцію концентрували. 122-4 (0,104 г, 88 %) використовували без подальшого очищення. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,45 (dd, $J=16,1$, 10,8, 1H), 7,36 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

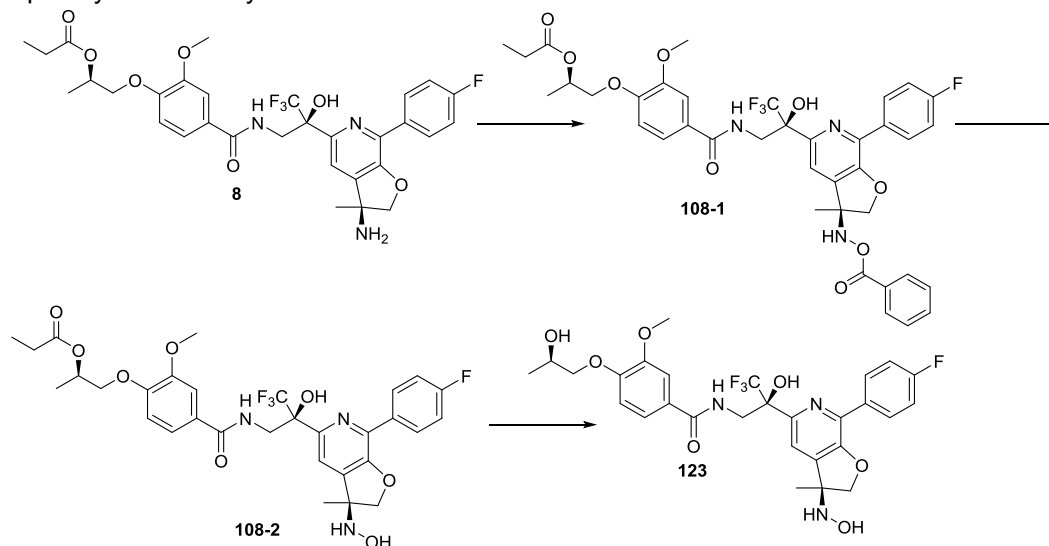
(R)-пропіленоксид (0,18 мл, 2,6 ммоль) додавали до розчину 122-4 (0,104 г, 0,52 ммоль) та карбонату калію (0,14 г, 1,0 ммоль) в DMF (2 мл). Реакцію нагрівали при 80°C протягом ночі. Реакцію розбавляли ЕА, промивали водою та сольовим розчином, сушили й концентрували. 122-5 (20 мг, 15 %) очищували за допомогою флеш-хроматографії (гексан:ЕА). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,24-7,44 (m, 2H), 4,20-4,21 (m, 1H), 4,02-4,07 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,7603,86 (m, 1H), 1,17 (d, $J=6,0$, 3H).

Сполуку 122-6 готували за способом, подібним до способу приготування 19-2. Сполуку 122-7 готували за способом, подібним до способу приготування 18-7. PX/MS : m/z 442,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Сполуку 122-8 готували за способом, подібним до способу приготування 18-5. PX/MS : m/z 702,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполуку 122-8 позбавляли захисту способом, подібним до використаного при приготуванні 16-2 для отримання 122. PX/MS : m/z 599,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 109

Приготування сполуки 123



Бензоїлпероксид (0,25 г, 1,0 ммоль) додавали до розчину 8 (131 мг, 0,21 ммоль) та K_2HPO_4 (0,25 г, 1,4 ммоль) в DMF (1 мл). Реакцію перемішували при КТ протягом ночі. Реакцію розбавляли етилацетатом, промивали водою та сольовим розчином, сушили й концентрували. 123-1 (0,15 г, 90 %) очищали за допомогою флеш-хроматографії (гексан:ЕА). PX/MS : m/z 756,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

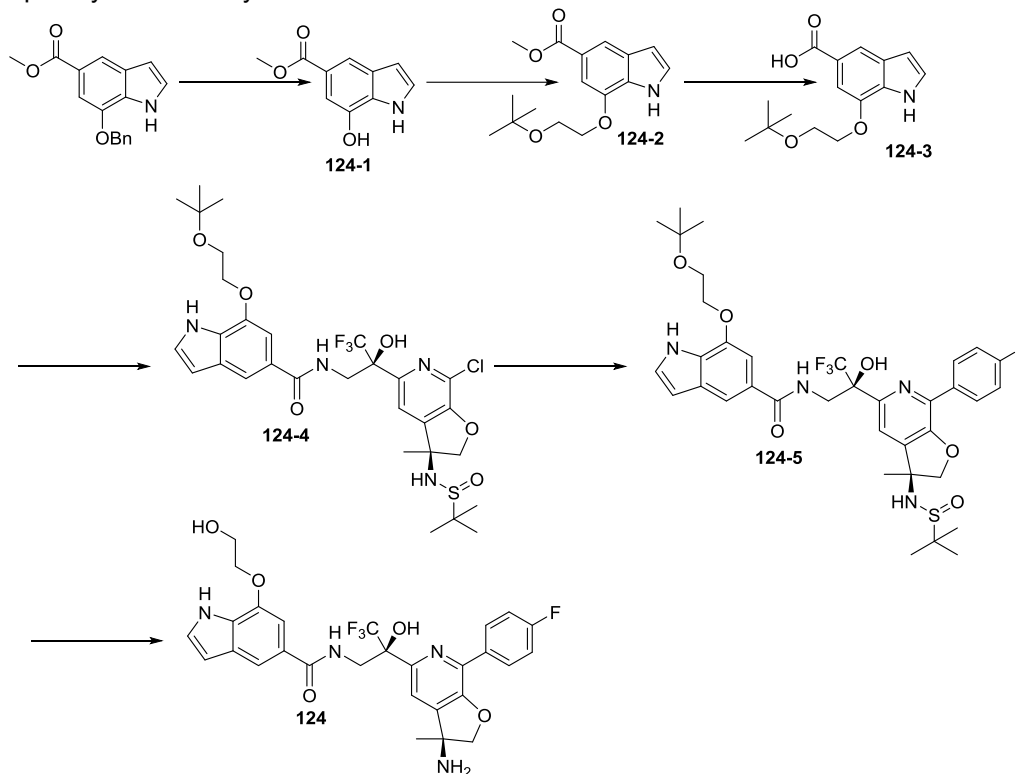
Гідразингідрат (0,5 мл) додавали до розчину 123-1 (250 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (0,5 мл), та суміш перемішували протягом ночі при КТ. Реакцію розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили й концентрували. 123-2 використовували без очищення. PX/MS :

m/z 652,25 $[M+H]^+$.

- 2N HCl (0,1 мл) та конц. HCl (3 краплі) додавали до розчину 123-2 (57 мг, 0,088 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакцію нагрівали при 50 °С протягом 20 хв. Реакцію розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили й концентрували. Отриманий продукт очищували за допомогою ВЕРХ для отримання 123 (7 мг, 16 %). РХ/МС: m/z 596,25 $[M+H]^+$.

Приклад 110

Приготування сполуки 124



- Метил 7-(бензилокси)-1H-індол-5-карбоксилат (0,22 г) гідрогенізували з використанням 10 % Pd/C (30 мг) в EtOH протягом 2 год. Каталізатор видаляли фільтрацією та суміш концентрували для отримання 124-1 (0,13 г, 92 %), що був використаний без подальшого очищення. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,54 (br. s, 1H), 8,03 (d, $J=0,8$, 1H), 7,37 (d, $J=0,8$, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 6,61 – 6,62 (m, 1H), 3,92 (s, 3H).

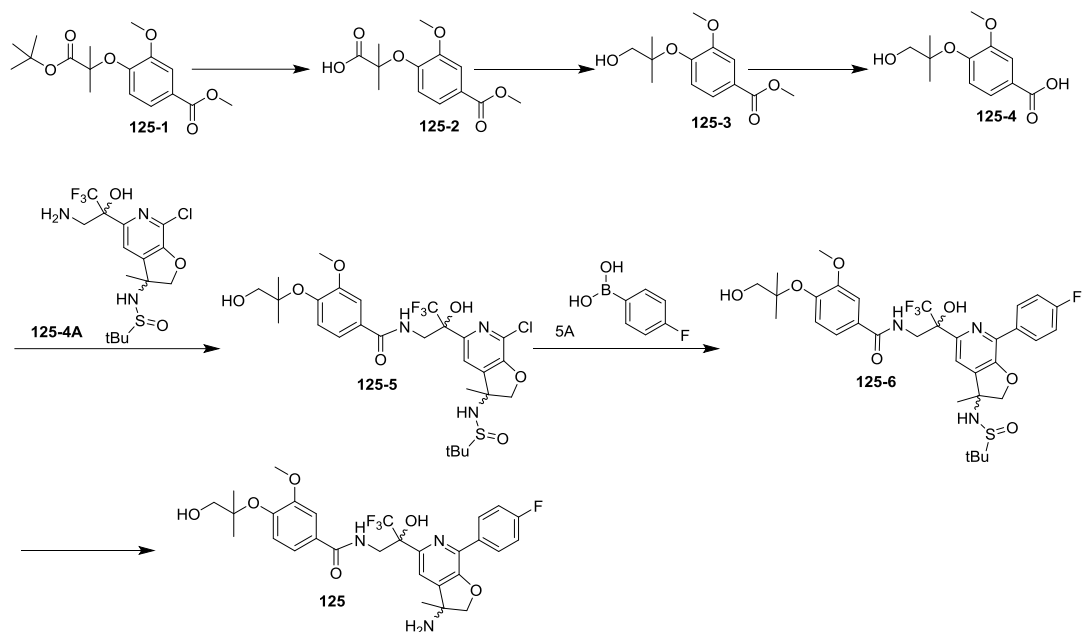
- Диізопропілазодикарбоксилат (53 μL , 0,27 ммоль) додавали по краплях до розчину 109-1 (47 мг, 0,25 ммоль), 2-(трет-бутокс)етанолу (44 мг, 0,27 ммоль) та трифенілфосфіну (71 мг, 0,27 ммоль). Реакцію перемішували при КТ протягом 2 год. Реакцію концентрували й продукт 124-2 (50 мг, 68 %) очищали за допомогою флеш-хроматографії (гексан/етилацетат). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,31 (br. s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,19-7,20 (m, 1H), 6,58-6,59 (m, 1H), 5,28 (t, $J=5,2$, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (t, $J=5,2$, 2H), 1,26 (s, 9H).

- Сполуку 124-3 готували за способом, подібним до способу приготування 19-2. Сполуку 124-4 готували за способом, подібним до способу приготування 18-7. РХ/МС: m/z 675,20 $[M+H]^+$. Сполуку 124-5 готували за способом, подібним до способу приготування 18-5. РХ/МС: m/z 735,30 $[M+H]^+$.

- Сполуку 124 готували за способом, подібним до способу приготування 16. РХ/МС: m/z 575,00 $[M+H]^+$.

Приклад 111

Приготування сполуки 125

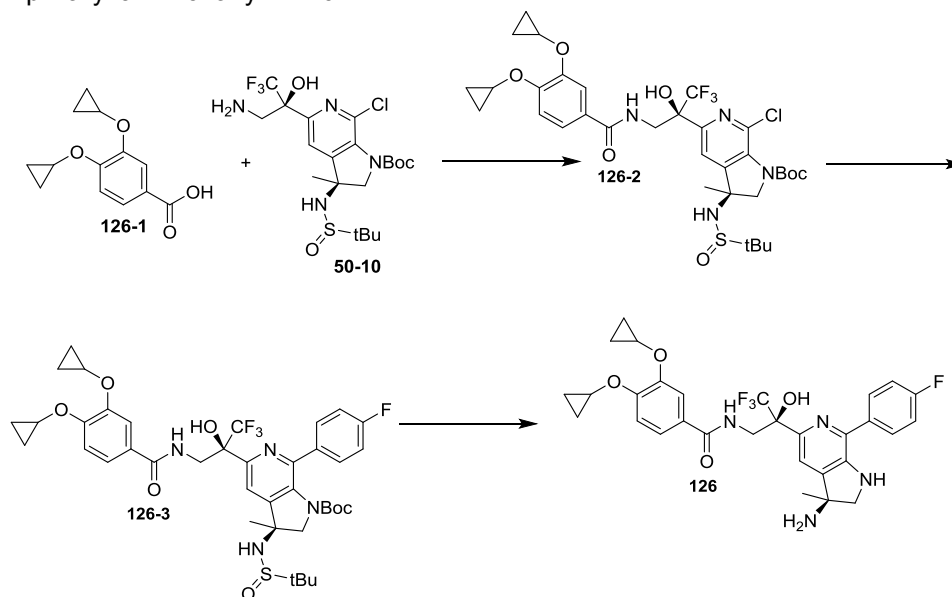


Сполуку 125-1 готували з використанням способів, подібних до способів, наведених у міжнародній заявці на патент № 2010/71813 A1, та сполуку 125-4A готували з використанням способів, подібних до способів, наведених у міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1.

- 5 Сполуку 125 (5 мг, тверда речовина білого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з використанням 125-1. МС: m/z 594,0 $[M+H]^+$.

Приклад 112

Приготування сполуки 126

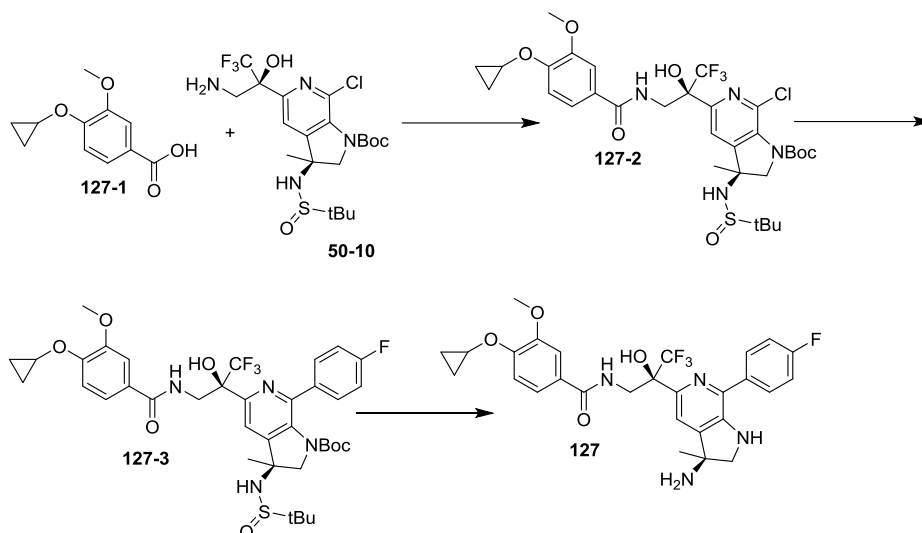


- 10 Сполуку 126-1 готували з використанням способів, описаних при приготуванні 25.

Сполуку 126 (11 мг, тверда речовина блідо-жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з використанням 126-1 та 50-10. МС: m/z 609,1 $[M+Na]^+$.

Приклад 113

- 15 Приготування сполуки 127

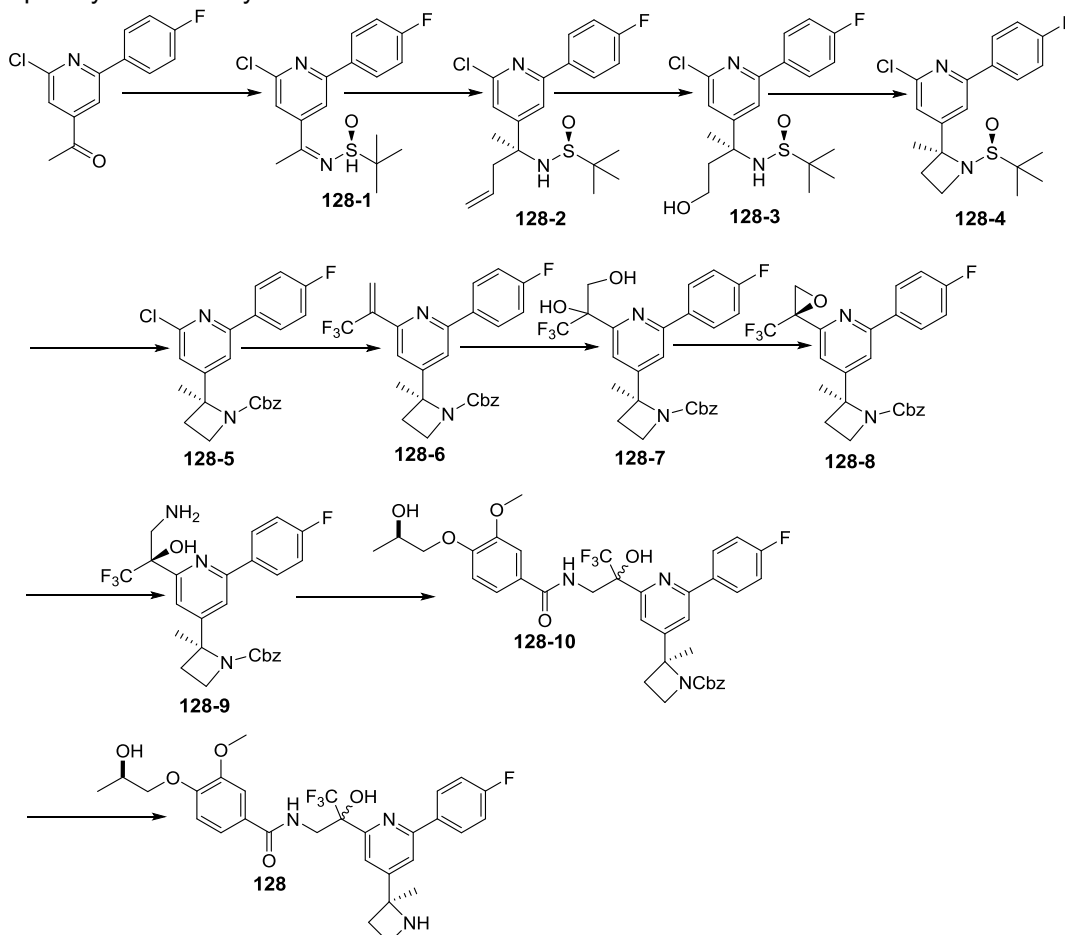


Сполуку 127-1 готували з використанням способів, подібних до способів, наведених у міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1.

Сполуку 127 (46 мг, тверда речовина жовтого кольору) готували з використанням способів, подібних до способів приготування 21, з використанням 127-1 та 50-10. МС: m/z 561,1 $[M+H]^+$.

Приклад 114

Приготування сполуки 128



Сполуку 128-1 готували з використанням способів, подібних до способів приготування 103-5. РХ/МС: m/z 353,0 $[M+H]^+$.

До перемішуваної суміші 128-1 (6 г, 1 екв.) в ТГФ (85 мл) при КТ додавали алілбромід (6,2 г, 3 екв.), Zn (3,3 г, 3 екв.) та $\text{In}(\text{OTf})_3$ (12,4 г, 1,3 екв.). Суміш перемішували при КТ протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином NH_4Cl та розбавляли EtOAc. Суміш перемішували при КТ протягом 20 хв., після чого фільтрували крізь шар целюти. Після цього обробляли нормальним

водним розчином EtOAc. Неочищений продукт очищували на силікагелі для отримання 128-2. PX/МС: m/z 395,1 [M+H]⁺.

До перемішуваної суміші 128-2 (6,7 г) в ацетоні/воді (80 мл, 3:1) при КТ додавали K₂OsO₄·2H₂O (680 мг) та NMO (4,0 г). Суміш перемішували протягом кількох годин при КТ. Реакцію гасили насиченим розчином Na₂S₂O₃ та розбавляли EtOAc. Після цього обробляли нормальним водним розчином EtOAc. Неочищений діол безпосередньо переносили до наступної реакції без подальшого очищення. PX/МС: m/z 429,1 [M+H]⁺.

Неочищений діол розчиняли в ацетонітрилі (60 мл). До цієї суміші додавали Pb(OAc)₄ (9,1 г) порційно протягом 5 хв. Після 1 год. перемішування при КТ додавали целіт. Суміш перемішували протягом 1 год., після чого фільтрували крізь шар целіту. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт безпосередньо переносили до наступної реакції без подальшого очищення. PX/МС: m/z 397,1 [M+H]⁺.

До перемішуваної суміші неочищеного альдегіду в MeOH (30 мл) при 0 °C додавали NaBH₄ (1,16 г) в 2 порції протягом 10 хв. Суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв., після чого її нагрівали до КТ протягом 20 хв. Суміш розбавляли EtOAc та гасили насиченим розчином NH₄Cl. Після цього обробляли нормальним водним розчином EtOAc. Неочищений продукт очищували на колонці з силікагелем для отримання 128-3 у вигляді твердої речовини білого кольору (3,56 г, 52 % в 3 етапи). PX/МС: 399,1 m/z [M+H]⁺.

До перемішуваної суміші 128-3 (3,56 г) в ТГФ (112 мл) при КТ додавали PPh₃ (3,5 г) та DIAD (3,5 мл). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 1 год., після чого її концентрували в умовах зниженого тиску для отримання 128-4. PX/МС: m/z 381,1 [M+H]⁺.

До перемішуваної суміші 128-4 в MeOH (25 мл) при КТ додавали розчин HCl в діоксані (5 мл). Суміш перемішували при КТ протягом 10 хв., після чого її концентрували в умовах зниженого тиску та очищували на колонці з силікагелем.

До перемішуваної суміші солі HCl в DCM (30 мл) при 0 °C додавали DIPEA (3,2 мл) та CbzCl (2,67 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв. та повільно нагрівали до КТ протягом 30 хв. Реакцію гасили холодним насиченим розчином NaHCO₃ та розбавляли EtOAc. Після цього обробляли нормальним водним розчином EtOAc. Неочищений продукт очищували на колонці з силікагелем для отримання захищеного N-Cbz аміну (2,5 г). PX/МС: m/z 411,1 [M+H]⁺.

Сполуку 128-6 готували з використанням способів, подібних до способів приготування 103-12. PX/МС: m/z 471,1 [M+H]⁺.

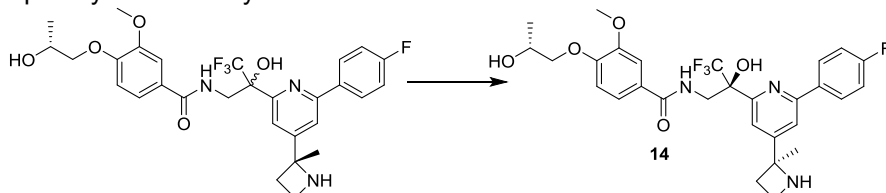
До перемішуваної суміші 128-6 (680 мг) в tBuOH/воді (2,4 мл кожен) при 0 °C додавали NH₂SO₂Me (146 мг) та AD-mix β (4,2 г). Суміш перемішували при 0 °C протягом 5 год. та повільно нагрівали до КТ протягом вихідних днів. Неочищений продукт розбавляли EtOAc та гасили 10 % водним розчином Na₂S₂O₃. Після цього обробляли нормальним водним розчином EtOAc. Неочищений продукт очищували на колонці з силікагелем для отримання бажаного продукту у вигляді безбарвної олії. PX/МС: m/z 505,2 [M+H]⁺.

Сполуку 128-8 готували з використанням способів, подібних до способів приготування 103-14. PX/МС: m/z 487,1 [M+H]⁺. Сполуку 128-9 готували з використанням способів, подібних до способів приготування 103-15. PX/МС: m/z 504,1 [M+H]⁺. Сполуку 128-10 готували з використанням способів, подібних до способів приготування 103-16. PX/МС: m/z 712,3 [M+H]⁺.

До перемішуваної суміші 128-10 (30 мг) в MeOH (0,7 мл) при КТ додавали Pd/C (7 мг) та Et₃SiH (51 мг загалом у трьох порціях протягом 10 хв.). Суміш перемішували при КТ протягом 20 хв., після чого фільтрували крізь шар целіту. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску та після цього очищували за допомогою ВЕРХ для отримання 128 у вигляді твердої речовини білого кольору. PX/МС: m/z 578,2 [M+H]⁺.

Приклад 115

Приготування сполуки 14

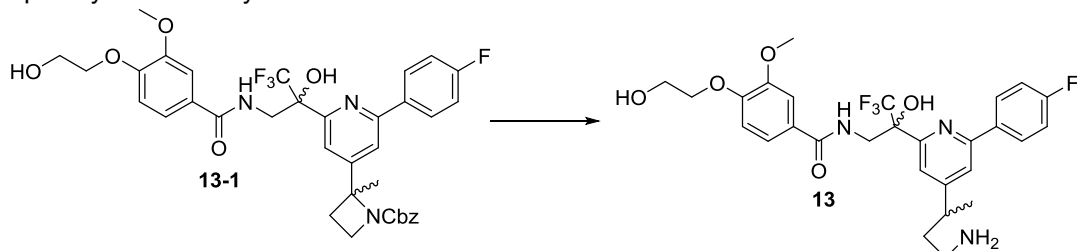


Рацемічну суміш 128 (120 мг) розділяли за допомогою НФХ з використанням способу, показаного нижче: "Колонка: Chiralpak AD-H 250×4,6 мм вн. діам., 5 μм Мобільна фаза: А: CO₂, В: етанол(0,05 % DEA) Градієнт: від 5 % до 40 % В за 4,2 хв. та утримання 40 % протягом 3 хв., після чого 5 % В протягом 2,8 хв. Швидкість потоку: 2,5 мл/хв.". Після розділення розчин концентрували й повторно очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (умови HCl) для отримання 14 (14 мг, 11,7 %) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. PX/МС: m/z

578,0 [M+H]⁺.

Приклад 116

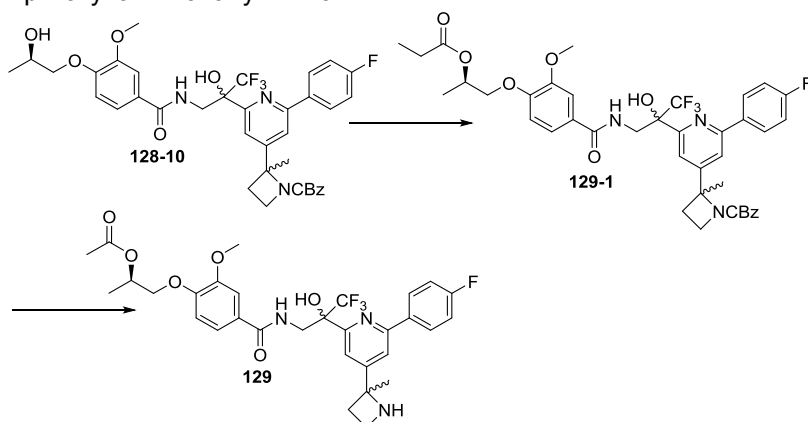
Приготування сполуки 13



5 Сполуку 13-1 синтезували з використанням процедури, подібної до тієї, що була використана при приготуванні 128. Сполуку 13 отримували як побічний продукт під час видалення захищеного N-Cbz аміну з використанням Et₃SiH, Pd/C в MeOH. РХМС: m/z 566,2 [M+H]⁺.

Приклад 117

10 Приготування сполуки 129

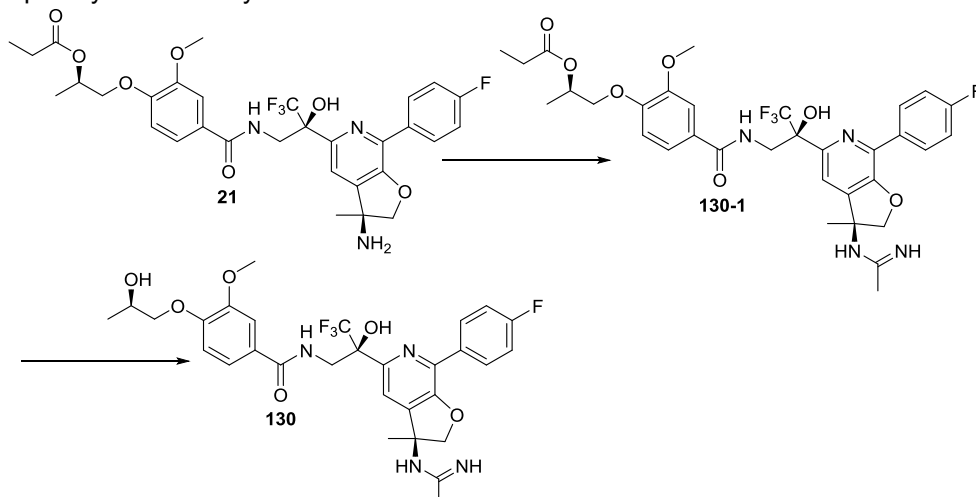


15 До перемішуваної суміші 128-10 (30 мг) та пропіонової кислоти (9,3 мг) в ТГФ (1 мл) при КТ додавали розчин DCC (60 % в ксилолах, 48 μ л, 3 екв.) та DMAP (1 мг). Суміш перемішували при КТ протягом 2 год., після чого фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищували з допомогою ВЕРХ для отримання 129-1 (28 мг, 88 %). РХ/МС: m/z 768,3 [M+H]⁺.

20 До перемішуваної суміші 129-1 (28 мг, 1 екв.) та Pd/C (6,3 мг) в MeOH (280 μ л) додавали Et₃SiH (13 мг) по краплях протягом 10 хв. Суміш перемішували протягом 15 хв., після чого фільтрували та концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищували з використанням ВЕРХ для отримання 129 у вигляді твердої речовини білого кольору. РХ/МС: m/z 634,3 [M+H]⁺.

Приклад 118

Приготування сполуки 130



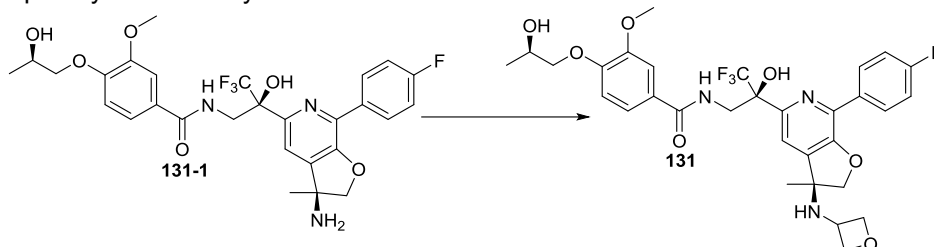
25 Триметилалюміній (2М в гексані, 1,6 мл, 5,8 ммоль) додавали до розчину 21 (0,403 г, 0,63

ммоль) в ацетонітрилі (12 мл), та розчин нагрівали при 90 °С в герметичній пробірці протягом 1 год. Суміш охолоджували до 0 °С, гасили MeOH, та концентрували. Неочищену 130-1 (50 мг, 13 %) очищували за допомогою ВЕРХ. РХ/МС: m/z 677,10 [M+H]⁺.

- 5 HCl (2N, 0,1 мл) додавали до розчину 130-1 (50 мг, 0,074 ммоль) в ТГФ (3 мл). Розчин нагрівали при 60 °С протягом 3 год. Реакцію концентрували й 130 (11,0 мг, 23 %) очищували за допомогою ВЕРХ. РХ/МС: m/z 621,15 [M+H]⁺.

Приклад 119

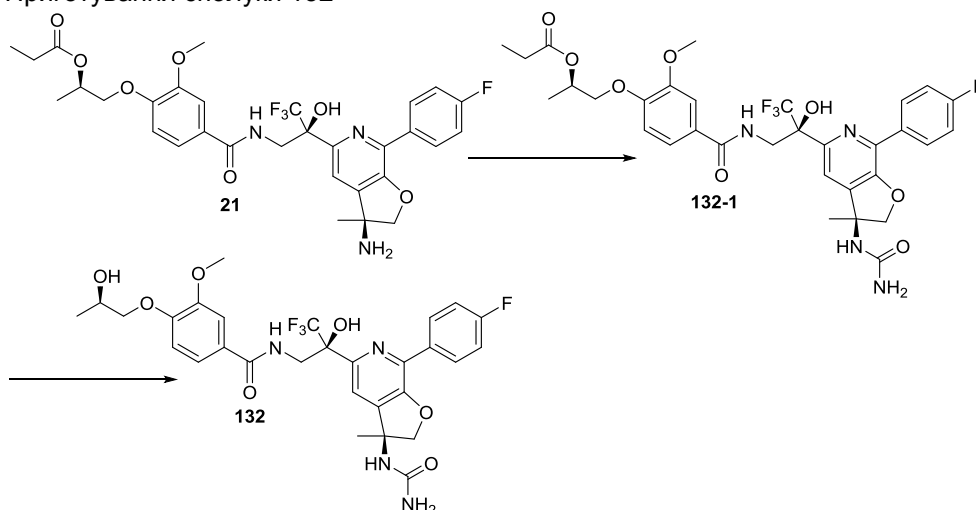
Приготування сполуки 131



- 10 Триацетоксиборгидрид натрію (93 мг, 0,24 ммоль) додавали до розчину 131-1 (126 мг, 0,22 ммоль), оцтової кислоти (13 μ L, 0,22 ммоль) та 3-оксетанону (13 μ L, 0,22 ммоль) в дихлоретані (2 мл). Реакцію перемішували при КТ протягом 1 год., та на цьому етапі додавали додаткові реагенти. Реакцію перемішували при КТ протягом ночі. Реакцію розбавляли ЕА, промивали 1N HCl та сольовим розчином, сушили й концентрували. Сполуку 131 (11 мг, 8 %) очищували за допомогою ВЕРХ. РХ/МС: m/z 621,15 [M+H]⁺.

Приклад 120

Приготування сполуки 132

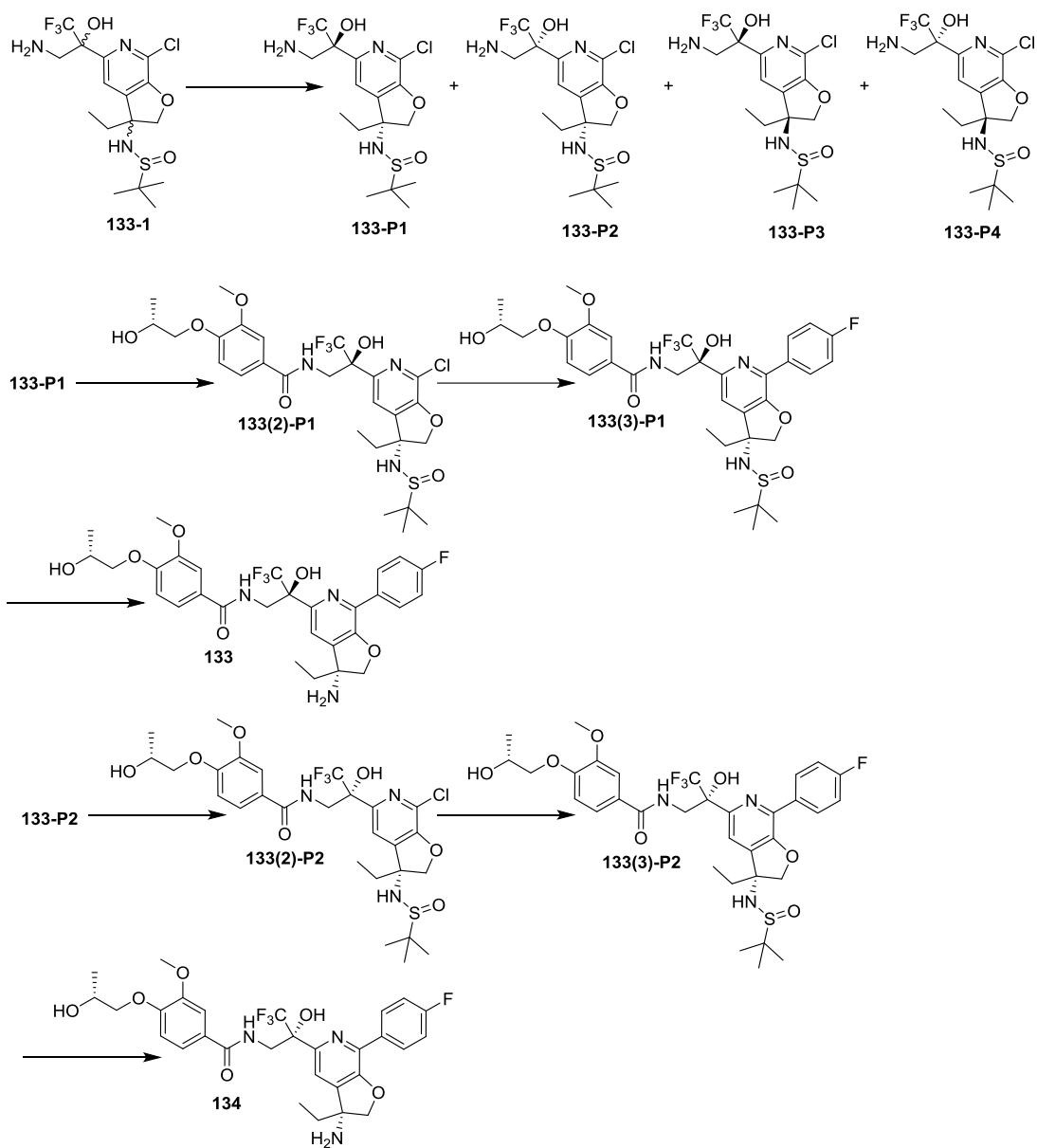


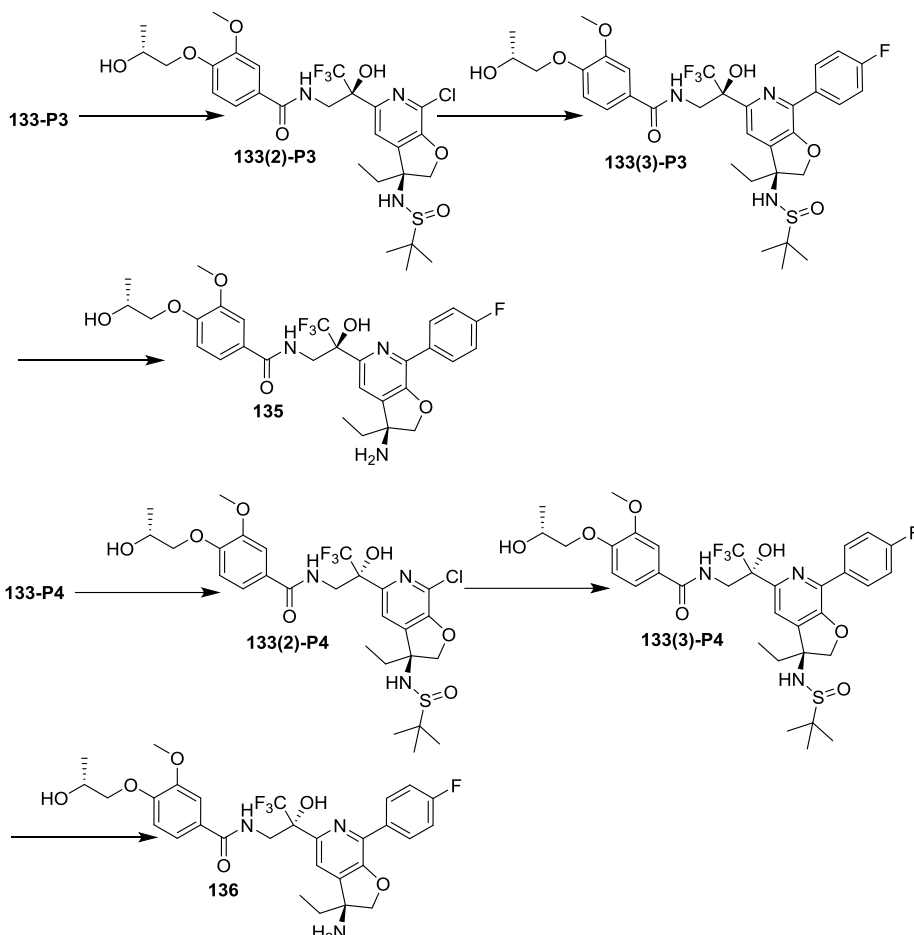
- 20 Гідробромід етил-2-тіопсевдосечовини (0,32 г, 1,7 ммоль) додавали до розчину 21 (109 мг, 0,17 ммоль) в EtOH (5 мл). Розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 днів. Реакцію концентрували й 132-1 (28 мг, 24 %) очищували за допомогою ВЕРХ. РХ/МС: m/z 679,10 [M+H]⁺.

Сполуку 132 готували з використанням способів, подібних до способів приготування 123, з використанням 132-1. МС: m/z 623,05 [M+H]⁺.

- 25 Приклад 121

Приготування сполук 133, 134, 135 та 136





Сполуку 133-1 готували з використанням способів, подібних до способів, наведених у міжнародній заявці на патент № 2015/26792 A1.

Сполуку 133-1 (500 мг) розділяли за допомогою препаративної ВЕРХ (умови FA). Розділений розчин концентрували для отримання чотирьох бажаних ізомерів: 133-P1 (15,8 мг), 133-P2 (45 мг), 133-P3 (40 мг) та 133-P4 (68 мг), що були отримані у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 429,9 $[M+H]^+$.

До суміші (R)-4-(2-гідроксипропокс)-3-метоксибензоєвої кислоти (15,8 мг, 0,07 ммоль, міжнародна заявка на патент № 2015/26792 A1) та DIPEA (14 мг, 0,1 ммоль) в DMF (1 мл) додавали HATU (13,3 мг, 0,035 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 5 хв. та додавали 133-P1 (15 мг, 0,035 ммоль). Після перемішування при 25 °C протягом 30 хв., реакцію гасили H_2O (5 мл) та екстрагували з використанням ЕА (10 мл). Органічний шар концентрували для отримання неочищеної 133(2)-P1 (12 мг) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 638,0 $[M+H]^+$.

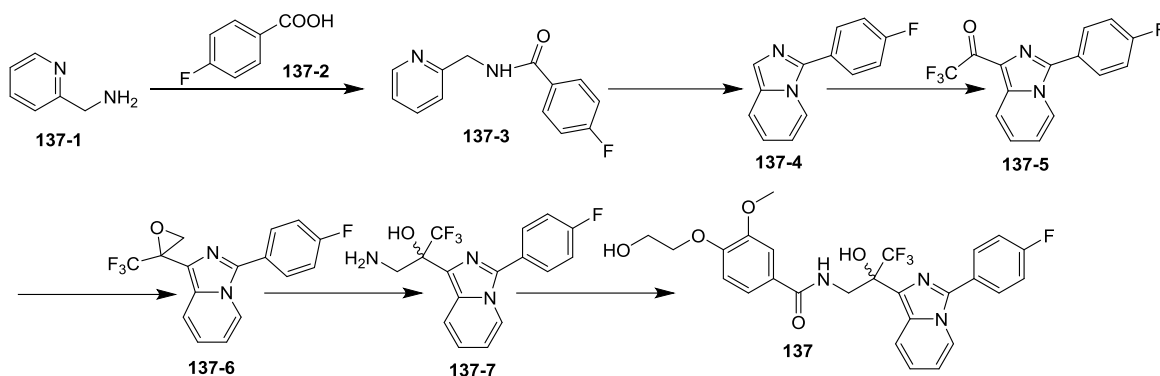
Суміш 133(2)-P1 (12 мг, у неочищеному вигляді), 4-фторфенілборонової кислоти (10 мг, 0,07 ммоль), Cs_2CO_3 (46,8 мг, 0,14 ммоль) та $Pd(dppf)Cl_2$ (5 мг) в діоксані (2 мл): H_2O (0,2 мл) нагрівали при 120 °C протягом 30 хв. під мікрохвильовим випромінюванням. Суміш концентрували й осад очищували за допомогою препаративної ТШХ (ЕА) для отримання 133(3)-P1 (9,5 мг) у вигляді безбарвної олії. МС: m/z 698,2 $[M+H]^+$.

До розчину 133(3)-P1 (10 мг) в MeOH (0,5 мл) додавали HCl/MeOH (4M, 0,5 мл). Суміш перемішували при 25 °C протягом 15 хв. та концентрували. Осад очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (умови HCl) для отримання 133 (2,5 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 594,1 $[M+H]^+$.

Сполуки 134 (9,3 мг, тверда речовина білого кольору) 135 (32,1 мг, тверда речовина білого кольору) та 136 (14,2 мг, тверда речовина білого кольору) готували в способами, подібними до способів приготування 133, з використанням 133-P2, 133-P3 та 133-P4 відповідно. 134: МС: m/z 594,2 $[M+H]^+$. 135: МС: m/z 594,1 $[M+H]^+$. 136: МС: m/z 594,1 $[M+H]^+$.

Приклад 121

Приготування сполуки 137



До розчину 137-2 (2,6 г, 18,5 ммоль) та DIPEA (4,8 г, 37,2 ммоль) в DMF (20 мл) додавали HATU (7,03 г, 18,5 ммоль) за один раз. Після перемішування протягом 5 хв. додавали 137-1 (2,0 г, 18,5 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 30 хв. Суміш вливали у воду (40 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 20 мл). Об'єднані шари промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 15~25 % ЕА в ПЕ в якості елюенту для отримання 137-3 (3,0 г, 70,5 %) у вигляді олії світло-жовтого кольору. МС: m/z 230,9 [M+H]⁺.

Суміш 137-3 (2,8 г, 12,2 ммоль) в TFAA (50 мл) перемішували при 50 °С протягом 3 год. 2 Реакцію гасили насиченим NaHCO₃ та екстрагували з використанням ЕА (2 × 50 мл). Об'єднані шари сушили, промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням 5~15 % ЕА в ПЕ для отримання 137-4 (1,2 г, 46,6 %) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. МС: m/z 212,8 [M+H]⁺.

До розчину 137-4 (1,0 г, 4,7 ммоль) в DMF (25,00 мл) додавали TFAA (1,48 г, 7,1 ммоль) по краплях. Суміш перемішували при 25 °С протягом 15 год. Реакцію гасили насиченим розчином NaHCO₃ та екстрагували з використанням ЕА (2 × 30 мл). Об'єднані шари промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували для отримання 137-5 (1,25 г, 86,1 %) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. МС: m/z 308,9 [M+H]⁺.

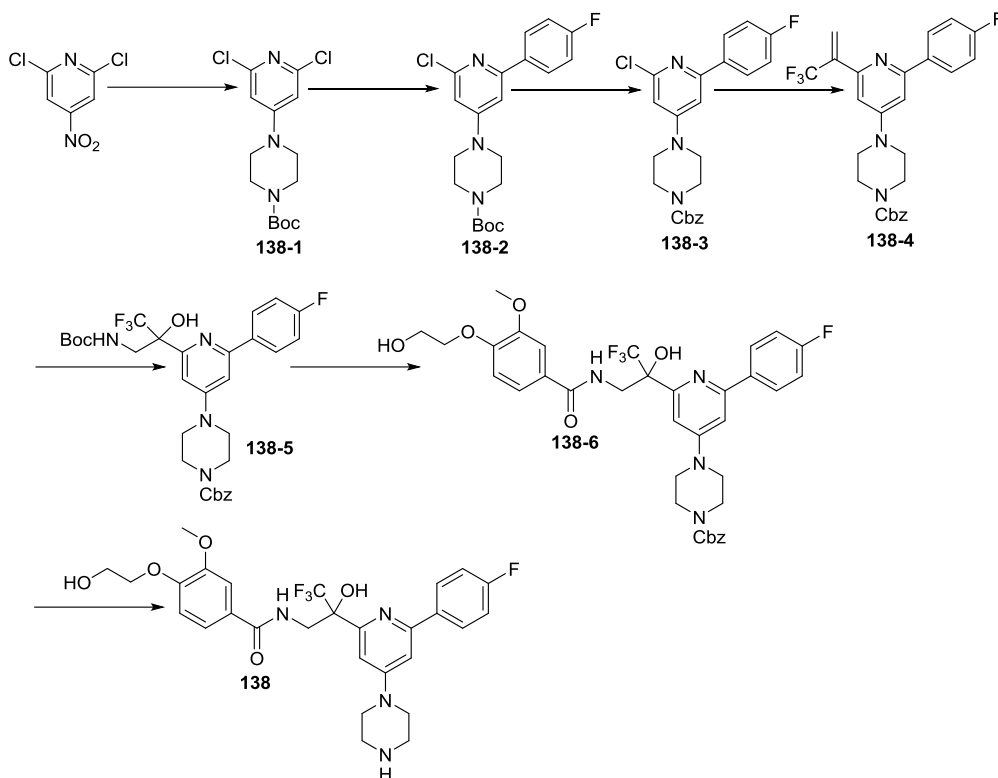
До суміші t-BuOK (87 мг, 0,78 ммоль) в CH₃CN (8 мл) додавали Me₃SOI (143 мг, 0,65 ммоль) за один раз. Суміш дегазували та перемішували при 25 °С протягом 0,5 год. Прозорий розчин вливали до розчину 137-5 (200 мг, 0,65 ммоль) в CH₃CN (8 мл), та суміш перемішували при 25 °С протягом 1 год. Розчин безпосередньо використовували на наступному етапі. МС: m/z 322,8 [M+H]⁺.

Суміш 137-6 (неочищений розчин у CH₃CN) в NH₃-EtOH (10 мл, 7М) перемішували при КТ протягом 1,5 год. Суміш вливали у воду (40 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 30 мл). Об'єднані шари промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищували за допомогою препаративної ТШХ (DCM:MeOH=20:1) для отримання 137-7 (75 мг, 34 % за два етапи) у вигляді легкої жовтої смоли.

До розчину 4-(2-гідроксиетоксил)-3-метоксибензоєвої кислоти (41 мг, 0,19 ммоль), DIEA (50 мг, 0,38 ммоль) та 137-7 (65 мг, 0,19 ммоль) в DMF (10 мл) додавали HATU (73 мг, 0,19 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 2 год., вливали у воду (15 мл) та екстрагували з використанням ЕА (2 × 15 мл). Об'єднані шари промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували. Осад очищували за допомогою препаративної ВЕРХ (умови HCl) для отримання 137 (47 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС: m/z 534,1 [M+H]⁺.

Приклад 122

Приготування сполуки 138



До перемішуваної суміші 2,6-дихлор-4-нітропіридин (940 мг, 1 екв.) в ТГФ:DMF (7,8 мл:2,3 мл) при КТ додавали Et_3N (670 $\mu\text{л}$) та 2,6-дихлор-4-нітропіридин (908 мг, 1 екв.). Суміш перемішували при КТ протягом 2 год., після чого її концентрували в умовах зниженого тиску. Суміш неочищеного продукту очищували на колонці з силікагелем для отримання бажаного продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору (560 мг, 37 %). РХ/МС: m/z 332,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До перемішуваної суміші трет-бутил 4-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (560 мг, 1 екв.) в розчині ТВАФ в ТГФ (5,1 мл, 3 екв.) при КТ додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (124 мг, 0,1 екв.) та (4-фторфеніл)боронову кислоту (235 мг, 1 екв.). Суміш витримували в умовах мікрохвильового випромінювання при 90 °С протягом 1 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску та очищували на колонці з силікагелем для отримання бажаного продукту у вигляді твердої речовини білого кольору. РХ/МС: m/z 392,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2N HCl в діоксані (3 мл) додавали до 138-2 (0,11 г, 0,28 ммоль), та розчин перемішували при КТ протягом 1 год. Реакцію концентрували й потім повторно розчиняли в дихлорметані (3 мл). Додавали DIEA (0,15 мл, 0,85 ммоль) та бензил хлорформат (52 μL , 0,37 ммоль) та реакцію перемішували при КТ протягом 2 год. Реакцію концентрували й 138-3 (0,116 г, 96 %) очищували за допомогою флеш-хроматографії (гексан:EA). РХ/МС: m/z 426,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполуку 138-4 готували з використанням способів, подібних до способів приготування 18-4. РХ/МС: m/z 486,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Сполуку 138-5 готували з використанням способів, подібних до способів приготування 18-6. РХ/МС: m/z 619,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Сполуку 138-6 готували з використанням способів, подібних до способів приготування 18-7. РХ/МС: m/z 713,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполуку 138 готували шляхом зняття захисту 138-6 з використанням способів, подібних до способів приготування 18. РХ/МС: m/z 579,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад А

Аналіз антивірусної активності вірусу RSV

Аналізи зниження кількості CPE проводилися відповідно до описаного в Sidwell i Huffman et al., Appl. Microbiol. (1971) 22 (5): 797-801 з внесенням незначних модифікацій. Клітини Hep-2 (ATCC #, CCL-23) висівали з густиною 1500 клітин / 30 мкл / ямку в ямкові планшети на 384 лунок (Corning № 3701) за одну добу до проведення аналізу. Сполуки додавали в 384-ямкові клітинні планшети з використанням системи Labcyte POD 810 Plat Assembler. Кожну з випробовуваних сполук вносили в дві ямки 384-ямкового клітинного планшета з підсумковими концентраціями, що починаються від 100 мкмоль або 1 мкмоль при 9 точках ступеневого розведення 1/3. "Довгий" штам респіраторно-синцитіального вірусу (RSV), що швидко відтає, (ATCC № VR-26) витримували на водяній бані при 37 °С. До готовності до використання поміщали на лід. Віруси розбавляли середовищем до концентрації 100 TCID₅₀/30 мкл і 30 мкл розведеного RSV додавали до відповідних лунок 384-ямкових клітинних планшетів. На кожному

планшеті 16 лунок виділяли окремо в якості неінфікованого й неочищеного клітинного контролю (КК), а в дев'ять лунок на тестовому планшеті вносили тільки випробовуваний вірус в якості контролю вірусної реплікації (КВ). Підсумкова концентрація ДМСО в кожній лунці становила 1 %. Планшети витримували при 37 °С в 5 % CO₂ протягом 5 діб.

Через 5 діб інкубації спостерігали CPE клітин у всіх ямках. Контрольні клітини залишалися в початковому стані й в них не спостерігалось злиття клітин. Ямки клітинного контролю та контролю вірусної реплікації мали показувати ознаки вірусної цитопатології (формування гігантських і/або багатоядерних клітин). У кожну ямку додавали по шість мкл реагенту для підрахунку клітин Cell Counting Kit-8 (ССК-8, Dojindo Molecular Technologies Inc., СК04-20), що дозволяло провести колориметричний аналіз для визначення кількості життєздатних клітин за допомогою визначення активності дегідрогенази. Після 3–4 годин інкубації, поглинання в кожній лунці вимірювали з використанням планшеточного спектрофотометричного датчика при довжині хвилі 450 нм з використанням фільтра на 630 нм в якості фону відповідно до інструкцій виробника. П'ятдесятивідсоткову ефективну концентрацію (EC₅₀) вираховували за допомогою регресійного аналізу, заснованому на середньому значенні O.D. при кожній концентрації в сполуці.

Сполуки за формулою (I) показали себе активними в аналізі ефективності впливу на вірус RSV, що показано в таблицях А і В. Таблиця А включає сполуки зі значенням EC₅₀ менше 1 мкмоль. Таблиця В включає сполуки зі значенням EC₅₀, що становить від 1 мкмоль до 50 мкмоль. Інші випробувані сполуки, розкриті в даному документі, мали значення EC₅₀ 50 мкмоль або більше.

Таблиця А

| Сполука | Сполука | Сполука | Сполука | Сполука |
|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1 | 3 | 5 | 7 | 12 |
| 2 | 4 | 6 | 8 | |

Таблиця В

| Сполука |
|---------|
| 10 |

Приклад В

Визначення цитотоксичності

Для визначення цитотоксичності сполуки, кожну із сполук паралельно було внесено в дві ямки 384-ямкового клітинного планшета при підсумковій серійній концентрації 100 мкмоль з використанням ступеневого розведення 1/2 з 7 точками без додавання вірусу. Клітини інкубували при 37 °С в 5 % CO₂ протягом 5 діб. Далі в кожну ямку додавали 6 мкл ССК-8 й інкубували в інкубаторі з CO₂ при 37 °С протягом 3–4 год. З планшетів зчитували дані оптичної щільності, які використовувалися для розрахунків 50 % цитотоксичної концентрації (CC₅₀).

Сполуки за формулою (I) не були цитотоксичними, що показано в таблицях С і D. Таблиця С включає сполуки зі значенням CC₅₀ вище 100 мкмоль. Таблиця D включає сполуки зі значенням CC₅₀, рівним 100 мкмоль і нижче, але не нижче 10 мкмоль. Інші випробувані сполуки, розкриті в даному документі, мали значення CC₅₀ нижче 10 мкмоль.

Таблиця С

| Сполука | Сполука | Сполука | Сполука | Сполука |
|---------|---------|---------|---------|---------|
| 3 | 12 | 46 | 72 | 130 |
| 6 | 26 | 51 | 82 | |
| 7 | 37 | 67 | 87 | |
| 8 | 40 | 71 | 119 | |

Таблиця D

| Сполука | Сполука | Сполука | Сполука | Сполука |
|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1 | 30 | 62 | 91 | 115 |
| 2 | 31 | 65 | 92 | 116 |
| 5 | 34 | 68 | 93 | 117 |

Таблиця D

| Сполука | Сполука | Сполука | Сполука | Сполука |
|---------|---------|---------|---------|---------|
| 10 | 35 | 69 | 94 | 118 |
| 11 | 36 | 70 | 95 | 120 |
| 13 | 38 | 73 | 98 | 121 |
| 14 | 39 | 74 | 101 | 122 |
| 15 | 41 | 75 | 102 | 123 |
| 16 | 43 | 76 | 103 | 124 |
| 18 | 44 | 79 | 106 | 125 |
| 19 | 47 | 80 | 107 | 126 |
| 20 | 48 | 81 | 108 | 127 |
| 21 | 49 | 83 | 109 | 129 |
| 22 | 55 | 84 | 110 | 131 |
| 23 | 57 | 85 | 111 | 132 |
| 24 | 59 | 86 | 112 | 138 |
| 25 | 60 | 88 | 113 | |
| 27 | 61 | 90 | 114 | |

Приклад С

Аналіз інгібування полімерази RSV

- Стандартні аналізи полімерази RSV були виконані в присутності 10 нмоль рекомбінантного комплексу RSV в реакційному буфері, що містить трис-HCl (pH7,5), 6 ммоль $MgCl_2$ й інші додаткові агенти й субстрати, включаючи олігонуклеотиди й радіонуклеотиди РНК. Стандартні реакції інкубували на 96-ямковому планшеті протягом 2 год. При 30 °C в присутності підвищеної концентрації інгібітору. Реакцію зупиняли за допомогою 90 мкмоль 0,1M EDTA і реакційний продукт переносили на 96-ямковий планшет, призначений для зчитування. Після промивання планшету визначали наявність радіоактивно мічених продуктів РНК відповідно до стандартної процедури з використанням синцитилляторного лічильника Trilux Topcount. Концентрація сполуки, при якій швидкість каталізації ферментами знижувалася на 50 % (IC_{50}), розраховувалася шляхом апроксимації даних нелінійної регресії (сигмоподібної кривої). Значення IC_{50} , отримані за допомогою визначення середнього значення даних декількох незалежних експериментів, представлені в таблицях Е і F.

Таблиця Е включає сполуки зі значенням $IC_{50} < 1$ мкмоль. Таблиця F включає сполуки зі значенням $IC_{50} < 50$ мкмоль.

Таблиця Е

| Сполука | Сполука | Сполука | Сполука | Сполука |
|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1 | 31 | 59 | 87 | 114 |
| 2 | 32 | 60 | 88 | 115 |
| 3 | 33 | 61 | 89 | 116 |
| 9 | 34 | 65 | 90 | 118 |
| 11 | 35 | 68 | 91 | 119 |
| 12 | 36 | 69 | 92 | 120 |
| 13 | 37 | 70 | 94 | 121 |
| 14 | 38 | 71 | 95 | 122 |
| 15 | 39 | 72 | 96 | 123 |
| 16 | 40 | 73 | 97 | 124 |
| 17 | 41 | 74 | 98 | 125 |
| 18 | 42 | 75 | 99 | 126 |
| 19 | 43 | 76 | 101 | 127 |
| 20 | 44 | 77 | 102 | 130 |
| 21 | 47 | 79 | 103 | 131 |
| 22 | 49 | 80 | 106 | 132 |
| 23 | 51 | 81 | 108 | 133 |
| 24 | 53 | 82 | 109 | 137 |
| 25 | 55 | 83 | 110 | 138 |
| 27 | 56 | 84 | 111 | |

Таблиця Е

| | | | | | | | | |
|---------|--|---------|--|---------|--|---------|--|---------|
| Сполука | | Сполука | | Сполука | | Сполука | | Сполука |
| 28 | | 57 | | 85 | | 112 | | |
| 30 | | 58 | | 86 | | 113 | | |

Таблиця F

| | | | | | | |
|---------|--|---------|--|---------|--|---------|
| Сполука | | Сполука | | Сполука | | Сполука |
| 10 | | 54 | | 78 | | 107 |
| 26 | | 62 | | 93 | | 117 |
| 48 | | 67 | | 100 | | |

Приклад D

Аналіз RSV

- 5 Субгеномні реплікони RSV 395 HeLa і APC126 ліцензовані компанією Apath (Бруклін, м.Нью-Йорк) і початково розроблені доктором Mark Meeples з Центру вакцинації й імунітету — дослідному інституті при Загальнонаціональній дитячій лікарні в м Колумбус, штат Огайо. Для отримання субгеномного реплікону RSV з повнорозмірної рекомбінантної GFP-експресуючої (rg) антигеномної кДНК RSV видаляли три гени глікопротеїнів: SH, G і F. На їх місце вставляли ген бластицидин-S-дезаміназу (bsd). В результаті багатостадійного процесу реплікон RSV вбудовували в клітини HeLa (395 HeLa) або клітини BHK (APC126) Клітини 395 HeLa та APC126 культивували в модифікованому за способом Дульбекко середовищі Іглу (DMEM), що містить 4500 мг/л D-глюкози, L-глутаміну й 110 мг/л пірувату натрію (Invitrogen, номер за каталогом 11995-040). У середовище додатково додавали 10 % (об./об.) ембріональної бичачої сироватки (FBS) (Mediatech, номер за каталогом 35-010-CV), 1 % (об./об.) Пеніциліну/стрептоміцину (Mediatech, номер за каталогом 30-002-CI) і 10 мкг/мл бластицидину (BSD) (Invivogen, номер за каталогом ant-bl-1). Клітини інкубували при 37 °C в зволоженій атмосфері з 5 % CO₂.

- 20 Визначення концентрації 50 % інгібування (EC₅₀), концентрації 90 % інгібування (EC₉₀) і концентрації 50 % цитотоксичної дії (CC₅₀) в клітинах з репліконом RSV виконували за допомогою наступної процедури. У першу добу клітини з репліконом RSV висівали в 96-ямковий планшет, по 5000 клітин на ямку. На наступну добу тестові сполуки солюбізували в 100 % ДМСО до 100X необхідної кінцевої концентрації при тестуванні. Кожну сполуку послідовно розводили (1:3) з отриманням до 9 окремих концентрацій. Концентрацію сполук в 100 % ДМСО знижували до 10 % (об./об.) ДМСО за допомогою розведення 1:10 в середовищі для культивування клітин. Для обробки клітин з репліконом RSV в 96-ямковому планшеті використовували пробу сполуки об'ємом 10 мкл, розведену до 10 % (об./об.) ДМСО з використанням середовища для культивування клітин. Кінцева концентрація ДМСО складала 1 % (об./об.). Клітини інкубували з сполуками протягом 7 діб (для 395HeLa) або 3 діб (для APC126) при температурі 37 °C в атмосфері з 5 % CO₂. У кожен аналіз включали позитивний контроль, раніше охарактеризований за допомогою аналізу реплікону RSV.

- 35 Для аналізу активності проти репліконів RSV використовували систему аналізу з люциферази Renilla (Promega, номер за каталогом E2820). Планшети для аналізу формували, як описано вище. Люмінесценцію реєстрували із застосуванням багатомаркерного лічильника Perkin Elmer Victor3V. EC₅₀, концентрацію лікарського засобу, необхідну для зниження кількості РНК реплікону RSV на 50 % в порівнянні з контрольним значенням для неочищених клітин, розраховували на основі графіка залежності зниження у відсотках значення оптичної густини (ОГ) від концентрацій лікарського засобу, використовуючи функцію прогнозування в програмі Microsoft Excel.

- 40 Для вимірювання життєздатності клітин використовували аналіз проліферації клітин 395 HeLa або APC126 (Promega; CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Номер за каталогом G7572). Аналіз CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay є гомогенним способом визначення числа життєздатних клітин в культурі на основі кількісного визначення наявності АТФ, що сигналізує про наявність метаболічно активних клітин. Планшети для аналізу формували, як описано вище, в тому ж форматі, що й для аналізу реплікону. У кожен ямку додавали реагент CellTiter-Glo (100 мкл) й інкубували при кімнатній температурі протягом 8 хвилин. Люмінесценцію реєстрували із застосуванням багатомаркерного лічильника Perkin Elmer Victor3V. CC₅₀, концентрацію лікарського засобу, необхідну для зниження кількості життєздатних клітин на 50 % в порівнянні з контрольним значенням для неочищених клітин, розраховували на основі графіка залежності зниження у відсотках значення люмінесценції від концентрацій

лікарського засобу, використовуючи функцію прогнозування в програмі Microsoft Excel.

Таблиця G включає сполуки зі значенням EC₅₀ менше ніж 1 мкмоль. Таблиця H включає сполуки зі значенням EC₅₀, що становить від 1 мкмоль до 50 мкмоль. Інші випробувані сполуки, розкриті в даному документі, мали значення EC₅₀ 50 мкмоль або більше.

5

Таблиця G

| Сполука | Сполука | Сполука | Сполука | Сполука |
|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1 | 24 | 59 | 83 | 115 |
| 2 | 28 | 60 | 84 | 118 |
| 3 | 30 | 61 | 85 | 119 |
| 5 | 31 | 62 | 87 | 120 |
| 6 | 33 | 65 | 88 | 121 |
| 7 | 34 | 67 | 90 | 122 |
| 8 | 35 | 68 | 91 | 123 |
| 11 | 36 | 69 | 92 | 124 |
| 12 | 37 | 70 | 94 | 125 |
| 13 | 38 | 71 | 95 | 126 |
| 14 | 39 | 72 | 96 | 127 |
| 15 | 40 | 73 | 97 | 129 |
| 16 | 41 | 74 | 98 | 130 |
| 18 | 44 | 75 | 101 | 131 |
| 19 | 47 | 76 | 103 | 132 |
| 20 | 49 | 79 | 106 | |
| 21 | 51 | 80 | 112 | |
| 22 | 55 | 81 | 113 | |
| 23 | 57 | 82 | 114 | |

Таблиця H

| Сполука | Сполука | Сполука | Сполука | Сполука |
|---------|---------|---------|---------|---------|
| 10 | 43 | 93 | 107 | 117 |
| 26 | 86 | 102 | 108 | 138 |

Приклад E

Дослідження комбінації

10 RSV з репортером Renilla

RSV, експресуючий люциферази Renilla (A2-RL-line19F), отриманий доктором Martin Moore з Університету Еморі, м Атланта, штат Джорджія, США. Кінетика in vitro вірусів A2-RL-line19F аналогічна такій кінетиці для RSV дикого типу (див. Hotard, A.L., Virology (2012) 434 (1): 129-136).

15 Клітини-господарі HEp-2 придбані в Американській колекції типових культур (ATCC) (номер за каталогом CCL-23), і їх культивували в модифікованому за способом Дульбекко середовищі Іглу / середовищі Хема F-12 50/50 1, що містить L-глутамін і 15 ммоль HEPES (Mediatech, номер за каталогом 10-092-CM). У середовище додатково додавали 5 % (об./об.) FBS (Mediatech, номер за каталогом 35-010-CV) і 1 % (об./об.) Пеніциліну/стрептоміцину (Mediatech, номер за каталогом 30-002-CI). Клітини HEp-2 інкубували при 37 °C в зволоженій атмосфері з 5 % CO₂.

20 Лікування з використанням ліків і дозування для вірусу

Для визначення ефекту комбінації сполук використовували наступну процедуру. У першу добу клітини HEp-2 висівали по 20 000 клітин на ямку 96-ямкового планшета. На наступну добу тестові зразки солюбізували в 100 % ДМСО (для хімічних препаратів) або 1 x ФСБ (для біологічних препаратів) до 200x необхідної кінцевої концентрації при тестуванні. Потім сполуку (А) або її фармацевтично прийнятну сіль послідовно розводили (1:3) з отриманням 9 окремих концентрацій "по горизонталі" в 96-ямковому планшеті, а сполуку (В) або її фармацевтично прийнятну сіль послідовно розводили (1:3) з отриманням 7 окремих концентрацій "по вертикалі" в 96-ямковому планшеті. Послідовно розведені тестові зразки 200x згодом розводили 1:10 в середовищі для культивування клітин з отриманням тестових зразків 20x. Аліквоту 5 мкл тестових зразків 20x додавали в шаховому порядку до клітин з 90 μл наявного середовища. Крім того, залишали місце для титрування кожної зі сполук окремо для застосування в якості опорних контролів. Після 12-годинної попередньої інкубації тестових зразків на планшет

додавали A2-RL-line19F з показником множинності інфекції (MOI) 0,5 і продовжували інкубацію протягом ще 2 діб при 37 °C в 5 % CO₂.

Визначення активності проти RSV

Для аналізу активності проти репліконов RSV використовували систему аналізу з люциферази Renilla (Promega, номер за каталогом E2820). Планшети для аналізу формували, як описано вище. Люмінесценцію реєстрували із застосуванням багатомаркерного лічильника Perkin Elmer Victor3V.

Аналіз життєздатності клітин

Для вимірювання життєздатності клітин використовували комплект Promega CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay G7572). Аналіз CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay є гомогенним способом визначення числа життєздатних клітин в культурі на основі кількісного визначення наявності аденозинтрифосфату (АТФ), що сигналізує про наявність метаболічно активних клітин. Планшети для аналізу формували в тому ж форматі, що й для аналізу активності проти RSV, за винятком того, що вірус не додавали при аналізі життєздатності клітин. У кожен ямку додавали по 100 мкл аліквоти реагенту CellTiter-Glo й інкубували при кімнатній температурі протягом 8 хвилин. Люмінесценцію реєстрували із застосуванням багатомаркерного лічильника Perkin Elmer Victor3V.

Аналіз даних

Кожен експеримент виконували з N=5, як для активності проти RSV, так і для аналізу життєздатності клітин. Здобували середнє відсоткове пригнічення числа репліконов за даними 5 експериментів і активність проти RSV аналізували, використовуючи дві моделі лікарської взаємодії, аналіз ізоболограм і/або модель Прічарда.

Аналіз ізоболограм

Ефекти лікарських комбінацій оцінювали за моделлю аддитивності Леве, в якій експериментальні дані аналізували із застосуванням CalcuSyn (Biosoft, м Фергюсон, штат Міссурі), комп'ютерної програми, заснованої на способі Chou-Talalay. Для кожної експериментальної комбінації вираховували показник аддитивності (CI) й ізоболограму. Значення CI <1, 1 і >1 вказують на синергію, адитивний ефект і антагонізм відповідно. У категорії "синергія" CI <0,1 є показником дуже сильної синергії; CI 0,1–0,3 — сильної синергії; CI 0,3–0,7 — синергії, а CI 0,7–0,85 — помірної синергії. Аналіз ізоболограм, який графічно представляє адитивний, синергічний і антагоністичний лікарський ефект, також застосовують для моделювання взаємодії антивірусних ефектів. У цьому поданні значення ефективної концентрації (EC) одного лікарського засобу відкладається на одній осі, а відповідне значення EC другого лікарського засобу відкладається на другій осі; лінія, що з'єднує ці дві точки, представляє кількість кожного лікарського засобу в комбінації, що може знадобитися для досягнення еквівалентного значення EC за умови, що ефекти є адитивними.

Модель Прічарда (MacSynergy II)

Програмне забезпечення MacSynergy II люб'язно надано доктором М. Prichard (Мічиганський університет). Ця програма дозволяє проводити тривимірне дослідження лікарських взаємодій за всіма точками даних, отриманими для комбінування з шаховим розташуванням двох інгібіторів, за моделлю незалежності дій по Бліссу (Bliss Independence Model). Межі довірчих інтервалів визначають за повтором даних. Якщо межі 95 % довірчих інтервалів (CL) не перекривають теоретично розраховану адитивну поверхню, тоді результат взаємодії двох лікарських засобів істотно відрізняється від адитивного ефекту. Величини синергії або антагонізму можна визначити й графічно зобразити в трьох вимірах і показати відносно кількісне уявлення синергії або антагонізму в залежності від зміни концентрацій двох лікарських засобів. Величини синергії і антагонізму засновані на моделі незалежності дій по Бліссу, що передбачає, що обидві сполуки діють на різні мішені незалежно. Набір прогнозованих часткових відповідей faAB за моделлю незалежності дій по Бліссу обчислюється як faAB=faA+faB-faA• faB, де faA і faB являють частку можливих відповідей, наприклад, % інгібування, сполук A і B в кількостях dA і dB відповідно, й описаний % інгібування для комбінації сполук A і B в кількості (dA+dB). Якщо faAB > faA+faB-faA• faB, тоді спостерігається синергія по Бліссу; якщо faAB < faA+faB-faA• faB, тоді спостерігається антагонізм по Бліссу. Величини 95 % синергії / антагонізму є сумою різниць між спостережуваним пригніченням і кордоном 95 % довірчого інтервалу за передбаченням faAB, модель незалежності дій по Бліссу. Для аналізу даних використовували програмне забезпечення MacSynergy II.

Описи величин MacSynergy II <25 μM² % = адитивно; 25–50 μM² % = незначна синергія; 50–100 μM² % = значна синергія; > 100 μM² % = сильна синергія.

Крім того, хоча вищевикладене описано досить детально з використанням ілюстрацій і прикладів для чіткості й зрозумілості, фахівцям в даній галузі слід розуміти, що можливе

внесення численних і різноманітних модифікацій без відхилення від сутності справжнього опису. Отже, необхідно чітко розуміти, що форми, описані в цьому документі, є лише ілюстративними, і передбачається, що вони не мають обмежувати об'єм даного опису, а, швидше за все, охоплювати всі модифікації і альтернативні варіанти в рамках справжнього об'єму й сутності винаходу.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

10 <110> Alios BioPharma, Inc.
Wang, Guangyi
Beigelman, Leonid
Truong, Anh
Stein, Karin Ann

15 <120> АНТИВІРУСНІ СПОЛУКИ

<130> ALIOS.093WO

20 <150> 62200483
<151> 2015-08-03

<150> 62120671
25 <151> 2015-02-25

<160> 4

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

30 <210> 1
<211> 28
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

35 <220>
<223> Основний поліпептид

<400> 1

40 Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu
20 25

45 <210> 2
<211> 35
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

50 <220>
<223> Основний поліпептид

<400> 2

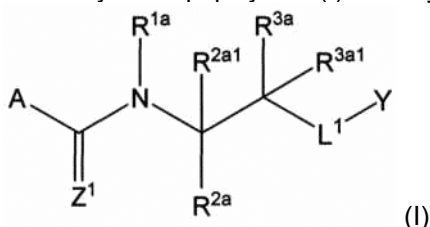
55 Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu
1 5 10 15
Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn Ala Gly
20 25 30
Lys Ser Thr

35

- 5 <210> 3
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
- 10 <220>
 <223> Комбінована ДНК/РНК Молекула: Синтетичний олігонуклеотид
- 15 <400> 3
 ggcscuuaagc aaagusaagt t 21
- 20 <210> 4
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
- 25 <220>
 <223> Комбінована ДНК/РНК Молекула: Синтетичний олігонуклеотид
- 25 <400> 4
 cuugascuuug cuaagagcct t 21

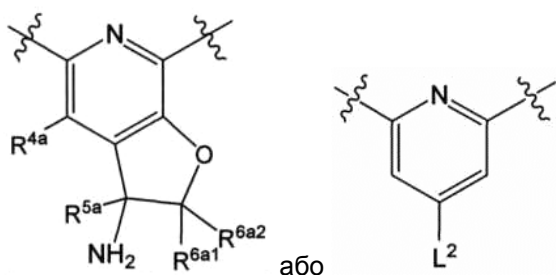
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 30 1. Сполука за формулою (I) з наступною структурою

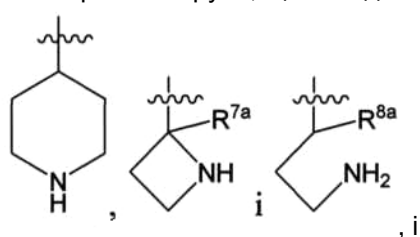


або її фармацевтично прийнятна сіль,
 де:

- 35 L¹ являє собою



L² вибирають з групи, що складається з



А вибирають з групи, що складається з необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного циклоалкенілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу й необов'язково заміщеного гетероциклілу;

5 У вибирають з групи, що складається з необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу й необов'язково заміщеного гетероциклілу;

R^{1a} являє собою водень або незаміщений C_{1-4} алкіл;

R^{2a} та R^{2al} являють собою незалежно водень або незаміщений C_{1-4} алкіл;

R^{3a} і R^{3al} незалежно один від одного являють собою гідрокси, CHF_2 або CF_3 ;

10 R^{4a} вибирають з групи, що складається з водню, галогену, гідрокси, необов'язково заміщеного C_{1-8} алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-8} алкокси та галогеналкілу;

R^{5a} являє собою незаміщений C_{1-6} алкіл або $-(CH_2)_{1-4}OH$;

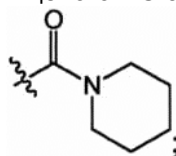
кожний з R^{6a1} та R^{6a2} незалежно вибирають з групи, що складається з водню, галогену, незаміщеного C_{1-6} алкілу та гідрокси;

кожний з R^{7a} та R^{8a} незалежно один від одного являє собою незаміщений C_{1-6} алкіл;

15 у випадку, коли А являє собою феніл, А заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що включає: незаміщений C_{1-4} алкіл, заміщений C_{1-4} алкіл, циклоалкіл, гідрокси, заміщений C_{1-4} алкокси, незаміщений C_{1-4} алкокси, галоген, галогеналкіл, необов'язково заміщений галогеналкокси, нітро, аміно, монозаміщений амін, дизаміщений амін, -О-амідо, сульфеніл, алкоксіалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений

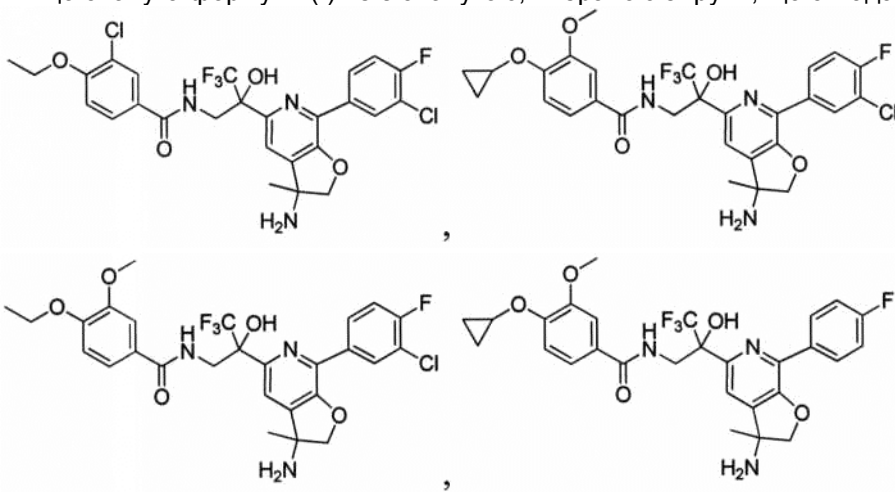
20 моноциклічний гетероарил, необов'язково заміщений моноциклічний гетероцикліл, необов'язково заміщений арил(C_{1-4} алкіл), необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил(C_{1-4} алкіл), необов'язково заміщений моноциклічний гетероцикліл(C_{1-4} алкіл), гідроксіалкіл і аміноалкіл; в якому заміщений C_{1-4} алкокси заміщений одним або більше із замісників, вибраних з групи, що складається з наступних сполук: галоген, гідрокси, C_{1-4} алкіл, ціано, аміно, монозаміщений амін, дизаміщений амін, сульфонамідокарбоніл, гідроксамідин, С-амідо, ацил, С-карбокси, О-карбокси, сульфеніл, S-сульфонамід, О-зв'язана амінокислота і складний ефір вугільної кислоти;

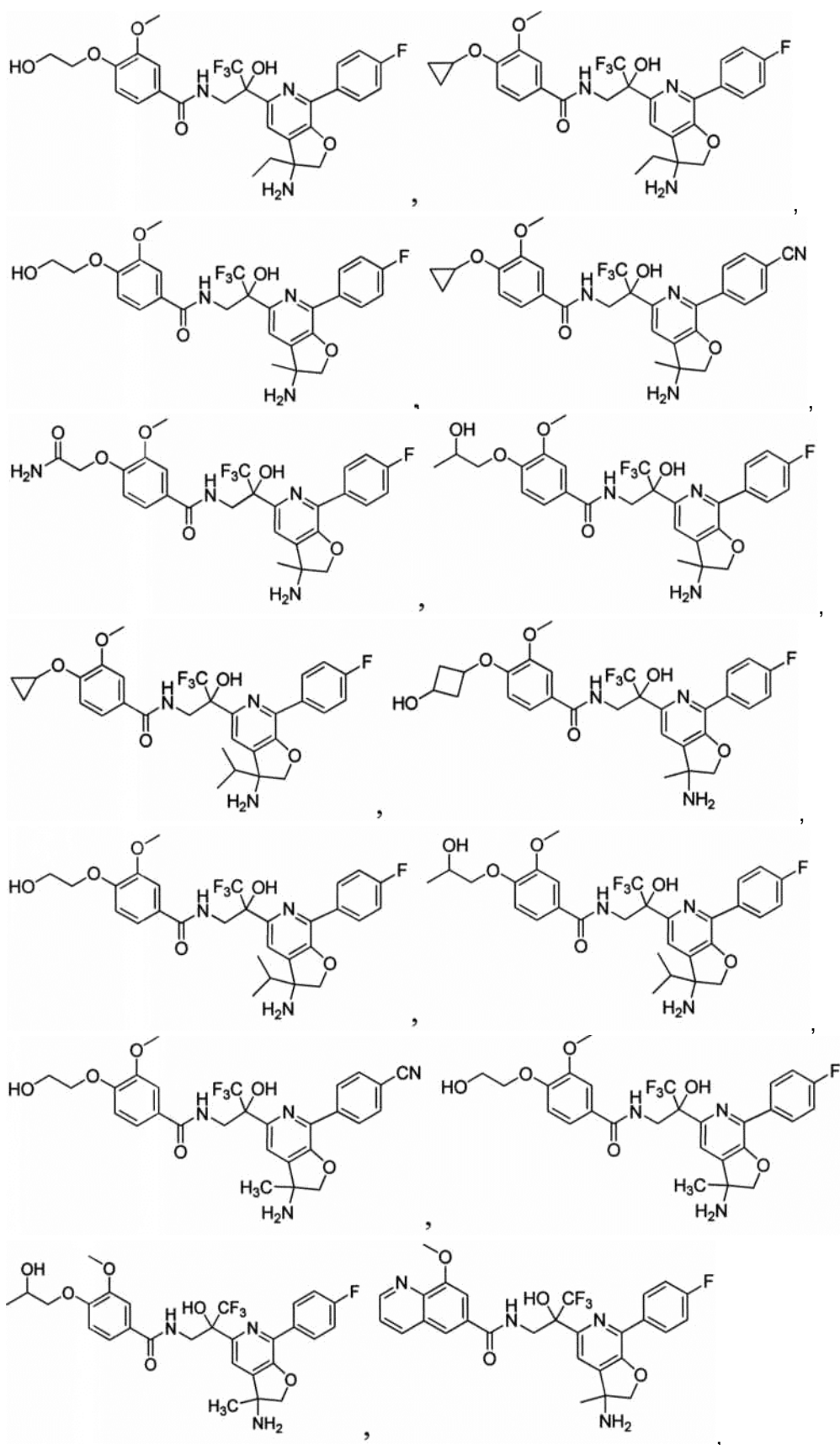
у випадку, коли У заміщений, У заміщений одним або більше R^B , незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, галогену, незаміщеного C_{1-4} алкілу, незаміщеного C_{2-4} алкенілу, незаміщеного C_{2-4} алкінілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного 5- або 6-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного 5- або 6-членного гетероциклілу, гідрокси, C_{1-4} алкокси, алкоксіалкілу, C_{1-4} галогеналкілу, галогеналкокси, незаміщеного ацилу, необов'язково заміщеного -С-карбокси, необов'язково заміщеного -С-амідо, сульфенілу, карбонілу, аміно,



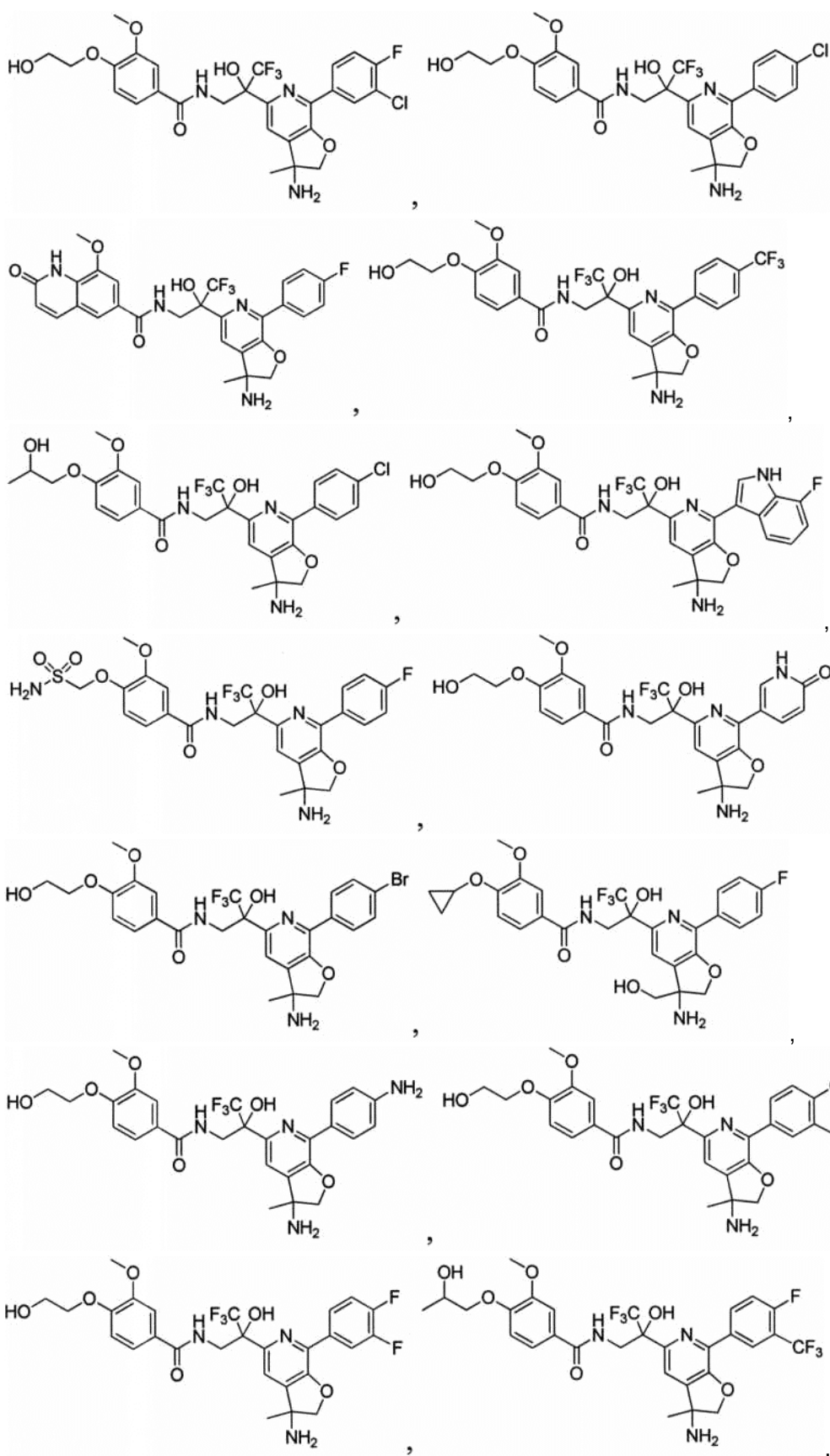
монозаміщеного аміну, дизаміщеного аміну і

35 і якщо сполука формули (I) не є сполукою, вибраною з групи, що складається з:

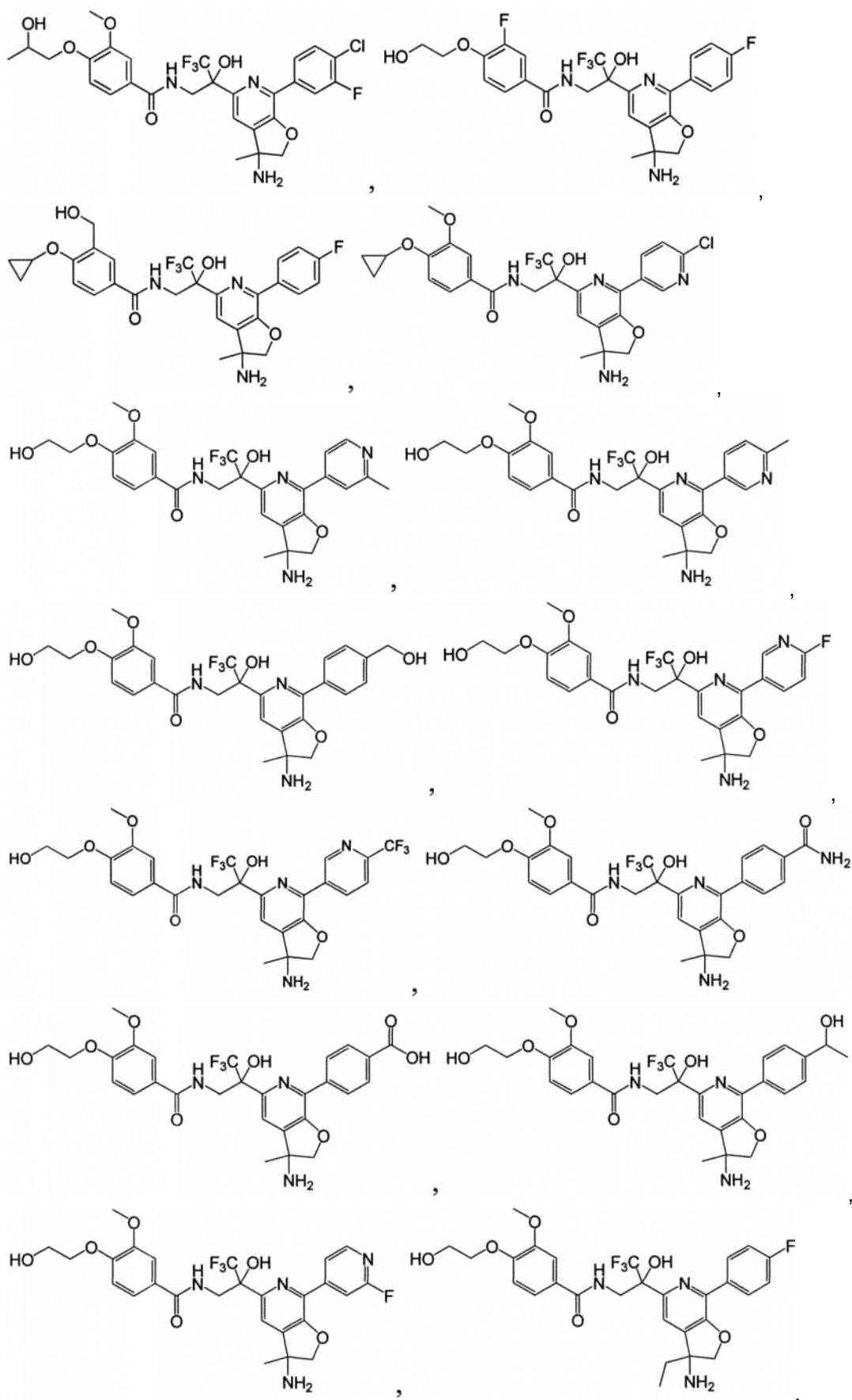




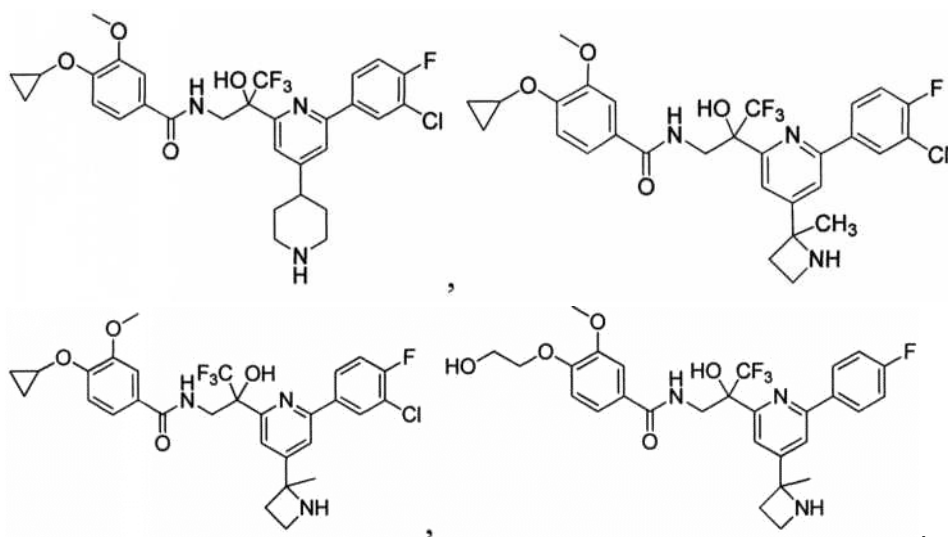
5



5

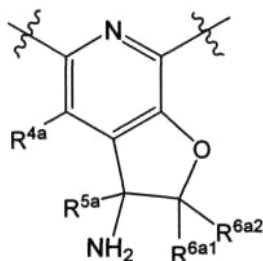


5



або її фармацевтично прийнятною сіллю.

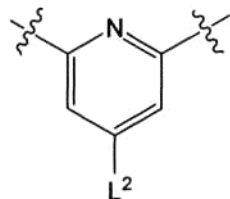
2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{1a} являє собою водень.
- 5 3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{1a} являє собою незаміщений C_{1-4} алкіл.
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{2a} та R^{2al} обидва являють собою водень.
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{2a} являє собою водень, а R^{2al} являє собою незаміщений C_{1-4} алкіл.
- 10 6. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{2a} та R^{2al} обидва являють собою незаміщений C_{1-4} алкіл.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{3a} являє собою гідрокси та R^{3al} являє собою CF_3 .
- 15 8. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{3a} являє собою гідрокси та R^{3al} являє собою CHF_2 .
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де L^1 являє собою



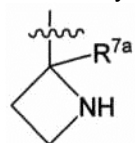
10. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{5a} являє собою незаміщений C_{1-6} алкіл.
- 20 11. Сполука за п. 9, де R^{5a} являє собою $-(CH_2)_{1-4}OH$.
12. Сполука за будь-яким з пп. 9-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{6al} та R^{6a2} кожний являє собою водень.
13. Сполука за будь-яким з пп. 9-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де щонайменше один з R^{6a1} та R^{6a2} являє собою водень та інший з R^{6a1} та R^{6a2} вибирають з групи, що складається з галогену, незаміщеного C_{1-6} алкілу та гідрокси.
- 25 14. Сполука за будь-яким з пп. 9-13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{4a} являє собою водень.
15. Сполука за будь-яким з пп. 9-13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{4a} являє собою галоген.
- 30 16. Сполука за будь-яким з пп. 9-13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{4a} являє собою гідрокси.
17. Сполука за будь-яким з пп. 9-13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{4a} являє собою необов'язково заміщений C_{1-8} алкіл.
- 35 18. Сполука за будь-яким з пп. 9-13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{4a} являє собою необов'язково заміщений C_{1-8} алкокси.

19. Сполука за будь-яким з пп. 9-13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{4a} являє собою галогеналкіл.

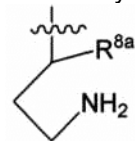
20. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де L^1 являє собою



21. Сполука за п. 20 або її фармацевтично прийнятна сіль, де L^2 являє собою



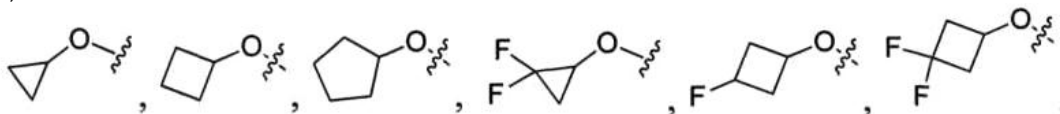
22. Сполука за п. 20 або її фармацевтично прийнятна сіль, де L^2 являє собою

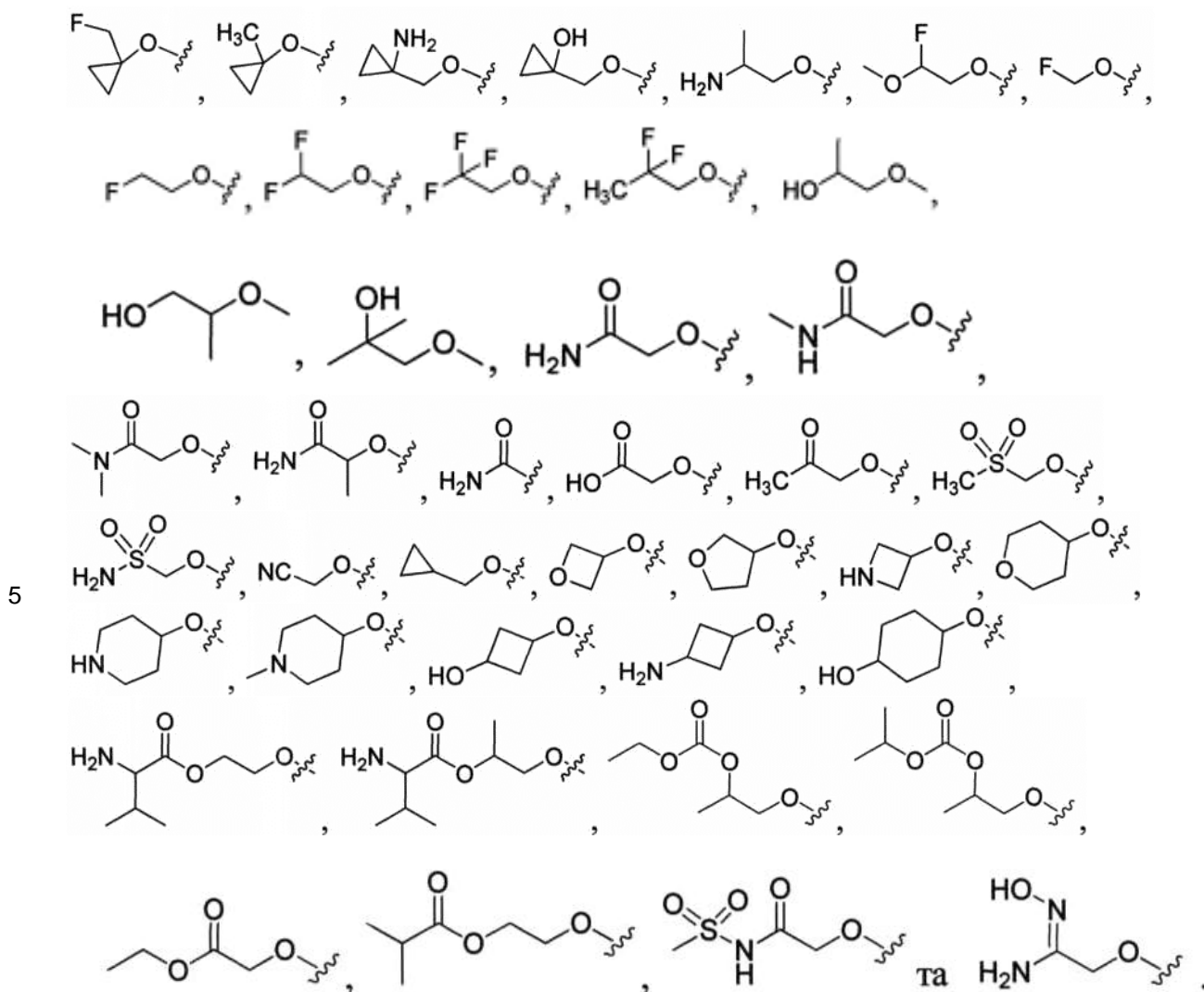


23. Сполука за будь-яким з пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою необов'язково заміщений феніл.

24. Сполука за п. 23 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка включає: незаміщений C_{1-4} алкіл, заміщений C_{1-4} алкіл, циклоалкіл, гідрокси, заміщений C_{1-4} алкокси, незаміщений C_{1-4} алкокси, галоген, галогеналкіл, необов'язково заміщений галогеналкокси, нітро, аміно, монозаміщений амін, дизаміщений амін, -О-амідо, сульфеніл, алкоксіалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил, необов'язково заміщений моноциклічний гетероциклічний гетероарил(C_{1-4} алкіл), необов'язково заміщений моноциклічний гетероциклічний гетероарил(C_{1-4} алкіл), гідроксіалкіл та аміноалкіл.

25. Сполука за п. 23, де А являє собою феніл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка включає: метил, етил, пропіл, бутил, гідрокси, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, фенокси, бром, хлор, фтор, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, ціано, N,N-диметиламін, N,N-діетиламін, N-метил-N-етиламін, N-метиламіно, N-етиламіно, аміно, N-амідо, N-сульфонамідо, алкілтіо, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений імідазол, необов'язково заміщений морфолініл, необов'язково заміщений піразол, необов'язково заміщений піролідініл, необов'язково заміщений піридиніл, необов'язково заміщений піперидиніл, необов'язково заміщений піперидинон, необов'язково заміщений піролідинон, необов'язково заміщений піримідин, необов'язково заміщений піразин, необов'язково заміщений 1,2,4-оксадіазол, -(CH₂)₁₋₄-ОН, -(CH₂)₁₋₂-NH(CH₃), необов'язково заміщений -(CH₂)₁₋₂-імідазол, необов'язково заміщений -(CH₂)₁₋₂-піролідинон, необов'язково заміщений -(CH₂)₁₋₂-імідазолідинон, -O(CH₂)₂-NH₂, -O(CH₂)₂-NH(CH₃), -O(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -O-(CH₂)₂₋₄ОН, -O(CH₂)₂ОСН₃, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂-циклопентанон, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂піролідинон, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂морфолініл, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂триазол, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂імідазол, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂піразол, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂тетрагідрофуран, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂піролідинон, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂тетразол, необов'язково заміщений -O(CH₂)₀₋₂тетразолон, -NH(CH₂)₁₋₂ОН,





26. Сполука за будь-яким з пп. 23-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою дизаміщений феніл.

27. Сполука за будь-яким з пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою необов'язково заміщений гетероарил.

28. Сполука за п. 27, де заміщений гетероарил може бути вибраний з групи, що складається з необов'язково заміщеного імідазолу, необов'язково заміщеного індолу, необов'язково

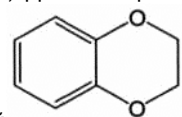
заміщеного тіазолу, необов'язково заміщеного фурану, необов'язково заміщеного тіофену, необов'язково заміщеного піролу, необов'язково заміщеного піридину, необов'язково

заміщеного піримідину, необов'язково заміщеного піразину, необов'язково заміщеного піразолу, необов'язково заміщеного хінолону, необов'язково заміщеного імідазолу, необов'язково

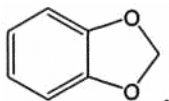
заміщеного оксазолу, необов'язково заміщеного ізоксазолу, необов'язково заміщеного бензоімідазолу, необов'язково заміщеного бензоксазолу, необов'язково заміщеного

29. Сполука за будь-яким з пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою

30. Сполука за п. 29 або її фармацевтично прийнятна сіль, де заміщений гетероцикліл може

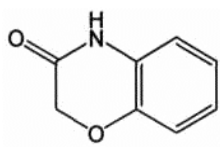


бути вибраний з групи, що включає необов'язково заміщений

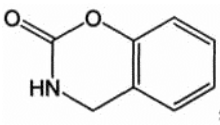


необов'язково заміщений

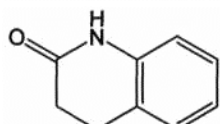
необов'язково заміщений



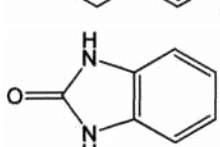
необов'язково заміщений



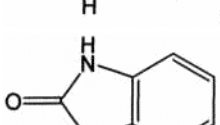
необов'язково заміщений



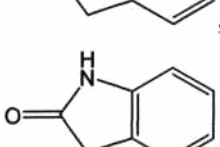
необов'язково заміщений



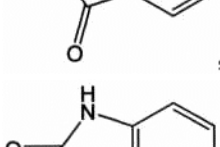
5 необов'язково заміщений



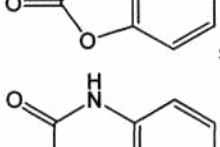
необов'язково заміщений



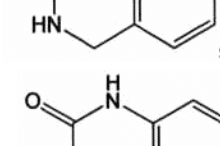
необов'язково заміщений



необов'язково заміщений



і необов'язково заміщений



10 31. Сполука за будь-яким з пп. 1-30 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y являє собою необов'язково заміщений арил.

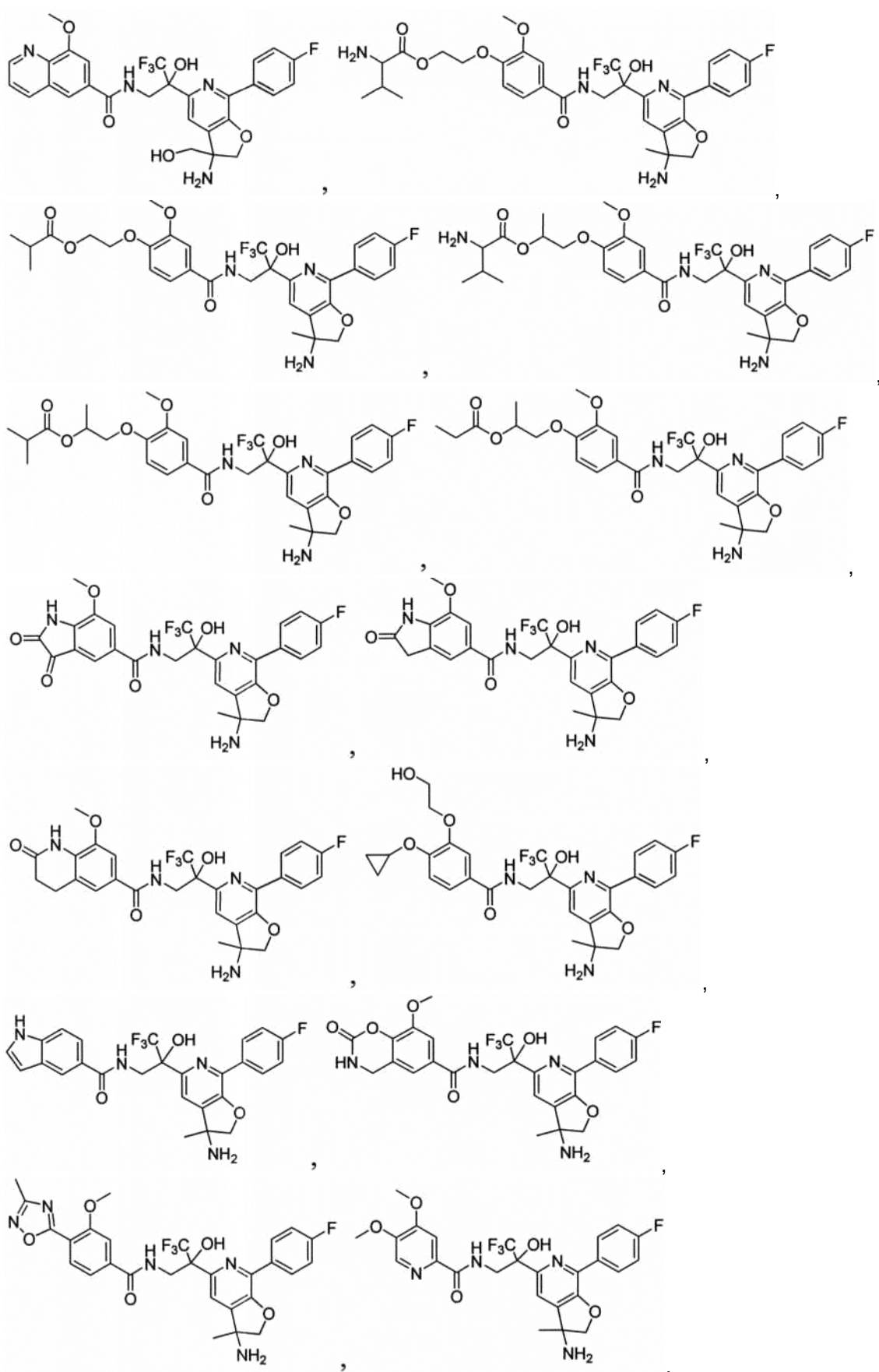
32. Сполука за п. 31 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y являє собою монозаміщений феніл.

15 33. Сполука за п. 31 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y являє собою дизаміщений феніл.

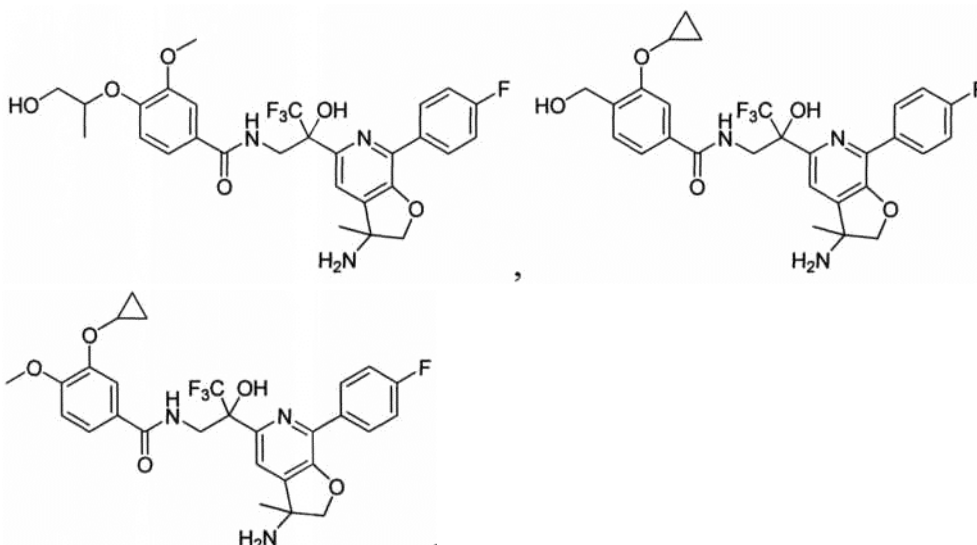
34. Сполука за будь-яким з пп. 1-30 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y являє собою необов'язково заміщений гетероарил.

35. Сполука за будь-яким з пп. 1-30 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y являє собою необов'язково заміщений гетероциклі.

20 36. Сполука за п. 1, де сполука за формулою (I) вибрана з групи, що складається з:

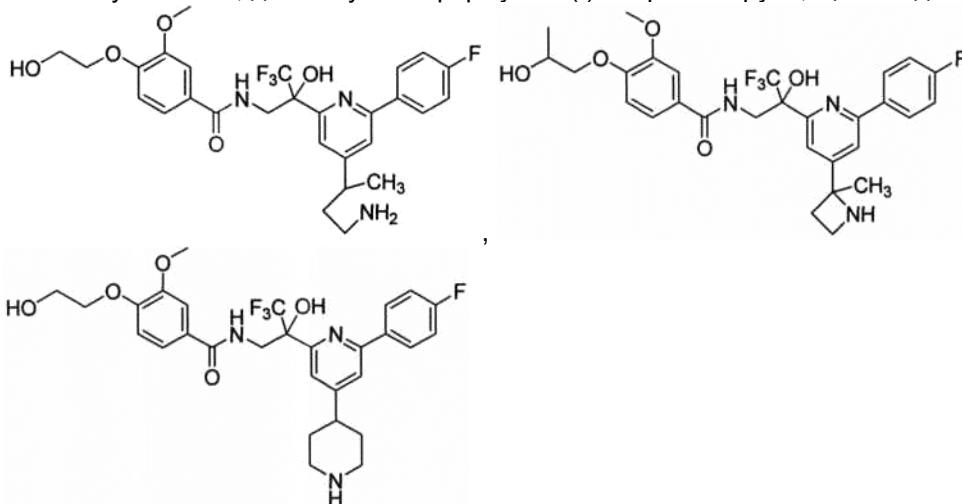


5



або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищезазначених сполук.

37. Сполука за п. 1, де сполука за формулою (I) вибрана з групи, що складається з:



і або її фармацевтично прийнятних солей.

38. Фармацевтична композиція, яка містить ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-37 або її фармацевтично прийнятну сіль, а також фармацевтично прийнятний носій, розчинник, ексципієнт або їхні комбінації.

39. Застосування ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-37 або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції для виготовлення лікарського засобу, призначеного для полегшення симптомів або лікування інфекції, викликаной параміксовірусом.

40. Застосування ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-37 або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу, призначеного для інгібування реплікації параміксовірусу.

41. Застосування ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 39-40, де параміксовірусом є респіраторно-синцитіальний вірус людини.

42. Застосування за будь-яким з пп. 39-40, що додатково включає застосування одного або декількох додаткових антивірусних агентів.

43. Застосування за п. 42, де один або декілька агентів, направлених проти вірусу RSV, вибрані з групи, що складається з антитіла до RSV, інгібітора гібридного білка, інгібітора N-білка, інгібітора полімерази RSV, інгібітора IMPDH, інтерферону та іншої сполуки, яка інгібує вірус RSV або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищезазначених сполук.

44. Застосування за п. 43, яке **відрізняється** тим, що один або більше агентів вибрані з групи, що складається з наступних сполук: RSV-IGIV, палівізумаб, мотавізумаб, 1-циклопропіл-3-[[1-(4-гідроксибутил)бензімідазол-2-іл]метил]імідазо[4,5-с]піридин-2-он (BMS-433771), 4,4'-біс-{4,6-біс-[3-(біс-карбамоїлметилсульфамойл)феніламіно]-(1,3,5)триазин-2-іламіно}-біфеніл-2,2'-дисульфонова кислота (RFI-641), 4,4'-біс[4,6-ді[3-амінофеніл-N,N-біс(2-карбамоїлетил)сульфоніліміно]-1,3,5-триазин-2-іламіно]-біфеніл-2,2'-дисульфонова кислота,

- динатрієва сіль (CL387626), 2-[[2-[[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]аміно]-4-метил-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-метил-3-піридинол (JNJ-2408068), 2-[[6-[[[2-(3-гідроксипропіл)-5-метилфеніл]аміно]метил]-2-[[3-(морфолін-4-іл)пропіл]аміно]бензімідазол-1-іл]метил]-6-метилпіридин-3-ол (TMC-353121), 5,5'-біс[1-(((5-аміно-1Н-тетразоліл)іміно)метил)]2,2',4"-метилідинтрисфенол (VP-14637, MDT-637), N-(2-гідроксіетил)-4-метокси-N-метил-3-(6-метил-[1,2,4]триазоло[3,4-а]фталазин-3-іл)бензолсульфонамід (P13), 2-((2-((1-(2-аміноетил)піперидин-4-іл)аміно)-4-метил-1Н-бензо[d]імідазол-1-іл)метил)-6-метилпіридин-3-ол (R170591), 1,4-біс(3-метилпіридин-4-іл)-1,4-діазепан (C15), (R)-9b-(4-хлорфеніл)-1-(4-фторбензоіл)-2,3-дигідро-1Н-імідазо[1',2':1,2]піроло[3,4-с]піридин-5(9bH)-он (BTA9981), [2,2-біс(докозилоксі-оксиметил)пропіл]-5-ацетамідо-3,5-дидеоокси-4,7,8,9-тетра-О-(натрій-оксисульфеніл)-D-гліцеро-D-галакто-2-нонупіранозид[онат (MBX-300), BTA-C286, N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-амінопіролідін-1-іл)-6-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)-4-хлорфеніл)метансульфонамід (GS-5806), нанотіла, спрямовані проти RSV, пептидний інгібітор злиття (S)-1-(2-фторфеніл)-3-(2-оксо-5-феніл-2,3-дигідро-1Н-бензо[e][1,4]діазепін-3-іл)сечовина (RSV-604), STP-92, iKT-041, 6-{4-[[біфеніл-2-ілкарбоніл]аміно]бензоіл}-N-циклопропіл-5,6-дигідро-4Н-тієно[3,2-d][1]бензазепін-2-карбоксамід (YM-53403), N-циклопропіл-5-(4-(2-(піролідін-1-іл)бензамідо)бензоіл)-5,6,7,10-тетрагідробензо[b]циклопента[d]азепін-9-карбоксамід, 6-(4-(2-(2-окса-7-азаспіро[3,5]нонан-7-іл)нікотинамід)бензоіл)-N-циклопропіл-5,6-дигідро-4Н-бензо[b]тієно[2,3-d]азепін-2-карбоксамід, 4-аміно-8-(3-{{2-(3,4-диметоксифеніл)етил}аміно}пропіл)-6,6-диметил-2-(4-метил-3-нітрофеніл)-1Н-імідазо[4,5-h]-ізохінолін-7,9(6H,8H)-діон, AZ27, рибавірин, 5-етиніл-1-бета-D-рибофуранозилімідазол-4-карбоксамід (EICAR), 4-гідрокси-3-бета-D-рибофуранозилпіразол-5-карбоксамід (піразофурин), 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксимідамід (тарибавірин, вірамідин), (2R,3R,4R,5R)-5-(4-аміно-2-оксопіримідин-1(2H)-іл)-2-(хлорметил)-4-фтор-2-((ізобутирилокси)метил)тетрагідрофуран-3-ілізобутират, (2R,3R,4R,5R)-5-(4-аміно-2-оксопіримідин-1(2H)-іл)-2-(хлорметил)-4-фтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-ілізобутират, ((2R,3R,4R,5R)-5-(4-аміно-2-оксопіримідин-1(2H)-іл)-2-(хлорметил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилтрифосфат, 4-аміно-1-((2R,3R,4R,5R)-5-(хлорметил)-3-фтор-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)піримідин-2(1H)-он, 1,3,4-тіадіазол-2-ілціанамід (LY253963), тетрагідрофуран-3-іл-3-(3-(3-метоксі-4-(оксазол-5-іл)феніл)уреїдо)бензилкарбамат (VX-497), (4E)-6-(4-гідрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)-4-метилгекс-4-еноєва кислота (мікофенолова кислота), 2-морфолін-4-ілетил-(E)-6-(4-гідрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1Н-2-бензофуран-5-іл)-4-метилгекс-4-еноат (мікофеноляту мофетил), інтерферон типу 1, інтерферон типу 2, інтерферон типу 3, олігонуклеотид дволанцюгової РНК, 5-метил-N-[4-(трифторметил)феніл]-ізоксазол-4-карбоксамід (лефлумомід), N-(2-хлор-4-метилфеніл)-2-((1-(4-метоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)тіо)пропанамід (JMN3-003), інтратрахеальний склад рекомбінантного людського CC10 (CG-100), людський імуноглобулін з високим титром (RI-001), не нейтралізуюче моноклональне антитіло до G-білка (mAb 131-2G), ALN-RSV01, ALN-RSV02, Medi-559, Medi-534 та Medi-557 або фармацевтично прийнятних солей вищевказаних сполук.
- 40 45. Спосіб полегшення симптомів або лікування інфекції, викликаной параміксовірусом, що включає введення суб'єкту, який страждає на параміксовірусну інфекцію, ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-37 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтично прийнятної композиції за п. 38.
- 45 46. Спосіб інгібування реплікації параміксовірусу, що включає контактування інфікованої параміксовірусом клітини з ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-37 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтично прийнятної композиції за п. 38.
47. Спосіб за будь-яким з пп. 45 або 46, де параміксовірусом є респіраторно-сцинтальний вірус людини.
- 50 48. Спосіб за п. 45, який додатково включає введення одного або декількох додаткових антивірусних агентів.
49. Спосіб за п. 46, який додатково включає контактування клітини з одним або декількома додатковими антивірусними агентами.
50. Спосіб за п. 48 або 49, де один або декілька додаткових антивірусних агентів є агентом, направленим проти вірусу RSV, вибраним з групи, що складається з антитіла до RSV, інгібітора гібридного білка, інгібітора N-білка, інгібітора полімерази RSV, інгібітора IMPDH, інтерферону та іншої сполуки, яка пригнічує вірус RSV, або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищезазначених сполук.
- 55 51. Спосіб за п. 50, в якому один або кілька додаткових антивірусних агентів вибрані з групи, що складається з наступних сполук: RSV-IGIV, палівізумаб, мотавізумаб, 1-циклопропіл-3-[[1-(4-гідроксибутил)бензімідазол-2іл]метил]імідазо[4,5-с]піридин-2-он (BMS-433771), 4,4"-біс-{4,6-біс-

[3-(біс-карбамоїлметилсульфамоїл)феніламіно]-(1,3,5)триазин-2-іламіно}-біфеніл-2,2'-дисульфонова кислота (RFI-641), 4,4-біс[4,6-ді[3-амінофеніл-N,N-біс(2-карбамоїлетил)сульфоніліміно]-1,3,5-триазин-2-іламіно]біфеніл-2,2'-дисульфонова кислота, динатрієва сіль (CL387626), 2-[[2-[[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]аміно]-4-метил-1H-бензімідазол-1-іл]-6-метил-3-піридинол (JNJ-2408068), 2-[[6-[[[2-(3-гідроксипропіл)-5-метилфеніл]аміно]метил]-2-[[3-(морфолін-4-іл)пропіл]аміно]бензімідазол-1-іл]метил]-6-метилпіридин-3-ол (TMC-353121), 5,5'-біс [1-(((5-аміно-1H-тетразоліл)іміно)метил)]2,2', 4"-метилідинтрисфенол (VP-14637, MDT-637), N-(2-гідроксіетил)-4-метокси-N-метил-3-(6-метил-[1,2,4]триазоло[3,4-a]фталазин-3-іл)бензолсульфонамід (P13), 2-((2-((1(2-аміноетил)піперидин-4-іл)аміно)-4-метил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)метил)-6-метилпіридин-3-ол (R170591), 1,4-біс(3-метилпіридин-4-іл)-1,4-діазепан (C15), (R)-9b-(4-хлорфеніл)-1-(4-фторбензоїл)-2,3-дигідро-1H-імідазо[1',2':1,2]піроло[3,4-c]піридин-5 (9bH)-он (BTA9981), [2,2-біс(докозилокси-оксиметил)пропіл-5-ацетамідо-3,5-дидеоокси-4,7,8,9-тетра-О-(натрій-оксісульфоніл)-D-гліцеро-D-галакто-2-нонупіранозид]онат (MBX-300), BTA-C286, N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-амінопіролідин-1-іл)-6-метилпіримідин[1,5-a]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоніл)-4-хлорфеніл)метансульфонамід (GS-5806), нанотіла, направлені проти RSV, пептидний інгібітор злиття, (S)-1-(2-фторфеніл)-3-(2-оксо-5-феніл-2,3-дигідро-1H-бензо[e][1,4]діазепін-3-іл)сечовина (RSV-604), STP-92, iKT-041, 6{4-((біфеніл-2-ілкарбоніл)аміно)бензоїл}-N-циклопропіл-5,6-дигідро-4H-тієно[3,2-d][1]бензазепін-2-карбоксамід (YM-53403), N-циклопропіл-5-(4-(2-(піролідин-1-іл)бензамідо)бензоїл)-5,6,7,10-тетрагідробензо[b]циклопентил[d]азепін-9-карбоксамід, 6-(4-(2-(2-окса-7-азаспіро[3,5]нонан-7-іл)нікотинамід)бензоїл)-N-циклопропіл-5,6-дигідро-4H-бензо[b]тієно[2,3-d]азепін-2-карбоксамід, 4-аміно-8-(3-((2-(3,4-диметоксифеніл)етил)аміно)пропіл)-6,6-диметил-2-(4-метил-3-нітрофеніл)-1H-імідазо[4,5-h]-ізохінолін-7,9(6H,8H)-діон, AZ27, рибавірин, 5-етиніл-1-бета-D-рибофуранозилімідазол-4-карбоксамід (EICAR), 4-гідрокси-3-бета-D-рибофуранозилпіразол-5-карбоксамід (піразофурин), 1-((2R,3R,4S,5R)-3, 4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксімідамід (тарибавірин, вірамідин), (2R,3R,4R,5R)-5-(4-аміно-2-оксопіримідин-1(2H)іл)-2-(хлорметил)-4-фтор-2-((ізобутирилокси)метил)тетрагідрофуран-3-ілізобутират, (2R,3R,4R,5R)-5-(4-аміно-2-оксопіримідин-1(2H)іл)-2-(хлорметил)-4-фтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-ілізобутират, ((2R,3R,4R,5R)-5-(4-аміно-2-оксопіримідин-1(2H)іл)-2-(хлорметил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилтрифосфат, 4-аміно-1-((2R,3R,4R,5R)-5-(хлорметил)-3-фтор-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)піримідин-2(1H)-он, 1,3,4-тіадіазол-2-ілціанамід (LY253963), тетрагідрофуран-3-іл-3-(3-(3-метокси-4-(оксазол-5-іл)феніл)уреїдо)бензилкарбамат (VX-497), (4E)-6-(4-гідрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)-4-метилгекс-4-еноєва кислота (мікофенолова кислота), 2-морфолін-4-ілетил-(E)-6-(4-гідрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1H-2-бензофуран-5-іл)-4-метилгекс-4-еноат (мікофенолату мофетил), інтерферон типу 1, інтерферон типу 2, інтерферон типу 3, олігонуклеотид дволанцюжкової РНК, 5-метил-N-[4-(трифторметил)феніл]-ізоксазол-4-карбоксамід (лефлумомід), N-(2-хлор-4-метилфеніл)-2-((1-(4-метоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)тіо)пропанамід (JMN3-003), інтратрахеальний склад рекомбінантного людського CC10 (CG-100), людський імуноглобулін з високим титром (RI-001), не нейтралізуюче моноклональне антитіло до G-білка (mAb 131-2G), ALN-RSV01, ALN-RSV02, Medi-559, Medi-534 і Medi-557 або фармацевтично прийнятні солі будь-якої з вищезазначених сполук.

Фіг. 1

| Назва або номер CAS | Назва за IUPAC | Структура |
|---------------------|--|-----------|
| BMS-433771 | 1-циклопропіл-3-[[[1-(4-гідроксибутил)бензimidазол-2-іл]метил]imidazo[4,5-c]піридин-2-он | |
| VP-14637 (MDT-637) | 5,5'-біс[1-(((5-аміно-1H-тетразоліл)іміно)метил)]2,2',4''-метилідинтрисфенол | |
| JNJ-2408068 | 2-[[2-[[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]аміно]-4-метил-1H-бензimidазол-1-іл]-6-метил-3-піридинол | |

Фіг. 1 (продовження)

| Назва або номер CAS | Назва за IUPAC | Структура |
|---------------------|---|-----------|
| TMC-353121 | 2-[[[6-[[[2-(3-гідроксипропіл)-5-метилфеніл]аміно]метил]-2-[[3-(морфолін-4-іл)пропіл]аміно]бензimidазол-1-іл]метил]-6-метилпіридин-3-ол | |
| P13 | N-(2-гідроксиетил)-4-метокси-N-метил-3-(6-метил-[1,2,4]тріазоло[3,4-a]фталазин-3-іл)бензолсульфонамід | |
| C15 | 1,4-біс(3-метилпіридин-4-іл)-1,4-діазепан | |

Фіг. 1 (продовження)

| Назва або номер CAS | Назва за IUPAC | Структура |
|---------------------|--|-----------|
| R170591 | 2-((2-((1-(2-аміноетил)піперидин-4-іл)аміно)-4-метил-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)метил)-6-метилпіридин-3-ол | |
| ВТА9981 | (R)-9b-(4-хлорфеніл)-1-(4-фторбензоїл)-2,3-дигідро-1H-імідазо[1',2':1,2]піроло[3,4-c]піридин-5(9bH)-он (ВТА9981) | |
| RSV-604 | (S)-1-(2-фторфеніл)-3-(2-оксо-5-феніл-2,3-дигідро-1H-бензо[e][1,4]діазепін-3-іл)сечовина | |

Фіг. 1 (продовження)

| Назва або номер CAS | Назва за IUPAC | Структура |
|---------------------|--|-----------|
| YM-53403 | 6-{4-[(біфеніл-2-ілкарбоніл) аміно]бензоїл}-N-циклопропіл-5,6-дигідро-4H-тієно[3,2-d][1]бензазепін-2-карбоксамід | |

Фіг. 1 (продовження)

| Назва або номер CAS | Назва за IUPAC | Структура |
|---------------------|--|---|
| RFI-641 | 4,4''-біс-[4,6-біс-[3-(біс-карбамоїлметил-сульфамойл)-феніламіно]-(1,3,5)тріазин-2-іламіно]-біфеніл-2,2''-дисульфонова кислота | <p>$R = N(CH_2CONH_2)_2$</p> |
| EICAR | 5-етиніл-1-бета-D-рибофуранозилімідазол-4-карбоксамід | |

Фіг. 1 (продовження)

| Назва або номер CAS | Назва за IUPAC | Структура |
|---------------------|--|-----------|
| лефлумомід | 5-метил-N-[4-(трифторметил) феніл]-ізоксазол-4-карбоксамід | |
| JMN3-003 | N-(2-хлор-4-метилфеніл)-2-((1-(4-метоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)тіо)пропанамід | |
| MBX300 | [2,2-біс(докозиокси-оксиметил)пропіл-5-ацетатоамідо-3,5-дидеокси-4,7,8,9-тетра-О-(натрій-оксисульфоніл)-D-гліцеро-D-галакто-2-нонупіранозид]онат | |

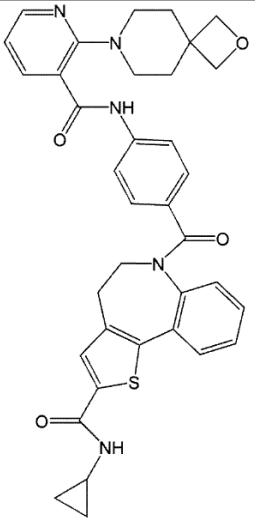
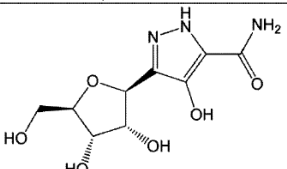
Фіг. 1 (продовження)

| Назва або номер CAS | Назва за IUPAC | Структура |
|---------------------|--|-----------|
| GS-5806 | N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-амінопіролідин-1-іл)-6-метилпіразоло[1,5-a]піримідин-2-іл) піперидин-1-карбоніл)-4-хлорфеніл) метансульфонамід | |
| | N-циклопропіл-5-(4-(2-(піролідин-1-іл)бензамідо)бензоїл)-5,6,7,10-тетрагідробензо[b]циклопента[d]азепін-9-карбоксамід | |

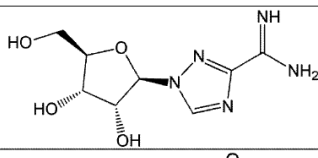
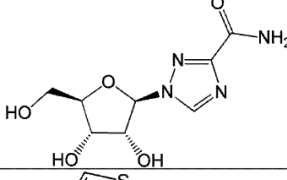
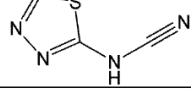
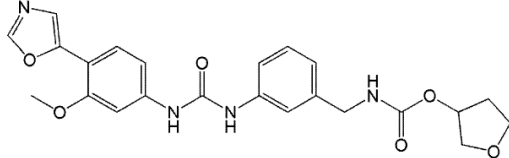
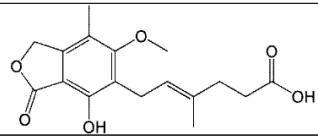
Фіг. 1 (продовження)

| Назва або номер CAS | Назва за IUPAC | Структура |
|---------------------|--|-----------|
| 851658-10-1 | 4-аміно-8-(3-([2-(3,4-диметоксифеніл)етил]аміно)пропіл)-6,6-диметил-2-(4-метил-3-нітрофеніл)-1H-імідазо[4,5-г]ізохінолін-7,9(6H,8H)-діон | |

Фіг. 1 (продовження)

| Назва або номер CAS | Назва за IUPAC | Структура |
|---------------------|---|--|
| AZ27 | 6-(4-(2-(2-окса-7-азаспіро[3,5]нонан-7-іл)нікотинамідо)бензоіл)-N-циклопропіл-5,6-дигідро-4H-бензо[b]тієно[2,3-d]азепін-2-карбоксамід |  |
| піразофурин | 4-гідрокси-3-бета-D-рибофуранозилпіразол-5-карбоксамід |  |

Фіг. 1 (продовження)

| Назва або номер CAS | Назва за IUPAC | Структура |
|-------------------------|---|---|
| Тарібавірин (вірамідин) | 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксимідамід |  |
| рибавірин | 1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід |  |
| LY253963 | 1,3,4-тіадіазол-2-ілціанамід |  |
| VX-497 | тетрагідрофуран-3-іл 3-(3-(3-метокси-4-(оксазол-5-іл)феніл)уреїдо)бензилкарбамат |  |
| мікофенолова кислота | (4E)-6-(4-гідрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-5-іл)-4-метилгекс-4-єноєва кислота |  |

Фіг. 1 (продовження)

| Назва або номер CAS | Назва за IUPAC | Структура |
|----------------------|--|-----------|
| мікофенолята мофтеїл | 2-морфолін-4-ілетил (E)-6-(4-гідрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-1H-2-бензофуран-5-іл)-4-метилгекс-4-еноат | |
| | (2R,3R,4R,5R)-5-(4-аміно-2-оксопіримідин-1(2H)-іл)-2-(хлорметил)-4-фтор-2-((ізобутирилокси)метил)тетрагідрофуран-3-іл ізобутират | |
| | (2R,3R,4R,5R)-5-(4-аміно-2-оксопіримідин-1(2H)-іл)-2-(хлорметил)-4-фтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл ізобутират | |
| | 4-аміно-1-((2R,3R,4R,5R)-5-(хлорметил)-3-фтор-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)піримідин-2(1H)-он | |

Фіг. 1 (продовження)

| Назва або номер CAS | Назва за IUPAC | Структура |
|---------------------|---|-----------|
| | ((2R,3R,4R,5R)-5-(4-аміно-2-оксопіримідин-1(2H)-іл)-2-(хлорметил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил трифосфат | |