

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992543 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.03.24

(51) Int. Cl. C07D 519/00 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.04.24

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРОЛОПИРИМИДИНА, ПРИГОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСА ГРИППА

(31) 62/489,167

(72) Изобретатель:

(32) 2017.04.24

Джейкобсон Ирина К., Физ Майкл
Дэвид, Ли Сэм Ск (US)

(33) US

(86) PCT/US2018/028986

(74) Представитель:

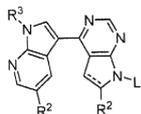
(87) WO 2018/200425 2018.11.01

Медведев В.Н. (RU)

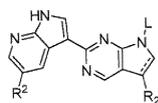
(71) Заявитель:

КОКРИСТАЛ ФАРМА, ИНК. (US)

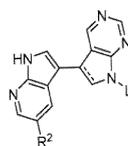
(57) В данном документе предложены способы ингибирования репликации вирусов гриппа в биологическом образце или у пациента, уменьшения количества вируса гриппа в биологическом образце или у пациента и лечения гриппа у пациента, включающие введение в указанный биологический образец или пациенту безопасного и эффективного количества соединения, представленного любой из формул I-III, или его фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтическая композиция содержит безопасное и эффективное количество такого соединения или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.



I



II



III

A1

201992543

201992543

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-559122EA/019

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРОЛОПИРИМИДИНА, ПРИГОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСА ГРИППА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Данное изобретение в целом относится к ингибиторам репликации вируса гриппа и к способам лечения или профилактики инфекции гриппа путем введения ингибиторов пациенту, нуждающемуся в его лечении.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Грипп распространяется по всему миру сезонными эпидемиями, приводя к гибели сотен тысяч людей ежегодно и миллионов в пандемические годы. Например, в 20-м столетии произошли три пандемии гриппа, которые погубили десятки миллионов людей, причем каждая из данных пандемий была вызвана появлением нового штамма вируса в человеческой популяции. Часто данные новые штаммы являются результатом распространения существующего вируса гриппа от других видов животных на людей.

[0003] Грипп главным образом передается от человека человеку через нагруженные вирусом капли, которые образуются, когда зараженные люди кашляют или чихают; данные крупные капельки могут затем оседать на поверхностях слизистой оболочки верхних дыхательных путей восприимчивых индивидуумов, которые находятся вблизи (например, в пределах около 6 футов) от инфицированных людей. Передача может также происходить через прямой контакт или непрямой контакт с секретами органов дыхания, такой как прикосновение к поверхностям, зараженным вирусом гриппа, а затем прикосновение к глазам, носу или рту. Взрослые могут распространять грипп среди других людей в период в диапазоне от 1 дня до появления симптомов до около 5 дней после возникновения симптомов. Маленькие дети и люди с ослабленной иммунной системой могут заразиться в течение 10 и более дней после появления симптомов.

[0004] Вирусы гриппа представляют собой РНК-вирусы семейства *Orthomyxoviridae*, которое включает пять родов: вирус *Influenza A*, вирус *Influenza B*, вирус *Influenza C*, вирус *ISA* и вирус *Thogoto*.

[0005] Род вируса *Influenza A* ответственен за эпидемию сезонного гриппа и пандемического гриппа. Он имеет один вид, вирус гриппа *A*, и дикие водоплавающие птицы являются естественными хозяевами разнообразных типов гриппа *A*. Иногда вирусы передаются

другим видам и могут затем вызывать опустошающие вспышки среди домашней птицы или вызывать пандемии гриппа в человеческой популяции. Вирусы типа А представляют собой наиболее вирулентные патогены человека среди трех типов гриппа и вызывают наиболее тяжелое заболевание. Вирус Influenza А можно подразделить на различные серотипы в зависимости от ответа антител на данные вирусы. Серотипами, которые были подтверждены в человеческой популяции, приведенными в порядке числа известных случаев пандемических смертей среди людей, являются: H1N1 (вызвавший испанский грипп в 1918 г.), H2N2 (вызвавший азиатский грипп в 1957 г.), H3N2 (вызвавший гонконгский грипп в 1968 г.), H5N1 (угроза пандемии в сезон гриппа 2007–2008 гг.), H7N7 (который обладает необычным зоонозным потенциалом), H1N2 (эндемичен у людей и свиней), H9N2, H7N2, H7N3 и H10N7.

[0006] Род вируса Influenza В ответственен за сезонный грипп и имеет один вид, вирус гриппа В. Гриппом В почти исключительно заражаются люди, и он встречается реже, чем грипп А. Единственным другим животным, для которого известна восприимчивость к инфекции гриппа В, является тюлень. Данный тип гриппа мутирует со скоростью в 2–3 раза медленнее, чем тип А, и, следовательно, его генетическое разнообразие выражено в меньшей степени, так что он имеет только один серотип гриппа В. В результате такого отсутствия антигенного разнообразия, иммунитет к гриппу В обычно приобретается в раннем возрасте. Тем не менее, грипп В мутирует в достаточной степени для того, чтобы длительный иммунитет был невозможен. Такая сниженная скорость антигенного изменения в сочетании с ограниченным диапазоном хозяев (препятствующим межвидовой антигенной изменчивости) обеспечивает невозможность возникновения пандемий гриппа В.

[0007] Род вируса Influenza С имеет один вид, вирус гриппа С, который инфицирует людей и свиней, и может вызывать тяжелое заболевание и локальные эпидемии. Тем не менее, грипп С встречается реже, чем другие типы, и, как правило, вызывает легкое заболевание у детей.

[0008] Вирусы гриппа очень похожи по структуре. Геном вируса гриппа состоит из восьми одноцепочечных РНК, упакованных в стержнеобразные структуры различного размера, известные как комплекс рибонуклеопротеинов (RNP). Каждый RNP содержит уникальную вирусную РНК, несколько копий каркасного нуклеопротеина и гетеротримерную вирусную полимеразу, состоящую из субъединиц PA,

PВ1 и PВ2, которая катализирует транскрипцию и репликацию вирусного генома. Недавние биохимические и структурные исследования комплекса полимеразы гриппа дают представление о механистическом понимании кэп-захвата и синтеза РНК с помощью полимеразы гриппа. Вкратце, кэп-связывающий домен PВ2 с начала расщепляет пре-мРНК хозяина, связываясь с их 5' кэп. РА, субъединица эндонуклеазы, затем расщепляет захваченные нуклеотиды пре-мРНК 10–13 ниже по потоку от кэп. Затем субъединица PВ2 вращается примерно на 700, чтобы направить ограниченный праймер в активный сайт полимеразы PВ1. Субъединица PВ1 напрямую взаимодействует с субъединицами PВ2 и РА. Данные субъединицы содержат высококонсервативные домены среди различных штаммов гриппа и привлекают в качестве привлекательной противогриппозной мишени. Помимо полимеразного комплекса, геном гриппа кодирует собственную нейраминидазу (NA), гемагглютинин (HA), нуклеопротеин (NP), матричные белки M1 и M2, и неструктурные белки NS1 и NS2. NA является мишенью для противовирусных препаратов осельтамивир (Тамифлю) и занамивир (Реленза). Данные препараты являются аналогами сиаловой кислоты, которые ингибируют ферментативную активность NA, тем самым замедляя высвобождение вируса потомства из инфицированных клеток.

[0009] Грипп приводит к прямым издержкам из-за потери производительности труда и сопутствующего лечения, а также к непрямым издержкам, обусловленным профилактическими мерами. В Соединенных Штатах на грипп приходится более 10 миллиардов долларов в год, хотя, согласно произведенным оценкам, будущая пандемия может привести к сотням миллиардов долларов прямых и косвенных издержек. Профилактические издержки также высоки. Правительства во всем мире израсходовали миллиарды долларов США на подготовку и планирование потенциальной пандемии птичьего гриппа H5N1, что связано с расходами на приобретение лекарственных средств и вакцин, а также с разработкой тренировочных мероприятий на случай стихийных бедствий и стратегий улучшения пограничного контроля.

[0010] Современные варианты лечения гриппа включают вакцинацию и химиотерапию, или химиопрофилактику с использованием противовирусных препаратов. Вакцинация против гриппа с помощью противогриппозной вакцины часто рекомендуется для групп высокого риска, таких как дети и пожилые люди, или людей, страдающих астмой, диабетом или заболеванием сердца. Однако, существует возможность

заболевания гриппом, даже будучи вакцинированным. Рецептуру вакцины изменяют каждый сезон для нескольких конкретных штаммов гриппа, но она просто не может включать все штаммы, активно инфицирующие людей по всему миру в данный сезон. Производителям требуется около шести месяцев, чтобы разработать и произвести миллионы доз, необходимых для борьбы с сезонными эпидемиями; время от времени новый или не получивший достаточного внимания штамм становится заметным в указанный период времени и инфицирует людей, хотя они были вакцинированы (как в случае вспышки гриппа H3N2 в провинции Фуцзянь в сезон гриппа 2003–2004 гг.). Также возможно инфицирование непосредственно перед вакцинацией и развитие заболевания из-за того же самого штамма, от которого должна защитить вакцина, поскольку для того, чтобы вакцина достигла эффективности может потребоваться две недели.

[0011] Кроме того, эффективность данных вакцин против гриппа непостоянна. Из-за высокой частоты мутации вируса конкретная вакцина против гриппа обычно обеспечивает защиту не более чем на несколько лет. Вакцина, составленная на один год, может оказаться неэффективной в следующем году, поскольку вирус гриппа быстро меняется со временем, и различные штаммы начинают доминировать над другими штаммами.

[0012] Кроме того, из-за отсутствия РНК-корректирующих ферментов РНК-зависимая РНК-полимераза ВРНК вируса гриппа делает одну ошибку однонуклеотидной вставки приблизительно на каждые 10 тысяч нуклеотидов, что представляет собой приблизительную длину ВРНК вируса гриппа. Следовательно, почти каждый новый вирус гриппа является мутантно-антигенным дрейфом. Разделение генома на восемь отдельных сегментов ВРНК делает возможным смешение или рекомбинацию ВРНК, если более чем одна клетка инфицирована более чем одной вирусной линией. Являющееся результатом этого быстрое изменение в генетике вируса приводит к антигенным сдвигам и дает возможность вирусу инфицировать новые виды хозяев и быстро преодолевать защитный иммунитет.

[0013] Противовирусные лекарственные средства также могут быть использованы для лечения гриппа, причем ингибиторы нейраминидазы являются особенно эффективными, но вирусы могут развить устойчивость к одобренным противовирусным NA лекарственным средствам. Кроме того, появление вирусов пандемического гриппа А, резистентных ко многим лекарственным средствам, хорошо задокументировано. Лекарственно-устойчивый пандемический грипп А

становится серьезной угрозой общественному здоровью. В дополнение к лекарственно-устойчивым вирусам гриппа А ингибиторы нейраминидазы одобрены для лечения ранней инфекции гриппа (в течение 48 часов после появления симптомов гриппа).

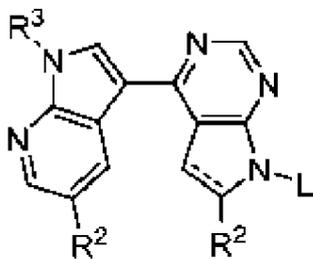
[0014] Таким образом, все еще существует потребность в лекарственных средствах для лечения инфекций гриппа, таких как лекарственные средства с расширенным терапевтическим окном и/или сниженным порогом чувствительности к титру вируса.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

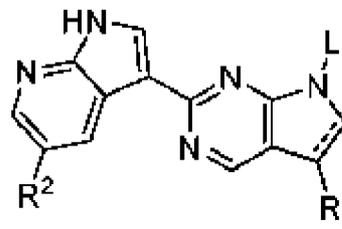
[0015] Настоящее изобретение, в общем, относится к способам лечения гриппа, к способам ингибирования репликации вирусов гриппа, к способам уменьшения количества вирусов гриппа, а также к соединениям и композициям, которые могут быть использованы для таких способов.

[0016] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования репликации вирусов гриппа в биологическом образце или у пациента. В одном варианте реализации, способ включает введение указанному биологическому образцу или пациенту безопасного и эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе.

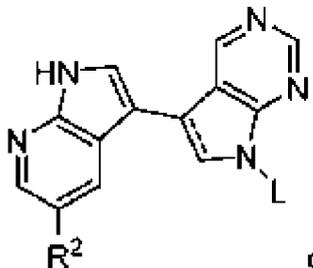
[0017] В данном документе, представлены соединения, имеющие структуру любой из Формул I-III:



Формула I,



Формула II, или



Формула III

где пунктирная линия представляет собой простую или двойную связь, L представляет собой: i) H, ii) $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкил- $CONR_2$, $-C_{1-6}$ алкил- $CONR_2$, C_{1-6} алкил- CO_2R , C_{1-6} алкил- COR , C_{1-6} алкил- $NRC(O)NR_2$, C_{1-6} алкил- $NRC(O)OR$, C_{1-6} алкил- $NRC(O)R$ и C_{1-6} алкил- NR_2 , при этом C_{2-6} алкил может необязательно включать двойную связь;

iii) C_{5-6} циклоалкил- $CONR_2$, C_{5-6} циклоалкил- $CONR_2$, C_{5-6} циклоалкил- CO_2R , C_{5-6} циклоалкил- COR , C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)NR_2$, C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)OR$, C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)R$ и C_{5-6} циклоалкил- NR_2 , причем циклоалкильное кольцо может быть замещено от одной до трех C_{1-6} алкильными группами и при этом C_{5-6} циклоалкильное кольцо может необязательно включать двойную связь, кислород или группу NR ;

iv) $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- $CONR_2$, $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- $CONR_2$, $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- CO_2R , $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- COR , $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)NR_2$, $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)OR$, $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)R$ и $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- NR_2 , причем циклоалкильное кольцо может быть замещено от одной до трех C_{1-6} алкильными группами, и при этом C_{5-6} циклоалкильное кольцо может необязательно включать двойную связь, атом кислорода или азота;

v) 2.2.2-бициклооктил- $CONR_2$, 2.2.2 бициклооктил- $CONR_2$, 2.2.2-бициклооктил- CO_2R , 2.2.2 -бициклооктил- COR , 2.2.2-бициклооктил- $NRC(O)NR_2$, 2.2.2-бициклооктил- $NRC(O)OR$, 2.2.2-бициклооктил- $NRC(O)R$ и 2.2.2-бициклооктил- NR_2 , причем 2.2.2-бициклооктильное кольцо может необязательно включать двойную связь; R представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил- CO_2R^1 , $-CO_2R^1$, $CON(R^1)_2$, или C_{1-6} алкил- $CON(R^1)_2$, и R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой H , галоген, $-CN$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, CO_2R , $CONR_2$, фенил, пиридинил, тиофенил, фуранил или имидазолил, при этом фенил, пиридинил, тиофенил, фуранил или имидазолил необязательно замещены одним или более (например, 1 или 2) заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксигруппы, C_{1-6} алкокси, C_{2-8} алкоксиалкила, алкоксикарбонила, C_{1-8} алкила, арилалкоксикарбонила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбокси, галогена, галогеналкила (например, CF_3), N_3 , CN , $N(R')_2$, SR' , $OCOR'$, $N(COR')R'$, $N(COR')COR'$, $SCOR'$, $S(O)_2NR'_2$, $S(O)_2R'$, и каждый R' независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой H или $-SO_2$ -фенил, где фенил необязательно замещен одним или более (например, один или два) заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксигруппы, C_{1-6} алкокси, C_{2-8} алкоксиалкила, алкоксикарбонила, C_{1-8} алкила, арилалкоксикарбонила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбокси, галогена, галогеналкила (например, CF_3), N_3 , CN , $N(R')_2$, SR' , $OCOR'$, $N(COR')R'$, $N(COR')COR'$, $SCOR'$, $S(O)_2NR'_2$, $S(O)_2R'$, и каждый

R' независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил; где C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил или фрагмент C₂₋₆ алкинила, где он происходит, необязательно может быть замещен от одного до трех заместителей, которые далее не замещены и которые независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из-CN, тио, арил-C₁₋₆ алкила, пиридинила, этоксиметилпиридинила, индолинила, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкил-C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ циклоалкила, -C₁₋₆ тиаалкила, C₁₋₆ галогеналкила, -C₁₋₆ гидроксипалкила, -C₁₋₆ алкокси, -C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкокси, -C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкокси, CO₂H, CO₂C₁₋₆ алкила, CO₂NH₂, CO₂NHC₁₋₆алкила и-CO₂N(C₁₋₆ алкила)₂; и

при этом, если две алкильные группы находятся на амидной группе, они могут необязательно вместе образовывать 5-7 - членное кольцо с атомом азота амидного фрагмента;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[0018] В другом варианте реализации, способ включает введение биологическому образцу или пациенту безопасного и эффективного количества соединения, представленного Формулами I-III.

[0019] В другом варианте реализации, настоящее изобретение относится к способу уменьшения количества вирусов гриппа в биологическом образце или у пациента. Способ включает введение указанному биологическому образцу или пациенту безопасного и эффективного количества соединения, представленного любой из Формул I-III, каждое из которых независимо является таким, как описано выше.

[0020] В еще одном варианте реализации, настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики гриппа у пациента, включающему введение указанному пациенту безопасного и эффективного количества соединения, представленного Формулами I-III, каждое из которых независимо является таким, как описано выше.

[0021] В еще одном варианте реализации, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, представленное любой из Формул I-III, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель, причем каждое из значений переменных в Формулах независимо является такими, как описано выше для соединений в соответствии с данным изобретением.

[0022] В данном изобретении также предлагается применение соединения, описанного в данном документе, для ингибирования репликации вирусов гриппа в биологическом образце или у пациента, для уменьшения количества вирусов гриппа в биологическом образце

или у пациента, или для лечения гриппа у пациента.

[0023] В данном документе также предлагается применение соединения, описанного в данном документе, для изготовления лекарственного средства для лечения гриппа у пациента, для уменьшения количества вирусов гриппа в биологическом образце или у пациента, или для ингибирования репликации вирусов гриппа в биологическом образце или у пациента.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0024] В данном документе предоставлены соединения и их применение для лечения или профилактики инфекции гриппа. Также предоставлены способы применения соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтически приемлемых композиций, содержащих такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для ингибирования репликации вирусов гриппа в биологическом образце или у пациента, для уменьшения количество вирусов гриппа (снижение титра вируса) в биологическом образце или у пациента, а также для лечения гриппа у пациента.

[0025] Настоящее изобретение будет лучше понято со ссылкой на следующие определения.

Определения и общая терминология

[0026] Для целей настоящего раскрытия химические элементы определены в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75-е издание. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в «Organic Chemistry», Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и «March's Advanced Organic Chemistry», 5-е издание, под редакцией Smith, MB и March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0027] Как описано в данном документе, соединения в соответствии с данным изобретением могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, например, проиллюстрированными в целом ниже, или на примере конкретными классами, подклассами и видами в соответствии с данным изобретением. Понятно, что фраза «необязательно замещенный» используется взаимозаменяемо с фразой «замещенный или незамещенный». Как правило, термин «замещенный», предшествует ли ему термин «необязательно» или нет, относится к замене одного или более водородных радикалов в данной структуре радикалом указанного

заместителя. Если не указано иное, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы. Когда более чем одно положение в данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении. В случае, если термин «необязательно замещенный» предшествует перечню, то указанный термин относится ко всем последующим замещаемым группам в данном перечне. Если радикал или структура заместителя не идентифицированы или не определены как «необязательно замещенные», радикал или структура заместителя является незамещенным. Например, если X является необязательно замещенным C₁-C₃алкилом или фенилом; X может быть необязательно замещенным C₁-C₃ алкилом или необязательно замещенным фенилом. Аналогичным образом, если термин «необязательно замещенный» следует за перечнем, указанный термин также относится ко всем замещаемым группам в предыдущем перечне, если не указано иное. Например: если X представляет собой C₁-C₃ алкил или фенил, где X необязательно и независимо замещен J^x, тогда и C₁-C₃алкил и фенил могут быть необязательно замещены J^x. Как очевидно для специалиста в данной области техники, такие группы, как H, галоген, NO₂, CN, NH₂, OH или OCF₃, не будут замещаемыми группами.

[0028] Фраза «до», в контексте данного документа, относится к нулю или любому целому числу, которое равно или меньше числа, следующего за фразой. Например, «до 3» означает любое из 0, 1, 2 и 3. Как описано в данном документе, указанный диапазон атомов включает любое целое число. Например, группа из 1-4 атомов может иметь 1, 2, 3 или 4 атома.

[0029] Выбор заместителей и комбинаций заместителей, предусмотренных данным раскрытием, являются такими, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. Термин «стабильный», в контексте данного документа, относится к соединениям, которые практически не изменяются, когда подвергаются действию условий, обеспечивающих их получение, обнаружение и, в частности, их восстановление, очистку и использование для одной или более целей, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах реализации, стабильное соединение или химически возможное соединение представляет собой соединение, которое практически не изменяется при хранении при температуре 40°C или ниже, в отсутствие влаги или других химически активных условий, в течение по меньшей мере недели. Рассматриваются только

те варианты выбора и комбинации заместителей, которые приводят к стабильной структуре. Такой выбор и комбинации будут очевидны для специалистов в данной области техники и могут быть определены без излишних экспериментов.

[0030] Термин «алифатический» или «алифатическая группа», в контексте данного документа, означает линейную (то есть неразветвленную) или разветвленную углеводородную цепь, которая полностью насыщена или содержит один или более фрагментов ненасыщенности, но является неароматической. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1–20 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1–10 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1–8 алифатических атомов углерода. В еще других вариантах реализации, алифатические группы содержат 1–6 алифатических атомов углерода, а в еще других вариантах реализации, алифатические группы содержат 1–4 алифатических атомов углерода. Алифатические группы могут быть линейными или разветвленными, замещенными или незамещенными алкильными, алкенильными или алкинильными группами. Конкретные примеры включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, изопропил, н-пропил, втор-бутил, винил, н-бутенил, этинил и трет-бутил, и ацетилен.

[0031] Используемый в данном документе термин «алкил» означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью. Термин «алкенил», в контексте данного документа, означает углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий одну или более двойных связей. Термин «алкинил», в контексте данного документа, означает углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий одну или более тройных связей. Каждый из «алкила», «алкенила» или «алкинила», используемых в данном документе, может быть необязательно замещен, как указано ниже. В некоторых вариантах реализации, «алкил» представляет собой C_1 – C_6 алкил или C_1 – C_4 алкил. В некоторых вариантах реализации «алкенил» представляет собой C_2 – C_6 алкенил или C_2 – C_4 алкенил. В некоторых вариантах реализации «алкинил» представляет собой C_2 – C_6 алкинил или C_2 – C_4 алкинил.

[0032] Термин «циклоалифатический» (или «карбоцикл», или «карбоциклил», или «карбоциклический») относится к неароматической углеродсодержащей кольцевой системе, которая может быть насыщенной или содержит одну или более фрагментов ненасыщенности, имея от

трех до четырнадцати кольцевых атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения, число атомов углерода составляет от 3 до 10. В некоторых вариантах реализации изобретения, число атомов углерода составляет от 4 до 7. В еще других вариантах реализации изобретения, число атомов углерода составляет 5 или 6. Термин включает моноциклические, бициклические или полициклические, конденсированные, спиро или мостиковые карбоциклические кольцевые системы. Термин также включает полициклические кольцевые системы, в которых карбоциклическое кольцо может быть «конденсировано» с одним или более неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами, или одним или более ароматическими кольцами или их комбинацией, причем радикал или точка присоединения находятся на карбоциклическом кольце. «Конденсированные» бициклические кольцевые системы содержат два кольца, которые имеют два соседних кольцевых атома. Мостиковые бициклические группы включают два кольца, которые имеют три или четыре соседних кольцевых атома. Спиروбициклические кольцевые системы имеют один кольцевой атом. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклоалкильные и циклоалкенильные группы. Конкретные примеры включают, но не ограничиваются ими, циклогексил, циклопентенил, циклопропил и циклобутил.

[0033] Используемый в данном документе термин «гетероцикл» (или «гетероциклил», или «гетероциклический», или «неароматический гетероцикл») относится к неароматической кольцевой системе, которая может быть насыщенной или содержать одну или более фрагментов ненасыщенности, имеющих от трех до четырнадцать кольцевых атомов, в которых один или более кольцевых атомов углерода заменены гетероатомом, таким как, N, S или O, и каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов. В некоторых вариантах реализации неароматические гетероциклические кольца содержат до трех гетероатомов, выбранных из N, S и O в кольце. В других вариантах реализации неароматические гетероциклические кольца содержат до двух гетероатомов, выбранных из N, S и O в кольцевой системе. В еще других вариантах реализации неароматические гетероциклические кольца содержат до двух гетероатомов, выбранных из N и O в кольцевой системе. Термин включает моноциклические, бициклические или полициклические конденсированные, спиро или мостиковые гетероциклические кольцевые системы. Термин также включает полициклические кольцевые системы, в которых

гетероциклическое кольцо может быть сконденсировано с одним или более неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами, или одним или более ароматическими кольцами или их комбинацией, причем радикал или точка присоединения находится на гетероциклическом кольце. Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, азепанил, диазепанил, триазепанил, азоканил, диазоканил, триазоканил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, оксазоканил, оксазепанил, тиазепанил, тиазоканил, бензимидазолонил, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиофенил, морфолино, включая, например, 3-морфолино, 4-морфолино, 2-тиоморфолино, 3-тиоморфолино, 4-тиоморфолино, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-тетрагидропиперазинил, 2-тетрагидропиперазинил, 3-тетрагидропиперазинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 1-пиразолинил, 3-пиразолинил, 4-пиразолинил, 5-пиразолинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2-тиазолидинил, 3-тиазолидинил, 4-тиазолидинил, 1-имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 4-имидазолидинил, 5-имидазолидинил, индолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, бензотиоланил, бензодитианил, 3-(1-алкил)бензимидазол-2-онил и 1,3-дигидроимидазол-2-онил.

[0034] Термин «арил» (или «арильное кольцо» или «арильная группа»), используемый отдельно или как часть большего фрагмента, как в «аралкиле», «аралкокси», «арилоксиалкиле» или «гетероариле», относится как к карбоциклическим, так и гетероциклическим ароматическим кольцевым системам.

[0035] Группы «карбоциклическое ароматическое кольцо» или «карбоциклическое арильное кольцо» имеют только кольцевые атомы углерода (обычно от шести до четырнадцати или от шести до десяти) и включают моноциклические ароматические кольца, такие как фенильные и конденсированные полициклические ароматические кольцевые системы, в которых два или более карбоциклических ароматических кольца сконденсированы друг с другом. Примеры включают 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил и 2-антрацил. Также в объем термина «карбоциклическое ароматическое кольцо» или «карбоциклический ароматический», как он используется в данном документе, входит группа, в которой ароматическое кольцо «конденсировано» с одним или более неароматическими кольцами

(карбоциклическими или гетероциклическими), например, инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил, где радикал или точка присоединения находятся на ароматическом кольце.

[0036] Термины «гетероарил», «гетероароматический», «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа», «ароматический гетероцикл» или «гетероароматическая группа», используемые отдельно или как часть большей части, как в «гетероаралкиле» или «гетероарилалкокси», относятся к гетероароматическим кольцевым группам, имеющим от пяти до четырнадцати членов, включая моноциклические гетероароматические кольца и полициклические ароматические кольца, в которых моноциклическое ароматическое кольцо конденсировано с одним или более другими ароматическими кольцами. Гетероарильные группы имеют один или более кольцевых гетероатомов. Также в объем термина «гетероарил», как он используется в данном документе, входит группа, в которой ароматическое кольцо «сконденсировано» с одним или более неароматическими кольцами (карбоциклическими или гетероциклическими), где радикал или точка присоединения находятся на ароматическом кольце. Бициклическое 6,5 гетероароматическое кольцо, в контексте данного документа, например, представляет собой шестичленное гетероароматическое кольцо, конденсированное со вторым пятичленным кольцом, где радикал или точка присоединения находятся на шестичленном кольце. Примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, имидазолил, пирролил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил или тиадиазолил, включая, например, 2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксадиазолил, 5-оксадиазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-пиразолил, 4-пиразолил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 3-пиридазинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-триазолил, 5-триазолил, тетразолил, 2-тиенил, 3-тиенил, карбазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, бензотриазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, изохинолинил, индолил, изоиндолил, акридинил, бензизоксазолил, изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, пуринил, пиразинил, 1,3,5-триазинил, хинолинил

(например, 2-хинолинил, 3-хинолинил, 4-хинолинил) и изохинолинил (например, 1-изохинолинил, 3-изохинолинил или 4-изохинолинил).

[0037] Термин «цикло», «циклический», «циклическая группа» или «циклический фрагмент», в контексте данного документа, включает моно-, би- и трициклические кольцевые системы, включая циклоалифатический, гетероциклоалифатический, карбоциклический арил или гетероарил, каждый из которых был определен ранее.

[0038] Термин «бициклическая кольцевая система», в контексте данного документа, включает 8-12 (например, 9, 10 или 11) членных структур, которые образуют два кольца, причем два кольца имеют по меньшей мере один общий атом (например, 2 общих атома), Бициклические кольцевые системы включают бициклоалифатические соединения (например, бициклоалкил или бициклоалкенил), бициклогетероалифатические соединения, бициклические карбоциклические арилы и бициклические гетероарилы.

[0039] Термин «мостиковая бициклическая кольцевая система», в контексте данного документа, относится к бициклической гетероциклоалифатической кольцевой системе или бициклической циклоалифатической кольцевой системе, в которой кольца являются мостиковыми. Примеры мостиковых бициклических кольцевых систем включают, но не ограничиваются ими, адамантанил, норборнанил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.3.1]нонил, бицикло[3.2.3]нонил, 2-окса-бицикло[2.2.2]октил, 1-азабицикло[2.2.2]октил, 3-азабицикло[3.2.1]октил и 2,6-диокса-трицикло[3.3.1.03,7]нонил. Мостиковая бициклическая кольцевая система может необязательно включать двойную связь в мостиковой бициклической кольцевой системе. Мостиковая бициклическая кольцевая система может быть необязательно замещена одним или более заместителями, такими как алкил (включая карбоксиалкил, гидроксикалкил и галогеналкил, такой как трифторметил), алкенил, алкинил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, карбоциклил арил, гетероарил, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, (карбоциклический арил)окси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероаралкилокси, ароил, гетероароил, нитро, карбокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси, аминокарбонил, алкилкарбониламин, циклоалкилкарбониламино, (циклоалкилалкил)карбониламин, (карбоциклический арил)карбониламино, аралкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)карбониламино, (гетероциклоалкилалкил)карбониламино, гетероарилкарбониламино,

гетероаралкилкарбониламино, циано, галоген, гидроксид, ацил, меркапто, алкилсульфанил, сульфокси, мочевино, тиомочевино, сульфоамид, сульфамид, оксо или карбамоил.

[0040] Термин «мостик», в контексте данного документа, относится к связи или атому, или неразветвленной цепи атомов, соединяющим две разные части молекулы. Два атома, которые связаны через мостик (обычно, но не всегда, два третичных атома углерода), обозначают как «узлы мостика».

[0041] Используемый в данном документе термин «спиро» относится к кольцевым системам, имеющим один атом (обычно четвертичный углерод) в качестве единственного общего атома между двумя кольцами.

[0042] Термин «кольцевой атом» представляет собой атом, такой как С, N, O или S, который находится в кольце ароматической группы, циклоалкильной группы или неароматического гетероциклического кольца.

[0043] «Замещаемый кольцевой атом» в ароматической группе представляет собой кольцевой атом углерода или азота, связанный с атомом водорода. Водород может быть необязательно замещен подходящим заместителем. Таким образом, термин «замещаемый кольцевой атом» не включает кольцевые атомы азота или углерода, которые являются общими в случае двух сконденсированных колец. Кроме того, «замещаемый кольцевой атом» не включает кольцевые атомы углерода или азота, когда из структуры следует, что они уже присоединены к фрагменту, отличному от водорода.

[0044] Термин «гетероатом» означает один или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного азота или замещаемый азот гетероциклического кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR⁺ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

[0045] Используемый в данном документе необязательно замещенный аралкил может быть замещен как в алкильной, так и в арильной части. Если не указано иное, как используется в данном документе, необязательно замещенный аралкил необязательно замещен в арильной части.

[0046] В некоторых вариантах реализации алифатическая или гетероалифатическая группа, или неароматическое гетероциклическое кольцо могут содержать один или более заместителей. Подходящие

заместители на насыщенном углероде алифатической или гетероалифатической группы, или неароматического гетероциклического кольца выбраны из перечисленных выше, например, в определениях составных структур, обсуждаемых в данном документе. Некоторые подходящие заместители включают заместители, перечисленные как подходящие для ненасыщенного углерода карбоциклической арильной или гетероарильной группы, и дополнительно включают следующее: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2$ (алкил), $=NNHSO_2$ (алкил) или $=NR^*$, где каждый R^* независимо выбран из водорода или необязательно замещенного C_{1-6} алкила. Необязательные заместители на алифатической группе R^* выбраны из NH_2 , $NH(C_{1-4}$ алифатической группы), $N(C_{1-4}$ алифатической группы) $_2$, галогена, C_{1-4} алифатической группы, OH , $O(C_{1-4}$ алифатической группы), NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ алифатической группы), O (галоген C_{1-4} алифатической группы) или галоген (C_{1-4} алифатической группы), где каждый из вышеуказанных C_{1-4} алифатических групп R^* являются незамещенными.

[0047] В некоторых вариантах реализации необязательные заместители азота неароматического гетероциклического кольца включают $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ или $-NR^+SO_2R^+$; причем R^+ представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алкилом, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный $-O(Ph)$, необязательно замещенный $-CH_2(Ph)$, необязательно замещенный $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$; необязательно замещенный $-CH=CH(Ph)$; или незамещенное 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо, имеющее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота или серы, или два независимых вхождения R^+ для одного и того же заместителя или различных заместителей, взятых вместе с атомом(ами) с которым связана каждая группа R^+ , образуют 5-8-членное гетероциклическое, карбоциклическое арильное или гетероарильное кольцо или 3-8-членное циклоалкильное кольцо, где указанное гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Необязательные заместители на алифатической группе или фенильном кольце R^+ выбраны из NH_2 , $NH(C_{1-4}$ алифатической группы), $N(C_{1-4}$ алифатической группы) $_2$, галогена, C_{1-4} алифатической группы, OH , $O(C_{1-4}$ алифатической группы), NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ алифатической группы), O (галоген C_{1-4} алифатической группы) или галоген (C_{1-4} алифатической группы),

где каждая из вышеизложенных C_{1-4} алифатических групп R^+ является незамещенной.

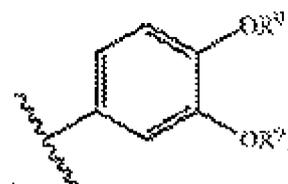
[0048] В некоторых вариантах реализации карбоциклический арил (включая аралкил, аралкокси, арилоксиалкил и тому подобное) или гетероарил (включая гетероаралкил и гетероарилалкокси и тому подобное) может содержать один или более заместителей. Подходящие заместители у ненасыщенного атома углерода карбоциклической арильной или гетероарильной группы выбраны из перечисленных выше. Другие подходящие заместители включают: галоген; $-R^\circ$; $-OR^\circ$; $-SR^\circ$; 1,2-метилендиокси; 1,2-этилендиокси; фенил (Ph), необязательно замещенный R° ; $-O(Ph)$, необязательно замещенный R° ; $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$, необязательно замещенный R° ; $-CH=CH(Ph)$, необязательно замещенный R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ C(O)R^\circ$; $-NR^\circ C(S)R^\circ_2$; $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ C(S)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ CO_2R^\circ$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-CO_2R^\circ$; $-C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-C(O)N(R^\circ)_2$; $-C(S)N(R^\circ)_2$; $-OC(O)N(R^\circ)_2$; $-OC(O)R^\circ$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-S(O)_2R^\circ$; $-S(O)_3R^\circ$; $-SO_2N(R^\circ)_2$; $-S(O)R^\circ$; $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ SO_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$; или $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^\circ$; причем каждый независимый случай R° выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алифатического, незамещенного 5-6-членного гетероарильного или гетероциклического кольца, фенила, $-O(Ph)$, или $-CH_2(Ph)$, или два независимых случая R° , располагаясь при одном заместителе или при разных заместителях, взятые вместе с атомом(ами), с которым связана каждая группа R° , образуют 5-8-членное гетероциклическое, карбоциклическое арильное или гетероарильное кольцо или 3-8-членное циклоалкильное кольцо, где указанное гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Необязательные заместители на алифатической группе R° выбраны из NH_2 , $NH(C_{1-4}$ алифатической группы), $N(C_{1-4}$ алифатической группы) $_2$, галогена, C_{1-4} алифатической группы, OH , $O(C_{1-4}$ алифатические), NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ алифатической группы), $O(галогенC_{1-4}$ алифатической группы) или галоген- C_{1-4} алифатической, CHO , $N(CO)(C_{1-4}$ алифатической группы), $C(O)N(C_{1-4}$ алифатической группы), причем каждая из вышеуказанных C_{1-4} алифатических групп R° является незамещенной.

[0049] Неароматические азотсодержащие гетероциклические кольца, которые замещены на кольцевом азоте и присоединены к остальной части молекулы при кольцевом атоме углерода, называются N замещенными. Например, N -алкилпиперидинильная группа

присоединена к остальной части молекулы в положении два, три или четыре пиперидинильного кольца и замещена при кольцевом атоме азота алкильной группой. Говорят, что неароматические азотсодержащие гетероциклические кольца, такие как пиразинил, которые замещены на кольцевом атоме азота и присоединены к остальной части молекулы у второго кольцевого атома азота, представляют собой N' замещенные -N-гетероциклы. Например, N' ацил-N-пиразинильная группа присоединена к остатку молекулы у одного кольцевого атома азота и замещена у второго кольцевого атома азота ацильной группой.

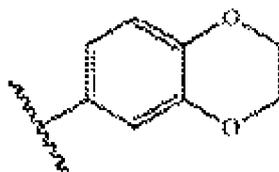
[0050] Используемый в данном документе термин «ненасыщенный» означает, что часть имеет одну или более единиц ненасыщенности (например, двойные и/или тройные связи).

[0051] Как подробно описано выше, в некоторых вариантах реализации две независимые группы R° (или R⁺, или любая другая переменная, аналогично определенная в данном документе), могут быть взяты вместе с атомом (атомами), с которым каждая переменная связана для образования 5-8 -членного гетероциклила, карбоциклического арильна или гетероарильного кольца, или 3-8-членного циклоалкильного кольца. Типовые кольца, которые образуются, когда две независимые группы R° (или R⁺, или любая другая переменная, аналогично определенная в данном документе), взятые вместе с атомом (атомами), с которым связана каждая переменная, включают, но не ограничиваются следующим: а) две независимые группы R° (или R⁺, или любой другой переменной, аналогично определенной в данном документе), которые связаны с одним и тем же атомом и взяты вместе с данным атомом для образования цикла, например, N(R°)₂, где обе группы R° взяты вместе с атомом азота с образованием пиперидин-1-ильной, пиперазин-1-ильной или морфолин-4-ильной группы; и б) две независимые группы R° (или R⁺, или любая другая переменная, аналогично определенная в данном документе), которые связаны с различными атомами и взяты вместе с обоими данными атомами для образования кольца, например,



где фенильная группа замещена двумя группами OR°

эти две группы R° взяты вместе с атомами кислорода, с которыми они связаны, с образованием конденсированного 6-членного



кислородсодержащего кольца: . Понятно, что множество других колец может быть образовано, когда две независимые группы R° (или R⁺, или любой другой переменной, аналогично определенной в данном документе), взяты вместе с атомом (атомами), с которым связана каждая переменная, и что приведенные выше примеры не предназначены для ограничения.

[0052] Как используется в настоящем описании, группа «амино» относится к $-NR^X R^Y$, где каждый из R^X и R^Y независимо представляет собой -H, C₁-C₆ алифатическую группу, C₃₋₇ неароматический карбоцикл, 5-6 членный карбоциклический арил или гетероарил, или 4-7-членный неароматический гетероцикл, каждый из которых независимо определен в данном документе и необязательно замещен. Подходящие заместители для карбоцикла, карбоциклического арила, гетероарила и гетероцикла, каждый независимо включают галоген, циано, гидроксигруппу, оксо-, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, -O(C₁-C₆ алкил), -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)O(C₁-C₆ алкил), -C(O)NH(C₁-C₆ алкил) и -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксигруппы, оксо-, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкил) и -N(C₁-C₄ алкил)₂, -OCO(C₁-C₄ алкил), -CO(C₁-C₄ алкил), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ алкил) и C₁-C₄ алкокси. Подходящие заместители для C₁-C₆ алифатической группы (включая C₁-C₆ алкил) включают галоген, циано, гидроксигруппу, оксо-, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -O(C₁-C₆ алкил), -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)O(C₁-C₆ алкил), -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, фенил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членный неароматический гетероцикл и C₃-C₇ карбоцикл, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксигруппы, оксо-, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкил), -N(C₁-C₄ алкил)₂, -OCO(C₁-C₄ алкил), -CO(C₁-C₄ алкил), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ алкил) и C₁-C₄ алкокси, и где каждый из указанных

фенила, гетероарила, гетероцикла и карбоцикла необязательно и независимо замещены одним или более заместителями, описанными выше для карбоцикла, карбоциклического арила, гетероарила и гетероцикла, представленными R^X и R^Y . В некоторых вариантах осуществления, каждый из R^X и R^Y независимо представляет собой $-H$, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу или необязательно замещенный C_{3-8} неароматический карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления, каждый из R^X и R^Y независимо представляет собой $-H$ или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления, каждый из R^X и R^Y независимо представляет собой $-H$ или C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксигруппы, оксо-, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-OCO(C_{1-4}$ алкил), $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ алкил) и C_{1-4} алкокси. Примеры аминогрупп включают $-NH_2$, алифатический амино-, алкиламино-, диалкиламино или ариламино.

[0053] Как используется в настоящем описании, группа «алифатический амино» относится к $-NR^XR^Y$, где R^X представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенную как описано выше; и R^Y представляет собой $-H$ или C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенную, как описано выше. Как используется в настоящем описании, «алкиламино» группа относится к $-NHR^X$, где R^X представляет собой C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную, как описано выше. Как использовано в данном описании, группа «диалкиламино» относится к $-NR^XR^Y$, где каждая из R^X и R^Y независимо представляет собой C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную, как описано выше. Термин группа «ариламино», в контексте данного документа, относится к $-NR^XR^Y$, где R^X представляет собой 5-6-членный, карбоциклический арил или гетероарил, и R^Y представляет собой $-H$ или 5-6-членный, карбоциклический арил или гетероарил, где каждый из указанных карбоциклической арильной и гетероарильной группы независимо и необязательно замещены, как описано выше. В случае, если группа «амино» не является концевой группой (например, алкилкарбониламино), она представлена $-NR^X-$. R^X имеет значение, определенное выше. В одном варианте реализации, аминогруппа представляет собой $-NH_2$ или алифатическую аминогруппу. В другом варианте реализации, аминогруппа представляет собой $-NH_2$, алкиламино или диалкиламино. В еще одном варианте реализации, аминогруппа представляет собой $-NH_2$ или ариламино. В еще одном

варианте реализации, аминогруппа представляет собой $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$ или $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})_2$, где каждая из алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксигруппы, оксо-, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкил})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкил})$ и C_1-C_4 алкокси.

[0054] Используемый в данном документе термин «амидо» охватывает как «аминокарбонил», так и «карбониламино». Данные термины, когда используются по отдельности или в связи с другой группой, относятся к амидогруппе, такой как $\text{N}(\text{R}^x\text{R}^y)-\text{C}(\text{O})-$ или $\text{R}^y\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^x)-$, в случае, если используется как конечная и $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^x)-$ или $-\text{N}(\text{R}^x)-\text{C}(\text{O})-$ в случае, если используется как неконечная, где R^x и R^y являются такими, как определено выше. Примеры амидных групп включают алкиламидо (например, алкилкарбониламино или алкилкарбониламино или алкиламинокарбонил), (гетероциклоалифатический) амидо, (гетероаралкил) амидо, (гетероарил) амидо, (гетероциклоалкил) алкиламидо, ариламидо, аралкиламидо, (циклоалкил) алкиламидо или циклоалкиламидо. В некоторых вариантах реализации амидогруппа представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})_2$, где каждый из указанных алкилов необязательно и независимо замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксигруппы, оксо-, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкил})$ и C_1-C_4 алкокси. В некоторых вариантах реализации амидогруппа представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})_2$, где каждая из алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксигруппы, оксо-, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкил})$ и C_1-C_4 алкокси.

[0055] Термин «мочевина», в контексте данного документа, относится к структуре $-\text{NR}^x-\text{CO}-\text{NR}^y\text{R}^z$ и «тиомочевина» относится к структуре $-\text{NR}^x-\text{CS}-\text{NR}^y\text{R}^z$, когда она используется как концевая, и $-\text{NR}^x-\text{CO}-\text{NR}^y-$ или $-\text{NR}^x-\text{CS}-\text{NR}^y-$, в случае, если она используется внутри цепи, где R^x , R^y и R^z каждый независимо являются такими, как определено выше.

[0056] Термин «ацильная» группа, в контексте данного

документа, относится к формильной группе или $R^x-C(O)-$ (такой как $-$ алкил- $C(O)-$, также называемой «алкилкарбонил»), где R^x и «алкил» были определены ранее. Ацетил и пивалоил являются примерами ацильных групп.

[0057] Термин «карбокси» группа, в контексте данного документа, относится к $-COOH$, $-COOR^x$, $-OC(O)H$, $-OC(O)R^x$ при использовании в качестве концевой группы; или $-OC(O)-$ или $-C(O)O-$ при использовании в качестве внутренней группы, где R^x такой, как определено выше.

[0058] Термин «гидроксил» или «гидрокси», или «спиртовая группа» относится к $-OH$.

[0059] Используемый в данном документе термин «алкоксикарбонил», который охватывает термин карбокси, используемый отдельно или в сочетании с другой группой, относится к группе, такой как $(алкил-O)-C(O)-$.

[0060] Используемый в данном документе термин «карбонил» относится к $-C(O)-$.

[0061] Используемый в данном документе термин «оксо» относится к $=O$.

[0062] Используемый в данном документе термин «алкокси» или «алкилтио», в контексте данного документа, относится к алкильной группе, как определено ранее, присоединенной к молекуле через кислород («алкокси», например, $-O-алкил$) или атом серы («алкилтио», например, $-S-алкил$).

[0063] Используемые в данном документе термины «галоген» или «гало» означают F , Cl , Br или I .

[0064] Используемый в данном документе термин «циано» или «нитрил» относится к $-CN$ или $-C\equiv N$.

[0065] Термины «алкоксиалкил», «алкоксиалкенил», «алкоксиалифатический» и «алкоксиалкокси» означают алкил, алкенил, алифатическую или алкоксигруппу, в зависимости от обстоятельств, замещенную одной или более алкоксигруппами.

[0066] Термины «галогеналкил», «галогеналкенил», «галоалифатический» и «галогеналкокси» означают алкил, алкенил, алифатический или алкокси, в зависимости от обстоятельств, замещенный одним или более атомами галогена. Данный термин включает перфторированные алкильные группы, такие как $-CF_3$ и $-CF_2CF_3$.

[0067] Термины «цианоалкил», «цианоалкенил», «цианоалифатический» и «цианоалкокси» означают алкил, алкенил,

алифатический или алкокси, в зависимости от обстоятельств, замещенные одной или более цианогруппами. В некоторых вариантах реализации цианоалкил представляет собой (NC)-алкил-.

[0068] Термины «аминоалкил», «аминоалкенил», «аминоалифатический» и «аминоалкокси» означают алкил, алкенил, алифатическую или алкоксигруппу, в зависимости от обстоятельств, замещенную одной или более аминогруппами, где аминогруппа является такой, как определено выше. В некоторых вариантах реализации аминоалифатическая группа представляет собой C₁-C₆ алифатическую группу, замещенную одной или более -NH₂ группами. В некоторых вариантах реализации аминоалкил относится к структуре (R^xR^y)N-алкил-, где каждый из R^x и R^y независимо является таким, как определено выше. В некоторых конкретных вариантах реализации аминоалкил представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одной или более -NH₂ группами. В некоторых конкретных вариантах реализации аминоалкенил представляет собой C₁-C₆ алкенил, замещенный одной или более -NH₂ группами. В некоторых вариантах реализации аминоалкокси представляет собой -O(C₁-C₆ алкил), где алкильная группа замещена одной или более -NH₂ группами.

[0069] Термины «гидроксиалкил», «гидроксиалифатический» и «гидроксиалкокси» означают алкил, алифатическую группу или алкоксигруппу, в зависимости от обстоятельств, замещенную одной или более группами -OH.

[0070] Термины «алкоксиалкил», «алкоксиалифатический» и «алкоксиалкокси» означают алкил, алифатическую группу или алкоксигруппу, в зависимости от обстоятельств, замещенную одной или более алкоксигруппами. Например, «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, такой как (алкил-O)-алкил-, где алкил такой, как определено выше.

[0071] Термин «карбоксиалкил» означает алкил, замещенный одной или более карбоксигруппами, где алкил и карбокси имеют значения, определенные выше.

[0072] В некоторых вариантах реализации каждая из аминогрупп, упомянутых в описаниях переменных формул I-III выше, независимо представляет собой -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -NH(C₃-C₆ карбоцикл), -N(C₁-C₆ алкил)₂ или -N(C₁-C₆ алкил)(C₃-C₆ карбоцикл), где каждая из указанных алкильных и карбоциклических групп необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, оксо, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкил), -N(C₁-C₄ алкил)₂, -OCO(C₁-C₄ алкил), -

$\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил}), -\text{CO}_2\text{H}, -\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$ и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси; каждая из карбоксигрупп, упомянутых в описаниях переменных формул I-III, может независимо представлять собой $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил}), -\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил}), -\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ карбоцикл}), -\text{OC}(\text{O})(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ карбоцикл})$ или $-\text{CO}_2\text{H}$, где указанные алкильные и карбоцильные группы каждая необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксигруппы, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил}), -\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})_2, -\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил}), -\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил}), -\text{CO}_2\text{H}, -\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$ и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси.

[0073] Каждая из амидогрупп, упомянутых в описаниях переменных формул I-III выше, независимо представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил}), -\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил}), -\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил}), -\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2, -\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ карбоцикл}), -\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})\text{C}(\text{O})(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ карбоцикл}), -\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ карбоцикл}), -\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ карбоцикл})$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, где каждая из указанных алкильных и карбоциклических групп необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксигруппы, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил}), -\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})_2, -\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил}), -\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил}), -\text{CO}_2\text{H}, -\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$ и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси.

[0074] Каждая из аминоалкильных групп, упомянутых в описаниях переменных формул I, II или III выше, независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильную группу, замещенную одной или более аминогруппами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$ и $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})_2$.

[0075] Каждая из аминоалкоксигрупп, упомянутых в описаниях переменных формул I, II или III выше, независимо представляет собой $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$ группу, где алкильная группа замещена одной или более аминогруппами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$ и $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})_2$.

[0076] В некоторых вариантах реализации каждая из аминогрупп, упомянутых в описаниях переменных формул I-III выше, независимо представляет собой $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$ или $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксигруппы, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил}), -\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})_2, -\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил}), -\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил}), -\text{CO}_2\text{H}, -\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкил})$ и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси.

[0077] Каждая из карбоксигрупп, упомянутых в описаниях переменных формул I-III выше, независимо представляет собой-

$C(O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-OC(O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или $-CO_2H$, где указанные алкильные группы каждая необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксигруппы, оксо-, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ алкил})$ и C_1-C_4 алкокси.

[0078] Каждая из амидогрупп, упомянутых в описаниях переменных формул I-III выше, независимо представляет собой $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})C(O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или $-C(O)NH_2$, где каждая из указанных алкильных групп необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксигруппы, оксо-, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ алкил})$ и C_1-C_4 алкокси.

[0079] Каждая из аминоалкильных групп, упомянутых в описаниях переменных формул I-III выше, независимо представляет собой C_1-C_6 алкильную группу, замещенную одной или более аминогруппами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкил})$ и $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$; и каждая из аминоалкоксигрупп, упомянутых в описаниях переменных формул I-III выше, независимо представляет собой $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$ группу, где алкильная группа замещена одной или более аминогруппами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкил})$ и $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$.

[0080] Термины «защитающая группа» и «защитная группа», используемые в данном документе, являются взаимозаменяемыми и относятся к агенту, используемому для временного блокирования одной или более желательных функциональных групп в соединении с несколькими реакционноспособными участками. В некоторых вариантах реализации защитная группа имеет одну или более, или конкретно все из следующих характеристик: а) селективно добавляется к функциональной группе с хорошим выходом для получения защищенного субстрата, который б) устойчив к реакциям, происходящим в одном или более других реактивных сайтах; и с) селективно удаляется с хорошим выходом с помощью реагентов, которые не воздействуют на регенерированную функциональную незащищенную группу. Как должно быть понятно специалисту в данной области техники, в некоторых случаях реагенты не воздействуют на другие реакционноспособные группы в соединении. В других случаях реагенты также могут приводиться в контакт с другими реакционноспособными группами в

соединении. Примеры защитных групп подробно описаны в Greene, TW, Wuts, P. G в «Protective Groups in Organic Synthesis», Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999 (и другие издания), полное содержание которых в полном объеме включены посредством ссылки. Термин «защитная группа азота», в контексте данного документа, относится к агенту, используемому для временного блокирования одного или более желательных реакционноспособных атомов азота в многофункциональном соединении. Предпочтительные защитные группы азота также обладают характеристиками, приведенными в качестве примера для защитной группы выше, и некоторые примерные защитные группы азота также подробно описаны в главе 7 в Greene, TW, Wuts, P. G в «Protective Groups in Organic Synthesis», Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999.

[0081] Термин «замещаемый фрагмент» или «уходящая группа», в контексте данного документа, относится к группе, которая связана с алифатической или ароматической группой, как определено в данном документе, и подвергается замещению при нуклеофильной атаке нуклеофилом.

[0082] Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также подразумевают включение всех изомерных (например, энантиомерных, диастереомерных, цис-транс, конформационных и ротационных) форм структуры. Например, конфигурации R и S для каждого асимметричного центра, (Z) и (E) изомеры с двойной связью, и (Z), и (E) конформационные изомеры включены в данное раскрытие, если только конкретно не указан только один из изомеров. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные, цис/транс, конформационные и ротационные смеси согласно данных соединений входят в объем данного изобретения.

[0083] Если не указано иное, все таутомерные формы соединений, согласно данного изобретения, входят в объем данного изобретения.

[0084] Кроме того, если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также подразумевают включение соединений, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие настоящие структуры, за исключением замены водорода дейтерием или тритием, или замены атома углерода углеродом, обогащенным ^{13}C - или ^{14}C атомами углерода, входят в объем данного изобретения. Например, соединения формул I-III, которые имеют -D в положении,

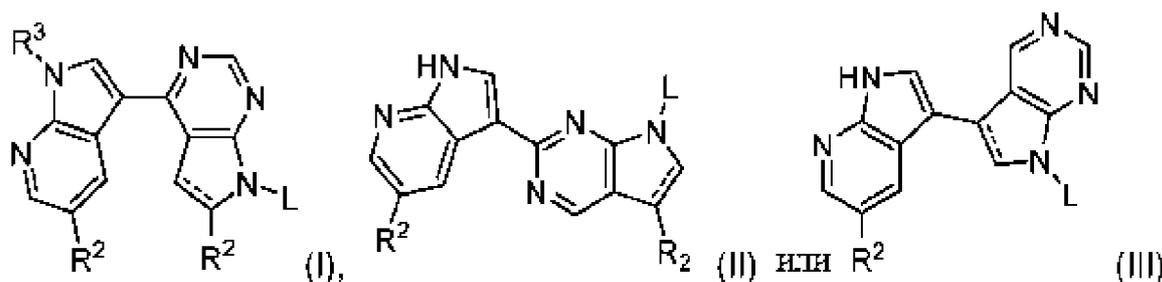
соответствующем R^2 , также входят в объем данного изобретения. Такие соединения полезны, например, в качестве аналитических инструментов или зондов в биологических анализах. Такие соединения, особенно аналоги дейтерия, также могут быть терапевтически полезными.

[0085] Термины «связь» и «отсутствует» используются взаимозаменяемо для обозначения отсутствия группы.

[0086] Соединения согласно данного изобретения определяются в данном документе их химическими структурами и/или химическими названиями. В случае, если соединение упоминается как согласно его химической структуре, так и согласно химическому названию, а химическая структура и химическое название конфликтуют, химическая структура является определяющей для идентичности соединения.

I. Соединения

[0087] В данном документе представлены соединения формул I-III или их фармацевтически приемлемые соли:



где пунктирная линия представляет собой одинарную или двойную связь, и где L представляет собой:

i) H,

ii) $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2NR_2 , C_{1-6} алкил- CO_2R , C_{1-6} алкил- $NRC(O)NR_2$, C_{1-6} алкил- $NRC(O)OR$, C_{1-6} алкил- $NRC(O)R$ и C_{1-6} алкил- NR_2 , где C_{1-6} алкил может необязательно включать двойную связь,

iii) C_{5-6} циклоалкил- CO_2NR_2 , C_{5-6} циклоалкил- CO_2R , C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)NR_2$, C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)OR$, C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)R$ и C_{5-6} циклоалкил- NR_2 , где циклоалкильное кольцо может быть замещено от одной до трех C_{1-6} алкильными группы, и где C_{5-6} циклоалкильное кольцо может необязательно включать двойную связь,

iv) $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- CO_2NR_2 - C_{1-6} алкил- C_{5-6} циклоалкил- CO_2R , $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)NR_2$, $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)OR$, $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)R$ и $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- NR_2 , где циклоалкильное кольцо может быть замещено от одной до трех C_{1-6} алкильными группами, и где C_{5-6} циклоалкильное кольцо может необязательно включать двойную связь,

атом кислорода или группу NR,

v) 2.2.2 бициклооктил-CO₂NR₂, 2.2.2 бициклооктил-CO₂R, 2.2.2 бициклооктил-NRC(O)NR₂, 2.2.2 бициклооктил-NRC(O)OR, 2.2.2 бициклооктил-NRC(O)R и 2.2.2 бициклооктил-NR₂, где 2.2.2 бициклооктильное кольцо может необязательно включать двойную связь,

где кольцевой атом азота с открытой валентностью связан с фрагментом, выбранным из группы, состоящей из H, -C(O)R, -C(O)NR₂, алкил-CO₂R и алкенил-CO₂R, где

R = H, алкил, алкил-CO₂H, алкил-CO₂-алкил, алкил-CONR¹₂,

R¹ представляет собой H или C₁₋₆ алкил,

R² представляет собой H, галоген, -CN, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкинил, CO₂R, CO₂, NR₂, фенил, пиридинил, тиофенил, фуранил, имидазолил, (где фенил, пиридинил, тиофенил, фуранил или имидазолил могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксигруппы, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₈ алкоксиалкила, алкоксикарбонила, C₁₋₈ алкила, арилалкоксикарбонила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, карбокси, галогена (F, Cl, Br, I), галогеналкила, CF₃, N₃, CN, N(R')₂, SR', OCOR', N(COR')R', N(COR')COR', SCOR', S(O)₂NR'₂, S(O)₂R'. Каждый R' независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, арил, гетероарил, алкиларил, арилалкил или если два R' находятся на одном и том же атоме азота, они могут быть объединены для образования алкильного кольца (C₃₋₆), содержащего ни одного, или один гетероатом, независимо выбранный из N, O и S; где R' группы могут быть замещены одним или более заместителями, как определено выше, например, гидроксильной группой, аминогруппой и алкоксильной группой;

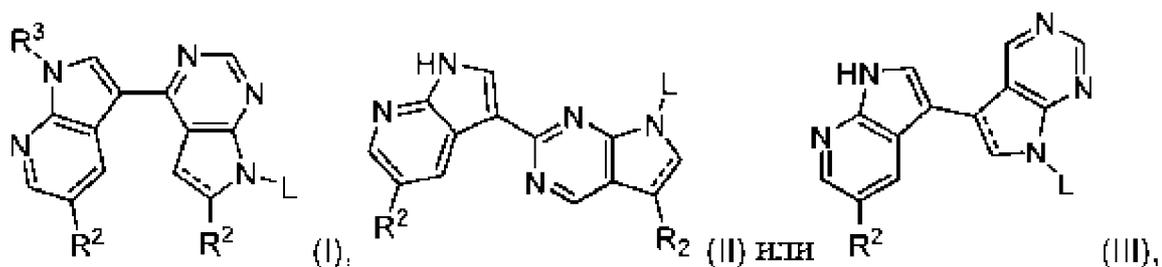
R³ представляет собой H или -SO₂-фенил (где фенил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксигруппы, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₈ алкоксиалкила, алкоксикарбонила, C₁₋₈ алкила, арилалкоксикарбонила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, карбокси, галогена (F, Cl, Br, I), галогеналкила, CF₃, N₃, CN, N(R')₂, SR', OCOR', N(COR')R', N(COR')COR', SCOR', S(O)₂NR'₂, S(O)₂R'. Каждый R' независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил, арил, гетероарил, алкиларил, арилалкил или если два R' находятся на одном и том же атоме азота, они могут быть объединены для образования алкильного кольца (C₃₋₆), содержащего ни одного, или один гетероатом, независимо выбранный из N, O и S; где

R' группы могут быть замещены одним или более заместителями, как определено выше, например, гидроксипалкилом, аминопалкилом и алкоксипалкилом,

где C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил или C₂₋₆ алкинил (включая группы, присутствующие в сложноэфирной или амидной группе) могут быть необязательно замещены от одного до трех -CN, тио, арил- C₁₋₆ алкилами, C₁₋₆ алкилами, -C₁₋₆ тиаалкилами, C₁₋₆ галогеналкилами, -C₁₋₆ гидроксипалкилами, -C₁₋₆ алкокси, -C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкокси, -C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкокси, -C₁₋₆ тиаалкилами, CO₂R¹ и -CO₂NR¹₂ фрагментами, и

две группы R в амидной части могут необязательно связываться с образованием 5-7-членного азациклического кольца.

[0088] В различных случаях соединение, описанное в данном документе, имеет структуру любого одного из:



где

пунктирная линия представляет собой простую или двойную связь,

L представляет собой: i) H, ii) -C₁₋₆ алкилом, -C₁₋₆ алкил-OCONR₂, -C₁₋₆ алкил-CONR₂, C₁₋₆ алкил-CO₂R, C₁₋₆ алкил-COR, C₁₋₆ алкил-NRC(O)NR₂, C₁₋₆ алкил-NRC(O)OR, C₁₋₆ алкил-NRC(O)R и C₁₋₆ алкил-NR₂, где C₂₋₆ алкил может необязательно включать двойную связь; iii) C₅₋₆ циклоалкил-OCONR₂, C₅₋₆ циклоалкил-CONR₂, C₅₋₆ циклоалкил-CO₂R, C₅₋₆ циклоалкил-COR, C₅₋₆ циклоалкил-NRC(O)NR₂, C₅₋₆ циклоалкил-NRC(O)OR, C₅₋₆ циклоалкил-NRC(O)R и C₅₋₆ циклоалкил-NR₂, причем циклоалкильное кольцо может быть замещено от одного до трех C₁₋₆ алкильными группами и при этом C₅₋₆ циклоалкильное кольцо может необязательно включать двойную связь, кислород или группу NR;

iv) -C₁₋₆ алкил-C₅₋₆ циклоалкил, -C₁₋₆ алкил-C₅₋₆ циклоалкил-OCONR₂, -C₁₋₆ алкил-C₅₋₆ циклоалкил-CONR₂, -C₁₋₆ алкил-C₅₋₆ циклоалкил-CO₂R, -C₁₋₆ алкил-C₅₋₆ циклоалкил-COR, -C₁₋₆ алкил-C₅₋₆ циклоалкил-NRC(O)NR₂, -C₁₋₆ алкил-C₅₋₆ циклоалкил-NRC(O)OR, -C₁₋₆ алкил-C₅₋₆ циклоалкил-NRC(O)R и -C₁₋₆ алкил-C₅₋₆ циклоалкил-NR₂, причем циклоалкильное кольцо может быть замещено от одной до трех C₁₋₆

алкильными группами, и при этом C_{5-6} циклоалкильное кольцо может необязательно включать двойную связь, атом кислорода или азота;

v) 2.2.2 бициклооктил- $CONR_2$, 2.2.2 бициклооктил- $CONR_2$, 2.2.2 бициклооктил- CO_2R , 2.2.2 бициклооктил- COR , 2.2.2 бициклооктил- $NRC(O)NR_2$, 2.2.2 бициклооктил- $NRC(O)OR$, 2.2.2 бициклооктил- $NRC(O)R$ и 2.2.2 бициклооктил- NR_2 , причем 2.2.2 бициклооктильное кольцо может необязательно включать двойную связь; R представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил- CO_2R^1 , $-CO_2R^1$, $CON(R^1)_2$, или C_{1-6} алкил- $CON(R^1)_2$, и R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

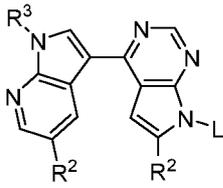
каждый R^2 независимо представляет собой H, галоген, $-CN$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, CO_2R , $CONR_2$, фенил, пиридинил, тиофенил, фуранил или имидазолил, при этом фенил, пиридинил, тиофенил, фуранил или имидазолил необязательно замещены одним или более (например, 1 или 2) заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксигруппы, C_{1-6} алкокси, C_{2-8} алкоксиалкила, алкоксикарбонила, C_{1-8} алкила, арилалкоксикарбонила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбокси, галогена, галогеналкила (например, CF_3), N_3 , CN , $N(R')_2$, SR' , $OCOR'$, $N(COR')R'$, $N(COR')COR'$, $SCOR'$, $S(O)_2NR'_2$, $S(O)_2R'$, и каждый R' независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой H или $-SO_2$ -фенил, где фенил необязательно замещен одним или более (например, один или два) заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксигруппы, C_{1-6} алкокси, C_{2-8} алкоксиалкила, алкоксикарбонила, C_{1-8} алкила, арилалкоксикарбонила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбокси, галогена, галогеналкила (например, CF_3), N_3 , CN , $N(R')_2$, SR' , $OCOR'$, $N(COR')R'$, $N(COR')COR'$, $SCOR'$, $S(O)_2NR'_2$, $S(O)_2R'$, и каждый R' независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил; где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или фрагмент C_{2-6} алкинила, где он происходит, необязательно может быть замещен от одного до трех заместителей, которые далее не замещены и которые независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из $-CN$, тио, арил- C_{1-6} алкила, пиридинила, этоксиметилпиридинила, индолинила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил- C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-6}$ тиоалкила, C_{1-6} галогеналкила, $-C_{1-6}$ гидроксидалкила, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{1-6}$ алкокси- C_{1-6} алкокси, $-C_{1-6}$ алкокси- C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкокси, CO_2H , CO_2C_{1-6} алкила, CO_2NH_2 , CO_2NHC_{1-6} алкила и $-CO_2N(C_{1-6}$ алкила) $_2$; и

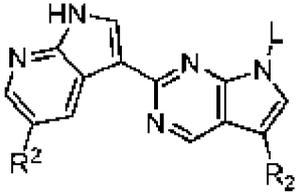
при этом, если две алкильные группы находятся на амидной группе, они могут необязательно вместе образовывать 5-7 - членное кольцо с атомом азота амидного фрагмента;

или его фармацевтически приемлемая соль.

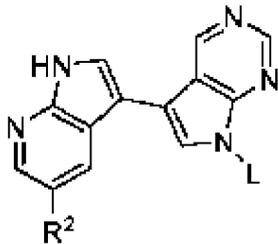
[0089] В некоторых случаях Формула I имеет структуру IA:



. В некоторых случаях Формула II имеет структуру IIA:



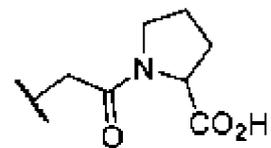
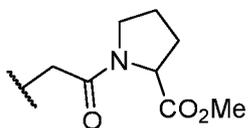
. В некоторых случаях Формула III имеет структуру



IIIA:

[0090] В различных вариантах реализации L представляет собой C₁₋₆ алкилCONR₂. В некоторых случаях L представляет собой CH₂CONHMe, CH₂CONMe₂, CH₂CH₂CONHMe, CH₂CH₂CONMe₂, CH₂CH(Me)CONHMe, CH₂CH(Me)CONMe₂, C(Me)(Et)CONHCH₂CF₃, CH₂CONHCH₂CO₂H, CH₂CH₂CONHCH₂CO₂H, CH₂CONHCH(Me)CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(Me)CO₂H, CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂H, CH₂CONHCH(CH₂Ph)CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CH₂Ph)CO₂H, CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CO₂H, CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CONH₂, CH₂CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CONH₂, CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CO₂H, CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CONH₂, CH₂CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CONH₂, CH₂CONHCH₂CO₂Me, CH₂CH₂CONHCH₂CO₂Me, CH₂CONHCH(Me)CO₂Me, CH₂CH₂CONHCH(Me)CO₂Me, CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂Me, CH₂CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂Me, CH₂CONHCH(CH₂Ph)CO₂Me,

CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CO₂Me, CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CO₂Me,

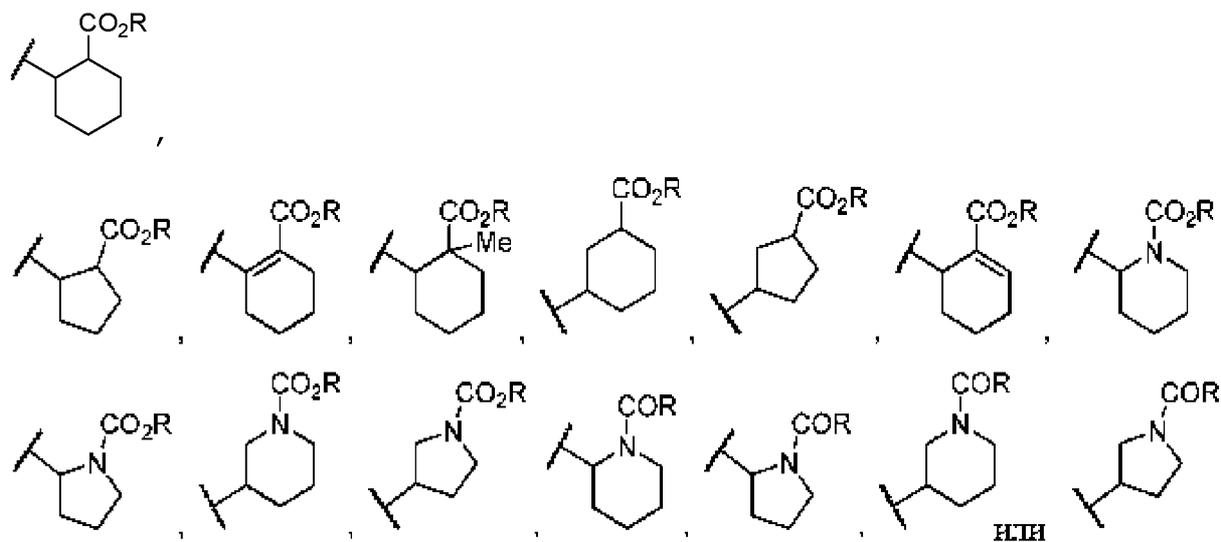


ИЛИ

[0091] В некоторых случаях L представляет собой C_{1-6} алкил- CO_2R . Например, L может быть CH_2CO_2H , $CH_2CH_2CO_2H$, $CH=CHCO_2H$, $CH_2CH=CHCO_2H$, $CH(CMe_3)CO_2H$, $CH_2CH(CMe_3)CO_2H$, $CH_2CH(Me)CO_2H$, $CH(Me)CO_2H$, $CH(Me)CH_2CO_2H$, CH_2CO_2Me , $CH_2CH_2CO_2Me$, $CH=CHCO_2Me$, $CH_2CH=CHCO_2Me$, $CH(CMe_3)CO_2Me$, $CH_2CH(CMe_3)CO_2Me$, $CH_2CH(Me)CO_2Me$, $CH(Me)CO_2Me$, $CH(Me)CH_2CO_2Me$, CH_2CO_2Et , $CH_2CH_2CO_2Et$, $CH=CHCO_2Et$, $CH_2CH=CHCO_2Et$, $CH(CMe_3)CO_2Et$, $CH_2CH(CMe_3)CO_2Et$, $CH_2CH(Me)CO_2Et$, $CH(Me)CO_2Et$, $CH(Me)CH_2CO_2Et$, $CH_2CO_2CMe_3$, $CH_2CH_2CO_2CMe_3$, $CH=CHCO_2CMe_3$, $CH_2CH=CHCO_2CMe_3$, $CH(CMe_3)CO_2CMe_3$, $CH_2CH(CMe_3)CO_2CMe_3$, $CH_2CH(Me)CO_2CMe_3$, $CH(Me)CO_2CMe_3$ или $CH(Me)CH_2CO_2CMe_3$.

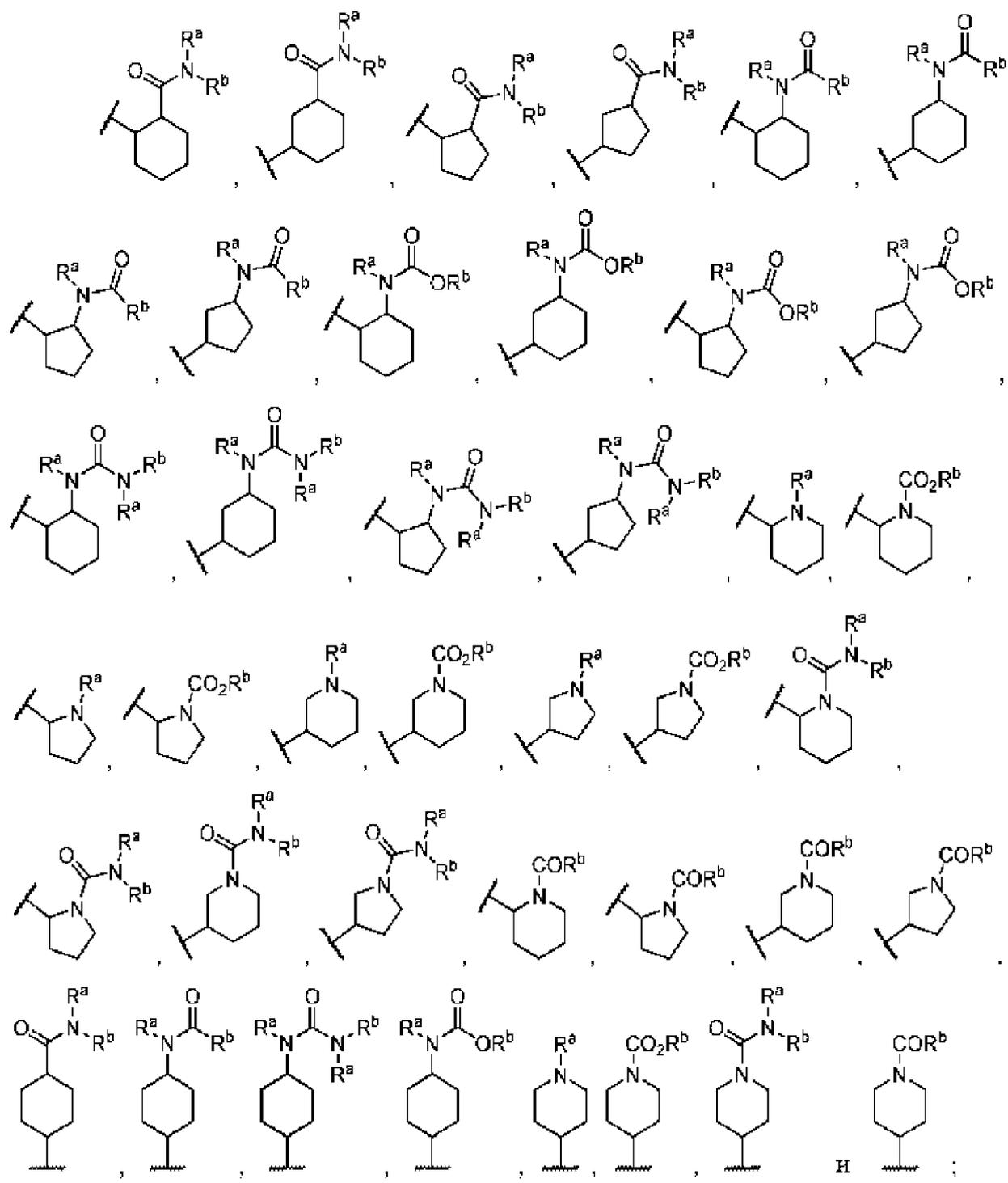
[0092] В некоторых случаях L представляет собой C_{1-6} алкил- $NRC(O)R$, C_{1-6} алкил- $NRC(O)OR$ или C_{1-6} алкил- $NRC(O)NR$. Например, L может быть $CH_2CH_2NHCOMe$, $CH_2CH_2NHCO_2CMe_3$, $CH_2CH_2NHCONHMe$, $CH_2CH_2NHCO_2Me$ или $CH_2CH_2NHCONMe_2$.

[0093] В некоторых случаях L представляет собой X-A, где X представляет собой связь, CH_2 или CH_2CH_2 ; и A представляет собой



В некоторых вариантах реализации в данном документе R представляет собой H, Me, Et или CMe_3 .

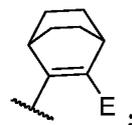
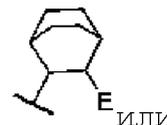
[0094] В некоторых случаях L представляет собой C_{5-6} циклоалкил- $CONR_2$, C_{5-6} циклоалкил- $NRCONR_2$, C_{5-6} циклоалкил- $NRCOR$, C_{5-6} циклоалкил- COR или C_{5-6} циклоалкил- NR_2 . Например, L может быть X-A; X представляет собой связь, CH_2 или CH_2CH_2 ; и A представляет собой



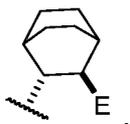
каждый R^a независимо представляет собой H или Me; и каждый R^b независимо представляет собой H, Me, CM_3 , $(CH_2CH_2O)_3Et$, $CH_2O(CH_2CH_2O)_2Et$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2O(CH_2)_3Me$, $(CH_2)_5O(CH_2)_4Me$, $(CH_2)_4O(CH_2)_4Me$, $CH_2CH_2O(CH_2)_5OEt$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2O(CH_2)_4Me$, $(CH_2)_5OCH_2CH_2OEt$, $(CH_2)_4OCH_2CH_2OEt$, $CH_2OCH_2CH_2O(CH_2)_4Me$, пиридинил или



[0095] В некоторых случаях L представляет собой



; E представляет собой CO_2R^a , CONR^aR^b , NR^aR^b , $\text{NR}^a\text{CONR}^a\text{R}^b$, NR^aCOR^a ; или $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^a$; каждый R^a независимо представляет собой H, Me, Et или CMe_3 ; и каждый R^b независимо представляет собой H, Me, Et, CH_2CONHMe , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$ или CH_2CONH_2 . В некоторых случаях L



представляет собой

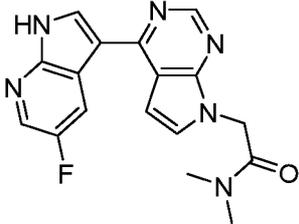
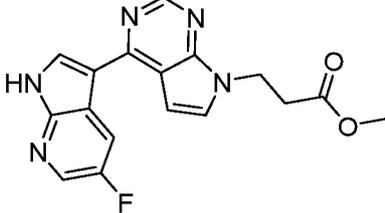
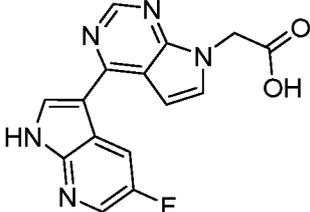
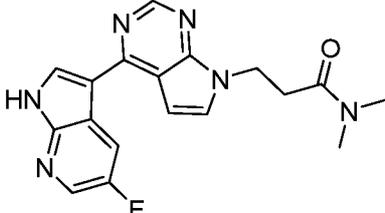
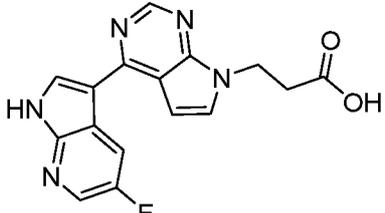
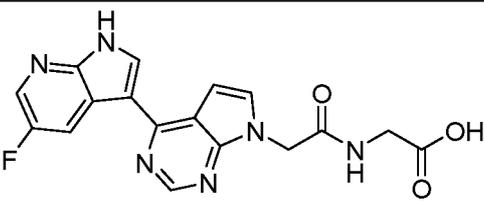
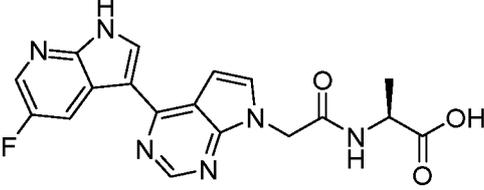
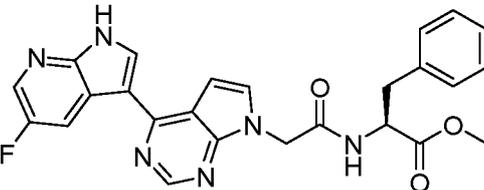
[0096] В некоторых аспектах для любой из формул I–III каждый R^2 и R^3 независимо представляет собой H, F или Cl. В различных случаях, по меньшей мере один R^2 представляет собой F. В некоторых случаях, по меньшей мере один R^2 представляет собой Cl. В некоторых случаях один R^2 представляет собой F, а другой R^2 представляет собой F или Cl. В некоторых случаях, по меньшей мере один R^2 представляет собой H. В некоторых случаях каждый R^2 представляет собой H. В некоторых случаях, по меньшей мере один R^2 представляет собой фенил, пиридинил, гидроксифенил, CF_3 , $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ циклопропил, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ циклопропил, фуранил, тиенил, метил, имидазолил, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2$ пиридинил, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$, CN, $-(\text{CH}_2)_4\text{SCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CN}$, CO_2H , CONHCH_3 , $-\text{C}\equiv\text{C}-$ $(\text{CH}_2)_2\text{CN}$, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, фторпиридинил, хлорпиридинил или цианопиридинил. В некоторых случаях R^3 представляет собой H.

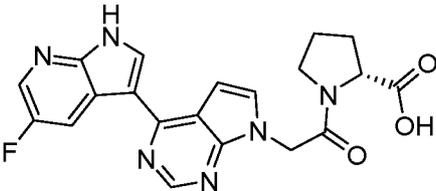
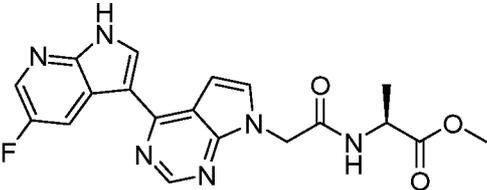
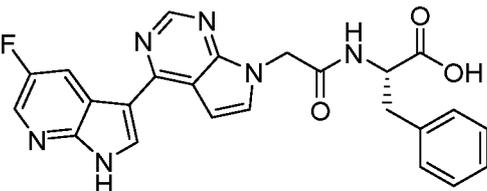
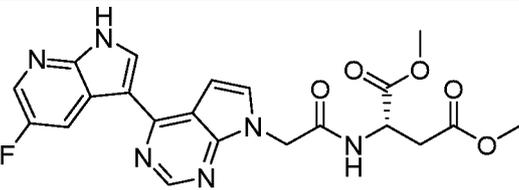
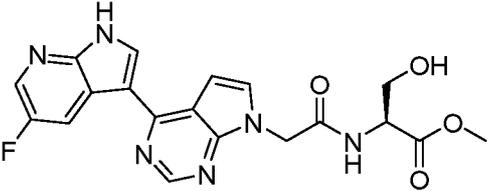
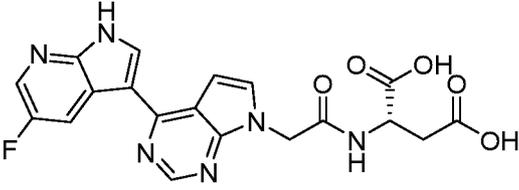
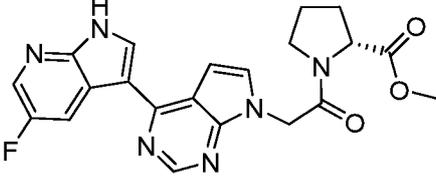
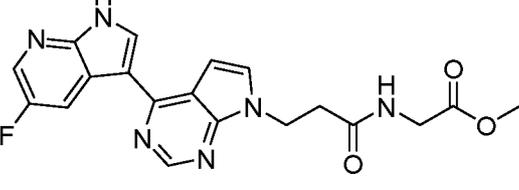
[0097] Понятно, что выбор значений для каждой переменной является выбором, который приводит к образованию стабильных или химически возможных соединений.

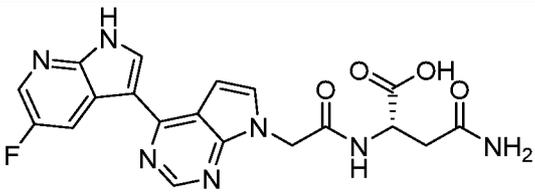
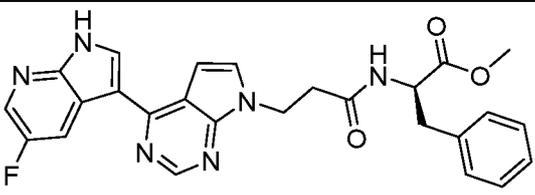
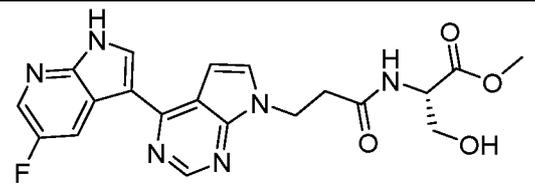
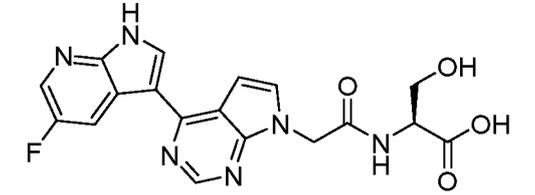
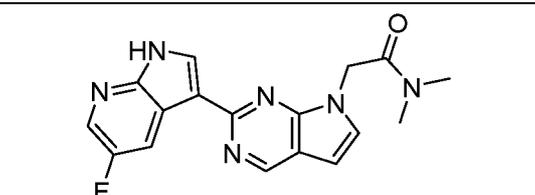
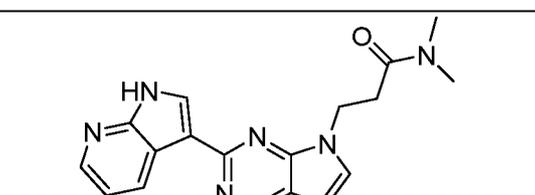
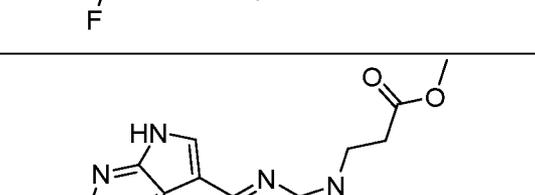
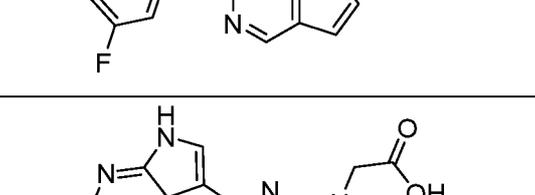
[0098] Предполагаемые конкретные соединения включают соединения в следующих таблицах. Соединения, показывающие конкретные стереоцентры, указывают по меньшей мере на относительную стереоизомерию. Соединения, имеющие хиральный центр без указания определенной стереоизомерии, указывают на смесь стереоцентров при данном хиральном центре.

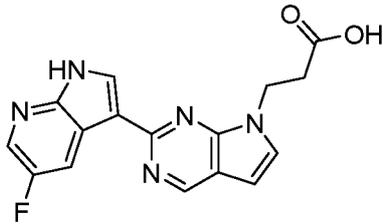
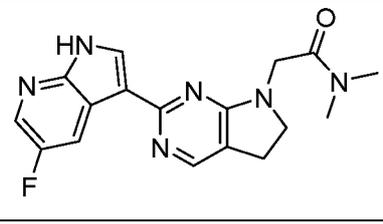
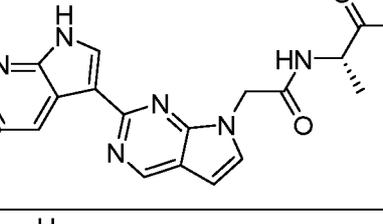
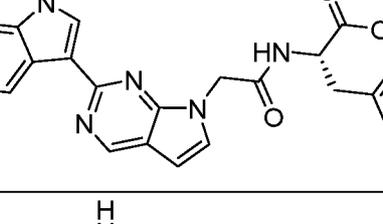
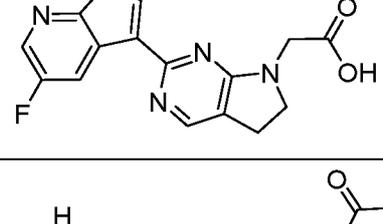
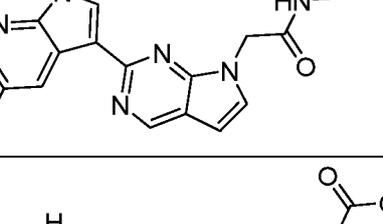
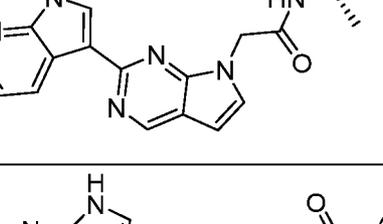
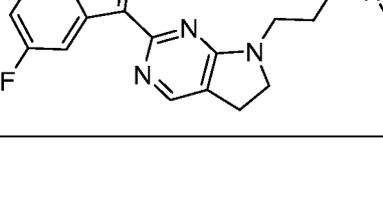
[0099] Соединение может представлять собой соединение, указанное в Таблице A, или его фармацевтически приемлемую соль.

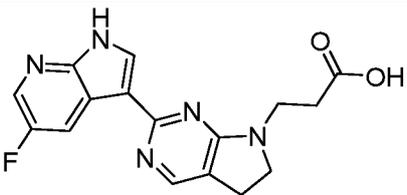
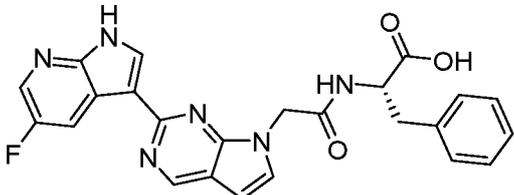
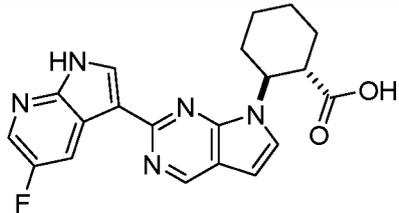
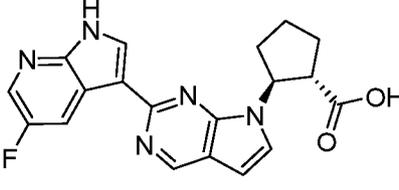
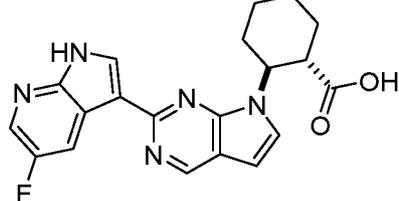
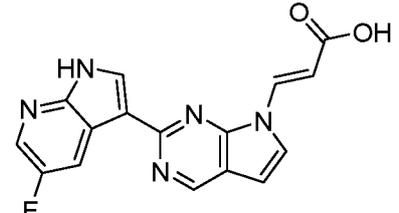
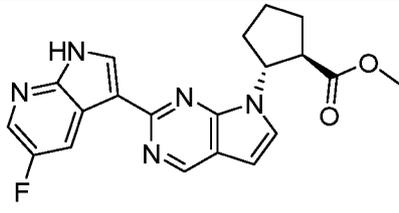
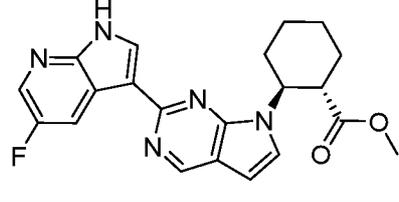
ТАБЛИЦА A

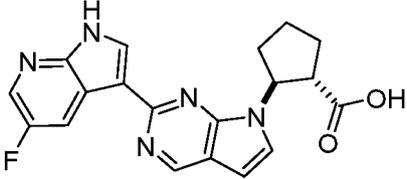
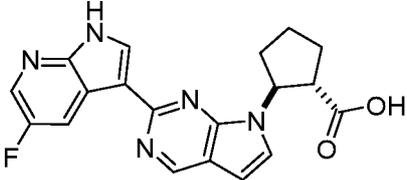
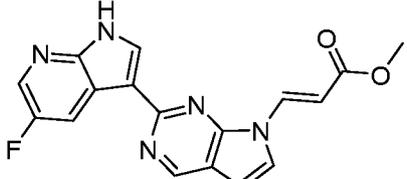
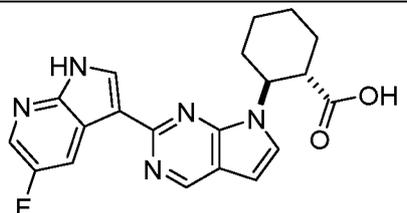
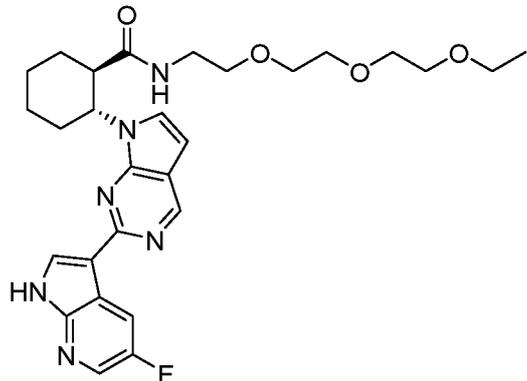
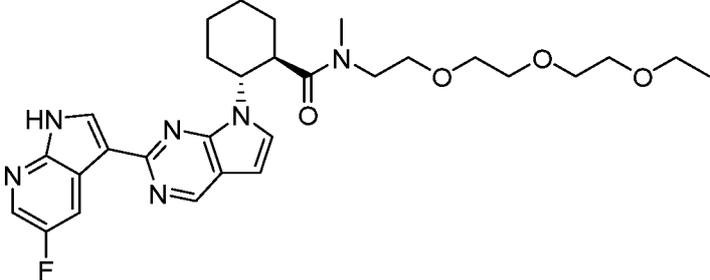
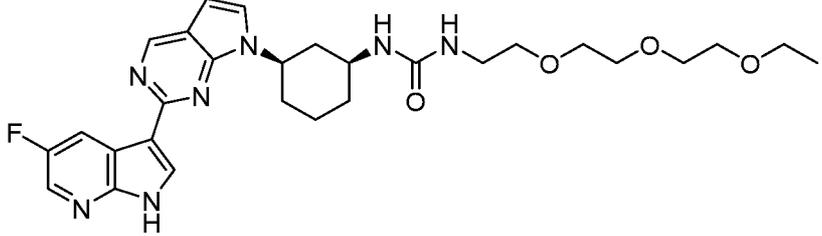
A1	
A2	
A3	
A4	
A5	
A6	
A7	
A8	

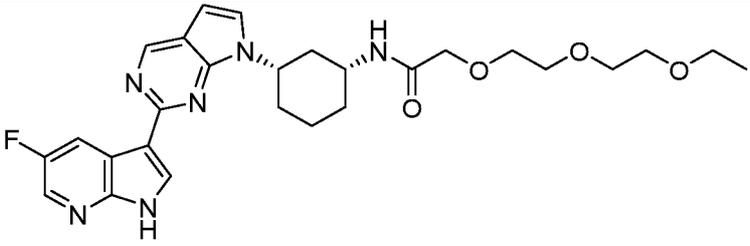
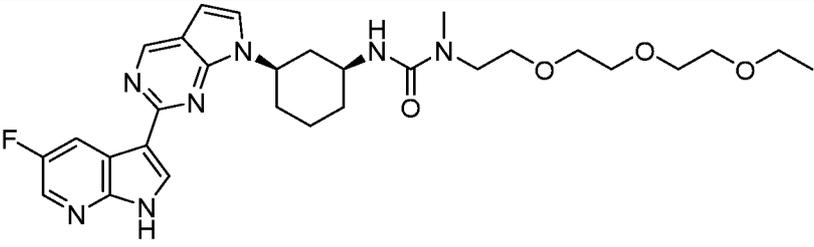
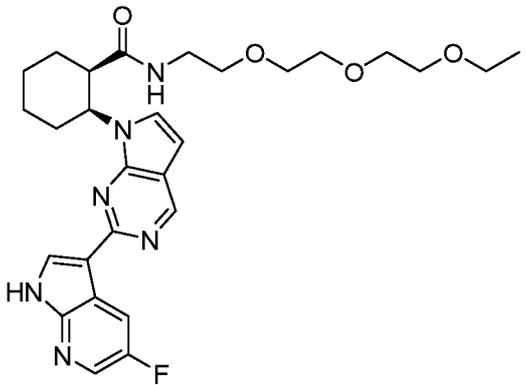
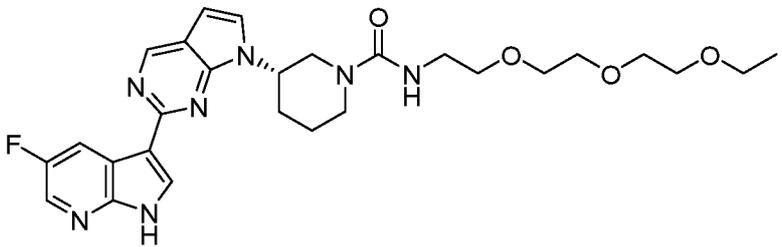
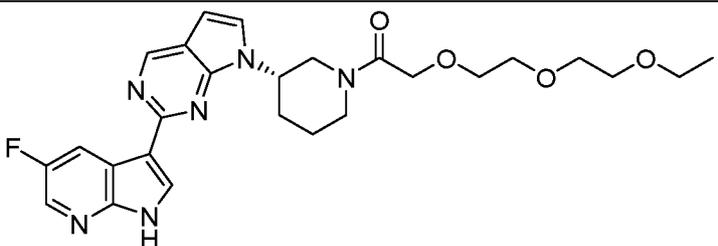
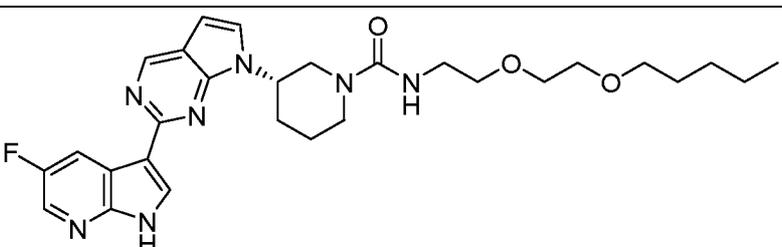
A9	 <chem>O=C(O)N1CCCN1CC2=CNC3=C(C=C(F)N3)N2</chem>
A10	 <chem>COC(=O)C(C)NC(=O)CN1=CNC2=C(C=C(F)N2)N1</chem>
A11	 <chem>O=C(O)C(C1=CC=CC=C1)NC(=O)CN1=CNC2=C(C=C(F)N2)N1</chem>
A12	 <chem>COC(=O)CC[C@H](C(=O)OC)NC(=O)CN1=CNC2=C(C=C(F)N2)N1</chem>
A13	 <chem>COC(=O)C(CO)NC(=O)CN1=CNC2=C(C=C(F)N2)N1</chem>
A14	 <chem>OC(=O)CC[C@H](O)NC(=O)CN1=CNC2=C(C=C(F)N2)N1</chem>
A15	 <chem>COC(=O)N1CCCN1CC2=CNC3=C(C=C(F)N3)N2</chem>
A16	 <chem>COC(=O)CN(CCC)C(=O)CN1=CNC2=C(C=C(F)N2)N1</chem>

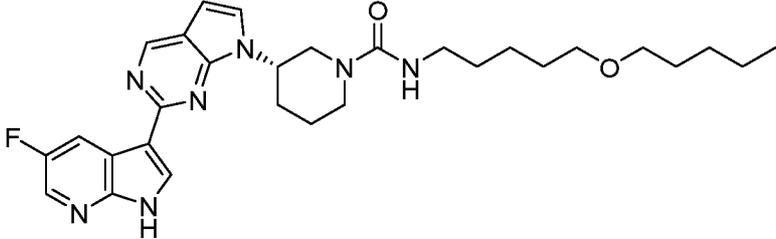
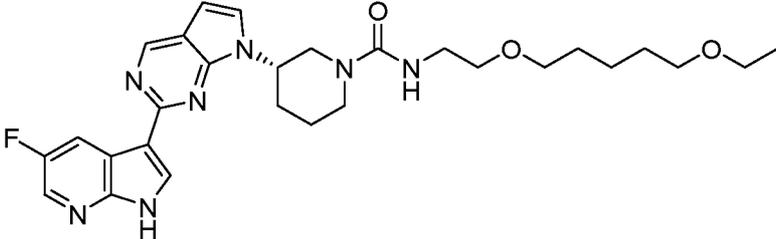
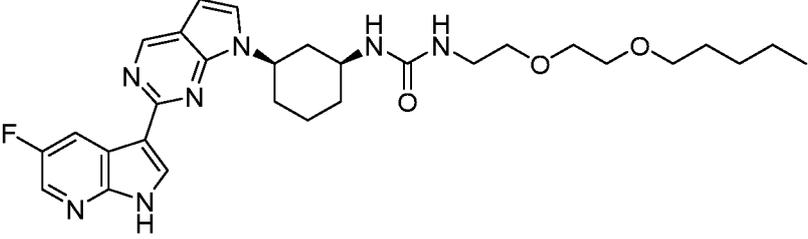
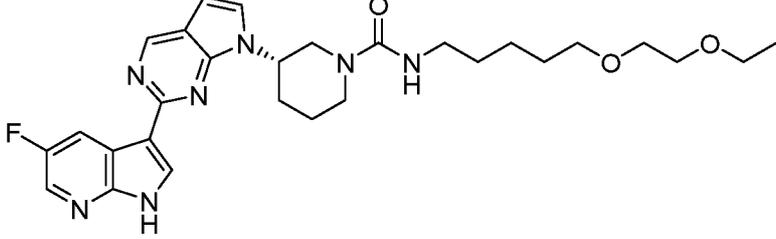
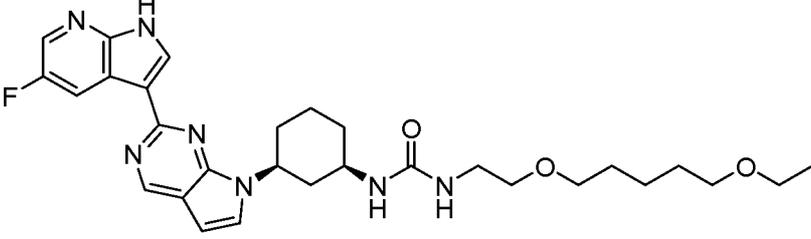
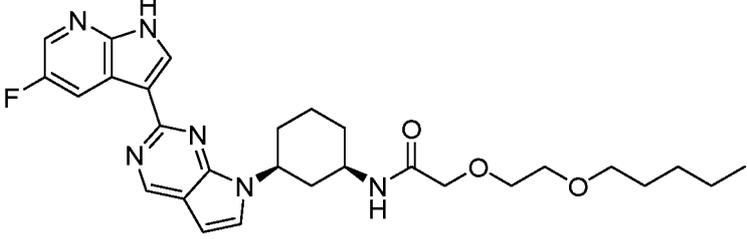
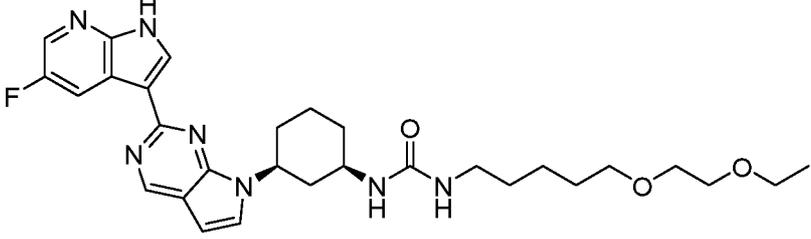
A17	 <chem>N[C@@H](C(O)C)C(=O)CNc1cnc2c1c[nH]2c3cc(F)nc3</chem>
A18	 <chem>COC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCNc1cnc2c1c[nH]2c3cc(F)nc3</chem>
A19	 <chem>COC(=O)[C@H](O)NC(=O)CCNc1cnc2c1c[nH]2c3cc(F)nc3</chem>
A20	 <chem>OC(=O)[C@H](O)C(=O)CNc1cnc2c1c[nH]2c3cc(F)nc3</chem>
B1	 <chem>CN(C)C(=O)CNc1cnc2c1c[nH]2c3cc(F)nc3</chem>
B2	 <chem>CN(C)C(=O)CCNc1cnc2c1c[nH]2c3cc(F)nc3</chem>
B3	 <chem>COC(=O)CCNc1cnc2c1c[nH]2c3cc(F)nc3</chem>
B4	 <chem>OC(=O)CNc1cnc2c1c[nH]2c3cc(F)nc3</chem>

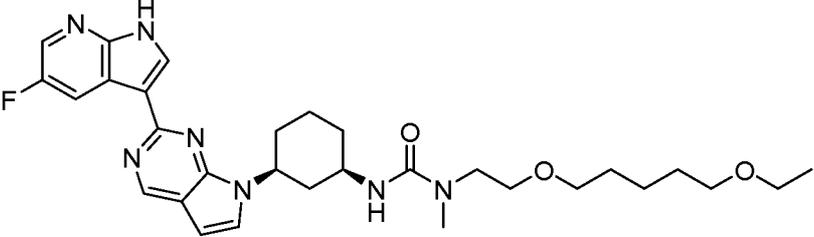
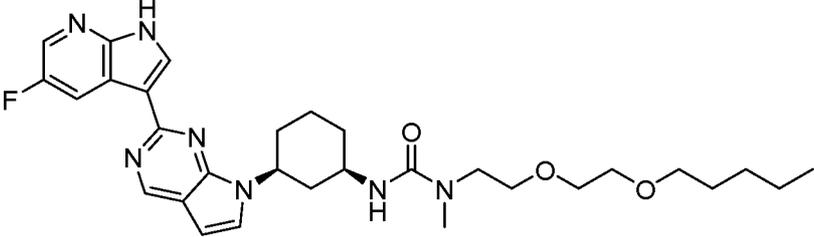
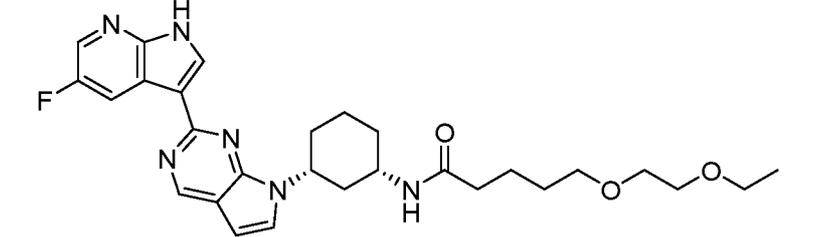
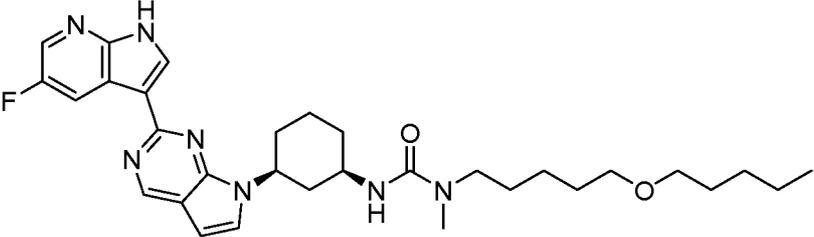
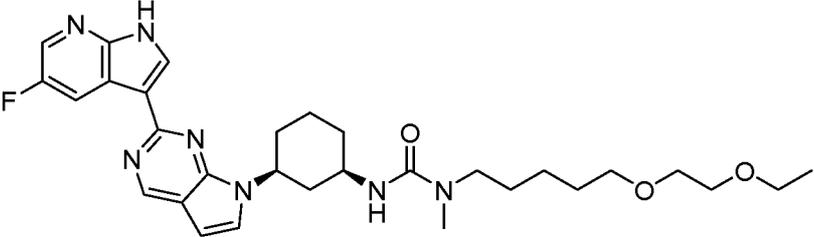
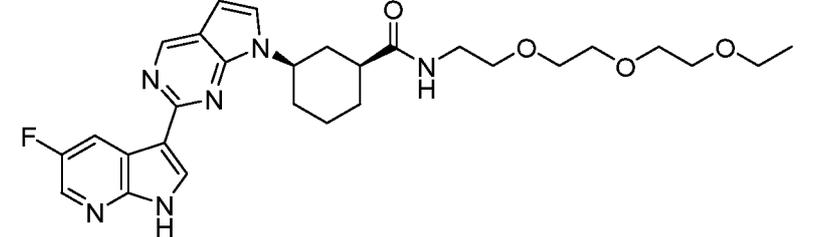
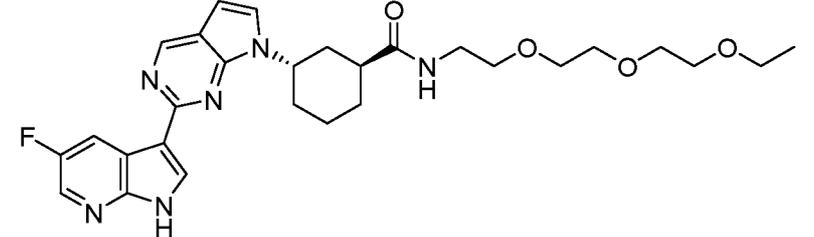
B5	
B6	
B7	
B8	
B9	
B10	
B11	
B12	

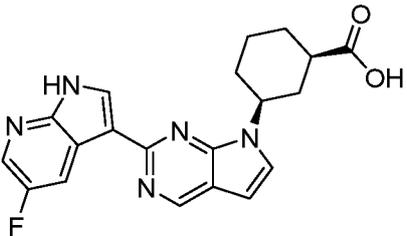
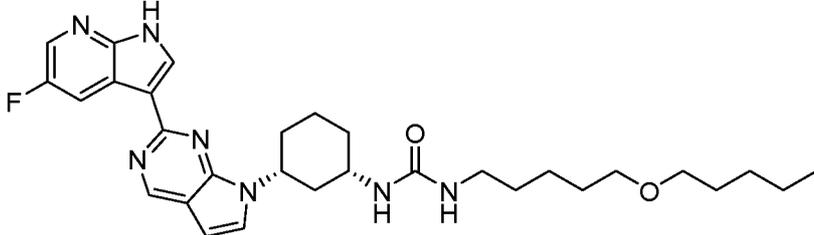
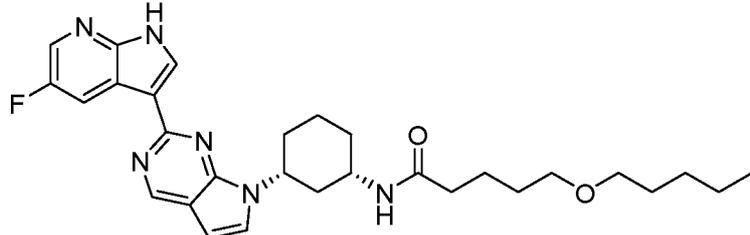
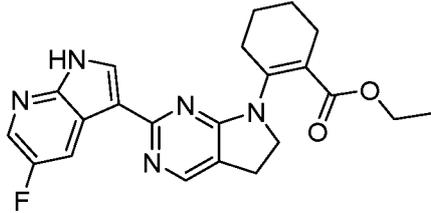
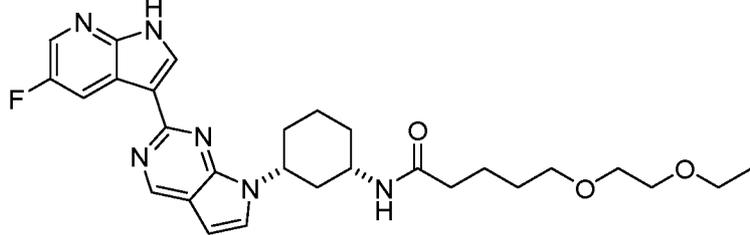
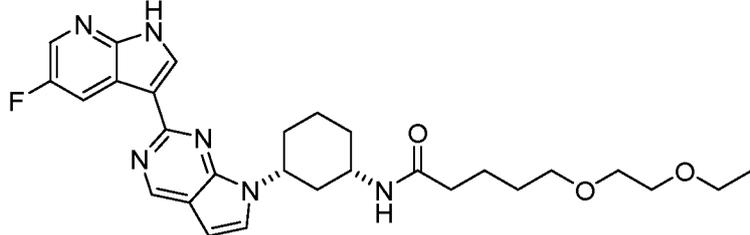
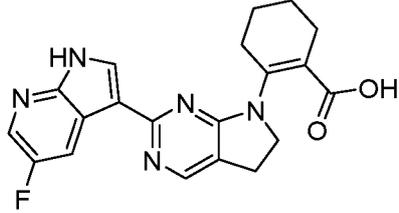
B13	 <chem>CC(=O)OCCN1C=CN=C1c2c[nH]c3cc(F)nc23</chem>
B14	 <chem>CC(=O)N[C@@H](C1=CC=CC=C1)CN2C=CN=C2c3c[nH]c4cc(F)nc34</chem>
B15	 <chem>OC(=O)[C@H]1CCCCC1N2C=CN=C2c3c[nH]c4cc(F)nc34</chem>
B16	 <chem>OC(=O)[C@H]1CCCC1N2C=CN=C2c3c[nH]c4cc(F)nc34</chem>
B17	 <chem>OC(=O)[C@H]1CCCCC1N2C=CN=C2c3c[nH]c4cc(F)nc34</chem>
B18	 <chem>OC(=O)/C=C/N1C=CN=C1c2c[nH]c3cc(F)nc23</chem>
B19	 <chem>COC(=O)[C@H]1CCCC1N2C=CN=C2c3c[nH]c4cc(F)nc34</chem>
B20	 <chem>COC(=O)[C@H]1CCCCC1N2C=CN=C2c3c[nH]c4cc(F)nc34</chem>

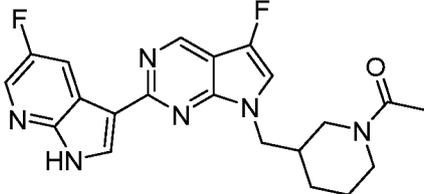
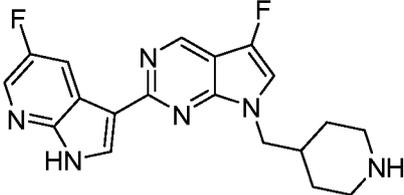
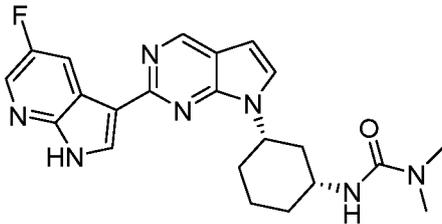
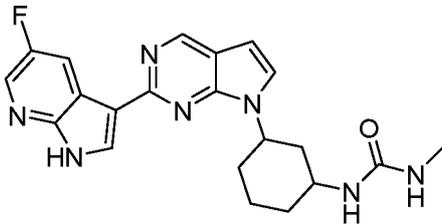
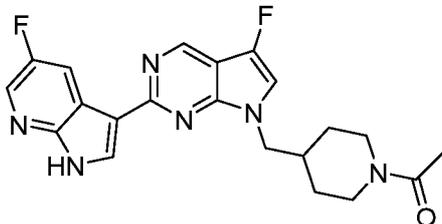
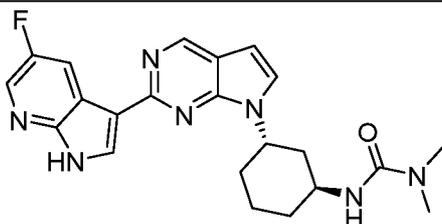
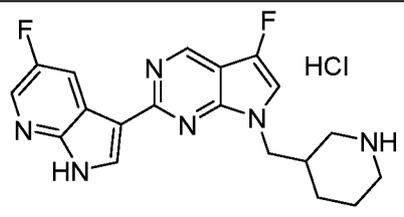
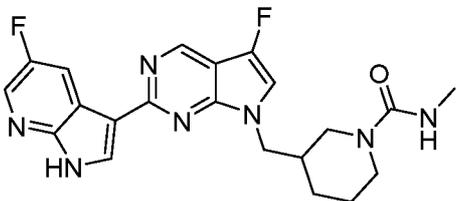
B21	
B22	
B23	
B24	
B25	
B26	
B27	

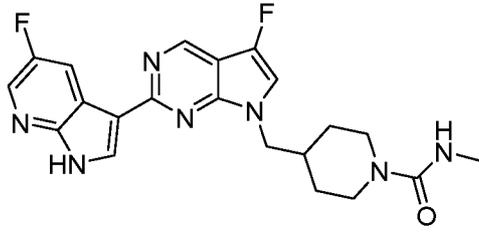
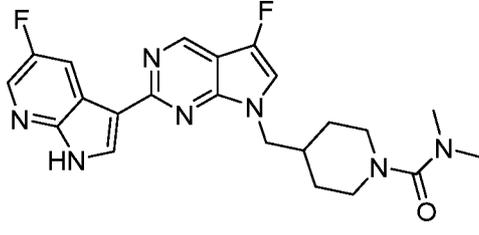
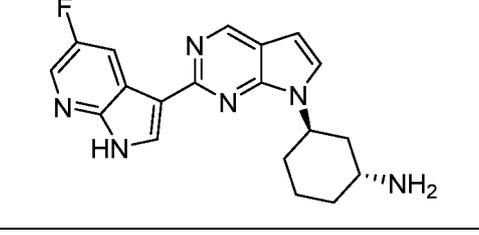
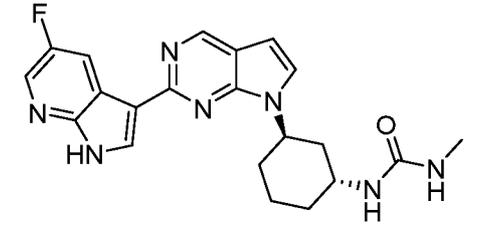
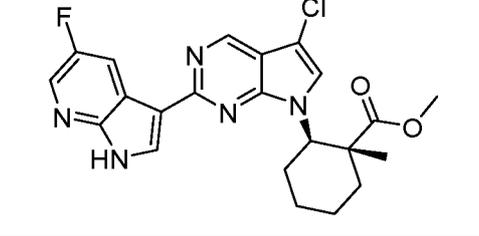
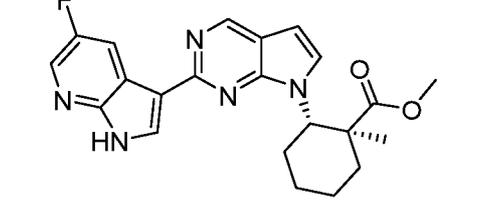
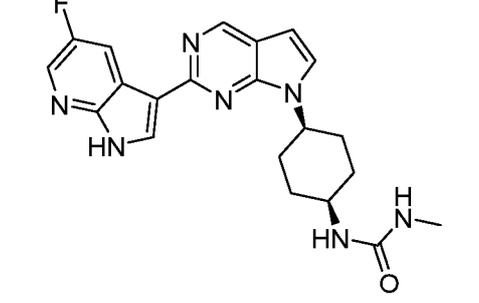
B28	 <chem>CCOCCOCCOC(=O)N[C@@H]1CCCC[C@H]1N2C=CN=C2C3=CNC4=CC=CC(=C43)F</chem>
B29	 <chem>CCOCCOCCOC(=O)N(C)[C@@H]1CCCC[C@H]1N2C=CN=C2C3=CNC4=CC=CC(=C43)F</chem>
B30	 <chem>CCOCCOCCOC(=O)N[C@@H]1CC[C@H]2C=CN=C2[C@@H]1C3=CNC4=CC=CC(=C43)F</chem>
B31	 <chem>CCOCCOCCOC(=O)N[C@@H]1CCN(C1)C2=CNC3=CNC4=CC=CC(=C43)F</chem>
B32	 <chem>CCOCCOCCOC(=O)N[C@@H]1CCN(C1)C2=CNC3=CNC4=CC=CC(=C43)F</chem>
B33	 <chem>CCOCCOCCOC(=O)N[C@@H]1CCN(C1)C2=CNC3=CNC4=CC=CC(=C43)F</chem>

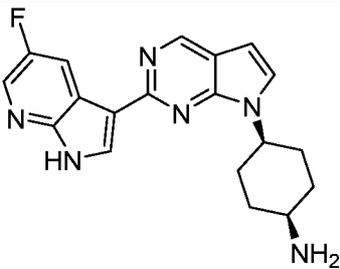
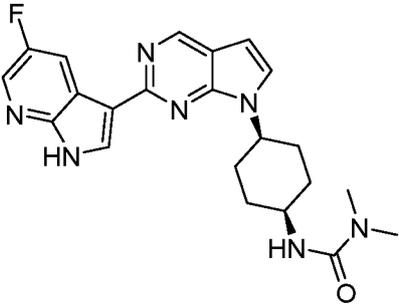
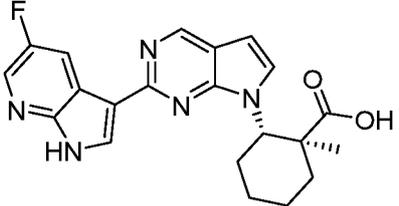
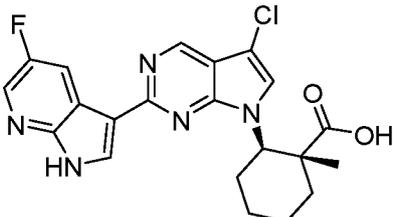
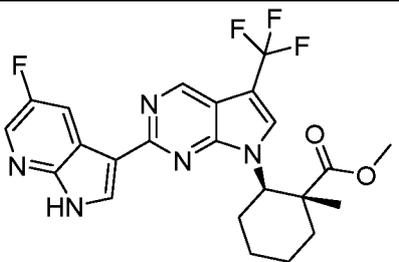
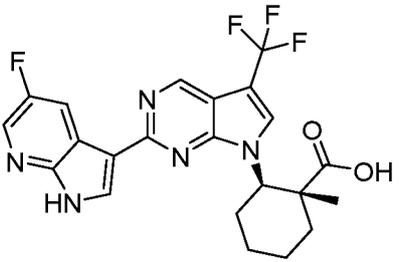
B34	
B35	
B36	
B37	
B38	
B39	
B40	

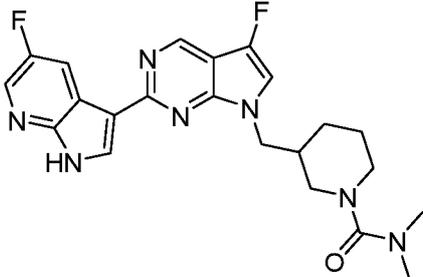
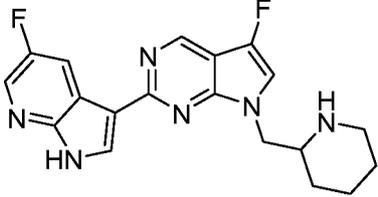
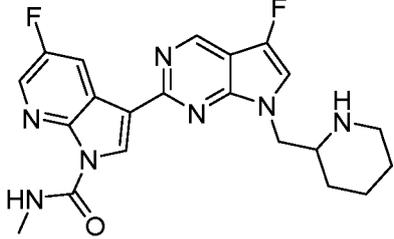
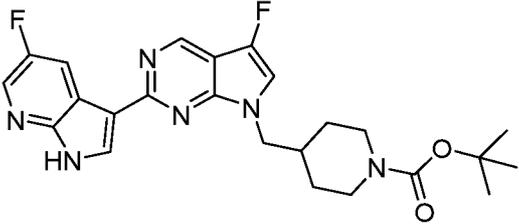
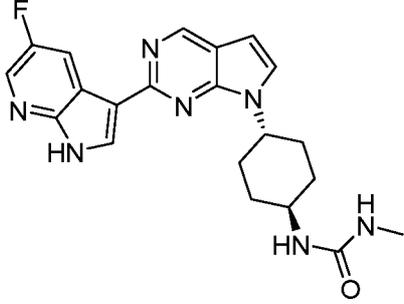
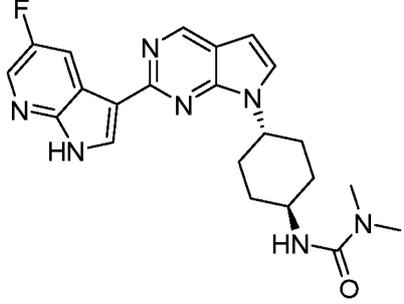
B41	
B42	
B43	
B44	
B45	
B46	
B47	

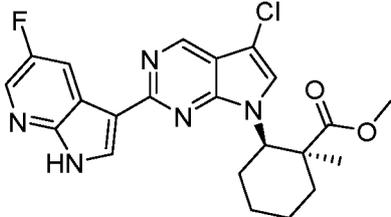
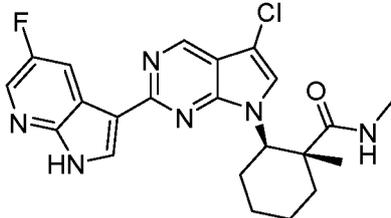
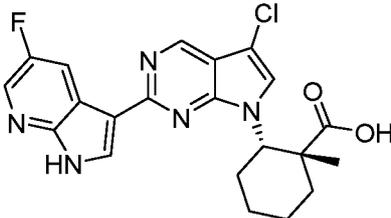
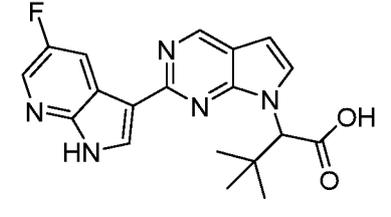
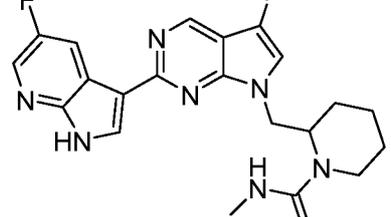
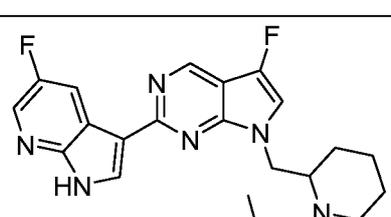
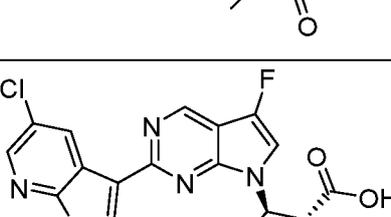
B48	
B49	
B50	
B51	
B100	
B52	
B53	

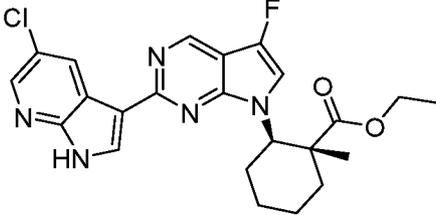
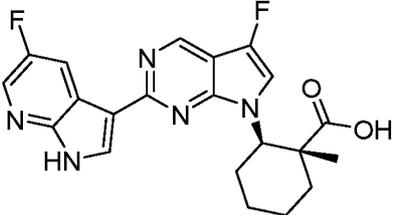
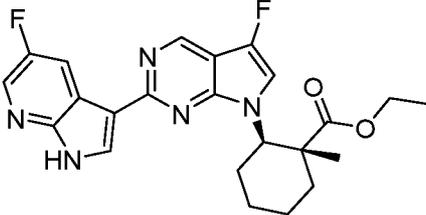
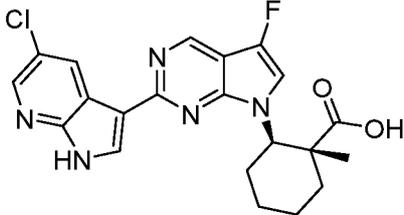
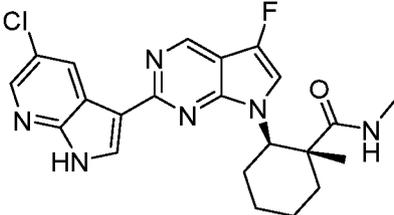
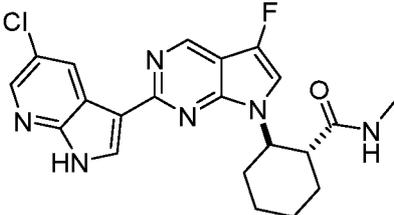
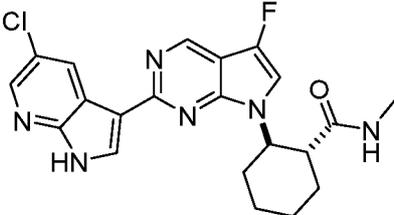
B54	
B55	
B56	
B57	
B58	
B59	
B60	
B61	

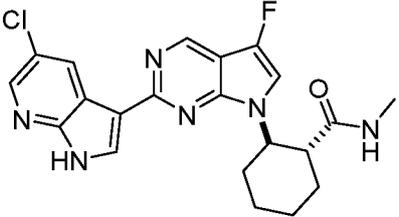
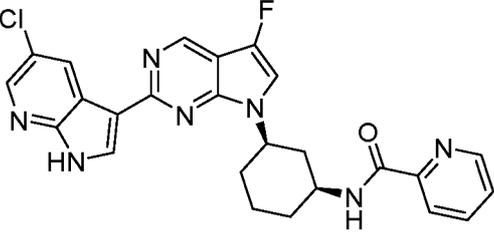
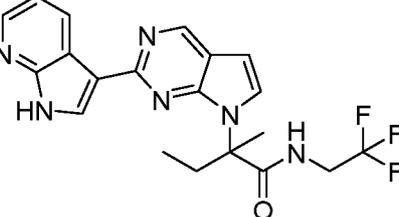
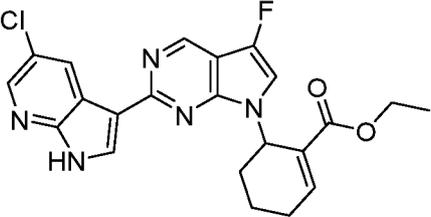
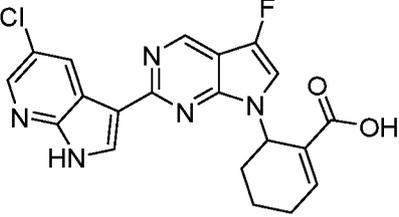
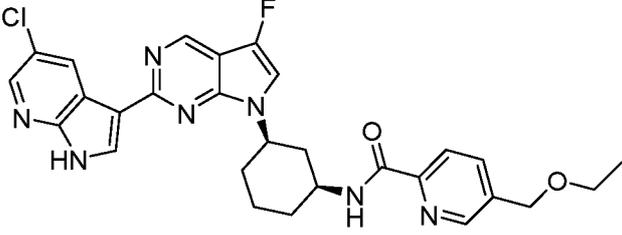
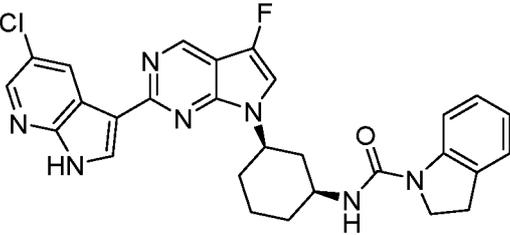
B62	
B63	
B64	
B65	
B66	
B67	
B68	

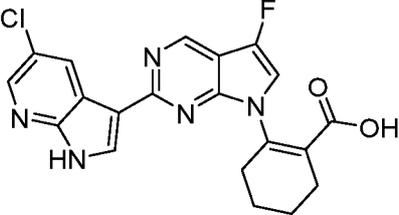
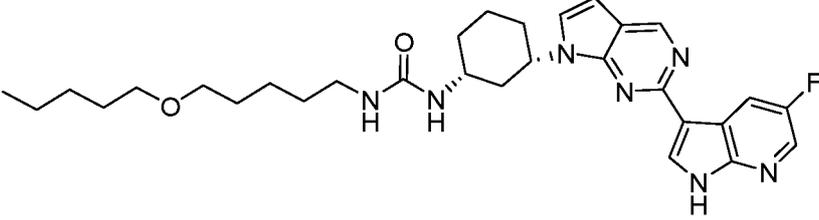
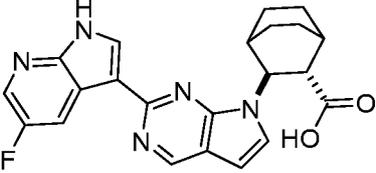
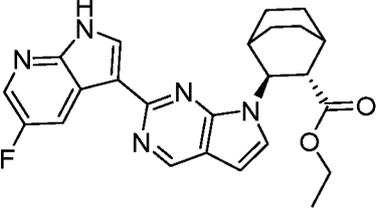
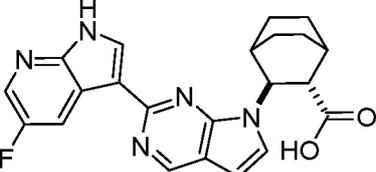
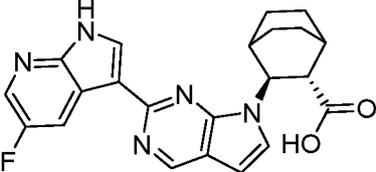
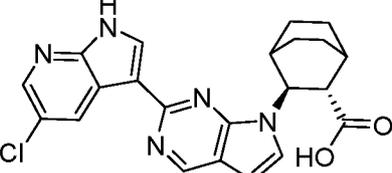
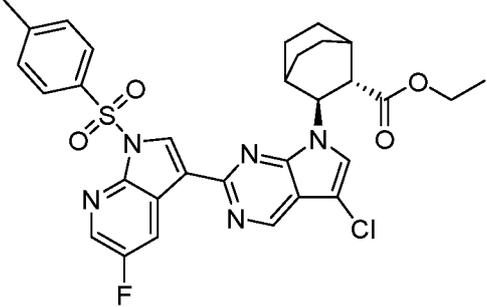
B69	
B70	
B71	
B72	
B73	
B74	

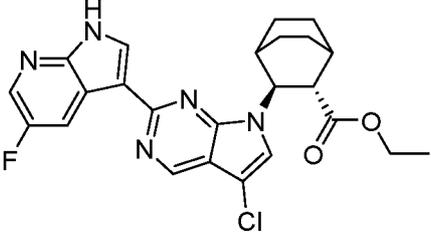
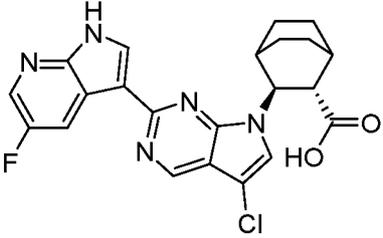
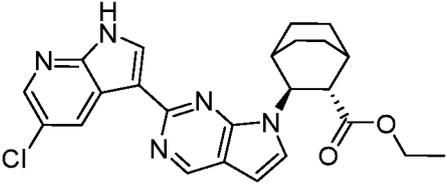
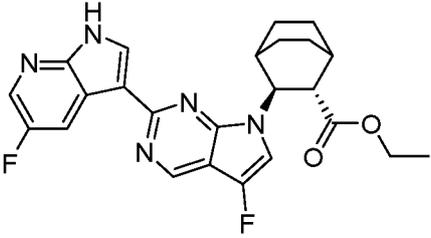
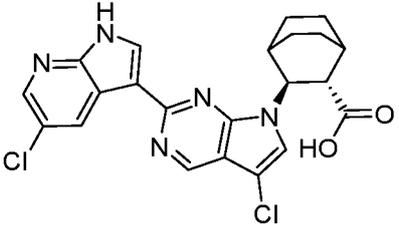
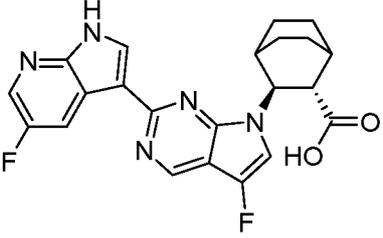
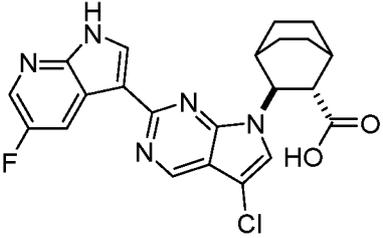
B75	
B76	
B77	
B78	
B79	
B80	

B81	
B82	
B83	
B84	
B85	
B86	
B87	

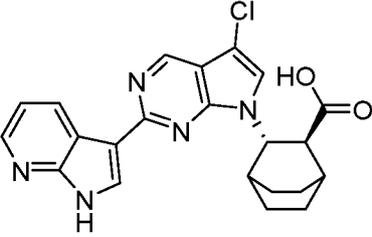
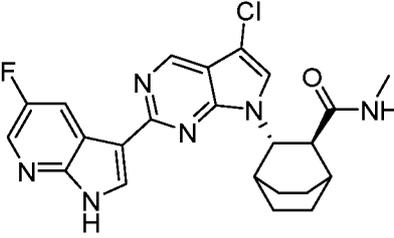
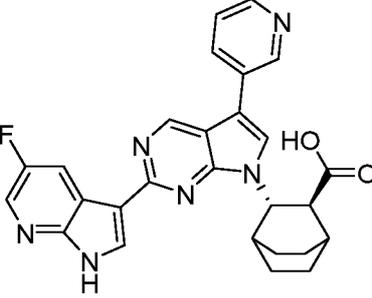
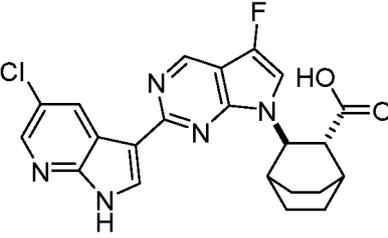
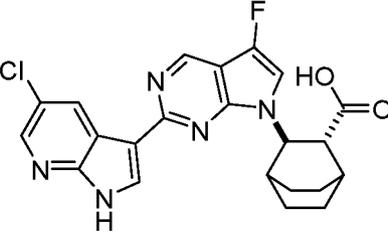
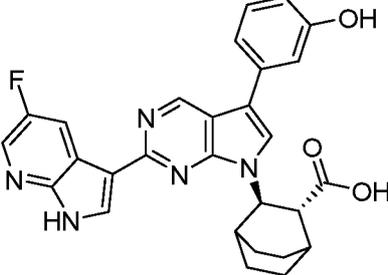
B88	
B89	
B90	
B91	
B92	
B93	
B94	

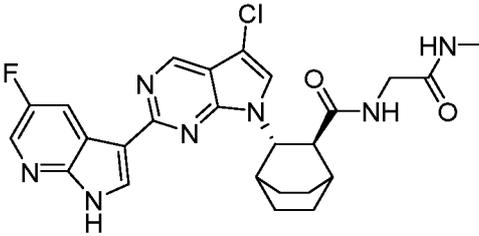
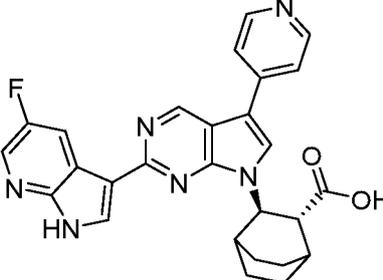
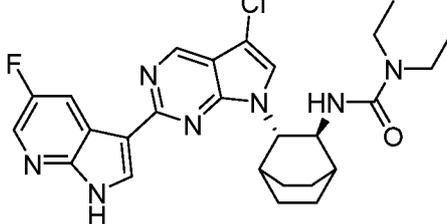
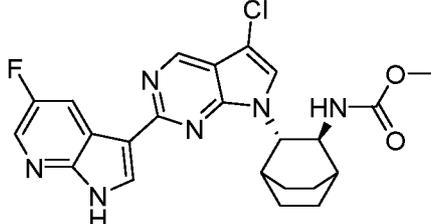
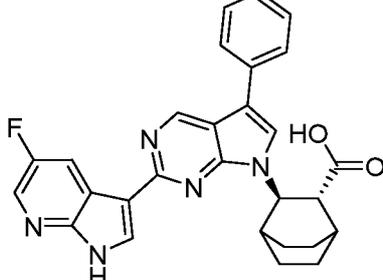
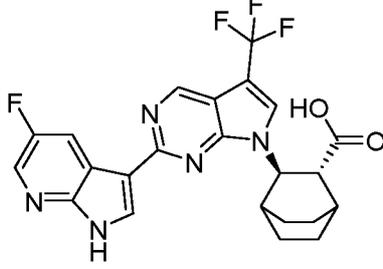
B95	
B96	
B97	
B98	
B99	
B101	
B102	

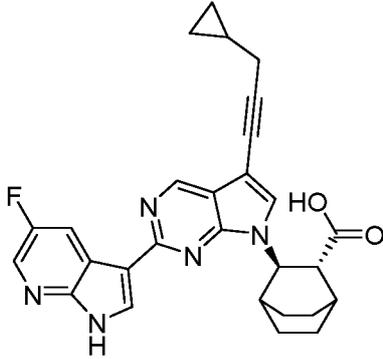
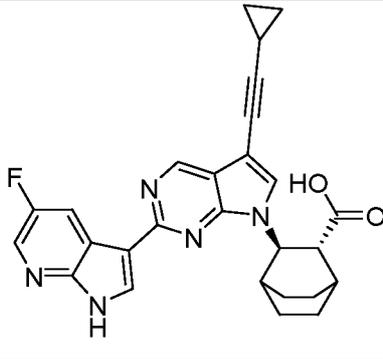
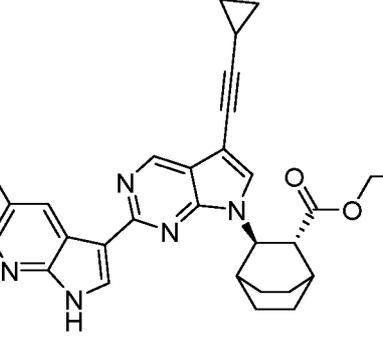
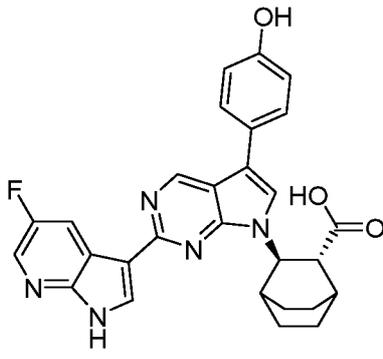
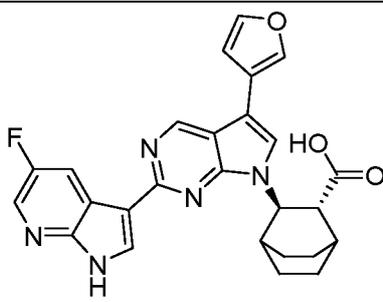
B103	
B109	
B120	
B121	
B122	
B123	
B124	
B125	

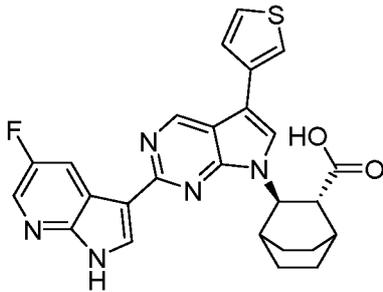
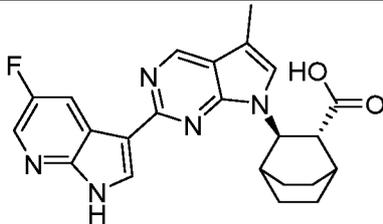
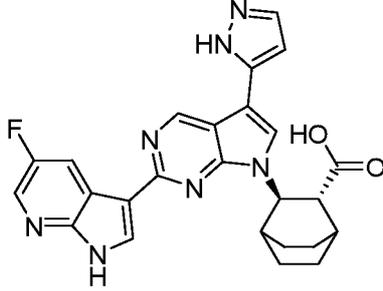
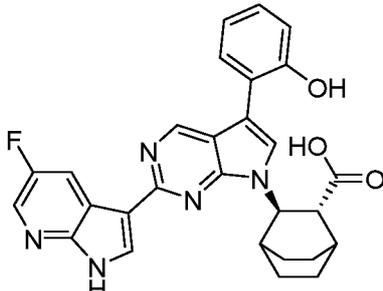
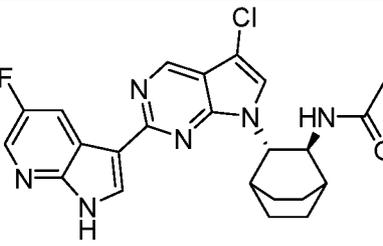
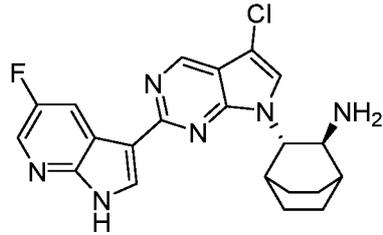
B126	
B127	
B128	
B129	
B130	
B131	
B132	

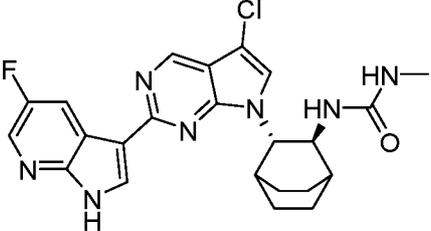
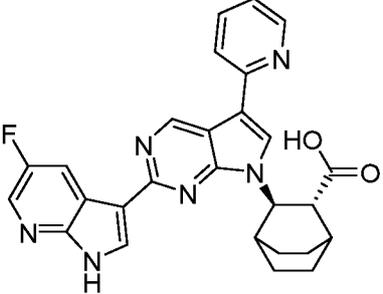
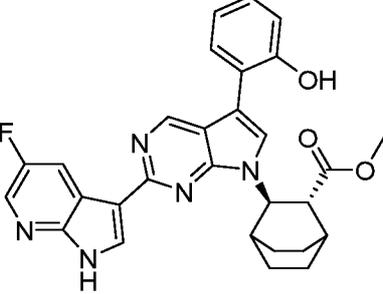
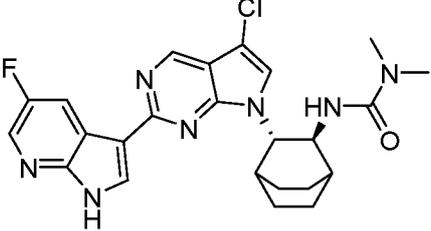
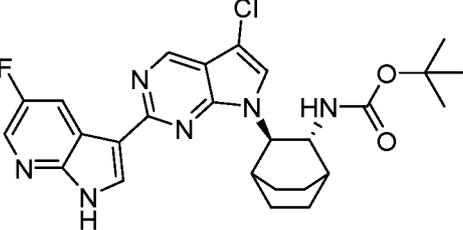
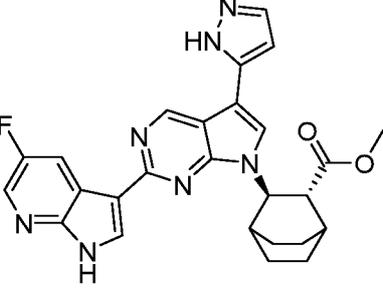
B133	<p>Chemical structure B133: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position, a chlorine atom at the 2-position, and a 5-fluoro-1H-indazole-3-yl group at the 3-position.</p>
B134	<p>Chemical structure B134: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with an ethyl ester group (-COOEt) at the 1-position, a chlorine atom at the 2-position, and a 5-fluoro-1H-indazole-3-yl group at the 3-position.</p>
B135	<p>Chemical structure B135: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position, a fluorine atom at the 2-position, and a 3-chloro-1H-indazole-5-yl group at the 3-position.</p>
B136	<p>Chemical structure B136: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position, a chlorine atom at the 2-position, and a 3-chloro-1H-indazole-5-yl group at the 3-position.</p>
B137	<p>Chemical structure B137: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position, a chlorine atom at the 2-position, and a 3-chloro-1H-indazole-5-yl group at the 3-position.</p>
B138	<p>Chemical structure B138: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position, a fluorine atom at the 2-position, and a 5-fluoro-1H-indazole-3-yl group at the 3-position.</p>
B139	<p>Chemical structure B139: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position, a fluorine atom at the 2-position, and a 5-fluoro-1H-indazole-3-yl group at the 3-position.</p>

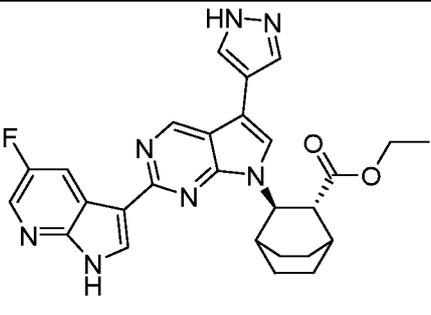
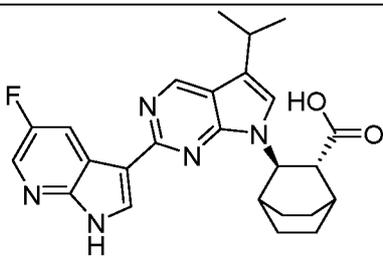
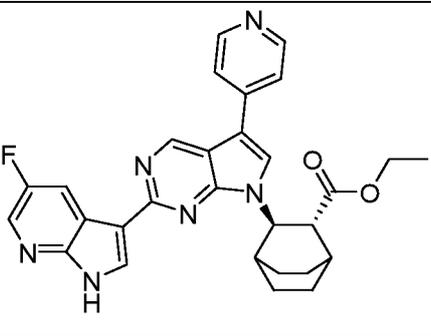
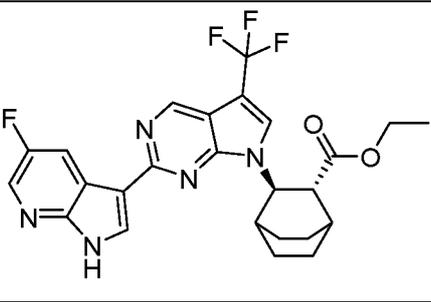
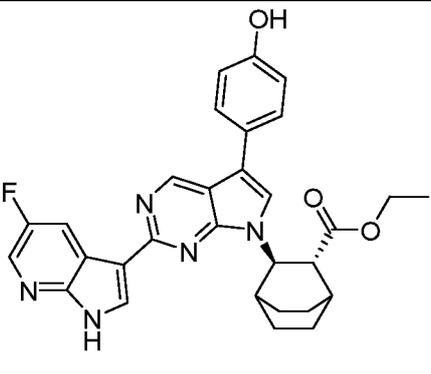
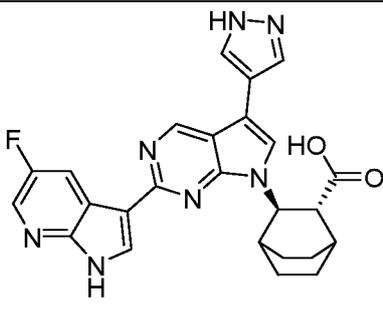
B140	
B141	
B142	
B143	
B144	
B145	

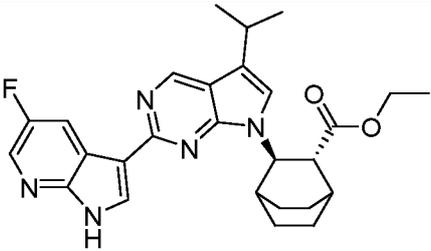
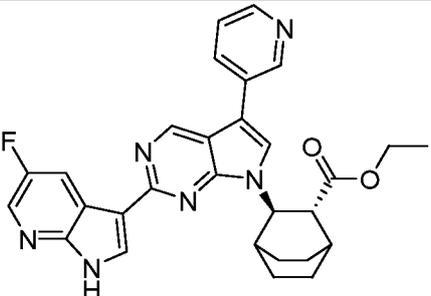
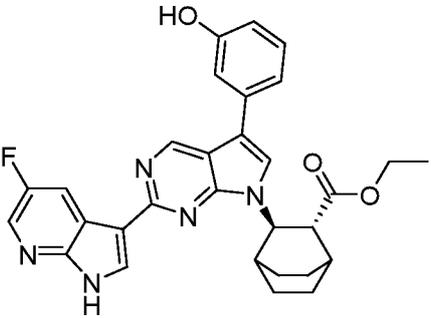
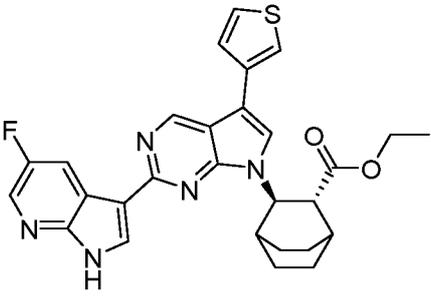
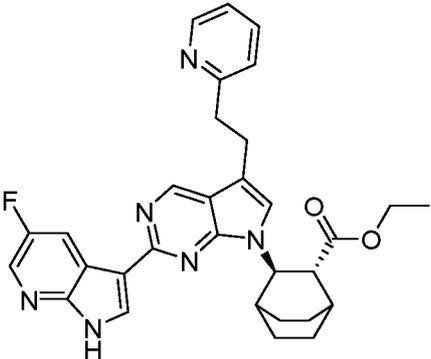
B146	 <chem>CC(=O)N[C@@H]1C2=CN(C=C2N1)c3nc4c(ncn4C5=CN=C(C=C5)F)N</chem>
B147	 <chem>OC(=O)[C@@H]1C2=CN(C=C2N1)c3nc4c(ncn4C5=CN=C(C=C5)F)N6=CC=NC=C6</chem>
B148	 <chem>CCN(CC)C(=O)N[C@@H]1C2=CN(C=C2N1)c3nc4c(ncn4C5=CN=C(C=C5)F)N</chem>
B149	 <chem>COC(=O)N[C@@H]1C2=CN(C=C2N1)c3nc4c(ncn4C5=CN=C(C=C5)F)N</chem>
B150	 <chem>OC(=O)[C@@H]1C2=CN(C=C2N1)c3nc4c(ncn4C5=CN=C(C=C5)F)N6=CC=CC=C6</chem>
B151	 <chem>OC(=O)[C@@H]1C2=CN(C=C2N1)c3nc4c(ncn4C5=CN=C(C=C5)F)N(C3)C(F)(F)F</chem>

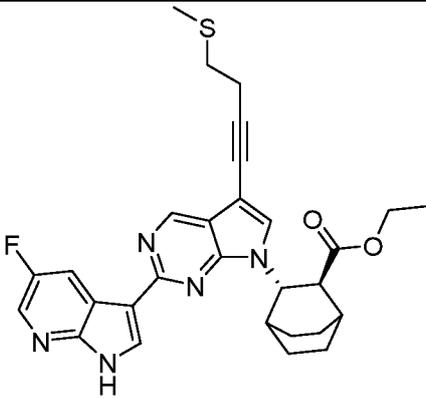
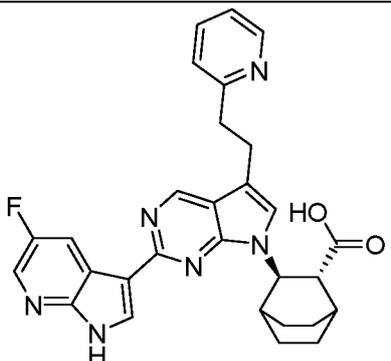
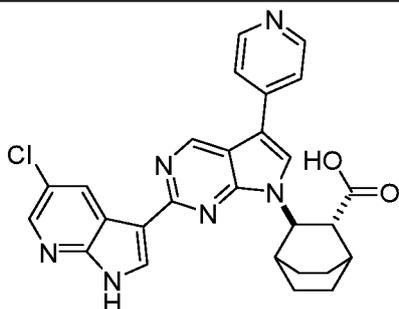
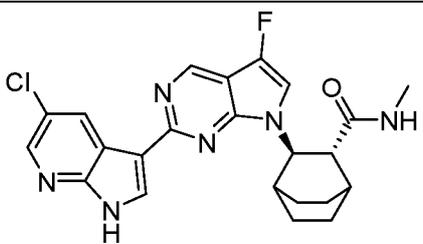
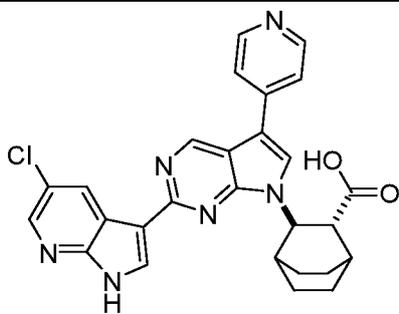
B152	 <p>Chemical structure of B152: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (HO-C=O) and a cyclopropylmethyl group (-CH2-CH2-cyclopropyl) attached to the nitrogen atom. The core is substituted with a 5-fluoro-1H-indolizino[1,2-a]pyrimidin-2-yl group.</p>
B153	 <p>Chemical structure of B153: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (HO-C=O) and a cyclopropylmethyl group (-CH2-CH2-cyclopropyl) attached to the nitrogen atom. The core is substituted with a 5-fluoro-1H-indolizino[1,2-a]pyrimidin-2-yl group.</p>
B154	 <p>Chemical structure of B154: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with an ethyl ester group (-COOEt) and a cyclopropylmethyl group (-CH2-CH2-cyclopropyl) attached to the nitrogen atom. The core is substituted with a 5-fluoro-1H-indolizino[1,2-a]pyrimidin-2-yl group.</p>
B160	 <p>Chemical structure of B160: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (HO-C=O) and a 4-hydroxyphenyl group (-C6H4-OH) attached to the nitrogen atom. The core is substituted with a 5-fluoro-1H-indolizino[1,2-a]pyrimidin-2-yl group.</p>
B161	 <p>Chemical structure of B161: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (HO-C=O) and a furfuryl group (-CH2-furan) attached to the nitrogen atom. The core is substituted with a 5-fluoro-1H-indolizino[1,2-a]pyrimidin-2-yl group.</p>

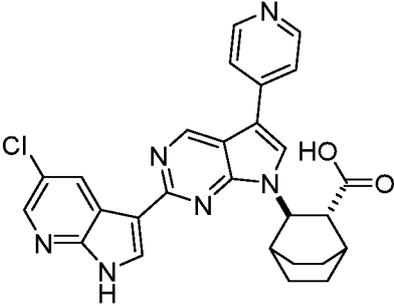
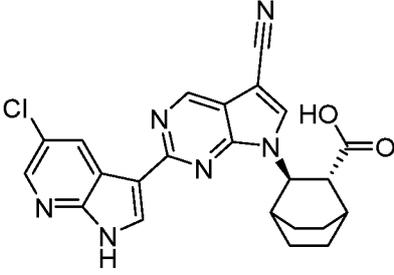
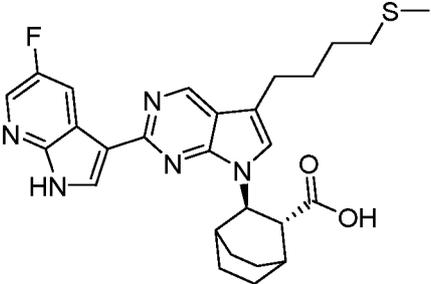
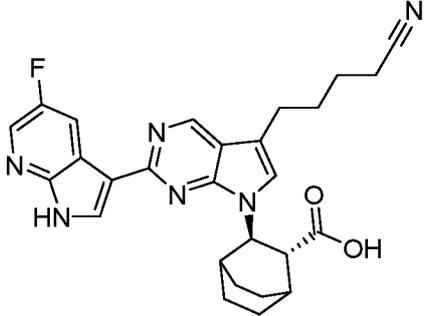
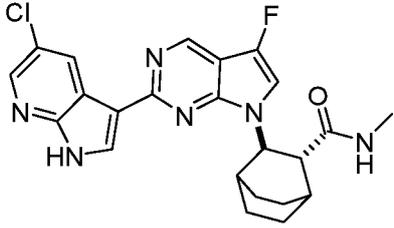
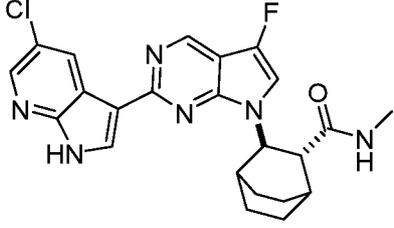
B162	 <chem>O=C(O)[C@H]1C2=CN(C=C2C3=CN(C=C3)c4c[nH]c5cc(F)nc45)N(C1)c6ccsc6</chem>
B163	 <chem>O=C(O)[C@H]1C2=CN(C=C2C3=CN(C=C3)c4c[nH]c5cc(F)nc45)N(C1)C</chem>
B164	 <chem>O=C(O)[C@H]1C2=CN(C=C2C3=CN(C=C3)c4c[nH]c5cc(F)nc45)N(C1)c6c[nH]c7c6</chem>
B165	 <chem>O=C(O)[C@H]1C2=CN(C=C2C3=CN(C=C3)c4c[nH]c5cc(F)nc45)N(C1)c6ccc(O)c6</chem>
B166	 <chem>CC(=O)N[C@H]1C2=CN(C=C2C3=CN(C=C3)c4c[nH]c5cc(F)nc45)N(C1)Cl</chem>
B167	 <chem>N[C@H]1C2=CN(C=C2C3=CN(C=C3)c4c[nH]c5cc(F)nc45)N(C1)Cl</chem>

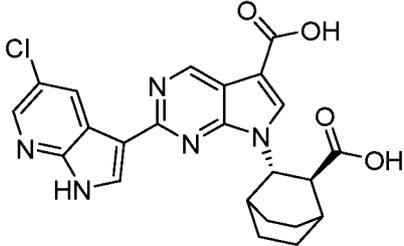
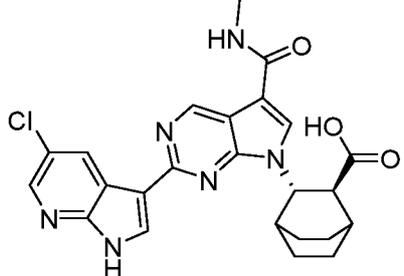
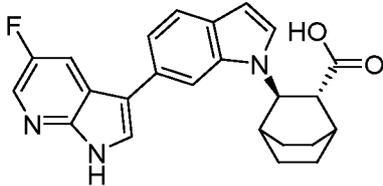
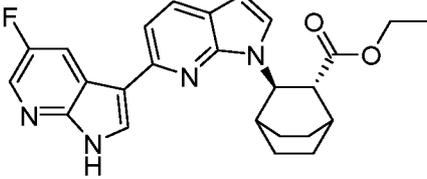
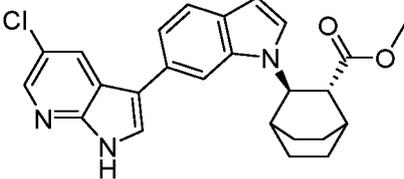
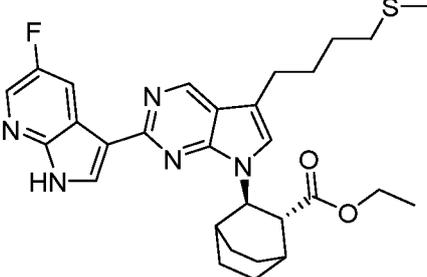
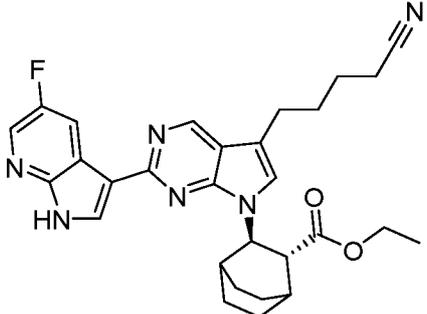
B168	
B169	
B170	
B171	
B172	
B173	

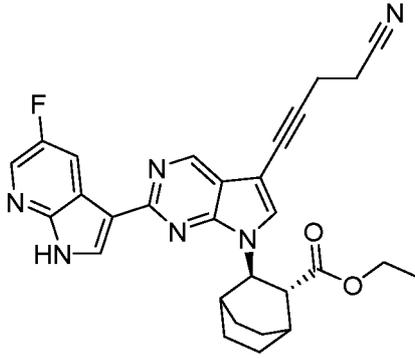
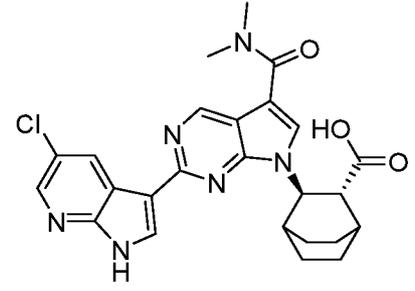
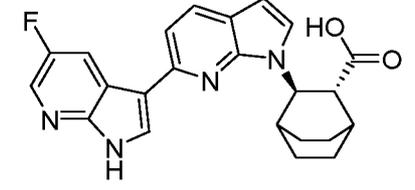
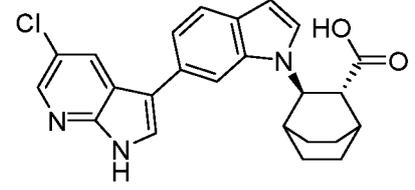
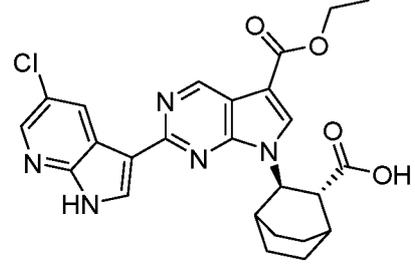
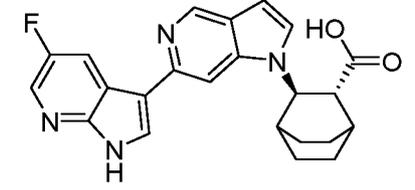
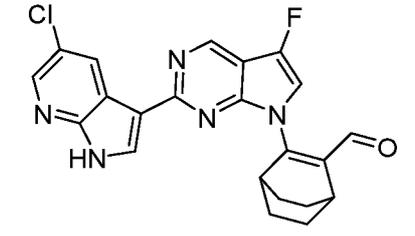
B174	
B175	
B176	
B177	
B178	
B179	

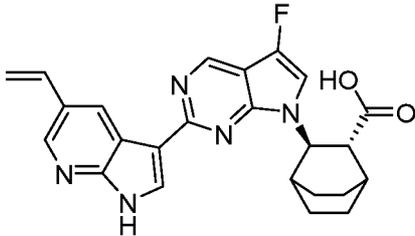
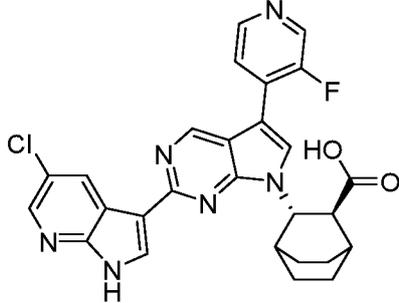
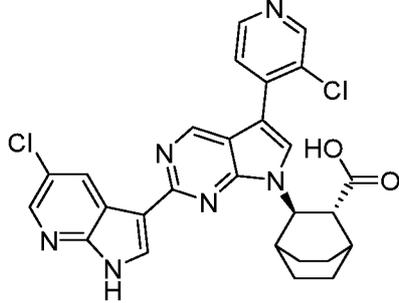
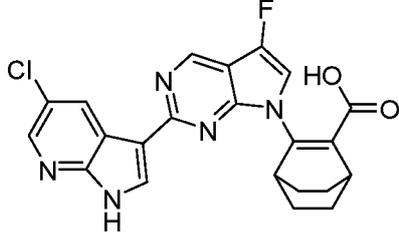
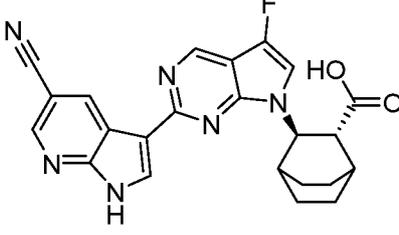
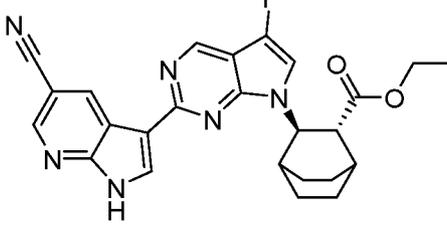
B180	
B181	
B182	
B183	
B184	

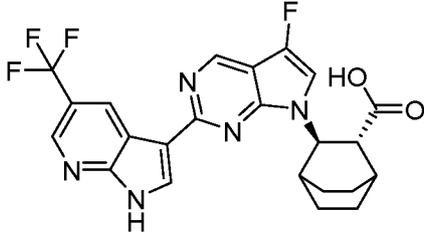
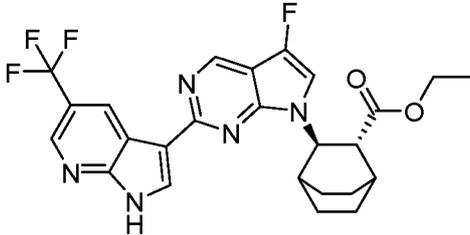
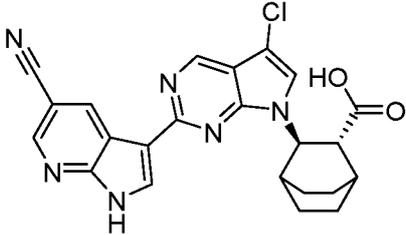
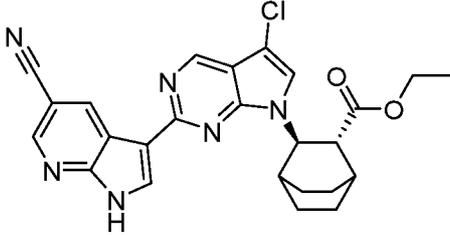
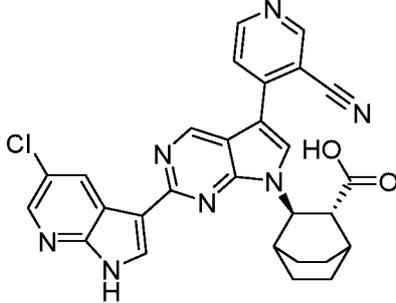
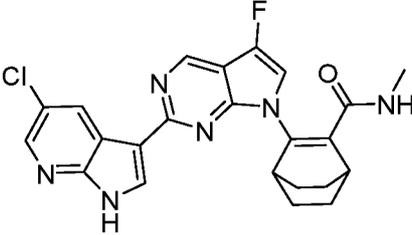
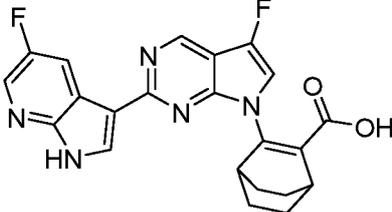
B185	 <p>Chemical structure of B185: A complex molecule featuring a bicyclic indazole core. The indazole ring is substituted with a fluorine atom at the 5-position and a hydrogen atom at the 7-position. It is linked via a 1,2,4-triazole ring to a bicyclic bicyclo[2.2.1]heptane system. The bicyclo[2.2.1]heptane system has an ethyl ester group (-COOEt) attached to one of the bridgehead carbons and a propylsulfanyl group (-S-CH2-CH2-CH3) attached to the 5-position of the triazole ring.</p>
B186	 <p>Chemical structure of B186: A complex molecule featuring a bicyclic indazole core. The indazole ring is substituted with a fluorine atom at the 5-position and a hydrogen atom at the 7-position. It is linked via a 1,2,4-triazole ring to a bicyclic bicyclo[2.2.1]heptane system. The bicyclo[2.2.1]heptane system has a hydroxyl group (-OH) and a carboxylic acid group (-COOH) attached to one of the bridgehead carbons, and a (2-pyridyl)methyl group (-CH2-pyridine) attached to the 5-position of the triazole ring.</p>
B187	 <p>Chemical structure of B187: A complex molecule featuring a bicyclic indazole core. The indazole ring is substituted with a chlorine atom at the 5-position and a hydrogen atom at the 7-position. It is linked via a 1,2,4-triazole ring to a bicyclic bicyclo[2.2.1]heptane system. The bicyclo[2.2.1]heptane system has a hydroxyl group (-OH) and a carboxylic acid group (-COOH) attached to one of the bridgehead carbons, and a (2-pyridyl)methyl group (-CH2-pyridine) attached to the 5-position of the triazole ring.</p>
B188	 <p>Chemical structure of B188: A complex molecule featuring a bicyclic indazole core. The indazole ring is substituted with a chlorine atom at the 5-position and a hydrogen atom at the 7-position. It is linked via a 1,2,4-triazole ring to a bicyclic bicyclo[2.2.1]heptane system. The bicyclo[2.2.1]heptane system has a hydroxyl group (-OH) and a methylamino group (-NH-CH3) attached to one of the bridgehead carbons, and a fluorine atom (-F) attached to the 5-position of the triazole ring.</p>
B189	 <p>Chemical structure of B189: A complex molecule featuring a bicyclic indazole core. The indazole ring is substituted with a chlorine atom at the 5-position and a hydrogen atom at the 7-position. It is linked via a 1,2,4-triazole ring to a bicyclic bicyclo[2.2.1]heptane system. The bicyclo[2.2.1]heptane system has a hydroxyl group (-OH) and a carboxylic acid group (-COOH) attached to one of the bridgehead carbons, and a (2-pyridyl)methyl group (-CH2-pyridine) attached to the 5-position of the triazole ring.</p>

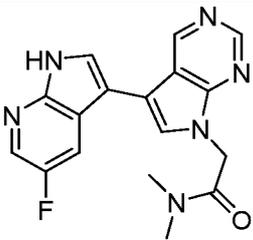
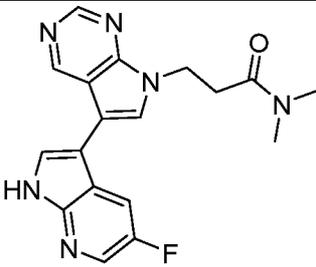
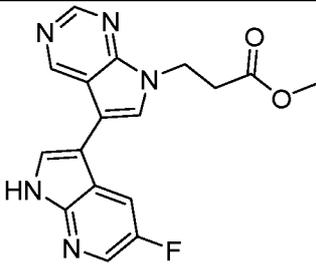
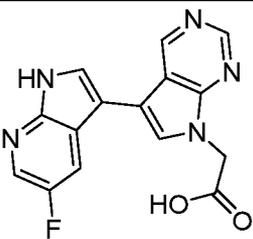
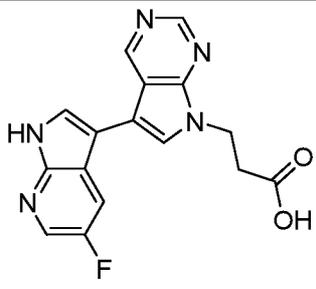
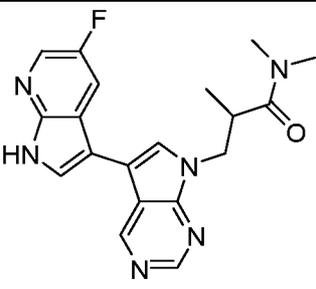
B190	 <p>Chemical structure of B190: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a piperidine ring attached to the nitrogen atom. The piperidine ring is substituted with a carboxylic acid group (-COOH) and a 4-chloro-1H-indazole-5-yl group. The bicyclic core is also substituted with a pyridine ring.</p>
B191	 <p>Chemical structure of B191: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a piperidine ring attached to the nitrogen atom. The piperidine ring is substituted with a carboxylic acid group (-COOH) and a 4-chloro-1H-indazole-5-yl group. The bicyclic core is also substituted with a cyano group (-CN).</p>
B192	 <p>Chemical structure of B192: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a piperidine ring attached to the nitrogen atom. The piperidine ring is substituted with a carboxylic acid group (-COOH) and a 4-fluoro-1H-indazole-5-yl group. The bicyclic core is also substituted with a propylsulfanyl group (-S-CH₂-CH₂-CH₂).</p>
B193	 <p>Chemical structure of B193: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a piperidine ring attached to the nitrogen atom. The piperidine ring is substituted with a carboxylic acid group (-COOH) and a 4-fluoro-1H-indazole-5-yl group. The bicyclic core is also substituted with a pentanenitrile group (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CN).</p>
B194	 <p>Chemical structure of B194: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a piperidine ring attached to the nitrogen atom. The piperidine ring is substituted with a dimethylamide group (-NH(CH₃)₂) and a 4-chloro-1H-indazole-5-yl group. The bicyclic core is also substituted with a 4-fluoro-1H-indazole-5-yl group.</p>
B195	 <p>Chemical structure of B195: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a piperidine ring attached to the nitrogen atom. The piperidine ring is substituted with a dimethylamide group (-NH(CH₃)₂) and a 4-chloro-1H-indazole-5-yl group. The bicyclic core is also substituted with a 4-fluoro-1H-indazole-5-yl group.</p>

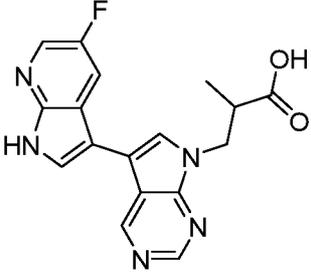
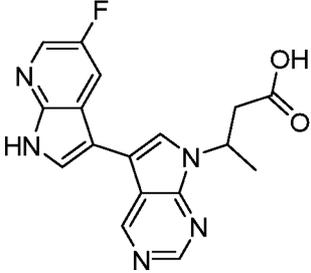
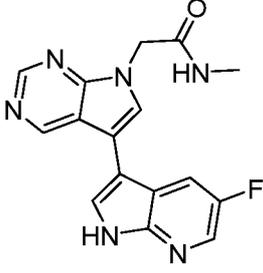
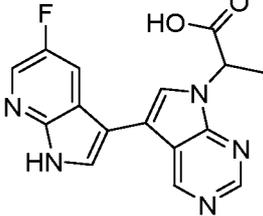
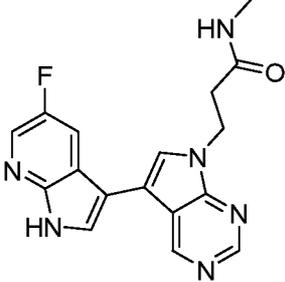
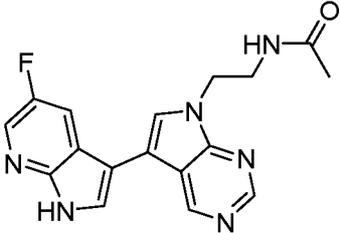
B196	 <p>Chemical structure B196: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 2-position. The nitrogen atom is substituted with a 4-chloro-5H-indolizino[1,2-b]pyridin-2-yl group.</p>
B197	 <p>Chemical structure B197: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 2-position and an amide group (-NH-C(=O)-) at the 1-position. The nitrogen atom is substituted with a 4-chloro-5H-indolizino[1,2-b]pyridin-2-yl group.</p>
B198	 <p>Chemical structure B198: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 2-position. The nitrogen atom is substituted with a 4-fluoro-5H-indolizino[1,2-b]pyridin-2-yl group.</p>
B199	 <p>Chemical structure B199: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with an ethyl ester group (-COOEt) at the 2-position. The nitrogen atom is substituted with a 4-fluoro-5H-indolizino[1,2-b]pyridin-2-yl group.</p>
B200	 <p>Chemical structure B200: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a methyl ester group (-COOMe) at the 2-position. The nitrogen atom is substituted with a 4-chloro-5H-indolizino[1,2-b]pyridin-2-yl group.</p>
B201	 <p>Chemical structure B201: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with an ethyl ester group (-COOEt) at the 2-position and a propylsulfanyl group (-S(CH2)3) at the 1-position. The nitrogen atom is substituted with a 4-fluoro-5H-indolizino[1,2-b]pyridin-2-yl group.</p>
B202	 <p>Chemical structure B202: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with an ethyl ester group (-COOEt) at the 2-position and a propyl nitrile group (-C≡N) at the 1-position. The nitrogen atom is substituted with a 4-fluoro-5H-indolizino[1,2-b]pyridin-2-yl group.</p>

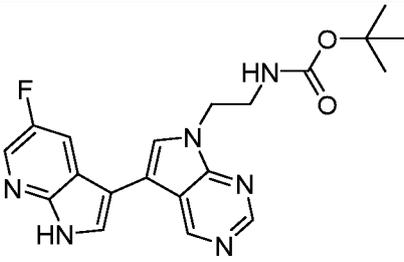
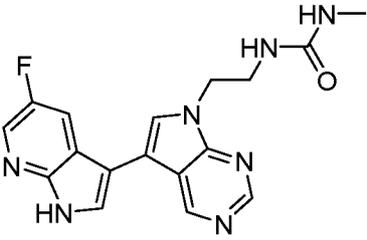
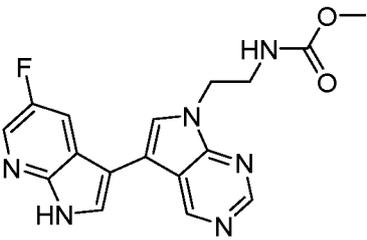
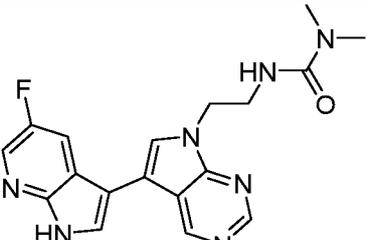
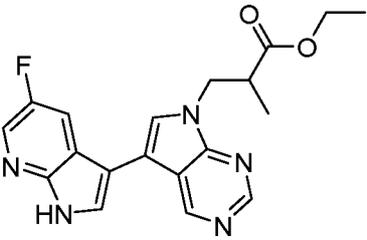
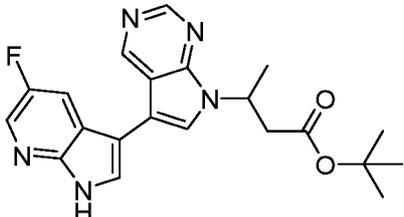
B203	
B204	
B205	
B206	
B207	
B208	
B209	

B210	 <p>Chemical structure B210: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position. The bicyclic system is substituted with a fluorine atom (F) at the 2-position and a 5-vinyl-1H-indolizino[1,2-b]pyridin-3-yl group at the 3-position.</p>
B211	 <p>Chemical structure B211: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position. The bicyclic system is substituted with a chlorine atom (Cl) at the 2-position and a 4-fluoropyridin-2-yl group at the 3-position.</p>
B212	 <p>Chemical structure B212: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position. The bicyclic system is substituted with a chlorine atom (Cl) at the 2-position and a 3-chloropyridin-2-yl group at the 3-position.</p>
B213	 <p>Chemical structure B213: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position. The bicyclic system is substituted with a chlorine atom (Cl) at the 2-position and a 4-fluoropyridin-2-yl group at the 3-position.</p>
B214	 <p>Chemical structure B214: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position. The bicyclic system is substituted with a fluorine atom (F) at the 2-position and a 5-cyano-1H-indolizino[1,2-b]pyridin-3-yl group at the 3-position.</p>
B215	 <p>Chemical structure B215: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with an ethyl ester group (-COOEt) at the 1-position. The bicyclic system is substituted with a fluorine atom (F) at the 2-position and a 5-cyano-1H-indolizino[1,2-b]pyridin-3-yl group at the 3-position.</p>

B216	
B217	
B218	
B219	
B220	
B221	
B222	

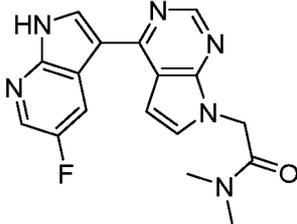
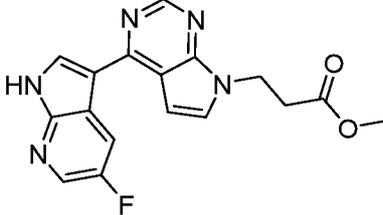
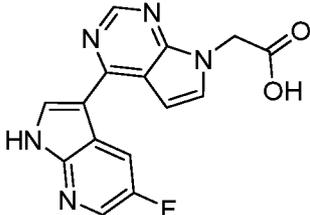
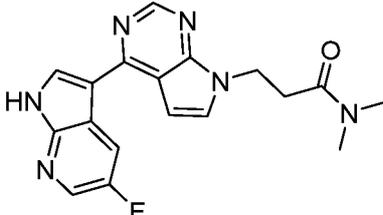
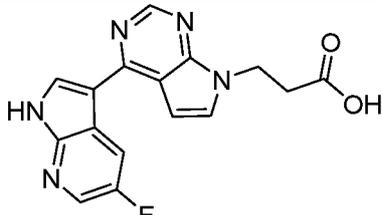
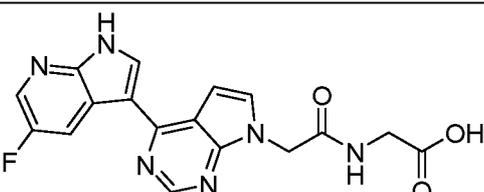
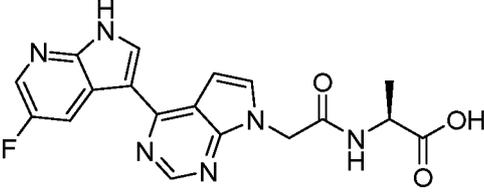
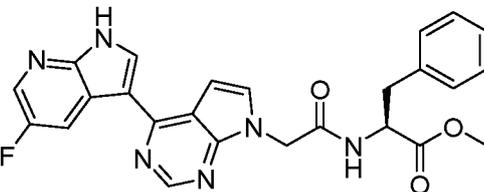
C1	 <chem>CN(C)C(=O)CNc1c[nH]c2c1cnc2F</chem>
C2	 <chem>CN(C)C(=O)CCNc1c[nH]c2c1cnc2F</chem>
C3	 <chem>COC(=O)CCNc1c[nH]c2c1cnc2F</chem>
C4	 <chem>CC(=O)ONc1c[nH]c2c1cnc2F</chem>
C5	 <chem>CC(=O)OCCNc1c[nH]c2c1cnc2F</chem>
C6	 <chem>CC(C)C(=O)Nc1c[nH]c2c1cnc2F</chem>

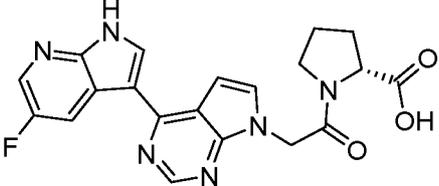
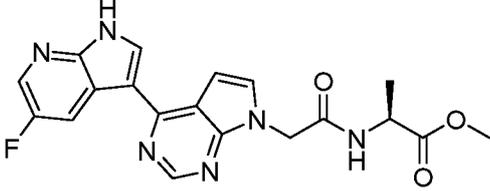
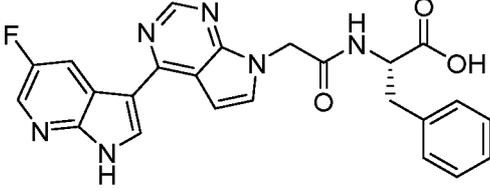
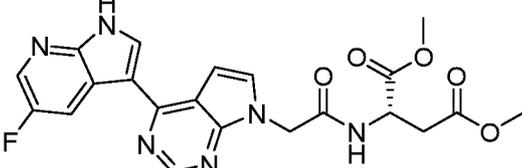
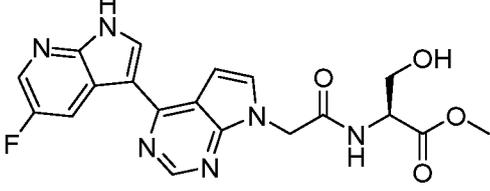
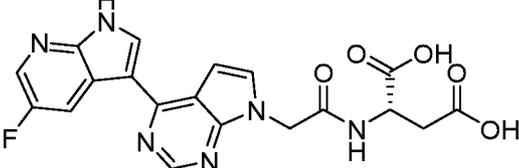
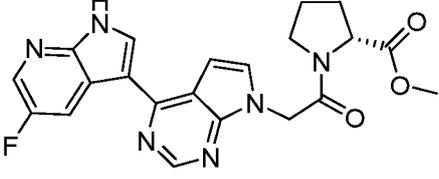
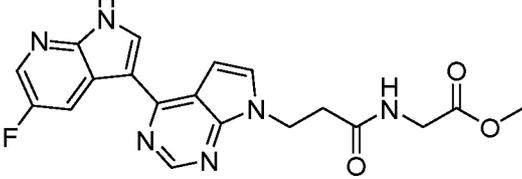
C7	 <chem>CC(C)C(=O)OCCn1cnc2c1cnc2c3c[nH]c4cc(F)nc34</chem>
C8	 <chem>CC(C)C(=O)OCCn1cnc2c1cnc2c3c[nH]c4cc(F)nc34</chem>
C9	 <chem>CNC(=O)CCn1cnc2c1cnc2c3c[nH]c4cc(F)nc34</chem>
C10	 <chem>CC(O)C(=O)OCCn1cnc2c1cnc2c3c[nH]c4cc(F)nc34</chem>
C11	 <chem>CNC(=O)CCn1cnc2c1cnc2c3c[nH]c4cc(F)nc34</chem>
C12	 <chem>CC(=O)NCCn1cnc2c1cnc2c3c[nH]c4cc(F)nc34</chem>

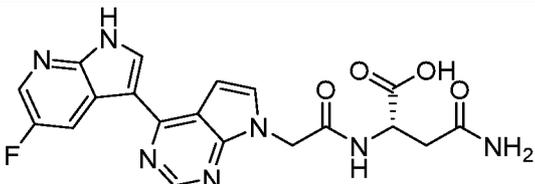
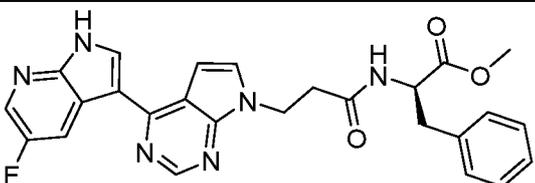
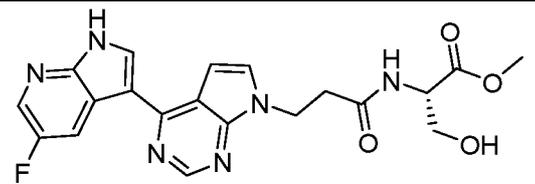
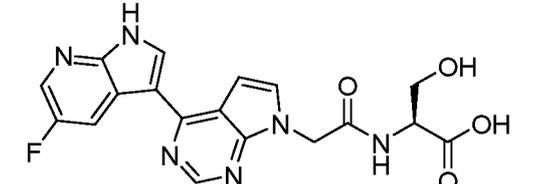
C13	
C14	
C15	
C16	
C17	
C18	

[00100] Конкретные соединения Формулы I включают соединения, указанные в Таблице В, или его фармацевтически приемлемую соль:

ТАБЛИЦА В

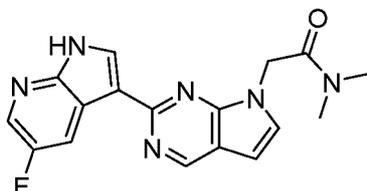
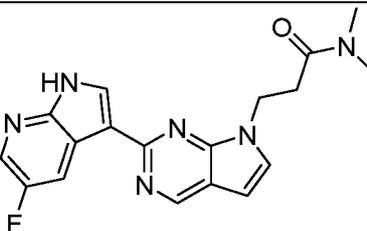
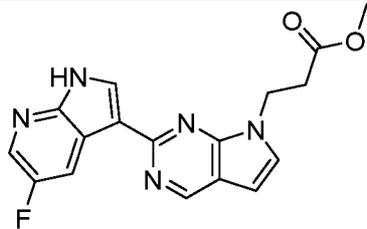
A1	
A2	
A3	
A4	
A5	
A6	
A7	
A8	

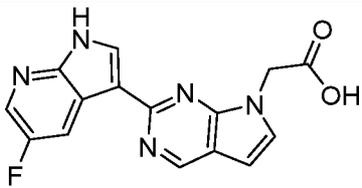
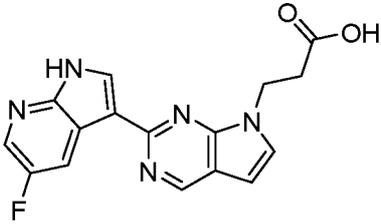
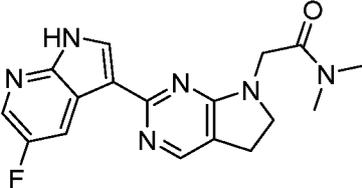
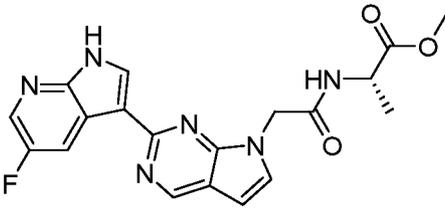
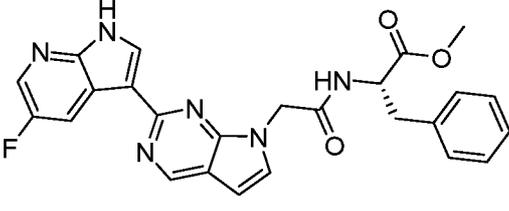
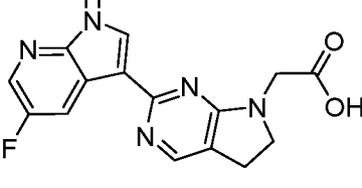
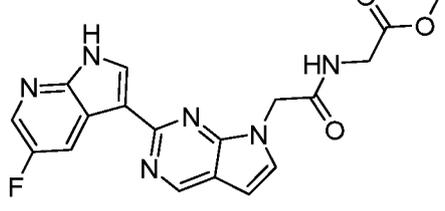
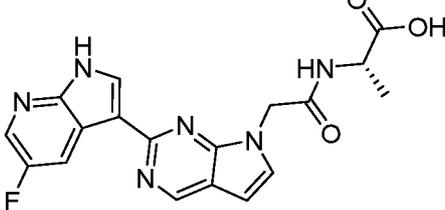
A9	
A10	
A11	
A12	
A13	
A14	
A15	
A16	

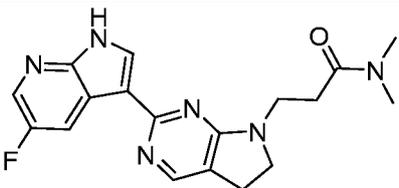
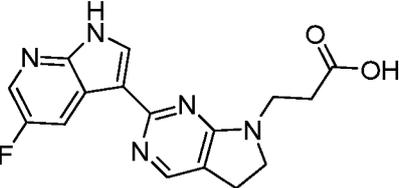
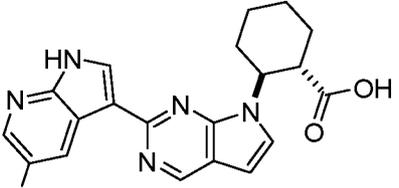
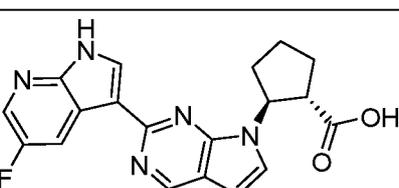
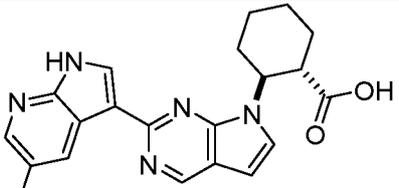
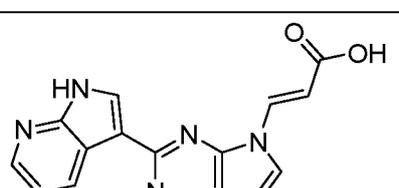
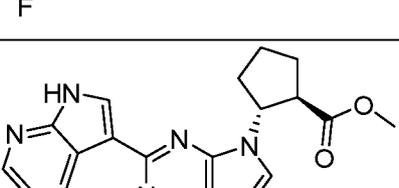
A17	
A18	
A19	
A20	

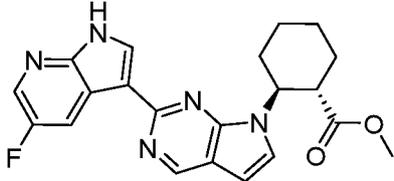
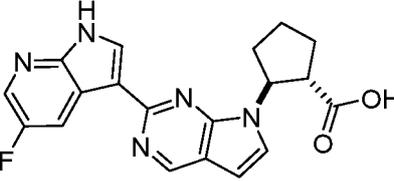
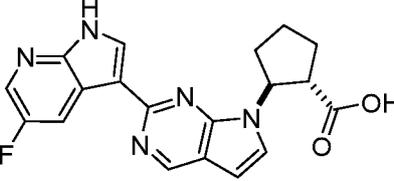
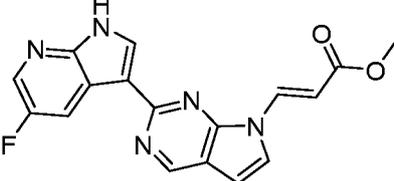
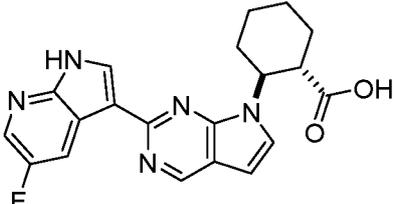
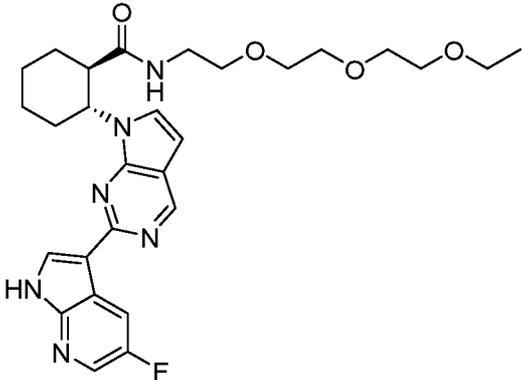
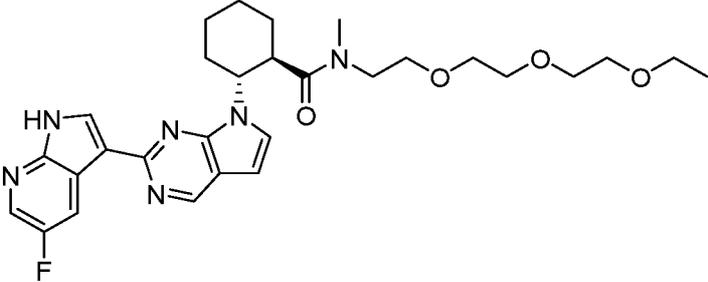
[00101] Конкретные соединения Формулы II включают соединения, указанные в Таблице С, или его фармацевтически приемлемую соль.

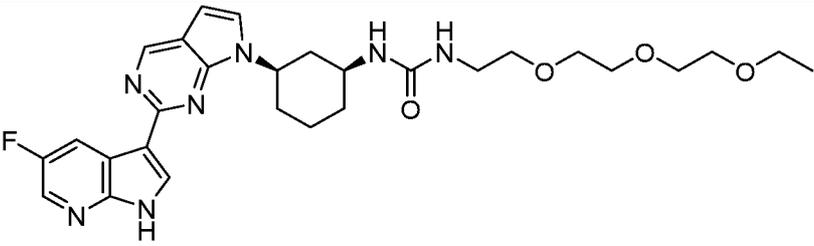
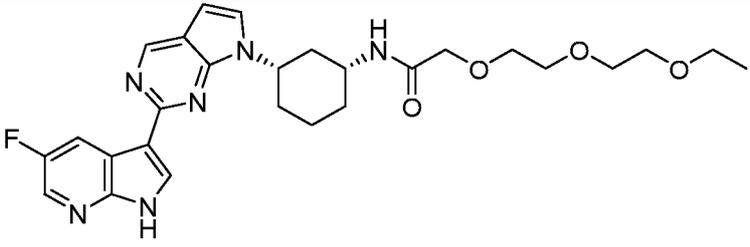
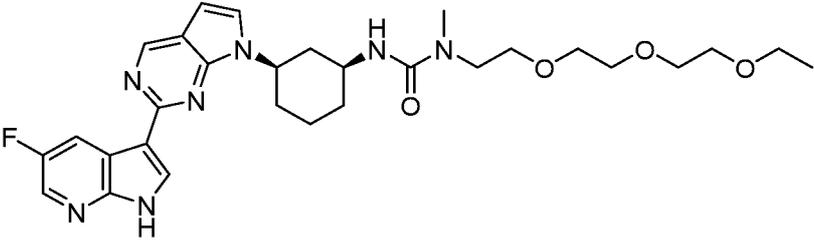
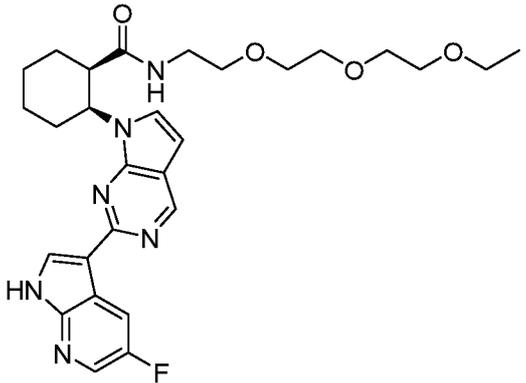
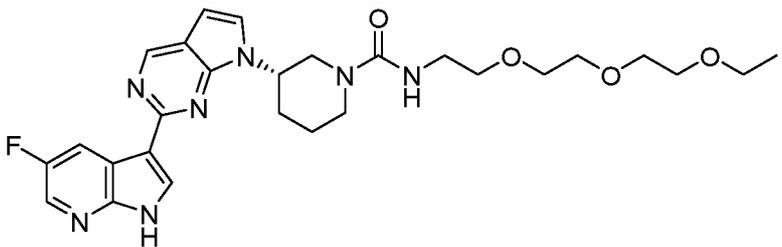
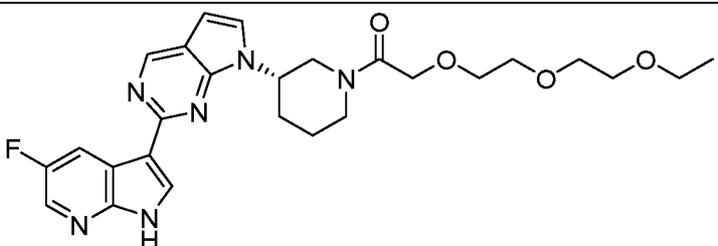
ТАБЛИЦА С

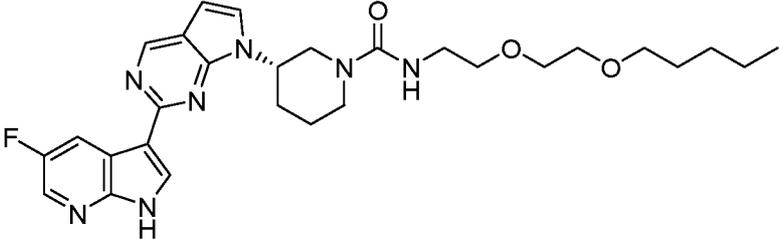
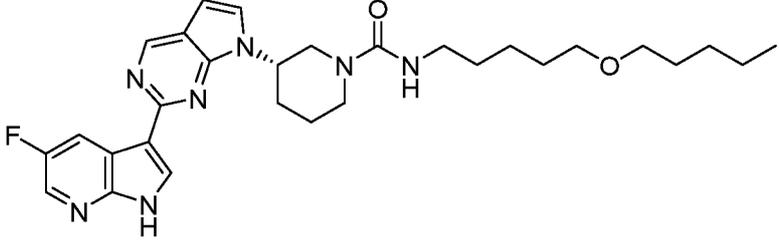
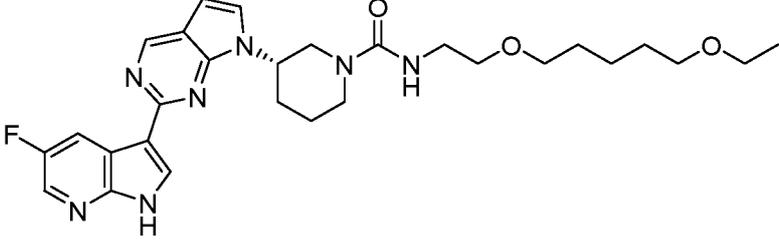
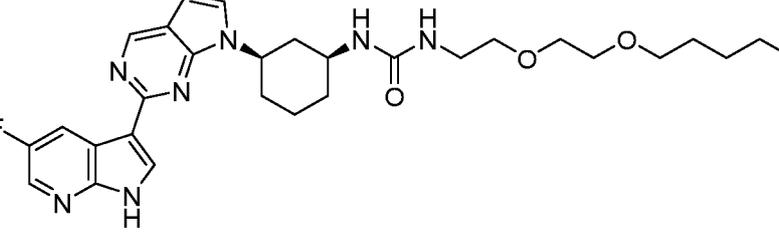
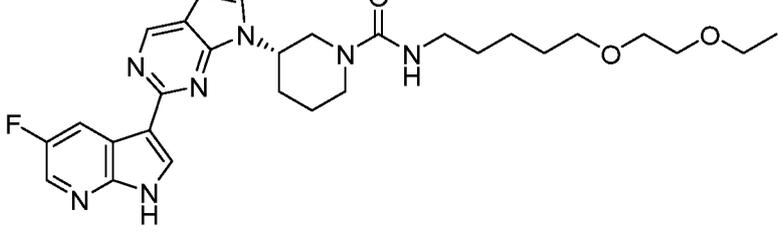
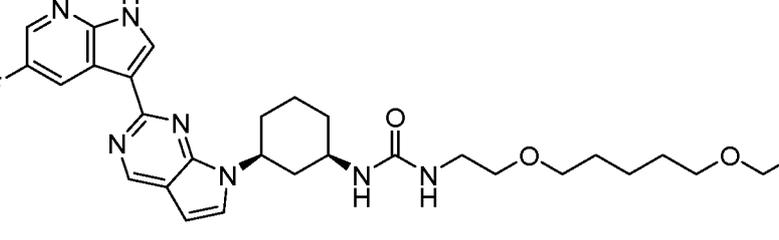
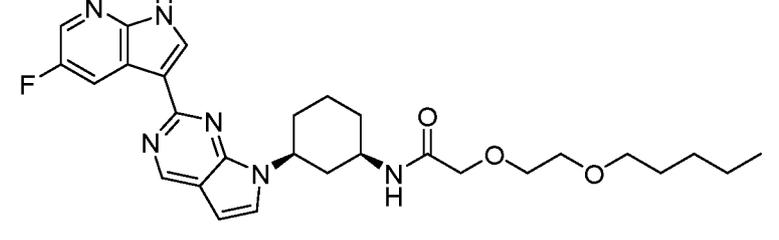
B1	
B2	
B3	

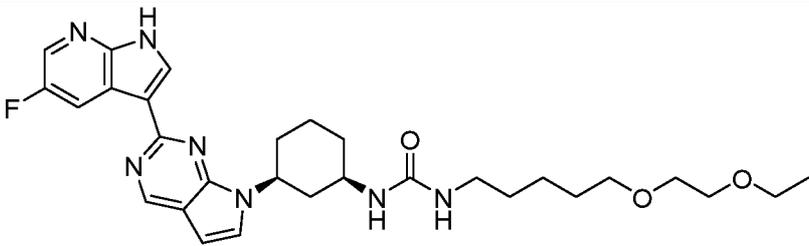
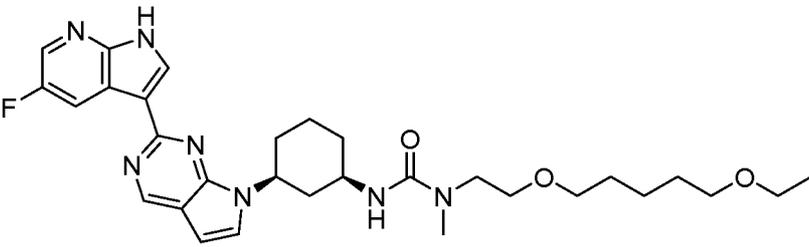
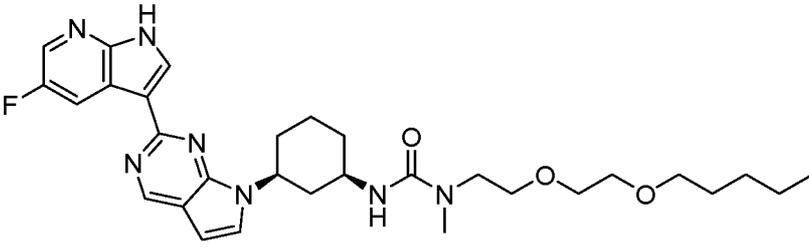
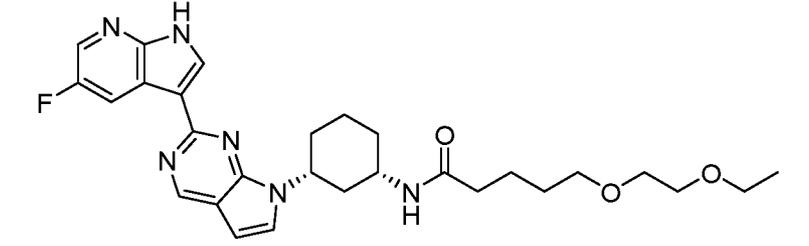
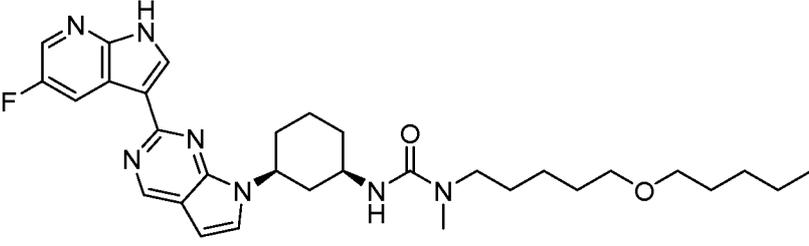
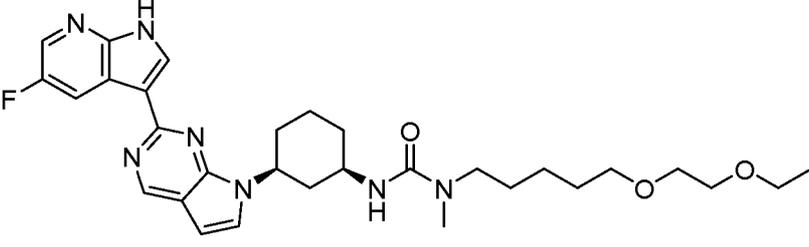
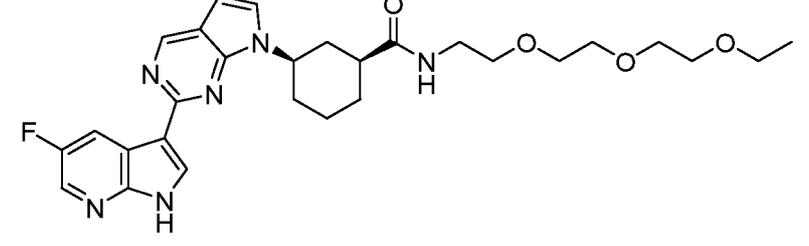
B4	
B5	
B6	
B7	
B8	
B9	
B10	
B11	

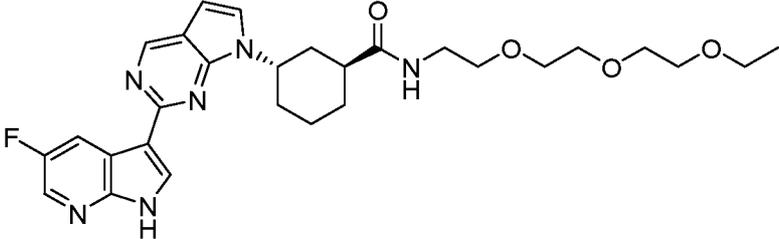
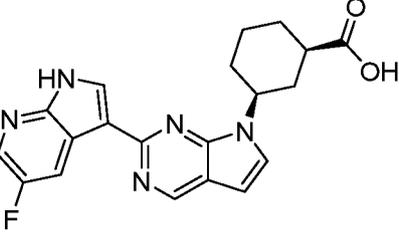
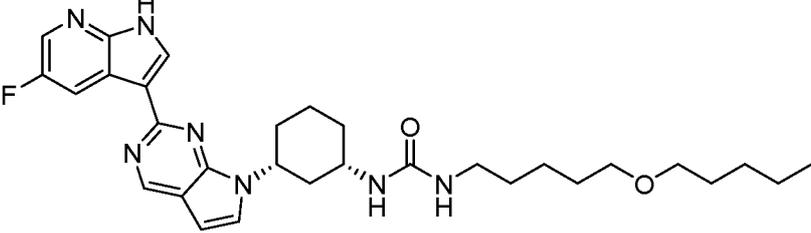
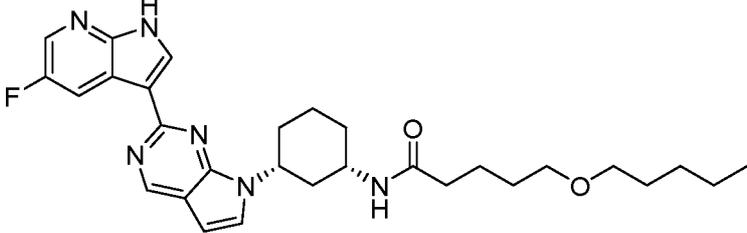
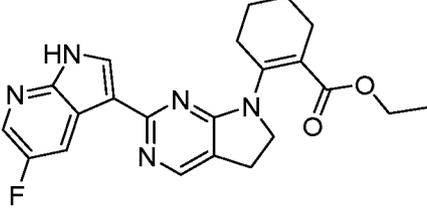
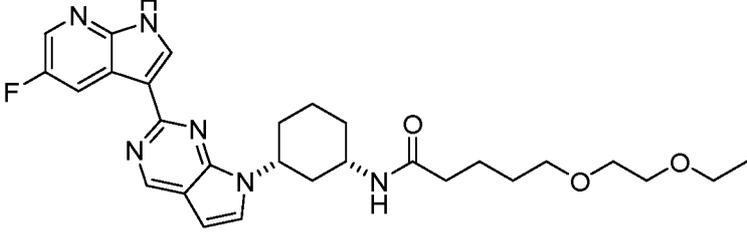
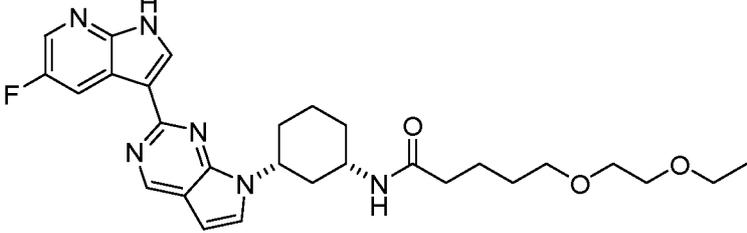
B12	
B13	
B14	
B15	
B16	
B17	
B18	
B19	

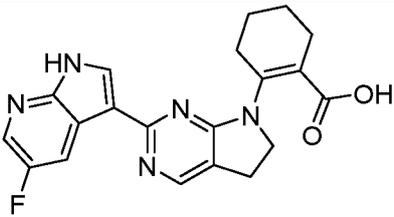
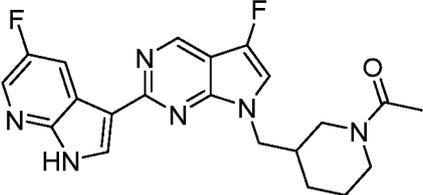
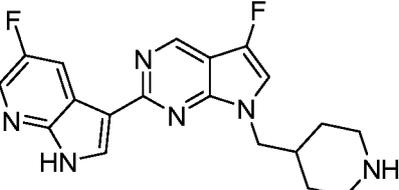
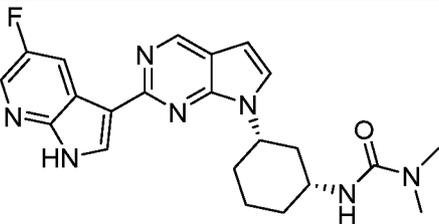
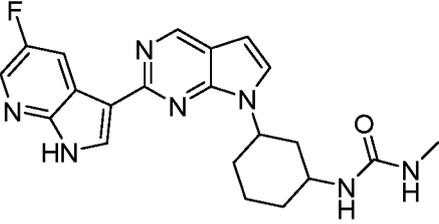
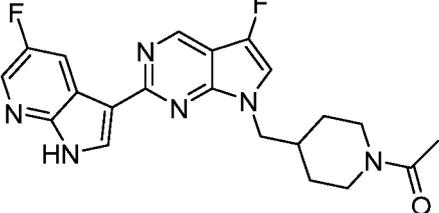
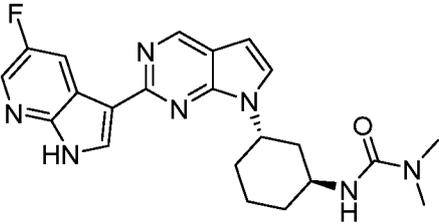
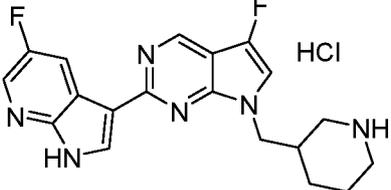
B20	
B21	
B22	
B23	
B24	
B25	
B26	

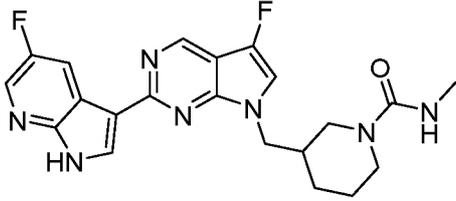
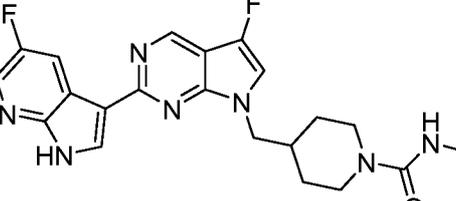
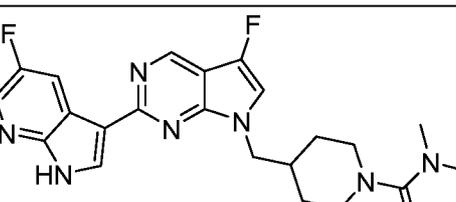
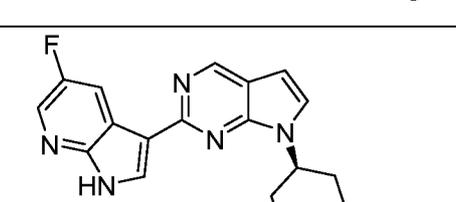
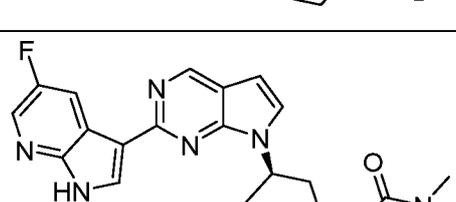
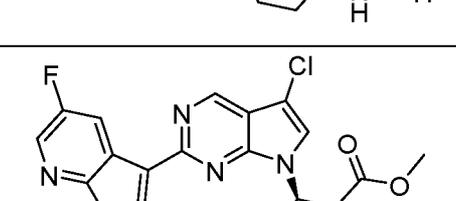
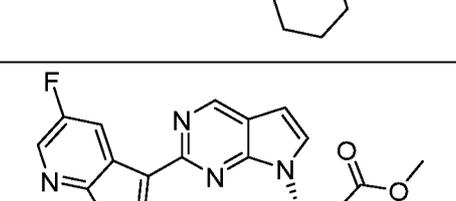
B27	 <chem>CCOCCOCCOC(=O)N[C@@H]1CCCC[C@H]1N2C=CN3C=C(C=C3N2)c4cnc(F)c4</chem>
B28	 <chem>CCOCCOCCOC(=O)N[C@@H]1CCCC[C@H]1N2C=CN3C=C(C=C3N2)c4cnc(F)c4</chem>
B29	 <chem>CCOCCOCCOC(=O)N(C)[C@@H]1CCCC[C@H]1N2C=CN3C=C(C=C3N2)c4cnc(F)c4</chem>
B30	 <chem>CCOCCOCCOC(=O)N[C@@H]1C(=O)N[C@H]2C=CN3C=C(C=C3N2)C1</chem>
B31	 <chem>CCOCCOCCOC(=O)N[C@@H]1CCN(CC1)N2C=CN3C=C(C=C3N2)c4cnc(F)c4</chem>
B32	 <chem>CCOCCOCCOC(=O)N[C@@H]1CCN(CC1)N2C=CN3C=C(C=C3N2)c4cnc(F)c4</chem>

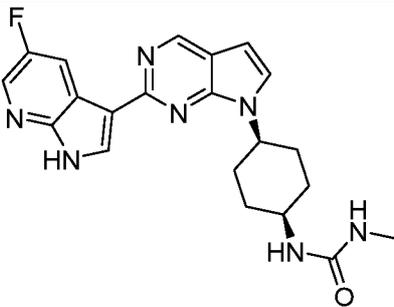
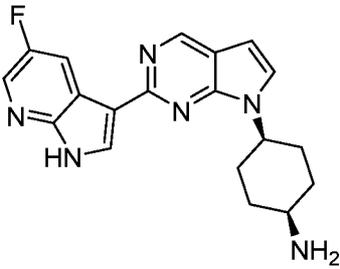
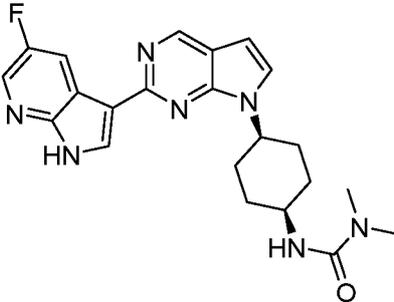
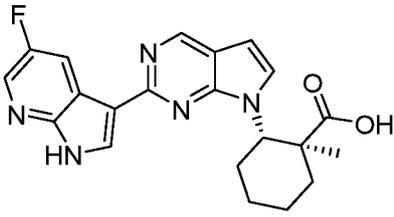
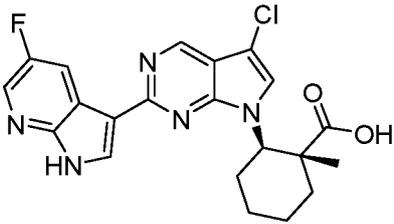
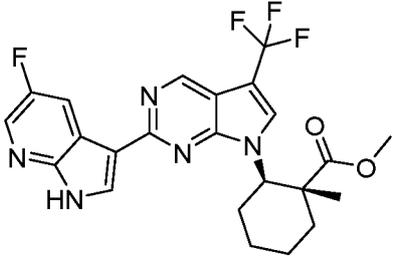
B33	 <chem>CCCCOCCOC(=O)N1CCN(C1)c2nc3c(ncn3)c(F)cn2</chem>
B34	 <chem>CCCCCCOCC(=O)N1CCN(C1)c2nc3c(ncn3)c(F)cn2</chem>
B35	 <chem>CCCCCCOCCOC(=O)N1CCN(C1)c2nc3c(ncn3)c(F)cn2</chem>
B36	 <chem>CCCCOCCOC(=O)N1CC[C@@H](c2nc3c(ncn3)c(F)cn2)CC1</chem>
B37	 <chem>CCCCCCOCCOC(=O)N1CCN(C1)c2nc3c(ncn3)c(F)cn2</chem>
B38	 <chem>CCCCCCOCCOC(=O)N1CC[C@H](c2nc3c(ncn3)c(F)cn2)CC1</chem>
B39	 <chem>CCCCOCCOC(=O)N1CC[C@H](c2nc3c(ncn3)c(F)cn2)CC1</chem>

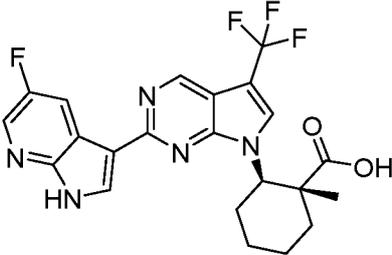
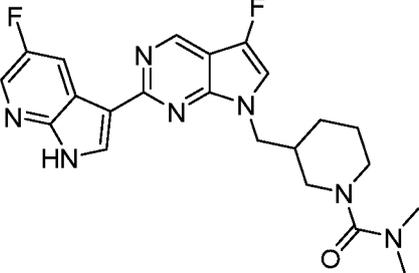
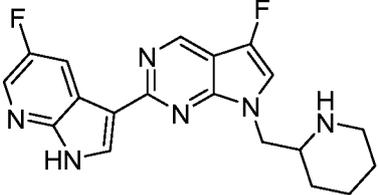
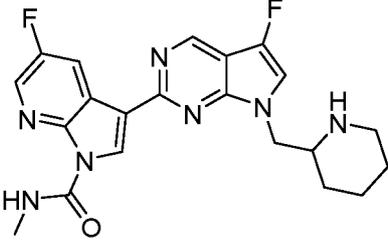
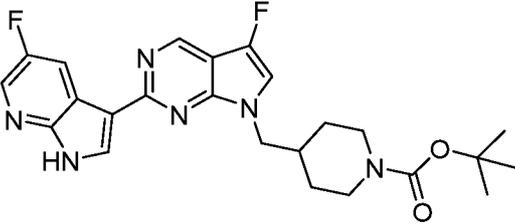
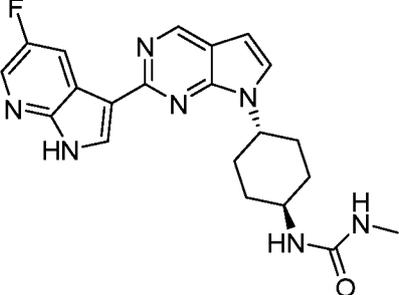
B40	 <chem>CCOCCOCC(=O)N[C@@H]1CCCC[C@H]1N2C=CN3C=C(F)N=CN32</chem>
B41	 <chem>CCOCCOCC(=O)N(C)[C@@H]1CCCC[C@H]1N2C=CN3C=C(F)N=CN32</chem>
B42	 <chem>CCOCCOCC(=O)N(C)[C@@H]1CCCC[C@H]1N2C=CN3C=C(F)N=CN32</chem>
B43	 <chem>CCOCCOCC(=O)N[C@@H]1CCCC[C@H]1N2C=CN3C=C(F)N=CN32</chem>
B44	 <chem>CCOCCOCC(=O)N(C)[C@@H]1CCCC[C@H]1N2C=CN3C=C(F)N=CN32</chem>
B45	 <chem>CCOCCOCC(=O)N(C)[C@@H]1CCCC[C@H]1N2C=CN3C=C(F)N=CN32</chem>
B46	 <chem>CCOCCOCC(=O)N[C@@H]1CCCC[C@H]1N2C=CN3C=C(F)N=CN32</chem>

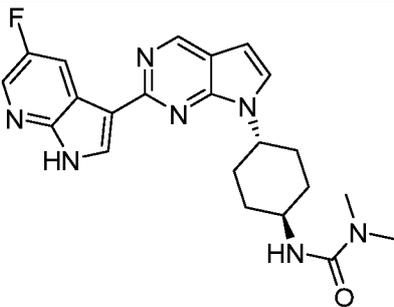
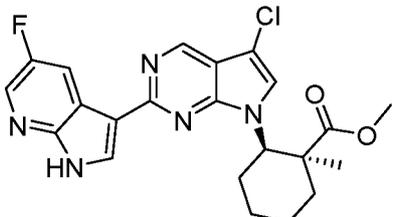
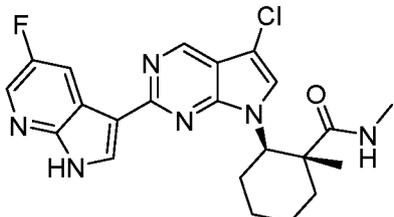
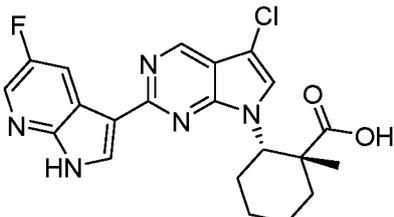
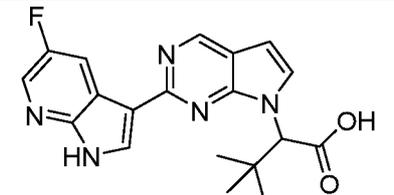
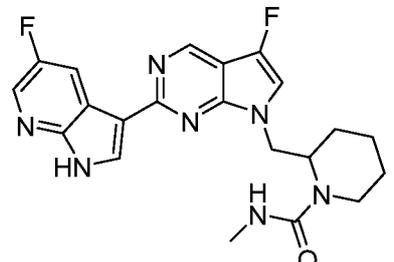
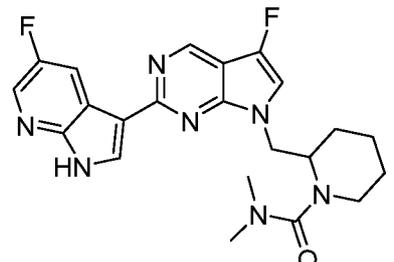
B47	
B48	
B49	
B50	
B51	
B100	
B52	

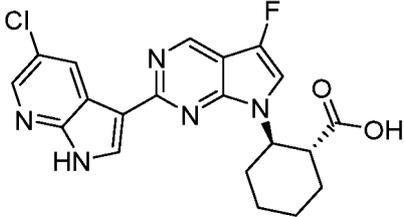
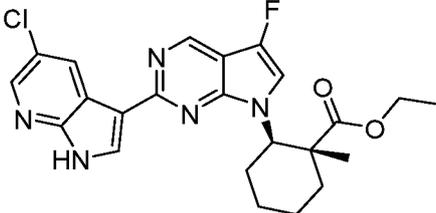
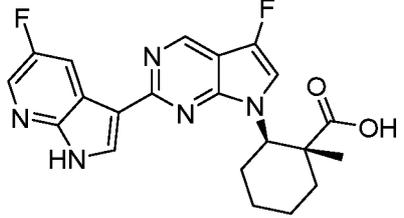
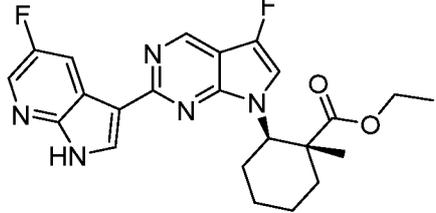
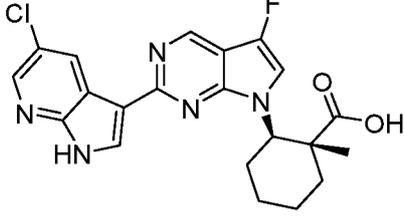
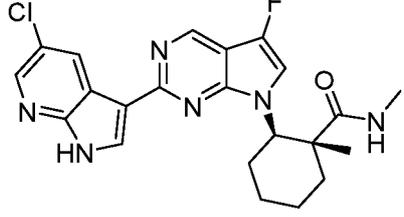
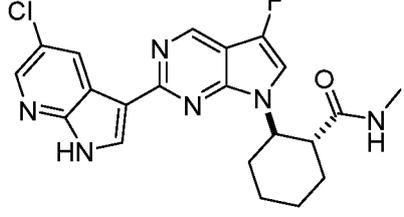
B53	
B54	
B55	
B56	
B57	
B58	
B59	
B60	

B61	
B62	
B63	
B64	
B65	
B66	
B67	

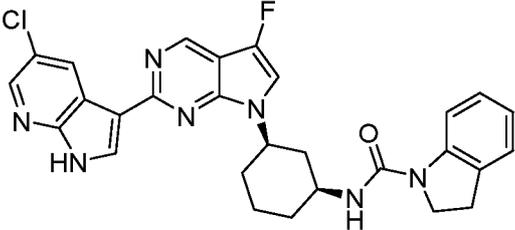
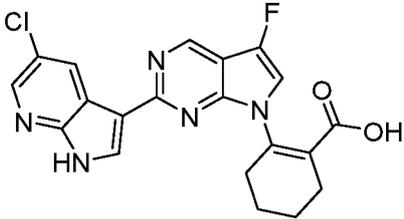
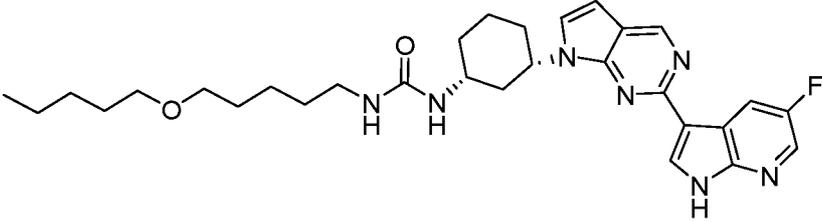
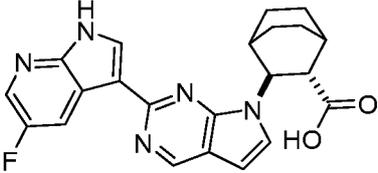
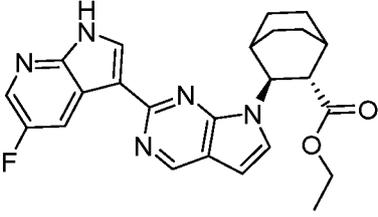
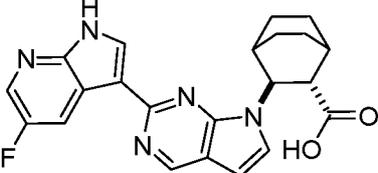
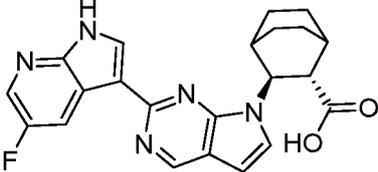
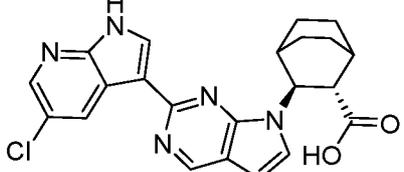
B68	
B69	
B70	
B71	
B72	
B73	

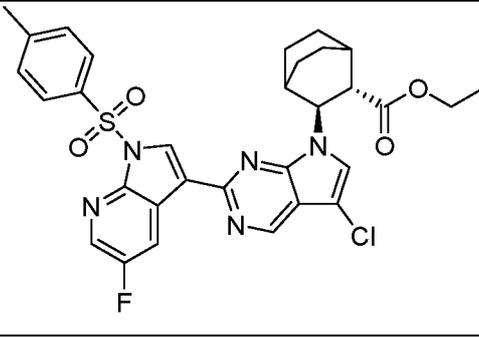
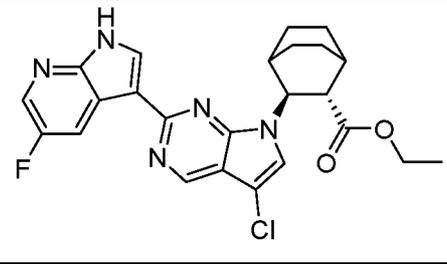
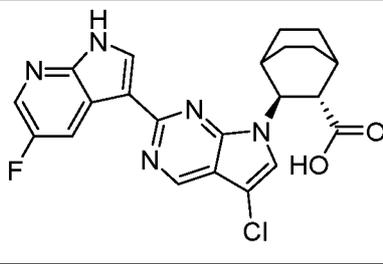
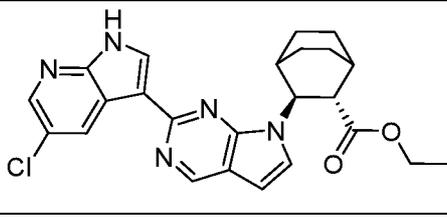
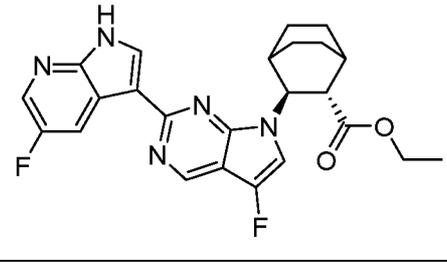
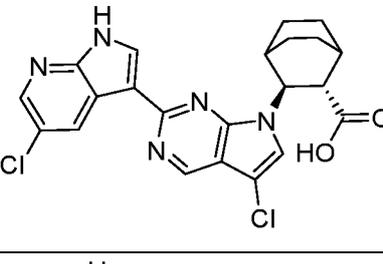
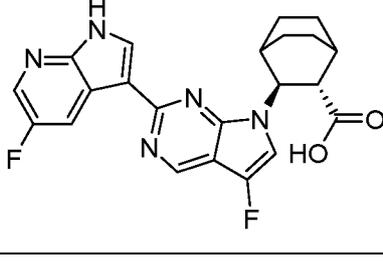
B74	
B75	
B76	
B77	
B78	
B79	

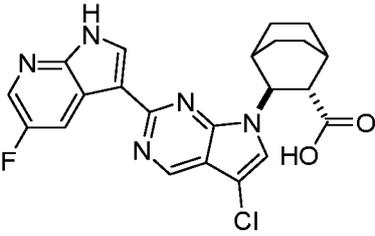
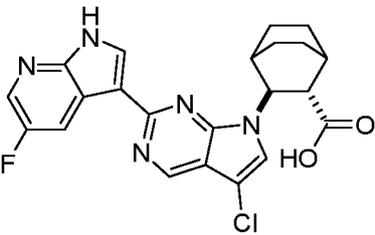
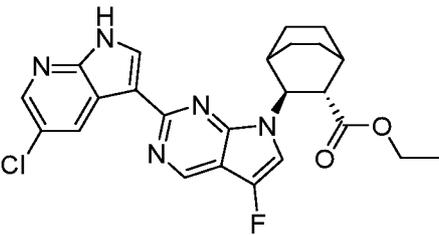
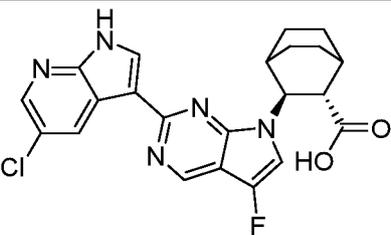
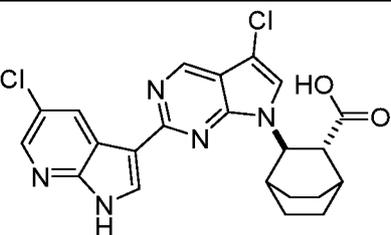
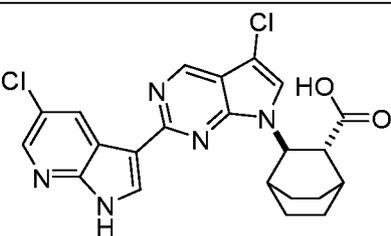
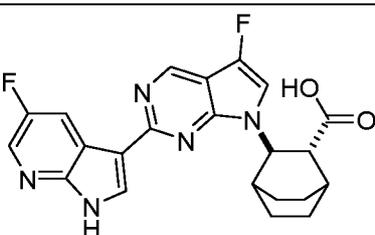
B80	
B81	
B82	
B83	
B84	
B85	
B86	

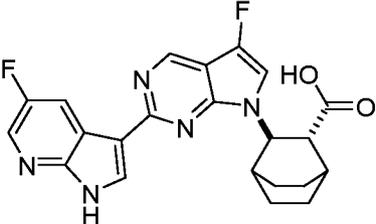
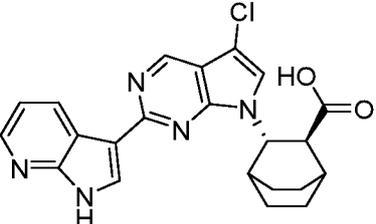
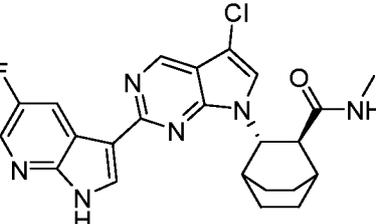
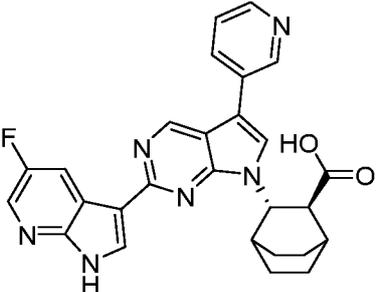
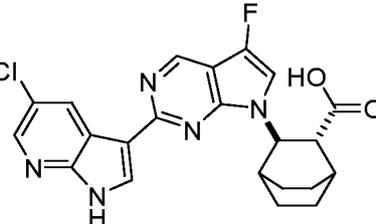
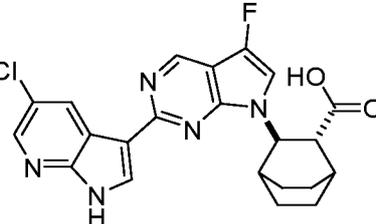
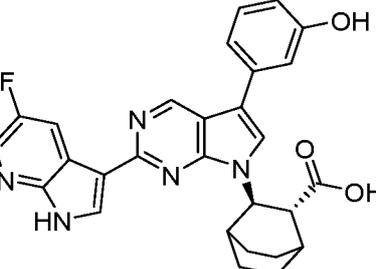
B87	
B88	
B89	
B90	
B91	
B92	
B93	

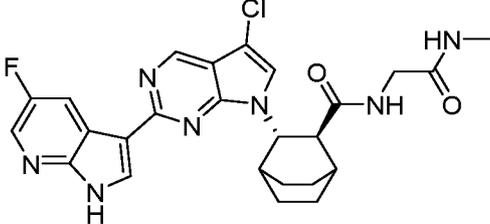
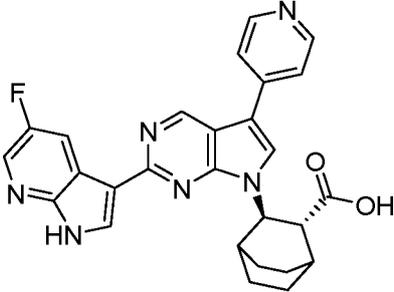
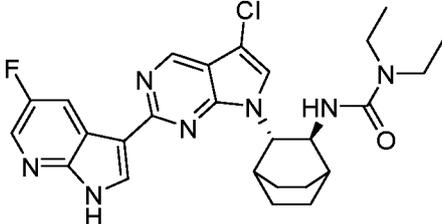
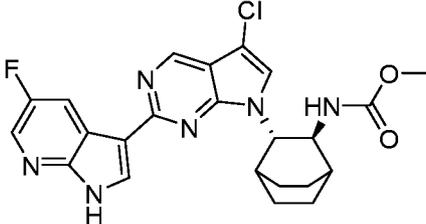
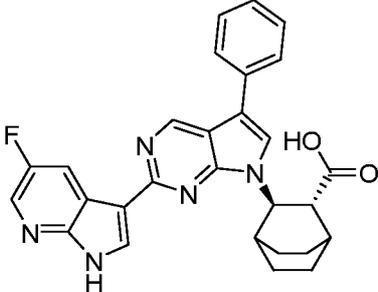
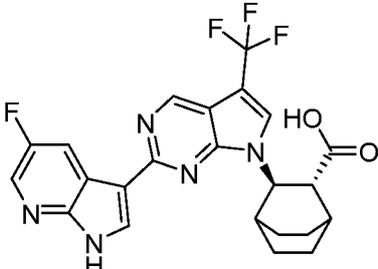
B94	
B95	
B96	
B97	
B98	
B99	
B101	

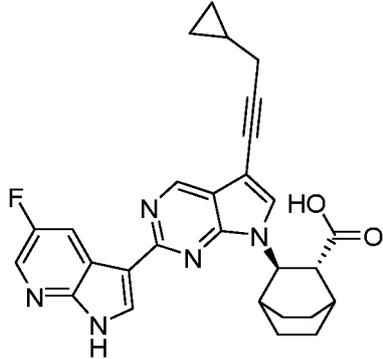
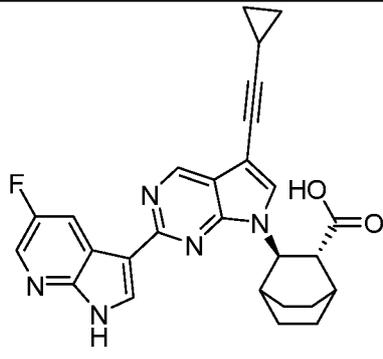
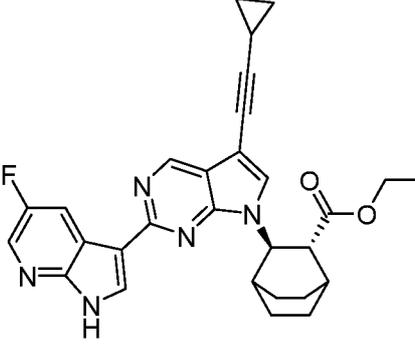
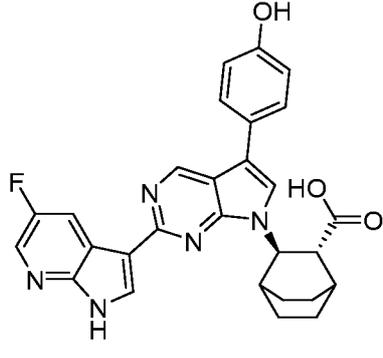
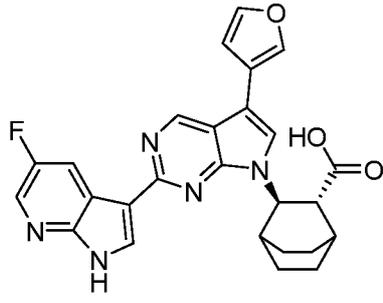
B102	
B103	
B109	
B120	
B121	
B122	
B123	
B124	

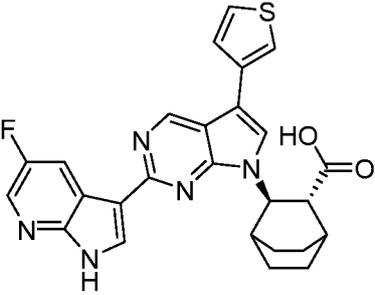
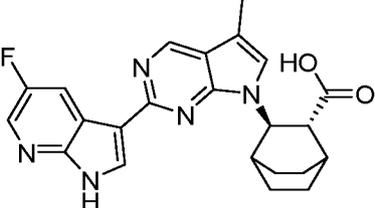
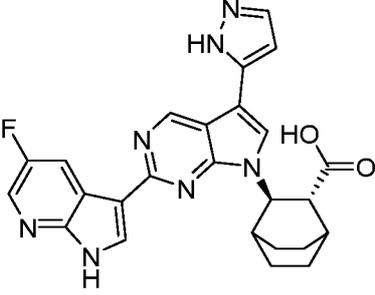
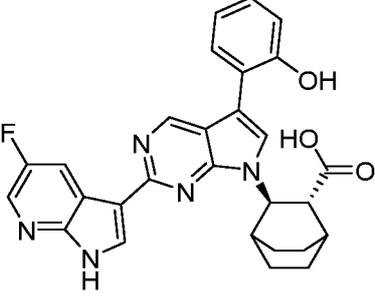
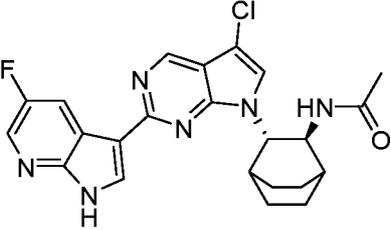
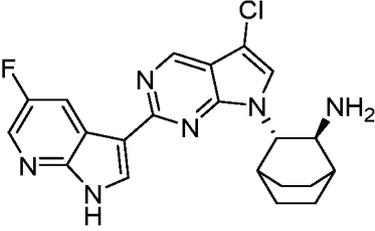
B125	
B126	
B127	
B128	
B129	
B130	
B131	

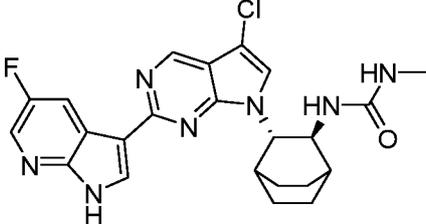
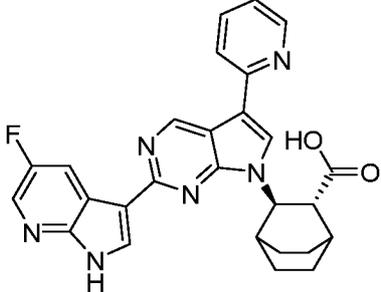
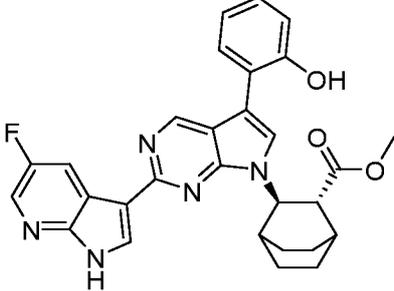
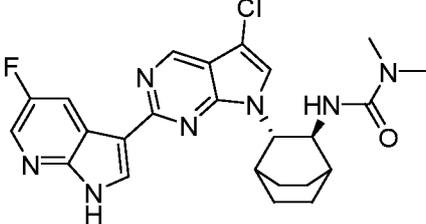
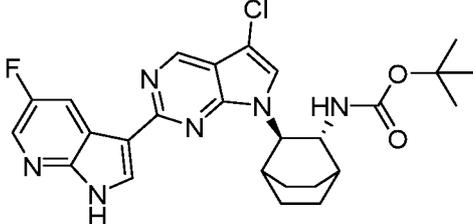
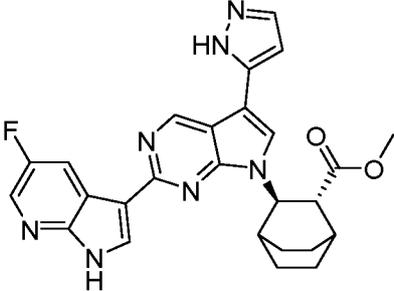
B132	
B133	
B134	
B135	
B136	
B137	
B138	

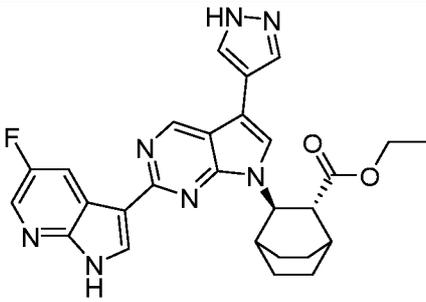
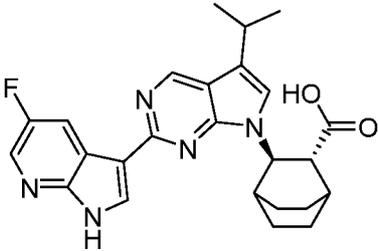
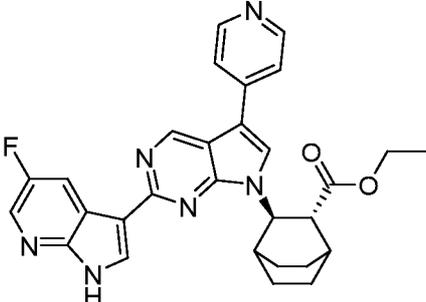
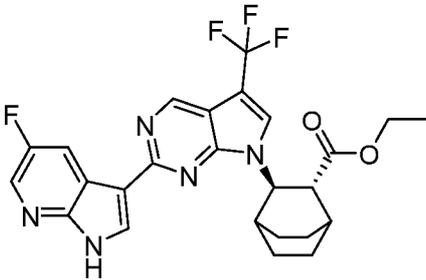
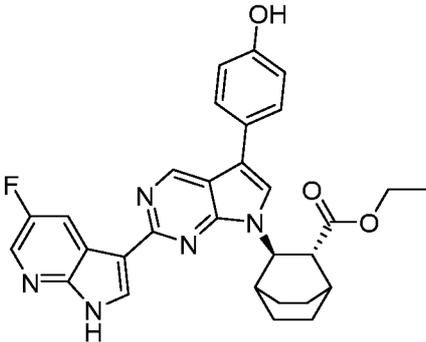
B139	 <p>Chemical structure B139: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position. A fluorine atom (F) is attached to the 2-position. The nitrogen at the 3-position is substituted with a fused indazole ring system.</p>
B140	 <p>Chemical structure B140: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position. A chlorine atom (Cl) is attached to the 2-position. The nitrogen at the 3-position is substituted with a fused indazole ring system.</p>
B141	 <p>Chemical structure B141: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with an amide group (-CONHCH₃) at the 1-position. A chlorine atom (Cl) is attached to the 2-position. The nitrogen at the 3-position is substituted with a fused indazole ring system.</p>
B142	 <p>Chemical structure B142: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position. A fluorine atom (F) is attached to the 2-position. The nitrogen at the 3-position is substituted with a fused indazole ring system and a pyridine ring.</p>
B143	 <p>Chemical structure B143: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position. A fluorine atom (F) is attached to the 2-position. The nitrogen at the 3-position is substituted with a fused indazole ring system that has a chlorine atom (Cl) at the 5-position.</p>
B144	 <p>Chemical structure B144: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position. A fluorine atom (F) is attached to the 2-position. The nitrogen at the 3-position is substituted with a fused indazole ring system that has a chlorine atom (Cl) at the 6-position.</p>
B145	 <p>Chemical structure B145: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) at the 1-position. A fluorine atom (F) is attached to the 2-position. The nitrogen at the 3-position is substituted with a fused indazole ring system and a 4-hydroxyphenyl ring.</p>

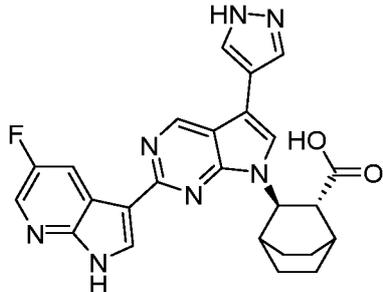
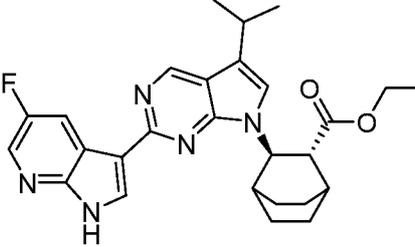
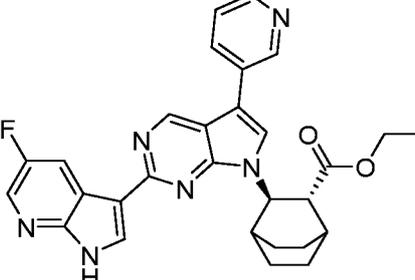
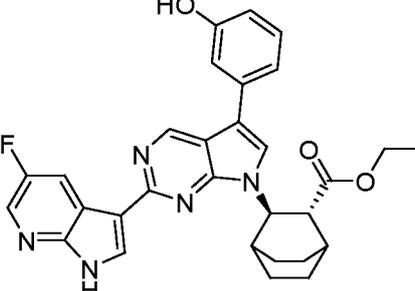
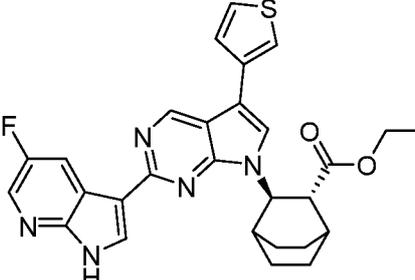
B146	
B147	
B148	
B149	
B150	
B151	

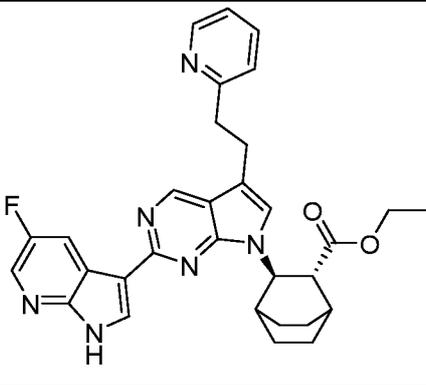
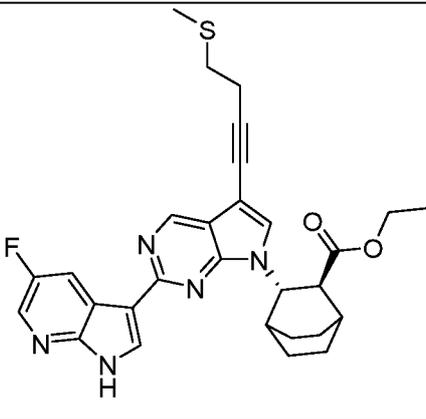
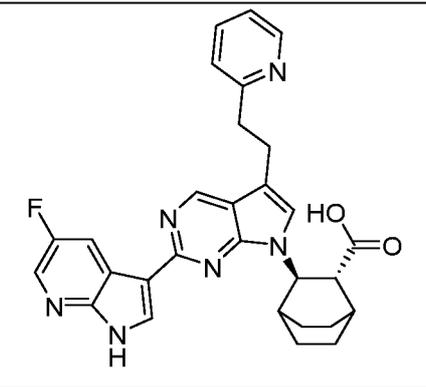
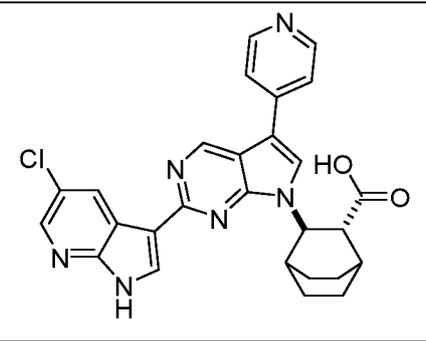
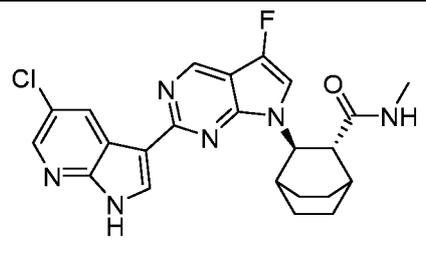
B152	 <p>Chemical structure of B152: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (HO-C=O) at the 1-position. The nitrogen at the 2-position is substituted with a 4-(5-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)imidazole ring system. The 5-position of the bicyclic core is substituted with a propargyl group (alkyne) which is further substituted with a cyclopropylmethyl group.</p>
B153	 <p>Chemical structure of B153: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (HO-C=O) at the 1-position. The nitrogen at the 2-position is substituted with a 4-(5-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)imidazole ring system. The 5-position of the bicyclic core is substituted with a propargyl group (alkyne) which is further substituted with a cyclopropylmethyl group.</p>
B154	 <p>Chemical structure of B154: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with an ethyl ester group (-COOEt) at the 1-position. The nitrogen at the 2-position is substituted with a 4-(5-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)imidazole ring system. The 5-position of the bicyclic core is substituted with a propargyl group (alkyne) which is further substituted with a cyclopropylmethyl group.</p>
B160	 <p>Chemical structure of B160: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (HO-C=O) at the 1-position. The nitrogen at the 2-position is substituted with a 4-(5-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)imidazole ring system. The 5-position of the bicyclic core is substituted with a propargyl group (alkyne) which is further substituted with a 4-hydroxyphenyl group.</p>
B161	 <p>Chemical structure of B161: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (HO-C=O) at the 1-position. The nitrogen at the 2-position is substituted with a 4-(5-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)imidazole ring system. The 5-position of the bicyclic core is substituted with a propargyl group (alkyne) which is further substituted with a furfuryl group (2-furylmethyl).</p>

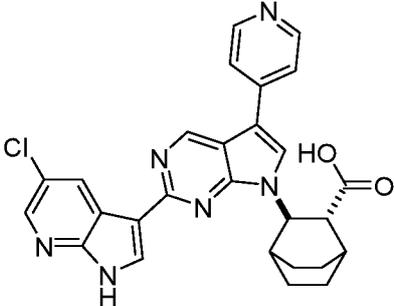
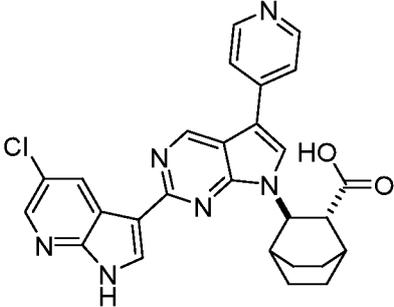
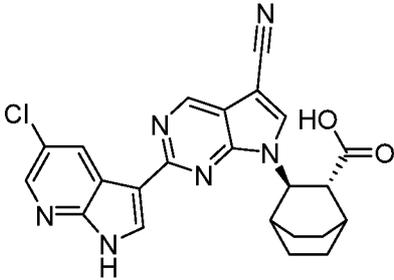
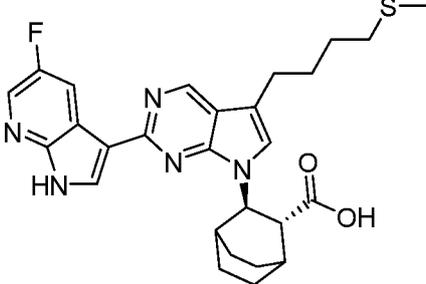
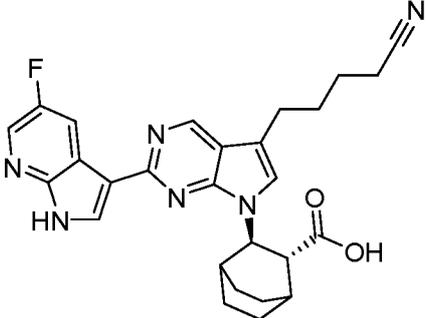
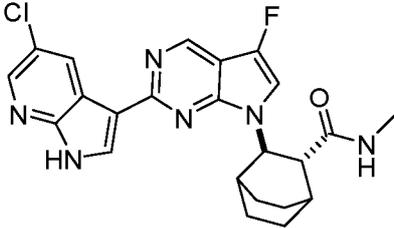
B162	
B163	
B164	
B165	
B166	
B167	

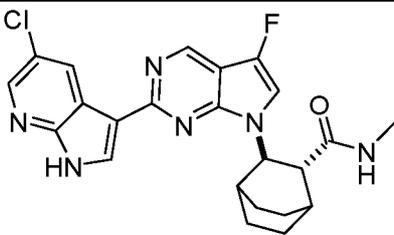
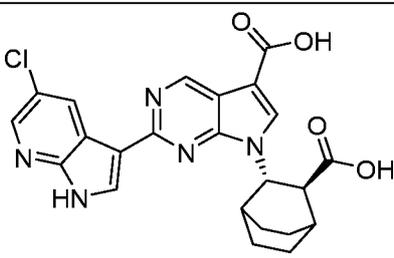
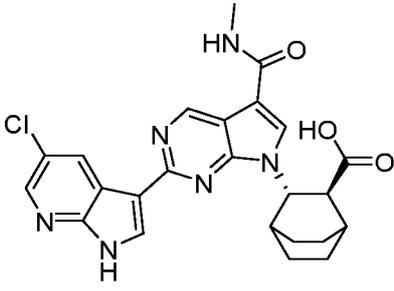
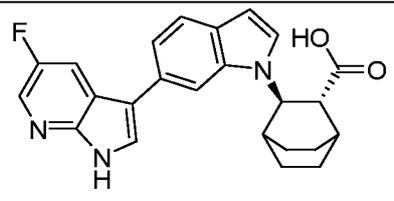
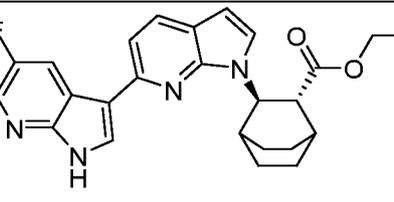
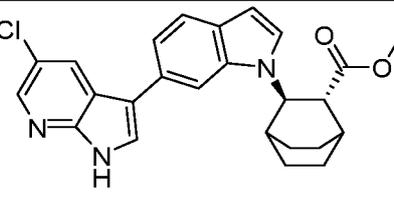
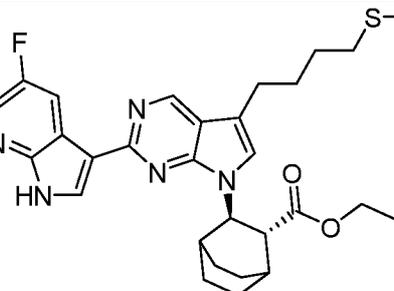
B168	 <p>Chemical structure B168: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a fluorinated indazole ring system attached to the 2-position. The 3-position of the bicyclic core is substituted with a chlorinated imidazole ring system, which is further substituted with a methylamide group (-NHCH₃).</p>
B169	 <p>Chemical structure B169: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a fluorinated indazole ring system attached to the 2-position. The 3-position of the bicyclic core is substituted with a pyridine ring system, which is further substituted with a hydroxyl group (-OH).</p>
B170	 <p>Chemical structure B170: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a fluorinated indazole ring system attached to the 2-position. The 3-position of the bicyclic core is substituted with a phenol ring system, which is further substituted with a methyl ester group (-COOCH₃).</p>
B171	 <p>Chemical structure B171: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a fluorinated indazole ring system attached to the 2-position. The 3-position of the bicyclic core is substituted with a chlorinated imidazole ring system, which is further substituted with a dimethylamide group (-N(CH₃)₂).</p>
B172	 <p>Chemical structure B172: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a fluorinated indazole ring system attached to the 2-position. The 3-position of the bicyclic core is substituted with a chlorinated imidazole ring system, which is further substituted with a tert-butyl ester group (-COOC(CH₃)₃).</p>
B173	 <p>Chemical structure B173: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a fluorinated indazole ring system attached to the 2-position. The 3-position of the bicyclic core is substituted with a pyrazole ring system, which is further substituted with a methyl ester group (-COOCH₃).</p>

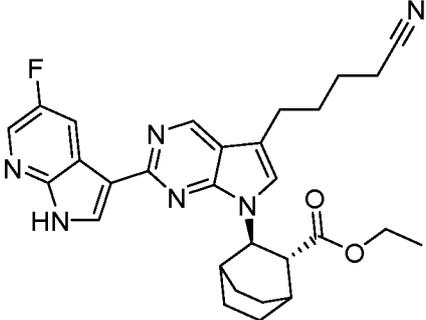
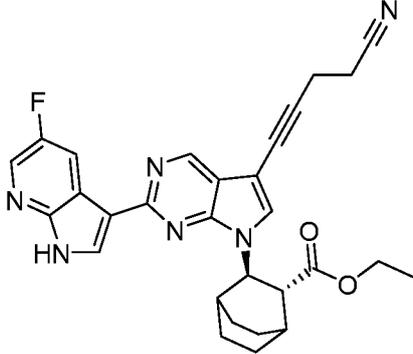
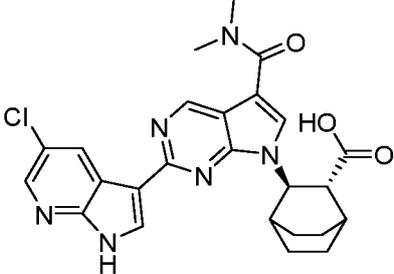
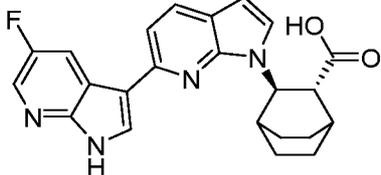
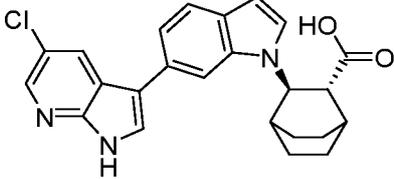
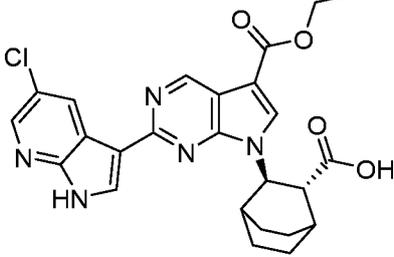
B174	
B175	
B176	
B177	
B178	

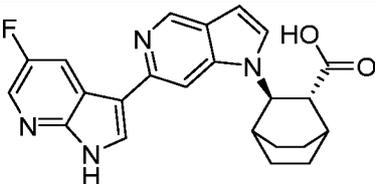
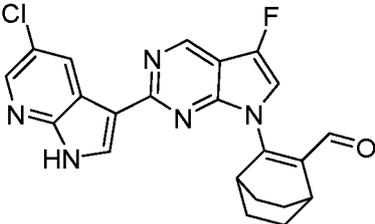
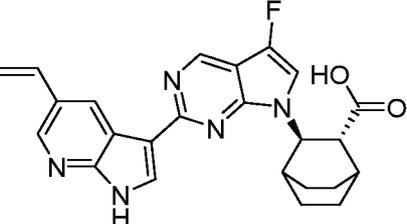
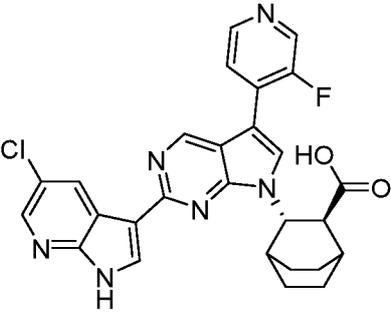
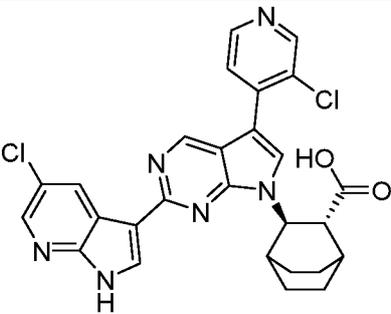
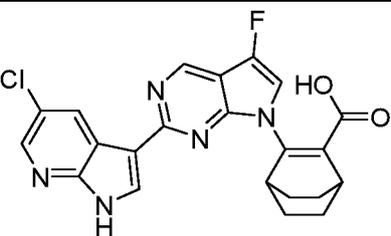
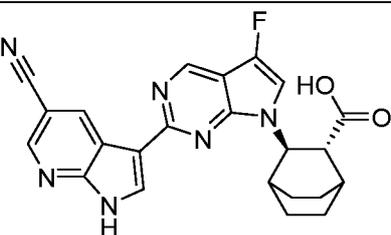
B179	 <p>Chemical structure of B179: A complex molecule featuring a central bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) attached to the bridgehead carbon. The core is substituted with a 5-fluoro-1H-indazole ring system, a 1H-imidazole ring, and a 1H-tetrazole ring.</p>
B180	 <p>Chemical structure of B180: Similar to B179, but the carboxylic acid group is replaced by an ethyl ester group (-COOEt). The bicyclic core is also substituted with a 5-fluoro-1H-indazole ring system, a 1H-imidazole ring, and a 1H-imidazole ring.</p>
B181	 <p>Chemical structure of B181: Similar to B180, but the central bicyclic core is substituted with a 2-pyridyl ring instead of a 1H-imidazole ring. The ethyl ester group and the 5-fluoro-1H-indazole ring system are also present.</p>
B182	 <p>Chemical structure of B182: Similar to B180, but the central bicyclic core is substituted with a 4-hydroxyphenyl ring instead of a 1H-imidazole ring. The ethyl ester group and the 5-fluoro-1H-indazole ring system are also present.</p>
B183	 <p>Chemical structure of B183: Similar to B180, but the central bicyclic core is substituted with a thiophene ring instead of a 1H-imidazole ring. The ethyl ester group and the 5-fluoro-1H-indazole ring system are also present.</p>

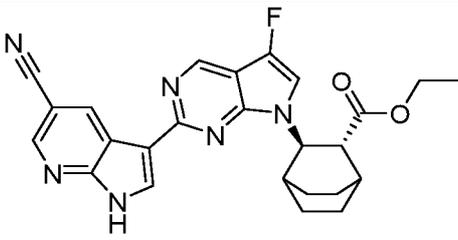
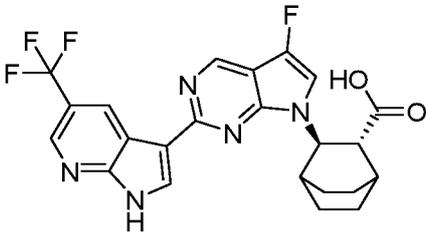
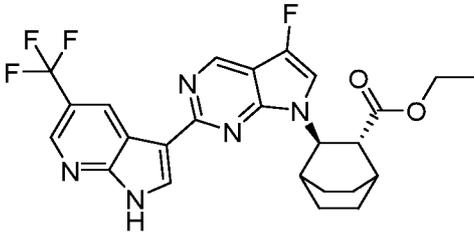
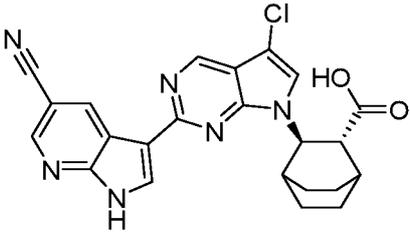
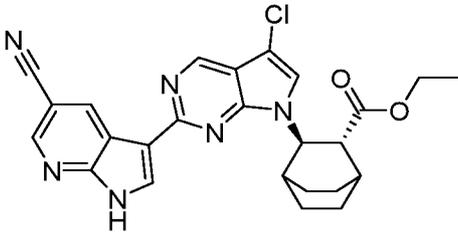
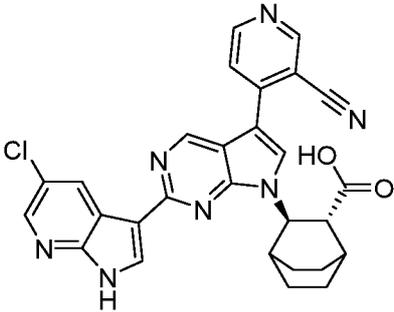
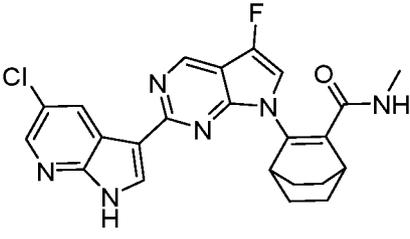
B184	 <p>Chemical structure of B184: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) is substituted with an ethyl ester group (-COOEt) and a 2-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-4-yl)ethylpyridin-4-yl group.</p>
B185	 <p>Chemical structure of B185: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) is substituted with an ethyl ester group (-COOEt) and a 2-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-4-yl)ethylsulfanyl group (-S-CH₂-CH₂-). The sulfanyl group is attached to the ethyl chain via a sulfur atom.</p>
B186	 <p>Chemical structure of B186: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) is substituted with a carboxylic acid group (-COOH) and a 2-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-4-yl)ethylpyridin-4-yl group.</p>
B187	 <p>Chemical structure of B187: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) is substituted with a carboxylic acid group (-COOH) and a 2-(2-(5-chloro-1H-indol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-4-yl)ethylpyridin-4-yl group.</p>
B188	 <p>Chemical structure of B188: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) is substituted with a methylamide group (-CONHCH₃) and a 2-(2-(5-chloro-1H-indol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-4-yl)ethylpyridin-4-yl group.</p>

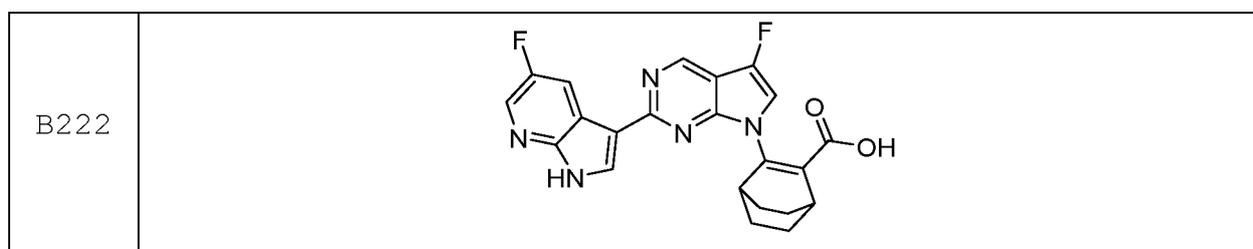
B189	 <p>Chemical structure of B189: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) and a pyridine ring attached to the nitrogen atom. The core is also substituted with a chloro-substituted indazole ring and a fused imidazole ring.</p>
B190	 <p>Chemical structure of B190: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) and a pyridine ring attached to the nitrogen atom. The core is also substituted with a chloro-substituted indazole ring and a fused imidazole ring.</p>
B191	 <p>Chemical structure of B191: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) and a nitrile group (-C≡N) attached to the nitrogen atom. The core is also substituted with a chloro-substituted indazole ring and a fused imidazole ring.</p>
B192	 <p>Chemical structure of B192: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) and a propylsulfanyl group (-S-CH₂-CH₂-CH₂) attached to the nitrogen atom. The core is also substituted with a fluoro-substituted indazole ring and a fused imidazole ring.</p>
B193	 <p>Chemical structure of B193: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a carboxylic acid group (-COOH) and a pentanenitrile group (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C≡N) attached to the nitrogen atom. The core is also substituted with a fluoro-substituted indazole ring and a fused imidazole ring.</p>
B194	 <p>Chemical structure of B194: A bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) with a methylamino group (-NH-CH₃) attached to the nitrogen atom. The core is also substituted with a fluoro-substituted indazole ring, a chloro-substituted indazole ring, and a fused imidazole ring.</p>

B195	
B196	
B197	
B198	
B199	
B200	
B201	

B202	
B203	
B204	
B205	
B206	
B207	

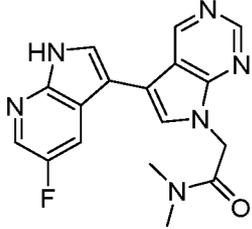
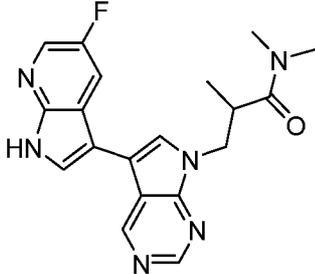
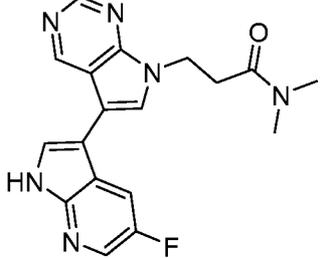
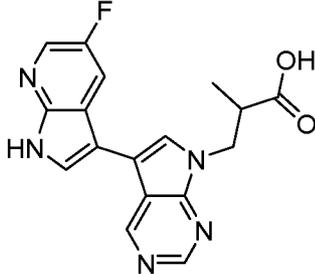
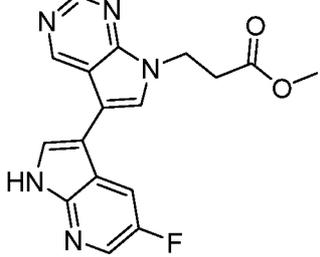
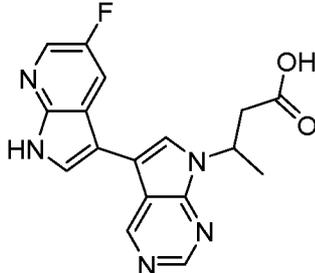
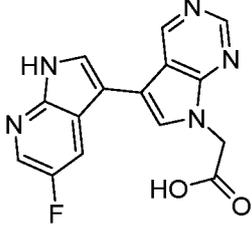
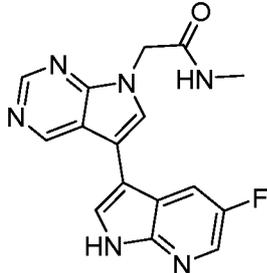
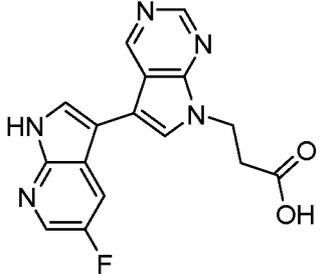
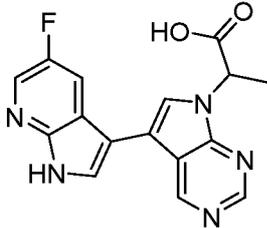
B208	
B209	
B210	
B211	
B212	
B213	
B214	

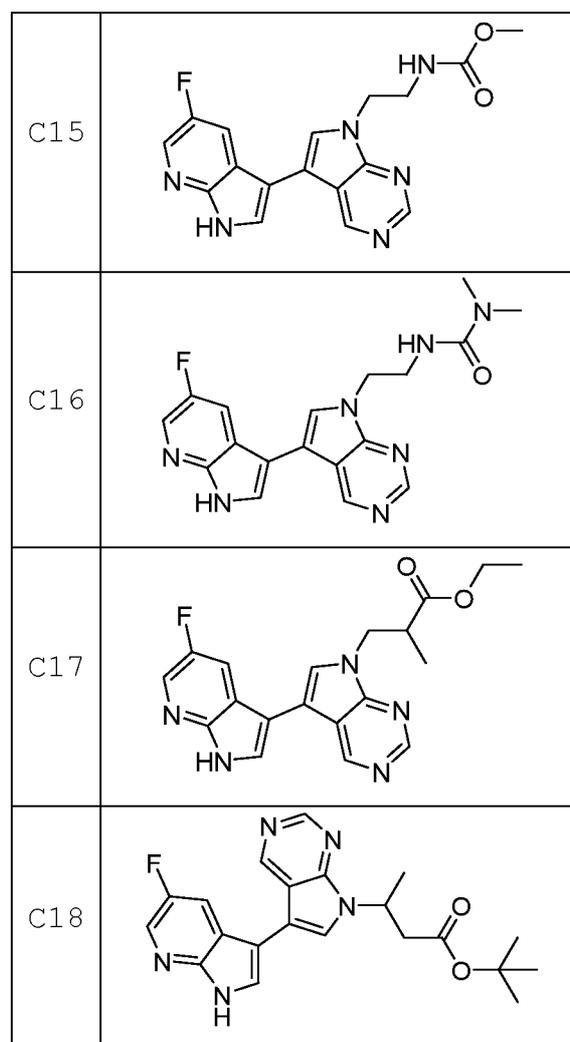
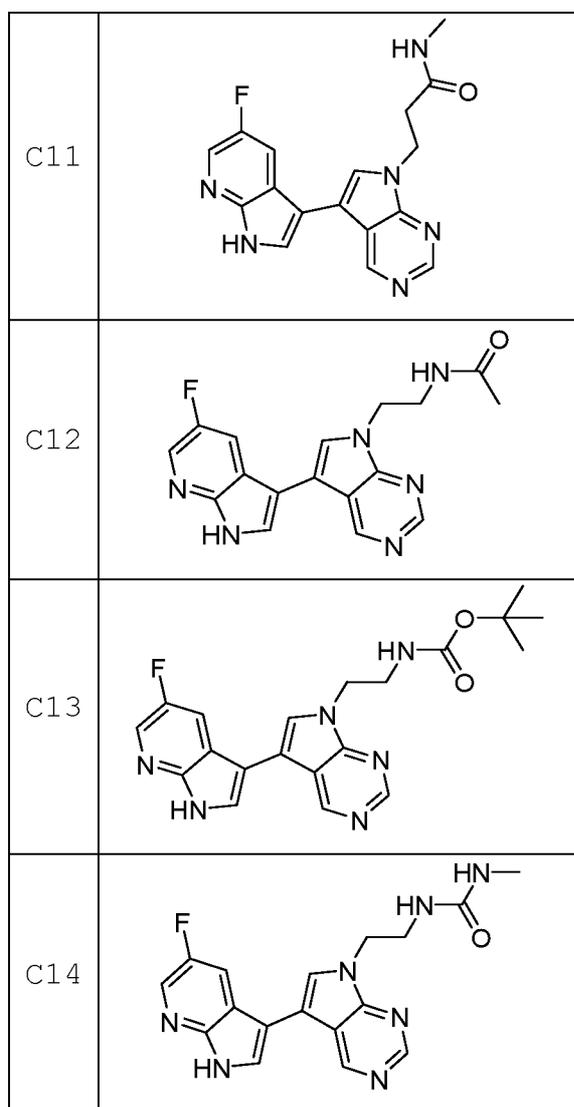
B215	
B216	
B217	
B218	
B219	
B220	
B221	



[00102] Конкретные соединения формулы III включают соединение, указанное в Таблице D, или его фармацевтически приемлемую соль:

ТАБЛИЦА D

C1		C6	
C2		C7	
C3		C8	
C4		C9	
C5		C10	



[00103] В некоторых случаях соединение выбрано из В25, В26, В27, В28, В29, В30, В50, В31, В32, В33, В34, В35, В36, В100, В52, В37, В38, В39, В40, В41, В42, В43, В44, В45, В46, В47 и В49, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00104] В некоторых случаях соединение выбрано из В1, В2, В3, В4, В5, В6, В7, В8, В9, В10, В11, В12, В13, В14, В15, В16, В17, В18, В19, В20, В21, В22, В23, В24, В48, В51, В54, В55, В56, В57, В58, В59, В60, В61, В62, В63, В64, В65, В66, В67, В68, В69, В70, В71, В72, В73, В74, В75, В76, В77, В78, В79, В80, В81, В82, В83, В84, В85, В86, В87, В88, В89, В90, В91, В92, В93, В94, В95, В96, В97, В98, В99, В101, В102 и В103, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00105] В некоторых случаях соединение выбрано из В120, В121, В122, В123, В124, В125, В126, В127, В128, В129, В130, В131, В132, В133, В134, В135, В136, В137, В138, В139, В140, В141, В142, В143, В144, В145, В146, В147, В148, В149, В150, В151, В152, В153, В154, В160, В161, В162, В163, В164, В165, В166, В167, В168, В169, В170,

B171, B172, B173, B174, B175, B176, B177, B178, B179, B180, B181, B182, B183, B184, B185, B186, B187, B188, B190, B191, B192, B193, B194, B195, B196, B197, B198, B199, B200, B201, B202, B203, B204, B205, B206, B207, B208, B209, B210, B211, B212, B213, B214, B215, B216, B217, B218, B219, B220, B221 и B222, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00106] В некоторых случаях соединение выбрано из B120, B121, B122, B123, B124, B126, B127, B128, B129, B213, B130, B131, B132, B133, B134, B135, B136, B137, B138, B139, B221, B140, B141, B143, B144, B146, B148, B149, B222, B166, B167, B168, B171, B172, B188, B194, B195, B198, B199, B200, B205, B206, B207 и B208, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00107] В некоторых случаях соединение выбрано из B120, B122, B123, B124, B127, B130, B131, B132, B133, B135, B136, B137, B138, B139, B140, B143, B144, B213, B221 и B222, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00108] В некоторых случаях раскрытые в данном документе соединения являются стереоизомерами. «Сtereoизомеры» относятся к соединениям, которые отличаются хиральностью одного или более стереоцентров. Сtereoизомеры включают энантиомеры и диастереомеры. Раскрытые в данном документе соединения могут существовать в виде одного стереоизомера или в виде смеси стереоизомеров. Сtereoхимия соединений, показанных в приведенных выше Таблицах, является относительной стереохимией, а не абсолютной, если не указано иное. Как указано в данном документе, один стереоизомер, диастереомер или энантиомер относится к соединению, которое составляет по меньшей мере более 50% указанного стереоизомера, диастереомера или энантиомера, и более предпочтительно по меньшей мере 90% указанного стереоизомера, диастереомера или энантиомера.

[00109] Например, B15 представляет собой смесь стереоизомеров указанной структуры, в то время как B17 представляет собой один энантиомер и B24 представляет собой другой энантиомер указанной структуры. B21 и B22 представляют собой разные стереоизомеры указанной структуры. B95 представляет собой смесь стереоизомеров указанной структуры, в то время как B93 представляет собой один стереоизомер, а B94 представляет собой другой стереоизомер указанной структуры. B52 и B100 представляют собой разные стереоизомеры указанной структуры. B120 представляет собой смесь стереоизомеров указанной структуры, в то время как B122 представляет собой один стереоизомер и B123 представляет собой

другие стереоизомеры указанной структуры. Каждый В132 и В133 представляют собой разные стереоизомеры указанной структуры. Каждый В136 и В137 представляют собой разные стереоизомеры указанной структуры. Каждый В138 и В139 представляют собой разные стереоизомеры указанной структуры. Каждый В143 и В144 представляют собой разные стереоизомеры указанной структуры. В187 представляет собой смесь стереоизомеров указанной структуры, в то время как В189 представляет собой один стереоизомер и В190 представляет собой другие стереоизомеры указанной структуры. Каждый В194 и В195 представляют собой разные стереоизомеры указанной структуры.

[00110] Раскрытые в данном документе соединения могут быть полезны в качестве ингибиторов репликации вируса гриппа в биологических образцах или у пациента. Данные соединения также могут быть полезны для уменьшения количества вирусов гриппа (титр вируса) в биологическом образце или у пациента. Они также могут быть полезны для терапевтического и профилактического лечения инфекций, вызванных вирусами гриппа в биологическом образце или у пациента.

Фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты, пролекарства и другие производные

[00111] Соединения, описанные в данном документе, могут существовать в свободной форме или, в случае необходимости, в виде солей. Те соли, которые являются фармацевтически приемлемыми, представляют особый интерес, поскольку они полезны при введении соединений, описанных ниже, в медицинских целях. Соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, полезны в производственных процессах, для целей выделения и очистки, а в некоторых случаях для разделения стереоизомерных форм соединений согласно данного изобретения или их промежуточных соединений.

[00112] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям соединения, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерных побочных эффектов, таких как токсичность, раздражение, аллергический ответ и тому подобное, и они соответствуют разумному соотношению польза/риск.

[00113] Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge и другие подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящий документ в

качестве ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе, включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Данные соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений.

[00114] Когда соединение, описанное в данном документе, содержит основную группу или достаточно основной биоизостер, соли присоединения кислоты могут быть получены путем 1) приведения в контакт очищенного соединения в форме его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой, и 2) выделения образованной таким образом соли. На практике кислотно-аддитивные соли могут быть более удобной формой для применения, и использование количества солей в форме свободного основания.

[00115] Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминогруппы, образованной с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других методов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанепропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, fumarат, глюкогоптонат, глицерофосфат, гликолят, глюконат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, салицилат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартанат, тиартрат ундеканоат, соли валериановой кислоты и тому подобное.

[00116] В случае, если соединение, описанное в данном документе, содержит карбоксигруппу или достаточно кислый биоизостер, соли присоединения оснований могут быть получены путем 1) приведения в контакт очищенного соединения в его кислотной форме с подходящим органическим или неорганическим основанием и 2)

выделения образованной таким образом соли. На практике использование соли присоединения основания может быть более удобным, и использование формы соли по существу равнозначно использованию формы свободной кислоты. Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов (например, натрий, литий и калий), щелочноземельных металлов (например, магний и кальций), аммония и соли $N^+(C_{1-4} \text{ алкила})_4$. Данное раскрытие также предусматривает кватернизацию любых основных азотсодержащих групп соединений, раскрытых в данном документе. Вода или растворимые в масле, или диспергируемые продукты могут быть получены с помощью такой кватернизации.

[00117] Основные аддитивные соли включают фармацевтически приемлемые соли металлов и аминов. Подходящие соли металлов включают натрий, калий, кальций, барий, цинк, магний и алюминий. Соли натрия и калия обычно являются предпочтительными. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, когда это целесообразно, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Подходящие соли присоединения неорганических оснований получают из оснований металлов, которые включают гидрид натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, гидроксид алюминия, гидроксид лития, гидроксид магния, гидроксид цинка и тому подобное. Подходящие соли присоединения аминного основания получают из аминов, которые часто используются в медицинской химии из-за их низкой токсичности и приемлемости для медицинского применения. Аммиак, этилендиамин, N-метил-глюкамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N, N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, диэтаноламин, прокаин, N-бензилфенетиламин, диэтиламин, пиперазин, трис (гидрокси метил) аминометан, гидроксид тетраметиламмония, триэтиламин, дибензиламин, эфенамин, дегидроабиетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, основные аминокислоты, дициклогексиламин и тому подобный.

[00118] Другие кислоты и основания, хотя сами по себе они не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы при получении солей, полезных в качестве промежуточных соединений при получении соединений, описанных в данном документе, и их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот или

оснований.

[00119] Следует понимать, что раскрытое в данном документе соединение может присутствовать в виде смеси/комбинации различных фармацевтически приемлемых солей. Также рассматриваются смеси/комбинации соединений в свободной форме и фармацевтически приемлемых солей.

[00120] В дополнение к соединениям, описанным в данном документе, фармацевтически приемлемые сольваты (например, гидраты) и клатраты этих соединений также могут быть использованы в композициях для лечения или профилактики указанных в данном документе нарушений.

[00121] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый сольват» представляет собой сольват, образованный в результате ассоциации одной или более фармацевтически приемлемых молекул растворителя с одним из соединений, описанных в данном документе. Термин сольват включает гидраты (например, полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и тому подобное).

[00122] Используемый в данном документе термин «гидрат» означает соединение, описанное в данном документе, или его соль, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной нековалентными межмолекулярными силами.

[00123] Используемый в данном документе термин «клатрат» означает соединение, описанное в данном документе, или его соль в форме кристаллической решетки, которая содержит пространства (например, каналы), в которых находится молекула гостя (например, растворитель или вода), захваченная внутрь.

[00124] В дополнение к соединениям, описанным в данном документе, фармацевтически приемлемые производные или пролекарства этих соединений могут также использоваться в композициях для лечения или предотвращения указанных в данном документе нарушений.

[00125] «Фармацевтически приемлемое производное или пролекарство» включает любой фармацевтически приемлемый сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное, или его соль соединения, описанного в данном документе, который при введении реципиенту способен обеспечить, прямо или косвенно, соединение, описанное в данном документе или ингибирующий активный метаболит или его остаток. Особенно предпочтительными производными или пролекарствами являются те, которые увеличивают биодоступность

соединений, когда такие соединения вводят пациенту (например, путем обеспечения более быстрого всасывания перорально вводимого соединения в кровь), или которые усиливают доставку исходного соединения к биологический компартмент (например, мозг или лимфатическая система) относительно родительского вида.

[00126] Используемый в данном документе и, если не указано иное, термин «пролекарство» означает производное соединения, которое может гидролизироваться, окисляться или иным образом реагировать в биологических условиях (*in vitro* или *in vivo*), получая соединение, описанное в данном документе. Пролекарства могут становиться активными при такой реакции в биологических условиях или могут проявлять активность в своих непрореагировавших формах. Примеры пролекарств, рассматриваемых в этом раскрытии, включают, но не ограничиваются ими, аналоги или производные соединений согласно данного изобретения, которые включают биогидролизуемые фрагменты, такие как биогидролизуемые амиды, биогидролизуемые сложные эфиры, биогидролизуемые карбаматы, биогидролизуемые карбонаты, биогидролизуемые уреиды и биогидролизуемые аналоги фосфата. Другие примеры пролекарств включают производные соединений, описанных в данном документе, которые содержат фрагменты $-NO$, $-NO_2$, $-ONO$ или $-ONO_2$. Пролекарства обычно могут быть получены с использованием хорошо известных способов, таких, которые описаны Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed).

[00127] «Фармацевтически приемлемое производное» представляет собой аддукт или производное, которое при введении нуждающемуся пациенту способно обеспечить, прямо или косвенно, соединение, как описано в данном документе иным способом, или его метаболит или остаток. Примеры фармацевтически приемлемых производных включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры и соли таких сложных эфиров.

[00128] Фармацевтически приемлемые пролекарства описанных в данном документе соединений включают, без ограничения, сложные эфиры, сложные эфиры аминокислот, сложные эфиры фосфатов, соли металлов и сложные эфиры сульфонов.

II. Способы лечения

[00129] В данном документе представлены применения соединения, описанного в данном документе (например, соединений Формул I-III, описанных выше, или их фармацевтически приемлемой

соли). Описанные в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы для снижения титра вируса в биологическом образце (например, в культуре инфицированных клеток) или у людей (например, титра вируса в легких у пациента).

[00130] Используемые в данном документе термины «состояние, опосредованное вирусом гриппа», «инфекция гриппа» или «грипп» используются взаимозаменяемо для обозначения заболевания, вызванного инфекцией вирусом гриппа.

[00131] Грипп представляет собой инфекционное заболевание, которое поражает птиц и млекопитающих, вызываемое вирусами гриппа. Вирусы гриппа представляют собой РНК-вирусы семейства Orthomyxoviridae, которое включает пять родов: вирус Influenza A, вирус Influenza B, вирус Influenza C, вирус ISA и вирус Thogoto. Род вируса Influenza A имеет один вид, вирус гриппа А, который может быть подразделен на различные серотипы, основываясь на гуморальном ответе на данные вирусы: H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 и H10N7. Род вируса Influenza B имеет один вид, вирус гриппа В. Грипп В почти исключительно инфицирует людей и является менее распространенным, чем грипп А. Род вируса Influenza C имеет один вид, вирус гриппа С, который инфицирует людей и свиней и может вызывать тяжелое заболевание и локальные эпидемии. Однако вирус гриппа С менее распространен, чем другие типы и, кажется, обычно вызывает легкое заболевание у детей.

[00132] В некоторых вариантах осуществления, соединения, используемые в данном документе, предназначены для лечения гриппа или вирусов гриппа, которые связаны с вирусом Influenza A или B. В некоторых вариантах осуществления изобретения грипп или вирусы гриппа относятся к вирусу Influenza A. В некоторых конкретных вариантах осуществления изобретения вирус Influenza A представляет собой H1N1, H2N2, H3N2 или H5N1.

[00133] В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в данном документе, могут быть использованы при лечении гриппа, причем соединение связывается со свободным вирусом, связывается с предварительно связанной пре-мРНК-связанный РВ2 или связывается с тримерным комплексом полимеразы. В некоторых случаях соединение может быть нацелено на все три (свободный вирус, пре-мРНК-связанный РВ2 и тримерный комплекс полимеразы).

[00134] У людей обычными симптомами гриппа являются озноб, лихорадка, фарингит, боль в мышцах, сильная головная боль, кашель,

слабость и общее недомогание. В более серьезных случаях грипп вызывает пневмонию, которая может быть смертельной, особенно у маленьких детей и пожилых людей. Хотя его часто путают с простудой, грипп является намного более тяжелым заболеванием и вызывается другим типом вируса. Грипп может вызывать тошноту и рвоту, в особенности у детей, но данные симптомы более характерны для не связанного с ним гастроэнтерита, который иногда называют «желудочным гриппом» или «24-часовым гриппом».

[00135] Симптомы гриппа могут появляться совершенно неожиданно по прошествии от одних до двух суток после инфицирования. Обычно первыми симптомами являются озноб или ощущение познабливания, но лихорадка также является обычной на ранней стадии инфицирования, причем температуры тела находятся в диапазоне 38–39 °C (приблизительно 100–103 °F). Многие люди настолько сильно заболевают, что становятся прикованными к постели на несколько суток, испытывая боли и ломоту по всему телу, которые сильнее всего выражены в спине и ногах. Симптомы гриппа могут включать: боли в теле, в особенности в суставах и горле, сильные озноб и лихорадку, слабость, головную боль, раздраженные и слезящиеся глаза, покрасневшие глаза, кожу (в особенности лица), ротовую полость, горло и нос, боль в животе (у детей с гриппом B). Симптомы гриппа являются неспецифичными, перекрываясь со многими патогенами («гриппоподобное заболевание»). Обычно для того, чтобы подтвердить диагноз, необходимы лабораторные данные.

[00136] Термины «заболевание», «нарушение» и «состояние» могут быть использованы в данном документе взаимозаменяемо для указания на медицинское или патологическое состояние, опосредованное вирусом гриппа.

[00137] Использованные в данном документе термины «субъект» и «пациент» использованы взаимозаменяемо. Термины «субъект» и «пациент» относятся к животному (например, птице, такой как курица, перепел или индейка, или млекопитающему), в частности «млекопитающему» включающему непримата (например, корову, свинью, лошадь, овцу, кролика, морскую свинку, крысу, кошку, собаку и мышь) и примата (например, обезьяну, шимпанзе и человека), и конкретнее – человека. В одном варианте осуществления субъект представляет собой не являющееся человеком животное, такое как сельскохозяйственное животное (например, лошадь, корову, свинью или овцу), или домашнее животное (например, собаку, кошку, морскую свинку или кролика). В предпочтительном варианте осуществления

субъект представляет собой «человека».

[00138] Используемый в данном документе термин «биологический образец» включает без ограничения клеточные культуры или их экстракты; биопсийный материал, полученный от млекопитающего, или его экстракты; кровь, слюну, мочу, фекалии, сперму, слезы или другие жидкости организма или их экстракты.

[00139] Используемый в данном документе термин «множественность заражения» или «МОІ» представляет собой отношение числа инфекционных агентов (например, фага или вируса) к числу мишеней инфекции (например, клеток). Например, при указании на группу клеток, инокулированных инфекционными вирусными частицами, множественность заражения или МОІ представляет собой отношение, определяемое числом инфекционных вирусных частиц, осевших в лунке планшета, поделенное на число клеток-мишеней, присутствующих в этой лунке.

[00140] Используемый в данном документе термин «ингибирование репликации вирусов гриппа» включает как уменьшение степени репликации вирусов (например, уменьшение по меньшей мере на 10%), так и полный арест репликации вирусов (то есть 100% уменьшение степени репликации вирусов). В некоторых вариантах осуществления репликация вирусов гриппа ингибируется по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%.

[00141] Репликация вирусов гриппа может быть измерена любым подходящим способом, известным в данном уровне техники. Например, может быть измерен титр вирусов гриппа в биологическом образце (например, инфицированной клеточной культуре) или у людей (например, легочный вирусный титр у пациента). Конкретнее, при исследованиях на клетках в каждом случае клетки культивируют *in vitro*, вирус вносят в культуру в присутствии или отсутствии испытываемого агента и по прошествии подходящего промежутка времени оценивают вирусозависимую конечную точку. В типичных исследованиях можно использовать клетки Мадин-Дарби почек собак (MDCK) и стандартный штамм гриппа A/Puerto Rico/8/34, адаптированный к тканевой культуре. В основе первого типа исследования клеток, который может быть использован в изобретении, лежит гибель инфицированных клеток-мишеней, то есть процесс, называемый цитопатическим эффектом (CPE), где вирусная инфекция вызывает истощение ресурсов клетки и в конечном итоге лизис клетки.

В первом типе исследования клеток в лунках микротитрационного планшета инфицируют малую долю клеток (типично от 1/10 до 1/1000), вирусу позволяют пройти через несколько циклов репликации в течение 48–72 часов, затем измеряют величину гибели клеток по уменьшению содержания клеточного АТФ по сравнению с неинфицированными контролями. В основе второго типа исследования клеток, который может быть использован в изобретении, лежит умножение вирусспецифичных молекул РНК в инфицированных клетках, причем уровни РНК непосредственно измеряют, используя метод гибридизации с ДНК, имеющей разветвленную цепь (bDNA). Во втором типе исследования клеток, малое число клеток первоначально инфицируют в лунках микротитрационного планшета, вирусу позволяют реплицироваться в инфицированных клетках и распространиться на другие клетки, затем клетки подвергают лизису и измеряют содержание вирусной РНК. Данное исследование останавливают рано, обычно спустя 18–36 часов, когда все клетки-мишени еще живы. Вирусную РНК количественно определяют путем гибридизации с особыми олигонуклеотидными зондами, прикрепленными к лункам аналитического планшета, затем амплификации сигнала путем гибридизации с дополнительными зондами, связанными с репортерным ферментом.

[00142] Использованный в данном документе термин «вирусный титр (или титр)» представляет собой меру концентрации вирусов. При исследовании титра может применяться серийное разведение, чтобы получить аппроксимированную количественную информацию из аналитической методики, которая по своей природе дает лишь оценку положительно или отрицательно. Титр соответствует наивысшему фактору разведения, который еще дает положительный отсчет; например, положительные отсчеты в первых 8 серийных двукратных разведениях дают титр 1:256. Конкретным примером является вирусный титр. Для определения титра будут приготавливаться несколько разведений, таких как 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} . . . , 10^{-8} . Наименьшая концентрация вируса, которая еще приводит к инфицированию клеток, представляет собой вирусный титр.

[00143] Использованный в данном документе термин «лечить», «лечение» и «осуществлять лечение» относятся как к вариантам терапевтического, так и профилактического лечения. Например, варианты терапевтического лечения включают уменьшение или ослабление прогрессирования, тяжести и/или продолжительности состояний, опосредованных вирусами гриппа, или ослабление одного или более симптомов (а именно, одного или более явных симптомов)

состояний, опосредованных вирусами гриппа, что является результатом введения одного или более терапевтических средств (например, одного или более терапевтических агентов, таких как соединение или композиция согласно данного изобретения). В конкретных вариантах осуществления терапевтическое лечение включает ослабление по меньшей мере одного измеряемого физического параметра состояния, опосредованного вирусами гриппа. В других вариантах осуществления терапевтическое лечение включает торможение прогрессирования состояния, опосредованного вирусами гриппа, либо физически, например, путем стабилизации явного симптома, физиологически, например, путем стабилизации физического параметра, либо обоими путями. В других вариантах осуществления терапевтическое лечение включает уменьшение или стабилизацию инфекций, опосредованных вирусами гриппа. Противовирусные лекарственные средства могут быть использованы в амбулаторных условиях для лечения людей, которые уже болеют гриппом, чтобы уменьшить тяжесть симптомов и уменьшить число дней, когда они болеют.

[00144] Термин «химиотерапия» относится к применению лекарственных средств, например, лекарственных средств в виде малых молекул (а не «вакцин») для лечения нарушения или заболевания.

[00145] Используемые в данном документе термины «профилактика» или «профилактическое применение» и «профилактическое лечение» относятся к любой медицинской или здравоохранительной процедуре, целью которой является предотвращение, а не лечение или вылечивание заболевания. Используемые в данном документе термины «предотвращать», «предотвращение» и «осуществление предотвращения» относятся к уменьшению риска приобретения или развития данного состояния или к уменьшению, или торможению рецидива указанного состояния у субъекта, который не болен, но который находился или может находиться вблизи индивидуума, имеющего данное заболевание. Термин «химиопрофилактика» относится к применению лекарственных средств, например, лекарственных средств в виде малых молекул (а не «вакцин») для предотвращения нарушения или заболевания.

[00146] В контексте данного документа профилактическое применение включает применение в ситуациях, в которых была зарегистрирована вспышка, чтобы предотвратить контактную передачу или распространение инфекции в местах, где в близком контакте друг

с другом пребывает много людей, которые имеют высокий риск серьезных осложнений гриппа (например, в больничной палате, центр дневной помощи, тюрьма, центр сестринского ухода и так далее). Оно также включает применение среди групп населения, которым необходима защита от гриппа, но которые либо не приобретают защиту после вакцинации (например, из-за слабой иммунной системы), либо, когда вакцина недоступна, либо когда они не могут получить вакцину по причине побочных эффектов. Оно также включает применение на протяжении двух недель после вакцинации, поскольку в течение этого времени вакцина еще неэффективна. Профилактическое применение может также включать осуществление лечения индивидуума, который не болен гриппом или который не рассматривается, как имеющий высокий риск осложнений, чтобы уменьшить вероятность инфицирования гриппом и передачи его индивидууму с таким высоким риском, который находится в близком контакте с ним (например, работники системы здравоохранения, работники центров сестринского ухода и так далее).

[00147] Согласно Центру по контролю за заболеваниями США (US CDC), «вспышка» гриппа определяется как внезапное возрастание случаев острого лихорадочного респираторного заболевания (AFRI), наблюдающееся в пределах периода 48–72 часов в группе людей, которые находятся в непосредственной близости друг к другу (например, в одной и той же зоне учреждения для проживания нуждающихся в помощи людей, в одном и том же домохозяйстве и так далее), относительно нормальной фоновой величины, или когда любой субъект в популяции дает положительный результат при исследовании на грипп. Один случай гриппа, подтвержденного любым методом испытания, рассматривается как вспышка.

[00148] «Кластер» определяется как группа трех или более случаев AFRI, наблюдающихся в пределах периода 48–72 часов в группе людей, которые находятся в непосредственной близости друг к другу (например, в одной и той же зоне учреждения для проживания нуждающихся в помощи людей, в одном и том же домохозяйстве и так далее).

[00149] Используемые в данном документе термины «индекс-случай», «первичный случай» или «нулевой пациент» является первоначальным пациентом в популяционной выборке эпидемиологического исследования. При использовании в общем смысле для указания на таких пациентов в эпидемиологических исследованиях данный термин не записывают с прописной буквы. Когда данный термин

используют для указания конкретного индивидуума вместо имени такого индивидуума в отчете о конкретном исследовании, термин записывают с прописной буквы в форме Нулевой пациент. Часто исследователи осуществляют поиск индекс-случая для того, чтобы определить, как распространяется заболевание и в каких резервуарах сохраняется заболевание между вспышками. Следует отметить, что индекс-случай является первым пациентом, который указывает на существование вспышки. Могут быть обнаружены более ранние случаи и их обозначают как первичный, вторичный, третичный и так далее.

[00150] В некоторых вариантах реализации способы изобретения представляют собой превентивную или «упреждающую» меру для пациента, в частности человека, имеющего предрасположенность к осложнениям, являющимся результатом инфекции вирусом гриппа. Термин «упреждающий», в контексте данного документа, например, в упреждающем применении, «с упреждающей целью» и так далее, относится к профилактическому применению в ситуациях, в которых был подтвержден «индекс-случай» или была подтверждена «вспышка», чтобы предотвратить распространение инфекции в остальном сообществе или популяционной группе.

[00151] В другом варианте осуществления способы изобретения применяют в качестве «упреждающей» меры для членов сообщества или популяционной группы, в частности людей, чтобы предотвратить распространение инфекции.

[00152] В контексте данного документа «эффективное количество» относится к количеству, достаточному, чтобы добиться желаемого биологического ответа. В данном изобретении желаемый биологический ответ заключается в том, чтобы ингибировать репликацию вируса гриппа, уменьшить количество вирусов гриппа или уменьшить или ослабить тяжесть, длительность, прогрессирование или манифестацию обусловленной вирусами гриппа инфекции, предотвратить развитие обусловленной вирусами гриппа инфекции, предотвратить рецидив, развитие, манифестацию или прогрессирование симптомов, связанных с обусловленной вирусами гриппа инфекцией, либо повысить или улучшить профилактический или терапевтический эффект (ы) другой терапии, используемой против гриппозных инфекций. Точное количество соединения, введенное субъекту, будет зависеть от способа введения, типа и тяжести инфекции и характеристик субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, масса тела и переносимость лекарственных средств. Специалист в данной области сможет определить надлежащие дозировки в зависимости от

данных и других факторов. В случае совместного введения с другими противовирусными агентами, например, совместного введения с противогриппозным лекарственным средством, «эффективное количество» второго агента будет зависеть от типа используемого лекарственного средства. Для одобренных агентов известны подходящие дозировки, и они могут быть подобраны специалистом в данной области в соответствии с состоянием пациента, типом состояния(ий), подвергаемых лечению, и количеством описанного в данном документе соединения, которое используют. В случаях, когда количество явно не указано, для эффективного количества следует предложить предположительное значение. Например, раскрытые здесь соединения могут быть введены субъекту в дозировках в диапазоне приблизительно от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки для терапевтического или профилактического лечения.

[00153] В общем, режимы дозирования могут быть выбраны в соответствии с разнообразными факторами, включая подвергаемое лечению нарушение и тяжесть нарушения; активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету пациента; время введения, путь введения и скорость экскреции конкретного применяемого соединения; почечную и печеночную функцию субъекта; и конкретное применяемое соединение или его соль, продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в сочетании или совместно с конкретным применяемым соединением, и подобные им факторы, хорошо известные в медицинских областях. Специалист в данной области может легко определить и предписать эффективное количество описанных здесь соединений, требуемое для лечения, предотвращения, торможения (полностью или частично) или остановки прогрессирования заболевания.

[00154] Дозировки описанных в данном документе соединений могут находиться в диапазоне от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела/сутки, от около 0,01 до около 50 мг/кг массы тела/сутки, от около 0,1 до около 50 мг/кг массы тела/сутки или от около 1 до около 25 мг/кг массы тела/сутки. Понятно, что суммарное суточное количество может быть введено в единственной дозе или может быть введено в нескольких дозировках, таких как дважды в сутки (например, каждые 12 часов), три раза в сутки (например, каждые 8 часов) или четыре раза в сутки (например, каждые 6 часов).

[00155] Для проведения терапевтического лечения описанные в данном документе соединения могут быть введены пациенту в

пределах, например, 48 часов (или в пределах 40 часов или менее чем через 2 дня, или менее чем через 1,5 дня или в пределах 24 часов) после появления симптомов (например, заложенности носа, боли в горле, кашля, ломоты, слабости, головных болей и озноба/потения). Терапевтическое лечение может длиться в течение любого подходящего срока, например, в течение 5 суток, 7 суток, 10 суток, 14 суток и так далее. Для проведения профилактического лечения при вспышке в группе компактно проживающего населения описанные здесь соединения могут быть введены пациенту в индекс-случае в пределах, например, 2 суток после появления симптомов, и такое лечение может быть продолжено в течение любого подходящего срока, например, в течение 7 суток, 10 суток, 14 суток, 20 суток, 28 суток, 35 суток, 42 суток и так далее.

[00156] Грипп представляет собой серьезное вирусное инфекционное заболевание, вызывающее сезонный и пандемический грипп. Поскольку грипп очень заразен, у тех, кто вступает в контакт с инфицированными людьми, повышен риск заражения гриппом. По этой причине многие пациенты проходят ежегодные прививки для предотвращения и/или борьбы с инфекцией гриппа. В дополнение или вместо вакцины пациенты могут использовать соединения, описанные в данном документе, не только для лечения активной инфекции, но также для предотвращения возникновения инфекции.

[00157] В данном изобретении могут быть использованы различные типы способов введения, и они подробно описаны ниже в разделе, озаглавленном «Способы введения».

Комбинированная терапия

[00158] Соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы в сочетании с другими противогриппозными соединениями и в сочетании с вакцинацией. Комбинированная терапия может быть особенно полезной, когда пациент может подвергаться воздействию более чем одной формы вируса гриппа.

[00159] Безопасное и эффективное количество может быть обеспечено в способе или фармацевтической композиции согласно данному изобретению, в которых используется соединение любой из формул I–III или его фармацевтически приемлемая соль или сольват (например, гидрат), отдельно или в сочетании с дополнительным терапевтическим агентом, например, противовирусным агентом или вакциной. При использовании «комбинированной терапии» безопасное и эффективное количество может быть обеспечено, используя первое количество соединения любой из формул I–III или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, гидрата) и второе количество дополнительного подходящего терапевтического агента (например, противовирусного агента или вакцины).

[00160] В вариантах реализации соединение любой из формул I-III или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, гидрат) и дополнительный терапевтический агент вводят в эффективном количестве (то есть каждое в количестве, которое было бы терапевтически эффективным, если вводить отдельно). В других вариантах реализации соединение любой из формул I-III или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, гидрат) и дополнительный терапевтический агент вводят в количестве, которое само по себе не обеспечивает терапевтического эффекта (субтерапевтическая доза). В еще других вариантах реализации соединение любой из формул I-III или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, гидрат) может быть введено в безопасном и эффективном количестве, тогда как дополнительный терапевтический агент вводят в субтерапевтической дозе. В еще других вариантах реализации соединение любой из формул I-III, его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, гидрат) может быть введено в субтерапевтической дозе, тогда как дополнительный терапевтический агент, например, подходящий противовирусный терапевтический агент вводят в безопасном и эффективном количестве.

[00161] Используемые в данном документе термины «в сочетании» или «совместное введение» могут быть использованы взаимозаменяемо для указания на использование более чем одного терапевтического средства (например, одного или более профилактических и/или терапевтических агентов). Использование данных терминов не накладывает ограничений на порядок, в котором терапевтические средства (например, профилактические и/или терапевтические агенты) вводят субъекту.

[00162] Совместное введение охватывает введение первого и второго количеств соединений, используемых при совместном введении, по существу одновременно, как, например, в единственной фармацевтической композиции, например, капсуле или таблетке, содержащей фиксированное соотношение первого и второго количеств, или в нескольких, отдельных капсулах или таблетках для каждого количества. Кроме того, такое совместное введение также охватывает использование каждого соединения последовательно в любом порядке.

[00163] В вариантах реализации настоящее изобретение

относится к способам комбинированной терапии для ингибирования репликации вирусов гриппа в биологических образцах или у пациентов, или для лечения или предотвращения инфекций, обусловленных вирусами гриппа у пациентов с использованием соединений или фармацевтических композиций, описанных в данном документе, например, соединения по любой из Формул I-III или их фармацевтически приемлемая соль, или сольват (например, гидрат). Соответственно, фармацевтические композиции также включают таковые, содержащие соединение, как описано в данном документе (например, ингибитор репликации вирусов гриппа) в сочетании с противовирусным соединением, проявляющим активность против вирусов гриппа.

[00164] Способы применения соединений и композиций, раскрытых в данном документе, также включают комбинацию химиотерапии с соединением или композицией любой из формул I-III или их фармацевтически приемлемой солью или сольватом (например, гидратом) или с комбинацией соединения или композиции данного изобретения с другим противовирусным агентом и вакцинацией противогриппозной вакциной.

[00165] Когда совместное введение включает отдельное введение первого количества соединения по любой из формул I-III или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, гидрата) и второго количества дополнительного терапевтического агента, соединения вводят достаточно близко друг к другу по времени, чтобы получить желаемый терапевтический эффект. Например, период времени между каждым введением, который может приводить к желаемому терапевтическому эффекту, может изменяться в диапазоне от минут до часов и может быть определен, принимая во внимание свойства каждого соединения, такие как активность, растворимость, биодоступность, время полувыведения из плазмы и кинетический профиль. Например, соединение по любой из формул I-III или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, гидрат) и второй терапевтический агент могут быть введены в любом порядке в течение около 24 часов друг за другом, в течение около 16 часов друг за другом, в течение около 8 часов друг за другом, в течение около 4 часов друг за другом, в течение около 1 часа друг за другом или в течение около 30 минут друг за другом.

[00166] Конкретнее, первое терапевтическое средство (например, профилактический или терапевтический агент, такой как соединение согласно данному изобретения) может быть введено

субъекту перед (например, за 5 минут до, за 15 минут до, за 30 минут до, за 45 минут до, за 1 час до, за 2 часа до, за 4 часа до, за 6 часов до, за 12 часов до, за 24 часа до, за 48 часов до, за 72 часа до, за 96 часов до, за 1 недель до, за 2 недели до, за 3 недели до, за 4 недели до, за 5 недель до, за 6 недель до, за 8 недель до или за 12 недель до), одновременно с или после (например, спустя 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 недель, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения второго терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического агента, такого как противораковый агент) субъекту.

[00167] Понятно, что способ совместного введения первого количества соединения любой из формул I-III или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, гидрата) и второго количества дополнительного терапевтического агента может привести к усиленному или синергетическому терапевтическому эффекту, где объединенный эффект больше, чем аддитивный эффект, который появлялся бы в результате раздельного введения первого количества соединения по любой из формул I-III или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, его гидрат) и второго количества дополнительного терапевтического агента.

[00168] Использованный в данном документе термин «синергетический» относится к сочетанию соединения согласно данного изобретения и другого терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического агента), которое более эффективно, чем аддитивные эффекты терапевтических средств. Синергетический эффект сочетания терапевтических средств (например, сочетания профилактических или терапевтических агентов) может допускать использование меньших дозировок одного или более терапевтических средств и/или менее частое введение указанных терапевтических средств субъекту. Возможность использовать меньшие дозировки терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического агента) и/или вводить указанное терапевтическое средство менее часто может приводить к снижению токсичности, связанной с введением указанного терапевтического средства субъекту без уменьшения эффективности указанного терапевтического средства в предотвращении, сдерживании или лечении нарушения. Кроме того, синергетический эффект может

приводить к повышению эффективности агентов в плане предотвращения, сдерживания или лечения нарушения. Наконец, синергетический эффект сочетания терапевтических средств (например, сочетания профилактических или терапевтических агентов) может устранить или уменьшить вредные, или нежелательные побочные эффекты, связанные с использованием каждого терапевтического средства по отдельности.

[00169] Когда комбинированная терапия, использующая соединения, как описано в данном документе, например, любой из формул I–III или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, гидрата), сочетается с противогриппозной вакциной, оба терапевтических агента могут быть введены таким образом, что период времени между каждым введением может быть дольше (например, составляя дни, недели или месяцы).

[00170] Наличие синергетического эффекта может быть определено, используя подходящие способы оценки взаимодействия лекарственных средств. Подходящие способы включают, например, сигмоидальное уравнение для расчета максимальной эффективности E_{max} (Holford, N.H.G. and Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429–453 (1981)), уравнение аддитивности Loewe (Loewe, S, and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313–326 (1926) и уравнение медианного эффекта (Chou, T. C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27–55 (1984)). Каждое вышеупомянутое уравнение может быть применено к экспериментальным данным для построения соответствующей диаграммы, способствующей оценке эффектов сочетания лекарственных средств. Соответствующие диаграммы, относящиеся к вышеупомянутым уравнениям, представляют собой соответственно кривую типа «концентрация–эффект», кривую изоболограммы и кривую показателя аддитивности.

Вакцины против гриппа

[00171] Описанные в данном документе соединения могут профилактически вводиться в сочетании с вакцинами против гриппа. Данные вакцины могут вводиться, например, посредством подкожного или интраназального введения. Вакцинация посредством подкожной инъекции обычно индуцирует IgG–антитело, обладающее нейтрализующей активностью в сыворотке, и является высокоэффективным для предотвращения прогрессирования состояния в более тяжелое состояние, такое как пневмония и тому подобное. Однако в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, которая является местом заражения, IgA является основным профилактическим компонентом.

Поскольку IgA не индуцируется подкожным введением, может быть также выгодно вводить вакцины интраназальным путем.

Противовирусные ингибиторы

[00172] В сочетании с соединениями, описанными в данном документе, могут быть использовано множество других соединений для лечения или профилактики инфекции гриппа. Одобренные соединения включают ингибиторы нейраминидазы (NA), ингибиторы ионных каналов (M2), ингибиторы полимеразы (PB1) и другие противовирусные средства против гриппа.

[00173] Существует три одобренных FDA противовирусных препарата против гриппа, включая Реленза (занамивир), Тамифлю (осельтамивир фосфат) и Рапиваб (перамивир). Более старые препараты, Симметрел (амантадин) и Флумадин (римантадин), одобрены для лечения и профилактики гриппа А.

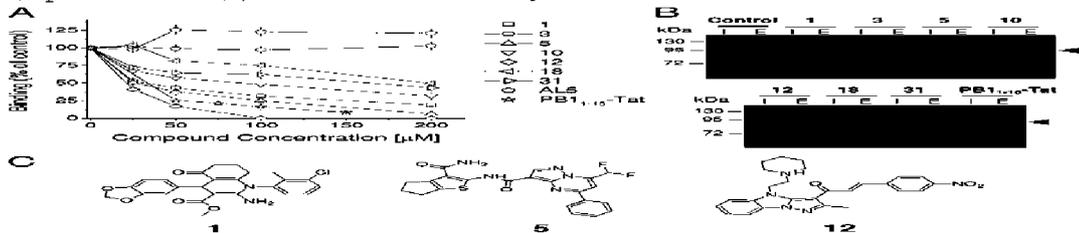
[00174] Ингибиторы нейраминидазы (NA) представляют собой класс лекарственных средств, которые блокируют фермент нейраминидазы. Они обычно используются в качестве противовирусных препаратов, потому что блокируют функцию вирусных нейраминидаз вируса гриппа, предотвращая его размножение путем отпочковывания от клетки-хозяина. Типичные ингибиторы нейраминидазы включают Осельтамивир (Тамифлю), Занамивир (Реленза), Ланинамивир (Инавир) и Перамивир.

[00175] Также могут быть использованы ингибиторы M2. Белок Matrix-2 (M2) является протон-селективным белком ионного канала, встроенным в вирусную оболочку вируса гриппа А. Были предложены два разных сайта для взаимодействия с лекарственным средством. Один представляет собой липидный карман между 2 смежными трансмембранными спиральями (вокруг Asp-44), в котором лекарственное средство связывает аллостерически и провоцирует протонную проводимость. Другой находится внутри поры (вокруг Ser-31), в которой препарат непосредственно блокирует прохождение протона.

[00176] Препарат против вируса гриппа, амантадин, является специфическим блокатором M2 H⁺ канала. В присутствии амантадина вирусное покрытие не является полным, а ядро RNP не способствует развитию инфекции. Аминоадамантаны, включая амантадин и римантадин, были существенно ограничены из-за устойчивости вирусов, но комбинированная терапия может уменьшить развитие лекарственной устойчивости, поскольку вирус, который становится устойчивым к одному активному агенту, все еще может лечиться другим

агентом (ами) в комбинированной терапии.

[00177] Ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы гриппа (RdRp) включают фавипиравир и соединения, описанные в РСТ WO 2013/138236. Дополнительные соединения, раскрытые в «Small molecule inhibitors of influenza A and B viruses that act by disrupting subunit interactions of the viral polymerase,» PNAS, vol. 109 no. 16, 6247-6252 (April 2012), включают следующее:



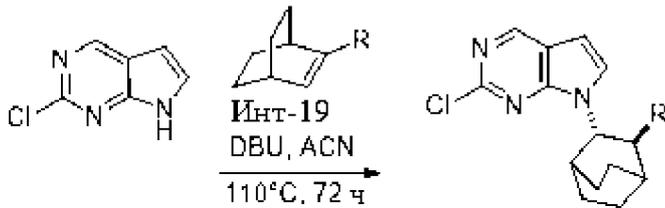
[00178] Конкретные примеры, которые могут быть совместно введены с описанным в данном документе соединением, включают ингибиторы нейраминидазы, такие как осельтамивир (Tamiflu®) и занамивир (Rlenza®), блокаторы ионных каналов вируса (белка M2), такие как амантадин (Symmetrel®) и римантадин (Flumadine®), и противовирусные лекарственные средства, описанные в WO 2003/015798, включая средство T-705, разрабатываемое Toyama Chemical, Япония. (Смотри также Ruruta et al., Antiviral Research, 82: 95-102 (2009), «T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections»). В некоторых вариантах реализации, описанные в данном документе соединения могут быть совместно введены с традиционной противогриппозной вакциной.

III. Получение соединений

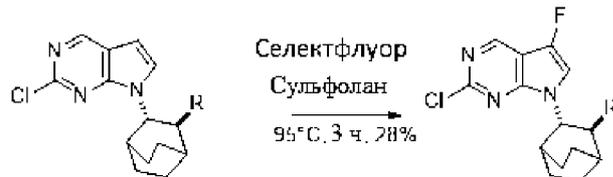
[00179] В данном документе также представлены способы получения соединения, раскрытого в данном документе. В вариантах реализации способы направлены на получение соединений, представленных формулами I-III, или их фармацевтически приемлемых солей.

[00180] Также предоставлены способы получения соединения, раскрытого в данном документе. Соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтические соли, все включают общее ядро, которое включает азаиндольное кольцо, связанное с диазиндольным кольцом.

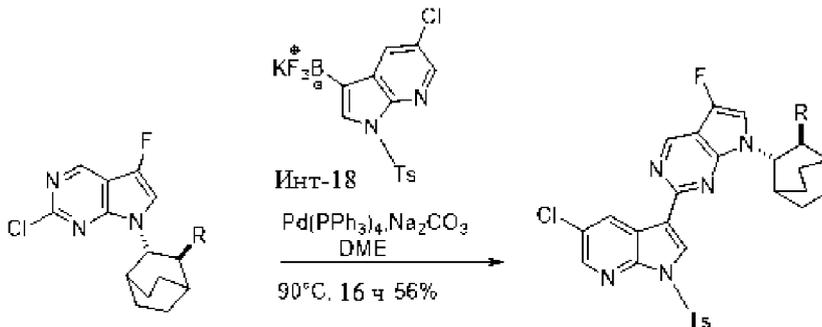
[00181] Те соединения Формулы II, где L представляет собой 2.2.2 бициклооктильное или бициклооктенильное кольцо, могут быть получены следующим образом:



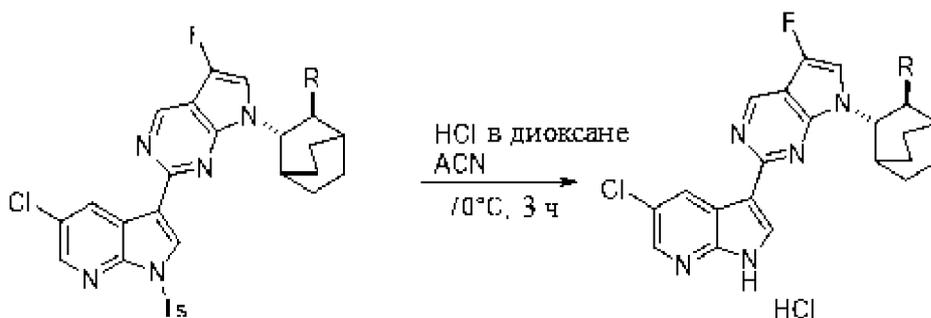
В случае, если фторирование необходимо, может быть выполнен следующий шаг



На следующей стадии сочетания показано, где было выполнено фторирование, но оно может быть выполнено независимо от того, было ли добавлено фторсодержащее соединение или нет



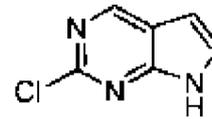
Обработка с помощью HCl в диоксане/ацетонитриле с получением желаемого соединения



[00182] Вместо кольцевого фтора или кольцевого хлора, показанных на приведенных выше схемах реакции, могут быть получены другие галоген ионы с использованием известных условий галогенирования.

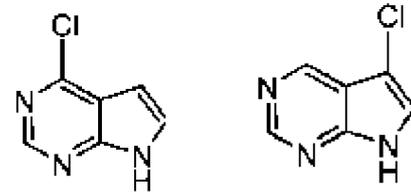
[00183] В этой реакционной схеме X может представлять собой $-\text{CO}_2\text{NR}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ или $-\text{NR}_2$. Механизм в основном одинаков, независимо от того, является ли кольцо 2.2.2 бициклооктильным или 2.2.2 бициклооктенильным кольцом.

[00184] Если желательны соединения формулы I или формулы III,



тогда вместо использования соединения:

на первой



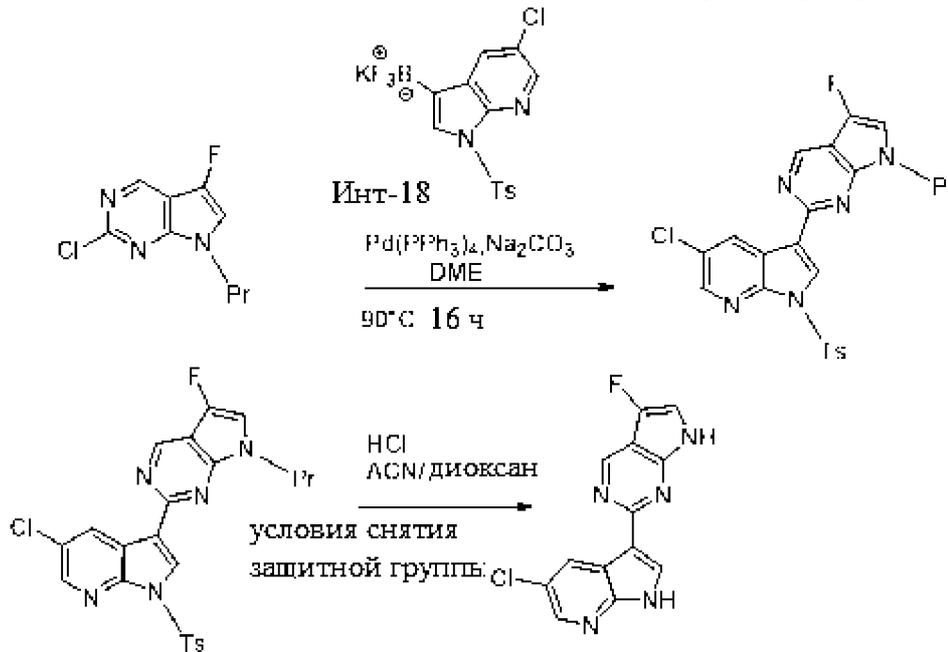
стадии следует использовать соединение:

или

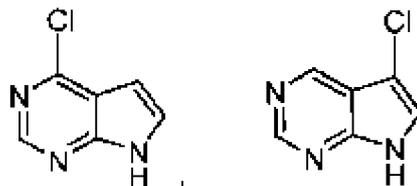
для

получения соединений формул I и III соответственно.

[00185] Для тех соединений, где L представляет собой H, может быть желательным защитить аминогруппу, не вовлеченную в реакцию сочетания, до объединения двух колец, затем удалить защитную группу с кольца после реакции сочетания. Типичная схема реакции показана ниже, где «Pr» обозначает защитную группу:



[00186] Как и в случае ранее описанного механизма, приведенная выше схема реакции показывает синтез соединений формулы II, где L представляет собой H. Если желательны соединения формулы I или III (где L представляет собой H), можно использовать



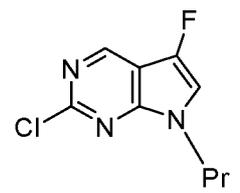
соединение:

или

составить соединения формул I и

III соответственно.

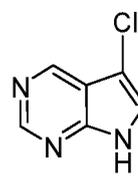
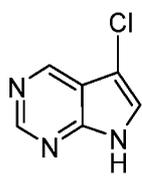
[00187] Для синтеза соединения формулы II, где L представляет собой (ii), (iii) или (iv), как описано выше, вместо того, чтобы



начинать реакцию сочетания с соединением формулы:

можно начинать с подходящего фрагмента из групп ii), iii) или iv) вместо защитной группы Pr.

[00188] Как и в случае ранее описанной реакции сочетания, этот подход относится к синтезу соединений формулы II, где L представляет собой одну из групп ii), iii) или iv). Если соединения формулы I или III желательны, можно использовать соединения,



подобные: или , где аминная группа функционализована одной из групп ii), iii) или iv), для получения соединений формул I и III, соответственно.

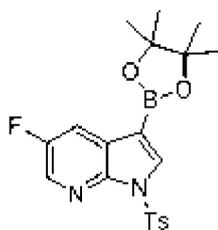
[00189] L-фрагменты могут быть присоединены к диазаиндольному кольцу, например, путем проведения реакции нуклеофильного замещения с использованием амина в диазаиндольном кольце в качестве нуклеофила и соединения с подходящей уходящей группой. Если сложноэфирные фрагменты в соединении с уходящей группой реагируют быстрее с амином в диазаиндольном кольце, чем с углеродом с уходящей группой, то сложноэфирные фрагменты могут быть надлежащим образом защищены, а затем превращены в сложные эфиры после завершения реакции сочетания.

[00190] После завершения реакции сочетания, если желательно, кольцевой атом азота с открытой валентностью (защищенный как тозилат или фрагмент Ts в промежуточном соединении 19, показанном на первой схеме) может участвовать в аналогичной реакции нуклеофильного замещения, с подходящим соединением с уходящей группой, чтобы образовать фрагмент, выбранный из группы, состоящей из $-C(O)R$, $-C(O)NR_2$, алкил- CO_2R и алкенил- CO_2R .

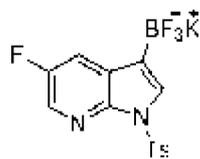
Скаффолд

[00191] В дополнение к методам синтеза, описанным выше, синтез соединений, описанных в данном документе, может быть упрощен с использованием одного или более скаффолдов. Например,

скаффолд одной из следующих формул может приводиться в контакт с соответствующим образом функционализированным диазаиндольным кольцом с образованием структуры ядра, включающей азаиндольные и диазаиндольные кольца, связанные друг с другом.



Инт-1



Инт-2

, где Ts – толуолсульфонат, также известный как «тозил» или «тозилат».

[00192] Переменные в этих формулах либо совпадают с определениями, приведенными в разделе, определяющем соединения, описанные в данном документе, либо, когда функциональные группы, определенные переменными, будут лабильными в условиях реакции, описанных в данном документе, могут быть либо защищенными формами функциональных групп или синтонами для таких групп. Примеры защитных групп подробно описаны в Greene, TW, Wuts, P. G в «Protective Groups in Organic Synthesis», Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999 (и другие издания), полное содержание которых в полном объеме включены посредством ссылки.

[00193] Могут быть использованы любые подходящие условия реакции, известные в данной области, например, в РСТ WO 2005/095400 и РСТ WO 2007/084557 для сочетания диоксабораолана с хлордиазаиндолом. Например, реакция между этими предшественниками может проводиться в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Конкретные примеры условий описаны в рабочих примерах в разделе «Примеры» настоящей заявки.

[00194] В некоторых вариантах реализации химической реакции, описанной в данном документе, уходящая группа представляет собой тозилатную группу, а тозилатная группа является «детозилированной» для образования соединений формул I, II или III после завершения реакции сочетания. Любое подходящее условие для снятия защитной группы с группы Ts, известное в данной области техники, может быть использовано в данном документе. Конкретные примерные условия описаны в рабочих примерах. Детозилирование может генерировать соединения формул I, II или III, где L представляет собой -H. При желании это положение может быть алкилировано любым подходящим способом, известным в данной области техники, для образования

соединений формулы I, II или III, где L представляет собой, например, фрагменты в ii), iii), iv) или v). Конкретные примерные способы синтеза более подробно описаны ниже в примерах.

Хиральное разделение

[00195] Описанные в данном документе соединения могут иметь асимметрические центры и встречаться в виде рацематов, рацемических смесей, отдельных диастереомеров или энантиомеров, причем все изомерные формы включены в настоящее описание. Соединения согласно данного изобретения, имеющие хиральный центр, могут существовать и быть выделенными в оптически активных и рацемических формах. Некоторые соединения могут проявлять полиморфизм. В данном изобретении охвачены рацемические, оптически активные, полиморфные или стереоизомерные формы, или их смеси соединений согласно данного изобретения, которые обладают полезными свойствами, описанными в данном документе. Оптически активные формы могут быть получены, например, разделением рацемической формы методами перекристаллизации, синтезом из оптически активных исходных материалов, хиральным синтезом или хроматографическим разделением с использованием хиральной стационарной фазы или ферментативным разделением. Можно либо очистить соответствующее соединение, затем дериватизировать соединение с образованием соединений, описанных в данном документе, либо очистить само соединение.

[00196] Оптически активные формы соединений могут быть получены с использованием любого метода, известного в данной области, включая, но не ограничиваясь этим, разделение рацемической формы методами перекристаллизации, синтезом из оптически активных исходных веществ, хиральным синтезом или хроматографическим разделением с использованием хиральной стационарной фазы.

[00197] Примеры способов получения оптически активных материалов включают по меньшей мере следующие.

i) Физическое разделение кристаллов: методика, с помощью которой макроскопические кристаллы индивидуальных энантиомеров разделяются вручную. Данная методика может использоваться в случае, если существуют кристаллы отдельных энантиомеров, то есть материал представляет собой конгломерат, и кристаллы визуально различаются;

ii) одновременная кристаллизация: методика, при которой отдельные энантиомеры кристаллизуются отдельно из раствора

рацемата, возможно только в том случае, если последний представляет собой конгломерат в твердом состоянии;

iii) ферментативное разделение: методика, при которой частичное или полное разделение рацемата в силу разной скорости реакции для энантиомеров с ферментом;

iv) ферментативный асимметричный синтез: способ синтеза, при котором по меньшей мере на одной стадии синтеза используется ферментативная реакция для получения энантиомерно чистого или обогащенного синтетического предшественника желаемого энантиомера;

v) химический асимметричный синтез: способ синтеза, посредством которого желаемый энантиомер синтезируется из ахирального предшественника в условиях, которые вызывают асимметрию (то есть хиральность) в продукте, что может быть достигнуто с использованием хиральных катализаторов или хиральных вспомогательных веществ;

vi) разделение диастереомеров: способ, при котором рацемическое соединение приводят в контакт с энантиомерно чистым реагентом (хиральным вспомогательным веществом), который превращает отдельные энантиомеры в диастереомеры. Получающиеся в результате диастереомеры затем разделяют с помощью хроматографии или кристаллизации благодаря их теперь более отчетливым структурным различиям, а затем хиральное вспомогательное вещество удаляют, получая желаемый энантиомер; vii) асимметричные превращения первого и второго порядка: способ, при которой диастереомеры из рацемата уравнивают, получая перевес в растворе диастереомера из желаемого энантиомера или где предпочтительная кристаллизация диастереомера из желаемого энантиомера нарушает равновесие, такое, что в конечном итоге в принципе все вещества превращается в кристаллический диастереомер из желаемого энантиомера. Желаемый энантиомер затем высвобождается из диастереомера;

viii) кинетические разрешения: данный способ относится к достижению частичного или полного разделения рацемата (или дальнейшего разделения частично разрешенного соединения) за счет неравных скоростей реакции энантиомеров с хиральным нерацемическим реагентом или катализатором в кинетических условиях;

ix) энантиоспецифический синтез из нерацемических предшественников: способ синтеза, при котором желаемый энантиомер получают из нехиральных исходных веществ, и где стереохимическая

целостность не нарушается или нарушается лишь минимально в ходе синтеза;

x) хиральная жидкостная хроматография: способ, при котором энантимеры рацемата разделяют в жидкой подвижной фазы в силу различий в их взаимодействии с неподвижной фазой (включая, но не ограничиваясь, с помощью хиральной ВЭЖХ). Стационарная фаза может быть изготовлена из хирального вещества, или подвижная фаза может содержать дополнительное хиральное вещество, чтобы вызвать различные взаимодействия;

xi) хиральная газовая хроматография: способ, при котором рацемат улетучивается и энантимеры разделяются в силу их различного взаимодействия в газовой подвижной фазе с колонкой, содержащей фиксированную нерацемическую хиральную фазу адсорбента;

xii) экстракция хиральными растворителями: способ, посредством которого энантимеры разделяются посредством преимущественного растворения одного энантиомера в конкретном хиральном растворителе;

xiii) перенос через хиральные мембраны: способ, при котором рацемат приводят в контакт с тонким мембранным барьером. Барьер обычно разделяет две смешиваемые жидкости, одна из которых содержит рацемат, и движущая сила, такая как концентрация или перепад давления, вызывает преимущественный перенос через мембранный барьер. Разделение происходит в результате нерацемической хиральной природы мембраны, которая позволяет проходить только одному энантиомеру рацемата.

[00198] Хиральная хроматография, включая, но не ограничиваясь, хроматографию с подвижным слоем, используется в одном варианте реализации. Большое разнообразие хиральных стационарных фаз коммерчески доступно.

IV. Фармацевтические композиции

[00199] Из описанных в данном документе соединений могут быть составлены фармацевтические композиции, которые дополнительно содержат фармацевтически приемлемые носитель, разбавитель, вспомогательное средство или наполнитель. В вариантах реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное выше, или его соль, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное средство или наполнитель. В вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит безопасное и эффективное количество соединения, как описано в данном документе, или его

фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное средство или наполнитель. Фармацевтически приемлемые носители включают, например, фармацевтические разбавители, вспомогательные вещества или наполнители, надлежащим образом выбираемые с учетом предполагаемой формы введения и согласующиеся с общепринятыми фармацевтическими практиками.

[00200] «Эффективное количество» включает «терапевтически эффективное количество» и «профилактически эффективное количество». Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в лечении и/или облегчении инфекции, обусловленной вирусами гриппа, у пациента, инфицированного гриппом. Термин «профилактически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в предотвращении и/или существенном уменьшении вероятности или масштаба вспышки инфекции, обусловленной вирусами гриппа.

[00201] Фармацевтически приемлемый наполнитель может содержать инертные ингредиенты, которые не чрезмерно ингибируют биологическую активность соединений. Фармацевтически приемлемые носители должны быть биосовместимыми, например, нетоксичными, не вызывающими воспаление, неиммуногенными или лишенными других нежелательных реакций или побочных эффектов при введении субъекту. Могут быть использованы стандартные методики составления фармацевтических рецептов.

[00202] В контексте данного документа фармацевтически приемлемые носитель, вспомогательное средство или наполнитель включают всякие и любые растворители, разбавители или другой жидкий наполнитель, вспомогательные средства диспергирования или суспендирования, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие, смазывающие агенты и тому подобное, подходящие для конкретной желаемой дозирочной формы. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), раскрыты различные носители, используемые в составлении фармацевтически приемлемых композиций, и известные методики их приготовления. За исключением ситуации, когда любая общепринятая среда-носитель несовместима с описанными здесь соединениями, такими как создание любого нежелательного биологического эффекта или иного вредного взаимодействия с любым(и) другим(и) компонентом(ами) фармацевтически приемлемой

композиции, применение такой среды-носителя предусматривается входящим в объем данного изобретения. Используемая в данном документе фраза «побочные эффекты» охватывает нежелательные и вредные эффекты терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического агента). Побочные эффекты всегда являются нежелательными, но нежелательные эффекты необязательно являются вредными. Вредный эффект от терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического агента) мог бы являться пагубным или связанным с неудобством или опасным. Побочные эффекты включают следующие, но не ограничены ими: лихорадку, озноб, вялость, желудочно-кишечную токсичность (включая желудочные и кишечные изъязвления и эрозии), тошноту, рвоту, нейротоксичность, нефротоксичность, почечную токсичность (включая такие состояния, как папиллярный некроз и хронический интерстициальный нефрит), гепатотоксичность (включая повышенные уровни печеночных ферментов в сыворотке), миелотоксичность (включая лейкопению, миелосупрессию, тромбоцитопению и анемию), сухость во рту, металлический вкус, удлинение беременности, слабость, сонливость, боль (включая боль в мышцах, боль в костях и головную боль), облысение, астению, головокружение, экстрапирамидальные симптомы, акатизию, сердечнососудистые нарушения и сексуальную дисфункцию.

[00203] Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают следующие, но не ограничены ими: ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки (такие как человеческий сывороточный альбумин), буферные вещества (такие как твин 80, фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту или сорбат калия), смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты (такие как сульфат протамина, двунариевый гидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия или соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтиленаполиоксипропилена, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натриевая карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошковый трагакант; солод; желатин; тальк; формообразующие, такие как масло какао и воски для суппозиторий;

масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, наряду с которыми по усмотрению составителя в композиции могут также присутствовать красящие агенты, высвобождающие агенты, покрывающие агенты, подсластители, вкусовые агенты и ароматизирующие агенты, консерванты и антиоксиданты.

Составы для доставки в легкие

[00204] В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, приспособлены для введения в нижние дыхательные пути (например, легкие) непосредственно через дыхательные пути путем ингаляции. Композиции для введения путем ингаляции могут принимать форму вдыхаемых порошковых композиций или жидких или порошковых спреев и могут вводиться в стандартной форме с использованием устройств для порошкового ингалятора или устройств для распыления аэрозоля. Такие устройства хорошо известны. Для введения путем ингаляции порошкообразные составы обычно содержат активное соединение вместе с инертным твердым порошкообразным разбавителем, таким как лактоза или крахмал. Вдыхаемые композиции сухого порошка могут быть представлены в капсулах и картриджах из желатина или подобного материала, или в блистерах из ламинированной алюминиевой фольги для использования в ингаляторах или инсуффляторах. Каждая капсула или картридж обычно может содержать, например, от около 10 мг до около 100 г каждого активного соединения. Альтернативно, композиция может быть представлена без вспомогательных веществ.

[00205] Ингаляционные композиции могут быть упакованы для разовой дозы или многодозовой доставки. Например, композиции могут быть упакованы для многодозовой доставки способом, аналогичным описанному в GB 2242134, патент США № 6632666, 5860419, 5873360 и 5590645 (все иллюстрирующие устройство «Diskus») или GB2178965, GB2129691, GB2169265, патент США № 4778054, 4811731 и 5035237 (которые иллюстрируют устройство "Diskhaler"), или EP 69715 (устройство «Turbuhaler»), или GB 2064336 и патент США № 4353656

(устройство «Rotahaler»).

[00206] Композиции спрея для местной доставки в легкие путем ингаляции могут быть составлены в виде водных растворов или суспензий, или в виде аэрозолей, доставляемых из упаковок под давлением, таких как ингалятор с отмеренной дозой (MDI), с использованием подходящего сжиженного пропеллента, включая гидрофторалканы, такие как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортetraфторэтан и особенно 1,1,1,2-тетрафторэтан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан и их смеси. Аэрозольные композиции, пригодные для ингаляции, могут быть представлены либо в виде суспензий, либо в виде растворов.

[00207] Лекарственные средства для введения путем ингаляции обычно имеют контролируемый размер частиц. Оптимальный размер частиц для вдыхания в бронхиальную систему обычно составляет от около 1 до около 10 мкм, а в некоторых вариантах от около 2 до около 5 мкм. Частицы размером более 20 мкм, как правило, слишком большие при вдыхании, чтобы достигнуть небольших дыхательных путей. Для достижения этих размеров частиц частицы активного ингредиента могут быть подвергнуты процессу уменьшения размера, такому как микронизация. Фракция желаемого размера может быть выделена воздушной классификацией или просеиванием. Предпочтительно частицы будут кристаллическими.

[00208] Интраназальные спреи могут быть составлены с водными или неводными носителями с добавлением агентов, таких как загустители, буферные соли или кислоты, или щелочи, для регулирования pH, изотонических регулирующих агентов или антиоксидантов.

[00209] Растворы для ингаляции путем распыления могут быть составлены с водным носителем с добавлением агентов, таких как кислота или щелочь, буферные соли, изотонические регулирующие агенты или противомикробные агенты. Их можно стерилизовать фильтрацией или нагреванием в автоклаве, или представлять, как нестерильный продукт. Небулайзеры подают аэрозоль в виде тумана, созданного из водной композиции.

[00210] В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, могут быть составлены с дополнительными активными ингредиентами.

[00211] В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, раскрытую в данном документе, вводят из порошкового ингалятора. В других вариантах реализации фармацевтическая

композиция, раскрытая в данном описании, вводится с помощью устройства для распыления аэрозоля, необязательно в сочетании с ингаляционной камерой, такой как ингаляционная камера «Volumatic»®.

[00212] Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное), их подходящие смеси и/или растительные масла. Подходящая текучесть может поддерживаться, например, путем использования покрытия, такого как, например, лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов в композициях, раскрытых в данном документе, достигается путем добавления антибактериальных и/или противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и тому подобного. Во многих случаях будет предпочтительно включать изотонические агенты, например, сахара или хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъеклируемых композиций может быть достигнута путем использования в композициях агентов, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

[00213] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция может находиться в матрице, которая контролирует высвобождение композиции. В некоторых вариантах реализации матрица может содержать липид, поливиниловый спирт, поливинилацетат, поликапролактон, поли(гликолевую) кислоту, поли(молочную) кислоту, поликапролактон, полимолочную кислоту, полиангидриды, полилактид-со-гликолиды, полиаминокислоты, полиэтиленоксид, акрил концевой полиэтиленоксид, полиамиды, полиэтилены, полиакрилонитрилы, полифосфазены, поли(ортоэфиры), изобутират ацетата сахарозы (SAIB) и их комбинации, а также другие полимеры, такие как те, которые раскрыты, например, в патенте США № 6667371; 6613355; 6596296; 6413536; 5968543; 4079038; 4093709; 4131648; 4138344; 4180646; 4304767; 4946931, каждый из которых прямо включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В этих вариантах реализации матрица устойчиво высвобождает лекарственное средство.

[00214] Фармацевтически приемлемые носители и/или разбавители могут также включать любые растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и/или противогрибковые препараты, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты и тому подобное.

Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда любая обычная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предполагается их использование в фармацевтических композициях.

[00215] Фармацевтические композиции могут быть составлены для введения в соответствии с общепринятыми методиками. См., например, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy* (20th Ed. 2000). Например, интраназальные фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены в виде аэрозоля (этот термин включает как жидкие, так и сухие порошковые аэрозоли). Аэрозоли жидких частиц могут быть получены любыми подходящими способами, такими как управляемый давлением аэрозольный распылитель или ультразвуковой распылитель, как известно специалистам в данной области техники. См., например, патенте США № 4501729. Аэрозоли твердых частиц (например, лиофилизированные и т.д.) также могут быть получены с помощью любого генератора аэрозоля лекарственного средства в виде твердых частиц согласно методикам, известным в фармацевтической области. В качестве другого примера, фармацевтические композиции могут быть составлены в виде растворимой формы по требованию, которая обеспечивает лиофилизированную часть фармацевтической композиции и растворяющую часть раствора фармацевтической композиции.

[00216] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция находится в форме водной суспензии, которая может быть приготовлена из растворов или суспензий. Что касается растворов или суспензий, лекарственные формы могут состоять из мицелл липофильных веществ, липосом (фосфолипидных везикул/мембран) и/или жирной кислоты (например, пальмитиновой кислоты). В конкретных вариантах реализации фармацевтическая композиция представляет собой раствор или суспензию, которая способна растворяться в жидкости, выделяемой слизистыми оболочками эпителия ткани, в которую она вводится, наносится и/или доставляется, что может преимущественно улучшать всасывание.

[00217] Фармацевтическая композиция может представлять собой водный раствор, неводный раствор или комбинацию водного и неводного раствора. Подходящие водные растворы включают, но не ограничиваются ими, водные гели, водные суспензии, водные суспензии микросфер, водные дисперсии микросфер, водные липосомные дисперсии, водные мицеллы липосом, водные микроэмульсии и любую

комбинацию вышеуказанного или любой другой водный раствор, который может растворяться в жидкости, выделяемой слизистыми оболочками полости носа. Типичные неводные растворы включают, но не ограничиваются ими, неводные гели, неводные суспензии, неводные суспензии микросфер, неводные дисперсии микросфер, неводные липосомальные дисперсии, неводные эмульсии, неводные микроэмульсии и любую комбинацию вышеуказанного или любой другой неводный раствор, который может растворяться или смешать в жидкости, выделяемой слизистыми оболочками.

[00218] Примеры порошковых составов включают, без ограничения, простые порошковые смеси, микронизированные порошки, лиофилизированный порошок, лиофилизированный порошок, порошковые микросферы, порошковые микросферы с покрытием, липосомальные дисперсии и любую комбинацию вышеперечисленного. Порошковые микросферы могут быть образованы из различных полисахаридов и целлюлоз, которые включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, ксантановую камедь, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбомер, альгинат, поливиниловый спирт, акацию, хитозаны и любую их комбинацию.

[00219] В конкретных вариантах реализации композиция представляет собой композицию, которая является по меньшей мере частично или даже по существу (например, по меньшей мере 80%, 90%, 95% или более) растворимой в жидкостях, которые секретируются слизистой оболочкой, чтобы облегчать абсорбцию. Альтернативно или дополнительно, композиция может быть составлена с носителем и/или другими веществами, которые способствуют растворению агента в секретах, включая без ограничения жирные кислоты (например, пальмитиновую кислоту), ганглиозиды (например, GM-1), фосфолипиды (например, фосфатидилсерин) и эмульгаторы (например, полисорбат 80).

[00220] Специалистам в данной области техники будет понятно, что для интраназального введения или доставки, поскольку объем вводимой фармацевтической композиции, как правило, невелик, носовой секрет может изменить pH введенной дозы, поскольку диапазон pH в полости носа может быть таким широким, как от 5 до 8. Такие изменения могут повлиять на концентрацию неионизированного лекарственного средства, доступного для абсорбции. Соответственно, в репрезентативных вариантах реализации фармацевтическая композиция дополнительно содержит буфер для поддержания или регулирования pH *in situ*. Типичные буферы

включают, но не ограничиваются ими, аскорбатные, ацетатные, цитратные, проламиновые, карбонатные и фосфатные буферы.

[00221] В вариантах реализации рН фармацевтической композиции выбирают таким образом, чтобы внутренняя среда ткани слизистой оболочки после введения находилась на кислой или нейтральной стороне, что (1) может обеспечить активное соединение в неионизированной форме для абсорбции, (2) предотвращает рост патогенных бактерий, которые чаще встречаются в щелочной среде, и (3) снижает вероятность раздражения слизистой оболочки.

[00222] Для жидких и порошковых спреев, или аэрозолей фармацевтическая композиция может быть составлена таким образом, чтобы иметь любой подходящий и желательный размер частиц или капель. В иллюстративных вариантах реализации большинство и/или средний размер частиц или капель находятся в диапазоне от равно или больше чем около 1, 2, 5, 5, 10, 15 или 20 микрон и равно или менее чем около 25, 30, 40, 45, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400 или 425 микрон (включая все комбинации вышеуказанного). Типичные примеры подходящих диапазонов для большинства и/или среднего размера частиц или капель включают, без ограничения, от около 5 до 100 микрон, от около 10 до 60 микрон, от около 175 до 325 микрон и от около 220 до 300 микрон, которые способствуют отложению безопасного и эффективного количества активного соединения, например, в полости носа (например, в верхней трети полости носа, верхнем проходе, обонятельной области и/или области пазухи для воздействия на обонятельную кожу нервный путь). Как правило, частицы или капли размером менее 5 микрон осаждаются в трахее или даже легком, тогда как частицы или капли размером около 50 микрон или больше обычно не достигают полости носа и откладываются в переднем носу.

[00223] Международная патентная публикация WO 2005/023335 (Kurve Technology, Inc.) описывает частицы и капли, имеющие размер диаметра, подходящий для практического применения представленных в данном документе вариантов реализации фармацевтических композиций. В конкретных вариантах реализации частицы или капли имеют средний диаметр от около 5 до 30 микрон, от около 10 до 20 микрон, от около 10 до 17 микрон, от около 10 до 15 микрон, от около 12 до 17 микрон, от около 10 до 15 микрон или около от 10 до 12 мкм. Частицы могут «по существу» иметь средний диаметр или размер, как описано в данном документе, т.е., по меньшей мере, около 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95 или более частиц имеют

указанный диапазон диаметров или размеров.

[00224] Фармацевтическая композиция может быть доставлена в виде распыляемой или распыленной жидкости, имеющей размер капель, как описано выше.

[00225] В соответствии с конкретными вариантами реализации этого раскрытия, которые включают способы интраназальной доставки, может быть желательным продлить время пребывания фармацевтической композиции в полости носа (например, в верхней трети полости носа, верхнем проходе, обонятельной области и/или в области пазухи), например, для усиления абсорбции. Таким образом, фармацевтическая композиция может быть необязательно составлена из биоадгезивного полимера, камеди (например, ксантановой камеди), хитозана (например, высокоочищенного катионного полисахарида), пектина (или любого углевода, который густеет как гель или эмульгируется при нанесении на слизистую оболочку носа), микросфера (например, крахмал, альбумин, декстран, циклодекстрин), желатин, липосома, карбамер, поливиниловый спирт, альгинат, акация, хитозаны и/или целлюлоза (например, метил или пропил; гидроксил или карбокси; карбоксиметил или гидроксилпропил), которые являются агентами, которые увеличивают время пребывания в полости носа. В качестве дополнительного подхода повышение вязкости композиции также может обеспечить средство для продления контакта агента с носовым эпителием. Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде назальной эмульсии, мази или геля, что обеспечивает преимущества для местного применения из-за их вязкости.

[00226] Влажные и сильно васкуляризированные мембраны могут способствовать быстрому всасыванию; следовательно, фармацевтическая композиция может необязательно содержать увлажнитель, особенно в случае композиции на гелевой основе, чтобы обеспечить адекватное внутриносое содержание влаги. Примеры подходящих увлажнителей включают, но не ограничиваются ими, глицерин или глицерин, минеральное масло, растительное масло, мембранные кондиционеры, успокаивающие агенты и/или сахарные спирты (например, ксилит, сорбит и/или маннит). Концентрация увлажнителя в фармацевтической композиции будет варьироваться в зависимости от выбранного агента и состава.

[00227] Фармацевтическая композиция может также необязательно включать усилитель абсорбции, такой как агент, который ингибирует активность фермента, уменьшает вязкость или эластичность слизистой, уменьшает эффекты очистки слизистых оболочек, открывает

плотные соединения и/или растворяет активное соединение. Химические усилители известны в данной области и включают хелатирующие агенты (например, EDTA), жирные кислоты, соли желчных кислот, поверхностно-активные вещества и/или консерванты. Усилители проникновения могут быть особенно полезны при составлении соединений, которые проявляют плохую проницаемость для мембран, недостаточную липофильность и/или разлагаются аминопептидазами. Концентрация усилителя абсорбции в фармацевтической композиции будет варьироваться в зависимости от выбранного агента и состава.

[00228] Для увеличения срока годности консерванты могут быть необязательно добавлены в фармацевтическую композицию. Подходящие консерванты включают, но не ограничиваются ими, бензиловый спирт, парабены, тимеросал, хлорбутанол и хлорид бензалкония и комбинации вышеуказанных. Концентрация консерванта будет варьироваться в зависимости от используемого консерванта, составленного соединения, состава и тому подобного. В репрезентативных вариантах реализации консервант присутствует в количестве примерно 2% по массе или менее.

[00229] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут необязательно содержать отдушку, например, как описано в EP 0504263 B1, для обеспечения ощущения запаха, для облегчения вдыхания композиции, чтобы способствовать доставке в обонятельную область и/или запускать транспорт обонятельных нейронов.

[00230] В качестве другого варианта композиция может содержать ароматизатор, например, для усиления вкуса и/или приемлемости композиции для субъекта.

Пористые частицы для легочного введения

[00231] В некоторых вариантах реализации частицы являются пористыми, так что они имеют соответствующую плотность, чтобы избежать осаждения в задней части горла при введении через ингалятор. Сочетание относительно большого размера частиц и относительно низкой плотности позволяет избежать фагоцитоза в легких, обеспечивает надлежащим образом направленную доставку, избегает системной доставки компонентов и обеспечивает высокую концентрацию компонентов в легких.

[00232] Репрезентативные способы получения таких частиц и доставки таких частиц описаны, например, в патенте США № 7384649, озаглавленный «Композиции в виде частиц для доставки в легкие»,

патент США № 7182961, озаглавленный «Композиции в виде частиц для доставки в легкие», патент США № 7149978, озаглавленный «Ингаляционное устройство и способ», патент США № 7048908, озаглавленный «Частицы для ингаляций, обладающие свойствами замедленного высвобождения», патент США № 6956021, озаглавленный «Стабильные высушенные распылением белковые составы», патент США № 6766799, озаглавленный «Ингаляционное устройство», и патент США № 6732732, озаглавленный «Ингаляционное устройство и способ».

[00233] Дополнительные патенты, раскрывающие такие частицы, включают патент США № 7279182, озаглавленный «Состав для сушки распылением крупных пористых частиц», патент США № 7252840, озаглавленный «Использование простых аминокислот для образования пористых частиц», патент США № 7032593, озаглавленный «Ингаляционное устройство и способ», патент США № 7008644, озаглавленный «Способ и устройство для производства сухих частиц», патент США № 6848197, озаглавленный «Контроль влажности процесса для получения крупных пористых частиц», и патент США № 6749835, озаглавленный «Состав для распылительной сушки крупных пористых частиц».

[00234] Патент США 7678364, озаглавленном «Частицы для ингаляций, обладающих свойствами замедленного высвобождения», раскрыты способы доставки частиц в легочную систему, включающие: введение в дыхательные пути пациента, нуждающегося в лечении, профилактику или диагностику безопасного и эффективного количества сухого вещества порошок, содержащий: а) катион многовалентного металла, который находится в комплексе стероидным, профилактическим или диагностическим средством; б) фармацевтически приемлемый носитель; и с) компонент, содержащий катион многовалентного металла, в котором сухой порошок высушен распылением и имеет общее количество катиона многовалентного металла, которое составляет около 10% масс. или более от общей массы агента, плотность отводов около 0,4 г/см³ или менее, средний геометрический диаметр от примерно 5 микрометров до примерно 30 микрометров и аэродинамический диаметр от примерно 1 до примерно 5 микрон.

[00235] Количество соединений, описанных в данном документе, или их солей, присутствующих в частицах, может составлять от около 0,1% масс. до около 95% масс., хотя в некоторых случаях даже может достигать 100% масс. Например, от около 1 до около 50%, например, от около 5 до около 30%. Частицы, в которых соединение распределено

по всей частице, могут быть предпочтительными.

[00236] В некоторых вариантах реализации частицы включают поверхностно-активное вещество, отличное от фосфолипидов, описанных выше. Используемый в данном документе термин «поверхностно-активное вещество» относится к любому агенту, который предпочтительно абсорбирует на границе раздела между двумя несмешивающимися фазами, такой как граница раздела между водой и раствором органического полимера, граница раздела вода/воздух или граница раздела органический растворитель/воздух. Поверхностно-активные вещества обычно обладают гидрофильным фрагментом и липофильным фрагментом, так что при абсорбции частицам они имеют тенденцию представлять фрагменты во внешнюю среду, которые не притягивают частицы саналогичным покрытием, тем самым уменьшая агломерацию частиц. Поверхностно-активные вещества могут также способствовать абсорбции терапевтического или диагностического агента и увеличивать биодоступность агента.

[00237] Подходящие поверхностно-активные вещества, которые можно использовать при изготовлении частиц, раскрытых в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, гексадеканол; жирные спирты, такие как полиэтиленгликоль (ПЭГ); полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир; поверхностно-активная жирная кислота, такая как пальмитиновая кислота или олеиновая кислота; гликохолат; сурфактин; полксамер; сложный эфир сорбитана и жирной кислоты, такой как сорбитантриолеат (Span 85); Твин® 80 и тилоксапол.

[00238] Поверхностно-активное вещество может присутствовать в частицах в количестве от около 0 до около 5% масс. Предпочтительно, он может присутствовать в частицах в количестве от около 0,1 до около 1,0% масс.

[00239] Частицы, которые имеют плотность отводов менее чем около 0,4 г/см³, медианные диаметры по меньшей мере около 5 мкм и аэродинамический диаметр от около 1 мкм до около 5 мкм или от около 1 мкм до около 3 мкм, составляют более способны избегать инерционного и гравитационного осаждения в ротоглоточной области и нацелены на дыхательные пути или глубокие легкие. Использование более крупных, более пористых частиц является преимуществом, поскольку они способны аэрозолизироваться более эффективно, чем более мелкие, более плотные частицы аэрозоля, такие как те, которые в настоящее время используются для ингаляционной терапии.

Липосомная Доставка

[00240] Композиции, описанные в данном документе,

преимущественно доставляются в легкие, чтобы доставить соединения в месте фактической или потенциальной инфекции гриппа. Доставка может быть достигнута путем доставки через легкие посредством дозирующих ингаляторов или других устройств для доставки через легкие, а также путем помещения частиц в капиллярные слои, окружающие альвеолы в легких.

[00241] Наноносители, такие как липосомы, в том числе небольшие однослойные везикулы, демонстрируют ряд преимуществ по сравнению с другими традиционными подходами к доставке лекарственных средств в легкие, включая пролонгированное высвобождение лекарственных средств и целенаправленную доставку лекарственных средств, специфичных для клеток. Наноразмерные лекарственные носители также могут быть полезны для доставки плохо растворимых в воде лекарственных средств, и некоторые из соединений, описанных в данном документе, являются плохо растворимыми в воде. Дополнительные преимущества включают их способность обеспечивать контролируемое высвобождение, защиту от метаболизма и деградации, сниженную токсичность лекарственного средства и возможности нацеливания.

[00242] Липосомы (предпочтительно однослойные везикулы) имеют размер менее 200 нм, измеренный динамическим рассеянием света, и предпочтительно характеризуются тем, что они состоят из химически чистых синтетических фосфолипидов, наиболее предпочтительно имеющих алифатические боковые цепи длиной по меньшей мере 16 атомов углерода, и содержащие одно или более соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли, достаточные для предпочтительной доставки (т.е. нацеливания) некоторого количества их соединений в капиллярные слои, окружающие альвеолы. Диаметр везикулы может быть измерен, например, динамическим рассеянием света с использованием гелий-неонового газового лазера NEC мощностью 100 мВт и коррелятора Малверна K7027, в идеале по меньшей мере два или три измерения, выполненные для каждого определения размера.

[00243] Выражение «химически чистые фосфолипиды» предназначено для определения фосфолипидов, которые по существу не содержат вредных моющих компонентов и примесей, которые вызывают агрегацию образовавшихся из них небольших однослойных везикул (SUV) и которые имеют чистоту более 97%. Предпочтительно, липосомы имеют диаметр преимущественно от около 50 до около 160 нм, являются по существу нейтральными по заряду и включают фосфолипиды, имеющие

длину боковой цепи от 16 до 18 атомов углерода. Более предпочтительно, липосомы получают из дистеароилфосфатидилхолина (DSPC) и включают холестерин (наиболее предпочтительно в количестве от 10 до 50% от общего количества липидов) в качестве стабилизатора пузырьков.

[00244] Также может быть выгодно, чтобы липосомы имели температуру плавления выше температуры тела (то есть выше 37 °C). По этой причине может быть выгодно использовать чистые фосфолипиды, предпочтительно те, которые являются насыщенными и имеют длину углеродной цепи по меньшей мере 16 атомов углерода, предпочтительно от 16 до 18 атомов углерода. Дистеароилфосфатидилхолин (DSPC) является предпочтительным фосфолипидом.

[00245] Холестерин помогает стабилизировать липосомы и предпочтительно добавляется в количестве, достаточном для обеспечения стабильности липосом. Наиболее предпочтительно, липосомы дополнительно содержат пегилированный фосфолипид, такой как DSPEPEG. Способ включает введение в кровоток пациента количества липосом размером менее 200 нм (предпочтительно однослойных везикул) и предпочтительно характеризующегося тем, что он состоит из химически чистых синтетических фосфолипидов, наиболее предпочтительно имеющих алифатические боковые цепи длиной по меньшей мере 16 атомов углерода и содержащие соединения, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, достаточные для предпочтительной доставки (т.е. нацеливания) некоторого количества соединений в капиллярные слои в легких, окружающие альвеолы.

[00246] Соединения, описанные в данном документе, можно комбинировать с другими противогриппозными агентами, как также описано в данном документе. Такие дополнительные агенты также могут присутствовать в липосомах, могут присутствовать в разных липосомах или могут вводиться совместно с другим способом.

[00247] Липосомы включают одно или более соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемую соль и могут необязательно включать другие противогриппозные агенты. Липосомы могут быть получены путем растворения фосфолипида и холестерина в подходящем органическом растворителе, таком как хлороформ, и выпаривания растворителя с образованием липидной пленки. Если для загрузки соединений, описанных в данном документе, в липосомы используют ионофор, то ионофор может быть

добавлен в липидный раствор перед выпариванием. Высушенную липидную пленку затем регидратируют в подходящей водной фазе, такой как забуференный фосфатом физиологический раствор или другой физиологически подходящий раствор. Водорастворимые лекарственные средства или терапевтические агенты могут содержаться в гидратирующем растворе, хотя, если требуется удаленная загрузка, в гидратирующем растворе, который инкапсулируется во внутреннем водном пространстве липосомы, может быть добавлен загрузочный агент, такой как, описанный выше хелатирующий агент.

[00248] После добавления увлажняющего раствора липосомы различного размера самопроизвольно образуются и инкапсулируют часть водной фазы. После этого липосомы и суспендирующий водный раствор подвергают воздействию силы сдвига, такой как экструзия, обработка ультразвуком или обработка в гомогенизаторе, в соответствии со способом, описанным в патенте США № 4753788; производить везикулы в пределах указанного размера.

[00249] Затем липосомы могут быть обработаны для удаления нежелательных соединений из суспендирующего раствора, например, неинкапсулированного лекарственного средства, что может быть достигнуто с помощью таких процессов, как гель-хроматография или ультрафильтрация.

[00250] Использование липосом в порошковых аэрозолях для целевой доставки в легкие описано, например, в Willis et al., *Lung*, June 2012, 190 (3): 251-262. Одним из преимуществ является то, что фосфолипиды, используемые для приготовления липосом, аналогичны эндогенному поверхностно-активному веществу в легких.

Способы введения

[00251] Соединения и фармацевтически приемлемые композиции, описанные выше, можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестернально, интравагинально, интраперитонеально, местно (например, в виде порошков, мазей или капель), будь то в виде перорального или назального спрея в легочную систему, например, с использованием ингалятора, такого как ингалятор с отмеренной дозой (MDI), или тому подобного, в зависимости от тяжести инфекции, подлежащей лечению. В некоторых вариантах реализации соединения или композицию, раскрытые в данном документе, вводят перорально, посредством ингаляции или внутривенно.

[00252] Жидкие дозировочные формы для перорального введения включают следующие, но не ограничены ими: фармацевтически

приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие дозировочные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из проростков, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, и смеси указанных разбавителей. Кроме инертных разбавителей пероральные композиции могут также включать вспомогательные средства, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые агенты и ароматизирующие агенты.

[00253] Рецептуры инъекционных препаратов, например, стерильных инъекционных водных или масляных суспензий, могут быть составлены согласно известному уровню техники, используя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых наполнителей и растворителей, которые могут быть использованы, можно упомянуть воду, раствор Рингера, соответствующий Фармакопеи США и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные, нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое нераздражающее нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекционных форм используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00254] Инъекционные рецептуры могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр, или, путем включения стерилизующих агентов, в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед использованием.

[00255] Чтобы пролонгировать эффект описанного здесь соединения, часто желательно замедлять абсорбцию соединения, введенного подкожной или внутримышечной инъекцией. Это может быть

достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, обладающего плохой растворимостью в воде. Тогда скорость абсорбции соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленная абсорбция парентерально введенной формы соединения достигается путем растворения или суспендирования соединения в масляном наполнителе. Инъекционные депо-формы готовят путем формирования микроинкапсулированных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения количеств соединения и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-рецептуры также готовят путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

[00256] Конкретные примеры композиций для ректального или вагинального введения представляют собой суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешения описанных здесь соединений с подходящими нераздражающими формообразующими или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и, следовательно, расплавляются в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

[00257] Твердые дозировочные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозировочных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным, фармацевтически приемлемым формообразующим или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и салициловая кислота, б) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик, в) увлажнителями, такими как глицерин, г) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, д) замедлителями растворения, такими как парафин, е) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, г) смачивающими агентами, такими как,

например, цетиловый спирт имоностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолиновая и бентонитовая глина, и i) смазывающими агентами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль дозировочная форма может также содержать буферные агенты.

[00258] Твердые композиции подобного типа могут быть также использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие формообразующие, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые дозировочные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области изготовления фармацевтических композиций. Они могут необязательно содержать опалесцирующие агенты и могут быть также образованы композицией, из которой высвобождается (ются) активный (е) ингредиент (ы) только или предпочтительно в определенной части кишечника необязательно в замедленном режиме. Примеры внедряющих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа могут быть также использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие формообразующие, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

[00259] Активные соединения могут также находиться в микроинкапсулированной форме с одним или более формообразующими, как отмечено выше. Твердые дозировочные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия для контролируемого высвобождения и другие покрытия, хорошо известные в области изготовления фармацевтических композиций. В таких твердых дозировочных формах активное соединение может быть смешано по меньшей с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозировочные формы могут также содержать, как это обычно принято на практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие агенты для изготовления таблеток и другие вспомогательные средства таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль дозировочные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно

содержать опалесцирующие агенты и могут быть также образованы композицией, из которой высвобождается(ются) активный(е) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части кишечника необязательно в замедленном режиме. Примеры внедряющих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

[00260] Дозировочные формы для местного или трансдермального введения описанного здесь соединения включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, лекарственные формы для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях фармацевтически приемлемыми носителями любыми необходимыми консервантами или буферами, если это требуется. Подразумевается, что глазная рецептура, ушные капли и глазные капли также входят в объем данного изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает использование трансдермальных пластырей, которые обладают дополнительным преимуществом, обеспечивая контролируемую доставку соединения в организм. Такие дозировочные формы могут быть изготовлены растворением или диспергированием соединения в подходящей среде. Чтобы увеличить продвижение соединения через кожу, также могут быть использованы усилители абсорбции. Скорость можно контролировать либо, предусматривая мембрану, контролирующую скорость высвобождения, либо диспергируя соединение в полимерной матрице или геле.

[00261] Описанные в данном документе композиции могут быть введены перорально, парентерально, спреем для ингаляций, местно, ректально, назально, букально, вагинально или посредством имплантированного резервуара. Использованный в данном документе термин «парентерально» включает, но не ограничен ими: подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, интрасиновиальную, внутригрудинную, интратекальную, внутрипеченочную, внутриочаговую и интракраниальную методики инъекции или инфузии. А именно, композиции вводят перорально, интраперитонеально или внутривенно

[00262] Стерильные инъекционные формы описанных здесь композиций могут представлять собой водную или масляную суспензию. Рецептуры данных суспензий могут быть составлены согласно методикам, известным в данной области, используя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например,

раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых наполнителей и растворителей, которые могут быть использованы, можно упомянуть воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные, нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое нераздражающее нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. При приготовлении инъекционных форм используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, так как представляют собой природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в особенности в их полиоксиэтилированных вариантах. Такие масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергирующий агент в виде спирта с длинной цепью, такой как карбоксиметилцеллюлоза или похожие диспергирующие агенты, которые обычно используются при составлении рецептур фармацевтически приемлемых дозировочных форм, включая эмульсии и суспензии. В целях составления рецептур могут быть также использованы другие обычно применяемые поверхностно-активные вещества, такие как твины, спаны и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно используются при производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозировочных форм.

[00263] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут вводиться перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают, но не ограничиваются ими, лактозу и кукурузный крахмал. Смазывающие агенты, такие как стеарат магния, также обычно добавляют. Для перорального введения в форме капсул полезные разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда для перорального применения требуются водные суспензии, активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании также могут быть добавлены определенные подсластители, ароматизаторы или красители.

[00264] Альтернативно, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут быть введены в форме суппозиторий для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания агента с подходящим нераздражающим

вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке для высвобождения лекарственного средства. Такие материалы включают, но не ограничиваются ими, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00265] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, также могут вводиться местно, особенно когда цель лечения включает области или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижнего кишечного тракта. Подходящие составы для местного применения легко готовятся для каждой из этих областей или органов.

[00266] Местное применение для нижнего кишечного тракта может быть осуществлено в виде ректального суппозитория (см. выше) или в подходящем составе для клизмы. Также могут быть использованы местно-трансдермальные пластыри.

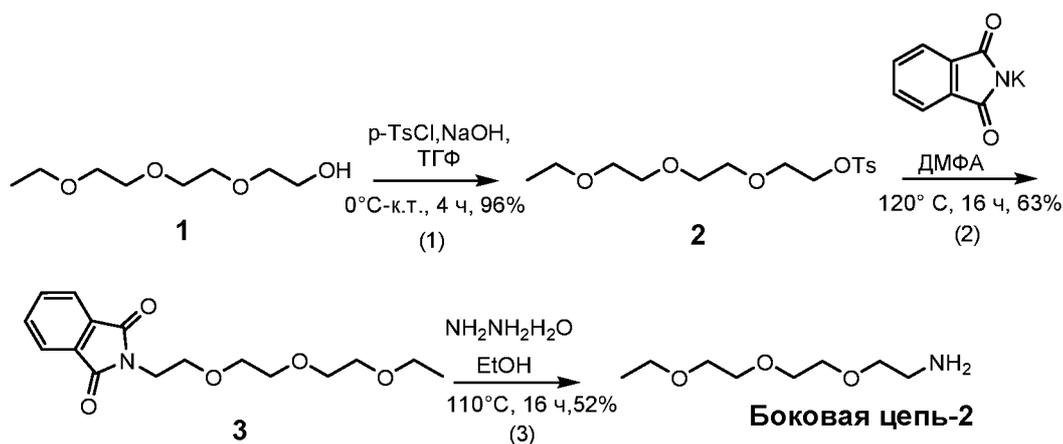
[00267] Для местного применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений данного документа включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтические композиции могут быть составлены в подходящий лосьон или крем, содержащий активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, воск из цетиловых сложных эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00268] Для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом, стерильном физиологическом растворе сотрегулируемым рН или, в частности, в виде растворов в изотоническом стерильном физиологическом растворе сотрегулируемым рН либо с консервантом, таким как хлорид бензилалкония, либо без него. Альтернативно, для офтальмологических применений фармацевтические композиции могут быть составлены в виде мази, такой как вазелин.

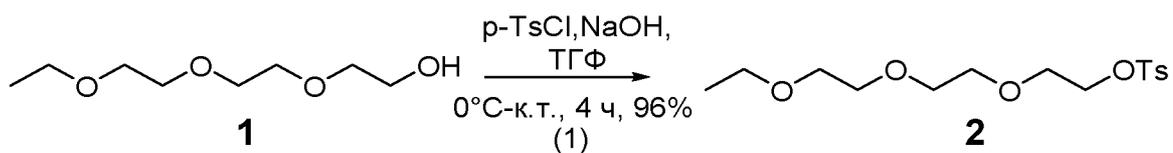
[00269] Фармацевтические композиции также можно вводить с

температуре в течение 15 минут. Затем охлаждали до 0 °С, к реакционной смеси добавляли трет-бутил-2-бромоацетат **2** (7,8 г, 40 ммоль) и 18-краун-эфир (250 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли ледяной водой (200 мл), экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 100 мл). Отделенный водный слой подкисляли (рН ~ 2) концентрированной HCl (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 250 мл). Органический слой промывали водой (2 × 100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая чистую 2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)уксусную кислоту (**Боковая цепь-1**, 1,5 г, 7,8 ммоль, выход 39%) в виде коричневой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане: R_f : 0,10.

Боковая цепь-2



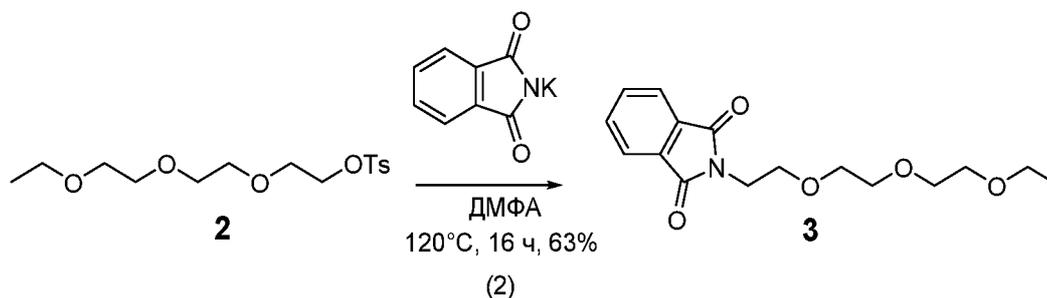
2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфонат (2)



[00274] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)этан-1-ола **1** (5,0 г, 28,05 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли раствор NaOH (2,28 г, 57,22 ммоль) в воде (10 мл) при 0 °С, и затем раствор п-толуолсульфонилхлорида (6,84 г, 35,90 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С. Затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. После израсходования исходного вещества реакцию останавливали водой (100 мл) и экстрагировали эфиром (2 × 100 мл), промывали ледяной водой (2 × 25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая 2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфонат **2** (9,02 г, 27,16

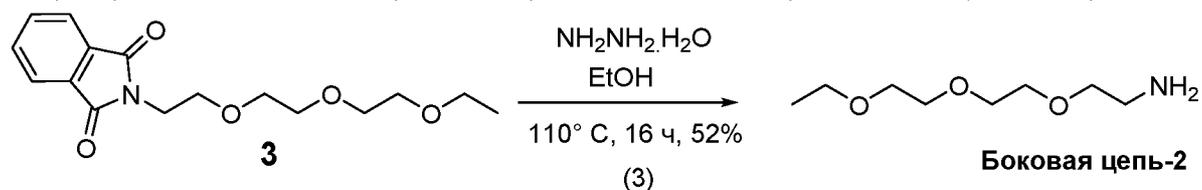
ммоль, выход 96%) в виде бесцветного масла. Система ТСХ: 40% этилацетат в гексане; R_f : 0,3 ЖХМС: $m/z=332,83$ (M+N)⁺.

2-(2-(2-(2-этоксиэтокс)этокс)этил)изоиндолин-1,3-дион (3)



[00275] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-этоксиэтокс)этокс)этил 4-метилбензолсульфоната **2** (6 г, 18,07 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли фталимид калия (4,418 г, 23,85 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли эфир (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, фильтровали, промывали эфиром. Фильтрат промывали 1 М раствором NaOH (50 мл), водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(2-(2-(2-этоксиэтокс)этокс)этил)изоиндолин-1,3-дион **3** (3,5 г, 11,40 ммоль, 63%) в виде желтой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 40% этилацетат в гексане; R_f : 0,50; ЖХМС: $m/z=308,11$ (M+N)⁺.

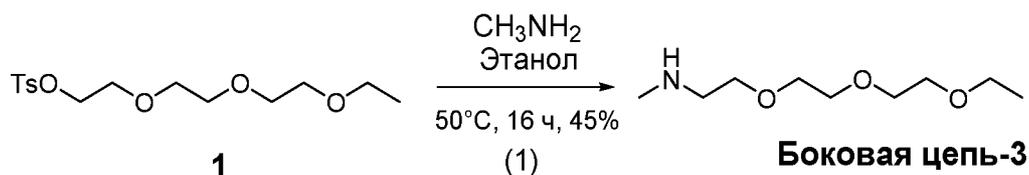
2-(2-(2-(2-этоксиэтокс)этокс)этан-1-амин (Боковая цепь -2)



[00276] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(2-этоксиэтокс)этокс)этил)изоиндолин-1,3-диона **3** (500 мг, 1,62 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли гидразингидрат (5 мл) и перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали толуолом (2 × 50 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(2-(2-(2-этоксиэтокс)этокс)этан-1-амин (**боковая цепь 2**, 150 мг, 0,84 ммоль, 52%) в виде желтой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане, R_f : 0,10.

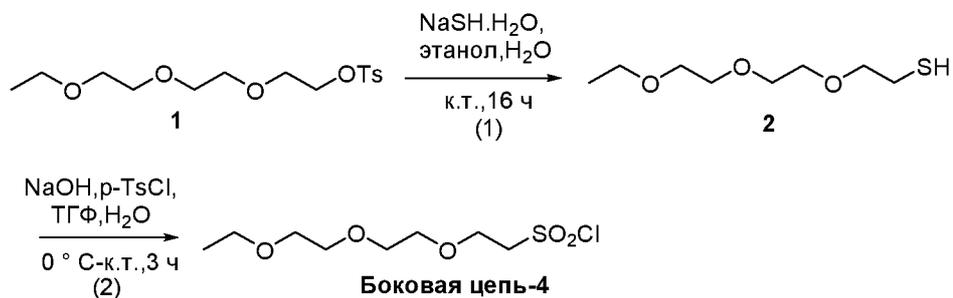
Боковая цепь-3

2-(2-(2-этоксиэтоксид)этоксид)этил-4-метилбензолсульфонат **1** (боковая цепь-3)

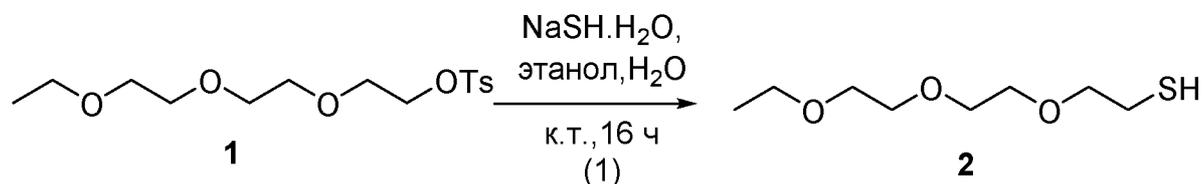


[00277] В герметичной ампуле 2-(2-(2-этоксиэтоксид)этоксид)этил-4-метилбензолсульфонат **1** (синтез соединения-1 представлен в **Боковая цепь-2**) (500 мг, 1,50 ммоль) и 33% метиламина в растворе этанола (3 мл) нагревали при 50 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, упаривали органические растворители, неочищенный продукт растворяли в воде (25 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая 2-(2-(2-этоксиэтоксид)этоксид)-N-метилэтан-1-амин (**Боковая цепь-3**, 210 мг, 1,09 ммоль, 73%) в виде желтой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане; R_f: 0,20.

Боковая цепь-4



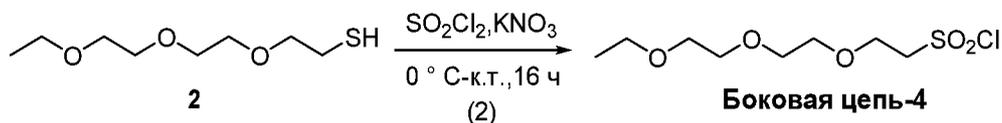
2-(2-(2-этоксиэтоксид)этоксид)этан-1-тиол (2)



[00278] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-этоксиэтоксид)этоксид)этил-4-метилбензолсульфоната **1** (синтез соединения-1 представлен в **боковой цепи-2**) (2,2 г, 6,626 ммоль) в этаноле (10 мл), ТГФ (1 мл) добавляли гидрат гидросульфида натрия (3,7 г, 66,26 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, выпаривали органические растворители, неочищенный продукт разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали в этилацетат (2 × 100 мл). Органический

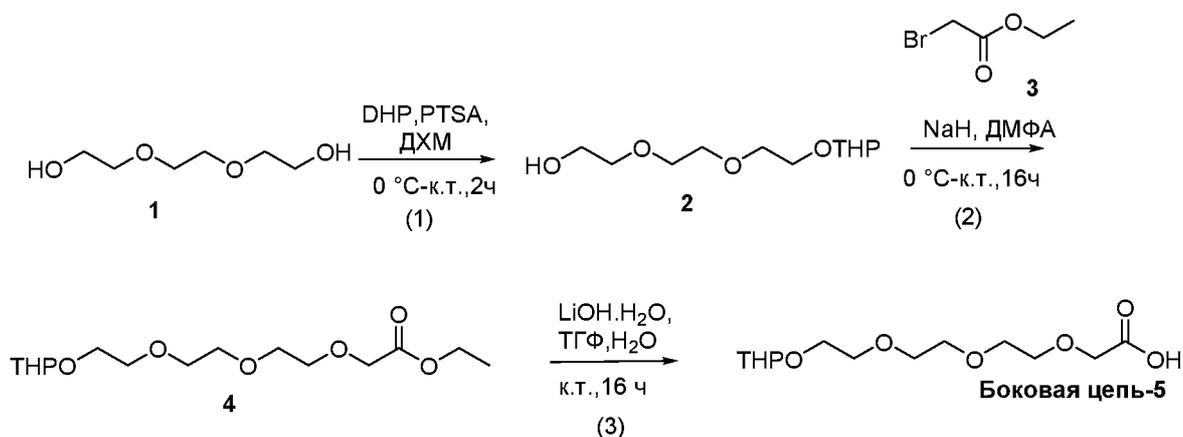
слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали получая 2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)этан-1-тиола **2** (1,1 г, 5,67 ммоль, 85%) в виде бледно-коричневой жидкости. Система ТСХ: 50% этилацетат в гексане; R_f : 0,20.

2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)этан-1-сульфонилхлорид (боковая цепь-4)



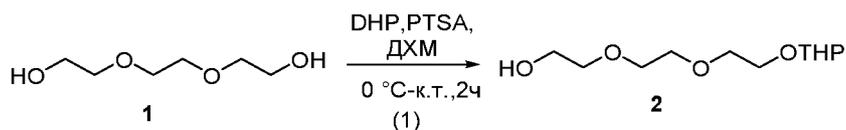
[00279] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)этан-1-тиола **2** (1,4 г, 7,21 ммоль) и нитрата калия (2,41 г, 18,04 ммоль) добавляли сульфурилхлорид (1,5 мл) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, добавляли воду (200 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 200 мл), органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая 2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)этан-1-сульфонилхлорид (**Боковая цепь-4**, 1,4 г, 5,38 ммоль, 74%) в виде коричневой жидкости. Система ТСХ: 50% этилацетат в гексане; R_f : 0,40.

Боковая цепь-5



2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)этокси)этанол

(2)

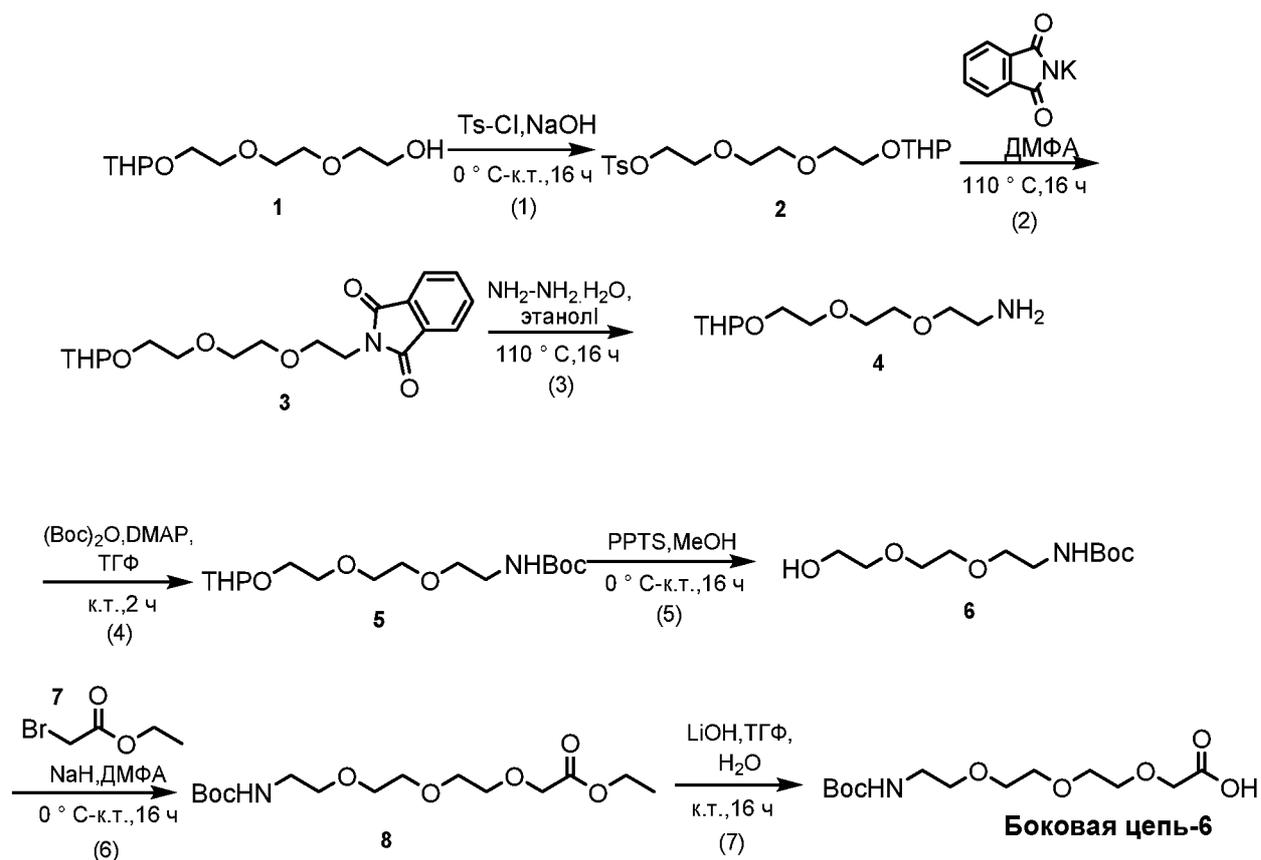


[00280] К перемешиваемому раствору 2,2'-(этан-1,2-диилбис(окси))диэтанола **1** (50 г, 333,3 ммоль) в дихлорметане (1,5 л) добавляли дигидропиран (20 г, 233,3 ммоль) и п-

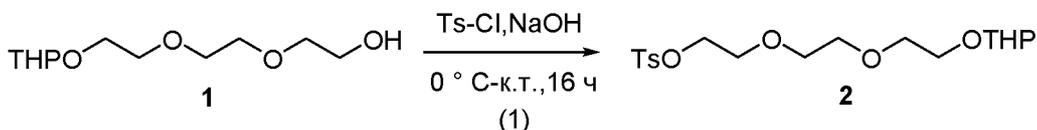
[00282] К перемешиваемому раствору этил 2-(2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этоксид)этоксид)этоксид)ацетата **3** (550 мг, 1,7187 ммоль) в смеси ТГФ: Н₂О (3: 1) (12 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (288 мг, 6,875 ммоль) при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления органических летучих веществ, добавляли к неочищенному остатку воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Водный слой подкисляли насыщенным водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали 10% метанолом в дихлорметане (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая 2-(2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этоксид)этоксид)этоксид)уксусную кислоту (340 мг, 1,1643 ммоль, 68%) в виде бледно-желтой липкой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане; R_f: 0,10.

Боковая

цепь-6

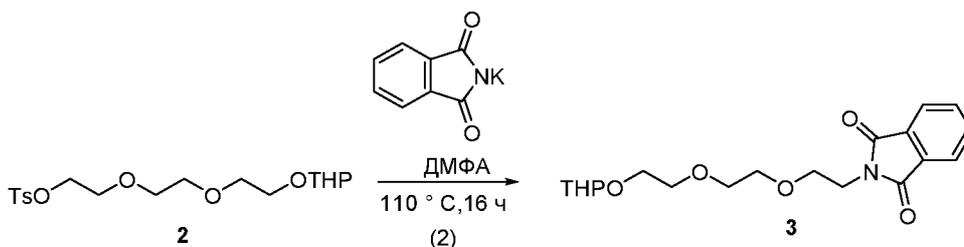


2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил) оксид) этоксид) этоксид) этил-4-метилбензолсульфонат (2)



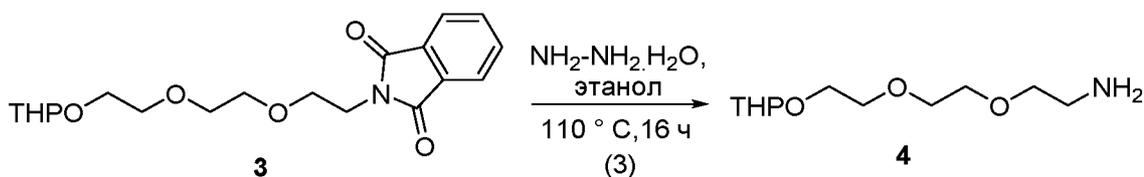
[00283] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этан-1-ола **1** (9,5 г, 40,598 ммоль) (синтез соединения-1 сообщался в **Боковой цепи-5**) в ТГФ (100 мл) добавляли NaOH (3,25 г, 81,196 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорид (9,3 г, 48,718 ммоль) при 0 °С, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали ледяной водой (2 × 20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфонат **2** (14 г, 36,08 ммоль, неочищенный) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире: R_f: 0,50; ЖХМС: m/z=305,04 (M-ТГП)⁺.

2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)изоиндолин-1,3-дион (3)



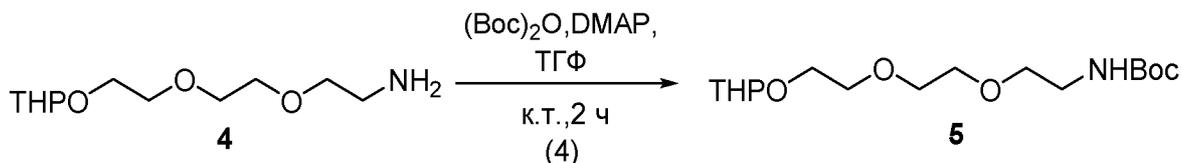
[00284] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната **2** (14 г, 36,08 ммоль) в ДМФА (35 мл) добавляли фталимид калия (8,8 г, 47,62 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь концентрировали, остаток суспендировали в диэтиловом эфире и перемешивали в течение 15 минут и фильтровали, фильтрат промывали 1 М раствором NaOH (2 × 100 мл), водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этоксиэтил)изоиндолин-1,3-дион **3** (9 г, 24,79 ммоль, выход 69%) в виде желтой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 40% этилацетат в петролейном эфире: R_f: 0,50; ЖХМС: m/z=364 (M+H)⁺.

2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этан-1-амин (4)



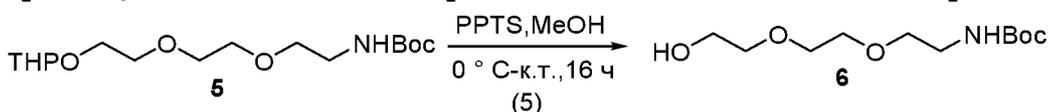
[00285] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этил)изоиндолин-1,3-диона **3** (9 г, 24,79 ммоль) в этаноле, добавляли гидразингидрат (18 мл) и перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, упаривали органические растворители, к неочищенному продукту добавляли воду (100 мл) и экстрагировали толуолом (3 × 200 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая 2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)этан-1-амин **4** (3,4 г, 14,59 ммоль, 59%) в виде бесцветной жидкости. Система ТСХ: 15% ацетон в дихлорметане. R_f: 0,10; ЖХМС: m/z=234 (M+H)⁺.

Трет-бутил 2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этил)карбамат (5)

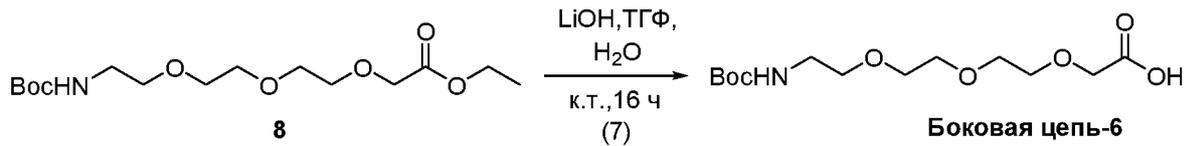


[00286] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этан-1-амин **4** (3,2 г, 13,7 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли (Boc)₂O (3,15 мл, 13,73 ммоль) и 0,1 экв. DMAP (167 мг, 1,37 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, по ТСХ, к реакционной смеси добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на 100-200 силикагеле, элюируя 25% этилацетатом в петролейном эфире, получая трет-бутил 2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этил)карбамат **5** (2,8 г, 8,408 ммоль, 61%) в виде бесцветной жидкости. Система ТСХ: 40% этилацетат в петролейном эфире; R_f: 0,50.

Трет-бутил 2-(2-(2-(2-гидроксиэтоксид)этоксид)этил)карбамат (6)

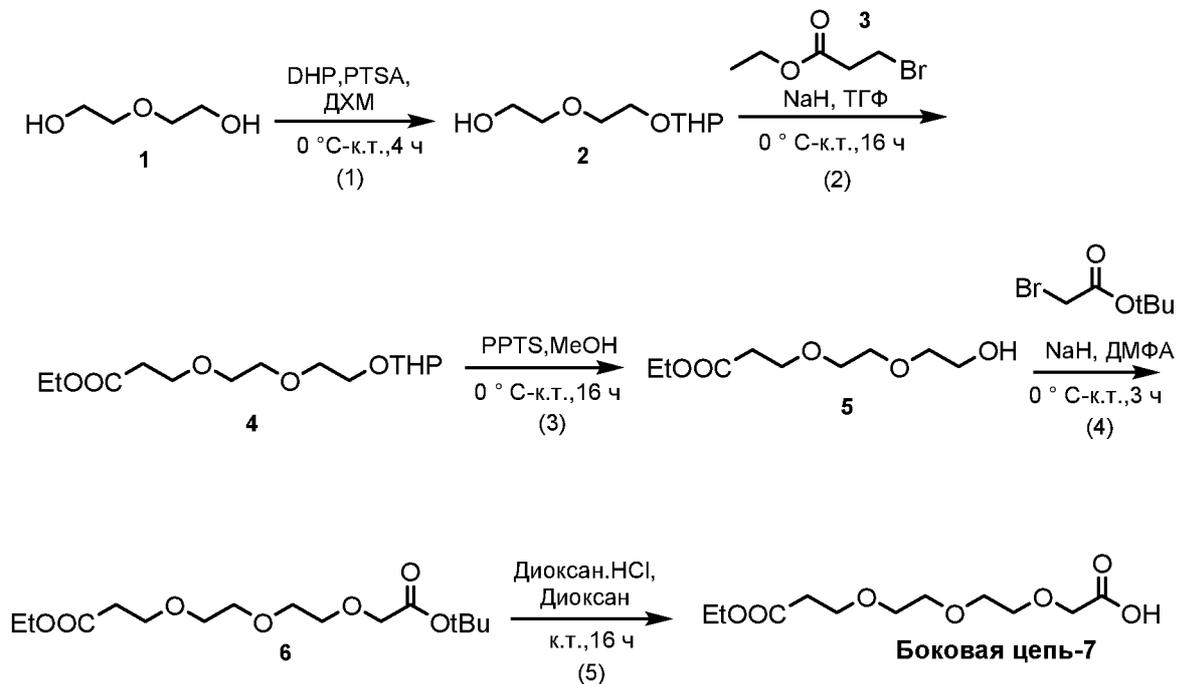


овая кислота (боковая цепь-6)

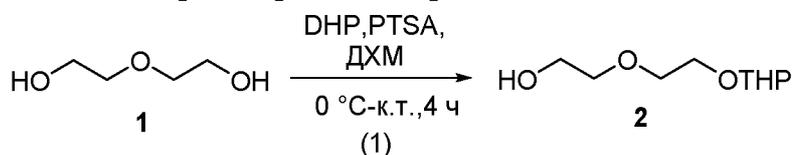


[00289] К перемешиваемому раствору этил 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-оата **8** (300 мг, 0,895 ммоль) в смеси ТГФ: H₂O (4: 1) (20 мл) добавляли гидроксид лития (112 мг, 2,685 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления органических летучих веществ, к остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-овую кислоту (**Боковая цепь-6**, 280 мг, 0,9120 ммоль, сырая) в виде бесцветной жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире -R_f: 0,10; полученная масса: m/z=208,07 (M-Boc)⁺.

Боковая цепь-7



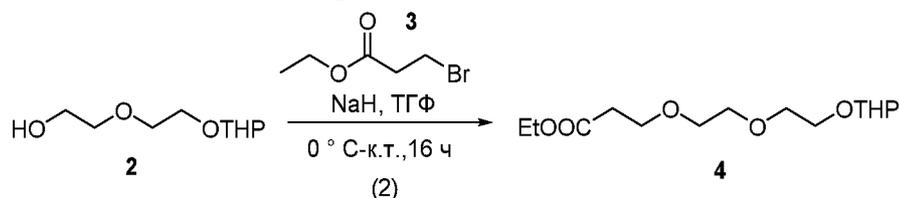
2-(2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этокси)этанол (2)



[00290] К перемешиваемому раствору 2,2'-оксиэтанола **1** (25 г,

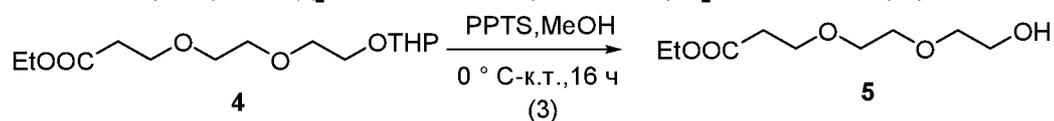
235,58 ммоль) в дихлорметане (750 мл) добавляли дигидропиран (13,8 г, 164,85 ммоль) и *p*-толуолсульфонат пиридиния (4,48 г, 23,55 ммоль) при 0 °С, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (600 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 × 250 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 100 мл) и сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 силикагель), используя 2% метанол/дихлорметан, получая 2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)этанол **2** (7,8 г, 41,0 ммоль, 17% выход) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f : 0,3.

Этил 3-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)этокси)пропионат (4)



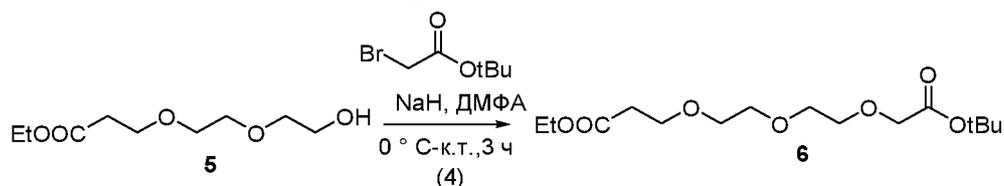
[00291] К перемешиваемой суспензии NaH (1,74 г, 43,42 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляли раствор 2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)этанол **2** (5,5 г, 28,947 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Этил 3-бромпропаноат **3** (7,85 г, 43,42 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли к указанной выше реакционной смеси при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакцию останавливали ледяной водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 100 мл) и сушили над Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 силикагель), используя 20% этилацетат/петролейный эфир получая этил 3-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)этокси)этоксипропаноата **4** (3,4 г, 11,72 ммоль, 40% выход) в виде желтоватой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 40% этилацетат в петролейном эфире. R_f : 0,50.

Этил 3-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)пропаноат (5)



[00292] К перемешиваемому раствору этил 3-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)этокси)пропаноата **4** (4,3 г, 14,827 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли пиридиний *p*-толуолсульфонат (1,86 г, 7,413 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители отгоняли при пониженном давлении, получая остатка, остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 силикагель) с использованием 70% этилацетата в петролейном эфире получая этил 3-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)пропаноата **5** (2,6 г, 12,62 ммоль, выход 86%) в виде желтоватой липкой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире. R_f : 0,20.

Этил 3-(2-(2-(2-трет-бутокси-2-оксоэтокси)этокси)этокси)пропионат (6)



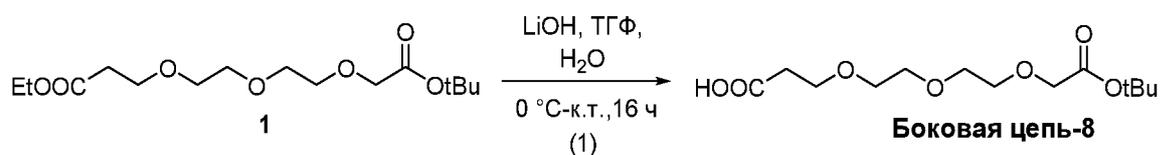
[00293] Перемешиваемый раствор этил 3-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)пропаноата **5** (2,0 г, 9,708 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) обрабатывали NaH (0,35 г, 14,65 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Трет-бутил-2-бромацетат (2,27 г, 11,65 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) добавляли к вышеуказанной реакционной смеси при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакцию останавливали ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 50 мл) и сушили над Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 силикагель) с использованием 20% этилацетата в петролейном эфире получая этил 3-(2-(2-(2-трет-бутокси-2-оксоэтокси)этокси)этокси)пропаноата **6** (600 мг, 1,875 ммоль, 19% выход) в виде желтоватой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире. R_f : 0,6.

12-оксо-3, 6, 9, 13-тетраоксапентадекан-1-овая кислота (Боковая цепь-7)



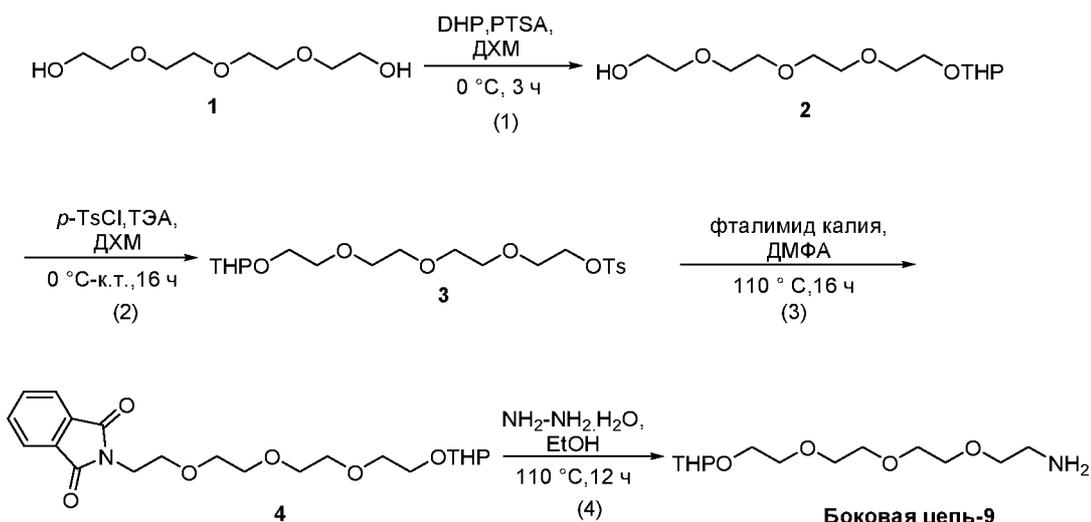
[00294] К перемешиваемому раствору этил 3-(2-(2-(2-трет-бутокси-2-оксоэтоксид)этоксид)этоксид)пропионата **6** (600 мг, 1,875 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (1 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, выпаривали органические растворители, неочищенный продукт разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали в этилацетат (2 × 30 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное соединение очищали растиранием с диэтиловым эфиром (30 мл) получая 12-оксо-3, 6, 9, 13-тетраоксапентадекан-1-овой кислоты (**Боковая цепь-7**, 400 мг, 1,51 ммоль, 81%) в виде желтоватой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f: 0,20.

2,2-диметил-4-оксо-3, 6, 9, 12-тетраоксапентадекан-15-овая кислота (Боковая цепь-8)

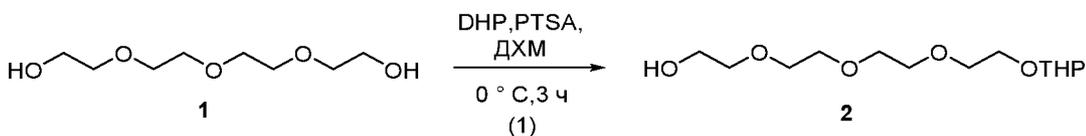


[00295] К перемешиваемому раствору этил 3-(2-(2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтоксид)этоксид)этоксид)пропионата (200 мг, 0,625 ммоль, синтез соединения-1 сообщался в **Боковая цепь -7**) в смеси ТГФ: H₂O (4: 1) (10 мл) добавляли гидроксид лития (26 мг, 0,625 ммоль) при 0 °С, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления органических летучих веществ, добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя 20% этилацетатом в петролейном эфире, и получали 2,2-диметил-4-оксо-3, 6, 9, 12-тетраоксапентадекан-15-овую кислоту (**Боковая цепь-8**, 70 мг, 0,239 ммоль, 38%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 40% этилацетат в петролейном эфире. R_f: 0,40.

Боковая цепь-9

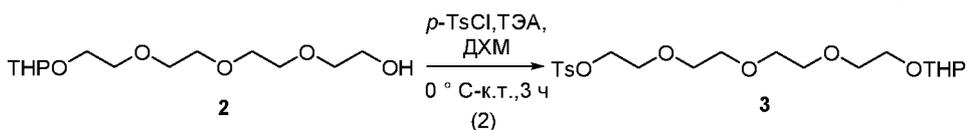


2-(2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этан-1-ол (2)



[00296] К перемешиваемому раствору 2,2'-((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-1-ола) **1** (10 г, 51,546 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли дигидропиран (2,8 мл, 30,6 ммоль) и *p*-толуолсульфокислоту (979 мг, 5,154 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 × 200 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 75 мл) и сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (100–200 силикагель), используя 2% метанол/дихлорметан, получая 2-(2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этан-1-ола **2** (2,2 г, 7,913 ммоль, выход 15,4%) в виде желтой густой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f : 0,20.

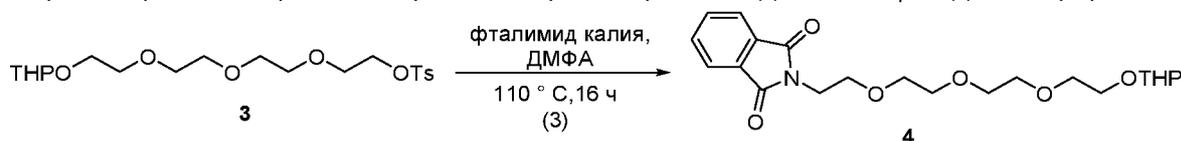
2-(2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфонат (3)



[00297] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этан-1-ола **2** (1 г, 4,27 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли Et_3N (0,8 мл, 5,55 ммоль) и *p*-толуолсульфонилхлорид (1,05 г, 5,55 ммоль) при 0 °С, реакцию

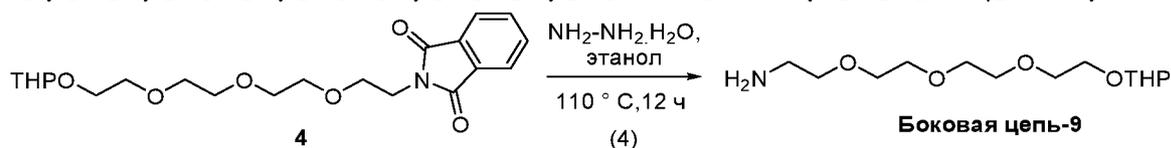
смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали ледяной водой (2 × 20 мл), раствором NaHCO₃ (2 × 20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии и элюировали 50% этилацетатом в гексанах получая 2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)этил 4-метилбензолсульфоната **3** (1 г, 2,31 ммоль, 54% выход) в виде бледно-коричневой жидкости. Система ТСХ: 100% этилацетат – R_f: 0,50; ЖХМС: m/z=455,39 (M+Na)⁺.

2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)этил изоиндолин-1,3-дион (4)



[00298] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)этил 4-метилбензолсульфоната **3** (500 мг, 1,15 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли фталимид калия (282 мг, 1,52 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, к реакционной смеси добавляли ледяную воду (2 × 200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали получая 2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)этил изоиндолин-1,3-диона **4** (400 мг, 9,828 ммоль, 84%) в виде бледно-коричневой жидкости. Система ТСХ: 50% этилацетат в гексане. R_f: 0,20; ЖХМС: m/z=429,97 (M+Na)⁺.

2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)этан-1-амин (Боковая цепь-9)

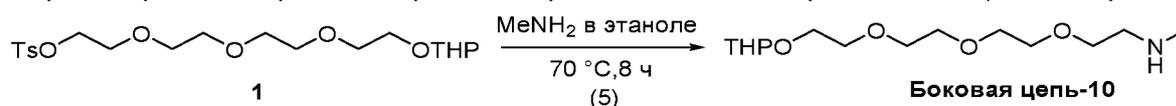


[00299] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)этил) изоиндолин-1,3-диона **4** (400 г, 0,98 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли гидразингидрат (3 мл) и перемешивали при 110 °С в течение 12 ч. После завершения реакции,

по ТСХ, к реакционной смеси добавляли толуол (10 мл), образующиеся два слоя и разделяли. Толуольный слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая 2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этан-1-амин (**Боковая цепь-9**, 150 мг, 0,541 ммоль, 55%) в виде коричневой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f : 0,20.

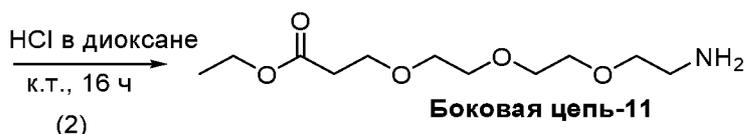
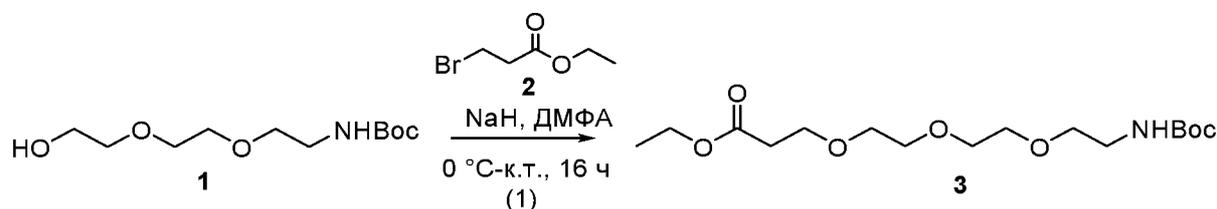
Боковая цепь-10

N-метил-2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этан-1-амин (боковая цепь-10)



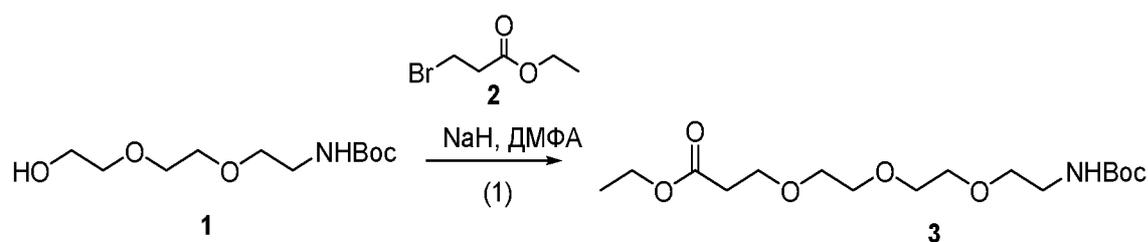
[00300] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната **1** (500 мг, 1,15 ммоль, синтез соединение-1 сообщался в **Боковая цепь-9**), в герметичной ампуле добавляли 33% MeNH_2 в этаноле (5 мл) при комнатной температуре, затем перемешивали при 60°C в течение 12 ч. После завершения реакции, по ТСХ, удаляли органические растворители, к остатку добавляли раствор бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали 10% метанолом в дихлорметане (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, получая **N-метил-2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этан-1-амин (Боковая цепь-10**, 150 мг, 0,515 ммоль, 44%) в виде коричневой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f : 0,20.

Боковая цепь-11



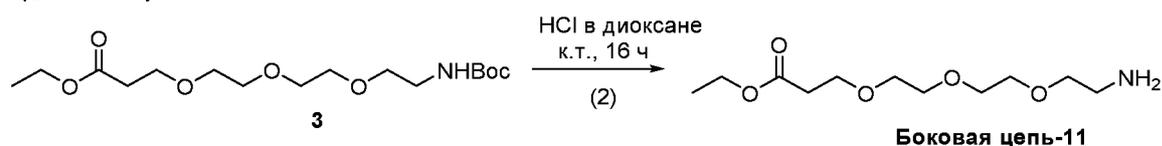
Этил-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагептадекан-17-оат

(3)



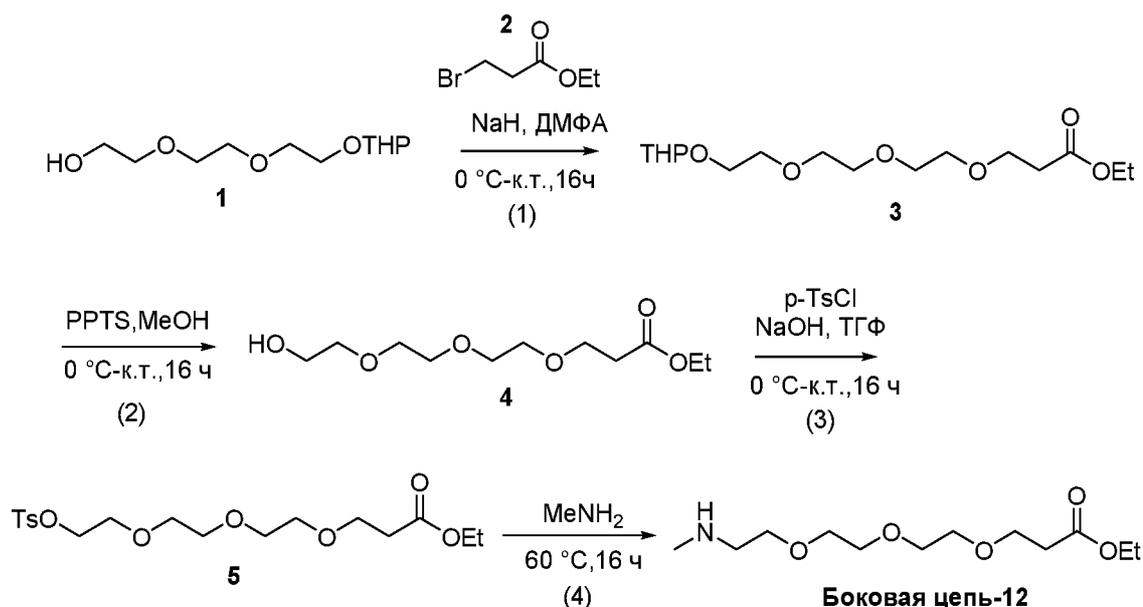
[00301] К перемешиваемому раствору трет-бутил (2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил) карбамата **1** (1 г, 4,01 ммоль) в N, N-диметилформамиде (15 мл) добавляли NaH (240 мг, 10,04 ммоль) при 0 °С, температуру повышали до комнатной температуры в течение 30 мин. Этил 3-бромпропаноат **2** (1,1 г, 6,02 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли к указанной выше реакционной смеси при 0°С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере аргона. Реакцию останавливали ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя 70% этилацетатом в петролейном эфире, получая этил 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азапептадекан-17-оат **3** (310 мг, 0,925 ммоль, 24% выход) в виде бесцветной жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире. R_f: 0,50; Полученная масса: m/z=372,15 (M+Na)⁺.

Этил 3-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)пропионат (боковая цепь-11)

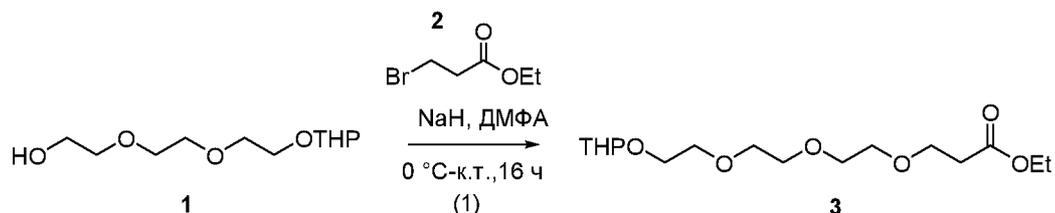


[00302] К перемешиваемому раствору этил-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азапептадекан-17-оата **3** (310 мг, 0,888 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl в диоксане (4M, 3 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере аргона. Органические растворители отгоняли и остаток совместно упаривали сдихлорметаном, получая этил 3-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)пропионат (**Боковая цепь 11**, 260 мг, 1,044 ммоль, неочищенный) в виде бесцветной жидкости. Система ТСХ: 20% метанол в дихлорметане. R_f: 0,10; Полученная масса: m/z=250,12 (M+H)⁺.

Боковая цепь-12

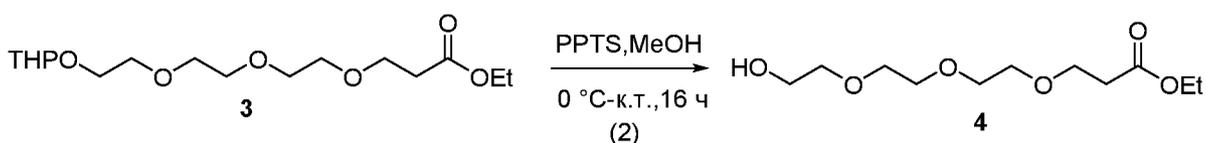


Этил 3-(2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси) этокси) этокси) этокси) пропионат (3)



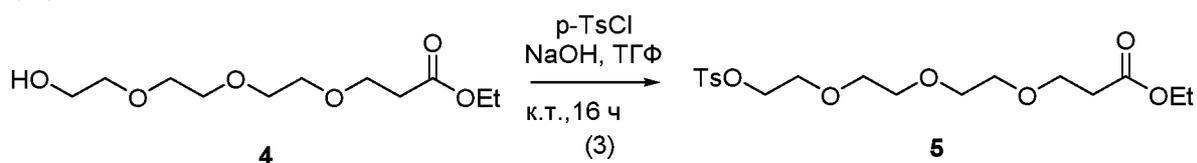
[00303] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси) этокси) этокси) этанола **1** (синтез соединения-1 сообщался в **Боковая цепь- 5**) (5 г, 21,367 ммоль) в N, N-диметилформамиде (30 мл) добавляли NaH (1,3 г, 53,417 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Этил 3-бромпропаноат **2** (5,8 г, 32,05 ммоль) в N, N-диметилформамиде (20 мл) добавляли к указанной выше реакционной смеси при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. После завершения реакцию останавливали водой и экстрагировали этилацетатом (3х 100мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 100 мл) и сушили над Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 30% этилацетата в гексанах получая этил 3-(2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси) этокси) этокси) этокси) пропионата **3** (1 г, 2,994 ммоль, выход 14%) в виде бледно-желтой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в гексане. R_f: 0,60.

Этил 3-(2-(2-(2-гидроксиэтоксид) этокси) этокси) пропионат (4)



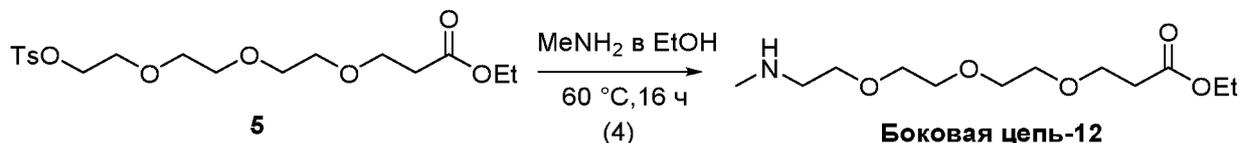
[00304] К перемешиваемому раствору этил 3-(2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этоксид)этоксид)этоксид)пропионата **3** (1 г, 2,994 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли *p*-толуолсульфонат пиридиния (376 мг, 1,497 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая этил 3-(2-(2-(2-гидроксиэтоксид)этоксид)этоксид)пропионат **4** (580 мг, 2,32 ммоль, 77% выхода) в виде бледно-желтой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 5% метанол в дихлорметане. R_f : 0,20.

Этил 3-(2-(2-(2-(тозилокси)этоксид)этоксид)этоксид)пропионат (5)



[00305] К перемешиваемому раствору этил 3-(2-(2-(2-гидроксиэтоксид)этоксид)этоксид)пропионата **4** (580 мг, 2,32 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaOH (186 мг, 4,64 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем охлаждали до 0 °С, к реакционной смеси добавляли *p*-толуолсульфонилхлорид (530 мг, 2,784 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества, по ТСХ, реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали ледяной водой (2 × 40 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая этил 3-(2-(2-(2-(тозилокси)этил)этил)этоксид)пропионат **5** (750 мг, 1,856 ммоль, выход 80%) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в гексане. R_f : 0,70.

Этил 5,8,11-триокса-2-азатетрадекан-14-оат (Боковая цепь-12)

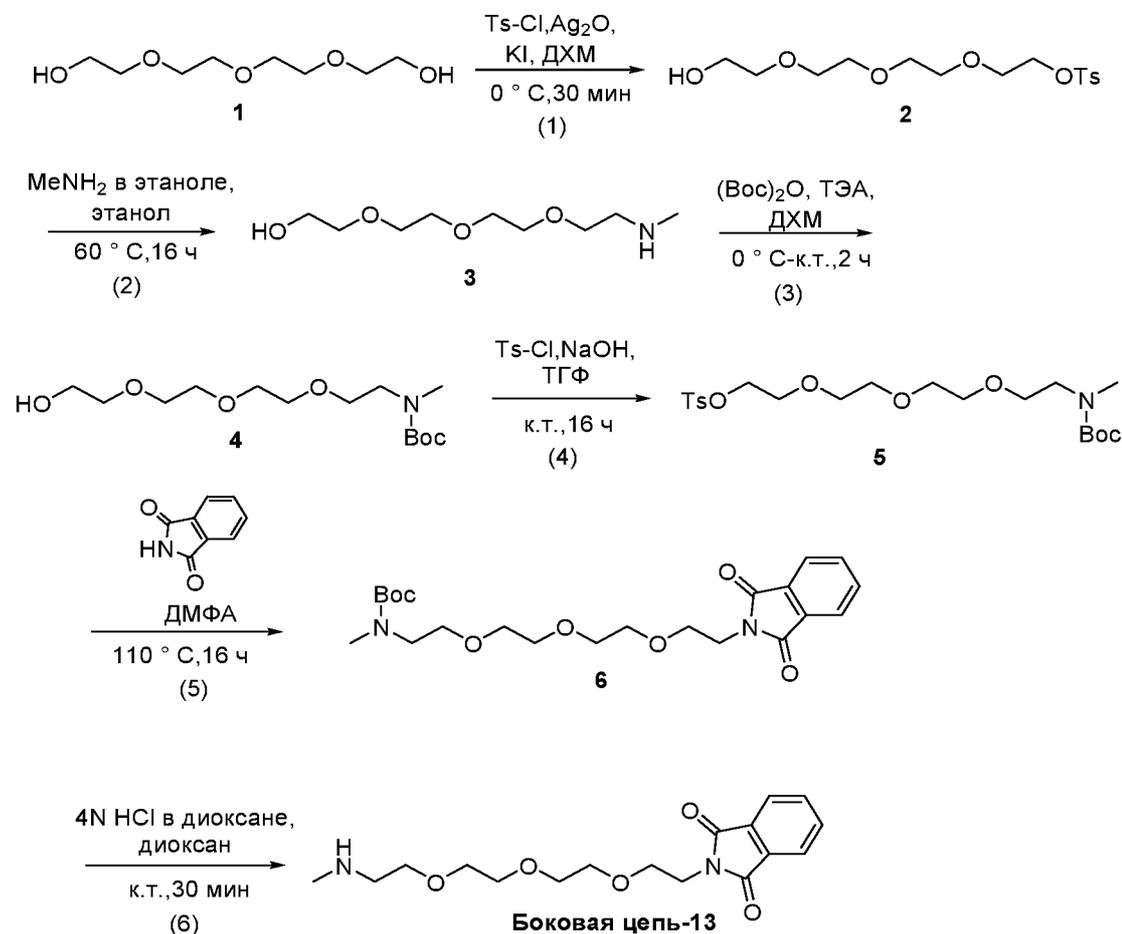


[00306]

Этил

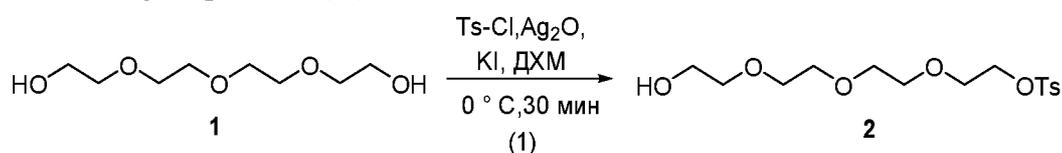
3-(2-(2-(2-

(тозилокси)этокси)этокси)этокси)пропионат **5** (750 мг, 1,856 ммоль) помещали в герметичную ампулу, растворяли в этаноле (5 мл) и 33% MeNH₂ в этаноле (0,9 мл, 9,282 ммоль) добавляли при комнатной температуре, затем перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, летучие вещества удаляли при пониженном давлении, добавляли воду (50 мл) и подкисляли 1 н. HCl до pH=2. Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл), экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая **Боковую цепь -12** (200 мг, 0,7604 ммоль, 41%) в виде красновато-коричневой липкой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f: 0,10.

Боковая цепь-13

2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил метилбензолсульфонат (2)

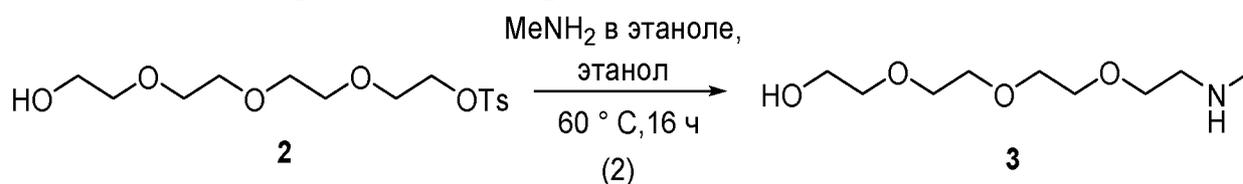
4-



[00307] К перемешиваемому раствору 2,2'-((оксибис(этан-2,1-

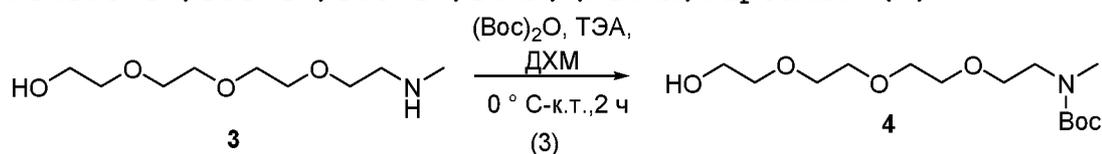
диил)) бис (окси)) бис (этан-1-ола) **1** (2 г, 10,30 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли оксид серебра (3,5 г, 15,46 ммоль), *p*-толуолсульфонилхлорид (2,3 г, 12,37 ммоль), йодид калия (342 мг, 2,06 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. После израсходования исходного вещества смесь фильтровали через слой целита и слой несколько раз промывали ДХМ. Фильтрат промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии и элюировали 3% метанолом в дихлорметане получая 2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната **2** (2,6 г, 7,471 ммоль, выход 72%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f : 0,50; ЖХМС: $m/z=371,19$ (M+Na)⁺.

5, 8, 11-триокса-2-азатридекан-13-ол (3)



[00308] В герметичной ампуле к перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната **2** (600 мг, 1,724 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли 33% MeNH₂ в этаноле (0,8 мл) (267 мг, 8,62 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, органические растворители выпаривали (10 мл), получая 5,8,11-триокса-2-азатридекан-13-ол **3** (650 мг, 3,14 ммоль, неочищенный) в виде бесцветной липкой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f : 0,20; Полученная масса: $m/z=208,15$ (M+H)⁺.

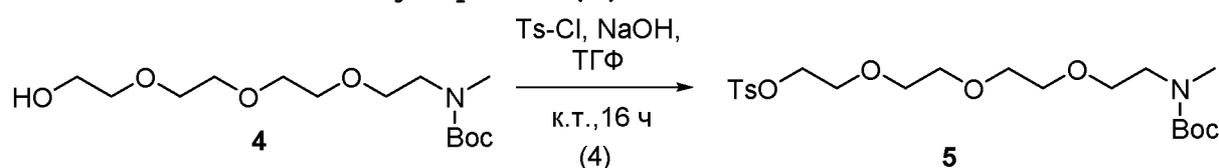
Трет-бутил (2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил) (метил) карбамат (4)



[00309] К перемешиваемому раствору 5,8,11-триокса-2-азатридекан-13-ола **3** (2,9 г, 14,09 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли триэтиламин (3,8 мл, 28,01 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (3,2 мл, 14,09 ммоль) при 0 °С, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После израсходования исходного вещества

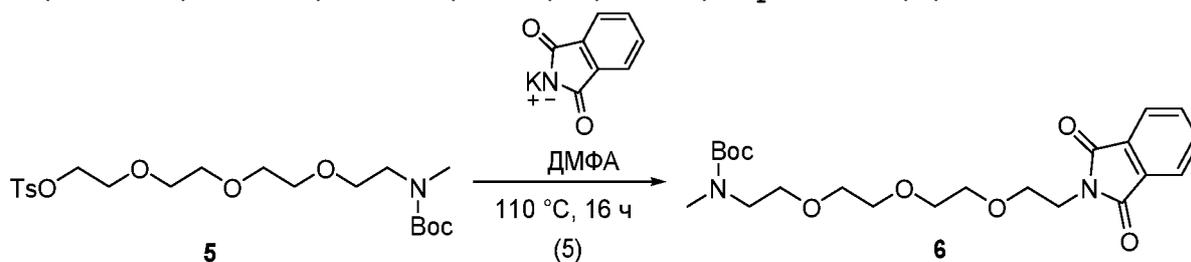
смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали ледяной водой (2 × 20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на 100–200 силикагеле силикагеле, элюируя 5% метанолом в дихлорметане получая трет-бутил (2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил) (метил) карбамата **4** (1,8 г, 5,863 ммоль, 42% выход) в виде бледно-коричневой жидкости. Система ТСХ: 100% этилацетат – R_f : 0,50; ЖХМС: $m/z=330,04$ (M+Na)⁺.

2,2,5-триметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-ил 4-метилбензолсульфонат (5)



[00310] К перемешиваемому раствору трет-бутил (2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил) (метил) карбамата **4** (1,85 г, 6,026 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли гидроксид натрия (485 мг, 12,052 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорид (1,63 г, 7,231 ммоль) при 0 °С, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали ледяной водой (2 × 20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на 100–200 силикагеле, элюируя 40% этилацетатом в петролейном эфире, получая 2,2,5-триметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-ил 4-метилбензолсульфонат **5** (2,5 г, 5,423 ммоль, выход 90%) в виде бесцветной липкой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире. R_f : 0,50; ЖХМС: $m/z=484,4$ (M+Na)⁺.

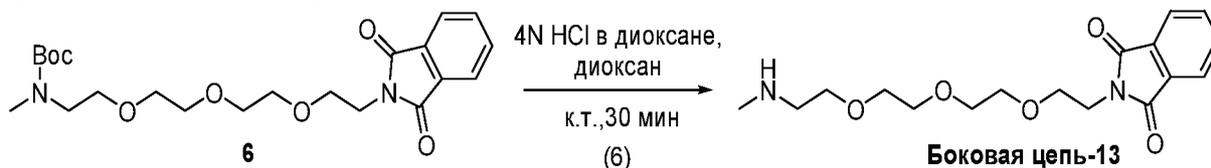
Трет-бутил (2-(2-(2-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)этокси)этокси)этил) (метил) карбамат (6)



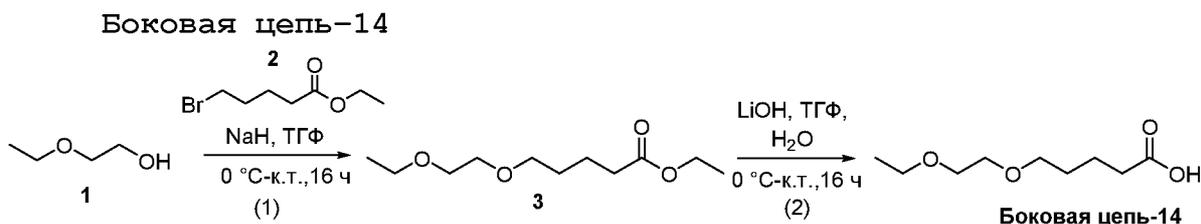
[00311] К перемешиваемому раствору 2,2,5-триметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-ил 4-метилбензолсульфоната

5 (2,5 г, 5,423 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли фталимид калия (1,3 г, 7,049 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли диэтиловый эфир (100 мл) и перемешивали в течение 15 минут, фильтровали. Фильтрат промывали 1 М раствором NaOH (50 мл), водой (100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил (2-(2-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)этокси)этокси)этил (метил)карбамат **6** (1,65 г, 3,784 ммоль, неочищенный) в виде бледно-коричневой липкой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире. R_f: 0,50; ЖХМС: m/z=459,45 (M+Na)⁺.

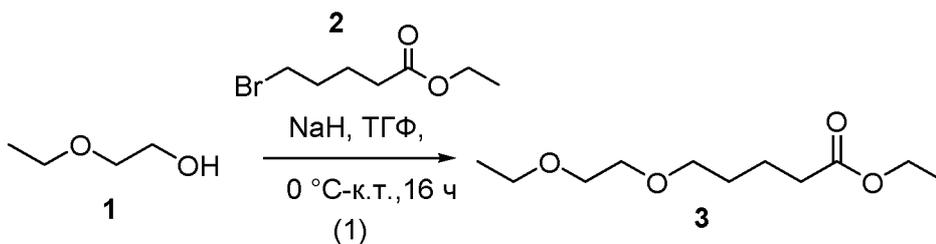
2-(5, 8, 11-триокса-2-азатридекан-13-ил)изоиндолин-1,3-дион (Боковая цепь-13)



[00312] К перемешиваемому раствору трет-бутил (2-(2-(2-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)этокси)этокси)этил (метил)карбамата **6** (1,55 г, 3,555 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (5 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали, к неочищенному остатку добавляли воду (50 мл), подщелачивали раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(5,8,11-триокса-2-азатридекан-13-ил)изоиндолин-1,3-дион (**Боковая цепь-13**, 700 мг, 2,083 ммоль, неочищенный) в виде желтоватой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире. R_f: 0,10; ЖХМС: m/z=337,41 (M+H)⁺.

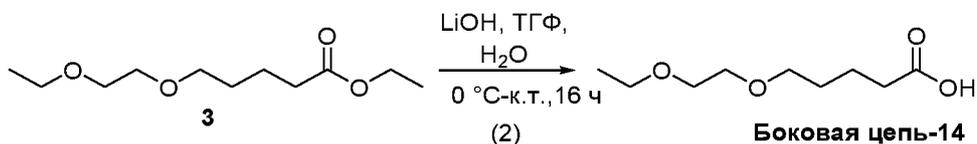


Этил 5-(2-этоксиэтокси)пентаноат (3)



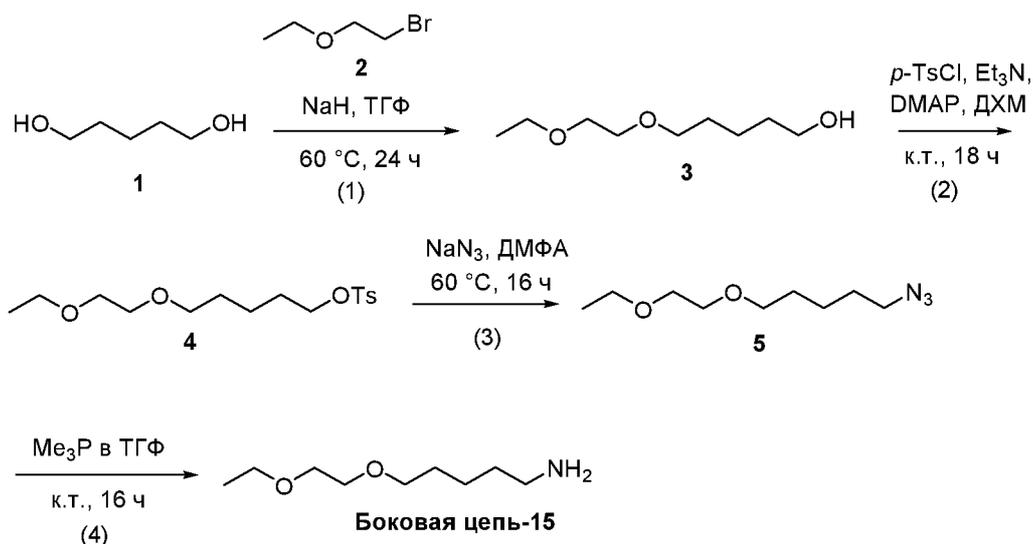
[00313] К перемешиваемому раствору 2-этоксиэтанола **1** (500 мг, 5,555 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли NaH (267 мг, 11,11 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Этил 5-бромпентаноат **2** (1,74 г, 8,333 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли к указанной выше реакционной смеси при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакцию останавливали ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на 100–200 силикагеле, используя 6% этилацетат в гексане, получая этил 5-(2-этоксиэтокси)пентаноата **3** (220 мг, 1,009 ммоль, выход 18%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 50% этилацетат в гексане. R_f: 0,45.

5-(2-этоксиэтокси)пентановая кислота (Боковая цепь-14)

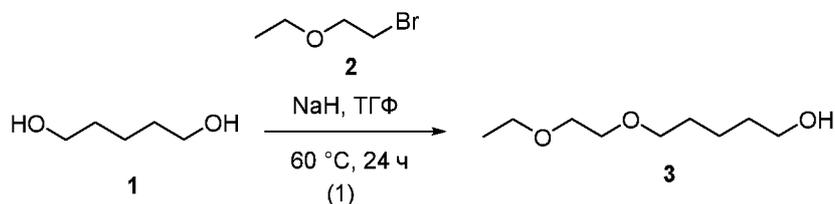


[00314] К перемешиваемому раствору этил 5-(2-этоксиэтокси)пентаноата **3** (220 мг, 1,009 ммоль) в смеси ТГФ: Н₂О (3: 1) (4 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (127 мг, 3,027 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления органических летучих веществ, добавляли к неочищенному остатку воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Водный раствор подкисляли насыщенным раствором лимонной кислоты и экстрагировали 10% метанолом в дихлорметане (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая 5-(2-этоксиэтокси)пентановую кислоту (**Боковая цепь-14**, 110 мг, 0,5789 ммоль, 57%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в гексане. R_f: 0,10.

Боковая цепь-15

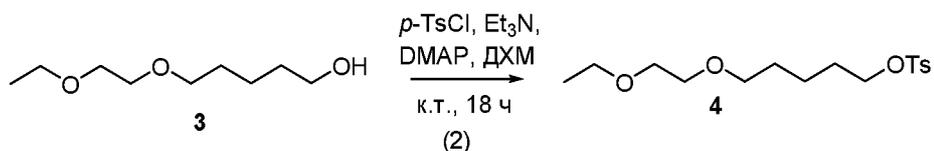


5-(2-этоксизетокси)пентан-1-ол (3)



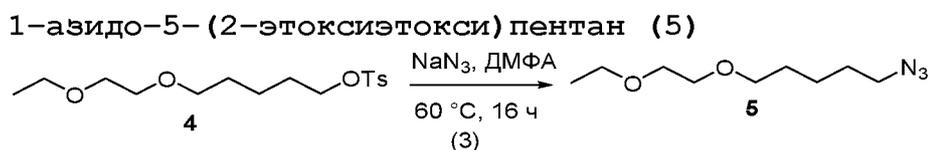
[00315] К перемешиваемому раствору пентан-1,5-диола **1** (11 г, 105,76 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) добавляли 60% NaH (4,5 г, 116,34 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. 1-Бром-2-этоксизетан **2** (12 мл, 105,76 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) добавляли к вышеуказанной реакционной смеси при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере аргона. Реакцию останавливали ледяной водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 250 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 100 мл) и сушили над Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100–200 силикагель), используя 30% этилацетат в гексане, получая 5-(2-этоксизетокси)пентан-1-ола **3** (5,1 г, 28,97 ммоль, выход 27%) в виде маслянистой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в гексане. R_f: 0,50; ЖХМС: m/z=199,12 (M+Na)⁺.

5-(2-этоксизетокси)пентил-4-метилбензолсульфонат (4)

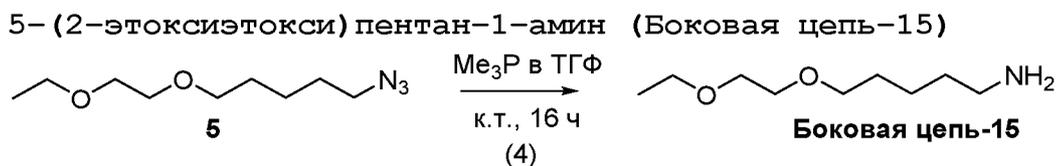


[00316] К перемешиваемому раствору 5-(2-этоксизетокси)пентан-1-ола **3** (4,6 г, 26,136 ммоль) в ДХМ (45 мл) добавляли триэтиламин

(11 мл, 78,40 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 минут. Затем охлаждали до 0 °С, к реакционной смеси добавляли п-толуолсульфонилхлорид (5,95 г, 31,36 ммоль) и DMAP (31 мг, 0,261 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл) и промывали ледяной водой (2 × 50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии и элюировали 35% этилацетатом в петролейном эфире получая 5-(2-этоксиэтокси)пентил-4-метилбензолсульфоната **4** (3,9 г, 11,81 ммоль, выход 45%) в виде желтой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 50% этилацетат в гексане. R_f: 0,60; ЖХМС: m/z=353,20 (M+Na)⁺.



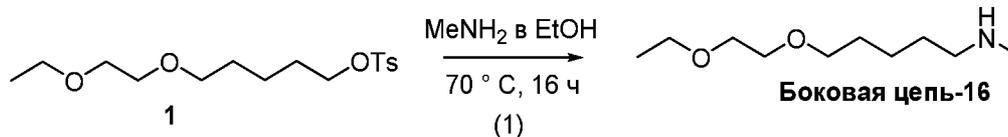
[00317] К перемешиваемому раствору 5-(2-этоксиэтокси)пентил-4-метилбензолсульфоната **4** (1,4 г, 4,242 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли NaN₃ (441 мг, 6,787 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, органические растворители выпаривали, к неочищенному продукту добавляли воду (200 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель), элюируя 30% этилацетатом в петролейном эфире, получая 1-азидо-5-(2-этоксиэтокси)пентан **5** (750 мг, 3,731 ммоль, 88%) в виде жидкости. Система ТСХ: 30% этилацетат в гексане. R_f: 0,40.



[00318] К перемешиваемому раствору 1-азидо-5-(2-этоксиэтокси)пентана **5** (840 мг, 4,179 ммоль) в тетрагидрофуране: H₂O (4: 1) (10 мл) добавляли 1 М P(Me)₃ в ТГФ (8,3 мл, 8,358 ммоль) при 0 °С, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, органические растворители

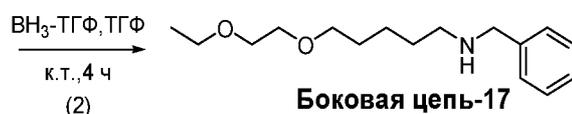
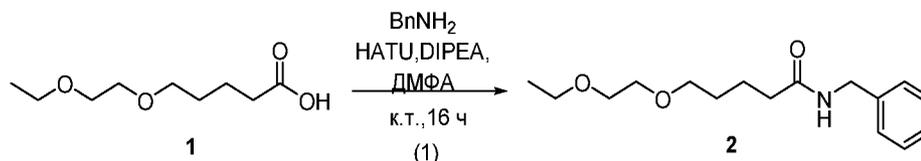
выпаривали досуха, и 5-(2-этоксиэтокси)пентан-1-амин (**Боковая цепь-15**, 1,1 г, неочищенная) получали в виде жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f : 0,10; ЖХМС: $m/z=176,18$ (M+N)⁺.

5-(2-этоксиэтокси)-N-метилпентан-1-амин (Боковая цепь-16)

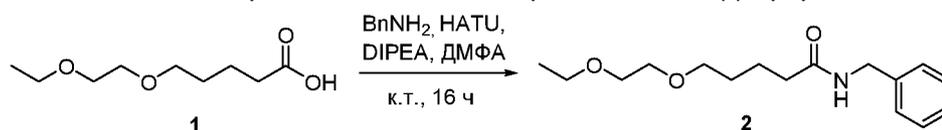


[00319] Раствор 5-(2-этоксиэтокси)пентил-4-метилбензолсульфоната **1** (синтез соединения-1 сообщался в **Боковой цепи-15**) (3 г, 9,090 ммоль) в 1M растворе метиламина в этаноле (70 мл) перемешивали при 70 °C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь упаривали и разбавляли этилацетатом (150 мл). Органический слой подщелачивали добавлением триэтиламина, воды и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая 5-(2-этоксиэтокси)-N-метилпентан-1-амин (**Боковая цепь-16**, 1,6 г, 8,465 ммоль, неочищенный) в виде маслянистой жидкости коричневого цвета. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане/триэтиламине - R_f : 0,20; Полученная масса: $m/z=190$ (M+N)⁺.

Боковая цепь-17



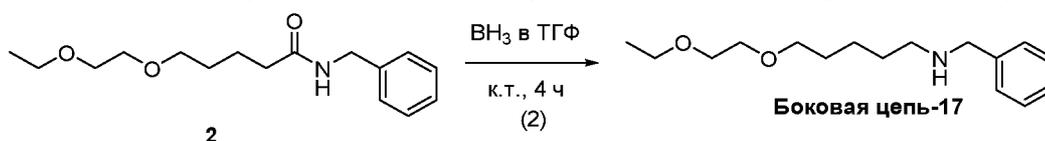
N-бензил-5-(2-этоксиэтокси)пентанамид (2)



[00320] К перемешиваемому раствору 5-(2-этоксиэтокси)пентановой кислоты **1** (синтез соединения-1 сообщался в **Боковая цепь -14**) (500 мг, 2,64 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,4 мл, 7,9 ммоль), HATU (2 г, 5,28 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 10 минут, затем

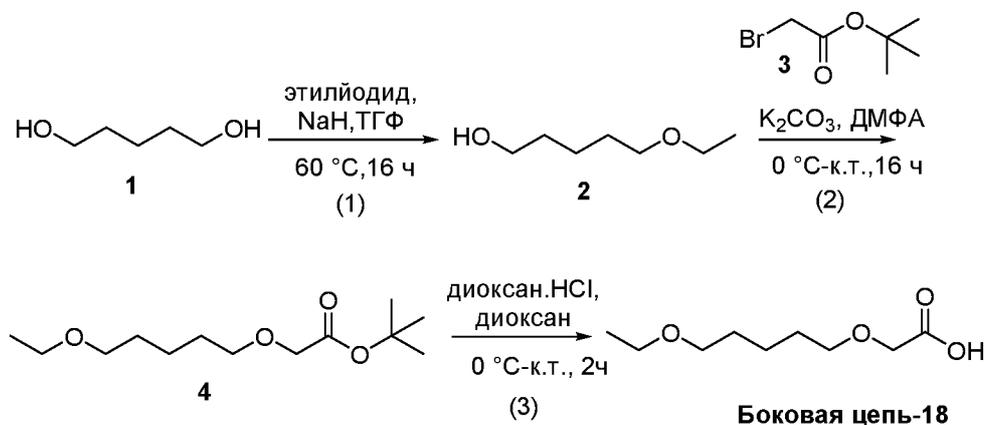
добавляли бензиламин (420 мг, 3,96 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, к реакционной смеси добавляли ледяную воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии и элюировали 25% этилацетатом в петролейном эфире получая *N*-бензил-5-(2-этоксиэтокси)пентанамида **2** (400 мг, 1,43 ммоль, 54% выход) в виде бледно-желтой жидкости, Система ТСХ: 50% этилацетат в гексане. R_f: 0,40; ЖХМС: m/z=280,39 (M+H)⁺.

***N*-бензил-5-(2-этоксиэтокси)пентан-1-амин (Боковая цепь 17)**

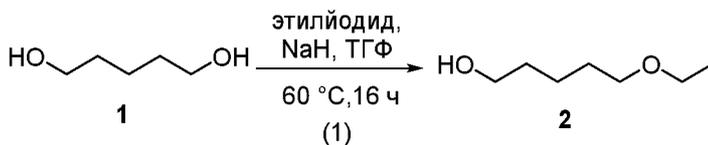


[00321] К перемешиваемому раствору *N*-бензил-5-(2-этоксиэтокси)пентанамида **2** (400 мг, 1,43 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 1 М раствор борана в ТГФ (5,7 мл, 5,73 ммоль) при 0 °С, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции, по ТСХ, избыток борана осторожно гасили 1 мл метанола, ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над Na₂SO₄, выпаривали при пониженном давлении, получая *N*-бензил-5-(2-этоксиэтокси)пентан-1-амин (**Боковая цепь 17**, 300 мг, 1,13 ммоль, 79% выход) в виде светло-желтой жидкости. Система ТСХ: 50% этилацетат в гексане. R_f: 0,50; ЖХМС: m/z=288,14 (M+Na)⁺.

Боковая цепь-18

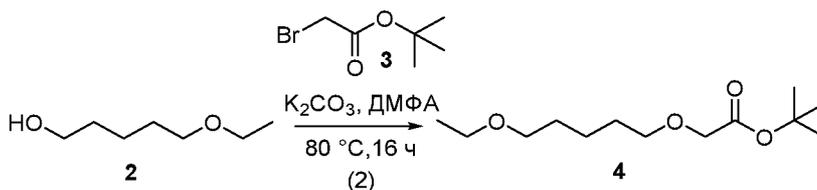


5-этоксипентан-1-ол (2)



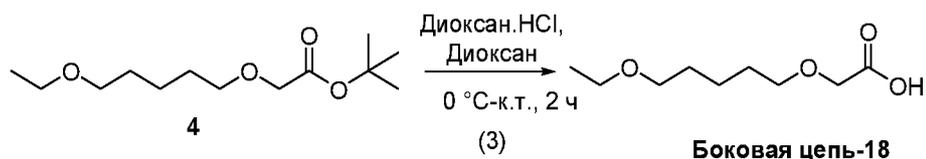
[00322] К перемешиваемому раствору пентан-1,5-диола **1** (500 мг, 4,807 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли NaH (115 мг, 4,807 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Этилийодид (740 мг, 4,807 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли к вышеуказанной реакционной смеси при 0 °С и перемешивали при 60 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакцию останавливали ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на 100–200 силикагеле, используя 35% этилацетат в гексанах, получая 5-этоксипентан-1-ола **2** (310 мг, 2,348 ммоль, выход 49%) в виде красновато-коричневой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в гексане. R_f: 0,50.

трет-бутил 2-(5-этоксипентилокси)ацетат (4)



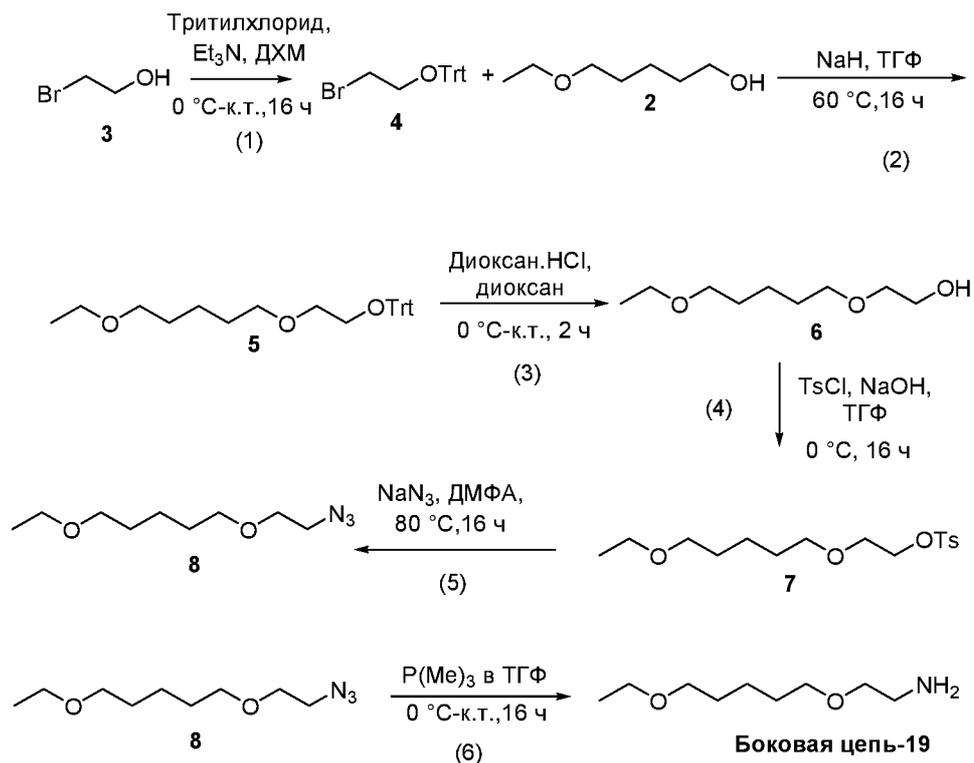
[00323] К перемешиваемому раствору 5-этоксипентан-1-ола **2** (500 мг, 3,7878 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли карбонат калия (1,6 г, 11,363 ммоль) и трет-бутил 2-бромацетат **3** (1,85 г, 9,4697 ммоль), затем перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакцию останавливали ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на 100–200 силикагеле, используя 8% этилацетат в гексане, получая трет-бутил 2-(5-этоксипентилокси)ацетата **4** (600 мг, 2,439 ммоль, выход 64%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 30% этилацетат в гексане. R_f: 0,50.

2-(5-этоксипентилокси)уксусная кислота (Боковая цепь-18)

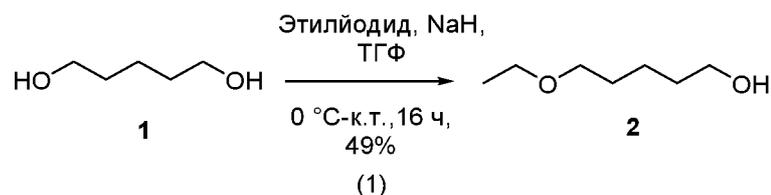


[00324] К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(5-этоксипентилокси)ацетата **4** (2 г, 8,13 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (15 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, к неочищенному продукту добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Водный слой подкисляли 1 н. раствором HCl до pH=2 и затем экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали получая 2-(5-этоксипентилокси)уксусную кислоту (**Боковая цепь-18** (1,3 г, 6,842 ммоль, 83%) в виде бесцветной липкой жидкости. Система ТСХ: 100% этилацетат – R_f: 0,10

Боковая цепь-19



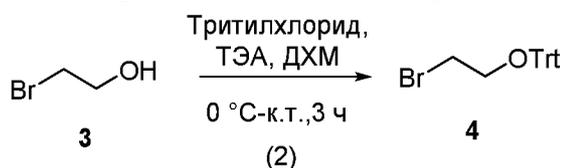
5-этоксипентан-1-ол (2)



[00325] К перемешиваемой суспензии NaH (3,8 г, 96,15 ммоль)

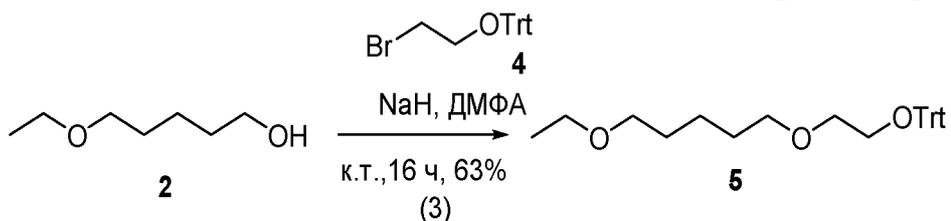
добавляли раствор пентан-1,5-диола **1** (10 г, 96,15 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Этилиодид (3,7 мл, 96,15 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли к указанной выше реакционной смеси при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере аргона. Реакцию останавливали ледяной водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя 40% этилацетатом в петролейном эфире, получая 5-этоксипентан-1-ол **2** (6,5 г, 49,24 ммоль, выход 49%) в виде маслянистой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире. R_f: 0,50; Полученная масса: m/z=133,36 (M+H)⁺

((2-бромэтоксид)метантринил)трибензол (4)



[00326] К перемешиваемому раствору 2-бромэтан-1-ола **3** (7 г, 56 ммоль) в ДХМ (175 мл) добавляли триэтиламин (15,5 мл, 112 ммоль) и тритилхлорид при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре 3 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на 100–200 силикагеле, элюируя 5% этилацетатом в петролейном эфире, получая ((2-бромэтоксид)метантринил)трибензола **4** (4,5 г, 12,295 ммоль, выход 22%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 10% этилацетат в петролейном эфире. R_f: 0,60; ЖХМС: m/z=367,24 (M+H)⁺.

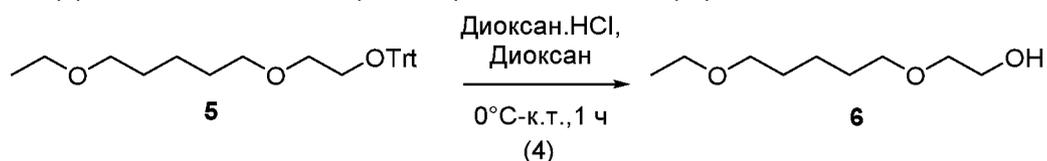
((2-((5-этоксипентил)окси)этоксид)метантринил)трибензол (5)



[00327] К перемешиваемой суспензии NaH (568 мг, 23,67 ммоль) добавляли раствор 5-этоксипентан-1-ола **2** (1,25 г, 9,469 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в

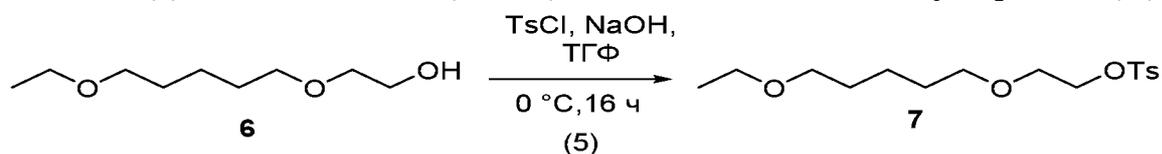
течение 30 минут. Затем ((2-бромэтокси)метантритил) трибензол **4** (4,5 г, 12,31 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли к вышеуказанной реакционной смеси при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере аргона. Реакцию останавливали ледяной водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на 100–200 силикагеле, элюируя 5% этилацетатом в петролейном эфире, получая ((2-((5-этоксипентил)окси)этокси)метантритил) трибензол **5** (2,5 г, 5,980 ммоль, 63% выхода) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 5% этилацетат в петролейном эфире. R_f: 0,40; ЖХМС: m/z=441,46 (M+Na)⁺.

2-((5-этоксипентил)окси)этан-1-ол (6)



[00328] К перемешиваемому раствору ((2-((5-этоксипентил)окси)этокси)метантритил) трибензола **5** (12 г, 28,70 ммоль) в диоксане (60 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 24 мл) при 0 °С, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли воду (50 мл), подщелачивали раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на 100–200 силикагеле, элюируя 70% этилацетатом в петролейном эфире, получая 2-((5-этоксипентил)окси)этан-1-ол **6** (4,4 г, 25,0 ммоль, выход 88%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 50% этилацетат в петролейном эфире. R_f: 0,30; Полученная масса: m/z=177,22 (M+H)⁺.

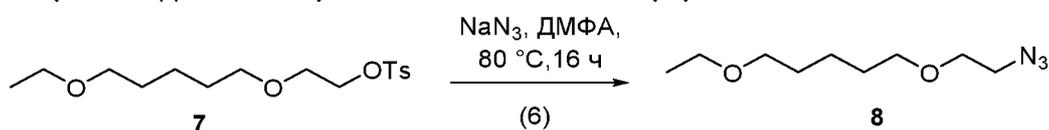
2-((5-этоксипентил)окси)этил 4-метилбензолсульфонат (7)



[00329] К перемешиваемому раствору 2-((5-

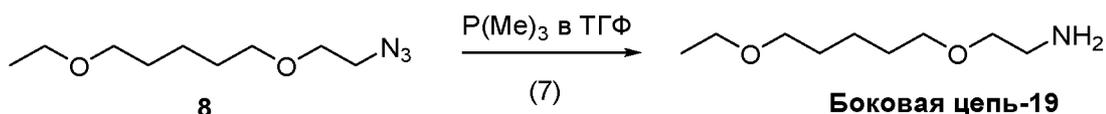
этоксипентил)окси)этан-1-ола **6** (3 г, 17,04 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaOH (1,3 г, 34,09 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорид (3,8 г, 20,45 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества реакцию останавливали водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на 100–200 силикагеле, элюируя 20% этилацетатом в петролейном эфире, получая 2-((5-этоксипентил)окси)этил 4-метилбензолсульфонат **7** (5,2 г, 15,75 ммоль, выход 92%) в виде жидкость Система ТСХ: 20% этилацетат в петролейном эфире. R_f : 0,50; ЖХМС: $m/z=331,04$ (M+N)⁺.

1-(2-азидоэтокси)-5-этоксипентан (8)



[00330] К перемешиваемому раствору 2-((5-этоксипентил)окси)этил-4-метилбензолсульфоната **7** (3,5 г, 10,60 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaN₃ (1,1 г, 16,96 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакцию останавливали водой (200 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя 15% этилацетатом в петролейном эфире, получая 1-(2-азидоэтокси)-5-этоксипентан **8** (1,95 г, 9,702 ммоль, 92%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 20% этилацетат в петролейном эфире. R_f : 0,50.

2-((5-этоксипентил)окси)этан-1-амин (Боковая цепь-19)

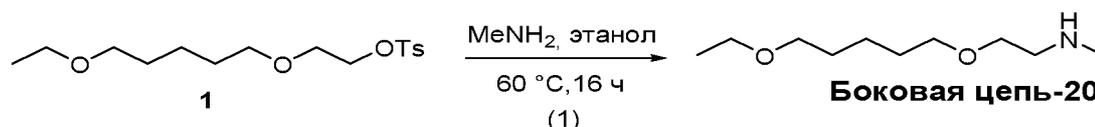


[00331] К перемешиваемому раствору 1-азидо-5-(2-этоксидэтокси)пентана **8** (900 мг, 4,477 ммоль) в тетрагидрофуране: H₂O (4: 1) (12,5 мл) добавляли 1 М P(Me)₃ в ТГФ (8,9 мл, 8,955 ммоль) при 0 °С, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, органические

растворители выпаривали, к остатку добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-(2-этоксипентил)пентан-1-амин (**Боковая цепь-19**, 240 мг, 1,317 ммоль, неочищенный) в виде бледно-желтой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 5% метанол в дихлорметане. R_f : 0,10; Полученная масса: $m/z=176,31$ (M+N)⁺.

Боковая цепь-20

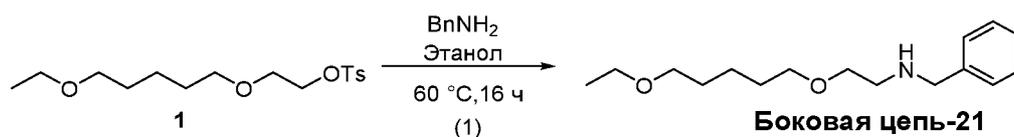
2-((5-этоксипентил)окси)-N-метилэтан-1-амин (**Боковая цепь-20**)



[00332] К перемешиваемому раствору 2-((5-этоксипентил)окси)этил-4-метилбензолсульфоната **1** (синтез соединения-1 сообщался в **Боковая цепь-19**) (1 г, 3,030 ммоль) в этаноле (3 мл) в герметичной ампуле добавляли MeNH₂ в этаноле (1M, 5 мл) при комнатной температуре, затем перемешивали в герметичной ампуле при 60 °C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, упаривали органические растворители. К неочищенному продукту добавляли воду (10 мл), подкисляли раствором HCl (6 н., 50 мл) и промывали дихлорметаном (2 × 100 мл). Водный слой подщелачивали раствором NaOH (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая 2-((5-этоксипентил)окси)-N-метилэтан-1-амин (**Боковая цепь-20**, 240 мг, 1,269 ммоль, 41%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире - R_f : 0,10; Полученная масса: $m/z=190,18$ (M+N)⁺.

Боковая цепь-21

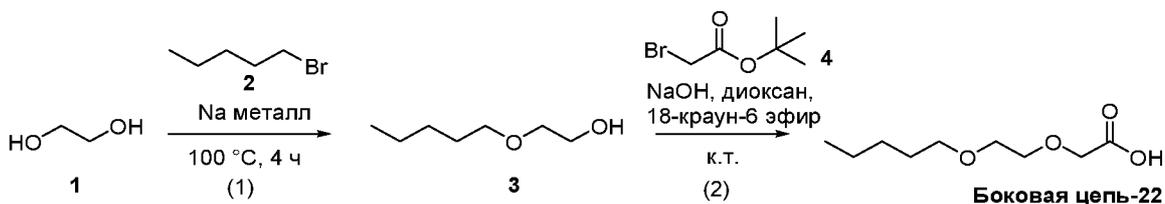
N-бензил-2-((5-этоксипентил)окси)этан-1-амин (**Боковая цепь-21**)



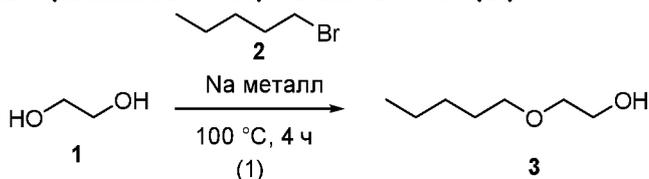
[00333] К перемешиваемому раствору 2-((5-этоксипентил)окси)этил-4-метилбензолсульфоната **1** (синтез соединения-1 сообщался в **Боковой цепи -19**) (65 мг, 0,196 ммоль) в этаноле (4 мл) в запаивной ампуле добавляли бензиламин (63 мг,

0,5908 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, упаривали органические растворители, к неочищенному продукту добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая неочищенный N-бензил-2-((5-этоксипентил)окси)этан-1-амин (**Боковая цепь-21**, 95 мг, 0,358 ммоль, неочищенная) в виде бесцветной липкой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f: 0,40; ЖХМС: m/z=266,29 (M+H)⁺.

Боковая цепь-22

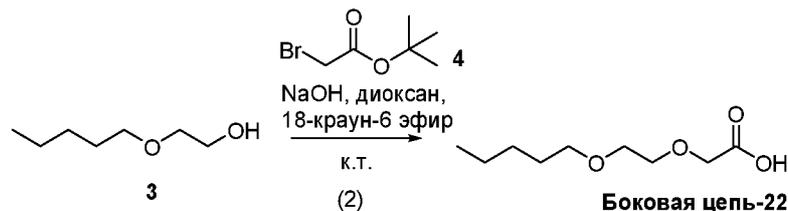


2-(Пентилокси)этан-1-ол (3)



[00334] Металлический натрий (0,6 г, 0,025 ммоль) добавляли к этиленгликолю **1** (5 г, 0,083 ммоль) при комнатной температуре и нагревали при 80 °С. Затем к реакционной смеси добавляли 1-бромпентан **2** (3,7 г, 0,025 ммоль) при 100 °С и реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 4 ч. Смесь фильтровали для удаления неорганических веществ и разбавляли ледяной водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали, получая 2-(пентилокси)этан-1-ол **3** (2,2 г, 0,0186 ммоль, 55%) в виде желтой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f: 0,5.

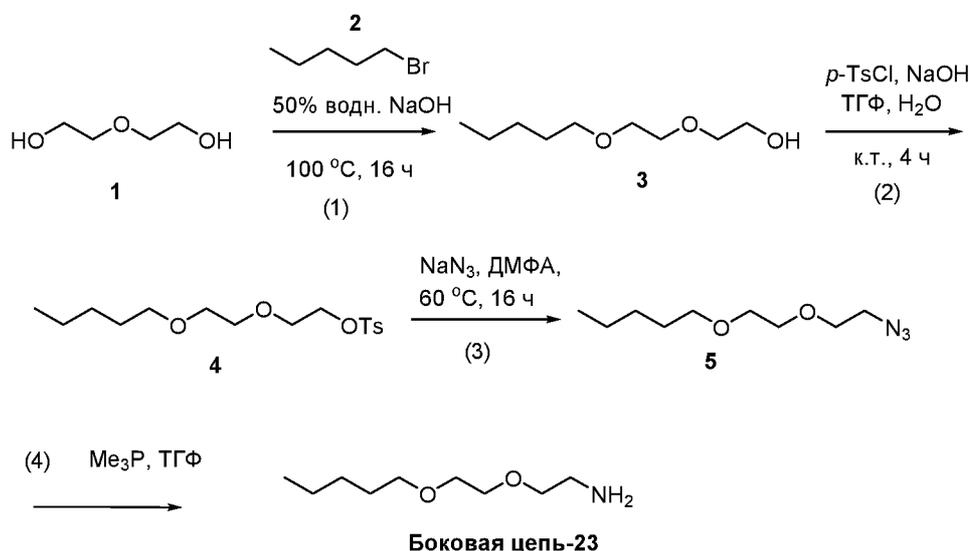
2-(2-(пентилокси)этокси)уксусная кислота (Боковая цепь-22)



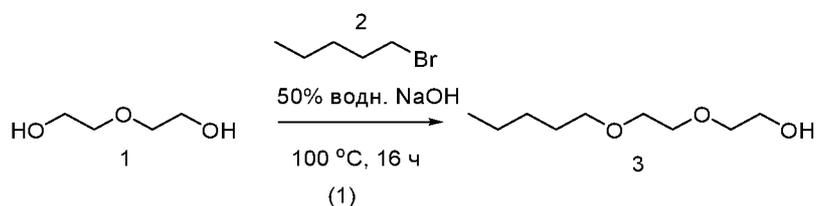
[00335] К перемешиваемому раствору 2-(пентилокси)этан-1-ола **3** (500 мг, 4,23 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли NaOH (0,84

г, 21,12 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем к реакционной смеси добавляли трет-бутил-2-бромацетат **4** (1,3 мл, 8,47 ммоль) и 18-краунэфир (25 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 50 мл). Отделенный водный слой подкисляли (pH ~ 2) концентрированной HCl и экстрагировали смесью 10% метанола в дихлорметане (2 × 100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая чистую 2-(2-(пентилокси)этокси)уксусную кислоту (**Боковая цепь-22**, 200 мг, 1,05 ммоль, 24% выход) в виде густой коричневой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане -R_f: 0,10.

Боковая цепь-23



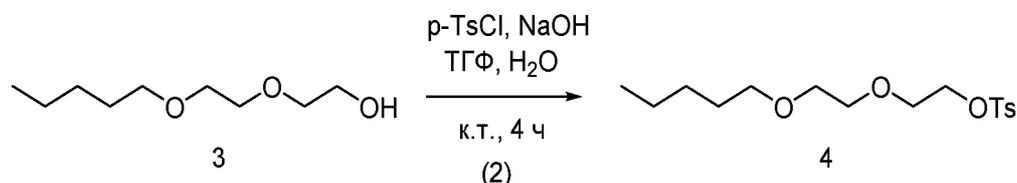
2-(2-(пентилокси)этокси)этан-1-ол (3)



[00336] К перемешиваемому раствору метил 2,2'-оксибис(этан-1-ола) **1** (10 г, 66,25 ммоль) в 50% водном растворе NaOH (250 мл) добавляли 1-бромпентан **2** и перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, к реакционной смеси добавляли воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и

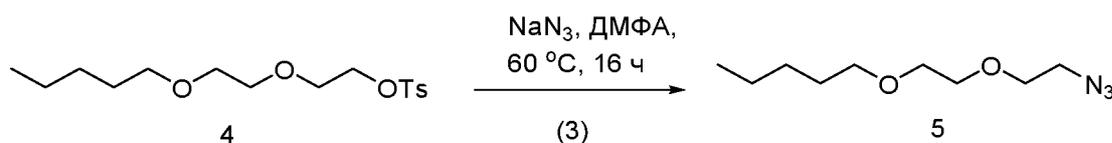
концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(2-(пентилокси)этокси)этан-1-ол **3** (8,4 г, 47,72 ммоль, 72%) в виде коричневой жидкости. Система ТСХ: 100% этилацетат - R_f : 0,50.

2-(2-(пентилокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфонат (4)



[00337] К перемешиваемому раствору 2-(2-(пентилокси)этокси)этан-1-ола **3** (4 г, 22,72 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли NaOH (1,8 г, 45,45 ммоль) в воде (10 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем охлаждали до 0 °С, к реакционной смеси добавляли п-толуолсульфонилхлорид (5,1 г, 27,27 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали ледяной водой (2 × 30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле 100–200 меш, элюируя 30% этилацетатом в петролейном эфире, получая 2-(2-(пентилокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфонат **4** (5,4 г, 16,36 ммоль, 72% выход) в виде коричневой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире. R_f : 0,50; ЖХМС: $m/z=331,09$ (M+N)⁺.

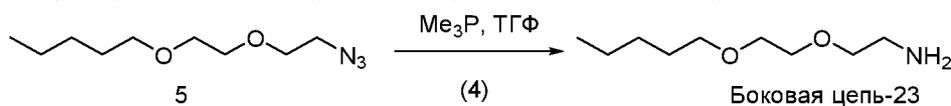
1-(2-(2-азидоэтокси)этокси)пентан (5)



[00338] К перемешиваемому раствору 2-(2-(пентилокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната **4** (2 г, 6,06 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли NaN₃ (630 мг, 9,696 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, упаривали органические растворители, к неочищенному раствору добавляли ледяную воду (2 × 50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая 1-(2-(2-азидоэтокси)этокси)пентан **5** (1,1 г, 5,97 ммоль, 91%) в виде

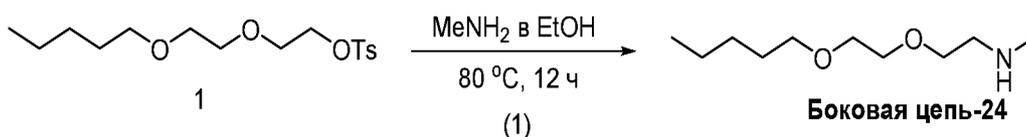
коричневой жидкости. Система ТСХ: 50% этилацетат в гексане. R_f : 0,30; ЖХМС: $m/z=202$ (M+H)⁺.

2-(2-(пентилокси)этокси)этан-1-амин (Боковая цепь-23)



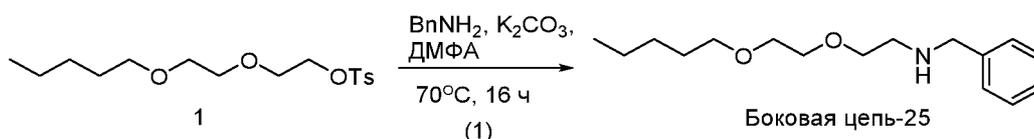
[00339] К перемешиваемому раствору 1-(2-(2-азидоэтокси)этокси)пентана **5** (1,1 г, 5,47 ммоль) в ТГФ:H₂O (4: 1) (10 мл) добавляли P(Me)₃ в ТГФ (1M, 11 мл, 10,94 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, упаривали органические растворители получая 2-(2-(пентилокси)этокси)этан-1-амин (**Боковая цепь-23**, 1,1 г, 6,285 ммоль, неочищенная) в виде коричневой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f : 0,1.

N-метил-2-(2-(пентилокси)этокси)этан-1-амин (Боковая цепь-24)



[00340] 2-(2-(пентилокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфонат **1** (синтез соединения-1 сообщался в **Боковой цепи - 23**) (500 мг, 1,51 ммоль) добавляли к метиламину в этаноле (1M, 5 мл) при комнатной температуре и затем перемешивали смесь при 80 °С в течение 12 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь упаривали, разбавляли водой (50 мл), подкисляли 1 н. HCl (pH ~ 2) и промывали диэтиловым эфиром (2 × 50 мл). Затем отделенный водный слой подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали 10% метанолом в дихлорметане (2 × 100 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая N-метил-2-(2-(пентилокси)этокси)этан-1-амин (**Боковая цепь-24**, 240 мг, 1,27 ммоль, 84%) в виде маслянистой жидкости коричневого цвета. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане (1 капля Et₃N) - R_f : 0,20.

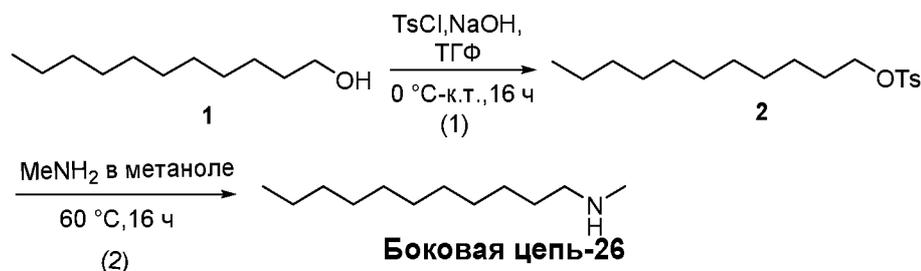
N-бензил-2-(2-(пентилокси)этокси)этан-1-амин (Боковая цепь 25)



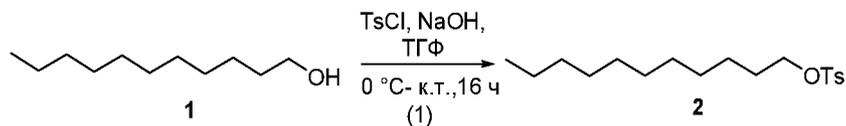
[00341] К перемешиваемому раствору 2-(2-(пентилокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната **1** (синтез

соединения-1 сообщался в **Боковой цепи - 23**) (500 г, 1,515 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли калий карбонат (2 г, 15,15 ммоль) и бензиламин (256 мг, 2,424 ммоль) при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, к реакционной смеси добавляли ледяную воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, получая N-бензил-2-(2-(пентилокси)этокси)этан-1-амин (**Боковая цепь 25**, 300 мг, 1,132 ммоль, 74,8% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f: 0,20; ЖХМС: m/z=266,43 (M+H)⁺.

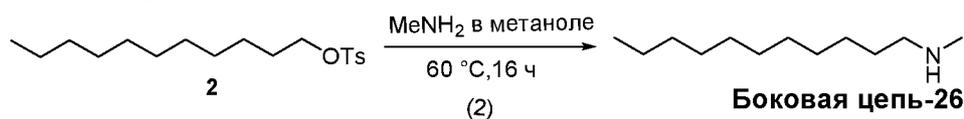
Боковая цепь-26



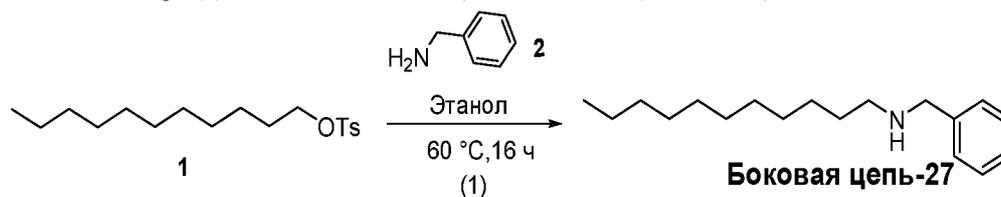
Ундецил-4-метилбензолсульфонат (2)



[00342] К перемешиваемому раствору ундекан-1-ола **1** (2,0 г, 11,6 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaOH (0,93 г, 23,2 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем охлаждали до 0 °С, к реакционной смеси добавляли п-толуолсульфонилхлорид (2,65 г, 13,92 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали ледяной водой (2 × 20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле 100–200 меш, элюируя 20% этилацетатом в гексане, получая ундецил-4-метилбензолсульфоната **2** (2,6 г, 7,97 ммоль, выход 68%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f: 0,70; ЖХМС: m/z=325,56 (M-H)⁻.

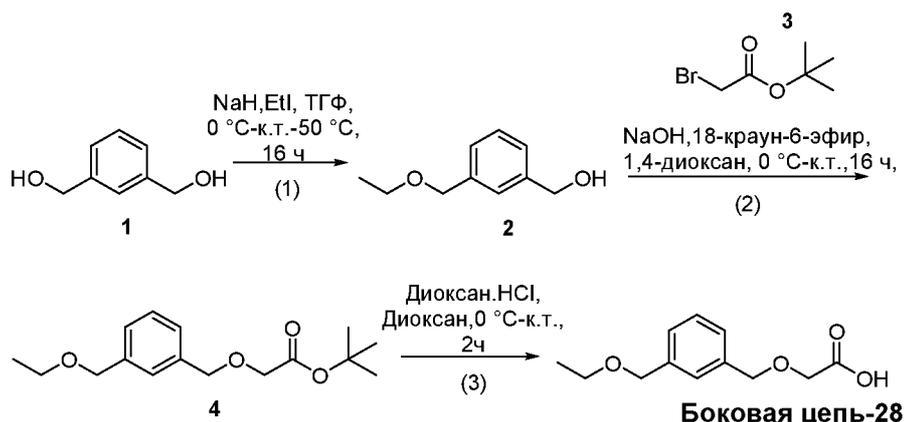
N-метилундекан-1-амин (Боковая цепь-26)

[00343] К перемешиваемому раствору ундецил-4-метилбензолсульфоната **2** (600 мг, 1,84 ммоль) в метаноле (2 мл) в герметичной ампуле добавляли 1М MeNH₂ в метаноле (2,5 мл) при комнатной температуре, затем перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, упаривали органические растворители. К неочищенному продукту добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органический слой промывали 1 н. раствором HCl (20 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая N-метилундекан-1-амин (**Боковая цепь-26**, 190 мг, 1,02 ммоль, неочищенная) в виде маслянистой жидкости коричневого цвета. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f: 0,20; ЖХМС: m/z=186,40 (M+H)⁺.

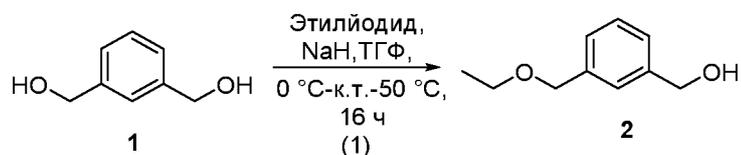
N-бензилундекан-1-амин (Боковая цепь-27)

[00344] К перемешиваемому раствору ундецил-4-метилбензолсульфоната **1** (синтез соединения-1 сообщался в **Боковой цепи- 26**) (600 мг, 1,84 ммоль) в этаноле (10 мл) в герметичной ампуле добавляли бензиламин (0,6 мл) при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, упаривали органические растворители, к неочищенному продукту добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органический слой промывали 1 н. раствором HCl (20 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая сырой продукт. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле 100-200 меш, элюируя 40% этилацетатом в гексане, получая N-метилундекан-1-амин (**Боковая цепь-27**, 350 мг, 1,34 ммоль, выход 72%) в виде не совсем белого полутвердого вещества. Система ТСХ: 50% этилацетат в петролейном эфире. R_f: 0,20; ЖХМС: m/z=262,47 (M+H)⁺.

Боковая цепь-28

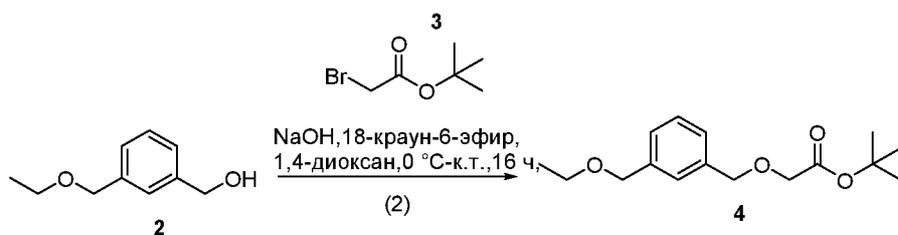


(3- (этоксиметил) фенил) метанол (2)



[00345] К перемешиваемому раствору 1,3-фенилендиметанола (1) (5 г, 36,496 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли NaH (1,17 г, 29,197 ммоль) при температуре от 0 °С до комнатной температуры в течение 30 минут. Этилиодид (2,3 мл, 29,197 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли к указанной выше реакционной смеси при 0 °С и перемешивали при 50 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. После завершения реакцию останавливали водой и экстрагировали этилацетатом (3×100мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 100 мл) и сушили над Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 20% этилацетата в петролейном эфире получая (3- (этоксиметил) фенил) метанол 3 (2,1 г, 12,65 ммоль, выход 34%) в виде желтоватой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 40% этилацетат в петролейном эфире. R_f: 0,50; ЖХМС: m/z=120,99 (M-46)⁺.

Трет-бутил 2- (3- (этоксиметил) бензилокси) ацетат (4)



[00346] К перемешиваемому раствору (3- (этоксиметил) фенил) метанола 2 (750 мг, 4,158 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли NaOH (542 мг, 13,55 ммоль) при 0 °С.

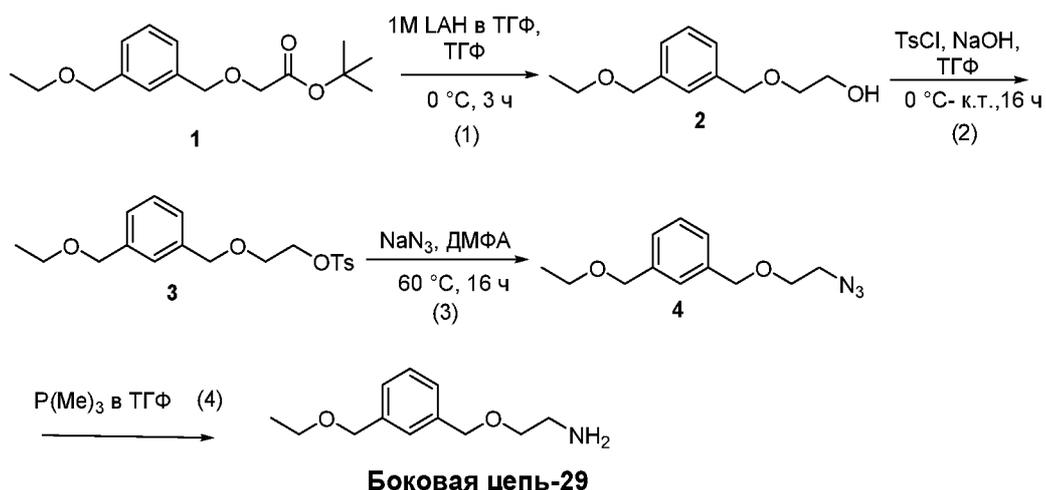
Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем охлаждали до 0 °С, добавляли трет-бутил 2-бромацетат **3** (1,76 г, 9,036 ммоль) и 18-краунэфир (40 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали ледяной водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии и элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире получая трет-бутил 2-(3-(этоксиметил)бензилокси)ацетат **4** (900 мг, 3,21 ммоль, выход 71,1%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 30% этилацетат в петролейном эфире. R_f : 0,50.

2-(3-(этоксиметил)бензилокси)уксусная кислота (Боковая цепь-28)

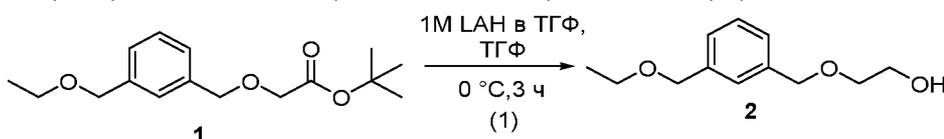


[00347] К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(3-(этоксиметил)бензилокси)ацетата **4** (300 мг, 1,0714 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в герметичной ампуле добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (2,5 мл) при комнатной температуре, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, по ТСХ, органические растворители выпаривали, к неочищенному продукту добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали растиранием с диэтиловым эфиром (30 мл) и получали 2-(3-(этоксиметил)бензилокси)уксусную кислоту (**Боковую цепь-28**, 190 мг, 0,848 ммоль, 79,1% выход) в виде желтоватой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 5% метанол в дихлорметане. R_f : 0,20; ЖХМС: $m/z=225,41$ (M+H)⁺.

Боковая цепь-29

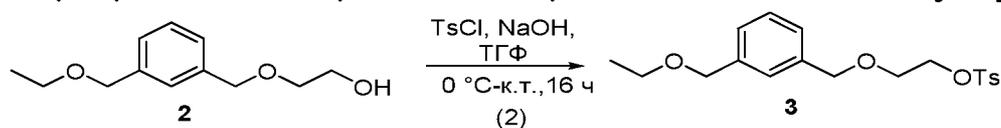


2-(3-(этоксиметил) бензилокси) этанол (2)



[00348] К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(3-(этоксиметил) бензилокси) ацетата **1** (синтез соединения-1 сообщался в **боковой цепи** – **28**) (500 мг, 1,7857 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 1 М LiAlH₄ в ТГФ (5,3 мл, 5,357 ммоль) при 0 °С в течение 3 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакцию останавливали насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали получая 2-(3-(этоксиметил) бензилокси) этанол **2** (350 мг, 1,666 ммоль, 93%) в виде маслянистой жидкости. Система ТСХ: 40% этилацетат в гексане –R_f: 0,20; ЖХМС: m/z=233,33 (M+Na)⁺.

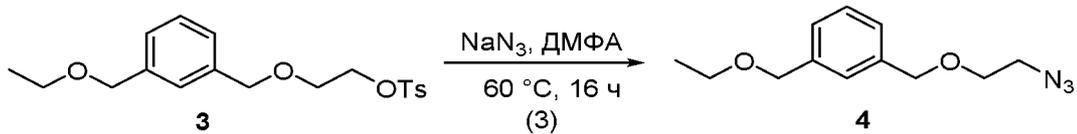
2-(3-(этоксиметил) бензилокси) этил 4-метилбензолсульфонат (3)



[00349] К перемешиваемому раствору 2-(3-(этоксиметил) бензилокси) этанола **2** (1,1 г, 5,23 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли NaOH (0,42 г, 10,47 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем охлаждали до 0 °С, к реакционной смеси добавляли п-толуолсульфонилхлорид (1,2 г, 6,28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали ледяной водой (2 × 50 мл), насыщенным водным раствором

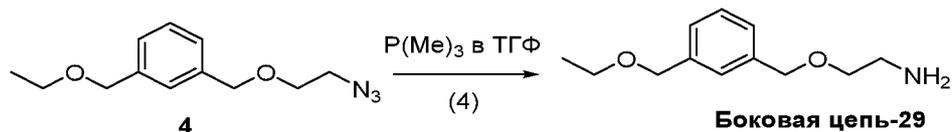
хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле 100–200 меш и элюировали 10% этилацетатом в гексанах получая 2-(3-(этоксиметил)бензилокси)этил 4-метилбензолсульфонат **3** (1,6 г, 4,39 ммоль, 84% выход) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 30% этилацетат в гексане. R_f : 0,70; ЖХМС: $m/z=386,98$ ($M+Na$)⁺.

1 - ((2-азидоэтокси)метил)-3-(этоксилметил)бензол (4)



[00350] К перемешиваемому раствору 2-(3-(этоксиметил)бензилокси)этил 4-метилбензолсульфоната **3** (1,7 г, 4,39 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaN_3 (0,48 г, 7,47 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, к неочищенному раствору добавляли воду (2 × 100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 50 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное соединение очищали, промывая н-пентаном (100 мл), получая 1 - ((2-азидоэтокси)метил)-3-(этоксилметил)бензол **4** (1,1 г, 4,68 ммоль, количественно) в виде вязкой жидкости коричневого цвета. Система ТСХ: 30% этилацетат в гексане. R_f : 0,70.

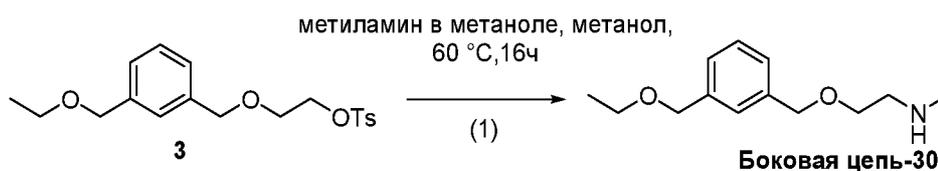
2-(3-(этоксиметил)бензилокси)этанамин (Боковая цепь-29)



[00351] К перемешиваемому раствору 1 - ((2-азидоэтокси)метил)-3-(этоксиметил) бензола **4** (600 мг, 2,564 ммоль) в тетрагидрофуране: H_2O (20 мл) добавляли 1М $\text{P}(\text{Me})_3$ в ТГФ (7,7 мл, 7,69 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, органические растворители выпаривали и неочищенное соединение подвергали совместной перегонке столуолом (50 мл) получая 2-(3-(этоксиметил)бензилокси)этанамин (**Боковая цепь-29**, 500 мг, 2,39 ммоль, 93%) в виде полутвердого вещества коричневого цвета. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f : 0,20; ЖХМС: $m/z=210,32$ ($M+H$)⁺.

Боковая цепь-30

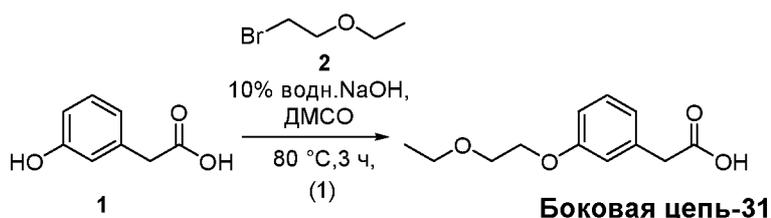
2-(3-(этоксиметил)бензилокси)-N-метилэтан-1-амин (Боковая цепь-30)



[00352] К перемешиваемому раствору 2-(3-(этоксиметил)бензилокси)этил 4-метилбензолсульфоната **3** (синтез соединения-3 сообщался в боковой цепи - 29) (500 мг, 1,373 ммоль) в метаноле (3 мл) в герметичной ампуле добавляли 1 М MeNH₂ в метаноле (5 мл) при комнатной температуре, затем перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, органические растворители выпаривали и неочищенный остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органический слой промывали 1 н. раствором HCl (20 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая 2-(3-(этоксиметил)бензилокси)-N-метилэтанамин (**Боковая цепь-30**, 300 мг, 1,345 ммоль, неочищенная) в виде желтого твердого вещества. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f: 0,20; ЖХМС: m/z=224,38 (M+H)⁺.

Боковая цепь-31

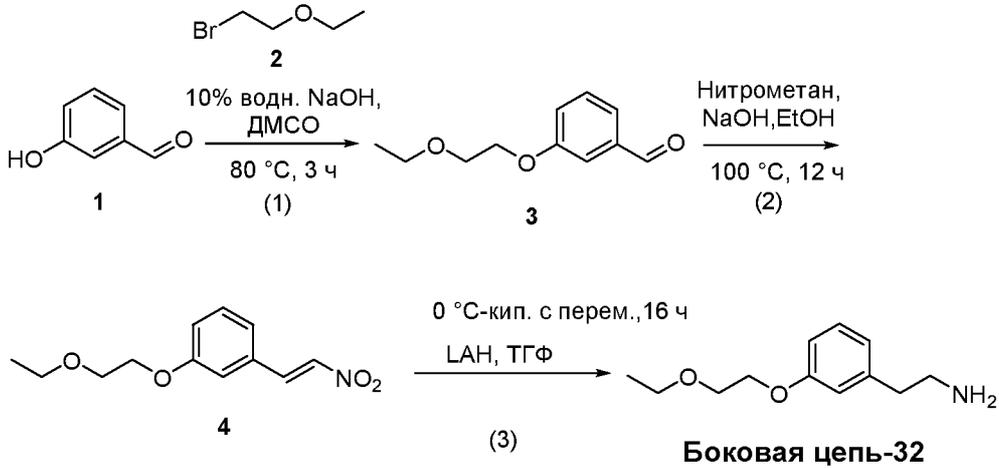
2-(3-(2-этоксиэтокси)фенил)уксусная кислота (Боковая цепь-31)



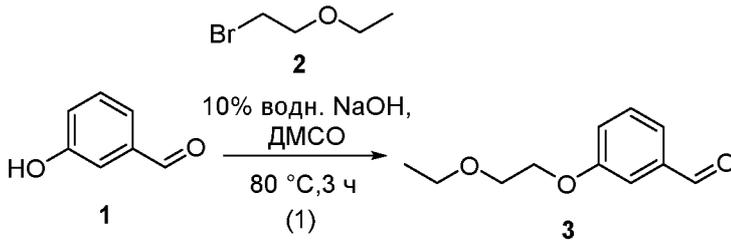
[00353] Перемешивали раствор 2-(3-гидроксифенил)уксусной кислоты **1** (2,0 г, 13,157 ммоль) в 10% растворе NaOH (10 мл) и ДМСО (20 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем добавляли 1-бром-2-этоксиэтан **2** (2,01 г, 13,15 ммоль) к реакционной смеси и перемешивали при 80 °С в течение 3 ч. После израсходования исходного вещества реакцию останавливали 1 н. раствором HCl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией (100-200 меш) и элюировали 40%

этилацетатом в гексанах, получая 2-(3-(2-этоксиэтокси)фенил)уксусную кислоту (**Боковая цепь-31**, 520 мг, 2,32 ммоль, 18%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 100% этилацетат - R_f : 0,60; ЖХМС: $m/z=225,08$ (M+H)⁺.

Боковая цепь-32

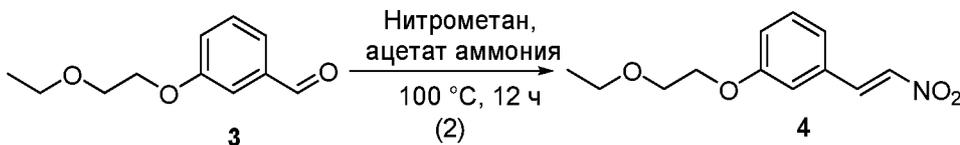


3-(2-этоксиэтокси)бензальдегид (3)



[00354] К перемешиваемому раствору 3-гидроксибензальдегида **1** (15 г, 122,9 ммоль) в ДМСО (100 мл) и 10% водном растворе NaOH добавляли 1-бром-2-этоксиэтан **2** (34 мл, 307,3 ммоль) в ДМСО (50 мл) по каплям при 80 °С, затем перемешивали при той же температуре в течение 10 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь выливали в 1 М раствор HCl (200 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая 3-(2-этоксиэтокси)бензальдегид **3** (5,4 г, 27,83 ммоль, 22%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 30% этилацетат в петролейном эфире. R_f : 0,50; ЖХМС: $m/z=195,31$ (M+H)⁺.

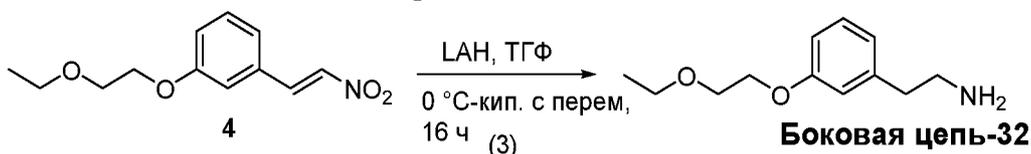
(E)-1-(2-этоксиэтокси)-3-(2-нитровинил)бензол (4)



[00355] К перемешиваемому раствору 3-(2-

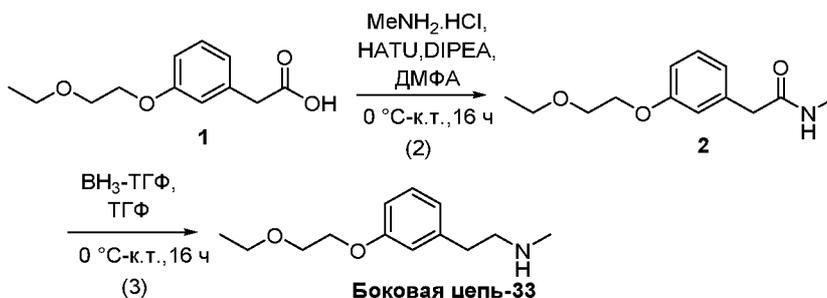
этоксиэтокси) бензальдегида (200 мг, 1,03 ммоль) в нитрометане (0,55 мл, 10,3 ммоль) добавляли ацетат аммония (88 мг, 1,133 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 100 °С в течение 12 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакцию смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии Грейс, элюируя 60% ацетонитрила в 0,1% муравьиной кислоты в воде получая (Е)-1-(2-этоксиэтокси)-3-(2-нитровинил)бензол **4** (120 мг, 0,506 ммоль, 49%) в виде бесцветной липкой жидкости. Система ТСХ: 100% дихлорметан – R_f: 0,50; ЖХМС: m/z=238,31 (M+H)⁺.

2-(3-(2-этоксиэтокси)фенил)этан-1-амин (Боковая цепь-32)

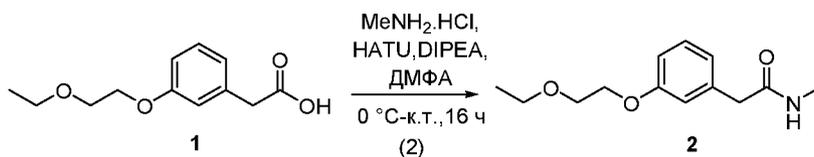


[00356] К перемешиваемому раствору (Е) -1-(2-этоксиэтокси)-3-(2-нитровинил)бензола **4** (1,25 г, 5,27 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли LAH в ТГФ (1M, 26,3 мл, 26,37 ммоль) при 0 °С, затем перемешивали при кипячении обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакцию смесь разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали получая 2-(3-(2-этоксиэтокси)фенил)этан-1-амин (**Боковая цепь-32**, 310 мг, 1,483 ммоль, сырой) в виде красновато-коричневой липкой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f: 0,10; ЖХМС: m/z=210,32 (M+H)⁺.

Боковая цепь-33

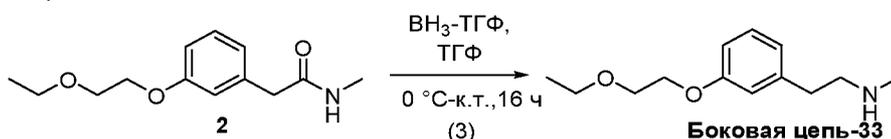


2-(3-(2-этоксиэтокси)фенил)-N-метилацетамид (2)



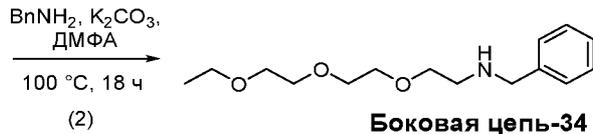
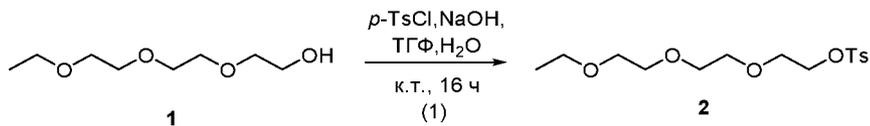
[00357] К перемешиваемому раствору 2-(3-(2-этоксиптокси)фенил)уксусной кислоты **1** (синтез соединения-1 сообщался в **боковой цепи - 31**) (400 мг, 1,785 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли гидрохлорид метиламина (299 мг, 4,464 ммоль), HATU (458 мг, 2,678 ммоль) и DIPEA (1,24 мл, 7,143 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, органические растворители выпаривали и к неочищенному остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на 100-200 силикагеле, элюируя 2% метанолом в дихлорметане, получая 2-(3-(2-этоксиптокси)фенил)-N-метилацетамид **2** (270 мг, 1,139 ммоль, неочищенный) в виде почти белого твердого вещества. Система ТСХ: 5% метанол в дихлорметане. R_f: 0,50; ЖХМС: m/z=238,28 (M+H)⁺.

2-(3-(2-этоксиптокси)фенил)-N-метилэтан-1-амин (Боковая цепь-33)

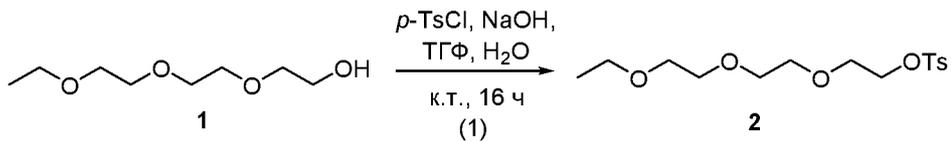


[00358] К перемешиваемому раствору 2-(3-(2-этоксиптокси)фенил)-N-метилацетамида **2** (165 мг, 0,696 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли 1М NH₃-ТГФ (2,08 мл, 2,088 ммоль) при 0 °С, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакцию останавливали метанолом (20 мл) и органические растворители выпаривали. К неочищенному остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении получая 2-(3-(2-этоксиптокси)фенил)-N-метилэтан-1-амин **боковой цепи-33** (125 мг, 0,560 ммоль, неочищенный) в виде красновато-коричневой жидкости. Система ТСХ: 5% метанол в дихлорметане. R_f: 0,70.

Боковая цепь-34

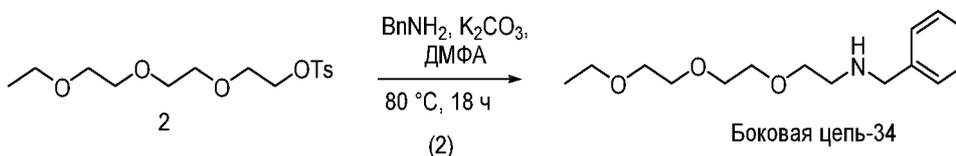


2-(2-(2-этоксиэтоксид)этоксид)этил 4-метилбензолсульфонат (2)



[00359] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-этоксиэтоксид)этоксид)этан-1-ола **1** (8,5 г, 47,69 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли NaOH (3,89 г, 97,415 ммоль) в воде (10 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем охлаждали до 0 °С, к реакционной смеси добавляли п-толуолсульфонилхлорид (11,63 г, 61,04 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества, по ТСХ, смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали ледяной водой (2 × 20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле 100–200 меш, элюируя 20% этилацетатом в петролейном эфире, получая 2-(2-(2-этоксиэтоксид)этоксид)этил 4-метилбензолсульфонат **2** (4 г, 12,048 ммоль, 25% выход) в виде коричневой жидкости. Система ТСХ: 40% этилацетат в петролейном эфире. R_f : 0,50.

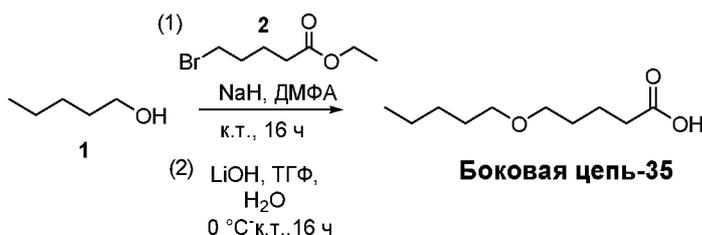
N-бензил-2-(2-(2-этоксиэтоксид)этоксид)этан-1-амин (Боковая цепь-34)



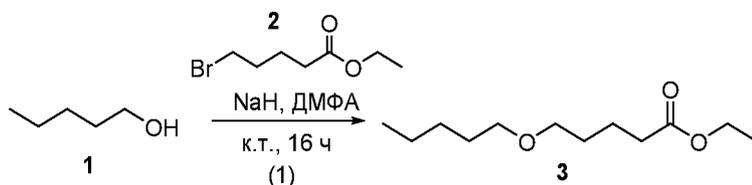
[00360] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-этоксиэтоксид)этоксид)этил-4-метилбензолсульфоната **2** (500 г, 1,506 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат калия (2 г, 15,06 ммоль) и бензиламин (273 мг, 2,409 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 80 °С в течение 18 ч. После завершения реакции (по ТСХ) к реакционной смеси добавляли ледяную воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Органический слой

промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 10% метанолом в ДХМ, получая N-бензил-2-(2-(2-этоксипентокси)этоксипентаноат)этан-1-амин (**Боковая цепь 34**, 500 мг, 0,93 ммоль, 62% выход) в виде желтой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f : 0,20.

Боковая цепь-35

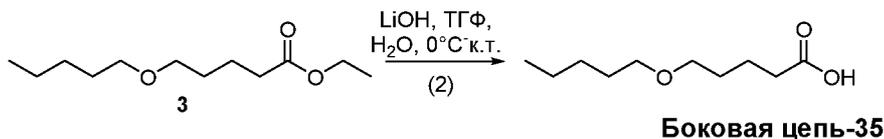


Этил 5-(пентилокси)пентаноат (3)



[00361] К перемешиваемому раствору пентан-1-ола **1** (1,0 г, 11,36 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли NaH (450 мг, 11,63 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Этил 5-бромпентаноат **2** (1,99 мл, 12,49 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли к вышеуказанной реакционной смеси при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакцию останавливали водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 50 мл) и сушили над Na_2SO_4 , упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 2% этилацетата в гексанах получая этил 5-(пентилокси)пентаноат **3** (200 мг, 0,925 ммоль, выход 8%) в виде бледно-желтой маслянистой жидкости. Система ЖХ: 5% этилацетат в гексане. R_f : 0,30.

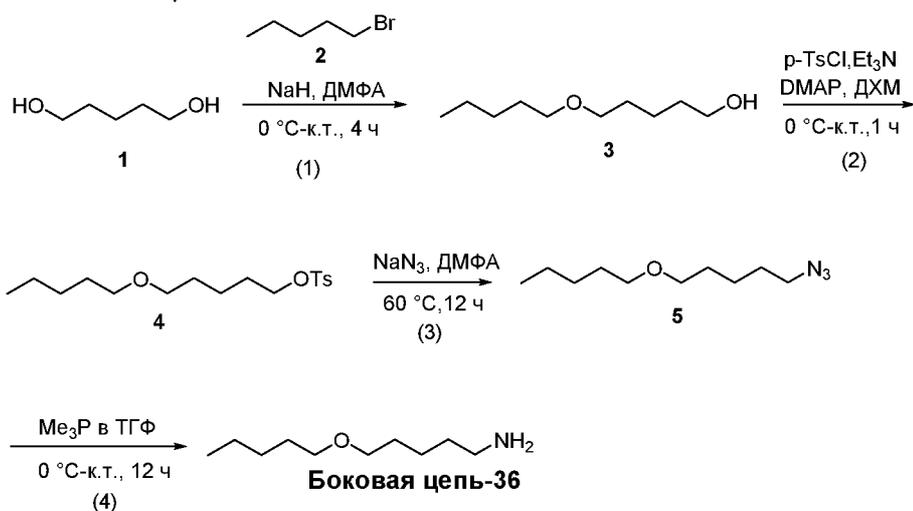
5-(пентилокси)пентановая кислота (Боковая цепь-35)



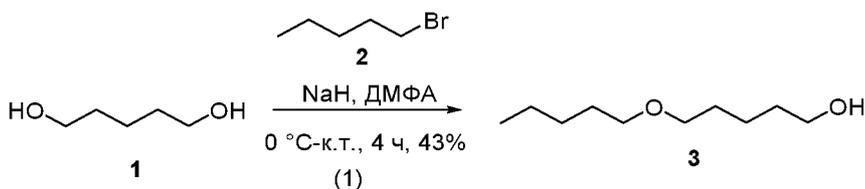
[00362] К перемешиваемому раствору этил 5-(пентилокси)пентаноата (200 мг, 0,92 ммоль) в смеси ТГФ: H_2O (4:

1, 5 мл) добавляли гидроксид лития (88 мг, 3,073 ммоль) при 0 °С, и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток промывали эфиром и подкисляли водным 1 н. раствором HCl и экстрагировали этилацетатом (3x10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток промывали пентаном (2 × 30 мл), получая **Боковую цепь-35** (150 мг, 0,797 ммоль, выход 86%) в виде маслянистой жидкости. Система ЖХ: 50% этилацетат в гексане -R_f: 0,10; ЖХМС: m/z=189,21 (M+H)⁺.

Боковая цепь-36



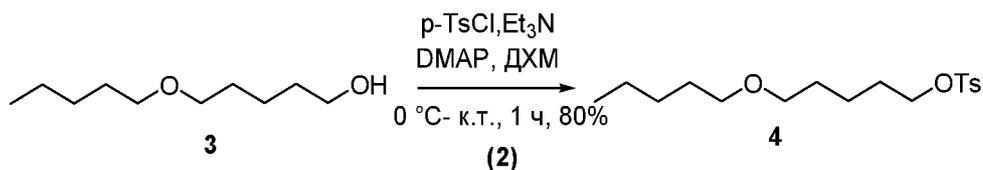
5-(пентилокси)пентан-1-ол (3)



[00363] К перемешиваемому раствору пентан-1,5-диола **1** (10 г, 96,153 ммоль) в N, N-диметилформамиде (70 мл) добавляли 60% NaH (4,2 г, 105,768 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор 1-бромпентана (14,5 г, 96,153 ммоль) в N, N-диметилформамиде (30 мл) добавляли к указанной выше реакционной смеси при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. После завершения реакцию останавливали водой и экстрагировали этилацетатом (3x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 100 мл) и сушили над Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на 100-200 силикагеле, используя 20% этилацетат в гексане, получая 5-(пентилокси)пентан-1-ол **3** (7 г, 40,23 ммоль,

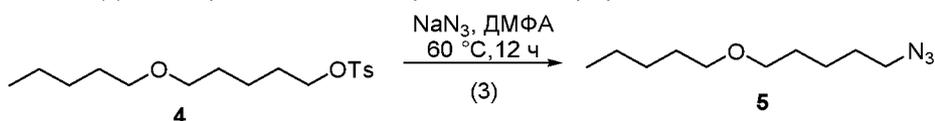
выход 43%) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. Система ЖХ: 50% этилацетат в гексане. R_f : 0,50.

5-(пентилокси) пентил 4-метилбензолсульфонат (4)



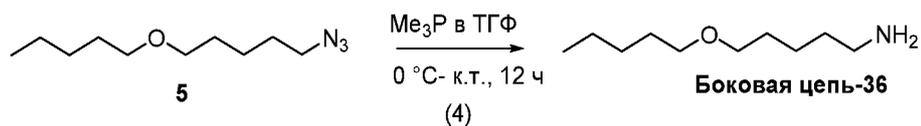
[00364] К перемешиваемому раствору 5-(пентилокси)пентан-1-ола **3** (4 г, 22,98 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли триэтиламин (7 г, 68,94 ммоль) при 0 °С и DMAP (0,28 г, 2,298 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем охлаждали до 0 °С, к реакционной смеси добавляли п-толуолсульфонилхлорид (6,58 г, 34,48 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали ледяной водой (2 × 200 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 10% этилацетатом в гексане, получая 5-(пентилокси)пентил-4-метилбензолсульфонат **4** (6 г, 18,29 ммоль, выход 80%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ЖХ: 20% этилацетат в гексане. R_f : 0,50.

1-азидо-5-(пентилокси) пентан (5)



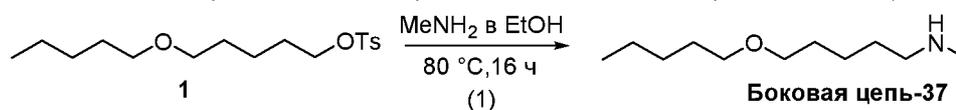
[00365] К перемешиваемому раствору 5-(пентилокси)пентил-4-метилбензолсульфоната **4** (4,0 г, 12,195 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaN_3 (1,2 г, 18,292 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, органические растворители выпаривали. К неочищенному остатку добавляли воду (2 × 200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное соединение очищали путем промывания пентаном (3 × 25 мл) получая 1-азидо-5-(пентилокси)пентан **5** (2,3 г, 11,55 ммоль, 95%) в виде маслянистой жидкости. Система ТСХ: 20% этилацетат в гексане R_f : 0,80.

5-(пентилокси) пентан-1-амин (Бовая цепь-36)



[00366] К перемешиваемому раствору 1-азидо-5-(пентилокси)пентана (**5**) (2,3 г, 11,55 ммоль) в ТГФ: H₂O (30 мл) добавляли 1М Р(Ме)₃ в ТГФ (23 мл, 23,11 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции, по ТСХ, упаривали органические растворители, получая 5-(пентилокси)пентан-1-амин (**Боковая цепь-36**, 2,8 г, 16,185 ммоль, неочищенная) в виде маслянистой жидкости. Система ЖХ: 50% этилацетат в гексане. R_f: 0,10.

N-метил-5-(пентилокси)пентан-1-амин (Боковая цепь-37)

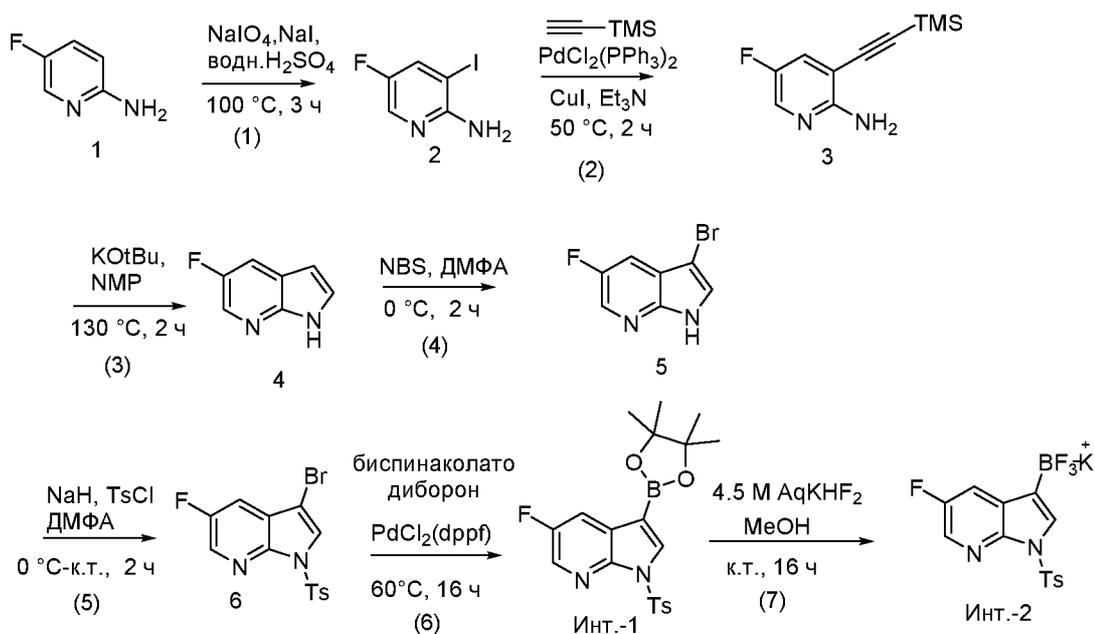


[00367] К перемешиваемому раствору 5-(пентилокси)пентил-4-метилбензолсульфоната **1** (синтез соединения-1 описан в **Боковой цепи - 36**) (6 г, 18,29 ммоль) в этаноле (20 мл) в герметичной ампуле добавляли 1 М метиламина в этаноле (91 мл, 91,45 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, органические растворители выпаривали. К неочищенному остатку добавляли воду (2 × 200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Органический слой промывали 1% -ным раствором триэтиламина в воде (200 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая N-метил-5-(пентилокси)пентан-1-амин (**Боковая цепь-37**, 2,6 г, 13,90 ммоль, 76%) в виде бледно-желтой маслянистой жидкости. Система ЖХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f: 0,10.

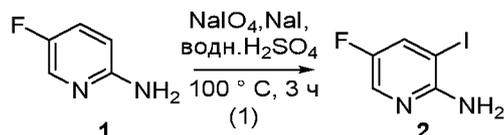
Пример 2: Получение соединений

[00368] Ниже представлены типичные примеры синтеза некоторых соединений, описанных в данном документе, а также промежуточных соединений, используемых для получения этих соединений. Определенные термины, используемые в схемах реакций, представленных ниже, определены следующим образом: СФХ=препаративное разделение с помощью сверхкритической флюидной хроматографии; Ворсм=на основе извлеченного исходного материала.

Интермедиат-013

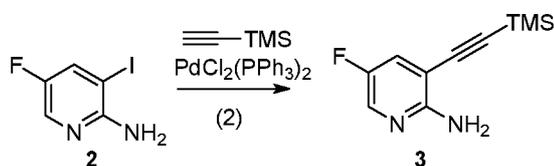


5-Фтор-3-йодпиридин-2-амин (2)



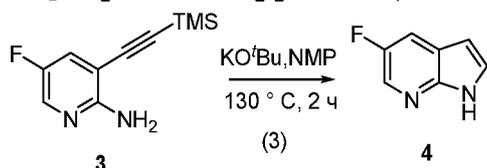
[00369] К перемешиваемому раствору 5-фторпиридин-2-амина (1) (10 г, 89,28 ммоль) в 2 М водном растворе H_2SO_4 (150 мл) добавляли мета-периодат натрия (7,5 г, 35 ммоль) при 0°C и нагревали при 100°C . Затем натрия йодид (13,5 г, 89,28 ммоль) в воде (30 мл) добавляли по каплям при той же температуре и выдерживали в течение 3 ч. После израсходования исходного вещества смесь выливали в ледяную воду (300 мл), подщелачивали твердым NaHCO_3 ($\text{pH} \sim 8$) и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенный органический слой промывали раствором тиосульфата натрия (2×200 мл), водой (200 мл), и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией с использованием 100–200 диоксида кремния и элюировали 15–20% этилацетатом в петролейном эфире, получая 5-фтор-3-йодпиридин-2-амин (2) (12 г, 50 ммоль, 56%) в виде коричневого твердого вещества. Система ТСХ: 30% EtOAc в гексане. R_f : 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-фтор-3-((триметилсилил) этинил) пиридин-2-амин (3)



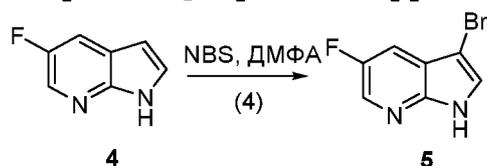
[00370] Смесь 5-фтор-3-йодпиридин-2-амина (соединение 2) (12 г, 50 ммоль), триметилсилилэтина (10 мл, 75 ммоль) и триэтиламина (40 мл) в ДМФА (20 мл) дегазировали аргоном в течение 15 минут. Затем добавляли дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II) (350 мг, 0,5 ммоль) и CuI (280 мг, 1,5 ммоль), реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. После израсходования исходного вещества смесь фильтровали через слой целита, тщательно промывали слой этилацетатом. Объединенный фильтрат промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (безводным Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией, используя 100–200 силикагель и элюируя соединение 5–10% этилацетата в петролейном эфире, получая 5-фтор-3-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-амин (**3**) (8 г, 38 ммоль, 76%) в виде желтой густой жидкости. Система ТСХ: 20% EtOAc в гексане, R_f: 0,4. ЖХМС (ИЭР): m/z 209 [M+H]⁺.

5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (4)



[00371] К перемешиваемому раствору 5-фтор-3-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-амина (**3**) (500 мг, 2,4 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли трет-бутоксид калия (430 мг, 3,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. После завершения реакции, по ТСХ, смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида натрия (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали ледяной водой (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая 5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (**4**) (200 мг, 1,47 ммоль, 61%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. Система ТСХ: 20% EtOAc в гексане. R_f : 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 137 [M+H]⁺.

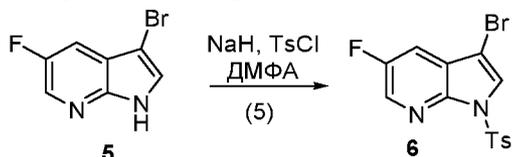
3-бром-5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (5)



[00372] К перемешиваемому раствору 5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (4,5 г, 33 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли NBS (6,4 г, 36 ммоль) порциями при 0°C и перемешивали смесь в течение 2 ч.

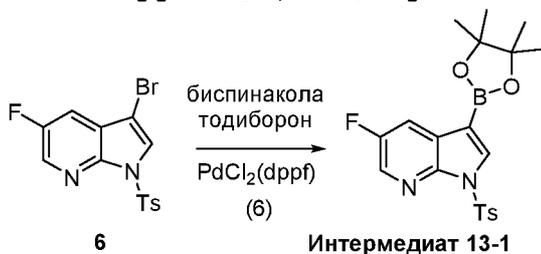
После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл), фильтровали осажденное твердое вещество и сушили в вакууме, получая 3-бром-5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (**5**) (4,6 г, 21 ммоль, 64%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. Система ТСХ: 20% EtOAc в гексане. R_f : 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 215 $[M+H]^+$.

3-бром-5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (6**)**



[00373] К перемешиваемой суспензии NaH (1,3 г, 34 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли 3-бром-5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин **5** (4,6 г, 21 ммоль) в ДМФА при 0 °С. Через 1 час при той же температуре медленно добавляли раствор *p*-TsCl (5,7 г, 30 ммоль) в ДМФА (20 мл) и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции, по ТСХ, смесь выливали в ледяную воду (200 мл), фильтровали осажденное твердое вещество и сушили, получая 3-бром-5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (**6**) (6,2 г, 16 ммоль, 76%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 10% EtOAc в гексане, R_f : 0,8 ЖХМС (ИЭР): m/z 369 $[M+H]^+$.

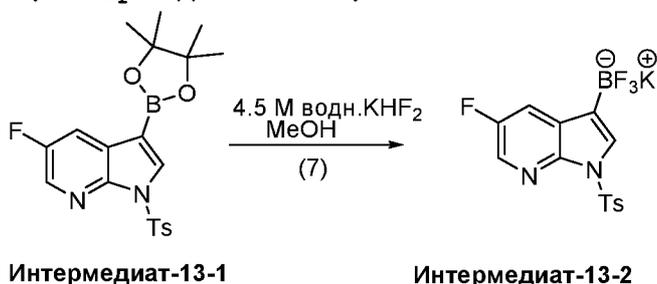
5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (Интермедиат-13-1)



[00374] К продуваемому аргоном раствору 3-бром-5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина **6** (1 г, 2,7 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли биспинакалатодиборон (2 г, 8,1 ммоль), ацетат калия (0,8 г, 8,1 ммоль) и PdCl₂(dppf) (0,2 г, 0,27 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии получая 5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

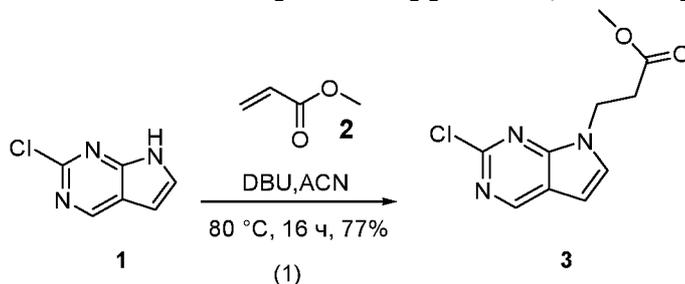
диоксaborолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (**Интермедиат 13-1**) (620 мг, 1,49 ммоль, 55% выход) в виде белого твердого вещества. Система ТСХ: 20% EtOAc в гексане. R_f : 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 417 $[M+H]^+$.

Трифтор (5-фтор-1-тозил-1*H*- пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) борат калия (Интермедиат-13-2)



[00375] К перемешиваемому раствору 5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1-тозил-1*H*- пирроло[2,3-*b*]пиридина (**Интермедиат-13-1**) (36 г, 0,086 моль) в MeOH (100 мл) добавляли 4,5 М KHF_2 (29 г, 0,389 моль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 6 ч. После израсходования исходного вещества реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и совместно упаривали с MeOH в течение 3-4 раз. Неочищенное соединение растворяли в ацетоне (200 мл) и фильтровали для удаления нерастворенного неорганического твердого вещества. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученное неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром до тех пор, пока на ТСХ не исчезало менее полярное пятно, получая трифтор (5-фтор-1-тозил-1*H*- пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)борат калия (**Интермедиат-13-2**), 11 г, 27,7 ммоль, 32%, в виде коричневого твердого вещества. Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ. R_f : 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 397 $[M+H]^+$.

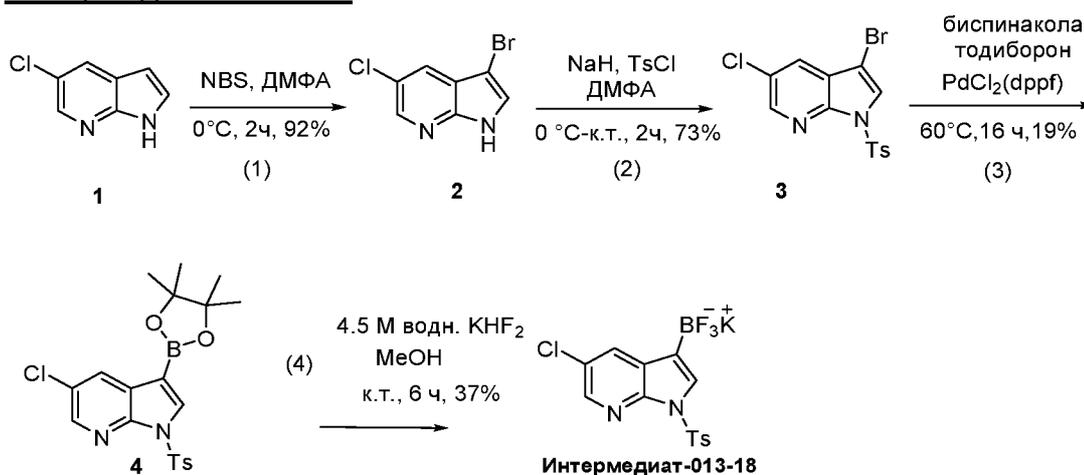
Метил 3-(2-хлор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил) пропаноат



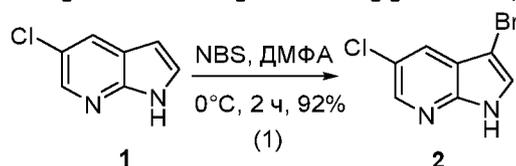
[00376] К перемешиваемому раствору 2-хлор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина **1** (1,0 г, 6,51 ммоль) в ACN (8 мл) добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,49 мл, 3,255 ммоль) и метилакрилат (2) (0,7 мл, 7,812 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. После израсходования

исходного вещества реакцию останавливали водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии получая метил 3-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пропаноат **3** (1,2 г, 5,02 ммоль, 77% выход) в виде белого твердого вещества. Система ТСХ: 5% MeOH/ДХМ. R_f : 0,3 ЖХМС (ИЭР) : m/z 240,2 (M+H)⁺.

Интермедиа́т-013-18

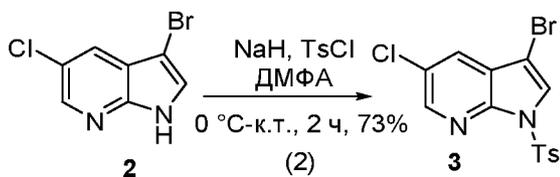


3-бром-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (2)



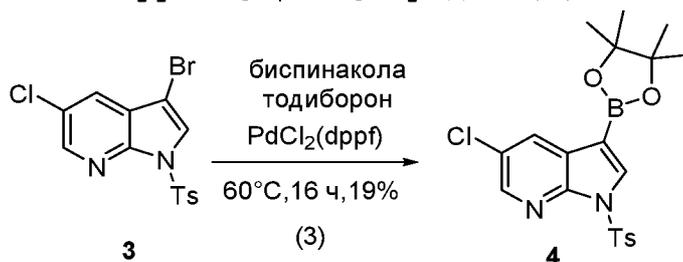
[00377] К перемешиваемому раствору 5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина **1** (5,0 г, 32,89 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляли NBS (7,02 г, 39,46 ммоль) порциями при 0 °С и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая 3-бром-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин **2** (7,0 г, 30,43 ммоль, 92%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. Система ТСХ: 20% EtOAc в гексане. R_f : 0,5 ЖХМС (ИЭР) : m/z 230,8 [M+H]⁺.

3-бром-5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (3)



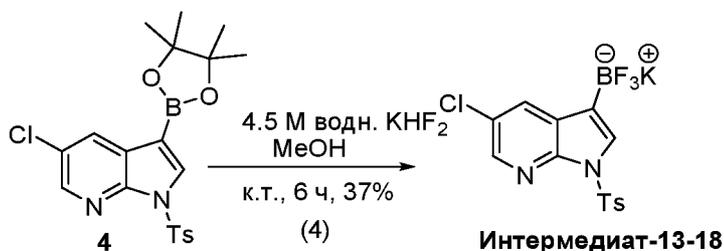
[00378] К перемешиваемой суспензии NaH (1,4 г, 58,33 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли 3-бром-5-хлор 1H пирроло[2,3-b]пиридин **2** (7,0 г, 30,43 ммоль) в ДМФА при 0 °С. Через 1 час при той же температуре медленно добавляли раствор *p*-TsCl (6,3 г, 33,47 ммоль) в ДМФА (20 мл) и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции (по ТСХ) смесь выливали в ледяную воду (200 мл), фильтровали осажденное твердое вещество и сушили, получая 3-бром-5-хлор-1-тозил-1H- пирроло[2,3-b]пиридин **3** (8,5 г, 22,14 ммоль, 73%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 10% EtOAc в гексане R_f : 0,8 ЖХМС (ИЭР): m/z 386,4 [M+H]⁺.

5-Хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H- пирроло[2,3-b]пиридин (4)



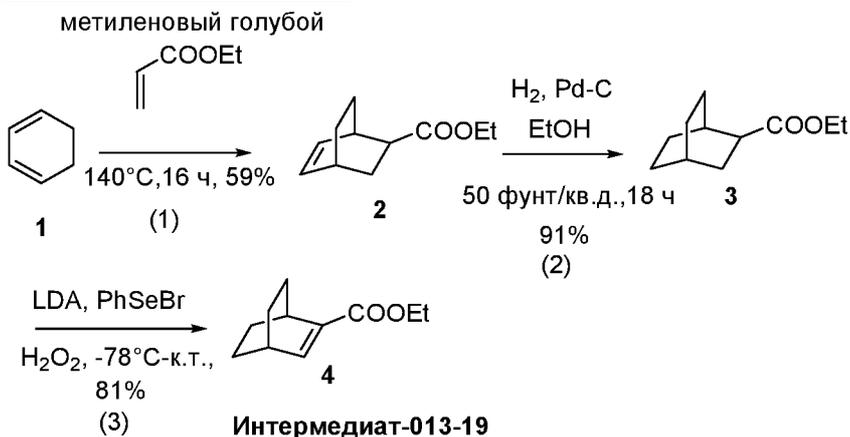
[00379] К продуваемому аргоном раствору 3-бром-5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина **3** (2,8 г, 7,29 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли биспинакалатодиборон (3,71 г, 14,58 ммоль), ацетат калия (2,14 г, 21,87 ммоль) и PdCl₂(dppf) (678 мг, 0,729 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии получая 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин **4** (602 мг, 1,39 ммоль, 19% выход) в виде белого твердого вещества. Система ТСХ: 20% EtOAc в гексане. R_f : 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 432,7 [M+H]⁺.

(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил) трифторборат калия (интермедиат 13-18)

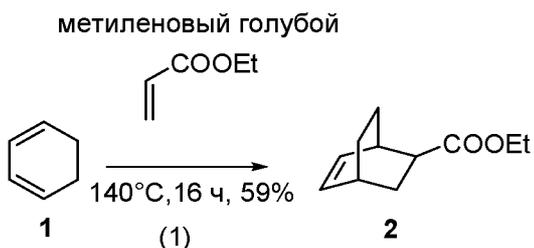


[00380] К перемешиваемому раствору 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин **4** (9,0 г, 20,83 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли 4,5 М KHF_2 (7,32 г, 93,74 ммоль) при комнатной температуре в течение 6 ч. После израсходования исходного вещества реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и совместно упаривали с MeOH в течение 3-4 раз. Неочищенное соединение растворяли в ацетоне (100 мл) и фильтровали нерастворенное неорганическое твердое вещество. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение, которое растирали с диэтиловым эфиром до тех пор, пока на ТСХ не исчезло менее полярное пятно. Затем твердое вещество отфильтровывали и сушили, получая (5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил) трифторборат калия, **Интермедиат 13-18** (3,2 г, 7,766 ммоль, 37%) в виде коричневого твердого вещества. Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ. R_f : 0,1 ЖХМС (ИЭР): m/z 351 $[\text{M}-60]^+$.

Интермедиат-013-19



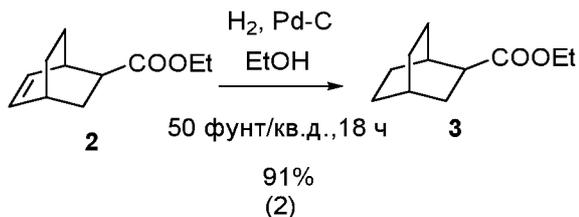
Этил (1R, 4R) бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-карбоксилат (2)



[00381] В герметичную пробирку помещали циклогекса-1,3-диен

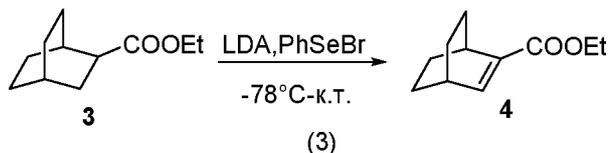
1 (15,0 г, 187,19 ммоль), этилакрилат (18,74 г, 187,19 ммоль) и метиленовый синий (119 мг, 0,37 ммоль) и смесь нагревали при 140 °С в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества, этил (1*R*, 4*R*)бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-карбоксилат **2** (20,0 г, 111,11 ммоль, выход 59%) получали путем фракционной перегонки (при температуре 70 °С и 0,1 мм рт. ст.) в виде бесцветного масла. 1Н ЯМР соответствует описанному в литературе. Система ТСХ: 5% ЕА в петролейном эфире. Rf: 0,5.

Этил (1*S*, 4*S*)–бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (3)



[00382] В аппарате Парра, к раствору этил (1*R*, 4*R*) бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-карбоксилата **2** (20,0 г, 111,11 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли 10% Pd/C (2,0 г, 10% масс./масс.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере газа H₂ при 50 фунт/кв.дюйм в течение 18 ч. После израсходования исходного вещества смесь фильтровали через слой целита, тщательно промывали слой этиловым спиртом. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая этил (1*S*, 4*S*) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат **3** (18,5 г, 101,64 ммоль, выход 91%) в виде бесцветного масла. 1Н ЯМР соответствует описанному в литературе. Система ТСХ: 5% EtOAc в петролейном эфире. Rf: 0,5.

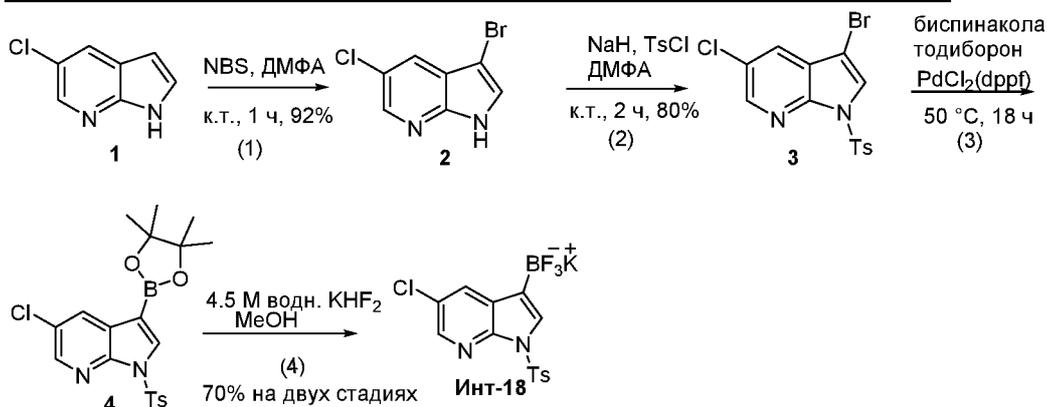
(1*S*, 4*S*) –этил бицикло[2.2.2]окт-2-ен-2-карбоксилат (4)



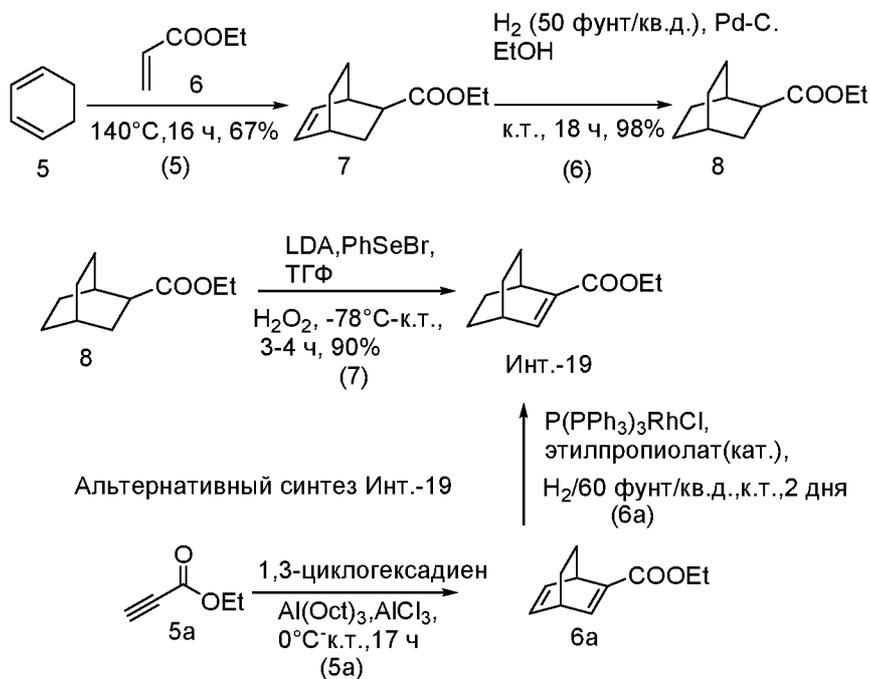
[00383] К перемешиваемому раствору свежеперегнанного DIPA (7,68 мл, 54,94 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 2,5 М раствор *n*-BuLi (в гексане, 19,78 мл, 49,45 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 30 минут. Раствор этил (1*S*, 4*S*)–бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата **3** (5,0 г, 27,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли при –78 °С и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Затем добавляли раствор PhSeBr (9,724 г, 41,20 ммоль) в ТГФ при –78 °С и давали нагреться реакционной смеси до 0 °С и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли H₂O (35 мл), H₂O₂ (20 мл), и затем AcOH (7,5 мл) при 0 °С и оставляли перемешиваться при комнатной

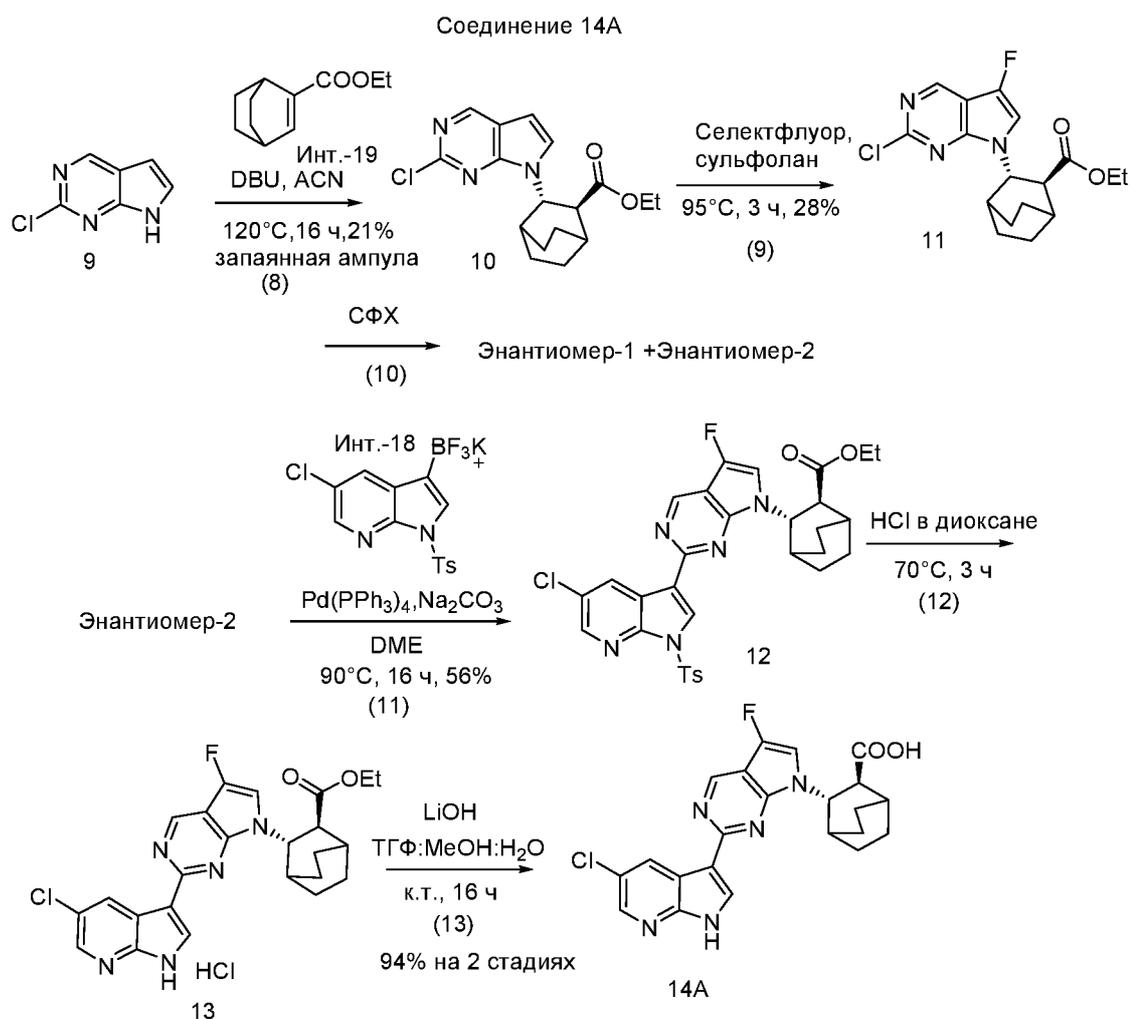
температуре в течение 1 часа, разбавляли этилацетатом и разделяли два слоя и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 100–200 силикагелем и элюировали соединение 5–10% -ным этилацетатом в петролейном эфире получая (1*S*, 4*S*) -этил бицикло[2.2.2]окт-2-ен-2 -карбоксилат **4** (4,02 г, 22,33 ммоль, выход 81%) в виде желтой жидкости. Система ТСХ: 5% EtOAc в петролейном эфире. Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 181,1 (M+H)⁺.

Синтез соединений с противогриппозной активностью



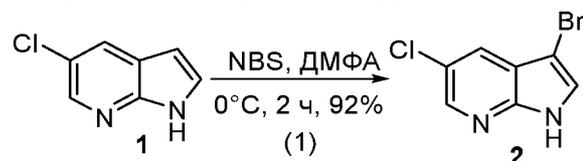
Синтез Инт.-19:





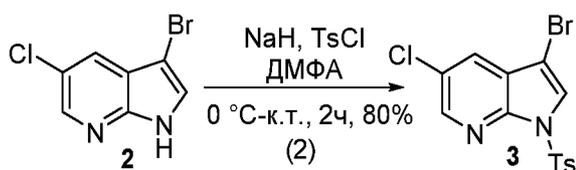
Получение Интермедиата-18

3-Бром-5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (2)



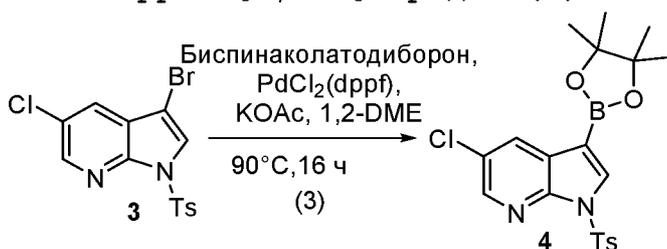
[00384] К перемешиваемому раствору 5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (**1**) (50 г, 0,3289 моль) в ДМФА (200 мл) добавляли N-бромсукцинимид (70,26 г, 0,3947 моль) по порциям при 0 °С и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь выливали в ледяную воду (600 мл) с образованием коричневого осадка, который фильтровали и сушили на воздухе, получая 3-бром-5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (**2**) (70 г, 0,3043 моль, выход 92%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ТСХ система: 20% EtOAc в гексане R_f : 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 230,8 $[M+H]^+$.

3-Бром-5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (3)



[00385] К перемешиваемой суспензии 60% гидрида натрия (5,7 г, 143 ммоль) добавляли 3-бром-5-хлор 1 *H* пирроло[2,3-*b*]пиридин (**2**) (30 г, 130 ммоль) в ДМФА (200 мл) при 0 °С. Через 1 час при той же температуре медленно добавляли раствор 4-толуолсульфонилхлорида (37,17 г, 195 ммоль) в ДМФА (100 мл) и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции (по ТСХ) смесь выливали в холодную воду (500 мл), фильтровали осажденное твердое вещество и сушили при пониженном давлении, получая 3-бром-5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (**3**) (40 г, 103 ммоль, выход 80%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 10% этилацетат в гексане R_f : 0,8 ЖХМС (ИЭР): m/z 386,4 $[M+H]^+$.

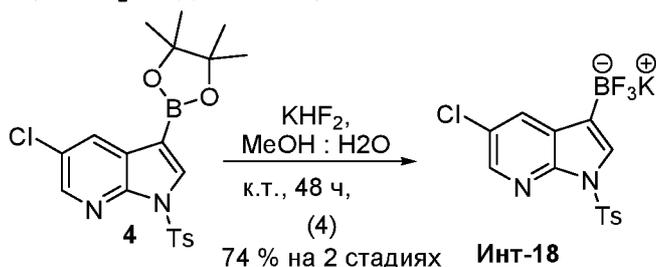
5-Хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (4**)**



[00386] К продуваемому аргоном раствору 3-бром-5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (**3**) (2 × 50 г, 129 ммоль) в 1,2-ДМЭ (2 × 500 мл) добавляли биспиналалатодиборон (2×49,6 г, 194 ммоль), ацетат калия (2×38,1 г, 389 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (2×9,4 г, 12,9 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества реакционную смесь фильтровали через слой целита, затем фильтрат разбавляли ледяной водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали получая неочищенный остаток (130 г). Неочищенное соединение использовали непосредственно для следующей стадии без какой-либо очистки. Система ТСХ: 20% EtOAc в гексане, R_f : 0,3.

(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) трифторборат

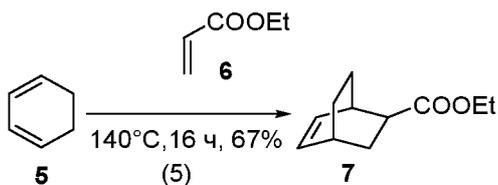
калия (интермедиат-18)



[00387] К перемешиваемому раствору 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (4) (130 г (неочищенный)) в метаноле (650 мл) добавляли водный раствор фтористого калия (164 г, 2,10 моль) в воде (260 мл) при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и 2 упаривали с метанолом. Неочищенное соединение растворяли в ацетоне (350 мл) и фильтровали нерастворенное неорганическое твердое вещество. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение, которое растирали с диэтиловым эфиром и ДХМ (до тех пор, пока на ТСХ не исчезает менее полярное пятно), получая чистый (5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил) трифторборат калия (Интермедиат-18) (80 г, 0,194 моль, выход 74%) в виде коричневого твердого вещества. Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ. R_f : 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 351 (для соответствующей бороновой кислоты).

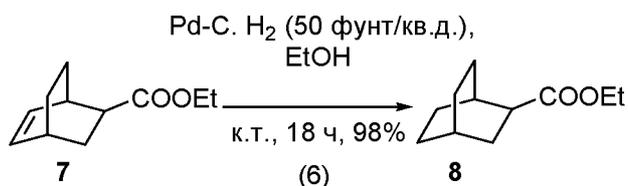
Получение интермедиата-19

Этил (1R, 4R) бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-карбоксилат (7)
метиленовый голубой



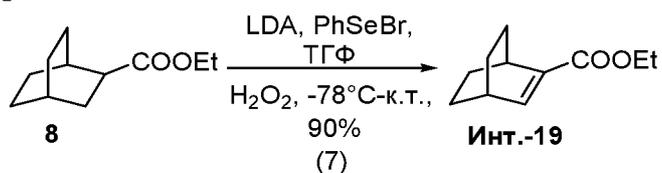
[00388] В герметичную ампулу помещали циклогекса-1,3-диен (5) (48,0 г, 600,0 ммоль), этилакрилат 6 (50,0 г, 500,0 ммоль) и метиленовый синий (320 мг, 1,0 ммоль) и смесь перемешивали при 140 °С в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества, (по ЯМР) реакционную смесь подвергали перегонке (фракционной перегонки при 70–80 °С и 0,1 мм рт.ст.) получая этил (1R, 4R)-бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-карбоксилат (7) (60,0 г, 333,0 ммоль, 67% выход) в виде бесцветной жидкости.

Этил (1S, 4S)-бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (8)



[00389] В устройстве для встряхивания Парра в раствор этил (1R, 4R)-бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-карбоксилата (**7**) (100,0 г, 555,0 ммоль) в этаноле (250 мл) добавляли 10% Pd/C (8,0 г, 8% масс./масс.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ при 50 фунт/кв.дюйм в течение 16 ч при комнатной температуре. После израсходования исходного вещества смесь фильтровали через слой целита, и слой целита промывали этанолом (3х). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении получая этил (1S, 4S) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (**8**) (100 г, ммоль, 98% выход) в виде бесцветной жидкости. Система ТСХ: 5% EtOAc в петролейном эфире. R_f: 0,5.

Этил (1S, 4S) бицикло[2.2.2]окт-2-ен-2-карбоксилат (интермедиат -19)

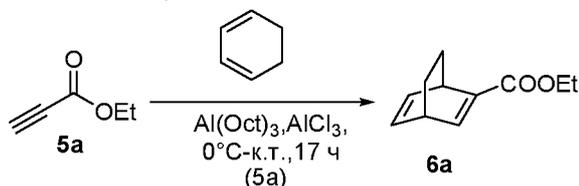


[00390] К перемешиваемому раствору свежедистиллированного диизопропиламина (69 мл, 494,5 ммоль) в ТГФ (230 мл) добавляли 2,5 М раствор н-бутиллития (в гексане, 178 мл, 445,05 ммоль) при -78 °С и перемешивали в течение 30 мин, затем оставляли нагреваться до 0 °С и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до -78 °С, добавляли раствор этил (1S, 4S) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (**8**) (45,0 г, 247,25 ммоль) в ТГФ (45 мл) и перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. Затем добавляли раствор фенилселенилбромид (75,85 г, 321,42 ммоль) в ТГФ (150 мл) при -78 °С и давали нагреться до 0 °С и перемешивали в течение 30 минут. После израсходования исходного вещества, по ТСХ, реакцию останавливали насыщенным раствором NH₄Cl (250 мл) и разбавляли этилацетатом (250 мл). Затем органический слой отделяли и переносили в отдельную круглодонную колбу, которую снабжали холодильником и охлаждали до 0 °С. Затем добавляли воду (150 мл), пероксид водорода (100 мл), и затем уксусную кислоту (30 мл) при той же температуре очень медленно (наблюдали экзотермичность и вспенивание) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь разбавляли этилацетатом (2 x 300 мл).

Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100–200) и элюировали 5–10% -ным этилацетатом в петролейном эфире получая (1*S*, 4*S*) -этил бицикло[2.2.2]окт-2-ен-2-карбоксилат (**интермедиат-19**) (40 г, 222 ммоль, выход 90%) в виде желтой жидкости. Система ТСХ: 5% EtOAc в петролейном эфире. Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 181,1 (M+N)⁺. Примечание. Также использовали фенилселенилхлорид (1,5 экв.) вместо фенилселенилбромид (1,3 экв.).

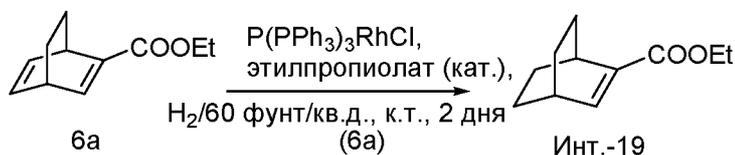
Альтернативная схема для интермедиата-19

Этил (1*R*, 4*S*)-бицикло[2.2.2]окта-2,5-диен-2-карбоксилат (**7a**)



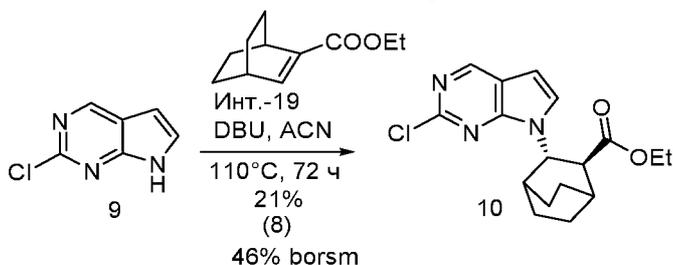
[00391] К перемешиваемому раствору AlCl₃ (1,98 г, 14,270 ммоль) в гептане (10 мл) добавляли по каплям триоктилалюминий (15 мл, 7,135 ммоль) при 0°C и перемешивание продолжали при той же температуре в течение 1 часа. Этилпропионат (**5a**) (2 г, 20,387 ммоль), а затем 1,3 циклогексадиен (2,1 г, 26,50 ммоль) добавляли при 0 °C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию смесь охлаждали до 0 °C и гасили 10% щавелевой кислотой в воде (40 мл) [наблюдается экзотермический эффект], затем экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 30 мл), объединяли органический слой, промывали водой (2 × 30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Данное неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией с использованием SiO₂ (100–200) с элюентом 3–5% этилацетата в гексане получая этил (1*R*, 4*S*)-бицикло[2.2.2]окта-2,5-диен-2-карбоксилат (**6a**) (2,5 г, 14,04 ммоль) в виде жидкости светло-зеленого цвета.

Этил (1*S*, 4*S*) бицикло[2.2.2]окт-2-ен-2-карбоксилат (**интермедиат -19**)



[00392] К перемешиваемому раствору этил (1R, 4S)-бицикло[2.2.2]окта-2,5-диен-2-карбоксилата (**6a**) (2,5 г, 14,04 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли катализатор Уилкинсона (60 мг (0,064 ммоль), затем этилпропионат (50 мкл, каталитический) и смесь переносили в гидрогенизатор. Реакционную смесь выдерживали при давлении водорода 60 фунтов на квадратный дюйм при комнатной температуре в течение 2 дней. После завершения реакции; Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали ацетоном. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Данное неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией с использованием SiO₂ (100-200) с элюентом 2-3% этилацетата в гексане получая этил (1S, 4S) -бицикло[2.2.2]окт-2-ен-2-карбоксилат (**интермедиат-19**) (1,8 г, 10,04 ммоль) в виде бесцветной жидкости.

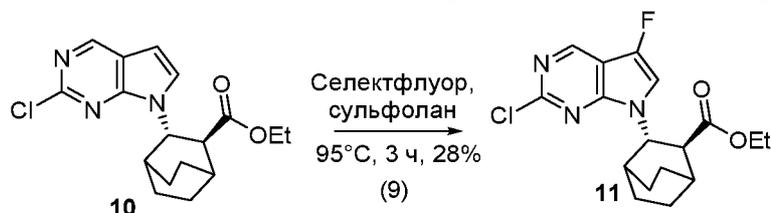
Этил (2S, 3S)-3-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (10)



[00393] В запаянной ампуле, к раствору 2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина **9** (15,0 г, 97,7 ммоль) в ACN (150 мл) добавляли DBU (14,85 г, 97,7 ммоль) (наблюдалось изменение окраски раствора с прозрачного до бледно-желтого). Затем добавляли (1S, 4S) -этилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-2-карбоксилат **интермедиат-19** (19,34 г, 107,49 ммоль) при той же температуре и нагревали при 110°C в течение 24 ч. Затем ACN удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром (~ 100 мл) и фильтровали для отделения непрореагировавшего исходного материала **9**, и твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (50 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении и полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией с использованием 100-200 диоксида кремния и элюировали 5% этилацетатом в петролейном эфире, чтобы выделить

непрореагировавший исходный материал **интермедиат-19** (7 г), и выделить с помощью 15% этилацетата в петролейном эфире требуемый **этил-(2S, 3S)-3-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат 10** (7 г, 21,02 ммоль, 21%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 40% EtOAc в петролейном эфире. Rf: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 334,1 (M+H)⁺.

Этил (2S, 3S)-3-(2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (11) (рацемический)

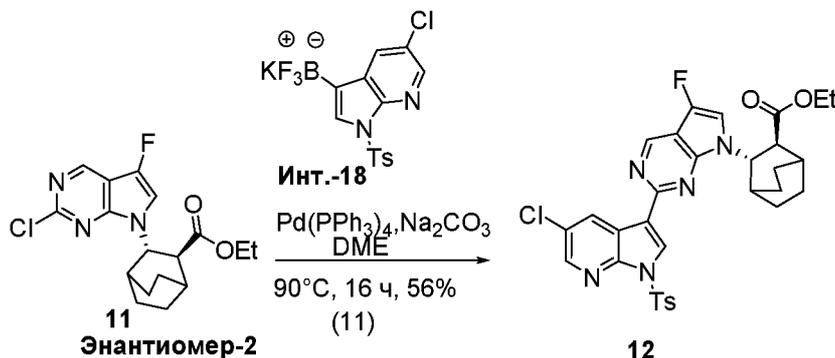


[00394] К перемешиваемому раствору **этил (2S, 3S)-3-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (10)** (4 г, 12,00 ммоль) в сульфолане (40 мл) добавляли селектфлуор (5,1 г, 14,4 ммоль) при комнатной температуре в 100 мл круглодонной колбе. Круглодонную колбу погружали в предварительно нагретую масляную баню при 95°C и перемешивали в течение 3 ч. После израсходования исходного вещества, по ТСХ, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл), промывали органический слой водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение растворяли в диэтиловом эфире и промывали холодной водой для удаления оставшегося сульфолана. Эфирный слой концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 230-400 диоксида кремния и элюировали соединение 7% этилацетатом в петролейном эфире получая **этил (2S, 3S)-3-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (11)** (1,2 г, 3,41 ммоль, 28%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 20% EtOAc в петролейном эфире. Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 352,0 (M+H)⁺.

Этил (2S, 3S)-3-(2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (11) (Ent -2)

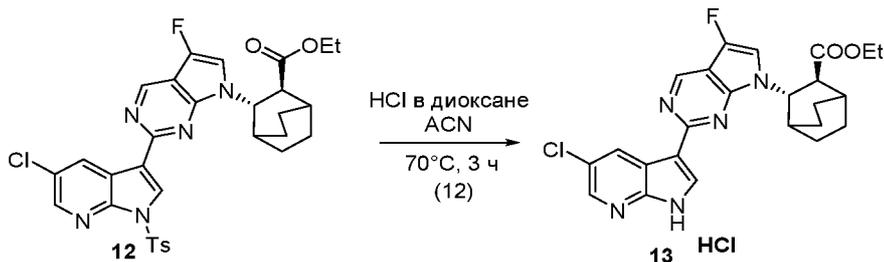


(2S, 3S)-этил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (12)



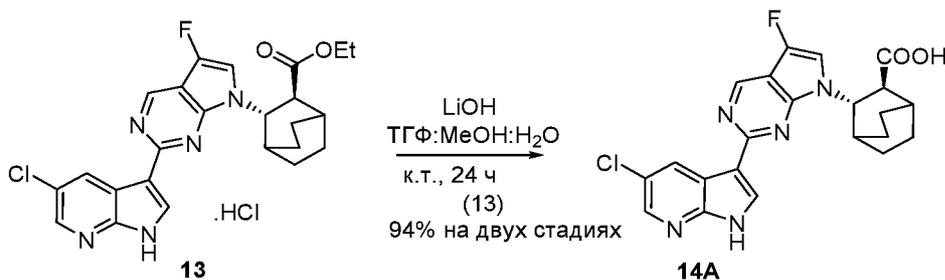
[00395] Перемешиваемый раствор (2S, 3S)-3-(2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (11) (Энантиомер-2) (1,5 г, 4,27 ммоль), интермедиата-18 (3,85 г, 9,39 ммоль) карбоната натрия (2,26 г, 21,35 ммоль) в воде (10 мл) и 1,2-DME (50 мл) дегазировали аргоном в течение 15 мин. Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,48 г, 1,28 ммоль) и снова дегазировали аргоном в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 70 мл), объединенные органические продукты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 100–200 диоксида кремния и элюировали соединение 20% этилацетатом в петролейном эфире получая (2S, 3S)-этил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (12) (1,5 г) (2,41 ммоль, выход 56%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 40% EtOAc в петролейном эфире. Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 621,9 (M+H)⁺.

Гидрохлорид (2S, 3S)-этил-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (13)



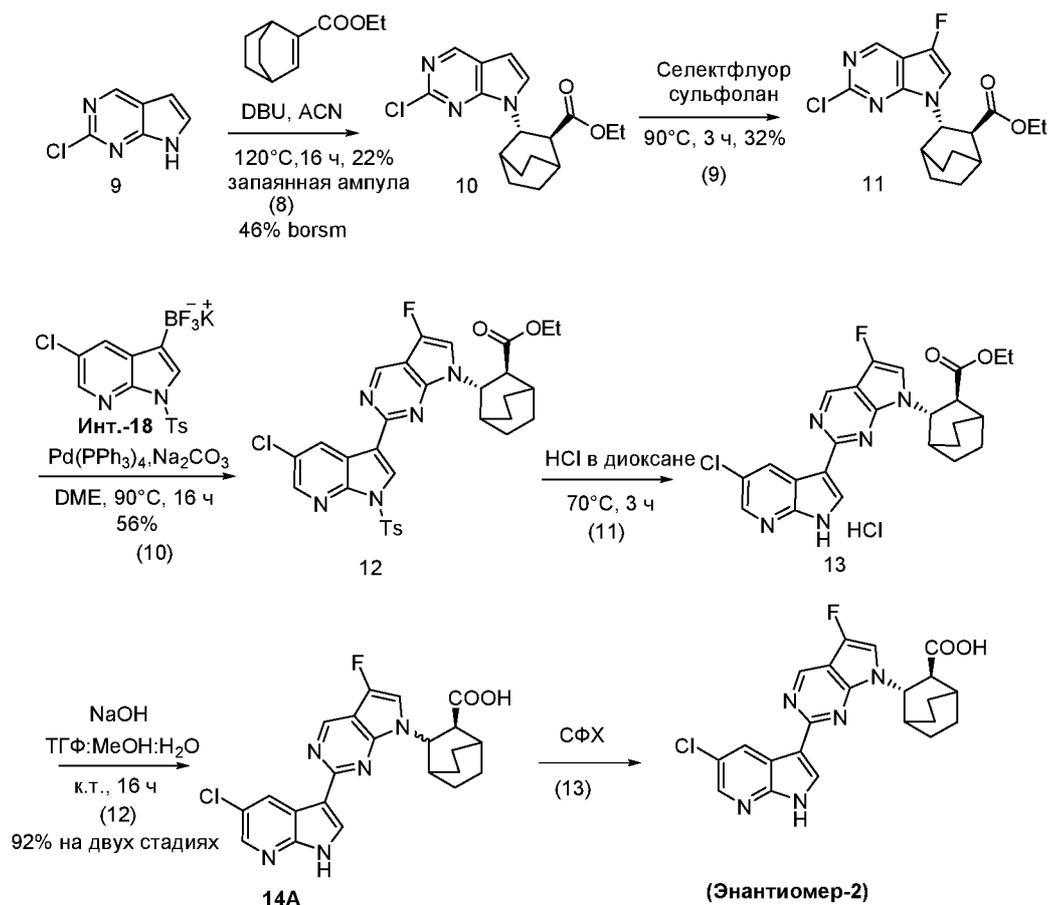
[00396] В герметичной ампуле в раствор этил (2*S*, 3*S*)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (**12**) (3,0 г, 4,83 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли 4*N* хлористый водород в диоксане (15 мл), плотно закрывали крышку в герметичной ампуле и нагревали при 70 °С в течение 3 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл) с образованием желтого осадка, фильтровали и сушили получая гидрохлорид (2*S*, 3*S*)-этил 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (**13**) (2,5 г, соль HCl) в виде желтого твердого вещества. Система ТСХ: 40% этилацетат в петролейном эфире. Rf: 0,2 ЖХМС (ИЭР): m/z 468,0 (M+H)⁺.

(2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновая кислота (**14A**)

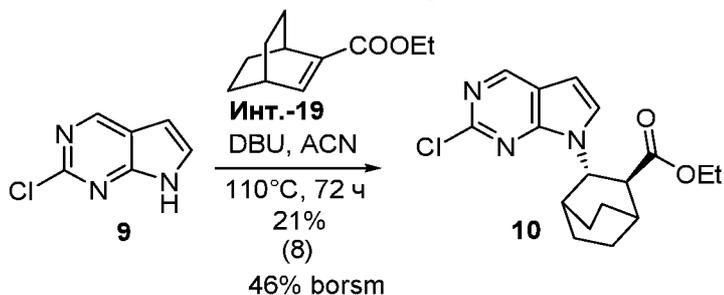


[00397] К перемешиваемому раствору гидрохлорида (2*S*, 3*S*)-этил 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (**13**) (2,5 г, 4,97 ммоль) в ТГФ (30 мл) и MeOH (10 мл) добавляли раствор лития гидроксид H₂O (2,08 г, 49,7 ммоль) в воде (10 мл) при 0 °С, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и неочищенный продукт разбавляли водой (10 мл) и подкисляли 6*N*. HCl, чтобы довести до pH ~ 3 до образования не совсем белого твердого вещества, фильтровали твердое вещество и промывали водой, сушили на воздухе получая (2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновую кислоту (2,0 г, 4,55 ммоль, 94% на двух стадиях) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 424,14 (M+H)⁺

(Энантиомер-2)



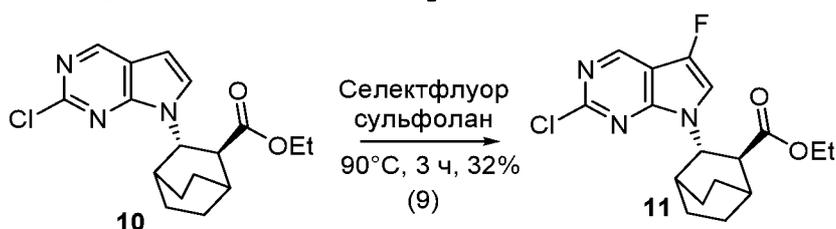
Этил (2S, 3S) – 3– (2–хлор–7Н–пирроло [2, 3–d] пиримидин–7–ил) бицикло [2.2.2] октан–2–карбоксилат (10)



[00398] В запаянной ампуле, к раствору 2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина **9** (15,0 г, 97,7 ммоль) в ACN (150 мл) добавляли DBU (14,85 г, 97,7 ммоль) (наблюдалось изменение окраски раствора с прозрачного до бледно-желтого). Затем добавляли (1S, 4S) – этилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-2-карбоксилат **интермедиат-19** (19,34 г, 107,49 ммоль) при той же температуре и нагревали при 110°C в течение 24 ч. Затем ACN удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и

фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром (~ 100 мл) и фильтровали для отделения непрореагировавшего исходного материала **9**, и твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (50 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении и полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией с использованием 100–200 диоксида кремния и элюировали 5% этилацетатом в петролейном эфире, чтобы выделить непрореагировавший исходный материал **интермедиат-19** (7 г), и выделить с помощью 15% этилацетата в петролейном эфире требуемый этил-(2*S*, 3*S*) -3-(2-хлор-7*H*-пирроло [2,3-*d*] пиримидин-7-ил) бицикло [2.2.2] октан-2-карбоксилат **10** (7 г, 21,02 ммоль, 21%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 40% EtOAc в петролейном эфире. R_f: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 334,1 (M+H)⁺

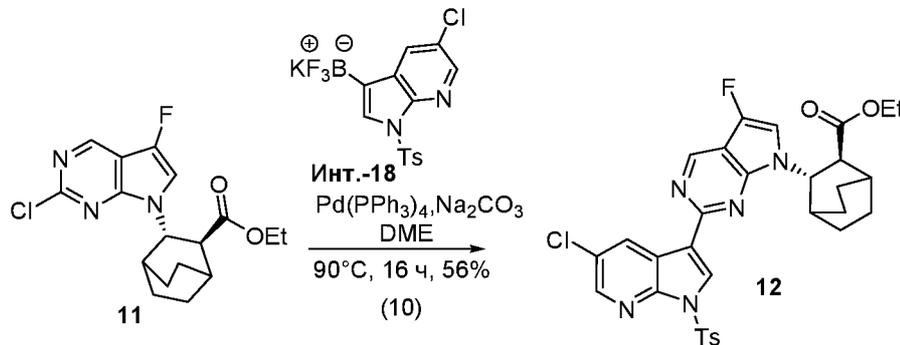
Этил (2*S*, 3*S* -3-(2-хлор-5-фтор-7*H*-пирроло [2,3-*d*] пиримидин-7-ил) бицикло [2.2.2] октан-2-карбоксилат (11)



[00399] К перемешиваемому раствору этил (2*S*, 3*S*)-3-(2-хлор-7*H*-пирроло [2,3-*d*] пиримидин-7-ил) бицикло [2.2.2] октан-2-карбоксилата (**10**) (3 г, 9,00 ммоль) в сульфолане (30 мл) добавляли селекфлуор (3,82 г, 10,8 ммоль) и при комнатной температуре. Реакционную смесь погружали в предварительно нагретую масляную баню и выдерживали при 90 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 75 мл), промывали органический слой водой (30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (35 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение фильтровали через небольшой слой диоксида кремния, используя 7–15% EtOAc в петролейном эфире, и неочищенное вещество после концентрирования повторно очищали колоночной хроматографией с использованием 230–400 диоксида кремния и элюировали соединение 7% этилацетатом в петролейном эфире получая этил-(2*S*, 3*S*)-3-(2-хлор-5-фтор-7*H*-пирроло [2,3-*d*] пиримидин-7-ил) бицикло [2.2.2] октан-2-карбоксилат (**11**) (1,0 г, 2,84 ммоль, 31%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 20% этилацетат в петролейном эфире

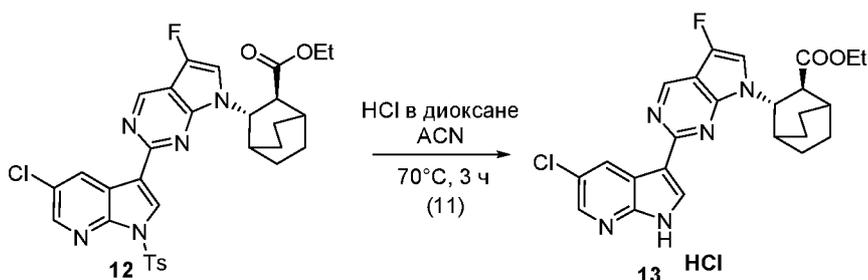
Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 352,0 (M+H)⁺.

(2S, 3S)-этил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил) бицикло [2.2.2] октан-2-карбоксилат (12)



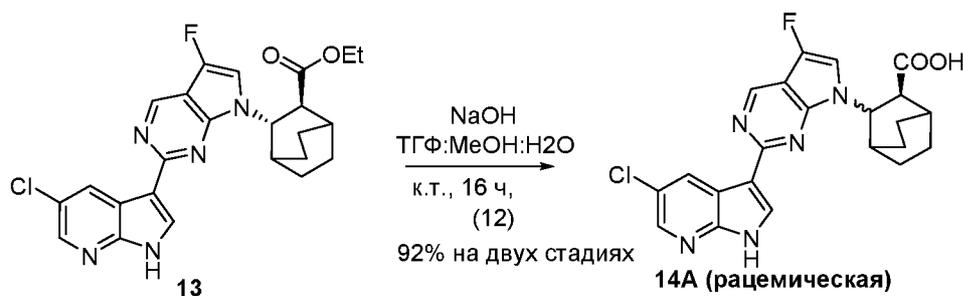
[00400] Перемешиваемый раствор (2S, 3S)-3-(2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил) бицикло [2.2.2] октан-2-карбоксилата (**3**) (3 г, 8,54 ммоль), **интермедиата-18** (7,747 г, 18,8 ммоль) и карбоната натрия (4,52 г, 42,73 ммоль) в воде (25 мл) и 1,2-DME (100 мл) дегазировали аргоном в течение 15 мин. Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,48 г, 1,28 ммоль) и снова дегазировали аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), объединенные органические продукты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 100-200 диоксида кремния и элюировали соединение 20% этилацетатом в петролейном эфире получая (2S, 3S)-этил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил) бицикло [2.2.2] октан-2-карбоксилат (**12**) (3 г, 4,83 ммоль, выход 56%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 40% EtOAc в петролейном эфире. Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 621,9 (M+H)⁺.

Гидрохлорид (2S, 3S)-этил-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил) бицикло [2.2.2] октан-2-карбоксилата (13)



[00401] В герметичной ампуле в раствор этил (2*S*, 3*S*)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (**12**) (8,0 г, 12,88 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли 4*N* хлористый водород в 1,4-диоксане (25 мл), плотно закрывали крышку и нагревали при 70 °С в течение 3 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл) с образованием желтого осадка, который фильтровали и сушили в вакууме получая гидрохлорид (2*S*, 3*S*) -этил 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (**13**) (7,5 г) в виде желтого твердого вещества. Система ТСХ: 40% этилацетат в петролейном эфире. *R_f*: 0,2 ЖХМС (ИЭР): *m/z* 468,0 (*M*+*H*)⁺.

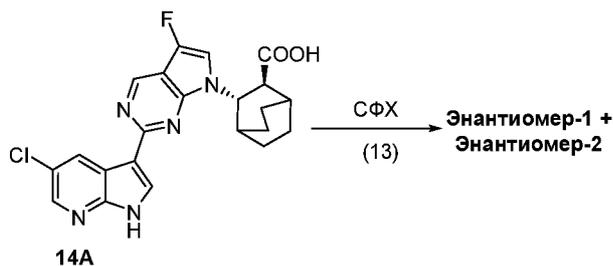
(2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновая кислота (рацемическая) **14A**)



[00402] К перемешиваемому раствору гидрохлорида (2*S*, 3*S*)-этил 3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (**13**) (7,5 г, 14,89 ммоль) в ТГФ (75 мл) и MeOH (25 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (2,97 г, 74,47 ммоль) в воде (25 мл) при 0 °С, затем оставляли смесь нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и неочищенный продукт подкисляли 1 *n*. HCl, чтобы довести pH-3 до образования белого осадка, фильтровали, промывали водой и сушили

на воздухе, получая рацемическую (2S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновую кислоту (5,2 г, 11,84 ммоль, общий выход на двух стадиях 92%) в виде не совсем белого твердого вещества. Примечание: 4% переэстерификации наблюдалось в ЖХМС, позже вместо гидроксида натрия использовали гидроксид лития, где переэстерификация не наблюдалась. Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ. Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 440,14 (M+N)⁺.

(2S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновая

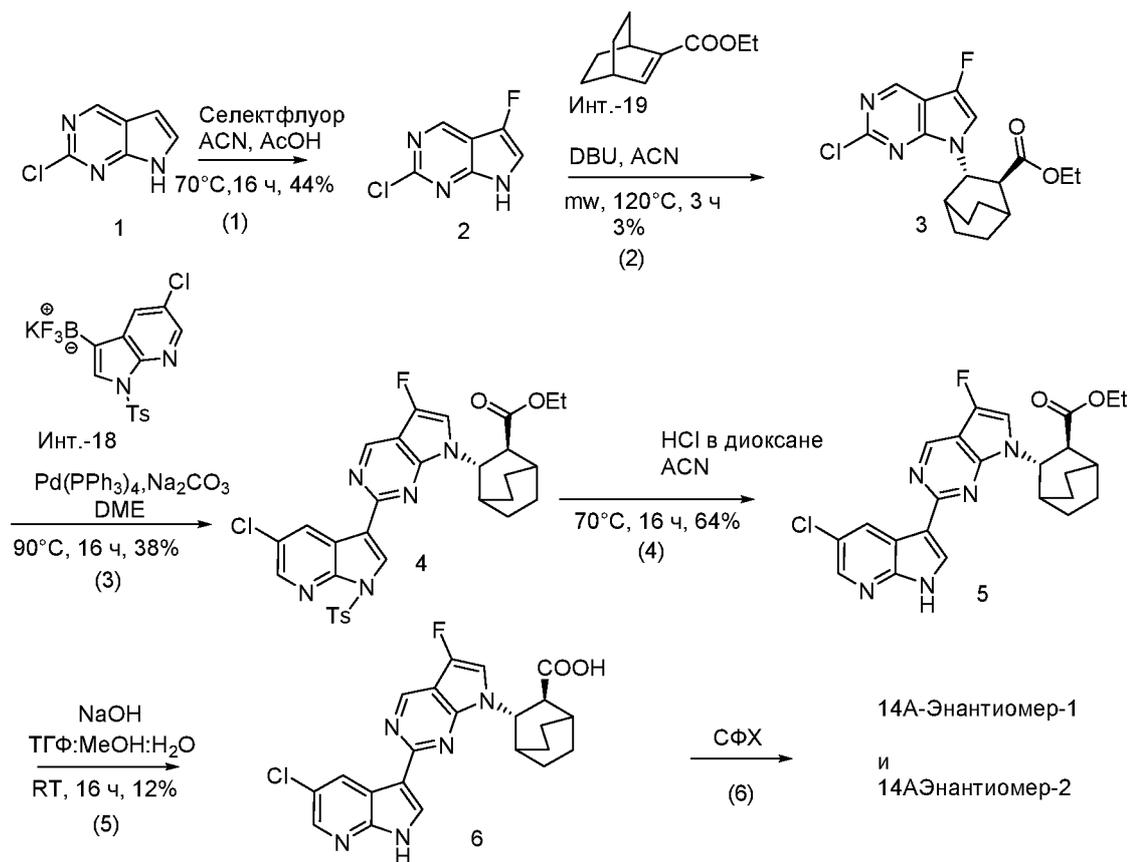


кислота (14A энантиомеры)

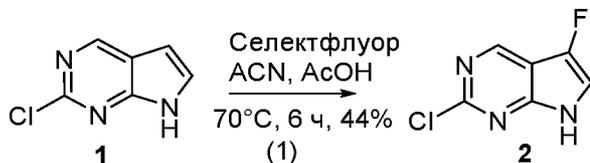
[00403] 3,6 г рацемической (2S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновой кислоты (**14A**) разделяли с помощью хиральной СФХ, используя колонку Chiralcel-OD-H (250 × 30) мм, 5 мкм, получая (2S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновую кислоту (**14A**) (1 г, 95,8% ee) в виде не совсем белого твердого вещества. **Примечание** : 1,0 г/95,8% ee **14A** было повторно очищено с помощью СФХ Chiralcel-AD-H получая (600 мг/99,04% ee) в виде не совсем белого твердого вещества.

Реакционная схема с участием фторирования перед присоединением по Михаэлю

14А Энантимеры 1 и 2



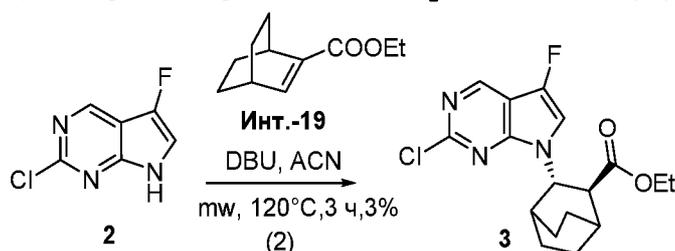
2-Хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (2)



[00404] К перемешиваемому раствору 2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (**1**) (5,0 г, 32,57 ммоль) в ацетонитриле (250 мл) и уксусной кислоте (50 мл) добавляли 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazoniабисцикло[2.2.2]октанбис (**тетрафторборат**) (селектфтор) (17,29 г, 48,85) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 6 ч. После израсходования исходного вещества смесь концентрировали при пониженном давлении, неочищенное соединение разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 250 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃, насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (**2**) (2,45 г, 14,32 ммоль, выход 44%) в виде коричневого твердого вещества. Система ТСХ: 50% EtOAc в петролейном эфире. R_f: 0,6 ЖХМС

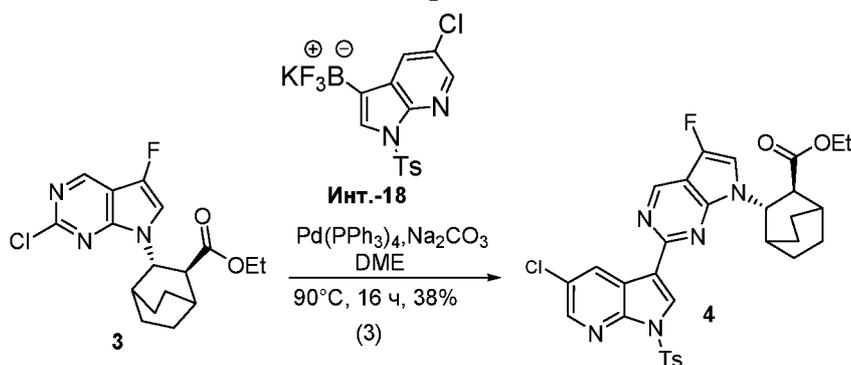
(ИЭР): m/z 172,0 (M+H)⁺.

Этил (2S, 3S)-3-(2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (3)



[00405] В микроволновую виалу сраствором (1S, 4S)-этилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-2-карбоксилата (**интермедиат-19**) (1,157 г, 6,43 ммоль) в ACN (7 мл) добавляли 2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (**2**) (1,0 г, 5,84 ммоль) и DBU (0,887 г, 5,84 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), объединенные органические продукты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией, используя 100–200 силикагель и элюируя соединение 15% этилацетатом в петролейном эфире, получая этил (2S, 3S)-3-(2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (**3**) (50 мг, 0,14 ммоль, 3% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. Примечание: ~ 700 мг интермедиата-19 было выделено обратно. Система ТСХ: 20% EtOAc в петролейном эфире. Rf: 0,6 ЖХМС (ИЭР): m/z 352,1 (M+H)⁺.

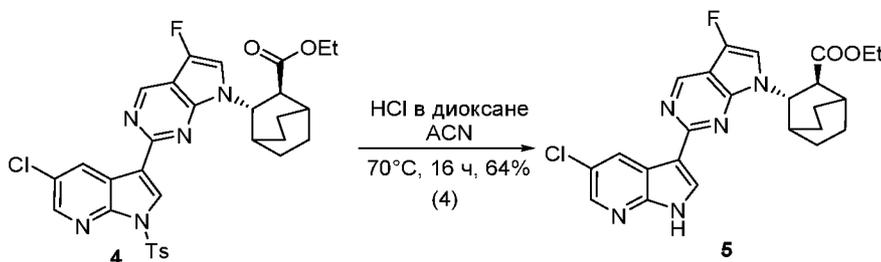
Этил (2S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (4)



[00406] Раствор этил (2S, 3S)-3-(2-хлор-5-фтор-7Н-

пирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил) бицикло [2.2.2] октан-2-карбоксилата **3** (95 мг, 0,2706 ммоль), **интермедиата-18** (334,5 мг, 0,812 ммоль) и водн. 2М раствор карбоната натрия (4 мл) в 1,2-DME (16 мл) дегазировали аргоном в течение 15 минут. Затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (31 мг, 1,3535 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (25 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл) и промывали водой (3 × 15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией с использованием 100-200 диоксида кремния и элюировали соединение 20% этилацетатом в петролейном эфире, получая этил (2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-тозил-1*H*-пирроло) [2,3-*b*] пиридин-3-ил)-5-фтор-7*H*-пирроло [2,3-*d*] пиримидин-7-ил) бицикло [2.2.2] октан-2-карбоксилат **4** (65 мг, 0,1046 ммоль, выход 38,6%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 30% EtOAc в петролейном эфире. Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 622,42 (M+H)⁺.

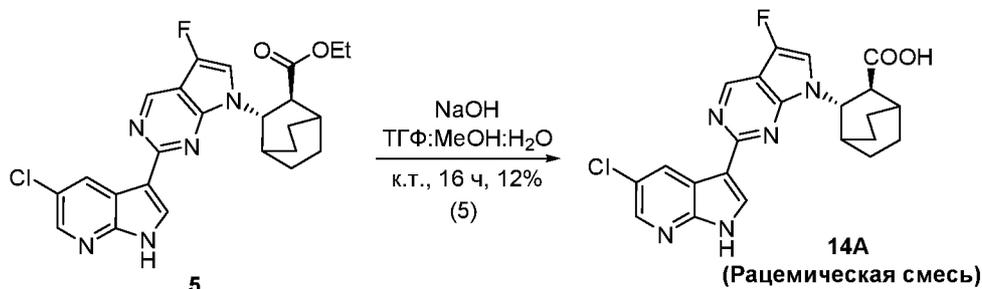
Этил (2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло [2,3-*b*] пиридин-3-ил)-5-фтор-7*H*-пирроло [2,3-*d*] пиримидин-7-ил) бицикло [2.2.2] октан-2-карбоксилат) (5)



[00407] К перемешиваемому раствору этил (2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло [2,3-*b*] пиридин-3-ил)-5-фтор-7*H*-пирроло [2,3-*d*] пиримидин-7-ил) бицикло [2.2.2] октан-2-карбоксилата **4** (65 мг, 0,1046 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 4*n* хлористый водород в диоксане (1 мл) при комнатной температуре и нагревали при 70 °C в течение 16 ч в закрытой ампуле. После завершения реакции, по ТСХ, летучий растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали 10% метанолом в дихлорметане (2 × 50 мл) и промывали органический слой насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая этил (2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-хлор-1*H*-пирроло [2,3-*b*] пиридин-3-ил)-5-фтор-7*H*-пирроло [2,3-*d*] пиримидин-7-

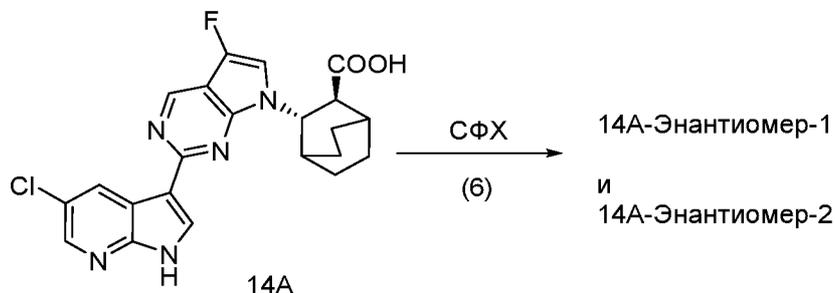
ил) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат) (**5**) (31 мг, 0,066 ммоль, выход 64%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ. Rf: 0,4 ЖХМС (ИЭР): m/z 468,21 (M+H)⁺.

(2S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновая кислота (14A, рацемическая смесь)



[00408] К перемешиваемому раствору этил (2S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата) (**5**) (25 мг, 0,0535 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (1 мл) добавляли раствор 2M натрия гидроксид (1 мл) при 0 °С. Затем смесь оставляли до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Концентрировали летучие вещества при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая (2S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновую кислоту (**14A**) (рацемическая смесь) (3,0 мг, 0,0068 ммоль, 12%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ. Rf: 0,3 ЖХМС (ИЭР): m/z 440,21 (M+H)⁺.

(2S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновая кислота (14A энантиомеры 1 и 2)



[00409] 100 мг (2S, 3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновой кислоты (**14A**) (рацемическая смесь) растворяли в ацетонитриле, этаноле и дихлорметане, и разделяли на энантиомеры с помощью TharCФХ-200-005 и с

использованием колонки Chiralcel-OD -H (250 × 30) мм, 5 мкм и элюировали 100% метанолом. Энантиомерные фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, сушили, получая 14А ЭНАНТИОМЕР1 (20 мг) и 14А ЭНАНТИОМЕР2 (20 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

Условия препаративного сверхкритического флюидного хирального разделения (СФХ):

Колонка/размеры: Chiralcel OD-H (250 X30) мм, 5мкм

% CO₂: 65,0%

% Со-растворителя: 35,0% (100% метанол)

Общая скорость потока: 70,0 г/мин

Противодавление: 100,0 бар

УФ: 273 нм

Время прохода: 3,6 мин

Нагрузка/Инъекция: 1,7 мг

Растворимость: АСН+ДХМ+этанол

Общее количество инъекций: 60

Условия препаративного сверхкритического флюидного хирального разделения (СФХ):

Колонка/размеры: Chiralcel OD-H (250 X30) мм, 5мкм

% CO₂: 65,0%

% Со-растворителя: 35,0% (100% метанол)

Общая скорость потока: 70,0 г/мин

Противодавление: 100,0 бар

УФ: 273 нм

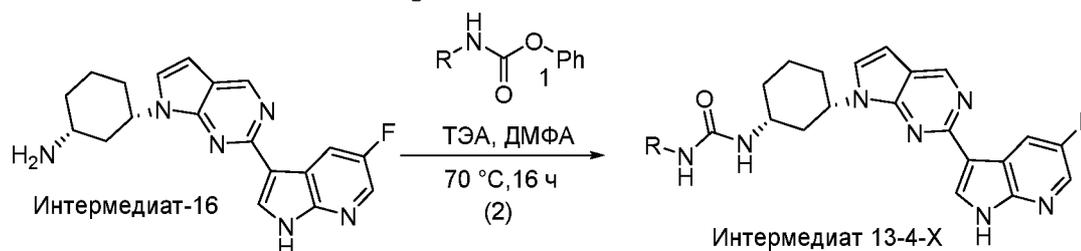
Время прохода: 3,6 мин

Нагрузка/Инъекция: 1,7 мг

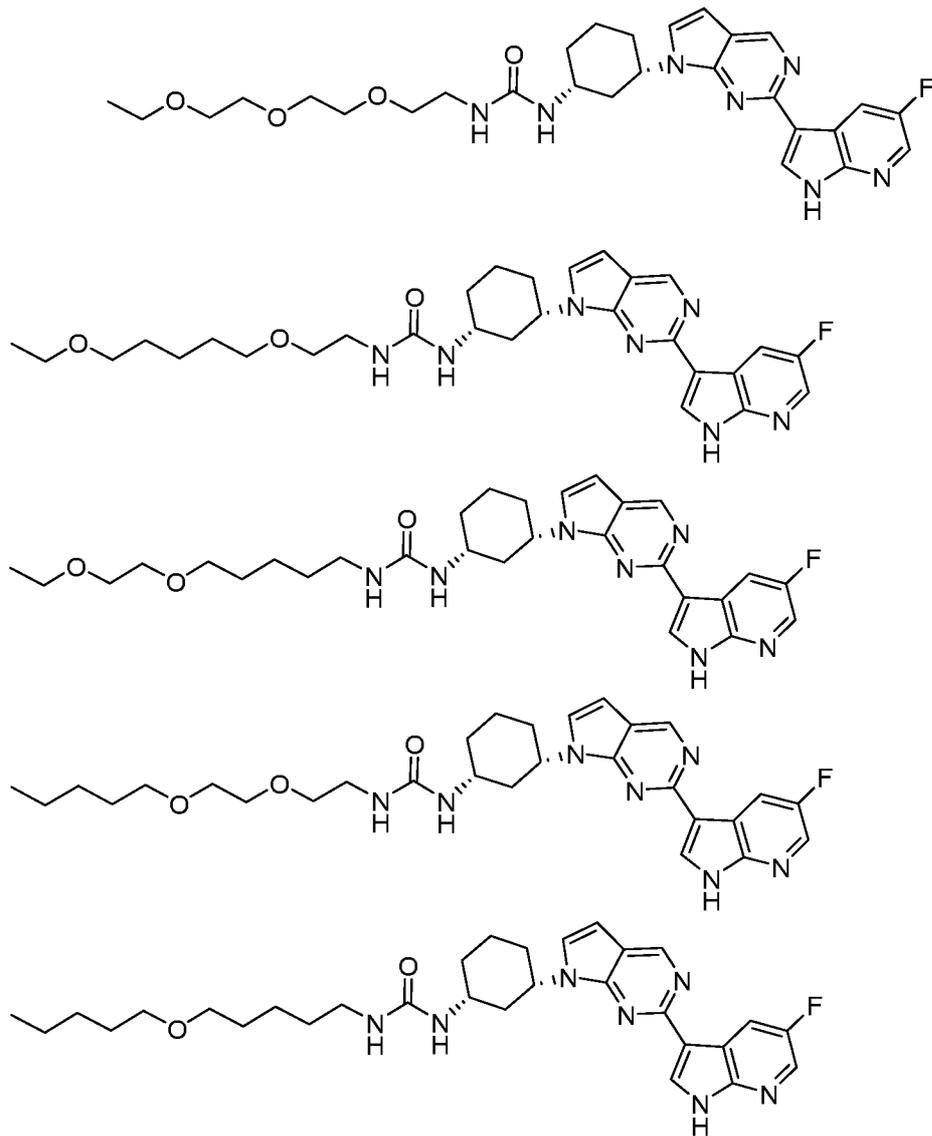
Растворимость: АСН+ДХМ+этанол

Общее количество инъекций: 60

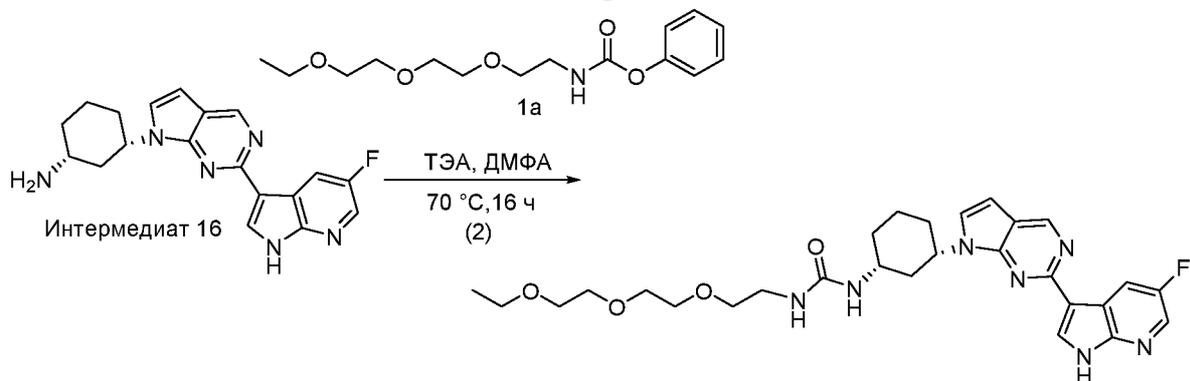
Получение интермедиата 13-4-X и конечных соединений, полученных из данного интермедиата.



Целевые Соединения



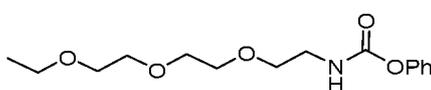
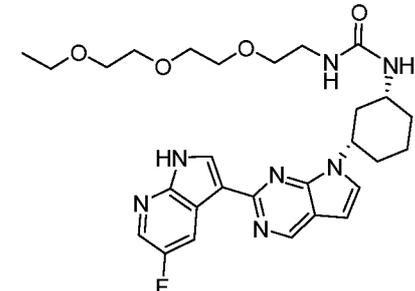
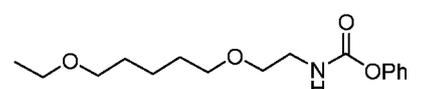
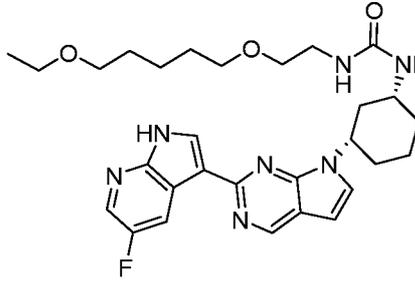
1-(2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)этил)-3-((1R,3S)-3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)мочевина (интермедиат-4-06)

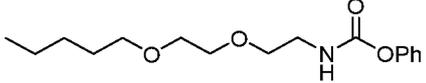
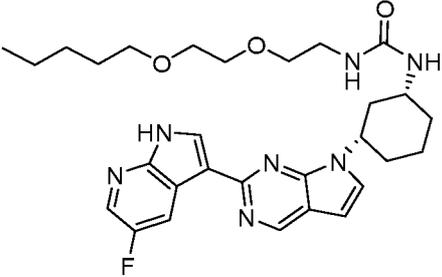
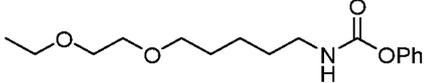
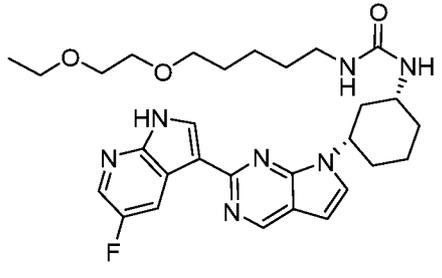
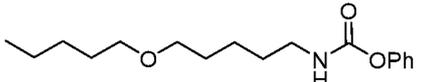
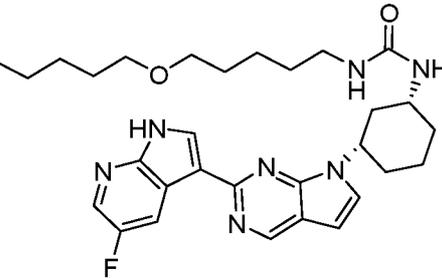


[00410] К перемешиваемому раствору (1R,3S)-3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексан-1-амина **интермедиата 16** (70 мг, 0,20 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) добавляли триэтиламин (0,3 мл, 2,0 ммоль)

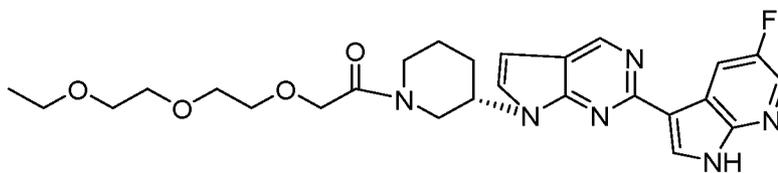
и фенил (2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)этил)карбамат (**1a**) (89 мг, 0,3 ммоль) при 0 °С, затем перемешивали при 80°С в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение, которое очищали препаративной ВЭЖХ получая 1-(2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)этил)-3-((1R, 3S)-3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)мочевину (20 мг, 0,036 ммоль, 18%) в виде не совсем белого твердого вещества.

[00411] Данную синтетическую схему также использовали, используя Интермедиат 16, но различные карбаматы (RNHCOOPh), и получая серию конечных соединений (с выходом около 8-19%). Таблица, показывающая данные промежуточные соединения и конечные соединения, представлена ниже.

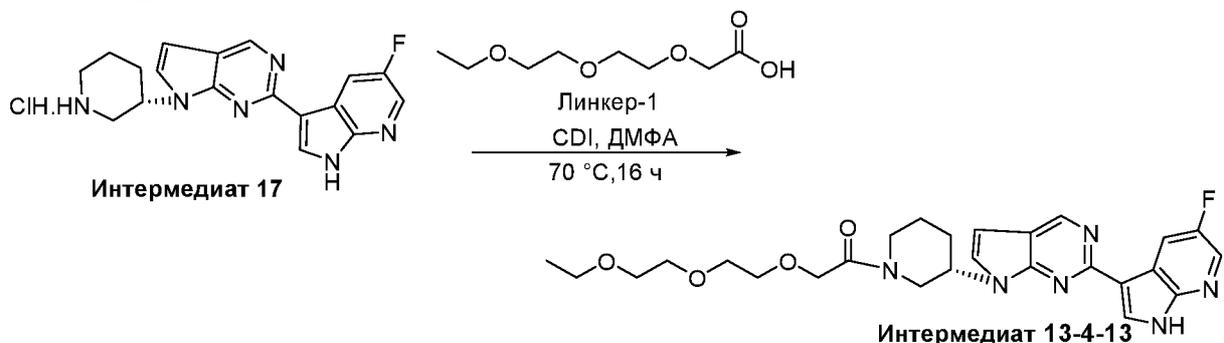
Интермедиат 16	RNHCOOPh (# 1)	Конечное соединение
(70 мг, 0,20 ммоль)	 <p>получено из Боковой цепи-2 (89 мг, 3,0 ммоль)</p>	 <p>МС (ИЭР): m/z 554,4 (M+H)⁺</p>
(75 мг, 0,21 ммоль)	 <p>получено из Боковой цепи-19 (48 мг, 0,16 ммоль)</p>	 <p>МС (ИЭР): m/z 552,4 (M+H)⁺</p>

(50 мг, 0,14 ммоль)	 получено из Боковой цепи-23 (59 мг, 0,2 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 552,4 (M+H) ⁺
(70 мг, 0,2 ммоль)	 получено из Боковой цепи-15 (48 мг, 0,16 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 552,3 (M+1) ⁺
(75 мг, 0,21 ммоль)	 получено из Боковой цепи-36 (63 мг, 0,214 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 550,4 (M+1) ⁺

Синтез промежуточного соединения 13-4-13



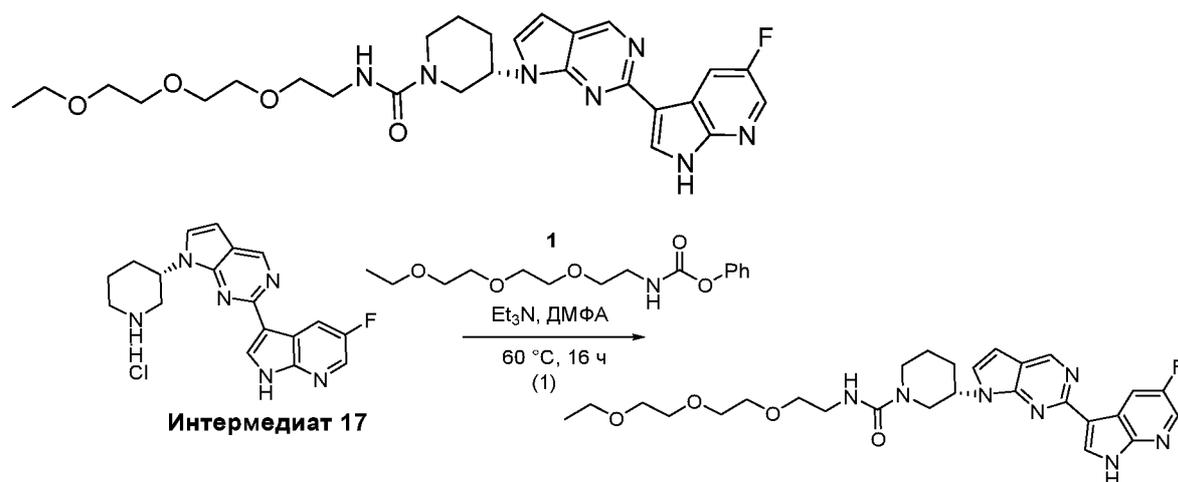
(S) -2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)-1-(3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он



[00412] К перемешиваемому раствору гидрохлорида (S)-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7-(пиперидин-3-ил)-7H-

пирроло[2,3-d]пиримидина, **Интермедиат 17** (50 мг, 0,13 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)уксусную кислоту (**боковая цепь 1**) (34 мг, 0,177 ммоль), НАТУ (92 мг, 0,241 ммоль) и диизопропилэтиламин (62 мг, 0,483 ммоль) при 0 °С, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом препаративной ВЭЖХ получая (S)-2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)-1-(3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (**интермедиат 13-4-13**) (23 мг, 0,045 ммоль, 34% выхода) в виде коричневой липкой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 511,41 (M+H)⁺.

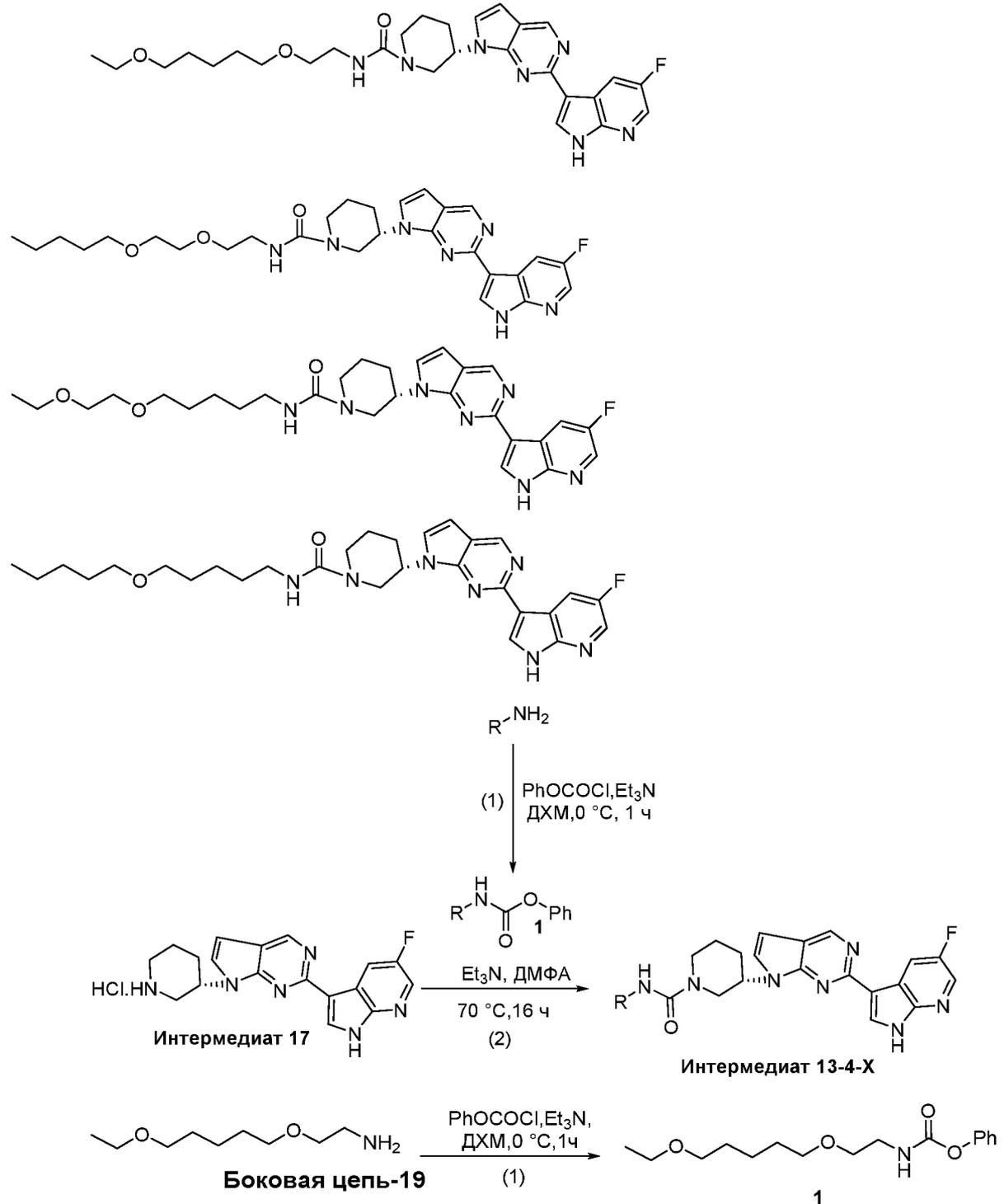
Синтез (S)-N-(2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)этил)-3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксамид



[00413] К перемешиваемому раствору гидрохлорида (S)-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7-(пиперидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина, **интермедиат 17** (100 мг, 0,268 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли фенил (2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)этил)карбамат (96 мг, 0,322 ммоль) и триэтиламин (0,11 мл, 0,805 ммоль), затем перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл) и промывали ледяной водой (2 × 75 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение

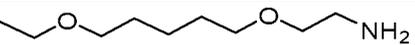
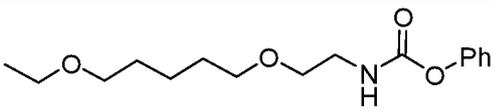
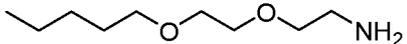
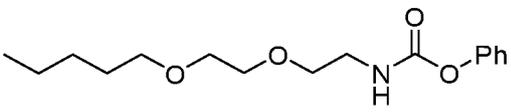
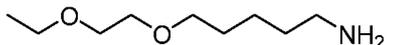
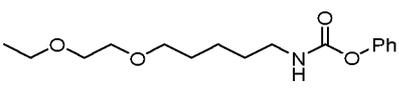
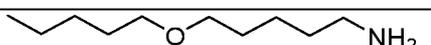
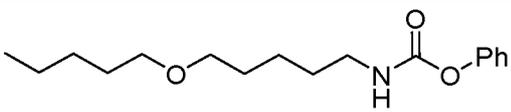
очищали путем очистки на колонке Грейс путем элюирования 54% ацетонитрила в 0,1% муравьиной кислоты в воде получая (S)-N-(2-(2-(2-этоксиэтокс)этокс)этил)-3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксамид (20 мг, 0,037 ммоль, выход 14%) в виде темно-коричневого липкого твердого вещества. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. Rf: 0,5 ЖХМС (ИЭР): m/z 540,13 (M+H)⁺.

Соединения, полученные из интермедиата 013

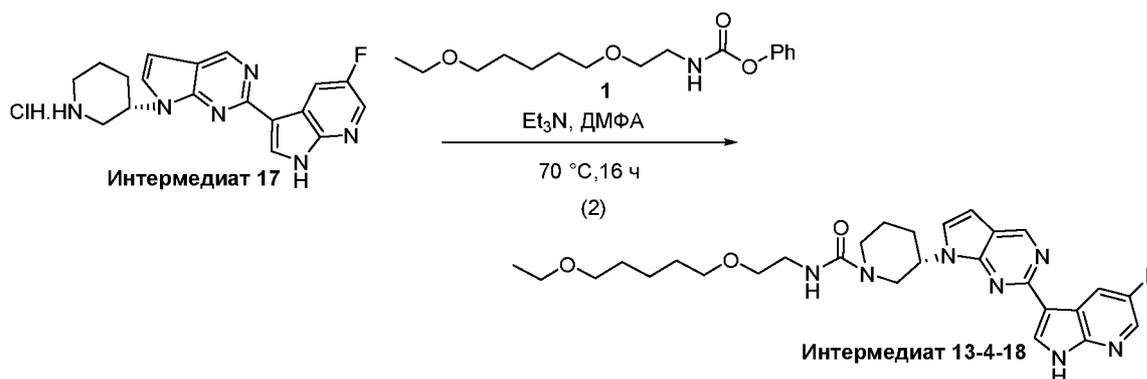


этоксипентил)окси)этан-1-амина (**боковая цепь-19**) (260 мг, 1,48 ммоль) в дихлорметане добавляли триэтиламин (0,6 мл, 4,44 ммоль) и фенолхлорформиат (460 мг, 2,96 ммоль) при 0 °С, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали избытком дихлорметана (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение-1 (330 мг, 1,11 ммоль, 75%) в виде бледно-желтой жидкости.

[00415] Ряд дополнительных соединений был получен с использованием данной общей схемы реакции, но с различными боковыми цепями. Выход находился в диапазоне от 35–75%.

R-NH ₂	Соединение-1
 <p>Боковая цепь-19 (260 мг, 1,48 ммоль)</p>	 <p>МС (ИЭР): m/z 296,1 (M+H)⁺</p>
 <p>Боковая цепь-23 (200 мг, 1,15 ммоль)</p>	 <p>МС (ИЭР): m/z 296,1 (M+H)⁺</p>
 <p>Боковая цепь-16 (500 мг, 2,857 ммоль)</p>	 <p>МС (ИЭР): m/z 296,1 (M+H)⁺</p>
 <p>Боковая цепь-36 (250 мг, 1,44 ммоль)</p>	 <p>МС (ИЭР): m/z 294,1 (M+H)⁺</p>

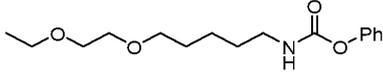
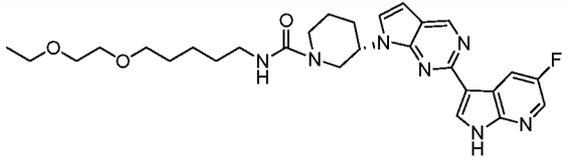
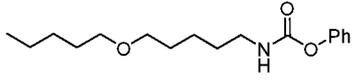
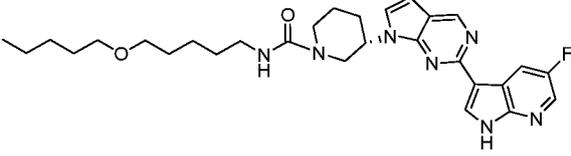
(S)-N-(2-(5-этоксипентил)окси)этил)-3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксамид (интермедиат 13-4-18)



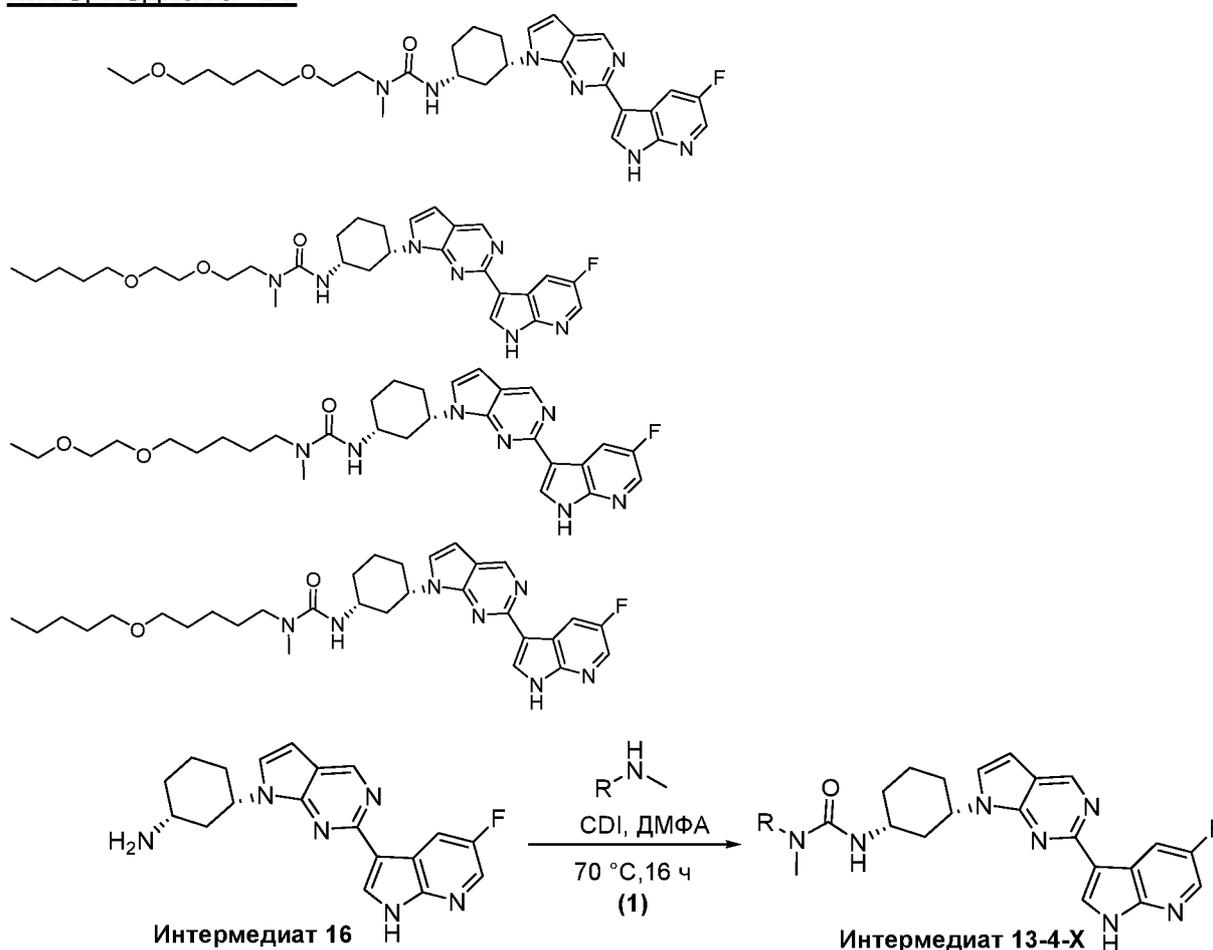
[00416] К перемешиваемому раствору гидрохлорида (S)-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7-(пиперидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина, **Интермедиат 17** (75 мг, 0,201 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) добавляли триэтиламин (0,28 мл, 2,01 ммоль) и фенил (2-((5-этоксипентил)окси)этил)карбамат (**1**) (88 мг, 0,30 ммоль) при 0 °С, затем перемешивали при 80°С в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение, которое очищали препаративной ВЭЖХ получая (S)-N-(2-((5-этоксипентил)окси)этил)-3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидина 1-карбоксамид (**интермедиат 18**) (20 мг, 0,036 ммоль, 18%) в виде не совсем белого твердого вещества.

[00417] Ряд дополнительных соединений получали взаимодействием интермедиата 17 с другим амином. Выходы на данной стадии находились в диапазоне от 18–37%.

Интермедиат-17	R-NH ₂	Интермедиат-13-4-X
(75 мг, 0,201 ммоль)	 (83 мг, 0,282 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 538,38 (M+H) ⁺
(60 мг, 0,161 ммоль)	 (52 мг, 0,177 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 538,48 (M+H) ⁺

(75 мг, 0,201 ммоль)	 (65 мг, 0,221 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 538,48 (M+1) ⁺
(75 мг, 0,201 ммоль)	 (65 мг, 0,221 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 536,5 (M+1) ⁺

Дополнительные соединения, полученные с использованием интермедиата 13

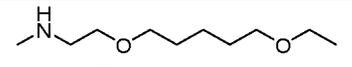
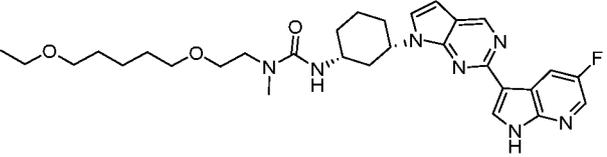
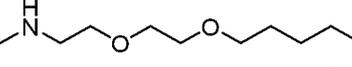
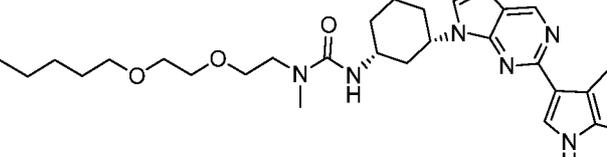
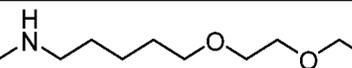
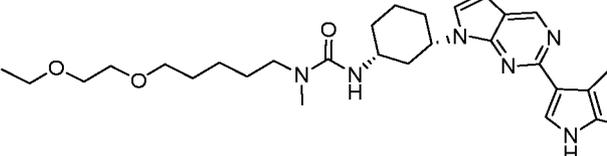
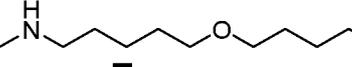
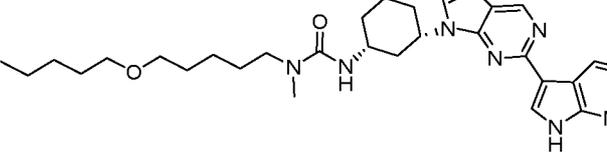


[00418] К перемешиваемому раствору (1R,3S)-3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексан-1-амин (**интермедиат 16**) (70 мг, 0,2 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 2-((5-этоксипентил)окси)-N-метилэтан-1-амин (**боковая цепь-20**) (38 мг, 0,2 ммоль) и карбонилдиимдазол (48 мг, 0,3 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические

слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ получая 1-(2-((5-этоксипентил)окси)этил)-3-((1R, 3S)-3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-1-метилмочевину (**интермедиат 13-4-17**) (26 мг, 23%) в виде почти белого твердого вещества.

[00419] Ряд соединений получали, используя схему, представленную выше, и приводя интермедиат 16 в контакт с различными боковыми цепями, с общими выходами в диапазоне 4-23%.

[00420] Другие конкретные соединения, раскрытые в данном

Интермед иат 16 (70 мг, 0,2 ммоль)	 Боковая цепь-20 (38 мг, 0,2 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 566,4 (M+H) ⁺
(50 мг, 0,14 ммоль)	 Боковая цепь-24 (27 мг, 0,14 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 566,20 (M+H) ⁺
(80 мг, 0,22 ммоль)	 Боковая цепь-16 (52 мг, 0,27 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 566,4 (M+H) ⁺
(70 мг, 0,2 ммоль)	 Боковая цепь-3 (38 мг, 0,2 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 564,4 (M+H) ⁺

документе, были синтезированы с использованием схем реакций, как описано выше, с использованием соответствующих исходных материалов и боковых цепей. Масс-спектры соединений, раскрытых в данном документе, представлены ниже в таблице Е.

Таблица Е

Соедине ние №	МС (ИЭР): m/z	A1	339,39	B1	339,39
---------------------	---------------------	----	--------	----	--------

B2	353, 38
A2	340, 35
B3	340, 38
C1	339, 42
A3	312, 3
A4	353, 45
A5	326, 36
B4	312, 3
B5	326, 39
C2	353, 42
C3	340, 3
A6	369, 3
A7	383, 38
A8	473, 4
A9	409, 39
C4	312, 3
C5	326, 39
A10	397, 44
A11	459, 45
A12	454, 8
B6	341, 4
A13	412, 98
A14	427, 37
A15	423, 41
A16	397, 41
B7	397, 47
B8	473, 4
B9	313, 93
A17	426, 4
A18	487, 44
A19	427, 37
B10	382, 93
B11	382, 93
B12	355, 4
B13	328, 34
A20	399, 39
B14	459, 38
B15	380, 35
B16	366, 32

B17	380, 35
B18	324, 34
B19	380, 45
B120	406, 38
B20	394, 37
B21	366, 42
B22	366, 42
B121	434, 4
B23	338, 37
B24	379, 93
B122	406, 32
B123	406, 29
B25	539, 15
B26	553, 5
B28	525, 09
B29	568, 4
B30	539, 1
B31	540, 13
B32	511, 41
B39	523, 36
B43	523, 36
B46	539, 44
B47	539, 44
B48	380, 24
B49	550, 4
B50	521, 4
B51	408, 29
B53	380, 27
B125	622, 33
B126	468, 47
B127	440, 35
B124	422, 13
B128	450, 25
B130	453, 22
B131	424, 14
B132	440, 48
B133	440, 28
B52	523, 1
B136	455, 9

B137	456
B138	424
B139	424
B140	422
B141	453
B142	483
B145	498
B146	510
B147	483
B148	510, 1
B149	469
B150	482
B160	498
B161	472
B162	488
B163	420
B164	472
B165	498
C6	367, 1
C7	340
C8	340, 1
C9	325, 09
B166	453
B167	411, 18
B168	468
B169	483, 2
B170	512, 2
C10	326
C11	339
B171	482
B172	511
B173	486, 2
B174	500, 1
B54	411
B55	369, 1
C12	339, 1
C13	397
C14	354
C15	355, 1

C16	368,1
C17	368
B56	422,1
B151	474
B152	484
B153	470
B154	498
C18	396,1
B57	408,2
B175	448,1
B176	511
B177	502
B178	526
B179	472
B58	411
B59	422,1
B180	476,1
B181	511
B182	526
B183	516
B60	369,1
B61	426
B62	426,1
B63	440
B64	351,1
B65	408,1
B66	442
B67	408
B68	408
B69	351,1
B70	422,1
B71	394,1
B72	428

B73	476
B74	462
B184	539
B75	440,2
B76	369,1
B77	426
B185	532
B186	511
B187	497
B78	469,1
B79	408,1
B80	422,1
B81	442
B82	441
B188	453
B83	428
B191	447
B192	508
B193	487
B194	453
B196	466,14
B197	479
B198	404
B199	433,1
B200	434
B84	368
B201	536
B202	515
B203	511
B85	426
B86	440
B204	493,28
B205	405

B206	420
B207	494
B87	414
B209	422
B210	628
B88	456
B211	516,9
B212	532,9
B89	412
B90	440
B91	428
B92	441
B93	427
B94	427
B95	427,28
B214	431,07
B215	459,12
B216	474,28
B217	502,34
B218	447,07
B219	475,29
B96	490,27
B97	417,31
B220	524,29
B221	451,29
B98	440,23
B222	422,25
B101	548,32
B99	412,03
B102	530,3
B103	412,2
B144	440,3

Пример 3: Данные по выбранным соединениям

[00421] Как можно видеть ниже, многие из описанных в данном документе соединений продемонстрировали положительное влияние на выживание инфицированных A/PR/8/34 клеток и ингибирующее действие на репликацию вируса гриппа A/PR/8/34.

In vitro противовирусные анализы

[00422] Противовирусные анализы для гриппа:

[00423] Ингибирование вызванных вирусом цитопатических эффектов (CPE) и жизнеспособности клеток после репликации гриппа типа А (штамм А/PR/8/34, ATCCVR-95) или гриппа типа В (адаптированный к культуре клеток штамм В/Lee/40, ATCCVR-1535) в клетках MDCK (эпителиальные клетки почек самок кокер-спаниеля, ATCCCL-34) измеряли по восстановлению красителя ХТТ (Appleyard et al. J Antimicrob Chemother. 1 (4 Suppl): 49-53, 1975 и Shigeta et al. Antimicrob Agents Chemother. 41 (7): 1423-1427, 1997). Клетки MDCK (1×10^4 клеток на лунку) выращивали до образования монослоев в 96-луночных планшетах плоским дном для тканевых культур с использованием минимальной основной среды Дульбекко (DMEM) с добавлением 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (FBS), 2 мМ L-глутамина, 100 Е/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 1 мМ пирувата натрия и 0,1 мМ NEAA в объеме 100 мкл на лунку. В день проведения анализа монослой клеток трижды промывали DPBS. Вирусы были получены из ATCC и выращены в клетках MDCK для получения исходных пулов вирусов. Испытуемые соединения разводили в среде для анализа (DMEM, 2 мМ L-глутамина, 100 Е/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 50 нг/мл ТРСК-обработанного трипсина, 0,1 мМ NEAA и 1 мМ пирувата натрия) в 2 раза от желаемой начальной концентрации и серийно разбавляли. Тестируемое соединение добавляли при 100 мкл на объем лунки в трех повторностях для эффективности, в двух повторностях для цитотоксичности и в одну лунку на концентрацию для колориметрической оценки непосредственно перед добавлением разбавленного вируса. Рибавирин и осельтамивир карбоксилат оценивались параллельно как контрольные соединения. Предварительно титрованную аликвоту вируса вынимали из морозильника (-80 °С) и быстро оттаивали в шкафу биологической безопасности. Вирус разводили в среде для анализа таким образом, чтобы количество вируса, добавляемого в каждую лунку в объеме 100 мкл, было таким количеством, которое было определено как обеспечивающее от 85 до 95% гибели клеток через 4 дня после заражения. Клеточные контроли, содержащие одну среду, инфицированные вирусом контроли, содержащие среду и вирус, контроли цитотоксичности, содержащие среду, и каждое следующее вещество инкубировали при 37 °С, 5% CO₂ в течение четырех дней ингибирование CPE (повышение жизнеспособности клеток) измеряли по восстановлению формазанового красителя ХТТ после 4-часовой

инкубации при 37°C и измеряли спектрофотометрически при 450 нм, с650 нм в качестве эталонной длины волны с использованием программного обеспечения Softmax Pro 4.6. Процент снижения СРЕ в лунках, инфицированных вирусом, и процент жизнеспособности клеток в лунках с неинфицированным лекарственным контролем рассчитывали с помощью анализа соответствия четырех параметров с использованием Microsoft Excel XLfit4.

[00424] Анализ связывания РВ2 предназначен для гомогенного, высокопроизводительного анализа связывания/вытеснения, предназначенного для определения IC₅₀ ингибиторов РВ2. Принцип анализа основан на конкурентном вытеснении флуоресцентного зонда (аналоги м7GTP) из его комплекса сРВ2 ингибитором РВ2. Вкратце, очищенный РВ2 инкубировали с аналогами флуоресцентного м7GTP и тестируемые ингибиторы добавляли в реакционные смеси. Замена флуоресцентного м7GTP была записана с помощью Perkin ElmerEnvision.

[00425] Данные по ряду соединений представлены ниже в таблице F. Сродство к РВ2 гриппа, причем IC₅₀ обозначено следующим образом: ++++: IC₅₀, <1 мкМ; +++: IC₅₀, 1-10 мкМ; ++: IC₅₀, 10-100 мкМ; +: IC₅₀, > 100 мкМ

Таблица F

Соединение №	Сродство к РВ2 гриппа, IC ₅₀
A1	++
B1	++
B2	++
A2	++
B3	+
C1	++
A3	+++
A4	++
A5	++
B4	++
B5	++
C2	+
C3	+
A6	++
A7	++
A8	+
A9	++
C4	+

C5	+
A10	++
A11	++
A12	+
B6	++
A13	+
A14	+++
A15	+
A16	+
B7	+
B8	+
B9	+
A17	+++
A18	+
A19	++
B10	+
B11	++
B12	++
B13	++
A20	+++
B14	++

B15	+++
B16	+++
B17	++++
B18	++
B19	+++
B120	++++
B20	++
B21	+++
B22	+++
B121	++
B23	++
B24	++++
B122	+++
B123	+++
B25	+++
B26	++
B27	++
B28	++
B29	++
B30	++
B31	++
B32	++
B33	++
B34	+
B35	++
B36	+
B37	+
B38	+
B39	++
B40	+
B41	++
B42	+
B43	+
B44	+
B45	++
B46	++
B47	+
B48	+++
B49	+
B50	+
B51	+
B53	+++
B125	+
B126	+
B127	++++

B124	+++
B128	++
B129	++
B130	+++
B131	++++
B132	++++
B133	++++
B134	+
B135	++++
B100	++
B52	+
B136	+++
B137	++++
B138	++++
B139	+++
B140	++++
B141	+++
B142	++++
B143	++++
B144	++++
B145	++++
B146	+++
B147	+++
B148	+++
B149	+++
B150	+++
B160	+++
B161	++++
B162	++++
B163	++++
B164	++++
B165	+++
C6	++
C7	++
C8	++
C9	++
B166	++
B167	+++
B168	+++
B169	++++
B170	++
C10	+
C11	+
B171	+++
B172	+

B173	+++
B174	++
B54	+++
B55	+
C12	+
C13	+
C14	+
C15	+
C16	+
C17	+
B56	++
B151	++++
B152	++
B153	++++
B154	++
B57	++
B175	++++
B176	++
B177	++
B178	++
B179	++++
B58	++
B59	++
B180	++
B181	+++
B182	+++
B183	++
B60	++
B61	+++
B62	+
B63	++
B65	+++
B66	++
B67	++
B68	+++
B69	++
B70	++
B71	++++
B72	++++
B73	++
B74	++++
B184	++
B75	++
B76	++
B77	++

B185	+
B186	++++
B187	+++
B78	+
B79	+
B80	+
B81	+
B82	++
B188	+++
B189	+++
B190	+++
B83	+++
B191	++++
B192	++++
B193	++++
B194	+++
B195	++
B196	+++
B197	++++
B198	++
B199	++
B200	++
B84	+++
B201	+
B202	+
B203	++
B85	+++
B86	+++
B204	++++
B205	+++
B206	+++
B207	++++
B208	+++
B87	++++
B209	+++
B210	+++
B88	+
B211	+++
B212	+++
B89	++++
B90	+
B91	++++
B92	++
B93	+++
B94	++

B95	++
B213	++++
B214	+++
B215	+
B216	+++
B217	+
B218	+
B219	+
B96	+
B97	+

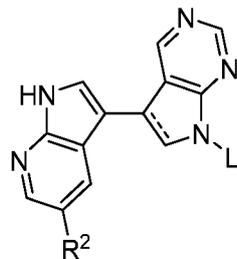
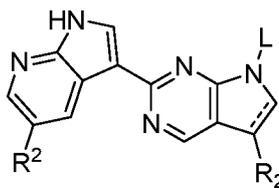
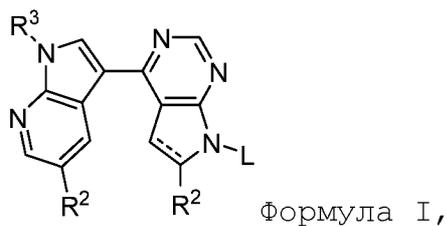
B220	++
B221	+++
B98	+
B222	++++
B101	+
B99	++++
B102	+
B103	++++

[00426] Все ссылки, представленные в данном документе, включены в него в полном объеме посредством ссылки. Используемые в данном документе все сокращения, символы и условные обозначения соответствуют тем, которые используются в современной научной литературе. См., например, Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997.

[00427] Следует понимать, что, хотя раскрытие было описано в связи с его подробным описанием, вышеприведенное описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения объема раскрытия, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру любой из Формул:



где пунктирная линия представляет собой простую или двойную связь, L представляет собой: i) H, ii) $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкил- $OCONR_2$, $-C_{1-6}$ алкил- $CONR_2$, C_{1-6} алкил- CO_2R , C_{1-6} алкил- COR , C_{1-6} алкил- $NRC(O)NR_2$, C_{1-6} алкил- $NRC(O)OR$, C_{1-6} алкил- $NRC(O)R$ и C_{1-6} алкил- NR_2 , при этом C_{2-6} алкил может необязательно включать двойную связь; iii) C_{5-6} циклоалкил- $OCONR_2$, C_{5-6} циклоалкил- $CONR_2$, C_{5-6} циклоалкил- CO_2R , C_{5-6} циклоалкил- COR , C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)NR_2$, C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)OR$, C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)R$ и C_{5-6} циклоалкил- NR_2 , причем циклоалкильное кольцо может быть замещено от одной до трех C_{1-6} алкильными группами и при этом C_{5-6} циклоалкильное кольцо может необязательно включать двойную связь, кислород или группу NR;

iv) $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- $OCONR_2$, $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- $CONR_2$, $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- CO_2R , $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- COR , $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)NR_2$, $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)OR$, $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- $NRC(O)R$ и $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- NR_2 , причем циклоалкильное кольцо может быть замещено от одной до трех C_{1-6} алкильными группами, и при этом C_{5-6} циклоалкильное кольцо может необязательно включать двойную связь, атом кислорода или азота;

v) 2.2.2 бициклооктил- $OCONR_2$, 2.2.2 бициклооктил- $CONR_2$, 2.2.2 бициклооктил- CO_2R , 2.2.2 бициклооктил- COR , 2.2.2 бициклооктил- $NRC(O)NR_2$, 2.2.2 бициклооктил- $NRC(O)OR$, 2.2.2 бициклооктил- $NRC(O)R$ и 2.2.2 бициклооктил- NR_2 , причем 2.2.2 бициклооктильное кольцо может необязательно включать двойную связь; R представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил- CO_2R^1 , $-CO_2R^1$,

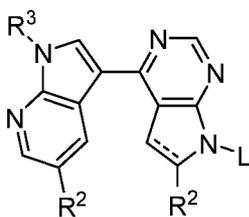
CON (R¹)₂, или C₁₋₆ алкил-CON(R¹)₂, и R¹ представляет собой H или C₁₋₆ алкил;

каждый R² независимо представляет собой H, галоген, -CN, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, CO₂ R, CONR₂, фенил, пиридинил, тиофенил, фуранил или имидазолил, при этом фенил, пиридинил, тиофенил, фуранил или имидазолил необязательно замещены одним или более (например, 1 или 2) заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксигруппы, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₈ алкоксиалкила, алкоксикарбонила, C₁₋₈ алкила, арилалкоксикарбонила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, карбокси, галогена, галогеналкила (например, CF₃), N₃, CN, N(R')₂, SR', OCOR', N(COR')R', N(COR')COR', SCOR', S(O)₂NR'₂, S(O)₂R', и каждый R' независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил;

R³ представляет собой H или -SO₂-фенил, где фенил необязательно замещен одним или более (например, один или два) заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксигруппы, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₈ алкоксиалкила, алкоксикарбонила, C₁₋₈ алкила, арилалкоксикарбонила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, карбокси, галогена, галогеналкила (например, CF₃), N₃, CN, N(R')₂, SR', OCOR', N(COR')R', N(COR')COR', SCOR', S(O)₂NR'₂, S(O)₂R', и каждый R' независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил; где C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил или фрагмент C₂₋₆ алкинила, независимо от того, где он находится, необязательно может быть замещен от одного до трех заместителями, которые дополнительно не замещены и которые независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из -CN, тиа, арил-C₁₋₆ алкила, пиридинила, этоксиметилпиридинила, индолинила, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкил-C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ циклоалкила, -C₁₋₆ тиаалкила, C₁₋₆ галогеналкила, -C₁₋₆ гидроксикарбонила, -C₁₋₆ алкокси, -C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкокси, -C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкокси -C₁₋₆ алкокси, CO₂H, CO₂C₁₋₆ алкила, CO₂NH₂, CO₂NHC₁₋₆ алкила и -CO₂N(C₁₋₆ алкила)₂; и при этом, если две алкильные группы находятся на амидной группе, они могут необязательно вместе образовывать 5-7 - членное кольцо с атомом азота амидного фрагмента;

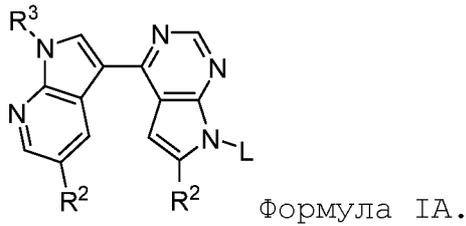
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение или соль по п. 1, имеющее структуру Формулы I:

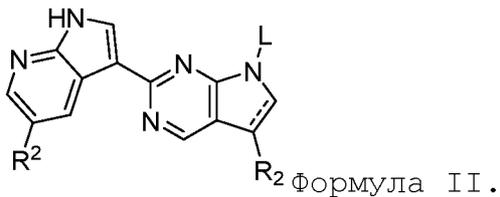


Формула I.

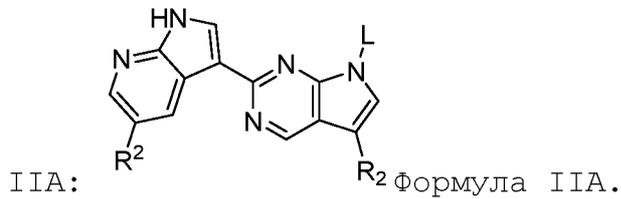
3. Соединение или соль по п. 2, имеющее структуру Формулы IA:



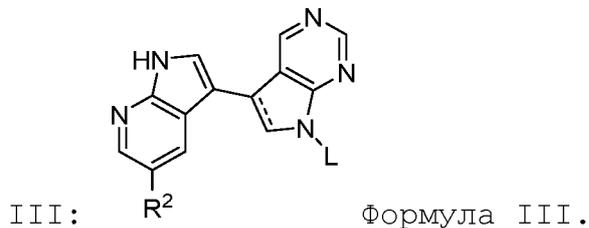
4. Соединение или соль по п. 1, имеющее структуру Формулы II:



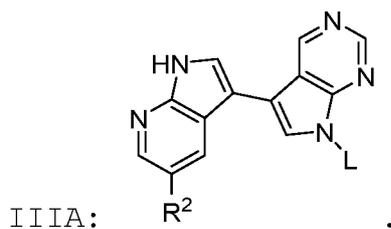
5. Соединение или соль по п. 4, имеющее структуру Формулы



6. Соединение или соль по п. 1, имеющее структуру Формулы

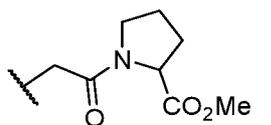
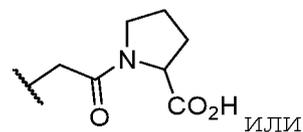
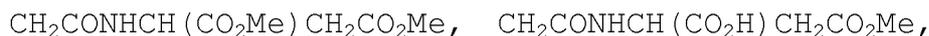
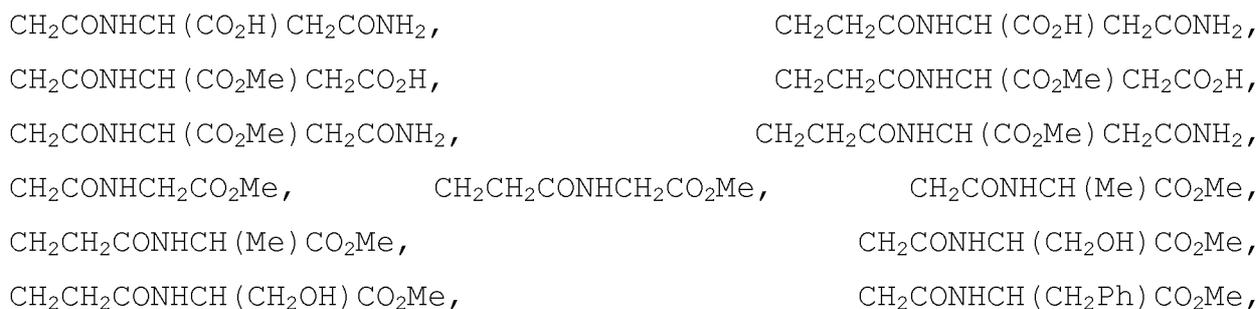


7. Соединение или соль по п. 6, имеющее структуру Формулы



8. Соединение или соль по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что L представляет собой C₁₋₆ алкилCONR₂.

9. Соединение или соль по п. 8, отличающееся тем, что L представляет собой CH₂CONHMe, CH₂CONMe₂, CH₂CH₂CONHMe, CH₂CH₂CONMe₂, CH₂CH(Me)CONHMe, CH₂CH(Me)CONMe₂, C(Me)(Et)CONHCH₂CF₃, CH₂CONHCH₂CO₂H, CH₂CH₂CONHCH₂CO₂H, CH₂CONHCH(Me)CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(Me)CO₂H, CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂H, CH₂CONHCH(CH₂Ph)CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CH₂Ph)CO₂H, CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CO₂H,



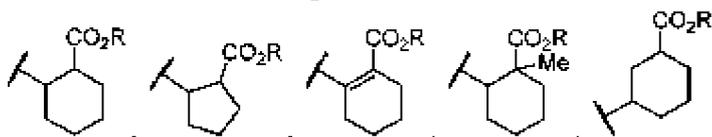
10. Соединение или соль по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что L представляет собой C_{1-6} алкил- CO_2R .

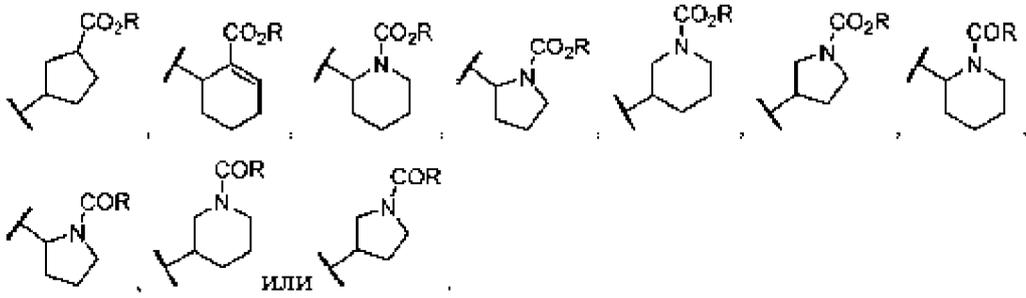
11. Соединение или соль по п. 10, отличающееся тем, что L представляет собой $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH}(\text{CMe}_3)\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CMe}_3)\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, $\text{CH}(\text{CMe}_3)\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CMe}_3)\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, $\text{CH}(\text{CMe}_3)\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CMe}_3)\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CMe}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CMe}_3$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CMe}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CMe}_3$, $\text{CH}(\text{CMe}_3)\text{CO}_2\text{CMe}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CMe}_3)\text{CO}_2\text{CMe}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{CMe}_3$, $\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{CMe}_3$ или $\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CMe}_3$.

12. Соединение или соль по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что L представляет собой C_{1-6} алкил-NRC(O)R, C_{1-6} алкил-NRC(O)OR или C_{1-6} алкил-NRC(O)NR.

13. Соединение или соль по п. 12, отличающееся тем, что L представляет собой $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOMe}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CMe}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCONHMe}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$ или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCONMe}_2$.

14. Соединение или соль по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что L представляет собой X-A; X представляет собой связь, CH_2 , или CH_2CH_2 ; и A представляет собой,



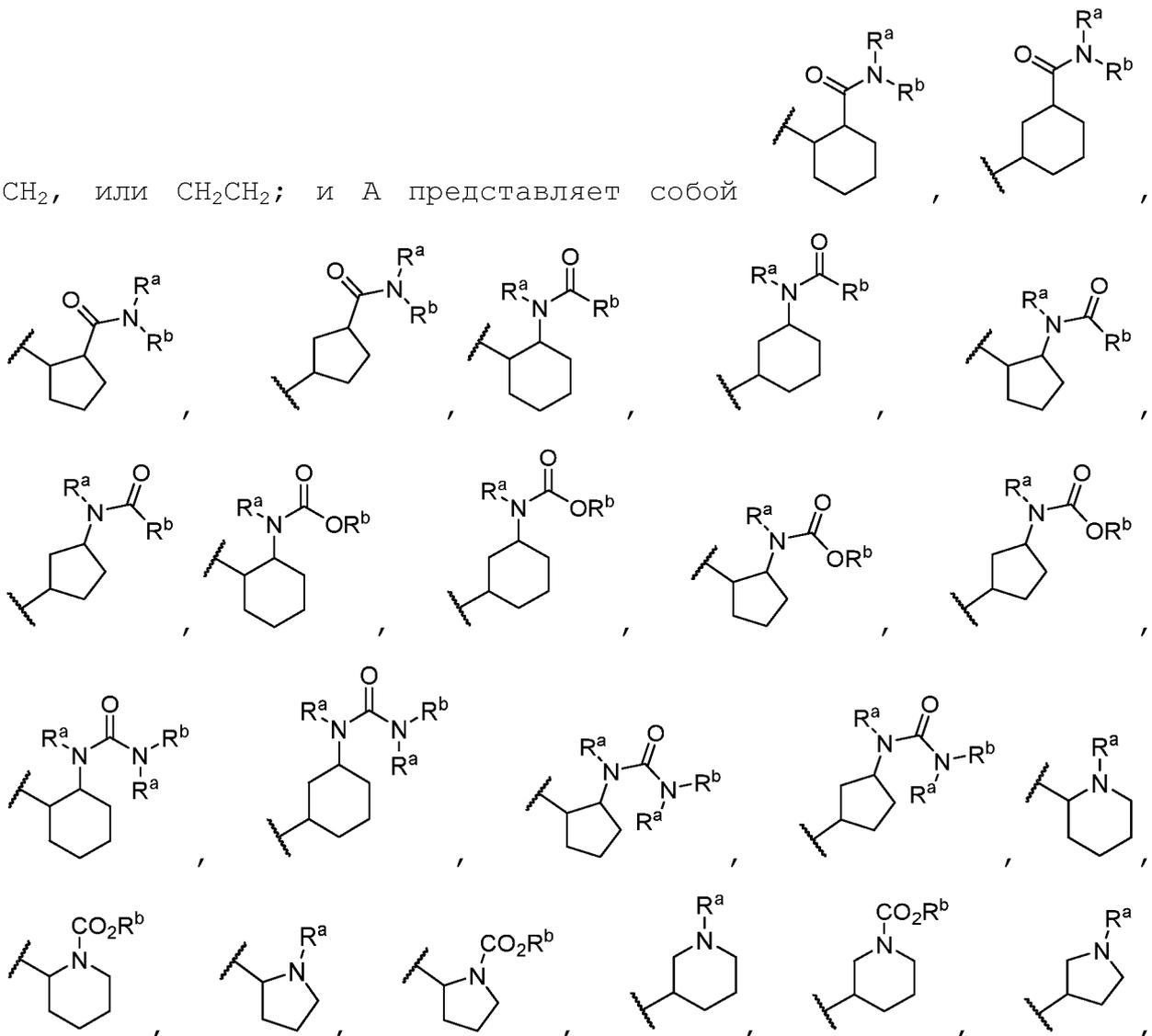


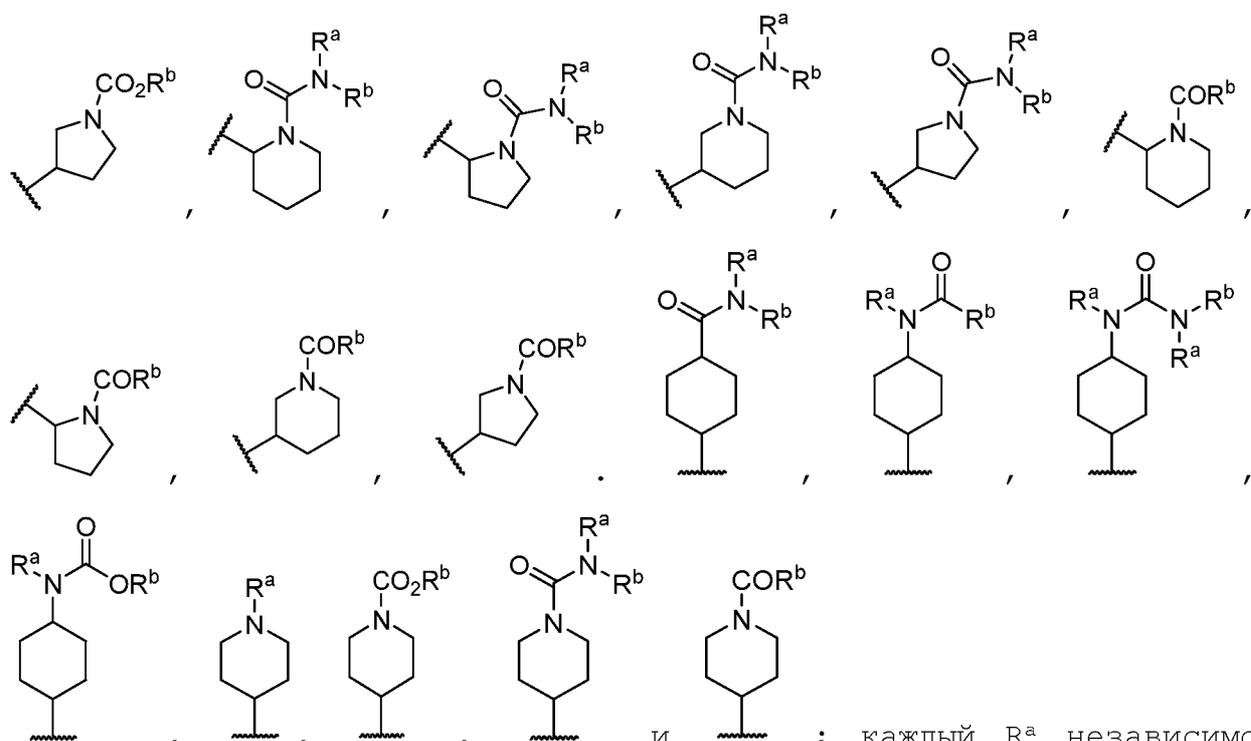
15. Соединение или соль по п. 14, отличающееся тем, что R представляет собой H, Me, Et или $СМe_3$.

16. Соединение или соль по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что L представляет собой C_{5-6} -циклоалкил- $CONR_2$, C_{5-6} -циклоалкил- $NRCONR_2$, C_{5-6} -циклоалкил- $NRCOR$, C_{5-6} -циклоалкил- COR или C_{5-6} -циклоалкил- NR_2 .

17. Соединение или соль по любому из пп.1-7 и 16, отличающееся тем, что L представляет собой X-A; X представляет собой связь,

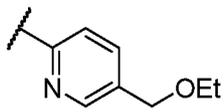
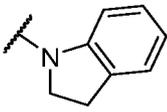
CH_2 , или CH_2CH_2 ; и A представляет собой



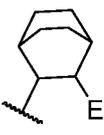
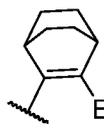


каждый R^a независимо представляет собой H или Me; и

каждый R^b независимо представляет собой H, Me, $SiMe_3$, $(CH_2CH_2O)_3Et$, $CH_2O(CH_2CH_2O)_2Et$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2O(CH_2)_3Me$, $(CH_2)_5O(CH_2)_4Me$, $(CH_2)_4O(CH_2)_4Me$, $CH_2CH_2O(CH_2)_5OEt$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2O(CH_2)_4Me$, $(CH_2)_5OCH_2CH_2OEt$, $(CH_2)_4OCH_2CH_2OEt$,

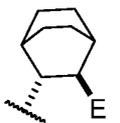
$CH_2OCH_2CH_2O(CH_2)_4Me$, пиридинил, или , или .

18. Соединение или соль по любому из пп. 1-7, отличающееся

тем, что L представляет собой  или ; E представляет собой CO_2R^a , $CONR^aR^b$, NR^aR^b , $NR^aCONR^aR^b$, NR^aCOR^a ; или $NR^aCO_2R^a$; каждый R^a независимо представляет собой H, Me, Et или $SiMe_3$; и

каждый R^b независимо представляет собой H, Me, Et, $CH_2CONHMe$, CH_2CONMe_2 , или CH_2CONH_2 .

19. Соединение или соль по п. 18, отличающееся тем, что L

представляет собой .

20. Соединение или соль по любому из пп. 1-19, отличающееся тем, что по крайней мере, один R^2 представляет собой F.

21. Соединение или соль по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^2 представляет собой Cl.

22. Соединение или соль по п. 20, отличающееся тем, что один R^2 представляет собой F, а другой R^2 представляет собой Cl или F.

23. Соединение или соль по любому из пп. 1-21, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^2 представляет собой H.

24. Соединение или соль по п. 23, отличающееся тем, что каждый R^2 представляет собой H.

25. Соединение или соль по любому из пп. 1-21 и 23, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^2 представляет собой фенил, пиридинил, гидроксифенил, CF_3 , $-C\equiv C-CH_2$ циклопропил, $-C\equiv C-$ циклопропил, фуранил, тиенил, метил, имидазолил, $CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2$ пиридинил, $-C\equiv C-(CH_2)_2SCH_3$, CN, $-(CH_2)_4SCH_3$, $-(CH_2)_4CN$, CO_2H , $CONHCH_3$, $-C\equiv C-(CH_2)_2CN$, $CON(CH_3)_2$, $CO_2CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, фторпиридинил, хлорпиридинил или цианопиридинил.

26. Соединение или соль по любому из пп. 1-25, отличающееся тем, что R^3 представляет собой H.

27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19 и A20.

28. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, B24, B25, B26, B27, B28, B29, B30, B31, B32, B33, B34, B35, B36, B37, B38, B39, B40, B41, B42, B43, B44, B45, B46, B47, B48, B49, B50, B51, B52, B54, B55, B56, B57, B58, B59, B60, B61, B62, B63, B64, B65, B66, B67, B68, B69, B70, B71, B72, B73, B74, B75, B76, B77, B78, B79, B80, B81, B82, B83, B84, B85, B86, B87, B88, B89, B90, B91, B92, B93, B94, B95, B96, B97, B98, B99, B100, B101, B102 и B103.

29. Соединение или соль по п. 28, выбранное из группы, состоящей из B25, B26, B27, B28, B29, B30, B50, B31, B32, B33, B34, B35, B36, B100, B52, B37, B38, B39, B40, B41, B42, B43, B44, B45, B46, B47 и B49.

30. Соединение или соль по п. 28, выбранное из группы, состоящей из B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, B24, B48, B51, B54, B55, B56, B57, B58, B59, B60, B61, B62, B63, B64, B65, B66, B67, B68, B69, B70, B71, B72, B73, B74, B75, B76, B77, B78,

B79, B80, B81, B82, B83, B84, B85, B86, B87, B88, B89, B90, B91, B92, B93, B94, B95, B96, B97, B98, B99, B101, B102 и B103.

31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из B120, B121, B122, B123, B124, B125, B126, B127, B128, B129, B130, B131, B132, B133, B134, B135, B136, B137, B138, B139, B140, B141, B142, B143, B144, B145, B146, B147, B148, B149, B150, B151, B152, B153, B154, B160, B161, B162, B163, B164, B165, B166, B167, B168, B169, B170, B171, B172, B173, B174, B175, B176, B177, B178, B179, B180, B181, B182, B183, B184, B185, B186, B187, B188, B190, B191, B192, B193, B194, B195, B196, B197, B198, B199, B200, B201, B202, B203, B204, B205, B206, B207, B208, B209, B210, B211, B212, B213, B214, B215, B216, B217, B218, B219, B220, B221 и B222.

32. Соединение или соль по п. 31, выбранное из группы, состоящей из B120, B121, B122, B123, B124, B126, B127, B128, B129, B213, B130, B131, B132, B133, B134, B135, B136, B137, B138, B139, B221, B140, B141, B143, B144, B146, B148, B149, B222, B166, B167, B168, B171, B172, B188, B194, B195, B198, B199, B200, B205, B206, B207 и B208.

33. Соединение или соль по п. 31, выбранное из группы, состоящей из B120, B122, B123, B124, B127, B130, B131, B132, B133, B135, B136, B137, B138, B139, B140, B143, B144, B213, B221 и B222.

34. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 и C18.

35. Соединение, указанное в таблице А, или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Соединение, указанное в таблице В, или его фармацевтически приемлемая соль.

37. Соединение, указанное в таблице С, или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Соединение, указанное в таблице D, или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Способ лечения или профилактики гриппа у субъекта, включающий введение указанному субъекту безопасного и эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-38.

40. Способ уменьшения количества вируса гриппа в биологическом образце или у субъекта, включающий введение в указанный биологический образец или субъекту безопасного и

эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-38.

41. Способ по пп. 39 или 40, отличающийся тем, что вакцина против гриппа вводится субъекту до, после или одновременно с введением соединения.

42. Способ по любому из пп. 39-41, отличающийся тем, что соединение вводят посредством липосомы или нисомы.

43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что липосома представляет собой небольшую однослойную везикулу.

44. Способ по п. 42, отличающийся тем, что липосома вводится внутривенной инъекцией или ингаляцией.

45. Способ по любому из пп. 39-41, отличающийся тем, что соединение вводится посредством ингаляции.

46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что соединение предложено в форме пористых частиц, размер которых позволяет доставить частицы в альвеолярную область легких.

47. Применение соединения или соли по любому из пп. 1-38 при приготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики гриппа.

48. Применение соединения или соли по любому из пп. 1-38 в приготовлении лекарственного средства для уменьшения количества вируса гриппа у пациента.

49. Применение по п. 47 или 48, дополнительно включающее применение одного или более дополнительных активных агентов, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов нейраминидазы (NA), ингибиторов ионных каналов (M2) и ингибиторов полимеразы (PB1).

50. Применение по п. 49, отличающееся тем, что соединение или соль и один или более дополнительных активных агентов составлены вместе.

51. Применение по любому из пп. 47-50, отличающееся тем, что лекарственное средство находится в форме липосомальной композиции.

52. Применение по п. 51, отличающееся тем, что липосомальная композиция содержит небольшие однослойные везикулы.

53. Применение по любому из пп. 47-52, отличающееся тем, что лекарственное средство составлено для внутривенного введения.

54. Применение по любому из пп. 47-52, отличающееся тем, что лекарственное средство составлено для легочного или интраназального введения.

55. Применение по п. 54, отличающееся тем, что лекарственное средство содержит пористые частицы, имеющие размер подходящий для

легочного введения в альвеолярную область легких.

56. Фармацевтическая композиция для лечения инфекции гриппа у субъекта, содержащая соединение или соль по любому из пп.1-38 и фармацевтически приемлемый носитель, причем композиция необязательно содержит дополнительный агент, выбранный из ингибиторов нейраминидазы, ингибиторов ионных каналов и ингибиторов полимеразы.

57. Способ ингибирования вируса гриппа в клетке, включающий приведение в контакт вируса в клетке с соединением или солью по любому из пп.1-38 в количестве, эффективном для ингибирования вируса.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что соединение или соль ингибирует по меньшей мере одно из следующего свободный вирус, предварительно мРНК-связанный РВ2 или тримерный полимеразный комплекс.

59. Способ по п. 58, отличающийся тем, что соединение или соль ингибирует каждое из следующего свободный вирус, предварительно мРНК-связанный РВ2 или тримерный полимеразный комплекс.

По доверенности