

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038098**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.07.06

(21) Номер заявки
201891876

(22) Дата подачи заявки
2017.02.16

(51) Int. Cl. **C07D 217/08** (2006.01)
C07D 491/14 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИЕ ПИРИДОНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

(31) 62/297,590; 62/434,658

(32) 2016.02.19; 2016.12.15

(33) US

(43) 2019.01.31

(86) PCT/EP2017/053568

(87) WO 2017/140821 2017.08.24

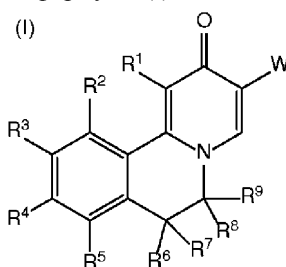
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

(56) WO-A1-2015113990
WO-A1-2017017042

(72) Изобретатель:
Фу Цзипин, Цзинь Сяньмин, Ли Патрик, Лу Пэйчао, Янг Джозеф Майкл (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



как описано в изобретении, вместе с фармацевтически приемлемыми солями, фармацевтическими композициями, содержащими данные соединения, и способами применения данных соединений, солей и композиций для лечения вирусных инфекций, в частности инфекций, вызванных вирусом гепатита В, и снижения частоты появления серьезных заболеваний, связанных с ВГВ.

B1**038098****038098****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к новым тетрациклическим пиридоновым соединениям, которые представляют собой ингибиторы репликации вируса гепатита и, таким образом, являются пригодными для лечения вирусных инфекций и, в частности, вируса гепатита В (ВГВ). Изобретение относится к новым тетрациклическим пиридоновым соединениям, как описано в настоящем изобретении, фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения, и способам применения данных соединений и композиций в лечении и предотвращении инфекции ВГВ.

Уровень техники

Во всем мире более 240 миллионов людей хронически заражены вирусом гепатита В (ВГВ) и более чем 2 миллиона находятся только в Соединенных Штатах. Из данных хронически зараженных пациентов, у вплоть до 40% будут, в конце концов, развиваться осложнения печеночной недостаточности в результате цирроза или развиваться гепатоклеточная карцинома (НСС). Вирус гепатита В (ВГВ) принадлежит к семейству *Hepadnaviridae*, группе небольших гепатотропных ДНК вирусов, которые реплицируются посредством обратной транскрипции промежуточной РНК. 3,2-кб ВГВ геном в вирусных частицах находится в кольцевой, частично двухцепочечной конформации ДНК (релаксированная кольцевая ДНК или ркДНК). ВГВ геном состоит из четырех перекрывающихся открытых рамок считывания (ORF), которые кодируют ядро, полимеразу (Pol), оболочку и Х белки. ркДНК является транскрипционно инертной и должна превратиться в ковалентно замкнутую кольцевую ДНК (кзкДНК) в ядре инфицированных клеток перед тем, как вирусные РНК могут транскрибироваться. кзкДНК представляет собой только матрицу для транскрипции ВГВ и, поскольку РНК ВГВ служит матрицей для обратной транскрипции генома, ее персистенция требуется для персистентной инфекции.

Оболочка ВГВ включает смесь поверхностных антигенных белков (HBsAg). Покрытие HBsAg представляет собой смесь трех перекрывающихся белков: все три имеют общую область, которая соответствует наименьшему из трех белков (SHBsAg). Смесь в основном состоит из SHBsAg, но также включает средний HBsAg, который содержит SHBsAg плюс дополнительный полипептидный сегмент, и большой HBsAg, который содержит М HBsAg плюс другой дополнительный полипептидный сегмент. В добавление к образованию инфекционной вирионной частицы, S, М и L HBsAg белки также собираются в субвирусную частицу, известную как 22-нм частица, которая не является инфекционной, но содержит те же белки, которые покрывают инфекционные вирусные частицы. Действительно, данные субвирусные неинфекционные частицы применяют в качестве вакцины, поскольку они содержат те же антигенные поверхностные белки, которые покрывают инфекционный ВГВ вирион и, таким образом, активируют антитела, которые узнают инфекционный агент. Интересно, что данные субвирусные частицы значительно превосходят количественно инфекционные вирионы, и считается, что они защищают инфекционные вирионы от иммунной системы инфицированного хозяина. За счет огромного количества они могут действовать как средство отвлечения, отвлекая иммунный ответ от инфекционных вирусных частиц, но, в добавление, сообщается, что они подавляют функционирование иммунных клеток (моноцитов, дендритные клетки и естественных клеток-киллеров) и могут, таким образом, нарушать иммунный ответ на ВГВ. Поскольку данные субвирусные частицы защищают инфекционный ВГВ от иммунной системы хозяина, снижение уровня субвирусных частиц признано ценным терапевтическим подходом. См., например, WO 2015/113990.

Один из ключевых диагностических симптомов хронического ВГВ представляет собой повышенные уровни в сыворотке поверхностного антигена гепатита В (HBsAg). Клинические данные в последние годы предполагают, что устойчивый вирусологический ответ часто связан со снижением HBsAg во время лечения на ранней стадии лечения уже на 8 недели, тогда как длительное воздействие HBsAg и других вирусных антигенов может приводить к ВГВ-специфической иммунной толерантности. Пациенты с хроническим ГВ, которые претерпевают большее и более быстрое снижение количеств HBsAg в сыворотке, достигают значительно большей степени (~40%) устойчивого вирусологического ответа, как определено устойчивым вирусным контролем после лечения.

Современные варианты лечения ВГВ включают интерфероновые терапии и нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы вирусной ДНК полимеразы, такие как энтекавир и тенофовир. Они сфокусированы на снижении уровня виремии и переносимости дисфункции печени, и могут иметь нежелательные побочные эффекты и также выбираться для устойчивых к лекарственным средствам вариантов вируса в течение длительной терапии. Более важно, что данные терапии не могут устранить внутрипеченочный ВГВ кзкДНК пул у пациентов с хроническим гепатитом В или ограничить транскрипцию HBsAg из ранее существующих кзкДНК, они не могут и влиять на секрецию синтезированного HBsAg в кровь пациента, нейтрализуя врожденный иммунный ответ хозяина. Как результат, данные варианты лечения ВГВ представляют собой, в большинстве случаев, пожизненную терапию, и приостановка часто приводит к рецидиву виремии. Сообщается, что некоторые соединения снижают уровни HBsAg в сыворотке, но к настоящему моменту не привели в результате к одобренным терапевтическим агентам. См., например, WO 2015/113990, WO 2015/173164, WO 2016/023877, WO 2016/071215 и WO 2016/128335.

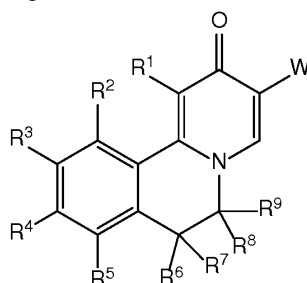
Соответственно, существует необходимость в более эффективных терапиях ВГВ, особенно для лечения хронических ВГВ инфекций. Настоящее изобретение обеспечивает соединения, которые, как счи-

тают, функционируют подавлением секреции 22 нм субвирусных частиц, содержащих HBsAg. Данные соединения являются пригодными для лечения ВГВ инфекций и снижения случаев серьезных заболеваний печени, вызванных ВГВ инфекциями. Они также показывают улучшенные свойства относительно соединений предшествующего уровня техники, имеющих аналогичную биологическую активность, такие как повышенная растворимость в буферных водных системах и более низкая предполагаемая склонность к проявлению некоторых побочных эффектов.

Сущность изобретения

Изобретение относится к новым соединениям, которые ингибируют секрецию HBsAg из клеток, инфицированных вирусом гепатита В и, посредством этого, снижают вирусную нагрузку и ослабляют репликацию вируса у пациентов, страдающих от хронической ВГВ инфекции. Некоторые из соединений изобретения в дополнение к высокой эффективности по подавлению уровней HBsAg, также показывают повышенную безопасность по сравнению с аналогичными соединениями, известными в данной области техники, такую как сниженное ингибирование каналов ионов натрия, которое может указывать на потенциальную кардиотоксичность, сниженное лекарственное взаимодействие и сниженный риск зависящего от времени ингибирования цитохромов (CYP). Таким образом, соединения настоящего изобретения являются пригодными для лечения пациентов с ВГВ. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим новые соединения, а также способам применения соединений и композиций, ингибирующих репликацию вируса гепатита В, и лечения заболеваний, связанных или вызванных ВГВ. Дополнительные цели настоящего изобретения описаны в следующем описании и примерах.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

где R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой H, галоген, CN, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 галогеналкил, C_1 - C_3 алкокси;

R^3 представляет собой OH, галоген, CN, C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_3 галогеналкил, C_1 - C_3 алкокси или C_1 - C_3 галогеналкокси;

R^4 выбран из R^{11} , $-OR^{11}$, $-SR^{11}$ и $-NRR^{11}$;

R^{11} представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен группами вплоть до трех, выбранными из галогена, CN, $-OR$, C_1 - C_3 галогеналкокси, и 4-7-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, выбранные из N, O и S в качестве кольцевых членов, которая необязательно замещена одной или двумя группами, выбранными из галогена, оксо, CN, R, $-OR$, и $-NR_2$;

R независимо выбран при каждом появлении из H и C_1 - C_3 алкила, необязательно замещенного одной-тремя группами, выбранными из галогена, $-OH$, C_1 - C_3 алкокси, оксо, CN, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_3$ алкила), $-N(C_1-C_3$ алкила) $_2$ и циклопропила;

и две R группы, непосредственно соединенные с одним атомом, который может представлять собой C или N, можно брать вместе, получая 3-6-членное кольцо, которое может необязательно содержать дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S в качестве кольцевого члена, и может быть замещен группами вплоть до двух, выбранными из $-OH$, оксо, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкокси;

R^5 представляет собой H, галоген, CN, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 галогеналкил;

R^6 представляет собой H, галоген, C_1 - C_3 алкокси или C_1 - C_6 алкил;

R^7 представляет собой H, галоген, C_1 - C_3 алкокси или C_1 - C_6 алкил;

R^8 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^9 , взятый вместе с одной группой, выбранной из R^6 , R^7 и R^8 , образует 3-7-членное циклоалкильное кольцо или 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее N, O или S в качестве кольцевого члена; где циклоалкильное или гетероциклическое кольцо необязательно замещено группами вплоть до трех, выбранными из R, $-OR$, $-NR_2$, галогена, CN, COOR, CONR $_2$ и оксо;

W представляет собой $-COOR^{10}$, $-C(O)NH-SO_2R$, $-C(O)NH-SO_2NR_2$, 5-тетразолил или 1,2,4-оксадиазол-3-ил-5(4H)-он;

R^{10} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, который необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, $-OR$, оксо, CN, $-NR_2$, COOR и CONR $_2$; или его фармацевтически приемлемой соли.

Подробное описание

Для целей интерпретации настоящего описания будут применять следующие определения и, по возможности, термины, применяемые в единичной форме, будут также включать множественные формы.

Термины, применяемые в данном описании, имеют следующие значения, если контекст явно не указывает иначе.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "субъект" относится к животному. В определенных аспектах, животное представляет собой млекопитающее. Субъект также относится, например, к приматам (например, людям), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и подобным. В определенных вариантах осуществления, субъект представляет собой человека. "Пациент", как применяют в настоящем изобретении, относится к человеческому субъекту.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "ингибирование" или "ингибировать" относится к ослаблению или подавлению указанного состояния, симптома или расстройства, или заболевания, или значительному снижению базовой активности биологической активности или процесса.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "лечить" или "лечение" любого заболевания или расстройства относится, в одном варианте осуществления, к улучшению заболевания или расстройства (т.е. замедлению или остановке или замедлению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечить" или "лечение" относится к смягчению или улучшению по меньшей мере одного физического параметра, включая параметры, которые могут быть неразличимы пациентом. В еще другом варианте осуществления "лечить" или "лечение" относится к модулированию заболевания или расстройства или физически (например, стабилизация различимого симптома), физиологически (например, стабилизация физического параметра) или обоими. В еще другом варианте осуществления "лечить" или "лечение" относится к предотвращению или замедлению возникновения или развития или прогрессирования заболевания или расстройства.

Все способы, описанные в настоящем изобретении, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если иначе не указано в настоящем изобретении или иначе явно противоречит по контексту. Применение любого и всех примеров, или примерных терминов (например, "такой как"), обеспечиваемых в настоящем изобретении, предполагается только для лучшего освещения настоящего изобретения и не накладывает ограничений на объем иначе заявленного настоящего изобретения.

"Необязательно замещенный" обозначает то, что группа, на которую ссылаются, может быть замещена по одному или более положениям любым одним или любой комбинацией радикалов, перечисленных в настоящем изобретении выше. Ясно, что количество, положение и выбор заместителей включают только те заместители, которые, как ожидает химик, будут приемлемо стабильными; таким образом, "оксо" не будет представлять собой заместитель по арильному или гетероарильному кольцу, например, и один атом углерода не будет иметь три гидроксильных или аминозаместителя. Если не указано иначе, необязательные заместители обычно представляют собой вплоть до четырех групп, выбранных из галогена, оксо, CN, амина, гидроксильных, $-C_{1-3}$ алкила, $-OR^*$, $-NR^{*}_2$, $-SR^*$, $-SO_2R^*$, $-COOR^*$ и $-CONR^{*}_2$, где каждый R^* независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил.

"Арил", как применяют в настоящем изобретении, относится к фенильной или нафтильной группе, если не указано иначе. Арильные группы, если не указано иначе, могут быть необязательно замещены группами вплоть до четырех, выбранными из галогена, CN, амина, гидроксильных, C_{1-3} алкила, $-OR^*$, $-NR^{*}_2$, $-SR^*$, $-SO_2R^*$, $-COOR^*$ и $-CONR^{*}_2$, где каждый R^* независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил.

"Гало" или "галоген", как применяют в настоящем изобретении, может представлять собой фтор, хлор, бром или йод.

" C_{1-6} алкил" или " C_1 - C_6 алкил", как применяют в настоящем изобретении, обозначает нормальный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода. Если указано отличное количество атомов углерода, такое как C_4 или C_3 , то определение следует соответствующим образом исправить, так что " C_{1-4} алкил" будет представлять собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

" C_{1-6} алкилен" или " C_1 - C_6 алкилен", как применяют в настоящем изобретении, обозначает нормальный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода и две открытые валентности для соединения с двумя другими группами. Если указано отличное количество атомов углерода, такое как C_4 или C_3 , то определение следует соответствующим образом исправить, так что " C_{1-4} алкилен" будет представлять собой метилен ($-CH_2-$), этилен ($-CH_2CH_2-$), нормальный или разветвленный пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$ или $-CH_2CHMeCH_2-$) и подобные.

" C_{1-6} алкокси", как применяют в настоящем изобретении, обозначает нормальный или разветвленный алкокси ($-O$ -алкил), содержащий 1-6 атомов углерода. Если указано отличное количество атомов углерода, такое как C_4 или C_3 , то определение следует соответствующим образом исправить, так что " C_{1-4} алкокси" будет представлять собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси, буюкси, изобуюкси, втор-буюкси и трет-буюкси.

" C_{1-4} галогеналкил" или " C_1 - C_4 галогеналкил", как применяют в настоящем изобретении, обозначает нормальный или разветвленный алкил, содержащий 1-4 атомов углерода, где по меньшей мере один водород заменен галогеном. Количество замещений галогеном может составлять от одного до количества

атомов водорода в незамещенной алкильной группе. Если указано отличное количество атомов углерода, такое как C_6 или C_3 , то определение следует соответствующим образом исправить. Таким образом, " C_{1-4} галогеналкил" будет представлять собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил, который содержит по меньшей мере один водород, замещенный галогеном, такой как, когда галоген представляет собой фтор: CF_3CF_2- , $(CF_3)_2CH-$, CH_3-CF_2- , CF_3CF_2- , CF_3 , CF_2H- , $CF_3CF_2CH(CF_3)-$ или $CF_3CF_2CF_2CF_2-$.

" C_{3-8} циклоалкил", как применяют в настоящем изобретении, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу из 3-8 атомов углерода. Примеры дынных групп включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил. Если указано отличное количество атомов углерода, такое как C_3-C_6 , то определение следует соответствующим образом исправить.

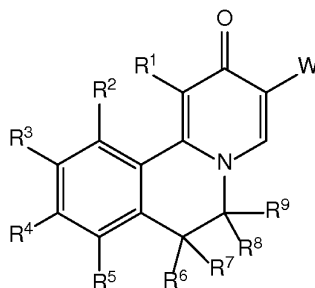
"4-8-Членный гетероцикл", "5-6-членный гетероцикл", "3-10-членный гетероцикл", "3-14-членный гетероцикл", "4-14-членный гетероцикл" и "5-14-членный гетероцикл" относится, соответственно, к 4-8-членным, 5-6-членным, 3-10-членным, 3-14-членным, 4-14-членным и 5-14-членным гетероциклическим кольцам; если не указано иначе, данные кольца содержат 1-7, 1-5 или 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, в качестве кольцевых членов, и кольца могут быть насыщенными или частично насыщенными, но не ароматическими. Гетероциклическую группу можно присоединять к другой группе по атому азота или атому углерода. Термин "гетероцикл" включает однокольцевые группы, конденсированные кольцевые группы и мостиковые группы. Примеры данного гетероцикла включают, но не ограничиваются, пирролидин, пиперидин, пиперазин, пирролидинон, морфолин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, тетрагидротиопиран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, 1,4-оксатан, 8-азабицикло[3.2.1]октан, 3,8-дизабицикло[3.2.1]октан, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан, 2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан, азетидин, этилендиоксо, оксетан или тиазол. В определенных вариантах осуществления, если не указано иначе, гетероциклические группы содержат 1-2 гетероатомы, выбранные из N, O и S в качестве кольцевых членов, и 4-7 кольцевых атомов, и необязательно замещены группами вплоть до четырех, выбранными из галогена, оксо, CN, amino, гидрокси, C_{1-3} алкила, $-OR^*$, $-NR^*_2$, $-SR^*$, $-SO_2R^*$, $-COOR^*$ и $-CONR^*_2$, где каждый R^* независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил. В частности, гетероциклические группы, содержащие атом серы, необязательно замещены одной или двумя оксогруппами по сере.

"Гетероарил" представляет собой полностью ненасыщенное (ароматическое) кольцо. Термин "гетероарил" относится к 5-14 членной моноциклической или бициклической или трициклической ароматической кольцевой системе, содержащей 1-8 гетероатомов, выбранные из N, O или S. Обычно, гетероарил представляет собой 5-10-членное кольцо или кольцевую систему (например, 5-7 членную моноциклическую группу или 8-10-членную бициклическую группу), часто 5-6-членное кольцо, содержащее вплоть до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, хотя часто гетероарильное кольцо содержит не более чем один двухвалентный O или S в кольце. Стандартные гетероарильные группы включают фуран, изотиазол, тиадиазол, оксадиазол, индазол, индол, хинолин, 2-или 3-тиенил, 2-или 3-фурил, 2- или 3-пирролил, 2-, 4- или 5-имидазолил, 3-, 4-, или 5-пиразолил, 2-, 4-, или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 3- или 5-(1,2,4-триазолил), 4- или 5-(1,2,3-триазолил), тетразолил, триазин, пиримидин, 2-, 3- или 4-пиридил, 3- или 4-пиридазинил, 3-, 4- или 5-пиразинил, 2-пиразинил, и 2-, 4- или 5-пиримидинил. Гетероарильные группы представляют собой и необязательно замещены группами вплоть до четырех, выбранными из галогена, CN, amino, гидрокси, C_{1-3} алкила, $-OR^*$, $-NR^*_2$, $-SR^*$, $-SO_2R^*$, $-COOR^*$, и $-CONR^*_2$, где каждый R^* независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил.

Термин "гидрокси" или "гидроксил" относится к группе $-OH$.

Различные варианты осуществления настоящего изобретения описаны в настоящем изобретении. Ясно, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, можно комбинировать с другими указанными признаками, получая дополнительные варианты осуществления. Следующие пронумерованные варианты осуществления являются репрезентативными для настоящего изобретения:

1) Соединение формулы (I)



(I)

где R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой H, галоген, CN, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 галогеналкил, C_1 - C_3 алкокси;

R^3 представляет собой OH, галоген, CN, C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_3 галогеналкил, C_1 - C_3 алкокси или C_1 - C_3 галогеналкокси;

R^4 выбран из R^{11} , $-OR^{11}$, $-SR^{11}$ и $-NRR^{11}$;

R^{11} представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен группами вплоть до трех, выбранными из галогена, CN, $-OR$, C_1 - C_3 галогеналкокси, $-NR_2$, и 4-7-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, выбранные из N, O и S в качестве кольцевых членов, которая необязательно замещена одной или двумя группами, выбранными из галогена, оксо, CN, R, $-OR$ и $-NR_2$;

R независимо выбран при каждом появлении из H и C_1 - C_3 алкила, необязательно замещенного одной-тремя группами, выбранными из галогена, $-OH$, C_1 - C_3 алкокси, оксо, CN, $-NH_2$, $NH(C_1-C_3$ алкила), $-N(C_1-C_3$ алкила) $_2$ и циклопропила;

и две R группы, непосредственно соединенные с одним атомом, который может представлять собой C или N, можно необязательно брать вместе, получая 3-6 членное кольцо, которое может необязательно содержать дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S в качестве кольцевого члена, и может быть замещено группами вплоть до двух, выбранными из $-OH$, оксо, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкокси;

R^5 представляет собой H, галоген, CN, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 галогеналкил;

R^6 представляет собой H, галоген, C_1 - C_3 алкокси или C_1 - C_6 алкил;

R^7 представляет собой H, галоген, C_1 - C_3 алкокси или C_1 - C_6 алкил;

R^8 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^9 , взятый вместе с одной группой, выбранной из R^6 , R^7 и R^8 , образует 3-7-членное циклоалкильное кольцо или 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее N, O или S в качестве кольцевого члена; где циклоалкильное или гетероциклическое кольцо необязательно замещено группами вплоть до трех, выбранными из R, $-OR$, $-NR_2$, галогена, CN, COOR, CONR $_2$ и оксо;

W представляет собой $-COOR^{10}$, $-C(O)NH-SO_2R$, $-C(O)NH-SO_2NR_2$, 5-тетразолил или 1,2,4-оксадиазол-3-ил-5(4H)-он;

R^{10} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, который необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, $-OR$, оксо, CN, $-NR_2$, COOR, и CONR $_2$; или его фармацевтически приемлемая соль.

Предпочтительный вариант для W в варианте осуществления 1 представляет собой $-COOH$.

2) Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой F или Cl.

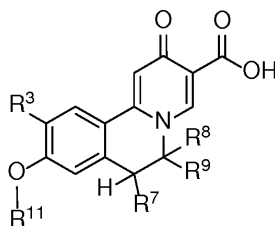
3) Соединение по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H или галоген.

4) Соединение по любому из вариантов осуществления 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой C_1 - C_3 алкокси или галоген.

5) Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^{11}$.

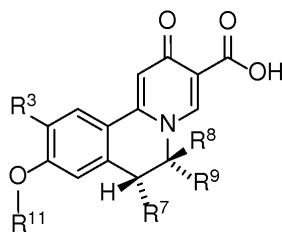
6) Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H или галоген.

7) Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, которое имеет формулу

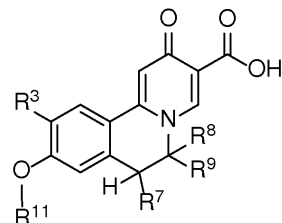


где R^9 , взятый вместе с R^7 , образует 3-7-членное циклоалкильное кольцо или 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее N, O или S в качестве кольцевого члена; где циклоалкильное или гетероциклическое кольцо необязательно замещено группами вплоть до трех, выбранными из R, $-OR$, $-NR_2$, галогена, CN, COOR, CONR $_2$ и оксо; или его фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительных соединениях данного варианта осуществления, кольцо, образованное R^9 и R^7 , взятыми вместе, является цис-конденсированным в трициклическом ядре. В определенных соединениях данного варианта осуществления R^8 представляет собой H. Особенно интересные соединения в данном варианте осуществления включают соединения с данной абсолютной стереохимией



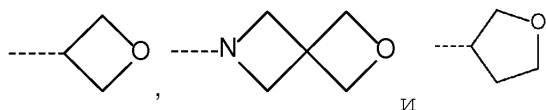
8) Соединение согласно любому варианту осуществления 1-6, которое имеет формулу



где R^9 , взятый вместе с R^8 , образует 3-7-членное циклоалкильное кольцо или 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее N, O или S в качестве кольцевого члена; где циклоалкильное или гетероциклическое кольцо необязательно замещено группами вплоть до трех, выбранными из R, -OR, -NR₂, галогена, CN, COOR, CONR₂ и оксо; или его фармацевтически приемлемая соль.

9) Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой C₁-C₄ алкил, необязательно замещенный группами вплоть до двух, выбранными из галогена, CN, -OR, C₁-C₃ галогеналкокси, и 4-7-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, выбранные из N, O и S в качестве кольцевых членов, которая необязательно замещена одной или двумя группами, выбранными из галогена, оксо, CN, R, -OR и -NR₂.

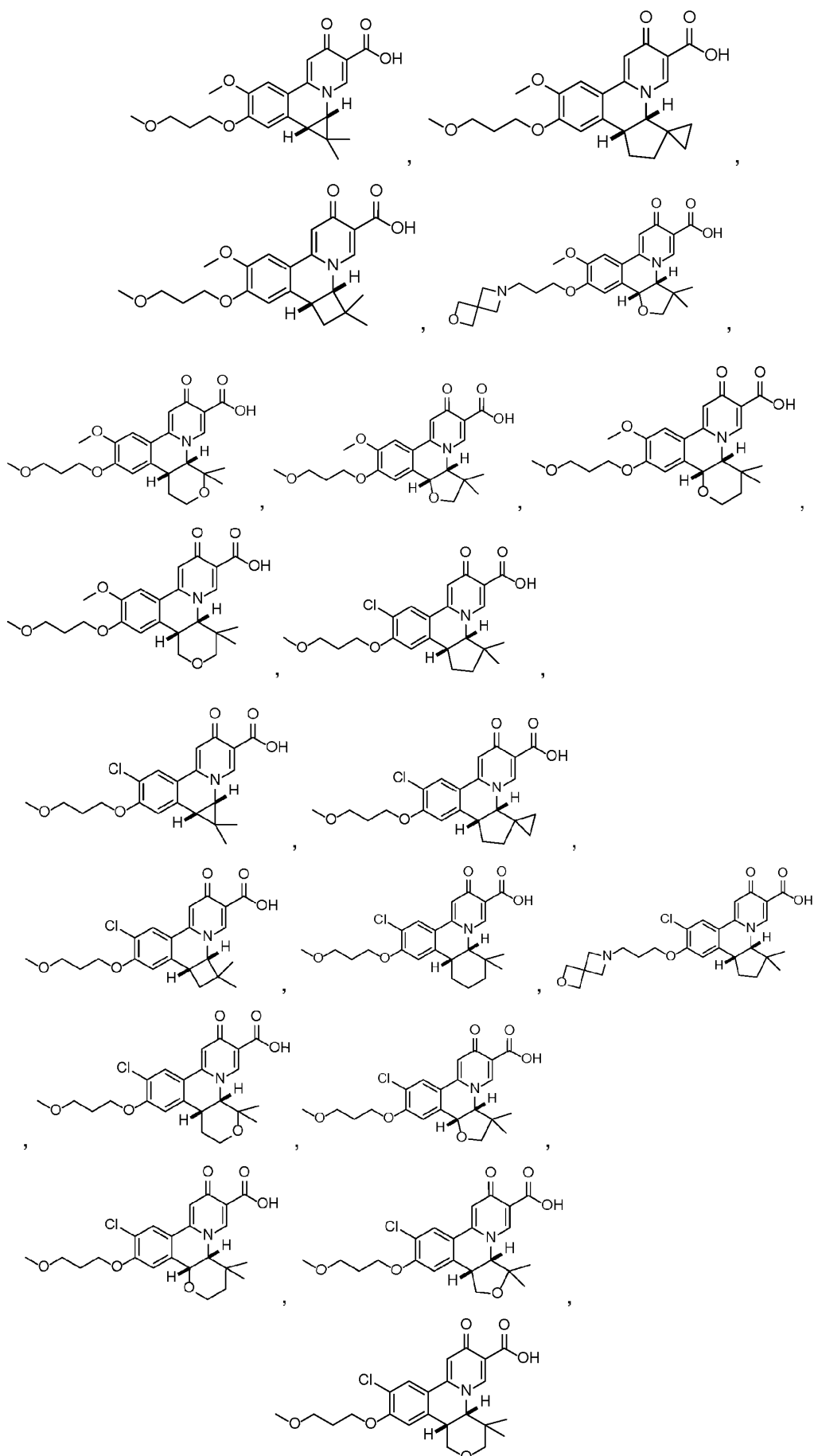
10) Соединение согласно любому варианту осуществления 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} выбран из CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂-OEt, -CH₂CH₂-Q, и -CH₂CH₂CH₂-Q, где Q выбран из



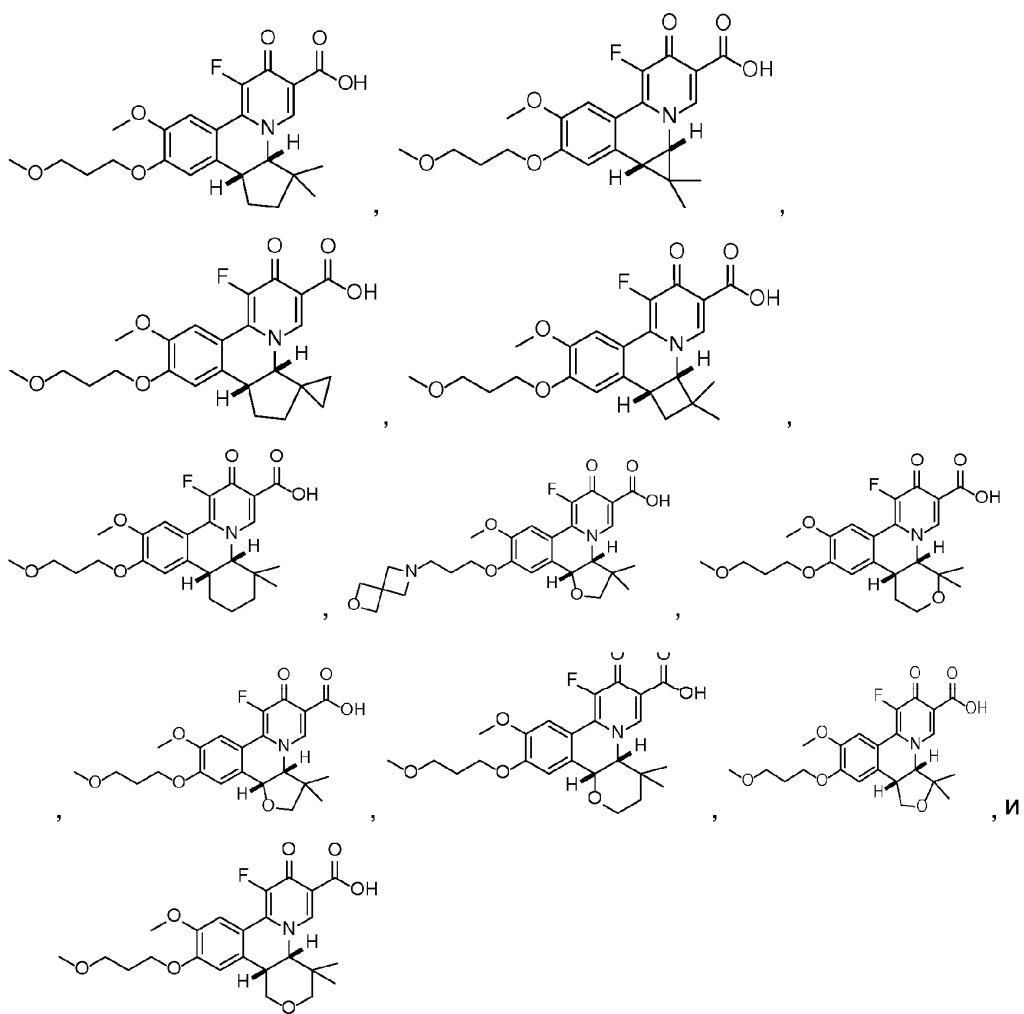
11) Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^9 , взятый вместе с одной группой, выбранной из R^6 , R^7 и R^8 , образует 4-6-членное циклоалкильное кольцо или 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее N, O или S в качестве кольцевого члена; где циклоалкильное или гетероциклическое кольцо необязательно замещено группами вплоть до трех, выбранными из R, -OR, -NR₂, галогена, CN, COOR, CONR₂ и оксо.

12) Соединение по варианту осуществления 1, которое выбрано из

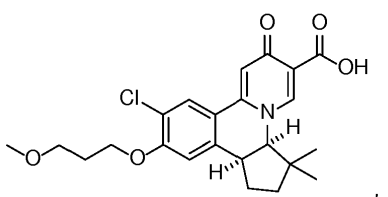
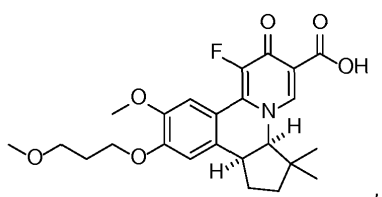
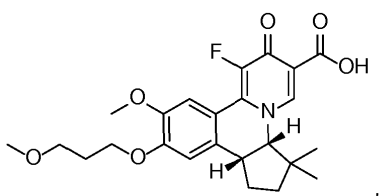
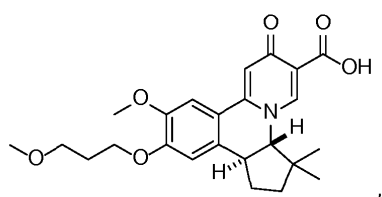
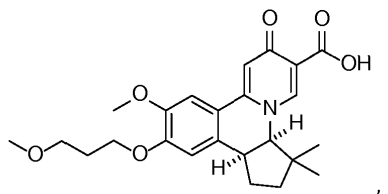
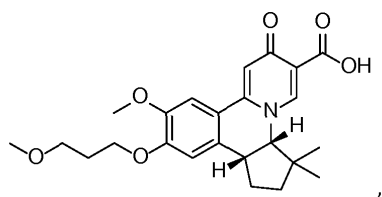


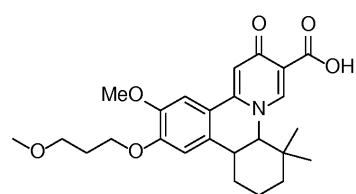
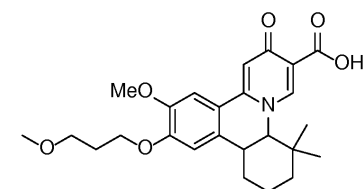
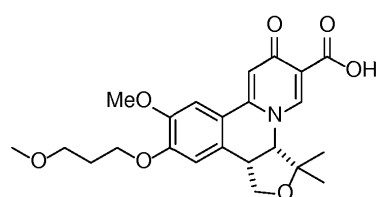
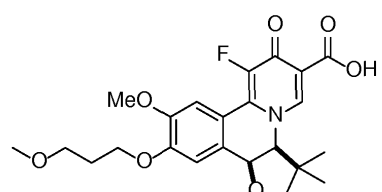
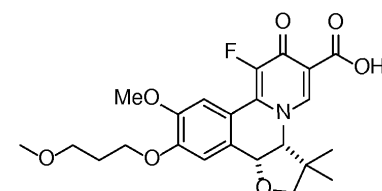
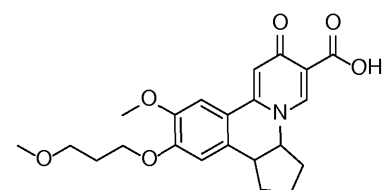
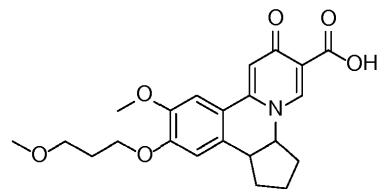
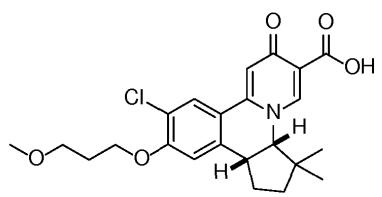
и энантиомеры данного соединения; или их фармацевтически приемлемая соль. Дополнительные соединения варианта осуществления 1 включают следующие и их фармацевтически приемлемые соли:



13) Соединение любого из примеров или его фармацевтически приемлемая соль. Конкретные соединения данного варианта осуществления включают любое или все из следующих:

038098





и их фармацевтически приемлемые соли.

14) Фармацевтическая композиция, содержащая соединение любого из предшествующих вариантов осуществления, смешанное по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем.

15) Способ лечения инфекции гепатита В, который включает введение пациенту, имеющему ин-

фекцию гепатита В, соединения любого из вариантов осуществления 1-13 или фармацевтической композиции варианта осуществления 14.

16) Способ варианта осуществления 15, где соединение любого из пп.1-13 или фармацевтическую композицию п.14 применяют в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из интерферона или пегинтерферона, ингибитора ВГВ полимеразы, ингибитора попадания вируса в клетку, ингибитора созревания вируса, ингибитора сборки капсида, модулятора ядра ВГВ, ингибитора обратной транскриптазы, TLR-агониста или иммуномодулятора.

17) Способ ингибирования репликации вируса гепатита В, который включает контакт вируса гепатита В, или *in vitro*, или *in vivo*, с соединением по любому из вариантов осуществления 1-13.

18) Соединение по любому из вариантов осуществления 1-11, где R1 представляет собой F.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения обеспечивает соединение, как описано выше, или его фармацевтически приемлемую соль в качестве лекарственного средства.

Также включенным в объем настоящего изобретения является применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения вирусного заболевания и/или инфекции у человека, включая, ВГВ.

Включенными в объем настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, и необязательно дополнительно содержащие дополнительный фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

Согласно следующему аспекту данного варианта осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению дополнительно содержит терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного другого противовирусного агента.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, как описано в настоящем изобретении выше, для лечения ВГВ инфекции у человека, имеющего или находящегося под угрозой заражения данной инфекцией.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, как описано в настоящем изобретении выше, для лечения ВГВ инфекции у человека, имеющего или находящегося под угрозой возникновения данного заболевания.

Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения или предотвращения заболевания и/или инфекции вируса гепатита В у человека введением человеку противовирусно эффективного количества соединения настоящего изобретения, его фармацевтически приемлемой соли или композиции, как описано выше, отдельно или в комбинации по меньшей мере с одним другим противовирусным агентом, вводимых вместе или раздельно.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к изделию, содержащему композицию, эффективную для лечения заболевания и/или инфекции вируса гепатита В; и упаковочный материал, содержащий этикетку, которая показывает, что композицию можно применять для лечения заболевания и/или инфекции вирусом гепатита В; где композиция содержит соединение формулы (I) согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

Еще другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования репликации ВГВ, включающему воздействие на вирус эффективного количества соединения формулы (I) или его соли, в условиях, в которых ингибируется репликация вируса. Данный способ можно осуществлять на практике *in vitro* или *in vivo*.

Также включенным в объем настоящего изобретения является применение соединения формулы (I) или его соли для ингибирования репликации ВГВ.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) вводят совместно или применяют в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из интерферона или пегинтерферона, ингибитора ВГВ полимеразы, ингибитора попадания вируса в клетку, ингибитора созревания вируса, ингибитора сборки капсида, модулятора ядра ВГВ, ингибитора обратной транскриптазы, TLR-агониста или иммуномодулятора. Некоторые конкретные терапевтические агенты, которые можно применять в комбинации с соединениями настоящего изобретения, включают иммуномодуляторы, описанные в настоящем изобретении, интерферон α -2a, интерферон α -2b, пегилированный интерферон α -2a, пегилированный интерферон α -2b, TLR-7 и TLR-9 агонисты, энтекавир, тенофовир, цидофовир, телбивудин, диданозин, залцитабин, ставудин, ламивудин, абакавир, эмтрицитабин, априцитабин, атевирапин, рибавирин, ацикловир, фамцикловир, валацикловир, ганцикловир, адефовир, эфавиренз, невирапин, делавирдин и этравирин. Подходящие модуляторы ядра описаны в WO 2013/096744; подходящие ингибиторы капсида ВГВ описаны в US 2015/0252057.

Данные дополнительные агенты можно комбинировать с соединениями настоящего изобретения для получения единичной фармацевтической лекарственной формы. Альтернативно, данные дополнительные агенты можно отдельно вводить пациенту как часть множественной лекарственной формы, например, применяя набор.

Данные дополнительные агенты можно вводить пациенту до, одновременно или после введения со-

единения изобретения или его фармацевтически приемлемой соли. Альтернативно, данные дополнительные терапевтические агенты можно вводить отдельно и необязательно отличными путями введения и согласно отличным режимам дозирования от соединения настоящего изобретения при условии, что соединение настоящего изобретения и дополнительный терапевтический агент применяют одновременно для лечения ВГВ инфекции или расстройства, вызванного или осложненного ВГВ инфекцией.

Диапазон доз соединения настоящего изобретения, применимый в день, обычно составляет 0,01-100 мг/кг веса тела, предпочтительно 0,1-50 мг/кг веса тела. В некоторых вариантах осуществления суммарная дневная доза составляет 1-25 мг, и ее можно вводить в виде одной дозы или в виде отдельных доз через различные интервалы, поддерживая подходящую концентрацию в плазме. Каждая единичная доза может условно содержать 5-95% активного соединения (вес./вес.). Предпочтительно данные препараты содержат 20-80% активного соединения, которое обычно смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами.

Фактическое фармацевтически эффективное количество или терапевтическая доза будут, конечно, зависеть от факторов, известных специалисту в данной области техники, таких как возраст и вес пациента, путь введения и тяжесть заболевания. В любом случае, комбинацию будут вводить при дозах и способом, которые обеспечивают доставку фармацевтически эффективного количества, исходя из уникального состояния пациента.

Когда композиция настоящего изобретения содержит комбинацию соединения настоящего изобретения и одного или более дополнительных терапевтических или профилактических агентов, соединение и дополнительный агент можно применять при меньших дозах, чем применяемые обычно для отдельного соединения при применении терапии одним агентом. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, каждый компонент может присутствовать при уровнях доз приблизительно 10-100%, и более предпочтительно приблизительно 10-80% дозы, обычно вводимой при режиме монотерапии.

Ясно, что соединения настоящего изобретения можно применять в комбинации с другими терапевтическими агентами подобно тому, как комбинации терапевтических агентов в настоящее время применяют для лечения инфекций гепатита С (ВГС). Таким образом, соединение настоящего изобретения можно применять в комбинации с отличным анти-ВГВ терапевтическим агентом, таким как нуклеозид или иммуномодулирующий агент. Данные комбинационные терапии обеспечивают дополняющие друг друга механизмы для подавления ВГВ и, таким образом, их применение в комбинации должно увеличивать эффективность и также снижать частоту развития устойчивости.

Противовирусные агенты, предполагаемые для применения в данной комбинационной терапии, включают агенты (соединения или биологические препараты), которые являются эффективными для ингибирования образования и/или репликации вируса у человека, включая, но не ограничиваясь, агенты, которые взаимодействуют с механизмами хозяина или вируса, необходимыми для образования и/или репликации вируса у человека. Данный агент можно выбрать из энтекавира, тенофовира, цидофовира, телбивудина, диданозина, залцитабина, ставудина, ламивудина, абакавира, эмтрицитабина, априцитабина, атевирапина, рибавирина, ацикловира, фамцикловира, валацикловира, ганцикловира, адефовира, эфавиренза, невирапина, делавирина, этравирина и иммуномодуляторов, описанных в настоящем изобретении, включая интерфероны и пегилированные интерфероны, TLR-7 агонисты и TLR-9 агонисты. Известно, что современные терапии ВГВ, включая иммуномодулирующие агенты, такие как интерферон- α и пегилированный интерферон- α , и пероральные нуклеозидные/нуклеотидные аналоги (НА), включая ламивудин, адефовир, телбивудин, энтекавир и тенофовир, подавляют, но не устраняют ВГВ. J. Antimicrob. Chemother. 2011, т. 66(12), 2715-25 и, таким образом, данные терапевтические агенты можно применять в комбинации с соединением настоящего изобретения.

Многие соединения настоящего изобретения содержат один или более хиральных центров. Данные соединения можно получить и применять в виде отдельных изомеров или в виде смеси изомеров. Способы разделения изомеров, включая диастереомеры и энантиомеры, являются известными в данной области техники, и примеры подходящих способов описаны в настоящем изобретении. В определенных вариантах осуществления, соединения настоящего изобретения применяют в виде отдельного, по существу, чистого изомера, что обозначает то, что по меньшей мере 90% образца соединения представляет собой конкретный изомер и меньше чем 10% образца представляет собой другой изомер или смесь изомеров. Предпочтительно, по меньшей мере 95% образца представляет собой отдельный изомер. Выбор подходящего изомера находится в пределах способностей специалиста в данной области техники, поскольку один изомер будет обычно более активным в *in vivo* или *in vitro* анализе, описанном в настоящем изобретении, для измерения ВГВ активности, и будет представлять собой предпочтительный изомер. Когда разница активности *in vitro* между изомерами является относительно небольшой, например, меньше чем приблизительно 4 кратный, предпочтительный изомер можно выбрать, исходя из уровня активности относительно репликации вируса в клеточной культуре, применяя способы, такие как способы, описанные в настоящем изобретении: изомер, имеющий меньшую МИК (минимальную ингибирующую концентрацию) или ЕС-50, является предпочтительным.

Соединения настоящего изобретения можно получить общими способами получения, показанными

ниже, конкретные примеры которых описаны более подробно в примерах.

Термин "оптический изомер" или "стереоизомер" относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которая может существовать для указанного соединения настоящего изобретения и включает геометрические изомеры. Ясно, что заместитель можно присоединять по хиральному центру атома углерода. Термин "хиральная" относится к молекулам, которые обладают свойством неналожимости на партнера, являющегося зеркальным отображением, тогда как термин "ахиральная" относится к молекулам, которые можно наложить на их партнера, являющегося зеркальным отображением. Следовательно, настоящее изобретение включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения. "Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые не являются наложимыми зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой "рацемическую" смесь. Термин применяют для обозначения рацемической смеси, при необходимости. "Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметрических центра, но которые не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютную стереохимию указывают согласно R-S системе Кана-Ингольда-Прелога. Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимию при каждом хиральном атоме углерода можно указывать как R или S. Разделенные соединения, чья абсолютная конфигурация является неизвестной, можно обозначать (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающий), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны линии D натрия. Определенные соединения, описанные в настоящем изобретении, содержат один или более асимметрических центров или осей и могут, таким образом, давать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые можно определить, в терминах абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-.

В зависимости от выбора исходных соединений и способов соединения могут присутствовать в виде одного из возможных изомеров или в виде их смесей, например в виде чистых оптических изомеров или в виде изомерных смесей, таких как рацематы и диастереоизомерные смеси, в зависимости от количества асимметрических атомов углерода. Предполагается, что настоящее изобретение включает все данные возможные стереоизомеры, включая рацемические смеси, диастереомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (R) - и (S)- изомеры можно получить, применяя хиральные синтоны или хиральные реагенты, или разделять, применяя общепринятые способы. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E или Z конфигурацию. Если соединение содержит двухзамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Все таутомерные формы предполагаются включенными.

Любую полученную в результате смесь изомеров можно разделить на основе физико-химических отличий составляющих, на чистые или по существу чистые геометрические или оптические изомеры или диастереомеры, например, хроматографией и/или фракционной кристаллизацией.

Любые полученные в результате рацематы конечных продуктов или промежуточных веществ можно разделить на оптические антиподы известными способами, например разделением их диастереомерных солей, полученных с оптически активной кислотой или основанием, и высвобождением оптически активного кислого или основного соединения. В частности, основную группу можно, таким образом, применять для разделения соединений настоящего изобретения на их оптические антиподы, например, фракционной кристаллизацией соли, полученной с оптически активной кислотой, например винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О,О'-п-толуоилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфокислотой. Рацемические продукты можно также разделить хиральной хроматографией, например, высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ), применяя хиральный адсорбент.

Более того, соединения настоящего изобретения, включая их соли, можно также получить в виде их гидратов, или они содержат другие растворители, применяемые для их кристаллизации. Соединения настоящего изобретения могут по природе или, как запланировано, образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (включая воду); следовательно, предполагается, что настоящее изобретение включает и сольватированные и несольватированные формы. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения настоящего изобретения (включая их фармацевтически приемлемые соли) с одной или более молекул растворителя. Данные молекулы растворителя представляют собой молекулы, обычно применяемые в фармацевтической области техники, о которых известно, что они являются безвредными для реципиента, например вода, этанол и подобные. Термин "гидрат" относится к комплексу, в котором молекула растворителя представляет собой воду.

Соединения настоящего изобретения, включая их соли, гидраты и сольваты, могут от природы или, как задумано, образовывать полиморфы.

Как применяют в настоящем изобретении, термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или основания соединения настоящего изобретения. "Соли" включают в частности "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений настоящего изобретения и которые обычно не являются биологически или иначе нежелательными. Во многих случаях соединения настоящего изобретения способны образовывать соли кислоты и/или основания за счет наличия амина

и/или карбоксильных групп или аналогичных им групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты можно получить с неорганическими и органическими кислотами, например ацетатную, аспартатную, бензоатную, безилатную, бромидную/гидробромидную, бикарбонатную/карбонатную, бисульфатную/сульфатную, камфорсульфонатную, хлоридную/гидрохлоридную, хлортеофиллонатную, цитратную, этандисульфатную, фумаратную, глюцепатную, глюконатную, глюкуронатную, гиппуратную, гидройодидную/йодидную, изетионатную, лактатную, лактобионатную, лаурилсульфатную, малатную, малеатную, малонатную, манделатную, мезилатную, метилсульфатную, нафтоатную, напсилатную, никотинатную, нитратную, октадеканоатную, олеатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, фосфатную/гидрофосфатную/дигидрофосфатную, полигалактуронатную, пропионатную, стеаратную, сукцинатную, сульфосалицилатную, тартратную, тозилатную и трифторацетатную соли.

Неорганические соли, из которых можно получить соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и подобные.

Органические кислоты, из которых можно получить соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфокислоту, этансульфокислоту, толуолсульфокислоту, сульфосалициловую кислоту и подобные. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания можно получить с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, из которых можно получить соли, включают, например, аммониевые соли и соли металлов из колонок I-XII Периодической таблицы. В определенных вариантах осуществления соли получают из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно предпочтительные соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, из которых можно получить соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая природные замещенные амины, циклические амины, ионообменные смолы и подобные. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и трометамин.

Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения можно получить из основных или кислых молекул, общепринятыми химическими способами. Обычно, данные соли можно получить реакцией свободных кислотных форм данных соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат Na, Ca, Mg или K или подобного), или реакцией свободной основной формы данных соединений со стехиометрическим количеством подходящей кислоты. Данные реакции обычно проводят в воде или в органическом растворителе, или в смеси обоих. Обычно, применение неводной среды, подобной эфиру, этилацетату, этанолу, изопропанолу или ацетонитрилу является желательным, по возможности. Список дополнительных подходящих солей можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); и в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Предполагается, что любая формула, указанная в настоящем изобретении, представляет немеченные формы, а также изотопно меченные формы соединений настоящего изобретения, содержащих вплоть до трех атомов с неприродным распределением изотопов, например места, которые обогащены дейтерием или ^{13}C или ^{15}N . Изотопно меченные соединения имеют структуры, показанные формулами в настоящем изобретении, за исключением того, что один или более атомов замещены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число, отличные от распределения масс, распространенного в природе. Примеры изотопов, которые можно с пользой вводить в соединения настоящего изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I соответственно. Настоящее изобретение включает различные изотопно меченные соединения настоящего изобретения, например соединения, в которых радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C , присутствуют в количествах, по существу, выше нормального изотопного распределения. Данные изотопно меченные соединения являются пригодными в метаболических исследованиях (с ^{14}C , например), исследованиях кинетики реакций (например, с ^2H или ^3H), способах детекции или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы на распределение лекарственного средства или субстрата, или в радиоактивном лечении пациентов. В частности, ^{18}F меченное соединение настоящего изобретения может быть особенно пригодно для PET или SPECT исследований. Изотопно-меченные соединения настоящего изобретения можно обычно получить общепринятыми способами, известными специалисту в данной области техники, или способами, аналогичными способам, описанным в прилагаемых примерах и способах получения, применяя подходящий изотопно-меченный реагент вместо обычно применяемого немеченного реагента. Меченные образцы могут быть пригодны при достаточно низком изотопном включении, такие как когда радиометру применяют для детекции следовых количеств соединения.

Кроме того, более обширное замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т.е. ^2H или D), может давать определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, например повышенное время полураспада *in vivo* или сниженные требуемые дозы или улучшение терапевтического индекса. Ясно, что дейтерий в данном контексте считают заместителем соединения настоящего изобретения, и обычно образец соединения, содержащий дейтерий в качестве заместителя, имеет по меньшей мере 50% включение дейтерия в меченном положении (положениях). Концентрацию данного более тяжелого изотопа, особенно дейтерия, можно определить коэффициентом изотопного обогащения. Термин "для каждого обозначенного атома дейтерия", как применяют в настоящем изобретении, обозначает соотношение между распространенностью и распространенностью в природе указанного изотопа. Если заместитель в соединении настоящего изобретения обозначен как дейтерий, данное соединение имеет для каждого обозначенного атома дейтерия по меньшей мере 3500 (52,5% включение дейтерия для каждого обозначенного атома дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включение дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включение дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включение дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включение дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включение дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включение дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включение дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включение дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включение дейтерия).

Фармацевтически приемлемые сольваты согласно настоящему изобретению включают сольваты, где растворитель кристаллизации может быть изотопно замещенным, например, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -DMSO.

Соединения настоящего изобретения, которые содержат группы, способные действовать как доноры и/или акцепторы водородных связей, могут быть способны образовывать сокристаллы с подходящими компонентами, образующими сокристаллы. Данные сокристаллы можно получить из соединений настоящего изобретения известными способами получения сокристаллов. Данные способы включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или контакт в растворе соединений настоящего изобретения с компонентом, образующим сокристаллы, в условиях кристаллизации и выделения полученных таким образом сокристаллов. Подходящие компоненты, образующие сокристаллы, включают компоненты, описанные в WO 2004/078163. Следовательно, настоящее изобретение дополнительно относится к сокристаллам, содержащим соединение настоящего изобретения.

Способы применения.

Все способы, описанные в настоящем изобретении, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если не указано иначе или иначе явно противоречит контексту. Применение любого и всех примеров или примерных терминов (например "такой как"), предоставляемых в настоящем изобретении, предполагаются только для лучшей иллюстрации настоящего изобретения и не налагают ограничений на иначе заявленный объем настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения можно вводить известными способами, включая пероральный, парентеральный, ингаляцией и подобные. В определенных вариантах осуществления соединения настоящего изобретения вводят перорально в виде пилюли, пастилки для рассасывания, троше, капсулы, раствора или суспензии. В других вариантах осуществления соединения настоящего изобретения вводят инъекцией или вливанием. Вливание обычно осуществляют внутривенно, часто в течение периода времени от приблизительно 15 мин до 4 ч. В других вариантах осуществления соединения настоящего изобретения вводят интраназально или ингаляцией; способы ингаляции являются особенно пригодными для лечения респираторных инфекций. Соединения настоящего изобретения показывают пероральную биодоступность, поэтому пероральное введение является иногда предпочтительным.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения настоящего изобретения применяют в комбинации со вторым противовирусным агентом, таким как тот, что описан в настоящем изобретении.

Под термином "комбинация" понимают или фиксированную комбинацию в одной единичной дозированной форме, в виде отдельных лекарственных форм, пригодных для применения вместе или одновременно или последовательно, или в виде набора частей для комбинированного введения, когда соединения настоящего изобретения и партнер комбинации можно вводить независимо в одно время или отдельно через интервалы времени, что в частности делает возможным то, что партнеры комбинации показывают кооперативный, например, синергетический, эффект, или любую их комбинацию.

Второй противовирусный агент можно вводить в комбинации с соединениями настоящего изобретения, где второй противовирусный агент вводят перед, одновременно или после соединения или соединений настоящего изобретения. Когда требуется одновременное введение соединения настоящего изобретения со вторым агентом и путь введения является одинаковым, то соединение настоящего изобретения можно формулировать со вторым агентом в одной лекарственной форме. Пример лекарственной формы, содержащей соединения настоящего изобретения и второй агент, представляет собой таблетку или капсулу.

В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения настоящего изобретения и второго противовирусного агента может обеспечивать синергетическую активность. Соединение настоящего

изобретения и второй противовирусный агент можно вводить вместе, отдельно, но одновременно или последовательно.

"Эффективное количество" соединения представляет собой количество, необходимое или достаточное для лечения или предотвращения вирусной инфекции и/или заболевания или состояния, описанных в настоящем изобретении. В одном примере, эффективное количество соединения формулы I представляет собой количество, достаточное для лечения вирусной инфекции у субъекта. В другом примере, эффективное количество представляет собой количество, достаточное для лечения ВГВ у нуждающегося в данном лечении субъекта. Эффективное количество может изменяться в зависимости от таких факторов, как размер и вес субъекта, тип заболевания, или конкретное соединение настоящего изобретения. Например, на выбор соединения настоящего изобретения может влиять то, что составляет "эффективное количество". Специалист в данной области техники способен исследовать факторы, содержащиеся в настоящем изобретении, и сделать определение относительно эффективного количества соединений настоящего изобретения без чрезмерного экспериментирования.

На режим введения может влиять то, что составляет эффективное количество. Соединение настоящего изобретения можно вводить субъекту или перед, или после возникновения вирусной инфекции. Более того, несколько отдельных доз, а также ступенчатые дозы, можно вводить ежедневно или последовательно, или дозу можно непрерывно вливать, или она может представлять собой болюсную инъекцию. Кроме того, дозы соединения (соединений) настоящего изобретения можно пропорционально увеличивать или уменьшать, как показано нуждами терапевтической или профилактической ситуации.

Соединения настоящего изобретения можно применять в лечении состояний, расстройств или заболеваний, как описано в настоящем изобретении, или для получения фармацевтических композиций для применения в лечении данных заболеваний. Настоящее изобретение обеспечивает способы применения соединений настоящего изобретения в лечении данных заболеваний или получения фармацевтических композиций, содержащих соединения настоящего изобретения для лечения данных заболеваний.

Выражение "фармацевтическая композиция" включает препараты, пригодные для введения млекопитающим, например людям. Когда соединения настоящего изобретения вводят в виде фармацевтических препаратов млекопитающим, например людям, их можно вводить как есть или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, 0,1-99,5% (более предпочтительно, 0,5-90%) по меньшей мере одного соединения формулы (I) или любого его подвида в качестве активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, или необязательно двумя или более фармацевтически приемлемыми носителями.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель" является известной в данной области техники и включает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду, пригодные для введения соединений настоящего изобретения млекопитающим. Носители включают жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или герметизирующий материал, вовлеченные в перенос или транспортировку целевого агента из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле быть совместимым с другими ингредиентами состава и невредным для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; мальт; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозитория; масла, такие как кокосовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбитол, маннитол и полиэтиленгликоль; эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферы, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту апирогенную воду; изотонический соляной раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатно-буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах. Обычно, фармацевтически приемлемые носители стерилизуют, и/или они являются, по существу, апирогенными.

Смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, агенты, контролирующие высвобождение, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы и ароматизирующие добавки, консерванты и антиоксиданты могут также присутствовать в композициях.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфат натрия, сульфит натрия и подобные; растворимые в масле антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (БНА), бутилированный гидрокситолуол (БНТ), лецитин, пропилгаллат, α -токоферол и подобные; и хелатообразующие с металлами агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбитол, винная кислота, фосфорная кислота и подобные.

Составы настоящего изобретения включают составы, пригодные для перорального, назального, ингаляционного, местного, трансдермального, буккального, сублингвального, ректального, вагинального и/или парентерального введения. Составы можно удобно предоставлять в виде единичной лекарственной

формы и можно получить любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя, получая единичную лекарственную форму, будет обычно составлять количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. Обычно, до 100%, это количество будет в диапазоне от приблизительно 1% до приблизительно 99% активного ингредиента, предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 70%, самое предпочтительное от приблизительно 10% до приблизительно 30%.

Способы получения данных составов или композиций включают стадию смешения соединения настоящего изобретения с носителем и, необязательно, одним или более вспомогательными ингредиентами. В общем, составы получают равномерным и тщательным смешением соединения настоящего изобретения с жидкими носителями, или мелкодисперсными твердыми носителями, или обоими, и затем, при необходимости, приданием продукту формы.

Составы настоящего изобретения, подходящие для перорального введения, могут быть в виде капсул, саше, пилюль, таблеток, пастилок (применяя ароматизированную основу, например, обычно сахарозу и камедь или трагакант), порошки, гранулы, или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масла в воде или воды в масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (применяя инертную основу, такую как желатин и глицерин, или сахароза и камедь) и/или в виде растворов для полоскания рта и подобных, причем каждый содержит предварительно определенное количество соединения настоящего изобретения в качестве активного ингредиента. Соединение настоящего изобретения можно также вводить в виде болюса, электуария или пасты.

В твердых лекарственных формах настоящего изобретения для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и подобные), активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или любым из следующих: наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол и/или кремниевая кислота; связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или камедь; увлажнители, такие как глицерин; разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиока, альгиновая кислота, некоторые силикаты, и карбонат натрия; агенты, замедляющие растворение, такие как парафин; ускорители поглощения, такие как четвертичные аммониевые соединения; смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и красители. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа можно также применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, применяя такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и подобные.

Таблетку можно получить прессованием или формовкой, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получить, применяя связующее (например, желатин или гидроксипропилметилцеллюлозу), смазывающий агент, инертный разбавитель, консервант, разрыхлитель (например, крахмалгликолят натрия или трехмерную карбоксиметилцеллюлозу натрия), поверхностно-активный или диспергирующий агент. Формованные таблетки можно получить формованием в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

На таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций настоящего изобретения, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, можно необязательно наносить риск, или получать их с покрытием и оболочкой, такой как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтического формулирования. Их можно также формулировать так, чтобы получить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из них, применяя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в изменяющихся пропорциях, получая требуемый профиль высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Их можно стерилизовать, например, фильтрованием через удерживающий бактерии фильтр, или включением стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или некоторых других стерильных инъекционных средах непосредственно перед применением. Данные композиции могут также необязательно содержать замутняющие агенты и могут быть такого состава, что они высвобождают только или предпочтительно активный ингредиент (ингредиенты) в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, замедленным способом. Примеры заливочных композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент может также быть в микроинкапсулированной форме, в случае необходимости, с одним или более описанными выше вспомогательными веществами.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения соединений настоящего изобретения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В добавление к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать инертный разбавитель, обычно применяемый в данной области техники, такой как, например, вода или

другие растворители, агенты, улучшающие растворимость и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, пшеничное, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и жирные эфиры сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей пероральные композиции могут также содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, ароматизирующие добавки и консерванты.

Суспензии, в добавление к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, например этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбитол и эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Составы фармацевтических композиций настоящего изобретения для ректального или вагинального введения можно предоставлять в виде суппозитория, который можно получить смешением одного или более соединений настоящего изобретения с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для свечей или салицилат, и который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождать активное соединение.

Составы настоящего изобретения, которые являются пригодными для вагинального введения, также включают pessaries, тампоны, крема, гели, пасты, пены или спреи, содержащие носители, о которых известно в данной области техники, что они являются подходящими.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения настоящего изобретения включают порошки, спреи, мази, пасты, крема, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства, применяемые для ингаляции. Активные соединения можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, крема и гели могут содержать в добавление к активным соединениям настоящего изобретения вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать в добавление к соединению настоящего изобретения вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси данных веществ. Спреи могут дополнительно содержать стандартные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество обеспечения контролируемой доставки соединения настоящего изобретения в тело. Данные лекарственные формы можно получить растворением или диспергированием соединения в подходящей среде. Агенты, улучшающие поглощение, можно также применять для улучшения проницаемости соединения через кожу. Степень данной проницаемости можно контролировать или обеспечением контролирующей проницаемость мембраны или диспергированием активного соединения в полимерном матриксе или геле.

Офтальмические составы, глазные мази, порошки, растворы и подобные также подразумеваются включенными в объем настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения, пригодные для парентерального введения, могут содержать одно или более соединений настоящего изобретения в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как стерильные изотонические водный или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии или стерильные порошки, которые можно растворять в стерильных растворах или дисперсиях для инъекции непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим крови предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно применять в фармацевтических композициях настоящего изобретения, включают воду, этанол, эфиры гликоля, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и подобные) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъеклируемые органические эфиры, такие как этилолеат. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, применением покрывающих материалов, таких как лецитин, поддержанием требуемого размера частиц в случае дисперсий и применением поверхностно-активных веществ.

Данные композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечивать включением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например parabens, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и подобных. Может быть также желательно включать изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и подобные, в композиции. Кроме того, пролон-

гированное поглощение инъекционной фармацевтической формы можно осуществлять включением агентов, которые задерживают поглощение, такие как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для того чтобы продлить эффект лекарственного средства, желательно замедлить поглощение лекарственного средства после подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно осуществлять применением жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, имеющего плохую растворимость в воде. Затем скорость поглощения лекарственного средства зависит от его скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленное поглощение парентерально вводимой формы лекарственного средства достигается растворением или суспендированием лекарственного средства в масляной среде.

Инъекционные депо-формы получают созданием микроинкапсулированного матрикса целевых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства к полимеру и свойств конкретного применяемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные депо составы также получают заключением лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые являются совместимыми с тканью тела.

Препараты настоящего изобретения можно вводить перорально, парентерально, местно или ректально. Их, конечно, можно вводить формами, пригодными для каждого пути введения. Например, их можно вводить в виде таблеток или капсул, инъекцией, ингаляцией, лосьона для глаз, мази, суппозитория и т.д., вводить инъекцией, вливанием или ингаляцией; место лосьоном или мазью; и ректально суппозиториями.

Фразы "парентеральное введение" и "вводимый парентерально", как применяют в настоящем изобретении, обозначает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно инъекцией, и они включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интра-текальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интратермальную инъекцию и вливание. Внутривенное вливание иногда представляет собой предпочтительный способ доставки для соединений настоящего изобретения. Вливание можно применять для доставки единичной дневной дозы или множества доз. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения вводят вливанием в течение интервала от 15 мин до 4 ч, обычно от 0,5 до 3 ч. Данное вливание можно применять один раз в день, два раза в день или вплоть до трех раз в день.

Фразы "системное введение", "введенный системно", "периферическое введение" и "введенный периферически", как применяют в настоящем изобретении, обозначает введение соединения, лекарственного средства или другого материала, отличное от прямого введения в центральную нервную систему, так что оно проникает в систему пациента и, таким образом, подвергается метаболизму и другим подобным процессам, например подкожное введение.

Данные соединения можно вводить людям и другим животным для терапии любым подходящим способом введения, включая перорально, назально, как, например, спреем, ректально, интравагинально, парентерально, интракостально и местно, порошками, мазями или каплями, включая буккально и сублингвально.

Несмотря на выбранный путь введения соединения настоящего изобретения, которые можно применять в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции настоящего изобретения формулируют в виде фармацевтически приемлемых лекарственных форм общепринятыми способами, известными специалисту в данной области техники.

Фактические уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях настоящего изобретения могут изменяться так, чтобы получить количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения требуемой терапевтической реакции для конкретного пациента, композиции и пути введения, без токсичности для пациента.

Выбранный уровень дозирования будет зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного применяемого соединения настоящего изобретения, или его эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного применяемого соединения, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, применяемые в комбинации с конкретным применяемым соединением, возраст, пол, вес, заболевание, общее состояние здоровья и предшествующая медицинская история пациента, которого лечат, и подобные факторы, хорошо известные в медицинской области техники.

Лечащий врач или ветеринар, обладающий навыками в данной области техники, может легко определить и прописать эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, лечащий врач или ветеринар может начать с доз соединений настоящего изобретения, применяемых в фармацевтической композиции, при уровнях меньших, чем уровни, требуемые для того, чтобы достигнуть требуемого терапевтического эффекта, и постепенно повышать дозу до достижения требуемого эффекта.

В общем, подходящая дневная доза соединения настоящего изобретения будет представлять собой

такое количество соединения, которое представляет собой наименьшую дозу, эффективную для получения терапевтического эффекта. Данная эффективная доза будет обычно зависеть от факторов, описанных выше. Обычно, внутривенные и подкожные дозы соединений настоящего изобретения для пациента, при применении для указанных эффектов, будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,0001 до приблизительно 100 мг на килограмм веса тела в день, более предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг на кг в день и еще более предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг на кг в день. Эффективное количество представляет собой количество, которое предотвращает или лечит вирусную инфекцию, такую как ВГВ.

При необходимости, эффективную дневную дозу активного соединения можно вводить в виде одной дозы в день, или в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более поддоз, вводимых отдельно через подходящие интервалы в течение дня, необязательно, в виде единичных лекарственных форм. Соединения, доставляемые перорально или ингаляцией, обычно вводят в виде одной-четырёх доз в день. Соединения, доставляемые инъекцией, обычно вводят один раз в день, или один раз в два дня. Соединения, доставляемые вливанием, обычно вводят в виде одной-трех доз в день. Когда несколько доз вводят в течение одного дня, дозы можно вводить через интервалы приблизительно 4 ч, приблизительно 6 ч, приблизительно 8 ч или приблизительно 12 ч.

Тогда как можно вводить соединение настоящего изобретения отдельно, предпочтительно вводить соединение в виде фармацевтической композиции, такой как композиции, описанные в настоящем изобретении. Таким образом, способы применения соединений настоящего изобретения включают введение соединения в виде фармацевтической композиции, где по меньшей мере одно соединение настоящего изобретения смешивают с фармацевтически приемлемым носителем перед введением.

Применение соединений настоящего изобретения в комбинации с иммуномодуляторами.

Соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, можно применять или вводить в комбинации с одним или более терапевтическими агентами, которые действуют как иммуномодуляторы, например активатор костимулирующей молекулы или ингибитор подавляющей иммунитет молекулы или вакцины. Белок 1 запрограммированной смерти клетки (PD-1) представляет собой ингибирующий член расширенного CD28/CTLA4 семейства Т-клеточных регуляторов (Okazaki et al. (2002) *Curr. Opin. Immunol.* 14: 391779-82; Bennett et al. (2003) *J. Immunol.* 170:711-8). PD-1 экспрессируется на активированных В-клетках, Т-клетках и моноцитах. PD-1 представляет собой ингибирующий иммунитет белок, который негативно регулирует TCR сигналы (Ishida Y. et al. (1992) *EMBO J.* 11:3887-3895; Blank C. et al. (Epub. 2006 Dec. 29) *Immunol. Immunother.* 56(5):739-745) и активируется при хронических инфекциях. Взаимодействие между PD-1 и PD-L1 может действовать как контрольная точка иммунного ответа, которая может приводить, например, к снижению инфильтрующих лимфоцитов, снижению пролиферации, опосредованной Т-клеточным рецептором, и/или иммунной эвазии раковыми или инфицированными клетками (Dong et al. (2003) *J. Mol. Med.* 81:281-7; Blank et al. (2005) *Cancer Immunol. Immunother.* 54:307-314; Konishi et al. (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:5094-100). Подавление иммунитета можно обращать ингибированием локального взаимодействия PD-1 с PD-L1 или PD-L2; эффект является аддитивным, когда также блокируется взаимодействие PD-1 с PD-L2 (Iwai et al. (2002) *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 99:12293-7; Brown et al. (2003) *J. Immunol.* 170:1257-66). Иммуномодулирование можно достигать связыванием или с подавляющим иммунитет белком (например, PD-1) или со связывающими белками, которые модулируют ингибирующий белок (например, PD-L1, PD-L2).

В одном варианте осуществления комбинационные терапии настоящего изобретения включают иммуномодулятор, который представляет собой ингибитор или антагонист ингибирующей молекулы контрольной точки иммунного ответа. В другом варианте осуществления иммуномодулятор связывается с белком, который в естественной среде ингибирует подавляющую иммунитет молекулу контрольной точки иммунного ответа. При применении в комбинации с противовирусными соединениями данные иммуномодуляторы могут усиливать антивирусную реакцию и, таким образом, увеличивать эффективность относительно терапии только с противовирусным соединением.

Термин "контрольные точки иммунного ответа" относится к группе молекул на клеточной поверхности CD4 и CD8 Т-клеток. Данные молекулы могут эффективно служить в качестве "тормоза" для дезактивации или ингибирования адаптивного иммунного ответа. Молекулы контрольной точки иммунного ответа включают, но не ограничиваются, запрограммированную смерть 1 (PD-1), цитотоксический Т-лимфоцитный антиген 4 (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40 и LAG3, которые непосредственно ингибируют иммунные клетки. Иммунотерапевтические агенты, которые могут действовать как ингибиторы контрольной точки иммунного ответа, пригодные в способах настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются, ингибиторы PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TIGIT β. Ингибирование ингибирующих молекул можно осуществлять ингибированием на уровне ДНК, РНК или белка. В некоторых вариантах осуществления ингибирующую нуклеиновую кислоту (например, дцРНК, миРНК или кшРНК) можно применять для ингибирования экспрессии ингибирующих молекул. В других вариантах осуществления ингибитор ингибирующего сигнала представляет собой полипептид, например растворимый лиганд, или антитело или его антиген-связывающий фрагмент, который связывается с ингибирующей молекулой.

Не предполагается, что "в комбинации с" подразумевает, что терапию или терапевтические агенты требуется вводить одновременно и/или формулировать для совместной доставки, хотя данные способы включены в объем, описанный в настоящем изобретении. Иммуномодулятор можно вводить одновременно с, перед или после одного или более соединений настоящего изобретения и необязательно одной или более дополнительных терапий или терапевтических агентов. Терапевтические агенты в комбинации можно вводить в любом порядке. В общем, каждый агент будет вводить при дозе и/или по графику, определенному для данного агента. Также ясно, что терапевтические агенты, применяемые в данной комбинации, можно вводить вместе в одной композиции или вводить отдельно в различных композициях. В общем, предполагается, что каждый из терапевтических агентов, применяемых в комбинации, будут применять при уровнях, которые не превышают уровни, при которых их применяют индивидуально. В некоторых вариантах осуществления уровни, применяемые в комбинации, будут меньшими, чем уровни, применяемые индивидуально.

В определенных вариантах осуществления противовирусные соединения, описанные в настоящем изобретении, вводят в комбинации с одним или более иммуномодуляторами, которые представляют собой ингибиторы PD-1, PD-L1 и/или PD-L2. Каждый данный ингибитор может представлять собой анти-тело, его антиген-связывающий фрагмент, иммуоадгезин, слитый белок или олигопептид. Примеры данных иммуномодуляторов являются известными в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой анти-PD-1 антитело, выбранное из MDX-1106, Merck 3475 или CT-011.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой иммуоадгезин (например, иммуоадгезин, содержащий внеклеточную или PD-1 связывающую часть PD-L1 или PD-L2, слитую с константным фрагментом (например, Fc фрагментом иммуноглобулиновой последовательности).

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой PD-1 ингибитор, такой как AMP-224.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой PD-L1 ингибитор, такой как анти-PD-L1 антитело.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой анти-PD-L1 связывающий антагонист, выбранный из YW243,55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C или MDX-1105. MDX-1105, также известный как BMS-936559, представляет собой анти-PD-L1 антитело, описанное в WO 2007/005874. Антитело YW243,55.S70 представляет собой анти-PD-L1, описанное в WO 2010/077634.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой ниволумаб (CAS регистрационный номер: 946414-94-4). Альтернативные названия ниволумаба включают MDX-1106-04, ONO-4538 или BMS-936558. Ниволумаб представляет собой полностью человеческое IgG4 моноклональное антитело, которое специфически блокирует PD-1. Ниволумаб (клон 5C4) и другие человеческие моноклональные антитела, которые специфически связываются с PD-1, описаны в US 8008449, EP 2161336 и WO 2006/121168.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой анти-PD-1 антитело, пембролизумаб.

Пембролизумаб (также называемый ламбролизумабом, MK-3475, MK03475, SCH-900475 или KEY-TRUDA®; Merck) представляет собой гуманизированное IgG4 моноклональное антитело, которое связывается с PD-1. Пембролизумаб и другие гуманизированные анти-PD-1 антитела описаны в Hamid O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44, US 8354509, WO 2009/114335 и WO 2013/079174.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой пидилизумаб (CT-011; Cure Tech), гуманизированное IgG1k моноклональное антитело, которое связывается с PD1. Пидилизумаб и другие гуманизированные анти-PD-1 моноклональные антитела описаны в WO 2009/101611.

Другие анти-PD1 антитела, пригодные в качестве иммуномодуляторов для применения в способах, описанных в настоящем изобретении, включают AMP 514 (амплимун) и анти-PD1 антитела, описанные в US 8609089, US 2010028330 и/или US 20120114649. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело представляет собой MSB0010718C. MSB0010718C (также называемый A09-246-2; Merck Serono) представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой MDPL3280A (Genentech/Roche), человеческое Fc оптимизированное IgG1 моноклональное антитело, которое связывается с PD-L1. MDPL3280A и другие человеческие моноклональные антитела к PD-L1 описаны в патенте США № 7943743 и публикации США № 20120039906. Другие анти-PD-L1 связывающие агенты, пригодные в качестве иммуномодуляторов для способов настоящего изобретения, включают YW243.55.S70 (см. WO 2010/077634), MDX-1105 (также называемый BMS-936559) и анти-PD-L1 связывающие агенты, описанные в WO 2007/005874.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой AMP-224 (B7-DCIg; амплимун; например, описанный в WO 2010/027827 и WO 2011/066342), представляет собой PD-L2 Fc слитый растворимый рецептор, который блокирует взаимодействие между PD1 и B7-H1.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой анти-LAG-3 антите-

ло, такое как BMS-986016. BMS-986016 (также называемый BMS986016) представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с LAG-3. BMS-986016 и другие гуманизированные анти-LAG-3 антитела описаны в US 2011/0150892, WO 2010/019570 и WO 2014/008218.

В определенных вариантах осуществления комбинационные терапии, описанные в настоящем изобретении, включают модулятор костимулирующей молекулы или ингибирующей молекулы, например, совместно ингибирующий лиганд или рецептор.

В одном варианте осуществления костимулирующей модулятор, например агонист костимулирующей молекулы, выбран из агониста (например, агонистического антитела или его антиген-связывающего фрагмента или растворимого слитого белка) OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или CD83 лиганда.

В другом варианте осуществления комбинационные терапии, описанные в настоящем изобретении, включают иммуномодулятор, который представляет собой костимулирующую молекулу, например агонист, связанный с положительным сигналом, который содержит костимулирующий фрагмент CD28, CD27, ICOS и/или GITR.

Примеры GITR агонистов включают, например, GITR слитые белки и анти-GITR антитела (например, двухвалентные анти-GITR антитела), такие как GITR слитый белок, описанный в патенте США № 6111090, европейском патенте № 090505B1, патенте США № 8586023, РСТ публикациях № WO 2010/003118 и 2011/090754, или анти-GITR антитело, описанное, например, в патенте США № 7025962, европейском патенте № 1947183B1, патенте США № 7812135, патенте США № 8388967, патенте США № 8591886, европейском патенте № EP 1866339, РСТ публикации № WO 2011/028683, РСТ публикации № WO 2013/039954, РСТ публикации № WO 2005/007190, РСТ публикации № WO 2007/133822, РСТ публикации № WO 2005/055808, РСТ публикации № WO 99/40196, РСТ публикации № WO 2001/03720, РСТ публикации № WO 99/20758, РСТ публикации № WO 2006/083289, РСТ публикации № WO 2005/115451, патенте США № 7618632 и РСТ публикации № WO 2011/051726.

В одном варианте осуществления применяемый иммуномодулятор представляет собой растворимый лиганд (например, CTLA-4-Ig) или антитело или фрагмент антитела, который связывается с PD-L1, PD-L2 или CTLA4. Например, молекулу анти-PD-1 антитела можно вводить в комбинации с анти-CTLA-4 антителом, например ипилимумабом. Примеры анти-CTLA4 антител включают тремелидумаб (IgG2 моноклональное антитело, имеющееся у Pfizer, первоначально известное как тицилидумаб, CP-675,206); и ипилимумаб (CTLA-4 антитело, также известный как MDX-010, CAS № 477202-00-9).

В одном варианте осуществления молекулу анти-PD-1 антитела вводят после терапии соединением настоящего изобретения, как описано в настоящем изобретении.

В другом варианте осуществления молекулу анти-PD-1 или PD-L1 антитела вводят в комбинации с анти-LAG-3 антителом или его антиген-связывающим фрагментом. В другом варианте осуществления молекулу анти-PD-1 или PD-L1 антитела вводят в комбинации с анти-TIM-3 антителом или его антиген-связывающим фрагментом. В еще других вариантах осуществления молекулу анти-PD-1 или PD-L1 антитела вводят в комбинации с анти-LAG-3 антителом и анти-TIM-3 антителом или их антиген-связывающими фрагментами. Комбинацию антител, перечисленных в настоящем изобретении, можно вводить отдельно, например, в виде отдельных антител, или соединять, например, в виде молекулы биспецифического или триспецифического антитела. В одном варианте осуществления вводят биспецифическое антитело, которое содержит молекулу анти-PD-1 или PD-L1 антитела и анти-TIM-3 или анти-LAG-3 антитела или их антиген-связывающий фрагмент. В определенных вариантах осуществления комбинацию антител, перечисленных в настоящем изобретении, применяют для лечения рака, например рака, как описано в настоящем изобретении (например, солидной опухоли). Эффективность вышеуказанных комбинаций можно проверить в животных моделях, известных в данной области техники. Например, животные модели для испытания синергического эффекта анти-PD-1 и анти-LAG-3, описаны, например, в Woo et al. (2012) Cancer Res. 72(4) :917-27.

Примеры иммуномодуляторов, которые можно применять в комбинационных терапиях включают, но не ограничиваются, например, афтузумаб (имеющийся у Roche®); пегфилграстим (Neulasta®); леналидомид (CC-5013, Revlimid®); талидомид (Thalomid®), актимид (CC4047); и цитокины, например IL-21 или IRX-2 (смесь человеческих цитокинов, включающая интерлейкин 1, интерлейкин 2 и интерферон γ , CAS 951209-71-5, имеющийся у IRX Therapeutics).

Примерные дозы данных иммуномодуляторов, которые можно применять в комбинации с противовирусными соединениями настоящего изобретения, включают дозу молекулы анти-PD-1 антитела приблизительно 1-10 мг/кг, например 3 мг/кг, и дозу анти-CTLA-4 антитела, например ипилимумаба, приблизительно 3 мг/кг.

Примеры вариантов осуществления способов применения противовирусных соединений изобретения в комбинации с иммуномодулятором включают способы, которые можно применять вместе с соединением формулы I или любым его подтипом или видом, который описан в настоящем изобретении.

i. Способ лечения вирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту соединения

формулы (I), как описано в настоящем изобретении, и иммуномодулятора.

ii. Способ варианта осуществления i, где иммуномодулятор представляет собой активатор костимулирующей молекулы или ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа.

iii. Способ одного из вариантов осуществления i и ii, где активатор костимулирующей молекулы представляет собой агонист одного или более из OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 и CD83 лигандов.

iv. Способ любого из вариантов осуществления i-iii выше, где ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа выбран из PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR β .

v. Способ любого из вариантов осуществления i-iii, где ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа выбран из ингибитора PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 или CTLA4 или любой их комбинации.

vi. Способ любого из вариантов осуществления i-v, где ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой растворимый лиганд или антитело или его антиген-связывающий фрагмент, который связывается с молекулой контрольной точки иммунного ответа.

vii. Способ любого из вариантов осуществления i-vi, где антитело или его антиген-связывающий фрагмент выбраны из IgG1 или IgG4 (например, человеческого IgG1 или IgG4).

viii. Способ любого из вариантов осуществления i-vii, где антитело или его антиген-связывающий фрагмент изменяют, например подвергают мутации, увеличивая или снижая одно или более из: Fc рецепторного связывания, гликозилирования антитела, количества остатков цистеина, эффекторной клеточной функции или функционирования комплемента.

ix. Способ любого из вариантов осуществления i-viii, где молекула антитела представляет собой молекулу биспецифического или мультиспецифического антитела, которая имеет первую связывающую специфичность с PD-1 или PD-L1 и вторую связывающую специфичность с TIM-3, LAG-3 или PD-L2.

x. Способ любого из вариантов осуществления i-ix, где иммуномодулятор представляет собой анти-PD-1 антитело, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба или пидилизумаба.

xi. Способ любого из вариантов осуществления i-x, где иммуномодулятор представляет собой анти-PD-L1 антитело, выбранное из YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C или MDX-1105.

xii. Способ любого из вариантов осуществления i-x, где иммуномодулятор представляет собой молекулу анти-LAG-3 антитела.

xiii. Способ варианта осуществления xii, где молекула анти-LAG-3 антитела представляет собой BMS-98 6016.

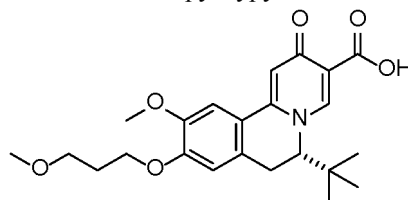
xiv. Способ любого из вариантов осуществления i-x, где иммуномодулятор представляет собой молекулу анти-PD-1 антитела, вводимую инъекцией (например, подкожно или внутривенно) при дозе приблизительно 1-30 мг/кг, например приблизительно 5-25 мг/кг, приблизительно 10-20 мг/кг, приблизительно 1-5 мг/кг или приблизительно 3 мг/кг, например, от одного раза в неделю до одного раза в 2, 3 или 4 недели.

xv. Способ варианта осуществления xiv, где молекулу анти-PD-1 антитела вводят при дозе приблизительно 10-20 мг/кг каждую вторую неделю.

xvi. Способ варианта осуществления xv, где молекулу анти-PD-1 антитела, например ниволумаб, вводят внутривенно при дозе приблизительно 1 мг/кг-3 мг/кг, например приблизительно 1, 2 или 3 мг/кг, каждые две недели.

xvii. Способ варианта осуществления xv, где молекулу анти-PD-1 антитела, например ниволумаб, вводят внутривенно при дозе приблизительно 2 мг/кг через 3-недельные интервалы.

Соединения настоящего изобретения имеют общие структурные особенности с соединениями, о которых сообщается, что они имеют аналогичную применимость с соединениями настоящего изобретения. Например, пример 132 в WO 2015/113990 имеет структуру



И аналогичную биологическую активность с соединениями настоящего изобретения. Как показано в настоящем изобретении, определенные соединения настоящего изобретения обладают повышенной растворимостью и профилями безопасности по сравнению с эталонным примером при стандартном скрининге, который применяют для предсказания пригодности для разработки.

Соединения, как описано в настоящем изобретении, можно получить общими путями получения ниже, конкретные примеры которых описаны более подробно в примерах.

Общие способы получения.

Все исходные соединения, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, осушающие агенты, растворители и катализаторы, применяемые для получения соединений настоящего изобретения, являются или имеющимися в продаже, или их можно получить способами органического синтеза, известными специалисту в данной области техники (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, том 21). Общие способы получения соединений настоящего изобретения проиллюстрированы примерами ниже и способами, описанными в опубликованных РСТ заявках WO 2015/113990 и WO 2015/173164.

Список сокращений

Ac - ацетил;
 ACN - ацетонитрил;
 AcOEt/EtOAc - этилацетат;
 AcOH - уксусная кислота;
 aq - водный;
 Bn - бензил;
 Bu - бутил (nBu=n-бутил, ^tBu=трет-бутил);
 CDI - карбонилдидимидазол;
 DBU - 1,8-диазабисцикло[5.4.0]-ундец-7-ен;
 Boc₂O - ди-трет-бутилдикарбонат;
 DCE - 1,2-дихлорэтан;
 DCM - дихлорметан;
 DIAD - диизопропил азодикарбоксилат;
 DiBAI-H - гидрид диизобутилалюминия;
 DIPEA - N-этилдиизопропиламин;
 DMA - N,N-диметилацетамид;
 DMAP - диметиламинопиридин;
 DMF - N,N'-диметилформамид;
 DMSO - диметилсульфоксид;
 EDC - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид;
 EI - электроспрей ионизация;
 Et₂O - диэтиловый эфир;
 Et₃N - триэтиламин;
 Ether - диэтиловый эфир;
 EtOAc - этилацетат;
 EtOH - этанол;
 FA - муравьиная кислота;
 FC - флэш-хроматография;
 h - час (часы);
 HCl - хлороводородная кислота;
 HOBt - 1-гидроксibenзотриазол;
 HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография;
 H₂O - вода;
 IPA - изопропанол;
 L (л) - литр (литры);
 LC-MS - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия;
 LiHMDS - бис(триметилсилил)амид лития;
 Me - метил;
 MeI - йодметан;
 MeOH - метанол;
 mg (мг) - миллиграмм;
 min (мин) - минута (минут);
 mL (мл) - миллилитр;
 MS - масс-спектрометрия;
 Pd/C - палладий на угле;
 PG - защитная группа;
 Ph - фенил;
 Ph₃P - трифенилфосфин;
 Prep - препаративная;
 R_f - отношение фронтов;
 RP - обратная фаза;
 R_t - время удерживания;
 rt - комнатная температура;
 SFC - сверхкритическая жидкостная хроматография;

SiO₂ - силикагель;
 T₃P® - ангидрид пропилфосфоновой кислоты;
 TBAF - фторид тетрабутиламмония;
 TBDMS - трет-бутилдиметилсилил;
 TEA - триэтиламин;
 TFA - трифторуксусная кислота;
 THF - тетрагидрофуран;
 TLC - тонкослойная хроматография;
 TsCl - толуолсульфонилхлорид.

В пределах объема настоящего текста легко удаляемую группу, которая не является составляющим элементом конкретного требуемого конечного продукта соединений настоящего изобретения, обозначают "защитной группой", если контекст не указывает иначе. Защита функциональных групп данными защитными группами, сами защитные группы и реакции для их удаления описаны, например, в стандартных справочных изданиях, таких как, например, *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (электронная версия, 48 томов)); J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", третье издание, Wiley, New York 1999, в "The Peptides"; том 3 (редакторы: E. Gross и J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, в "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4-е издание, том 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, в H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, и в Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Характеристикой защитных групп является то, что их можно легко удалять (т.е. без возникновения нежелательных вторичных реакций), например сольволизом, восстановлением, фотолизом или альтернативно в физиологических условиях (например, ферментативным расщеплением).

Соли соединений настоящего изобретения, содержащие по меньшей мере одну образующую соль группу, можно получить по сути известным способом. Например, соли соединений настоящего изобретения, содержащие кислые группы, можно получить, например, обработкой соединений соединениями металлов, такими как соли щелочных металлов подходящих органических карбоновых кислот, например натриевая соль 2-этилгексановой кислоты, органическими соединениями щелочных или щелочно-земельных металлов, такими как соответствующие гидроксиды, карбонаты или гидрокарбонаты, такими как гидроксид, карбонат или гидрокарбонат натрия или калия, соответствующими соединениями кальция или аммиаком или подходящим ароматическим амином, причем предпочтительно применять стехиометрические количества или только небольшой избыток образующего соль агента. Соли присоединения кислоты соединений настоящего изобретения получают стандартным способом, например обработкой соединений кислотой или подходящим анионообменным реагентом. Внутренние соли соединений настоящего изобретения, содержащих кислые и основные образующие соли группы, например свободную карбоксигруппу и свободную аминогруппу, можно получить, например, нейтрализацией солей, таких как соли присоединения кислоты, до изоэлектрической точки, например слабыми основаниями, или обработкой ионообменниками.

Соли можно превратить стандартным способом в свободные соединения; соли металла и аммония можно превратить, например, обработкой подходящими кислотами, и соли присоединения кислоты, например, обработкой подходящим основным реагентом.

Смеси изомеров, получаемые согласно настоящему изобретению, можно разделить по сути известным способом на индивидуальные изомеры; диастереоизомеры можно разделить, например, распределением между полифазной системой растворителей, перекристаллизацией и/или хроматографическим разделением, например, на силикагеле, или, например, жидкостной хроматографией среднего давления на колонке с обращенной фазой, и рацематы можно разделить, например, образованием солей с оптически чистыми образующими соли реагентами и разделением таким образом полученной смеси диастереоизомеров, например, посредством фракционной кристаллизации, или хроматографией на оптически активных материалах для колонки.

Промежуточные соединения и конечные продукты можно обрабатывать и/или очищать согласно стандартным способам, например, применяя хроматографические способы, способы распределения, (пере-) кристаллизацию и подобные.

Примеры

Изобретение проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует считать ограничивающими. Анализы, применяемые во всех примерах, являются общепризнанными в данной области техники: демонстрацию эффективности в данных анализах обычно считают предсказательной для эффективности на субъектах.

Общие условия.

Масс-спектры получали на LC-MS системе, применяя ионизацию электроспреем. Она включала

WATERS Acquity одиночный квадрупольный детектор. $[M+H]^+$ относится к моноизотопным молекулярным весам.

ЯМР спектры регистрировали на ЯМР спектрометрах Varian 400 или Varian 500 в свободном доступе. Спектры регистрировали при 298K и относили, применяя пик растворителя. Химические сдвиги для 1H ЯМР приводят в миллионных долях (м.д.).

Масс-спектры получали на LC-MS системе с одними из следующих условий.

1) Waters Acquity система UPLC-H класса, снабженная SQD детектором.

Колонка: ACQUITY UPLC HSS C18 (50*2,1) мм, 1,8 мкм.

Температура колонки: температура окружающей среды.

Подвижная фаза:

A) 0,1% FA+5 mM ацетат аммония в воде.

B) 0,1% FA в ацетонитриле.

Градиент: 5-5% растворитель B в течение 0,40 мин, 5-35% растворитель B в течение 0,80 мин, 35-55% растворитель B в течение 1,2 мин, 55-100% растворитель B в течение 2,5 мин.

Скорость потока: 0,55 мл/мин.

Соединения обнаруживали Waters детектором с фотодиодной матрицей.

2. Waters LCMS система, снабженная ZQ 2000 детектором.

Колонка: X-BRIDGE C18 (50*4,6) мм, 3,5 мкм.

Температура колонки: температура окружающей среды.

Подвижная фаза:

A) 0,1% NH_3 в воде.

B) 0,1% NH_3 в ацетонитриле.

Градиент: 5-95% растворитель B в течение 5,00 мин.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Соединения обнаруживали Waters детектором с фотодиодной матрицей.

3) Waters ACQUITY UPLC система, снабженная ZQ 2000 MS системой.

Колонка: Kinetex Phenomenex, 2,6 мкм, 2,1*50 мм.

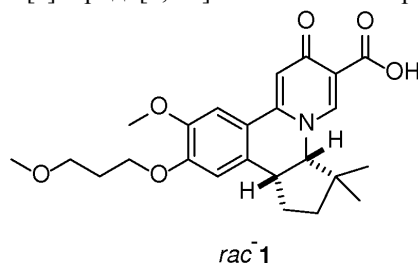
Температура колонки: 50°C.

Градиент: 2-88% (или 00-45% или 65-95%) растворитель B в течение 1,29 мин.

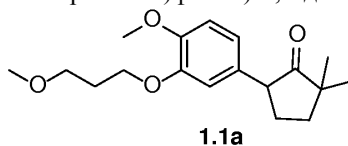
Скорость потока: 1,2 мл/мин.

Соединения обнаруживали Waters детектором с фотодиодной матрицей.

Пример 1. Получение рацемической 10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-1,2,3,3a,7,12b-гексагидроциклопента[с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоновой кислоты [rac-1]

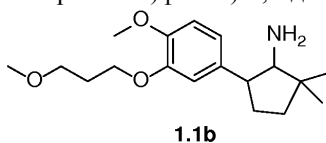


Стадия 1: 5-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклопентанон [1.1a]



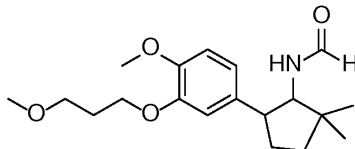
Смесь $Pd(OAc)_2$ (8,16 мг, 0,036 ммоль), трет-бутоксид натрия (0,454 г, 4,72 ммоль), дициклогексил(2'-метил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфана (32 мг), 2,2-диметилциклопентанона (0,547 мл, 4,36 ммоль) и 4-бromo-1-метокси-2-(3-метоксипропокси)бензола (1 г, 3,63 ммоль) в толуоле (4,0 мл) нагревали в герметичной пробирке при 50°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали и оставшееся масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле, EtOAc/гептан 5-50%, получая продукт (500 мг, 45% выход). LC-MS (m/z): 307,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,72-7,28 (м, 1H), 6,94-6,61 (м, 2H), 4,10 (м, 2H), 3,91-3,77 (м, 4H), 3,65-3,49 (м, 2H), 3,41-3,27 (м, 3H), 2,36 (д, J=4,2 Гц, 1H), 2,19-1,88 (м, 4H), 1,88-1,71 (м, 1H), 1,21-1,11 (м, 3H), 1,07 (с, 3H)

Стадия 2: 5-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклопентанамин [1.1b]



К смеси 5-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклопентанона (320 мг, 1,0 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли аммониевую соль уксусной кислоты (1,6 г, 20,9 ммоль) и цианоборгидрид натрия (656 мг, 10,4 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся материал разбавляли EtOAc, промывали водой и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный материал применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (m/z): 308,0 [M+H]⁺.

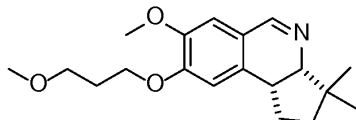
Стадия 3: N-(5-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклопентил)формамид [1.1c]



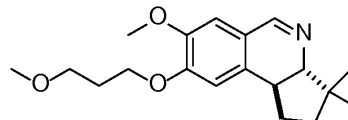
1.1c

К смеси 5-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклопентанамина (320 мг, 1,041 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли муравьиную кислоту (0,160 мл, 4,16 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (m/z): 336,2 [M+H]⁺.

Стадия 4: 7-метокси-8-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-2,3,3a,9b-тетрагидро-1H-циклопента[c]изохинолин [1.1d-I] и [1.1d-II]



rac-1.1d-I



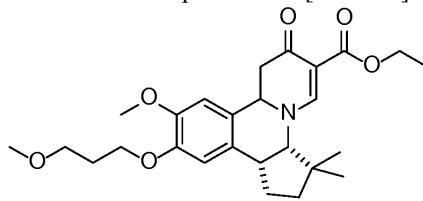
rac-1.1d-II

К смеси N-(5-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклопентил)формамида (349 мг, 1,04 ммоль) в ацетонитриле (1,8 мл) добавляли POCl₃ (140 мкл, 1,50 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч и затем концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и подщелачивали добавлением раствора гидроксида аммония. Фазы разделяли и органический слой промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Оставшийся материал очищали хроматографией на силикагеле, ацетон/гептан 5-50%, получая продукт rac-1.1d-I и rac-1.1d-II.

Транс изомер rac-1.1d-II: (70 мг, 21% выход). LCMS (m/z): 318,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,22 (с, 1H), 6,93-6,83 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,16 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,94-3,83 (м, 3H), 3,57 (кв, J=4,7 Гц, 2H), 3,35 (д, J=1,5 Гц, 4H), 2,84 (с, 2H), 2,21-1,98 (м, 4H), 1,84-1,70 (м, 3H), 1,68-1,53 (м, 3H), 1,22 (с, 4H), 1,06 (с, 4H). Цис изомер rac-1.1d-I: (54 мг, 16% выход). LCMS (m/z): 318,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,17 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,14 (т, J=6,2 Гц, 3H), 3,92-3,83 (м, 3H), 3,77 (д, J=10,3 Гц, 1H), 3,57 (т, J=5,4 Гц, 3H), 3,35 (д, J=1,6 Гц, 3H), 3,25 (кв, J=9,4 Гц, 1H), 2,42-2,21 (м, 2H), 2,19-2,01 (м, 3H), 1,64 (дд, J=20,6, 7,8 Гц, 4H), 1,45 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,24 (д, J=6,1 Гц, 4H), 0,89 (с, 4H).

Относительную конфигурацию rac-1.1d-I и rac-1.1d-II подтверждали экспериментами с ядерным эффектом Оверхаузера (NOE).

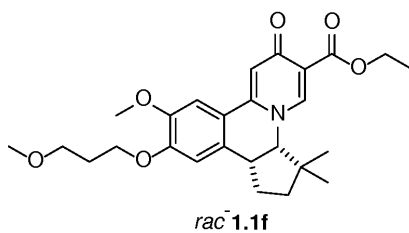
Стадия 5: этил 10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-1,2,3,3a,7,8,8a,12b-октагидроциклопента[c]пиридо[2,1-a]изохинолин-6-карбоксилат [rac-1.1e]



rac-1.1e

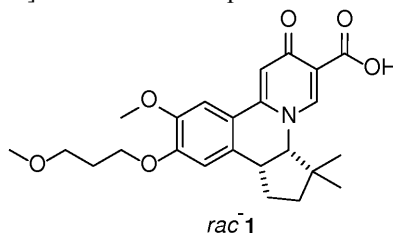
К смеси 7-метокси-8-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-2,3,3a,9b-тетрагидро-1H-циклопента[c]изохинолина (цис изомер, rac-1.1d-I) (51 мг, 0,161 ммоль) в EtOH (0,6 мл) добавляли (Z)-этил 2-(этоксиметил)-3-оксобутаноат (90 мг, 0,482 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. После охлаждения смесь концентрировали и неочищенный материал применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (m/z): 458,0 [M+H]⁺.

Стадия 6: этил 10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-1,2,3,3a,7,12b-гексагидроциклопента[c]пиридо[2,1-a]изохинолин-3-карбоксилат [rac-1.1f]



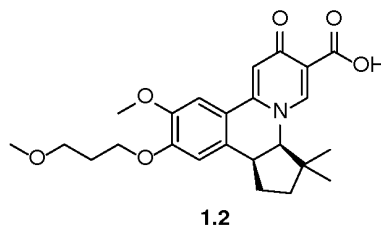
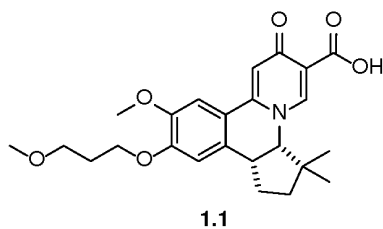
К смеси этил 10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-1,2,3,3а,7,8,8а,12b-октагидроциклопента[с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоксилата (73,7 мг, 0,161 ммоль) в DME (0,3 мл) добавляли п-хлоранил (39,6 мг, 0,161 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и твердый остаток промывали холодным DME. После сушки требуемый продукт (28 мг, 38% выход) представлял собой светло-желтый твердый остаток. LCMS (m/z): 456,0 [M+H]⁺.

Стадия 7: рацемическая 10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-1,2,3,3а,7,12b-гексагидроциклопента[с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоновая кислота [rac-1]



К смеси этил 10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-1,2,3,3а,7,12b-гексагидроциклопента[с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоксилата (28 мг, 0,061 ммоль) в THF (0,4 мл), MeOH (0,4 мл) и воде (0,4 мл) добавляли LiOH (4,42 мг, 0,184 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, смесь концентрировали и затем подкисляли добавлением 3,0N HCl водного раствора. К смеси добавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и соляным раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, получая продукт (5 мг, 19% выход). LCMS (m/z): 428,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN): 8,41 (с, 1H), 7,33 (д, J=22,5 Гц, 2H), 6,97 (с, 1H), 4,38 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,17 (дтд, J=13,1, 9,6, 4,8 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,80 (т, J=8,9 Гц, 1H), 3,53 (т, J=6,2 Гц, 3H), 3,32 (с, 3H), 2,32 (кв, J=7,7 Гц, 4H), 2,13-2,00 (м, 3H), 1,65 (дт, J=13,2, 6,8 Гц, 2H), 1,45 (дт, J=12,9, 7,9 Гц, 1H), 1,22 (с, 3H), 0,48 (с, 3H).

Хиральное разделение: (3aS,12bR)-10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-1,2,3,3а,7,12b-гексагидроциклопента[с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоновая кислота [1.1] и (3aR,12bS)-10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-1,2,3,3а,7,12b-гексагидроциклопента[с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоновая кислота [1.2]

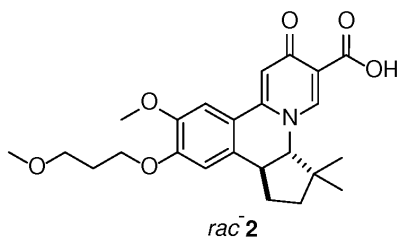


Соединение rac-1 (40 мг, 0,090 ммоль) разделяли хиральной ВЭЖХ (колонка: AD 21×250 мм, гептан/IPA=30/70, скорость потока 20 мл/мин), получая два энантиомера 1.1 и 1.2.

Соединение 1.1: tR 9,55 мин; 8 мг 20% выход. LCMS (m/z): 428,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN): 8,41 (с, 1H), 7,33 (д, J=22,5 Гц, 2H), 6,97 (с, 1H), 4,38 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,17 (дтд, J=13,1, 9,6, 4,8 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,80 (т, J=8,9 Гц, 1H), 3,53 (т, J=6,2 Гц, 3H), 3,32 (с, 3H), 2,32 (кв, J=7,7 Гц, 4H), 2,13-2,00 (м, 3H), 1,65 (дт, J=13,2, 6,8 Гц, 2H), 1,45 (дт, J=12,9, 7,9 Гц, 1H), 1,22 (с, 3H), 0,48 (с, 3H).

Соединение 1.2: tR 18,90 мин, 8 мг, 20% выход. LCMS (m/z): 428,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN): 8,41 (с, 1H), 7,33 (д, J=22,5 Гц, 2H), 6,97 (с, 1H), 4,38 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,17 (дтд, J=13,1, 9,6, 4,8 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,80 (т, J=8,9 Гц, 1H), 3,53 (т, J=6,2 Гц, 3H), 3,32 (с, 3H), 2,32 (кв, J=7,7 Гц, 4H), 2,13-2,00 (м, 3H), 1,65 (дт, J=13,2, 6,8 Гц, 2H), 1,45 (дт, J=12,9, 7,9 Гц, 1H), 1,22 (с, 3H), 0,48 (с, 3H).

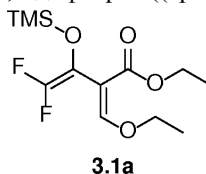
Пример 2. Получение рацемической 10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-1,2,3,3а,7,12b-гексагидроциклопента[с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоновой кислоты [rac-2]



Применяя транс-конденсированный изомер из стадии 4 примера 1, заявленное в заголовке соединение получали тем же способом, применяемым для получения примера 1. LCMS (m/z): 428,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN): δ 8,72 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,17 (кв, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,74 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,60-3,42 (м, 4H), 3,32 (с, 4H), 2,31 (дкв, $J=17,6, 7,9, 6,3$ Гц, 2H), 2,10-2,00 (м, 3H), 1,52 (с, 4H), 1,29 (с, 4H).

Пример 3.1. Получение (3aS,12bR)-8-фтор-10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-1,2,3,3a,7,12b-гексагидроциклопента[с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоновой кислоты.

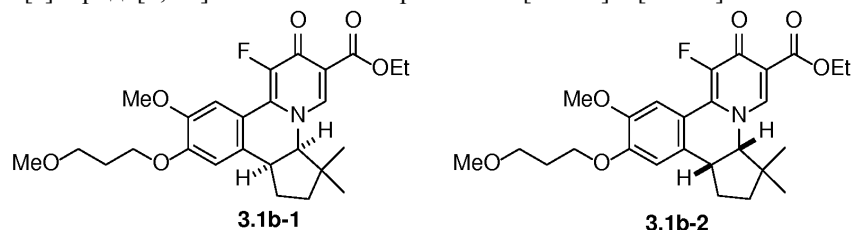
Стадия 1: этил (Z)-2-(этоксиметил)-4,4-дифтор-3-((триметилсилил)окси)бут-3-еноат [3.1a]



В атмосфере аргона смесь Mg (3,69 г, 152 ммоль) и $TMSCl$ (19,43 мл, 152 ммоль) обрабатывали ультразвуковым излучением в течение 15 мин. К смеси добавляли DMF (30 мл), добавляли по каплям этил (Z)-2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (4,56 г, 19 ммоль) при 50°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 мин при 50°C.

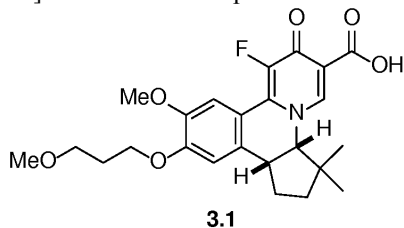
После удаления избытка $TMSCl$ в вакууме неочищенную смесь фильтровали и фильтрат (содержащий 3.1a и DMF) применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: этил 8-фтор-10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-1,2,3,3a,7,12b-гексагидроциклопента[с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоксилат [3.1b-1] и [3.1b-2]



К суспензии ZnI_2 (920 мг, 2,88 ммоль) и 1.1d-I (915 мг, 2,88 ммоль) в сухом MeCN (10 мл) добавляли по каплям при 50°C раствор неочищенного 3.1a (5091 мг, 17,30 ммоль) в сухом DMF (30 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 10% HCl и экстрагировали DCM. Органический слой промывали соляным раствором и сушили над $MgSO_4$. После фильтрования органический слой концентрировали и неочищенное масло очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/EtOAc) получая *rac*-3.1b (1,2 г, 2,53 ммоль, 88% выход) в виде бледно-желтого твердого остатка. Затем, материал очищали хиральной СКХ (AD колонка, скорость потока 100 мл/мин, $CO_2/EtOH=70/30$, 256 бар), получая продукты 3.1b-1 (t_R 2,4 мин) и 3.1b-2 (t_R 4,4 мин, 280 мг). LC-MS (m/z): 474,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (3aS,12bR)-8-фтор-10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-1,2,3,3a,7,12b-гексагидроциклопента[с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоновая кислота [3.1]

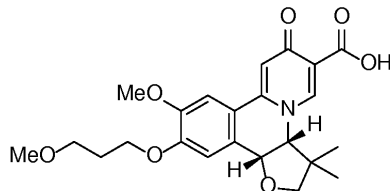


К раствору 3.1b-2 (330 мг, 0,697 ммоль) в THF (1 мл) добавляли NaOH (1,394 мл, 1,394 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем реакцию подкисляли 1,5 мл 1N HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали соляным раствором и сушили над $MgSO_4$. После фильтрования и концентрирования, полученный в результате твердый остаток перекристаллизовывали из горячей смеси EtOH/вода (5 мл; 5 мл) и твердые остатки собирали фильтрованием в вакууме. Материал дополнительно лиофилизировали из MeCN и воды, получая продукт (230 мг, 0,511 ммоль, 73,3%) в виде

коричневого твердого остатка. LC-MS (m/z): 446,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,52 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,20-4,06 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,31 (дд, J=15, 9, 4,8 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,18 (д, J=15,9 Гц, 1H), 2,01 (п, J=6,3 Гц, 2H), 1,57-1,50 (м, 1H), 0,87 (д, J=6, 6 Гц, 3H), 0,73 (д, J=6,7 Гц, 3H).

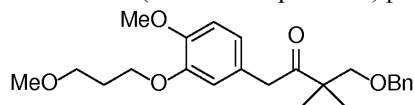
Соединение 3.2 получали из 3.1b-1, следуя способу стадии 3. LC-MS (m/z): 446,2 [M+H]⁺.

Пример 4.1. Получение (3aR,12bR)-10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-3,3a,7,12b-тетрагидро-2H-фуоро[3,2-c]пиридо[2,1-a]изохинолин-6-карбоновой кислоты.



4.1

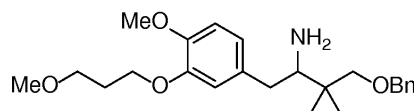
Стадия 1: 4-(бензилокси)-1-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-3,3-диметилбутан-2-он



4.1a

В 250 мл высушенную в печи круглодонную колбу загружали 4-бром-1-метокси-2-(3-метоксипропокси)бензол (6,7 г, 24,35 ммоль), XPhos (0,348 г, 0,731 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,082 г, 0,365 ммоль) и продували азотом. Добавляли диоксан (объем: 32,5 мл) и смесь перемешивали до гомогенности. Добавляли LiHMDS (1,0M в THF, 70,6 мл, 70,6 ммоль). Медленно добавляли 4-(бензилокси)-3,3-диметилбутан-2-он (10,05 г, 48,7 ммоль) в 4 мл диоксана. Колбу соединяли с продутым азотом обратным холодильником и затем нагревали при 71°C в течение 90 мин. После охлаждения смесь выливали в воду и pH доводили до 34N HCl. Водный слой экстрагировали три раза EtOAc, объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и затем концентрировали на 16 г диатомовой земли. Материал очищали на 120 г SiO₂ Combiflash картридже (0->50% EtOAc в гептане). Основной активный по УФ пик концентрировали, получая 4.1a (8,8 г, 21,97 ммоль, 90% выход) в виде желтого масла. LC-MS (m/z): 401,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,28-7,36 (м, 5H), 6,79 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,6-6,7 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,04 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,75 (с, 2H), 3,55 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,07 (квint, J=6,3 Гц, 2H), 1,20 (с, 6H).

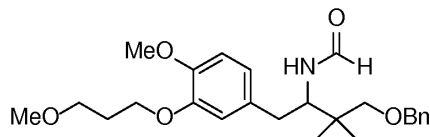
Стадия 2: 4-(бензилокси)-1-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-3,3-диметилбутан-2-амин [4.1b]



4.1b

В круглодонную колбу загружали 4.1a (600 мг, 1,498 ммоль) и метанол (1,5 мл). Добавляли ацетат аммония (1,732 г, 22,47 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли цианоборгидрид натрия (471 мг, 7,49 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч. Реакцию гасили добавлением 6N NaOH и перемешивали в течение 30 мин. Смесь экстрагировали дважды 2-Ме-THF, объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и затем фильтровали и концентрировали, получая неочищенный 4.1b (602 мг, 1,498 ммоль, 100% выход), который применяли без дополнительной очистки. LC-MS (m/z): 402,4 [M+H]⁺.

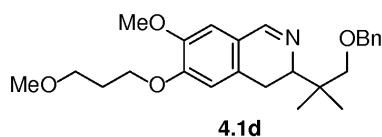
Стадия 3: N-(4-(бензилокси)-1-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-3,3-диметилбутан-2-ил)формамид [4.1c]



4.1c

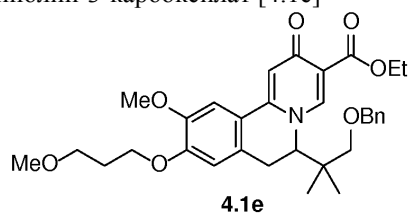
4.1b (600 мг, 1,494 ммоль) растворяли в DMF (2,3 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (1,04 мл, 7,5 ммоль), с последующим добавлением EDC (573 мг, 2,99 ммоль) и муравьиной кислоты (229 мкл, 5,98 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали 1,0 N водным HCl раствором, соляным раствором, затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный материал очищали на силикагеле (0->70% ацетона в гептане), получая 4.1c (520 мг, 1,211 ммоль, 81% выход) в виде желтого масла. LC-MS (m/z): 430,3 [M+H]⁺.

Стадия 4: 3-(1-(бензилокси)-2-метилпропан-2-ил)-7-метокси-6-(3-метоксипропокси)-3,4-дигидроизохинолин [4.1d]



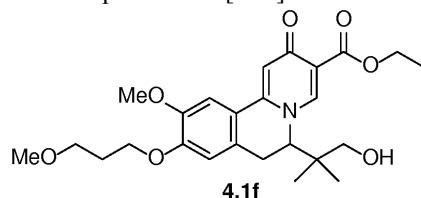
В 200 мл круглодонную колбу загружали 4.1с (4,71 г, 10,96 ммоль) и продували азотом. Добавляли ацетонитрил (объем: 43,8 мл) и колбу охлаждали до 0-5°C. Добавляли по каплям POCl_3 (1,532 мл, 16,44 ммоль). Колбу соединяли с сухим холодильником и смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и летучие компоненты удаляли на роторном испарителе. Полученное в результате масло разбавляли EtOAc и водой, затем подщелачивали насыщенным NH_4OH до того, как водный слой не достигал pH 11. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дважды EtOAc. Органические фазы смешивали, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали на 6 г диатомовой земли и очищали на 40 г SiO_2 Combiflash колонке (0->60% ацетон/гептан), получая 4.1d (3,8 г, 84% выход) в виде масла. LC-MS (m/z): 412,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: этил 6-(1-(бензилокси)-2-метилпропан-2-ил)-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-3-карбоксилат [4.1e]



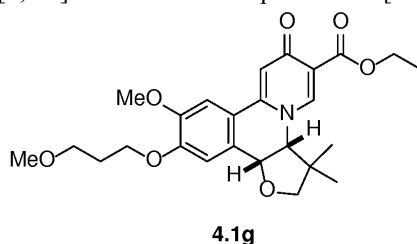
К раствору 4.1d (3,5 г, 8,50 ммоль) в EtOH (объем: 8,50 мл, отношение: 1000) добавляли (Z)-этил 2-(этоксиметилен)-3-оксобутаноат (5,92 мл, 34,0 ммоль) в 20 мл микроволновой пробирке. Затем, смесь герметично закрывали и продували азотом. Пробирку нагревали при 110°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме. К остатку добавляли DME (объем: 8,50 мл, отношение: 1000) и п-хлоранил (2,509 г, 10,21 ммоль). Пробирку герметично закрывали и нагревали при 100°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли и остаток загружали на 12 г диатомовой земли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (IPA/EtOAc 0->70%), получая 4.1e (3,5 г, 75%) в виде прозрачного масла. LC-MS (m/z): 550,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: этил 6-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-3-карбоксилат [4.1f]



Смесь 4.1e (600 мг, 1,092 ммоль) и 10% Pd/C (349 мг, 0,327 ммоль) в EtOH (объем: 10 мл) продували H_2 и перемешивали в течение 4 ч. После фильтрования фильтрат концентрировали досуха, получая неочищенный материал, который очищали хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH/EtOAc), получая 4.1f (353 мг, 0,768 ммоль, 70,4% выход) в виде масла. LC-MS (m/z): 460,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

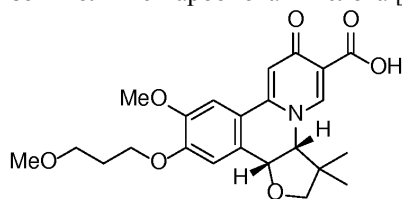
Стадия 7: этил (3aR*,12bR*)-10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-3,3a,7,12b-тетрагидро-2H-фуоро[3,2-e]пиридо[2,1-a]изохинолин-6-карбоксилат [4.1g]



К раствору 4.1f (311 мг, 0,677 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) добавляли раствор CuSO_4 (108 мг, 0,677 ммоль) и $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (366 мг, 1,354 ммоль) в воде (объем: 1,9 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. К смеси добавляли 100 мл этилацетата, промывали водой, соляным раствором и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали и остаток применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. Неочищенный остаток обрабатывали смесью 2 мл AcOH /0,1 мл H_2SO_4 . После перемешивания в течение 20 мин при комнатной темпера-

туре к смеси добавляли 100 мл DCM, промывали насыщенным NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-70% IPA/EA), получая продукт 4.1g (180 мг, 60,4%).

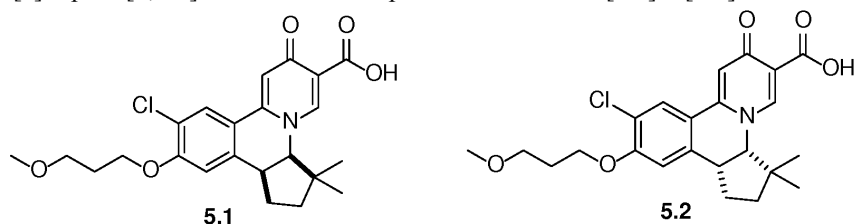
Стадия 8: (3aR,12bR)-10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-3,3a,7,12b-тетрагидро-2H-фуро[3,2-c]пиридо[2,1-a]изохинолин-6-карбоновая кислота [4.1]



4.1

LiOH (3,28 мл, 6,56 ммоль) в воде добавляли к раствору 4.1g (1,2 г, 2,62 ммоль) в THF (8,74 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем раствор подкисляли добавлением 4,0N HCl , разбавляли водой и экстрагировали трижды DCM. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Материал очищали хиральной хроматографией (AD колонка, СКХ 5 мл/мин, $\text{CO}_2/\text{IPA}=70/30$) и элюировали как 4.1 (1,36 мин) и 4.2 (1,86 мин). 4.1 (348 мг, 0,802 ммоль, 30,6% выход) представлял собой рыхлый твердый остаток после лиофилизации из $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$. LC-MS (m/z): 430,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 8,60 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,54 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,96 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,11 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,70 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,48 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,37 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 1,99 (квint, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,25 (с, 3H), 0,46 (с, 3H).

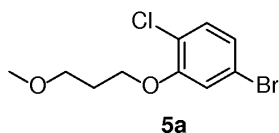
Пример 5. Получение 10-хлор-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-1,2,3,3a,7,12b-гексагидроциклопента[с]пиридо[2,1-a]изохинолин-6-карбоновой кислоты [5.1] и [5.2]



5.1

5.2

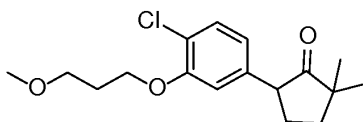
Стадия 1: 4-бром-1-хлор-2-(3-метоксипропокси)бензол [5a]



5a

К смеси 5-бромо-2-хлорфенола (15 г, 72,3 ммоль) и 1-бром-3-метоксипропана (9,7 мл, 87 ммоль) в DMF (40 мл) при комнатной температуре добавляли K_2CO_3 (20 г, 145 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Затем, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, EtOAc/гептан 0-30%, получая продукт (18,4 г, 91% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3): 7,38-7,20 (м, 2H), 7,10 (дд, $J=8,4, 2,1$ Гц, 1H), 4,13 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,54 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,09-1,98 (м, 2H).

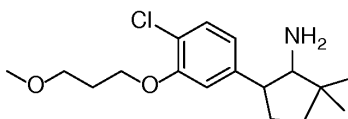
Стадия 2: 5-(4-хлор-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклопентанон [5b]



5b

Смесь $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (60 мг, 0,268 ммоль), трет-бутоксид натрия (3,35 г, 34,9 ммоль), дициклогексил(2'-метил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфана (230 мг), 2,2-диметилциклопентанона (4,04 мл, 32,2 ммоль) и 4-бromo-1-метокси-2-(3-метоксипропокси)бензола (7,5 г, 26,8 ммоль) в толуоле (30,0 мл) нагревали в герметичной пробирке при 50°C в атмосфере азота в течение 6 ч. Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали. Отфильтрованный раствор концентрировали и оставшееся масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле, EtOAc/гептан 5-50%, получая продукт (3 г, 36% выход). LC-MS (m/z): 311,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

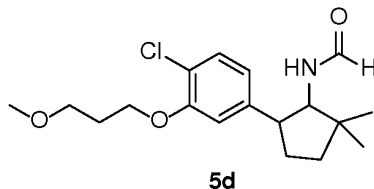
Стадия 3: 5-(4-хлор-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклопентанамин [5c]



5c

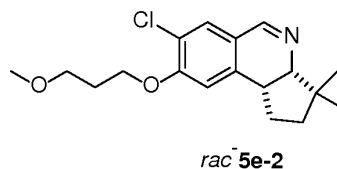
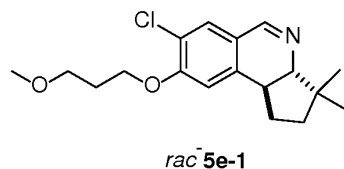
К смеси 5-(4-хлор-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклопентанона (3 г, 9,65 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли аммониевую соль уксусной кислоты (14,8 г, 192 ммоль) и цианоборгидрид натрия (6,06 г, 97 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся материал разбавляли EtOAc, промывали водой и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный материал применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (m/z): 312,0 [M+H]⁺.

Стадия 4: N-(5-(4-хлор-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклопентил)формамид [5d]



К смеси 5-(4-хлор-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклопентанамина (3 г, 9,65 ммоль) в диоксане (25 мл) добавляли муравьиную кислоту (1,48 мл, 38,6 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (m/z): 340,2 [M+H]⁺.

Стадия 5: 7-хлор-8-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-2,3,3a,9b-тетрагидро-1H-циклопента[с]изохинолин [rac-5e-1 и rac-5e-2]



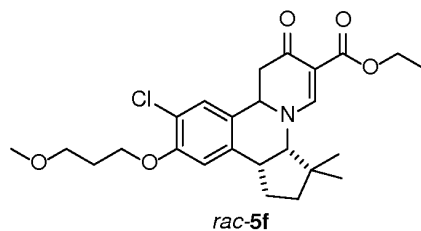
К смеси N-(5-(4-хлор-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклопентил)формамида (3,28 г, 9,65 ммоль) в ацетонитриле (17 мл) добавляли POCl₃ (1,35 мл, 14,5 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч и затем концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и подщелачивали добавлением раствора гидроксида аммония. Фазы разделяли и органический слой промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Оставшийся материал очищали хроматографией на силикагеле, ацетон/гептан 5-50%, получая продукт rac-5e-1 и rac-5e-2.

Менее полярный продукт: rac-5e-1 транс изомер (590 мг, 19% выход). LCMS (m/z): 322,3 [M+H]⁺.

Более полярный продукт: rac-5e-2 цис изомер (470 мг, 15% выход). LCMS (m/z): 322,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,15 (с, 1H), 7,25 (с, 2H), 6,69 (с, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,78 (д, J=10,1 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,43-3,32 (м, 4H), 3,26 (кв, J=9,5, 9,1 Гц, 2H), 2,47-2,19 (м, 3H), 2,16-2,02 (м, 4H), 1,66 (д, J=10,1 Гц, 4H), 1,46 (т, J=8,6 Гц, 3H), 1,23 (с, 4H), 1,16-1,00 (м, 3H), 0,88 (с, 4H).

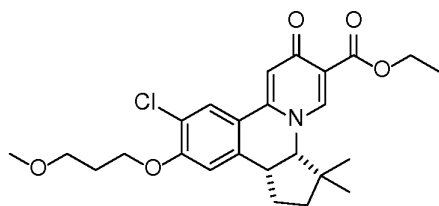
Относительную конфигурацию rac-5e-1 и rac-5e-2 устанавливали экспериментами с ядерным эффектом Оверхаузера (NOE).

Стадия 6: этил 10-хлор-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-1,2,3,3a,7,8,8a,12b-октагидроциклопента[с]пиридо[2,1-a]изохинолин-6-карбоксилат [rac-5f]

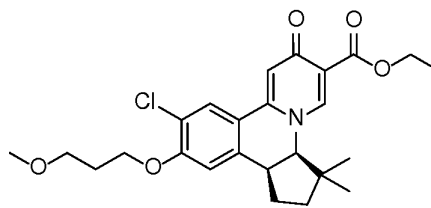


К смеси 7-хлор-8-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-2,3,3a,9b-тетрагидро-1H-циклопента[с]изохинолина (цис изомер, rac-5e-2) (470 мг, 1,46 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли (Z)-этил 2-(этоксиметил)-3-оксобутаноат (816 мг, 4,38 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. После охлаждения смесь концентрировали и неочищенный материал применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (m/z): 462,0 [M+H]⁺.

Стадия 7: этил (3aS,12bR)-10-хлор-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-1,2,3,3a,7,12b-гексагидроциклопента[с]пиридо[2,1-a]изохинолин-6-карбоксилат [5g-1] и [5g-2]



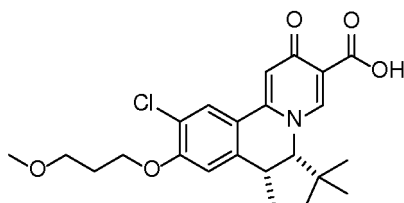
5g-1



5g-2

К смеси гас-5f (673,7 мг, 1,461 ммоль) в DME (3,5 мл) добавляли п-хлоранил (359,6 мг, 1,461 ммоль) и смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, MeOH/DCM 0-6%, получая продукт (180 мг). LCMS (m/z): 460,0 [M+H]⁺. Данный продукт разделяли хиральной СКХ (AD колонка, скорость потока 100 мл/мин, CO₂/MeOH=75/25), получая два энантиомера: 5g-1 (tR 3,55 мин, 70 мг, 11% выход) и 5g-2 (tR 4,91 мин, 70 мг, 11% выход).

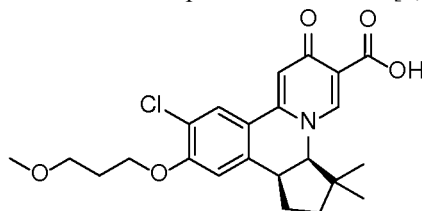
Стадия 8: (3aS,12bR)-10-хлор-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-1,2,3,3a,7,12b-гексагидроциклопента[с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоновая кислота [5.1]



5.1

К смеси 5g-1 (70 мг, 0,152 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли NaOH (5M, 0,152 мл, 0,761 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, смесь концентрировали и затем подкисляли добавлением 3,0N HCl водного раствора. К смеси добавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и соляным раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, MeOH в DCM 0-5%, получая продукт (50 мг, 75% выход). LCMS (m/z): 432,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃): 8,40 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,39 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,24 (ддт, J=15,9, 9,6, 4,8 Гц, 2H), 4,08 (кв, J=7,1 Гц, 4H), 3,83 (т, J=6,8 Гц, 1H), 3,57 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,48-2,24 (м, 3H), 2,15 (с, 2H), 2,07 (р, J=6,2 Гц, 3H), 1,66 (ддд, J=13,9, 8,1, 6,0 Гц, 1H), 1,56-1,40 (м, 1H), 1,28-1,16 (м, 8H), 0,47 (с, 3H).

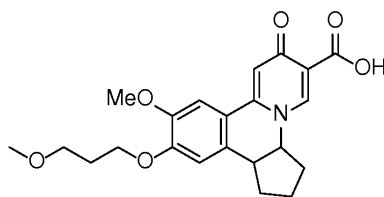
Стадия 9: (3aR,12bS)-10-хлор-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-1,2,3,3a,7,12b-гексагидроциклопента[с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоновая кислота [5.2]



5.2

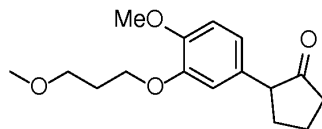
К смеси 5g-2 (70 мг, 0,152 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли NaOH (5M, 0,152 мл, 0,761 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, смесь концентрировали и затем подкисляли добавлением 3,0N HCl водного раствора. К смеси добавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и соляным раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, MeOH в DCM 0-5%, получая продукт (59 мг, 79% выход). LCMS (m/z): 432,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃): 8,40 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,39 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,24 (ддт, J=15,9, 9,6, 4,8 Гц, 2H), 4,08 (кв, J=7,1 Гц, 4H), 3,83 (т, J=6,8 Гц, 1H), 3,57 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,48-2,24 (м, 3H), 2,15 (с, 2H), 2,07 (р, J=6,2 Гц, 3H), 1,66 (ддд, J=13,9, 8,1, 6,0 Гц, 1H), 1,56-1,40 (м, 1H), 1,28-1,16 (м, 8H), 0,47 (с, 3H).

Пример 6. 10-Метокси-11-(3-метоксипропокси)-7-оксо-1,2,3,3a,7,12b-гексагидроциклопента[с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоновая кислота [6.1 и 6.2]



6.1 и 6.2

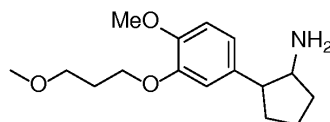
Стадия 1: 2-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)циклопентан-1-он [6a]



6a

К раствору 4-бromo-1-метокси-2-(3-метоксипропокси)бензола (5 г, 18,24 ммоль) в 1,4-диоксане (100,0 мл) добавляли NaOAc (1,49 г, 18,24 ммоль), циклопентанон (4,59 г, 54,74 ммоль), пирролидин (0,259 г, 3,64 ммоль), P(O-Tol)₃ (0,222 г, 0,72 ммоль) и 1,1,3,3-тетраметилбутиламин (0,471 г, 3,64 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь продували азотом. К реакционной смеси выше добавляли Pd(OAc)₂ (0,0817 г, 0,364 ммоль) и смесь снова продували азотом и затем нагревали при 110°C в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой целита, слой дополнительно промывали этилацетатом. Фильтрат промывали водой, соляным раствором и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, (EtOAc/гексан, 20-30%), получая продукт. LCMS(m/z): 279,35 [M+H]⁺.

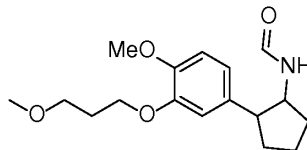
Стадия 2: 1-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-3,3-диметилбутан-2-амин.[6b]



6b

NH₄OAc (8,73 г, 113 ммоль) и NaBH₃CN (0,949 г, 15,1 ммоль) добавляли к раствору 6a (2,1 г, 7,55 ммоль) в MeOH (15,1 мл) при комнатной температуре и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакцию прекращали добавлением 20% NaOH водного раствора и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая продукт 6b (2,1 г неочищенный). LCMS (m/z): 281,2 [M+H]⁺.

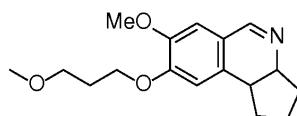
Стадия 3: N-(1-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-3,3-диметилбутан-2-ил)формамид [6c]



6c

К раствору 6b (2,0 г, 7,16 ммоль) в DMF (11,9 мл) при 0°C добавляли EDC·HCl (2,73 г, 14,3 ммоль), DIPEA (2,77 г, 21,5 ммоль), с последующим добавлением муравьиной кислоты (1,31 г, 28,6 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч добавляли холодную воду к реакционной смеси выше и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали 10% NaHCO₃ водным раствором, 10% HCl водным раствором, водой и соляным раствором. Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая продукт 6c (1,4 г). Неочищенный материал применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (m/z): 308,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: 7-метокси-8-(3-метоксипропокси)-2,3,3a,9b-тетрагидро-1H-циклопента[с]изохинолин [6d-1] и [6d-2]



6d-1 и 6d-2

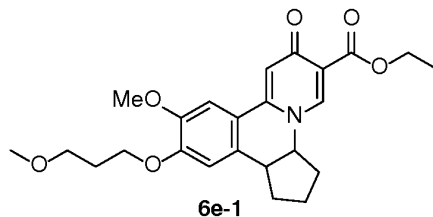
POCl₃ (0,778 г, 5,07 ммоль) добавляли к раствору 6c (1,30 г, 4,23 ммоль) в CH₃CN (21,15 мл) при 0°C и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в этилацетате. Раствор аммиака (27% в воде) добавляли при перемешивании до pH

11. Затем смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали водой, соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая два изомера, 6d-1 (0,425 г, менее полярный продукт) и 6d-2 (0,3 г, более полярный изомер).

6d-1: LCMS (m/z): 290,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,23 (д, J=3,1 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,19 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,60 (т, J=6,0 Гц, 3H), 3,39 (д, J=9,1 Гц, 4H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,60-2,51 (м, 1H), 2,30-2,11 (м, 5H), 1,98-1,90 (м, 2H), 1,82 (дт, J=19,6, 11,4 Гц, 2H).

6d-2: LCMS (m/z): 290,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,16 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,18 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,60 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,91 (дд, J=17,4, 8,6 Гц, 1H), 2,34 (дд, J=14,8, 7,0 Гц, 1H), 2,20-2,10 (м, 3H), 2,08-1,95 (м, 3H), 1,67-1,55 (м, 3H), 1,60-1,44 (м, 2H), 0,97-0,82 (м, 2H).

Стадия 5: этил 10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-7-оксо-1,2,3,3a,7,12b-гексагидроциклопента[с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоксилат [6e-1]

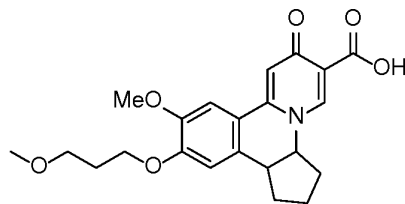


Раствор 6d-1 (0,425 г, 1,45 ммоль) и этил (Е)-2-(этоксиметил)-3-оксобутаноат (0,810 г, 4,35 ммоль) в EtOH (9 мл) нагревали при 110°C в течение 18 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в DME (20,0 мл).

Добавляли п-хлоранил (0,426 г, 1,73 ммоль) и реакционную смесь нагревали при кипячении в течение 2 ч. После удаления летучего растворителя в вакууме, добавляли диэтиловый эфир.

Осадок собирали фильтрованием, получая продукт. LCMS(m/z):428,3 [M+H]⁺.

Стадия 6: 10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-7-оксо-1,2,3,3a,7,12b-гексагидроциклопента[с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоновая кислота [6.1] и [6.2]



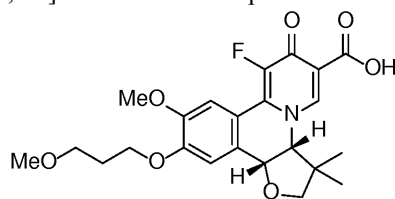
6.1 и 6.2

К раствору 6e-1 (0,075 г, 0,175 ммоль) в MeOH (6,0 мл) добавляли LiOH·2H₂O (0,014 г, 0,35 ммоль), с последующим добавлением воды (2,0 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в холодной воде и подкисляли до pH 4-5, применяя разбавленную HCl. Полученный твердый остаток фильтровали, промывали холодной водой и диэтиловым эфиром. Твердый остаток хорошо сушили в вакууме, получая грязно-белый твердый остаток в качестве требуемого продукта 6.1 (0,029 г, 41% выход). LCMS (m/z):[M+H]⁺ 400,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 16,83 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,54 (д, J=3,3 Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 5,01-4,74 (м, 1H), 4,29-4,00 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,57 (с, 1H), 3,48 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,37 (с, 1H), 2,23 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,08 (д, J=6,6 Гц, 1H), 2,01-1,90 (м, 2H), 1,64 (с, 1H), 1,49 (с, 2H).

Соединение 6.2 получали из соединения 6d-2, следуя способам стадии 5-6, описанной для получения 6.1. LCMS (m/z): [M+H]⁺ 400,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 16,77 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,52 (д, J=20,7 Гц, 2H), 6,85 (с, 1H), 4,13 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,48 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,09 (дд, J=19,7, 12,1 Гц, 1H), 2,38 (с, 1H), 2,10-1,92 (м, 5H), 1,70 (с, 1H).

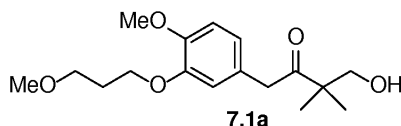
Комментарий: изомеры 6.1 и 6.2 выделяли и испытывали отдельно, но стереохимия изомеров не была очевидной из их ЯМР данных.

Пример 7. (3aR,12bR)-8-Фтор-10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-3,3a,7,12b-тетрагидро-2H-фуоро[3,2-с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоновая кислота [7.1]



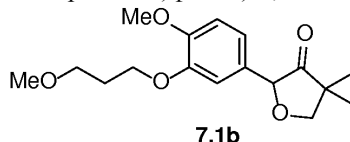
7.1

Стадия 1: 4-гидрокси-1-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-3,3-диметилбутан-2-он [7.1a]



Смесь 4.1a (8,8 г, 21,97 ммоль) и 10% Pd/C (2,1 г, 1,973 ммоль) в MeOH (110 мл) продували в вакууме и H₂ и перемешивали в течение 2 дней. Атмосферу продували в вакууме и смесь фильтровали через диатомовую землю с промывками MeOH и концентрировали, получая серое масло, которое растворяли в EtOAc и пропускали через небольшой слой SiO₂ и концентрировали, получая 7.1a (6,66 г, 21,46 ммоль, 98% выход) в виде желтого масла. LC-MS (m/z): 311,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 6,82 (д, J=8,24 Гц, 1 H), 6,73 (с, 1 H), 6,70 (д, J=8,10 Гц, 1 H), 4,10 (т, J=6,41 Гц, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 3,74 (с, 2 H), 3,55-3,60 (м, 4 H), 3,35 (с, 3 H), 2,36 (уш, 1 H), 2,10 (квint, J=6,33 Гц, 2 H), 1,23 (с, 6 H).

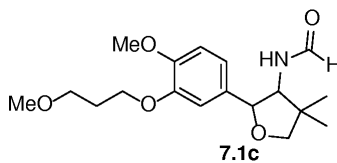
Стадия 2: 2-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-4,4-диметилдигидрофуран-3(2H)-он [7.1b]



2-Горлую высушенную в сушильном шкафу 250 мл круглодонную колбу соединяли с выравненной по давлению капельной воронкой и загружали 7.1a (6,63 г, 21,36 ммоль) и 50 мл DCM. Колбу охлаждали до 0°C. В капельную воронку загружали Br₂ (1,045 мл, 20,29 ммоль) в 485 мл DCM, который добавляли по каплям в течение ~25 мин. Сразу после завершения добавления смесь выливали в 200 мл насыщенного водного Na₂S₂O₃ и перемешивали в течение 20 мин.

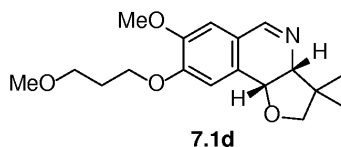
Смесь экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали на 13 г диатомовой земли. Неочищенный материал очищали на 80 г RediSep SiO₂ картридже (0-60% EtOAc в гептане), получая 7.1b (3,89 г, 12,61 ммоль, 59,1% выход) в виде желтого масла из первого основного активного по УФ пика. LC-MS (m/z): 309,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 6,97 (с, 1 H), 6,96 (д, J=7,96 Гц, 1 H), 6,87 (уш д, J=8,12 Гц, 1 H), 4,76 (с, 1 H), 4,08-4,17 (м, 3 H), 3,96 (д, J=9,2 Гц, 1 H), 3,85 (с, 3 H), 3,57 (т, J=6,13 Гц, 2 H), 3,35 (с, 3 H), 2,10 (квint, J=6,3 Гц, 2 H), 1,20 (с, 3 H), 1,16 (с, 3 H).

Стадия 3: N-(2-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)формамид [7.1c]



В 250 мл круглодонную колбу загружали 7.1b (3,7 г, 12,00 ммоль) и MeOH (30,0 мл). Добавляли NH₄OAc (18,50 г, 240 ммоль), с последующим добавлением NaBH₃CN (2,262 г, 36,0 ммоль). Колбу соединяли с холодильником и кипятили в течение ночи. Через 20 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 30 мл 20 вес.% NaOH (водн.). После перемешивания в течение 1 ч смесь разбавляли слегка водой, экстрагировали три раза 2-MeTHF. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая гетерогенную смесь. Смесь растворяли в DCM (30,0 мл). Добавляли NEt₃ (10,03 мл, 71,9 ммоль) с последующим добавлением муравьиной кислоты (1,840 мл, 48,0 ммоль) и EDC (9,19 г, 48,0 ммоль). После завершения 1 ч смесь выливали в 20 мл воды, 60 мл EtOAc и слои разделяли. Органический слой промывали дважды N NaHSO₄, один раз соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали на диатомовой земле. Неочищенный материал очищали на 40 г RediSep SiO₂ картридже (0->70% ацетона в гептане), получая 7.1c (2,58 г, 7,65 ммоль, 63,8% выход) в виде желтого масла. LC-MS (m/z): 338,3 [M+H]⁺.

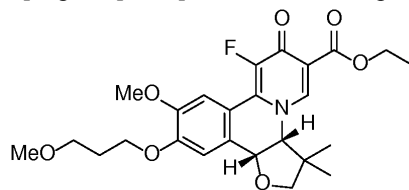
Стадия 4: рас-(3aR,9bR)-7-метокси-8-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-2,3,3a,9b-тетрагидрофурано[3,2-c]изохинолин [7.1d]



В 200 мл круглодонную колбу загружали 7.1c (2,6 г, 7,71 ммоль) и продували N₂. Добавляли MeCN (30,8 мл) с последующим добавлением POCl₃ (1,077 мл, 11,56 ммоль). Колбу соединяли с холодильником и затем нагревали до 70°C. Через 30 мин смесь охлаждали до комнатной температуры и летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Масло разбавляли EtOAc и водой и подщелачивали насыщен-

ным водным NH_4OH до pH 11. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дважды EtOAc . Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали на 6 г диатомовой земли. Неочищенный материал очищали на 40 г RediSep SiO_2 картридже (0->70% ацетона в гептане). Самый полярный активный по УФ пик выделяли как 7.1d (900 мг, 2,82 ммоль, 36,6% выход), который, как было показано, представлял собой цис изомер 2D ЯМР. LC-MS (m/z): 320,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,27 (с, 1 H), 6,98 (с, 1 H), 6,86 (с, 1 H), 4,97 (д, $J=7,33$ Гц, 1 H), 4,14-4,23 (м, 2 H), 3,87-3,94 (м, 4 H), 3,48-3,60 (м, 3 H), 3,39 (д, $J=7,80$ Гц, 1 H), 3,35 (с, 3 H), 2,12 (квинт, $J=6,33$ Гц, 2 H), 1,37 (с, 3 H), 1,14 (с, 3 H).

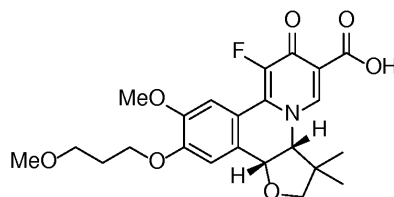
Стадия 5: гас-этил (3aR,12bR)-8-фтор-10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-3,3a,7,12b-тетрагидро-2H-фуоро[3,2-с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоксилат [7,1e]



7.1e

К суспензии ZnI_2 (200 мг, 0,626 ммоль) и 7.1d (200 мг, 0,626 ммоль) в сухом MeCN (2 мл) добавляли раствор 3.1a (553 мг, 1,879 ммоль) в сухом DMF (3 мл) по каплям при 50°C и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 10% HCl и экстрагировали DCM. Органический слой промывали соляным раствором и сушили над MgSO_4 . После фильтрования, органический слой концентрировали на диатомовой земле и очищали на 4 г RediSep SiO_2 картридже (0->60 IPA в EtOAc), получая 7.1e (90 мг, 0,184 ммоль, 30,6% выход) в виде коричневого твердого остатка. LC-MS (m/z): 476,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

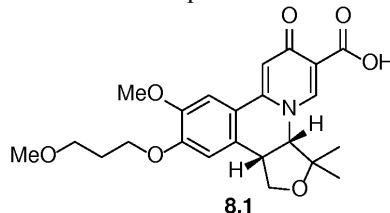
Стадия 6: (3aR,12bR)-8-фтор-10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-3,3a,7,12b-тетрагидро-2H-фуоро[3,2-с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоновая кислота [7,1]



7.1

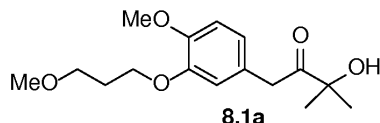
7.1 г (90 мг, 0,189 ммоль) суспендировали в THF (1,5 мл). Добавляли водный LiOH (500 мкл, 1,000 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. pH доводили до 14N HCl. Смесь экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая светло-коричневый твердый остаток. Материал очищали хиральной СКХ (AD колонка, скорость потока 100 мл/мин, $\text{CO}_2/\text{MeOH}=80/20$, 250 бар), получая два энантиомера 7.1 (tR 4,56, 17,7 мг, 21%) и 7.2 (tR 2,89 мин, 17,3 мг, 21%). Соединение 7.1: LC-MS (m/z): 448,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 8,36 (с, 1 H), 7,72 (с, 1 H), 7,21 (с, 1 H), 5,54 (д, $J=7,6$ Гц, 1 H), 4,42 (д, $J=6,4$ Гц, 1 H), 4,16-4,31 (м, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 3,78 (д, $J=8,5$ Гц, 1 H), 3,52-3,69 (м, 2 H), 3,42 (уш д, $J=9,22$ Гц, 1 H), 3,37 (с, 3 H), 2,10-2,22 (м, 2 H), 1,40 (с, 3 H), 0,58 (с, 3 H).

Пример 8. (3aS,12bR)-10-Метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-3,3a,7,12b-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиридо[2,1-а]изохинолин-6-карбоновая кислота [8.1]



8.1

Стадия 1: 3-гидрокси-1-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-3-метилбутан-2-он [8.1a]

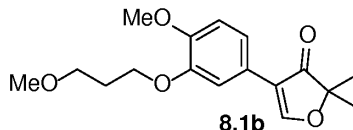


8.1a

В 200 мл круглодонную колбу загружали 4-бromo-1-метокси-2-(3-метоксипропокси)бензол (13,0 г, 47,2 ммоль), NaOtBu (13,62 г, 142 ммоль), хантphos (0,820 г, 1,417 ммоль), Pd_2dba_3 (0,649 г, 0,709 ммоль) и THF (объем: 140 мл). К смеси добавляли 3-гидрокси-3-метилбутан-2-он (9,65 г, 94 ммоль). Колбу соединяли с обратным холодильником и смесь нагревали до 65°C в алюминиевой бане в течение 3,5 ч. После

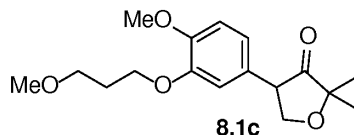
охлаждения смесь фильтровали через диатомовую землю EtOAc и промывали водой. pH водного слоя доводили до 2, слои разделяли и водный слой экстрагировали два раза EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали на 6 г диатомовой земли. Материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле, EtOAc/гептан 0-70%, получая продукт (5,7 г, 19,23 ммоль, 40,7% выход). LC-MS (m/z): 297,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 4-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилфуран-3(2H)-он [8.1b]



8.1a (1,43 г, 4,83 ммоль) растворяли в толуоле (19,30 мл). Добавляли реагент Бредерека (1,993 мл, 8,69 ммоль) и колбу соединяли с обратным холодильником и нагревали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 3 г диатомовой земли и летучие компоненты удаляли. Материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле, EtOAc/гептан 0-50%, получая продукт 8.1b (1,26 г, 85% выход) в виде желтого масла. LC-MS (m/z): 307,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): 8,39 (с, 1 H), 7,31 (д, $J=1,89$ Гц, 1 H), 7,22 (дд, $J=8,35, 2,05$ Гц, 1 H), 6,88 (д, $J=8,20$ Гц, 1 H), 4,16 (с, 2 H), 3,87 (с, 3 H), 3,58 (с, 2 H), 3,36 (с, 3 H), 2,13 (квинт, $J=6,38$ Гц, 2 H), 1,46 (с, 6 H).

Стадия 3: 4-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилдигидрофуран-3(2H)-он [8.1c]

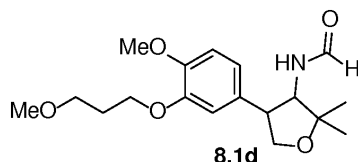


8.1b (1,26 г, 4,11 ммоль) растворяли в EtOH (10,28 мл) и THF (10,28 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли NaBH_4 (0,202 г, 5,35 ммоль). Через 2 ч реакцию гасили насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая масло.

Масло загружали в 100 мл круглодонную колбу и растворяли в DCM (32 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли одной порцией DMP (4104 мг, 9,68 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю с DCM и насыщенным водным NaHCO_3 . Слои разделяли. Водный слой экстрагировали два раза DCM.

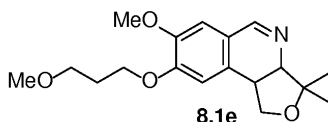
Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая желтое масло, которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле, EtOAc/гептан 0-70%, получая продукт 8.1c (841 мг, 42,3% выход). LC-MS (m/z): 309,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: N-(4-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилтетрагидрофуран-3-ил)формамид [8.1d]



В 20 мл пробирку загружали 8.1c (840 мг, 2,72 ммоль) и метанол (8 мл). Добавляли ацетат аммония (3,15 г, 40,9 ммоль) и смесь перемешивали до гомогенности. Добавляли одной порцией цианоборгидрид натрия (0,342 г, 5,45 ммоль). Желтый раствор перемешивали в течение ночи при 60°C . Через 20 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили 6 мл 5M NaOH (20 вес.%). Через 1 ч смесь экстрагировали дважды EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая желтое масло. Масло растворяли в муравьиной кислоте (5,0 мл, 130 ммоль) и диоксане (7 мл) в 8 мл пробирке. Пробирку герметично закрывали и нагревали при 98°C в течение 18 ч. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении (50°C , 18 бар) и полученное в результате масло азеотропно упаривали два раза с 30 мл толуола перед конечным концентрированием на диатомовой земле с MeOH и DCM. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле, ацетон/гептан 0->50%, получая продукт 8.1d (230 мг, 25,1% выход) в виде белого твердого остатка. LC-MS (m/z): 338,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

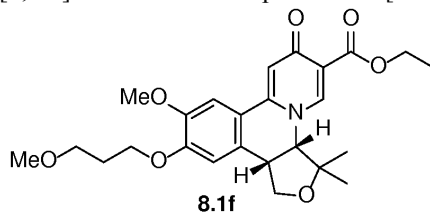
Стадия 5: 7-метокси-8-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-1,3,3a,9b-тетрагидрофурано[3,4-с]изохинолин [8.1e]



В 50 мл круглодонную колбу загружали 8.1d (230 мг, 0,682 ммоль) и продували в вакууме и запол-

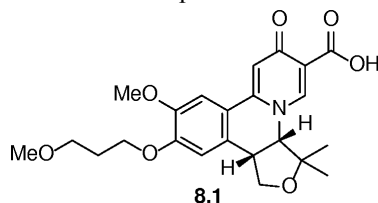
няли азотом. Добавляли MeCN (3,41 мл) с последующим добавлением POCl₃ (0,095 мл, 1,022 ммоль). Колбу соединяли с холодильником и нагревали при 70°C. Через 2 ч охлаждали до комнатной температуры и летучие компоненты удаляли в вакууме. Оставшееся масло разбавляли 40 мл EtOAc и 10 мл воды и затем подщелачивали раствором гидроксида аммония до pH 11. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали на диатомовой земле. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле, ацетон/гептан 0-50%, получая продукт 8.1e (202 мг, 93% выход). LC-MS (m/z): 320,2 [M+H]⁺.

Стадия 6: этил (3aS,12bR)-10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-3,3a,7,12b-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-c]пиридо[2,1-a]изохинолин-6-карбоксилат [8.1f]



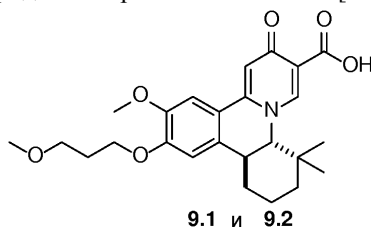
В 4 мл пробирку загружали 8.1e (200 мг, 0,626 ммоль) в EtOH (1,5 мл). Добавляли этил (E)-2-(этоксиметил)-3-оксобутаноат (408 мг, 2,192 ммоль). Пробирку герметично закрывали, продували N₂ и нагревали при 85°C в течение ночи. Добавляли дополнительные 400 мг этил (E)-2-(этоксиметил)-3-оксобутаноата. Через 5 ч летучие компоненты удаляли в вакууме. Масло растворяли в DME (1,3 мл) и добавляли п-хлоранил (185 мг). Смесь нагревали при 100°C в течение 30 мин. После охлаждения при комнатной температуре, растворитель удаляли на роторном испарителе и добавляли 5 мл эфира и твердый остаток фильтровали. Черный твердый остаток растворяли в MeOH и загружали на диатомовую землю и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле, IPA/EtOAc 0-70, получая продукт. Стереизомеры разделяли хиральной ВЭЖХ (AD колонка, скорость потока 1 мл/мин, гептан/IPA=60/40). Пик 3 (tR 6,76 мин) выделяли как 8.1f (13,5 мг, 0,030 ммоль, 4,71% выход). LC-MS (m/z): 458,4 [M+H]⁺.

Стадия 7: (3aS,12bR)-10-метокси-11-(3-метоксипропокси)-3,3-диметил-7-оксо-3,3a,7,12b-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-c]пиридо[2,1-a]изохинолин-6-карбоновая кислота [8.1]

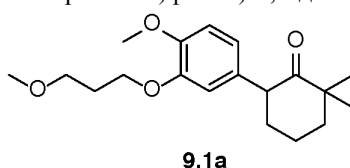


К раствору 8.1f (12,5 мг, 0,027 ммоль) в THF (1 мл) добавляли NaOH (0,022 мл, 0,109 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Раствор подкисляли добавлением 4,0N HCl водного раствора и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая желтое масло, которое очищали ВЭЖХ (Kinetex колонка, 0,1%TFA в H₂O/MeCN, 1,2 мл/мин), получая 8.1 (7,8 мг, 52%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 8,62 (с, 1 H), 7,64 (с, 1 H), 7,57 (с, 1 H), 7,11 (с, 1 H), 5,04 (уш д, J=8,75 Гц, 1 H), 4,40 (уш дд, J=9,81, 1,30 Гц, 1 H), 4,17-4,26 (м, 3 H), 4,11 (дт, J=9,75, 6,47 Гц, 2 H), 3,94-4,00 (м, 1 H), 3,91 (с, 3 H), 3,50 (уш т, J=6,27 Гц, 2 H), 3,27 (с, 3 H), 2,00 (дт, J=12,65, 6,21 Гц, 2 H), 1,39 (с, 3 H), 0,64 (с, 3 H). LC-MS (m/z): 430,1 [M+H]⁺.

Пример 9. Получение 11-метокси-12-(3-метоксипропокси)-4,4-диметил-8-оксо-2,3,4,4a,8,13b-гексагидро-1H-пиридо[1,2-f]фенантридин-7-карбоновой кислоты [9.1] и [9.2]



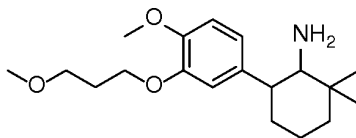
Стадия 1: 6-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклогексанон [9.1a]



Смесь Pd(OAc)₂ (14 мг, 0,064 ммоль), трет-бутоксид натрия (0,795 г, 8,27 ммоль), дициклогексил(2'-метил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфана (58 мг), 2,2-диметилциклогексанона (1,056 мл, 7,63 ммоль) и 4-бромо-1-метокси-2-(3-метоксипропокси)бензола (1,75 г, 6,36 ммоль) в толуоле (6,0 мл) нагревали в

герметичной пробирке в атмосфере азота при 50°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным бикарбонатом натрия. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Оставшееся масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле, EtOAc/гептан 5-50%, получая продукт (1 г, 49,1% выход). LC-MS (m/z): 321,2 [M+H]⁺.

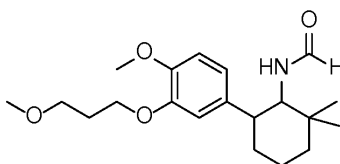
Стадия 2: 6-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклогексан-1-амин [9.1b]



9.1b

К смеси 5-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклогексанона (500 мг, 1,56 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли аммониевую соль уксусной кислоты (2,4 г, 31,2 ммоль) и цианоборгидрид натрия (981 мг, 15,4 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 8 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся материал разбавляли EtOAc, промывали водой и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный материал применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (m/z): 322,0 [M+H]⁺.

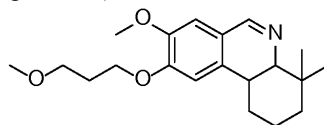
Стадия 3: N-(5-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклогексил)формамид [9.1c]



9.1c

К смеси 5-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклогексамина (500 мг, 1,56 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли муравьиную кислоту (0,286 мл, 6,2 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (m/z): 350,2 [M+H]⁺.

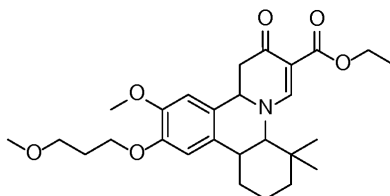
Стадия 4: 8-метокси-9-(3-метоксипропокси)-4,4-диметил-1,2,3,4,4a,10b-гексагидрофенантридин [9.1d]



9.1d

К смеси N-(5-(4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил)-2,2-диметилциклогексил)формамида (543 мг, 1,54 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли POCl₃ (217 мкл, 2,33 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч и затем концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и подщелачивали раствором гидроксида аммония. Фазы разделяли и органический слой промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Оставшийся материал очищали хроматографией на силикагеле, ацетон/гептан 5-50%, получая заявленный в заголовке продукт. (320 мг, 62% выход). LCMS (m/z): 332,3 [M+H]⁺.

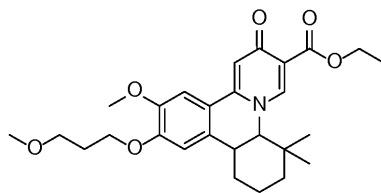
Стадия 5: этил (11-метокси-12-(3-метоксипропокси)-4,4-диметил-8-оксо-2,3,4,4a,8,9,9a,13b-октагидро-1H-пиридо[1,2-f]фенантридин-7-карбоксилат [9.1e]



9.1e

К смеси 8-метокси-9-(3-метоксипропокси)-4,4-диметил-1,2,3,4,4a,10b-гексагидрофенантридина (140 мг, 0,422 ммоль) в EtOH (1,6 мл) добавляли (Z)-этил 2-(этоксиметил)-3-оксобутаноат (236 мг, 1,267 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. После охлаждения смесь концентрировали и неочищенный материал применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (m/z): 472,0 [M+H]⁺.

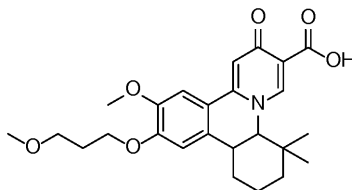
Стадия 6: этил 11-метокси-12-(3-метоксипропокси)-4,4-диметил-8-оксо-2,3,4,4a,8,13b-гексагидро-1H-пиридо[1,2-f]фенантридин-7-карбоксилат [9.1f]



9.1f

К смеси 9.1e (199,7 мг, 0,422 ммоль) в DME (1,0 мл) добавляли п-хлоранил (114,6 мг, 0,464 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь фильтровали и твердый остаток промывали холодным DME. После сушки, требуемый продукт (100 мг, 50,5% выход на две стадии) получали в виде светло-желтого твердого остатка. LCMS (m/z): 470,0 [M+H]⁺.

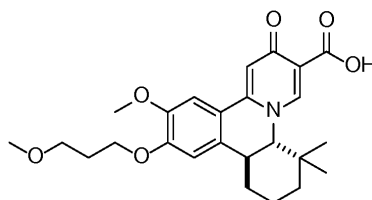
Стадия 7: 11-метокси-12-(3-метоксипропокси)-4,4-диметил-8-оксо-2,3,4,4a,8,13b-гексагидро-1H-пиридо[1,2-f]фенантридин-7-карбоновая кислота [9.1] и [9.2]



9.1 и 9.2

К смеси 9.1f (50 мг, 0,106 ммоль) в THF (0,6 мл), MeOH (0,6 мл) и воде (0,6 мл) добавляли LiOH (7,7 мг, 0,319 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, смесь концентрировали и затем подкисляли добавлением 3,0N HCl водного раствора. К полученной в результате смеси добавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и соляным раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, получая продукт (10 мг, 21% выход). LCMS (m/z): 442,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃): 9,15 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,15 (дт, J=9,3, 4,7 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,71 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,53 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,98 (тд, J=12,2, 5,2 Гц, 1H), 2,74-2,54 (м, 1H), 2,12-2,00 (м, 2H), 1,96 (дт, J=4,5, 2,4 Гц, 5H), 1,46 (д, J=29,8 Гц, 9H).

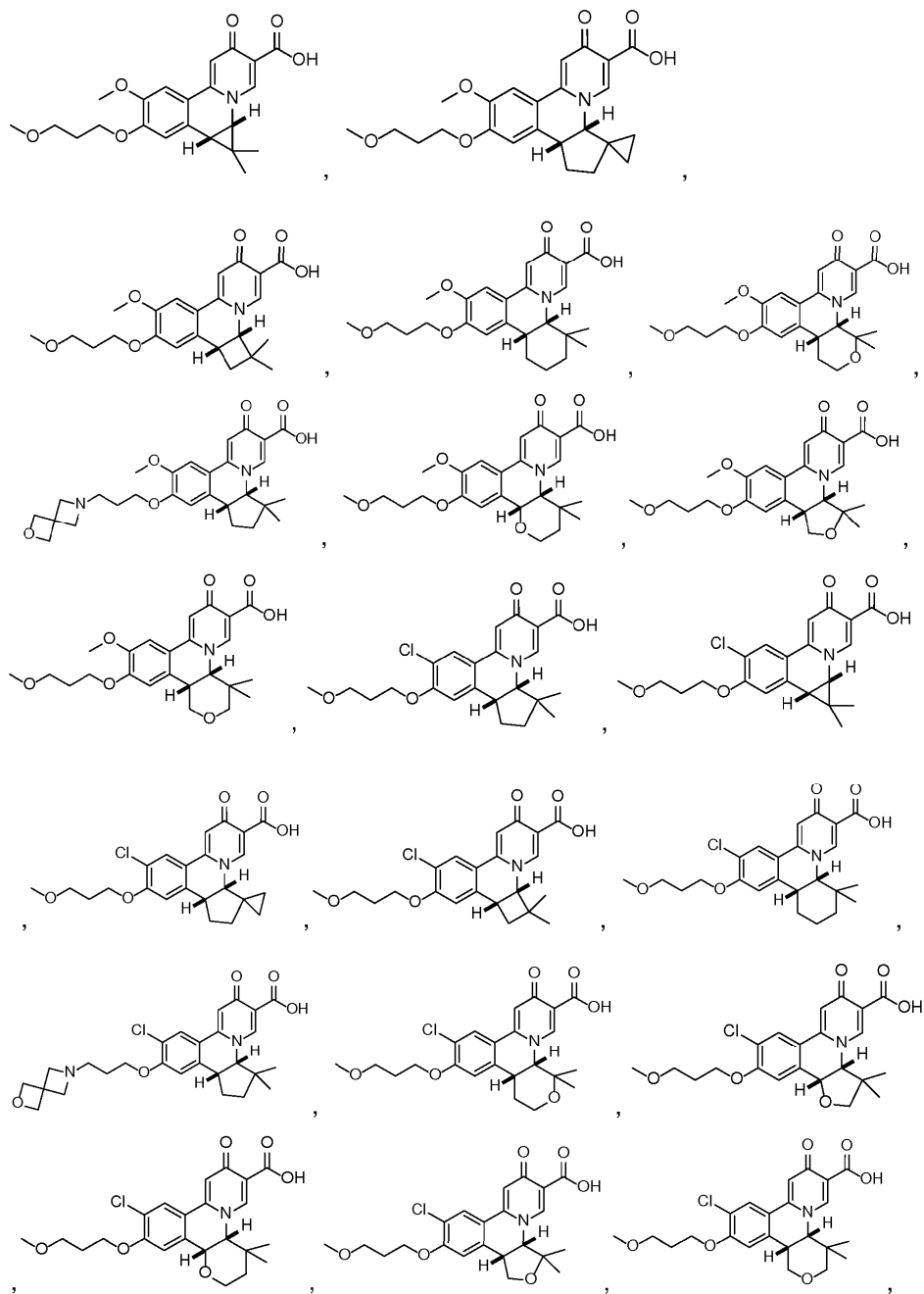
Устанавливали, что относительная конфигурация продукта является такой, как показано ниже, экспериментами с ядерным эффектом Оверхаузера (NOE), но абсолютную стереохимию каждого энантиомера не подтверждали

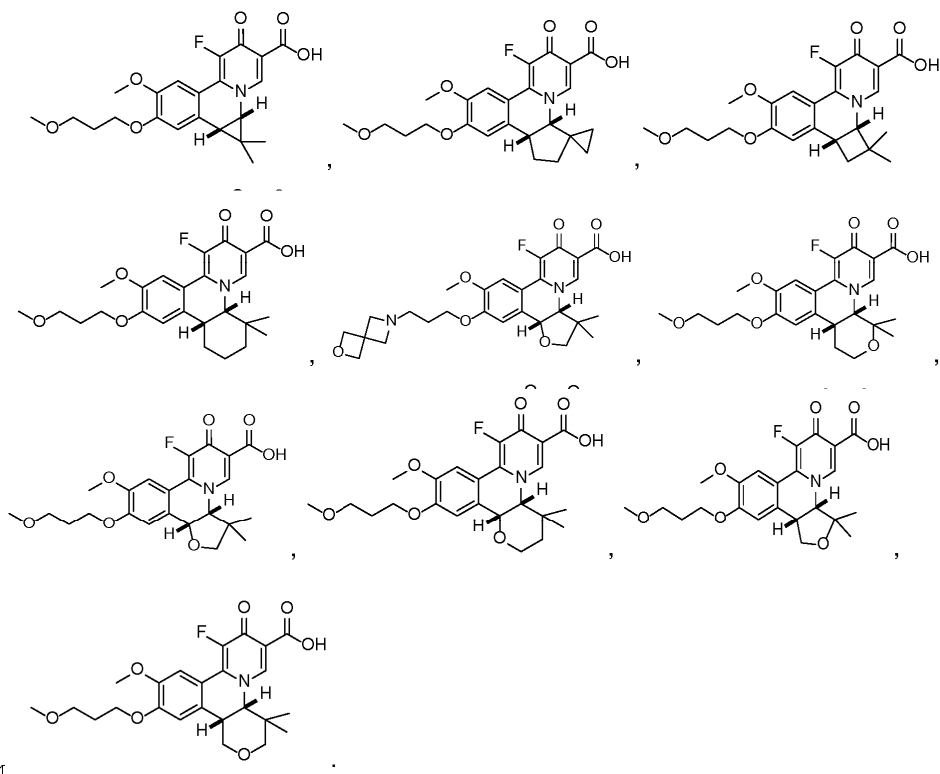


9.1 и 9.2

Рацемический материал разделяли хиральной СКХ (OD колонка, скорость потока 100 мл/мин, CO₂/MeOH=70/30), получая два энантиомера: 9.1 (tR 3,93 мин) и 9.2 (tR 6,14 мин).

Следующие соединения можно получить аналогичными способами, применяя исходные соединения, которые являются известными в данной области техники:





и

Биологические примеры

ВГВ клеточная линия HepG2-Clone42, Tet-индуцируемую ВГВ-экспрессирующую клеточную линию с подходящим образом интегрированной 1,3-мерной копией ВГВ ауw штамма, генерировали, исходя из Tet-индуцируемой HepAD38 клеточной линии с небольшими модификациями. Ladner S.K. et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 41 (8):1715-1720 (1997). HepG2-Clone42 клетки выращивали в DMEM/F-12 + Glutamax™ (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA), снабженной 10% фетальной бычьей сывороткой (Life Technologies), G-418 (Corning, Manassas, VA, USA) при конечной концентрации 0,5 мг/мл и 5 мкг/мл доксицилина (Sigma, St. Louis, MO, USA) и выдерживали в 5% CO₂ при 37°C.

HBsAg анализ.

HepG2-Clone42 клетки высевали в черные 96-луночные планшеты с прозрачным дном при концентрации $6,0 \times 10^4$ клеток/лунка. Через 24 ч после высевания клетки обрабатывали 200 мкл/лунка средой, содержащей пятикратное последовательное разбавление соединений в DMSO. DMSO отдельно применяли в качестве контроля без лекарственного средства. Конечная концентрация DMSO во всех лунках составляла 0,5%.

HBsAg ELISA набор (Alpha Diagnostic International, San Antonio, TX, USE, Catalog # 4110) применяли для определения количества (поликличесственный) секретированного ВГВ sAg. HBsAg ELISA анализ проводили, следуя протоколу производителя, как описано.

Стадия 1. Отбирали пипеткой 100 мкл образцы каждого из соединений или образца с DMSO в HBsAg ELISA планшеты. Герметично закрывали планшеты и выдерживали при комнатной температуре в течение 60 мин.

Стадия 2. Отсасывали жидкость из образцов и промывали три раза буфером для промывки. Распределяли 100 мкл конъюгата антитело-HRP в каждой лунке. Выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин.

Стадия 3. Отсасывали жидкость из образцов и промывали три раза буфером для промывки. Добавляли 100 мкл TMB субстрата во все лунки и выдерживали 15 мин при комнатной температуре.

Стадия 4. Распределяли 100 мкл стоп-раствора в каждую лунку. Измеряли поглощение ELISA планшета при 450 нм.

Кривые зависимости эффекта от дозы.

Строили кривые зависимости эффекта от дозы и EC₅₀ величину определяли как концентрация соединения, при которой секреция HBsAg снижается до 50%, по сравнению с DMSO контролем.

EC₅₀ величины определяли следующим способом.

1) Определяют процент ингибирования секреции HBsAg. Рассчитывают ингибирование в процентах HBsAg секреции, применяя следующее уравнение:

$$100 \times (X_C - M_B) / (M_D - M_B),$$

где X_C представляет собой сигнал поглощения в обработанной соединением лунке; M_B представляет собой средний сигнал поглощения (фоновый сигнал) для колонки 12 (без клеток+буфер для HBsAg

ELISA образца); и M_D - средний сигнал поглощения в лунках, обработанных DMSO. Затем рассчитывают EC50 величины нелинейной регрессией, применяя логистическое уравнение для кривой с четырьмя параметрами.

Применяемая модель аппроксимации кривой представляет собой XLFit Dose Response One Site Model 204:

$$y=(A+((B-A)/(1+(10^{((C-x)*D))}))),$$

где А представляет собой минимальную у величину, В представляет собой максимальную у величину, С представляет собой logEC50 величину и D представляет собой угловой коэффициент.

Высокопроизводительное измерение растворимости.

1) Переносят 20 мкл 10 mM DMSO исходного раствора в планшет с 96 глубокими лунками, помеченный как планшет для образцов, и 5 мкл в другой планшет, помеченный как планшет со стандартным соединением.

2) Помещают планшет с буфером в Multi-Tainer MT-4 контейнер (FTS Systems). Лиофилизируют в течение ночи, удаляя DMSO.

3) Добавляют 100 мкл несодержащего Cl PBS (pH 6,8) к высушенному соединению в планшет с буфером и 95 мкл DMSO в планшет со стандартом.

4) Планшет с буфером обрабатывают ультразвуком в водяной бане в течение 10 мин.

5) Затем два планшета помещают в VWR круговую качалку, уравнивая в течение 24 ч при комнатной температуре.

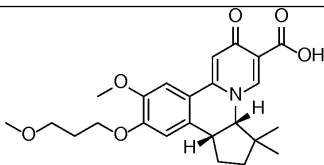
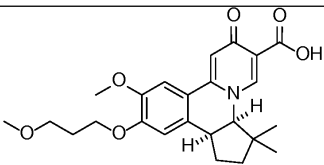
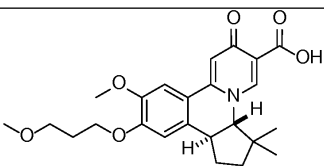
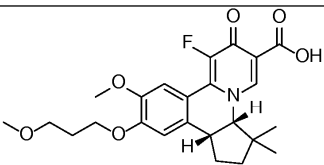
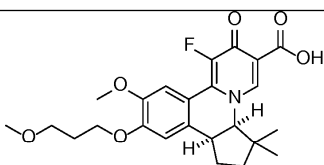
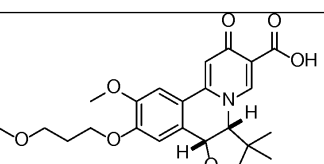
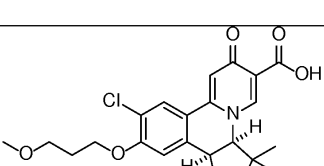
6) Буферный планшет центрифугируют при 4000 об/мин в течение 30 мин.

7) Переносят 10 мкл аликвоты надосадочной жидкости из буферного планшета в планшет для образцов и 5-кратно разбавляют.

8) Вводят и стандартное соединение и образец в UPLC/UV/CLND/MS, получая мультidetекторные качественные и количественные аналитические данные.

9) Данные обрабатывают Xcalibur. CLND эквимольный отклик применяли для измерения концентрации соединения DMSO раствора. UV270 нм или MS относительное соотношение применяли для определения растворимости.

Таблица 1. HBsAg ингибирование

соединение	структура	HBsAg EC ₅₀ (нМ)
1.1		0,1
1.2		13
rac-2		460
3.1		0,3
3.2		740
4.1		0,3
5.1		6

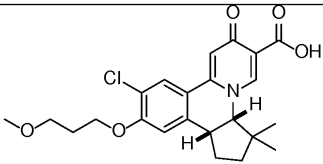
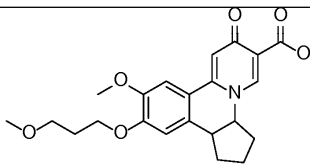
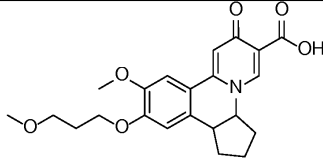
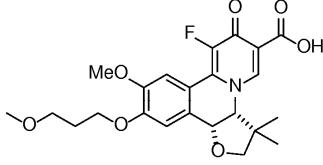
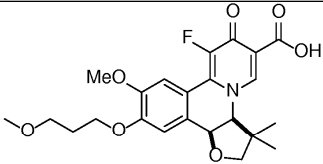
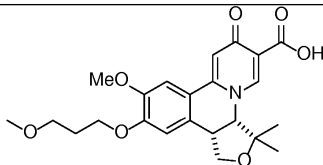
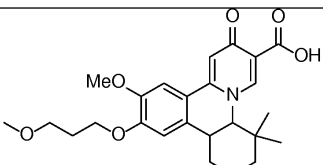
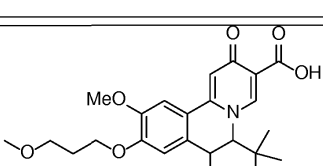
5.2		0,1
6.1		9
6.2		5
7.1		0,8
7.2		90
8.1		1
9.1		9
9.2		303

Таблица 2. Фармакокинетические данные для избранных соединений. Соединение 1.1

	Мыши ^a	Крысы ^b	Собаки ^c
CL (мл/мин•кг)	24,6	15,3	6,4
Vss (л/кг)	3,6	1,3	1,7
T _{1/2term.} (ч)*	1,6	2,4	5,9
AUC (мкг•ч) iv	1,5	2,5	3,1
AUC (мкг•ч) po	1,7	4,5	5,7
C _{max} (мкг) po	0,57	1,72	1,9
T _{max} p.o. (ч)	0,5	1,33	0,22
пероральная BA (%F)	59	97	93

- a. iv 1,0 мг/кг, PO 2,0 мг/кг. Состав: 5% раствор декстрозы в воде с PEG (20%) и солютолом (5%).
 b. iv 1,0 мг/кг, PO 2,0 мг/кг. Состав: 5% раствор декстрозы в воде с PEG (20%) и солютолом (5%).
 c. iv 0,5 мг/кг, PO 1,0 мг/кг. Состав: 5% раствор декстрозы в воде с PEG (20%) и солютолом (5%).

Соединение 3.1

	Мыши ^a	Крысы ^b	Собаки ^c
CL (мл/мин•кг)	6,9	2,1	1,3
Vss (л/кг)	1,0	0,6	0,6
T _{1/2term.} (ч) *	3,8	9,2	7,2
AUC (мкМ•ч) iv	5,5	16,6	13,3
AUC (мкМ•ч) po	9,5	19,6	26,7
C _{max} (мкМ) PO	3,0	6,5	6,2
T _{max} p.o. (ч)	0,5	0,5	1,5
Oral BA (%F)	87	57	96

- a. iv 1,0 мг/кг, PO 2,0 мг/кг. Состав: 5% раствор декстрозы в воде с PEG (20%) и солютолом (5%).
 b. iv 1,0 мг/кг, PO 2,0 мг/кг. Состав: 5% раствор декстрозы в воде с PEG (20%) и солютолом (5%).
 c. iv 0,5 мг/кг, PO 1,0 мг/кг. Состав: 5% раствор декстрозы в воде с PEG (20%) и солютолом (5%).

Соединение 4.1

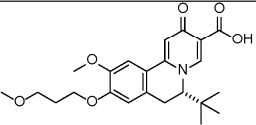
	Мыши ^a	Крысы ^b	Собаки ^c
CL (мл/мин•кг)	12,7	4,9	2,7
Vss (л/кг)	1,5	0,75	1,7
T _{1/2term.} (ч) *	1,8	1,2	12,3
AUC (мкМ•ч) iv	2,9	8,0	6,2
AUC (мкМ•ч) PO	7,2	10,2	12,8
C _{max} (мкМ) PO	1,9	2,6	3,3
T _{max} p.o. (ч)	1,0	2,0	0,8
Oral BA (%F)	100	65	94

- a. iv 1,0 мг/кг, PO 2,0 мг/кг. Состав: 5% раствор декстрозы в воде с PEG (20%) и солютолом (5%).
 b. iv 1,0 мг/кг, PO 2,0 мг/кг. Состав: 75% PEG300 и 25% 5% раствора декстрозы в воде.
 c. iv 0,5 мг/кг, PO 1,0 мг/кг. Состав: 5% раствор декстрозы в воде с 20% PEG и 10% солютолом.

Сравнительные данные.

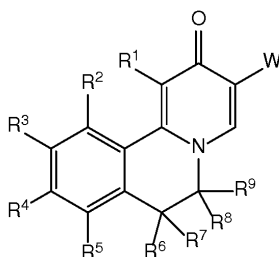
В следующей таблице приведены данные о растворимости соединений настоящего изобретения в PBS (фосфат-буферный соляной раствор), применяя стандартный способ проверки растворимости. В ней также приведены данные об ингибировании ключевого сердечного натриевого канала для избранных соединений: ингибирование Nav1.5 часто связано с кардиотоксичностью, таким образом, соединения, которые слегка или вообще не ингибируют данный натриевый канал, менее вероятно будут вызывать побочные эффекты, чем соединения, которые ингибируют Nav1.5 и прогнозируется, что они будут более подходить для разработки в качестве лекарственных средств. Таким образом, прогнозируется, что соединение примера 4.1 будет более безопасным в данном отношении, чем эталонное соединение.

Каждое из соединений настоящего изобретения показывало растворимость, большую чем 1 мМ в PBS буфере. Соединения с большей растворимостью обладают более низким риском достижения токсикологических конечных точек (у животных) и потенциалом разработки пероральных форм (для людей) с точки зрения критериев биодоступности. Соединение аналогичной структуры (справочный пример #132 из WO 2015/113990), не содержащее конденсированного кольца заявленных соединений, было в 20 раз менее растворимым; таким образом, конденсированное кольцо обеспечивает соединения с улучшенными физическими свойствами для формулирования и/или разработки.

Пример No.	растворимость (мМ)	Nav1.5 EC ₅₀ (мкМ)
1.1	2,4	
3.1	1,6	
4.1	1,6	>500
 (справочный пример #132)	0,086	46

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

где R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой H, галоген, CN, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 галогеналкил или C_1 - C_3 алкокси;

R^3 представляет собой OH, галоген, CN, C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_3 галогеналкил, C_1 - C_3 алкокси или C_1 - C_3 галогеналкокси;

R^4 выбран из R^{11} , $-OR^{11}$, $-SR^{11}$ и $-NRR^{11}$;

R^{11} представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый из которых не замещен или замещен группами вплоть до трех, выбранными из галогена, CN, $-OR$, C_1 - C_3 галогеналкокси, $-NR_2$ и 4-7-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, выбранных из N, O и S в качестве кольцевых членов, которая не замещена или замещена одной или двумя группами, выбранными из галогена, оксо, CN, R, $-OR$ и $-NR_2$;

R независимо выбран при каждом появлении из H и C_1 - C_3 алкила, не замещенного или замещенного одной-тремя группами, выбранными из галогена, $-OH$, C_1 - C_3 алкокси, оксо, CN, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_3$ алкила), $-N(C_1-C_3$ алкила) $_2$ и циклопропила;

и две R группы, непосредственно соединенные с одним атомом, который может представлять собой C или N, можно брать вместе, образуя 3-6-членное кольцо, которое содержит или не содержит дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S в качестве кольцевого члена, и может быть замещено группами вплоть до двух, выбранными из $-OH$, оксо, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкокси;

R^5 представляет собой H, галоген, CN, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 галогеналкил;

R^6 представляет собой H, галоген, C_1 - C_3 алкокси или C_1 - C_6 алкил;

R^7 представляет собой H, галоген, C_1 - C_3 алкокси или C_1 - C_6 алкил;

R^8 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^9 , взятый вместе с одной группой, выбранной из R^6 , R^7 и R^8 , образует 3-7-членное циклоалкильное кольцо или 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее N, O или S в качестве кольцевого члена, где циклоалкильное или гетероциклическое кольцо не замещено или замещено группами вплоть до трех, выбранными из R, $-OR$, $-NR_2$, галогена, CN, COOR, CONR $_2$ и оксо;

W представляет собой $-COOR^{10}$, $-C(O)NH-SO_2R$, $-C(O)NH-SO_2NR_2$, 5-тетразолил или 1,2,4-оксадиазол-3-ил-5(4H)-он;

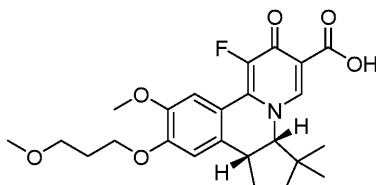
R^{10} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, который не замещен или замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, $-OR$, оксо, CN, $-NR_2$, COOR и CONR $_2$; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H или галоген и R^3 представляет собой C_1 - C_3 алкокси или галоген.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^{11}$ и R^5 представляет собой H или галоген.

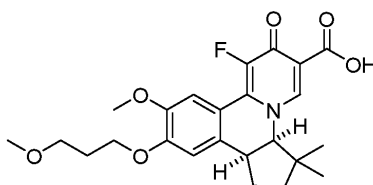
4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 , взятый вместе с одной группой, выбранной из R^6 , R^7 и R^8 , образует 4-6-членное циклоалкильное кольцо или 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее N, O или S в качестве кольцевого члена; где циклоалкильное или гетероциклическое кольцо не замещено или замещено группами вплоть до трех, выбранными из R, $-OR$, $-NR_2$, галогена, CN, COOR, CONR $_2$ и оксо.

5. Соединение по п.1, которое представляет собой



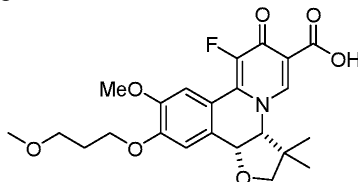
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, которое представляет собой



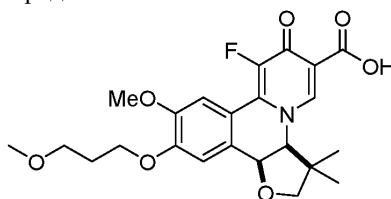
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп.1-4, где R¹ представляет собой F.

10. Фармацевтическая композиция для лечения инфекции гепатита В, содержащая соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

11. Лекарственное средство для лечения инфекции гепатита В, содержащее соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Применение соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции гепатита В.

13. Комбинация соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента, выбранного из интерферона или пегинтерферона, ингибитора полимеразы ВГВ, ингибитора попадания вируса в клетку, ингибитора созревания вируса, ингибитора сборки капсида, модулятора ядра ВГВ, ингибитора обратной транскриптазы, TLR-агониста или иммуномодулятора, для лечения инфекции гепатита В.

14. Применение соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования репликации вируса гепатита В, которое включает контакт клетки, содержащей вирус гепатита В, или *in vitro*, или *in vivo*, с указанным соединением по любому из пп.1-9.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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