

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034868**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.03.31

(21) Номер заявки

201690371

(22) Дата подачи заявки

2014.09.10

(51) Int.Cl. *C07D 237/24* (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *C07D 487/14* (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) *C07D 487/22* (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) *C07D 498/04* (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01) *C07D 498/22* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *C07D 401/08* (2006.01)
C07D 409/10 (2006.01) *C07D 401/10* (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) *C07D 403/04* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 403/06* (2006.01)
C07D 473/00 (2006.01) *C07D 403/08* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 403/10* (2006.01)

(54) **ПИРИДАЗИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**(31) **61/877,171**(32) **2013.09.12**(33) **US**(43) **2016.08.31**(86) **PCT/US2014/055018**(87) **WO 2015/038660 2015.03.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЯНССЕН БАЙОФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

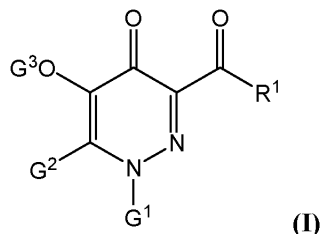
Бейгельман Леонид, Хендрик**Роберт Тань, Стойчева Антица****Димитрова, Деваль Жером, Стивенс****Сара Катерина (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н., Назина Е.Е. (RU)

(56) **WO-A1-2011120153**
US-A1-20090281107
WO-A1-2010090737

(57) В документе описаны пиридазиновые соединения формулы (I), фармацевтические композиции, содержащие одно или более пиридазиновых соединений, и способы синтеза указанных соединений. Кроме того, в настоящем документе описаны способы облегчения и/или лечения пиридазиновыми соединениями заболевания и/или состояния, включая ортомиксовирусную инфекцию. Примеры ортомиксовирусной инфекции включают инфекцию гриппа.

**B1****034868****034868****B1**

Включение приоритетных заявок на патент посредством ссылки

Любые и все заявки на патент, в отношении которых испрашен приоритет в данной стране или за рубежом, например, в информационном листке настоящей заявки на патент или в ходатайстве, поданном вместе с настоящей заявкой на патент, включены в данное описание посредством ссылки в соответствии с Разделом 37 свода федеральных нормативных актов США (CFR), п. 1.57, и Правилами 4.18 и 20.6.

Перечень последовательностей

Настоящая заявка на патент подается вместе с перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей представлен в виде файла под названием ALIOS081, дата создания файла 9 сентября 2014, размер файла 4 кб. Информация, содержащаяся в электронном формате в перечне последовательностей, включена в данное описание во всей ее полноте посредством ссылки.

Уровень техники

Область техники

Настоящая заявка относится к области химии, биохимии и медицины. Более конкретно в настоящем документе описаны пиридазиновые соединения, фармацевтические композиции, содержащие одно или более пиридазиновых соединений, а также способы синтеза указанных соединений. Кроме того, в настоящем документе описаны способы облегчения и/или лечения ортомиксовирусной вирусной инфекции при помощи одного или более пиридазиновых соединений.

Описание

Вирусы семейства Orthomyxoviridae представляют собой вирусы с отрицательно полярной одноцепочечной РНК. Семейство Orthomyxoviridae включает несколько родов, включая Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C, Isavirus и Thogotovirus. Вирусы гриппа (роды Influenzavirus) могут вызывать респираторные вирусные инфекции, включая вирусные инфекции верхних и нижних дыхательных путей. Респираторные вирусные инфекции являются основной причиной смерти миллионов людей каждый год. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей поражают нос, пазухи, глотку и/или гортань. Вирусные инфекции нижних дыхательных путей поражают дыхательную систему ниже голосовых связок, включая трахею, первичные бронхи и легкие.

Краткое описание

Некоторые варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Другие варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к способам облегчения и/или лечения ортомиксовирусной вирусной инфекции, которые могут включать введение субъекту, страдающему от ортомиксовирусной вирусной инфекции, эффективное количество одного или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемую соль. Другие варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к применению одного или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для облегчения и/или лечения ортомиксовирусной инфекции. Другие варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к соединениям формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли, которые можно применять для облегчения и/или лечения ортомиксовирусной вирусной инфекции. Некоторые варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к способам облегчения и/или лечения ортомиксовирусной вирусной инфекции, которые могут включать приведение клетки, зараженной ортомиксовирусом, в контакт с эффективным количеством одного или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композицией, содержащей одно или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемую соль. Некоторые варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к способам предотвращения ортомиксовирусной инфекции, которые могут включать введение субъекту эффективного количества одного или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемую соль. Так, например, ортомиксовирусная инфекция может представлять собой вирусную инфекцию гриппа (например, грипп А, В и/или С).

Некоторые варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования репликации ортомиксовируса, который может включать приведение клеток, зараженных ортомиксовирусом, в контакт с эффективным количеством одного или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композицией, содержащей одно или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемую соль указанных соединений. Так, например, ортомиксовирусная инфекция может представлять собой вирусную инфекцию гриппа (например, грипп А, В и/или С). Другие варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования эндонуклеазной активности эндонуклеазы вируса гриппа, который может включать приведение активного центра эндонуклеазы в контакт с эффективным количеством одного или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композицией, содержащей одно или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически

приемлемую соль. Эти и другие варианты реализации настоящего описания более подробно описаны ниже.

Краткое описание чертежа

На чертеже представлены примеры агентов против гриппа.

Подробное описание

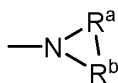
Вирус гриппа представляет собой вирус отрицательно полярной одноцепочечной РНК и является членом семьи Orthomyxoviridae. В настоящее время существует три вида гриппа: грипп А, грипп В и грипп С. Грипп А содержит липидную мембрану, полученную от клетки-хозяина, содержащую гемагглютинин, нейраминидазу и белки М2, которые выступают над поверхностью вируса. Грипп А далее классифицируют на основании гемагглютинина (Н или НА) и нейраминидазы (N). Существует примерно 16 Н антигенов (от Н1 до Н16) и 9 N антигенов (от N1 до N9). Вирус гриппа А включает несколько подтипов, включая H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H7N9, H9N2 и H10N7. Полимераза вируса гриппа представляет собой гетеротример, состоящий из трех субъединиц, кислот полимеразы (РА), основной полимеразы 1 (PB1) и основной полимеразы 2 (PB2). Указанная полимеразы отвечает за репликацию и транскрипцию вирусной РНК в ядра инфицированных клеток. Субъединица РА содержит эндонуклеазный активный центр. Эндонуклеазная активность РА отщепляет клеточную мРНК, которая затем применяется субъединицей PB1 в качестве праймера для синтеза вирусных мРНК.

Вирусы гриппа могут передаваться от человека к человеку при прямом контакте с содержащими инфекцию выделениями и/или загрязненными поверхностями или объектами. Осложнения от вирусной инфекции гриппа включают пневмонию, бронхит, обезвоживание, пазушные и ушные инфекции. Лекарственные средства, одобренные в настоящее время Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения инфекции гриппа, включают ограниченное количество ингибиторов нейраминидазы и ингибиторов белков М2. Примеры одобренных ингибиторов нейраминидазы и ингибиторов белков М2 включают амантадин, римантадин, Relenza® (занамивир, Glaxo-SmithKline) и Tamiflu® (осельтамивир, Genentech).

Определения

Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Все патенты, заявки на патент, опубликованные заявки и другие публикации, упоминаемые в настоящем документе, включены в настоящий документ в качестве ссылки во всей их полноте, если не указано иное. В случае, когда имеется множество определений для термина, используемого в настоящем документе, преобладает то определение, которое приведено в данном разделе, если не указано иное.

В настоящем документе любая(ые) группа(ы) R, такая(ие) как, не ограничиваясь ими, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶, представляет(ют) собой заместитель, который может быть присоединен к указанному атому. Группа R может быть замещенной или незамещенной. Если по отношению к двум группам R применяется определение "совместно", то указанные группы R и атомы, к которым они присоединены, могут образовывать циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероцикл. Например, не ограничиваясь ими, если по отношению к R^a и R^b из группы NR^aR^b указано определение "совместно", это означает, что они ковалентно связаны друг с другом с образованием кольца



Кроме того, если по отношению к двум группам R указано, что они "совместно" с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют кольцо в качестве альтернативы, то группы R могут быть не ограничены переменными или заместителями, определенными ранее.

В случаях, когда группа описана как "необязательно замещенная", такая группа может быть незамещенной или замещенной одним или более из указанных заместителей. Аналогичным образом, когда группа описана как "незамещенная или замещенная", если она замещена, заместитель(заместители) могут быть выбраны из одного или более указанных заместителей. Если заместители не указаны, это означает, что обозначенная "необязательно замещенная" или "замещенная" группа может быть замещена одной или более группой(группами), индивидуально и независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(алкила), гетероарил(алкила), (гетероциклил)алкила, гидрокси, алкокси, ацила, циано, галогена, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, О-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксо, О-карбоксо, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, азидо, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо, амина, монозамещенной аминогруппы и дизамещенной аминогруппы.

В настоящем документе обозначение "от C_a до C_b", где a и b представляют собой целые числа, относится к числу атомов углерода в алкильной, алкенильной или алкинильной группе или к числу атомов углерода в кольце циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной

группы. То есть указанные алкил, алкенил, алкинил, циклоалкильное кольцо(кольца), циклоалкенильное кольцо(кольца), арильное кольцо(кольца), гетероарильное кольцо(кольца) или гетероциклическое кольцо(кольца) могут содержать от а до b, включительно, атомов углерода. Так, например, "C₁-C₄ алкильная" группа относится ко всем алкильным группам, содержащим от 1 до 4 атомов углерода, т.е. CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- и (CH₃)₃C-. Если в отношении алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклической группы не обозначены а и b, подразумевается широчайший диапазон, описанный в определениях в настоящем документе.

В настоящем документе термин "алкил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей полностью насыщенную (без двойных или тройных связей) углеводородную группу. Алкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода (всякий раз, когда она упоминается в настоящем документе, числовой диапазон, такой как "1 до 20" относится к каждому целому числу в заданном диапазоне; например "от 1 до 20 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д., вплоть до 20 атомов углерода, хотя настоящее определение охватывает также определение термина "алкил", где не обозначен никакой числовой диапазон). Алкильная группа также может представлять собой алкил среднего размера, содержащий от 1 до 10 атомов углерода. Алкильная группа также может представлять собой низший алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа в соединениях может быть обозначена как "C₁-C₄ алкил" или другим подобным обозначением. Только в качестве примера "C₁-C₄ алкил" указывает на то, что в алкильной цепи содержится от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная цепь выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и т-бутила. Типичные алкильные группы включают, но никоим образом не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил (неразветвленный и разветвленный) и гексил (неразветвленный и разветвленный). Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе термин "алкенил" относится к алкильной группе, содержащей в неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи одну или более двойных связей. Примеры алкенильных групп включают алленил, винилметил и этенил. Алкенильная группа может быть замещенной или незамещенной.

При использовании в настоящем документе термин "алкинил" относится к алкильной группе, содержащей одну или более тройных связей в неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи. Примеры алкинилов включают этинил и пропирил. Алкинильная группа может быть замещенной или незамещенной.

При использовании в настоящем документе термин "циклоалкил" относится к полностью насыщенной (без двойных или тройных связей) моно- или мультициклической углеводородной системе колец. Когда система колец состоит из двух или более колец, кольца могут быть соединены конденсированным образом. Циклоалкильные группы могут содержать от 3 до 10 атомов в кольце(кольцах) или от 3 до 8 атомов в кольце(кольцах). Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Типичные циклоалкильные группы включают, но ни в коем случае не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

При использовании в настоящем документе термин "циклоалкенил" относится к моно- или мультициклической углеводородной системе колец, содержащей одну или более двойных связей по меньшей мере в одном кольце; хотя если содержится более одной, то двойные связи не могут сформировать полностью делокализованную систему пи-электронов по всем кольцам (в противном случае группа будет "арилом", как определено в настоящем документе). Когда он состоит из двух или более колец, кольца могут быть соединены вместе конденсированным способом. Циклоалкенильная группа может быть замещенной или незамещенной.

При использовании в настоящем документе термин "арил" относится к карбоциклической (только углерод) моноциклической или мультициклической ароматической системе колец (включая конденсированные системы колец, где два карбоциклических кольца делят химическую связь), которая имеет полностью делокализованную систему пи-электронов по всем кольцам. Число атомов углерода в арильной группе может варьироваться. Например, арильная группа может представлять собой C₆-C₁₄ арильную группу, C₆-C₁₀ арильную группу или C₆ арильную группу. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

При использовании в настоящем документе термин "гетероарил" относится к моноциклической или мультициклической ароматической системе колец (системе колец с полностью делокализованной системой пи-электронов), которая(ые) содержит(ат) один или более гетероатомов, т.е. элемент, отличный от углерода, включая, но не ограничиваясь ими, азот, кислород и серу. Число атомов в кольце(ах) гетероарильной группы может варьироваться. Например, гетероарильная группа может содержать от 4 до 14 атомов в кольце(ах), от 5 до 10 атомов в кольце(ах) или от 5 до 6 атомов в кольце(ах). Кроме того, указанный термин "гетероарил" включает конденсированные системы колец, где два кольца, таких как по меньшей мере одно арильное кольцо и по меньшей мере одно гетероарильное кольцо или по меньшей

мере два гетероарильных кольца, делят по меньшей мере одну химическую связь. Примеры гетероарильных колец включают, но не ограничиваются ими, фуран, фуразан, тиофен, бензотиофен, фталазин, пиррол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, тиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, бензотиазол, имидазол, бензимидазол, индол, индазол, пиразол, бензопиразол, изоксазол, бензоизоксазол, изотиазол, триазол, бензотриазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, пурин, птеридин, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, циннолин и триазин. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

При использовании в настоящем документе термин "гетероцикл" или "гетероалицикл" относится к трех-, четырех-, пяти-, шести-, семи-, восьми-, девяти-, десяти- вплоть до 18-членной моноциклической, бициклической и трициклической системе колец, в которой атомы углерода вместе с от 1 до 5 гетероатомами составляют указанную систему колец. Гетероцикл может необязательно содержать одну или более ненасыщенных связей, расположенных таким образом, однако, чтобы делокализованная система π -электронов не возникала по всем кольцам. Гетероатом(ы) представляет собой элемент, отличный от углерода, включая, но не ограничиваясь ими, кислород, серу и азот. Гетероцикл может дополнительно содержать одну или более карбонильных или тиокарбонильных функциональных групп, таким образом, данное определение включает оксосистемы и тиосистемы, такие как лактамы, лактоны, циклические имиды, циклические тиоимиды и циклические карбаматы. Когда система колец состоит из двух или более колец, кольца могут быть соединены конденсированным образом. Кроме того, любые атомы азота в гетероциклиле или гетероалициклиле могут быть кватернизированы. Гетероциклические или гетероалициклические группы могут быть незамещенными или замещенными. Примеры таких "гетероциклических" или "гетероалициклических" групп включают, но не ограничиваются ими, 1,3-диоксин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, 1,2-диоксолан, 1,3-диоксолан, 1,4-диоксолан, 1,3-оксатиан, 1,4-оксатиин, 1,3-оксатиолан, 1,3-дитиол, 1,3-дитиолан, 1,4-оксатиан, тетрагидро-1,4-тиазин, 2Н-1,2-оксазин, малеимид, сукцинимид, барбитуровую кислоту, тиобарбитуровую кислоту, диоксопиперазин, гидантоин, дигидроурацил, триоксан, гексагидро-1,3,5-триазин, имидазолин, имидазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, оксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазолин, тиазолидин, морфолин, оксиран, N-оксид пиперидина, пиперидин, пиперазин, пирролидин, пирролидон, пирролидинон, 4-пиперидон, пиразолин, пиразолидин, 2-оксопирролидин, тетрагидропиран, 4Н-пиран, тетрагидротиопиран, тиаморфолин, тиаморфолина сульфоксид, тиаморфолина сульфон и бензоконденсированные аналоги указанных соединений (например, бензимидазолидинон, тетрагидрохинолин и 3,4-метилendioксифенил).

При использовании в настоящем документе термин "алкилен" относится к неразветвленной или разветвленной полностью насыщенной (без двойных или тройных связей) связывающей углеводородной группе, которая соединяет фрагменты молекул при помощи концевых атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются ими, группы метилена ($-\text{CH}_2-$), этилена ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), пропилена ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) и бутилена ($-(\text{CH}_2)_4-$). Группа "низшего алкилена" относится к алкиленовой группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. Низшая алкиленовая группа и алкиленовая группа могут быть замещены путем замены одного или более водорода нижней алкиленовой группы или алкиленовой группы заместителем(ями), перечисленными в определении "замещенный".

При использовании в настоящем документе термин "алкенилен" относится к неразветвленной или разветвленной связывающей углеводородной группе, содержащей одну или более двойных связей, которые соединяют фрагменты молекул при помощи концевых атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются ими, группы этилена ($-\text{CH}=\text{CH}-$), пропилена ($-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$) и бутилена ($-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$). Алкениленовая группа может быть замещенной или незамещенной.

При использовании в настоящем документе термин "гетероалкилен" относится к алкилену, содержащему одну или более гетероатомных групп или групп, содержащих гетероатом, в углеродной цепи (т.е. к алкиленовой группе, в которой один или более атомов углерода заменены гетероатомной группой или группой, содержащей гетероатом). В некоторых вариантах реализации настоящего описания гетероалкилы могут быть замещенными или незамещенными. Гетероалкилы включают, но не ограничиваются ими, эфирные, тиоэфирные, аминокалкиленовые и алкилен-аминокалкиленовые фрагменты. Примеры гетероалкилов включают, но не ограничиваются ими, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$ и подобные.

При использовании в настоящем документе термин "гетероалкенилен" относится к алкенилену, содержащему один или более гетероатомов в углеродной цепи (т.е. к алкениленовой группе, в которой один или более полностью насыщенных атомов углерода (т.е. CH_2) заменены гетероатомной группой или группой, содержащей гетероатом). В некоторых вариантах реализации настоящего описания гетероалкенилы могут быть замещенными или незамещенными. Примеры гетероалкенилов включают, но не ограничиваются ими, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$,

-CH=CHCH₂S-, -CH=CHCH₂SCH₂-, -CH=CHCH₂SCH₂CH₂-, -CH=CHCH₂CH₂SCH₂CH₂-,
 -CH=CHCH₂SCH₂CH₂CH₂-, -CH=CHCH₂SCH₂CH₂S-, -CH₂CH=CHCH₂S-, -CH₂CH₂CH=CHCH₂S-,
 -CH₂CH₂CH₂CH=CHCH₂S-, -(CH₂)₂CH=CH(CH₂)₂S-, -CH=CHCH₂NH-, -CH=CHCH₂NHCH₂-,
 -CH=CHCH₂NHCH₂CH₂-, -CH=CHCH₂CH₂NHCH₂CH₂-, -CH=CHCH₂NHCH₂CH₂CH₂-,
 -CH=CHCH₂NHCH₂CH₂-, -CH₂CH=CHCH₂NH-, -CH₂CH₂CH=CHCH₂NH-, -CH₂CH₂CH₂CH=CHCH₂NH-,
 -(CH₂)₂CH=CH(CH₂)₂NH- и подобные.

При использовании в настоящем документе термины "аралкил" и "арил(алкил)" относятся к арильной группе, которая присоединена в качестве заместителя через низшую алкиленовую группу. Низшая алкиленовая и/или арильная группа аралкила может быть замещенной или незамещенной. Примеры включают, но не ограничиваются ими, бензил, 2-фенилалкил, 3-фенилалкил и нафтилалкил.

При использовании в настоящем документе термины "гетероаралкил" и "гетероарил(алкил)" относятся к гетероарильной группе, которая присоединена в качестве заместителя через низшую алкиленовую группу. Низшая алкиленовая и/или гетероарильная группа гетероаралкила может быть замещенной или незамещенной. Примеры включают, но не ограничиваются ими, 2-тиенилалкил, 3-тиенилалкил, фурилалкил, тиенилалкил, пиридилалкил, изоксазолилалкил, имидазолалкил и их бензоконденсированные аналоги.

Термины "(гетероалициклил)алкил" и "(гетероциклил)алкил" относятся к гетероциклической или гетероалициклической группе, которая присоединена в качестве заместителя через низшую алкиленовую группу. Низший алкилен и/или гетероциклил (гетероалициклил)алкила может быть замещенным или незамещенным. Примеры включают, но не ограничиваются ими, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил, (пиперидин-4-ил)этил, (пиперидин-4-ил)пропил, (тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил и (1,3-тиазинан-4-ил)метил.

При использовании в настоящем документе термин "алкокси" относится к формуле -OR, где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил, как определено в настоящем документе. Не ограничивающий список алкокси включает метокси, этокси, н-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, фенокси и бензокси. Алкокси может быть замещенным или незамещенным.

При использовании в настоящем документе термин "ацил" относится к водороду, алкилу, алкенилу, алкинилу или арилу, присоединенному в качестве заместителя через карбонильную группу. Примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил. Ацил может быть замещенным или незамещенным.

При использовании в настоящем документе термин "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены гидроксильной группой. Примерные гидроксиалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил и 2,2-дигидроксиэтил. Гидроксиалкил может быть замещенным или незамещенным.

При использовании в настоящем документе термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном (например, моногалогеналкил, дигалогеналкил и тригалогеналкил). Такие группы включают, но не ограничиваются ими, хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-хлор-2-фторметил и 2-фторизобутил. Галогеналкил может быть замещенным или незамещенным.

При использовании в настоящем документе термин "галогеналкокси" относится к алкоксигруппе формулы -O-алкил, в которой один или более атомов водорода заменены галогеном (например, моногалогеналкокси, дигалогеналкокси и тригалогеналкокси). Такие группы включают, но не ограничиваются ими, хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 1-хлор-2-фторметокси и 2-фторизобутокси. Галогеналкокси может быть замещенным или незамещенным.

Термин "сульфенильная" группа относится к группе "-SR", в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. Сульфенил может быть замещенным или незамещенным.

Термин "сульфинильная" группа относится к группе "-S(=O)-R", в которой R может быть таким же, как определено для сульфенила. Сулфинил может быть замещенным или незамещенным.

Термин "сульфонильная" группа относится к группе "SO₂R", в которой R может быть таким же, как определено для сульфенила. Сульфонил может быть замещенным или незамещенным.

Термин "О-карбоксовая" группа относится к группе "RC(=O)O-", в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил, как определено в настоящем документе. О-карбоксокси может быть замещенным или незамещенным.

Термины "сложный эфир" и "С-карбоксокси" относятся к группе "-C(=O)OR", в которой R может быть таким же, как определено для О-карбоксокси. Сложный эфир и С-карбоксокси могут быть замещенными или незамещенными.

"Тиокарбонильная" группа относится к группе "-C(=S)R", в которой R может быть таким же, как определено для О-карбоксокси. Тиокарбонил может быть замещенным или незамещенным.

"Тригалогенметансульфонильная" группа относится к группе " X_3CSO_2- ", в которой каждый X представляет собой галоген.

Группа "тригалогенметансульфонамидо" относится к группе " $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ ", в которой каждый X представляет собой галоген и R_A представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил.

Термин "амино", используемый в настоящем документе, относится к группе $-NH_2$.

При использовании в настоящем документе термин "гидрокси" относится к группе $-OH$.

Группа "циано" относится к группе $-CN$.

Термин "азидо", используемый в настоящем документе, относится к группе $-N_3$.

Группа "изоцианато" относится к группе $-NCO$.

Группа "тиоцианато" относится к группе $-CNS$.

Группа "изотиоцианато" относится к группе $-NCS$.

"Карбонильная" группа относится к группе $C=O$.

Группа "S-сульфонамидо" относится к группе $-SO_2N(R_A R_B)$, в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. S-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

Группа "N-сульфонамидо" относится к группе $RSO_2N(R_A)-$, в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. N-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

Группа "O-карбамил" относится к группе $-OC(=O)N(R_A R_B)$, в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. O-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

Группа "N-карбамил" относится к группе $ROC(=O)N(R_A)-$, в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. N-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

Группа "O-тиокарбамил" относится к группе $-OC(=S)N(R_A R_B)$, в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. O-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

Группа "N-тиокарбамил" относится к группе $ROC(=S)N(R_A)-$, в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. N-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

Группа "C-амидо" относится к группе $-C(=O)N(R_A R_B)$, в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. C-амидо может быть замещенным или незамещенным.

Группа "N-амидо" относится к группе $RC(=O)N(R_A)-$, в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, аралкил, (гетероарил)алкил или (гетероциклил)алкил. N-амидо может быть замещенным или незамещенным.

При использовании в настоящем документе термины "атом галогена" или "галоген" означают любой из радиоактивно стабильных атомов в 7 столбце Периодической таблицы элементов, таких как фтор, хлор, бром и йод.

В случае, если число заместителей не указано (например, галогеналкил), могут присутствовать один или более заместителей. Например, "галогеналкил" может содержать один или более одинаковых или различных галогенов. В качестве другого примера " C_1-C_3 алкоксифенил" может содержать один или более одинаковых или различных алкоксигрупп, содержащих один, два или три атома.

При использовании в настоящем документе сокращения для любых защитных групп, аминокислот и других соединений приведены, если не указано иное, в соответствии с их общим использованием, в соответствии с признанными аббревиатурами или аббревиатурами согласно комиссии IUPAC-IUB по биохимической номенклатуре (см. Biochem. 11:942-944 (1972)).

Термины "защитная группа" и "защитные группы", используемые в настоящем документе, относятся к любому атому или группе атомов, которые добавлены к молекуле для того, чтобы предотвратить участие существующих групп в молекуле в нежелательных химических взаимодействиях. Примеры защитных групп описаны в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, и в J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press, 1973, которые включены в настоящий документ посредством ссылки с ограниченной целью описания подходящих

защитных групп. Защитная группа может быть выбрана таким образом, чтобы она была устойчивой к определенным условиям взаимодействия и легко удалялась на подходящем этапе с применением способов, известных в уровне техники. Не ограничивающий список защитных групп включает бензил; замещенный бензил; алкилкарбонилы и алкоксикарбонилы (например, трет-бутоксикарбонил (BOC), ацетил и изобутирил); арилалкилкарбонилы и арилалкоксикарбонилы (например, бензилоксикарбонил); замещенный метиловый эфир (например, метоксиметиловый эфир и тетрагидропираниловый эфир); замещенный этиловый эфир; замещенный бензиловый эфир; силилы (например, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил, триизопропилсилилоксиметил, [2-(триметилсилил)этокси]метил и трет-бутилдифенилсилил); сложные эфиры (например, эфир бензойной кислоты); карбонаты (например, метилоксиметилкарбонат); сульфонаты (например, тозилат и мезилат); ациклический кеталь (например, диметилацеталь и диизопропилацеталь); циклические кетали (например, 1,3-диоксан и 1,3-диоксолан); ациклический ацеталь; циклический ацеталь; ациклический гемиацеталь; циклический гемиацеталь; дитиоацетали (как циклические, так и ациклические); дитиокетали (как циклические, так и ациклические) (например, S,S'-диметил, S,S'-диэтил, S,S'-диизопропил, 1,3-дитиан и 1,3-дитиолан); ортоэфиры (в том числе циклические ортоэфиры, такие как циклические ортоформиаты); карбаматы (например, N-фенилкарбамат) и триарилметильные группы (например, тритил, монометокситритил (MMTr), 4,4'-диметокситритил (DMTr) и 4,4',4''-триметокситритил-(TMTr); и те, которые описаны в настоящем документе).

Термин "уходящая группа", используемый в настоящем документе, относится к любому атому или фрагменту, способному быть вытесненным другим атомом или фрагментом в химической реакции. Более конкретно, в некоторых вариантах реализации настоящего описания "уходящая группа" относится к атому или фрагменту, который вытесняется в реакции нуклеофильного замещения. В некоторых вариантах реализации настоящего описания "уходящие группы" представляют собой любые атомы или фрагменты, которые представляют собой основания, сопряженные с сильными кислотами. Примеры подходящих уходящих групп включают, но не ограничиваются ими, тозилаты, мезилаты и галогены (например, I, Br и Cl). Не ограничивающие характеристики и примеры уходящих групп можно найти, например, в источниках Organic Chemistry, 2nd ed., Francis Carey (1992), стр. 328-331; Introduction to Organic Chemistry, 2nd ed., Andrew Streitwieser and Clayton Heathcock (1981), стр. 169-171; и Organic Chemistry, 5th ed., John McMurry (2000), стр. 398 и 408; включенных в настоящий документ в качестве ссылки с ограниченной целью описания характеристик и примеров уходящих групп.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая не вызывает значительного раздражения организма, в который ее вводят, и которая не отменяет биологическую активность и свойства соединения. В некоторых вариантах реализации настоящего описания соль представляет собой кислотно-аддитивную соль соединения. Фармацевтические соли могут быть получены путем взаимодействия соединения с неорганическими кислотами, такими как галогенводородная кислота (например, соляная кислота или бромистоводородная кислота), серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота. Фармацевтические соли также могут быть получены путем взаимодействия соединения с органической кислотой, такой как алифатические или ароматические карбоновые или сульфоновые кислоты, например муравьиная, уксусная, янтарная, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, никотиновая, метансульфоновая, этансульфоновая, п-толуолсульфоновая, салициловая или нафталинсульфоновая кислота. Фармацевтические соли также могут быть получены путем взаимодействия соединения с основанием с получением соли, такой как аммониевая соль, соль щелочного металла, такая как натриевая или калиевая соль, соль щелочно-земельного металла, такая как кальциевая или магниевая соль, соль органических оснований, таких как дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин, C₁-C₇ алкиламин, циклогексиламин, триэтаноламин, этилендиамин и соли с аминокислотами, такими как аргинин и лизин.

Термины и фразы, используемые в настоящем документе, а также их вариации, особенно в прилагаемой формуле изобретения, если иное не оговорено особо, следует истолковывать как не предназначенные для ограничения притязаний, а не как лимитирующие. В качестве примеров, термин "включает" следует понимать как означающий "включает, без ограничения", "включает, но не ограничивается ими" или т.п.; термин "содержит", используемый в настоящем документе, является синонимом слова "включает", "содержит" или "характеризуется" и является включающим или не предназначенным для ограничения и не исключает дополнительные неуказанные элементы или этапы способа; термин "имеет" следует интерпретировать как "имеет по меньшей мере", термин "включает" следует интерпретировать как "включает, не ограничиваясь ими"; термин "пример" используется для предоставления примерных образцов конкретного обсуждаемого предмета, а не как исчерпывающий или ограничивающий перечень; и использование таких терминов, как "предпочтительно", "предпочтительный", "желательно" или "желательный", и слова, имеющие похожее значение, не следует понимать как означающее, что некоторые признаки имеют решающее значение, важны или даже более значимы для структуры или функции, но лишь как просто предназначенные для того, чтобы отметить альтернативные или дополнительные признаки, которые могут или не могут быть использованы в конкретном варианте реализации настоящего описания. Кроме того, термин "содержит" следует интерпретировать в качестве синонима фразы "имеет

по меньшей мере" или "включает по меньшей мере". При использовании в контексте способа термин "включает" означает, что способ включает, по меньшей мере, перечисленные этапы, но может включать дополнительные этапы. При использовании в контексте соединения, композиции или устройства, термин "содержит" означает, что соединение, композиция или устройство содержит, по меньшей мере, перечисленные признаки или компоненты, но может содержать и дополнительные признаки или компоненты. Кроме того, группу предметов, связанных между собой союзом и, не следует толковать как требующую, чтобы все и каждый из этих элементов присутствовали в группе, а скорее следует читать как и/или, если явно указано иное. Аналогично, группу предметов, связанных между собой союзом или, не следует толковать так, что предметы в группе взаимоисключают друг друга, а скорее следует читать как и/или, если явно указано иное.

Что касается использования в настоящем документе, по существу, любых терминов в множественном и/или единственном числе, специалисты в данной области техники могут переходить из множественного числа в единственное число и/или из единственного числа в множественное число, в соответствии с контекстом и/или применением. В настоящем документе для ясности могут быть четко обозначены различные перестановки единственного/множественного числа. Существительное в единственном числе не должно пониматься как исключение множественного числа. Один оператор или другой блок может выполнять функции нескольких элементов в формуле изобретения. Сам по себе тот факт, что определенные действия перечислены в разных зависимых пунктах формулы изобретения, не указывает на то, что комбинацию этих действий нельзя применять с обеспечением преимуществ. Любые ссылки в формуле изобретения не должны быть истолкованы как ограничивающие объем изобретения.

Следует понимать, что в любом соединении, описанном в настоящем документе, имеющем один или более хиральных центров, если абсолютная стереохимия не указана явно, то каждый центр может независимо друг от друга представлять собой R-конфигурацию или S-конфигурацию или их смесь. Таким образом, представленные в настоящем документе соединения могут быть энантиомерно чистыми, энантиомерно обогащенными, рацемической смесью, диастереомерно чистыми, диастереомерно обогащенными или смесью стереоизомеров. Кроме того, следует понимать, что в любом соединении, описанном в настоящем документе, имеющем одну или более двойную связь(и), которая образует геометрические изомеры, которые могут быть определены как E или Z, каждая двойная связь может независимо представлять собой смесь E или Z.

Следует понимать, что, когда соединения, описанные в настоящем документе, имеют незаполненные валентности, то валентности должны быть заполнены атомами водорода или их изотопами, например водородом-1 (протий) и водородом-2 (дейтерием).

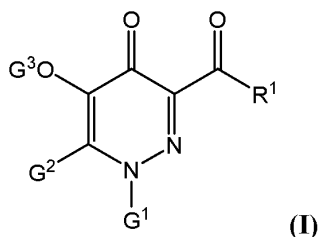
Следует понимать, что указанные соединения, описанные в настоящем документе, могут быть помечены изотопами. Замещение изотопами, такими как дейтерий, может давать определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, такие как, например, увеличение полураспада *in vivo* или уменьшение требований дозировки. Каждый химический элемент, представленный в структуре соединения, может включать любой изотоп указанного элемента. Например, в структуре соединения атом водорода может быть явно описан или подразумеваться как присутствующий в соединении. В любом положении соединения, в котором может присутствовать атом водорода, атом водорода может представлять собой любой изотоп водорода, в том числе, но не ограничиваясь ими, водород-1 (протий) и водород-2 (дейтерий). Таким образом, ссылка на соединение в настоящем документе включает все возможные изотопные формы, если из контекста явно не следует иное.

Следует понимать, что указанные способы и их комбинации, описанные в настоящем документе, включают кристаллические формы (также известные как полиморфные модификации, которые включают различные кристаллические упаковки одного и того же элементного состава соединения), аморфные фазы, соли, сольваты и гидраты. В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединения, описанные в настоящем документе, существуют в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол или подобными. В других вариантах реализации настоящего описания соединения, описанные в настоящем документе, существуют в несольватированной форме. Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и могут быть получены в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол или подобными. Гидраты получают, когда растворителем является вода; когда растворителем является спирт, получают алкогольаты. Кроме того, соединения, представленные в настоящем документе, могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах. В целом, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным для целей соединений и способов, представленных в настоящем документе.

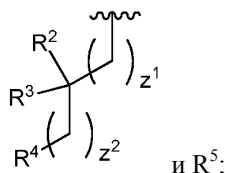
В случае, когда предоставлен диапазон значений, следует понимать, что верхний и нижний предел и каждое промежуточное значение между верхним и нижним пределом диапазона охватывается вариантами реализации настоящего описания.

Соединения

Некоторые варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



где G^1 может быть выбран из



G^2 может представлять собой водород, галоген, $-CN$, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-CH_2OH$, $-CH(Y^1)(OH)$ или $-C(O)Y^1$;

G^3 может быть выбран из водорода, $-C(O)Y^2$, $-C(O)O-Y^2$, $-(CH_2)-O(CO)Y^2$, $-(CH_2)-O(CO)OY^2$, $-(CHCH_3)-O(CO)Y^2$ и $-(CHCH_3)-O(CO)OY^2$;

Y^1 и Y^2 могут независимо представлять собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный арил;

R^1 может быть выбран из OR^6 , NH_2 , необязательно замещенного монозамещенного амина, необязательно замещенного дизамещенного амина, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного N -сульфонамида и необязательно замещенного алкоксиамина или R^{10} ;

R^2 может представлять собой водород, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил(C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный S -амидо;

R^3 может представлять собой водород или C_{1-6} алкил; или

R^2 и R^3 могут совместно образовывать необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероцикл или $=O$;

R^4 может быть выбран из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкенила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероцикла; или

R^4 может представлять собой $A^1R^{A4}R^{B4}$, где A^1 может представлять собой CH или N ; и каждый из R^{A4} и R^{B4} может независимо представлять собой необязательно замещенный фенил;

R^5 может быть выбран из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкенила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероцикла;

R^6 может быть выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-C(O)R^7$ и $-C(O)NR^8R^9$;

R^7 может быть выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероцикла, арил(C_{1-6} алкила), гетероарил(C_{1-6} алкила) и гетероцикл(C_{1-6} алкила);

R^8 и R^9 могут быть независимо выбраны из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероцикла, арил(C_{1-6} алкила), гетероарил(C_{1-6} алкила) и гетероцикл(C_{1-6} алкила); или

R^8 и R^9 могут совместно образовывать необязательно замещенный гетероцикл; при этом, если R^1 представляет собой R^{10} , то R^{10} и R^4 могут быть объединены и включать L^1 , где L^1 соединяет R^{10} и R^4 с образованием 11-20-членного кольца, или если R^1 представляет собой R^{10} , то R^{10} и R^5 могут быть объединены и включать L^1 , где L^1 соединяет R^1 и R^5 с образованием 11-20-членного кольца; при этом R^{10} представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$, необязательно замещенный $-CH=CH-$, O (кислород), S (серу) или NR^{11} ; где R^{11} может представлять собой водород или C_{1-6} алкил; и

Z^1 и Z^2 могут независимо представлять собой 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания G^3 может представлять собой водород. В других вариантах реализации настоящего описания указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой пролекарство, где G^3 может быть выбран из водорода, $-C(O)Y^2$, $-C(O)O-Y^2$, $-(CH_2)-O(CO)Y^2$, $-(CH_2)-O(CO)OY^2$, $-(CHCH_3)-O(CO)Y^2$ и $-(CHCH_3)-O(CO)OY^2$.

В указанном 6-членном кольце в формуле (I) могут присутствовать различные заместители. Например, в некоторых вариантах реализации настоящего описания G^2 может представлять собой водород. В других вариантах реализации настоящего описания G^2 может представлять собой галоген. В других вариантах реализации настоящего описания G^2 может представлять собой $-CN$. В других вариантах реализации настоящего описания G^2 может представлять собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания G^2 может представлять собой необязательно замещенный

гетероарил. В других вариантах реализации настоящего описания G^2 может представлять собой $-CH_2OH$. В других вариантах реализации настоящего описания G^2 может представлять собой $-CH(Y^1)(OH)$. В других вариантах реализации настоящего описания G^2 может представлять собой $-C(O)Y^1$. В некоторых вариантах реализации настоящего описания G^2 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания G^2 может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил, такой как метил. Когда Y^1 и Y^2 присутствуют в G^2 и/или G^3 , соответственно, Y^1 и Y^2 независимо могут представлять собой необязательно замещенной C_{1-6} алкил или необязательно замещенный арил (такой как необязательно замещенный фенил).

В положении R^1 могут присутствовать различные группы. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^1 может представлять собой OR^6 . Например, в некоторых вариантах реализации настоящего описания R^1 может представлять собой гидроксигруппу. В других вариантах реализации настоящего описания, когда R^1 представляет собой OR^6 , R^6 может представлять собой C_{1-6} алкил. В других вариантах реализации настоящего описания, когда R^1 представляет собой OR^6 , R^6 может представлять собой $-C(O)R^7$. Примеры подходящих групп R^7 включают, но не ограничиваются ими, водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(C_{1-6} алкил), гетероарил(C_{1-6} алкил) и гетероциклил(C_{1-6} алкил). В других вариантах реализации настоящего описания, когда R^1 представляет собой OR^6 , R^6 может представлять собой $-C(O)NR^8R^9$. R^8 и R^9 независимо могут представлять собой различные заместители, такие как водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(C_{1-6} алкил), гетероарил(C_{1-6} алкил) и гетероциклил(C_{1-6} алкил). В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^8 и R^9 могут совместно образовывать необязательно замещенный гетероциклил. Примеры подходящих необязательно замещенных гетероциклилов, которые могут быть образованы из R^8 и R^9 , включают 5-6-членные гетероциклилы. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^6 может представлять собой водород, C_{1-6} алкил, ацил или C -амидо. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^6 может представлять собой водород, $-C(O)R^7$ и $-C(O)NR^8R^9$. В других вариантах реализации настоящего описания R^6 может представлять собой $-C(O)R^7$ и $-C(O)NR^8R^9$.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^1 может представлять собой NH_2 . В других вариантах реализации настоящего описания R^1 может представлять собой необязательно замещенный монозамещенный амин. Пример подходящего монозамещенного амина представляет собой группу формулы $-NHR^{1AA}$, где R^{1AA} может быть выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(C_{1-6} алкила), гетероарил(C_{1-6} алкила) и гетероциклил(C_{1-6} алкила). В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{1AA} может быть выбран из алкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(C_{1-6} алкила), гетероарил(C_{1-6} алкила) и гетероциклил(C_{1-6} алкила). В других вариантах реализации настоящего описания R^{1AA} может быть выбран из алкила, арила и арил(C_{1-6} алкила). Когда R^1 представляет собой монозамещенный амин формулы $-NHR^{1AA}$, R^{1AA} может представлять собой замещенную или незамещенную группу.

В других вариантах реализации настоящего описания R^1 может представлять собой необязательно замещенный дизамещенный амин. Например, R^1 может представлять собой группу формулы $-NR^{1BB}R^{1CC}$, где R^{1BB} и R^{1CC} могут быть независимо выбраны из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(C_{1-6} алкила), гетероарил(C_{1-6} алкила) и гетероциклил(C_{1-6} алкила). В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{1BB} и R^{1CC} могут быть независимо выбраны из алкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(C_{1-6} алкила), гетероарил(C_{1-6} алкила) и гетероциклил(C_{1-6} алкила). В других вариантах реализации настоящего описания R^{1BB} и R^{1CC} могут быть одинаковыми. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{1BB} и R^{1CC} могут быть различными. Когда R^1 представляет собой дизамещенный амин формулы $-NR^{1BB}R^{1CC}$, R^{1BB} и R^{1CC} могут представлять собой замещенные или незамещенные группы.

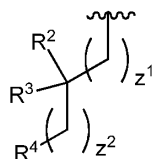
В других вариантах реализации настоящего описания R^1 может представлять собой необязательно замещенный гетероциклил. Можно применять различные гетероциклилы, которые могут быть присоединены через атом углерода в кольце или через гетероатом в кольце. В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанный гетероциклил может представлять собой 5-6-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанный гетероциклил может содержать 1 гетероатом. В других вариантах реализации настоящего описания указанный гетероциклил может содержать 2 гетероатома, причем гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^1 может представлять собой необязательно замещенный гетероциклил, который содержит по меньшей мере один атом азота в кольце и представляет собой N -связанный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^1 может представлять собой незамещенный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^1 может представлять собой замещенный гетероциклил.

В других вариантах реализации настоящего описания R^1 может представлять собой необязательно замещенный N -сульфонамидо. В некоторых вариантах реализации настоящего описания, когда R^1 пред-

ставляет собой необязательно замещенный N-сульфонамидо, группы, присоединенные к атому серы, могут быть независимо выбраны из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(C₁₋₆ алкила), гетероарил(C₁₋₆ алкила) и гетероциклил(C₁₋₆ алкила). Примером подходящей структуры для указанного необязательно замещенного N-сульфонамидо является -NHS(O)₂R^{1DD}, где R^{1DD} может быть выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(C₁₋₆ алкила), гетероарил(C₁₋₆ алкила) и гетероциклил(C₁₋₆ алкила). В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{1DD} может быть выбран из алкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(C₁₋₆ алкила), гетероарил(C₁₋₆ алкила) и гетероциклил(C₁₋₆ алкила). В других вариантах реализации настоящего описания R^{1DD} может быть выбран из алкила, арила и арил(C₁₋₆ алкила). Когда R¹ представляет собой N-сульфонамидо формулы -NHS(O)₂R^{1DD}, R^{1DD} может представлять собой замещенную или незамещенную группу.

В других вариантах реализации настоящего описания R¹ может представлять собой необязательно замещенный алкоксиамин. Примеры необязательно замещенного алкоксиамина включают, но не ограничиваются ими, -NH(C₁₋₆ алкокси) и -N(C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкокси), -NH(OCH₃) и -NCH₃(OCH₃).

В некоторых вариантах реализации настоящего описания G¹ может представлять собой



В некоторых вариантах реализации настоящего описания R² может представлять собой водород. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R² может представлять собой C₁₋₆ алкил. Примеры подходящего C₁₋₆ алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, неразветвленный или разветвленный пентил и неразветвленный или разветвленный гексил. В других вариантах реализации настоящего описания R² может представлять собой необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R² может представлять собой необязательно замещенный C₅₋₆ циклоалкил, такой как необязательно замещенный моноциклический C₅₋₆ циклоалкил или необязательно замещенный конденсированный бициклический C₅₋₆ циклоалкил. В других вариантах реализации настоящего описания R² может представлять собой необязательно замещенный арил, такой как необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R² может представлять собой необязательно замещенный арил(C₁₋₆ алкил), например необязательно замещенный бензил. В других вариантах реализации настоящего описания R² может представлять собой необязательно замещенный C-амидо. Например, R² может представлять собой C(=O)NH-(C₁₋₆ алкил). В некоторых вариантах реализации настоящего описания R³ может представлять собой водород. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R³ может представлять собой C₁₋₆ алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания R² и R³ могут быть одинаковыми. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R² и R³ могут быть различными. В некоторых вариантах реализации настоящего описания оба, R² и R³, могут представлять собой водород. В некоторых вариантах реализации настоящего описания оба, R² и R³, могут представлять собой C₁₋₆ алкил. Например, оба, R² и R³, могут представлять собой метил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R² может представлять собой C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил(C₁₋₆ алкил) или необязательно замещенный C-амидо, и R³ может представлять собой водород.

В качестве альтернативы в некоторых вариантах реализации настоящего описания R² и R³ могут совместно образовывать необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкил. Подходящие циклоалкилы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Когда R² и R³ совместно образуют циклоалкильную группу, указанная циклоалкильная группа может быть незамещенной. В качестве альтернативы, указанная циклоалкильная группа может быть замещена одним или более заместителями. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R² и R³ могут совместно образовывать необязательно замещенный C₅ циклоалкил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R² и R³ могут совместно образовывать незамещенный C₅ циклоалкил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R² и R³ могут совместно образовывать монозамещенный или дизамещенный C₅ циклоалкил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R² и R³ могут совместно образовывать необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклил. Примеры гетероциклилов, которые могут быть образованы, включают, но не ограничиваются ими, необязательно замещенные азотсодержащие 5-6-членные гетероциклилы. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R² и R³ могут совместно образовывать необязательно замещенный 5-6-членный N-связанный гетероциклил, например необязательно замещенный пиперидино или необязательно замещенный пирролидино. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R² и R³ могут совместно образовывать =O так, что атом углерода, к которому R² и R³ присоединены, совместно с R² и R³ образует карбонильную группу.

R^4 может представлять собой различные группы. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой необязательно замещенный нафтил. В других вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой незамещенный фенил. В других вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой замещенный фенил. На замещенном фениле могут присутствовать одна или более групп. Например, указанный замещенный фенил может представлять собой монозамещенный фенил, такой как ортозамещенный фенил, метазамещенный фенил или паразамещенный фенил. В качестве другого примера, указанный замещенный фенил может представлять собой дизамещенный фенил, такой как 2,5-дизамещенный фенил, 2,4-дизамещенный фенил и 2,3-дизамещенный фенил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанный замещенный фенил может быть замещен 3 или более заместителями.

В других вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный циклоалкенил. Например, R^4 может представлять собой необязательно замещенный C_{4-6} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой незамещенный циклоалкил. В других вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой замещенный циклоалкил.

В других вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой незамещенный гетероарил. В других вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой замещенный гетероарил. Примеры подходящих гетероариллов описаны в данном документе. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил. В других вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой необязательно замещенный бициклический гетероарил, например необязательно замещенный 1Н-пиррол[2,3-*b*]пиридин.

В других вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой необязательно замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой незамещенный гетероцикл. В других вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероцикл. В других вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой необязательно замещенный бициклический гетероцикл.

Когда R^4 замещен, могут присутствовать одна или более групп. Когда присутствуют два или более заместителя, указанные два или более заместителя могут быть одинаковыми. В некоторых вариантах реализации настоящего описания когда на R^4 присутствуют несколько заместителей, по меньшей мере один из заместителей отличается от остальных заместителей. В некоторых вариантах реализации настоящего описания все заместители, присутствующие на R^4 , различны. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^4 может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, алкокси, арилокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксильного алкила, *N*-сульфонамида, *S*-сульфонамида, сульфонилла, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, карбонила, *C*-карбоксии, $-CH_2-$ (монозамещенного амина) и CH_2- (дизамещенного амина). В некоторых вариантах реализации, когда R^4 представляет собой замещенный арил, указанный арил может быть замещен одной или более группами, выбранными из C_{1-6} алкила, алкокси, арила (например, фенил), циано, галогена, галогеналкила и галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации настоящего описания, когда R^4 представляет собой замещенный циклоалкил, указанный циклоалкил может быть замещен C_{1-6} алкилом, алкокси, галогеном и галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации настоящего описания, когда R^4 представляет собой замещенный гетероцикл, указанный гетероцикл может быть замещен C_{1-6} алкилом, алкокси, галогеном, галогеналкилом, арил(C_{1-6} алкилом) и *C*-карбоксии. В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанный замещенный гетероцикл в R^4 может быть замещен замещенным или незамещенным бензилом.

Пиридиноновое кольцо может быть соединено с R^4 через замещенный или незамещенный алкилен. В некоторых вариантах реализации настоящего описания Z^1 может быть 0. В других вариантах реализации настоящего описания Z^1 может представлять собой 1. В других вариантах реализации настоящего описания Z^1 может представлять собой 2. В других вариантах реализации настоящего описания Z^1 может представлять собой 3. В некоторых вариантах реализации настоящего описания Z^1 может быть 4. В некоторых вариантах реализации настоящего описания Z^2 может быть 0. В других вариантах реализации настоящего описания Z^2 может представлять собой 1. В других вариантах реализации настоящего описания Z^2 может представлять собой 2. В других вариантах реализации настоящего описания Z^2 может представлять собой 3. В некоторых вариантах реализации настоящего описания Z^1 может представлять собой 1 и Z^2 может представлять собой 0. В других вариантах реализации настоящего описания Z^1 и Z^2 могут оба представлять собой 1. В других вариантах реализации настоящего описания Z^1 и Z^2 могут оба быть >1 . В других вариантах

реализации настоящего описания по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 могут представлять собой 1. В некоторых вариантах реализации настоящего описания по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 может представлять собой 1 и другой из Z^1 и Z^2 может быть >1 .

В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^4 может представлять собой $A^1R^{A4}R^{B4}$, где A^1 может представлять собой СН или N; и каждый из R^{A4} и R^{B4} может независимо представлять собой необязательно замещенный фенил; например, R^4 может представлять собой $CHR^{A4}R^{B4}$ или $NR^{A4}R^{B4}$. Как описано в настоящем документе, фенильные группы могут быть одинаковыми или различными и могут быть замещенными или незамещенными.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания G^1 может представлять собой R^5 . Как и в случае R^4 , R^5 может представлять собой различные группы. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой необязательно замещенный нафтил. В других вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой незамещенный фенил. В других вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой замещенный фенил. На замещенном фениле могут присутствовать одна или более групп. Например, указанный замещенный фенил может представлять собой монозамещенный фенил, такой как ортозамещенный фенил, метазамещенный фенил или паразамещенный фенил. В качестве другого примера указанный замещенный фенил может представлять собой дизамещенный фенил, такой как 2,5-дизамещенный фенил, 2,4-дизамещенный фенил и 2,3-дизамещенный фенил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанный замещенный фенил может быть замещен 3 или более заместителями.

В других вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный циклоалкенил. Например, R^5 может представлять собой замещенный или незамещенный C_{4-6} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой незамещенный циклоалкил. В других вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой замещенный циклоалкил.

В других вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой незамещенный гетероарил. В других вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой замещенный гетероарил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил. В других вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой необязательно замещенный бициклический гетероарил.

В других вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой необязательно замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой незамещенный гетероцикл. В других вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероцикл. В других вариантах реализации настоящего описания R^5 может представлять собой необязательно замещенный бициклический гетероцикл.

Когда R^5 замещен, могут присутствовать одна или более групп. Когда присутствуют два или более заместителя, указанные два или более заместителя могут быть одинаковыми. В некоторых вариантах реализации настоящего описания когда на R^5 присутствуют несколько заместителей, по меньшей мере один из заместителей отличается от остальных заместителей. В некоторых вариантах реализации настоящего описания все заместители, присутствующие на R^5 , различны. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^5 может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, алкокси, арилокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксипалкила, N-сульфонамида, S-сульфонамида, сульфонила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, карбонила, C-карбоксо, $-CH_2-$ (монозамещенного амина) и CH_2- (дизамещенного амина). В некоторых вариантах реализации, когда R^5 представляет собой замещенный арил, указанный арил может быть замещен одной или более группами, выбранными из C_{1-6} алкила, алкокси, галогена и галогеналкила. В других вариантах реализации, когда R^5 представляет собой замещенный арил, указанный арил может быть замещен одной или более группами, выбранными из C_{1-6} алкила, алкокси, арила (например, фенил), циано, галогена, галогеналкила и галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации настоящего описания, когда R^5 представляет собой замещенный циклоалкил, указанный циклоалкил может быть замещен C_{1-6} алкилом, алкокси, галогеном и галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации настоящего описания, когда R^5 представляет собой замещенный гетероцикл, указанный гетероцикл может быть замещен C_{1-6} алкилом, алкокси, галогеном, галогеналкилом, арил(C_{1-6} алкилом) и C-карбоксо. В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанный замещенный гетероцикл в R^5 может быть замещен замещенным или незамещенным бензилом.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^1 не представляет собой монозамещен-

ный амин, такой как -NH-алкил. В других вариантах реализации настоящего описания R^1 не представляет собой дизамещенный амин. Например, в некоторых вариантах реализации настоящего описания R^1 не представляет собой $-N(\text{алкил})_2$, в том числе $-N(\text{CH}_3)_2$. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^6 не представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах реализации настоящего описания R^1 не представляет собой необязательно замещенный гетероцикл. В других вариантах реализации настоящего описания R^1 не представляет собой необязательно замещенный N-связанный гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания пиридиноновое кольцо может быть соединено с R^4 с образованием циклического соединения, например соединение формулы (Ih). В других вариантах реализации настоящего описания пиридиноновое кольцо может быть соединено с R^5 с образованием циклического соединения, такого как соединение формулы (Ij). В некоторых вариантах реализации настоящего описания, когда R^1 представляет собой R^{10} , то R^{10} и R^4 могут быть объединены и включать L^1 , где L^1 соединяет R^{10} и R^4 с образованием 11-20-членного кольца, или когда R^1 представляет собой R^{10} , то R^{10} и R^5 могут быть объединены и включать L^1 , где L^1 соединяет R^1 и R^5 с образованием 11-20-членного кольца; где R^{10} может представлять собой необязательно замещенный $-\text{CH}_2-$, необязательно замещенный $-\text{CH}=\text{CH}-$, O (кислород), S (серу) или NR^{11} ; и при этом R^{11} может представлять собой водород или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{10} может представлять собой NR^{11} . Например, R^{10} может представлять собой NH. В других вариантах реализации настоящего описания R^{10} может представлять собой необязательно замещенный $-\text{CH}_2-$. В других вариантах реализации настоящего описания R^{10} может представлять собой O (кислород). В других вариантах реализации настоящего описания R^{10} может представлять собой S (серу).

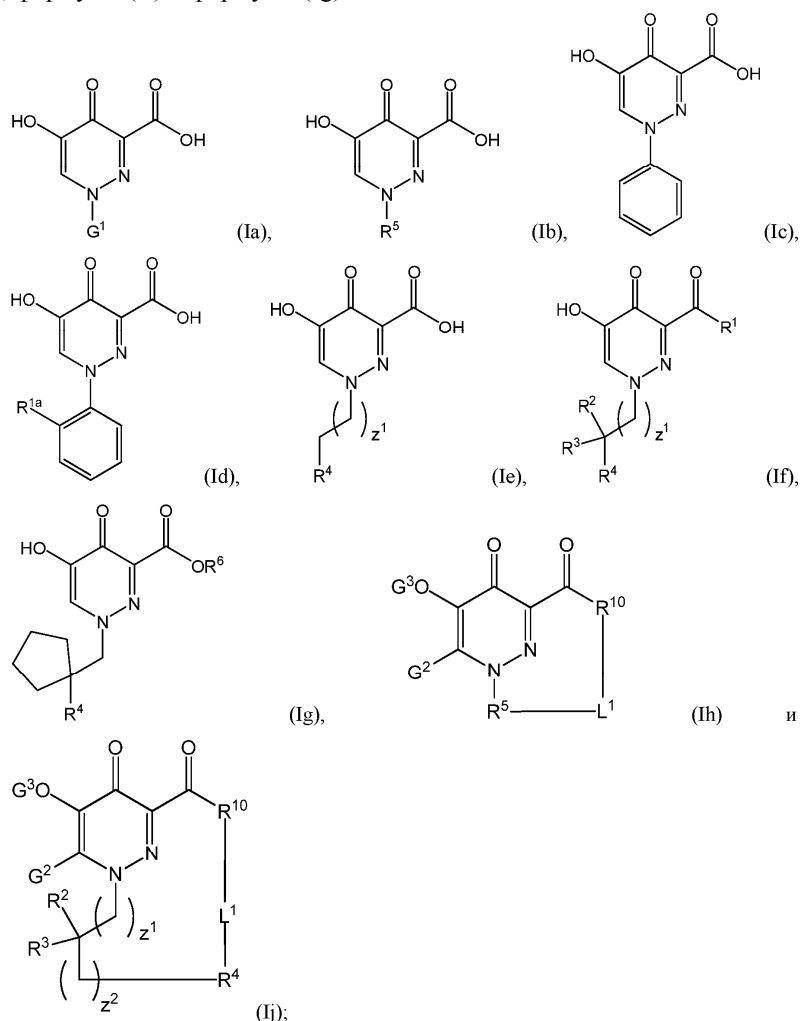
Что касается L^1 , в некоторых вариантах реализации настоящего описания L^1 может представлять собой $-L^2-$. В некоторых вариантах реализации настоящего описания, когда L^1 представляет собой $-L^2-$, L^2 может быть выбран из необязательно замещенного алкилена, необязательно замещенного алкенилена, необязательно замещенного гетероалкилена и необязательно замещенного гетероалкенилена. В некоторых вариантах реализации настоящего описания L^2 может представлять собой необязательно замещенный алкилен, например необязательно замещенный C_{4-7} алкилен. В других вариантах реализации настоящего описания L^2 может представлять собой необязательно замещенный алкенилен, например необязательно замещенный C_{4-7} алкенилен. В других вариантах реализации настоящего описания L^2 может представлять собой необязательно замещенный гетероалкилен. Примеры подходящих необязательно замещенных гетероалкиленов включают следующее: необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_5-\text{O}-$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_4-\text{S}-$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_5-\text{S}-$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-$ и необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}-$. В других вариантах реализации настоящего описания L^2 может представлять собой необязательно замещенный гетероалкенилен, например необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)-\text{O}-$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_2(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)-\text{O}-$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_2(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_2(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)-\text{S}-$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)_2-\text{S}-$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_2(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)_2-\text{S}-$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_2(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)-\text{NH}-$, необязательно замещенный

$-(\text{CH}_2)(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$ и необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_2(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$. В некоторых вариантах реализации настоящего описания L^2 может представлять собой необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-$, необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-$ или необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_5-\text{O}-$. В других вариантах реализации настоящего описания L^2 может представлять собой необязательно замещенный кислородсодержащий C_3 гетероалкенилен, необязательно замещенный кислородсодержащий C_4 гетероалкенилен или необязательно замещенный кислородсодержащий C_5 гетероалкенилен.

В других вариантах реализации настоящего описания L^1 может представлять собой $-L^3-L^4-L^5-$, при этом L^3 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-6} алкилен; L^4 может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероцикл, O (кислород), S (серу) или NR^{11} ; и L^5 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-6} алкилен или необязательно замещенный гетероалкилен. В некоторых вариантах реализации настоящего описания L^3 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-4} алкилен; L^4 может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, и L^5 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-4} алкилен. В других вариантах реализации настоящего описания L^3 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-4} алкилен; L^4 могут представлять собой O (кислород), S (серу) или NR^{11} ; и L^5 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-4} алкилен. В других вариантах реализации настоящего описания L^3 может представлять собой необязательно замещенный C_{2-4} алкилен; L^4 может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероцикл, O (кислород), S (серу) или NR^{11} ; и L^5 может представлять собой необязательно замещенный C_{2-4} алкилен.

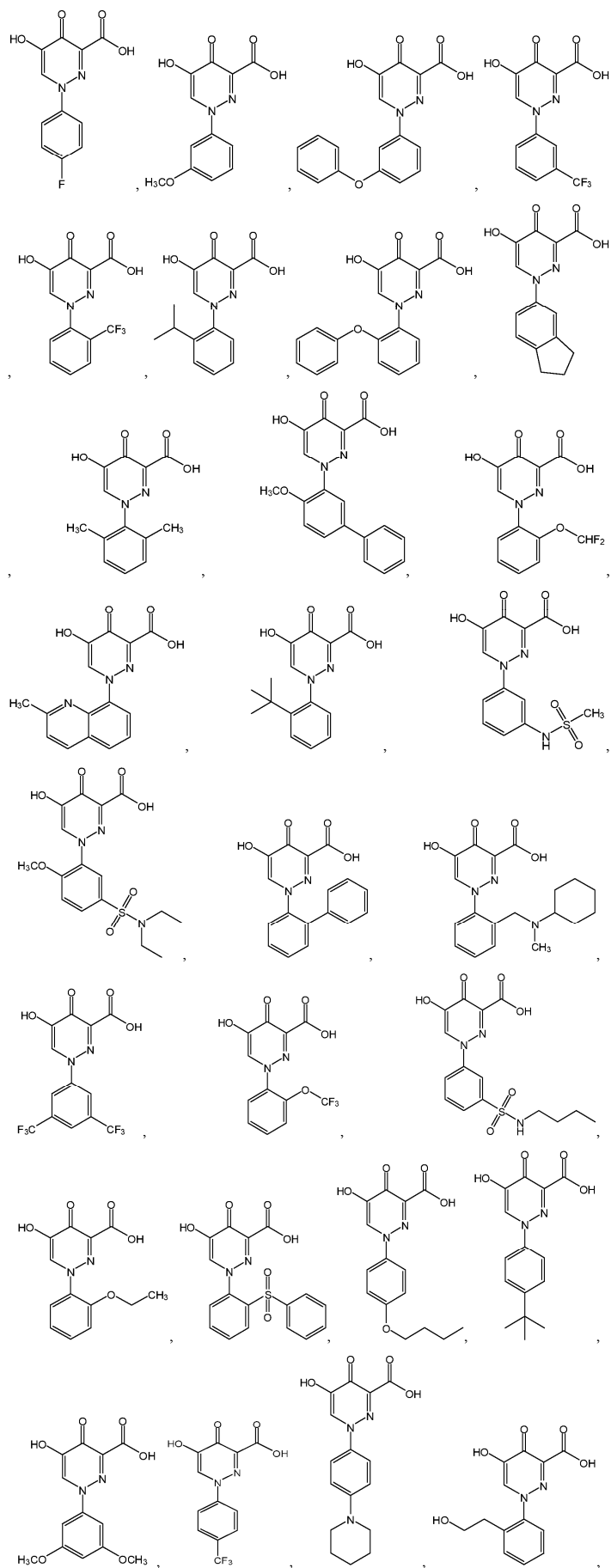
В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединение формулы (I) может представ-

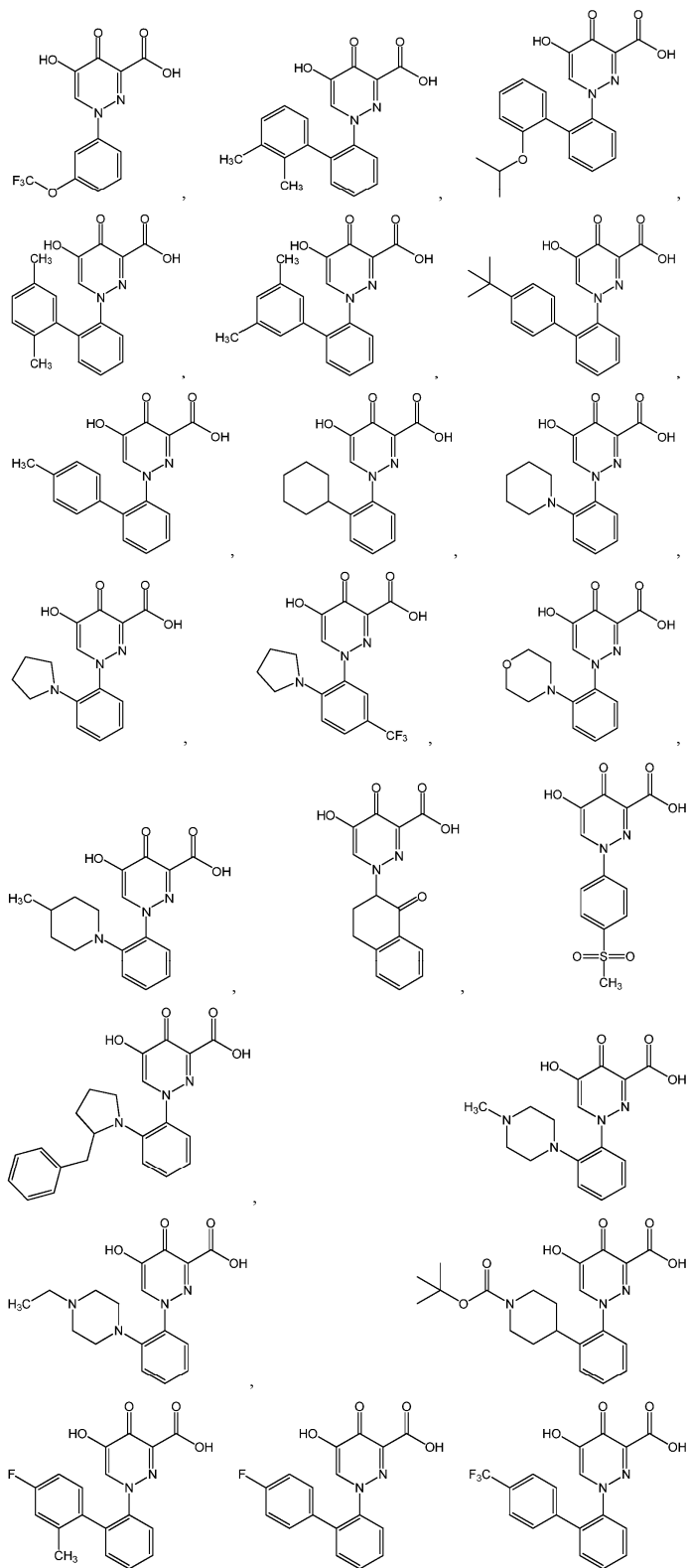
лать собой соединение, выбранное из соединений формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), формулы (Ie), формулы (If) и формулы (Ig)

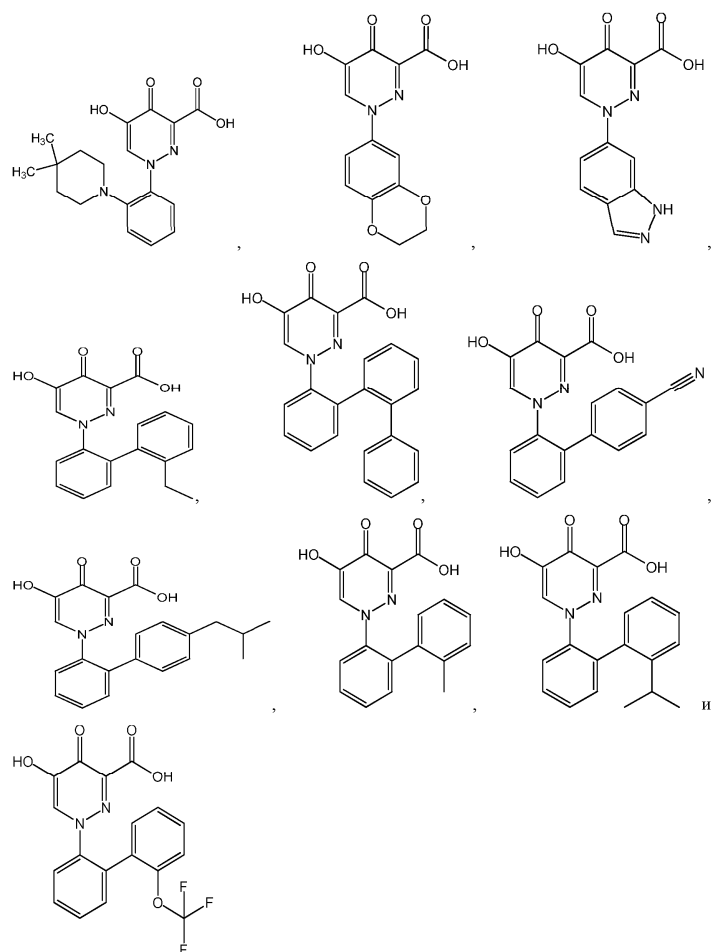


где G^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и Z^1 имеют такие значения, как определено выше для формулы (I). В различных вариантах реализации настоящего описания для формулы (Ic) фенильное кольцо может быть замещенным или незамещенным; для формулы (Id) R^{1A} может представлять собой необязательно замещенный N-связанный гетероцикл; для формулы (If) R^6 не представляет собой водород; для формулы (If) R^1 не представляет собой OR^6 . В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^6 не представляет собой водород и/или не представляет собой C_{1-6} алкил для формул (If) и/или (Ig).

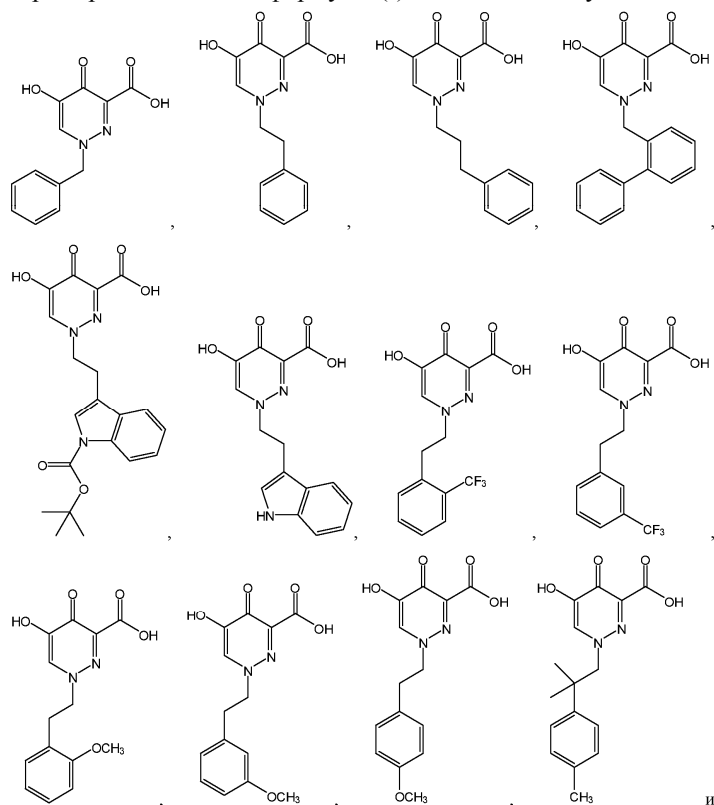
Примеры соединений формулы (I) включают следующее:



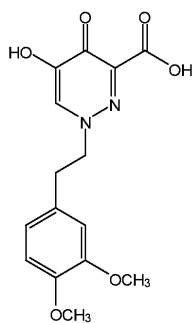




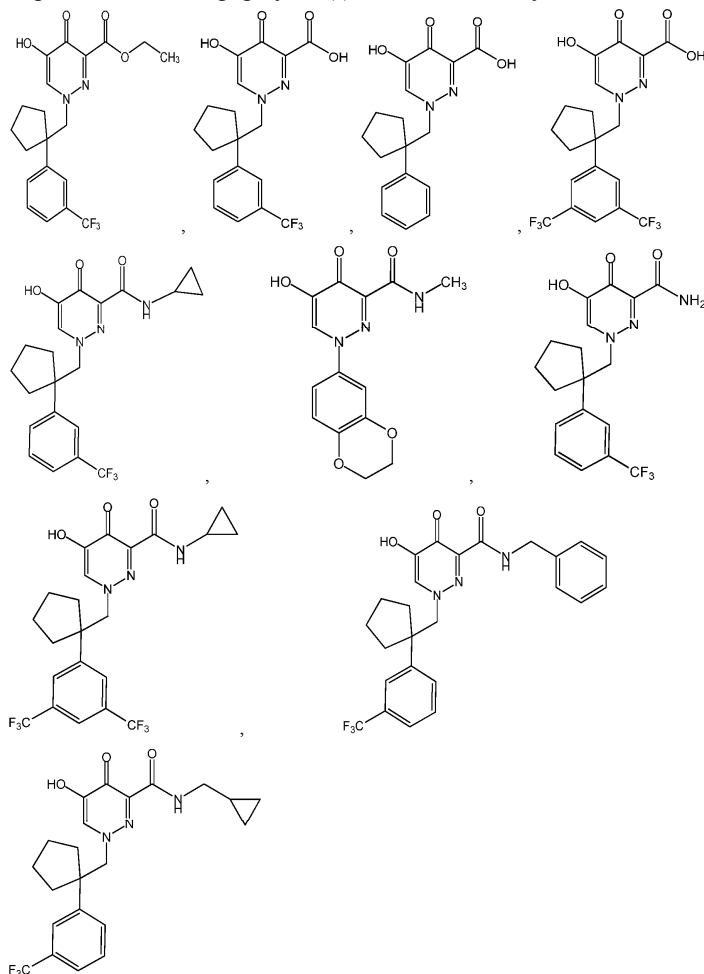
или фармацевтически приемлемую соль любого из указанных выше соединений.
Дополнительные примеры соединений формулы (I) включают следующее:



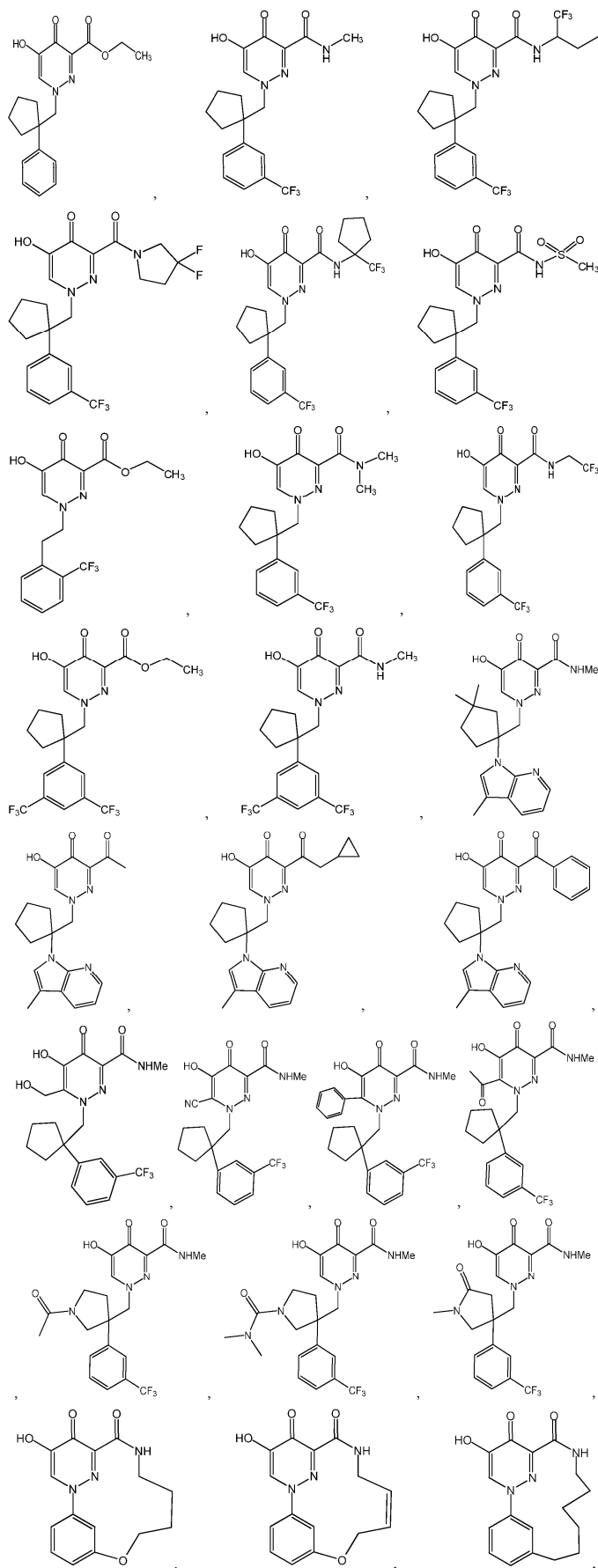
034868

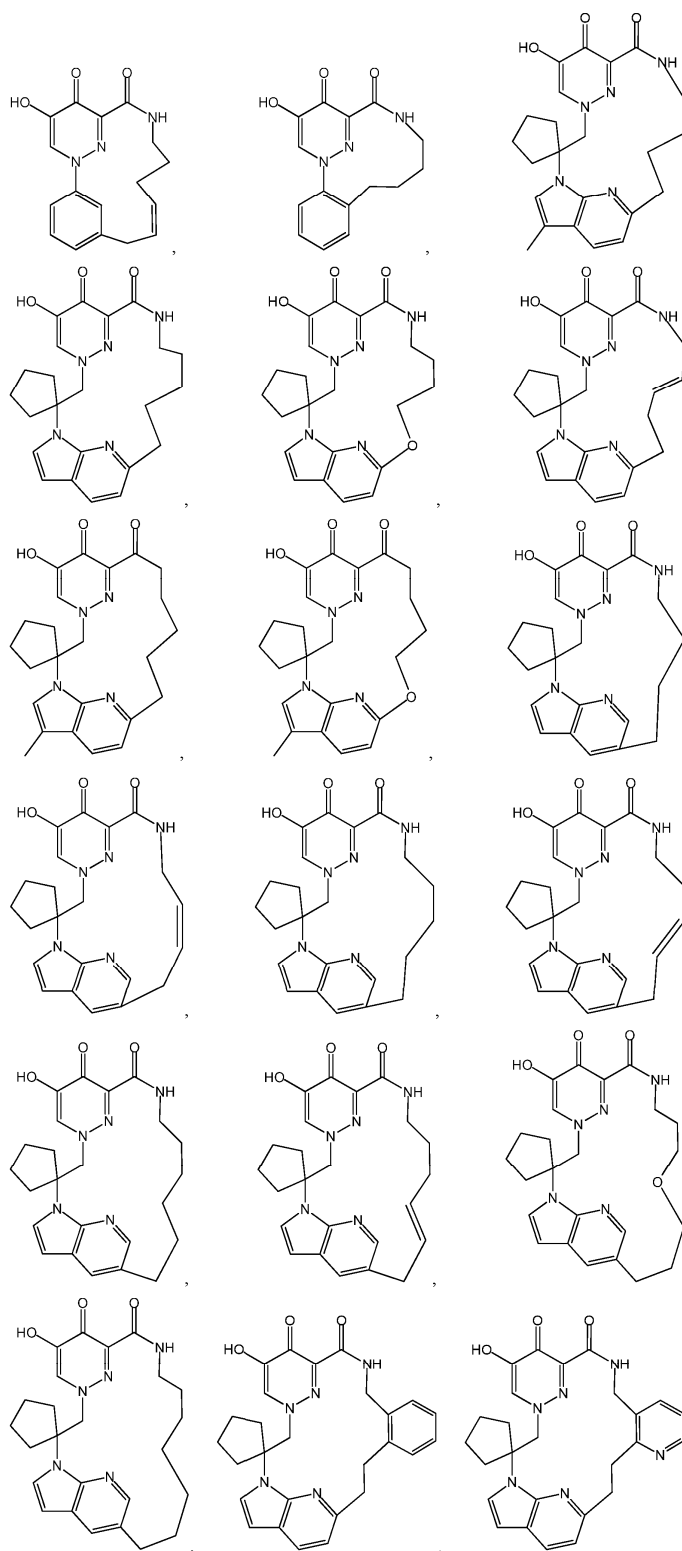


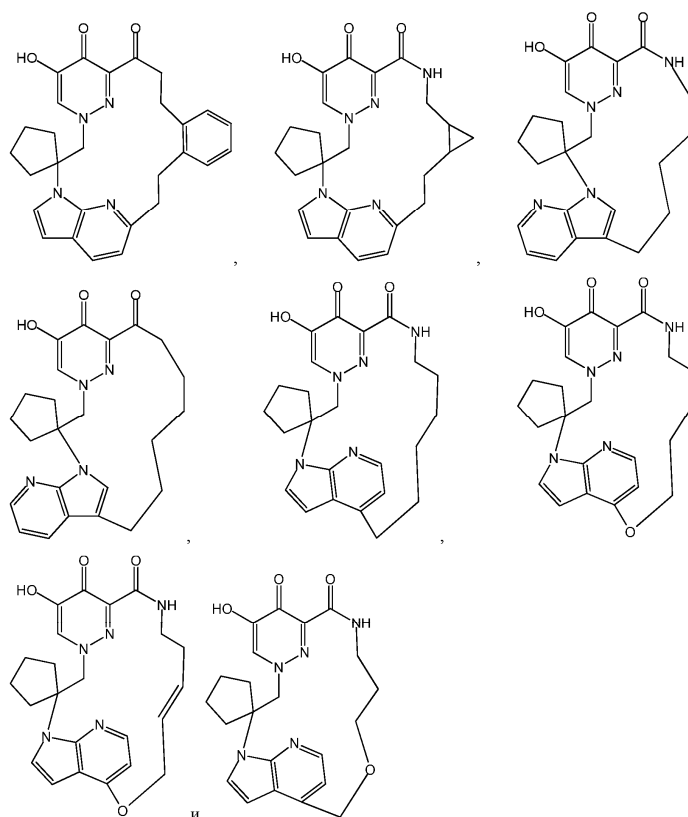
или фармацевтически приемлемую соль любого из указанных выше соединений.
 Дальнейшие примеры соединений формулы (I) включают следующее:



или фармацевтически приемлемую соль любого из указанных выше соединений.
 Примеры соединений формулы (I) включают следующее:

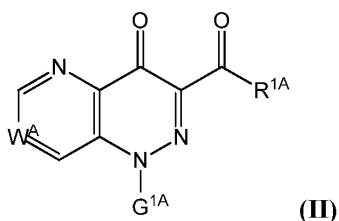




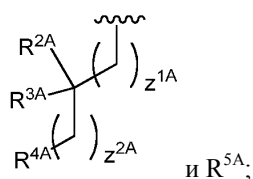


или фармацевтически приемлемую соль любого из указанных выше соединений.

Некоторые варианты реализации настоящего описания, описанные в настоящем документе, относятся к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли



где G^{1A} может быть выбран из



и R^{5A} ;

R^{1A} может быть выбран из OR^{6A} ,

NH_2 , необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного монозамещенного амина, необязательно замещенного дизамещенного амина, необязательно замещенного гетероциклила и необязательно замещенного N-сульфонамидо или R^{10A} ;

W^A может представлять собой $-CH-$ или $-N-$;

R^{2A} может представлять собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{3A} может представлять собой водород или C_{1-6} алкил; или

R^{2A} и R^{3A} могут совместно образовывать необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил или необязательно замещенный 5-6-членный гетероцикл;

R^{4A} может быть выбран из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкенила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероциклила;

R^{5A} может быть выбран из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкенила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероциклила;

R^{6A} может быть выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-C(O)R^{7A}$ и $-C(O)NR^{8A}R^{9A}$;

R^{7A} может быть выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила,

циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(C₁₋₆ алкила), гетероарил(C₁₋₆ алкила) и гетероциклил(C₁₋₆ алкила);

R^{8A} и R^{9A} могут быть независимо выбраны из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(C₁₋₆ алкила), гетероарил(C₁₋₆ алкила) и гетероциклил(C₁₋₆ алкила); или

R^{8A} и R^{9A} могут совместно образовывать необязательно замещенный гетероциклил;

при этом, когда R^{1A} представляет собой R^{10A}, то R^{10A} и R^{4A} могут быть объединены и включать L^{1A}, где L^{1A} соединяет R^{10A} и R^{4A} с образованием 11-20-членного кольца, или когда R^{1A} представляет собой R^{10A}, то R^{10A} и R^{5A} могут быть объединены и включать L^{1A}, где L^{1A} соединяет R^{1A} и R^{5A} с образованием 11-20-членного кольца; при этом R^{10A} представляет собой необязательно замещенный -CH₂-, необязательно замещенный -CH=CH-, O (кислород), S (серу) или NR^{11A}; где R^{11A} может представлять собой водород или C₁₋₆ алкил; и

Z^{1A} и Z^{2A} могут независимо быть 0, 1, 2, 3 или 4.

В положении R^{1A} могут присутствовать различные группы. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{1A} может представлять собой OR^{6A}. Например, в некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{1A} может представлять собой гидроксильную группу. В других вариантах реализации настоящего описания, когда R^{1A} представляет собой OR^{6A}, R^{6A} может представлять собой C₁₋₆ алкил. В других вариантах реализации настоящего описания, когда R^{1A} представляет собой OR^{6A}, R^{6A} может представлять собой -C(O)R^{7A}. Примеры подходящих групп R^{7A} включают, но не ограничиваются ими, водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(C₁₋₆ алкил), гетероарил(C₁₋₆ алкил) и гетероциклил(C₁₋₆ алкил). В других вариантах реализации настоящего описания, когда R^{1A} представляет собой OR^{6A}, R^{6A} может представлять собой -C(O)NR^{8A}R^{9A}. R^{8A} и R^{9A} могут быть независимо выбраны из различных заместителей, таких как водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(C₁₋₆ алкил), гетероарил(C₁₋₆ алкил) и гетероциклил(C₁₋₆ алкил). В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{8A} и R^{9A} могут совместно образовывать необязательно замещенный гетероциклил. Примеры подходящих необязательно замещенных гетероциклилов, которые могут быть образованы из R^{8A} и R^{9A}, включают 5-6-членные гетероциклилы. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{6A} может представлять собой водород, C₁₋₆ алкил, ацил или C-амино. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{6A} может представлять собой водород, -C(O)R^{7A} и -C(O)NR^{8A}R^{9A}. В других вариантах реализации настоящего описания R^{6A} может представлять собой -C(O)R^{7A} и -C(O)NR^{8A}R^{9A}.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{1A} может представлять собой NH₂. В других вариантах реализации настоящего описания R^{1A} может представлять собой необязательно замещенный монозамещенный амин. Примером подходящего монозамещенного амина является группа формулы -NHR^{1Aa}, где R^{1Aa} может быть выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(C₁₋₆ алкила), гетероарил(C₁₋₆ алкила) и гетероциклил(C₁₋₆ алкила). В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{1Aa} может быть выбран из алкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(C₁₋₆ алкила), гетероарил(C₁₋₆ алкила) и гетероциклил(C₁₋₆ алкила). В других вариантах реализации настоящего описания R^{1Aa} может быть выбран из алкила, арила и арил(C₁₋₆ алкила). Когда R^{1A} представляет собой монозамещенный амин формулы -NHR^{1Aa}, R^{1Aa} может представлять собой замещенную или незамещенную группу.

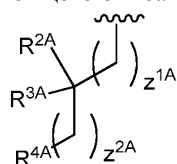
В других вариантах реализации настоящего описания R^{1A} может представлять собой необязательно замещенный дизамещенный амин. Например, R^{1A} может представлять собой группу формулы -NHR^{1Bb}R^{1Cc}, где R^{1Bb} и R^{1Cc} могут быть независимо выбраны из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(C₁₋₆ алкила), гетероарил(C₁₋₆ алкила) и гетероциклил(C₁₋₆ алкила). В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{1Bb} и R^{1Cc} могут быть независимо выбраны из алкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(C₁₋₆ алкила), гетероарил(C₁₋₆ алкила) и гетероциклил(C₁₋₆ алкила). В других вариантах реализации настоящего описания R^{1Bb} и R^{1Cc} могут быть независимо выбраны из алкила, арила и арил(C₁₋₆ алкила). В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{1Bb} и R^{1Cc} могут быть одинаковыми. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{1Bb} и R^{1Cc} могут быть различными. Когда R^{1A} представляет собой дизамещенный амин формулы -NR^{1Bb}R^{1Cc}, R^{1Bb} и R^{1Cc} могут представлять собой замещенные или незамещенные группы.

В других вариантах реализации настоящего описания R^{1A} может представлять собой необязательно замещенный гетероциклил. Можно применять различные гетероциклилы, которые могут быть присоединены через атом углерода в кольце или через гетероатом в кольце. В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанный гетероциклил может представлять собой 5-6-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанный гетероциклил может содержать 1 гетероатом. В других вариантах реализации настоящего описания указанный гетероциклил может содержать 2 гетероатома, причем гетероатома могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{1A} может представлять собой необязательно замещенный гетероциклил, который содержит по меньшей мере один атом азота в кольце и представляет собой N-связанный

гетероцикл. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{1A} может представлять собой незамещенный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{1A} может представлять собой замещенный гетероцикл.

В других вариантах реализации настоящего описания R^{1A} может представлять собой необязательно замещенный N-сульфонамид. В некоторых вариантах реализации настоящего описания, когда R^{1A} представляет собой необязательно замещенный N-сульфонамид, группы, присоединенные к атому серы, могут быть независимо выбраны из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероцикла, арил(C_{1-6} алкила), гетероарил(C_{1-6} алкила) и гетероцикл(C_{1-6} алкила). Примером подходящей структуры для указанного необязательно замещенного N-сульфонамида является $-NHS(O)_2R^{1Dd}$, где R^{1Dd} может быть выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероцикла, арил(C_{1-6} алкила), гетероарил(C_{1-6} алкила) и гетероцикл(C_{1-6} алкила). В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{1Dd} может быть выбран из алкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, арил(C_{1-6} алкила), гетероарил(C_{1-6} алкила) и гетероцикл(C_{1-6} алкила). В других вариантах реализации настоящего описания R^{1Dd} может быть выбран из алкила, арила и арил(C_{1-6} алкила). Когда R^{1A} представляет собой N-сульфонамид формулы $-NHS(O)_2R^{1Dd}$, R^{1Dd} может представлять собой замещенную или незамещенную группу.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания G^{1A} может представлять собой



В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{2A} может представлять собой водород. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{2A} может представлять собой C_{1-6} алкил. Примеры подходящего C_{1-6} алкила включают метил, этил, н-пропил, изопротил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, неразветвленный или разветвленный пентил и неразветвленный или разветвленный гексил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{3A} может представлять собой водород. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{3A} может представлять собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{2A} и R^{3A} могут быть одинаковыми. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{2A} и R^{3A} могут быть различными. В некоторых вариантах реализации настоящего описания оба R^{2A} и R^{3A} могут представлять собой водород. В некоторых вариантах реализации настоящего описания оба R^{2A} и R^{3A} могут представлять собой C_{1-6} алкил. Например, оба R^{2A} и R^{3A} могут представлять собой метил. В качестве альтернативы в некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{2A} и R^{3A} могут совместно образовывать необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил. Подходящие циклоалкилы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Когда R^{2A} и R^{3A} совместно образуют циклоалкильную группу, указанная циклоалкильная группа может быть незамещенной. В качестве альтернативы указанная циклоалкильная группа может быть замещена одним или более заместителями. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{2A} и R^{3A} могут совместно образовывать необязательно замещенный C_5 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{2A} и R^{3A} могут совместно образовывать незамещенный C_5 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{2A} и R^{3A} могут совместно образовывать монозамещенный или дизамещенный C_5 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{2A} и R^{3A} могут совместно образовывать необязательно замещенный 5-6-членный гетероцикл. Примеры гетероциклов, которые могут быть образованы, включают, но не ограничиваются ими, необязательно замещенные азотсодержащие 5-6-членные гетероциклы. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{2A} и R^{3A} могут совместно образовывать необязательно замещенный 5-6-членный N-связанный гетероцикл, например необязательно замещенный пиперидино или необязательно замещенный пирролидино.

В положении R^{4A} могут присутствовать различные группы. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой необязательно замещенный нафтил. В других вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой незамещенный фенил. В других вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой замещенный фенил. На замещенном фениле могут присутствовать одна или более групп. Например, указанный замещенный фенил может представлять собой монозамещенный фенил, такой как ортозамещенный фенил, метазамещенный фенил или паразамещенный фенил. В качестве другого примера, указанный замещенный фенил может представлять собой дизамещенный фенил, такой как 2,5-дизамещенный фенил, 2,4-дизамещенный фенил и 2,3-дизамещенный фенил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанный замещенный фенил может быть замещен 3 или более заместителями.

В других вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный циклоалкенил. Например, R^{4A} может представлять собой необязательно замещенный C_{4-6} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой незамещенный циклоалкил. В других вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой замещенный циклоалкил.

В других вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой незамещенный гетероарил. В других вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой замещенный гетероарил. Примеры подходящих гетероариллов описаны в данном документе. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил. В других вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой необязательно замещенный бициклический гетероарил, например необязательно замещенный 1Н-пиррол[2,3-б]пиридин.

В других вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой необязательно замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой незамещенный гетероцикл. В других вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероцикл. В других вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может представлять собой необязательно замещенный бициклический гетероцикл.

Когда R^{4A} замещен, могут присутствовать одна или более групп. Когда присутствуют два или более заместителя, указанные два или более заместителя могут быть одинаковыми. В некоторых вариантах реализации настоящего описания, когда на R^{4A} присутствуют несколько заместителей, по меньшей мере один из заместителей отличается от остальных заместителей. В некоторых вариантах реализации настоящего описания все заместители, присутствующие на R^{4A} , различны. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{4A} может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, алкокси, арилокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксипалкила, N-сульфонамидо, S-сульфонамидо, сульфонил, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, карбонила, C-карбоксо, $-CH_2-$ (монозамещенного амина) и CH_2- (дизамещенного амина). В некоторых вариантах реализации, когда R^{4A} представляет собой замещенный арил, указанный арил может быть замещен одной или более группами, выбранными из C_{1-6} алкила, алкокси, арила (например, фенил), циано, галогена, галогеналкила и галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации настоящего описания, когда R^{4A} представляет собой замещенный циклоалкил, указанный циклоалкил может быть замещен C_{1-6} алкилом, алкокси, галогеном и галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации настоящего описания, когда R^{4A} представляет собой замещенный гетероцикл, указанный гетероцикл может быть замещен C_{1-6} алкилом, алкокси, галогеном, галогеналкилом, арил(C_{1-6} алкилом) и C-карбоксо. В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанный замещенный гетероцикл в R^{4A} может быть замещен замещенным или незамещенным бензилом.

Пиридазиновое кольцо может быть соединено с R^{4A} через замещенный или незамещенный алкилен. В некоторых вариантах реализации настоящего описания Z^{1A} может представлять собой 0. В других вариантах реализации настоящего описания Z^{1A} может представлять собой 1. В других вариантах реализации настоящего описания Z^{1A} может представлять собой 2. В других вариантах реализации настоящего описания Z^{1A} может представлять собой 3. В некоторых вариантах реализации настоящего описания Z^{1A} может представлять собой 4. В некоторых вариантах реализации настоящего описания Z^{2A} может представлять собой 0. В других вариантах реализации настоящего описания Z^{2A} может представлять собой 1. В других вариантах реализации настоящего описания Z^{2A} может представлять собой 2. В других вариантах реализации настоящего описания Z^{2A} может представлять собой 3. В некоторых вариантах реализации настоящего описания Z^{2A} может представлять собой 4. В некоторых вариантах реализации настоящего описания Z^{1A} может представлять собой 1 и Z^{2A} может представлять собой 0. В других вариантах реализации настоящего описания оба Z^{1A} и Z^{2A} могут представлять собой 1. В других вариантах реализации настоящего описания оба Z^{1A} и Z^{2A} могут быть >1 . В других вариантах реализации настоящего описания по меньшей мере один из Z^{1A} и Z^{2A} может представлять собой 1. В некоторых вариантах реализации настоящего описания по меньшей мере один из Z^{1A} и Z^{2A} может представлять собой 1, а другой из Z^{1A} и Z^{2A} может быть >1 .

В некоторых вариантах реализации настоящего описания G^{1A} может представлять собой R^{5A} . Как и в случае R^{4A} , R^{5A} может представлять собой различные группы. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представлять собой необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представлять собой необязательно замещенный нафтил. В других вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представлять собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представлять собой незамещенный фенил. В других вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представ-

лять собой замещенный фенил. На замещенном фениле могут присутствовать одна или более групп. Например, указанный замещенный фенил может представлять собой монозамещенный фенил, такой как ортозамещенный фенил, метазамещенный фенил или паразамещенный фенил. В качестве другого примера указанный замещенный фенил может представлять собой дизамещенный фенил, такой как 2,5-дизамещенный фенил, 2,4-дизамещенный фенил и 2,3-дизамещенный фенил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанный замещенный фенил может быть замещен 3 или более заместителями.

В других вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный циклоалкенил. Например, R^{5A} может представлять собой замещенный или незамещенный C_{4-6} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представлять собой незамещенный циклоалкил. В других вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представлять собой замещенный циклоалкил.

В других вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представлять собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представлять собой незамещенный гетероарил. В других вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представлять собой замещенный гетероарил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил. В других вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представлять собой необязательно замещенный бициклический гетероарил.

В других вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представлять собой необязательно замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представлять собой незамещенный гетероцикл. В других вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представлять собой замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероцикл. В других вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может представлять собой необязательно замещенный бициклический гетероцикл.

Когда R^{5A} замещен, могут присутствовать одна или более групп. Когда присутствуют два или более заместителя, указанные два или более заместителя могут быть одинаковыми. В некоторых вариантах реализации настоящего описания, когда на R^{5A} присутствуют несколько заместителей, по меньшей мере один из заместителей отличается от остальных заместителей. В некоторых вариантах реализации настоящего описания все заместители, присутствующие на R^{5A} , различны. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{5A} может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, алкокси, арилокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксильного алкила, N-сульфонамида, S-сульфонамида, сульфонил, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, карбонила, C-карбоксо, $-CH_2-$ (монозамещенного амина) и CH_2- (дизамещенного амина). В некоторых вариантах реализации, когда R^{5A} представляет собой замещенный арил, указанный арил может быть замещен одной или более группами, выбранными из C_{1-6} алкила, алкокси, галогена и галогеналкила. В других вариантах реализации, когда R^{5A} представляет собой замещенный арил, указанный арил может быть замещен одной или более группами, выбранными из C_{1-6} алкила, алкокси, арила (например, фенил), циано, галогена, галогеналкила и галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации настоящего описания, когда R^{5A} представляет собой замещенный циклоалкил, указанный циклоалкил может быть замещен C_{1-6} алкилом, алкокси, галогеном и галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации настоящего описания, когда R^{5A} представляет собой замещенный гетероцикл, указанный гетероцикл может быть замещен C_{1-6} алкилом, алкокси, галогеном, галогеналкилом, арил(C_{1-6} алкилом) и C-карбоксо. В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанный замещенный гетероцикл в R может быть замещен замещенным или незамещенным бензилом.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{1A} не представляет собой монозамещенный амин, такой как -NH-алкил. В других вариантах реализации настоящего описания R^{1A} не представляет собой дизамещенный амин. Например, в некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{1A} не представляет собой -N(алкил)₂, в том числе -N(CH₃)₂. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{6A} не представляет собой C_{1-6} алкил. В других вариантах реализации настоящего описания R^{1A} не представляет собой необязательно замещенный гетероцикл. В других вариантах реализации настоящего описания R^{1A} не представляет собой необязательно замещенный N-связанный гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания конденсированная бициклическая азотсодержащая система колец формулы (II) может быть соединена с R^{4A} с образованием циклического соединения, например соединения формулы (Ih) В других вариантах реализации настоящего описания конденсированная бициклическая азотсодержащая система колец формулы (II) может быть соединена с R^{5A} с образованием циклического соединения, такого как соединение формулы (Ij). В некоторых вариантах реализации настоящего описания, когда R^{1A} представляет собой R^{10A} , то R^{10A} и R^{4A} могут быть объединены и включать L^{1A} , где L^{1A} соединяет R^{10A} и R^{4A} с образованием 11-20-членного кольца, или когда R^{1A} представляет собой R^{10A} , то R^{10A} и R^{5A} могут быть объединены и включать L^{1A} , где L^{1A} соединяет R^{1A} и R^{5A} , с

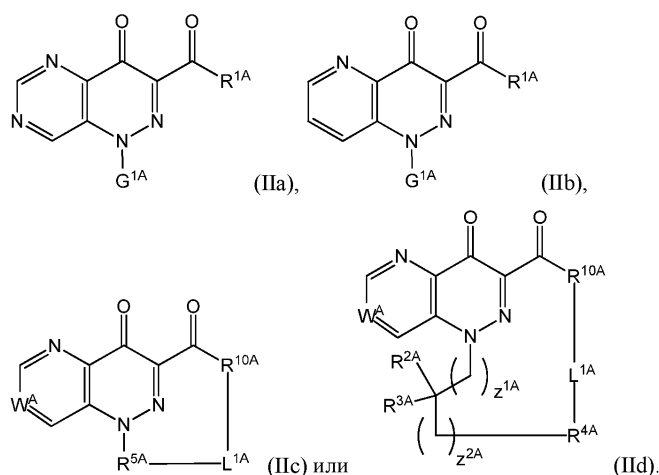
образованием 11-20-членного кольца; где R^{10A} может представлять собой необязательно замещенный $-CH_2-$, необязательно замещенный $-CH=CH-$, O (кислород), S (серу) или NR^{11A} ; и при этом R^{11A} может представлять собой водород или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего описания R^{10A} может представлять собой NR^{11A} . Например, R^{10A} может представлять собой NH. В других вариантах реализации настоящего описания R^{10A} может представлять собой необязательно замещенный $-CH_2-$. В других вариантах реализации настоящего описания R^{10A} может представлять собой O (кислород). В других вариантах реализации настоящего описания R^{10A} может представлять собой S (серу).

Что касается L^{1A} в некоторых вариантах реализации настоящего описания L^{1A} может представлять собой $-L^{2A}$. В некоторых вариантах реализации настоящего описания, когда L^{1A} представляет собой $-L^{2A}$, L^{2A} может быть выбран из необязательно замещенного алкилена, необязательно замещенного алкенилена, необязательно замещенного гетероалкилена и необязательно замещенного гетероалкенилена. В некоторых вариантах реализации настоящего описания L^{2A} может представлять собой необязательно замещенный алкилен, например необязательно замещенный C_{4-7} алкилен. В других вариантах реализации настоящего описания L^{2A} может представлять собой необязательно замещенный алкенилен, например необязательно замещенный C_{4-7} алкенилен. В других вариантах реализации настоящего описания L^{2A} может представлять собой необязательно замещенный гетероалкилен. Примеры подходящих необязательно замещенных гетероалкиленов включают следующее: необязательно замещенный $-(CH_2)_3-O-$, необязательно замещенный $-(CH_2)_4-O-$, необязательно замещенный $-(CH_2)_5-O-$, необязательно замещенный $-(CH_2)_3-S-$, необязательно замещенный $-(CH_2)_4-S-$, необязательно замещенный $-(CH_2)_5-S-$, необязательно замещенный $-(CH_2)_3-NH-$, необязательно замещенный $-(CH_2)_4-NH-$ и необязательно замещенный $-(CH_2)_5-NH-$. В других вариантах реализации настоящего описания L^{2A} может представлять собой необязательно замещенный гетероалкенилен, например, необязательно замещенный $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)-O-$, необязательно замещенный $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)-O-$, необязательно замещенный $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-O-$, необязательно замещенный $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)_2-O-$, необязательно замещенный $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)-S-$, необязательно замещенный $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-S-$, необязательно замещенный $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)_2-S-$, необязательно замещенный $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)-NH-$, необязательно замещенный $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-NH-$ и необязательно замещенный $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)_2-NH-$. В некоторых вариантах реализации настоящего описания L^{2A} может представлять собой необязательно замещенный $-(CH_2)_3-O-$, необязательно замещенный $-(CH_2)_4-O-$ или необязательно замещенный $-(CH_2)_5-O-$. В других вариантах реализации настоящего описания L^{2A} может представлять собой необязательно замещенный кислородсодержащий C_3 гетероалкенилен, необязательно замещенный кислородсодержащий C_4 гетероалкенилен или необязательно замещенный кислородсодержащий C_5 гетероалкенилен.

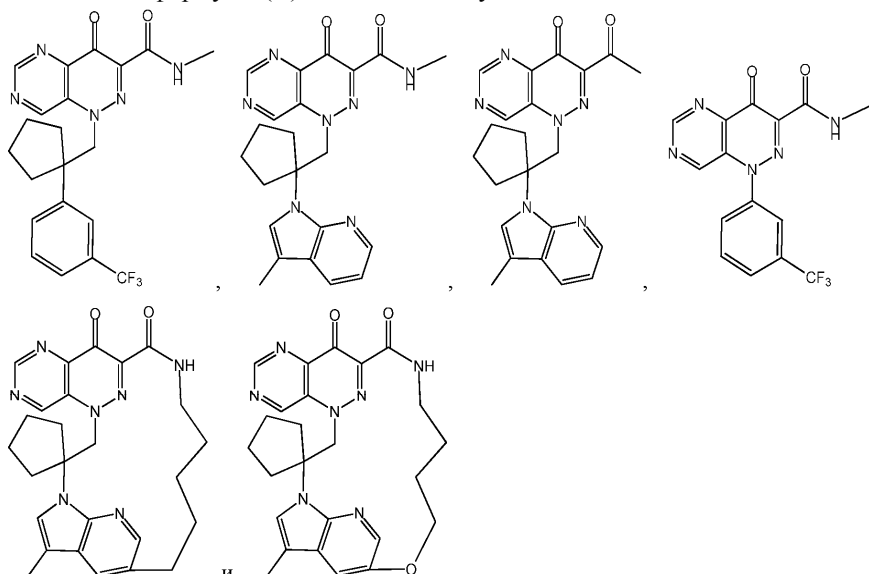
В других вариантах реализации настоящего описания L^{1A} может представлять собой $-L^{3A}-L^{4A}-L^{5A}$, при этом L^{3A} может представлять собой необязательно замещенный C_{1-6} алкилен; L^{4A} может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклил, O (кислород), S (серу) или NR^{11A} ; L^{5A} может представлять собой необязательно замещенный C_{1-6} алкилен или необязательно замещенный гетероалкилен. В некоторых вариантах реализации настоящего описания L^{3A} может представлять собой необязательно замещенный C_{1-4} алкилен; L^{4A} может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; и L^{5A} может представлять собой необязательно замещенный C_{1-4} алкилен. В других вариантах реализации настоящего описания L^{3A} может представлять собой необязательно замещенный C_{1-4} алкилен; L^{4A} могут представлять собой O (кислород), S (серу) или NR^{11A} ; и L^{5A} может представлять собой необязательно замещенный C_{1-4} алкилен. В других вариантах реализации настоящего описания L^{3A} может представлять собой необязательно замещенный C_{2-4} алкилен; L^{4A} может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклил, O (кислород), S (серу) или NR^{11A} ; и L^{5A} может представлять собой необязательно замещенный C_{2-4} алкилен.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания, в том числе описанные в настоящем документе по отношению к формуле (II), W^A представлять собой -N (азот)-. В других вариантах реализации настоящего описания, в том числе описанные в настоящем документе по отношению к формуле (II), W^A представлять собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации настоящего описания один или более атомов углерода конденсированной бициклической азотсодержащей системы колец формулы (II) могут быть замещенными. Например, один или оба атома углерода, примыкающих к W^A , могут представлять собой замещенный атом углерода вместо $-CH-$ и/или W^A может представлять собой замещенный атом углерода вместо $-CH-$.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединение формулы (II) может представлять собой соединение, выбранное из формулы (IIa), формулы (IIb), формулы (IIc) и формулы (IId)



Примеры соединений формулы (II) включают следующее:

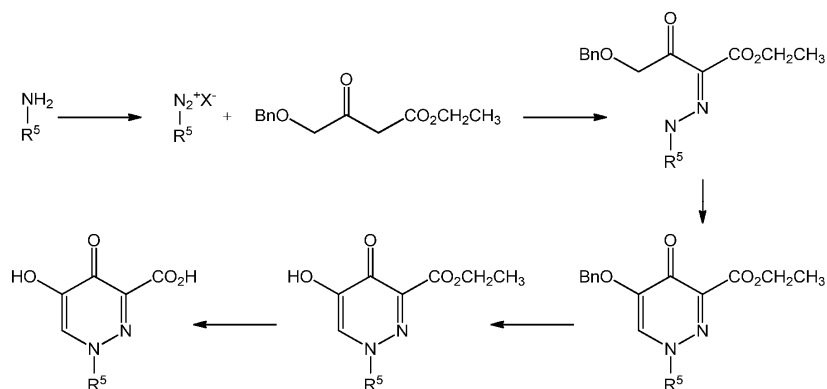


или фармацевтически приемлемую соль любого из указанных выше соединений.

Синтез

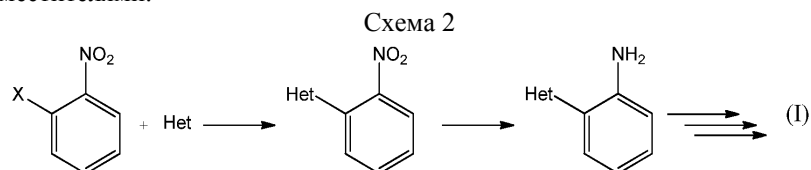
Соединения формул (I) и (II), а также другие соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены различными способами. Некоторые соединения формул (I) и (II) могут быть доступны коммерчески и/или получены с применением известных процедур синтеза. В настоящем документе показаны и описаны основные пути синтеза соединений формул (I) и (II), а также некоторые примеры исходных материалов, используемых для синтеза соединений формул (I) и (II). Указанные пути, показанные и описанные в настоящем документе, приведены только в иллюстративных целях и не должны быть истолкованы как ограничивающие объем притязаний каким-либо образом. Специалисты в данной области техники будут иметь возможность распознать модификации описанных синтезов и разработать альтернативные пути, основанные на настоящем описании; все такие модификации и альтернативные пути находятся в пределах объема притязаний настоящего описания.

Схема 1



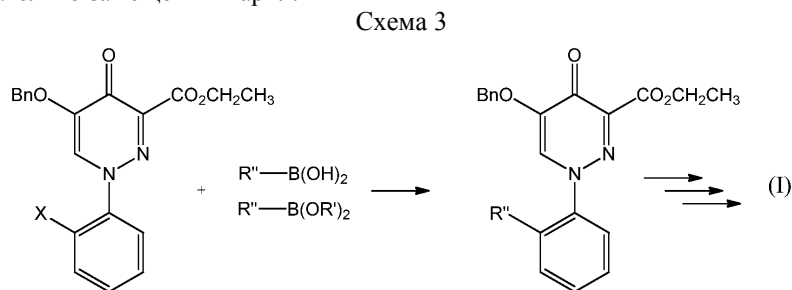
Один из способов получения соединения формулы (I), где G^1 представляет собой R^5 , показан на схеме 1. Амин формулы R^5-NH_2 может быть превращен в соль диазония формулы $R^5-N_2^+X^-$, где X^- представляет собой неорганический или органический анион (например, $NaNO_2$, HCl), с применением способов, известных специалистам в данной области техники. Когда R^5 представляет собой необязательно замещенную фенильную группу, указанный R^5-NH_2 может представлять собой необязательно замещенный анилин. Соль диазония может подвергаться реакции диазосочетания с β -кетоефиром с применением способов и условий, известных специалистам в данной области техники. Пример подходящего β -кетоефира показан на схеме 1; и примеры подходящих условий включают слабокислую или нейтральную среду. 6-Членное пиридазиновое кольцо может быть образовано с помощью реакции циклизации с димилацеталем N,N -диметилформамида (DMF-DMA). Бензильная группа может быть отщеплена, и сложноэфирную группу можно подвергать гидролизу с получением соединения формулы (I). Отщепление бензильной группы можно осуществлять с применением палладиевого катализатора на углеродном носителе (Pd/C). Гидролиз сложного эфира может быть достигнут с применением $NaOH$. В некоторых случаях бензильную группу можно отщеплять перед проведением гидролиза сложноэфирной группы. В других случаях сложноэфирную группу можно гидролизовать до карбоновой кислоты перед проведением отщепления бензильной группы.

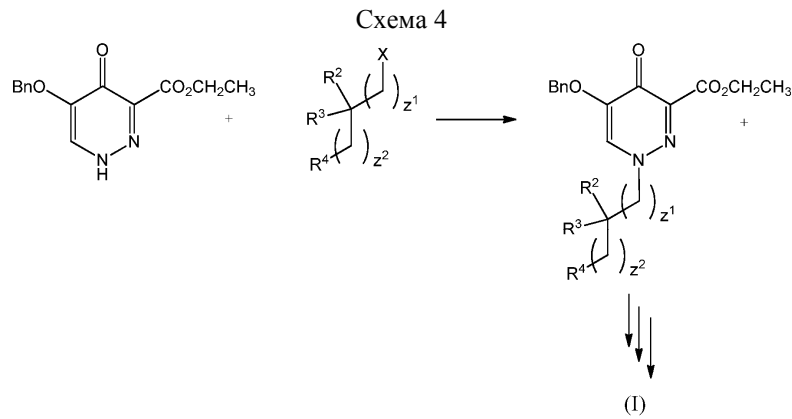
Когда R^5 замещен, можно использовать различные способы для добавления одного или более заместителей к $-R^5$. Например, когда R^5 замещен необязательно замещенным гетероциклом, указанный необязательно замещенный гетероцикл может быть добавлен посредством реакции присоединения-элиминирования с галогензамещенным соединением формулы R^5-NO_2 . В некоторых вариантах реализации настоящего описания замещенный галогеном R^5-NO_2 можно подвергать ипсо-замещению с применением необязательно замещенного гетероцикла. Полученное замещенное нитросоединение может быть восстановлено до амина с применением способов, известных специалистам в данной области техники (например, с применением никеля Ренея, PtO_2 или Pd/C). Соединение формулы (I) можно получать, следуя общей схеме реакции, показанной на схеме 1. Общая схема, начиная с примера нитросоединения, приведена на схеме 2. На схеме 2 указанное фенильное кольцо в дальнейшем может быть замещено одним или более заместителями.



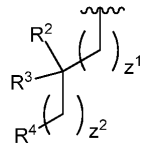
где X - галоген и Het - необязательно замещенный гетероцикл.

Другой способ добавления одного или более заместителей к образованию замещенного R^5 - это применение бороновой кислоты или боронового эфира. В некоторых вариантах реализации настоящего описания для добавления одного или более заместителей к $-R^5$ можно применять бороновую кислоту или бороновый эфир в реакции сочетания Сузуки. Подходящие условия включают применение палладиевого катализатора и основания (например, $Pd(PPh_3)_4$ и K_2CO_3). Не ограничивающий пример с применением бороновой кислоты или боронового эфира с образованием замещенного R^5 показан на схеме 3. На схеме 3 указанное фенильное кольцо в дальнейшем может быть замещено одним или более заместителями. Соединение формулы (I) можно получать с помощью общей схемы реакции, показанной на схеме 1. На схеме 3 X может представлять собой галоген и R'' может представлять собой необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный арил.



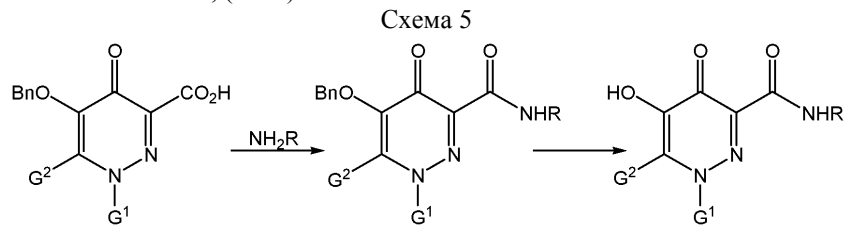


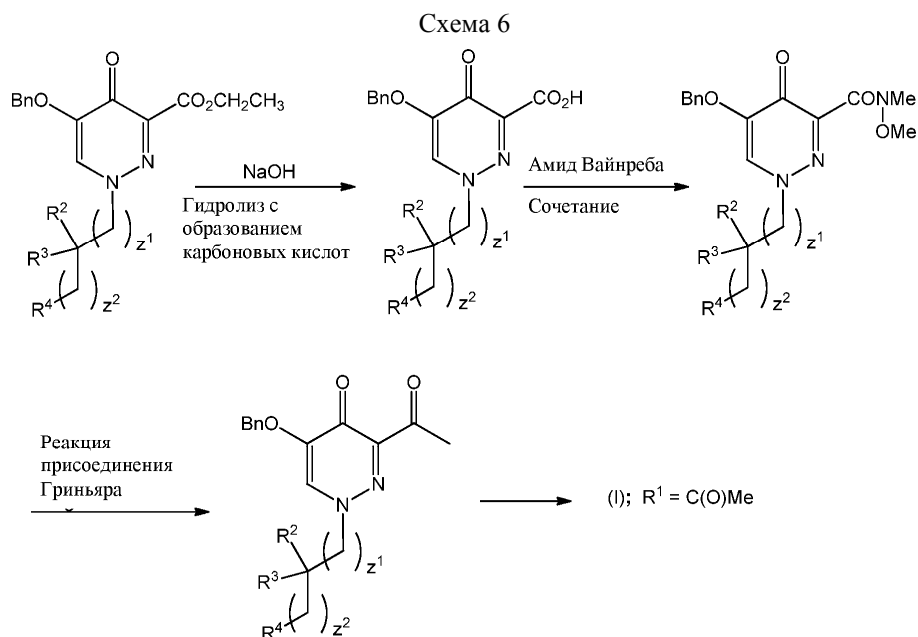
Способ получения соединения формулы (I), где G^1 представляет собой



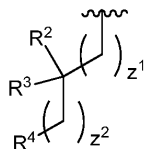
показан на схеме 4. Как показано на схеме 4, азот может быть алкилирован. Соединение формулы (I) можно получать после отщепления бензильной группы и гидролиза сложноэфирной группы.

Для образования группы, отличной от гидроксидной или C_{1-6} алкокси в R^1 , можно применять различные способы. Сложноэфирную группу можно подвергать гидролизу с образованием карбоновой кислоты. Затем карбоновую кислоту можно трансформировать с применением способов, известных специалистам в данной области техники, с получением желаемой группы R^1 . Например, необязательно замещенный амин и группу карбоновой кислоты можно подвергать реакции сочетания с получением необязательно замещенной амидной группы. Можно применять подходящие реагенты для реакции сочетания, в том числе 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурия гексафторфосфат (НВТУ). После образования группы R^1 бензильную группу можно отщеплять с применением способов, известных специалистам в данной области техники, в том числе и тех, которые описаны в настоящем документе, и можно получать соединение формулы (I). Схема 5 показывает общую схему реакции для получения соединений формулы (I), где R^1 представляет собой группу, отличную от гидроксидной или C_{1-6} алкокси, и G^1 и G^2 такие, как определено выше. Дополнительная информация в отношении получения соединений формулы (I) представлена в патенте США № 4345934, публикации США № 2009/281107 A1, публикации США № 2010/197651 A1, публикации PCT WO 2011/120153, Miyamoto et al., Chem. Pharm. Bull., (1989) 37:93 и Miyamoto et al., Chem. Pharm. Bull., (1988) 36:1321.

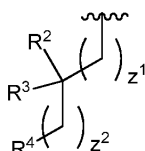




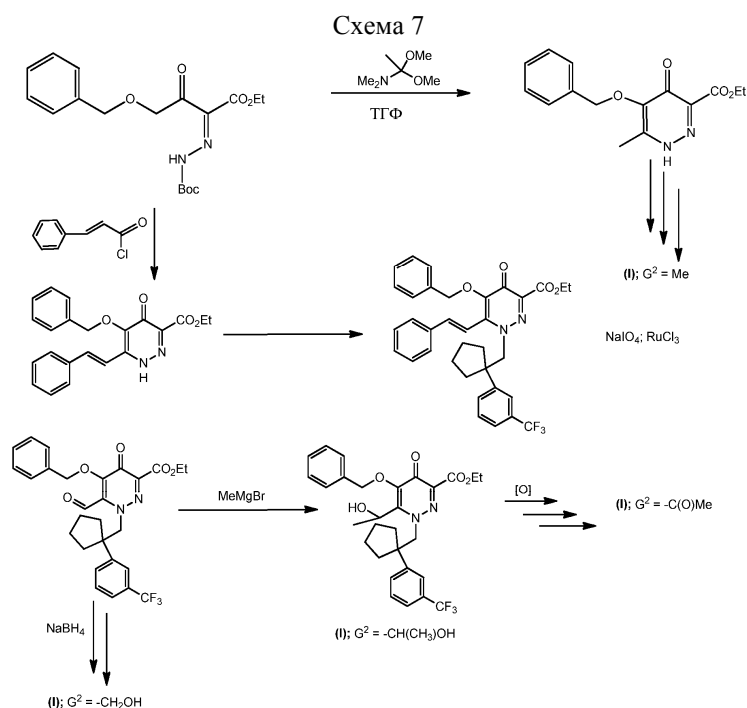
Способ получения соединения формулы (I), где G^1 может представлять собой



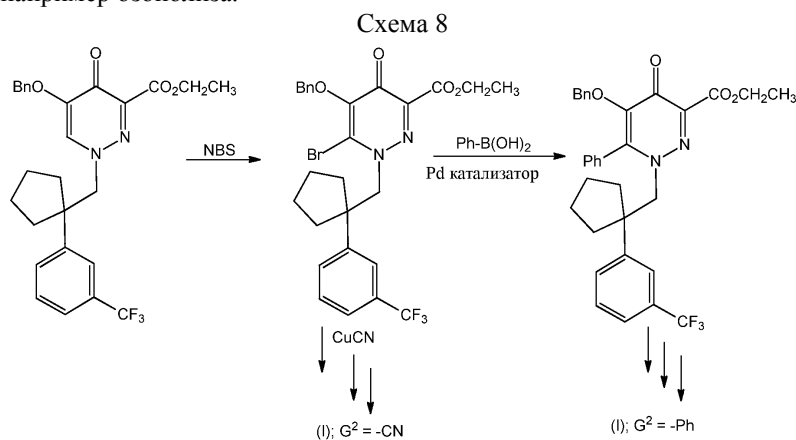
и R^1 может представлять собой алкил, такой как метил, показан на схеме 6. Как показано на схеме 6, сложноэфирную группу можно подвергать гидролизу с получением карбоновой кислоты. Затем карбоновую кислоту можно трансформировать с применением способов, известных специалистам в данной области техники, с получением желаемой группы R^1 . Например, амид и группу карбоновой кислоты можно подвергать реакции сочетания с получением замещенной амидной группы. Примеры подходящих амидов включают амиды Вайнреба, например $HNMe(OMe)$. Подходящие реагенты для реакции сочетания известны специалистам в данной области техники и включают 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (НВТУ). Соединение, содержащее замещенную амидную группу, можно подвергать взаимодействию с подходящим реактивом Гриньяра с получением соединения формулы (I), где G^1 может представлять собой



и R^1 может представлять собой алкил (например, метил). Дополнительная информация в отношении получения соединений формулы (I), содержится в Imada et al., *J. Med. Chem.*, 2006, 49(13): 3809-3825, и Clark et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14(12): 3299-3302.

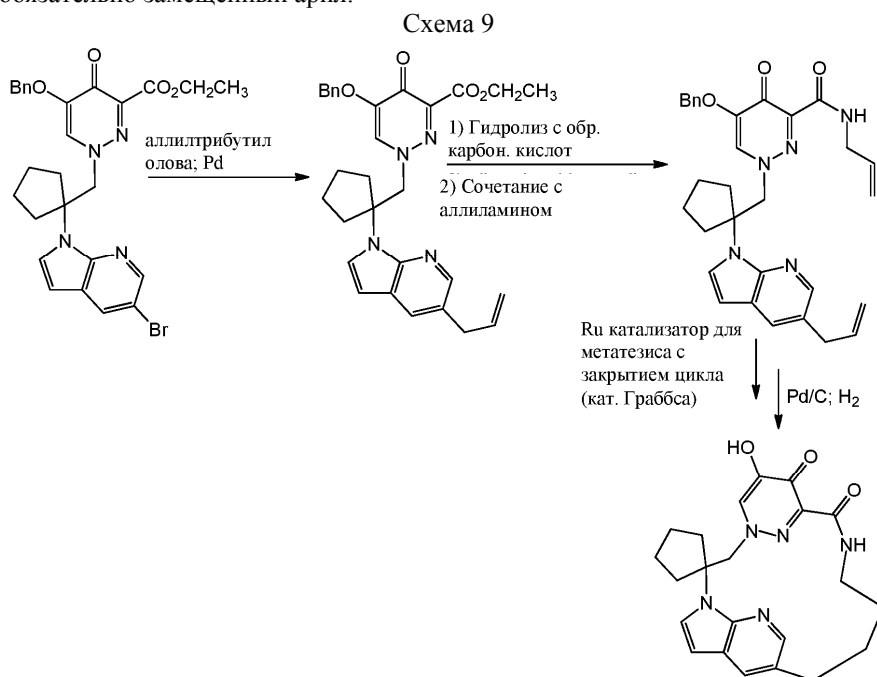


Примеры способов получения соединения формулы (I), где G^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил; $-\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}(\text{Y}^1)(\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{Y}^1$, показаны на схеме 7. Например, 6-членное пиридазиновое кольцо может быть образовано в реакции циклизации исходного материала с диметил ацеталем N,N -димилацетамида или хлорангидридом коричной кислоты. Пример применения хлорангидрида коричной кислоты содержится в публикации США № 2012/0022251, которая включена в настоящий документ посредством ссылки с ограниченной целью применения хлорангидрида коричной кислоты. После реакции циклизации 6-членное пиридазиновое кольцо можно дополнительно модифицировать с получением соединения формулы (I), где G^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. Атом азота в 6-членном пиридазиновом кольце можно алкилировать с применением способов, известных специалистам в данной области техники. Для получения соединений, где G^2 представляет собой C_{1-6} алкил; $-\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}(\text{Y}^1)(\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{Y}^1$, экзоциклический стирольный алкеновый фрагмент можно подвергать окислительному отщеплению с получением альдегида, например, при помощи озонлиза или с применением смеси периодат натрия - трихлорид рутения, и пр. Альдегид можно восстанавливать с получением спирта или подвергать взаимодействию с реактивом Гриньяра в соответствующих условиях. Например, когда G^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$, альдегид можно восстанавливать с применением боргидрида натрия, а когда G^2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, альдегид можно подвергать взаимодействию с реактивом Гриньяра. Спирт можно окислять с образованием кетона в G^2 (например, G^2 представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{Me}$) с применением соответствующих условий, известных специалистам в данной области техники, например озонлиза.

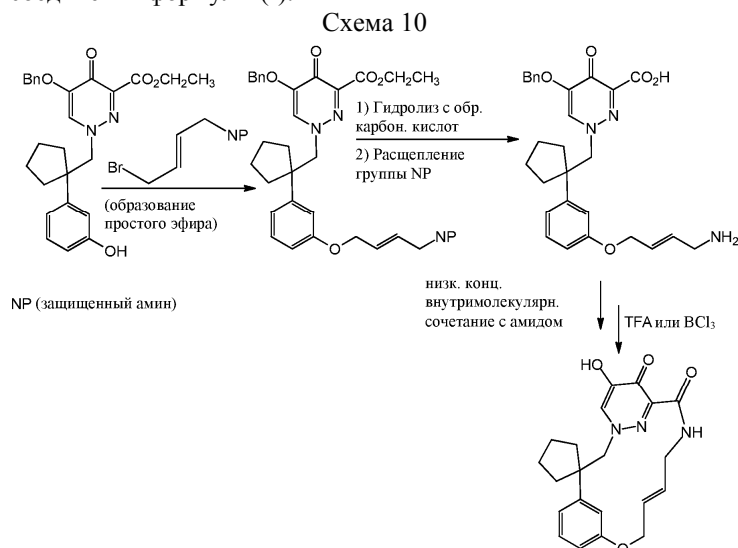


Способ получения соединения формулы (I), где G^2 представляет собой $-\text{CN}$ или необязательно замещенный арил, показан на схеме 8. Например, положение β в α,β -ненасыщенном кетоне в 6-членном пиридазиновом кольце можно бромировать с применением NBS (N -бромсукцинимид) в соответствующих условиях с получением бромистого винила. Пример применения NBS описан в документе WO 2012/039414, который включен в настоящий документ посредством ссылки с ограниченной целью

применения NBS. Бромистый винил можно обрабатывать с помощью CuCN в соответствующих условиях, например, как описано в патенте США № 5202323, с получением соединения формулы (I), где G² представляет собой -CN. Бромистый винил можно подвергать взаимодействию с арилбороновой кислотой (такой как фенолбороновая кислота) в подходящих условиях (например, с применением палладиевого катализатора) с последующей модификацией с получением соединения формулы (I), где G² представляет собой необязательно замещенный арил.

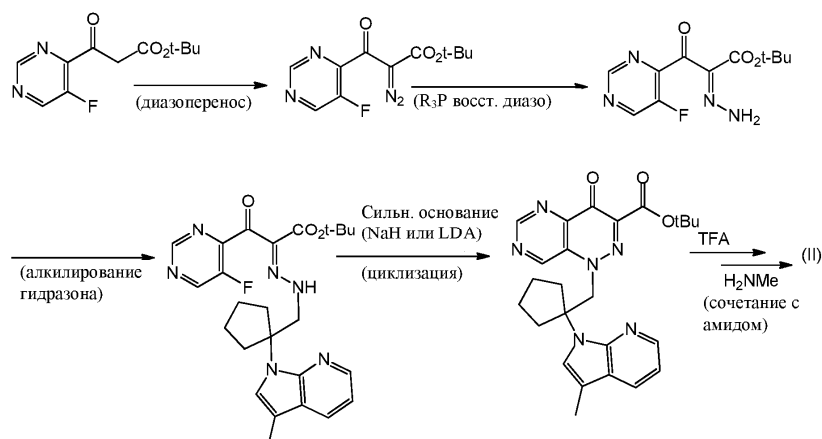


Примеры способов получения соединения формулы (I), содержащего макроциклическое кольцо, образованное из R¹⁰-L¹-R⁴, показаны на схемах 9 и 10. Как показано на схеме 9, исходный материал можно подвергать взаимодействию с аллилтрибутилом олова в присутствии металлического катализатора, такого как палладий, с получением аллильного промежуточного соединения. Сложный эфир аллильного промежуточного соединения можно гидролизовать с получением промежуточного соединения, содержащего фрагмент карбоновой кислоты, который затем можно подвергать реакции сочетания с аллиламином с получением диенового промежуточного соединения. Можно применять подходящие реагенты для реакции сочетания, в том числе 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат (НВТУ). Диеновое промежуточное соединение можно подвергать реакции макроциклизации метатезиса олефинов с замыканием цикла с применением подходящего катализатора, например катализатора Граббса с получением алкенового соединения. Примеры подходящих катализаторов Граббса описаны в *Tetrahedron Letters* (2003), 44(11):2401-2404, включенном посредством ссылки с ограниченной целью описания катализаторов Граббса. Можно гидрогенизировать алкен и отщеплять бензильную группу, например, с применением водорода (H₂) над палладиевым катализатором на углеродном носителе (Pd/C) с получением соединения формулы (I).



Как показано на схеме 10, исходный материал можно подвергать взаимодействию с аллилбромидом, содержащим защищенный амин, с получением защищенного аминного промежуточного соединения. Сложный эфир защищенного аминного промежуточного соединения можно гидролизовать с получением промежуточного соединения, содержащего фрагмент карбоновой кислоты, а затем можно удалить защитную группу амина. Фрагмент карбоновой кислоты можно подвергать взаимодействию с амином с помощью реакции сочетания внутримолекулярной макролактамизации, например, как описано в *Chemical Communications* (2002), (12): 1280-1281, и в документе WO 2009/004146 с получением макролактаманного промежуточного соединения. Бензильную группу макролактаманного промежуточного соединения можно отщеплять, например, с помощью TFA или BCl_3 с получением соединений формулы (I).

Схема 11



Способ получения соединения формулы (II), где G^{1A} представляет собой монозамещенный амин, показан на схеме 11. Например, начальный материал можно подвергать взаимодействию с ацетилендобензолсульфонилазидом (ABSA) в соответствующих условиях с применением способов и условий, известных специалистам в данной области техники, например, как описано в публикации WO 2011/120153, с получением промежуточного диазосоединения. Промежуточное диазосоединение можно восстанавливать в соответствующих условиях с применением способов и условий, известных специалистам в данной области техники, например с применением триметилфосфина, как описано в WO 2011/120153, или трибутилфосфина, как описано в *Chem. Pharm. Bull.* (1988), 36:1321-1327, с получением гидразонного промежуточного соединения. Гидразонное промежуточное соединение может быть алкилировано в соответствующих условиях, с применением способов и условий, известных специалистам в данной области техники, с получением алкильного гидразинного промежуточного соединения. Алкильное гидразонное промежуточное соединение может быть циклизовано с применением сильного основания (такого как гидрид натрия или LDA), например, как описано в *Chem. Pharm. Bull.* (1989), 37: 93-98, с получением промежуточного продукта пиримидо[5,4-с]пиридазин-4(1H)-она. трет-Бутиловый эфир указанного промежуточного соединения пиримидо[5,4-с]пиридазин-4(1H)-она может быть расщеплен с применением кислоты, такой как TFA, с получением промежуточного продукта, который включает фрагмент карбоновой кислоты. Указанный фрагмент карбоновой кислоты можно подвергать реакции сочетания с метиламином с получением соединения формулы (II). Можно использовать подходящие реагенты для реакции сочетания, в том числе 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурия гексафторфосфат (НВТУ).

Фармацевтические композиции

Некоторые варианты реализации настоящего описания, описанные в настоящем документе, относятся к фармацевтической композиции, которая может содержать эффективное количество одного или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемая соль), и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или их комбинацию.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или более соединений, описанных в настоящем документе, с другими химическими компонентами, такими как разбавители или носители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. Фармацевтические композиции также могут быть получены при взаимодействии соединений с неорганическими или органическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и салициловая кислота. Фармацевтические композиции обычно адаптированы к конкретному намеченному пути введения.

Термин "физиологически приемлемый" обозначает носитель, разбавитель или вспомогательное вещество, который не отменяет биологическую активность и свойства соединения.

При использовании в настоящем документе термин "носитель" относится к соединению, которое облегчает проникновение соединения в клетки или ткани.

Например, без ограничения, диметилсульфоксид (ДМСО) представляет собой обычно используемый носитель, который способствует всасыванию многих органических соединений в клетках или тканях субъекта.

При использовании в настоящем документе термин "разбавитель" относится к ингредиенту фармацевтической композиции, который не обладает фармакологической активностью, но может быть фармацевтически необходим или желателен. Например, разбавитель можно применять для увеличения основного объема сильнодействующего лекарственного средства, если его объем слишком мал для получения и/или введения. Он также может представлять собой жидкость для растворения лекарственного средства для введения путем инъекции, приема внутрь или для ингаляции. Обычная форма разбавителя в данной области техники представляет собой буферный водный раствор, такой как, без ограничения, фосфатный буферный солевой раствор, который имитирует состав крови человека.

Используемый в настоящем документе термин "вспомогательное вещество" относится к инертному веществу, которое добавляют к фармацевтической композиции, чтобы придать композиции, без ограничения, объем, консистенцию, стабильность, связывающую способность, смазывание, распадаемость и т.д. "Разбавитель" представляет собой тип вспомогательного вещества.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть введены субъекту, представляющему собой человека, сами по себе или в виде фармацевтических композиций, где они смешаны с другими активными ингредиентами, как в комбинированной терапии, или с носителями, разбавителями, вспомогательными веществами или их комбинациями. Подходящий состав зависит от выбранного способа введения. Способы приготовления составов и введения соединений, описанных в настоящем документе, известны специалистам в данной области техники.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть изготовлены таким способом, который известен сам по себе, например, с помощью обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, заключения в капсулу, улавливания или таблетирования. Кроме того, активные ингредиенты содержатся в количестве, эффективном для достижения поставленной цели. Многие из соединений, применяемые в фармацевтических комбинациях, описанных в настоящем документе, могут быть обеспечены в виде солей с фармацевтически совместимыми противоионами.

В данной области техники существуют различные способы введения соединения, в том числе, но не ограничиваясь ими, пероральный, ректальный, местный, аэрозоль, раствор для инъекций и парентерального введения, в том числе для внутримышечных, подкожных, внутривенных, интрамедуллярных инъекций, интратекальных, прямых интравентрикулярных, внутрибрюшинных, интраназальных и внутриглазных инъекций. В некоторых вариантах реализации настоящего описания эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), можно вводить внутримышечно. В других вариантах реализации настоящего описания эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли, и/или фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), можно вводить интраназально. В других вариантах реализации настоящего описания эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли, и/или фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), можно вводить внутрикожно. В других вариантах реализации настоящего описания эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), можно вводить перорально.

При пероральном введении одно или более соединений, описанные в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), могут быть приготовлены в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т.п. для перорального приема субъектом, подлежащим лечению. Инъекции могут быть приготовлены в обычных формах, в виде жидких растворов или суспензий, твердых формах, пригодных для приготовления раствора или суспензии в жидкости перед инъекцией, или в виде эмульсий. Фармацевтические композиции для интраназального введения также могут включать капли и спреи, которые часто приготавливают для оказания помощи в моделировании назальных выделений.

Можно также вводить указанное соединение локальным, а не системным, способом, например путем инъекции соединения непосредственно в инфицированную область, часто в виде депо с пролонгированным или замедленным высвобождением. Кроме того, можно вводить соединение в системе адресной доставки лекарственного средства, например, в липосомах, покрытых тканеспецифическим антителом. Липосомы будут направлены к органу и селективно поглощены им.

Композиции могут, если необходимо, быть представлены в упаковке или в дозирующем устройстве,

которые могут содержать одну или более стандартных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, как блистерная упаковка. Упаковка или дозирующее устройство может сопровождаться инструкциями по введению. Упаковку или дозатор также может сопровождать уведомление, связанное с контейнером в форме, предписанной правительственным агентством, регулирующим получение, применение или продажу фармацевтических препаратов, такое уведомление отражает одобрение указанным агентством формы лекарственного средства для применения у человека или в ветеринарии. Такое уведомление, например, может представлять собой этикетку, одобренную Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), или одобренную инструкцию продукта. Композиции, которые могут включать соединение, описанное в настоящем документе, приготовленные в совместимом фармацевтическом носителе, также могут быть получены, помещены в соответствующий контейнер и маркированы для лечения указанного состояния.

Способы применения.

Некоторые варианты реализации настоящего описания, описанные в настоящем документе, относятся к способу облегчения, лечения и/или предотвращения ортомиксовирусной инфекции, который может включать введение эффективного количества одного или более соединений, описанных в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль).

Другие варианты реализации настоящего описания, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования репликации ортомиксовируса и могут включать приведение клетки, инфицированной ортомиксовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль).

В некоторых вариантах реализации настоящего описания эффективное количество одного или более соединений формулы (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для лечения и/или облегчения вирусной инфекции гриппа. В других вариантах реализации настоящего описания эффективное количество одного или более соединений формулы (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для предотвращения вирусной инфекции гриппа.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания эффективное количество одного или более соединений формулы (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для ингибирования репликации вируса гриппа. В некоторых вариантах реализации настоящего описания эффективное количество одного или более соединений формулы (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для ингибирования комплекса полимеразы инфекции гриппа.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания эффективное количество одного или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для ингибирования и/или снижения эндонуклеазной активности эндонуклеазы гриппа, которое может включать приведение активного сайта эндонуклеазы в контакт с соединением формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах реализации настоящего описания одно или более соединений, описанных в настоящем документе, ингибируют и/или уменьшают способность эндонуклеазы расщеплять мРНК.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания, включая варианты реализации настоящего описания, приведенные в предыдущих абзацах, вирусная инфекция гриппа может представлять собой вирусную инфекцию гриппа типа А.

В других вариантах реализации настоящего описания, включая варианты реализации настоящего описания, приведенные в предыдущих абзацах, вирусная инфекция гриппа может представлять собой вирусную инфекцию гриппа типа В.

В других вариантах реализации настоящего описания, включая варианты реализации настоящего описания, приведенные в предыдущих абзацах, вирусная инфекция гриппа может представлять собой вирусную инфекцию гриппа типа С. В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединения формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно применять для лечения

и/или облегчения одного или нескольких подтипов гриппа. Например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно применять для лечения H1N1 и/или H3N2.

В дополнение или альтернативно, соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно применять для лечения H2N2, H5N1 и/или H7N9. В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединение, описанное в настоящем документе (соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может быть эффективно против более чем одного подтипа вируса гриппа. Например, соединение, описанное в настоящем документе (соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может быть эффективно против 2, 3, 4 и/или 5 или более подтипов вируса гриппа.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания эффективное количество одного или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для лечения и/или облегчения вирусных инфекций верхних дыхательных путей, связанных (прямо и/или косвенно) с вирусной инфекцией гриппа. В некоторых вариантах реализации настоящего описания эффективное количество одного или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для лечения и/или облегчения вирусных инфекций нижних респираторных путей, связанных (прямо и/или косвенно) с вирусной инфекцией гриппа. В некоторых вариантах реализации настоящего описания эффективное количество одного или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для лечения и/или облегчения одного или более симптомов вирусной инфекции гриппа (например тех, которые описаны в настоящем документе). В некоторых вариантах реализации настоящего описания эффективное количество одного или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для лечения и/или облегчения бронхоолита и/или трахеобронхита, вызванных вирусной инфекцией гриппа. В некоторых вариантах реализации настоящего описания эффективное количество одного или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для лечения и/или облегчения пневмонии, вызванной вирусной инфекцией гриппа. В некоторых вариантах реализации настоящего описания эффективное количество одного или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для лечения и/или облегчения крупы, вызванного вирусной инфекцией гриппа.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания эффективное количество одного или более соединений формул (I) и/или (II) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль), можно применять для уменьшения тяжести одного или более симптомов вируса гриппа. Примеры симптомов включают, но не ограничиваются ими, лихорадку, озноб, кашель, боль в горле, насморк, заложенность носа, боли в мышцах, боли в теле, головную боль, усталость, рвоту и/или понос.

При использовании в настоящем документе термины "предотвращать" и "предотвращение" означают, что у субъекта не развивается инфекция, поскольку субъект имеет иммунитет против инфекции, или если субъект заражается, тяжесть заболевания меньше по сравнению с тяжестью заболевания в том случае, когда субъекту не вводили/субъект не получал соединение. Примеры форм предотвращения включают профилактическое введение субъекту, который подвергся или мог подвергнуться воздействию инфекционного агента, такого как ортомиксовирус (например, вирус гриппа).

При использовании в настоящем документе термины "лечить", "лечение", "терапевтический" и "терапия" не обязательно означают полное излечение или устранение заболевания или состояния. Какое-либо облегчение любой степени каких-либо нежелательных признаков или симптомов заболевания или состояния может рассматриваться как лечение и/или терапия. Кроме того, лечение может включать действия, которые могут ухудшить общее самочувствие субъекта или его внешний вид.

Термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" используются для обозначения количества активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лечебный ответ. Например, терапевтически эффективным количеством соединения может быть количество, необходимое для предотвращения, облегчения или улучшения симптомов заболевания

или продления жизни субъекта, подвергаемого лечению. Такой ответ может происходить в ткани, системе, животном или человеке и включает облегчение признаков или симптомов заболевания, которое подвергается лечению. Определение эффективного количества находится в компетенции специалистов в данной области техники с учетом описания, представленного в настоящем документе. Терапевтически эффективное количество соединений, описанных в настоящем документе, составляющее дозу, будет зависеть от пути введения, типа животного, включая человека, подвергаемого лечению, и физических характеристик конкретного рассматриваемого животного. Доза может быть адаптирована для достижения желаемого эффекта, но будет зависеть от таких факторов, как вес, диета, сопутствующая лекарственная терапия и другие факторы, которые способны распознать специалисты в области медицины.

При использовании в настоящем документе термин "субъект" относится к животному, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Термин "животное" включает холоднокровных и теплокровных позвоночных и беспозвоночных животных, таких как рыбы, моллюски, рептилий и, в частности, млекопитающих. Термин "млекопитающие" включает, без ограничения, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, собак, кошек, овец, коз, коров, лошадей, приматов, таких как обезьяны, шимпанзе и человекообразные обезьяны, и, в частности, человека. В некоторых вариантах реализации настоящего описания субъект представляет собой человека.

Специалистам в данной области техники известны различные показатели для определения эффективности способа лечения ортомиксовирусной инфекции. Примеры подходящих индикаторов включают, но не ограничиваются ими, снижение вирусной нагрузки, снижение вирусной репликации, сокращение времени до сероконверсии (вирус в сыворотке субъекта не определяется), снижение заболеваемости и смертности в клинических исходах и/или другой индикатор ответной реакции заболевания.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, которое является эффективным для снижения титров вируса до более низкого уровня, например от примерно $10E4$ TCID₅₀/мл (TCID = инфекционная доза для тканевой культуры) до примерно $10E3$ TCID₅₀/мл, или до примерно 100 TCID₅₀/мл, или до примерно 10 TCID₅₀/мл. В некоторых вариантах реализации настоящего описания эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, которое является эффективным для снижения вирусной нагрузки по сравнению с вирусной нагрузкой до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, вирусная нагрузка измеряется до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, а затем снова после начала режима лечения соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью (например, через 10 дней после начала лечения). В некоторых вариантах реализации настоящего описания эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли может представлять собой такое количество, которое является эффективным для снижения вирусной нагрузки до ниже примерно $10E4$ TCID₅₀/мл. В некоторых вариантах реализации настоящего описания эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, которое является эффективным для достижения снижения титра вируса в носовом/глоточном мазке или образце назального смыва субъекта в диапазоне снижения от примерно 1,5-log до примерно 2,5-log или от примерно 3-log до примерно 4-log по сравнению с вирусной нагрузкой до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, если вирусная нагрузка измеряется до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, а затем снова после начала режима лечения соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью (например, через 10 дней после начала лечения).

В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в целом может привести к одному или более общему качеству жизненного здоровья, такому как снижение длительности заболевания, снижение тяжести заболевания, уменьшение времени для возврата к нормальному состоянию здоровья и нормальной активности, а также к уменьшению времени для облегчения одного или более симптомов ортомиксовирусной инфекции по сравнению с субъектом, не получавшим лечения. В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может привести к уменьшению продолжительности и/или тяжести одного или нескольких симптомов, связанных с ортомиксовирусной инфекцией по сравнению с субъектом, не получавшим лечения. Симптомы ортомиксовирусной инфекции описаны в настоящем документе и включают, но не ограничиваются ими, кашель, миалгию (боль в мышцах), заложенность носа, боль в горле, усталость, головную боль и лихорадку. В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может привести к снижению одного или нескольких вторичных осложнений, связанных с ортомиксовирусной инфекцией, включая, но не ограничиваясь ими, средний отит (отит среднего уха), синусит, бронхит и воспаление легких по сравнению с субъектом, не получавшим лечения.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может привести по меньшей мере к 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 10-, 15-, 20-, 25-, 50-, 75-, 100- или более кратному снижению репликации ортомиксовируса относительно уровней субъекта до лечения при определении после начала режима лечения (например, через 10 дней после начала лечения).

В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может привести к снижению репликации ортомиксовируса относительно уровней до лечения в диапазоне от примерно в 2 до примерно в 5 раз, от примерно в 10 до примерно в 20 раз, от примерно в 15 до примерно в 40 раз или от примерно в 50 до примерно в 100 раз. В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может привести к снижению репликации ортомиксовируса в диапазоне от 1 до 1,5 log, от 1,5 до 2 log, от 2 до 2,5 log, от 2,5 до 3 log или от 3 до 3,5 log снижения репликации ортомиксовируса по сравнению со снижением ортомиксовируса, достигнутым с помощью осельтамивира (Tamiflu®), или может достигаться такое же снижение, что и при лечении осельтамивиром (Tamiflu®), за более короткий период времени, например за один день, два дня, три дня, четыре дня, по сравнению со снижением, достигнутым после 5 дней лечения осельтамивиром (Tamiflu®).

После какого-то периода времени инфекционные агенты могут вырабатывать устойчивость к одному или более терапевтическим агентам. Термин "резистентность", используемый в настоящем документе, относится к вирусным штаммам, демонстрирующим замедленный, сниженный и/или нулевой ответ к терапевтическому(им) агенту(ам). Например, после лечения противовирусным агентом вирусная нагрузка у субъекта, инфицированного резистентным вирусом, может быть уменьшена в меньшей степени по сравнению с размером снижения вирусной нагрузки у субъекта, инфицированного нерезистентным штаммом. В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединения формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту, инфицированному вирусом гриппа, резистентным к одному или более различным противогриппозным агентам (например, амантадин, римантадин и/или осельтамивир). В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединения формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту, инфицированному вирусом гриппа, резистентному к ингибитору белка M2. В некоторых вариантах реализации настоящего описания развитие резистентных штаммов гриппа замедляется, когда субъект получает лечение соединением формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемой солью по сравнению с развитием штаммов вируса гриппа, резистентным к другим лекарственным средствам против гриппа.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединения формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемая соль может уменьшить процентное отношение субъектов, которые испытывают осложнения, вызванные вирусной инфекцией гриппа, по сравнению с процентным отношением субъектов, которые испытали осложнения при лечении осельтамивиром. Например, процентное отношение субъектов, получавших лечение соединением формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемой солью и испытывавших осложнения, может составлять на 10, 25, 40, 50, 60, 70, 80 и 90% меньше по сравнению с субъектами, получавшими лечение осельтамивиром.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, можно применять в комбинации с одним или более дополнительными агентами. В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно применять в сочетании с одним или более агентами, применяемыми в настоящее время как общепринятый стандарт для лечения гриппа. Например, указанный дополнительный агент может представлять собой амантадин (адамantan-1-амин, Symmetrel), римантадин (Flumadine), занамивир (Relenza) и осельтамивир (Tamiflu). Дополнительные агенты для лечения гриппа включают, но не ограничиваются ими, ингибитор нейраминидазы, ингибитор белка M2, ингибитор полимеразы, ингибитор PB2, перамивир ((1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-ацетиамидо-2-этилбутил]-4-(диаминометилиденамино)-2-гидроксициклопентан-1-карбоновая кислота, BioCryst Pharmaceuticals), ланинамивир ((4S,5R,6R)-5-ацетиамидо-4-карбамимидамидо-6-[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метоксипропил]-5,6-дигидро-4H-пиран-2-карбоновая кислота), фавипиравир (T-705, 6-фтор-3-гидрокси-2-пиразинкарбоксамид), ланинамивира октоанат ((3R,4S)-3-ацетиамидо-4-гуанидино-2-((1S,2S)-2-гидрокси-1-метокси-3-(октаноилокси)пропил)-3,4-дигидро-2H-пиран-6-карбоновая кислота), флюдазу (DAS181, NexBio), ADS-8902 (амантадин HCl/осельтамивир/рибавирин, Adamas Pharmaceuticals), иммуномодулятор (например, интерферон 1-го типа), берапрост (4-[2-гидрокси-1-[(E)-3-гидрокси-4-метилокт-1-ен-6-инил]-2,3,3a,8b-тетрагидро-1H-циклопента[b][1]бензофуран-5-ил]бутановая кислота), Ньюджин (Neugene®), рибавирин, (R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4,4-диметилпентановая кислота (CAS регистрационный номер 1422050-75-6), (2S,3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновая кислота (CAS регистрационный номер 1259366-34-1, VX-787), ФлюМист Квадривалент (FluMist Quadrivalent® (MedImmune)), Флуарикс Квадривалент (Fluarix® Quadrivalent (GlaxoSmithKline)), Флузон Квадривалент (Fluzone® Quadrivalent (Sanofi Pasteur)), Флюселвакс (Flucelvax® (Novartis)) и ФлюБлок (FluBlok® (Protein Sciences)). В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, можно применять в комбинации с осельтамивиром.

Интерфероны 1-го типа известны специалистам в данной области техники. Не ограничивающий

список примеров включает α -интерфероны, β -интерфероны, δ -интерфероны, ω -интерфероны, τ -интерфероны, χ -интерфероны, консенсусные интерфероны и асиало-интерфероны. Интерфероны 1-го типа могут быть пегилированными. Примеры определенных интерферонов 1-го типа включают интерферон α -1A, интерферон α -1B, интерферон α -2A, интерферон α -2B, пегилированный интерферон α -2a (PEGASYS, Roche), рекомбинантный интерферон α -2a (ROFERON, Roche), ингаляционный интерферон α -2b (AERX, Aradigm), пегилированный интерферон α -2b (ALBUFERON, Human Genome Sciences/Novartis, PEGINTRON, Schering), рекомбинантный интерферон α -2b (INTRON A, Schering), пегилированный интерферон α -2b (PEG-INTRON, Schering, VIRAFERONPEG, Schering), интерферон β -1a (REBIF, Serono, Inc. и Pfizer), консенсусный интерферон α (1NFERGEN, Valeant Pharmaceutical).

В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с одним или более дополнительным агентом(ами) совместно в одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с одним или более дополнительным агентом(ами) в виде двух или более отдельных фармацевтических композиций. Например, соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в одной фармацевтической композиции и по меньшей мере один из дополнительных агентов можно вводить во второй фармацевтической композиции. Если имеется по меньшей мере два дополнительных агента, один или более дополнительных агентов могут находиться в первой фармацевтической композиции, содержащей соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один из других дополнительных агентов может находиться во второй фармацевтической композиции.

Порядок введения соединения формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более дополнительным агентом(ами) может варьироваться. В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить перед всеми дополнительными агентами. В других вариантах реализации настоящего описания соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить перед по меньшей мере одним дополнительным агентом. В других вариантах реализации настоящего описания соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить одновременно с одним или более дополнительным агентом(ами). В других вариантах реализации настоящего описания соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить после введения по меньшей мере одного дополнительного агента. В некоторых вариантах реализации настоящего описания соединение формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить после введения всех дополнительных агентов.

В некоторых вариантах реализации настоящего описания комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более дополнительным агентом(ами) может привести к аддитивному эффекту. В некоторых вариантах реализации настоящего описания комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более дополнительным агентом(ами) может привести к синергетическому эффекту. В некоторых вариантах реализации настоящего описания комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более дополнительным агентом(ами) может привести к сильному синергетическому эффекту. В некоторых вариантах реализации настоящего описания комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более дополнительным агентом(ами) не является антагонистической.

При использовании в настоящем документе термин "антагонистический" означает, что активность комбинации соединений меньше, чем сумма активностей соединений в комбинации, когда активность каждого соединения определяется индивидуально (т.е. как одно соединение). При использовании в настоящем документе термин "синергетический эффект" означает, что активность комбинации соединений больше, чем сумма индивидуальных активностей соединений в комбинации, когда активность каждого соединения определяется индивидуально. При использовании в настоящем документе термин "аддитивный эффект" означает, что активность комбинации соединений примерно равна сумме индивидуальных активностей соединений в комбинации, когда активность каждого соединения определяется индивидуально.

Потенциальным преимуществом применения соединения формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более дополнительным агентом(ами), описанными выше, включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, может быть уменьшение необходимого объема(ов) одного или более дополнительных агентов, включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, эффективного при лечении болезненного состояния, описанного в настоящем документе (например, гриппа), по сравнению с количеством, необходимым для достижения того же терапевтического эффекта, когда один или более дополнительные агенты, включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, вводят без соединения формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, указанное количество описанного выше дополнительного агента, включая его

фармацевтически приемлемую соль и пролекарство, может быть меньше при введении в комбинации с соединением формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемой солью по сравнению с количеством дополнительного агента, включая его фармацевтически приемлемую соль и пролекарство, необходимое для достижения такого же уменьшения вирусной нагрузки при введении в виде монотерапии. Другим потенциальным преимуществом применения соединения формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более дополнительным агентом(ами), описанными выше, включая их фармацевтически приемлемую соль и пролекарство, является то, что применение двух или более соединений, имеющих различные механизмы действия, может создать более высокий барьер к развитию резистентных штаммов по сравнению с барьером, возникающим при введении соединения в виде монотерапии.

Дополнительные преимущества при применении соединения формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более дополнительным агентом(ами), описанными выше, включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, могут включать небольшую перекрестную резистентность до полного ее отсутствия между соединением формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемой солью и одним или более дополнительным агентом(ами), описанным выше (включая его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства); различные пути удаления соединения формул (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительного агента(ов), описанного выше (включая его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства); незначительно перекрывающиеся профили токсичности до не перекрывающихся профилей токсичности соединения формул (I) и/или (II) или его фармацевтической приемлемой соли и одного или более дополнительного агента(ов), описанного выше (включая его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства); небольшие до незначительных эффекты на цитохроме P450; и/или незначительные до отсутствующих фармакокинетические взаимодействия между соединением формулы (I) и/или (II) или его фармацевтически приемлемой солью и одним или более дополнительным агентом(ами), описанным выше, включая его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства.

Для специалиста в данной области техники очевидно, что доза, подходящая для введения *in vivo* и определенный режим введения, будут меняться в зависимости от возраста, массы тела, тяжести заболевания, вида млекопитающего, подвергаемого лечению, определенного соединения, которое применяют, и определенного применения, в котором задействованы указанные соединения.

Определение эффективных уровней дозировки, т.е. уровней дозировки, необходимых для достижения желаемого результата, может выполняться специалистами в данной области техники с применением стандартных способов, например клинических исследований на человеке и исследований *in vitro*.

Дозировка может широко варьироваться в зависимости от желаемых эффектов и терапевтических показаний. В качестве альтернативы дозировки могут быть основаны и рассчитаны исходя из площади поверхности тела субъекта, как будет понятно специалисту в данной области техники. Хотя точная дозировка будет определяться в зависимости от конкретного лекарственного средства, в большинстве случаев можно сделать некоторые обобщения, касающиеся дозировки. Режим дозирования на день для субъекта, представляющего собой взрослого человека, может быть, например, таким: доза для перорального приема от 0,01 до 3000 мг каждого активного ингредиента, предпочтительно от 1 до 70 мг, например от 5 до 200 мг. Дозировка может быть однократной или представлять собой последовательность из двух или более, получаемых в течение одного или более дней, как это необходимо для субъекта. В некоторых вариантах реализации настоящего описания указанные соединения будут вводиться в течение периода непрерывной терапии, например в течение недели или более или в течение месяцев или лет.

В случаях, когда дозировки соединений для человека были установлены по меньшей мере для некоторых состояний, можно применять те же дозировки или дозировки, находящиеся в интервале примерно между 0,1 и 500%, более предпочтительно между примерно 25 и 250% от установленной дозировки для человека. В случае, если дозировки для человека не установлены, как в случае впервые описанных фармацевтических композиций, подходящая дозировка для человека может быть спрогнозирована по значениям ED₅₀ или ID₅₀ или по другим подходящим значениям, полученным в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, в исследованиях на животных по токсичности и эффективности.

В случае введения фармацевтически приемлемой соли дозировку можно рассчитать в виде свободного основания. Как будет понятно специалистам в данной области техники, в некоторых случаях может быть необходимым введение соединений, описанных в настоящем документе, в количествах, которые превышают или даже значительно превышают указанные выше предпочтительные диапазоны дозировок, в целях эффективного и агрессивного лечения особенно агрессивных заболеваний или инфекций.

Величину дозы и интервал можно регулировать индивидуально для обеспечения уровней активных фрагментов в плазме, достаточных для поддержания модулирующего действия или минимально эффективной концентрации (MEC). Минимально эффективная концентрация будет изменяться для каждого соединения, но может быть установлена исходя из данных *in vitro*. Дозировки, необходимые для достижения минимально эффективной концентрации, будут зависеть от индивидуальных характеристик и путей введения. Для определения концентраций в плазме можно применять исследования ВЭЖХ или биологические исследования. Интервалы дозировок также можно определять с применением значения ми-

нимально эффективной концентрации. Композиции следует вводить с применением режима, который поддерживает уровни в плазме выше минимально эффективной концентрации на протяжении 10-90% времени, предпочтительно между 30-90% и более предпочтительно между 50-90%. В случаях местного введения или селективного поглощения эффективная локальная концентрация лекарственного средства может быть не связана с концентрацией в плазме.

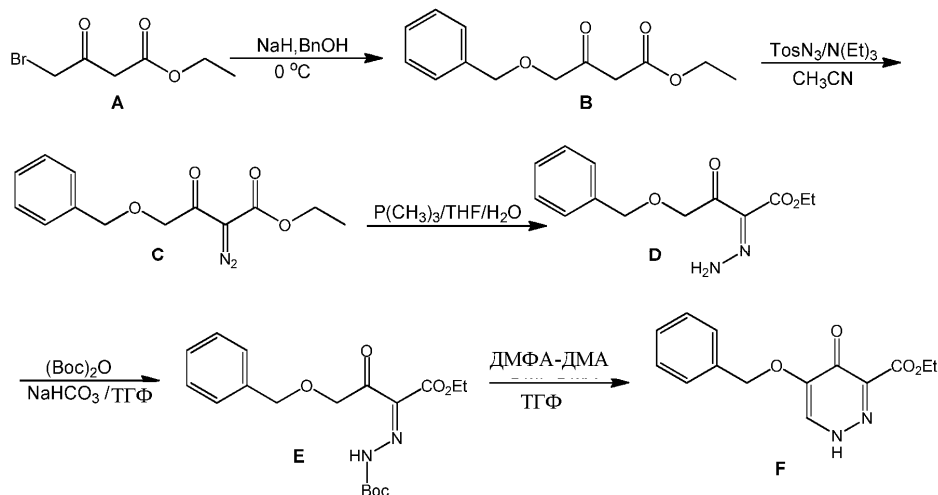
Следует отметить, что лечащему врачу будет известно, как и когда прекратить, прервать или отрегулировать введение лекарства в связи с его токсичностью или дисфункцией органа. И наоборот, лечащему врачу будет также известно, как регулировать лечение с достижением более высоких уровней, если клинический ответ не был адекватным (исключая токсичность). Величина дозы, введенной при регулировании рассматриваемого расстройства, будет варьироваться в зависимости от тяжести состояния, подлежащего лечению, и пути введения. Тяжесть состояния можно, например, оценить частично с помощью стандартных прогностических способов оценки. Кроме того, доза и, возможно, частота ее введения будут также варьироваться в соответствии с возрастом, массой тела и реакцией отдельного субъекта. Программу, сравнимую с приведенной выше, можно использовать в ветеринарной медицине.

Соединения, описанные в настоящем документе, можно оценивать на эффективность и токсичность с применением известных способов. Например, токсикологию определенного соединения или подбора соединений, разделяющих определенные химические фрагменты, можно установить при помощи определения токсичности *in vitro* по отношению к клеточной линии, такой как клеточная линия млекопитающих, предпочтительно человека. Результаты таких исследований часто являются предсказательными относительно токсичности у животных, таких как млекопитающие, или более конкретно у человека. В качестве альтернативы токсичность определенных соединений на животных моделях, таких как мыши, крысы, кролики или обезьяны, можно оценивать с применением известных способов. Эффективность определенного соединения можно установить при использовании различных признанных способов, таких как способы *in vitro*, животные модели или клинические исследования на людях. При выборе модели для определения эффективности специалист в данной области техники может руководствоваться уровнем техники для выбора подходящей модели, дозы, пути введения и/или режима.

Примеры

Дополнительные варианты реализации описаны более подробно в нижеследующих примерах, ни в коей мере не предназначенных для ограничения объема формулы настоящего изобретения.

Пример 1



К перемешиваемому раствору NaH (21,8 г, 912 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (300 мл) добавляли BnOH (32,8 г, 304,0 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере N_2 при 0°C . После добавления смесь перемешивали в течение 30 мин. Порциями добавляли соединение А (63,5 г, 304,0 ммоль, 1,0 экв.) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Продукт отслеживали с помощью ТСХ с петролейным эфиром (PE): EtOAc = 5:1. Смесь выливали в раствор 2M HCl для доведения pH до примерно 6. Раствор экстрагировали EtOAc (200 мл \times 3). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = от 30:1 до 5:1) с получением соединения В в виде бесцветного масла (46 г, 88,5%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,39-7,29 (m, 5H), 4,59 (s, 2H), 4,17-4,24 (q, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,31-1,22 (t, 3H).

К перемешиваемому раствору В (10,0 г, 42,3 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (20 мл) в атмосфере N_2 при 0°C добавляли TosN_3 (8,35 г, 42,3 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (12,84 г, 127,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь нагревали до комнатной температуры (RT) и перемешивали в течение 6 ч. Ход взаимодействия отслеживали с помощью ТСХ (PE:EtOAc = 5:1). После того как наблюдали полное превращение, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = от 30:1 до 5:1) с получением соединения С в виде бесцветного масла (4,5 г, 40,5%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,39-7,26 (m, 5H), 4,64 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,29-4,24 (q, 2H), 1,32-1,28 (t, 3H).

К раствору соединения С (4,04 г, 15,4 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре добавляли раствор $\text{P}(\text{CH}_3)_3/\text{ТГФ}$ (16,9 мл, 16,9 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин (по данным ТСХ, PE:EtOAc = 2:1) и затем гасили водой (2,8 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = от 5:1 до 2:1) с получением соединения D в виде желтого твердого вещества (4,0 г, 98,2%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,39-7,24 (m, 5H), 4,66-4,66 (s, 1H), 4,66-4,61 (s, 2H), 4,53-4,53 (s, 1H), 4,31-4,24 (m, 2H), 1,35-1,29 (m, 3H).

К перемешиваемому раствору соединения D (20,0 г, 75,7 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли NaHCO_3 (19,1 г, 227,3 ммоль, 3,0 экв.) и $(\text{Вос})_2\text{O}$ (22,84 г, 113,6 ммоль, 1,5 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч и контролировали с помощью ТСХ (PE:EtOAc = 2:1). После того как наблюдали полное превращение, раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл) и промывали водой (80 мл \times 2). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 8:1) с получением соединения E в виде белого твердого вещества (15 г, 54,30%).

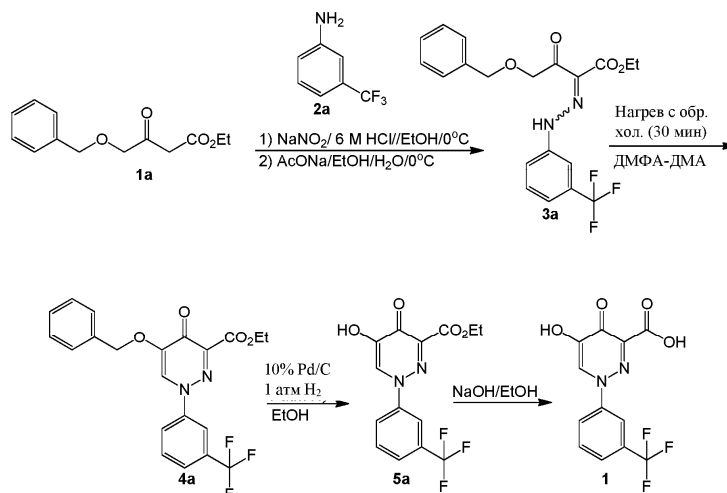
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 11,59 (s, 1H), 7,40-7,26 (m, 5H), 4,71-4,61 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,71-4,27 (q, 2H), 1,70-1,48 (m, 9H), 1,38-1,24 (t, 3H).

К раствору соединения E (4,2 г, 11,5 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) при комнатной температуре добавляли DMF-DMA (6,15 г, 51,7 ммоль, 4,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После того как наблюдали полное превращение по ТСХ, реакционную смесь обрабатывали водой (5-6 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении при 40-50°C. Остаток кристаллизовали из EtOAc и получали чистый продукт в виде белого твердого вещества (0,5 г). Остаточную жидкость концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH = от 50:1 до 10:1) с получением соединения F в виде твердого вещества (2,4 г, 75,95%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 4,41-4,36 (q, 2H), 1,39-1,35 (t, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 275,2$ (выч. = 274,1). Время удерживания = 1,097 мин.

Пример 2. 5-Гидрокси-4-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)-1,4-дигидропиридазин-3-карбоновая кислота (1).



Смесь соединения 2a (3,2 г, 20 ммоль) и 6М водного раствора HCl (20 мл, 120 ммоль) перемешивали при 0°C. К этой смеси по каплям добавляли раствор NaNO_2 (1,66 г, 24 ммоль) в H_2O (5 мл). После добавления смесь перемешивали в течение 15 мин. Полученный водный раствор добавляли к суспензии 1a (4,7 г, 20 ммоль) и NaOAc (9,84 г, 120 ммоль) в EtOH (40 мл) при 0°C. После полного превращения смесь выливали в воду и экстрагировали AcOEt (30 мл \times 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Сырое соединение 3a (5,6 г) можно применять без дополнительной очистки.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 14,79 (s, 0,5H), 12,94 (s, 0,5H), 7,70-7,30 (m, 9H), 4,76 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,39 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,32 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1,43-1,37 (m, 3H).

Раствор соединения 3a (4,8 г, 12 ммоль) в DMF-A-DMA (33 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Осадок собирали путем вакуумной фильтрации. Осадок на фильтре промывали не-

большим количеством EtOAc и сушили в вакууме с получением чистого соединения 4а в виде твердого вещества белого цвета (3,5 г, 69,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 5H), 5,52 (s, 2H), 4,33 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

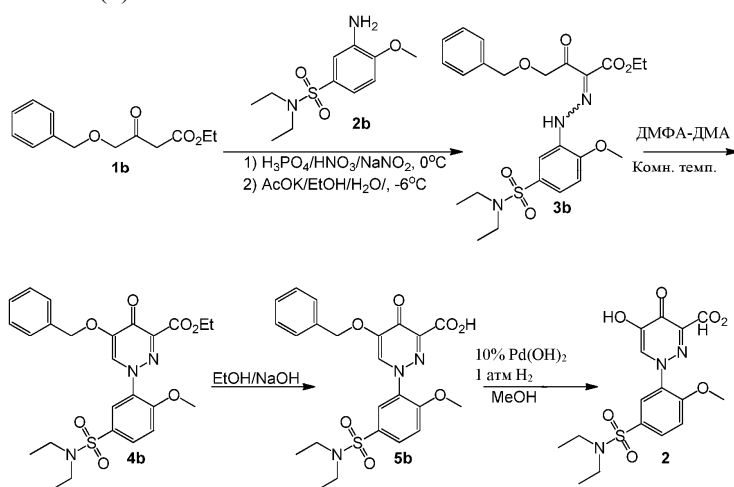
Суспензию соединения 4а (418 мг, 1,0 ммоль) и Pd/C (50 мг) в EtOH/ТГФ (1:1, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв.дюйм (примерно 103 мПа)) в течение 30 мин. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт кристаллизовали в EtOAc с получением чистого соединения 5а в виде твердого вещества белого цвета (300 мг, 91,4%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 4,44 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

К раствору соединения 5а (328 мг, 1,0 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 1N водный раствор NaOH (3 мл, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После полного превращения с помощью вакуума удаляли MeOH. Водную фазу подкисляли 1N гидрохлоридом до pH 4. Из смеси осаждали белое твердое вещество. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и сушили в вакууме с получением соединения 1 в виде белого твердого вещества (120 мг, 40,0%).

ЖХ-МС (ИЭР): $m/z = 300,8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 3. 1-(5-(N,N-диэтилсульфамоил)-2-метокси(фенил)-5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбоновая кислота (2).



К раствору соединения 2b (1 г, 3,87 ммоль) в HNO_3 (2 мл) и H_3PO_4 (3 мл) по каплям добавляли раствор NaNO_2 (400 мг, 5,85 ммоль) в H_2O (20 мл) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при той же температуре. Полученный водный раствор затем добавляли к суспензии соединения 1b (1,38 г, 5,85 ммоль) и AcOK (10 г, 102 ммоль) в этаноле (80 мл) при 0°C . Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь подщелачивали до pH 9 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали EtOAc (60 мл \times 3). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% EA в PE) с получением чистого соединения 3b в виде твердого вещества белого цвета (1,0 г, 35%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3Cl) δ 8,16 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,43-7,39 (m, 5H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,29 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,26 (q, $J = 7,2$ Гц, 4H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Гц, 6H).

Смесь соединения 3b (1,0 г, 1,98 ммоль) в ДМФА-ДМА (50 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После полного превращения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток кристаллизовали с помощью EtOAc с получением чистого соединения 4b в виде желтого твердого вещества (0,5 г, 50,4%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3Cl) δ 7,87 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42-7,32 (m, 5H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,23 (q, $J = 7,2$ Гц, 4H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Гц, 6H).

К раствору соединения 4b (0,5 г, 1,0 ммоль) в EtOH (5 мл) и воде (5 мл) при 0°C добавляли 2N NaOH (0,8 мл, 16 ммоль). Смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. EtOH удаляли при пониженном давлении и водную фазу подкисляли до pH 4 с помощью раствора 2N HCl. Осадок собирали путем вакуумной фильтрации. Осадок на фильтре промывали водой и сушили в вакууме с получением соединения 5b в виде белого твердого вещества (0,3 г, 61,6%).

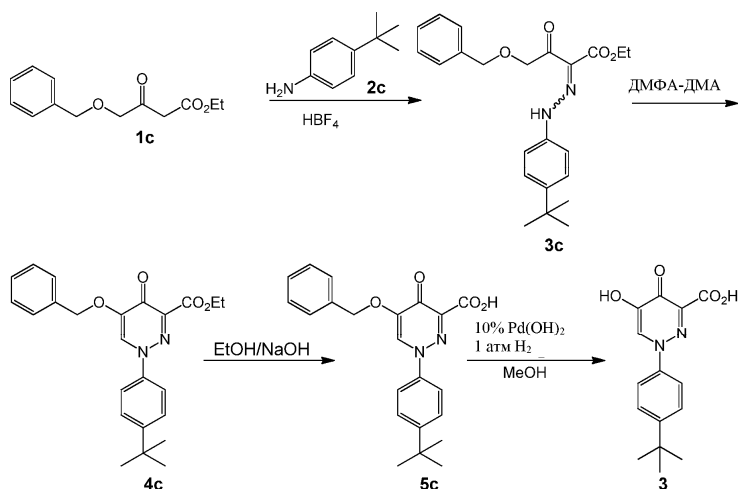
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3Cl) δ 8,05 (s, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 5H), 7,09 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,21 (q, $J = 7,2$ Гц, 4H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Гц, 6H).

Смесь соединения 5b (0,3 г, 0,62 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,2 г) в MeOH (20 мл) перемешивали в течение 4 ч в атмосфере H_2 (30 фунтов на кв.дюйм (примерно 206 мПа)). После полного превращения получен-

ную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения 2 в виде белого твердого вещества (100 мг, 41,0%).

ЖХ-МС (ИЭР): $m/z = 398,0 [M+H]^+$.

Пример 4. 1-(4-трет-Бутилфенил)-5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбоновая кислота (3).



Раствор соединения 2с (1,0 г, 9,7 ммоль) в HBF_4 (6 мл, 50% в воде) охлаждали на ледяной бане с соевым раствором. К полученному раствору при 0°C по каплям добавляли раствор NaNO_2 (0,8 г, 11,4 ммоль) в H_2O (10 мл). Реакционную смесь перемешивали для поддержания температуры бани от -5 до 5°C в течение 1 ч. Образующийся *in situ* раствор диазония добавляли к смеси соединения 1с (2,3 г, 9,7 ммоль) и NaOAc (1,23 г, 15 ммоль) в EtOH (50 мл) при 0°C . После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Полученную суспензию фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{PE}:\text{EtOAc} =$ от 20:1 до 10:1) с получением чистого соединения 3с в виде бесцветного масла (600 мг, 23%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43-7,18 (m, 9H), 4,74 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,37 (t, $J = 7,2$, 1H), 4,27 (t, $J = 7,2$, 1H), 1,40-1,21 (m, 12H).

Смесь соединения 3с (0,6 г, 1,52 ммоль) в ДМФА-ДМА (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После полного превращения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали EtOAc (1 мл) и PE (10 мл). Раствор перемешивают в течение 10 мин. Осадок собирали путем вакуумной фильтрации. Осадок на фильтре промывали PE и сушили в вакууме с получением чистого соединения 4с в виде желтоватого твердого вещества (0,3 г, 49%).

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 407,2 [M+H]^+$.

К раствору соединения 4с (0,3 г, 0,74 ммоль) в EtOH (5 мл) и воде (5 мл) добавляли 2N NaOH (0,8 мл, 1,6 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 3 ч. После полного превращения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH . Водную фазу подкисляли до pH 4 с помощью 2N водного раствора HCl . Смесь экстрагировали EtOAc (3 мл \times 3). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения 5с в виде белого твердого вещества (0,2 г, 71,0%), которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 7H), 5,39 (s, 2H), 1,34 (s, 9H).

Смесь соединения 5с (0,2 г, 0,53 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,2 г) в MeOH (20 мл) перемешивали в течение 4 ч в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв.дюйм (примерно 103 мПа)). После завершения взаимодействия смесь фильтровали через слой целита и концентрировали с получением неочищенного продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения 3 в виде белого твердого вещества (100 мг, 65,7%).

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 289,1 [M+H]^+$.

Соединение 4 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 4-фторанилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 249 [M-H]$ и $251 [M+H]^+$.

Соединение 5 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 3-метоксианилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 261 [M-H]$ и $263 [M+H]^+$.

Соединение 6 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 3-феноксианилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 323 [M-H]$ и $324 [M+H]^+$.

Соединение 7 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 2-(трифторметил)анилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 301 [M+H]^+$ и $323 [M+Na]^+$.

Соединение 8 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с примени-

ем 2-изопропиланина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 275 [M+H]^+$.

Соединение 9 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 2-феноксанилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 325 [M+H]^+$.

Соединение 10 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 2,3-дигидро-1H-инден-5-амина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 273 [M+H]^+$.

Соединение 11 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 2-(пиперидин-1-ил)анилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 316 [M+H]^+$.

Соединение 12 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 2,6-диметиланилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 261 [M+H]^+$ и $283 [M+Na]^+$.

Соединение 13 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-амина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 339 [M+H]^+$.

Соединение 14 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 2-(дифторметокси)анилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 299 [M+H]^+$.

Соединение 15 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 2-метилхинолин-8-амина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 298 [M+H]^+$.

Соединение 16 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 2-(трет-бутил)анилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 289 [M+H]^+$.

Соединение 17 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением N-(3-аминофенил)метансульфонамида. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 348 [M+Na]^+$ и $673 [2M+Na]^+$.

Соединение 18 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением [1,1'-бифенил]-2-амина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 309 [M+H]^+$ и $331 [M+Na]^+$.

Соединение 19 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 2-(циклогексил(метил)амино)метиланилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 358 [M+H]^+$.

Соединение 20 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 3,5-бис(трифторметил)анилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 369 [M+H]^+$ и $391 [M+Na]^+$.

Соединение 21 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 2-(трифторметокси)анилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 317 [M+H]^+$.

Соединение 22 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 3-амино-N-бутилбензолсульфонамида. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 368 [M+H]^+$.

Соединение 23 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 2-этоксанилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 277 [M+H]^+$, $299 [M+Na]^+$ и $575 [2M+Na]^+$.

Соединение 24 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 2-(фенилсульфонил)анилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 373 [M+H]^+$ и $767 [2M+Na]^+$.

Соединение 25 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 4-бутоксанилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 305 [M+H]^+$.

Соединение 26 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 3,5-диметоксианилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 293 [M+H]^+$.

Соединение 27 получали, следуя одному из способов получения соединений 1, 2 или 3 с применением 4-(трифторметил)анилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 301 [M+H]^+$.

Соединение 28 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 4-(пиперидин-1-ил)анилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 316 [M+H]^+$.

Соединение 29 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 2-(2-аминофенил)этанола. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 277 [M+H]^+$.

Соединение 30 получали, следуя одному из способов получения соединений 1, 2 или 3 с применением 3-(трифторметокси)анилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 317 [M+H]^+$.

Соединение 31 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 4-(метилсульфонил)анилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 311 [M+H]^+$.

Соединение 32 получали, следуя одному из способов получения соединений 1, 2 или 3 с применением 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-амина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 291 [M+H]^+$.

Соединение 33 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 1H-индазол-6-амина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 273 [M+H]^+$.

Соединение 34 получали, следуя одному из способов получения соединений 1, 2 или 3 с применением 2'-этил-[1,1'-бифенил]-2-амина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 337 [M+H]^+$.

Соединение 35 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением [1,1':2',1"-терфенил]-2-амина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 385 [M+H]^+$.

Соединение 36 получали, следуя одному из способов получения соединений 1, 2 или 3 с применением 2'-амино-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 334 [M+H]^+$ и $356 [M+Na]^+$.

Соединение 37 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 4'-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-амина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 365 [M+H]^+$.

Соединение 38 получали, следуя одному из способов получения соединений 1, 2 или 3 с применением 2'-метил-[1,1'-бифенил]-2-амина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 323 [M+H]^+$.

Соединение 39 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с примене-

нием 2'-изопропил-[1,1'-бифенил]-2-амина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 351 [M+H]^+$.

Соединение 40 получали, следуя одному из способов получения соединений 1, 2 или 3 с применением 2'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-2-амина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 393 [M+H]^+$.

Соединение 41 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 2-морфолиноанилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 318 [M+H]^+$.

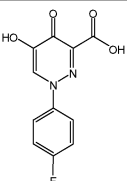
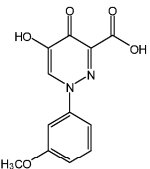
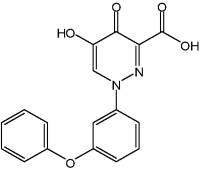
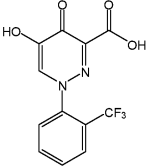
Соединение 42 получали, следуя одному из способов получения соединения 1, 2 или 3 с применением 1Н-индазол-5-амина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 273 [M+H]^+$.

Соединение 43 получали, следуя одному из способов получения соединений 1, 2 или 3 с применением 4-феноксанилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 325 [M+H]^+$.

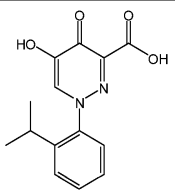
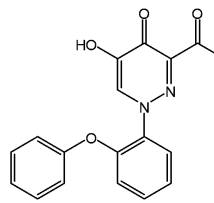
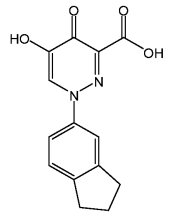
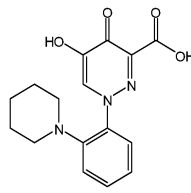
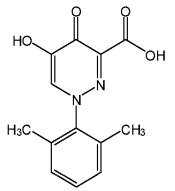
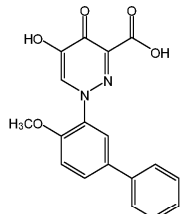
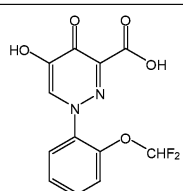
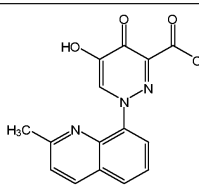
Соединение 44 получали, следуя способу получения соединения 24, за исключением проведения гидролиза сложного этилового эфира. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 401 [M+H]^+$.

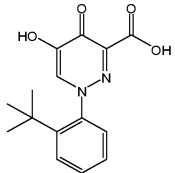
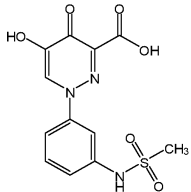
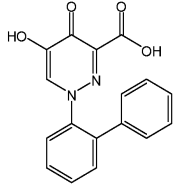
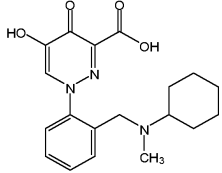
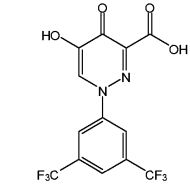
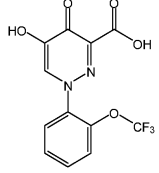
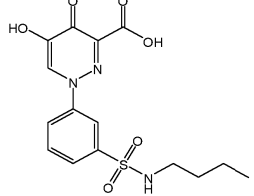
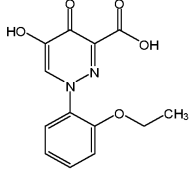
Таблица 1

Соединения формулы (I)

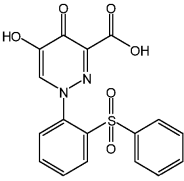
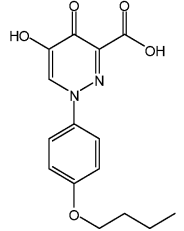
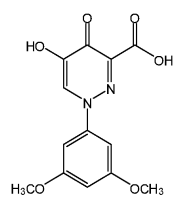
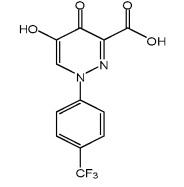
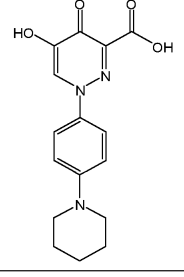
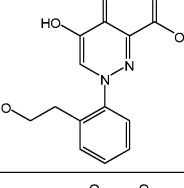
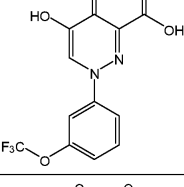
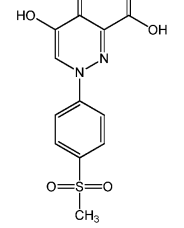
Структура	№
	4
	5
	6
	7

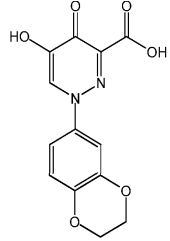
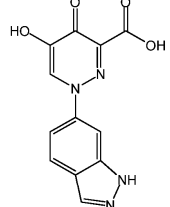
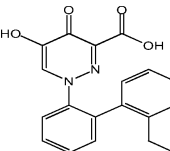
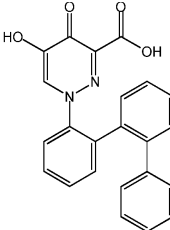
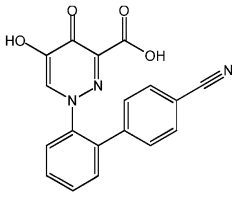
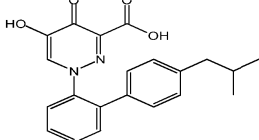
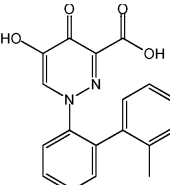
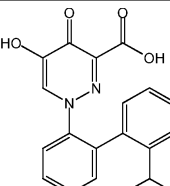
034868

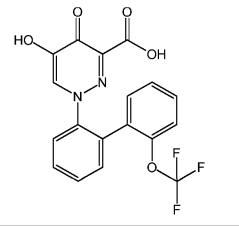
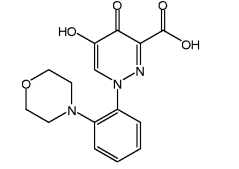
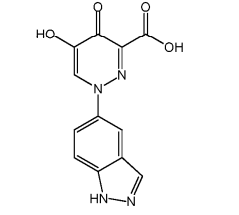
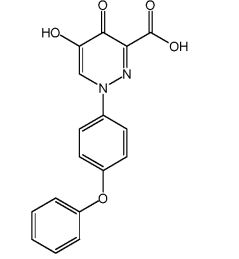
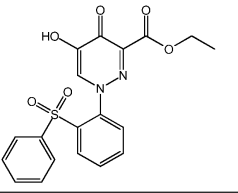
	8
	9
	10
	11
	12
	13
	14
	15

	16
	17
	18
	19
	20
	21
	22
	23

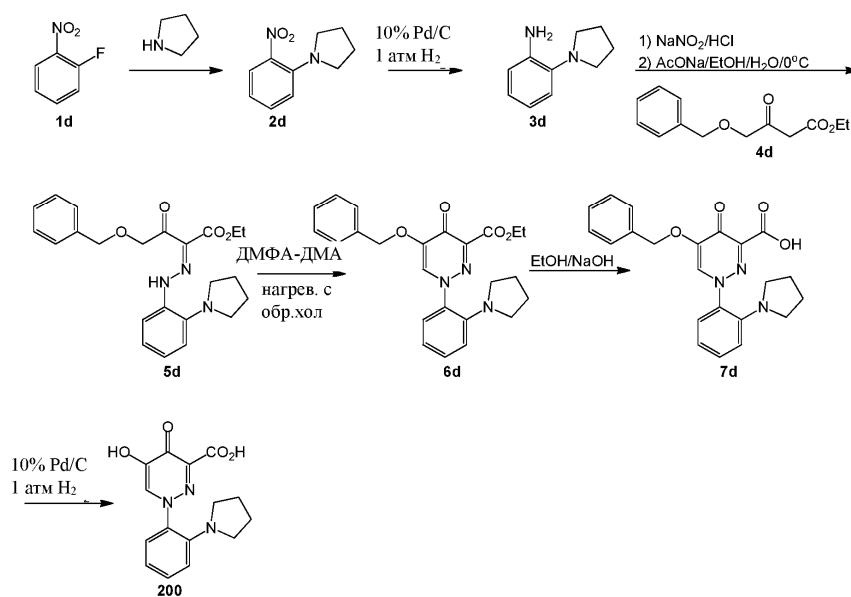
034868

	24
	25
	26
	27
	28
	29
	30
	31

	32
	33
	34
	35
	36
	37
	38
	39

	40
	41
	42
	43
	44

Пример 5. 5-Гидрокси-4-оксо-1-(2-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,4-дигидропиридазин-3-карбоновая кислота (200).



Раствор соединения 1d (10,0 г, 70,9 ммоль) в пирролидине (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 2d в виде бесцветного масла (10,0 г, 73,5%). Остаток использовали без дальнейшей очистки.

Смесь соединения 2d (10,0 г, 52,0 ммоль) и Pd/C (1,0 г) в MeOH (20 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв.дюйм (примерно 103 мПа)) в течение 4 ч. После полного превращения полученную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование PE:EtOAc = от 50:1 до 20:1) с получением чистого соединения 3d в виде бесцветного масла (8,0 г, 95,2%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.94 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,01-2,98 (m, 4H), 1,88-1,85 (m, 4H).

К перемешиваемому раствору соединения 3d (743 мг, 4,59 ммоль) в HCl (4,6 мл, 27,54 ммоль) при 0°C добавляли NaNO₂ (380 мг, 5,5 ммоль) в H₂O (10 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин. Полученный водный раствор добавляли к суспензии соединения 4d (1,08 г, 4,59 ммоль) и NaOAc (2,26 г, 27,54 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0°C. После добавления раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в течение еще 4 ч. После полного превращения смесь обрабатывали EtOAc (30 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток, который представлял собой соединение 5d (4,0 г, 87,2%), использовали без дополнительной очистки.

Раствор соединения 5d (0,8 г, 1,96 ммоль) в ДМФА-ДМА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор концентрировали в вакууме и остаток кристаллизовали в EtOAc с получением чистого соединения 6d в виде желтоватого твердого вещества (400 мг, 48,69%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 6H), 7,21 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 6,94 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,37 (q, J= 7,2 Гц, 2H), 2,81-2,78 (m, 4H), 1,74-1,70 (m, 4H), 1,35 (t, J= 7,2 Гц, 3H).

К перемешиваемому раствору соединения 6d (0,4 г, 0,95 ммоль) в EtOH (10 мл) по каплям добавляли раствор 2N NaOH (1,4 мл, 2,86 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После полного превращения EtOH удаляли с помощью вакуума. Полученную водную фазу подкисляли раствором 1N HCl до pH 2. Осадок собирали путем вакуумной фильтрации. Осадок на фильтре промывали водой и сушили в вакууме с получением чистого соединения 7d в виде твердого вещества белого цвета (250 мг, 67,3%).

Смесь соединения 7d (250 мг, 0,64 ммоль) и Pd/C (50 мг) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв.дюйм (примерно 103 мПа)) в течение 15 мин. После полного превращения полученную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с помощью вакуума. Остаток кристаллизовали в этаноле (10 мл) с получением соединения 200 в виде желтоватого твердого вещества (50 мг, 25,91%).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 302,0 [M+H]⁺.

Соединение 201 получали, следуя способу получения соединения 200 с применением 1-хлор-2-нитро-4-(трифторметил)бензола и пирролидина. ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 370 [M+H]⁺.

Соединение 202 получали, следуя способу получения соединения 200 с применением 1-фтор-2-нитробензола и 4-метилпиперидина. ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 330 [M+H]⁺.

Соединение 203 получали, следуя способу получения соединения 200 с применением 1-фтор-2-нитробензола и 2-бензилпирролидина. ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 392 [M+H]⁺.

Соединение 204 получали, следуя способу получения соединения 200 с применением 1-фтор-2-нитробензола и 1-метилпиперазина. ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 331 [M+H]⁺.

Соединение 205 получали, следуя способу получения соединения 200 с применением 1-фтор-2-нитробензола и 1-этилпиперазина. ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 345 [M+H]⁺.

Соединение 206 получали, следуя способу получения соединения 200 с применением 1-фтор-2-нитробензола и 4,4-диметилпиперидина. ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 344 [M+H]⁺.

Соединение 207 получали, следуя способу получения соединения 200 с применением 4-изопропилпиперидина. ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 358 [M+H]⁺.

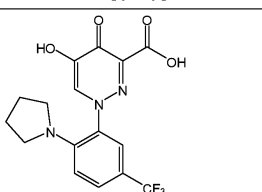
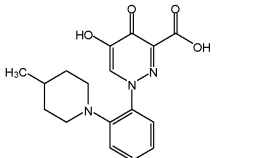
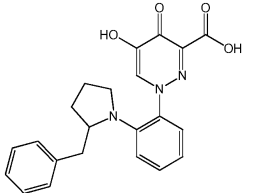
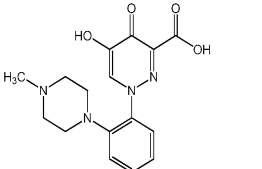
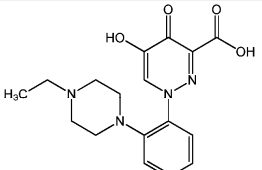
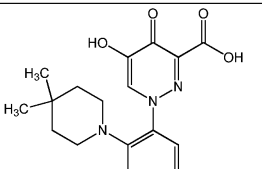
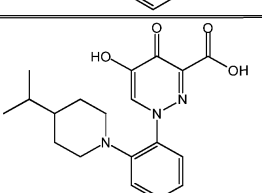
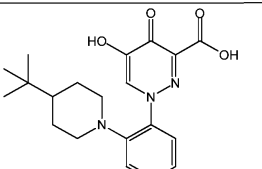
Соединение 208 получали, следуя способу получения соединения 200 с применением гидрохлорида 4-(трет-бутил)пиперидина. ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 372 [M+H]⁺.

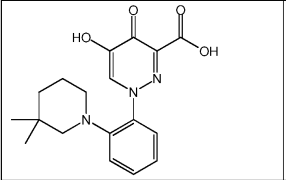
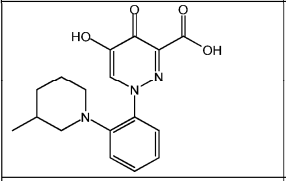
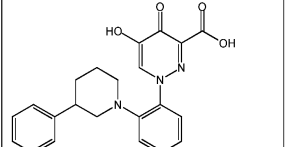
Соединение 209 получали, следуя способу получения соединения 200 с применением гидрохлорида 3,3-диметилпиперидина. ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 344 [M+H]⁺.

Соединение 210 получали, следуя способу получения соединения 200 с применением гидрохлорида 3-метилпиперидина. ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 330 [M+H]⁺.

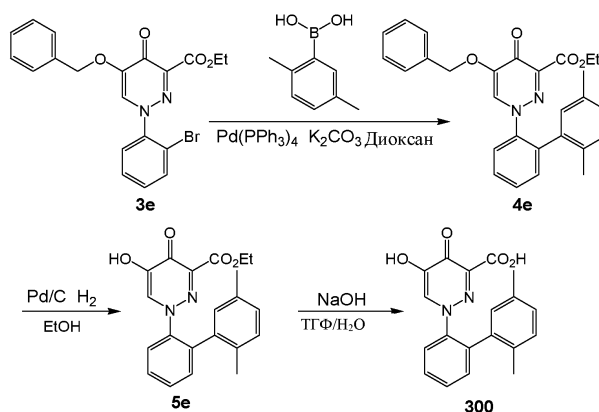
Соединение 211 получали, следуя способу получения соединения 200 с применением 3-фенилпиперидина. ЖХ-МС (ИЭР) m/z = 392 [M+H]⁺.

Соединения формулы (I)

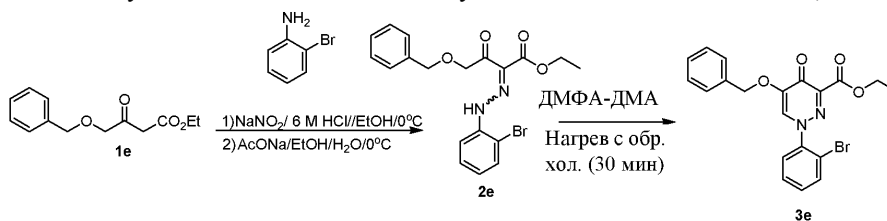
Структура	№
	201
	202
	203
	204
	205
	206
	207
	208

	209
	210
	211

Пример 6. 1-(2',5'-Диметилби(фенил-2-ил)-5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбоновая кислота (300).



Соединение 3e получали в соответствии со следующей схемой взаимодействия, описанной ниже.



Смесь 2-бромбензоламина (3,2 г, 20 ммоль) и 6М водного раствора HCl (20 мл, 120 ммоль) перемешивали при 0°C. К этой смеси по каплям добавляли раствор NaNO₂ (1,66 г, 24 ммоль) в H₂O (5 мл). После добавления смесь перемешивали в течение 15 мин. Полученный водный раствор по каплям добавляли к суспензии соединения 1e (4,7 г, 20 ммоль) и NaOAc (9,84 г, 120 ммоль) в EtOH (40 мл) при 0°C. Для растворения NaOAc добавляли воду (около 15 мл). После полного превращения смесь выливали в воду и экстрагировали AcOEt (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение 2e (6,3 г 75,2%) использовали без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 418,8, 420,9 [M+H]^+$.

Раствор соединения 2e (3,3 г, 8 ммоль) в ДМФА-ДМА (22 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2,5 ч. После полного превращения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры. Осадок собирали путем вакуумной фильтрации и осадок на фильтре промывали небольшим количеством EtOAc/PE (1:1, 6 мл) и сушили в вакууме с получением чистого соединения 3e в виде твердого вещества белого цвета (3,0 г, 87,4 %).

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 429, 431 [M+H]^+$.

К суспензии соединения 3e (500 мг, 1,16 ммоль), 2,5-диметилфенилбороновой кислоты (210,3 мг, 1,40 ммоль) и K₂CO₃ (322 мг, 2,33 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (135 мг, 0,0168 ммоль). Смесь дегазировали в течение 5 мин и затем снова заполняли N₂. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = от 5:1 до 2:1) с получением чистого соединения 4e в

виде белого твердого вещества (389 мг, 73,3%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,53-7,41 (m, 3H), 7,27-7,14 (m, 7H), 7,01(s, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,64-4,51 (m, 2H), 4,33 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Смесь соединения 4e (389 мг, 0,85 ммоль) и Pd/C (50 мг) в EtOH (20 мл) перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв.дюйм (примерно 103 мПа)) в течение 30 мин. Указанную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества (249 мг, 80,5%), которое использовали без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 365,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору соединения 5e (249 мг, 0,68 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли 1N водный раствор NaOH (1,36 мл, 1,36 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После полного превращения ТГФ удаляли при пониженном давлении и водную фазу подкисляли 1N HCl до pH 4. Осадок собирали путем вакуумной фильтрации. Осадок на фильтре промывали водой и сушили в вакууме с получением соединения 300 в виде твердого вещества белого цвета (130 мг, 56,9%).

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 336,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 301 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (3,5-диметилфенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 337$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 302 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (4-(трет-бутил)фенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 365$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 303 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением р-толилбороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 323$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 304 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 1,45 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 316$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 305 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (4-фтор-2-метилфенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 341$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 306 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (4-фторфенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 327$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 307 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 377$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ и 399 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Соединение 308 получали, следуя одному из способов получения соединения 300 с применением 2-(циклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 315$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 309 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 337$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 310 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (2-изопропоксифенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 367$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 311 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (2-феноксифенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 401$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 312 получали, следуя способу получения соединения 304 с добавлением этапа ТФК/ CH_2Cl_2 для отщепления Вос-группы. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 316$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 313 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (1H-индол-6-ил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 348$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 314 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (2-изопропокси-5-метилфенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 381$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 315 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (2-метоксифенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 339$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 316 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением дибензо[b,d]фуран-4-илбороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 399$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 317 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (2-гидроксифенил)бороновой кислоты с тем изменением, что продукт реакции сочетания бороновой кислоты алкилировали с применением бромциклогексана в ДМФА при комнатной температуре с применением йодида натрия и карбоната калия. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 407$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 318 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (3-метоксифенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 339$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 319 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (2-гидроксифенил)бороновой кислоты с тем изменением, что продукт реакции сочетания бороновой кислоты алкилировали с применением бромциклопентана в ДМФА при комнатной температуре с применением йодида натрия и карбоната калия. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 393$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 320 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (1H-индол-5-ил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 348$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 321 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 362$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 322 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (2-хлор-5-метилфенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 373 [M+H]^+$.

Соединение 323 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (3-хлор-5-метилфенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 373 [M+H]^+$.

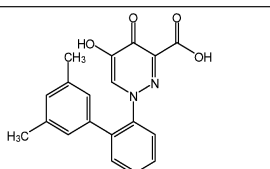
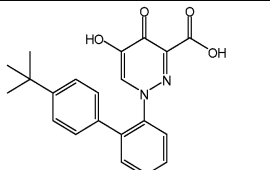
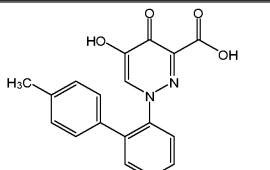
Соединение 324 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (1-метил-1Н-индол-6-ил)бороновой кислоты с тем изменением, что сложноэфирный/эфирный прекурсор обрабатывали йодистым метилом и карбонатом калия в ДМФА перед дебензилированием и гидролизом сложного эфира. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 362 [M+H]^+$.

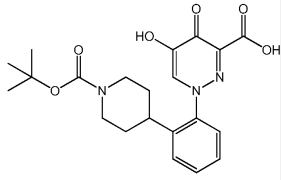
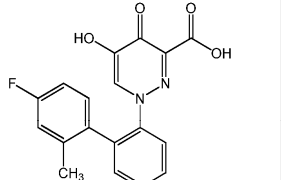
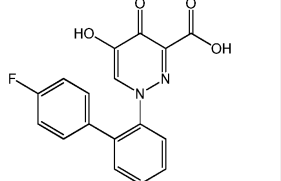
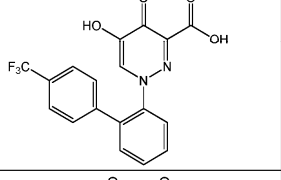
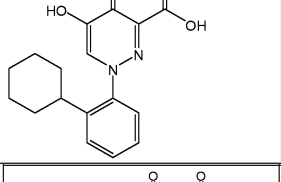
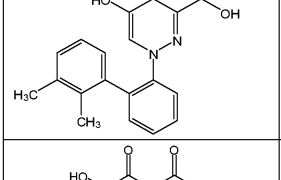
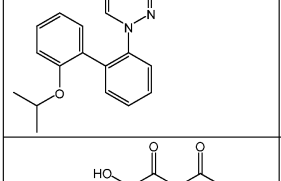
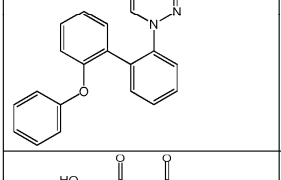
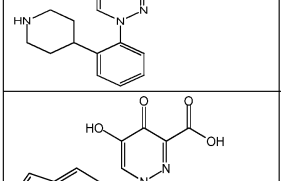
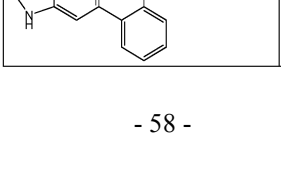
Соединение 325 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (2-изобутоксифенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 381 [M+H]^+$.

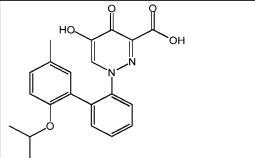
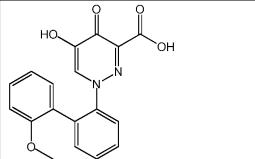
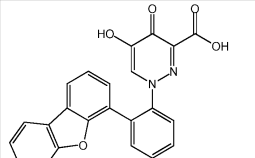
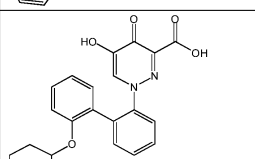
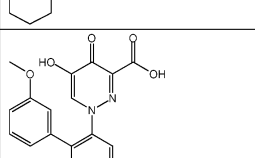
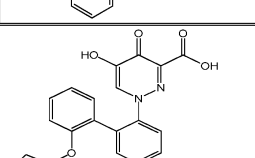
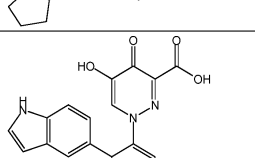
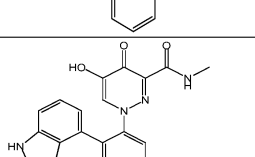
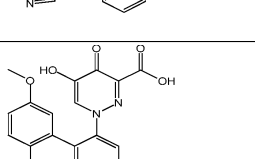
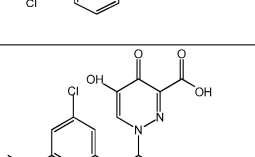
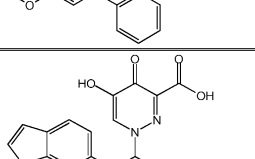
Соединение 326 получали, следуя способу получения соединения 300 с применением (3-этокси-5-метилфенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 367 [M+H]^+$.

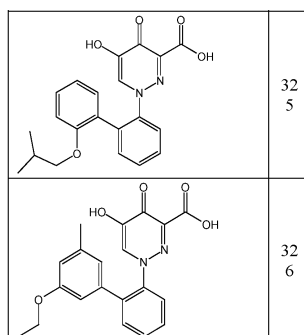
Таблица 3

Соединения формулы (I)

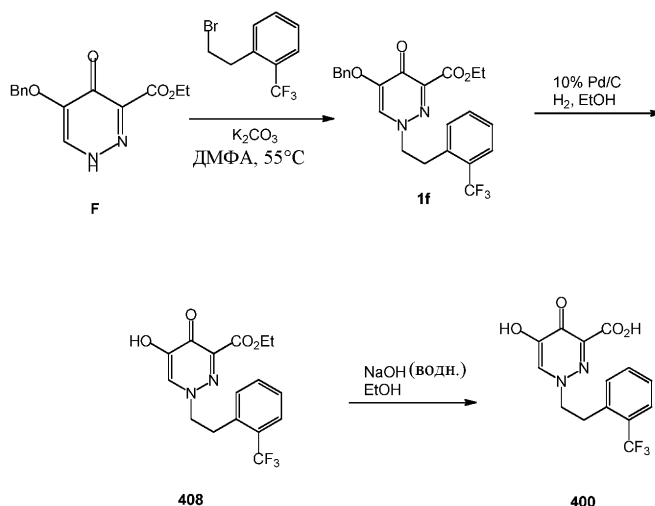
Структура	№
	30 1
	30 2
	30 3

	30 4
	30 5
	30 6
	30 7
	30 8
	30 9
	31 0
	31 1
	31 2
	31 3

	31 4
	31 5
	31 6
	31 7
	31 8
	31 9
	32 0
	32 1
	32 2
	32 3
	32 4



Пример 7. 1-(2-(Трифторметил)фенэтил)-1,4-дигидро-5-гидрокси-4-оксипиридазин-3-карбоновая кислота (400).



Карбонат калия (0,20 г, 1,5 ммоль) добавляли к раствору соединения F (80 мг, 2,9 ммоль) и трифторметилфенэтилбромиду (0,15 мл, 8,8 ммоль), в ДМФА (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 30 мин. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали H₂O (3×) и соевым раствором (1×), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт хроматографировали (SiO₂, EtOAc:гексан) с получением соединения 1f (80 мг, 62%).

Соединение 1f (80 мг, 1,8 ммоль) гидрировали над 10% Pd/C (4 мг) в ТГФ/ЕтОН (1 мл, 50% об./об.) в течение 2 ч. Катализатор удаляли при помощи фильтрации и фильтрат концентрировали. Сырой продукт перекристаллизовывали из смеси гексан/CH₂Cl₂ с получением соединения 408 (51 мг, 61%).

ЖХ-МС (DUIS) $m/z = 357 [M+H]^+$.

Гидроксид натрия (1,0 мл, 2,0М в H₂O) добавляли к раствору соединения 408 (48 мг, 1,1 ммоль) в EtOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрировали и затем подкисляли 1М HCl с получением осадка, который собирали фильтрацией с получением соединения 400 в виде белого твердого вещества (3,7 мг, 10%).

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 329 [M+H]^+$ и $392 [M+CH_3CN+Na]^+$.

Соединение 401 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением (2-бромэтил)бензола. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 261 [M+H]^+$.

Соединение 402 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением (3-бромпропил)бензола. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 275 [M+H]^+$, $287 [M+Na]^+$ и $338 [M+CH_3CN+Na]^+$.

Соединение 403 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением 3-(бромметил)-1,1'-бифенила. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 323 [M+H]^+$, $345 [M+Na]^+$ и $667 [2M+Na]^+$.

Соединение 404 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением трет-бутил-3-(2-бромэтил)-1Н-индол-1-карбоксилата. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 400 [M+H]^+$, $422 [M+Na]^+$ и $344 [M+H-C_4H_8]^+$.

Соединение 405 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением 1-(1-(бромметил)циклопентил)-3-(трифторметил)бензола, с тем изменением, что на 1 этапе реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 24 ч и не выполняли 3 этап. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 409 [M-H]^-$ и $455 [M+HCO_2]^-$.

Соединение 406 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением 1-(1-(бромметил)циклопентил)-3-(трифторметил)бензола, с тем изменением, что на 1 этапе реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 24 ч. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 381 [M-H]^-$ и $763 [2M-H]^-$.

Соединение 407 получали, следуя способу получения соединения 400 с тем изменением, что соединение 404 обрабатывали трифторуксусной кислотой в дихлорметане. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 300 [M+H]^+$ и

322 [M+Na]⁺.

Соединение 408 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением 1-(2-бромэтил)-2-(трифторметил)бензола, с тем изменением, что не выполняли этап 3. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 357$ [M+H]⁺.

Соединение 409 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением бензилбромида. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 247$ [M+H]⁺.

Соединение 410 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением (1-(бромметил)циклопентил)бензола, с тем изменением, что на 1 этапе реакцию смесь нагревали при 85°C в течение 24 ч. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 315$ [M+H]⁺.

Соединение 411 получали, следуя способу получения соединения 410 с тем изменением, что не выполняли этап 3. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 343$ [M+H]⁺.

Соединение 412 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением 1-(2-бромэтил)-3-(трифторметил)бензола. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 327$ [M-H]⁻.

Соединение 413 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением 1-(2-бромэтил)-2-метоксибензола. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 289$ [M-H]⁻.

Соединение 414 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением 1-(2-бромэтил)-3-метоксибензола. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 289$ [M-H]⁻.

Соединение 415 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением 1-(2-бромэтил)-4-метоксибензола. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 289$ [M-H]⁻.

Соединение 416 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением 1-(1-(бром-2-метилпропан-2-ил)-4-метилбензола, с тем изменением, что на 1 этапе реакцию смесь нагревали при 95°C в течение 96 ч. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 301$ [M-H]⁻.

Соединение 417 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением 4-(2-бромэтил)-1,2-диметоксибензола. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 319$ [M-H]⁻.

Соединение 418 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением 2-бром-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она с теми изменениями, что 1 этап взаимодействия проводили при комнатной температуре в течение 1 ч и 2 этап прекращали через 1 ч. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 301$ [M+H]⁺.

Соединение 419 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением 1-(1-(бромметил)циклопентил)-3,5-бис(трифторметил)бензола, с тем изменением, что на 1 этапе реакцию смесь нагревали при 85°C в течение 24 ч. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 449$ [M-H]⁻.

Соединение 420 получали, следуя способу получения соединения 419 с тем изменением, что не выполняли этап 3. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 477$ [M-H]⁻ и 523 [M-HCO₂]⁻.

Соединение 421 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением (2-бромэтил)циклогексана. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 267$ [M+H]⁺.

Соединение 422 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением (1-(1H-пиррол[2,3-b]пиридин-1-ил)циклопентил)метанола с тем изменением, что алкилирование проводили в условиях реакции Мицунобу (Ph₃P; DEAD; ТГФ; RT до 85°C в течение 12 ч). ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 353$ [M-H]⁻.

Соединение 423 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением 1-(2-бромэтил)нафталина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 311$ [M+H]⁺.

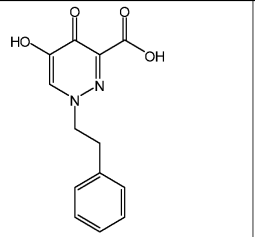
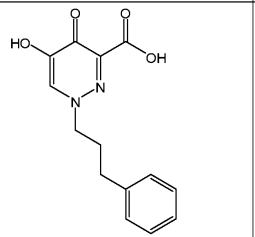
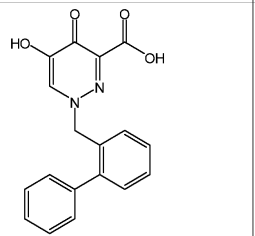
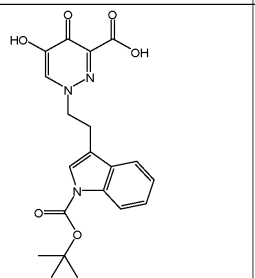
Соединение 424 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением 1-(1-(бромметил)циклопропил)-3-(трифторметил)бензола. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 353$ [M-H]⁻.

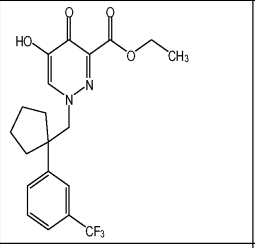
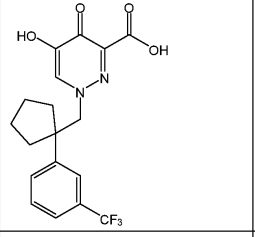
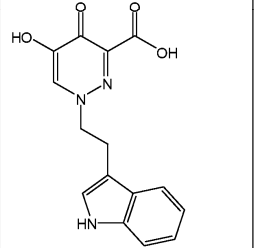
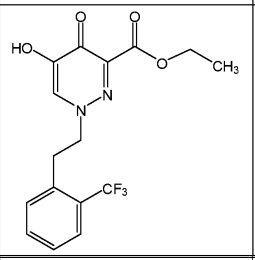
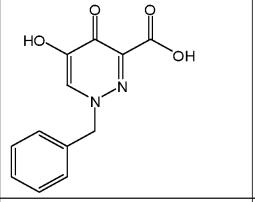
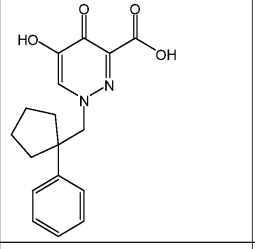
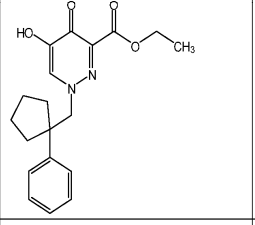
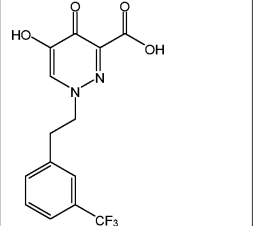
Соединение 425 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением (1-(3-метил-1H-пиррол[2,3-b]пиридин-1-ил)циклопентил)метанола с тем изменением, что алкилирование проводили в условиях реакции Мицунобу (Ph₃P; DIAD; ТГФ; RT до 80°C в течение 8 ч). ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 367$ [M-H]⁻.

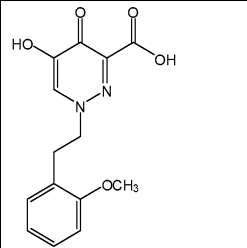
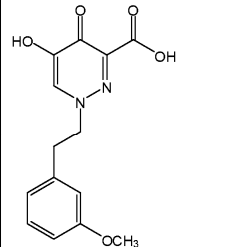
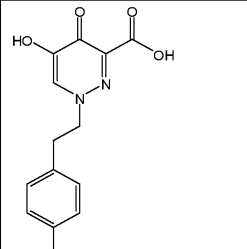
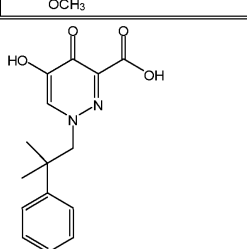
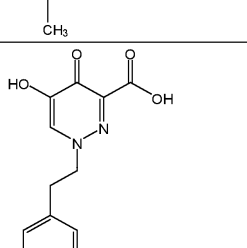
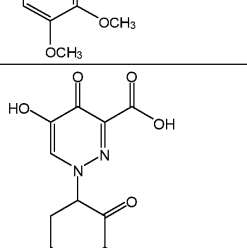
Соединение 426 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением 1-(1-(бромметил)циклопропил)-4-хлорбензола. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 321$ [M+H]⁺.

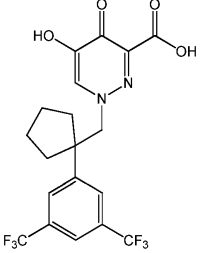
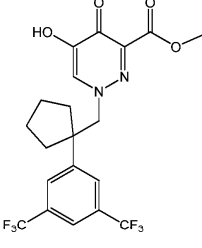
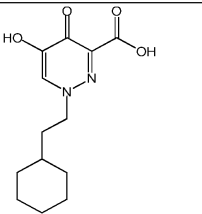
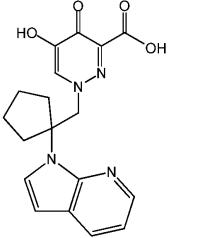
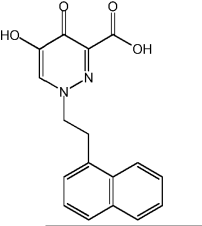
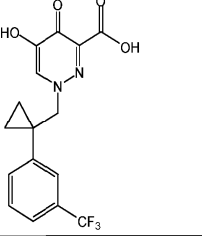
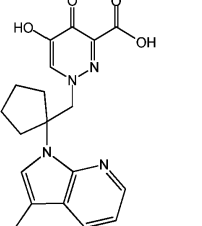
Соединение 427 получали, следуя способу получения соединения 400 с применением 2-(2-бромэтил)нафталина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 311$ [M+H]⁺.

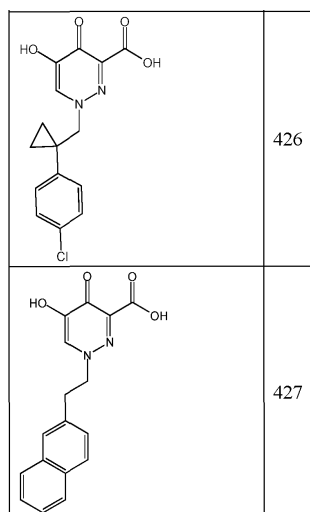
Соединения формулы (I)

Структура	№
	401
	402
	403
	404

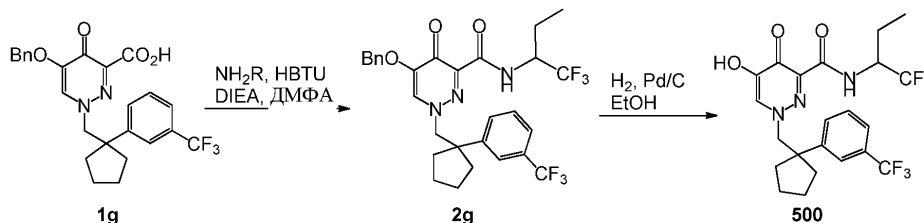
	405
	406
	407
	408
	409
	410
	411
	412

	413
	414
	415
	416
	417
	418

	419
	420
	421
	422
	423
	424
	425



Пример 8А. 5-Гидрокси-4-оксо-N-(1,1,1-три(фторбутан-2-ил)-1-((1-(3-(трифторметил)фенил)циклопентил)метил)-1,4-дигидропиридазин-3-карбоксамид (500).

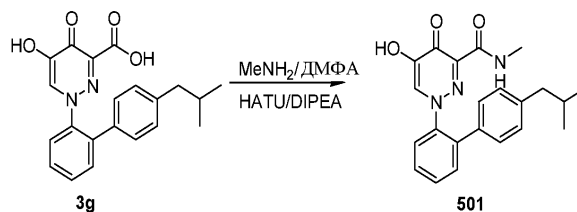


Диизопропилэтиламин (52 мкл, 0,30 ммоль) добавляли к раствору соединения 1g (28 мг, 0,059 ммоль), гидрохлориду трифторбутамина (30 мг, 0,18 ммоль) и HBTU (33 мг, 0,89 ммоль) в ДМФА (0,3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и последовательно промывали 1N HCl, водой (3×) и соевым раствором. Реакционную смесь очищали с помощью хроматографии (колонка 10 г, градиент элюирования 50% этилацет/гексан - 100% этилацетат с получением соединения 2g (27 мг, 78%).

В соединении 2g удаляли защитную группу с помощью обработки H₂ (г) при атмосферном давлении (баллон) над 10% Pd/C (3 мг) в этаноле (10 мл) в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали для удаления катализатора и концентрировали с получением чистого соединения 500 (22,4 мг).

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 492 [M+H]^+$.

Пример 8В.



К перемешиваемому раствору соединения 3g (182 мг, 0,50 ммоль), HATU (380 мг, 1,0 ммоль) и DIPEA (516 мг, 4,0 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли MeNH₂·HCl (134 мг, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч.

После полного превращения растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения 501 в виде белого твердого вещества (50 мг, 26,5%).

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 378,1 [M+H]^+$.

Соединение 502 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением 3,3-дифторпирролидина.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 470 [M-H]^-$ и $941 [2M-H]^-$.

Соединение 503 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением 1-(трифторметил)циклопентанамина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 516 [M-H]^-$ и $1033 [2M-H]^-$.

Соединение 504 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением диметиламина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 408 [M-H]^-$ и $454 [M-HCO_2]^-$.

Соединение 505 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением 2,2,2-трифторэтанамина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 462 [M-H]^-$.

Соединение 506 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением метанамина и

1-((1-(3,5-бис(трифторметил)фенил)циклопентил)метил)-5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 462$ [M-H]⁻.

Соединение 507 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением циклопропан-амина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 420$ [M-H]⁻.

Соединение 508 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением циклопропан-амина и 1-((1-(3,5-бис(трифторметил)фенил)циклопентил)метил)-5-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 488$ [M-H]⁻ и 977 [2M-H]⁻.

Соединение 509 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением фенилметанамина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 470$ [M-H]⁻.

Соединение 510 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением циклопропилметиламина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 436$ [M-H]⁻.

Соединение 511 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением метанамина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 394$ [M-H]⁻ и 789 [2M-H]⁻.

Соединение 512 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением метансульфонамида, с тем изменением, что смешанный ангидрид сначала готовили с применением этилхлорформиата вместо НВТУ и затем в виде отдельного этапа добавляли метансульфонамид. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 459$ [M-H]⁻.

Соединение 513 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением соединения 406 и 3,4-дихлорбензиламина, с тем изменением, что для удаления О-бензильной группы вместо Pd/C/H₂ использовали трифторуксусную кислоту при 55°C. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 540$ [M+H]⁺.

Соединение 514 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением циклопентанамина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 448$ [M-H]⁻.

Соединение 515 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением циклобутанамина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 434$ [M-H]⁻.

Соединение 516 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением циклогексанамина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 462$ [M-H]⁻.

Соединение 517 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением анилина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 456$ [M-H]⁻.

Соединение 518 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением соединения 35 и метанамина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 398$ [M+H]⁺.

Соединение 519 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением соединения 39 и метанамина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 364$ [M+H]⁺.

Соединение 520 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением соединения 40 и метанамина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 406$ [M+H]⁺.

Соединение 521 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением соединения 313 и метанамина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 361$ [M+H]⁺.

Соединение 522 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением соединения 314 и метанамина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 394$ [M+H]⁺.

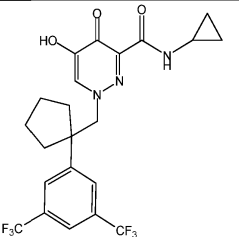
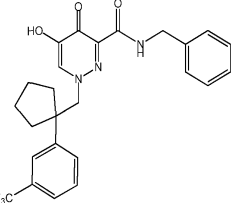
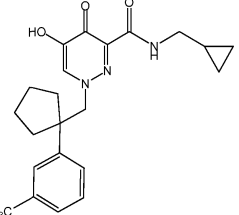
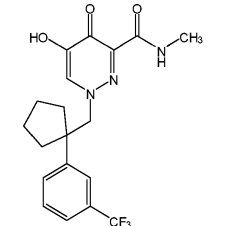
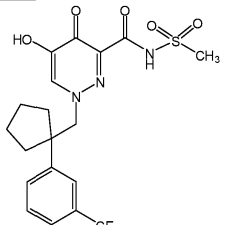
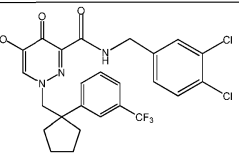
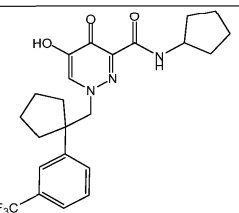
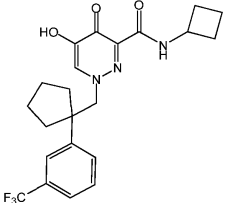
Соединение 523 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением соединения 406 и 4-хлорбензиламина с тем изменением, что для удаления О-бензильной группы вместо Pd/C/H₂ использовали трифторуксусную кислоту при 55°C. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 504$ [M+H]⁺.

Соединение 524 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением соединения 406 и 4-метилбензиламина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 484$ [M+H]⁺.

Соединение 525 получали, следуя способу получения соединения 500 с применением соединения 406 и 4-метоксибензиламина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 500$ [M-H]⁻.

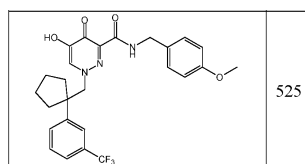
Соединения формулы (I)

Структура	№
	502
	503
	504
	505
	506
	507

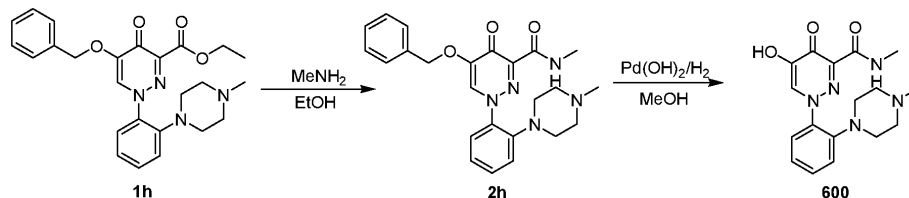
 <chem>O=C1C=NC(=C1C(F)(F)F)CN(C1CCCC1)CC2CC2</chem>	508
 <chem>O=C1C=NC(=C1C(F)(F)F)CN(C1CCCC1)Cc2ccccc2</chem>	509
 <chem>O=C1C=NC(=C1C(F)(F)F)CN(C1CCCC1)CC(C)CC2CC2</chem>	510
 <chem>CC(=O)N1C=NC(=C1C(F)(F)F)C(=O)O</chem>	511
 <chem>CC(=O)NS1C=NC(=C1C(F)(F)F)C(=O)O</chem>	512
 <chem>O=C1C=NC(=C1C(F)(F)F)CN(C1CCCC1)Cc2cc(Cl)cc(Cl)c2</chem>	513
 <chem>O=C1C=NC(=C1C(F)(F)F)CN(C1CCCC1)CC1CCCC1</chem>	514
 <chem>O=C1C=NC(=C1C(F)(F)F)CN(C1CCCC1)CC2CCC2</chem>	515

034868

 <chem>OC1=CN(C2CCCC2)N(C3CCCC3)C(=O)N1C4=CC=C(C(F)(F)F)C=C4</chem>	516
 <chem>OC1=CN(C2CCCC2)N(C3=CC=CC=C3)C(=O)N1C4=CC=C(C(F)(F)F)C=C4</chem>	517
 <chem>CCN(C)C(=O)N1C2=CC=CC=C2C(=C3C=CC=CC=C3)N1C4=CC=CC=C4</chem>	518
 <chem>CCN(C)C(=O)N1C2=CC=CC=C2C(=C3C=CC=C(C)C3)N1</chem>	519
 <chem>CCN(C)C(=O)N1C2=CC=CC=C2C(=C3C=CC=C(OC(F)(F)F)C3)N1</chem>	520
 <chem>CCN(C)C(=O)N1C2=CC=CC=C2C(=C3C=CC=C4C=CC=CN43)N1</chem>	521
 <chem>CCN(C)C(=O)N1C2=CC=CC=C2C(=C3C=CC=C(OC(C)C)C3)N1</chem>	522
 <chem>OC1=CN(C2CCCC2)N(C3=CC=C(C(F)(F)F)C=C3)C(=O)N1CC4=CC=C(Cl)C=C4</chem>	523
 <chem>OC1=CN(C2CCCC2)N(C3=CC=C(C(F)(F)F)C=C3)C(=O)N1CC4=CC=C(C)C=C4</chem>	524



Пример 9А. 1,4-Дигидро-5-гидрокси-N-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)(фенил)-4-оксопиридазин-3-карбоксамид (600).

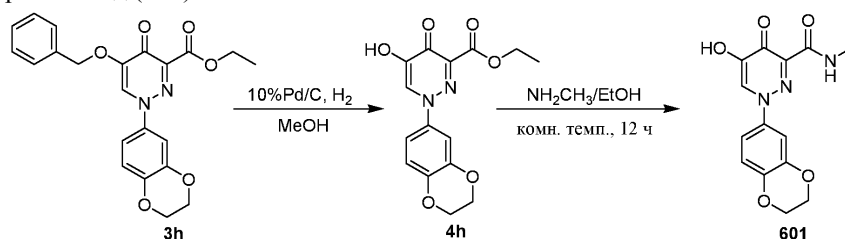


К 30% раствору метиламина в EtOH (20 мл) добавляли одну порцию соединения 1h (200 мг, 0,47 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После полного превращения растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток, содержащий соединение 2h, использовали без дальнейшей очистки.

Смесь соединения 2h (100 мг, 0,23 ммоль) и Pd(OH)₂ (30 мг) в MeOH (20 мл) перемешивали при 20°C в течение 4 ч в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв.дюйм (примерно 103 мПа)). После завершения взаимодействия смесь фильтровали через слой целита и концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали кристаллизацией в EtOH с получением соединения 600 в виде твердого вещества желтоватого цвета (50 мг, 63,2%).

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 344,2 [M+H]^+$.

Пример 9В. 1,4-Дигидро-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-гидрокси-N-метил-4-окси-пиридазин-3-карбоксамид (601).



Суспензию соединения 3h (200 мг, 0,49 ммоль) и 10% Pd/C (50 мг) в EtOH/DMФА (1:1, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (1,0 атм) в течение 30 мин. После полного превращения полученную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали в PE:EtOAc (1:3) с получением чистого соединения 4h в виде твердого вещества желтоватого цвета (130 мг, 83,4%).

К 30% раствору метиламина в EtOH (10 мл) добавляли одну порцию соединения 4h (130 мг, 0,41 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После полного превращения растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли с помощью EtOH (10 мл) и концентрировали в вакууме с получением соединения 601 в виде твердого вещества желтоватого цвета (100 мг, 80,4%).

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 303,9 [M+H]^+$.

Соединение 602 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением аммиака и соединения 1g. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 380 [M-H]^-$ и $761 [2M-H]^-$.

Соединение 603 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 24. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 386 [M+H]^+$.

Соединение 604 получали, следуя способу получения соединения 600 с применением метиламина и соединения 413. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 304 [M+H]^+$.

Соединение 605 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением бензиламина и соединения 24. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 462 [M+H]^+$.

Соединение 606 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 421. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 280 [M+H]^+$.

Соединение 607 получали, следуя способу получения соединения 600 с применением метиламина и соединения 416. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 314 [M-H]^-$.

Соединение 608 получали, следуя способу получения соединения 600 с применением метиламина и соединения 412. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 340 [M-H]^-$.

Соединение 609 получали, следуя способу получения соединения 600 с применением метиламина и соединения 422. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 366 [M-H]^-$.

Соединение 610 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и

соединения 319. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 406 [M+H]^+$.

Соединение 611 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 318. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 352 [M+H]^+$.

Соединение 612 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 322. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 386 [M+H]^+$.

Соединение 613 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 320. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 361 [M+H]^+$.

Соединение 614 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 423. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 324 [M+H]^+$.

Соединение 615 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 205. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 358 [M+H]^+$.

Соединение 616 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 209. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 357 [M+H]^+$.

Соединение 617 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 24. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 372 [M+H]^+$.

Соединение 618 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 313 с тем изменением, что сложноэфирный/эфирный прекурсор обрабатывали йодистым метилом и карбонатом калия в ДМФА перед дебензилированием и образованием амида.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 375 [M+H]^+$.

Соединение 619 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 316 или следуя способу получения соединения 300 с применением (5a,9a-дигидродибензо[b,d]фуран-2-ил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 450 [M+H]^+$.

Соединение 620 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 320, с тем изменением, что сложноэфирный/эфирный прекурсор обрабатывали йодистым метилом и карбонатом калия в ДМФА перед дебензилированием и образованием амида. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 375 [M+H]^+$.

Соединение 621 получали, следуя способу получения соединения 600 с применением метиламина и соединения 424. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 366 [M-H]^-$.

Соединение 622 получали, следуя способу получения соединения 600 с применением метиламина и соединения 425. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 380 [M-H]^-$.

Соединение 623 получали, следуя способу получения соединения 600 с применением 2-метилбензиламина и соединения 406. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 380 [M-H]^-$.

Соединение 624 получали, следуя способу получения соединения 600 с применением 2-метоксибензиламина и соединения 406. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 500 [M-H]^-$.

Соединение 625 получали, следуя способу получения соединения 600 с применением бензо[d][1,3]диоксол-5-илметанамина и соединения 406. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 514 [M-H]^-$.

Соединение 626 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением аммиака и соединения 424. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 352 [M-H]^-$.

Соединение 627 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 410. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 328 [M+H]^+$.

Соединение 628 получали, следуя сначала способу получения соединения 6d с применением 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, а затем следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 377 [M+H]^+$.

Соединение 629 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 323. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 386 [M+H]^+$.

Соединение 630 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 325. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 394 [M+H]^+$.

Соединение 631 получали, сначала следуя способу получения соединения 3e с применением (2-(пиперидин-1-ил)фенил)бороновой кислоты, а затем следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 405 [M+H]^+$.

Соединение 632 получали сначала при помощи способа получения соединения 6d с применением индолина и затем следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 363 [M+H]^+$.

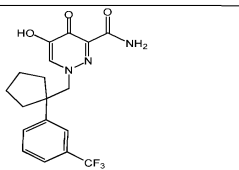
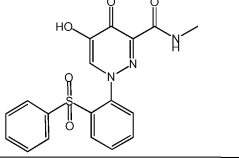
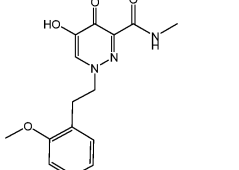
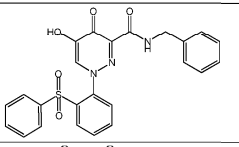
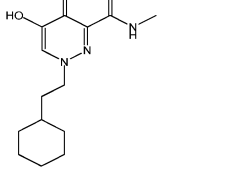
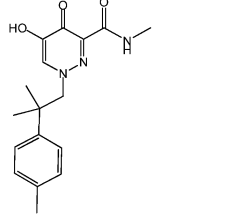
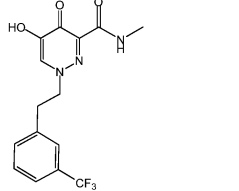
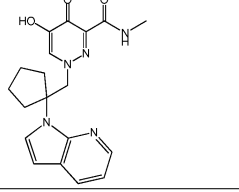
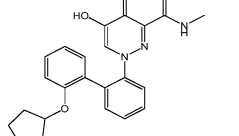
Соединение 633 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 326. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 380 [M+H]^+$.

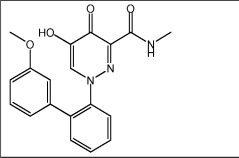
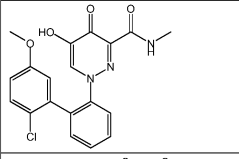
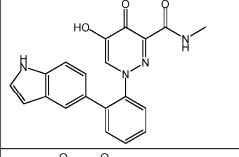
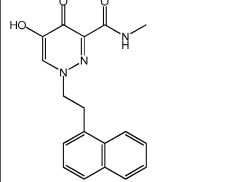
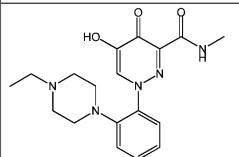
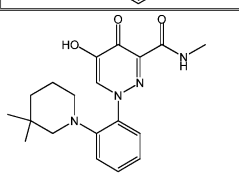
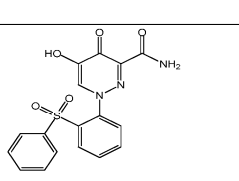
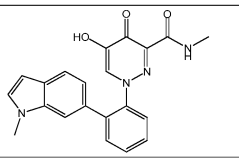
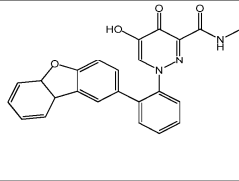
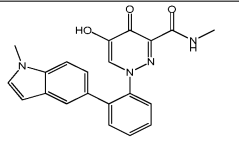
Соединение 634 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 426. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 334 [M+H]^+$.

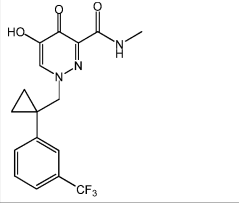
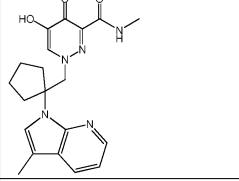
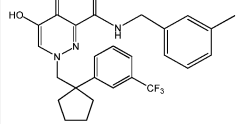
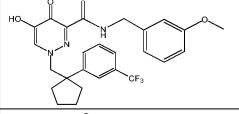
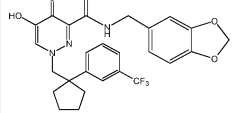
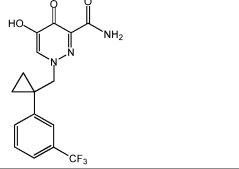
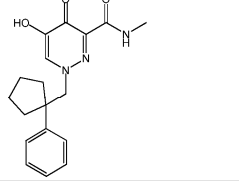
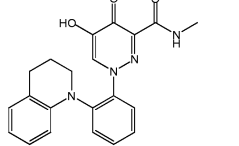
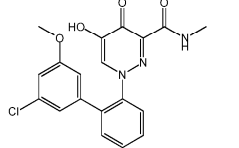
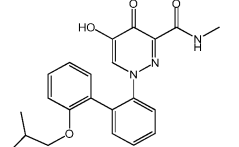
Соединение 635 получали, следуя способу получения соединения 601 с применением метиламина и соединения 427. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 324 [M+H]^+$.

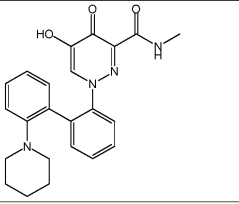
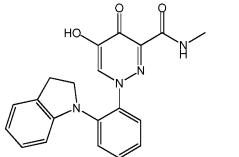
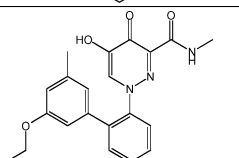
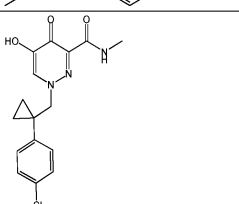
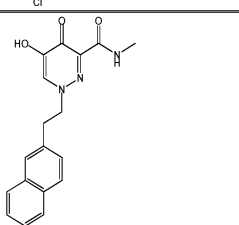
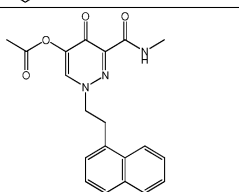
Соединение 636 получали, следуя способу получения соединения 614 с тем изменением, что соединение 614 обрабатывали укусным ангидридом и диизопропилэтиламино в дихлорметане при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 366 [M+H]^+$.

Соединение формулы (I)

Структура	№
	602
	603
	604
	605
	606
	607
	608
	609
	610

	611
	612
	613
	614
	615
	616
	617
	618
	619
	620

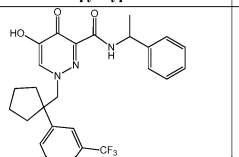
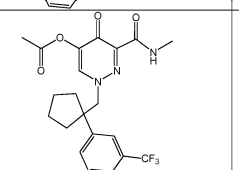
	621
	622
	623
	624
	625
	626
	627
	628
	629
	630

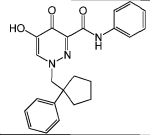
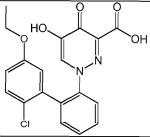
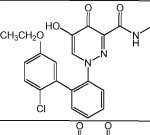
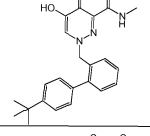
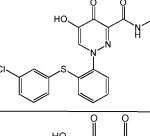
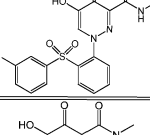
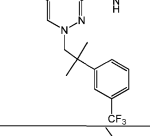
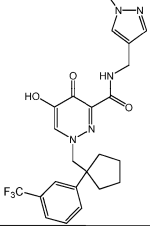
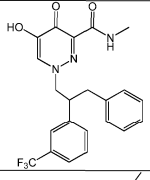
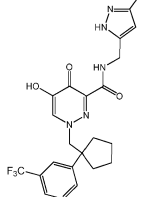
	631
	632
	633
	634
	635
	636

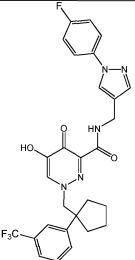
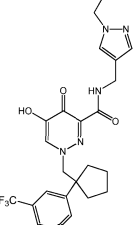
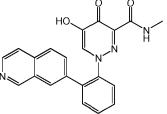
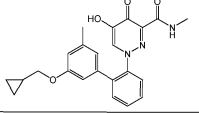
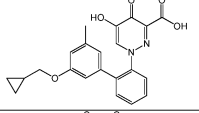
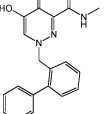
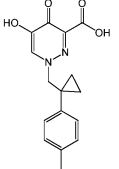
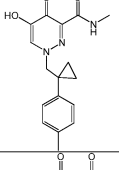
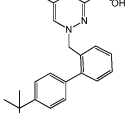
Пример 10. Соединения формул (I) и (II).

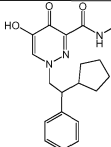
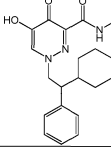
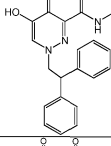
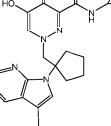
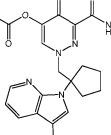
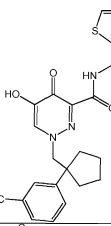
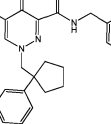
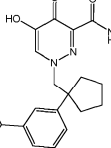
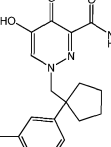
Вышеизложенные синтезы являются примерными и их можно применять в качестве отправной точки для получения дополнительных соединений формул (I) и (II). Примеры дополнительных соединений формул (I) и (II) приведены в табл. 7-9. Эти соединения можно получить различными способами, в том числе согласно схемам синтеза, показанным и описанным в настоящем документе. Специалисты в данной области техники будут иметь возможность распознать модификации описанных способов синтеза и разработать пути, основанные на настоящем описании; все такие модификации и альтернативные пути находятся в пределах объема настоящей формулы изобретения.

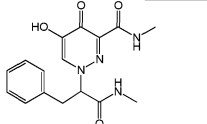
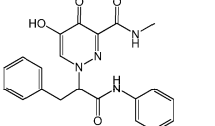
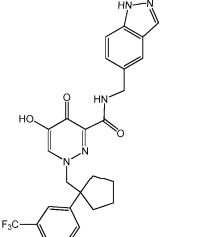
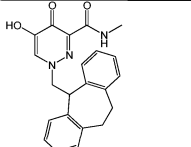
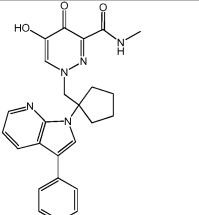
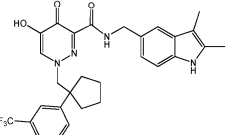
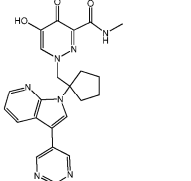
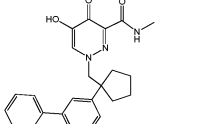
Таблица 7

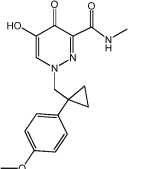
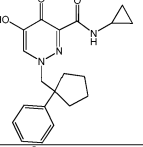
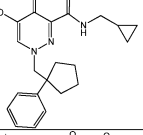
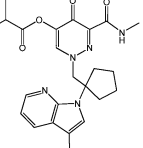
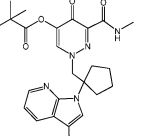
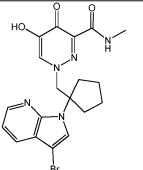
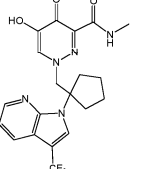
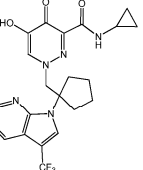
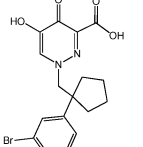
Структура	№	[M+H] ⁺
	637	486
	638	438

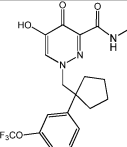
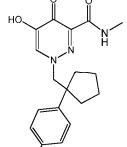
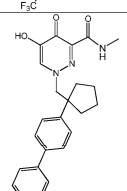
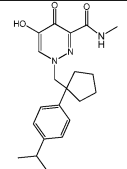
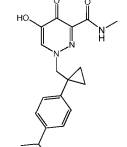
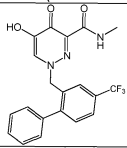
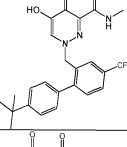
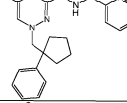
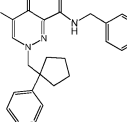
	639	390
	640	387
	641	400
	642	392
	643	388
	644	420
	645	370
	646	476
	647	432
	648	476

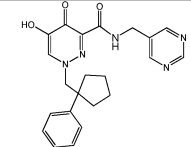
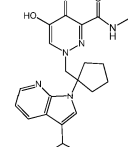
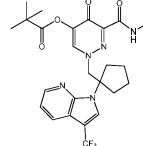
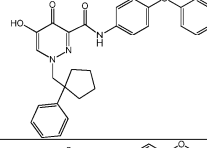
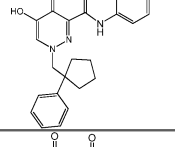
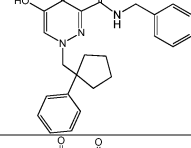
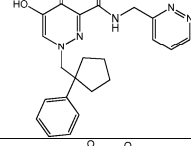
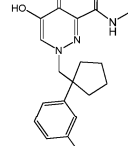
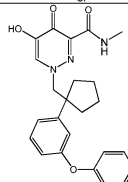
	649	556
	650	490
	651	373
	652	406
	653	393
	654	336
	655	301
	656	314
	657	379

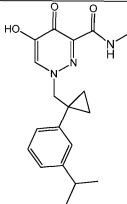
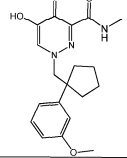
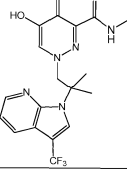
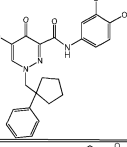
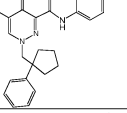
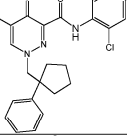
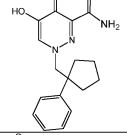
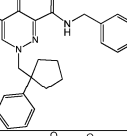
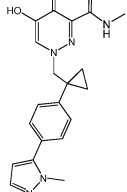
	658	342
	659	356
	660	350
	661	408
	662	424
	663	492
	664	405
	665	370
	666	407

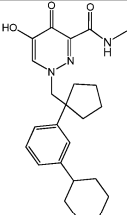
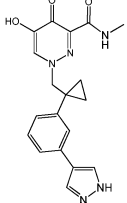
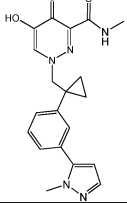
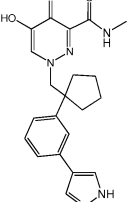
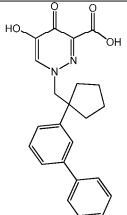
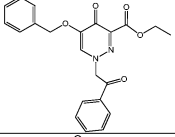
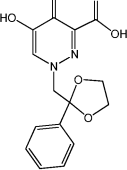
	667	331
	668	393
	669	512
	670	376
	671	444
	672	539
	673	446
	674	404

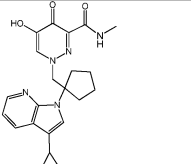
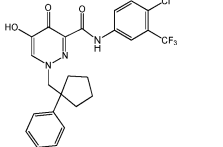
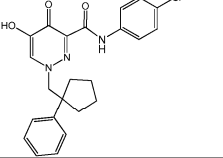
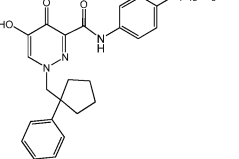
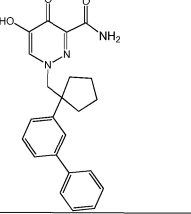
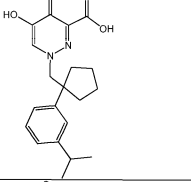
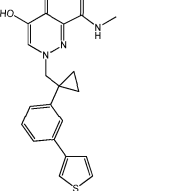
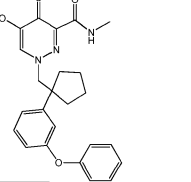
	675	330
	676	354
	677	368
	678	452
	679	466
	680	446
	681	436
	682	462
	683	393

	684	412
	685	396
	686	404
	687	370
	688	342
	689	404
	690	460
	691	405
	692	405

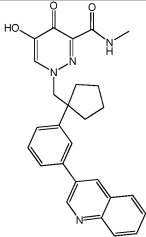
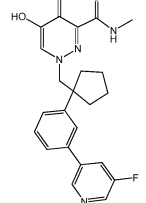
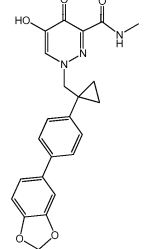
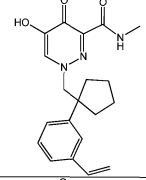
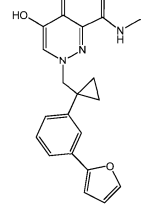
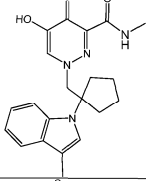
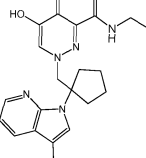
	693	406
	694	410
	695	520
	696	482
	697	420
	698	404
	699	406
	700	362
	701	420

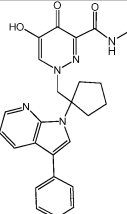
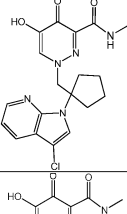
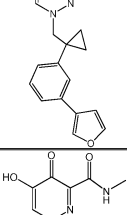
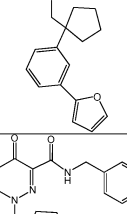
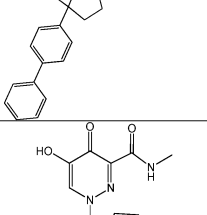
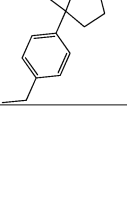
	702	342
	703	358
	704	410
	705	450
	706	448
	707	458
	708	314
	709	456
	710	380

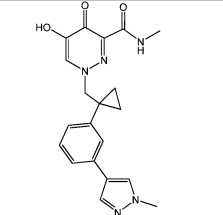
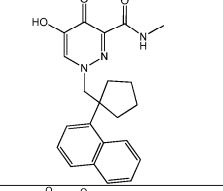
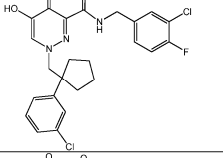
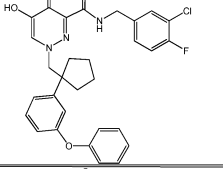
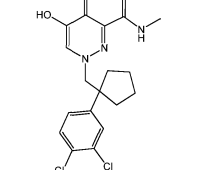
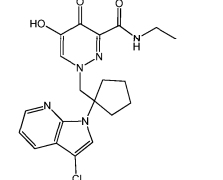
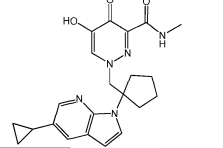
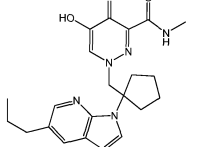
	711	410
	712	366
	713	380
	714	394
	715	391
	716	393
	717	319

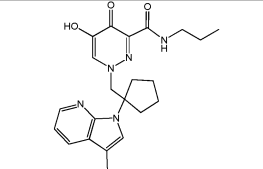
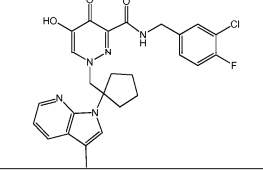
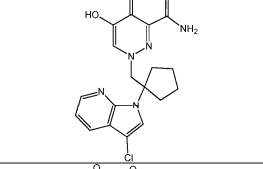
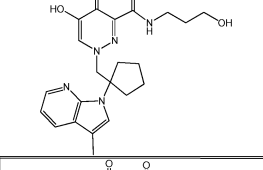
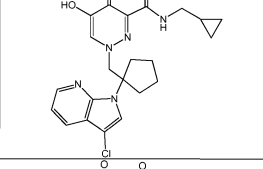
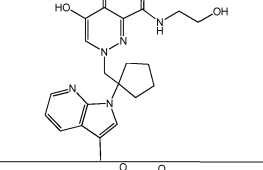
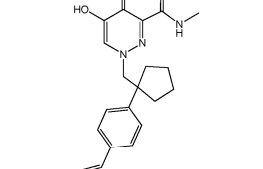
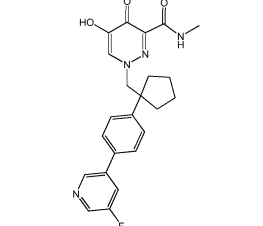
	718	408
	719	492
	720	424
	721	468
	722	390
	723	357
	724	382
	725	420

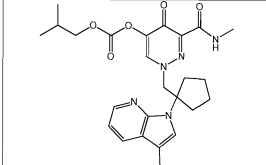
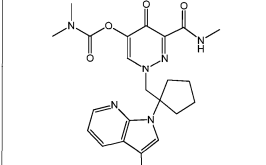
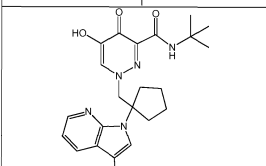
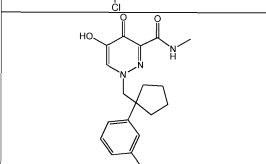
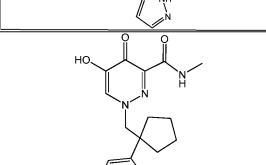
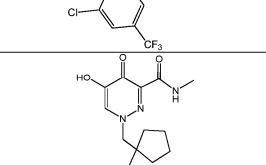
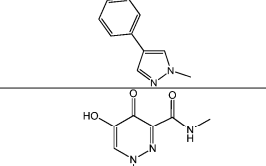
	726	427
	727	395
	728	366
	729	382
	730	356
	731	408
	732	405
	733	356
	734	435

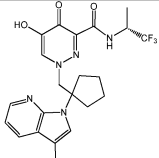
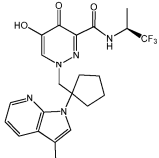
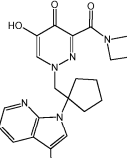
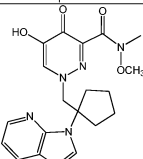
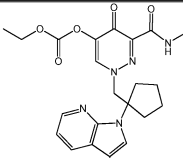
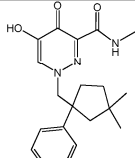
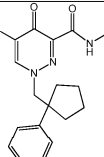
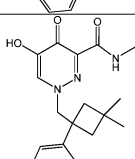
	735	455
	736	423
	737	420
	738	354
	739	366
	740	381
	741	396

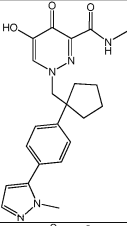
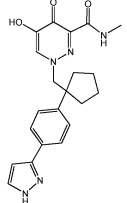
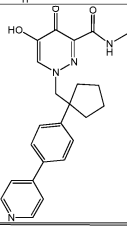
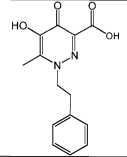
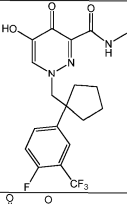
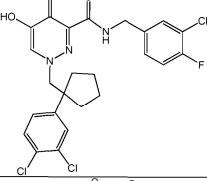
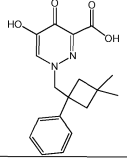
	742	444
	743	402
	744	366
	745	394
	746	533
	747	356

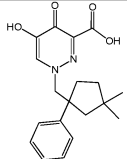
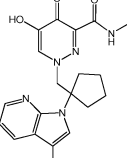
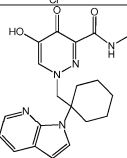
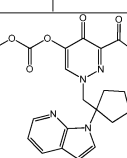
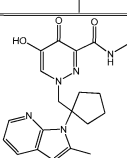
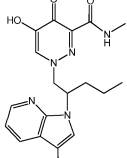
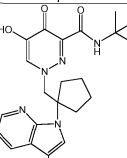
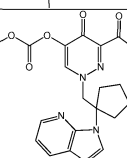
	748	380
	749	378
	750	490
	751	549
	752	396
	753	416
	754	408
	755	410

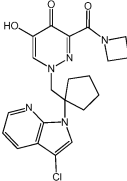
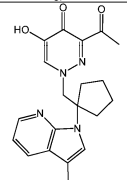
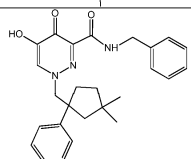
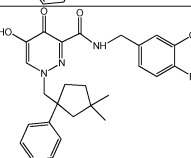
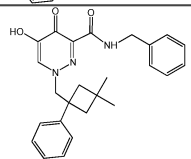
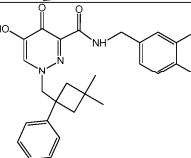
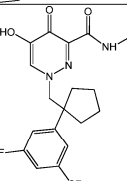
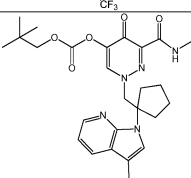
	756	410
	757	510
	758	388
	759	426
	760	442
	761	412
	762	354
	763	423

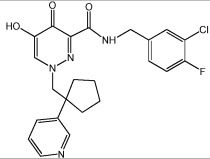
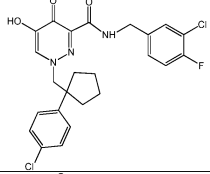
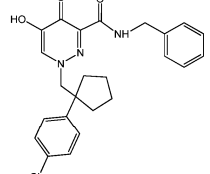
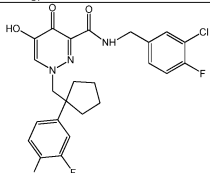
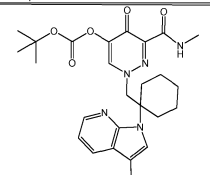
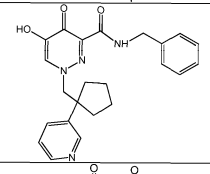
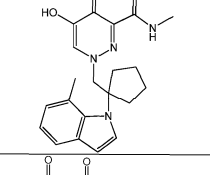
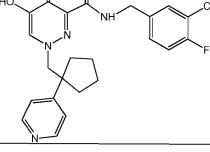
	764	482
	765	453
	766	444
	767	394
	768	430
	769	408
	770	435

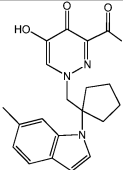
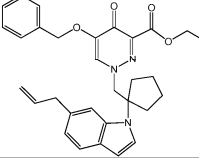
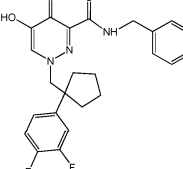
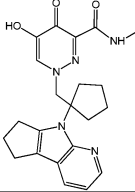
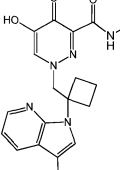
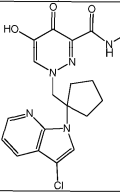
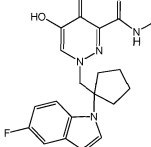
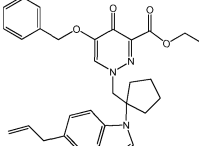
	771	484
	772	484
	773	408
	774	412
	775	454
	776	356
	777	378
	778	342

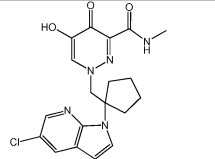
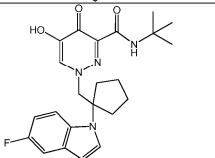
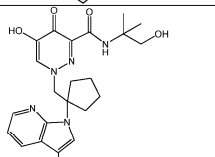
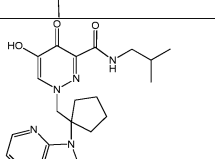
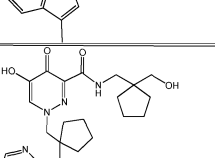
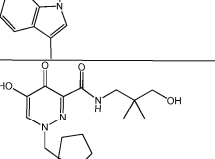
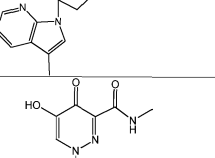
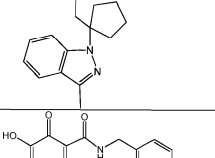
	779	408
	780	394
	781	405
	782	275
	783	414
	784	524
	785	329

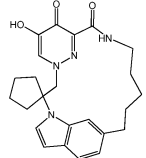
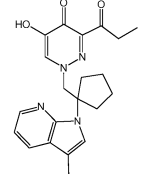
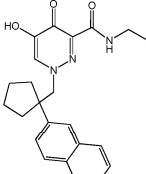
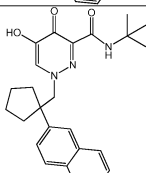
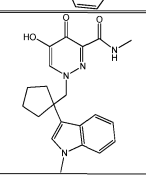
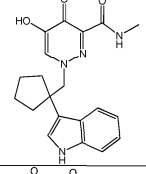
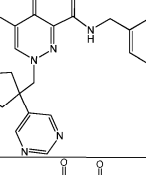
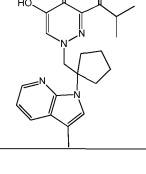
	786	343
	787	401
	788	396
	789	482
	790	382
	791	370
	792	424
	793	468

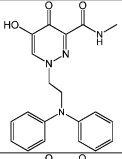
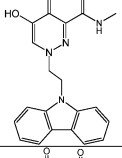
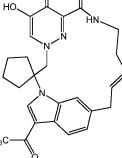
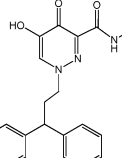
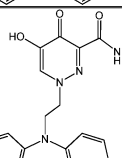
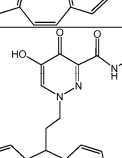
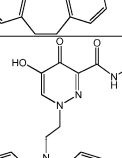
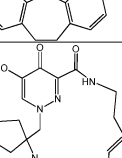
	794	428
	795	367
	796	432
	797	484
	798	418
	799	470
	800	414
	801	496

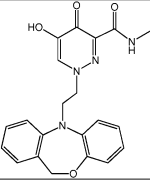
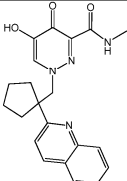
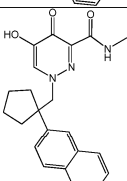
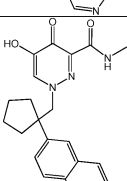
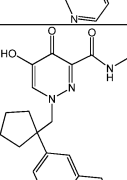
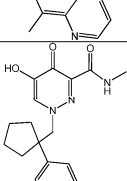
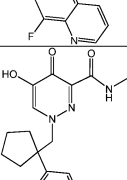
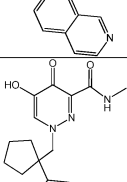
	802	457
	803	490
	804	438
	805	492
	806	496
	807	405
	808	381
	809	457

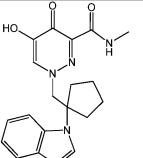
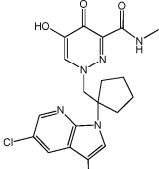
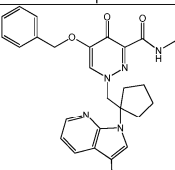
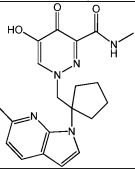
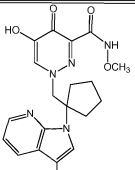
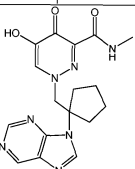
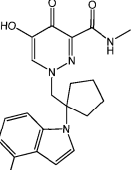
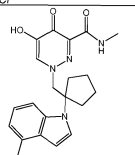
	810	381
	811	512
	812	440
	813	408
	814	368
	815	402
	816	385
	817	512

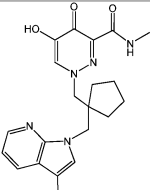
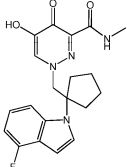
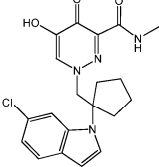
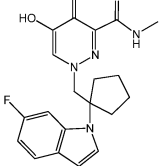
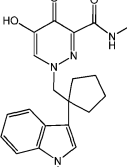
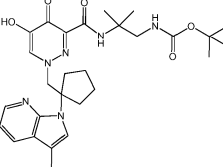
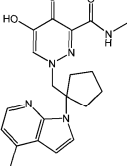
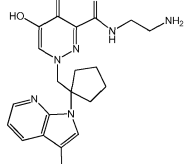
	818	402
	819	427
	820	440
	821	424
	822	480
	823	454
	824	382
	825	405

	826	421
	827	381
	828	392
	829	420
	830	381
	831	367
	832	406
	833	395

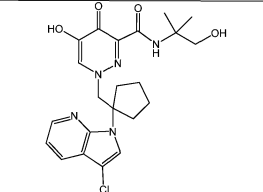
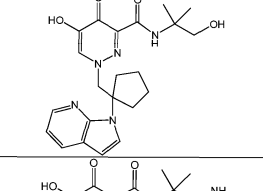
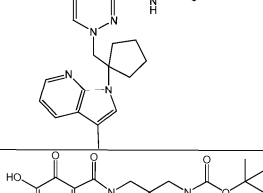
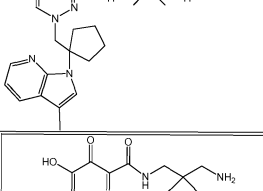
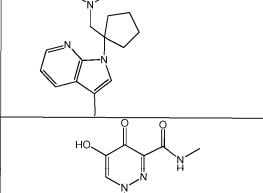
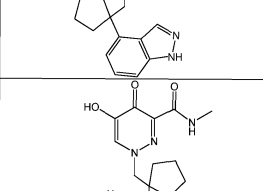
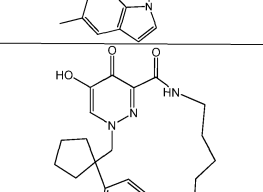
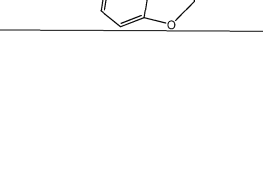
	834	365
	835	363
	836	515
	837	364
	838	389
	839	390
	840	391
	841	419

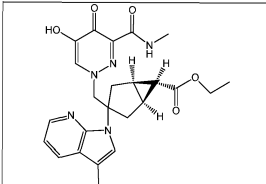
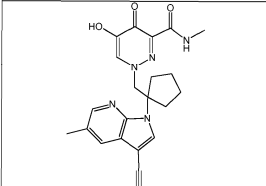
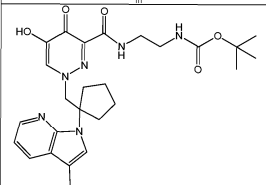
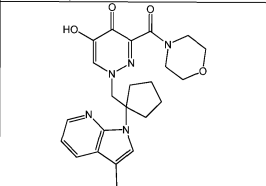
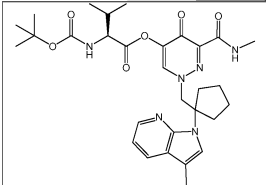
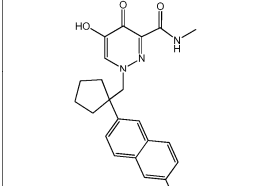
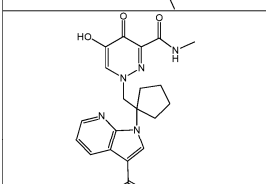
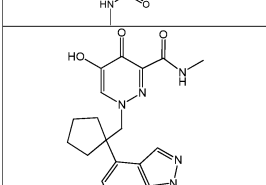
	842	393
	843	379
	844	379
	845	379
	846	393
	847	397
	848	379
	849	379

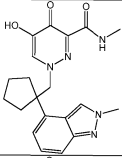
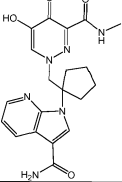
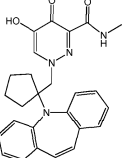
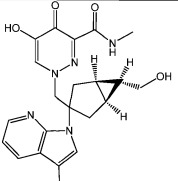
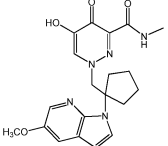
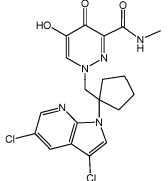
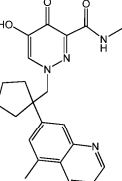
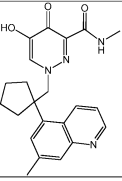
	850	367
	851	416
	852	472
	853	382
	854	398
	855	370
	856	401
	857	381

	858	396
	859	385
	860	401
	861	385
	862	395
	863	539
	864	382
	865	411

034868

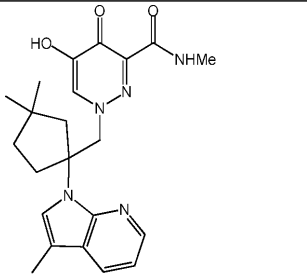
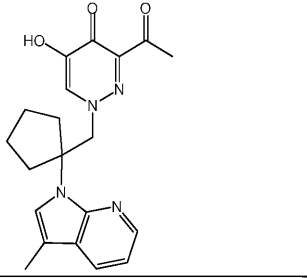
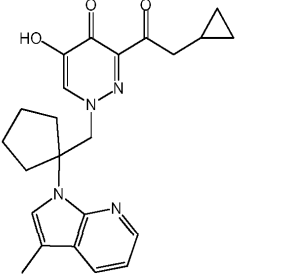
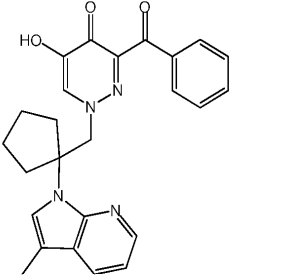
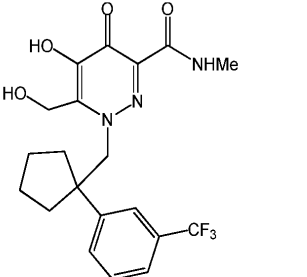
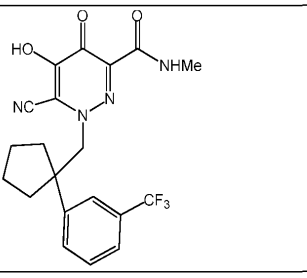
	866	460
	867	426
	868	439
	869	553
	870	453
	871	368
	872	382
	873	398

	874	466
	875	406
	876	511
	877	438
	878	581
	879	392
	880	425
	881	382

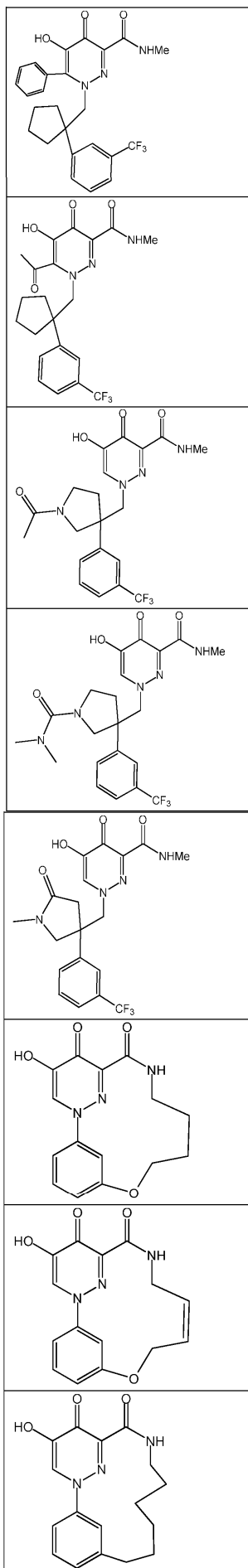
	882	382
	883	411
	884	443
	885	424
	886	398
	887	437
	888	393
	889	393

	890	393
	891	407
	892	398
	893	412
	894	424
	895	398
	896	417
	897	392
	898	415
	899	435

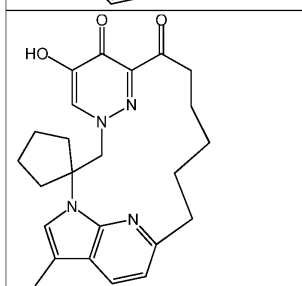
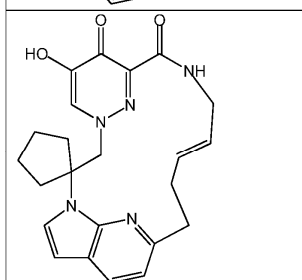
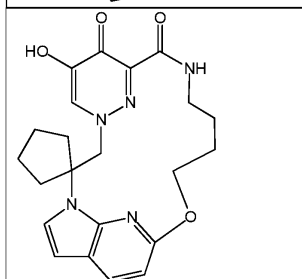
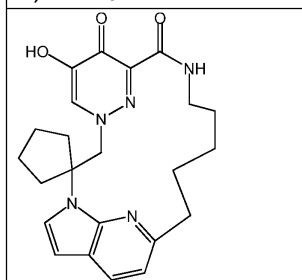
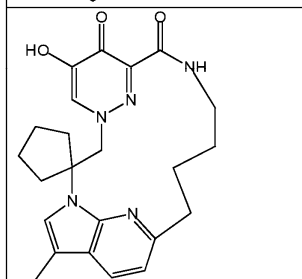
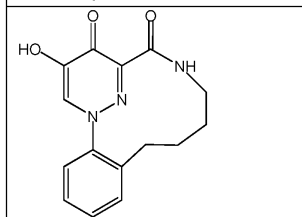
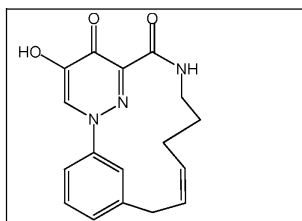
Соединения формулы (I)

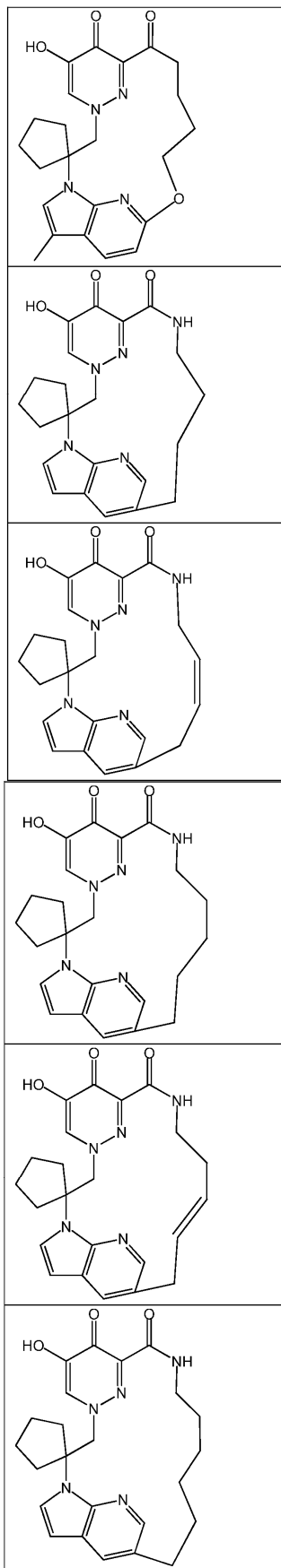
Структура







034868

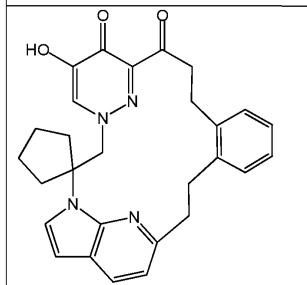
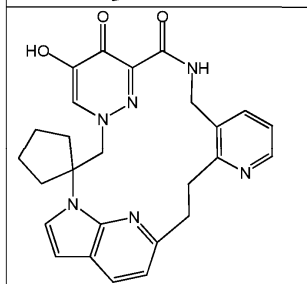
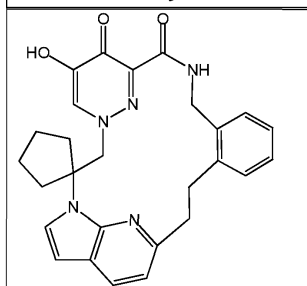
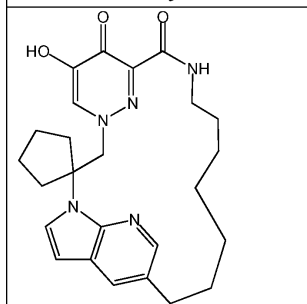
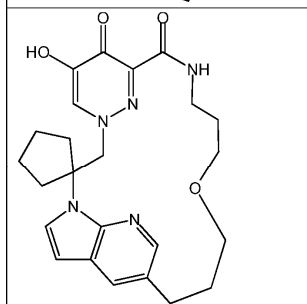
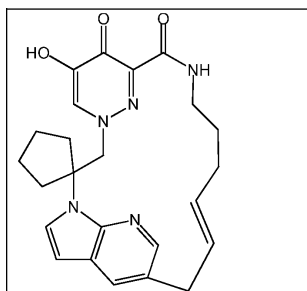


034868

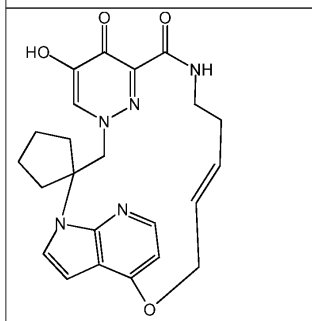
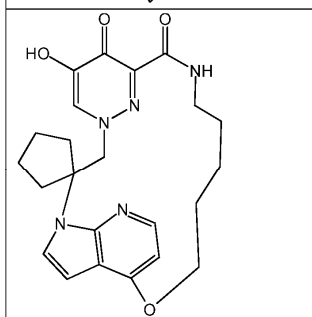
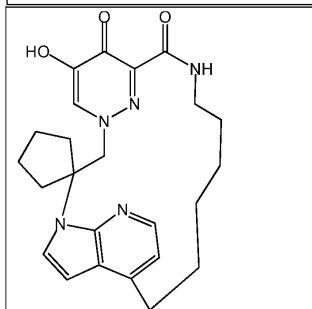
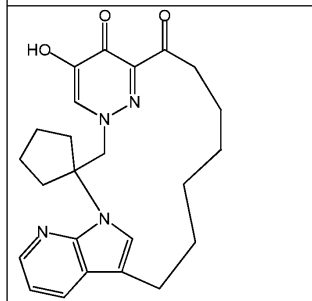
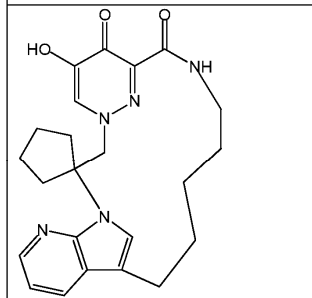
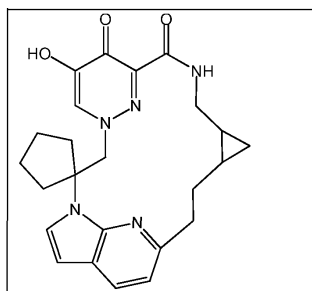




034868



034868



034868

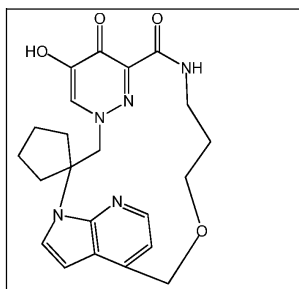


Таблица 9

Соединения формулы (II)

Структура
<p>Chemical structure of a pyrimidopyrimidinone derivative. It features a methyl amide group (NH-CH₃) and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group (CF₃) attached to the nitrogen atom.</p>
<p>Chemical structure of a pyrimidopyrimidinone derivative. It features a methyl amide group (NH-CH₃) and a 2-methylimidazo[1,2-a]pyridine group attached to the nitrogen atom.</p>
<p>Chemical structure of a pyrimidopyrimidinone derivative. It features an acetyl amide group (NH-CO-CH₃) and a 2-methylimidazo[1,2-a]pyridine group attached to the nitrogen atom.</p>
<p>Chemical structure of a pyrimidopyrimidinone derivative. It features a methyl amide group (NH-CH₃) and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group (CF₃) attached to the nitrogen atom.</p>
<p>Chemical structure of a pyrimidopyrimidinone derivative. It features a long-chain amide group (NH) and a 2-methylimidazo[1,2-a]pyridine group attached to the nitrogen atom.</p>
<p>Chemical structure of a pyrimidopyrimidinone derivative. It features a long-chain amide group (NH) and a 2-methylimidazo[1,2-a]pyridine group with an oxygen atom at the end of the chain attached to the nitrogen atom.</p>

Пример 11. Противовирусный анализ в отношении вируса гриппа.

Клетки карциномы легкого человека A549 (ATCC, Манассас, Виргиния, США) высевали при плотности 5×10^4 клеток/мл (5×10^3 клеток/лунку) в среде для анализа (среда Хэма F12, дополненная 0,3% FBS, 1% пенициллина/стрептомицина (все от Mediatech, Манассас, Виргиния, США) и 1% ДМСО (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США)) в черные 96-луночные планшеты. В качестве альтернативы эпителиальные клетки почки собаки Madin-Darby (MDCK, ATCC) высевали при плотности 1×10^5 клеток/мл (1×10^4 клеток/лунку) в среде для анализа (DMEM, дополненная 0,3% FBS, 1% пенициллина/стрептомицина и 1% ДМСО) в 96-луночные планшеты. После 24 ч к клеткам добавляли серийно разведенные тестируемые соединения и инкубировали в течение еще 24 ч. Клетки инфицировали штаммом гриппа A549_A/WSN/33 (H1N1) (Virapur, Сан-Диего Калифорния, США) 250 МЕ/лунку и инкубировали в течение 20 ч при температуре 37°C, 5% CO₂. Супернатант клеточной культуры отсасывали и к клеткам добавляли 50 мкл 25 мкМ 2'-(4-метилубеллиферилфосфат)-а-D-N-ацетилнейраминовой кислоты (Sigma-Aldrich), растворенной в 33 мМ MES, pH 6,5 (Emerald Biosystems, Бейнбридж-Айленд, Вашингтон, США). После инкубирования в течение 45 мин при 30°C реакцию останавливали путем добавления 150 мкл стоп-реагента (100 мМ глицина, pH 10,5, 25% этанола, все от Sigma-Aldrich). Флуоресценцию измеряли с помощью экситационных и эмиссионных фильтров 355 и 460 нм, соответственно, на многофункциональном планшетном анализаторе Victor X3 (Perkin Elmer, Вальтам, Массачусетс, США). Цитотоксичность неинфицированных параллельных культур определяли путем добавления 100 мкл реагента Celltiter-Glo® (Promega, Медисон, Висконсин, США) и инкубированием в течение 10 мин при комнатной температуре. Люминесценцию измеряли на многофункциональном планшетном анализаторе Victor X3.

В данном анализе соединения формул (I) и (II) проявили активность, показанную в табл. 10-17, где А обозначает EC₅₀ <20 мкМ, В обозначает EC₅₀ ≥20 мкМ и <100 мкМ, а С обозначает EC₅₀ ≥100 мкМ.

Таблица 10

Активность соединений	
№	% Ингибирование
1	С
2	С
4	С
6	С
7	С
9	С
10	С
11	С
17	С
18	С
19	С
20	С
21	С
24	С
35	А

Таблица 11

Активность соединений	
№	% ингибирования
203	В
206	В
207	В
210	С
211	В

Таблица 12

Активность соединений

№	% ингибирования
314	С
319	А
320	С

Таблица 13

Активность соединений

№	% ингибирования
400	С
401	С
402	С
403	С
404	С
405	А
406	А
407	С
408	В
409	С
410	А
411	А
412	С
416	В
421	С
422	А
423	С
424	В

Таблица 14

Активность соединений

№	% ингибирования
500	А
501	А
502	А
503	А
504	В
505	А
506	А
507	А
509	А
510	А
511	А
512	А
513	А
514	А
515	С
516	А

517	A
518	A
519	B
523	A
524	A
525	A

Таблица 15

Активность соединений

№	% ингибирования
602	A
603	C
604	C
605	B
606	B
607	A
609	A
610	B
611	C
612	B
613	C
614	B
621	A
622	A
623	A
624	A
625	A
626	B
637	A
638	A
639	B
641	C
642	C
643	C
644	C
645	A
646	A
647	A
648	A
649	A
650	A

651	B
652	C
653	C
654	C
655	C
656	C
657	C
658	C
659	C
660	C
661	A
662	A
663	C
664	C
665	A
666	A
667	C
668	C
669	C
670	C
671	A
672	A
673	C
674	A
675	C
676	A
677	A
678	A
679	A
680	A
681	A
682	A
683	C
684	A
685	A
686	A
687	A
688	A
689	C
690	C
691	A
692	A
693	A
694	A
695	A
696	C
697	C
698	A
699	A

Активность соединений

№	% ингибирования
700	A
701	A
702	A
703	A
704	A
705	C
706	C
707	A
708	A
709	A
710	C
711	A
712	C
713	C
714	C
718	A
719	C
720	C
721	C
722	C
723	B
724	C
725	A
726	A
727	C
728	C
729	C
730	A
731	C
732	C
733	A
734	C
735	C
736	C
737	A
738	A
739	C
740	A
741	A

742	A
743	A
744	C
745	A
746	C
747	A
748	C
749	A
750	A
751	C
752	A
753	A
754	A
755	A
756	A
757	A
758	A
759	A
760	A
761	A
762	A
763	A
764	A
765	B
766	A
767	A
768	A
769	C
770	A
771	A
772	A
773	A
774	A
775	A
776	A
777	A
778	B
779	C
780	A
781	A

782	С
783	А
784	А
785	С
786	С
787	А
788	А
789	А
790	А
791	А
792	А
793	А
794	А
795	А
796	С
797	А
798	С
799	А

Таблица 17

Активность соединений

№	% ингибирования
800	А
801	А
806	А
807	А
808	А
809	А
810	А
812	А
813	А
814	А
815	А
816	А
818	А
819	А
820	А
821	А
822	А
823	А
824	А

825	A
826	A
827	A
828	A
829	A
830	C
831	C
832	C
833	A
834	C
835	C
836	C
837	C
838	A
839	C
840	C
841	A
842	C
843	A
844	A
845	A
846	A
847	C
848	C
849	A
850	A
851	A
852	C
853	A
854	A
855	C
856	A
857	A
858	C
859	A
860	A
861	A
862	C

863	A
864	A
865	A
866	A
867	A
868	A
869	A
870	B
871	C
872	A
873	C
874	C
875	A
876	A
877	C
878	A
879	A
880	C
881	A
882	A
883	C
884	A
885	C
886	A
887	A
888	A
889	A
890	A
891	A
892	A
893	A
894	A
895	A
896	A
897	A
898	A
899	A

Пример 12. Анализ ингибирования EN PA FRET.

Анализ ингибирования EN PA FRET проводили с применением синтетического олигорибонуклеотидного субстрата с 19 нуклеотидами 5'-FAM-AUUUUGUUUUUAAUAUUUC-BHQ-3' (Integrated DNA Technologies, Inc., Коралвилль, Индиана, США) (SEQ ID № 1). После расщепления РНК флуоресцентная группа FAM высвобождалась из гасителя BHQ. Последовательность PA, которую использовали для получения активного фермента, получена из любого из нескольких штаммов вируса гриппа (например, A/goose/Nanchang/3-120/01 (H3N2), A/Victoria/3/1975 (H3N2), A/Brisbane/10/2007 (H3N2), A/WSN/33 (H1N1), A/CA/4/2009 (H1N1), A/CA/5/2009 (H1N1), A/Shanghai/1/2013 (H7N9), A/Guizhou/1/2009 (H5N1)). Полноразмерный рекомбинантный белок экспрессировали из бакуловирусного вектора в клетках насекомых. Полноразмерный EN PA использовали в этом анализе в эффективной концентрации от 1 до 10 Нм вместе с 50 Нм зондом FRET с конечным объемом буфера расщепления 20 мл (20 mM Tris Ph8, 100 mM NaCl, 5% глицерол, 10 Мм β-ME, 0,01% Tween-20, 2 Мм MnCl₂).

Соединения, описанные в настоящей заявке, добавляли в 384-луночный черный полипропиленовый планшет. Флуоресценцию измеряли в непрерывном режиме до 30 мин многофункциональным счетчиком Wallac 1420 Victor³V (PerkinElmer Life Sciences, Шелтон, Коннектикут, США) (возбуждение 485 нм, эмиссия 535 нм). Измеренное значение IC₅₀ определяли как концентрацию, при которой флуоресценция

составляла 50% от активности неингибированного контроля (ДМСО). Значение IC_{50} рассчитывали путем подгонки данных при помощи сигмоидального уравнения $Y = \% \text{ Min} + (\% \text{ Max} - \% \text{ Min}) / (1 + X/IC_{50})$, где Y соответствует относительной активности фермента в процентах, Max соответствует максимальной активности фермента в присутствии ДМСО, Min соответствует ингибируемой активности при насыщающей концентрации соединения и X соответствует концентрации соединения. Значения IC_{50} были получены из среднего минимум двух независимых экспериментов.

В данном анализе соединения формул (I) и (II) проявили активность, показанную в табл. 18-25, где А обозначает $IC_{50} < 100$ нМ, В обозначает $IC_{50} \geq 100$ нМ и < 1000 нМ, а С обозначает $IC_{50} \geq 1000$ нМ.

Таблица 18

Активность соединений

№	Актив- ность
1	В
2	В
3	В
4	В
5	В
6	В
7	В
8	С
9	В
10	В
11	В
12	В
13	В
14	С
15	В
16	В
17	В
18	В
19	В
20	В
21	А
22	В
23	В
24	А
25	С
26	В
27	В
28	С
29	В
30	С
31	В
32	В
33	В
34	В

35	А
36	В
37	В
38	В
39	В
40	В
41	В
42	В
43	В
44	С

Таблица 19

Активность соединений

№	Актив- ность
200	В
201	В
202	В
203	В
204	С
205	С
206	В
207	В
208	В
209	В
210	В
211	В

Таблица 20

Активность соединений

№	Актив- ность
300	В
301	В
302	В
303	В
304	С
305	В
306	В
307	В
308	В
309	С
310	В
311	А
312	С
313	В
314	В
315	В
316	В
317	А
318	В

319	В
320	В
321	С
322	В
323	В
324	В
325	А

Таблица 21

Активность соединений

№	Актив- ность
400	А
401	В
402	В
403	А
404	А
405	С
406	А
407	В
408	С
409	В
410	А
411	В
412	А
413	А
414	А
415	В
416	А
417	В
418	В
419	А
420	В
421	В
422	А
423	В
424	В
425	В

Таблица 22

Активность соединений

№	Актив- ность
500	В
501	С
502	С
503	В
504	С
505	В
506	В

507	В
508	В
509	В
510	В
511	В
512	В
513	В
514	В
515	В
516	В
517	В
518	В
519	В
520	С
521	С
522	В
523	В
524	В
525	В

Таблица 23

Активность соединений

№	Актив- ность
600	С
601	С
602	В
603	С
604	С
605	В
606	С
607	В
608	С
609	А
610	В
611	С
612	С
613	С
614	В
615	С
616	С
617	С
618	С
619	С
620	С
621	В
622	В
623	В

624	B
625	B
626	B
627	B
628	C
629	C
630	B
632	C
633	C
636	C
639	B
644	B
645	A
646	A
648	A
649	A
650	A
654	B
655	A
656	B
658	B
659	B
660	B
661	A
662	A
663	B
664	B
665	A
666	A
669	A
670	B
671	B
674	A
676	A
677	A
678	A
679	A
680	A
681	A
682	A
683	A
685	A
686	B
687	A
692	A
693	A
694	B
695	A

Активность соединений

№	Актив- ность
700	A
701	A
703	A
704	A
708	A
709	A
718	A
720	A
722	A
723	A
730	A
733	A
738	A
740	A
741	A
742	A
743	A
747	A
749	A
750	A
752	A
753	A
754	A
755	A
756	A
757	A
758	A
759	A
760	A
761	A
762	A
764	A
765	C
766	A
768	A
771	B
772	B
773	A
774	A
775	A
776	A
777	A

778	A
782	A
783	A
784	B
785	A
786	A
787	A
788	A
789	A
790	A
791	B
792	A
793	B-
794	A
795	B
796	B
797	B
798	B
799	A

Таблица 25

Активность соединений

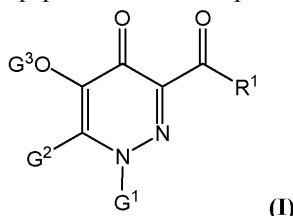
№	Активность
800	A
801	A
802	A
803	A
804	A
805	A
806	A
807	A
808	A
809	A
810	A
812	A
813	A
814	A
815	A
816	A
818	A
819	A
820	A
821	A
822	A
823	A
824	B
825	B
826	A
827	A
828	A
829	A
830	B
831	B
832	A
833	A
834	B

835	B
836	C
837	B
838	A
839	B
840	B
841	B
842	B
843	A
844	A
845	A
846	A
847	A
848	A
849	A
850	A
851	A
852	C
853	A
854	A
855	B
856	A
857	A
858	B
859	A
860	A
861	A
862	B
863	B
864	A
865	A
866	A
867	A
868	A
869	B
870	A
871	A
872	A
873	B
874	B
875	A
876	A
877	B
878	A
879	A
880	A
881	A
882	A
883	A
884	A
885	B
886	A
887	A
888	A
889	A
890	A
891	A
892	A
893	A
894	A
895	A
896	A
897	A
898	A
899	A

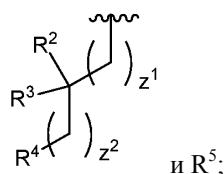
Кроме того, хотя для ясности и понимания выше приведено подробное описание с иллюстрациями и примерами, специалистам в данной области техники будет понятно, что можно получить множество различных модификаций, не отступая от сущности настоящего описания. Таким образом, следует четко понимать, что формы, описанные в настоящем документе, являются только иллюстративными и предназначены не для ограничения объема настоящего описания, а напротив, для того, чтобы охватывать все модификации и альтернативные варианты, включенные в истинный объем и сущность настоящего описания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



где G^1 выбран из группы, состоящей из



G^2 представляет собой водород; галоген; $-CN$; C_{1-6} алкил, необязательно замещенный OH ; C_{6-14} арил; 4-14-членный гетероарил; $-CH_2OH$; $-CH(Y^1)(OH)$ или $-C(O)Y^1$;

G^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(O)Y^2$, $-C(O)O-Y^2$, $-(CH_2)-OC(O)Y^2$, $-(CH_2)-OC(O)OY^2$, $-(CHCH_3)-OC(O)Y^2$ и $-(CHCH_3)-OC(O)OY^2$;

Y^1 и Y^2 , каждый независимо, представляет собой C_{1-6} алкил или C_{6-14} арил;

R^1 выбран из группы, состоящей из OR^6 ; NH_2 ; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-10} циклоалкилом; C_{6-14} арила; $-NHR^{1AA}$; $-N(C_{1-6} \text{ алкил})(C_{1-6} \text{ алкил})$; 3-18-членного гетероцикла, необязательно замещенного галогеном; $-N(H)SO_2(C_{1-6} \text{ алкил})$; $-NH(C_{1-6} \text{ алкокси})$ и $-N(C_{1-6} \text{ алкил})(C_{1-6} \text{ алкокси})$,

или R^1 представляет собой R^{10} ;

R^{1AA} выбран из группы, состоящей из

(1) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного OH , NH_2 , галогеном, 3-18-членным гетероциклом, C_6-C_{14} арилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси или галогеном, 4-14-членным гетероарилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом или C_6-C_{14} арилом, где указанный C_6-C_{14} арил необязательно замещен галогеном, $-N(H)C(=O)O(C_{1-6} \text{ алкил})$ или C_{3-6} циклоалкилом, необязательно замещенным гидроксигруппой C_{1-6} алкилом;

(2) C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного галогеном C_{1-6} алкилом; и

(3) C_6-C_{14} арила, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или $-SO_2(C_{1-6} \text{ алкил})$;

R^2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-14} арил, необязательно замещенный C_{1-6} галогеналкилом, C_{6-14} арил(C_{1-6} алкил) или $-C(O)NH(C_{1-6} \text{ алкил})$;

R^3 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

или R^2 и R^3 , взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, гидроксигруппой C_{1-6} алкилом, $-C(=O)(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ алкил})$ или $-C(=O)N(C_{1-6} \text{ алкил})(C_{1-6} \text{ алкил})$; или 5-6-членный гетероцикл,

или R^2 и R^3 , взятые вместе, образуют $=O$;

R^4 выбран из группы, состоящей из

(1) C_{6-14} арила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{3-10} циклоалкилом, C_6-C_{14} арилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, 4-14-членным гетероарилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, галогеном или C_{1-6} алкокси, 3-18-членным гетероциклом, C_{1-6} алкокси, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси;

(2) C_{3-10} циклоалкила;

(3) C_{3-15} циклоалкенила;

(4) 4-14-членного гетероарила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкинилом, C_{3-10} циклоалкилом, C_6-C_{14} арилом, 4-14-членным гетероарилом, C_{1-6} алкокси, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом, $-C(=O)(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(=O)(\text{галоген } C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(=O)NH_2$ или $-C(=O)NH(C_{1-6} \text{ алкил})$; и

(5) 3-18-членного гетероцикла;

или R^4 представляет собой $A^1R^{A^4}R^{B^4}$, где A^1 представляет собой CH или N; и каждый из R^{A^4} и R^{B^4} представляет собой фенил;

R^5 выбран из группы, состоящей из

(1) C_{6-14} арила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным гидроксидом или $-N(C_{1-6} \text{ алкил})(C_{3-10} \text{ циклоалкил})$, C_{3-10} циклоалкилом, C_6-C_{14} арилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, C_6-C_{14} арилом, 3-18-членным гетероциклилом, C_{1-6} алкокси, циано, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси, где указанный C_{1-6} алкокси необязательно замещен C_{3-10} циклоалкилом, 4-14-членным гетероарилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, 3-18-членным гетероциклилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, C_6-C_{14} арилом, C_6-C_{14} арил(C_{1-6} алкил) или $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ алкил})$, C_{1-6} алкокси, галогеном, $-SO_2N(R_A)(R_B)$, где R_A и R_B независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил, $-S(C_6-C_{14} \text{ арил})$, где указанный C_6-C_{14} арил необязательно замещен галогеном, $-SO_2R$, где R представляет собой C_{1-6} алкил или C_6-C_{14} арил, где указанный C_6-C_{14} арил необязательно замещен галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси;

(2) C_{3-10} циклоалкила;

(3) C_{3-15} циклоалкенила;

(4) 4-14-членного гетероарила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом; и

(5) 3-18-членного гетероциклила;

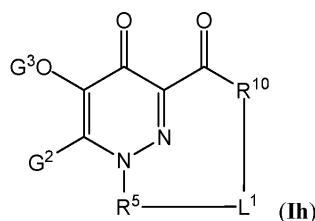
R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, $-C(O)R^7$ и $-C(O)NR^8R^9$;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-15} циклоалкенила, C_{3-15} циклоалкинила, C_{6-14} арила, 4-14-членного гетероарила, 3-18-членного гетероциклила, C_{6-14} арил(C_{1-6} алкила), 4-14-членного гетероарил(C_{1-6} алкила) и 3-18-членного гетероциклил(C_{1-6} алкила); и

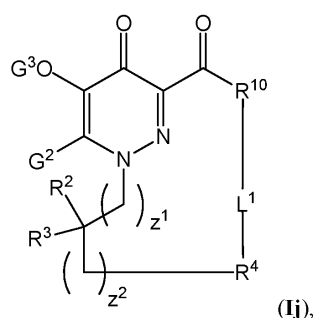
R^8 и R^9 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-15} циклоалкенила, C_{3-15} циклоалкинила, C_{6-14} арила, 4-14-членного гетероарила, 3-18-членного гетероциклила, C_{6-14} арил(C_{1-6} алкила), 4-14-членного гетероарил(C_{1-6} алкила) и 3-18-членного гетероциклил(C_{1-6} алкила);

или R^8 и R^9 , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-18-членный гетероциклил;

при этом, если R^1 представляет собой R^{10} , то указанное соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ih) или (Ij)



или



где указанное кольцо, содержащее R^{10} , L^1 и R^4 , представляет собой 11-20-членное кольцо, и указанное кольцо, содержащее R^{10} , L^1 и R^5 , представляет собой 11-20-членное кольцо;

R^{10} представляет собой $-CH_2-$, $-CH=CH-$, O (кислород), S (серу) или NR^{11} ;

R^{11} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

L^1 представляет собой $-L^2-$ или $-L^3-L^4-L^5-$;

L^2 выбран из C_{1-6} алкилена, C_{2-6} алкенилена, C_{1-6} гетероалкилена и C_{2-6} гетероалкенилена;

L^3 представляет собой C_{1-6} алкилен;

L^4 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, 4-14-членный гетероарил, 3-18-членный гетероциклил, O (кислород), S (серу) или NR^{11} ;

L^5 представляет собой C_{1-6} алкилен или C_{1-6} гетероалкилен;

Z^1 и Z^2 независимо представляют собой 0, 1, 2, 3 или 4,

где каждый гетероарил включает один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и каждый гетероциклил включает от одного до пяти гетероатомов, выбранных из азота, кислорода

и серы.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

G^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

G^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(O)Y^2$, $-C(O)O-Y^2$, $-(CH_2)-OC(O)Y^2$, $-(CH_2)-OC(O)OY^2$, $-(CHCH_3)-OC(O)Y^2$ и $-(CHCH_3)-OC(O)OY^2$;

Y^2 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^1 выбран из группы, состоящей из OR^6 ; NH_2 ; $-NHR^{1AA}$; $-N(C_{1-6} \text{ алкил})(C_{1-6} \text{ алкил})$; 3-18-членного гетероцикла, необязательно замещенного галогеном; и $-N(H)SO_2(C_{1-6} \text{ алкил})$;

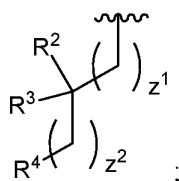
R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

или R^2 и R^3 , взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, гидроксигруппой, $-C(=O)(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ алкил})$ или $-C(=O)N(C_{1-6} \text{ алкил})(C_{1-6} \text{ алкил})$; или 5-6-членный гетероцикл.

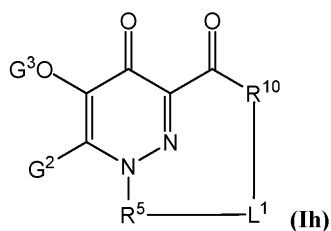
3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

G^1 представляет собой

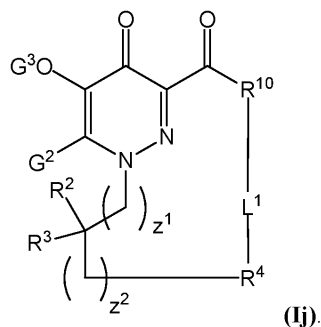


и R^2 и R^3 , взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют пиперидино или пирролидино.

4. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (Ih) или формулы (Ij), или его фармацевтически приемлемая соль



или



5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L^2 представляет собой C_{1-6} алкилен или C_{2-6} алкенилен.

6. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L^2 представляет собой C_{1-6} гетероалкилен или C_{2-6} гетероалкенилен.

7. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L^2 представляет собой $-(CH_2)_3-O-$, $-(CH_2)_4-O-$, $-(CH_2)_5-O-$, $-(CH_2)_3-S-$, $-(CH_2)_4-S-$, $-(CH_2)_5-S-$, $-(CH_2)_3-NH-$, $-(CH_2)_4-NH-$, $-(CH_2)_5-NH-$, $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)-O-$, $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)-O-$, $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)-S-$, $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-S-$, $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)_2-S-$, $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)-NH-$, $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-NH-$ или $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)_2-NH-$.

8. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L^2 представляет собой кислородсодержащий C_3 гетероалкенилен, кислородсодержащий C_4 гетероалкенилен или кислородсодержащий C_5 гетероалкенилен.

9. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

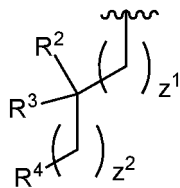
L^1 представляет собой $-L^3-L^4-L^5-$;

L^3 представляет собой C_{1-4} алкилен;

L^4 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил или 4-14-членный гетероарил и

L^5 представляет собой C_{1-4} алкилен; или

- L^1 представляет собой $-L^3-L^4-L^5-$;
 L^3 представляет собой C_{1-4} алкилен;
 L^4 представляет собой O (кислород), S (серу) или NR^{11} и
 L^5 представляет собой C_{1-4} алкилен; или
 L^1 представляет собой $-L^3-L^4-L^5-$;
 L^3 представляет собой C_{2-4} алкилен;
 L^4 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, 4-14-членный гетероарил, 3-18-членный гетероцикл, O (кислород), S (серу) или NR^{11} и
 L^5 представляет собой C_{2-4} алкилен.
10. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой OR^6 .
11. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^6 представляет собой $-C(O)R^7$.
12. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^6 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$.
13. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой NH_2 , $-NHR^{1AA}$ или $-N(C_{1-6} \text{ алкил})(C_{1-6} \text{ алкил})$.
14. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой 3-18-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, или $-N(H)SO_2(C_{1-6} \text{ алкил})$.
15. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой R^{10} .
16. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{10} представляет собой CH_2 .
17. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{10} представляет собой NR^{11} .
18. Соединение по любому из пп.1, 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что G^1 представляет собой



19. Соединение по п.18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил.
20. Соединение по любому из пп.18, 19 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой водород.
21. Соединение по любому из пп.18, 19 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{1-6} алкил.
22. Соединение по п.18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 и R^3 , взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, гидрокси C_{1-6} алкилом, $-C(=O)(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ алкил})$ или $-C(=O)N(C_{1-6} \text{ алкил})(C_{1-6} \text{ алкил})$.
23. Соединение по п.22 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 и R^3 , взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_5 циклоалкил.
24. Соединение по п.18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 и R^3 , взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл.
25. Соединение по любому из пп.18-24 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{3-10} циклоалкилом, C_{6-14} арилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, 4-14-членным гетероарилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, галогеном или C_{1-6} алкокси, 3-18-членным гетероциклилом, C_{1-6} алкокси, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси.
26. Соединение по любому из пп.18-24 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой C_{3-10} циклоалкил.
27. Соединение по п.25 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{3-10} циклоалкилом, C_{6-14} арилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, 4-14-членным гетероарилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, галогеном или C_{1-6} алкокси, 3-18-членным гетероциклилом, C_{1-6} алкокси, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси.
28. Соединение по любому из пп.18-24 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся

тем, что R^4 представляет собой 4-14-членный гетероарил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкинилом, C_{3-10} циклоалкилом, C_6-C_{14} арилом, 4-14-членным гетероарилом, C_{1-6} алкокси, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкил), $-C(=O)$ (галоген C_{1-6} алкил), $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкил), $-C(=O)NH_2$ или $-C(=O)NH(C_{1-6}$ алкил).

29. Соединение по любому из пп.18-24 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой 3-18-членный гетероцикл.

30. Соединение по любому из пп.18-29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Z^1 представляет собой 0.

31. Соединение по любому из пп.18-29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Z^1 представляет собой 1 или 2.

32. Соединение по любому из пп.18-29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Z^1 представляет собой 3 или 4.

33. Соединение по любому из пп.18-32 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Z^2 представляет собой 0.

34. Соединение по любому из пп.18-32 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Z^2 представляет собой 1 или 2.

35. Соединение по любому из пп.18-32 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Z^2 представляет собой 3 или 4.

36. Соединение по любому из пп.1, 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что G^1 представляет собой R^5 .

37. Соединение по п.36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным гидроксидом или $-N(C_{1-6}$ алкил)(C_{3-10} циклоалкил), C_{3-10} циклоалкилом, C_6-C_{14} арилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, C_6-C_{14} арилом, 3-18-членным гетероциклом, C_{1-6} алкокси, циано, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси, где указанный C_{1-6} алкокси необязательно замещен C_{3-10} циклоалкилом, 4-14-членным гетероарилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, 3-18-членным гетероциклом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, C_6-C_{14} арилом, C_6-C_{14} арил(C_{1-6} алкил) или $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкил), C_{1-6} алкокси, галогеном, $-SO_2N(R_A)(R_B)$, где R_A и R_B независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил, $-S(C_6-C_{14}$ арил), где указанный C_6-C_{14} арил необязательно замещен галогеном, $-SO_2R$, где R представляет собой C_{1-6} алкил или C_6-C_{14} арил, где указанный C_6-C_{14} арил необязательно замещен галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси.

38. Соединение по п.36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой C_{3-10} циклоалкил.

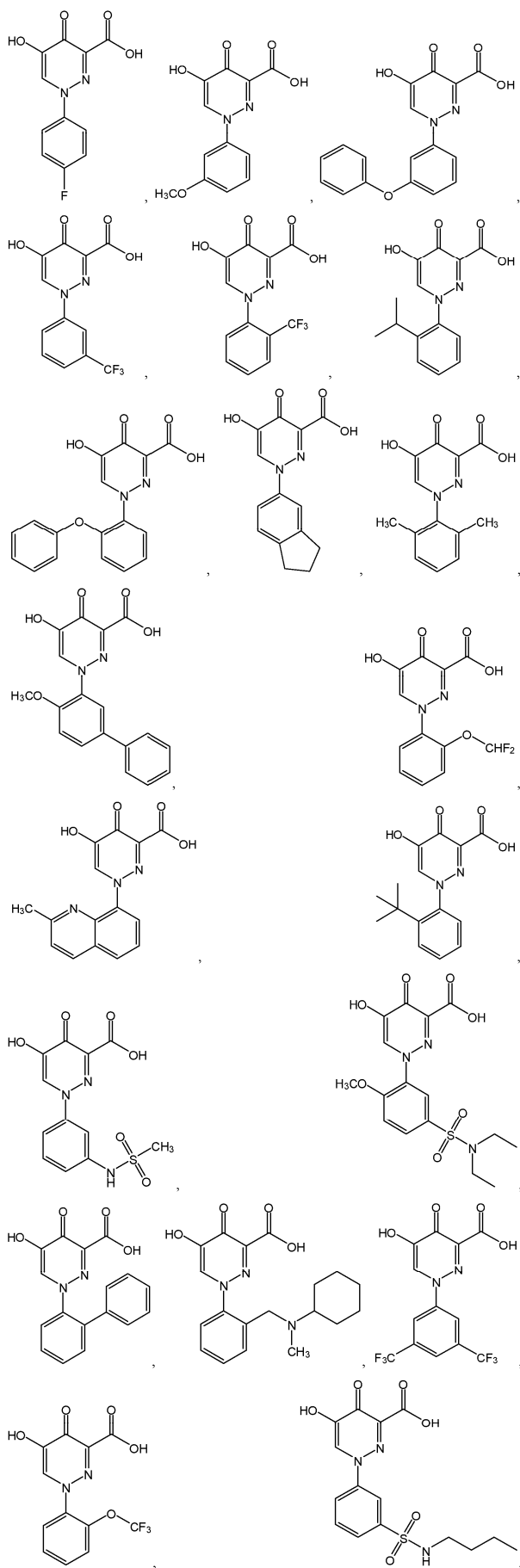
39. Соединение по п.37 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанный R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным гидроксидом или $-N(C_{1-6}$ алкил)(C_{3-10} циклоалкил), C_{3-10} циклоалкилом, C_6-C_{14} арилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, C_6-C_{14} арилом, 3-18-членным гетероциклом, C_{1-6} алкокси, циано, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси, где указанный C_{1-6} алкокси необязательно замещен C_{3-10} циклоалкилом, 4-14-членным гетероарилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, 3-18-членным гетероциклом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, C_6-C_{14} арилом, C_6-C_{14} арил(C_{1-6} алкил) или $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкил), C_{1-6} алкокси, галогеном, $-SO_2N(R_A)(R_B)$, где R_A и R_B независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил, $-S(C_6-C_{14}$ арил), где указанный C_6-C_{14} арил необязательно замещен галогеном, $-SO_2R$, где R представляет собой C_{1-6} алкил или C_6-C_{14} арил, где указанный C_6-C_{14} арил необязательно замещен галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси.

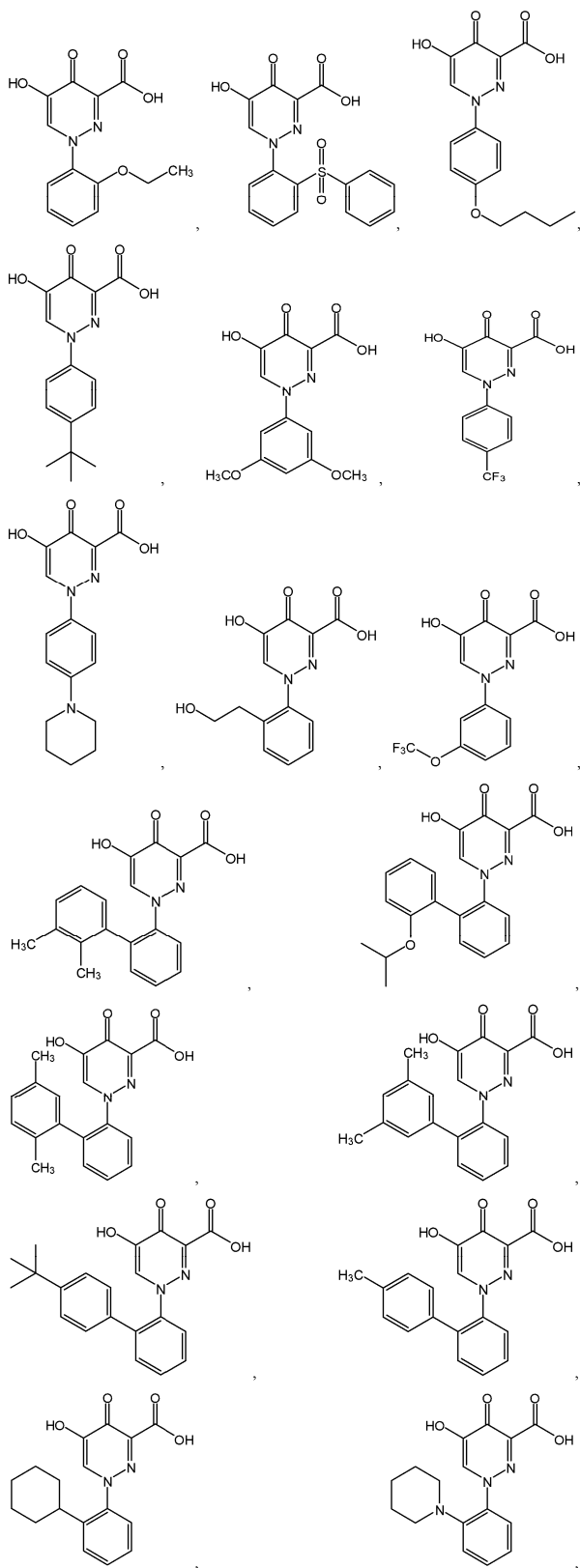
40. Соединение по п.36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой 4-14-членный гетероарил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом.

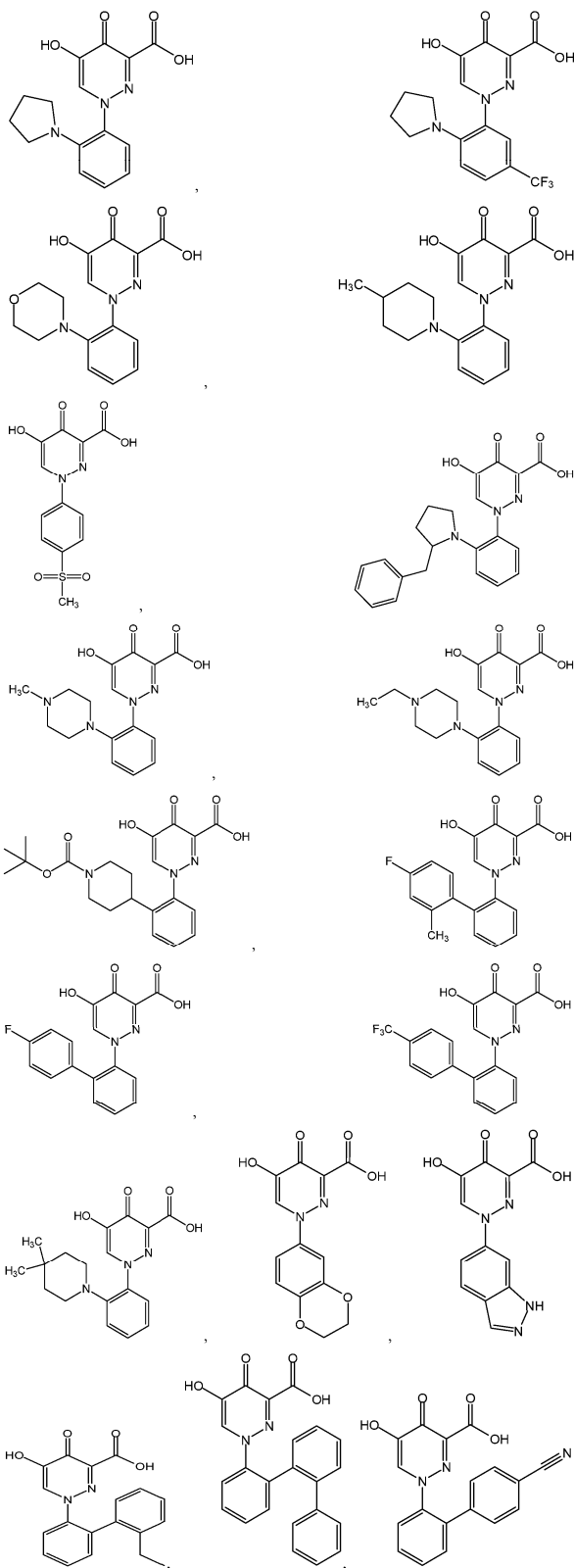
41. Соединение по п.36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой 3-18-членный гетероцикл.

42. Соединение по любому из пп.1-41 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что G^3 представляет собой водород.

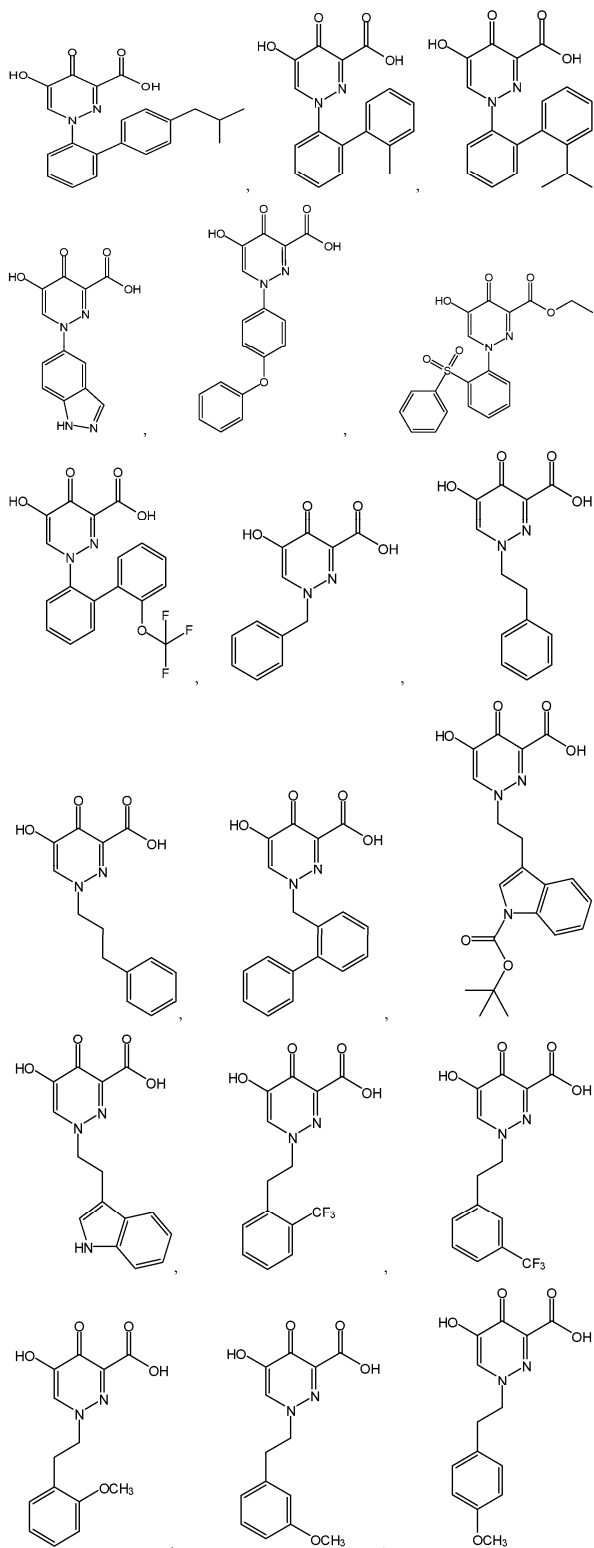
43. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

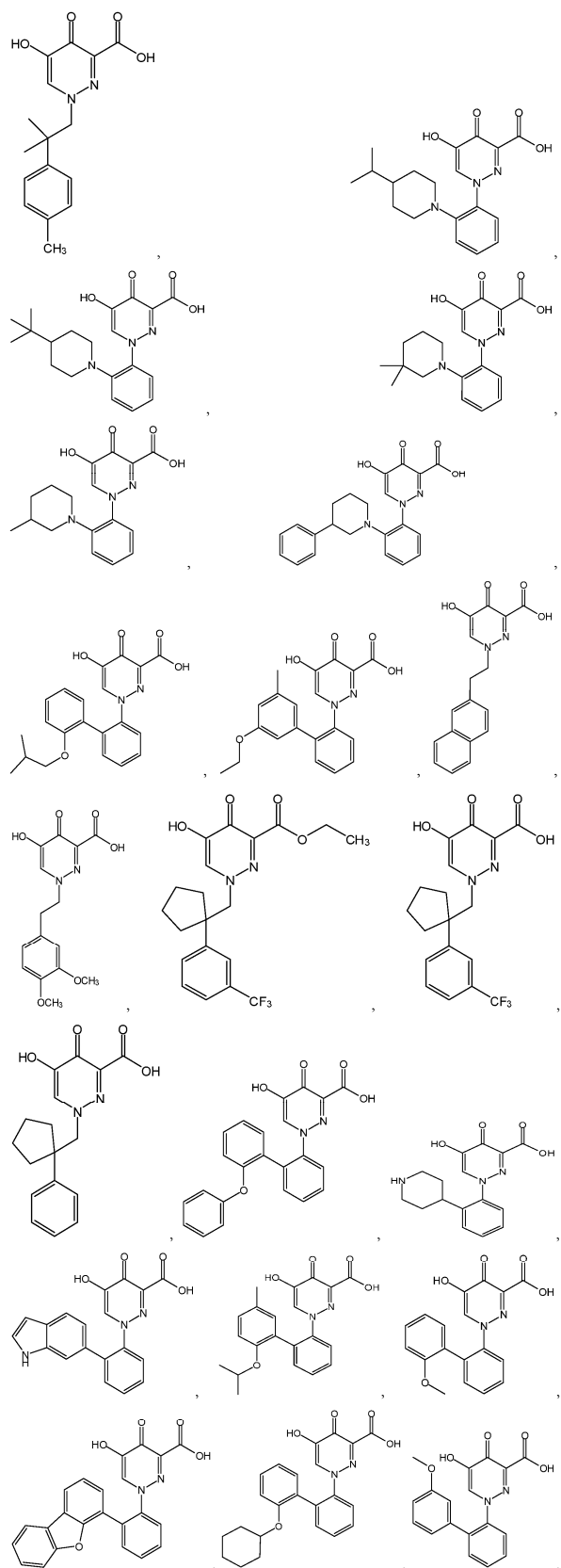


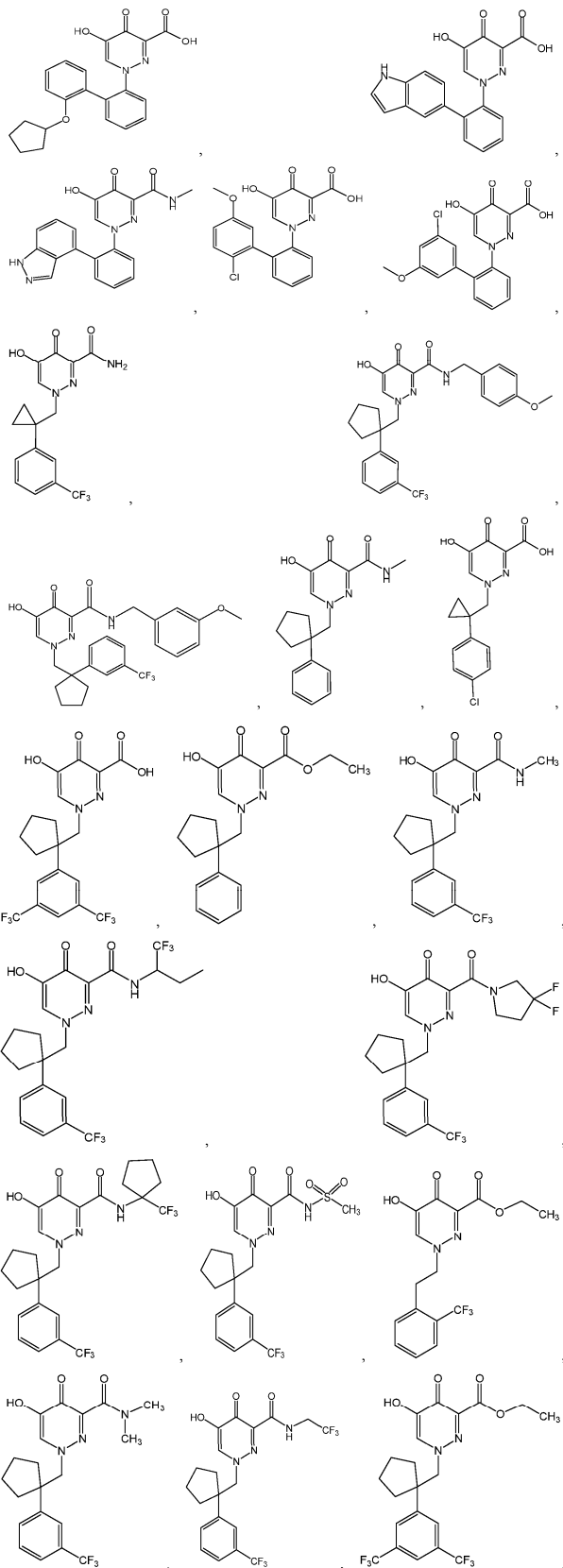


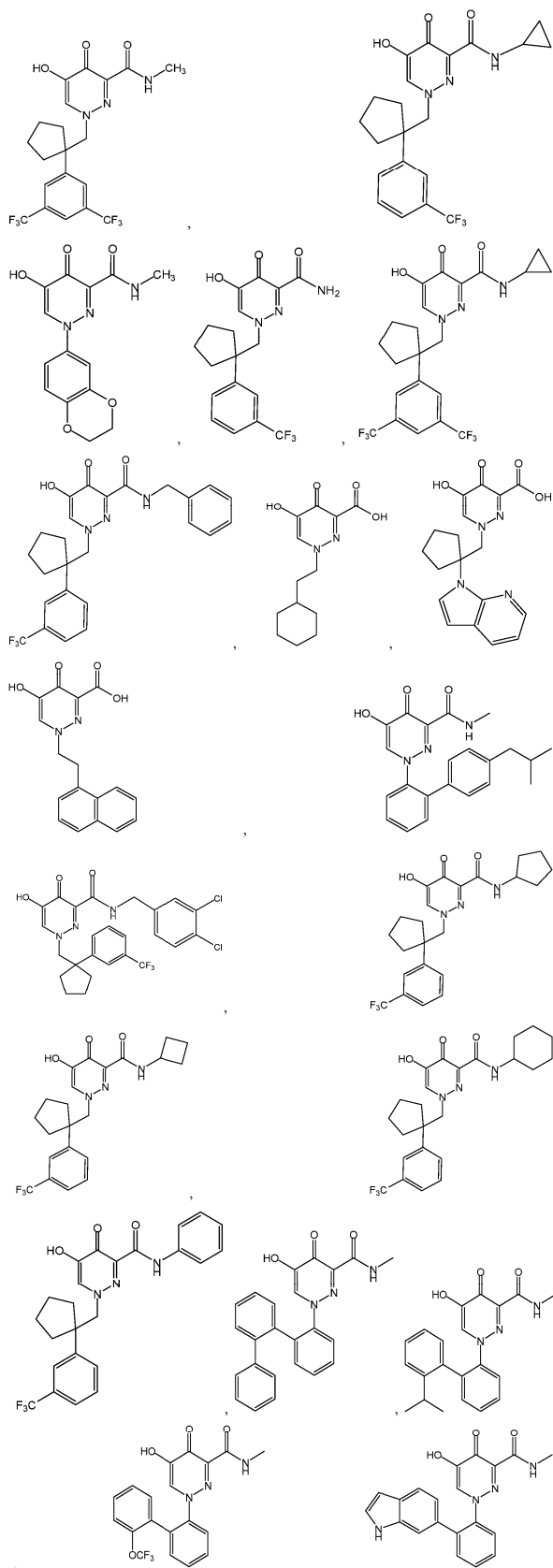


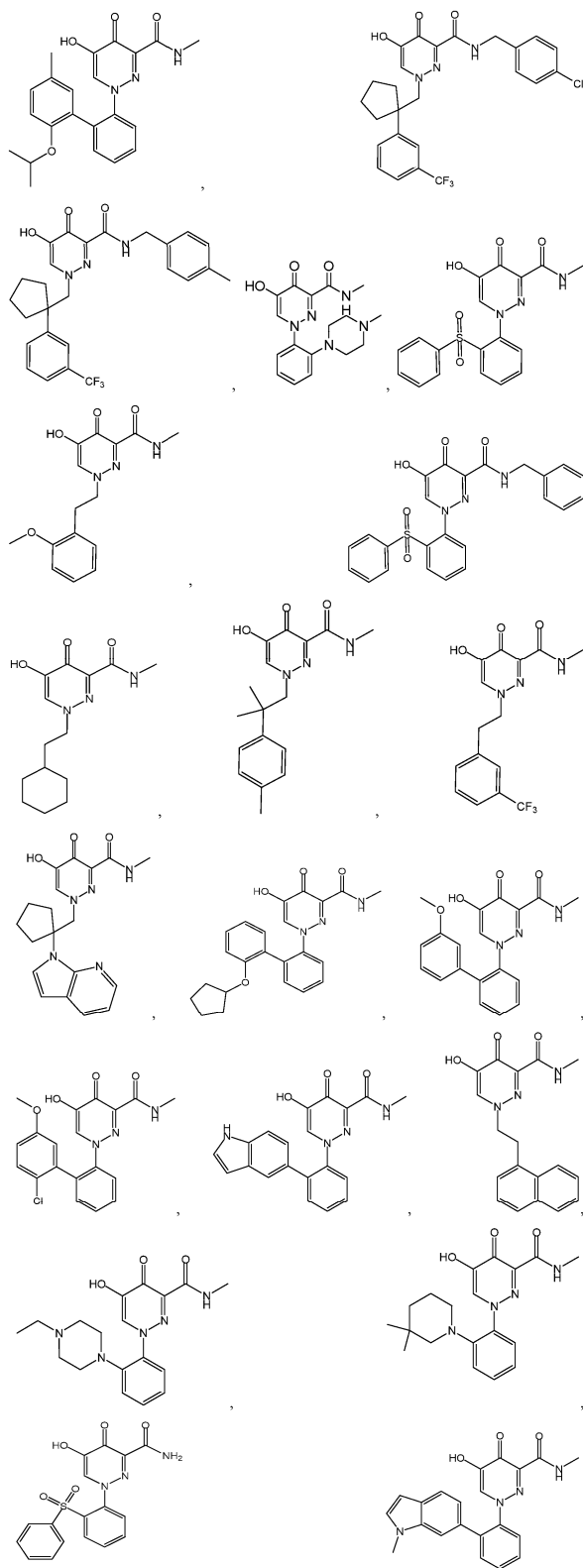
034868

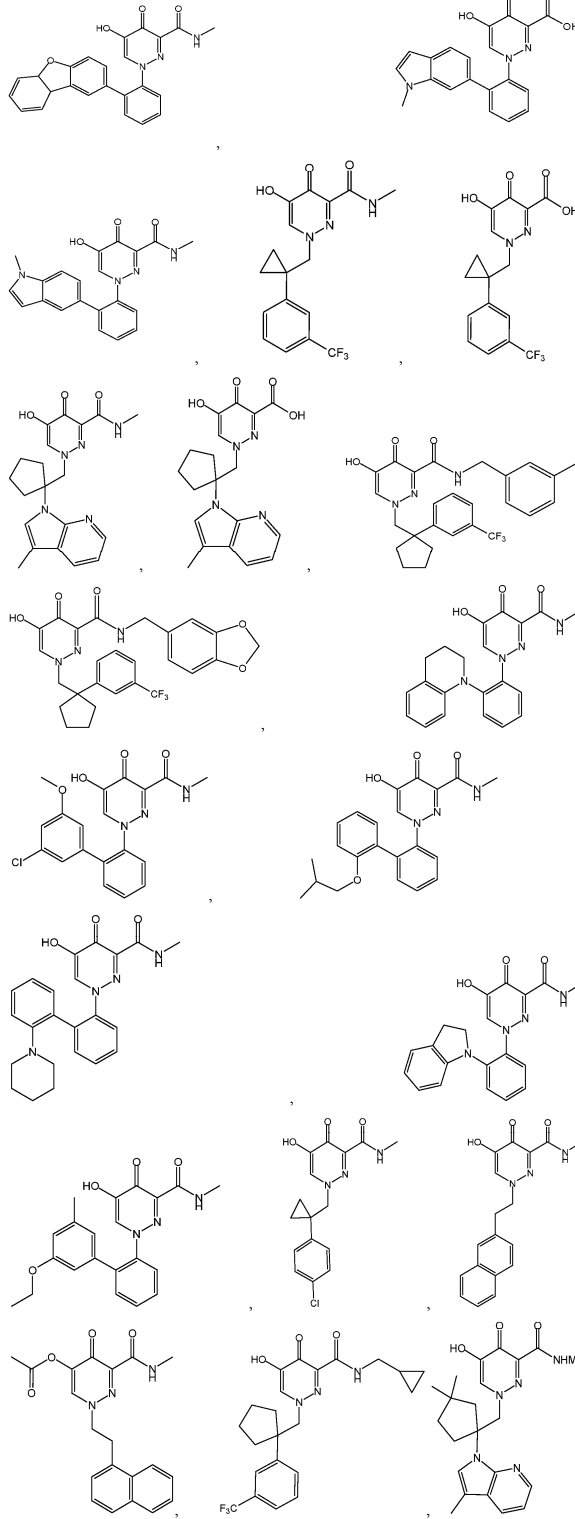


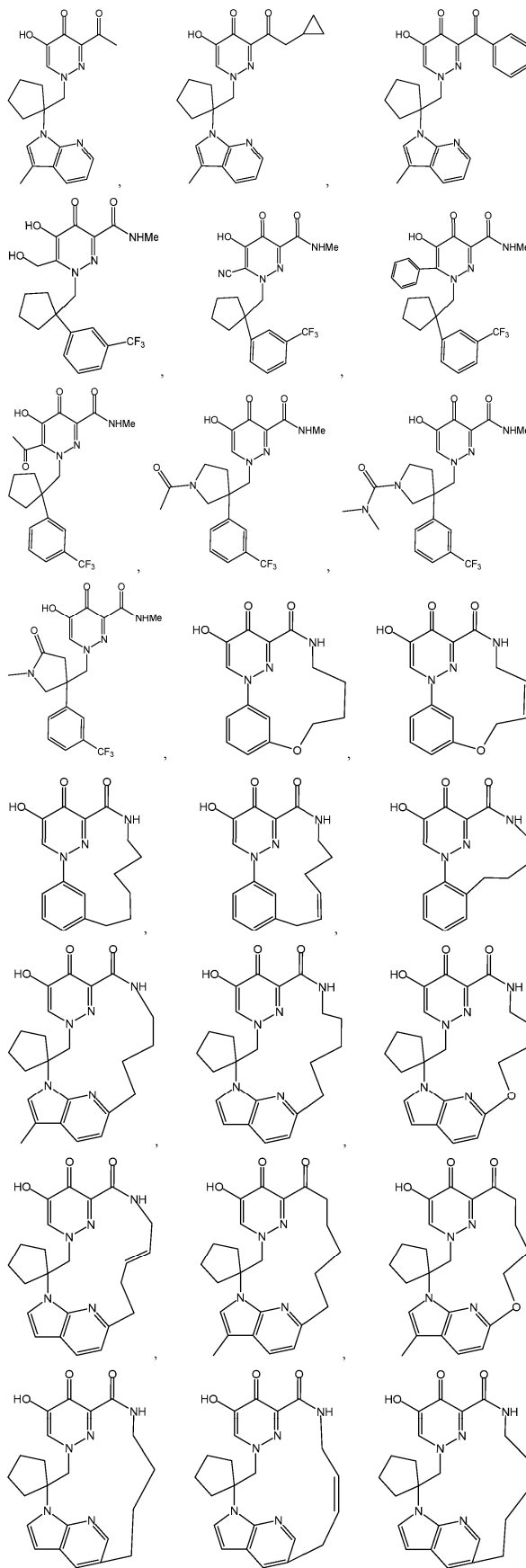




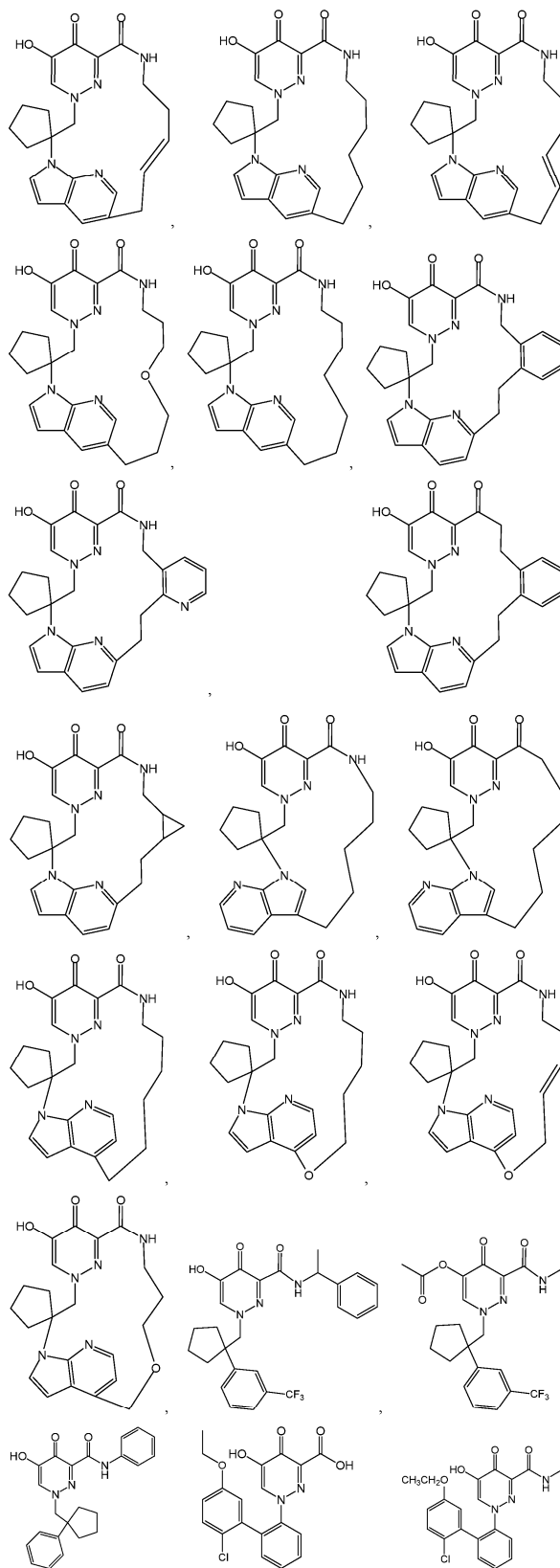


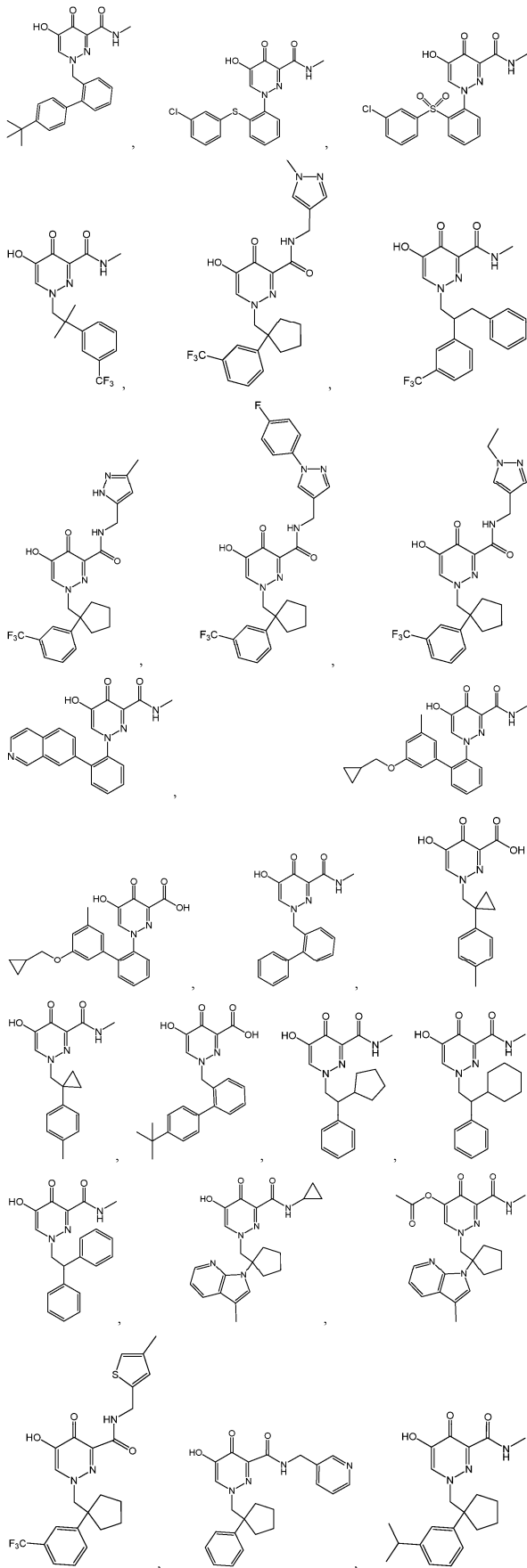


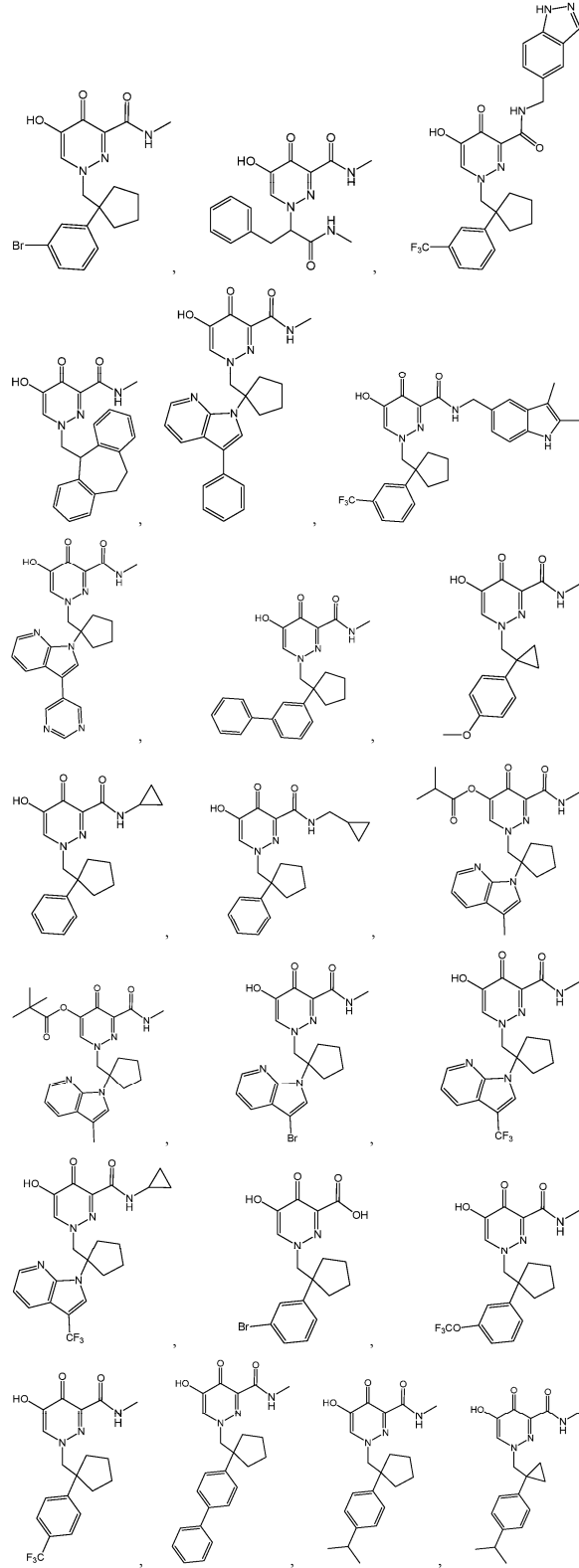


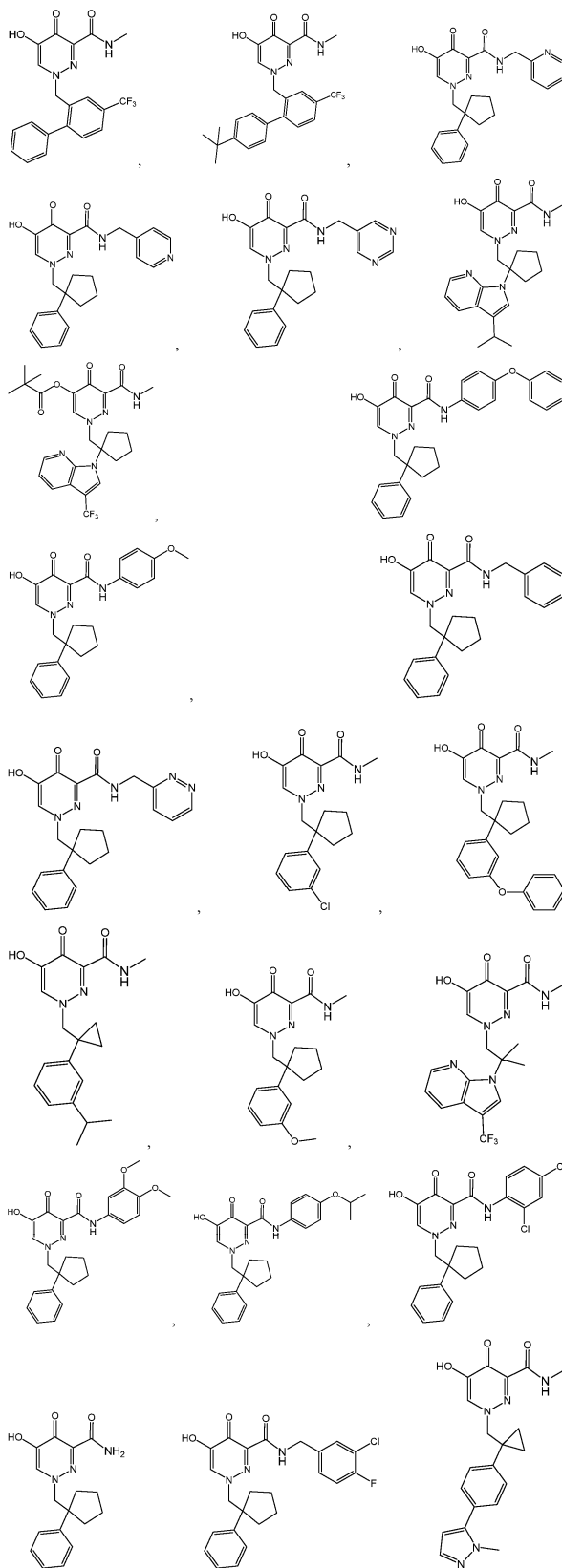


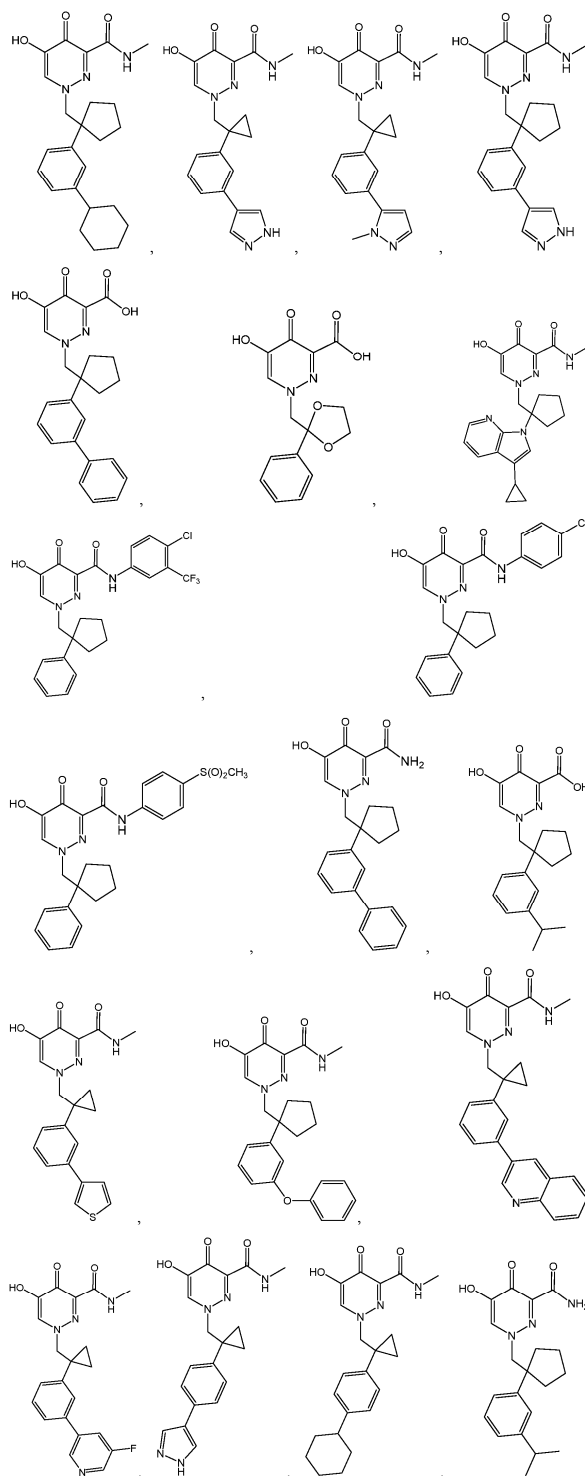
034868

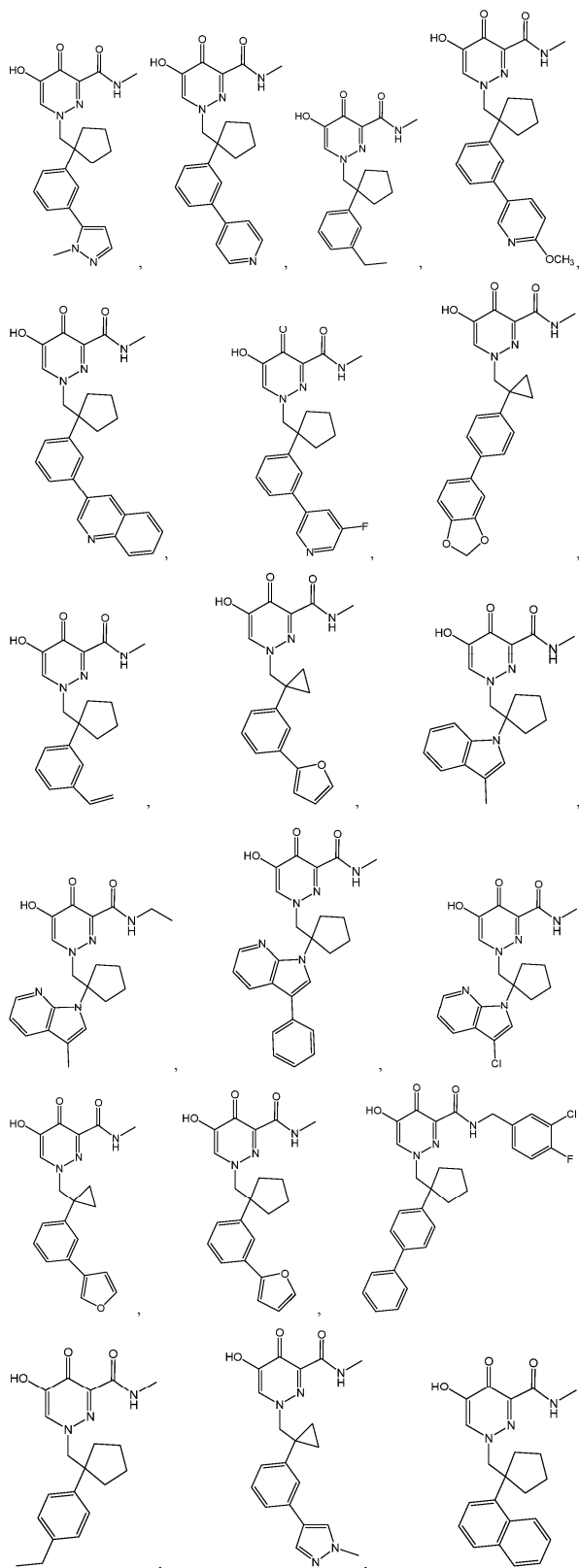


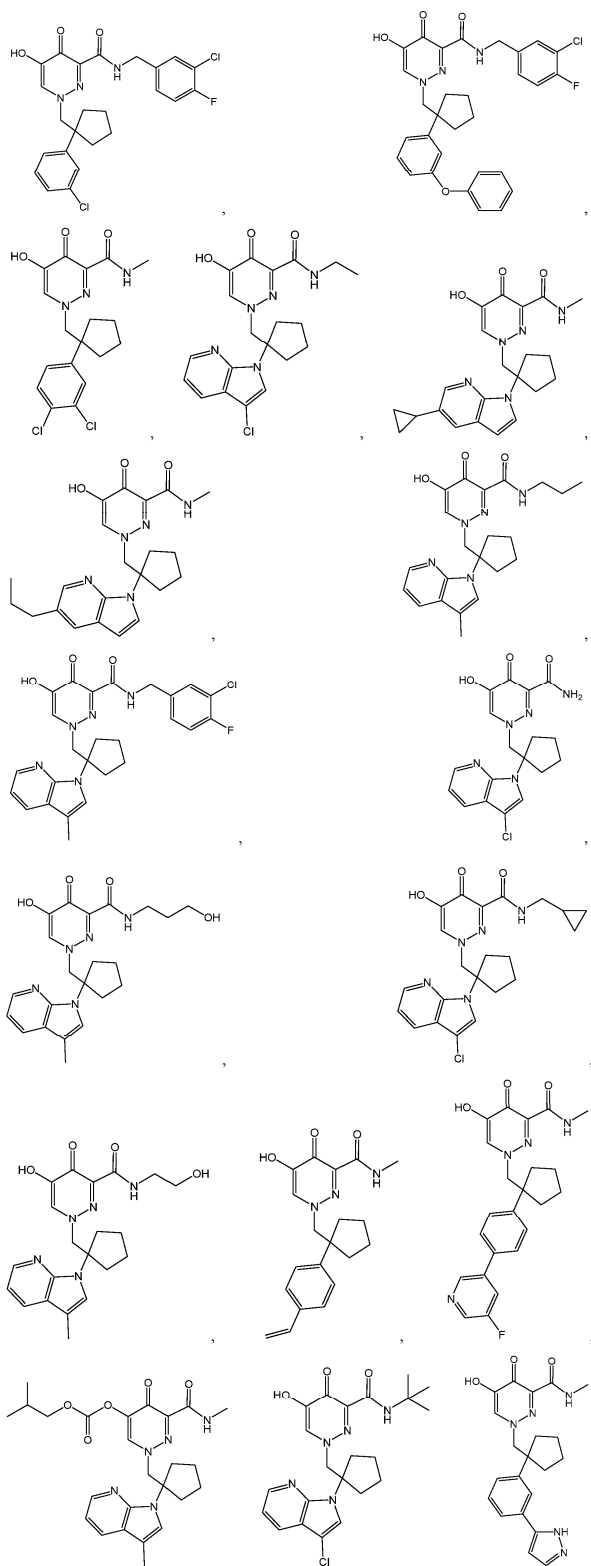


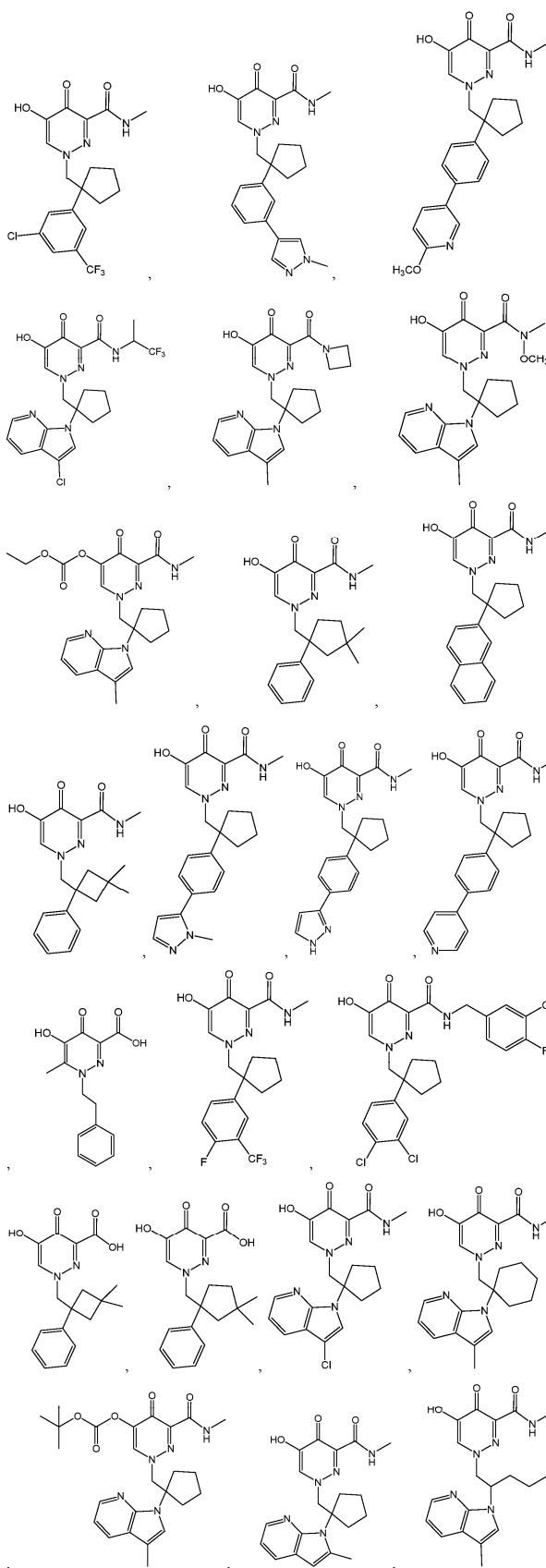


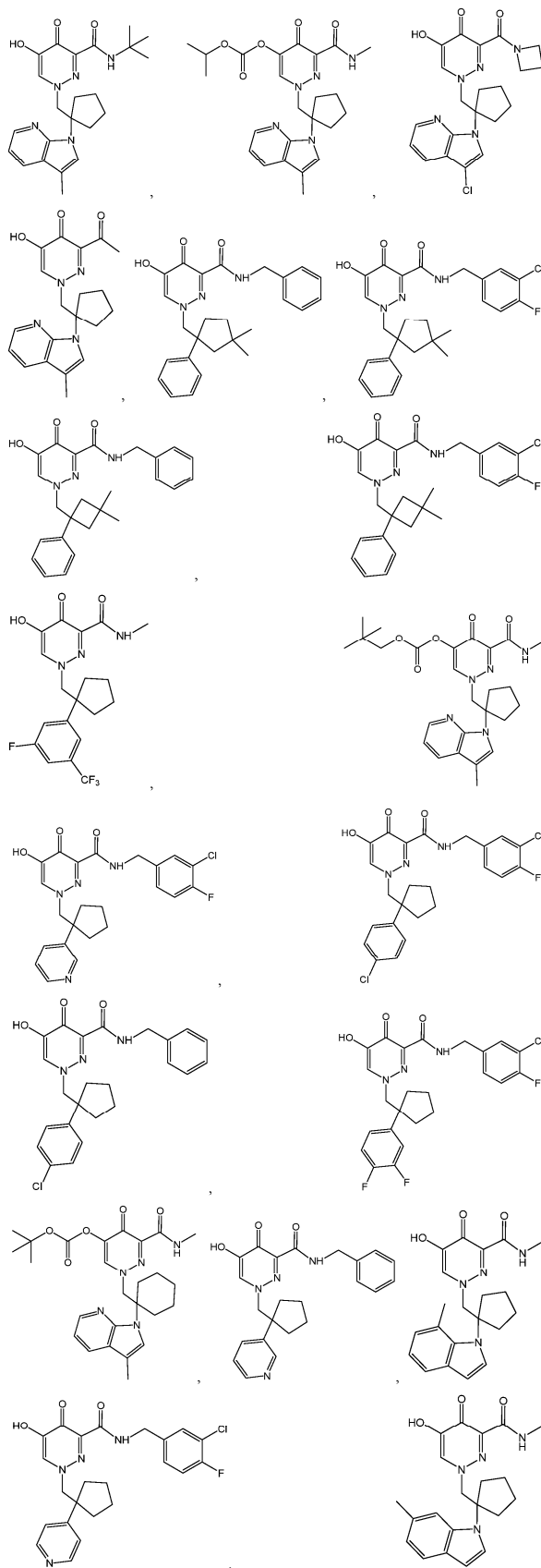


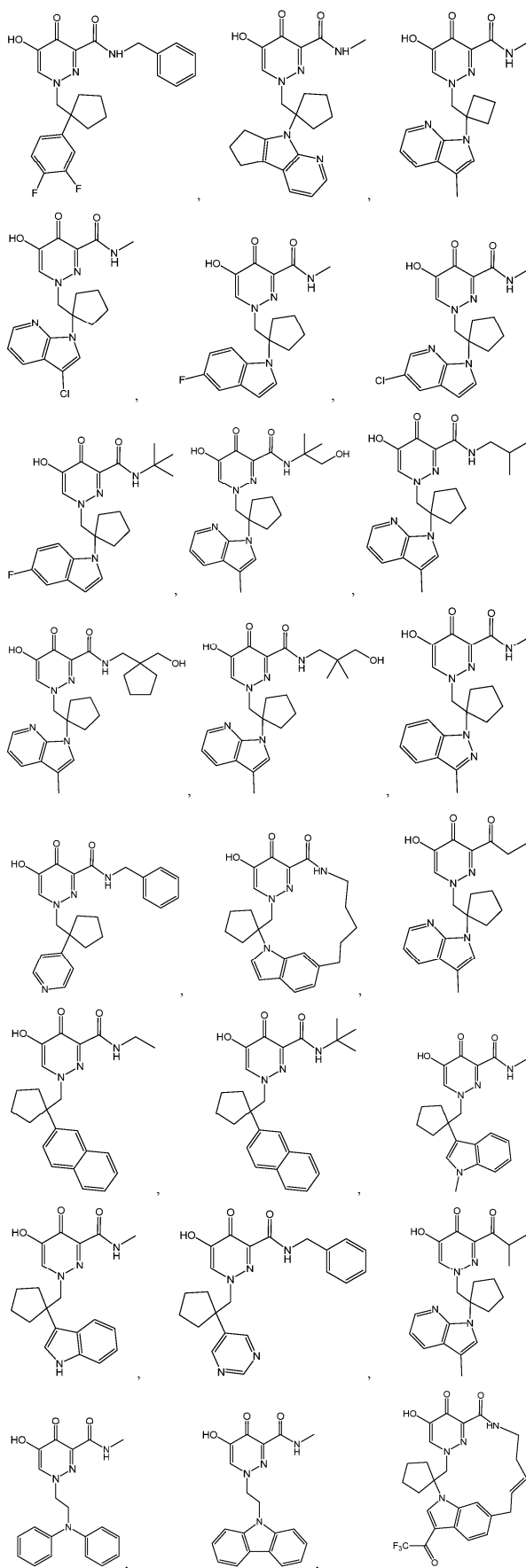


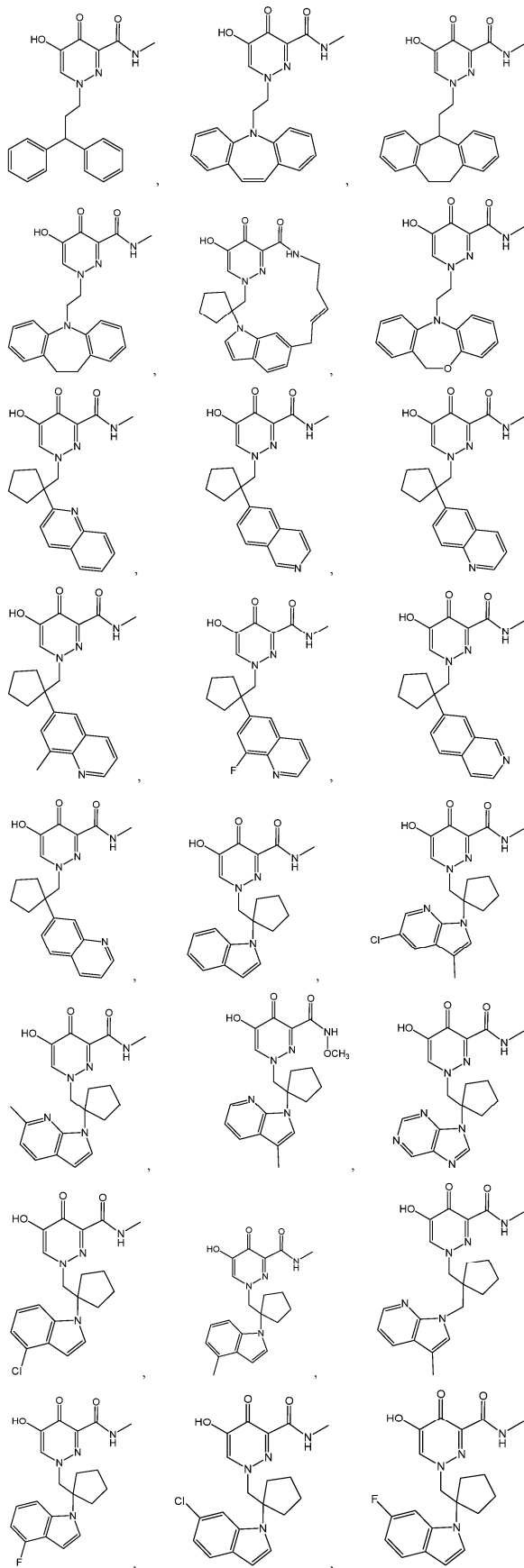


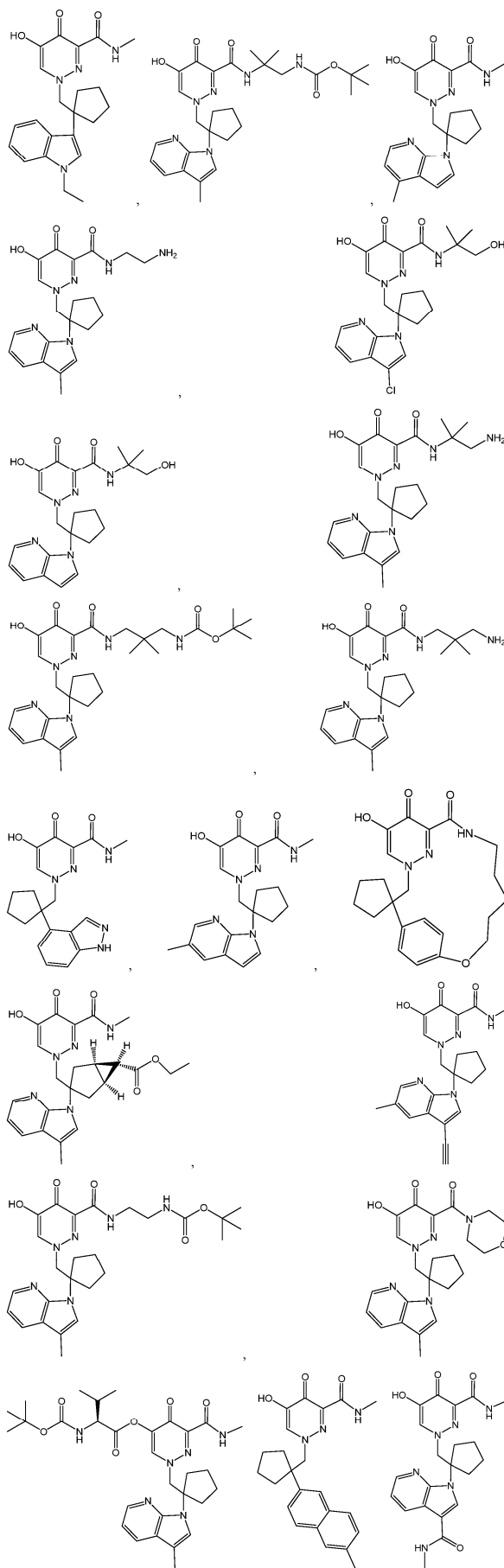


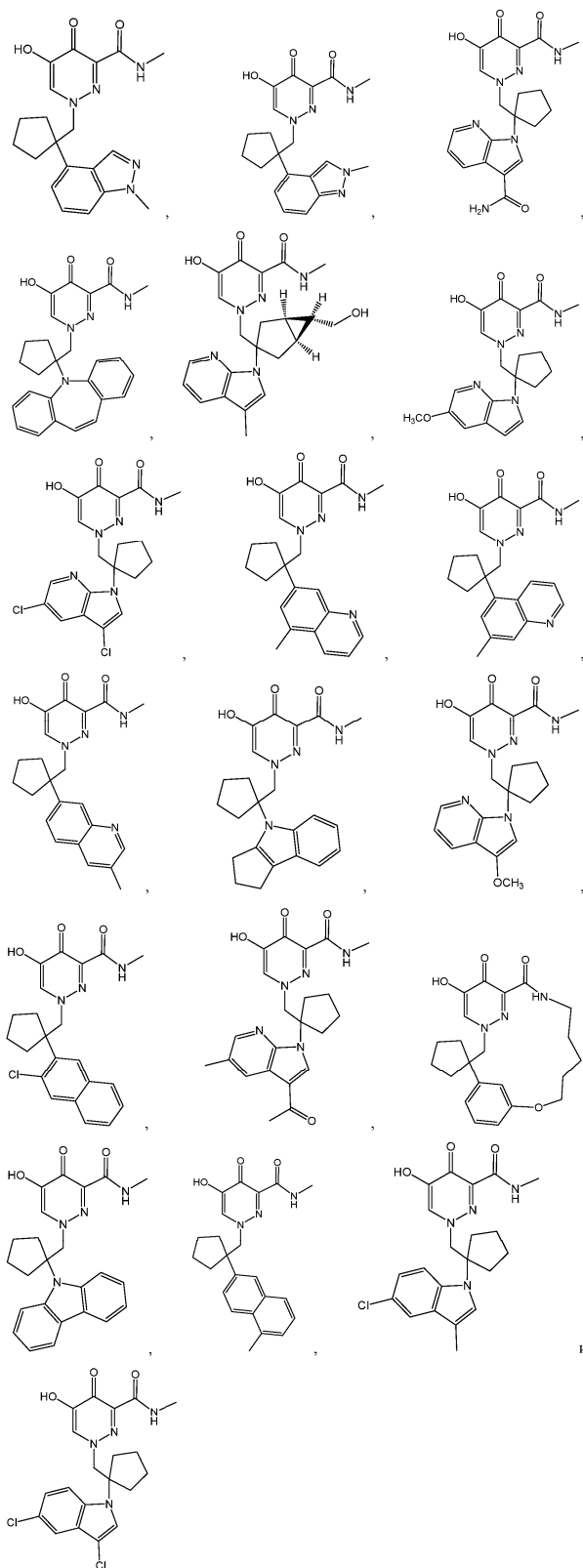




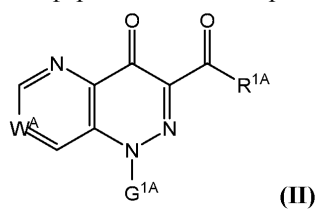




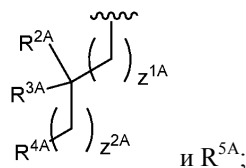




или фармацевтически приемлемая соль любого из указанных выше соединений.
 44. Соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль



где G^{1A} выбран из группы, состоящей из



R^{1A} выбран из группы, состоящей из OR^{6A} ; NH_2 ; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-10} циклоалкилом; C_{6-14} арила; $-NHR^{1AA}$; $-N(C_{1-6} \text{ алкил})(C_{1-6} \text{ алкил})$; 3-18-членного гетероциклила, необязательно замещенного галогеном; и $-N(H)SO_2(C_{1-6} \text{ алкил})$;

или R^{1A} представляет собой R^{10A} ;

R^{1A} выбран из группы, состоящей из

(1) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного OH , NH_2 , галогеном, 3-18-членным гетероциклилом, C_6-C_{14} арилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси или галогеном, 4-14-членным гетероарилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом или C_6-C_{14} арилом, где указанный C_6-C_{14} арил необязательно замещен галогеном, $-N(H)C(=O)O(C_{1-6} \text{ алкил})$ или C_{3-6} циклоалкилом, необязательно замещенным гидроксигруппой C_{1-6} алкилом;

(2) C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного галогеном C_{1-6} алкилом; и

(3) C_6-C_{14} арила, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или $-SO_2(C_{1-6} \text{ алкил})$;

W^A представляет собой $-CH-$ или $-N-$;

R^{2A} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{3A} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

или R^{2A} и R^{3A} , взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, гидроксигруппой C_{1-6} алкилом, $-C(=O)(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ алкил})$ или $-C(=O)N(C_{1-6} \text{ алкил})(C_{1-6} \text{ алкил})$; или 5-6-членный гетероциклил;

R^{4A} выбран из группы, состоящей из

(1) C_{6-14} арила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{3-10} циклоалкилом, C_6-C_{14} арилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, 4-14-членным гетероарилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, галогеном или C_{1-6} алкокси, 3-18-членным гетероциклилом, C_{1-6} алкокси, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси;

(2) C_{3-10} циклоалкила;

(3) C_{3-15} циклоалкенила;

(4) 4-14-членного гетероарила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкинилом, C_{3-10} циклоалкилом, C_6-C_{14} арилом, 4-14-членным гетероарилом, C_{1-6} алкокси, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом, $-C(=O)(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(=O)(\text{галоген} C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(=O)NH_2$ или $-C(=O)NH(C_{1-6} \text{ алкил})$; и

(5) 3-18-членного гетероциклила;

R^{5A} выбран из группы, состоящей из C_{6-14} арила,

состоящей из

(1) C_{6-14} арила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным гидроксигруппой или $-N(C_{1-6} \text{ алкил})(C_{3-10} \text{ циклоалкил})$, C_{3-10} циклоалкилом, C_6-C_{14} арилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, C_6-C_{14} арилом, 3-18-членным гетероциклилом, C_{1-6} алкокси, циано, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси, где указанный C_{1-6} алкокси необязательно замещен C_{3-10} циклоалкилом, 4-14-членным гетероарилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, 3-18-членным гетероциклилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, C_6-C_{14} арилом, C_6-C_{14} арил(C_{1-6} алкил) или $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ алкил})$, C_{1-6} алкокси, галогеном, $-SO_2N(R_A)(R_B)$, где R_A и R_B независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил, $-S(C_6-C_{14} \text{ арил})$, где указанный C_6-C_{14} арил необязательно замещен галогеном, $-SO_2R$, где R представляет собой C_{1-6} алкил или C_6-C_{14} арил, где указанный C_6-C_{14} арил необязательно замещен галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси;

(2) C_{3-10} циклоалкила;

(3) C_{3-15} циклоалкенила;

(4) 4-14-членного гетероарила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом; и

(5) 3-18-членного гетероциклила;

R^{6A} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, $-C(O)R^{7A}$ и $-C(O)NR^{8A}R^{9A}$;

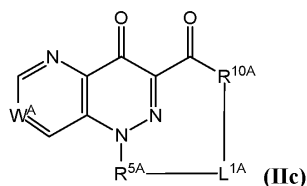
R^{7A} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-15} циклоалкенила, C_{3-15} циклоалкинила, C_{6-14} арила, 4-14-членного гетероарила, 3-18-членного гетероциклила, C_{6-14} арил(C_{1-6} алкила), 4-14-членного гетероарил(C_{1-6} алкила) и 3-18-членного гетероциклил(C_{1-6} алкила);

R^{8A} и R^{9A} независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-15} циклоалкенила, C_{3-15} циклоалкинила, C_{6-14} арила, 4-14-членного гетероарила, 3-18-членного гетероциклила, C_{6-14} арила(C_{1-6} алкила), 4-14-членного гетероари-

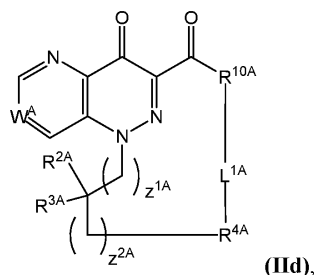
ла(C₁₋₆ алкила) и 3-18-членного гетероциклила(C₁₋₆ алкила);

или R^{8A} и R^{9A}, взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-18-членный гетероциклил;

при этом, если R^{1A} представляет собой R^{10A}, то указанное соединение формулы (II) имеет структуру формулы (IIc) или формулы (IIд)



или



где указанное кольцо, содержащее R^{10A}, L^{1A} и R^{4A}, представляет собой 11-20-членное кольцо, и указанное кольцо, содержащее R^{10A}, L^{1A} и R⁵, представляет собой 11-20-членное кольцо;

R^{10A} представляет собой -CH₂-, -CH=CH-, O (кислород), S (серу) или NR¹¹;

R^{11A} представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

L^{1A} представляет собой -L^{2A}- или -L^{3A}-L^{4A}-L^{5A}-;

L^{2A} выбран из C₁₋₆ алкилена, C₂₋₆ алкенилена, C₁₋₆ гетероалкилена и C₂₋₆ гетероалкенилена;

L^{3A} представляет собой C₁₋₆ алкилен;

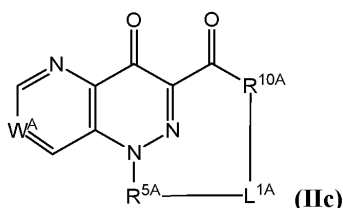
L^{4A} представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, 4-14-членный гетероарил, 3-18-членный гетероциклил, O (кислород), S (серу) или NR^{11A};

L^{5A} представляет собой C₁₋₆ алкилен или C₁₋₆ гетероалкилен;

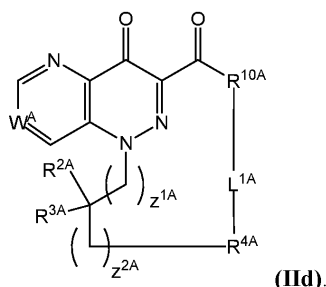
Z^{1A} и Z^{2A} независимо представляют собой 0, 1, 2, 3 или 4,

где каждый гетероарил включает один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и каждый гетероциклил включает от одного до пяти гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

45. Соединение по п.44 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (IIc) или формулы (IIд) или его фармацевтически приемлемая соль



или



46. Соединение по п.45 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L^{2A} представляет собой C₁₋₆ алкилен или C₂₋₆ алкенилен.

47. Соединение по п.45 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L^{2A} представляет собой C₁₋₆ гетероалкилен или C₂₋₆ гетероалкенилен.

48. Соединение по п.45 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L^{2A} представляет собой -(CH₂)₃-O-, -(CH₂)₄-O-, -(CH₂)₅-O-, -(CH₂)₃-S-, -(CH₂)₄-S-, -(CH₂)₅-S-, -(CH₂)₃-NH-, -(CH₂)₄-NH-, -(CH₂)₅-NH-, -(CH₂)(CH=CH)(CH₂)-O-, -(CH₂)₂(CH=CH)(CH₂)-O-, -(CH₂)(CH=CH)(CH₂)₂-O-,

$-(\text{CH}_2)_2(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)_2\text{-O-}$, $-(\text{CH}_2)_2(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)\text{-S-}$, $-(\text{CH}_2)(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)_2\text{-S-}$, $-(\text{CH}_2)_2(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)_2\text{-S}$, $(\text{CH}_2)_2(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)\text{-NH-}$, $-(\text{CH}_2)(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)_2\text{-NH-}$ или $-(\text{CH}_2)_2(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)_2\text{-NH-}$.

49. Соединение по п.45 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L^{2A} представляет собой кислородсодержащий C_3 гетероалкенилен, кислородсодержащий C_4 гетероалкенилен или кислородсодержащий C_5 гетероалкенилен.

50. Соединение по п.45 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

L^{1A} представляет собой $-\text{L}^{3A}-\text{L}^{4A}-\text{L}^{5A}-$;

L^{3A} представляет собой C_{1-4} алкилен;

L^{4A} представляет собой C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил или 4-14-членный гетероарил и

L^{5A} представляет собой C_{1-4} алкилен; или

L^{1A} представляет собой $-\text{L}^{3A}-\text{L}^{4A}-\text{L}^{5A}-$;

L^{3A} представляет собой C_{1-4} алкилен;

L^{4A} представляет собой O (кислород), S (серу) или NR^{11} и

L^{5A} представляет собой C_{1-4} алкилен; или

L^{1A} представляет собой $-\text{L}^{3A}-\text{L}^{4A}-\text{L}^{5A}-$;

L^{3A} представляет собой C_{2-4} алкилен;

L^{4A} представляет собой C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, 4-14-членный гетероарил, 3-18-членный гетероцикл, O (кислород), S (серу) или NR^{11} и

L^{5A} представляет собой C_{2-4} алкилен.

51. Соединение по п.44 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{1A} представляет собой NH_2 , $-\text{NHR}^{1AA}$ или $-\text{N}(C_{1-6} \text{ алкил})(C_{1-6} \text{ алкил})$.

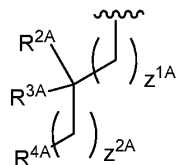
52. Соединение по п.44 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{1A} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкилом.

53. Соединение по п.44 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{1A} представляет собой R^{10A} .

54. Соединение по п.53 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{10A} представляет собой CH_2 .

55. Соединение по п.53 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{10A} представляет собой NR^{11A} .

56. Соединение по п.44 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что G^{1A} представляет собой



57. Соединение по п.56 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{2A} и R^{3A} , взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, гидроксид C_{1-6} алкилом, $-\text{C}(=\text{O})(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})O(C_{1-6} \text{ алкил})$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(C_{1-6} \text{ алкил})(C_{1-6} \text{ алкил})$.

58. Соединение по любому из пп.56, 57 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{4A} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{3-10} циклоалкилом, C_{6-14} арилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, 4-14-членным гетероарилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, галогеном или C_{1-6} алкокси, 3-18-членным гетероциклилом, C_{1-6} алкокси, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси.

59. Соединение по п.58 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{4A} представляет собой фенил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{3-10} циклоалкилом, C_{6-14} арилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, 4-14-членным гетероарилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, галогеном или C_{1-6} алкокси, 3-18-членным гетероциклилом, C_{1-6} алкокси, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси.

60. Соединение по любому из пп.56, 57 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{4A} представляет собой C_{3-10} циклоалкил.

61. Соединение по любому из пп.56, 57 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{4A} представляет собой 4-14-членный гетероарил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{3-10} циклоалкилом, C_{6-14} арилом, 4-14-членным гетероарилом, C_{1-6} алкокси, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом, $-\text{C}(=\text{O})(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{галоген} C_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})O(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(C_{1-6} \text{ алкил})$.

62. Соединение по любому из пп.44-61 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Z^{1A} представляет собой 0 или 1.

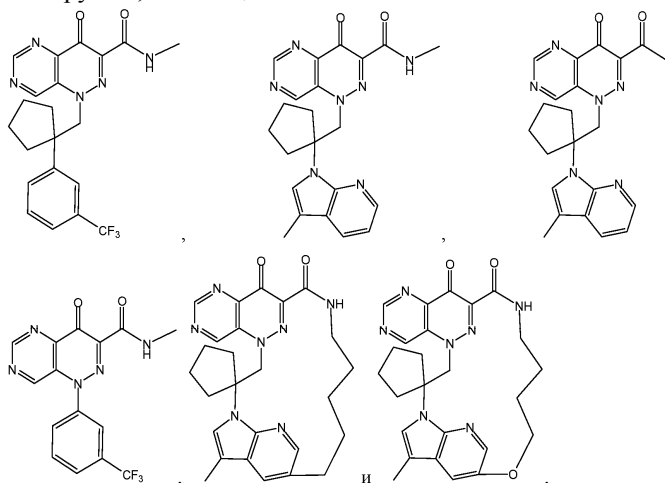
63. Соединение по любому из пп.44-62 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Z^{2A} представляет собой 0 или 1.

64. Соединение по п.44 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что G^{1A} представляет собой R^{5A} .

65. Соединение по п.64 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{5A} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным гидроксильной группой или $-N(C_{1-6} \text{ алкил})(C_{3-10} \text{ циклоалкил})$, C_{3-10} циклоалкилом, C_6-C_{14} арилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, C_6-C_{14} арилом, 3-18-членным гетероциклом, C_{1-6} алкокси, циано, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси, где указанный C_{1-6} алкокси необязательно замещен C_{3-10} циклоалкилом, 4-14-членным гетероарилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, 3-18-членным гетероциклом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, C_6-C_{14} арилом, C_6-C_{14} арил(C_{1-6} алкил) или $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ алкил})$, C_{1-6} алкокси, галогеном, $-SO_2N(R_A)(R_B)$, где R_A и R_B независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил, $-S(C_6-C_{14} \text{ арил})$, где указанный C_6-C_{14} арил необязательно замещен галогеном, $-SO_2R$, где R представляет собой C_{1-6} алкил или C_6-C_{14} арил, где указанный C_6-C_{14} арил необязательно замещен галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси.

66. Соединение по п.65 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{5A} представляет собой фенил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным гидроксильной группой или $-N(C_{1-6} \text{ алкил})(C_{3-10} \text{ циклоалкил})$, C_{3-10} циклоалкилом, C_6-C_{14} арилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, C_6-C_{14} арилом, 3-18-членным гетероциклом, C_{1-6} алкокси, циано, галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси, где указанный C_{1-6} алкокси необязательно замещен C_{3-10} циклоалкилом, 4-14-членным гетероарилом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, 3-18-членным гетероциклом, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, C_6-C_{14} арилом, C_6-C_{14} арил(C_{1-6} алкил) или $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ алкил})$, C_{1-6} алкокси, галогеном, $-SO_2N(R_A)(R_B)$, где R_A и R_B независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил, $-S(C_6-C_{14} \text{ арил})$, где указанный C_6-C_{14} арил необязательно замещен галогеном, $-SO_2R$, где R представляет собой C_{1-6} алкил или C_6-C_{14} арил, где указанный C_6-C_{14} арил необязательно замещен галогеном, галоген C_{1-6} алкилом или галоген C_{1-6} алкокси.

67. Соединение по п.44 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из группы, состоящей из



или фармацевтически приемлемая соль любого из указанных выше соединений.

68. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать репликацию ортомиксовируса, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-67 или его фармацевтически приемлемой соли, а также фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или их комбинацию.

69. Способ облегчения или лечения ортомиксовирусной инфекции, включающий приведение клетки, зараженной ортомиксовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-67 или его фармацевтически приемлемой соли.

70. Способ ингибирования репликации ортомиксовируса, включающий приведение клетки, зараженной ортомиксовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-67 или его фармацевтически приемлемой соли.

71. Способ облегчения или лечения ортомиксовирусной инфекции, включающий введение субъекту, страдающему от ортомиксовирусной инфекции, эффективного количества соединения по любому из пп.1-67 или его фармацевтически приемлемой соли.

72. Способ по любому из пп.69-71, дополнительно включающий приведение в контакт указанной клетки с одним или более дополнительных противовирусных агентов.

73. Способ ингибирования эндонуклеазной активности эндонуклеазы вируса гриппа, включающий приведение активного центра эндонуклеазы в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-67 или его фармацевтически приемлемой соли.

74. Способ по любому из пп.69-72, отличающийся тем, что ортомиксовирусная вирусная инфекция

представляет собой вирус гриппа.

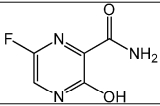
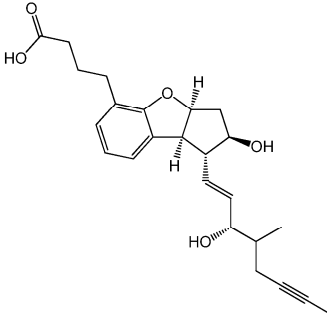
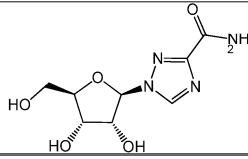
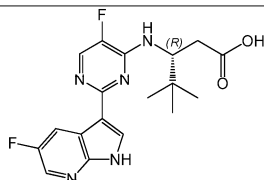
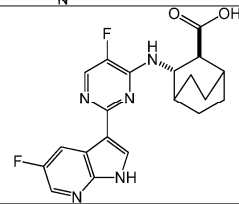
75. Способ по п.72, отличающийся тем, что ортомиксовирусная инфекция представляет собой вирус гриппа и указанные один или более противовирусных агентов выбраны из группы, состоящей из ингибитора нейраминидазы, ингибитора белка M2, ингибитора полимеразы, ингибитора PB2, амантадина, римантадина, занамивира, осельтамивира, перамивира, ланинамивира, октаноата ланинамивира, фавипиравира, флюдазы, ADS-8902, иммуномодулятора, берапроста, Ньюджина (Neugene®), рибавирина, вещества с регистрационным номером CAS 1422050-75-6, вещества с регистрационным номером CAS 1259366-34-1 (VX-787), ФлюМист Квадривалент (FluMist Quadrivalent® (MedImmune)), Флуарикс Квадривалент (Fluarix® Quadrivalent (GlaxoSmithKline)), Флюзон Квадривалент (Fluzone® Quadrivalent (Sanofi Pasteur)), Флюцелвакса (Flucelvax® (Novartis)) и ФлюБлока (FluBlok® (Protein Sciences)).

76. Способ по любому из пп.74, 75, отличающийся тем, что грипп представляет собой грипп А.

77. Способ по любому из пп.74, 75, отличающийся тем, что грипп представляет собой грипп В или грипп С.

78. Способ по любому из пп.74, 75, отличающийся тем, что грипп выбран из группы, состоящей из H1N1, H3N2, H5N1 и H7N9.

Название или номер CAS	Название по IUPAC	Структура
амантадин	амантадин-1-амин	
римантадин	(RS)-1-(1-адамантил)этанамин	
занамивир	(2R,3R,4S)-4-гуанидино-3-(проп-1-ен-2-иламино)-2-((1R,2R)-1,2,3-тригидроксипропил)-3,4-дигидро-2H-пиран-6-карбоновая кислота	
осельтамивир	этил (3R,4R,5S)-5-амино-4-ацетидамо-3-(пентан-3-илокси)-циклогекс-1-ен-1-карбоксилат	
Название или номер CAS	Название по IUPAC	Структура
перамивир	(1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-ацетидамо-2-этилбутил]-4-(диаминометилденамино)-2-гидроксициклопентан-1-карбоновая кислота	
ланинамивир	(4S,5R,6R)-5-ацетидамо-4-карбамаидо-6-[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метоксипропил]-5,6-дигидро-4H-пиран-2-карбоновая кислота	
ланинамивира октаноат	(3R,4S)-3-ацетидамо-4-гуанидино-2-((1S,2S)-2-гидрокси-1-метокси-3-(октаноилокси)пропил)-3,4-дигидро-2H-пиран-6-карбоновая кислота	

Название или номер CAS	Название по IUPAC	Структура
фавипиравир	6-фтор-3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамид	
берапрост	4-[2-гидрокси-1-[(E)-3-гидрокси-4-метилокт-1-ен-6-нил]-2,3,3a,8b-тетрагидро-1H-циклопента[b][1]бензофуран-5-ил]бутановая кислота	
рибавирин	1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	
Название или номер CAS	Название по IUPAC	Структура
1422050-75-6	(R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-пиролло[2,3-b]пиридин-3-у)пиримидин-4-ил)амино)-4,4-диметилпентановая кислота	
VX-787	(2S,3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-пиролло[2,3-b]пиридин-3-у)пиримидин-4-ил)амино)бицикло[2,2,2]октан-2-карбоновая кислота	



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2