

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039181

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.12.15

(21) Номер заявки
201992543

(22) Дата подачи заявки
2018.04.24

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

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

(31) 62/489,167

(32) 2017.04.24

(33) US

(43) 2020.03.31

(86) PCT/US2018/028986

(87) WO 2018/200425 2018.11.01

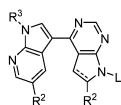
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КОКРИСТАЛ ФАРМА, ИНК. (US)

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

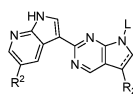
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2017097234
WO-A1-2017133667
WO-A1-2017133664
WO-A1-2017198122
WO-A1-2015073481
WO-A1-2010148197

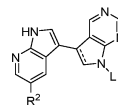
(57) Предложено соединение формул I, II и III, где значения радикалов L, R² и R³ определены в формуле изобретения, или его фармацевтически приемлемая соль и его применение для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики гриппа и для уменьшения количества вируса гриппа у пациента.



Формула I



Формула II



Формула III

B1

039181

039181

B1

Область техники

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

Уровень техники

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

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

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

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

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

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

Вирусы гриппа очень похожи по структуре. Геном вируса гриппа состоит из восьми одноцепочечных РНК, упакованных в стержнеобразные структуры различного размера, известные как комплекс рибонуклеопротеинов (RNP). Каждый RNP содержит уникальную вирусную РНК, несколько копий каркасного нуклеопротеина и гетеротримерную вирусную полимеразу, состоящую из субъединиц PA, PB1 и PB2, которая катализирует транскрипцию и репликацию вирусного генома. Недавние биохимические и структурные исследования комплекса полимеразы гриппа дают представление о механизмическом понимании кэп-захвата и синтеза РНК с помощью полимеразы гриппа. Вкратце, кэп-связывающий домен PB2 сначала расщепляет пре-мРНК хозяина, связываясь с 5' кэп. PA, субъединица эндонуклеазы, затем расщепляет захваченные нуклеотиды пре-мРНК 10-13 ниже по потоку от кэп. Затем субъединица PB2 вращается примерно на 700, чтобы направить ограниченный праймер в активный сайт полимеразы PB1. Субъединица PB1 напрямую взаимодействует с субъединицами PB2 и PA. Данные субъединицы содержат высококонсервативные домены среди различных штаммов гриппа и привлекают в качестве привлекательной противогриппозной мишени. Помимо полимеразного комплекса, геном гриппа кодирует собственную нейраминидазу (NA), гемагглютинин (HA), нуклеопротеин (NP), матричные белки М1 и М2, и неструктурные белки NS1 и NS2. NA является мишенью для противовирусных препаратов осельтамивир

(Тамифлю) и занамивир (Реленза). Данные препараты являются аналогами сиаловой кислоты, которые ингибируют ферментативную активность NA, тем самым замедляя высвобождение вируса потомства из инфицированных клеток.

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

Современные варианты лечения гриппа включают вакцинацию и химиотерапию, или химиопрофилактику с использованием противовирусных препаратов. Вакцинация против гриппа с помощью противогриппозной вакцины часто рекомендуется для групп высокого риска, таких как дети и пожилые люди, или людей, страдающих астмой, диабетом или заболеванием сердца. Однако, существует возможность заболевания гриппом, даже будучи вакцинированным. Рецептуру вакцины изменяют каждый сезон для нескольких конкретных штаммов гриппа, но она просто не может включать все штаммы, активно инфицирующие людей по всему миру в данный сезон. Производителям требуется около шести месяцев, чтобы разработать и произвести миллионы доз, необходимых для борьбы с сезонными эпидемиями; время от времени новый или не получивший достаточного внимания штамм становится заметным в указанный период времени и инфицирует людей, хотя они были вакцинированы (как в случае вспышки гриппа H3N2 в провинции Фуцзянь в сезон гриппа 2003-2004 гг.). Также возможно инфицирование непосредственно перед вакцинацией и развитие заболевания из-за того же самого штамма, от которого должна защитить вакцина, поскольку для того, чтобы вакцина достигла эффективности может потребоваться две недели.

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

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

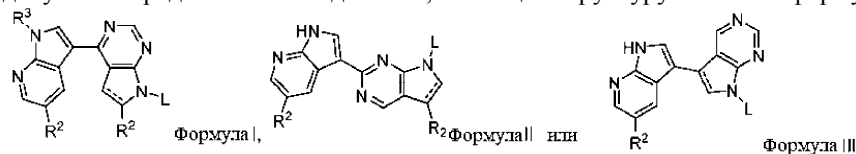
Противовирусные лекарственные средства также могут быть использованы для лечения гриппа, причем ингибиторы нейраминидазы являются особенно эффективными, но вирусы могут развить устойчивость к одобренным противовирусным NA лекарственным средствам. Кроме того, появление вирусов пандемического гриппа А, резистентных ко многим лекарственным средствам, хорошо задокументировано. Лекарственно-устойчивый пандемический грипп А становится серьезной угрозой общественному здоровью. В дополнение к лекарственно-устойчивым вирусам гриппа А ингибиторы нейраминидазы одобрены для лечения ранней инфекции гриппа (в течение 48 ч после появления симптомов гриппа).

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

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного в данном документе, для приготовления лекарственного средства для лечения гриппа и уменьшения количества вирусов гриппа, а также к соединениям, которые могут быть использованы для такого применения.

В данном документе представлены соединения, имеющие структуру любой из формул I-III:



где пунктирная линия представляет собой простую или двойную связь,

L представляет собой:

i) $-C_{1-6}$ алкил-CONR₂, C_{1-6} алкил-CO₂R, C_{1-6} алкил-NRC(O)NR₂, C_{1-6} алкил-NRC(O)OR, C_{1-6} алкил-NRC(O)R и C_{1-6} алкил-NR₂, при этом C_{2-6} алкил может необязательно включать двойную связь;

ii) C_{5-6} циклоалкил- $CONR_2$, C_{5-6} циклоалкил- CO_2R , C_{5-6} циклоалкил-COR, C_{5-6} циклоалкил-NRC(O) NR_2 , C_{5-6} циклоалкил-NRC(O)R и C_{5-6} циклоалкил- NR_2 , причем C_{5-6} циклоалкильное кольцо может быть замещено одной C_{1-6} алкильной группой и при этом C_{5-6} циклоалкильное кольцо может необязательно включать двойную связь или группу NR;

iii) $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- $CONR_2$, $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- CO_2R , $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил-COR, причем C_{5-6} циклоалкильное кольцо может необязательно включать атом азота; или

iv) 2.2.2-бициклооктил- $CONR_2$, 2.2.2-бициклооктил- CO_2R , 2.2.2-бициклооктил-COR, 2.2.2-бициклооктил-NRC(O) NR_2 , 2.2.2-бициклооктил-NRC(O)OR, 2.2.2-бициклооктил-NRC(O)R и 2.2.2-бициклооктил- NR_2 , причем 2.2.2-бициклооктильное кольцо может необязательно включать двойную связь;

R представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил- CO_2R^1 или C_{1-6} алкил-CON(R¹)₂, и R¹ представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R² независимо представляет собой H, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкинил, CO_2R , $CONR_2$, фенил, пиридинил, тиенил, фуранил или имидазолил, при этом фенил, пиридинил, тиофенил, фуранил или имидазолил необязательно замещены одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена и CN;

R³ представляет собой H или -SO₂-фенил, где фенил замещен C_{1-8} алкилом;

где C_{1-6} алкил или C_{2-6} алкинил, независимо от того, где он находится, необязательно может быть замещен одним заместителем, который дополнительно не замещен и который независимо выбран из группы, состоящей из -CN, фенил- C_{1-6} алкила, пиридинила, C_{1-6} алкил- C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-6}$ тиоалкила, C_{1-6} галогеналкила, $-C_{1-6}$ гидроксипалкила, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{1-6}$ алкокси- C_{1-6} алкокси, $-C_{1-6}$ алкокси- C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкокси, CO_2H , CO_2C_{1-6} алкила и $CONHC_{1-6}$ алкила; и

при этом, если две C_{1-6} алкильные группы находятся на амидной группе, они могут необязательно вместе образовывать 5-7-членное кольцо с атомом азота амидного фрагмента;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Подробное описание сущности изобретения

В данном документе предоставлены соединения и их применение для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики гриппа инфекции гриппа. Также предоставлены способы применения соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, для уменьшения количества вирусов гриппа (снижение титра вируса) у пациента.

Настоящее изобретение будет лучше понято со ссылкой на следующие определения.

Определения и общая терминология.

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

Как описано в данном документе, соединения в соответствии с данным изобретением могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, например, проиллюстрированными в целом ниже, или на примере конкретными классами, подклассами и видами в соответствии с данным изобретением. Понятно, что фраза "необязательно замещенный" используется взаимозаменяемо с фразой "замещенный или незамещенный". Как правило, термин "замещенный", предшествует ли ему термин "необязательно" или нет, относится к замене одного или более водородных радикалов в данной структуре радикалом указанного заместителя. Если не указано иное, необязательно замещенная группа может иметь заместителя в каждом замещаемом положении группы. Когда более чем одно положение в данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении. В случае, если термин "необязательно замещенный" предшествует перечню, то указанный термин относится ко всем последующим замещаемым группам в данном перечне. Если радикал или структура заместителя не идентифицированы или не определены как "необязательно замещенные", радикал или структура заместителя является незамещенным. Например, если X является необязательно замещенным C_{1-3} -алкилом или фенилом; X может быть необязательно замещенным C_{1-3} -алкилом или необязательно замещенным фенилом. Аналогичным образом, если термин "необязательно замещенный" следует за перечнем, указанный термин также относится ко всем замещаемым группам в предыдущем перечне, если не указано иное. Например: если X представляет собой C_{1-3} -алкил или фенил, где X необязательно и независимо замещен J^X, тогда и C_{1-3} -алкил и фенил могут быть необязательно замещены J^X. Как очевидно для специалиста в данной области техники, такие группы, как H, галоген, NO₂, CN, NH₂, OH или OCF₃, не будут замещаемыми группами.

Фраза "до", в контексте данного документа, относится к нулю или любому целому числу, которое равно или меньше числа, следующего за фразой. Например, "до 3" означает любое из 0, 1, 2 и 3. Как описано в данном документе, указанный диапазон атомов включает любое целое число. Например, группа из

1-4 атомов может иметь 1, 2, 3 или 4 атома.

Термины "защитающая группа" и "защитная группа", используемые в данном документе, являются взаимозаменяемыми и относятся к агенту, используемому для временного блокирования одной или более желательных функциональных групп в соединении с несколькими реакционноспособными участками. В некоторых вариантах реализации защитная группа имеет одну или более, или конкретно все из следующих характеристик: а) селективно добавляется к функциональной группе с хорошим выходом для получения защищенного субстрата, который б) устойчив к реакциям, происходящим в одном или более других реактивных сайтах; и с) селективно удаляется с хорошим выходом с помощью реагентов, которые не воздействуют на регенерированную функциональную незащищенную группу. Как должно быть понятно специалисту в данной области техники, в некоторых случаях реагенты не воздействуют на другие реакционноспособные группы в соединении. В других случаях реагенты также могут приводиться в контакт с другими реакционноспособными группами в соединении. Примеры защитных групп подробно описаны в Greene, TW, Wuts, P. G в "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999 (и другие издания), полное содержание которых в полном объеме включены посредством ссылки. Термин "защитная группа азота", в контексте данного документа, относится к агенту, используемому для временного блокирования одного или более желательных реакционноспособных атомов азота в многофункциональном соединении. Предпочтительные защитные группы азота также обладают характеристиками, приведенными в качестве примера для защитной группы выше, и некоторые примерные защитные группы азота также подробно описаны в главе 7 в Greene, TW, Wuts, P. G в "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999.

Термин "замещаемый фрагмент" или "уходящая группа", в контексте данного документа, относится к группе, которая связана с алифатической или ароматической группой, и подвергается замещению при нуклеофильной атаке нуклеофилом.

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

Если не указано иное, все таутомерные формы соединений, согласно данному изобретению, входят в объем данного изобретения.

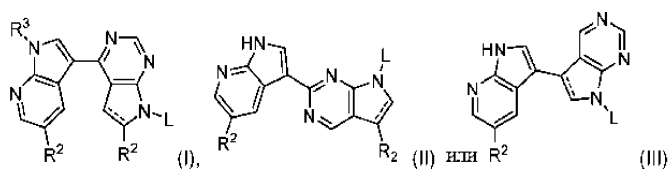
Кроме того, если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также подразумевают включение соединений, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие настоящие структуры, за исключением замены водорода дейтерием или тритием, или замены атома углерода углеродом, обогащенным ^{13}C - или ^{14}C атомами углерода, входят в объем данного изобретения. Например, соединения формул I-III, которые имеют -D в положении, соответствующем R^2 , также входят в объем данного изобретения. Такие соединения полезны, например, в качестве аналитических инструментов или зондов в биологических анализах. Такие соединения, особенно аналоги дейтерия, также могут быть терапевтически полезными.

Термины "связь" и "отсутствует" используются взаимозаменяемо для обозначения отсутствия группы.

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

I. Соединения.

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



где пунктирная линия представляет собой простую или двойную связь,

L представляет собой:

i) $-\text{C}_{1-6}\text{алкил}-\text{CONR}_2$, $\text{C}_{1-6}\text{алкил}-\text{CO}_2\text{R}$, $\text{C}_{1-6}\text{алкил}-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}_2$, $\text{C}_{1-6}\text{алкил}-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$, $\text{C}_{1-6}\text{алкил}-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ и $\text{C}_{1-6}\text{алкил}-\text{NR}_2$, при этом $\text{C}_{2-6}\text{алкил}$ может необязательно включать двойную связь;

ii) $\text{C}_{5-6}\text{циклоалкил}-\text{CONR}_2$, $\text{C}_{5-6}\text{циклоалкил}-\text{CO}_2\text{R}$, $\text{C}_{5-6}\text{циклоалкил}-\text{COR}$, $\text{C}_{5-6}\text{циклоалкил}-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}_2$, $\text{C}_{5-6}\text{циклоалкил}-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ и $\text{C}_{5-6}\text{циклоалкил}-\text{NR}_2$, причем $\text{C}_{5-6}\text{циклоалкильное}$ кольцо может быть замещено одной $\text{C}_{1-6}\text{алкильной}$ группой и при этом $\text{C}_{5-6}\text{циклоалкильное}$ кольцо может необязательно включать двойную связь или группу NR;

iii) $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- $CONR_2$, $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил- CO_2R , $-C_{1-6}$ алкил- C_{5-6} циклоалкил-COR, причем C_{5-6} циклоалкильное кольцо может необязательно включать атом азота; или

iv) 2.2.2-бициклооктил- $CONR_2$, 2.2.2-бициклооктил- CO_2R , 2.2.2-бициклооктил-COR, 2.2.2-бициклооктил-NRC(O)NR₂, 2.2.2-бициклооктил-NRC(O)OR, 2.2.2-бициклооктил-NRC(O)R и 2.2.2-бициклооктил-NR₂, причем 2.2.2-бициклооктильное кольцо может необязательно включать двойную связь;

R представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил- CO_2R^1 или C_{1-6} алкил-CON(R¹)₂, и R¹ представляет собой H или C_{1-6} алкил;

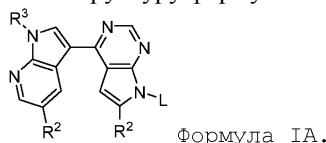
каждый R² независимо представляет собой H, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкинил, CO_2R , $CONR_2$, фенил, пиридинил, тиенил, фуранил или имидазолил, при этом фенил, пиридинил, тиофенил, фуранил или имидазолил необязательно замещены одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена и CN;

R³ представляет собой H или -SO₂-фенил, где фенил замещен C_{1-8} алкилом;

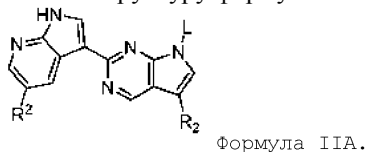
где C_{1-6} алкил или C_{2-6} алкинил, независимо от того, где он находится, необязательно может быть замещен одним заместителем, который дополнительно не замещен и который независимо выбран из группы, состоящей из -CN, фенил- C_{1-6} алкила, пиридинила, C_{1-6} алкил- C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-6}$ тиоалкила, C_{1-6} галогеналкила, $-C_{1-6}$ гидроксиалкила, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{1-6}$ алкокси- C_{1-6} алкокси, $-C_{1-6}$ алкокси- C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкокси, CO_2H , CO_2C_{1-6} алкила и $CONHC_{1-6}$ алкила; и

при этом, если две C_{1-6} алкильные группы находятся на амидной группе, они могут необязательно вместе образовывать 5-7-членное кольцо с атомом азота амидного фрагмента.

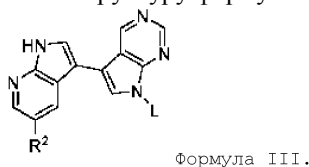
В некоторых случаях формула I имеет структуру формулы IA



В некоторых случаях формула II имеет структуру формулы IIA



В некоторых случаях формула III имеет структуру формулы IIIA



В различных вариантах реализации L представляет собой C_{1-6} алкил- $CONR_2$.

В некоторых случаях L представляет собой $CH_2CONHMe$, CH_2CONMe_2 , $CH_2CH_2CONHMe$, $CH_2CH_2CONMe_2$, $CH_2CH(Me)CONHMe$, $CH_2CH(Me)CONMe_2$, $C(Me)(Et)CONHCH_2CF_3$, $CH_2CONHCH_2CO_2H$, $CH_2CH_2CONHCH_2CO_2H$, $CH_2CONHCH(Me)CO_2H$, $CH_2CH_2CONHCH(Me)CO_2H$, $CH_2CONHCH(CH_2OH)CO_2H$, $CH_2CH_2CONHCH(CH_2OH)CO_2H$, $CH_2CONHCH(CH_2Ph)CO_2H$, $CH_2CH_2CONHCH(CH_2Ph)CO_2H$, $CH_2CONHCH(CO_2H)CH_2CO_2H$, $CH_2CH_2CONHCH(CO_2H)CH_2CO_2H$, $CH_2CONHCH(CO_2H)CH_2CONH_2$, $CH_2CH_2CONHCH(CO_2H)CH_2CONH_2$, $CH_2CONHCH(CO_2Me)CH_2CO_2H$, $CH_2CH_2CONHCH(CO_2Me)CH_2CO_2H$, $CH_2CONHCH(CO_2Me)CH_2CONH_2$, $CH_2CH_2CONHCH(CO_2Me)CH_2CONH_2$, $CH_2CONHCH_2CO_2Me$, $CH_2CH_2CONHCH_2CO_2Me$, $CH_2CONHCH(Me)CO_2Me$, $CH_2CH_2CONHCH(Me)CO_2Me$, $CH_2CONHCH(CH_2Ph)CO_2Me$, $CH_2CH_2CONHCH(CH_2Ph)CO_2Me$, $CH_2CONHCH(CO_2Me)CH_2CO_2Me$, $CH_2CH_2CONHCH(CO_2Me)CH_2CO_2Me$, $CH_2CONHCH(CO_2H)CH_2CO_2Me$, $CH_2CH_2CONHCH(CO_2H)CH_2CO_2Me$.

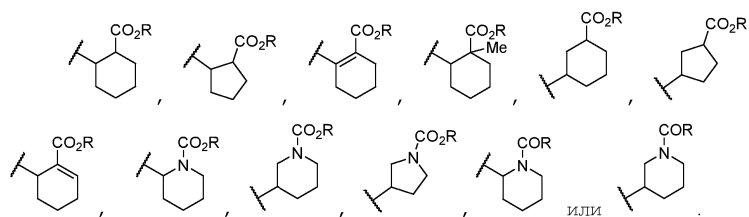


В некоторых случаях L представляет собой C_{1-6} алкил- CO_2R . Например, L может быть CH_2CO_2H , $CH_2CH_2CO_2H$, $CH=CHCO_2H$, $CH_2CH=CHCO_2H$, $CH(CMe_3)CO_2H$, $CH_2CH(CMe_3)CO_2H$, $CH_2CH(Me)CO_2H$, $CH(Me)CO_2H$, $CH(Me)CH_2CO_2H$, CH_2CO_2Me , $CH_2CH_2CO_2Me$, $CH=CHCO_2Me$, $CH_2CH=CHCO_2Me$,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

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

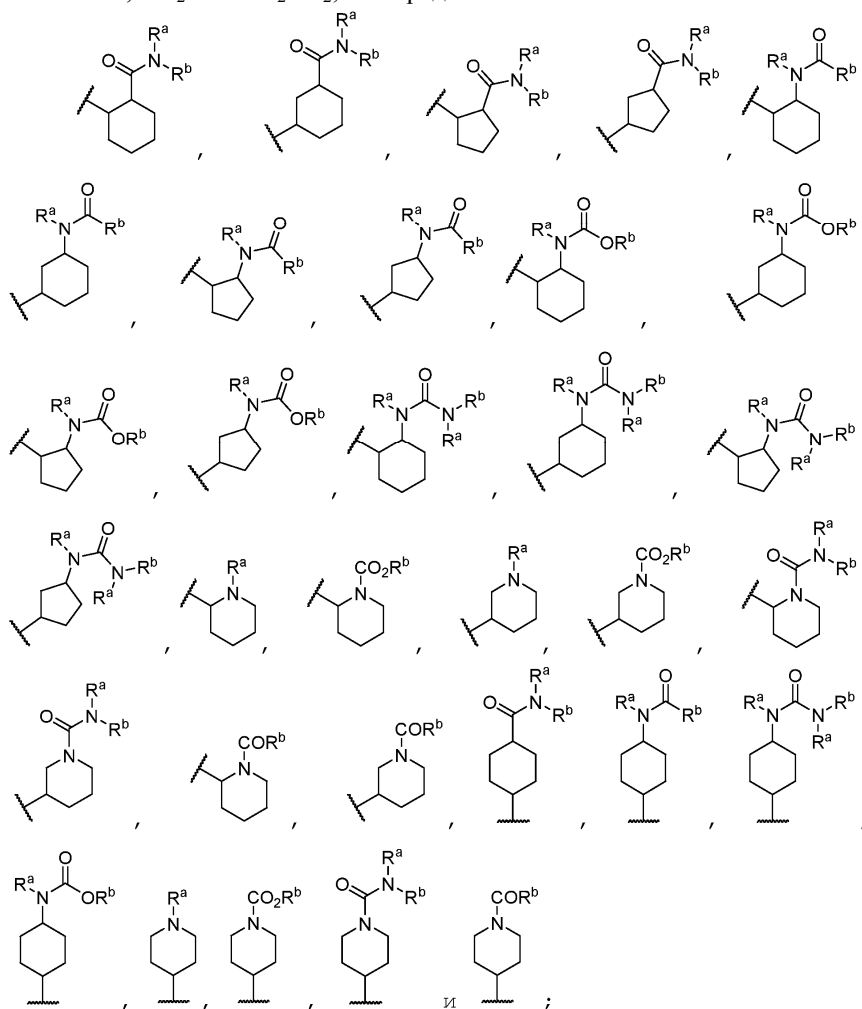
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCONHMe}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$ или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCONMe}_2$.

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



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

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



каждый R^a независимо представляет собой H или Me; и каждый R^b независимо представляет собой H, Me, CMe_3 , $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{Et}$, $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{Et}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{Me}$, $(\text{CH}_2)_5\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{Me}$, $(\text{CH}_2)_4\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{Me}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{OEt}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{Me}$, $(\text{CH}_2)_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$, $(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$ или $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{Me}$.



В некоторых случаях L представляет собой

E представляет собой CO_2R^a , CONR^aR^b , NR^aR^b , $\text{NR}^a\text{CONR}^a\text{R}^b$, NR^aCOR^a или $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^a$;

каждый R^a независимо представляет собой H, Me, Et или CMe_3 ; и

каждый R^b независимо представляет собой H, Me, Et, CH_2CONHMe , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$ или CH_2CONH_2 .



В некоторых случаях L представляет собой

В различных случаях по меньшей мере один R^2 представляет собой F. В некоторых случаях по меньшей мере один R^2 представляет собой Cl. В некоторых случаях один R^2 представляет собой F, а дру-

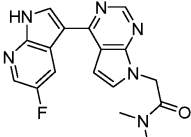
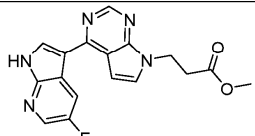
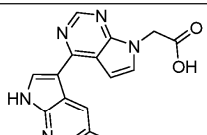
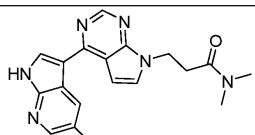
гой R^2 представляет собой F или Cl. В некоторых случаях по меньшей мере один R^2 представляет собой H. В некоторых случаях каждый R^2 представляет собой H. В некоторых случаях по меньшей мере один R^2 представляет собой фенил, пиридинил, гидроксифенил, CF_3 , $-C\equiv C-CH_2$ -циклопропил, $-C\equiv C$ -циклопропил, фуранил, тиенил, метил, имидазолил, $CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2$ пиридинил, $-C\equiv C-(CH_2)_2SCH_3$, CN, $-(CH_2)_4SCH_3$, $-(CH_2)_4CN$, CO_2H , $CONHCH_3$, $-C\equiv C-(CH_2)_2CN$, $CON(CH_3)_2$, $CO_2CH_2CH_3$, фторпиридинил, хлорпиридинил или цианопиридинил. В некоторых случаях R^3 представляет собой H.

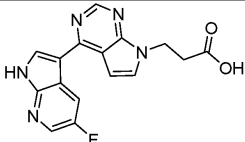
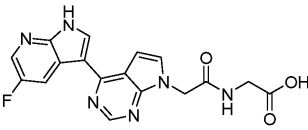
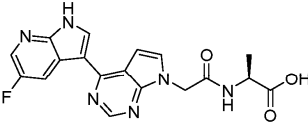
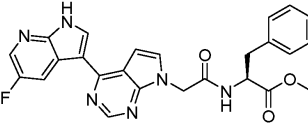
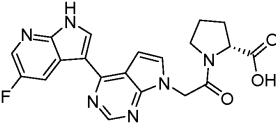
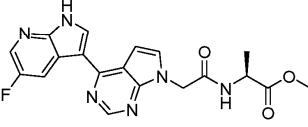
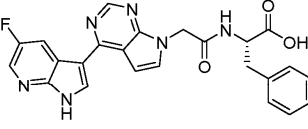
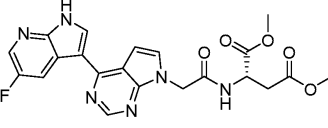
Понятно, что выбор значений для каждой переменной является выбором, который приводит к образованию стабильных или химически возможных соединений.

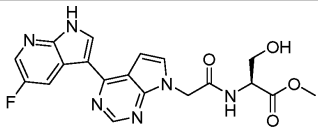
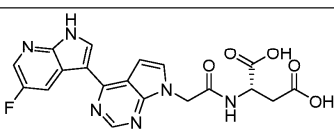
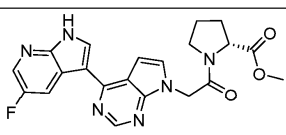
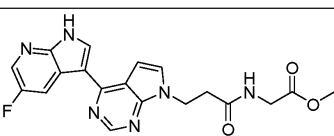
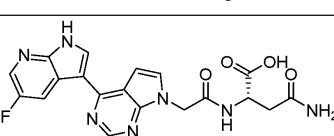
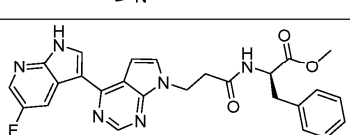
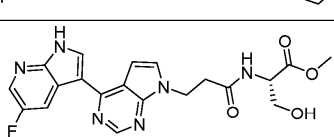
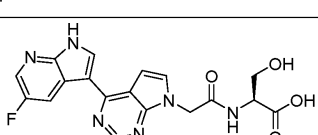
Предполагаемые конкретные соединения включают соединения в следующих таблицах. Соединения, показывающие конкретные стереоцентры, указывают, по меньшей мере, на относительную стереоизомерию. Соединения, имеющие хиральный центр без указания определенной стереоизомерии, указывают на смесь стереоцентров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

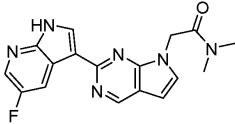
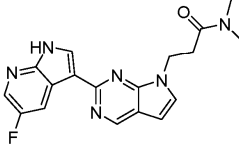
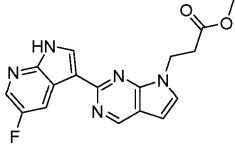
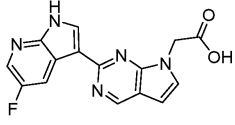
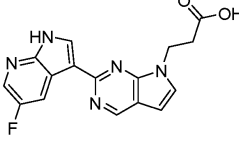
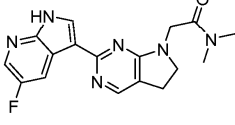
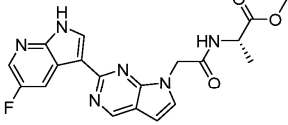
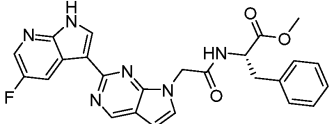
Соединение может представлять собой соединение, указанное в табл. А, или его фармацевтически приемлемую соль.

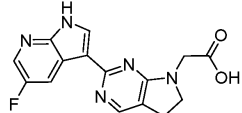
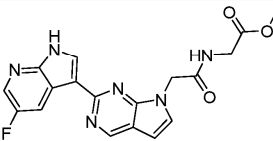
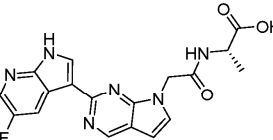
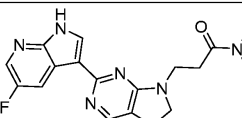
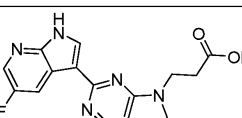
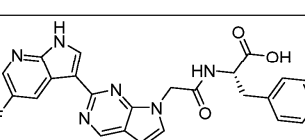
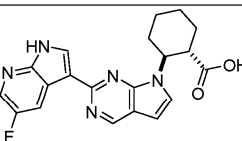
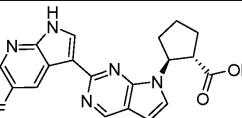
Таблица А

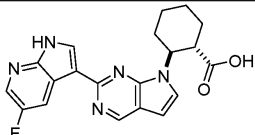
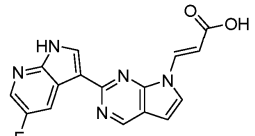
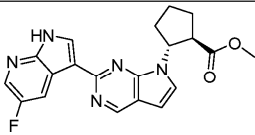
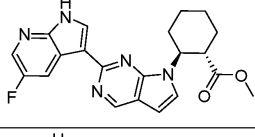
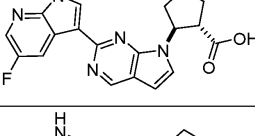
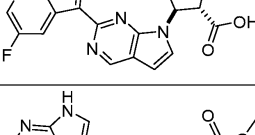
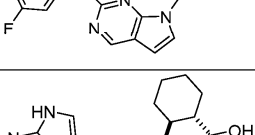
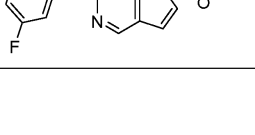
A1	
A2	
A3	
A4	

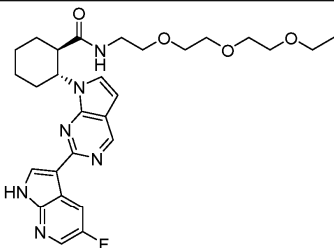
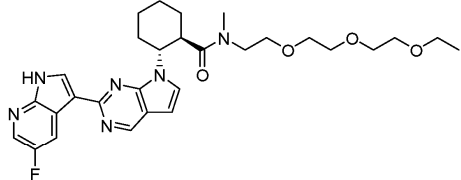
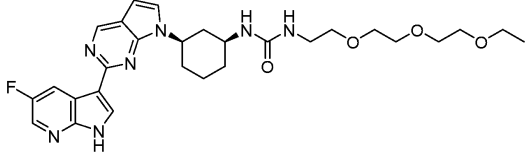
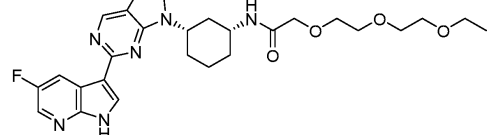
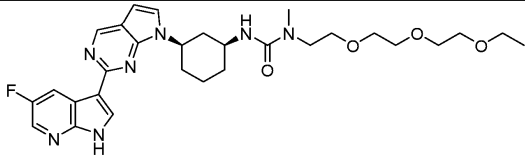
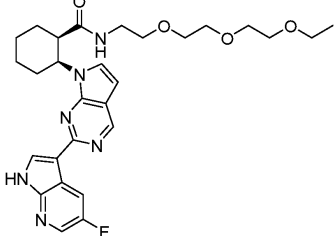
A5	
A6	
A7	
A8	
A9	
A10	
A11	
A12	

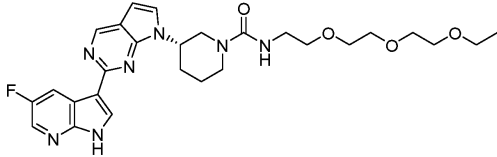
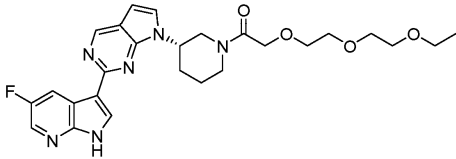
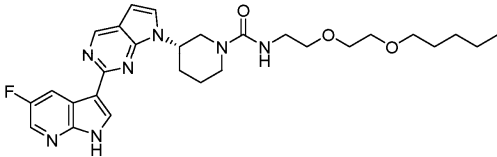
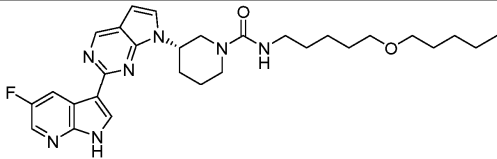
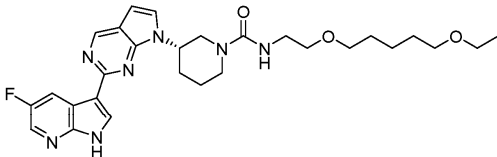
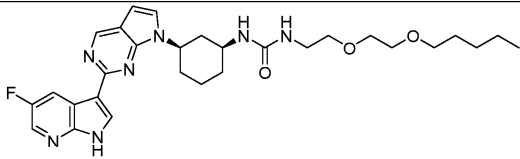
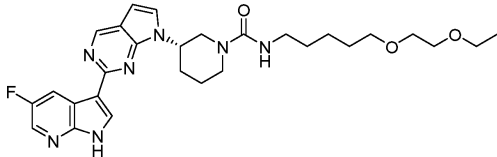
A13	
A14	
A15	
A16	
A17	
A18	
A19	
A20	

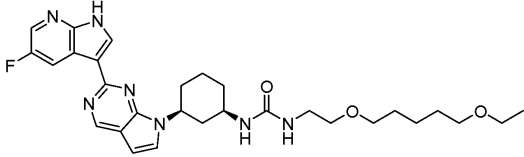
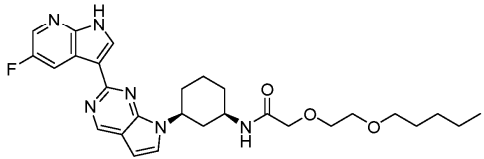
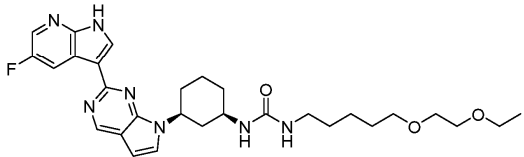
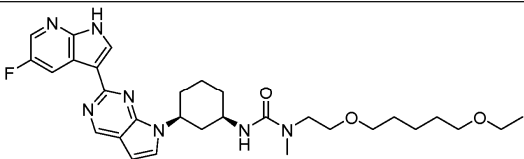
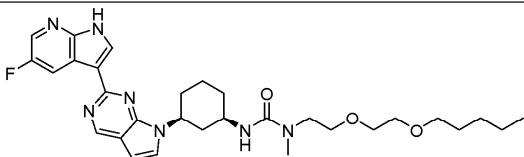
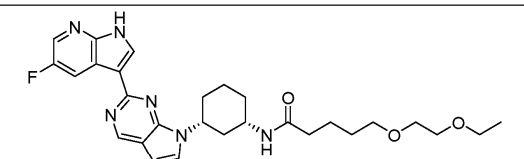
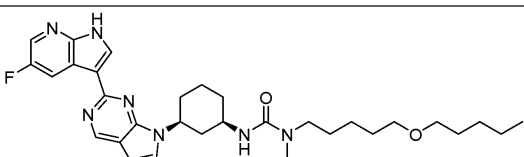
B1	
B2	
B3	
B4	
B5	
B6	
B7	
B8	

B9	
B10	
B11	
B12	
B13	
B14	
B15	
B16	

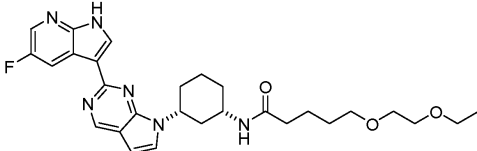
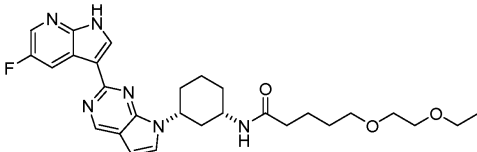
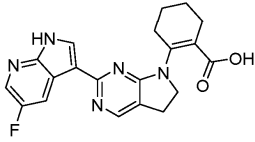
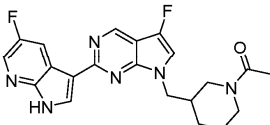
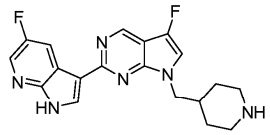
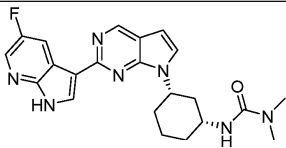
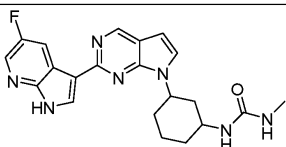
B17	
B18	
B19	
B20	
B21	
B22	
B23	
B24	

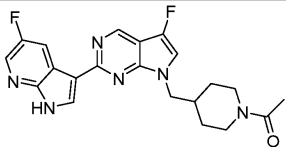
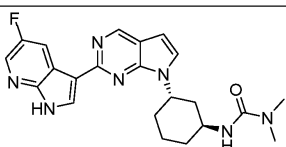
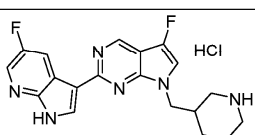
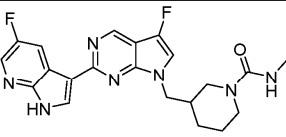
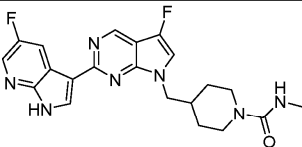
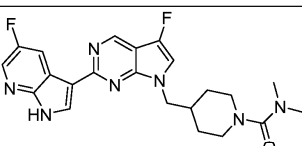
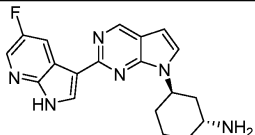
B25	
B26	
B27	
B28	
B29	
B30	

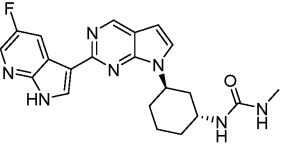
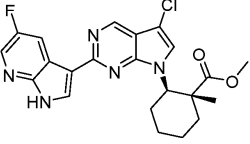
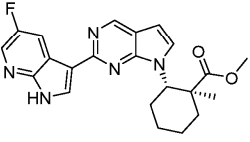
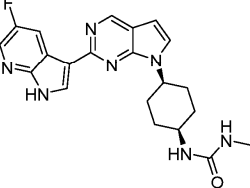
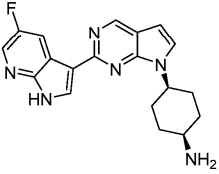
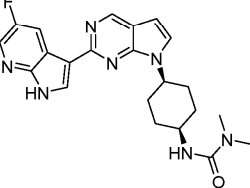
B31	
B32	
B33	
B34	
B35	
B36	
B37	

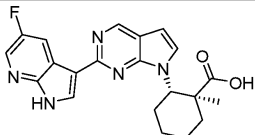
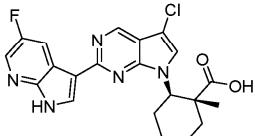
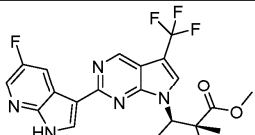
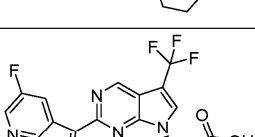
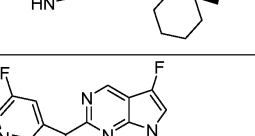
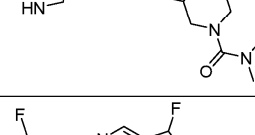
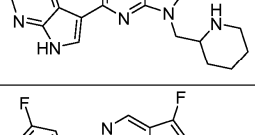
B38	
B39	
B40	
B41	
B42	
B43	
B44	

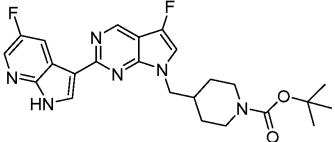
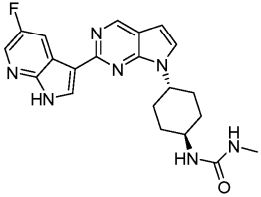
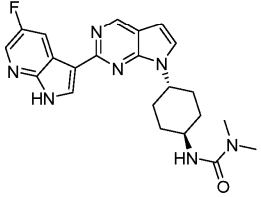
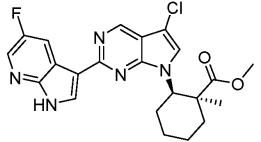
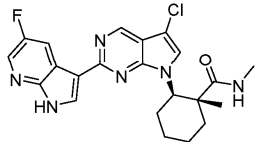
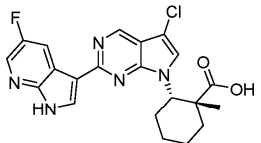
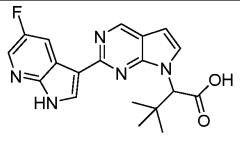
B45	
B46	
B47	
B48	
B49	
B50	
B51	

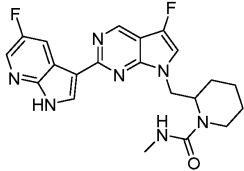
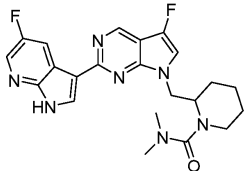
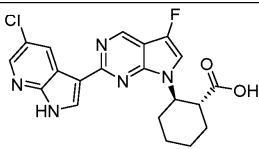
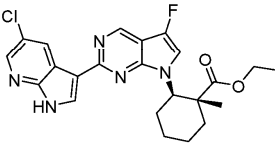
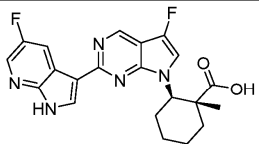
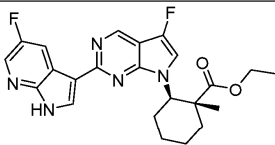
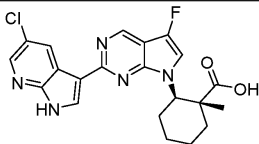
B100	 <chem>CCOCCOCCCC(=O)N[C@H]1CCCC[C@H]1n2cnc3c2cnc3c4cnc5cc(F)nc45</chem>
B52	 <chem>CCOCCOCCCC(=O)N[C@H]1CCCC[C@H]1n2cnc3c2cnc3c4cnc5cc(F)nc45</chem>
B53	 <chem>OC(=O)C1=CC=CC=C1N2C=CC=C2n3cnc4c3cnc4c5cnc6cc(F)nc56</chem>
B54	 <chem>CC(=O)N1CCCCC1CN2C=CC=C2n3cnc4c3cnc4c5cnc6cc(F)nc56</chem>
B55	 <chem>C1CCNCC1N2C=CC=C2n3cnc4c3cnc4c5cnc6cc(F)nc56</chem>
B56	 <chem>CN(C)C(=O)N[C@H]1CCCC[C@H]1n2cnc3c2cnc3c4cnc5cc(F)nc45</chem>
B57	 <chem>CN(C)C(=O)N[C@H]1CCCC[C@H]1n2cnc3c2cnc3c4cnc5cc(F)nc45</chem>

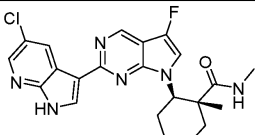
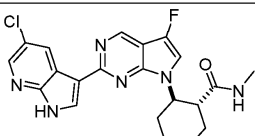
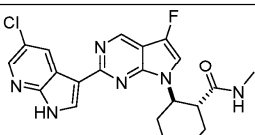
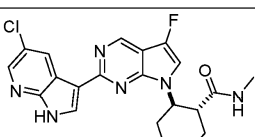
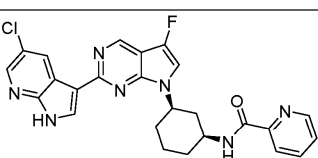
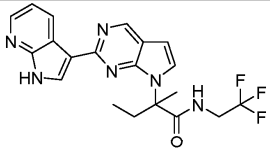
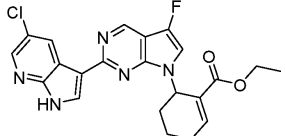
B58	
B59	
B60	
B61	
B62	
B63	
B64	

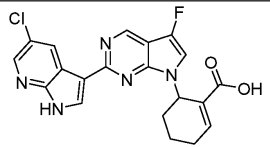
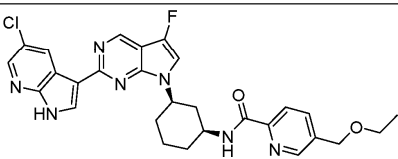
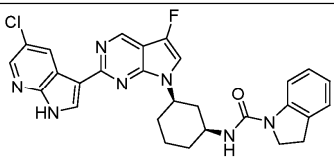
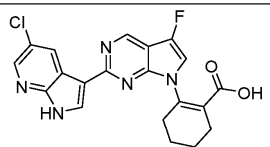
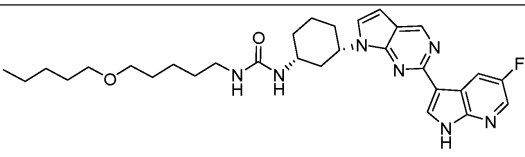
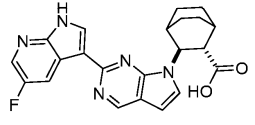
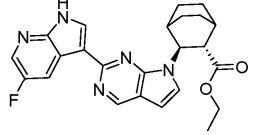
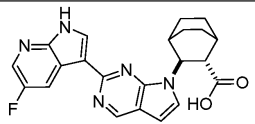
B65	
B66	
B67	
B68	
B69	
B70	

B71	
B72	
B73	
B74	
B75	
B76	
B77	

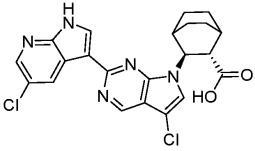
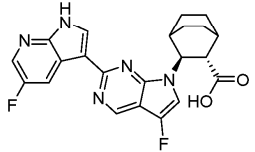
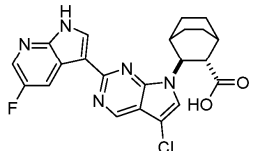
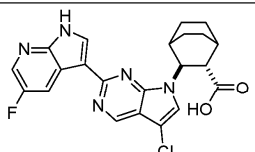
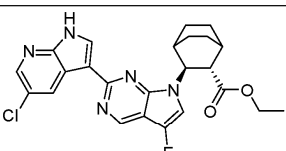
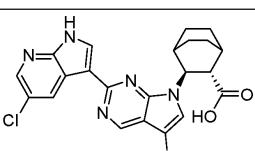
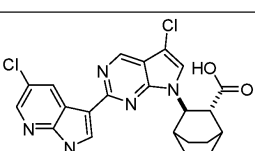
B78	
B79	
B80	
B81	
B82	
B83	
B84	

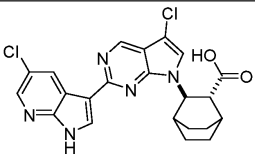
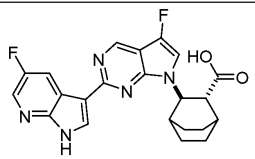
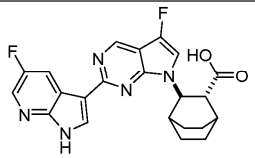
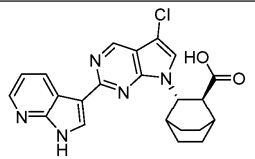
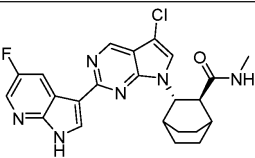
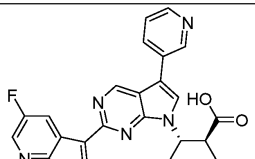
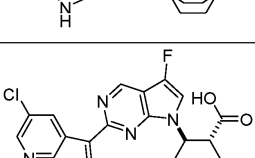
B85	
B86	
B87	
B88	
B89	
B90	
B91	

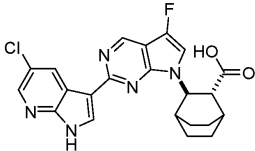
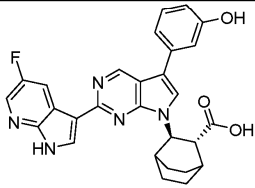
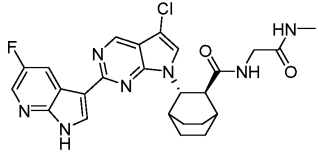
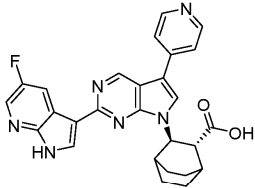
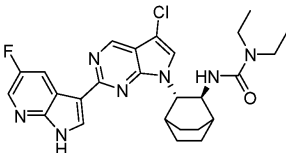
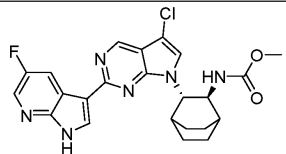
B92	
B93	
B94	
B95	
B96	
B97	
B98	

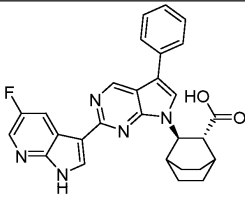
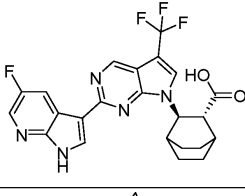
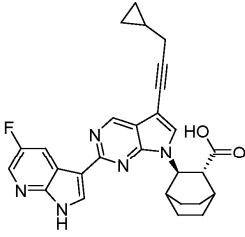
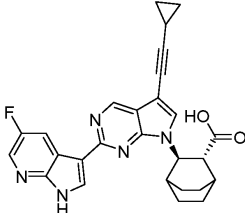
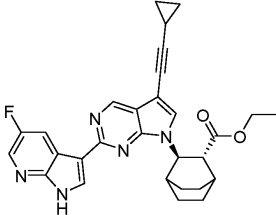
B99	
B101	
B102	
B103	
B109	
B120	
B121	
B122	

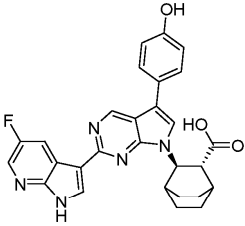
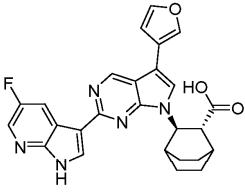
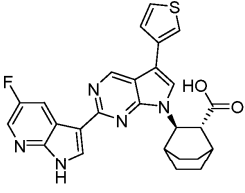
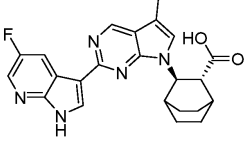
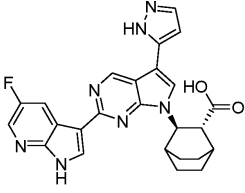
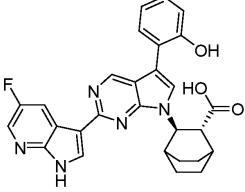
B123	
B124	
B125	
B126	
B127	
B128	
B129	

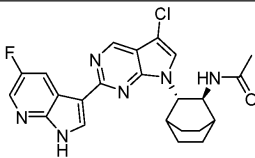
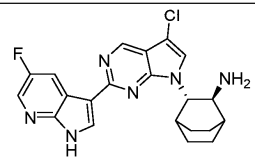
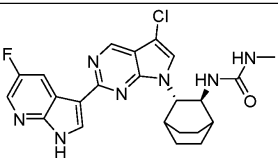
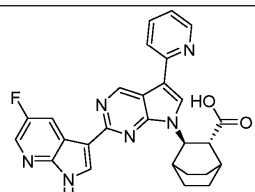
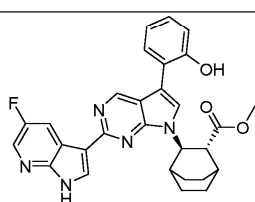
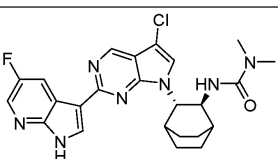
B130	
B131	
B132	
B133	
B134	
B135	
B136	

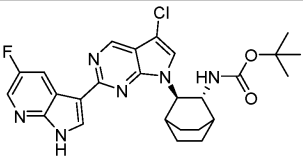
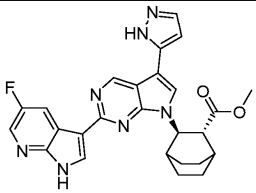
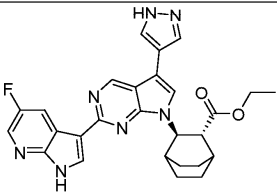
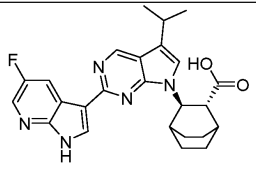
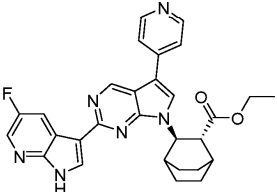
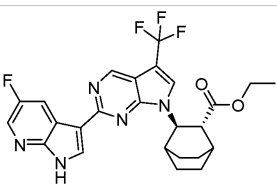
B137	
B138	
B139	
B140	
B141	
B142	
B143	

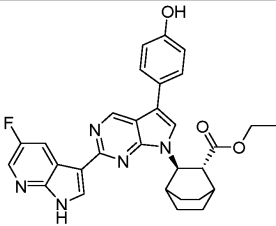
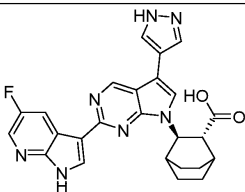
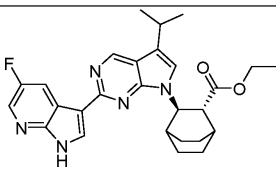
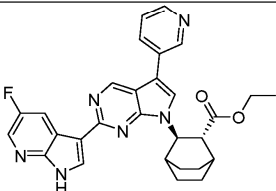
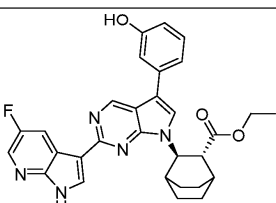
B144	
B145	
B146	
B147	
B148	
B149	

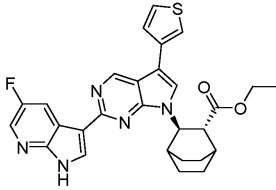
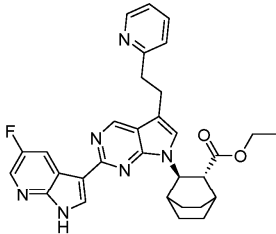
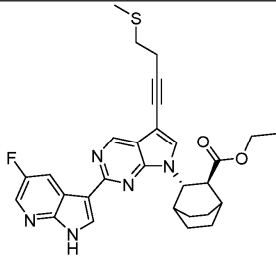
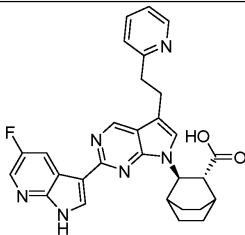
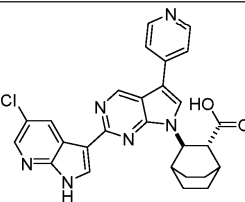
B150	
B151	
B152	
B153	
B154	

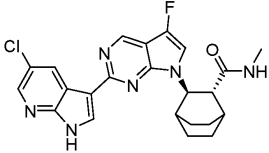
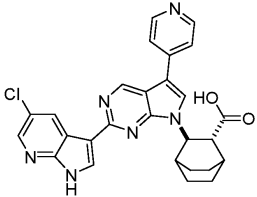
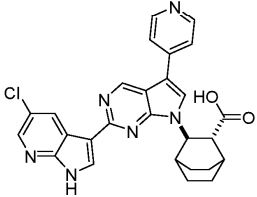
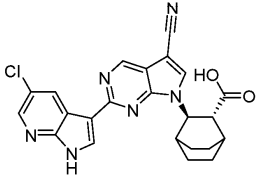
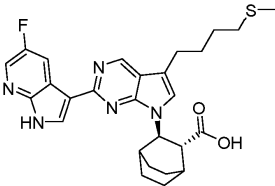
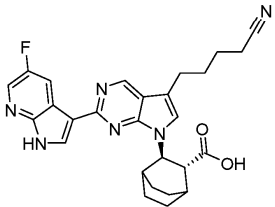
B160	
B161	
B162	
B163	
B164	
B165	

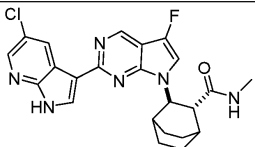
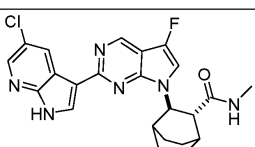
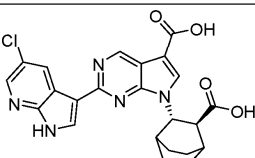
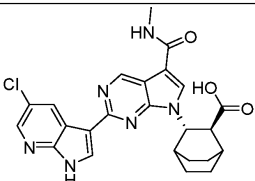
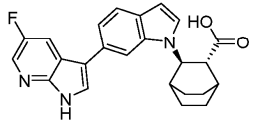
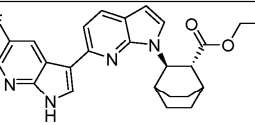
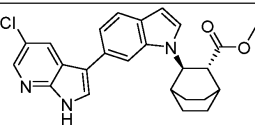
B166	
B167	
B168	
B169	
B170	
B171	

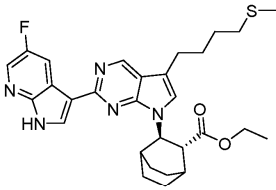
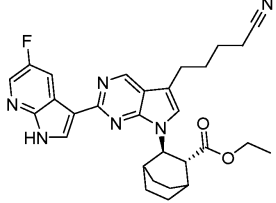
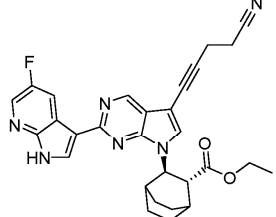
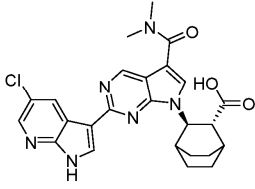
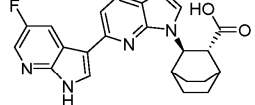
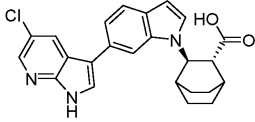
B172	
B173	
B174	
B175	
B176	
B177	

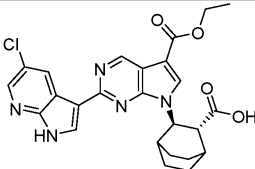
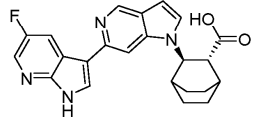
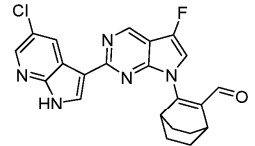
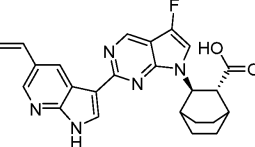
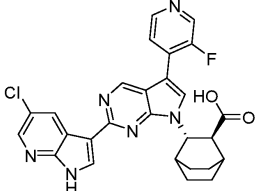
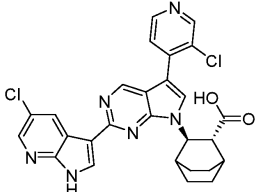
B178	
B179	
B180	
B181	
B182	

B183	
B184	
B185	
B186	
B187	

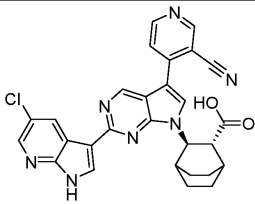
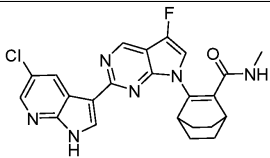
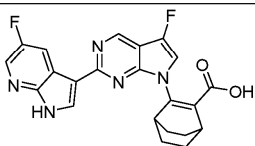
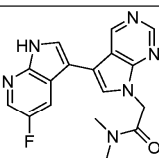
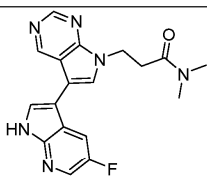
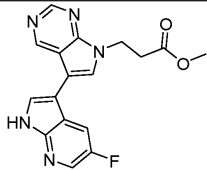
B188	
B189	
B190	
B191	
B192	
B193	

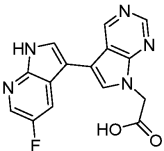
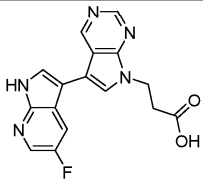
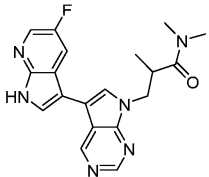
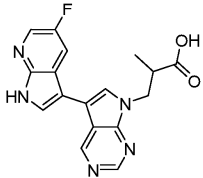
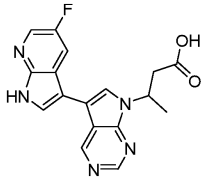
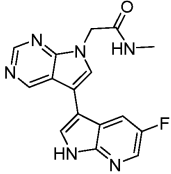
B194	
B195	
B196	
B197	
B198	
B199	
B200	

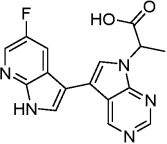
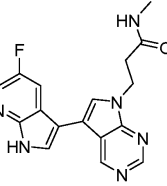
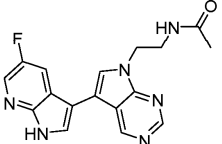
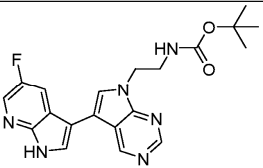
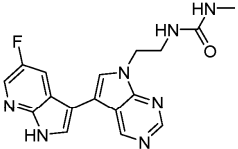
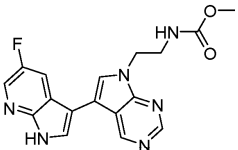
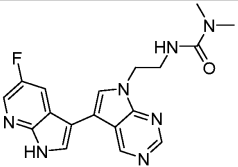
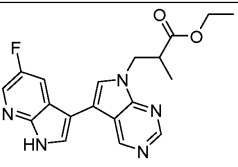
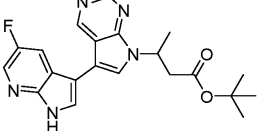
B201	
B202	
B203	
B204	
B205	
B206	

B207	
B208	
B209	
B210	
B211	
B212	

B213	
B214	
B215	
B216	
B217	
B218	
B219	

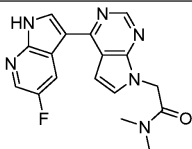
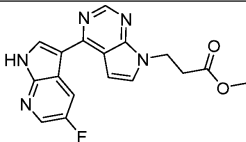
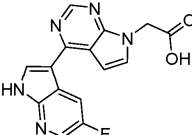
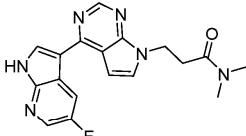
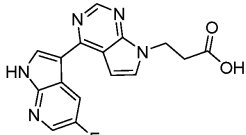
B220	
B221	
B222	
C1	
C2	
C3	

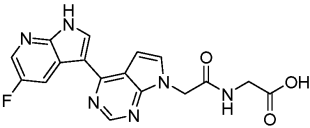
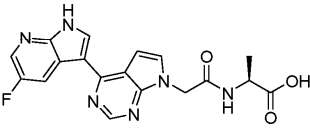
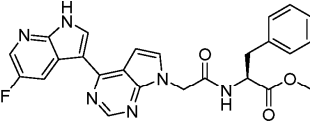
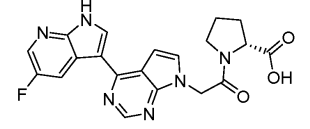
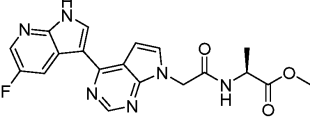
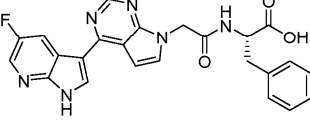
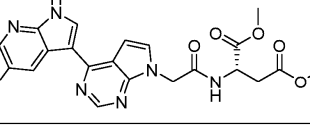
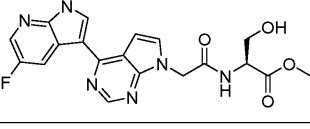
C4	
C5	
C6	
C7	
C8	
C9	

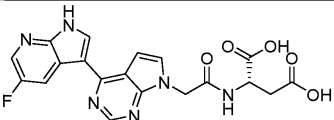
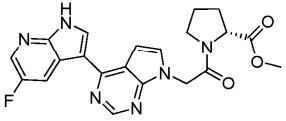
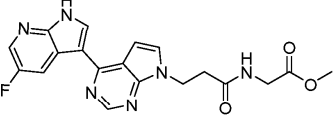
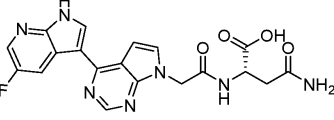
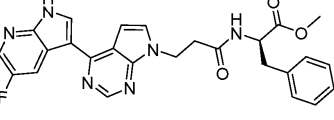
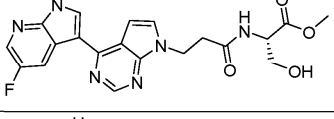
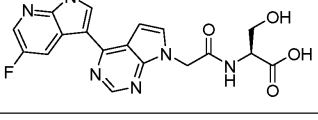
C10	
C11	
C12	
C13	
C14	
C15	
C16	
C17	
C18	

Конкретные соединения формулы I включают соединения, указанные в табл. В, или его фармацевтически приемлемую соль.

Таблица В

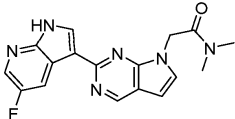
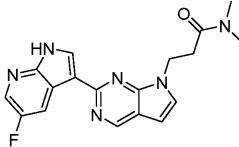
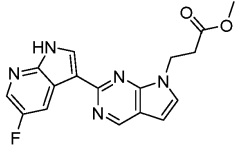
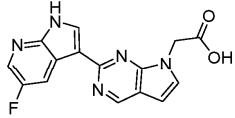
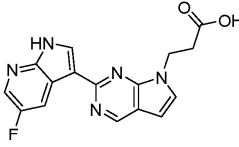
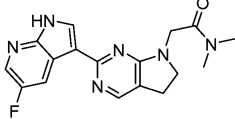
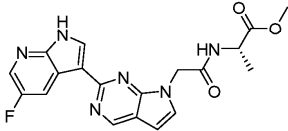
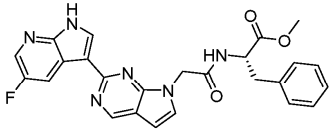
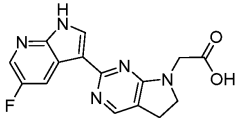
A1	
A2	
A3	
A4	
A5	

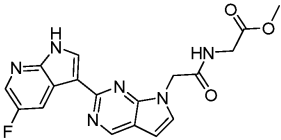
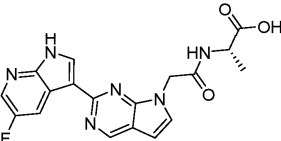
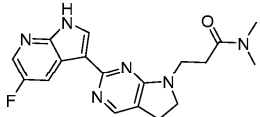
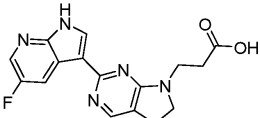
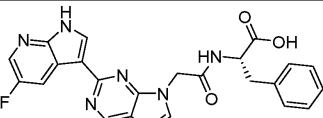
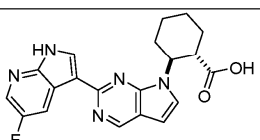
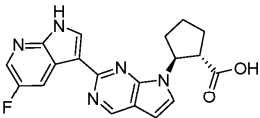
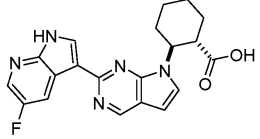
A6	 <chem>O=C(O)CNC(=O)CNc1cc2nc3cc(F)nc3[nH]2n1</chem>
A7	 <chem>C[C@H](C(=O)O)NC(=O)CNc1cc2nc3cc(F)nc3[nH]2n1</chem>
A8	 <chem>COC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CNc1cc2nc3cc(F)nc3[nH]2n1</chem>
A9	 <chem>O=C(O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CNc1cc2nc3cc(F)nc3[nH]2n1</chem>
A10	 <chem>COC(=O)[C@H](C)NC(=O)CNc1cc2nc3cc(F)nc3[nH]2n1</chem>
A11	 <chem>O=C(O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CNc1cc2nc3cc(F)nc3[nH]2n1</chem>
A12	 <chem>COC(=O)C[C@H](C(=O)OC)NC(=O)CNc1cc2nc3cc(F)nc3[nH]2n1</chem>
A13	 <chem>COC(=O)[C@H](CO)NC(=O)CNc1cc2nc3cc(F)nc3[nH]2n1</chem>

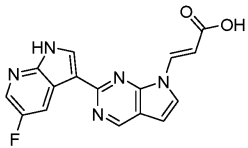
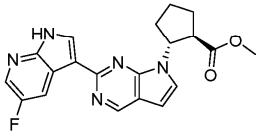
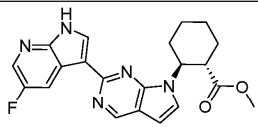
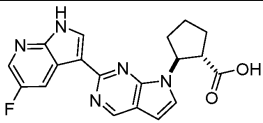
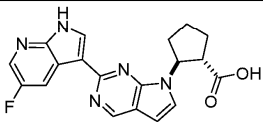
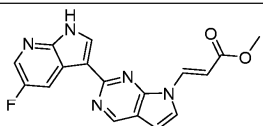
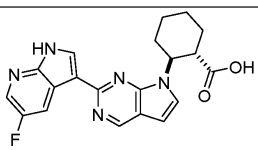
A14	
A15	
A16	
A17	
A18	
A19	
A20	

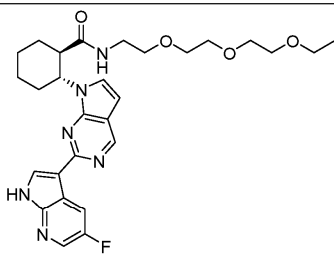
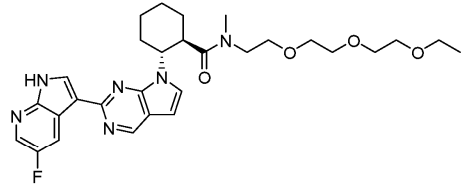
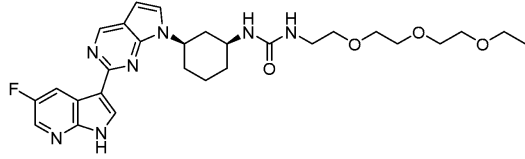
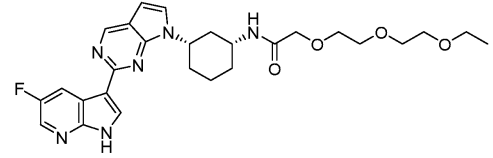
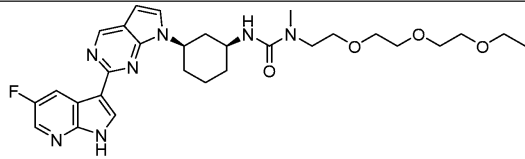
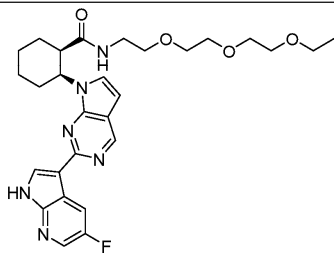
Конкретные соединения формулы II включают соединения, указанные в табл. С, или его фармацевтически приемлемую соль.

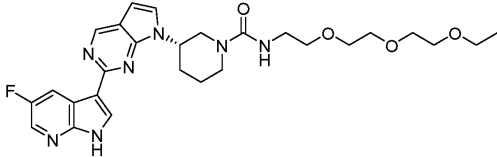
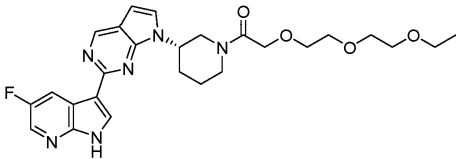
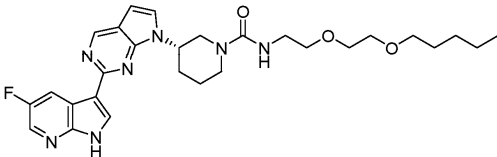
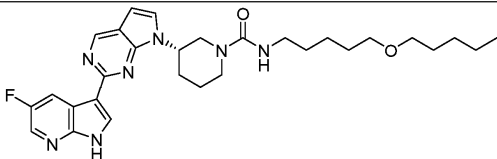
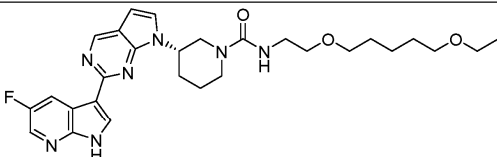
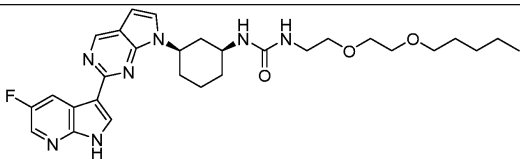
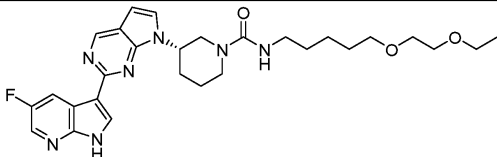
Таблица С

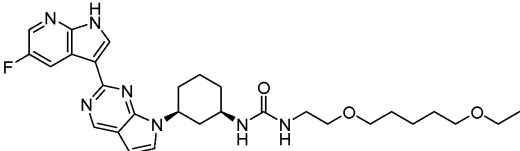
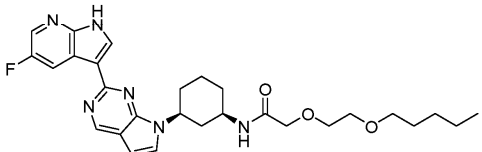
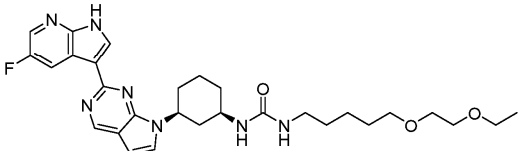
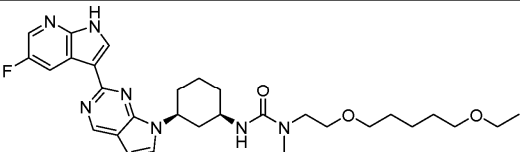
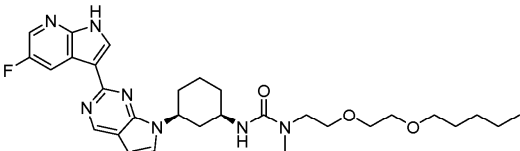
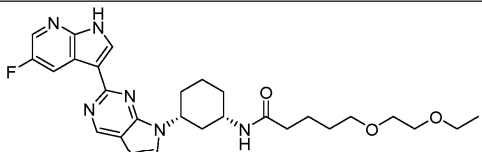
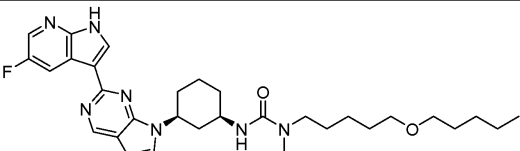
B1	
B2	
B3	
B4	
B5	
B6	
B7	
B8	
B9	

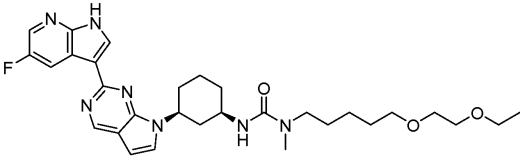
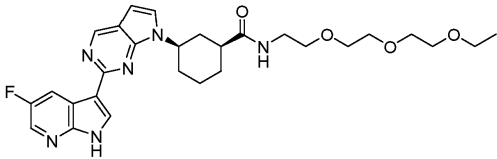
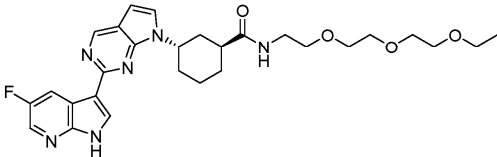
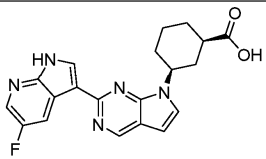
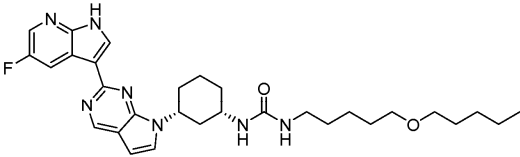
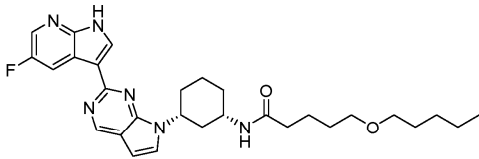
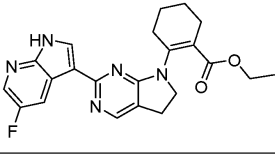
B10	
B11	
B12	
B13	
B14	
B15	
B16	
B17	

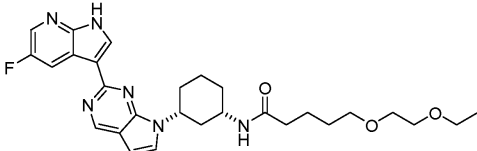
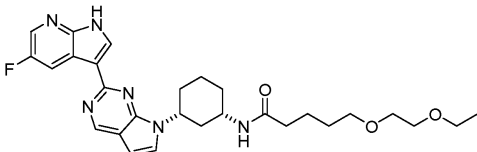
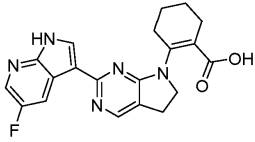
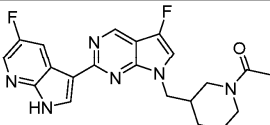
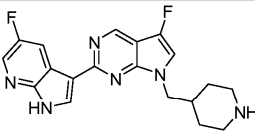
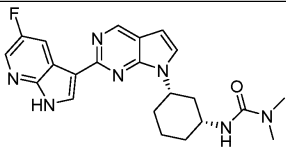
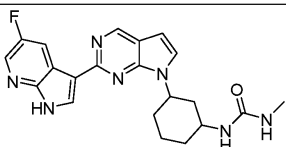
B18	
B19	
B20	
B21	
B22	
B23	
B24	

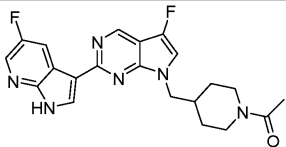
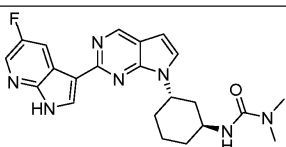
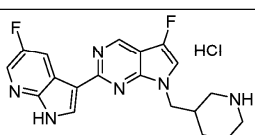
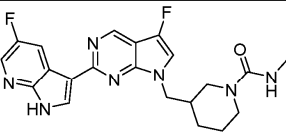
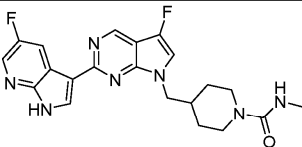
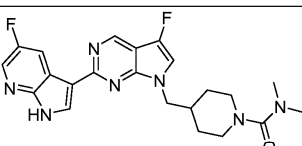
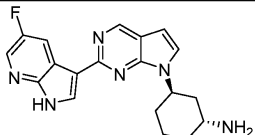
B25	
B26	
B27	
B28	
B29	
B30	

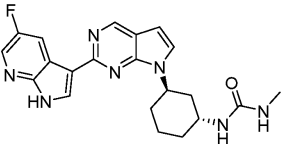
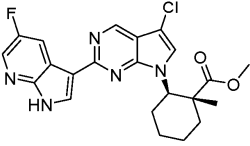
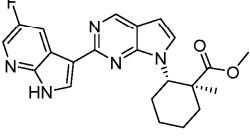
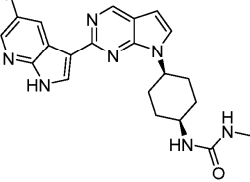
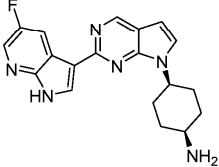
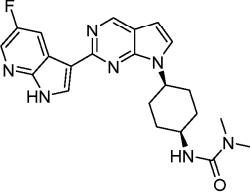
B31	
B32	
B33	
B34	
B35	
B36	
B37	

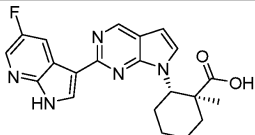
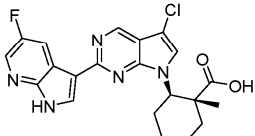
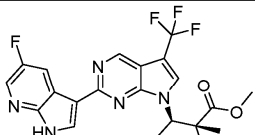
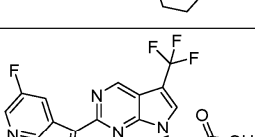
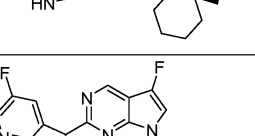
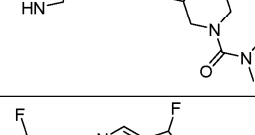
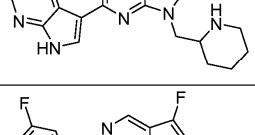
B38	
B39	
B40	
B41	
B42	
B43	
B44	

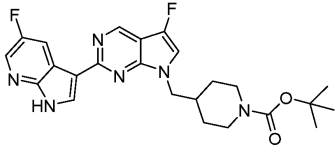
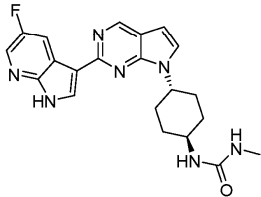
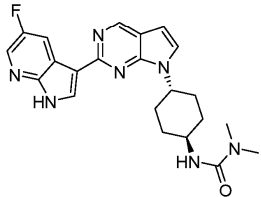
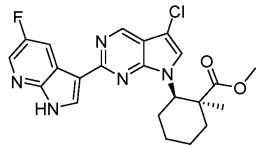
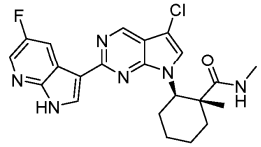
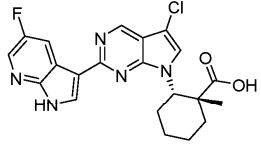
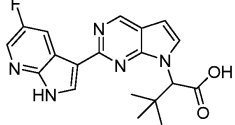
B45	
B46	
B47	
B48	
B49	
B50	
B51	

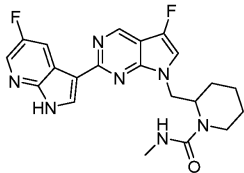
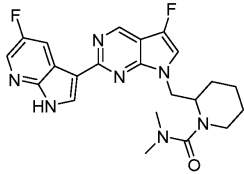
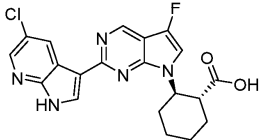
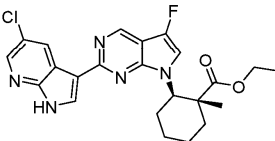
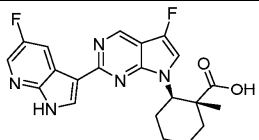
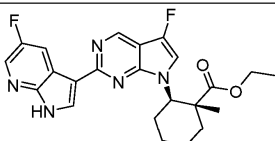
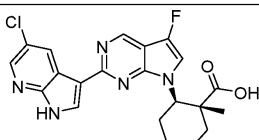
B100	
B52	
B53	
B54	
B55	
B56	
B57	

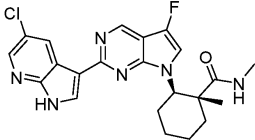
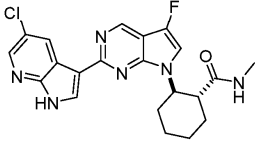
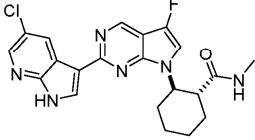
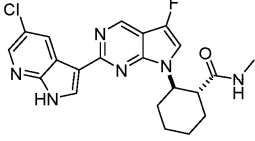
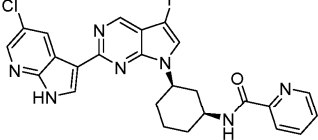
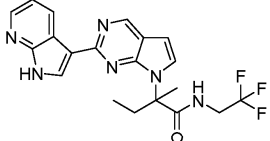
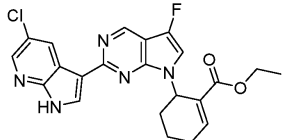
B58	
B59	
B60	
B61	
B62	
B63	
B64	

B65	
B66	
B67	
B68	
B69	
B70	

B71	
B72	
B73	
B74	
B75	
B76	
B77	

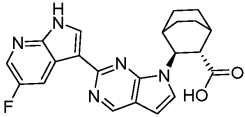
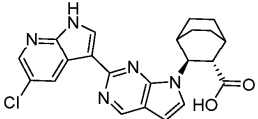
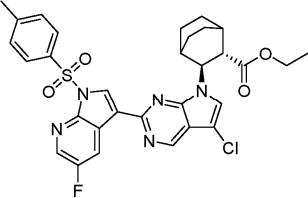
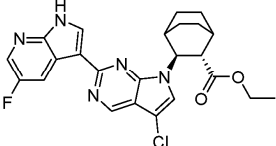
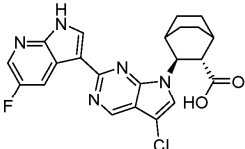
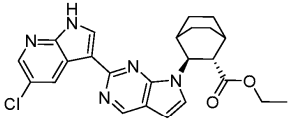
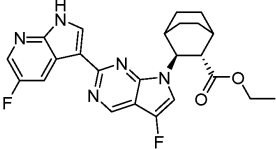
B78	
B79	
B80	
B81	
B82	
B83	
B84	

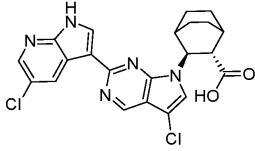
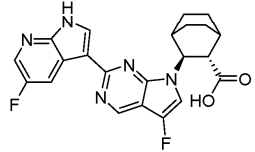
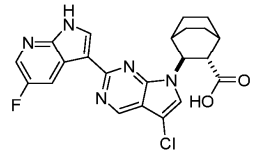
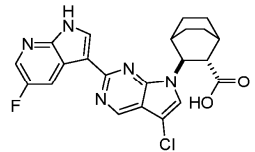
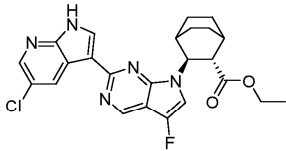
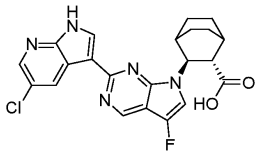
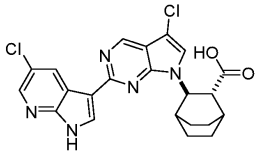
B85	
B86	
B87	
B88	
B89	
B90	
B91	

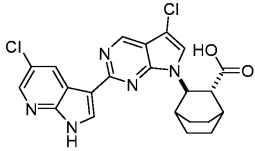
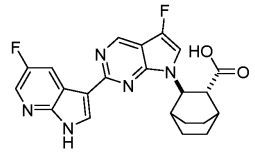
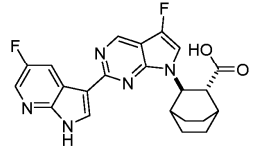
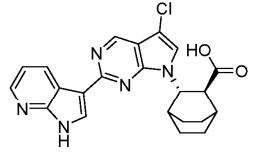
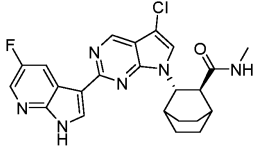
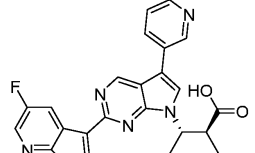
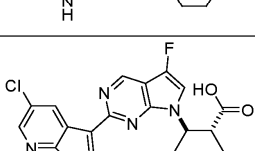
B92	
B93	
B94	
B95	
B96	
B97	
B98	

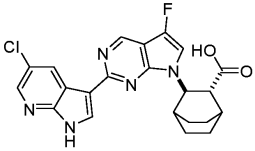
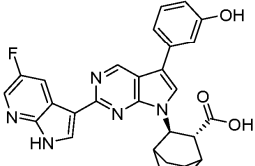
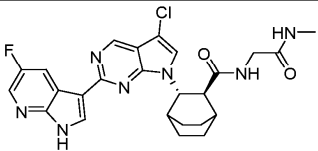
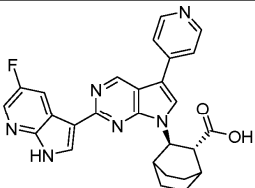
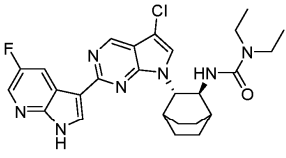
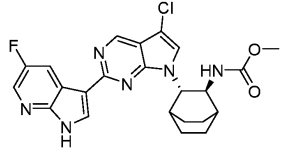
039181

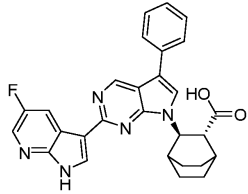
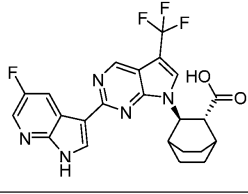
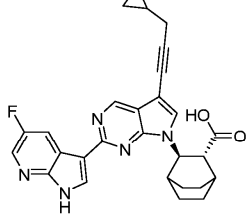
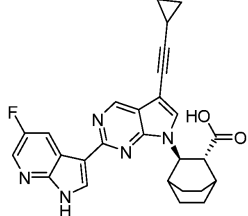
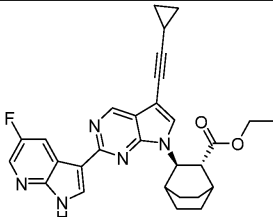
B99	
B101	
B102	
B103	
B109	
B120	
B121	
B122	

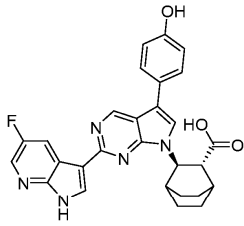
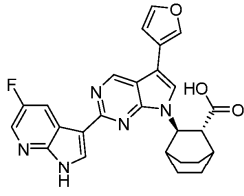
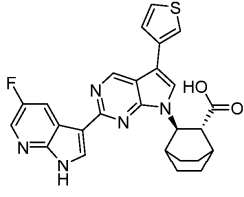
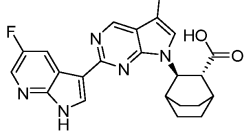
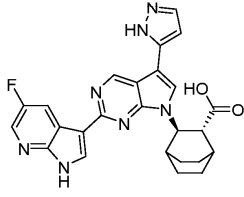
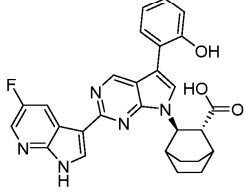
B123	
B124	
B125	
B126	
B127	
B128	
B129	

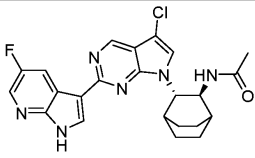
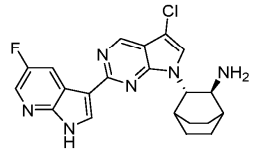
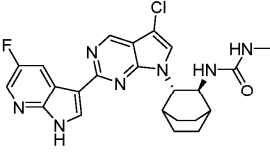
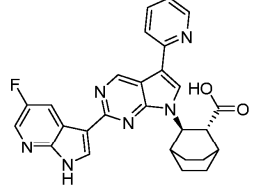
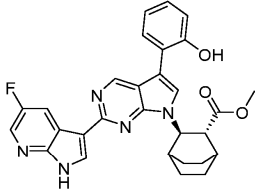
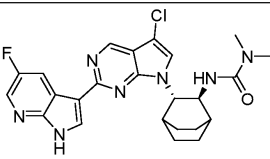
B130	
B131	
B132	
B133	
B134	
B135	
B136	

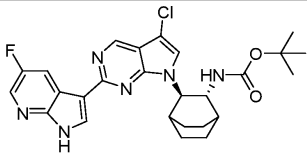
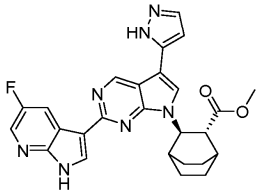
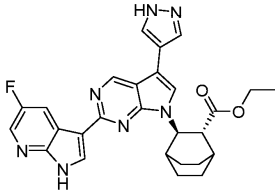
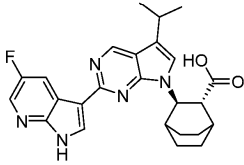
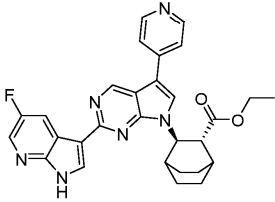
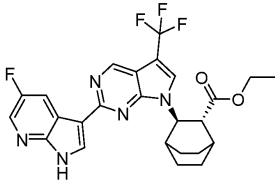
B137	
B138	
B139	
B140	
B141	
B142	
B143	

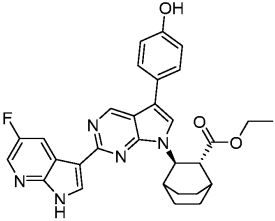
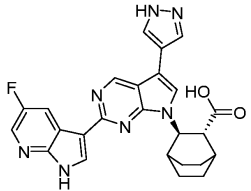
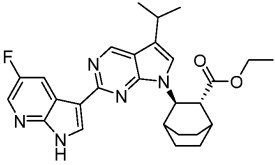
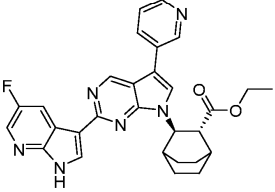
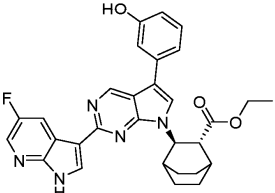
B144	
B145	
B146	
B147	
B148	
B149	

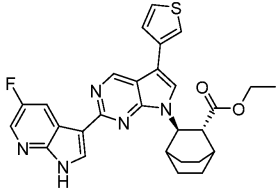
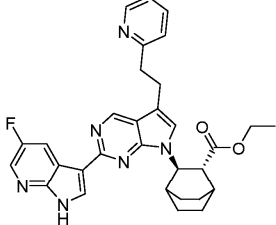
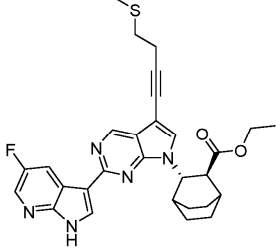
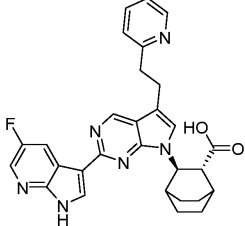
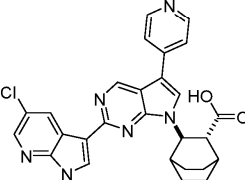
B150	
B151	
B152	
B153	
B154	

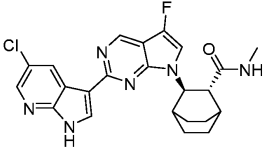
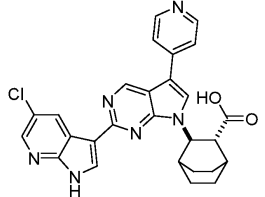
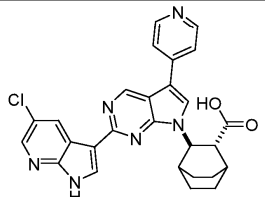
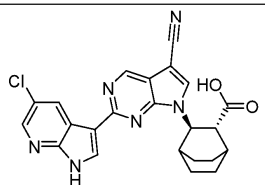
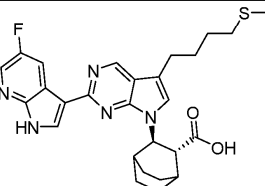
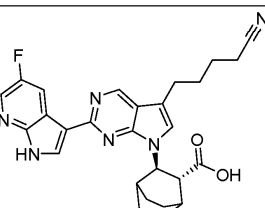
B160	
B161	
B162	
B163	
B164	
B165	

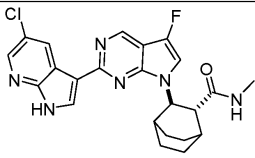
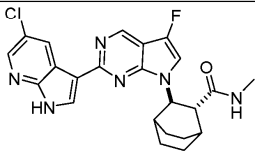
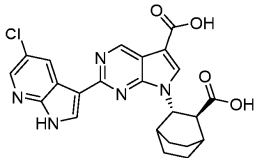
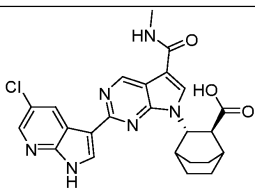
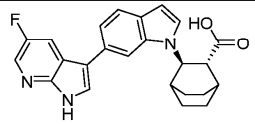
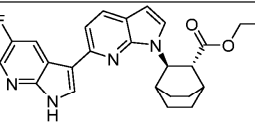
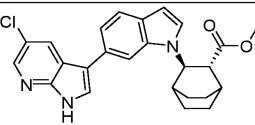
B166	
B167	
B168	
B169	
B170	
B171	

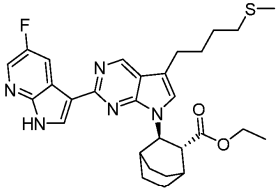
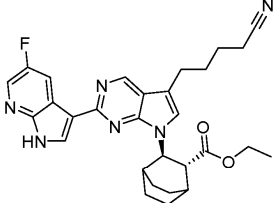
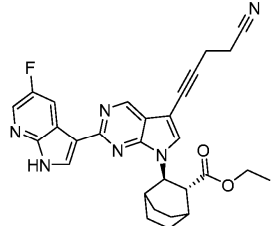
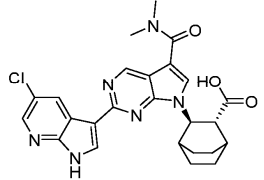
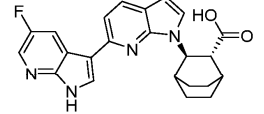
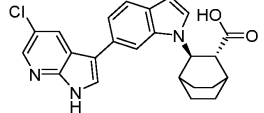
B172	
B173	
B174	
B175	
B176	
B177	

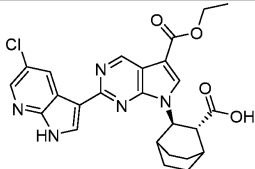
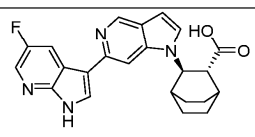
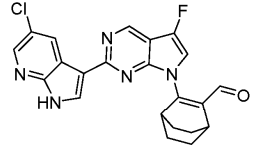
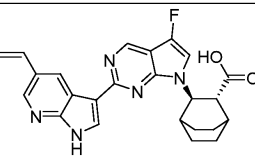
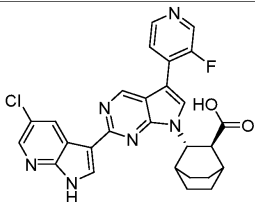
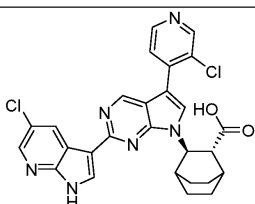
B178	
B179	
B180	
B181	
B182	

B183	
B184	
B185	
B186	
B187	

B188	
B189	
B190	
B191	
B192	
B193	

B194	
B195	
B196	
B197	
B198	
B199	
B200	

B201	
B202	
B203	
B204	
B205	
B206	

B207	
B208	
B209	
B210	
B211	
B212	

B213	
B214	
B215	
B216	
B217	
B218	
B219	
B220	
B221	
B222	

Конкретные соединения формулы III включают соединение, указанное в табл. D, или его фармацевтически приемлемую соль.

Таблица D

C1	
C2	
C3	
C4	
C5	
C6	
C7	
C8	
C9	
C10	
C11	
C12	
C13	
C14	
C15	
C16	
C17	
C18	

В некоторых случаях соединение выбрано из B25, B26, B27, B28, B29, B30, B50, B31, B32, B33, B34, B35, B36, B100, B52, B37, B38, B39, B40, B41, B42, B43, B44, B45, B46, B47 и B49 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых случаях соединение выбрано из B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, B24, B48, B51, B54, B55, B56, B57, B58, B59, B60, B61, B62, B63, B64, B65, B66, B67, B68, B69, B70, B71, B72, B73, B74, B75, B76, B77, B78, B79, B80, B81, B82,

B83, B84, B85, B86, B87, B88, B89, B90, B91, B92, B93, B94, B95, B96, B97, B98, B99, B101, B102 и B103 или его фармацевтически приемлемой соли.

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

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

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

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

Например, B15 представляет собой смесь стереоизомеров указанной структуры, в то время как B17 представляет собой один энантиомер и B24 представляет собой другой энантиомер указанной структуры. B21 и B22 представляют собой разные стереоизомеры указанной структуры. B95 представляет собой смесь стереоизомеров указанной структуры, в то время как B93 представляет собой один стереоизомер, а B94 представляет собой другой стереоизомер указанной структуры. B52 и B100 представляют собой разные стереоизомеры указанной структуры. B120 представляет собой смесь стереоизомеров указанной структуры, в то время как B122 представляет собой один стереоизомер и B123 представляет собой другие стереоизомеры указанной структуры. Каждый B132 и B133 представляют собой разные стереоизомеры указанной структуры. Каждый B136 и B137 представляют собой разные стереоизомеры указанной структуры. Каждый B138 и B139 представляют собой разные стереоизомеры указанной структуры. Каждый B143 и B144 представляют собой разные стереоизомеры указанной структуры. B187 представляет собой смесь стереоизомеров указанной структуры, в то время как B189 представляет собой один стереоизомер и B190 представляет собой другие стереоизомеры указанной структуры. Каждый B194 и B195 представляют собой разные стереоизомеры указанной структуры.

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

Фармацевтически приемлемые соли.

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

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

Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge и другие подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящий документ в качестве ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе, включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Данные соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений.

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

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

В случае, если соединение, описанное в данном документе, содержит карбоксигруппу или достаточно кислый биоизоостер, соли присоединения оснований могут быть получены путем 1) приведения в контакт очищенного соединения в его кислотной форме с подходящим органическим или неорганическим основанием и 2) выделения образованной таким образом соли. На практике использование соли присоединения основания может быть более удобным, и использование формы соли по существу равнозначно использованию формы свободной кислоты. Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов (например, натрий, литий и калий), щелочноземельных металлов (например, магний и кальций), аммония и соли $N^+(C_{1-4} \text{ алкила})_4$. Данное раскрытие также предусматривает кватернизацию любых основных азотсодержащих групп соединений, раскрытых в данном документе. Вода или растворимые в масле, или диспергируемые продукты могут быть получены с помощью такой кватернизации.

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

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

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

II. Применение.

В данном документе представлены применения соединения, описанного в данном документе (например, соединений Формул I-III, описанных выше, или их фармацевтически приемлемой соли). Описанные в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы для снижения титра вируса в биологическом образце (например, в культуре инфицированных клеток) или у людей (например, титра вируса в легких у пациента).

Используемые в данном документе термины "состояние, опосредованное вирусом гриппа", "инфекция гриппа" или "грипп" используются взаимозаменяемо для обозначения заболевания, вызванного ин-

фекцией вирусом гриппа.

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

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

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

У людей обычными симптомами гриппа являются озноб, лихорадка, фарингит, боль в мышцах, сильная головная боль, кашель, слабость и общее недомогание. В более серьезных случаях грипп вызывает пневмонию, которая может быть смертельной, особенно у маленьких детей и пожилых людей. Хотя его часто путают с простудой, грипп является намного более тяжелым заболеванием и вызывается другим типом вируса. Грипп может вызывать тошноту и рвоту, в особенности у детей, но данные симптомы более характерны для не связанного с ним гастроэнтерита, который иногда называют "желудочным гриппом" или "24-часовым гриппом".

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

Термины "заболевание", "нарушение" и "состояние" могут быть использованы в данном документе взаимозаменяемо для указания на медицинское или патологическое состояние, опосредованное вирусом гриппа.

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

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

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

Использованный в данном документе термин "ингибирование репликации вирусов гриппа" включа-

ет как уменьшение степени репликации вирусов (например, уменьшение по меньшей мере на 10%), так и полный арест репликации вирусов (то есть 100% уменьшение степени репликации вирусов). В некоторых вариантах осуществления репликация вирусов гриппа ингибируется по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%.

Репликация вирусов гриппа может быть измерена любым подходящим способом, известным в данном уровне техники. Например, может быть измерен титр вирусов гриппа в биологическом образце (например, инфицированной клеточной культуре) или у людей (например, легочный вирусный титр у пациента). Конкретнее, при исследованиях на клетках в каждом случае клетки культивируют *in vitro*, вирус вносят в культуру в присутствии или отсутствии испытываемого агента и по прошествии подходящего промежутка времени оценивают вирусозависимую конечную точку. В типичных исследованиях можно использовать клетки Мадин-Дарби почек собак (MDCK) и стандартный штамм гриппа A/Puerto Rico/8/34, адаптированный к тканевой культуре. В основе первого типа исследования клеток, который может быть использован в изобретении, лежит гибель инфицированных клеток-мишеней, то есть процесс, называемый цитопатическим эффектом (CPE), где вирусная инфекция вызывает истощение ресурсов клетки и в конечном итоге лизис клетки. В первом типе исследования клеток в лунках микротитрационного планшета инфицируют малую долю клеток (типично от 1/10 до 1/1000), вирусу позволяют пройти через несколько циклов репликации в течение 48-72 ч, затем измеряют величину гибели клеток по уменьшению содержания клеточного АТФ по сравнению с неинфицированными контролями. В основе второго типа исследования клеток, который может быть использован в изобретении, лежит умножение вирус-специфичных молекул РНК в инфицированных клетках, причем уровни РНК непосредственно измеряют, используя метод гибридизации с ДНК, имеющей разветвленную цепь (bDNA). Во втором типе исследования клеток, малое число клеток первоначально инфицируют в лунках микротитрационного планшета, вирусу позволяют реплицироваться в инфицированных клетках и распространиться на другие клетки, затем клетки подвергают лизису и измеряют содержание вирусной РНК. Данное исследование останавливают рано, обычно спустя 18-36 ч, когда все клетки-мишени еще живы. Вирусную РНК количественно определяют путем гибридизации с особыми олигонуклеотидными зондами, прикрепленными к лункам аналитического планшета, затем амплификации сигнала путем гибридизации с дополнительными зондами, связанными с репортерным ферментом.

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

Использованный в данном документе термин "лечить", "лечение" и "осуществлять лечение" относятся как к вариантам терапевтического, так и профилактического лечения. Например, варианты терапевтического лечения включают уменьшение или ослабление прогрессирования, тяжести и/или продолжительности состояний, опосредованных вирусами гриппа, или ослабление одного или более симптомов (а именно, одного или более явных симптомов) состояний, опосредованных вирусами гриппа, что является результатом введения одного или более терапевтических средств (например, одного или более терапевтических агентов, таких как соединение или композиция согласно данному изобретению). В конкретных вариантах осуществления терапевтическое лечение включает ослабление по меньшей мере одного измеряемого физического параметра состояния, опосредованного вирусами гриппа. В других вариантах осуществления терапевтическое лечение включает торможение прогрессирования состояния, опосредованного вирусами гриппа, либо физически, например, путем стабилизации явного симптома, физиологически, например, путем стабилизации физического параметра, либо обоими путями. В других вариантах осуществления терапевтическое лечение включает уменьшение или стабилизацию инфекций, опосредованных вирусами гриппа.

Противовирусные лекарственные средства могут быть использованы в амбулаторных условиях для лечения людей, которые уже болеют гриппом, чтобы уменьшить тяжесть симптомов и уменьшить число дней, когда они болеют.

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

Использованные в данном документе термины "профилактика" или "профилактическое применение" и "профилактическое лечение" относятся к любой медицинской или здравоохранительной процедуре, целью которой является предотвращение, а не лечение или вылечивание заболевания. Используемые в данном документе термины "предотвращать", "предотвращение" и "осуществление предотвращения" относятся к уменьшению риска приобретения или развития данного состояния или к уменьшению,

или торможению рецидива указанного состояния у субъекта, который не болен, но который находился или может находиться вблизи индивидуума, имеющего данное заболевание. Термин "химиопрофилактика" относится к применению лекарственных средств, например, лекарственных средств в виде малых молекул (а не "вакцин") для предотвращения нарушения или заболевания.

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

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

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

Использованные в данном документе термины "индекс-случай", "первичный случай" или "нулевой пациент" является первоначальным пациентом в популяционной выборке эпидемиологического исследования. При использовании в общем смысле для указания на таких пациентов в эпидемиологических исследованиях данный термин не записывают с прописной буквы. Когда данный термин используют для указания конкретного индивидуума вместо имени такого индивидуума в отчете о конкретном исследовании, термин записывают с прописной буквы в форме Нулевой пациент. Часто исследователи осуществляют поиск индекс-случая для того, чтобы определить, как распространяется заболевание и в каких резервуарах сохраняется заболевание между вспышками. Следует отметить, что индекс-случай является первым пациентом, который указывает на существование вспышки. Могут быть обнаружены более ранние случаи и их обозначают как первичный, вторичный, третичный и так далее.

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

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

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

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

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

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

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

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

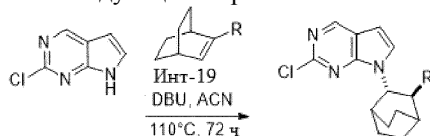
В данном изобретении могут быть использованы различные типы способов введения, и они подробно описаны ниже в разделе, озаглавленном "Способы введения".

III. Получение соединений.

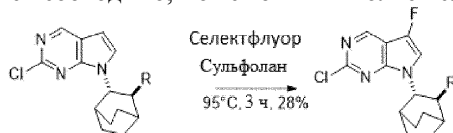
В данном документе также представлены способы получения соединения, раскрытого в данном документе. В вариантах реализации способы направлены на получение соединений, представленных формулами I-III, или их фармацевтически приемлемых солей.

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

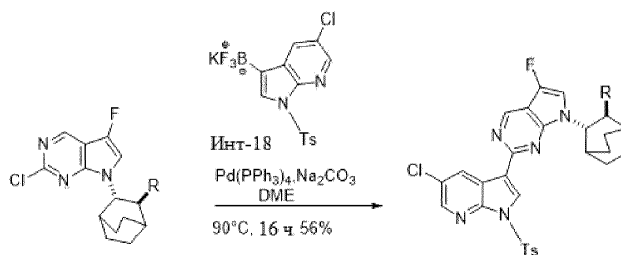
Те соединения формулы II, где L представляет собой 2.2.2-бициклооктильное или бициклооктенильное кольцо, могут быть получены следующим образом:



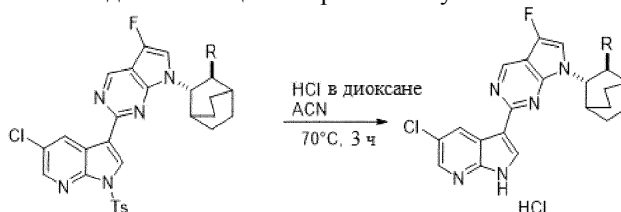
В случае, если фторирование необходимо, может быть выполнен следующий шаг:



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



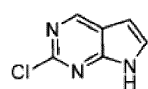
Обработка с помощью HCl в диоксане/ацетонитриле с получением желаемого соединения



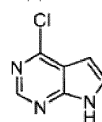
Вместо кольцевого фтора или кольцевого хлора, показанных на приведенных выше схемах реакции, могут быть получены другие галоген ионы с использованием известных условий галогенирования.

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

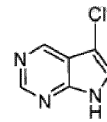
Если желательны соединения формулы I или формулы III, тогда вместо использования соединения



на первой стадии следует использовать соединение

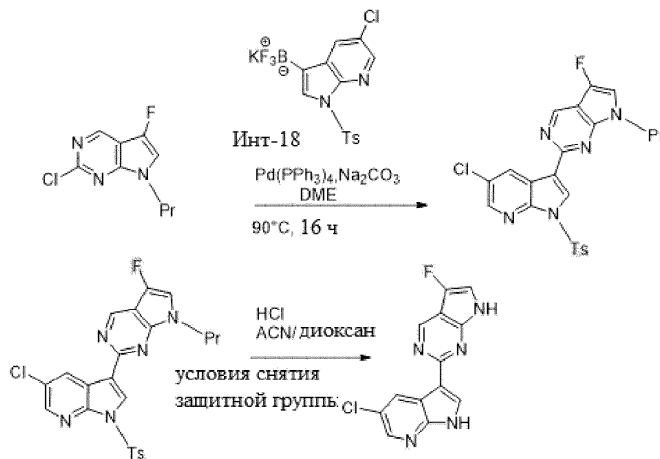


или

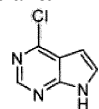


для получения соединений формул I и III соответственно.

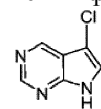
Для тех соединений, где L представляет собой H , может быть желательным защитить аминогруппу, не вовлеченную в реакцию сочетания, до объединения двух колец, затем удалить защитную группу с кольца после реакции сочетания. Типичная схема реакции показана ниже, где "Pr" обозначает защитную группу



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



или

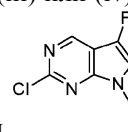


для составления

(где L представляет собой H), можно использовать соединение

соединения формул I и III соответственно.

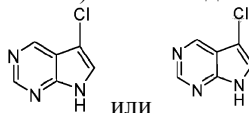
Для синтеза соединения формулы II, где L представляет собой (ii), (iii) или (iv), как описано выше,



вместо того, чтобы начинать реакцию сочетания с соединением формулы с подходящего фрагмента из групп (ii), (iii) или (iv) вместо защитной группы Pr.

Как и в случае ранее описанной реакции сочетания, этот подход относится к синтезу соединений

формулы II, где L представляет собой одну из групп ii), iii) или iv). Если соединения формулы I или III



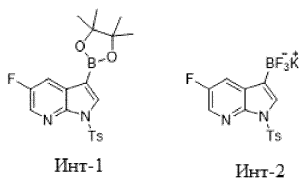
желательны, можно использовать соединения, подобные:  или , где аминная группа функционализована одной из групп ii), iii) или iv), для получения соединений формул I и III, соответственно.

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

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

Скаффолд.

В дополнение к методам синтеза, описанным выше, синтез соединений, описанных в данном документе, может быть упрощен с использованием одного или более скаффолдов. Например, скаффолд одной из следующих формул может приводиться в контакт с соответствующим образом функционализированным диазаиндольным кольцом с образованием структуры ядра, включающей азаиндольные и диазаиндольные кольца, связанные друг с другом.



где Ts - толуолсульфонат, также известный как "тозил" или "тозилат".

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

Могут быть использованы любые подходящие условия реакции, известные в данной области, например, в PCT WO 2005/095400 и PCT WO 2007/084557 для сочетания диоксaborолана с хлордиазаиндолом. Например, реакция между этими предшественниками может проводиться в присутствии $Pd(PPh_3)_4$. Конкретные примеры условий описаны в рабочих примерах в разделе "Примеры" настоящей заявки.

В некоторых вариантах реализации химической реакции, описанной в данном документе, уходящая группа представляет собой тозилатную группу, а тозилатная группа является "детозированной" для образования соединений формул I, II или III после завершения реакции сочетания. Любое подходящее условие для снятия защитной группы с группы Ts, известное в данной области техники, может быть использовано в данном документе. Конкретные примерные условия описаны в рабочих примерах. Детозирование может генерировать соединения формул I, II или III, где L представляет собой -H. При желании это положение может быть алкилировано любым подходящим способом, известным в данной области техники, для образования соединений формулы I, II или III, где L представляет собой, например, фрагменты в ii), iii), iv) или v). Конкретные примерные способы синтеза более подробно описаны ниже в примерах.

Хиральное разделение.

Описанные в данном документе соединения могут иметь асимметрические центры и встречаться в виде рацематов, рацемических смесей, отдельных диастереомеров или энантиомеров, причем все изомерные формы включены в настоящее описание. Соединения согласно данному изобретению, имеющие хиральный центр, могут существовать и быть выделенными в оптически активных и рацемических формах. Некоторые соединения могут проявлять полиморфизм. В данном изобретении охвачены рацемические, оптически активные, полиморфные или стереоизомерные формы, или их смеси соединений согласно данному изобретению, которые обладают полезными свойствами, описанными в данном документе. Оптически активные формы могут быть получены, например, разделением рацемической формы методами перекристаллизации, синтезом из оптически активных исходных материалов, хиральным синтезом

или хроматографическим разделением с использованием хиральной стационарной фазы или ферментативным разделением. Можно либо очистить соответствующее соединение, затем дериватизировать соединение с образованием соединений, описанных в данном документе, либо очистить само соединение.

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

Примеры способов получения оптически активных материалов включают, по меньшей мере, следующие.

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

ii) одновременная кристаллизация: методика, при которой отдельные энантиомеры кристаллизуются отдельно из раствора рацемата, возможно только в том случае, если последний представляет собой конгломерат в твердом состоянии;

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

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

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

vi) разделение диастереомеров: способ, при котором рацемическое соединение приводят в контакт с энантиомерно чистым реагентом (хиральным вспомогательным веществом), который превращает отдельные энантиомеры в диастереомеры. Получающиеся в результате диастереомеры затем разделяют с помощью хроматографии или кристаллизации благодаря их теперь более отчетливым структурным различиям, а затем хиральное вспомогательное вещество удаляют, получая желаемый энантиомер;

vii) асимметричные превращения первого и второго порядка: способ, при которой диастереомеры из рацемата уравнивают, получая перевес в растворе диастереомера из желаемого энантиомера или где предпочтительная кристаллизация диастереомера из желаемого энантиомера нарушает равновесие, такое, что в конечном итоге в принципе все вещества превращается в кристаллический диастереомер из желаемого энантиомера. Желаемый энантиомер затем высвобождается из диастереомера;

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

ix) энантиоспецифический синтез из нерацемических предшественников: способ синтеза, при котором желаемый энантиомер получают из нехиральных исходных веществ, и где стереохимическая целостность не нарушается или нарушается лишь минимально в ходе синтеза;

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

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

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

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

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

IV. Фармацевтические композиции.

Из описанных в данном документе соединений могут быть составлены фармацевтические композиции, которые дополнительно содержат фармацевтически приемлемые носитель, разбавитель, вспомогательное средство или наполнитель. В вариантах реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное выше, или его соль, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное средство или наполнитель. В вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит безопасное и эффективное количество соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное средство или наполнитель. Фармацевтически приемлемые носители включают, например, фармацевтические разбавители, вспомогательные вещества или наполнители, надлежащим образом выбираемые с учетом предполагаемой формы введения и согласующиеся с общепринятыми фармацевтическими практиками.

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

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

В контексте данного документа фармацевтически приемлемые носитель, вспомогательное средство или наполнитель включают всякие и любые растворители, разбавители или другой жидкий наполнитель, вспомогательные средства диспергирования или суспендирования, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие, смазывающие агенты и тому подобное, подходящие для конкретной желаемой дозировочной формы. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), раскрыты различные носители, используемые в составлении фармацевтически приемлемых композиций, и известные методики их приготовления. За исключением ситуации, когда любая общепринятая среда-носитель несовместима с описанными здесь соединениями, такими как создание любого нежелательного биологического эффекта или иного вредного взаимодействия с любым(и) другим(и) компонентом(ами) фармацевтически приемлемой композиции, применение такой среды-носителя предусматривается входящим в объем данного изобретения. Используемая в данном документе фраза "побочные эффекты" охватывает нежелательные и вредные эффекты терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического агента). Побочные эффекты всегда являются нежелательными, но нежелательные эффекты необязательно являются вредными. Вредный эффект от терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического агента) мог бы являться пагубным или связанным с неудобством или опасным. Побочные эффекты включают следующие, но не ограничены ими: лихорадку, озноб, вялость, желудочно-кишечную токсичность (включая желудочные и кишечные изъязвления и эрозии), тошноту, рвоту, нейротоксичность, нефротоксичность, почечную токсичность (включая такие состояния, как папиллярный некроз и хронический интерстициальный нефрит), гепатотоксичность (включая повышенные уровни печеночных ферментов в сыворотке), миелотоксичность (включая лейкопению, миелосупрессию, тромбоцитопению и анемию), сухость во рту, металлический вкус, удлинение беременности, слабость, сонливость, боль (включая боль в мышцах, боль в костях и головную боль), облысение, астению, головокружение, экстрапирамидальные симптомы, акатизию, сердечнососудистые нарушения и сексуальную дисфункцию.

Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают следующие, но не ограничены ими: ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки (такие как человеческий сывороточный альбумин), буферные вещества (такие как твин 80, фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту или сорбат калия), смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты (такие как сульфат протамина, динатриевый гидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия или соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтиленаполиоксипропилена, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натриевая карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошковый трагакант; солод; желатин; тальк; формообразующие, такие как масло какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотониче-

ский солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, наряду с которыми по усмотрению составителя в композиции могут также присутствовать красящие агенты, высвобождающие агенты, покрывающие агенты, подсластители, вкусовые агенты и ароматизирующие агенты, консерванты и антиоксиданты.

Составы для доставки в легкие.

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

Ингаляционные композиции могут быть упакованы для разовой дозы или многодозовой доставки. Например, композиции могут быть упакованы для многодозовой доставки способом, аналогичным описанному в GB 2242134, патент США № 6632666, 5860419, 5873360 и 5590645 (все иллюстрирующие устройство "Diskus") или GB2i78965, GB2129691, GB2169265, патент США № 4778054, 4811731 и 5035237 (которые иллюстрируют устройство "Diskhaler"), или EP 69715 (устройство "Turbuhaler"), или GB 2064336 и патент США № 4353656 (устройство "Rotahaler").

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

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

Предпочтительно частицы будут кристаллическими.

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

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

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

В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, раскрытую в данном документе, вводят из порошкового ингалятора. В других вариантах реализации фармацевтическая композиция, раскрытая в данном описании, вводится с помощью устройства для распыления аэрозоля, необязательно в сочетании с ингаляционной камерой, такой как ингаляционная камера "Volumatic®".

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

абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

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

Фармацевтически приемлемые носители и/или разбавители могут также включать любые растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и/или противогрибковые препараты, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты и т.п. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда любая обычная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предполагается их использование в фармацевтических композициях.

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

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

Фармацевтическая композиция может представлять собой водный раствор, неводный раствор или комбинацию водного и неводного раствора. Подходящие водные растворы включают, но не ограничиваются ими, водные гели, водные суспензии, водные суспензии микросфер, водные дисперсии микросфер, водные липосомные дисперсии, водные мицеллы липосом, водные микроэмульсии и любую комбинацию вышеуказанного или любой другой водный раствор, который может растворяться в жидкости, выделяемой слизистыми оболочками полости носа. Типичные неводные растворы включают, но не ограничиваются ими, неводные гели, неводные суспензии, неводные суспензии микросфер, неводные дисперсии микросфер, неводные липосомальные дисперсии, неводные эмульсии, неводные микроэмульсии и любую комбинацию вышеуказанного или любой другой неводный раствор, который может растворяться или смешать в жидкости, выделяемой слизистыми оболочками.

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

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

Специалистам в данной области техники будет понятно, что для интраназального введения или доставки, поскольку объем вводимой фармацевтической композиции, как правило, невелик, носовой секрет

может изменить pH введенной дозы, поскольку диапазон pH в полости носа может быть таким широким, как от 5 до 8. Такие изменения могут повлиять на концентрацию неионизированного лекарственного средства, доступного для абсорбции. Соответственно, в репрезентативных вариантах реализации фармацевтической композиции дополнительно содержит буфер для поддержания или регулирования pH *in situ*. Типичные буферы включают, но не ограничиваются ими, аскорбатные, ацетатные, цитратные, проламиновые, карбонатные и фосфатные буферы.

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

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

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

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

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

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

Фармацевтическая композиция может также необязательно включать усилитель абсорбции, такой как агент, который ингибирует активность фермента, уменьшает вязкость или эластичность слизистой, уменьшает эффекты очистки слизистых оболочек, открывает плотные соединения и/или растворяет активное соединение. Химические усилители известны в данной области и включают хелатирующие агенты (например, EDTA), жирные кислоты, соли желчных кислот, поверхностно-активные вещества и/или консерванты. Усилители проникновения могут быть особенно полезны при составлении соединений, которые проявляют плохую проницаемость для мембран, недостаточную липофильность и/или разлага-

ются аминопептидазами. Концентрация усилителя абсорбции в фармацевтической композиции будет варьироваться в зависимости от выбранного агента и состава.

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

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

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

Пористые частицы для легочного введения.

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

Репрезентативные способы получения таких частиц и доставки таких частиц описаны, например, в патенте США № 7384649, озаглавленный "Композиции в виде частиц для доставки в легкие", патент США № 7182961, озаглавленный "Композиции в виде частиц для доставки в легкие", патент США № 7149978, озаглавленный "Ингаляционное устройство и способ", патент США № 7048908, озаглавленный "Частицы для ингаляций, обладающие свойствами замедленного высвобождения", патент США № 6956021, озаглавленный "Стабильные высушенные распылением белковые составы", патент США № 6766799, озаглавленный "Ингаляционное устройство", и патент США № 6732732, озаглавленный "Ингаляционное устройство и способ".

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

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

Количество соединений, описанных в данном документе, или их солей, присутствующих в частицах, может составлять от около 0,1 до около 95 мас.% хотя в некоторых случаях даже может достигать 100 мас.%. Например, от около 1 до около 50%, например от около 5 до около 30%. Частицы, в которых соединение распределено по всей частице, могут быть предпочтительными.

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

Подходящие поверхностно-активные вещества, которые можно использовать при изготовлении частиц, раскрытых в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, гексадеканол; жирные спирты, такие как полиэтиленгликоль (ПЭГ); полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир; поверхностно-

активная жирная кислота, такая как пальмитиновая кислота или олеиновая кислота; гликохолат; сурфактин; полоксамер; сложный эфир сорбитана и жирной кислоты, такой как сорбитантриолеат (Span 85); Твин® 80 и тилоксапол.

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

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

Липосомная доставка.

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

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

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

Выражение "химически чистые фосфолипиды" предназначено для определения фосфолипидов, которые по существу не содержат вредных моющих компонентов и примесей, которые вызывают агрегацию образовавшихся из них небольших однослойных везикул (SUV) и которые имеют чистоту более 97%.

Предпочтительно липосомы имеют диаметр преимущественно от около 50 до около 160 нм, являются по существу нейтральными по заряду и включают фосфолипиды, имеющие длину боковой цепи от 16 до 18 атомов углерода. Более предпочтительно, липосомы получают из дистеароилфосфатидилхолина (DSPC) и включают холестерин (наиболее предпочтительно в количестве от 10 до 50% от общего количества липидов) в качестве стабилизатора пузырьков.

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

Дистеароилфосфатидилхолин (DSPC) является предпочтительным фосфолипидом.

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

Соединения, описанные в данном документе, можно комбинировать с другими противогриппозными агентами, как также описано в данном документе. Такие дополнительные агенты также могут присутствовать в липосомах, могут присутствовать в разных липосомах или могут вводиться совместно с дру-

гим способом.

Липосомы включают одно или более соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемую соль и могут необязательно включать другие противогриппозные агенты. Липосомы могут быть получены путем растворения фосфолипида и холестерина в подходящем органическом растворителе, таком как хлороформ, и выпаривания растворителя с образованием липидной пленки. Если для загрузки соединений, описанных в данном документе, в липосомы используют ионофор, то ионофор может быть добавлен в липидный раствор перед выпариванием. Высушенную липидную пленку затем регидратируют в подходящей водной фазе, такой как забуференный фосфатом физиологический раствор или другой физиологически подходящий раствор. Водорастворимые лекарственные средства или терапевтические агенты могут содержаться в гидратирующем растворе, хотя, если требуется удаленная загрузка, в гидратирующем растворе, который инкапсулируется во внутреннем водном пространстве липосомы, может быть добавлен загрузочный агент, такой как, описанный выше хелатирующий агент.

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

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

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

Способы введения.

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

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

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

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

Чтобы пролонгировать эффект описанного здесь соединения, часто желательно замедлять абсорбцию соединения, введенного подкожной или внутримышечной инъекцией. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, обладающего пло-

хой растворимостью в воде. Тогда скорость абсорбции соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленная абсорбция парентерально введенной формы соединения достигается путем растворения или суспендирования соединения в масляном наполнителе. Инъекционные депо-формы готовят путем формирования микроинкапсулированных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения количеств соединения и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения соединения.

Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-рецептуры также готовят путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

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

Твердые дозировочные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозировочных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным, фармацевтически приемлемым формообразующим или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и салициловая кислота, б) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт имоностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолиновая и бентонитовая глина, и i) смазывающими агентами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль дозировочная форма может также содержать буферные агенты.

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

Активные соединения могут также находиться в микроинкапсулированной форме с одним или более формообразующими, как отмечено выше. Твердые дозировочные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия для контролируемого высвобождения и другие покрытия, хорошо известные в области изготовления фармацевтических композиций. В таких твердых дозировочных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозировочные формы могут также содержать, как это обычно принято на практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие агенты для изготовления таблеток и другие вспомогательные средства таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль дозировочные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать опалесцирующие агенты и могут быть также образованы композицией, из которой высвобождается(ются) активный(е) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части кишечника необязательно в замедленном режиме. Примеры внедряющих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Дозировочные формы для местного или трансдермального введения описанного здесь соединения включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, лекарственные формы для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем любыми необходимыми консервантами или буферами, если это требуется. Подразумевается, что глазная рецептура, ушные капли и глазные капли также входят в объем данного изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает использование трансдермальных пластырей,

которые обладают дополнительным преимуществом, обеспечивая контролируемую доставку соединения в организм. Такие дозировочные формы могут быть изготовлены растворением или диспергированием соединения в подходящей среде. Чтобы увеличить продвижение соединения через кожу, также могут быть использованы усилители абсорбции. Скорость можно контролировать либо, предусматривая мембрану, контролирующую скорость высвобождения, либо диспергируя соединение в полимерной матрице или геле.

Описанные в данном документе композиции могут быть введены перорально, парентерально, спре-ем для ингаляций, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или посредством имплантированного резервуара. Используемый в данном документе термин "парентерально" включает, но не ограничен ими: подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, интрасиновиальную, внутригрудинную, интратекальную, внутripеченочную, внутриочаговую и интракраниальную методики инъекции или инфузии. А именно, композиции вводят перорально, интраперитонеально или внутривенно.

Стерильные инъекционные формы описанных здесь композиций могут представлять собой водную или масляную суспензию. Рецептуры данных суспензий могут быть составлены согласно методикам, известным в данной области, используя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых наполнителей и растворителей, которые могут быть использованы, можно упомянуть воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные, нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое нераздражающее нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. При приготовлении инъекционных форм используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, так как представляют собой природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в особенности в их полиоксиэтилированных вариантах. Такие масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергирующий агент в виде спирта с длинной цепью, такой как карбоксиметилцеллюлоза или похожие диспергирующие агенты, которые обычно используются при составлении рецептур фармацевтически приемлемых дозировочных форм, включая эмульсии и суспензии. В целях составления рецептур могут быть также использованы другие обычно применяемые поверхностно-активные вещества, такие как твины, спаны и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно используются при производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозировочных форм.

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

Альтернативно, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут быть введены в форме суппозитория для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания агента с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке для высвобождения лекарственного средства. Такие материалы включают, но не ограничиваются ими, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

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

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

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

полисорбат 60, воск из цетиловых сложных эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

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

Фармацевтические композиции также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции готовят в соответствии с методиками, хорошо известными в области фармацевтического составления, и могут быть приготовлены в виде растворов в солевом растворе, с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для улучшения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

Соединения для применения по изобретению могут быть составлены в виде стандартной лекарственной формы. Термин "стандартная лекарственная форма" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве стандартной дозы для субъектов, подвергающихся лечению, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, необязательно в сочетании с подходящим фармацевтическим носителем. Стандартная лекарственная форма может быть для однократной суточной дозы или одной из множества суточных доз (например, от около 1 до 4 или более раз в сутки). Когда используют несколько суточных доз, стандартная лекарственная форма может быть одинаковой или разной для каждой дозы.

Настоящее изобретение будет лучше понято со ссылкой на следующие неограничивающие примеры.

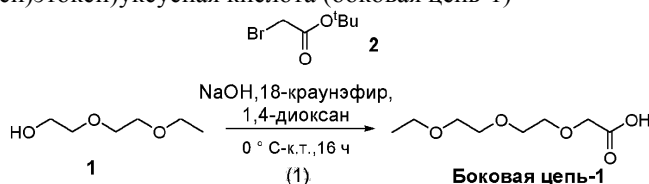
Примеры

Пример 1. Синтез боковой цепи.

Некоторые из описанных в данном документе соединений включают относительно длинный фрагмент боковой цепи. Синтез предшественников для некоторых из данных боковых цепей показан ниже.

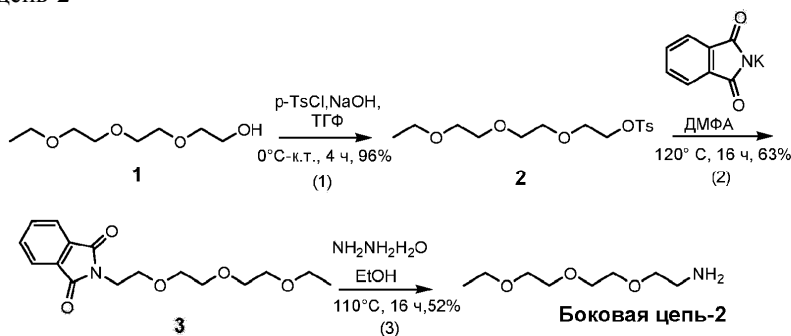
Боковая цепь-1.

2-(2-(2-Этоксизетокси)этоксизетокси)уксусная кислота (боковая цепь-1)

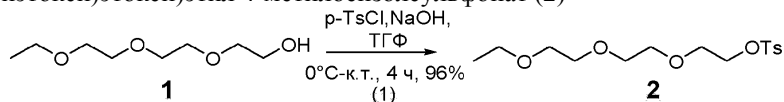


К перемешиваемому раствору 2-(2-этоксизетокси)этан-1-ола 1 (2,68 г, 20 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) добавляли NaOH (1,2 г, 30 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем охлаждали до 0°C, к реакционной смеси добавляли трет-бутил-2-бромацетат 2 (7,8 г, 40 ммоль) и 18-краун-эфир (250 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли ледяной водой (200 мл), экстрагировали диэтиловым эфиром (2×100 мл). Отделенный водный слой подкисляли (pH ~ 2) концентрированной HCl (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×250 мл). Органический слой промывали водой (2×100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая чистую 2-(2-(2-этоксизетокси)этоксизетокси)уксусную кислоту (боковая цепь-1, 1,5 г, 7,8 ммоль, выход 39%) в виде коричневой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане: R_f 0,10.

Боковая цепь-2

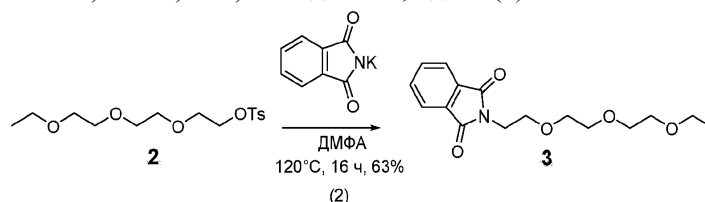


2-(2-(2-Этоксизетокси)этоксизетил 4-метилбензолсульфонат (2)



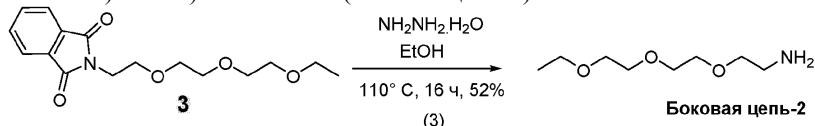
К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-этоксизетокси)этоксизетан-1-ола 1 (5,0 г, 28,05 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли раствор NaOH (2,28 г, 57,22 ммоль) в воде (10 мл) при 0°C, и затем раствор п-толуолсульфонилхлорида (6,84 г, 35,90 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C. Затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. После израсходования исходного вещества реакцию останавливали водой (100 мл) и экстрагировали эфиром (2×100 мл), промывали ледяной водой (2×25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая 2-(2-(2-этоксизетокси)этоксизетил-4-метилбензолсульфонат 2 (9,02 г, 27,16 ммоль, выход 96%) в виде бесцветного масла. Система ТСХ: 40% этилацетат в гексане; R_f : 0,3; ЖХМС: $m/z=332,83$ (M+H)⁺.

2-(2-(2-(2-Этоксизетокси)этоксизетил)изоиндолин-1,3-дион (3)



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

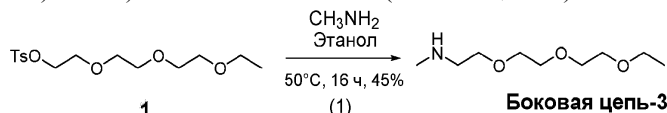
2-(2-(2-этоксизетокси)этоксизетан-1-амин (боковая цепь-2)



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

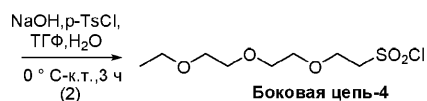
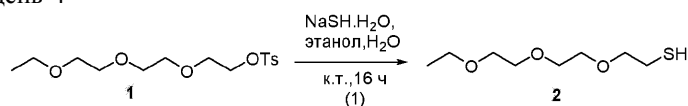
Боковая цепь-3.

2-(2-(2-Этоксизетокси)этоксизетил)-N-метилэтан-1-амин (боковая цепь-3)

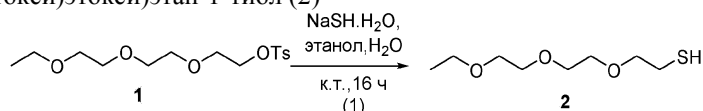


В герметичной ампуле 2-(2-(2-этоксизетокси)этоксизетил 4-метилбензолсульфонат 1 (синтез соединения-1 представлен в боковая цепь-2) (500 мг, 1,50 ммоль) и 33% метиламина в растворе этанола (3 мл) нагревали при 50°C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, упаривали органические растворители,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

Боковая цепь-4

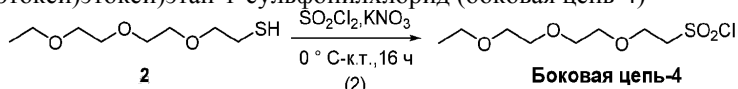


2-(2-(2-Этоксизетокси)этоксизетан-1-тиол (2)



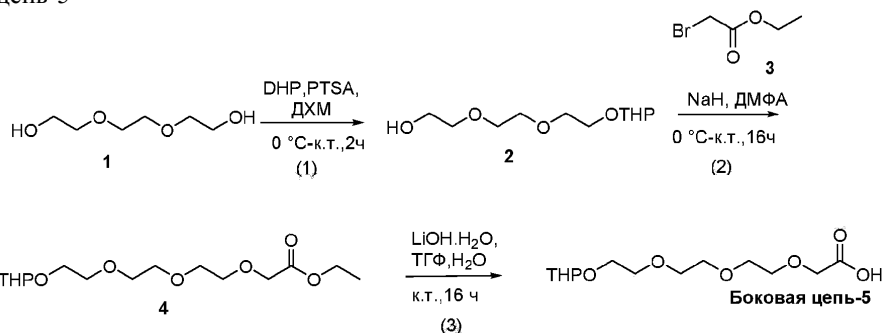
К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-этоксизетокси)этоксизетил-4-метилбензолсульфоната 1 (синтез соединения-1 представлен в боковой цепи-2) (2,2 г, 6,626 ммоль) в этаноле (10 мл), ТГФ (1 мл) добавляли гидрат гидросульфида натрия (3,7 г, 66,26 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, выпаривали органические растворители, неочищенный продукт разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали в этилацетат (2×100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая 2-(2-(2-этоксизетокси)этоксизетан-1-тиола 2 (1,1 г, 5,67 ммоль, 85%) в виде бледно-коричневой жидкости. Система ТСХ: 50% этилацетат в гексане; R_f : 0,20.

2-(2-(2-Этоксизетокси)этоксизетан-1-сульфонилхлорид (боковая цепь-4)

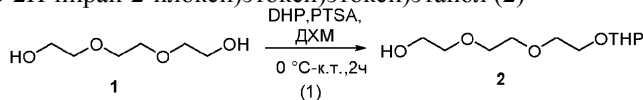


К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-этоксизетокси)этоксизетан-1-тиола 2 (1,4 г, 7,21 ммоль) и нитрата калия (2,41 г, 18,04 ммоль) добавляли сульфурилхлорид (1,5 мл) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, добавляли воду (200 мл) и экстрагировали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

Боковая цепь-5

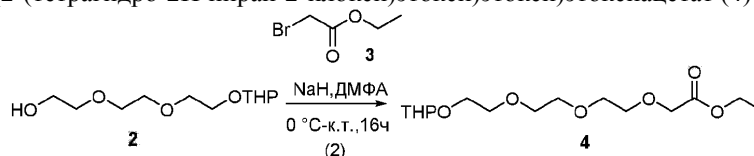


2-(2-(2-(Тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этоксизетокси)этанол (2)



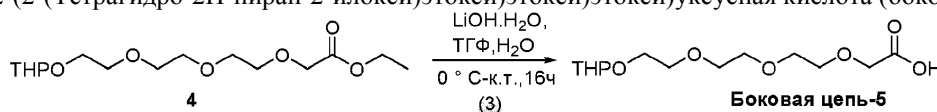
К перемешиваемому раствору 2,2'-(этан-1,2-диилбис(окси))диэтанола 1 (50 г, 333,3 ммоль) в дихлорметане (1,5 л) добавляли дигидропиран (20 г, 233,3 ммоль) и п-толуолсульфокислоту (6,3 г, 33,33 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3× 800 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×200 мл) и сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (100-200 силикагель), используя 3% метанол в дихлорметане, получая 2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этоксизетокси)этанол 2 (3 г, 12,82 ммоль, 10% выход) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 15% ацетон в дихлорметане; R_f : 0,35.

Этил 2-(2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)этокси)этокси)ацетат (4)



К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)этокси)этанола 2 (2,7 г, 11,54 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли NaH (554 мг, 23,08 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем раствор этил 2-бромацетата 3 (2,3 г, 13,84 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли к вышеуказанной реакционной смеси при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×100 мл) и сушили над Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 40% этилацетата в гексане, получая этил 2-(2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)этокси)этокси)ацетата 4 (550 мг, 1,7187 ммоль, 15% выход) в виде бледно-желтой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в гексане; R_f: 0,50.

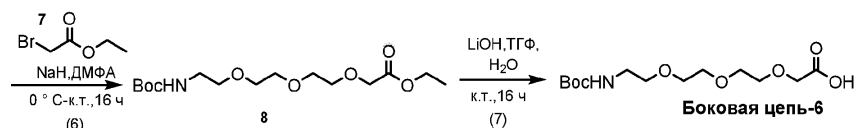
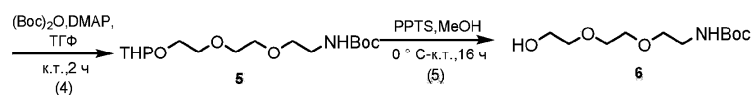
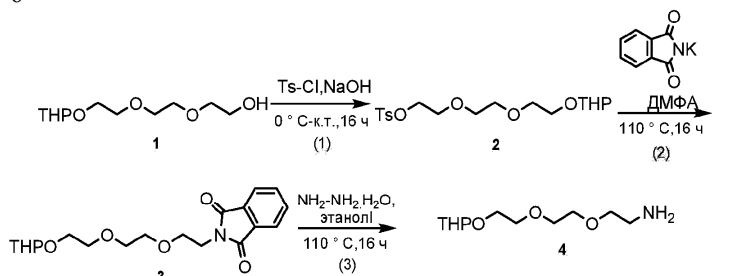
2-(2-(2-(2-(Тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)этокси)этокси)уксусная кислота (боковая цепь-5)



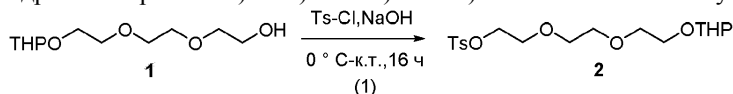
К перемешиваемому раствору этил 2-(2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)этокси)этокси)ацетата 3 (550 мг, 1,7187 ммоль) в смеси ТГФ:Н₂О (3:1) (12 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (288 мг, 6,875 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали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

10% метанол в дихлорметане; R_f: 0,10.

Боковая цепь-6



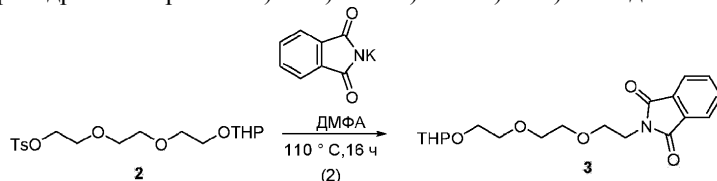
2-(2-(2-((Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфонат (2)



К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этан-1-ола 1 (9,5 г, 40,598 ммоль) (синтез соединения-1 сообщался в боковой цепи-5) в ТГФ (100 мл) добавляли NaOH (3,25 г, 81,196 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорид (9,3 г, 48,718 ммоль) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли

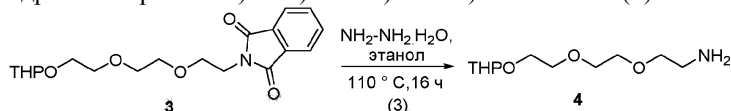
этилацетатом (50 мл) и промывали ледяной водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфонат **2** (14 г, 36,08 ммоль, неочищенный) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире: R_f : 0,50; ЖХМС: $m/z=305,04$ (М-ТГП)⁺.

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



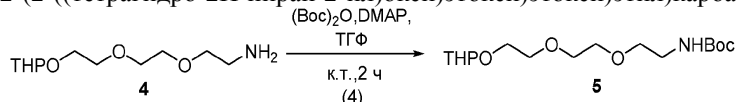
К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната **2** (14 г, 36,08 ммоль) в ДМФА (35 мл) добавляли фталимид калия (8,8 г, 47,62 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 110°C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ,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

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



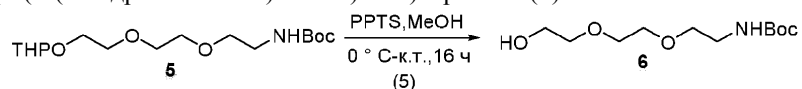
К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)изоиндолин-1,3-диона **3** (9 г, 24,79 ммоль) в этаноле, добавляли гидразин-гидрат (18 мл) и перемешивали при 110°C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, упаривали органические растворители, к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

трет-Бутил (2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамат (**5**)



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

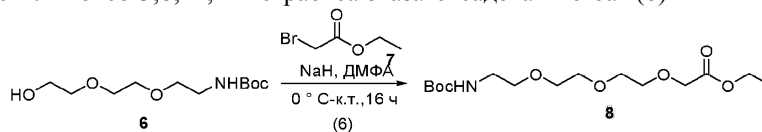
трет-Бутил (2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)карбамат (**6**)



К перемешиваемому раствору трет-бутил (2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамата **5** (2,8 г, 8,408 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридиния (1,4 г, 5,885 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Органические растворители отгоняли, к неочищенному продукту добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 силикагель), используя 50% этилацетат в петролейном эфире, получая трет-бутил (2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)карбамата **6** (1,8 г, 7,229 ммоль, 86% выход) в виде бесцветной липкой жид-

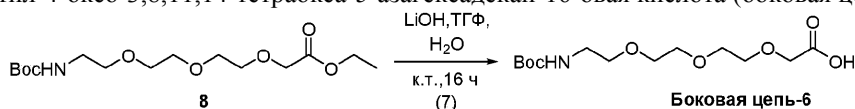
кости. Система ТСХ: 40% этилацетат в петролейном эфире. R_f : 0,10.

Этил-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-оат (8)



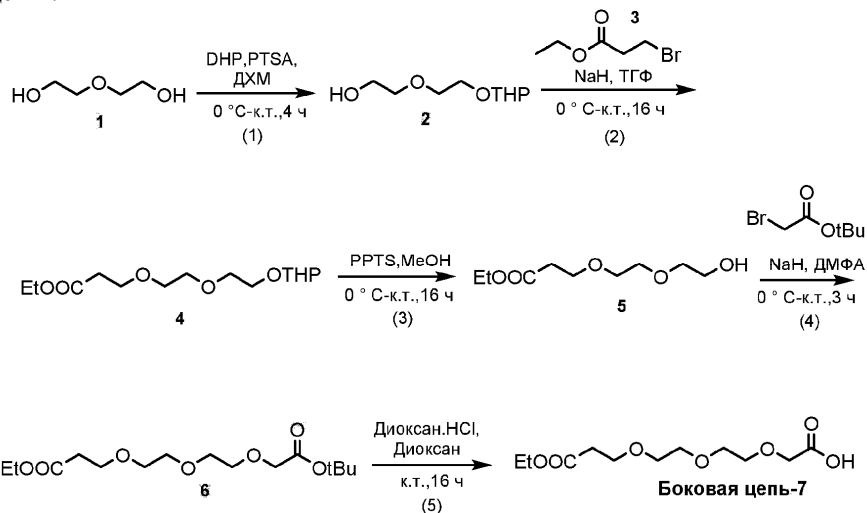
К перемешиваемому раствору трет-бутил (2-(2-(2-гидроксиэтокс)этокс)этил)карбамата 6 (125 мг, 0,502 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли NaH (30 мг, 1,255 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Этил 2-бромацетат 7 (125 мг, 0,7530 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли к указанной выше реакционной смеси при 0°C и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере аргона. Реакцию останавливали ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 70% этилацетата в петролейном эфире получая этил-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-оата 8 (35 мг, 0,144 ммоль, 20% выход) в виде бесцветной жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире - R_f : 0,20; полученная масса: $m/z=236,1$ (M-Boc)⁺.

2,2-Диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-овая кислота (боковая цепь-6)

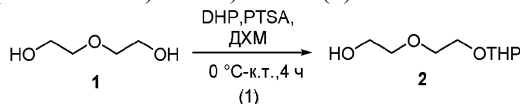


К перемешиваемому раствору этил 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-оата 8 (300 мг, 0,895 ммоль) в смеси ТГФ:Н₂O (4:1) (20 мл) добавляли гидроксид лития (112 мг, 2,685 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления органических летучих веществ, к остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-овую кислоту (боковая цепь-6, 280 мг, 0,9120 ммоль, сырая) в виде бесцветной жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире - R_f : 0,10; полученная масса: $m/z=208,07$ (M-Boc)⁺.

Боковая цепь-7



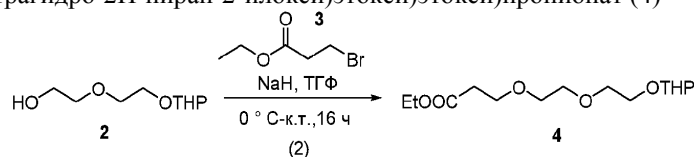
2-(2-(Тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокс)этанол (2)



К перемешиваемому раствору 2,2'-оксиэтанола 1 (25 г, 235,58 ммоль) в дихлорметане (750 мл) добавляли дигидропиран (13,8 г, 164,85 ммоль) и п-толуолсульфонат пиридиния (4,48 г, 23,55 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (600 мл), экстрагировали дихлорметаном (3×250 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×100 мл) и сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 2% метанол/дихлорметан, получая 2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокс)этанола 2 (7,8 г, 41,0 ммоль, 17% выход) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлор-

метане. R_f 0,3.

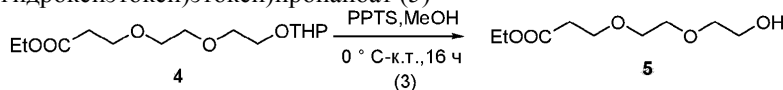
Этил 3-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)этокси)пропионат (4)



К перемешиваемой суспензии NaH (1,74 г, 43,42 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляли раствор 2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)этанола 2 (5,5 г, 28,947 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Этил 3-бромпропаноат 3 (7,85 г, 43,42 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли к указанной выше реакционной смеси при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакцию останавливали ледяной водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×100 мл) и сушили над Na_2SO_4 , упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 20% этилацетат/петролейный эфир получая этил 3-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)этокси)пропаноата 4 (3,4 г, 11,72 ммоль, 40% выход) в виде желтоватой маслянистой жидкости.

Система ТСХ: 40% этилацетат в петролейном эфире. R_f 0,50.

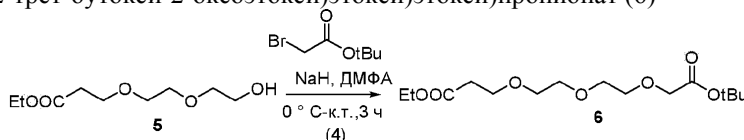
Этил 3-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)пропаноат (5)



К перемешиваемому раствору этил 3-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)этокси)пропаноата 4 (4,3 г, 14,827 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли пиридиний *p*-толуолсульфонат (1,86 г, 7,413 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители отгоняли при пониженном давлении, получая остатка, остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали.

Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель) с использованием 70% этилацетата в петролейном эфире получая этил 3-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)пропаноата 5 (2,6 г, 12,62 ммоль, выход 86%) в виде желтоватой липкой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире. R_f 0,20.

Этил 3-(2-(2-(2-трет-бутоксипропан-2-илокси)этокси)этокси)пропионат (6)



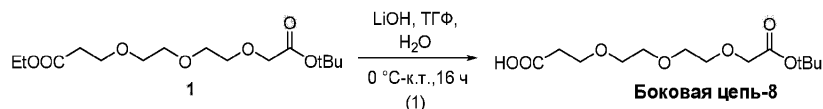
Перемешиваемый раствор этил 3-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)пропаноата 5 (2,0 г, 9,708 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) обрабатывали NaH (0,35 г, 14,65 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Трет-бутил-2-бромацетат (2,27 г, 11,65 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) добавляли к вышеуказанной реакционной смеси при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакцию останавливали ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×50 мл) и сушили над Na_2SO_4 , упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель) с использованием 20% этилацетата в петролейном эфире получая этил 3-(2-(2-(2-трет-бутоксипропан-2-илокси)этокси)этокси)пропаноата 6 (600 мг, 1,875 ммоль, 19% выход) в виде желтоватой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире. R_f 0,6.

12-Оксо-3,6,9,13-тетраоксапентадекан-1-овая кислота (боковая цепь-7)



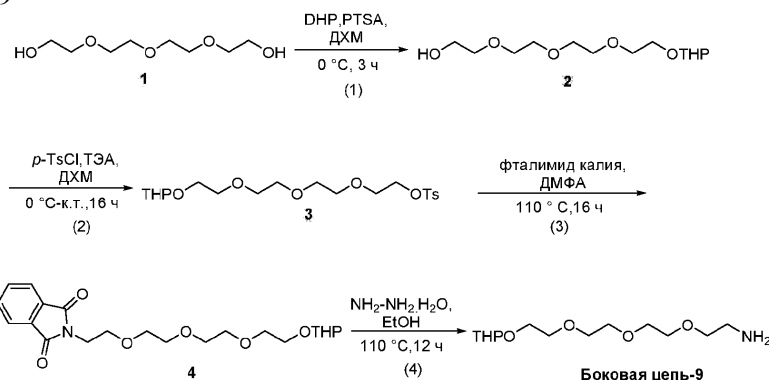
К перемешиваемому раствору этил 3-(2-(2-(2-трет-бутоксипропан-2-илокси)этокси)этокси)пропионата 6 (600 мг, 1,875 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (1 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, выпаривали органические растворители, неочищенный продукт разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали в этилацетат (2×30 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное соединение очищали растиранием с диэтиловым эфиром (30 мл) получая 12-оксо-3,6,9,13-тетраоксапентадекан-1-овой кислоты (боковая цепь-7, 400 мг, 1,51 ммоль, 81%) в виде желтоватой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f 0,20.

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

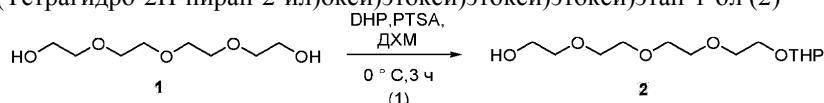


К перемешиваемому раствору этил 3-(2-(2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтоксид)этоксид)этоксид)пропионата (200 мг, 0,625 ммоль, синтез соединения-1 сообщался в боковую цепь-7) в смеси ТГФ:Н₂O (4:1) (10 мл) добавляли гидроксид лития (26 мг, 0,625 ммоль) при 0 °С, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления органических летучих веществ, добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя 20% этилацетатом в петролейном эфире, и получали 2,2-диметил-4-оксо-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-овую кислоту (боковая цепь-8, 70 мг, 0,239 ммоль, 38%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 40% этилацетат в петролейном эфире. R_f: 0,40.

Боковая цепь-9

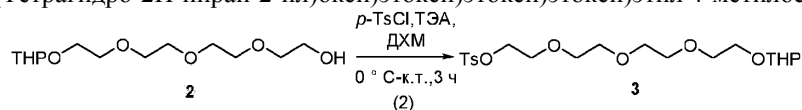


2-(2-(2-(2-((Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)этан-1-ол (2)



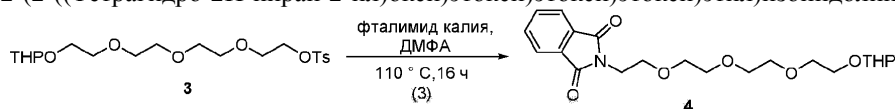
К перемешиваемому раствору 2,2'-((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-1-ола) 1 (10 г, 51,546 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли дигидропиран (2,8 мл, 30,6 ммоль) и п-толуолсульфокислоту (979 мг, 5,154 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь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

2-(2-(2-(2-((Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)этил 4-метилбензолсульфонат (3)



К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)этан-1-ола 2 (1 г, 4,27 ммоль) в DXM (20 мл) добавляли Et₃N (0,8 мл, 5,55 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорид (1,05 г, 5,55 ммоль) при 0 °С, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали ледяной водой (2×20 мл), раствором NaHCO₃ (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии и элюировали 50% этилацетатом в гексанах, получая 2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)этил 4-метилбензолсульфоната 3 (1 г, 2,31 ммоль, 54% выход) в виде бледно-коричневой жидкости. Система ТСХ: 100% этилацетат - R_f: 0,50; ЖХМС: m/z=455,39 (M+Na)⁺.

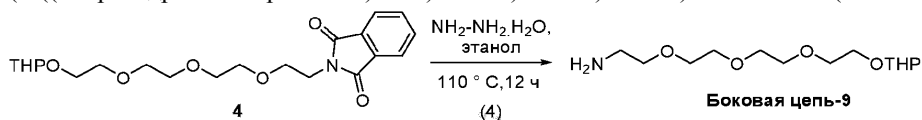
2-(2-(2-(2-((Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)этил изоиндолин-1,3-дион (4)



К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)этил

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

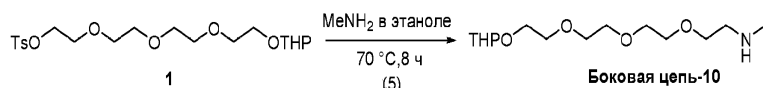
2-(2-(2-(2-((Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этан-1-амин (боковая цепь-9)



К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)изоиндолин-1,3-диона 4 (400 г, 0,98 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли гидразингидрат (3 мл) и перемешивали при 110°C в течение 12 ч. После завершения реакции, по ТСХ, к реакционной смеси добавляли толуол (10 мл), образующиеся два слоя и разделяли. Тoluольный слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая 2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этан-1-амин (боковая цепь-9, 150 мг, 0,541 ммоль, 55%) в виде коричневой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f: 0,20.

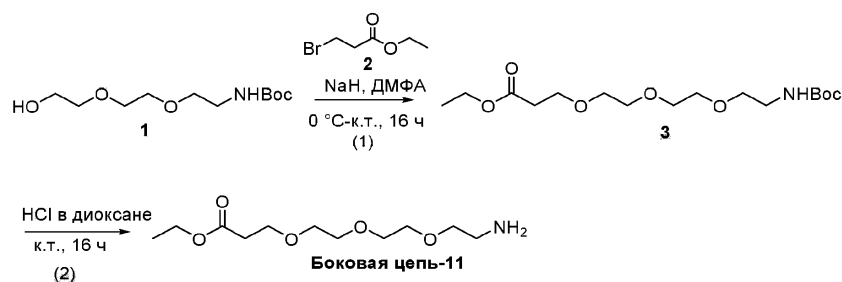
Боковая цепь-10.

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

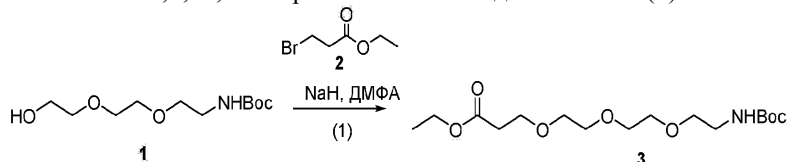


К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната 1 (500 мг, 1,15 ммоль, синтез соединение-1 сообщался в боковую цепь-9), в герметичной ампуле добавляли 33% MeNH₂ в этаноле (5 мл) при комнатной температуре, затем перемешивали при 60°C в течение 12 ч. После завершения реакции, по ТСХ, удаляли органические растворители, к остатку добавляли раствор бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали 10% метанолом в дихлорметане (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали, получая N-метил-2-(2-(2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этан-1-амин (боковая цепь-10, 150 мг, 0,515 ммоль, 44%) в виде коричневой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f: 0,20.

Боковая цепь-11



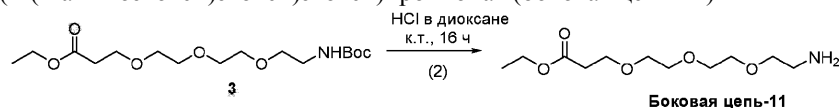
Этил-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагептадекан-17-оат (3)



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

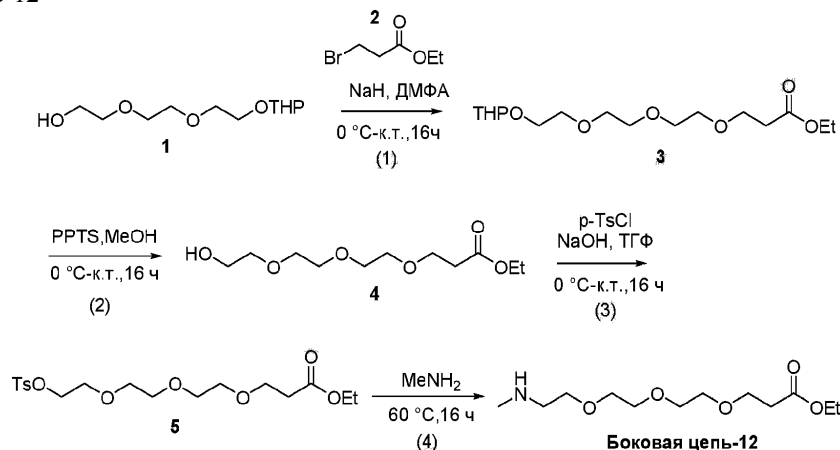
эфире. R_f 0,50. Полученная масса: $m/z=372,15$ ($M+Na$)⁺.

Этил 3-(2-(2-(2-аминоэтокс)этокс)этокс)пропионат (боковая цепь-11)

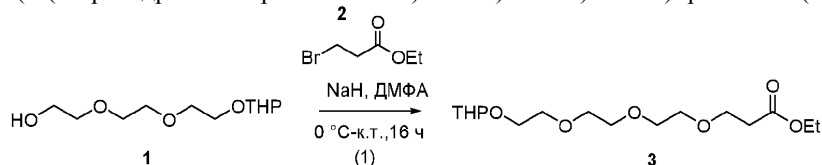


К перемешиваемому раствору этил-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагептадекан-17-оата 3 (310 мг, 0,888 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl в диоксане (4М, 3 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере аргона. Органические растворители отгоняли и остаток совместно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

Боковая цепь-12

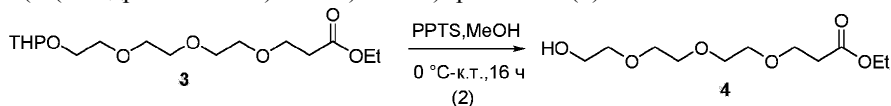


Этил 3-(2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокс)этокс)этокс)пропионат (3)



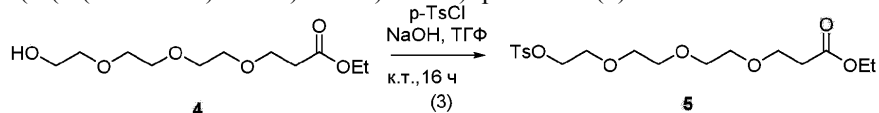
К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокс)этокс)этанола 1 (синтез соединения-1 сообщался в боковую цепь-5) (5 г, 21,367 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли NaH (1,3 г, 53,417 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Этил 3-бромпропаноат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

Этил 3-(2-(2-(2-гидроксиэтокс)этокс)этокс)пропионат (4)



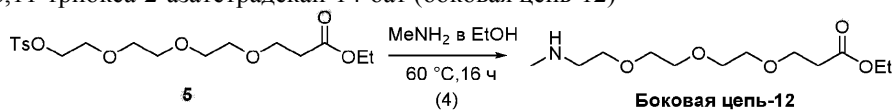
К перемешиваемому раствору этил 3-(2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокс)этокс)этокс)пропионата 3 (1 г, 2,994 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридиния (376 мг, 1,497 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном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

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



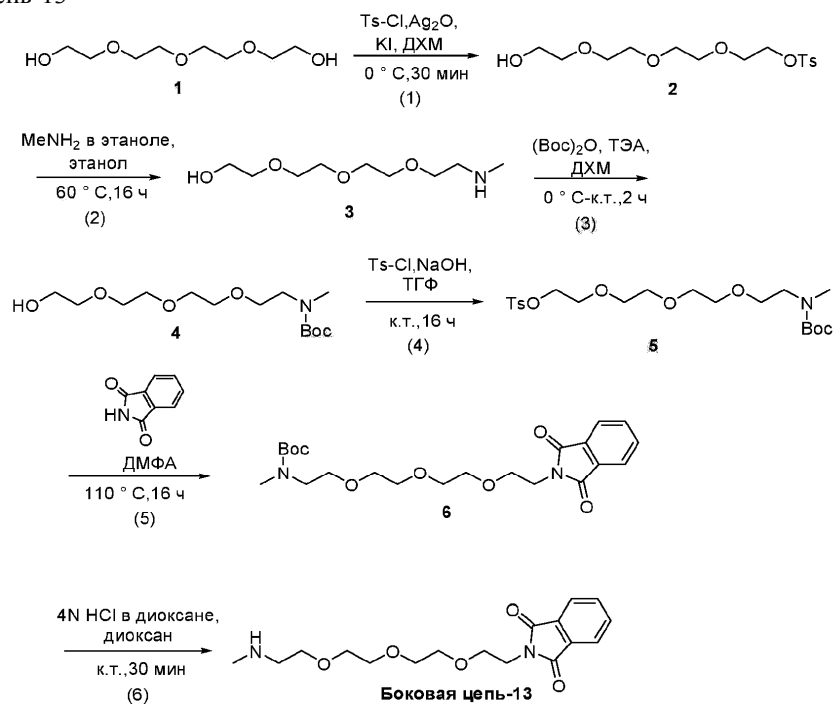
К перемешиваемому раствору этил 3-(2-(2-(2-гидроксиэтокс)этокс)этокс)пропионата 4 (580 мг, 2,32 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaOH (186 мг, 4,64 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем охлаждали до 0°C, к реакционной смеси добавляли п-толуолсульфонилхлорид (530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

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



Этил 3-(2-(2-(2-(тозилокси)этокс)этокс)этокс)пропионат 5 (750 мг, 1,856 ммоль) помещали в герметичную ампулу, растворяли в этаноле (5 мл) и 33% MeNH₂ в этаноле (0,9 мл, 9,282 ммоль) добавляли при комнатной температуре, затем перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, летучие вещества удаляли при пониженном давлении, добавляли воду (50 мл) и подкисляли 1н. HCl до pH 2. Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл), экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая боковую цепь-12 (200 мг, 0,7604 ммоль, 41%) в виде красновато-коричневой липкой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f 0,10.

Боковая цепь-13



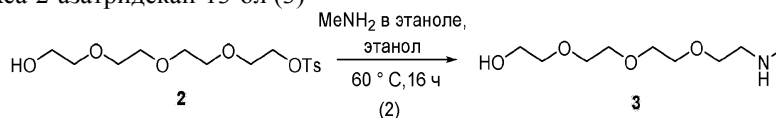
2-(2-(2-(2-Гидроксиэтокс)этокс)этокс)этил 4-метилбензолсульфонат (2)



К перемешиваемому раствору 2,2'-((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-1-ола) 1 (2 г, 10,30 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли оксид серебра (3,5 г, 15,46 ммоль), п-толуолсульфонилхлорид (2,3 г, 12,37 ммоль), йодид калия (342 мг, 2,06 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После израсходования исходного вещества смесь фильтровали через слой целита и слой несколько раз промывали ДХМ. Фильтрат промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии и элюировали 3% метанолом в дихлорметане получая 2-(2-(2-(2-гидроксиэтокс)этокс)этокс)этил 4-метилбензолсульфонат (2).

гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната 2 (2,6 г, 7,471 ммоль, выход 72%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f: 0,50; ЖХМС: m/z=371,19 (M+Na)⁺.

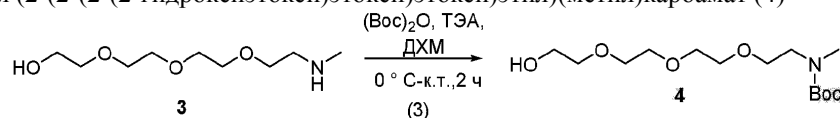
5,8,11-Триокса-2-азатридекан-13-ол (3)



В герметичной ампуле к перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(2-гидроксиэтокс)этокс)этокс)этил 4-метилбензолсульфоната 2 (600 мг, 1,724 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли 33% MeNH₂ в этаноле (0,8 мл) (267 мг, 8,62 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, органические растворители выпаривали (10 мл), получая 5,8,11-триокса-2-азатридекан-13-ол 3 (650 мг, 3,14 ммоль, неочищенный) в виде бесцветной липкой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f: 0,20;

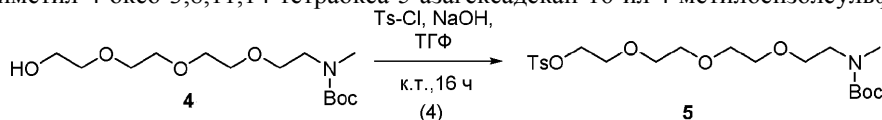
Полученная масса: $m/z=208,15$ (M+H)⁺.

трет-Бутил (2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)(метил)карбамат (4)



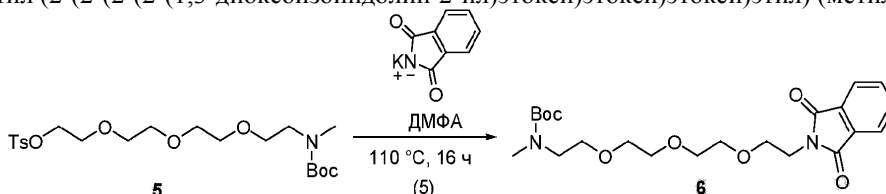
К перемешиваемому раствору 5,8,11-триокса-2-азатридекан-13-ола 3 (2,9 г, 14,09 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли триэтиламин (3,8 мл, 28,01 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (3,2 мл, 14,09 ммоль) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали ледяной водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на 100-200 силикагеле силикагеле, элюируя 5% метанолом в дихлорметане получая трет-бутил (2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)(метил)карбамата 4 (1,8 г, 5,863 ммоль, 42% выход) в виде бледно-коричневой жидкости. Система ТСХ: 100% этилацетат - R_f: 0,50; ЖХМС: m/z=330,04 (M+Na)⁺.

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



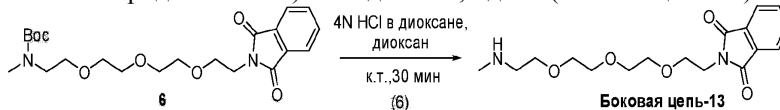
К перемешиваемому раствору трет-бутил (2-(2-(2-(2-гидроксизтокси)этоксизтокси)этил)(метил)карбамата 4 (1,85 г, 6,026 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли гидроксид натрия (485 мг, 12,052 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорид (1,63 г, 7,231 ммоль) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16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

трет-Бутил (2-(2-(2-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)этокси)этокси)этил) (метил)карбамат (6)



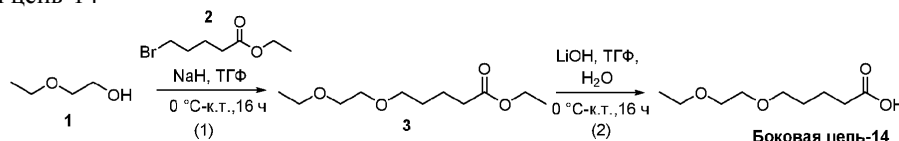
К перемешиваемому раствору 2,2,5-триметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-ил 4-метилбензолсульфоната 5 (2,5 г, 5,423 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли фталимид калия (1,3 г, 7,049 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли диэтиловый эфир (100 мл) и перемешивали в течение 15 мин, фильтровали. Фильтрат промывали 1 М раствором NaOH (50 мл), водой (100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил (2-(2-(2-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)этокси)-этокси)этил)(метил)карбамат 6 (1,65 г, 3,784 ммоль, неочищенный) в виде бледно-коричневой липкой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире. R_f: 0,50; ЖХМС: m/z=459,45 (M+Na)⁺.

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

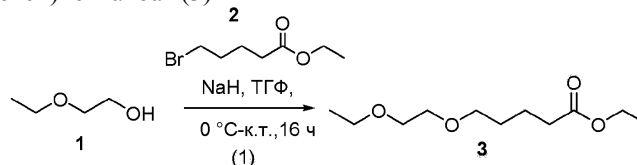


К перемешиваемому раствору трет-бутил (2-(2-(2-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)этокси)этил)(метил)карбамата 6 (1,55 г, 3,555 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (5 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, к неочищенному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

Боковая цепь-14

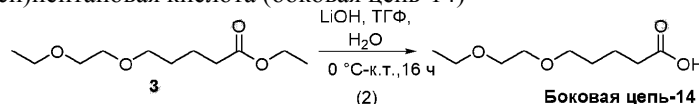


Этил 5-(2-этоксизтокси)пентаноат (3)



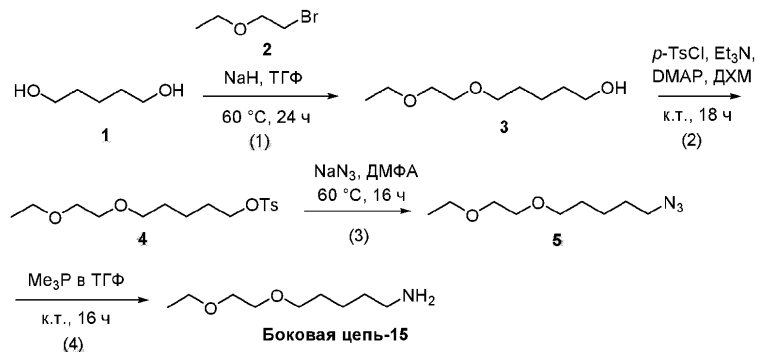
К перемешиваемому раствору 2-этоксизэтанола 1 (500 мг, 5,555 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли NaH (267 мг, 11,11 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Этил 5-бромпентаноат 2 (1,74 г, 8,333 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли к указанной выше реакционной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

5-(2-Этоксизтокси)пентановая кислота (боковая цепь-14)

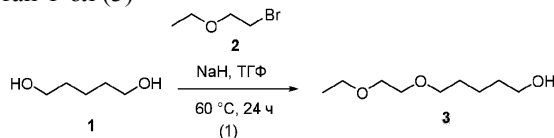


К перемешиваемому раствору этил 5-(2-этоксизтокси)пентаноата 3 (220 мг, 1,009 ммоль) в смеси ТГФ:H₂O (3:1) (4 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (127 мг, 3,027 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления органических летучих веществ, добавляли к неочищенному остатку воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Водный раствор подкисляли насыщенным раствором лимонной кислоты и экстрагировали 10% метанолом в дихлорметане (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая 5-(2-этоксизтокси)пентановую кислоту (боковая цепь-14, 110 мг, 0,5789 ммоль, 57%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в гексане. R_f: 0,10.

Боковая цепь-15

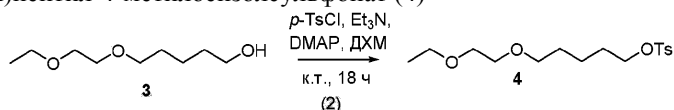


5-(2-Этоксизтоксипентан-1-ол (3)



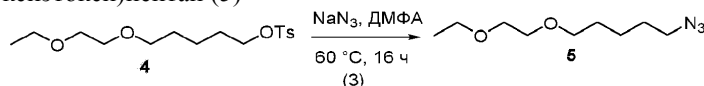
К перемешиваемому раствору пентан-1,5-диола 1 (11 г, 105,76 ммоль) в N, N-диметилформамиде (30 мл) добавляли 60% NaH (4,5 г, 116,34 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. 1-Бром-2-этоксизтан 2 (12 мл, 105,76 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли к вышеуказанной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

5-(2-Этоксизтоксипентил-4-метилбензолсульфонат (4)



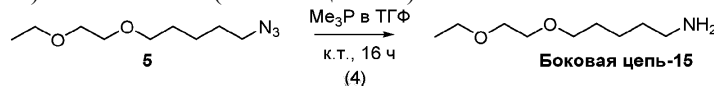
К перемешиваемому раствору 5-(2-этоксизтоксипентан-1-ола 3 (4,6 г, 26,136 ммоль) в ДХМ (45 мл) добавляли триэтиламин (11 мл, 78,40 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Затем охлаждали до 0°C, к реакционной смеси добавляли п-толуолсульфонилхлорид (5,95 г, 31,36 ммоль) и DMAP (31 мг, 0,261 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл) и промывали ледяной водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии и элюировали 35% этилацетатом в петролейном эфире получая 5-(2-этоксизтоксипентил-4-метилбензолсульфоната 4 (3,9 г, 11,81 ммоль, выход 45%) в виде желтой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 50% этилацетат в гексане. R_f: 0,60; ЖХМС: m/z=353,20 (M+Na)⁺.

1-Азидо-5-(2-этоксизтоксипентан (5)



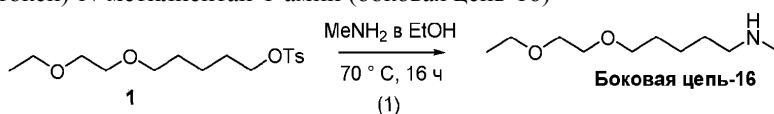
К перемешиваемому раствору 5-(2-этоксизтоксипентил-4-метилбензолсульфоната 4 (1,4 г, 4,242 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли NaN₃ (441 мг, 6,787 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, органические растворители выпаривали, к неочищенному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

5-(2-Этоксизтоксипентан-1-амин (боковая цепь-15)



К перемешиваемому раствору 1-азидо-5-(2-этоксизтоксипентана 5 (840 мг, 4,179 ммоль) в тетрагидрофуране: H₂O (4: 1) (10 мл) добавляли 1 М Р(Ме)₃ в ТГФ (8,3 мл, 8,358 ммоль) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, органические растворители выпаривали досуха, и 5-(2-этоксизтоксипентан-1-амин (боковая цепь-15, 1,1 г, неочищенная) получали в виде жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f: 0,10; ЖХМС: m/z=176,18 (M+H)⁺.

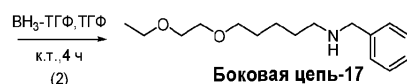
5-(2-Этоксизтоксипентил-N-метилпентан-1-амин (боковая цепь-16)



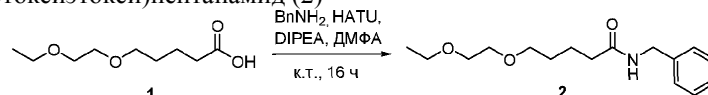
Раствор 5-(2-этоксизтоксипентил-4-метилбензолсульфоната 1 (синтез соединения-1 сообщался в боковой цепи-15) (3 г, 9,090 ммоль) в 1М растворе метиламина в этаноле (70 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь упаривали и разбавляли этилацетатом (150 мл). Органический слой подщелачивали добавлением триэтиламина, воды и экстрагировали

ли этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая 5-(2-этоксиэтокси)-N-метилпентан-1-амин (боковая цепь-16, 1,6 г, 8,465 ммоль, неочищенный) в виде маслянистой жидкости коричневого цвета. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане/триэтиламин - R_f : 0,20. Полученная масса: $m/z=190$ ($M+H$)⁺.

Боковая цепь-17

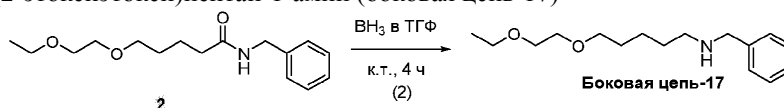


N-бензил-5-(2-этоксиэтокси)пентанамид (2)



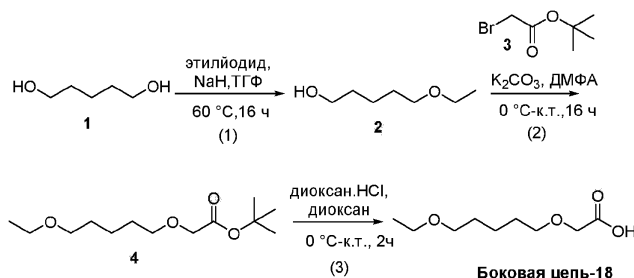
К перемешиваемому раствору 5-(2-этоксиэтокси)пентановой кислоты 1 (синтез соединения-1 сообщался в боковую цепь-14) (500 мг, 2,64 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,4 мл, 7,9 ммоль), HATU (2 г, 5,28 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли бензиламин (420 мг, 3,96 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, к реакционной смеси добавляли ледяную воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии и элюировали 25% этилацетатом в петролейном эфире получая N-бензил-5-(2-этоксиэтокси)пентанамид 2 (400 мг, 1,43 ммоль, 54% выход) в виде бледно-желтой жидкости, Система ТСХ: 50% этилацетат в гексане. R_f : 0,40; ЖХМС: $m/z=280,39$ ($M+H$)⁺.

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

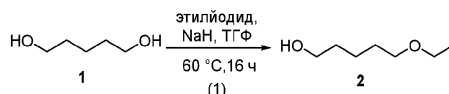


К перемешиваемому раствору N-бензил-5-(2-этоксиэтокси)пентанамид 2 (400 мг, 1,43 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 1 М раствор борана в ТГФ (5,7 мл, 5,73 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции, по ТСХ, избыток борана осторожно гасили 1 мл метанола, ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над Na_2SO_4 , выпаривали при пониженном давлении, получая N-бензил-5-(2-этоксиэтокси)пентан-1-амин (боковая цепь-17, 300 мг, 1,13 ммоль, 79% выход) в виде светло-желтой жидкости. Система ТСХ: 50% этилацетат в гексане. R_f : 0,50; ЖХМС: $m/z=288,14$ ($M+Na$)⁺.

Боковая цепь-18



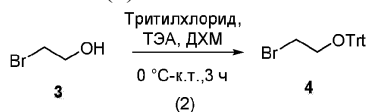
5-Этоксипентан-1-ол (2)



К перемешиваемому раствору пентан-1,5-диола 1 (500 мг, 4,807 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли NaN (115 мг, 4,807 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Этилиодид (740 мг, 4,807 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли к вышеуказанной реакционной смеси при 0°C и перемешивали при 60°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакцию останавливали ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном

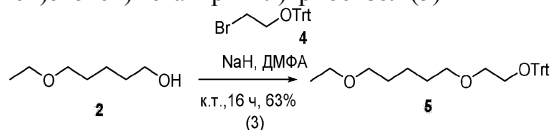
виде маслянистой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире. R_f : 0,50. Полученная масса: $m/z=133,36$ ($M+H$)⁺.

((2-Бромэтокси)метантритил)трибензол (4)



К перемешиваемому раствору 2-бромэтан-1-ола 3 (7 г, 56 ммоль) в ДХМ (175 мл) добавляли триэтиламин (15,5 мл, 112 ммоль) и тритилхлорид при 0°C и перемешивали при комнатной температуре 3 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на 100-200 силикагеле, элюируя 5% этилацетатом в петролейном эфире, получая ((2-бромэтокси)метантритил)трибензола 4 (4,5 г, 12,295 ммоль, выход 22%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 10% этилацетат в петролейном эфире. R_f : 0,60; ЖХМС: $m/z=367,24$ ($M+H$)⁺.

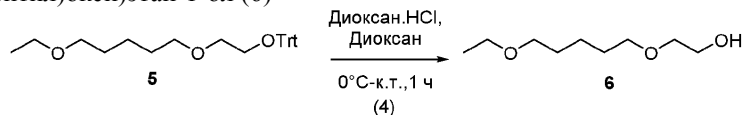
((2-((5-Этоксипентил)окси)этокси)метантритил)трибензол (5)



К перемешиваемой суспензии NaH (568 мг, 23,67 ммоль) добавляли раствор 5-этоксипентан-1-ола 2 (1,25 г, 9,469 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем ((2-бромэтокси)метантритил)трибензол 4 (4,5 г, 12,31 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли к вышеуказанной реакционной смеси при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере аргона. Реакцию останавливали ледяной водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматогией на 100-200 силикагеле, элюируя 5% этилацетатом в петролейном эфире, получая ((2-((5-этоксипентил)окси)этокси)метантритил)трибензол 5 (2,5 г, 5,980 ммоль, 63% выхода) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

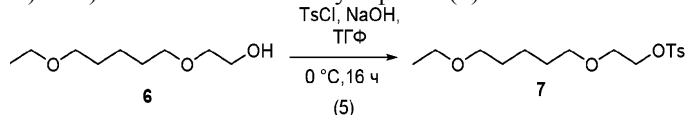
Система ТСХ: 5% этилацетат в петролейном эфире. R_f : 0,40; ЖХМС: $m/z=441,46$ ($M+\text{Na}$)⁺.

2-((5-Этоксипентил)окси)этан-1-ол (6)



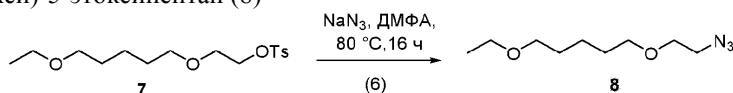
К перемешиваемому раствору ((2-((5-этоксипентил)окси)этокси)метантритил)трибензола 5 (12 г, 28,70 ммоль) в диоксане (60 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 24 мл) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли воду (50 мл), подщелачивали раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на 100-200 силикагеле, элюируя 70% этилацетатом в петролейном эфире, получая 2-((5-этоксипентил)окси)этан-1-ол 6 (4,4 г, 25,0 ммоль, выход 88%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 50% этилацетат в петролейном эфире. R_f : 0,30. Полученная масса: $m/z=177,22$ ($M+H$)⁺.

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



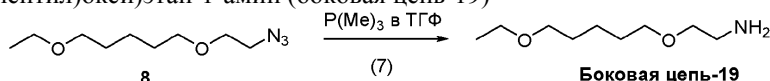
К перемешиваемому раствору 2-((5-этоксипентил)окси)этан-1-ола 6 (3 г, 17,04 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaOH (1,3 г, 34,09 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорид (3,8 г, 20,45 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества реакцию останавливали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

1-(2-Азидоэтокси)-5-этоксипентан (8)



К перемешиваемому раствору 2-((5-этоксипентил)окси)этил-4-метилбензолсульфоната 7 (3,5 г, 10,60 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaN_3 (1,1 г, 16,96 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакцию останавливали водой (200 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя 15% этилацетатом в петролейном эфире, получая 1-(2-азидоэтокси)-5-этоксипентан 8 (1,95 г, 9,702 ммоль, 92%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 20% этилацетат в петролейном эфире. R_f : 0,50.

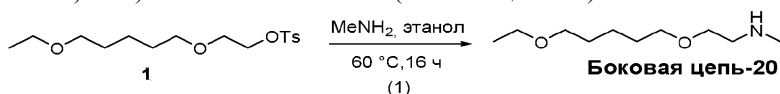
2-((5-Этоксипентил)окси)этан-1-амин (боковая цепь-19)



К перемешиваемому раствору 1-азидо-5-(2-этоксизтокси)пентана 8 (900 мг, 4,477 ммоль) в тетрагидрофуране: H_2O (4: 1) (12,5 мл) добавляли 1 М $\text{P}(\text{Me})_3$ в ТГФ (8,9 мл, 8,955 ммоль) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, органические растворители выпаривали, к остатку добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-(2-этоксизтокси)пентан-1-амин (боковая цепь-19, 240 мг, 1,317 ммоль, неочищенный) в виде бледно-желтой маслянистой жидкости. Система ТСХ: 5% метанол в дихлорметане. R_f : 0,10. Полученная масса: $m/z=176,31$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Боковая цепь-20.

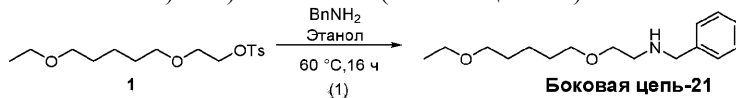
2-((5-Этоксипентил)окси)-N-метилэтан-1-амин (боковая цепь-20)



К перемешиваемому раствору 2-((5-этоксипентил)окси)этил-4-метилбензолсульфоната 1 (синтез соединения-1 сообщался в боковую цепь-19) (1 г, 3,030 ммоль) в этаноле (3 мл) в герметичной ампуле добавляли MeNH_2 в этаноле (1М, 5 мл) при комнатной температуре, затем перемешивали в герметичной ампуле при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, упаривали органические растворители. К неочищенному продукту добавляли воду (10 мл), подкисляли раствором HCl (6 н., 50 мл) и промывали дихлорметаном (2×100 мл). Водный слой подщелачивали раствором NaOH (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая 2-((5-этоксипентил)окси)-N-метилэтан-1-амин (боковая цепь-20, 240 мг, 1,269 ммоль, 41%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 70% этилацетат в петролейном эфире - R_f : 0,10. Полученная масса: $m/z=190,18$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

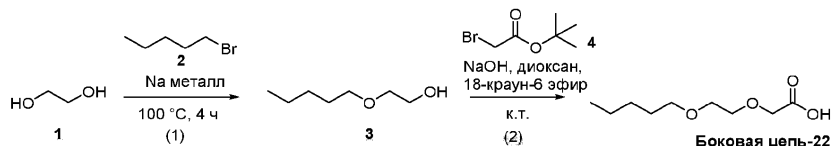
Боковая цепь-21.

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

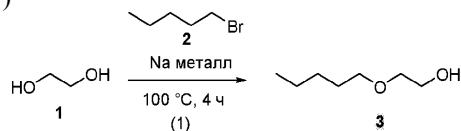


К перемешиваемому раствору 2-((5-этоксипентил)окси)этил-4-метилбензолсульфоната 1 (синтез соединения-1 сообщался в боковой цепи-19) (65 мг, 0,196 ммоль) в этаноле (4 мл) в запаянной ампуле добавляли бензиламин (63 мг, 0,5908 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, упаривали органические растворители, к неочищенному продукту добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая неочищенный N-бензил-2-((5-этоксипентил)окси)этан-1-амин (боковая цепь-21, 95 мг, 0,358 ммоль, неочищенная) в виде бесцветной липкой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f : 0,40; ЖХМС: $m/z=266,29$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Боковая цепь-22

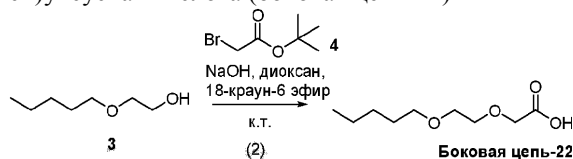


2-(Пентилокси)этан-1-ол (3)



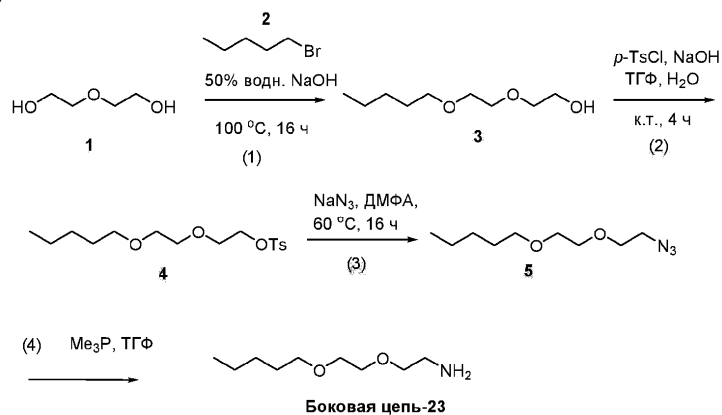
Металлический натрий (0,6 г, 0,025 ммоль) добавляли к этиленгликолю 1 (5 г, 0,083 ммоль) при комнатной температуре и нагревали при 80°C. Затем к реакционной смеси добавляли 1-бромпентан 2 (3,7 г, 0,025 ммоль) при 100°C и реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 4 ч. Смесь фильтровали для удаления неорганических веществ и разбавляли ледяной водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получая 2-(пентилокси)этан-1-ол 3 (2,2 г, 0,0186 ммоль, 55%) в виде желтой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f : 0,5.

2-(2-(Пентилокси)этоксид)уксусная кислота (боковая цепь-22)

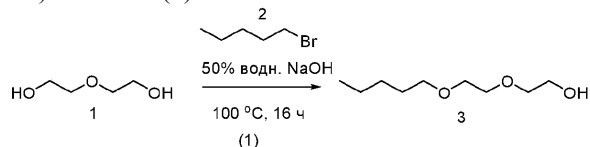


К перемешиваемому раствору 2-(пентилокси)этан-1-ола 3 (500 мг, 4,23 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли NaOH (0,84 г, 21,12 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли трет-бутил-2-бромацетат 4 (1,3 мл, 8,47 ммоль) и 18-краун-6 эфир (25 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Отделенный водный слой подкисляли ($\text{pH} \sim 2$) концентрированной HCl и экстрагировали смесью 10% метанола в дихлорметане (2×100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая чистую 2-(2-(пентилокси)этоксид)уксусную кислоту (боковая цепь-22, 200 мг, 1,05 ммоль, 24% выход) в виде густой коричневой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане - R_f : 0,10.

Боковая цепь-23

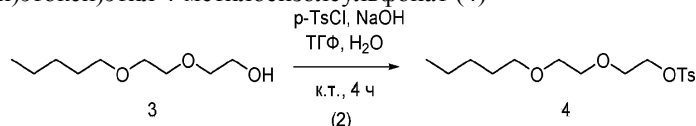


2-(2-(Пентилокси)этоксид)этан-1-ол (3)



К перемешиваемому раствору метил 2,2'-оксибис(этан-1-ола) 1 (10 г, 66,25 ммоль) в 50% водном растворе NaOH (250 мл) добавляли 1-бромпентан 2 и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, к реакционной смеси добавляли воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(2-(пентилокси)этоксид)этан-1-ол 3 (8,4 г, 41,12 ммоль, 72%) в виде коричневой жидкости. Система ТСХ: 100% этилацетат - R_f : 0,50.

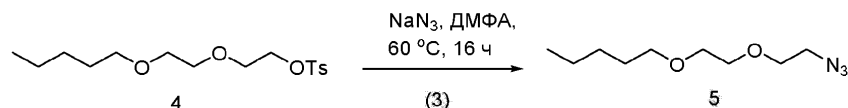
2-(2-(Пентилокси)этоксид)этил 4-метилбензолсульфонат (4)



К перемешиваемому раствору 2-(2-(пентилокси)этоксид)этан-1-ола 3 (4 г, 22,72 ммоль) в ТГФ (30

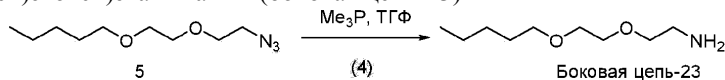
мл) добавляли NaOH (1,8 г, 45,45 ммоль) в воде (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем охлаждали до 0°C, к реакционной смеси добавляли толуолсульфонилхлорид (5,1 г, 27,27 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После израсходования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

1-(2-(2-Азидоэтокси)этокси)пентан (5)



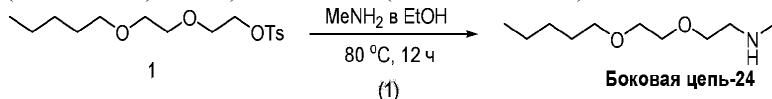
К перемешиваемому раствору 2-(2-(пентилокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната 4 (2 г, 6,06 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли NaN₃ (630 мг, 9,696 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, упаривали органические растворители, к неочищенному раствору добавляли ледяную воду (2 × 50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая 1-(2-(2-азидоэтокси)этокси)пентан 5 (1,1 г, 5,97 ммоль, 91%) в виде коричневой жидкости. Система ТСХ: 50% этилацетат в гексане. R_f : 0,30; ЖХМС: $m/z=202$ (M+H)⁺.

2-(2-(Пентилокси)этокси)этан-1-амин (боковая цепь-23)



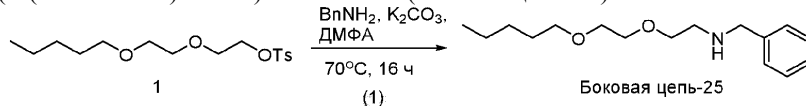
К перемешиваемому раствору 1-(2-(2-азидоэтокси)этокси)пентана 5 (1,1 г, 5,47 ммоль) в ТГФ:Н₂O (4: 1) (10 мл) добавляли P(Me)₃ в ТГФ (1М, 11 мл, 10,94 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, упаривали органические растворители, получая 2-(2-(пентилокси)этокси)этан-1-амин (боковая цепь-23, 1,1 г, 6,285 ммоль, неочищенная) в виде коричневой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f : 0,1.

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



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

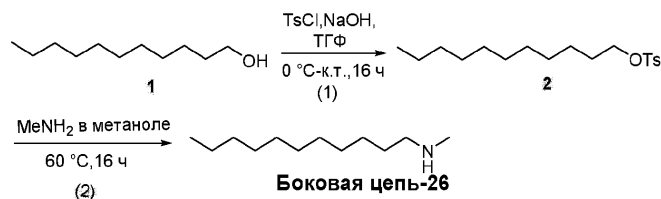
N-бензил-2-(2-(пентилокси)этокси)этан-1-амин (боковая цепь-25)



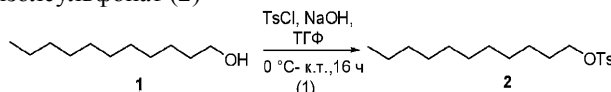
К перемешиваемому раствору 2-(2-(пентилокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната 1 (синтез соединения-1 сообщался в боковой цепи-23) (500 г, 1,515 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли калий карбонат (2 г, 15,15 ммоль) и бензиламин (256 мг, 2,424 ммоль) при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, к реакционной смеси добавляли ледяную воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл).

Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, получая N-бензил-2-(2-(пентилокси)этокси)этан-1-амин (боковая цепь-25, 300 мг, 1,132 ммоль, 74,8% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f : 0,20; ЖХМС: $m/z=266,43$ (M+H)⁺.

Боковая цепь-26

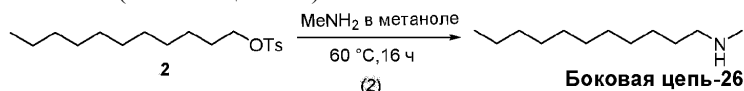


Ундецил-4-метилбензолсульфонат (2)



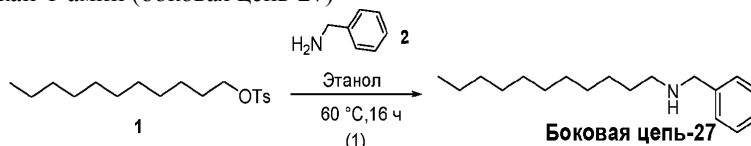
К перемешиваемому раствору ундекан-1-ола 1 (2,0 г, 11,6 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaOH (0,93 г, 23,2 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем охлаждали до 0°C, к реакционной смеси добавляли п-толуолсульфонилхлорид (2,65 г, 13,92 ммоль) и перемешивали при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

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



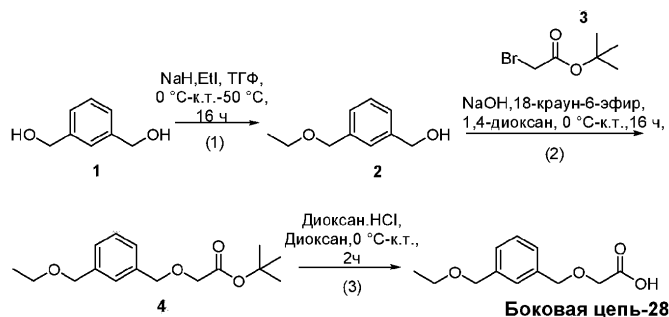
К перемешиваемому раствору ундецил-4-метилбензолсульфоната 2 (600 мг, 1,84 ммоль) в метаноле (2 мл) в герметичной ампуле добавляли 1M MeNH₂ в метаноле (2,5 мл) при комнатной температуре, затем перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, упаривали органические растворители.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

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

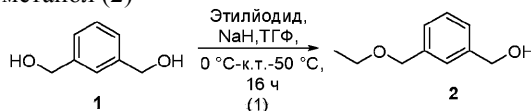


К перемешиваемому раствору ундецил-4-метилбензолсульфоната 1 (синтез соединения-1 сообщался в боковой цепи- 26) (600 мг, 1,84 ммоль) в этаноле (10 мл) в герметичной ампуле добавляли бензиламин (0,6 мл) при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции,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

Боковая цепь-28

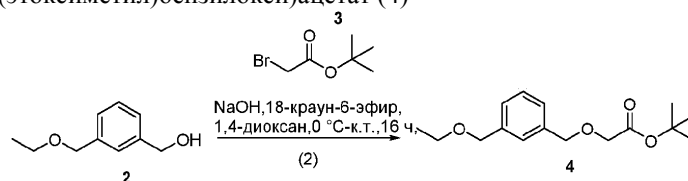


(3-(Этоксиметил)фенил)метанол (2)



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

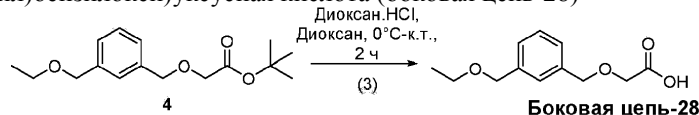
трет-Бутил 2-(3-(этоксиметил)бензилокси)ацетат (4)



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

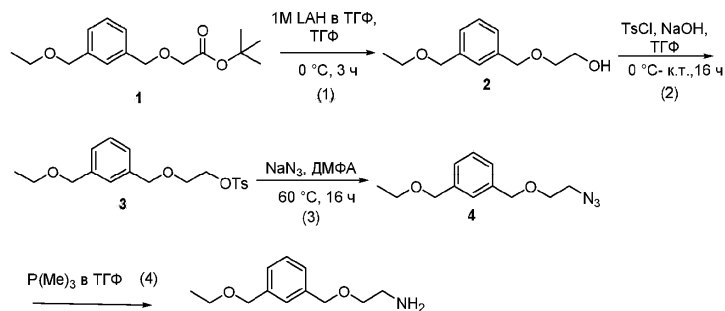
Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем охлаждали до 0 °C, добавляли трет-бутил 2-бромацетат 3 (1,76 г, 9,036 ммоль) и 18-краунэфир (40 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли этилацетатом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

2-(3-(Этоксиметил)бензилокси)уксусная кислота (боковая цепь-28)



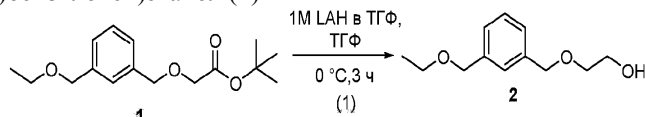
К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(3-(этоксиметил)бензилокси)ацетата 4 (300 мг, 1,0714 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в герметичной ампуле добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (2,5 мл) при комнатной температуре, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, по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

Боковая цепь-29



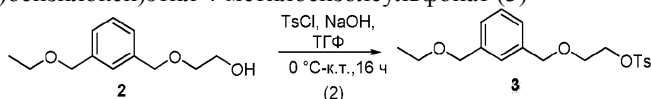
Боковая цепь-29

2-(3-(Этоксиметил)бензилокси)этанол (2)



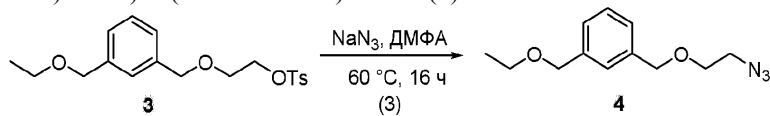
К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(3-(этоксиметил)бензилокси)ацетата 1 (синтез соединения-1 сообщался в боковой цепи-28) (500 мг, 1,7857 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 1 M LiAlH₄ в ТГФ (5,3 мл, 5,357 ммоль) при 0°C в течение 3 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакцию останавливали насыщенным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

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



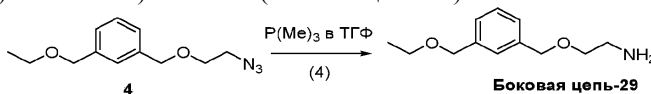
К перемешиваемому раствору 2-(3-(этоксиметил)бензилокси)этанола 2 (1,1 г, 5,23 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли NaOH (0,42 г, 10,47 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем охлаждали до 0°C, к реакционной смеси добавляли п-толуолсульфонилхлорид (1,2 г, 6,28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали ледяной водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле 100-200 меш и элюировали 10% этилацетатом в гексанах, получая 2-(3-(этоксиметил)бензилокси)этил 4-метилбензолсульфонат 3 (1,6 г, 4,39 ммоль, 84% выход) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Система ТСХ: 30% этилацетат в гексане. R_f: 0,70; ЖХМС: m/z=386,98 (M+Na)⁺.

1-(2-Азидэтоксиметил)-3-(этоксиметил)бензол (4)



К перемешиваемому раствору 2-(3-(этоксиметил)бензилокси)этил 4-метилбензолсульфоната 3 (1,7 г, 4,39 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaN₃ (0,48 г, 7,47 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, к неочищенному раствору добавляли воду (2×100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное соединение очищали, промывая н-пентаном (100 мл), получая 1-(2-азидэтоксиметил)-3-(этоксиметил)бензол 4 (1,1 г, 4,68 ммоль, количественно) в виде вязкой жидкости коричневого цвета. Система ТСХ: 30% этилацетат в гексане. R_f: 0,70.

2-(3-(Этоксиметил)бензилокси)этанамин (боковая цепь-29)

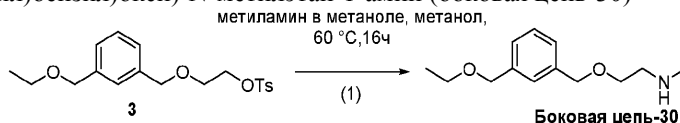


К перемешиваемому раствору 1-(2-азидэтоксиметил)-3-(этоксиметил)бензола 4 (600 мг, 2,564 ммоль) в тетрагидрофуране: H₂O (20 мл) добавляли 1M P(Me)₃ в ТГФ (7,7 мл, 7,69 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, органические растворители выпаривали и неочищенное соединение подвергали совместной перегонке с толуолом (50 мл) получая 2-(3-(этоксиметил)бензилокси)этанамин (боковая цепь-29, 500 мг, 2,39 ммоль, 93%) в виде полутвердого вещества коричневого цвета. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f: 0,20; ЖХМС:

$m/z=210,32$ ($M+H$)⁺.

Боковая цепь-30.

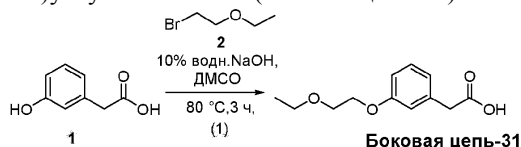
2-((3-(Этоксиметил)бензил)окси)-N-метилэтан-1-амин (боковая цепь-30)



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

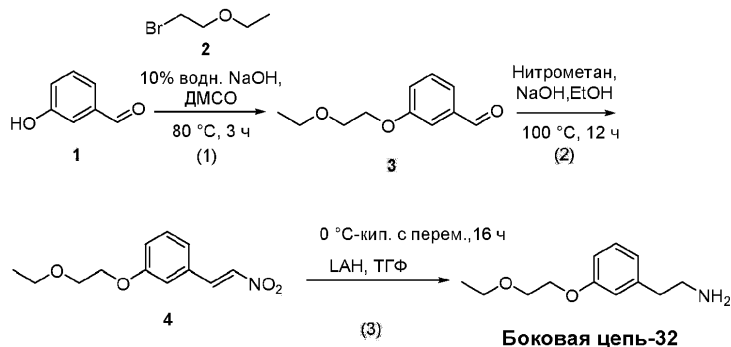
Боковая цепь-31.

2-(3-(2-Этоксизтокси)фенил)уксусная кислота (боковая цепь-31)

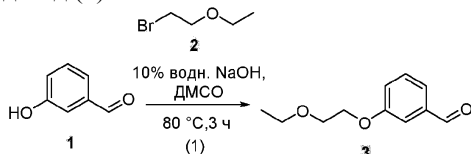


Перемешивали раствор 2-(3-гидроксифенил)уксусной кислоты 1 (2,0 г, 13,157 ммоль) в 10% растворе NaOH (10 мл) и ДМСО (20 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли 1-бром-2-этоксизтан 2 (2,01 г, 13,15 ммоль) к реакционной смеси и перемешивали при 80 °C в течение 3 ч. После израсходования исходного вещества реакцию останавливали 1н. раствором HCl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией (100-200 меш) и элюировали 40% этилацетатом в гексанах, получая 2-(3-(2-этоксизтокси)фенил)уксусную кислоту (боковая цепь-31, 520 мг, 2,32 ммоль, 18%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 100% этилацетат - R_f: 0,60; ЖХМС: $m/z=225,08$ ($M+H$)⁺.

Боковая цепь-32

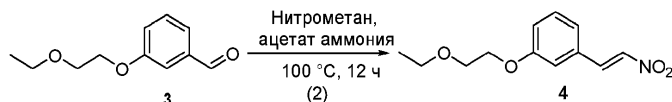


3-(2-Этоксизтокси)бензальдегид (3)



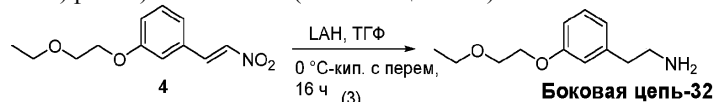
К перемешиваемому раствору 3-гидроксибензальдегида 1 (15 г, 122,9 ммоль) в ДМСО (100 мл) и 10% водном растворе NaOH добавляли 1-бром-2-этоксизтан 2 (34 мл, 307,3 ммоль) в ДМСО (50 мл) по каплям при 80 °C, затем перемешивали при той же температуре в течение 10 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную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

(Е)-1-(2-этоксизтокси)-3-(2-нитровинил)бензол (4)



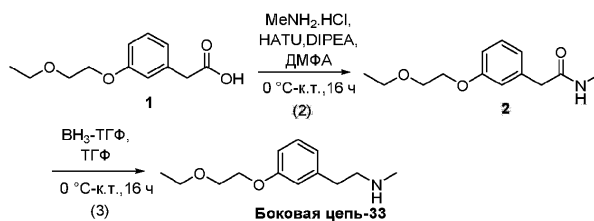
К перемешиваемому раствору 3-(2-этоксизетокси)бензальдегида (200 мг, 1,03 ммоль) в нитрометане (0,55 мл, 10,3 ммоль) добавляли ацетат аммония (88 мг, 1,133 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь разбавляли водой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

2-(3-(2-Этоксизетокси)фенил)этан-1-амин (боковая цепь-32)

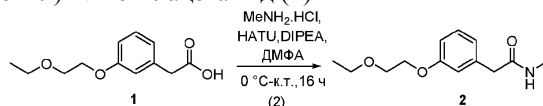


К перемешиваемому раствору (Е)-1-(2-этоксизетокси)-3-(2-нитровинил) бензола 4 (1,25 г, 5,27 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли ЛАН в ТГФ (1 М, 26,3 мл, 26,37 ммоль) при 0°C, затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь разбавляли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

Боковая цепь-33

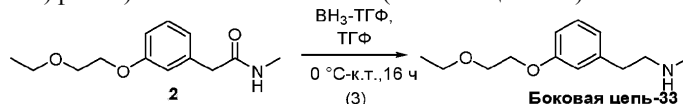


2-(3-(2-Этоксизетокси)фенил)-N-метилацетамид (2)



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

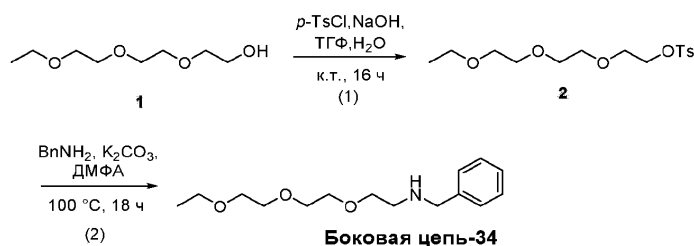
2-(3-(2-Этоксизетокси)фенил)-N-метилэтан-1-амин (боковая цепь-33)



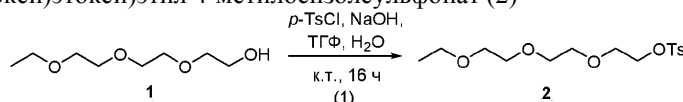
К перемешиваемому раствору 2-(3-(2-этоксизетокси)фенил)-N-метилацетамида 2 (165 мг, 0,696 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли 1М BH₃-ТГФ (2,08 мл, 2,088 ммоль) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакцию останавливали метанолом (20 мл) и органические растворители выпаривали. К неочищенному остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении получая 2-(3-(2-этоксизетокси)фенил)-N-метилэтан-1-амин боковой цепи-33 (125 мг, 0,560 ммоль, неочищенный) в виде красновато-коричневой жидкости. Система ТСХ: 5% метанол в дихлорме-

тане. R_f 0,70.

Боковая цепь-34

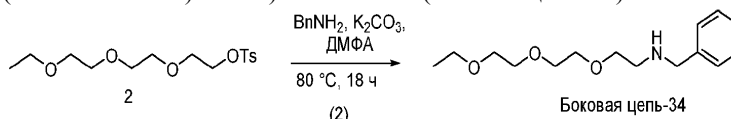


2-(2-(2-Этоксизетокси)этоксизетан-1-ил 4-метилбензолсульфонат (2)



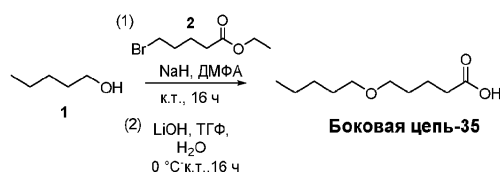
К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-этоксизетокси)этоксизетан-1-ола 1 (8,5 г, 47,69 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли NaOH (3,89 г, 97,415 ммоль) в воде (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем охлаждали до 0°C, к реакционной смеси добавляли п-толуолсульфонилхлорид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

N-бензил-2-(2-(2-этоксизетокси)этоксизетан-1-амин (боковая цепь-34)

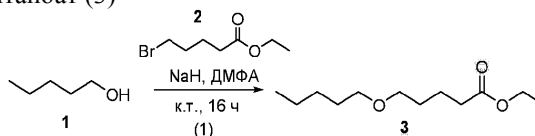


К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-этоксизетокси)этоксизетан-1-ил 4-метилбензолсульфоната 2 (500 г, 1,506 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат калия (2 г, 15,06 ммоль) и бензиламин (273 мг, 2,409 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 80°C в течение 18 ч. После завершения реакции (по ТСХ) к реакционной смеси добавляли ледяную воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 10% метанолом в ДХМ, получая N-бензил-2-(2-(2-этоксизетокси)этоксизетан-1-амин (боковая цепь-34, 500 мг, 0,93 ммоль, 62% выход) в виде желтой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f 0,20.

Боковая цепь-35

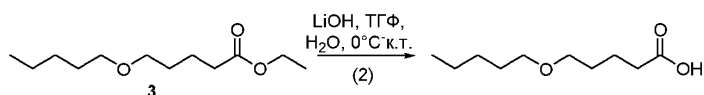


Этил 5-(пентилокси)пентаноат (3)



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

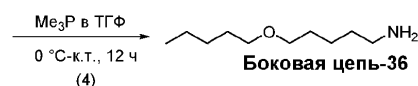
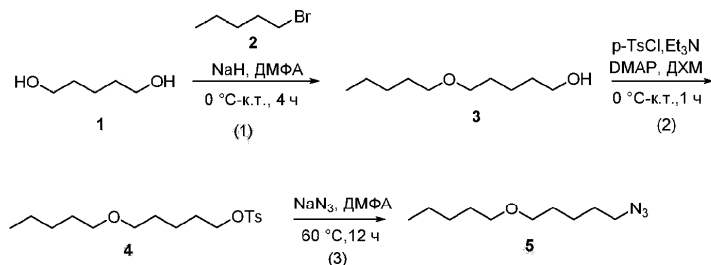
5-(Пентилокси)пентановая кислота (боковая цепь-35)



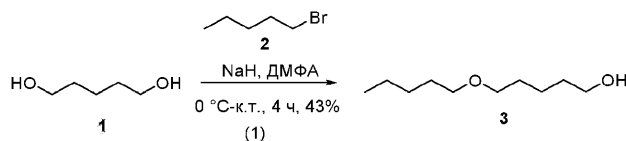
Боковая цепь-35

К перемешиваемому раствору этил 5-(пентилокси)пентаноата (200 мг, 0,92 ммоль) в смеси ТГФ:Н₂O (4:1, 5 мл) добавляли гидроксид лития (88 мг, 3,073 ммоль) при 0°C, и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток промывали эфиром и подкисляли водным 1н. раствором НСl и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток промывали пентаном (2×30 мл), получая боковую цепь-35 (150 мг, 0,797 ммоль, выход 86%) в виде маслянистой жидкости. Система ЖХ: 50% этилацетат в гексане. R_f: 0,10; ЖХМС: m/z=189,21 (M+H)⁺.

Боковая цепь-36

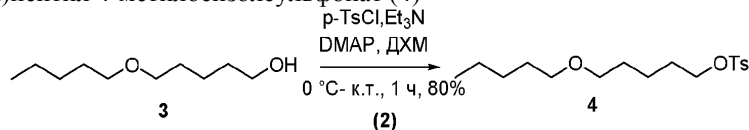


5-(Пентилокси)пентан-1-ол (3)



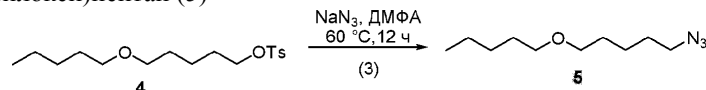
К перемешиваемому раствору пентан-1,5-диола 1 (10 г, 96,153 ммоль) в N, N-диметилформамиде (70 мл) добавляли 60% NaH (4,2 г, 105,768 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор 1-бромпентана (14,5 г, 96,153 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли к указанной выше реакционной смеси при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. После завершения реакцию останавливали водой и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×100 мл) и сушили над Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на 100-200 силикагеле, используя 20% этилацетат в гексане, получая 5-(пентилокси)пентан-1-ол 3 (7 г, 40,23 ммоль, выход 43%) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. Система ЖХ: 50% этилацетат в гексане. R_f: 0,50.

5-(Пентилокси)пентил 4-метилбензолсульфонат (4)



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

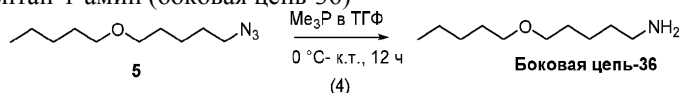
1-Азидо-5-(пентилокси)пентан (5)



К перемешиваемому раствору 5-(пентилокси)пентил-4-метилбензолсульфоната 4 (4,0 г, 12,195

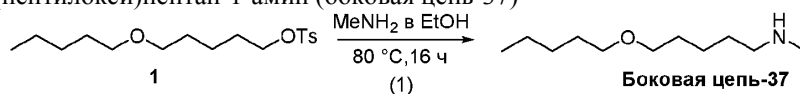
ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaN_3 (1,2 г, 18,292 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, органические растворители выпаривали. К неочищенному остатку добавляли воду (2×200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органический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

5-(Пентилокси)пентан-1-амин (боковая цепь-36)



К перемешиваемому раствору 1-азидо-5-(пентилокси)пентана (5) (2,3 г, 11,55 ммоль) в ТГФ:Н₂О (30 мл) добавляли 1М Р(Ме)₃ в ТГФ (23 мл, 23,11 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции, по ТСХ, упаривали органические растворители, получая 5-(пентилокси)пентан-1-амин (боковая цепь-36, 2,8 г, 16,185 ммоль, неочищенная) в виде маслянистой жидкости. Система ЖХ: 50% этилацетат в гексане. R_f : 0,10.

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



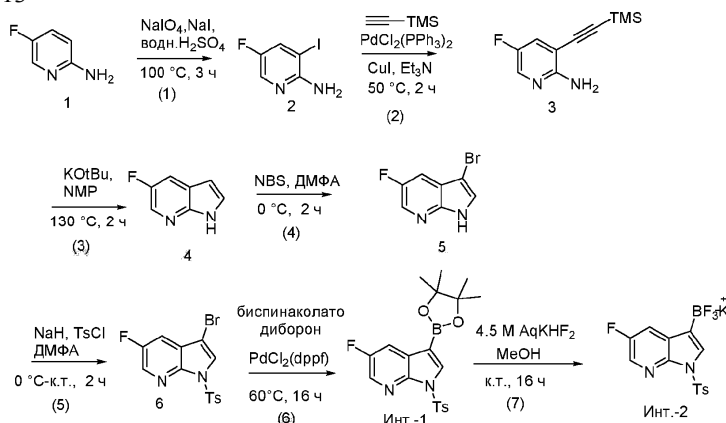
К перемешиваемому раствору 5-(пентилокси)пентил-4-метилбензолсульфоната 1 (синтез соединения-1 описан в боковой цепи-36) (6 г, 18,29 ммоль) в этаноле (20 мл) в герметичной ампуле добавляли 1 М метиламина в этаноле (91 мл, 91,45 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции, по ТСХ, органические растворители выпаривали. К неочищенному остатку добавляли воду (2×200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл).

Органический слой промывали 1%-ным раствором триэтиламина в воде (200 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая N-метил-5-(пентилокси)пентан-1-амин (боковая цепь-37, 2,6 г, 13,90 ммоль, 76%) в виде бледно-желтой маслянистой жидкости. Система ЖХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f : 0,10.

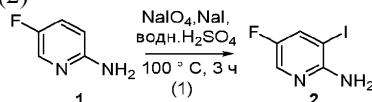
Пример 2. Получение соединений.

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

Интермедиат-013



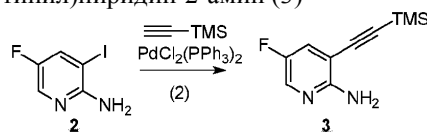
5-Фтор-3-йодпиридин-2-амин (2)



К перемешиваемому раствору 5-фторпиридин-2-амин (1) (10 г, 89,28 ммоль) в 2 М водном растворе H_2SO_4 (150 мл) добавляли мета-периодат натрия (7,5 г, 35 ммоль) при 0°C и нагревали при 100°C. Затем натрия йодид (13,5 г, 89,28 ммоль) в воде (30 мл) добавляли по каплям при той же температуре и выдерживали в течение 3 ч. После израсходования исходного вещества смесь выливали в ледяную воду (300 мл), подщелачивали твердым NaHCO_3 (pH ~ 8) и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенный органический слой промывали раствором тиосульфата натрия (2×200 мл), водой (200 мл), и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия

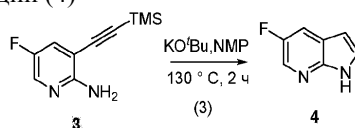
и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией с использованием 100-200 диоксида кремния и элюировали 15-20% этилацетатом в петролейном эфире, получая 5-фтор-3-йодпиридин-2-амин (2) (12 г, 50 ммоль, 56%) в виде коричневого твердого вещества. Система ТСХ: 30% EtOAc в гексане. R_f : 0,5; ЖХМС (ИЭР): m/z 239 $[M+H]^+$.

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



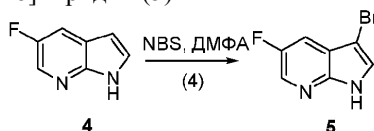
Смесь 5-фтор-3-йодпиридин-2-амин (соединение 2) (12 г, 50 ммоль), триметилсилилэтина (10 мл, 75 ммоль) и триэтиламина (40 мл) в ДМФА (20 мл) дегазировали аргоном в течение 15 мин. Затем добавляли дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II) (350 мг, 0,5 ммоль) и CuI (280 мг, 1,5 ммоль), реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. После израсходования исходного вещества смесь фильтровали через слой целита, тщательно промывали слой этилацетатом. Объединенный фильтрат промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (безводным Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией, используя 100-200 силикагель и элюируя соединение 5-10% этилацетата в петролейном эфире, получая 5-фтор-3-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-амин (3) (8 г, 38 ммоль, 76%) в виде желтой густой жидкости. Система ТСХ: 20% EtOAc в гексане, R_f : 0,4; ЖХМС (ИЭР): m/z 209 $[M+H]^+$.

5-Фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (4)



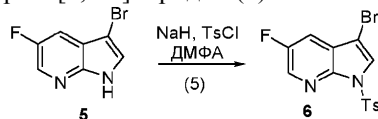
К перемешиваемому раствору 5-фтор-3-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-амин (3) (500 мг, 2,4 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли трет-бутоксид калия (430 мг, 3,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. После завершения реакции, по ТСХ, смесь выливали в насыщенный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

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



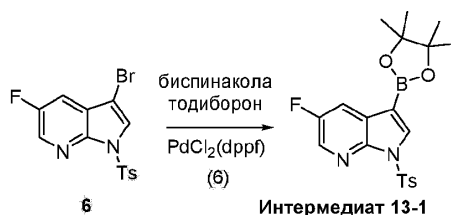
К перемешиваемому раствору 5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (4,5 г, 33 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли NBS (6,4 г, 36 ммоль) порциями при 0°C и перемешивали смесь в течение 2 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл), фильтровали осажденное твердое вещество и сушили в вакууме, получая 3-бром-5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (5) (4,6 г, 21 ммоль, 64%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. Система ТСХ: 20% EtOAc в гексане. R_f : 0,5; ЖХМС (ИЭР): m/z 215 $[M+H]^+$.

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



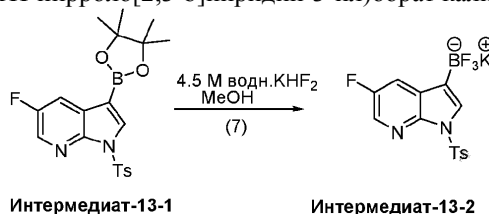
К перемешиваемой суспензии NaH (1,3 г, 34 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли 3-бром-5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин 5 (4,6 г, 21 ммоль) в ДМФА при 0°C. Через 1 ч при той же температуре медленно добавляли раствор *p*-TsCl (5,7 г, 30 ммоль) в ДМФА (20 мл) и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции,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

5-Фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (интермедиат-13-1)



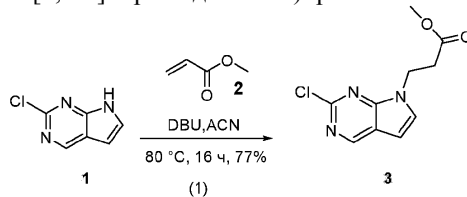
К продуваемому аргоном раствору 3-бром-5-фтор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина **6** (1 г, 2,7 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли биспинакалатодиборон (2 г, 8,1 ммоль), ацетат калия (0,8 г, 8,1 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,2 г, 0,27 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, получая 5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (интермедиат 13-1) (620 мг, 1,49 ммоль, 55% выход) в виде белого твердого вещества. Система ТСХ: 20% EtOAc в гексане. R_f : 0,3; ЖХМС (ИЭР): m/z 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Трифтор(5-фтор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)борат калия (интермедиат-13-2)



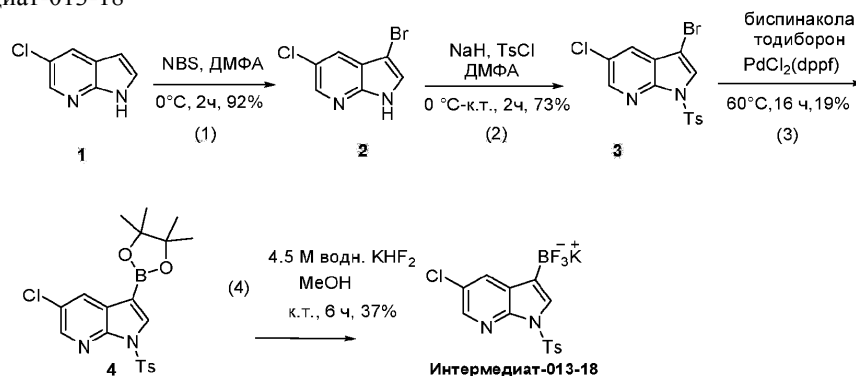
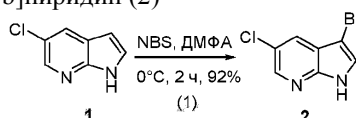
К перемешиваемому раствору 5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (интермедиат-13-1) (36 г, 0,086 моль) в MeOH (100 мл) добавляли 4,5 М KHF_2 (29 г, 0,389 моль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 6 ч. После израсходования исходного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

Метил 3-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)пропаноат

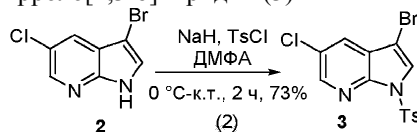


К перемешиваемому раствору 2-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина **1** (1,0 г, 6,51 ммоль) в ACN (8 мл) добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,49 мл, 3,255 ммоль) и метилакрилат (**2**) (0,7 мл, 7,812 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества реакцию останавливали водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, получая метил 3-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)пропаноат **3** (1,2 г, 5,02 ммоль, 77% выход) в виде белого твердого вещества. Система ТСХ: 5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$. R_f : 0,3; ЖХМС (ИЭР): m/z 240,2 $(\text{M}+\text{H})^+$.

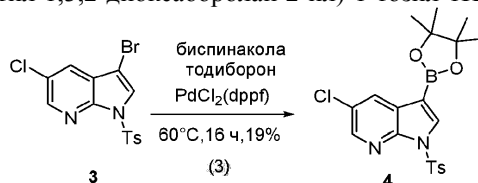
Интермедиат-013-18

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

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

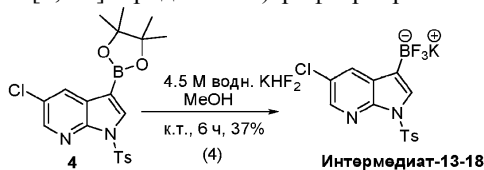
3-Бром-5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (3)

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

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

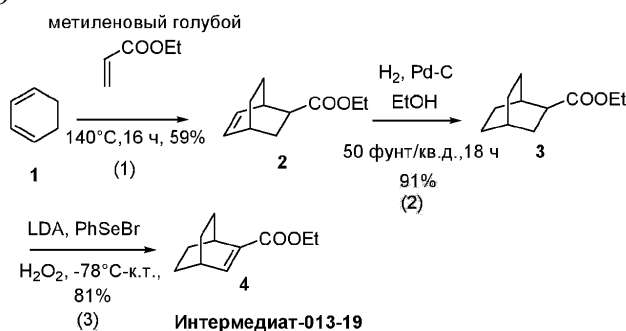
К продуваемому аргоном раствору 3-бром-5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина 3 (2,8 г, 7,29 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли биспинакалатодиборон (3,71 г, 14,58 ммоль), ацетат калия (2,14 г, 21,87 ммоль) и $PdCl_2(dppf)$ (678 мг, 0,729 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, получая 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин 4 (602 мг, 1,39 ммоль, 19% выход) в виде белого твердого вещества. Система ТСХ: 20% EtOAc в гексане. R_f : 0,3; ЖХМС (ИЭР): m/z 432,7 $[M+H]^+$.

(5-Хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)трифторборат калия (интермедиат 13-18)

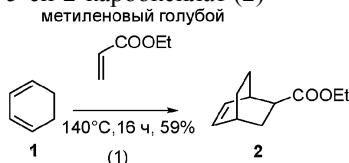


К перемешиваемому раствору 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин 4 (9,0 г, 20,83 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли 4,5 М KHF₂ (7,32 г, 93,74 ммоль) при комнатной температуре в течение 6 ч. После израсходования исходного вещества реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и совместно упаривали с MeOH в течение 3-4 раз. Неочищенное соединение растворяли в ацетоне (100 мл) и фильтровали нерастворенное неорганическое твердое вещество. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение, которое растирали с диэтиловым эфиром до тех пор, пока на ТСХ не исчезло менее полярное пятно. Затем твердое вещество отфильтровывали и сушили, получая (5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)трифторборат калия, интермедиат 13-18 (3,2 г, 7,766 ммоль, 37%) в виде коричневого твердого вещества. Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ. R_f: 0,1; ЖХМС (ИЭР): m/z 351 [M-60]⁺.

Интермедиат-013-19

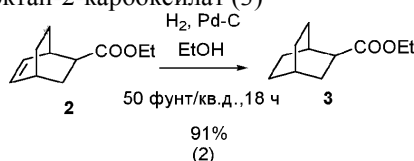


Этил (1R,4R)-бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-карбоксилат (2)



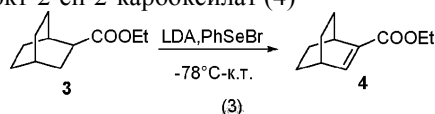
В герметичную пробирку помещали циклогекса-1,3-диен 1 (15,0 г, 187,19 ммоль), этилакрилат (18,74 г, 187,19 ммоль) и метиленовый синий (119 мг, 0,37 ммоль) и смесь нагревали при 140°C в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества, этил (1R,4R)-бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-карбоксилат 2 (20,0 г, 111,11 ммоль, выход 59%) получали путем фракционной перегонки (при температуре 70°C и 0,1 мм рт. ст.) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР соответствует описанному в литературе. Система ТСХ: 5% EA в петролейном эфире. R_f: 0,5.

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



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

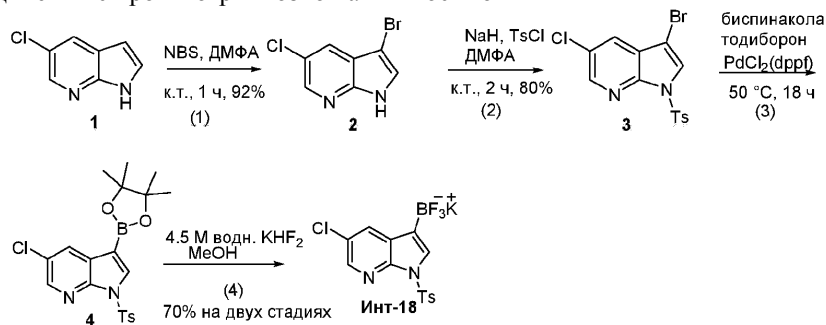
(1S,4S)-этил бицикло[2.2.2]окт-2-ен-2-карбоксилат (4)



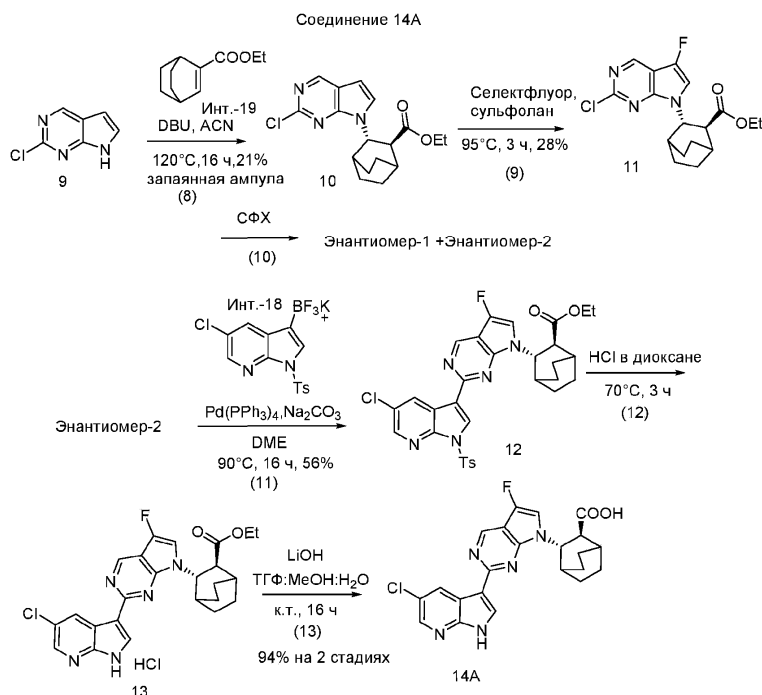
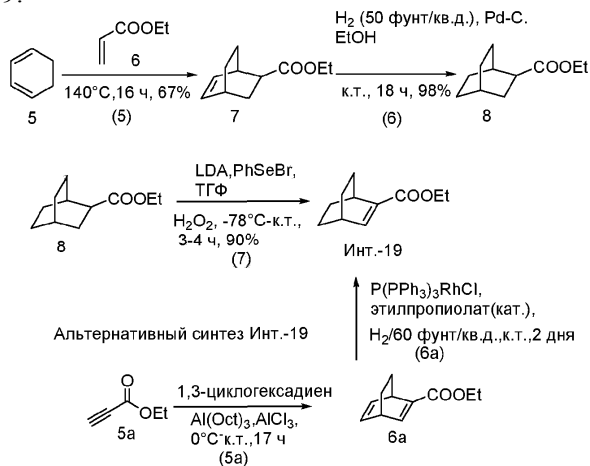
К перемешиваемому раствору свежеперегнанного DIPA (7,68 мл, 54,94 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 2,5 М раствор n-BuLi (в гексане, 19,78 мл, 49,45 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Раствор этил (1S,4S)-бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата 3 (5,0 г, 27,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли при -78°C и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Затем добавляли раствор

PhSeBr (9,724 г, 41,20 ммоль) в ТГФ при -78°C и давали нагреться реакционной смеси до 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли H_2O (35 мл), H_2O_2 (20 мл), и затем AcOH (7,5 мл) при 0°C и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли этилацетатом и разделяли два слоя и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 100-200 силикагелем и элюировали соединение 5-10%-ным этилацетатом в петroleйном эфире получая (1S,4S)-этил бицикло[2.2.2]окт-2-ен-2 карбоксилат 4 (4,02 г, 22,33 ммоль, выход 81%) в виде желтой жидкости. Система ТСХ: 5% EtOAc в петroleйном эфире. R_f : 0,5; ЖХМС (ИЭР): m/z 181,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

Синтез соединений с противогриппозной активностью

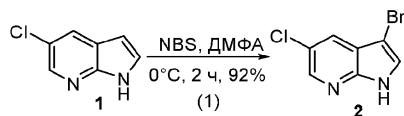


Синтез Инт.-19:



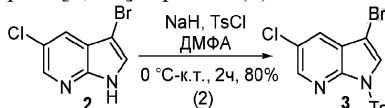
Получение интермедиата-18.

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



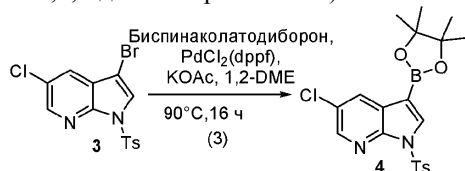
К перемешиваемому раствору 5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (1) (50 г, 0,3289 моль) в ДМФА (200 мл) добавляли N-бромсукцинимид (70,26 г, 0,3947 моль) по порциям при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции, по ТСХ, реакционную смесь выливали в ледяную воду (600 мл) с образованием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

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



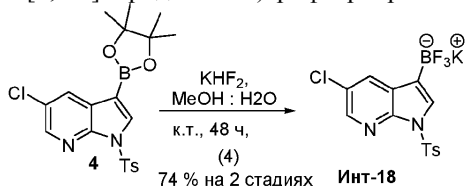
К перемешиваемой суспензии 60% гидрида натрия (5,7 г, 143 ммоль) добавляли 3-бром-5-хлор 1Н пирроло[2,3-*b*]пиридин (2) (30 г, 130 ммоль) в ДМФА (200 мл) при 0°C. Через 1 ч при той же температуре медленно добавляли раствор 4-толуолсульфонилхлорида (37,17 г, 195 ммоль) в ДМФА (100 мл) и перемешивали в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

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



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

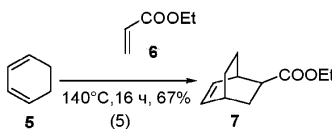
(5-Хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)трифторборат калия (интермедиат-18)



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

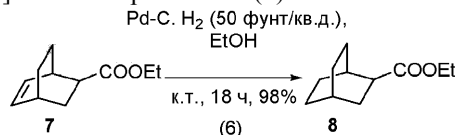
Получение интермедиата-19.

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



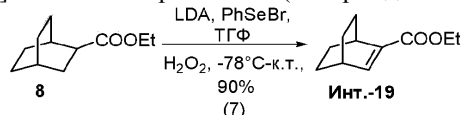
В герметичную ампулу помещали циклогекса-1,3-диен (5) (48,0 г, 600,0 ммоль), этилакрилат 6 (50,0 г, 500,0 ммоль) и метиленовый синий (320 мг, 1,0 ммоль) и смесь перемешивали при 140°C в течение 16 ч. После израсходования исходного вещества, (по ЯМР) реакционную смесь подвергали перегонке (фракционной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

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



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

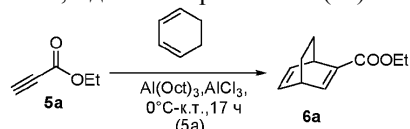
Этил (1S,4S)-бицикло[2.2.2]окт-2-ен-2-карбоксилат (интермедиат-19)



К перемешиваемому раствору свежедистиллированного диизопропиламина (69 мл, 494,5 ммоль) в ТГФ (230 мл) добавляли 2,5 М раствор н-бутиллития (в гексане, 178 мл, 445,05 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 30 мин, затем оставляли нагреваться до 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до -78°C, добавляли раствор этил (1S,4S)-бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (8) (45,0 г, 247,25 ммоль) в ТГФ (45 мл) и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Затем добавляли раствор фенилселенилбромид (75,85 г, 321,42 ммоль) в ТГФ (150 мл) при -78°C и давали нагреться до 0°C и перемешивали в течение 30 мин. После израсходования исходного вещества, по ТСХ, реакцию останавливали насыщенным раствором NH₄Cl (250 мл) и разбавляли этилацетатом (250 мл). Затем органический слой отделяли и переносили в отдельную круглодонную колбу, которую снабжали холодильником и охлаждали до 0°C. Затем добавляли воду (150 мл), пероксид водорода (100 мл), и затем уксусную кислоту (30 мл) при той же температуре очень медленно (наблюдали экзотермичность и вспенивание) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли этилацетатом (2×300 мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200) и элюировали 5-10%-ным этилацетатом в петролейном эфире получая (1S,4S)-этил бицикло[2.2.2]окт-2-ен-2-карбоксилат (интермедиат-19) (40 г, 222 ммоль, выход 90%) в виде желтой жидкости. Система ТСХ: 5% EtOAc в петролейном эфире. R_f: 0,5; ЖХМС (ИЭР): m/z 181,1 (M+H)⁺. Примечание. Также использовали фенилселенилхлорид (1,5 экв.) вместо фенилселенилбромид (1,3 экв.).

Альтернативная схема для интермедиата-19.

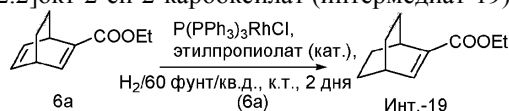
Этил (1R,4S)-бицикло[2.2.2]окта-2,5-диен-2-карбоксилат (7a)



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

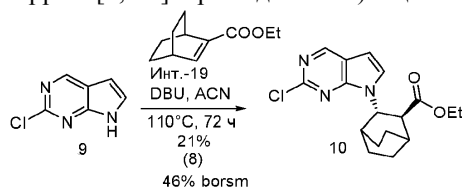
(6a) (2,5 г, 14,04 ммоль) в виде жидкости светло-зеленого цвета.

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



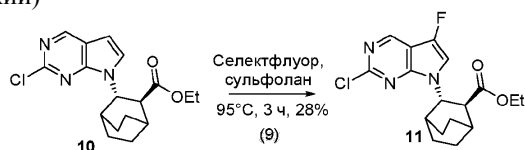
К перемешиваемому раствору этил (1R,4S)-бицикло[2.2.2]окта-2,5-диен-2-карбоксилата (6a) (2,5 г, 14,04 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли катализатор Уилкинсона (60 мг (0,064 ммоль), затем этилпропионат (50 мкл, каталитический) и смесь переносили в гидрогенизатор. Реакционную смесь выдерживали при давлении водорода 60 фунтов на квадратный дюйм при комнатной температуре в течение 2 дней. После завершения реакции; Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали ацетоном. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Данное неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией с использованием SiO_2 (100-200) с элюентом 2-3% этилацетата в гексане, получая этил (1S,4S)-бицикло[2.2.2]окт-2-ен-2-карбоксилат (интермедиат-19) (1,8 г, 10,04 ммоль) в виде бесцветной жидкости.

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



В запаянной ампуле, к раствору 2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина 9 (15,0 г, 97,7 ммоль) в ACN (150 мл) добавляли DBU (14,85 г, 97,7 ммоль) (наблюдалось изменение окраски раствора с прозрачного до бледно-желтого). Затем добавляли (1S,4S)-этилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-2-карбоксилат интермедиат-19 (19,34 г, 107,49 ммоль) при той же температуре и нагревали при 110°C в течение 24 ч. Затем ACN удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром (~100 мл) и фильтровали для отделения непрореагировавшего исходного материала 9, и твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (50 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении и полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией с использованием 100-200 диоксида кремния и элюировали 5% этилацетатом в петролейном эфире, чтобы выделить непрореагировавший исходный материал интермедиат-19 (7 г), и выделить с помощью 15% этилацетата в петролейном эфире требуемый этил-(2S,3S)-3-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат 10 (7 г, 21,02 ммоль, 21%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 40% EtOAc в петролейном эфире. R_f : 0,6; ЖХМС (ИЭР): m/z 334,1 ($M+H$)⁺.

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

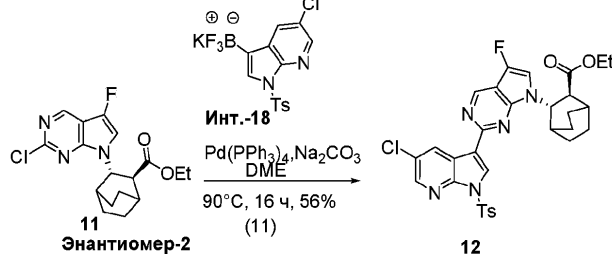


К перемешиваемому раствору этил (2S,3S)-3-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (10) (4 г, 12,00 ммоль) в сульфолане (40 мл) добавляли селекфлуор (5,1 г, 14,4 ммоль) при комнатной температуре в 100 мл круглодонной колбе. Круглодонную колбу погружали в предварительно нагретую масляную баню при 95°C и перемешивали в течение 3 ч. После израсходования исходного вещества, по ТСХ, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), промывали органический слой водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение растворяли в диэтиловом эфире и промывали холодной водой для удаления оставшегося сульфолана. Эфирный слой концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 230-400 диоксида кремния и элюировали соединение 7% этилацетатом в петролейном эфире получая этил (2S,3S)-3-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (11) (1,2 г, 3,41 ммоль, 8%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 20% EtOAc в петролейном эфире. R_f : 0,5; ЖХМС (ИЭР): m/z 352,0 ($M+H$)⁺.

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

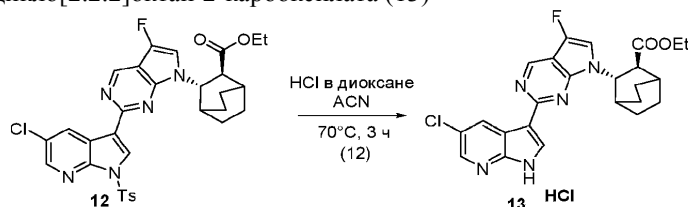


(2S,3S)-этил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (12)



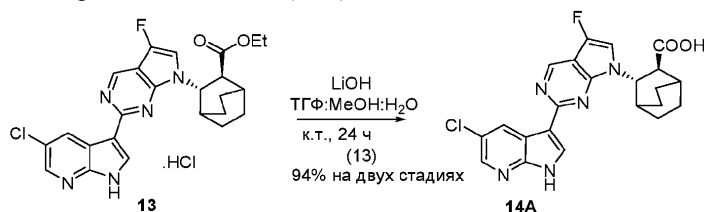
Перемешиваемый раствор (2S,3S)-3-(2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (11) (энантиомер-2) (1,5 г, 4,27 ммоль), интермедиата-18 (3,85 г, 9,39 ммоль) карбоната натрия (2,26 г, 21,35 ммоль) в воде (10 мл) и 1,2-ДМЭ (50 мл) дегазировали аргоном в течение 15 мин.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

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



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

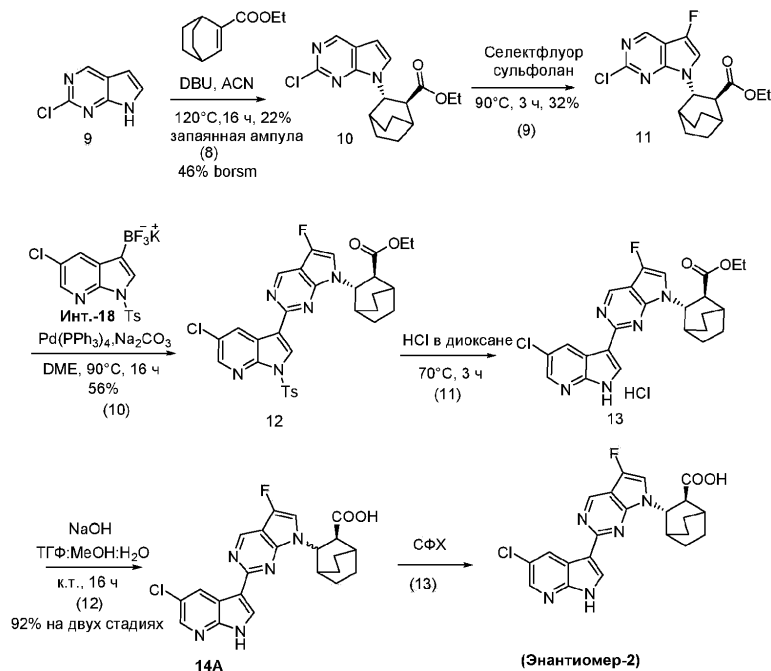
(2S,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновая кислота (14А)



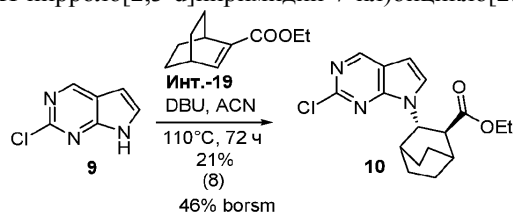
К перемешиваемому раствору гидрохлорида (2S,3S)-этил 3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (13) (2,5 г, 4,97 ммоль) в ТГФ (30 мл) и MeOH (10 мл) добавляли раствор лития гидроксид H₂O (2,08 г, 49,7 ммоль) в воде (10 мл) при 0°C, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и неочищенный продукт разбавляли водой

(10 мл) и подкисляли 6N. HCl, чтобы довести до pH ~3 до образования не совсем белого твердого вещества, фильтровали твердое вещество и промывали водой, сушили на воздухе получая (2S,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиримидин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновую кислоту (2,0 г, 4,55 ммоль, 94% на двух стадиях) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ R_f : 0,5; ЖХМС (ИЭР): m/z 424,14 ($M+H$)⁺.

Энантиомер-2

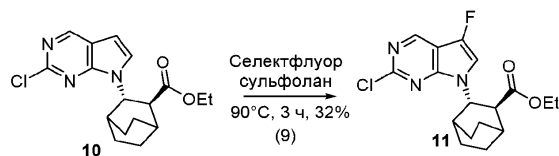


Этил (2S,3S)-3-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (10)



В запаянной ампуле, к раствору 2-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина 9 (15,0 г, 97,7 ммоль) в ACN (150 мл) добавляли DBU (14,85 г, 97,7 ммоль) (наблюдалось изменение окраски раствора с прозрачного до бледно-желтого). Затем добавляли (1S,4S)-этилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-2-карбоксилат интермедиат-19 (19,34 г, 107,49 ммоль) при той же температуре и нагревали при 110°C в течение 24 ч. Затем ACN удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром (~100 мл) и фильтровали для отделения непрореагировавшего исходного материала 9, и твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (50 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении и полученное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией с использованием 100-200 диоксида кремния и элюировали 5% этилацетатом в петролейном эфире, чтобы выделить непрореагировавший исходный материал интермедиат-19 (7 г), и выделить с помощью 15% этилацетата в петролейном эфире требуемый этил-(2S,3S)-3-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат 10 (7 г, 21,02 ммоль, 21%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 40% EtOAc в петролейном эфире. R_f : 0,6; ЖХМС (ИЭР): m/z 334,1 ($M+H$)⁺.

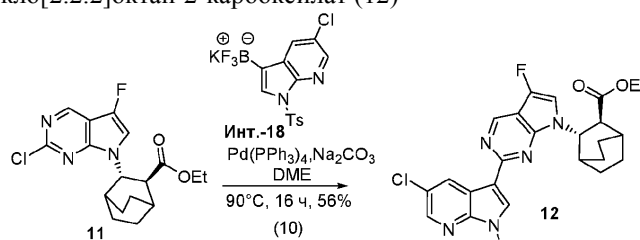
Этил (2S,3S)-3-(2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (11)



К перемешиваемому раствору этил (2S,3S)-3-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил) бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (10) (3 г, 9,00 ммоль) в сульфолане (30 мл) добавляли селектфлуор (3,82 г, 10,8 ммоль) и при комнатной температуре. Реакционную смесь погружали в предварительно нагретую

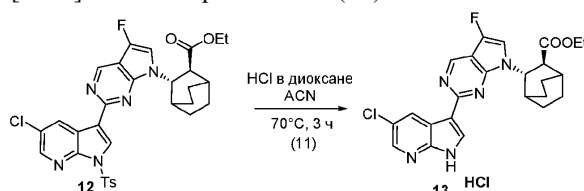
масляную баню и выдерживали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×75 мл), промывали органический слой водой (30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (35 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение фильтровали через небольшой слой диоксида кремния, используя 7-15% EtOAc в петролейном эфире, и неочищенное вещество после концентрирования повторно очищали колоночной хроматографией с использованием 230-400 диоксида кремния и элюировали соединение 7% этилацетатом в петролейном эфире получая этил-(2S,3S)-3-(2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (11) (1,0 г, 2,84 ммоль, 31%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 20% этилацетат в петролейном эфире R_f: 0,5; ЖХМС (ИЭР): m/z 352, 0 (M+H)⁺.

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



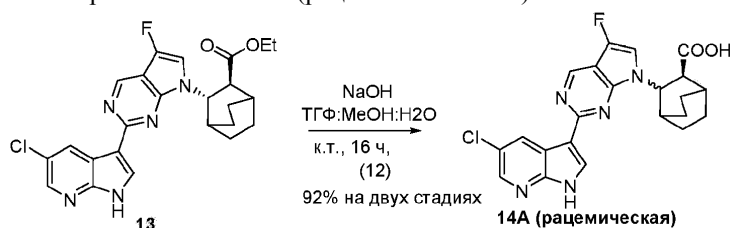
Перемешиваемый раствор (2S,3S)-3-(2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (3) (3 г, 8,54 ммоль), интермедиата-18 (7,747 г, 18,8 ммоль) и карбоната натрия (4,52 г, 42,73 ммоль) в воде (25 мл) и 1,2-DME (100 мл) дегазировали аргоном в течение 15 мин. Затем добавляли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

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



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

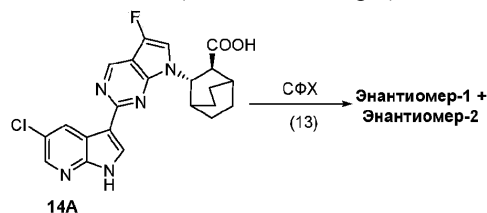
(2S,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновая кислота (рацемическая 14 А)



К перемешиваемому раствору гидрохлорида (2S,3S)-этил 3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-

3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (13) (7,5 г, 14,89 ммоль) в ТГФ (75 мл) и MeOH (25 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (2,97 г, 74,47 ммоль) в воде (25 мл) при 0°C, затем оставляли смесь нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и неочищенный продукт подкисляли 1Н. HCl, чтобы довести pH-3 до образования белого осадка, фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе, получая рацемическую (2*S*,3*S*)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновую кислоту (5,2 г, 11,84 ммоль, общий выход на двух стадиях 92%) в виде не совсем белого твердого вещества. Примечание: 4% переэстерификации наблюдалось в; ЖХМС, позже вместо гидроксида натрия использовали гидроксид лития, где переэстерификация не наблюдалась. Система ТСХ: 10% MeOH в ДХМ. Rf: 0,5; ЖХМС (ИЭР): *m/z* 440,14 (M+H)⁺.

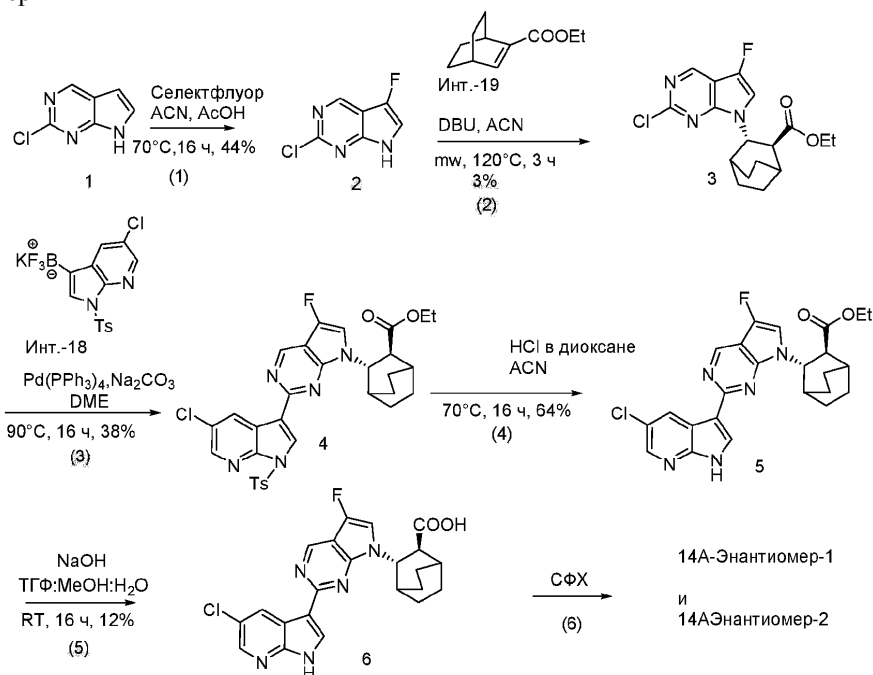
(2*S*,3*S*)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновая кислота (14А энантимеры)



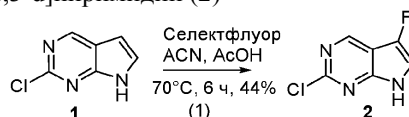
3,6 г рацемической (2*S*,3*S*)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновой кислоты (14А) разделяли с помощью хиральной СФХ, используя колонку Chiralcel-OD-H (25× 30) мм, 5 мкм, получая (2*S*,3*S*)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновую кислоту (14А) (1 г, 95,8% ее) в виде не совсем белого твердого вещества. Примечание: 1,0 г/95,8% ее 14А было повторно очищено с помощью СФХ Chiralcel-AD-H получая (600 мг/99,04% ее) в виде не совсем белого твердого вещества.

Реакционная схема с участием фторирования перед присоединением по Михаэлю 14А.

Энантимеры 1 и 2



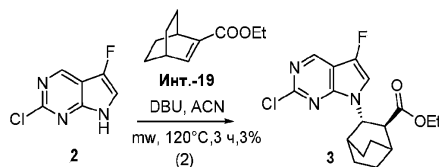
2-Хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (2)



К перемешиваемому раствору 2-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (1) (5,0 г, 32,57 ммоль) в ацетонитриле (250 мл) и уксусной кислоте (50 мл) добавляли 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизониабицикло[2.2.2]октан-бис-(тетрафторборат) (селектфтор) (17,29 г, 48,85) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 6 ч. После израсходования исходного вещества смесь концентрировали при пониженном давлении, неочищенное соединение разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃, насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), су-

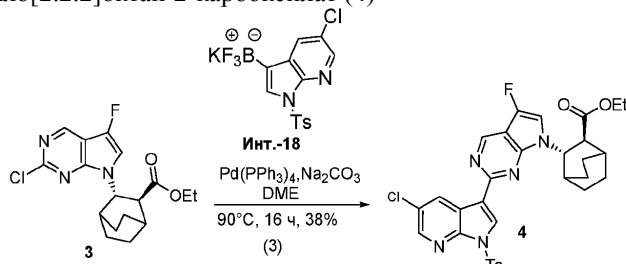
шили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (2) (2,45 г, 14,32 ммоль, выход 44%) в виде коричневого твердого вещества. Система ТСХ: 50% EtOAc в петролейном эфире. R_f : 0,6; ЖХМС (ИЭР): m/z 172,0 ($M+H$)⁺.

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



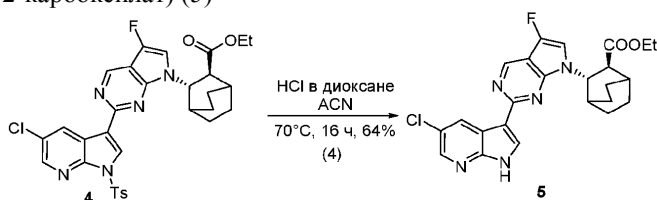
В микроволновую вialsу с раствором (1*S*,4*S*)-этилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-2-карбоксилата (интермедиат-19) (1,157 г, 6,43 ммоль) в ACN (7 мл) добавляли 2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (2) (1,0 г, 5,84 ммоль) и DBU (0,887 г, 5,84 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали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

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



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

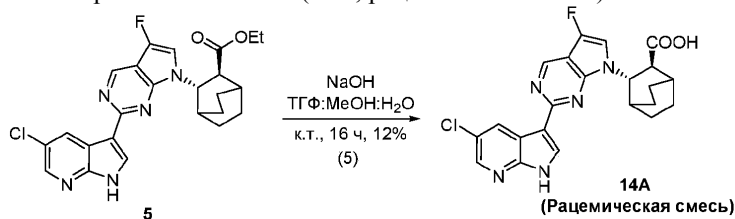
Этил (2*S*,3*S*)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (5)



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

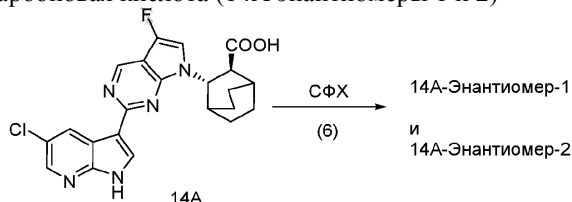
женном давлении, получая этил (2S,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат) (5) (31 мг, 0,066 ммоль, выход 64%) в виде не совсем белого твердого вещества. Система ТСХ: 5% MeOH в ДХМ. R_f: 0,4; ЖХМС (ИЭР): m/z 468,21 (M+H)⁺.

(2S,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновая кислота (14А, рацемическая смесь)



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

(2S,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновая кислота (14А энантиомеры 1 и 2)



100 мг (2S,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновой кислоты (14А) (рацемическая смесь) растворяли в ацетонитриле, этаноле и дихлорметане, и разделяли на энантиомеры с помощью Thar-СФХ-200-005 и с использованием колонки Chiralcel-OD-H (250×30) мм, 5 мкм и элюировали 100% метанолом. Энантиомерные фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, сушили, получая 14А энантиомер-1 (20 мг) и 14А энантиомер-2 (20 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

Условия препаративного сверхкритического флюидного хирального разделения (СФХ):

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

% CO₂: 65,0%;

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

Общая скорость потока: 70,0 г/мин;

Противодавление: 100,0 бар;

УФ: 273 нм;

Время прохода: 3,6 мин;

Нагрузка/Инжекция: 1,7 мг;

Растворимость: ACN+ДХМ+этанол;

Общее количество инъекций: 60.

Условия препаративного сверхкритического флюидного хирального разделения (СФХ):

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

% CO₂: 65,0%;

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

Общая скорость потока: 70,0 г/мин;

Противодавление: 100,0 бар;

УФ: 273 нм;

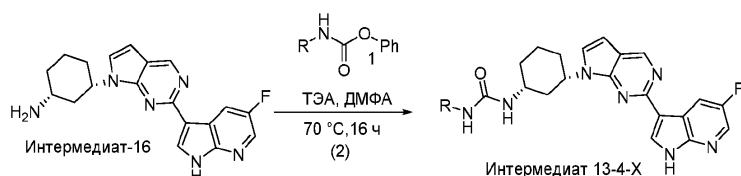
Время прохода: 3,6 мин;

Нагрузка/Инжекция: 1,7 мг;

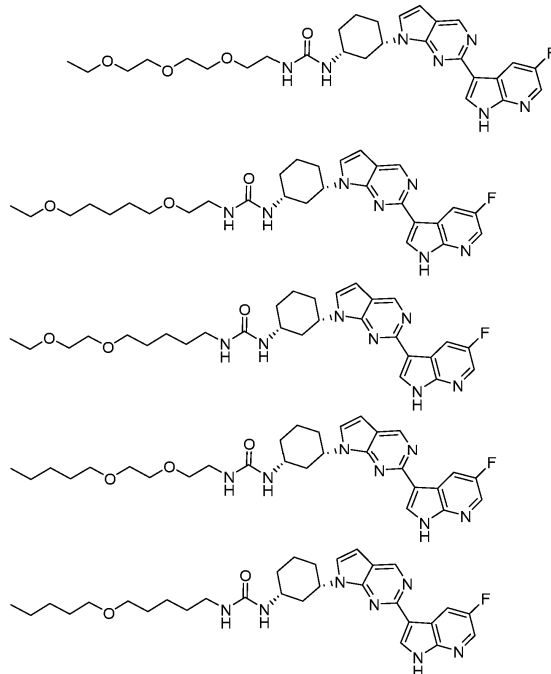
Растворимость: ACN+ДХМ+этанол;

Общее количество инъекций: 60.

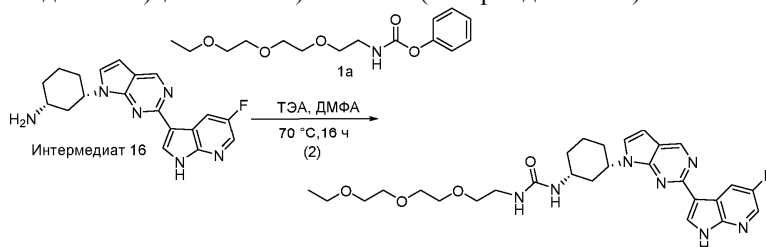
Получение интермедиата 13-4-Х и конечных соединений, полученных из данного интермедиата.



Целевые соединения.

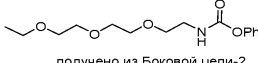
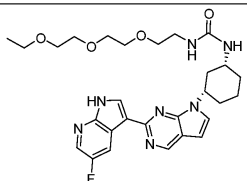
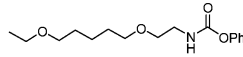
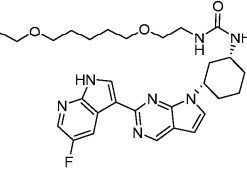
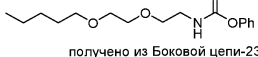
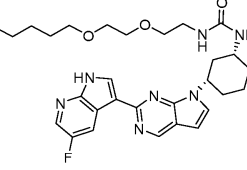
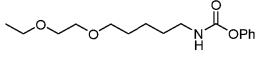
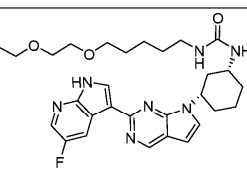
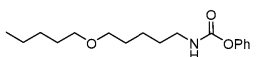
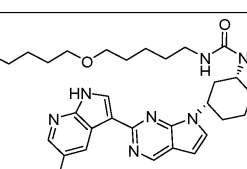


1-(2-(2-(2-Этоксизетокси)этоксизетокси)этил)-3-((1R,3S)-3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)мочевина (интермедиат-4-06)

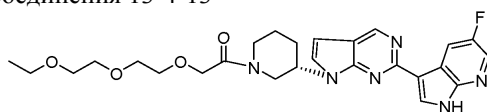


К перемешиваемому раствору (1R,3S)-3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексан-1-амин интермедиата 16 (70 мг, 0,20 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) добавляли триэтиламин (0,3 мл, 2,0 ммоль) и фенил(2-(2-(2-этоксизетокси)этоксизетокси)этил)карбамат (1a) (89 мг, 0,3 ммоль) при 0°C, затем перемешивали при 80°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение, которое очищали препаративной ВЭЖХ, получая 1-(2-(2-(2-этоксизетокси)этоксизетокси)этил)-3-((1R,3S)-3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)мочевину (20 мг, 0,036 ммоль, 18%) в виде не совсем белого твердого вещества.

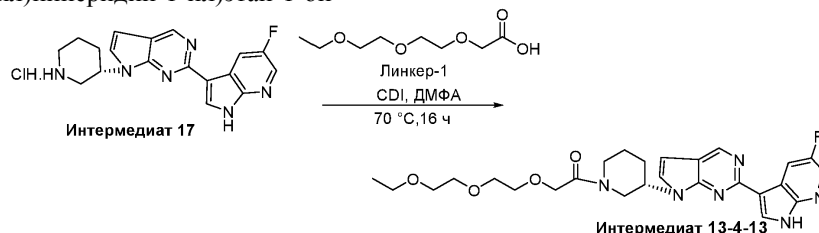
Данную синтетическую схему также использовали, используя Интермедиат 16, но различные карбаматы (RNHCOOPh), и получая серию конечных соединений (с выходом около 8-19%). Таблица, показывающая данные промежуточные соединения и конечные соединения, представлена ниже.

Интермедиат 16	RNHCOOPh (# 1)	Конечное соединение
(70 мг, 0,20 ммоль)	 получено из Боковой цепи-2 (89 мг, 3,0 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 554,4 (M+H) ⁺
(75 мг, 0,21 ммоль)	 получено из Боковой цепи-19 (48 мг, 0,16 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 552,4 (M+H) ⁺
(50 мг, 0,14 ммоль)	 получено из Боковой цепи-23 (59 мг, 0,2 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 552,4 (M+H) ⁺
(70 мг, 0,2 ммоль)	 получено из Боковой цепи-15 (48 мг, 0,16 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 552,3 (M+1) ⁺
(75 мг, 0,21 ммоль)	 получено из Боковой цепи-36 (63 мг, 0,214 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 550,4 (M+1) ⁺

Синтез промежуточного соединения 13-4-13



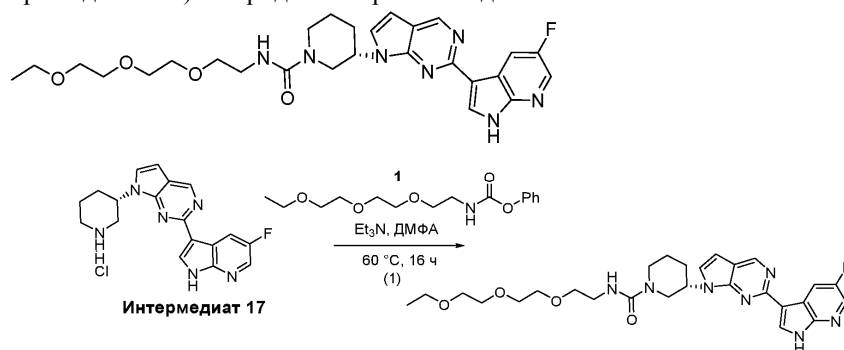
(S)-2-(2-(2-этоксизетокси)этокси)-1-(3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он



К перемешиваемому раствору гидрохлорида (S)-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7-(пиперидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина, интермедиат 17 (50 мг, 0,13 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 2-(2-(2-этоксизетокси)этокси)уксусную кислоту (боковая цепь-1) (34 мг, 0,177 ммоль), НАТУ (92 мг, 0,241 ммоль) и диизопропилэтиламин (62 мг, 0,483 ммоль) при 0 °C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом препаративной ВЭЖХ, получая (S)-2-(2-(2-этоксизетокси)этокси)-1-(3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-

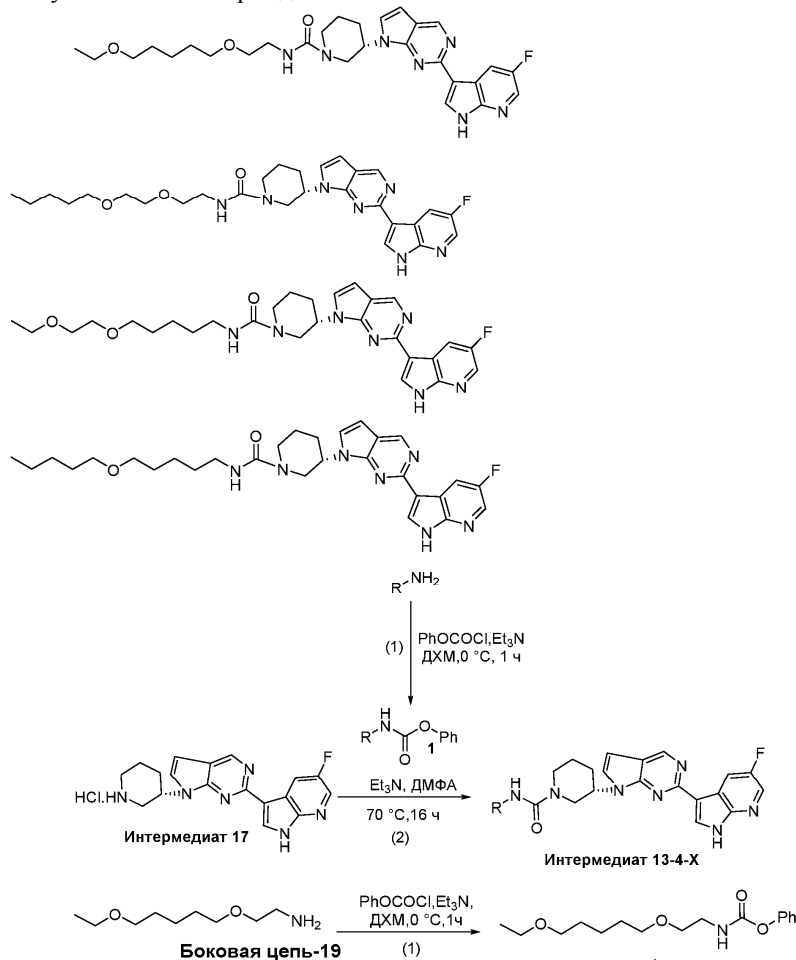
ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (интермедиат 13-4-13) (23 мг, 0,045 ммоль, 34% выхода) в виде коричневой липкой жидкости. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f : 0,5; ЖХМС (ИЭР): m/z 511,41 ($M+H$)⁺.

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



К перемешиваемому раствору гидрохлорида (S)-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7-(пиперидин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина, интермедиат 17 (100 мг, 0,268 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли фенил (2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)этил)карбамат (96 мг, 0,322 ммоль) и триэтиламин (0,11 мл, 0,805 ммоль), затем перемешивали при 60°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл) и промывали ледяной водой (2×75 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали путем очистки на колонке Грейс путем элюирования 54% ацетонитрила в 0,1% муравьиной кислоты в воде получая (S)-N-(2-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)этил)-3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксамида (20 мг, 0,037 ммоль, выход 14%) в виде темно-коричневого липкого твердого вещества. Система ТСХ: 10% метанол в дихлорметане. R_f : 0,5; ЖХМС (ИЭР): m/z 540,13 ($M+H$)⁺.

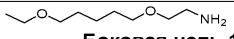
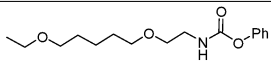
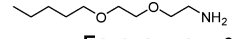
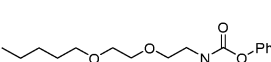
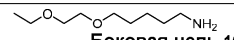
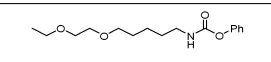
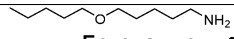
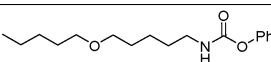
Соединения, полученные из интермедиата 013.



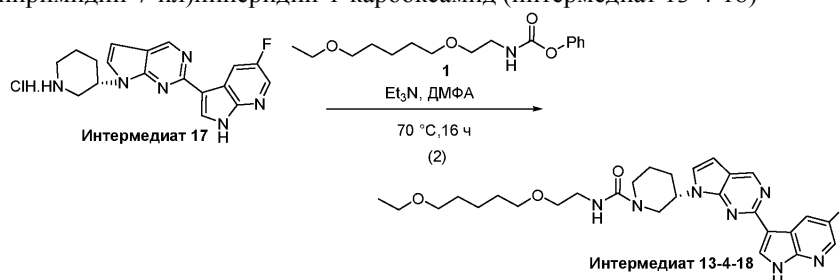
К перемешиваемому раствору 2-((5-этоксипентил)окси)этан-1-амина (боковая цепь-19) (260 мг, 1,48 ммоль) в дихлорметане добавляли триэтиламин (0,6 мл, 4,44 ммоль) и фенилхлорформиат (460 мг, 2,96

ммоль) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали избытком дихлорметана (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение-1 (330 мг, 1,11 ммоль, 75%) в виде бледно-желтой жидкости.

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

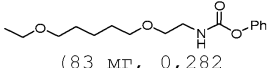
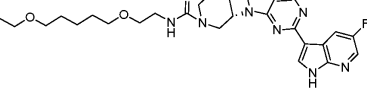
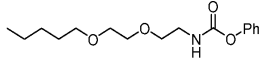
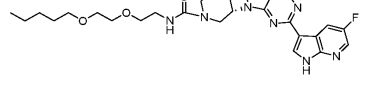
R-NH ₂	Соединение-1
 Боковая цепь-19 (260 мг, 1,48 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 296,1 (M+H)⁺
 Боковая цепь-23 (200 мг, 1,15 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 296,1 (M+H)⁺
 Боковая цепь-16 (500 мг, 2,857 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 296,1 (M+H)⁺
 Боковая цепь-36 (250 мг, 1,44 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 294,1 (M+H)⁺

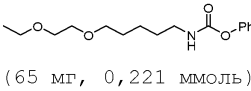
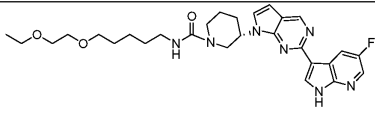
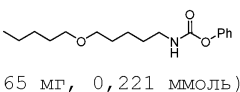
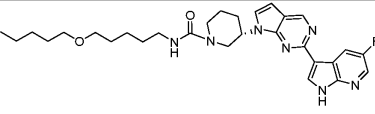
(S)-N-(2-((5-этоксипентил)окси)этил)-3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксамид (интермедиат 13-4-18)



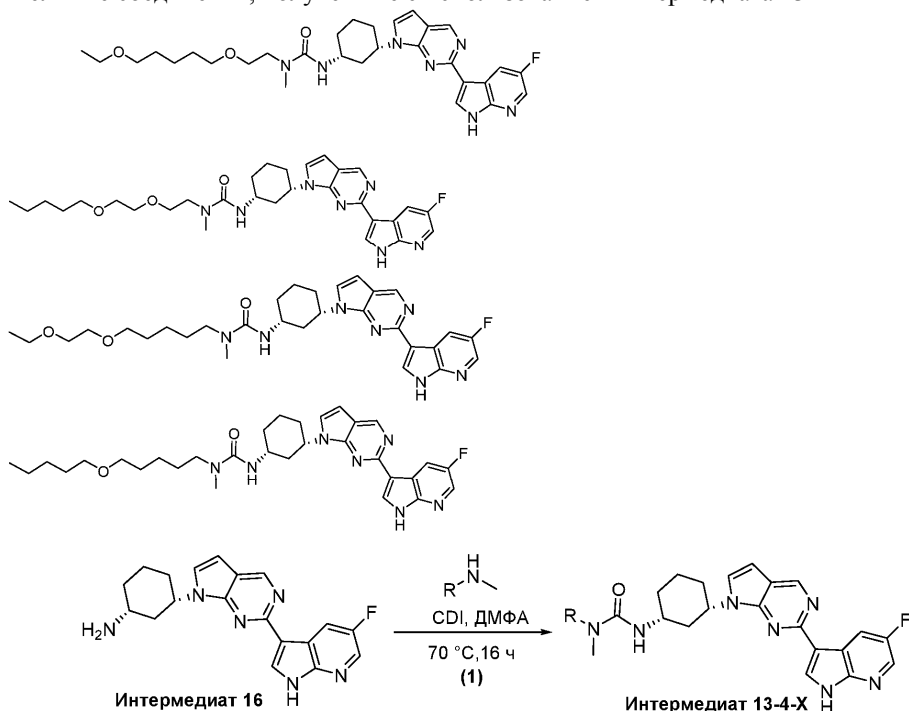
К перемешиваемому раствору гидрохлорида (S)-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7-(пиперидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина, интермедиат 17 (75 мг, 0,201 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) добавляли триэтиламин (0,28 мл, 2,01 ммоль) и фенил 2-((5-этоксипентил)окси)этилкарбамат (1) (88 мг, 0,30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

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

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

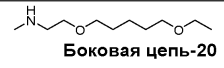
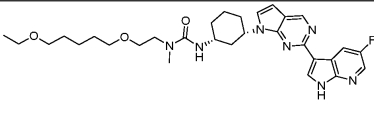
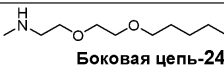
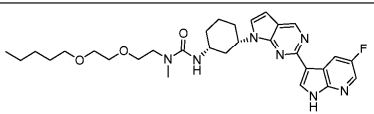
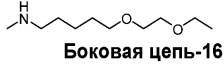
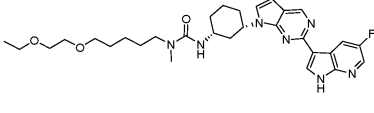
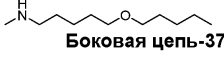
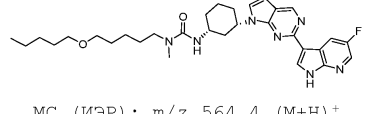
(75 мг, 0,201 ммоль)	 (65 мг, 0,221 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 538,48 (M+1) ⁺
(75 мг, 0,201 ммоль)	 (65 мг, 0,221 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 536,5 (M+1) ⁺

Дополнительные соединения, полученные с использованием интермедиата 13



К перемешиваемому раствору (1R,3S)-3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексан-1-амин (интермедиат 16) (70 мг, 0,2 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 2-((5-этоксипентил)окси)-N-метилэтан-1-амин (боковая цепь-20) (38 мг, 0,2 ммоль) и карбонилдиимидазол (48 мг, 0,3 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ, получая 1-(2-((5-этоксипентил)окси)этил)-3-((1R,3S)-3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексил)-1-метилмочевину (интермедиат 13-4-17) (26 мг, 23%) в виде почти белого твердого вещества.

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

Интермед иат 16 (70 мг, 0,2 ммоль)	 Боковая цепь-20 (38 мг, 0,2 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 566,4 (M+H) ⁺
(50 мг, 0,14 ммоль)	 Боковая цепь-24 (27 мг, 0,14 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 566,20 (M+H) ⁺
(80 мг, 0,22 ммоль)	 Боковая цепь-16 (52 мг, 0,27 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 566,4 (M+H) ⁺
(70 мг, 0,2 ммоль)	 Боковая цепь-37 (38 мг, 0,2 ммоль)	 МС (ИЭР): m/z 564,4 (M+H) ⁺

Другие конкретные соединения, раскрытые в данном документе, были синтезированы с использованием схем реакций, как описано выше, с использованием соответствующих исходных материалов и боковых цепей. Масс-спектры соединений, раскрытых в данном документе, представлены в табл. Е.

Таблица Е

Соедине ние №	МС (ИЭР): m/z	A1	339,39	B1	339,39
B2	353,38	B17	380,35	B137	456
A2	340,35	B18	324,34	B138	424
B3	340,38	B19	380,45	B139	424
C1	339,42	B120	406,38	B140	422
A3	312,3	B20	394,37	B141	453
A4	353,45	B21	366,42	B142	483
A5	326,36	B22	366,42	B145	498
B4	312,3	B121	434,4	B146	510
B5	326,39	B23	338,37	B147	483
C2	353,42	B24	379,93	B148	510,1
C3	340,3	B122	406,32	B149	469
A6	369,3	B123	406,29	B150	482
A7	383,38	B25	539,15	B160	498
A8	473,4	B26	553,5	B161	472
A9	409,39	B28	525,09	B162	488
C4	312,3	B29	568,4	B163	420
C5	326,39	B30	539,1	B164	472
A10	397,44	B31	540,13	B165	498
A11	459,45	B32	511,41	C6	367,1
A12	454,8	B39	523,36	C7	340
B6	341,4	B43	523,36	C8	340,1
A13	412,98	B46	539,44	C9	325,09
A14	427,37	B47	539,44	B166	453
A15	423,41	B48	380,24	B167	411,18

A16	397,41	B49	550,4	B168	468
B7	397,47	B50	521,4	B169	483,2
B8	473,4	B51	408,29	B170	512,2
B9	313,93	B53	380,27	C10	326
A17	426,4	B125	622,33	C11	339
A18	487,44	B126	468,47	B171	482
A19	427,37	B127	440,35	B172	511
B10	382,93	B124	422,13	B173	486,2
B11	382,93	B128	450,25	B174	500,1
B12	355,4	B130	453,22	B54	411
B13	328,34	B131	424,14	B55	369,1
A20	399,39	B132	440,48	C12	339,1
B14	459,38	B133	440,28	C13	397
B15	380,35	B52	523,1	C14	354
B16	366,32	B136	455,9	C15	355,1
C16	368,1	B73	476	B206	420
C17	368	B74	462	B207	494
B56	422,1	B184	539	B87	414
B151	474	B75	440,2	B209	422
B152	484	B76	369,1	B210	628
B153	470	B77	426	B88	456
B154	498	B185	532	B211	516,9
C18	396,1	B186	511	B212	532,9
B57	408,2	B187	497	B89	412
B175	448,1	B78	469,1	B90	440
B176	511	B79	408,1	B91	428
B177	502	B80	422,1	B92	441
B178	526	B81	442	B93	427
B179	472	B82	441	B94	427
B58	411	B188	453	B95	427,28
B59	422,1	B83	428	B214	431,07
B180	476,1	B191	447	B215	459,12
B181	511	B192	508	B216	474,28
B182	526	B193	487	B217	502,34
B183	516	B194	453	B218	447,07
B60	369,1	B196	466,14	B219	475,29
B61	426	B197	479	B96	490,27
B62	426,1	B198	404	B97	417,31
B63	440	B199	433,1	B220	524,29
B64	351,1	B200	434	B221	451,29
B65	408,1	B84	368	B98	440,23
B66	442	B201	536	B222	422,25
B67	408	B202	515	B101	548,32
B68	408	B203	511	B99	412,03
B69	351,1	B85	426	B102	530,3
B70	422,1	B86	440	B103	412,2
B71	394,1	B204	493,28	B144	440,3
B72	428	B205	405		

Пример 3. Данные по выбранным соединениям.

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

In vitro противовирусные анализы.

Противовирусные анализы для гриппа.

Ингибирование вызванных вирусом цитопатических эффектов (CPE) и жизнеспособности клеток после репликации гриппа типа А (штамм A/PR/8/34, ATCCVR-95) или гриппа типа В (адаптированный к культуре клеток штамм B/Lee/40, ATCCVR-1535) в клетках MDCK (эпителиальные клетки почек самок кокер-спаниеля, ATCCCL-34) измеряли по восстановлению красителя ХТТ (Appleyard et al. J Antimicrob Chemother. 1 (4 Suppl): 49-53, 1975 и Shigeta et al. Antimicrob Agents Chemother. 41 (7): 1423-1427, 1997). Клетки MDCK (1×10^4 клеток на лунку) выращивали до образования монослоев в 96-луночных планшетах с плоским дном для тканевых культур с использованием минимальной основной среды Дульбекко (DMEM) с добавлением 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (FBS),

2 мМ L-глутамин, 100 Е/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 1 мМ пирувата натрия и 0,1 мМ NEAA в объеме 100 мкл на лунку. В день проведения анализа монослой клеток трижды промывали DPBS. Вирусы были получены из ATCC и выращены в клетках MDCK для получения исходных пулов вирусов. Испытуемые соединения разводили в среде для анализа (DMEM, 2 мМ L-глутамин, 100 Е/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 50 нг/мл ТРСК-обработанного трипсина, 0,1 мМ NEAA и 1 мМ пирувата натрия) в 2 раза от желаемой начальной концентрации и серийно разбавляли. Тестируемое соединение добавляли при 100 мкл на объем лунки в трех повторностях для эффективности, в двух повторностях для цитотоксичности и в одну лунку на концентрацию для колориметрической оценки непосредственно перед добавлением разбавленного вируса. Рибавирин и осельтамивир карбоксилат оценивались параллельно как контрольные соединения. Предварительно титрованную аликвоту вируса вынимали из морозильника (-80°C) и быстро оттаивали в шкафу биологической безопасности. Вирус разводили в среде для анализа таким образом, чтобы количество вируса, добавляемого в каждую лунку в объеме 100 мкл, было таким количеством, которое было определено как обеспечивающее от 85 до 95% гибели клеток через 4 дня после заражения. Клеточные контроли, содержащие одну среду, инфицированные вирусом контроли, содержащие среду и вирус, контроли цитотоксичности, содержащие среду, и каждое следующее вещество инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение четырех дней ингибирование CPE (повышение жизнеспособности клеток) измеряли по восстановлению формазанового красителя ХТТ после 4-часовой инкубации при 37°C и измеряли спектрофотометрически при 450 нм, с 650 нм в качестве эталонной длины волны с использованием программного обеспечения Softmax Pro 4.6. Процент снижения CPE в лунках, инфицированных вирусом, и процент жизнеспособности клеток в лунках с неинфицированным лекарственным контролем рассчитывали с помощью анализа соответствия четырех параметров с использованием Microsoft Excel XLfit4.

Анализ связывания PB2 предназначен для гомогенного, высокопроизводительного анализа связывания/вытеснения, предназначенного для определения IC₅₀ ингибиторов PB2. Принцип анализа основан на конкурентном вытеснении флуоресцентного зонда (аналоги m7GTP) из его комплекса с PB2 ингибитором PB2. Вкратце, очищенный PB2 инкубировали с аналогами флуоресцентного m7GTP и тестируемые ингибиторы добавляли в реакционные смеси. Замена флуоресцентного m7GTP была записана с помощью Perkin ElmerEnvision.

Данные по ряду соединений представлены ниже в табл. F. Сродство к PB2 гриппа, причем IC₅₀ обозначено следующим образом: ++++: IC₅₀, <1 мкМ; +++: IC₅₀, 1-10 мкМ; ++: IC₅₀, 10-100 мкМ; +: IC₅₀, > 100 мкМ.

Таблица F

Соединение №	Сродство к PB2 гриппа, IC ₅₀		
A1	++	A9	++
B1	++	C4	+
B2	++	C5	+
A2	++	A10	++
B3	+	A11	++
C1	++	A12	+
A3	+++	B6	++
A4	++	A13	+
A5	++	A14	+++
B4	++	A15	+
B5	++	A16	+
C2	+	B7	+
C3	+	B8	+
A6	++	B9	+
A7	++	A17	+++
A8	+	A18	+
		A19	++
		B10	+
		B11	++

B12	++
B13	++
A20	+++
B14	++
B15	+++
B16	+++
B17	++++
B18	++
B19	+++
B120	++++
B20	++
B21	+++
B22	+++
B121	++
B23	++
B24	++++
B122	+++
B123	+++
B25	+++
B26	++
B27	++
B28	++
B29	++
B30	++
B31	++
B32	++
B33	++
B34	+
B35	++
B36	+
B37	+
B38	+
B39	++
B40	+
B41	++
B42	+
B43	+
B44	+
B45	++
B46	++
B47	+
B48	+++
B49	+
B50	+
B51	+

B53	+++
B125	+
B126	+
B127	++++
B124	+++
B128	++
B129	++
B130	+++
B131	++++
B132	++++
B133	++++
B134	+
B135	++++
B100	++
B52	+
B136	+++
B137	++++
B138	++++
B139	+++
B140	++++
B141	+++
B142	++++
B143	++++
B144	++++
B145	++++
B146	+++
B147	+++
B148	+++
B149	+++
B150	+++
B160	+++
B161	++++
B162	++++
B163	++++
B164	++++
B165	+++
C6	++
C7	++
C8	++
C9	++
B166	++
B167	+++
B168	+++
B169	++++
B170	++

C10	+
C11	+
B171	+++
B172	+
B173	+++
B174	++
B54	+++
B55	+
C12	+
C13	+
C14	+
C15	+
C16	+
C17	+
B56	++
B151	++++
B152	++
B153	++++
B154	++
B57	++
B175	++++
B176	++
B177	++
B178	++
B179	++++
B58	++
B59	++
B180	++
B181	+++
B182	+++
B183	++
B60	++
B61	+++
B62	+
B63	++
B65	+++
B66	++
B67	++
B68	+++
B69	++
B70	++
B71	++++
B72	++++
B73	++
B74	++++
B91	++++
B92	++
B93	+++
B94	++
B95	++
B213	++++
B214	+++
B215	+
B216	+++
B217	+
B218	+

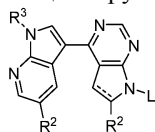
B184	++
B75	++
B76	++
B77	++
B185	+
B186	++++
B187	+++
B78	+
B79	+
B80	+
B81	+
B82	++
B188	+++
B189	+++
B190	+++
B83	+++
B191	++++
B192	++++
B193	++++
B194	+++
B195	++
B196	+++
B197	++++
B198	++
B199	++
B200	++
B84	+++
B201	+
B202	+
B203	++
B85	+++
B86	+++
B204	++++
B205	+++
B206	+++
B207	++++
B208	+++
B87	++++
B209	+++
B210	+++
B88	+
B211	+++
B212	+++
B89	++++
B90	+
B219	+
B96	+
B97	+
B220	++
B221	+++
B98	+
B222	++++
B101	+
B99	++++
B102	+
B103	++++

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

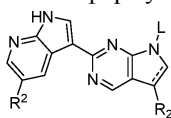
Следует понимать, что, хотя раскрытие было описано в связи с его подробным описанием, вышеприведенное описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения объема раскрытия, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в пределах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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

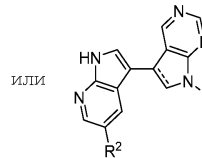
1. Соединение, имеющее структуру любой из формул:



Формула I



Формула II



Формула III,

где пунктирная линия представляет собой простую или двойную связь,

L представляет собой:

i) $-C_{1-6}$ алкил-CONR₂, $-C_{1-6}$ алкил-CO₂R, $-C_{1-6}$ алкил-NRC(O)NR₂, $-C_{1-6}$ алкил-NRC(O)OR, $-C_{1-6}$ алкил-NRC(O)R и $-C_{1-6}$ алкил-NR₂, при этом $-C_{2-6}$ алкил может необязательно включать двойную связь;

ii) $-C_{5-6}$ циклоалкил-CONR₂, $-C_{5-6}$ циклоалкил-CO₂R, $-C_{5-6}$ циклоалкил-COR, $-C_{5-6}$ циклоалкил-NRC(O)NR₂, $-C_{5-6}$ циклоалкил-NRC(O)R и $-C_{5-6}$ циклоалкил-NR₂, причем $-C_{5-6}$ циклоалкильное кольцо может быть замещено одной $-C_{1-6}$ алкильной группой и при этом $-C_{5-6}$ циклоалкильное кольцо может необязательно включать двойную связь или группу NR;

iii) $-C_{1-6}$ алкил- $-C_{5-6}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- $-C_{5-6}$ циклоалкил-CONR₂, $-C_{1-6}$ алкил- $-C_{5-6}$ циклоалкил-CO₂R, $-C_{1-6}$ алкил- $-C_{5-6}$ циклоалкил-COR, причем $-C_{5-6}$ циклоалкильное кольцо может необязательно включать атом азота; или

iv) 2.2.2-бициклооктил-CONR₂, 2.2.2-бициклооктил-CO₂R, 2.2.2-бициклооктил-COR, 2.2.2-бициклооктил-NRC(O)NR₂, 2.2.2-бициклооктил-NRC(O)OR, 2.2.2-бициклооктил-NRC(O)R и 2.2.2-бициклооктил-NR₂, причем 2.2.2-бициклооктильное кольцо может необязательно включать двойную связь;

R представляет собой H, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкил-CO₂R¹ или $-C_{1-6}$ алкил-CO(R¹)₂, и R¹ представляет собой H или $-C_{1-6}$ алкил;

каждый R² независимо представляет собой H, галоген, -CN, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{2-6}$ алкинил, CO₂R, CONR₂, фенил, пиридинил, тиенил, фуранил или имидазолил, при этом фенил, пиридинил, тиофенил, фуранил или имидазолил необязательно замещены одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена и CN;

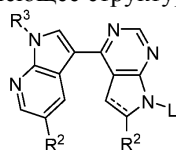
R³ представляет собой H или -SO₂-фенил, где фенил замещен $-C_{1-8}$ алкилом;

где $-C_{1-6}$ алкил или $-C_{2-6}$ алкинил, независимо от того, где он находится, необязательно может быть замещен одним заместителем, который дополнительно не замещен и который независимо выбран из группы, состоящей из -CN, фенил- $-C_{1-6}$ алкила, пиридинила, $-C_{1-6}$ алкил- $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C_{1-6}$ тиоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-6}$ гидроксипалкила, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{1-6}$ алкокси- $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{1-6}$ алкокси- $-C_{1-6}$ алкокси, CO₂H, CO₂ $-C_{1-6}$ алкила и CONHC $-C_{1-6}$ алкила; и

при этом, если две $-C_{1-6}$ алкильные группы находятся на амидной группе, они могут необязательно вместе образовывать 5-7-членное кольцо с атомом азота амидного фрагмента;

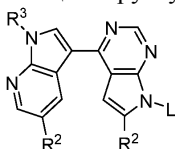
или его фармацевтически приемлемая соль.

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



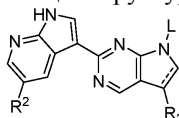
Формула I.

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



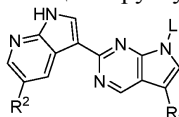
Формула IA.

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



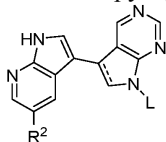
Формула II.

5. Соединение или соль по п.4, имеющее структуру формулы IIA



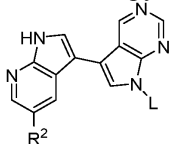
Формула IIA.

6. Соединение или соль по п.1, имеющее структуру формулы III



Формула III.

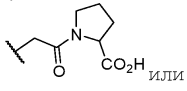
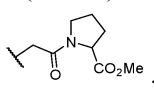
7. Соединение или соль по п.6, имеющее структуру формулы IIIA



Формула IIIA.

8. Соединение или соль по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что L представляет собой C₁₋₆алкил-CONR₂.

9. Соединение или соль по п.8, отличающееся тем, что L представляет собой CH₂CONHMe, CH₂CONMe₂, CH₂CH₂CONHMe, CH₂CH₂CONMe₂, CH₂CH(Me)CONHMe, CH₂CH(Me)CONMe₂, C(Me)(Et)CONHCH₂CF₃, CH₂CONHCH₂CO₂H, CH₂CH₂CONHCH₂CO₂H, CH₂CONHCH(Me)CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(Me)CO₂H, CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂H, CH₂CONHCH(CH₂Ph)CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CH₂Ph)CO₂H, CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CO₂H, CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CONH₂, CH₂CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CONH₂, CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CO₂H, CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CONH₂, CH₂CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CONH₂, CH₂CONHCH₂CO₂Me, CH₂CH₂CONHCH₂CO₂Me, CH₂CONHCH(Me)CO₂Me, CH₂CH₂CONHCH(Me)CO₂Me, CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂Me, CH₂CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂Me, CH₂CONHCH(CH₂Ph)CO₂Me, CH₂CH₂CONHCH(CH₂Ph)CO₂Me, CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CO₂Me,

CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CO₂Me,  или .

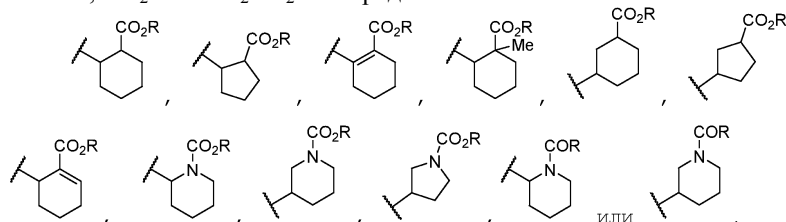
10. Соединение или соль по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что L представляет собой C₁₋₆алкил-CO₂R.

11. Соединение или соль по п.10, отличающееся тем, что L представляет собой CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH=CHCO₂H, CH₂CH=CHCO₂H, CH(CMe₃)CO₂H, CH₂CH(CMe₃)CO₂H, CH₂CH(Me)CO₂H, CH(CMe)CO₂H, CH(Me)CH₂CO₂H, CH₂CO₂Me, CH₂CH₂CO₂Me, CH=CHCO₂Me, CH₂CH=CHCO₂Me, CH(CMe₃)CO₂Me, CH₂CH(CMe₃)CO₂Me, CH₂CH(Me)CO₂Me, CH(CMe)CO₂Me, CH(Me)CH₂CO₂Me, CH₂CO₂Et, CH₂CH₂CO₂Et, CH=CHCO₂Et, CH₂CH=CHCO₂Et, CH(CMe₃)CO₂Et, CH₂CH(CMe₃)CO₂Et, CH₂CH(Me)CO₂Et, CH(CMe)CO₂Et, CH(Me)CH₂CO₂Et, CH₂CO₂CMe₃, CH₂CH₂CO₂CMe₃, CH=CHCO₂CMe₃, CH₂CH=CHCO₂CMe₃, CH(CMe₃)CO₂CMe₃, CH₂CH(CMe₃)CO₂CMe₃, CH₂CH(Me)CO₂CMe₃, CH(CMe)CO₂CMe₃ или CH(Me)CH₂CO₂CMe₃.

12. Соединение или соль по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что L представляет собой C₁₋₆алкил-NRC(O)R, C₁₋₆алкил-NRC(O)OR или C₁₋₆алкил-NRC(O)NR₂.

13. Соединение или соль по п.12, отличающееся тем, что L представляет собой CH₂CH₂NHCOMe, CH₂CH₂NHCO₂CMe₃, CH₂CH₂NHCONHMe, CH₂CH₂NHCO₂Me или CH₂CH₂NHCONMe₂.

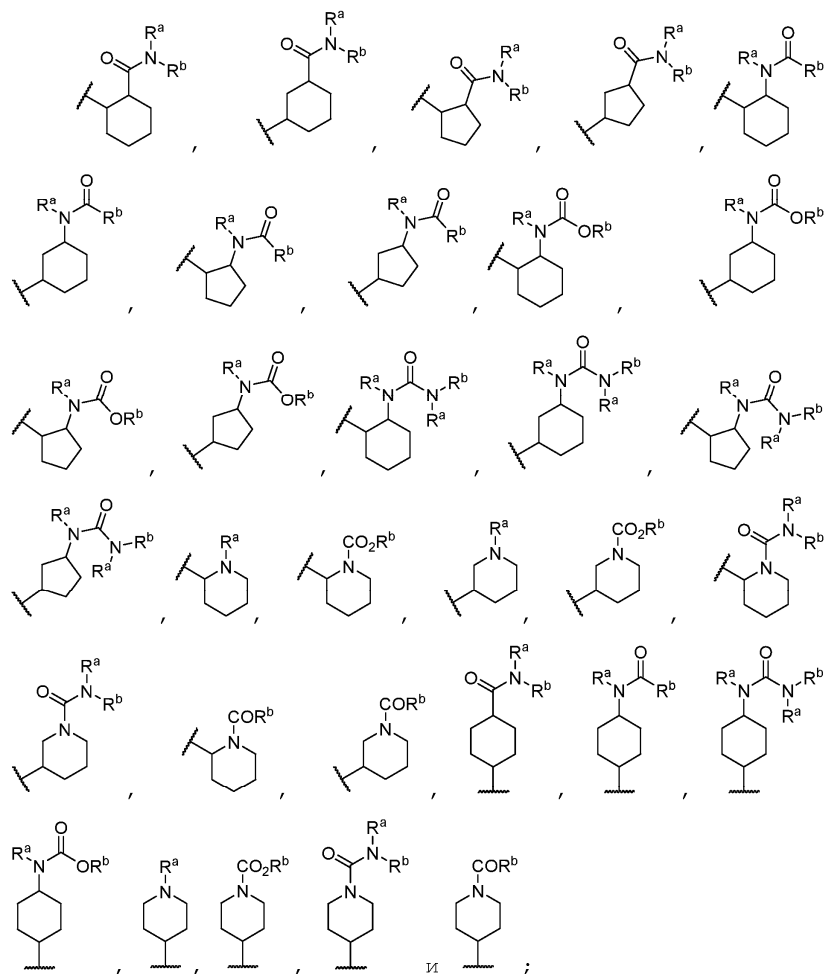
14. Соединение или соль по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что L представляет собой X-A; X представляет собой связь, CH₂ или CH₂CH₂ и A представляет собой



15. Соединение или соль по п.14, отличающееся тем, что R представляет собой H, Me, Et или CMe₃.

16. Соединение или соль по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что L представляет собой C₅₋₆циклоалкил-CONR₂, C₅₋₆циклоалкил-NRCONR₂, C₅₋₆циклоалкил-NRCOR, C₅₋₆циклоалкил-COR или C₅₋₆циклоалкил-NR₂.

17. Соединение или соль по любому из пп.1-7 и 16, отличающееся тем, что L представляет собой X-A; X представляет собой связь, CH₂ или CH₂CH₂ и A представляет собой



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

18. Соединение или соль по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что L представляет собой



или ; E представляет собой CO_2R^a , $CONR^aR^b$, NR^aR^b , $NR^aCONR^aR^b$, NR^aCOR^a или $NR^aCO_2R^a$; каждый R^a независимо представляет собой H, Me, Et или CM_3 ; и каждый R^b независимо представляет собой H, Me, Et, $CH_2CONHMe$, CH_2CONMe_2 или CH_2CONH_2 .



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

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

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

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

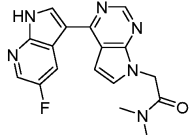
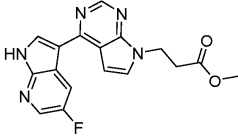
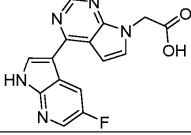
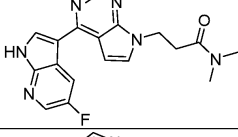
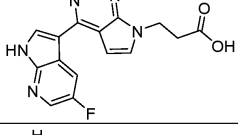
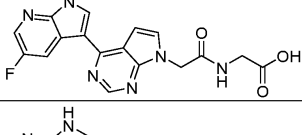
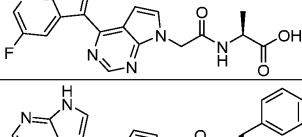
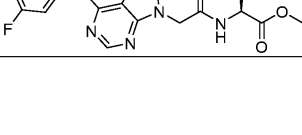
23. Соединение или соль по любому из пп.1-21, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^2 представляет собой H.

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

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

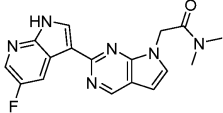
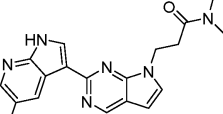
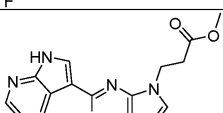
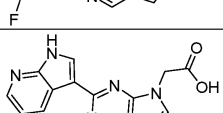
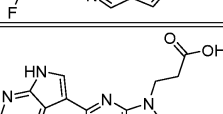
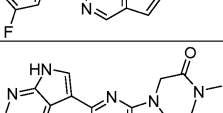
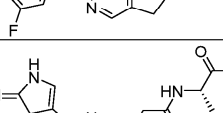
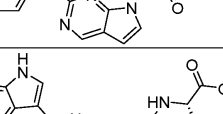
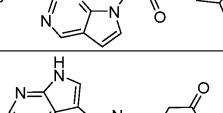
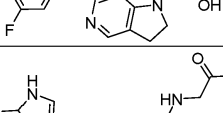
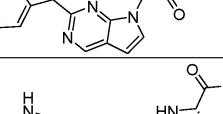
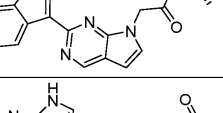
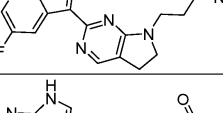
26. Соединение или соль по любому из пп.1-25, отличающееся тем, что R^3 представляет собой H.

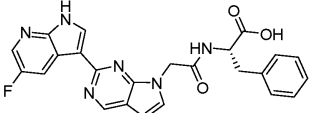
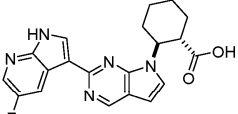
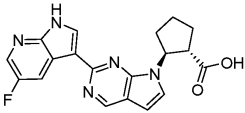
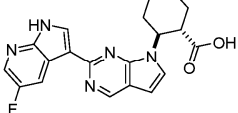
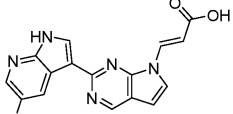
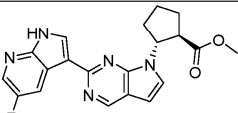
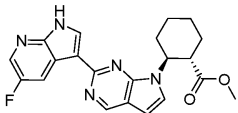
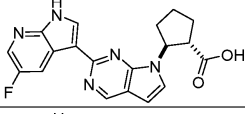
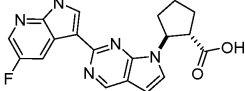
27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из A1-A20:

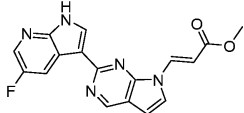
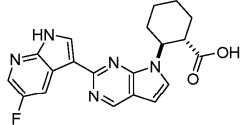
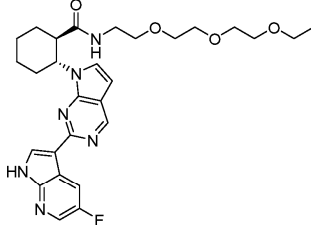
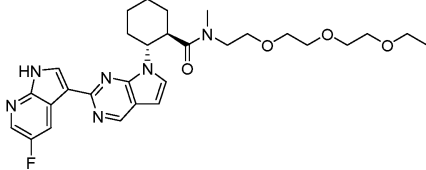
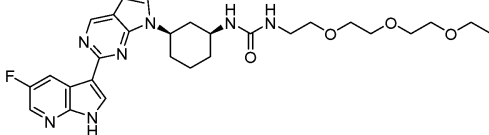
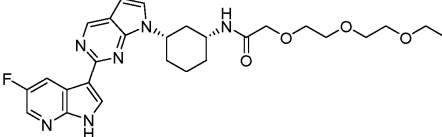
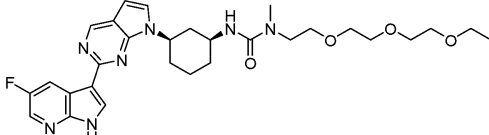
A1	
A2	
A3	
A4	
A5	
A6	
A7	
A8	

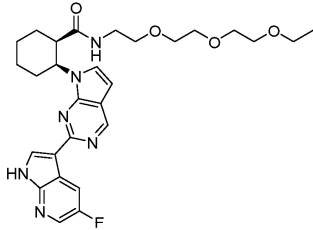
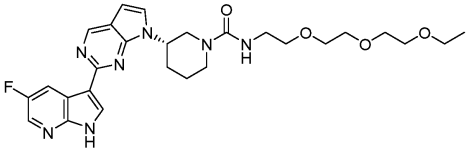
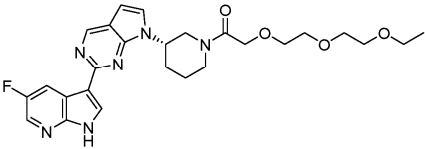
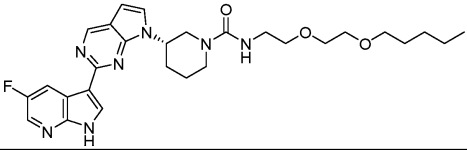
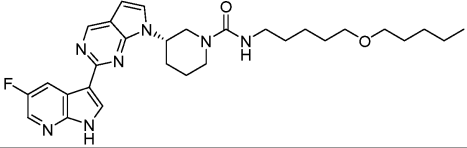
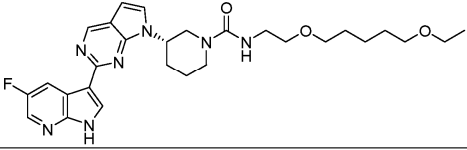
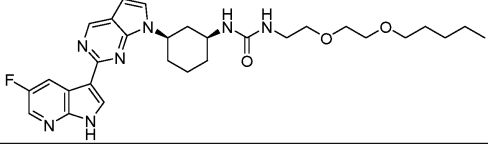
A9	
A10	
A11	
A12	
A13	
A14	
A15	
A16	
A17	
A18	
A19	
A20	

28. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из B1-B103:

B1	
B2	
B3	
B4	
B5	
B6	
B7	
B8	
B9	
B10	
B11	
B12	
B13	

B14	
B15	
B16	
B17	
B18	
B19	
B20	
B21	
B22	

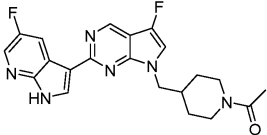
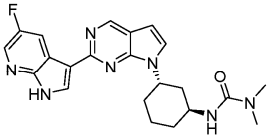
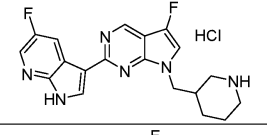
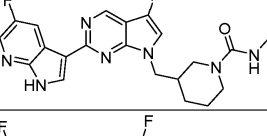
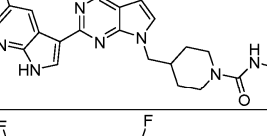
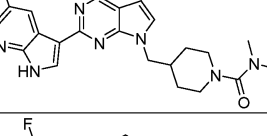
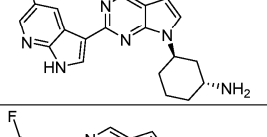
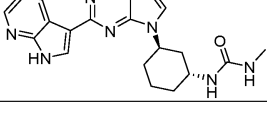
B23	
B24	
B25	
B26	
B27	
B28	
B29	

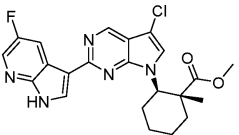
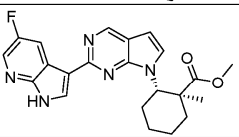
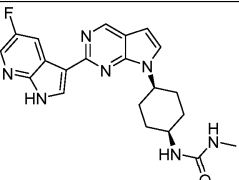
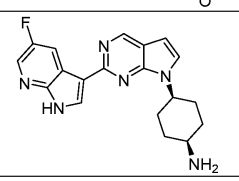
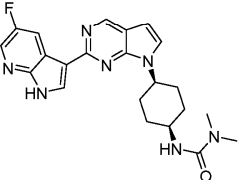
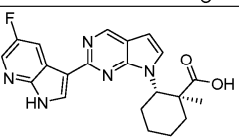
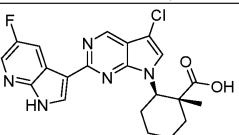
B30	
B31	
B32	
B33	
B34	
B35	
B36	

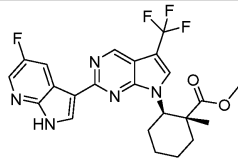
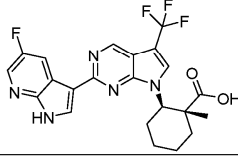
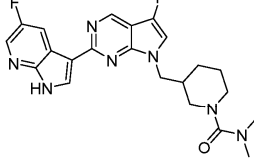
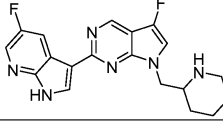
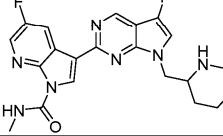
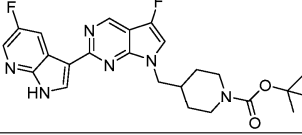
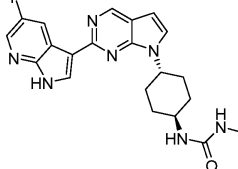
B37	
B38	
B39	
B40	
B41	
B42	
B43	

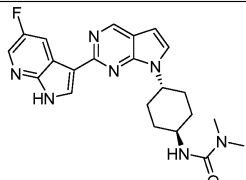
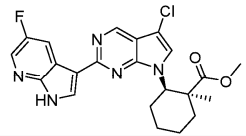
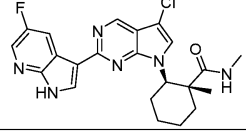
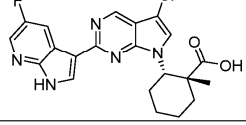
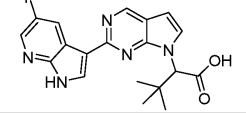
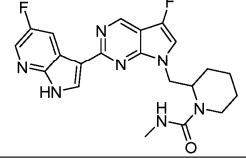
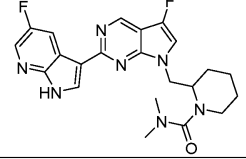
B44	
B45	
B46	
B47	
B48	
B49	
B50	

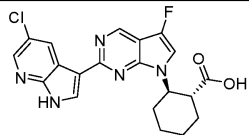
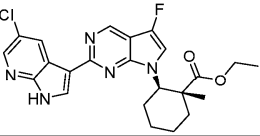
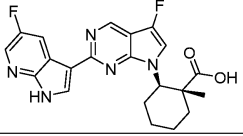
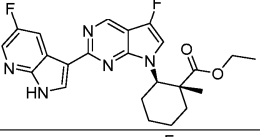
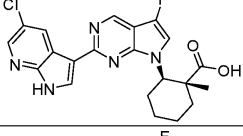
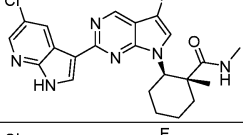
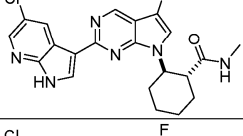
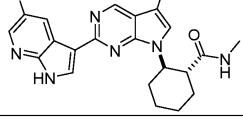
B51	
B100	
B52	
B53	
B54	
B55	
B56	
B57	

B58	
B59	
B60	
B61	
B62	
B63	
B64	
B65	

B66	
B67	
B68	
B69	
B70	
B71	
B72	

B73	
B74	
B75	
B76	
B77	
B78	
B79	

B80	
B81	
B82	
B83	
B84	
B85	
B86	

B87	
B88	
B89	
B90	
B91	
B92	
B93	
B94	

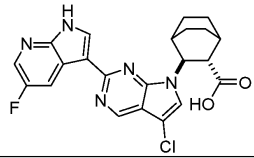
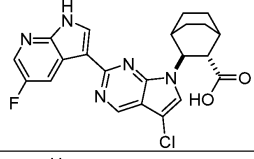
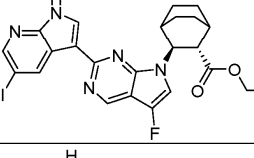
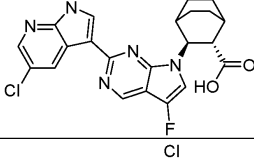
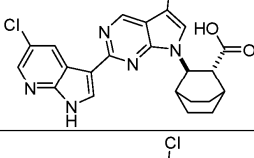
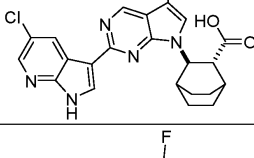
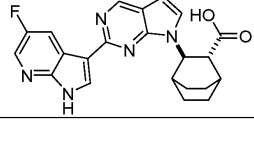
B95	
B96	
B97	
B98	
B99	
B101	
B102	
B103	

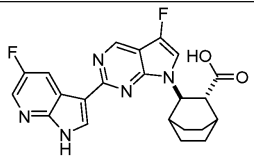
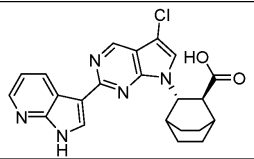
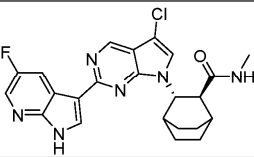
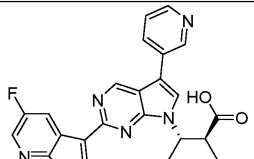
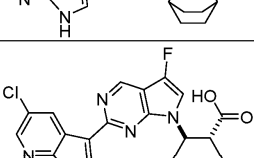
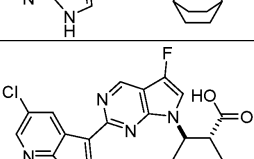
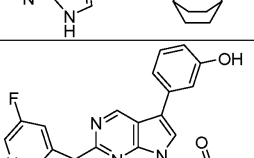
29. Соединение или соль по п.28, выбранное из группы, состоящей из B25, B26, B27, B28, B29, B30, B50, B31, B32, B33, B34, B35, B36, B100, B52, B37, B38, B39, B40, B41, B42, B43, B44, B45, B46, B47 и B49.

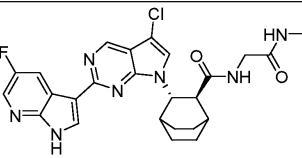
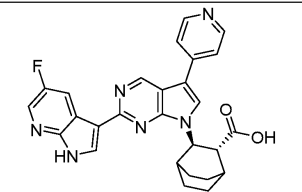
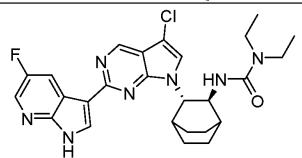
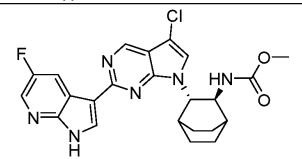
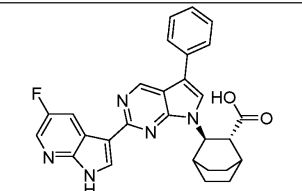
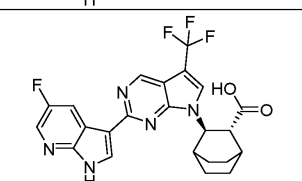
30. Соединение или соль по п.28, выбранное из группы, состоящей из B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, B24, B48, B51, B54, B55, B56, B57, B58, B59, B60, B61, B62, B63, B64, B65, B66, B67, B68, B69, B70, B71, B72, B73, B74, B75, B76, B77, B78, B79, B80, B81, B82, B83, B84, B85, B86, B87, B88, B89, B90, B91, B92, B93, B94, B95, B96, B97, B98, B99, B101, B102 и B103.

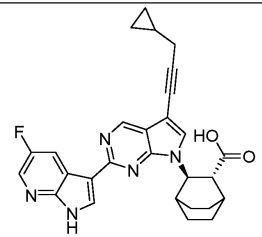
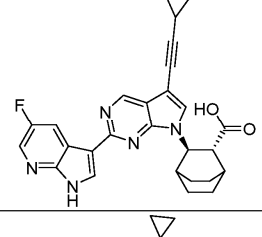
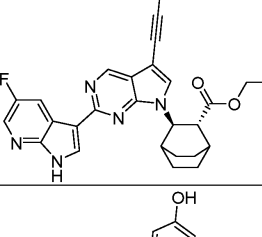
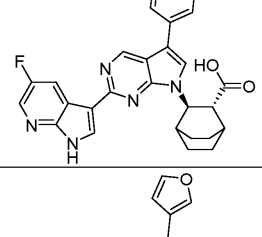
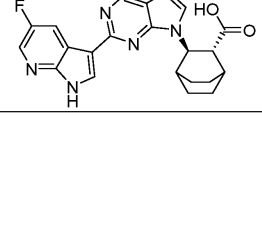
31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из B120, B121, B122, B123, B124, B125, B126, B127, B128, B129, B130, B131, B132, B133, B134, B135, B136, B137, B138, B139, B140, B141, B142, B143, B144, B145, B146, B147, B148, B149, B150, B151,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

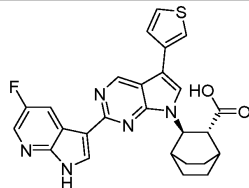
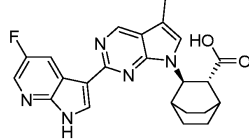
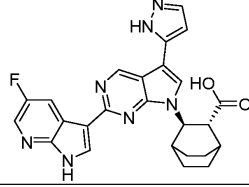
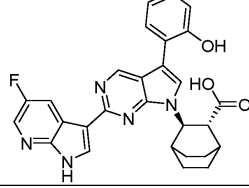
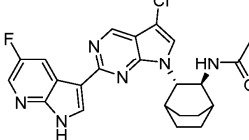
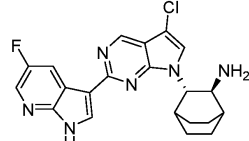
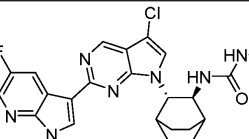
B120	
B121	
B122	
B123	
B124	
B125	
B126	
B127	
B128	
B129	
B130	
B131	

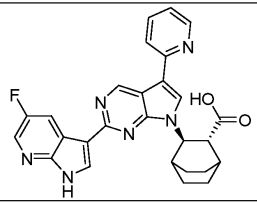
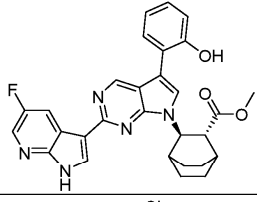
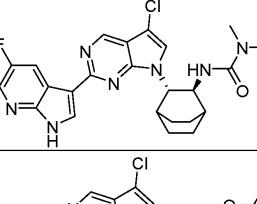
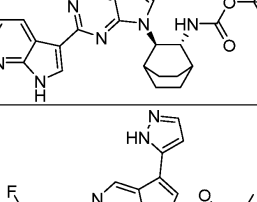
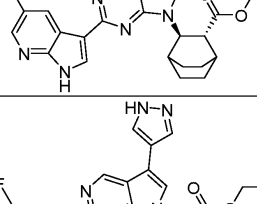
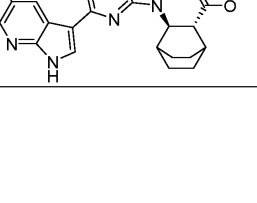
B132	
B133	
B134	
B135	
B136	
B137	
B138	

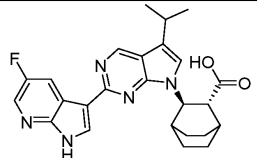
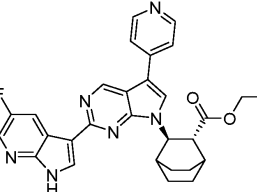
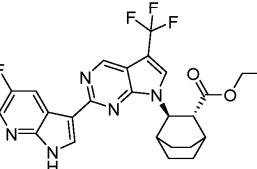
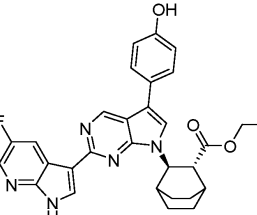
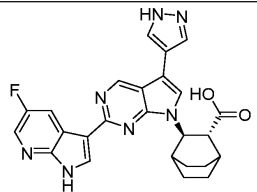
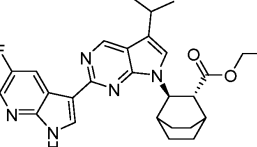
B139	
B140	
B141	
B142	
B143	
B144	
B145	

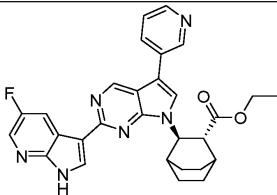
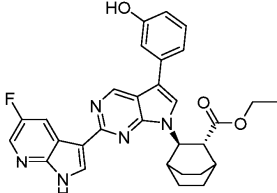
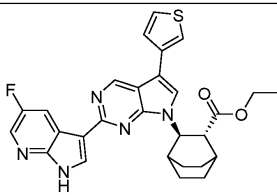
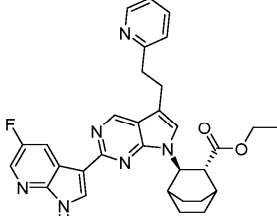
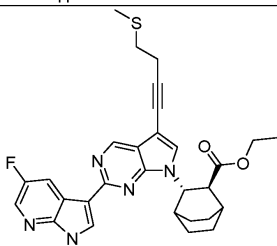
B146	
B147	
B148	
B149	
B150	
B151	

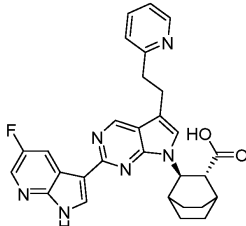
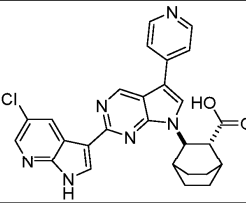
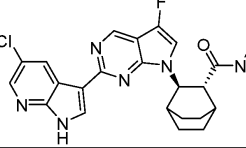
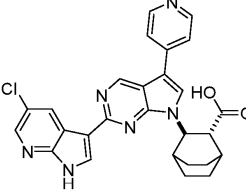
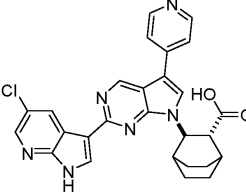
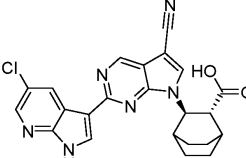
B152	
B153	
B154	
B160	
B161	

B162	
B163	
B164	
B165	
B166	
B167	
B168	

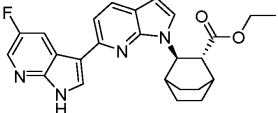
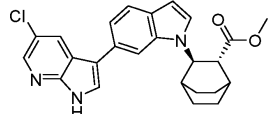
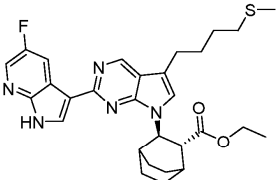
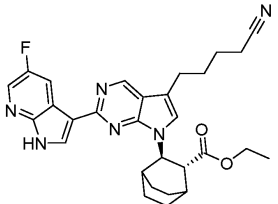
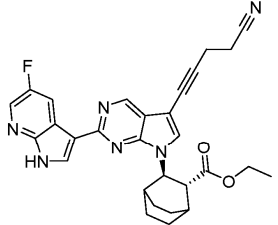
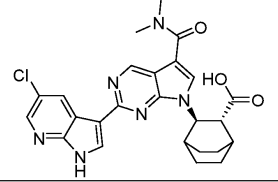
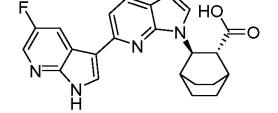
B169	
B170	
B171	
B172	
B173	
B174	

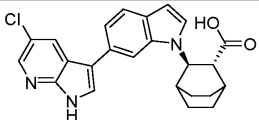
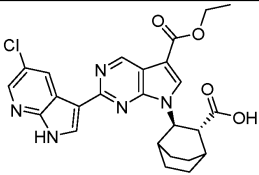
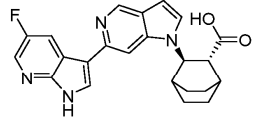
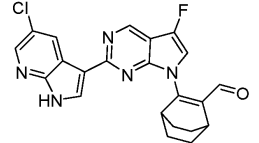
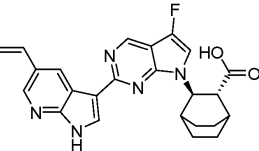
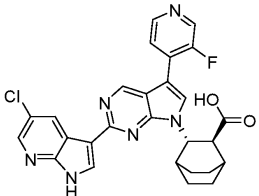
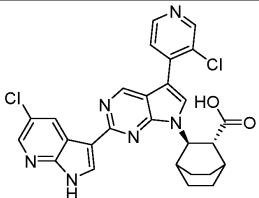
B175	
B176	
B177	
B178	
B179	
B180	

B181	
B182	
B183	
B184	
B185	

B186	
B187	
B188	
B189	
B190	
B191	

B192	
B193	
B194	
B195	
B196	
B197	
B198	

B199	
B200	
B201	
B202	
B203	
B204	
B205	

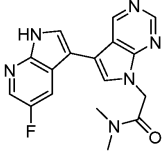
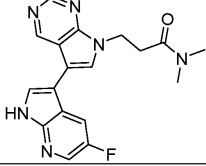
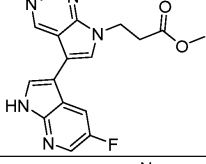
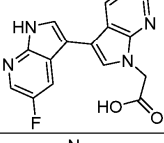
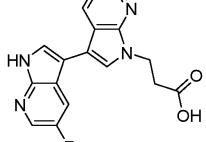
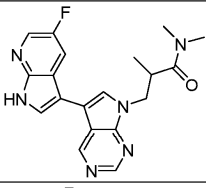
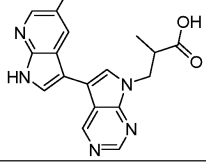
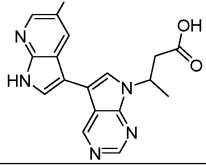
B206	
B207	
B208	
B209	
B210	
B211	
B212	

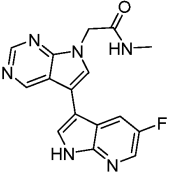
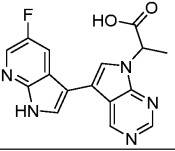
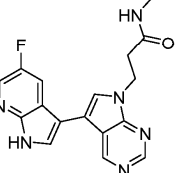
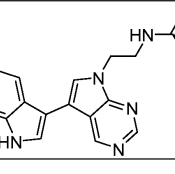
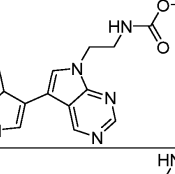
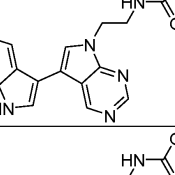
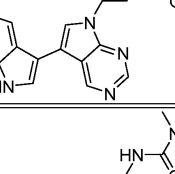
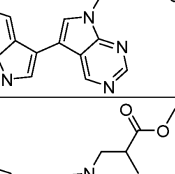
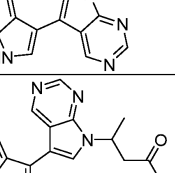
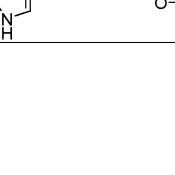
B213	
B214	
B215	
B216	
B217	
B218	
B219	
B220	
B221	
B222	

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

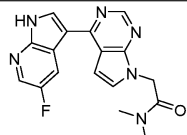
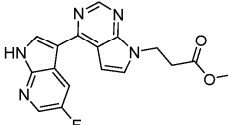
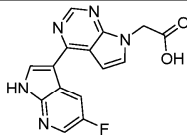
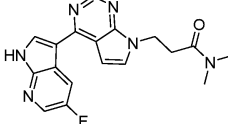
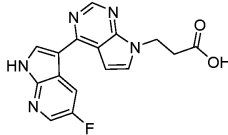
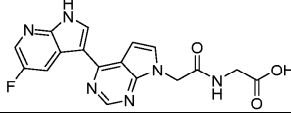
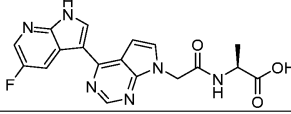
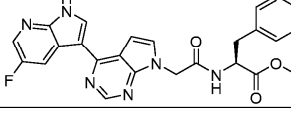
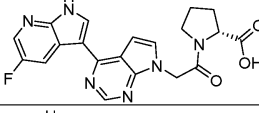
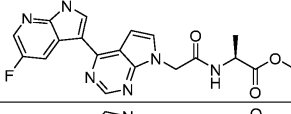
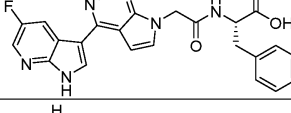
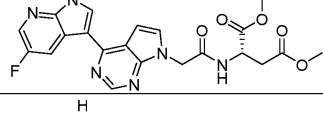
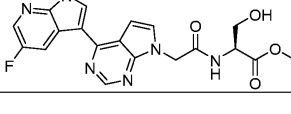
33. Соединение или соль по п.31, выбранное из группы, состоящей из B120, B122, B123, B124, B127, B130, B131, B132, B133, B135, B136, B137, B138, B139, B140, B143, B144, B213, B221 и B222.

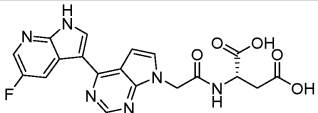
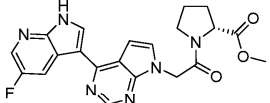
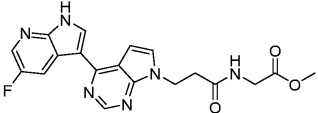
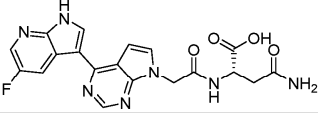
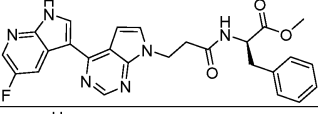
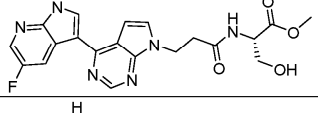
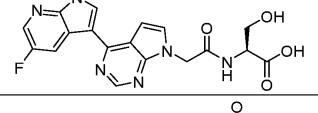
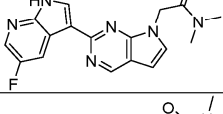
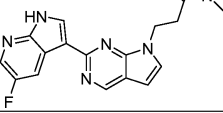
34. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из C1-C18:

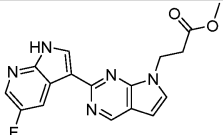
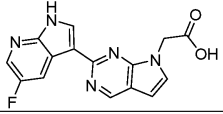
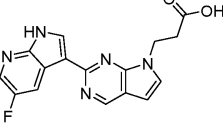
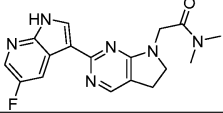
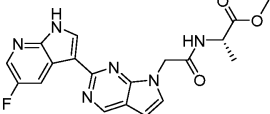
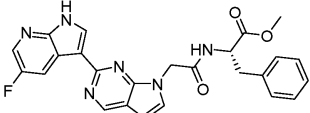
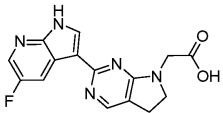
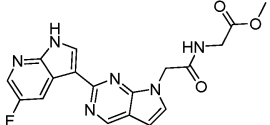
C1	
C2	
C3	
C4	
C5	
C6	
C7	
C8	

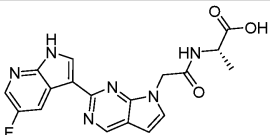
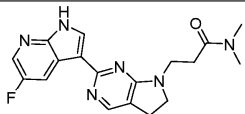
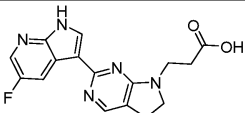
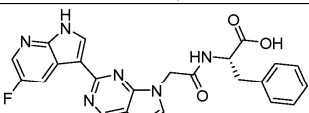
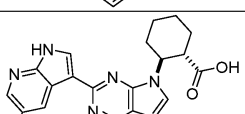
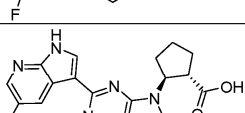
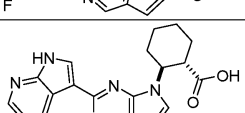
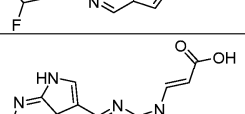
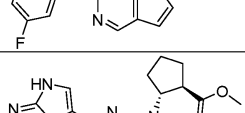
C9	
C10	
C11	
C12	
C13	
C14	
C15	
C16	
C17	
C18	

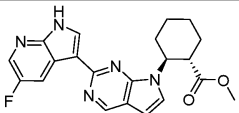
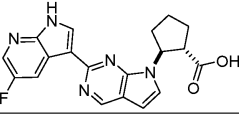
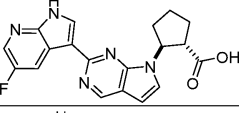
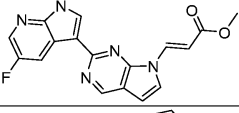
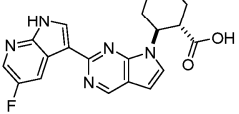
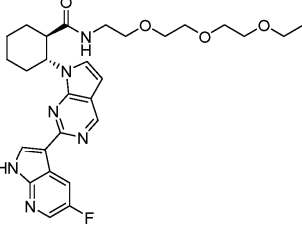
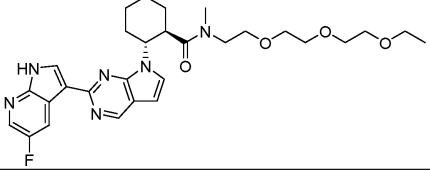
35. Соединение, указанное в таблице:

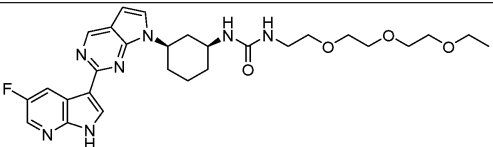
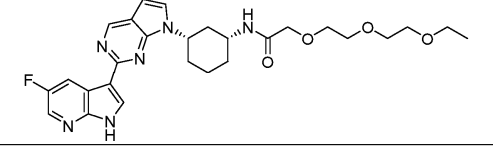
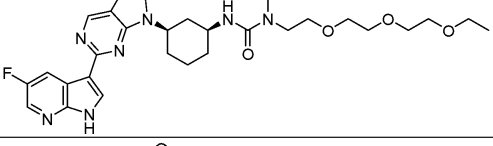
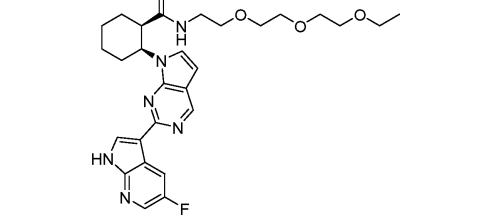
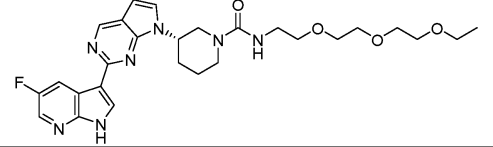
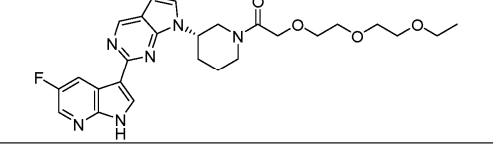
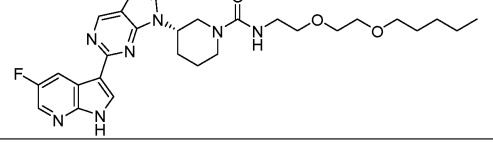
A1	
A2	
A3	
A4	
A5	
A6	
A7	
A8	
A9	
A10	
A11	
A12	
A13	

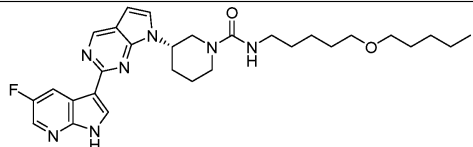
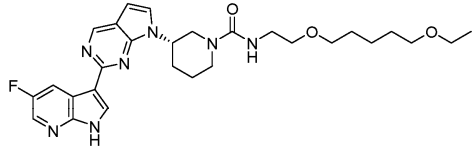
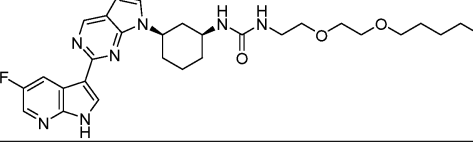
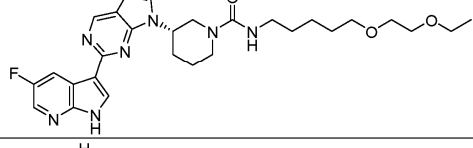
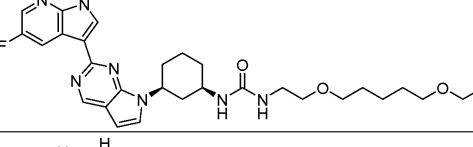
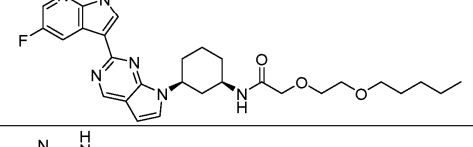
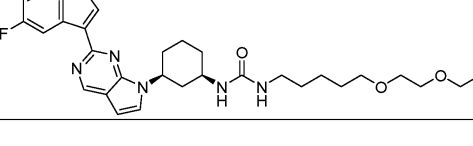
A14	
A15	
A16	
A17	
A18	
A19	
A20	
B1	
B2	

B3	
B4	
B5	
B6	
B7	
B8	
B9	
B10	

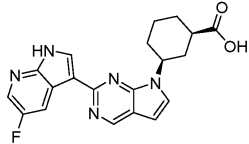
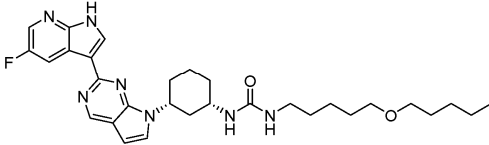
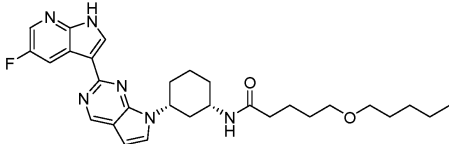
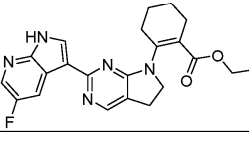
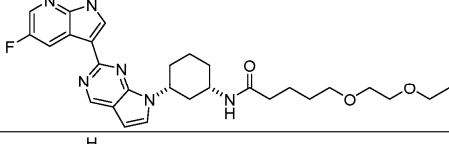
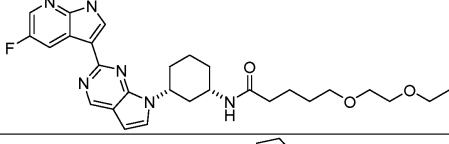
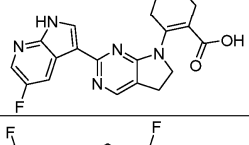
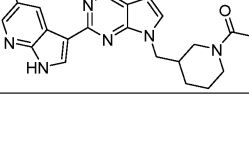
B11	
B12	
B13	
B14	
B15	
B16	
B17	
B18	
B19	

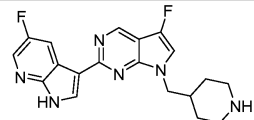
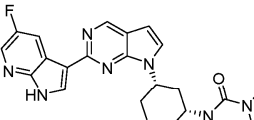
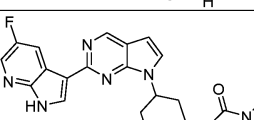
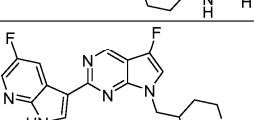
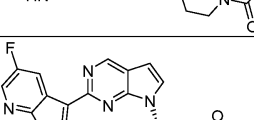
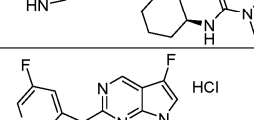
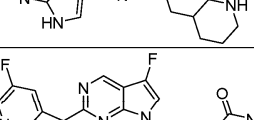
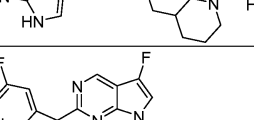
B20	
B21	
B22	
B23	
B24	
B25	
B26	

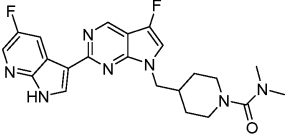
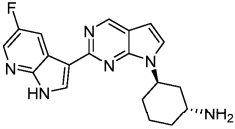
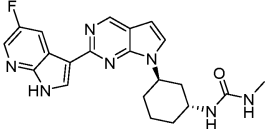
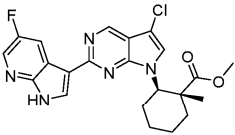
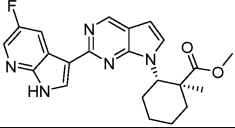
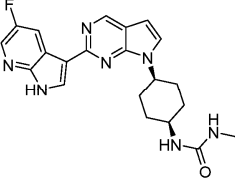
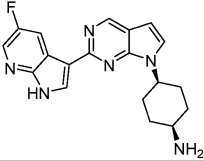
B27	
B28	
B29	
B30	
B31	
B32	
B33	

B34	
B35	
B36	
B37	
B38	
B39	
B40	

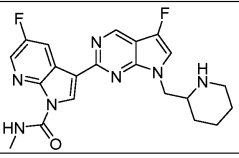
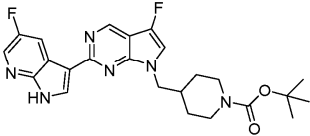
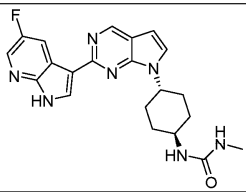
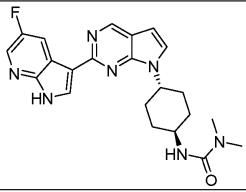
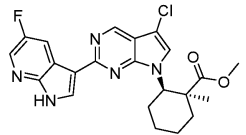
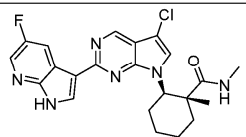
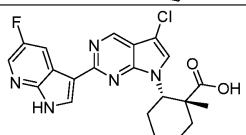
B41	
B42	
B43	
B44	
B45	
B46	
B47	

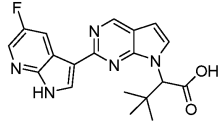
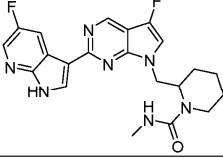
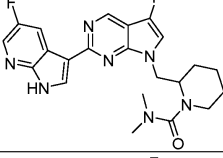
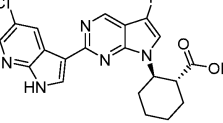
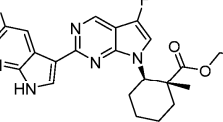
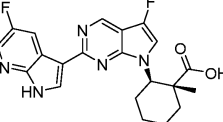
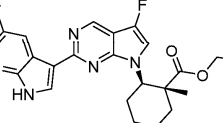
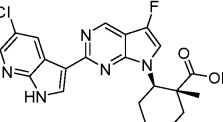
B48	
B49	
B50	
B51	
B100	
B52	
B53	
B54	

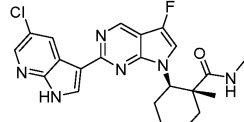
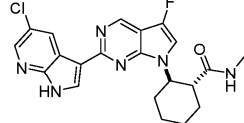
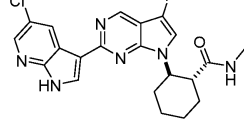
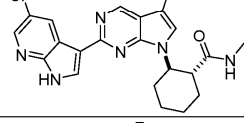
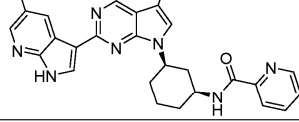
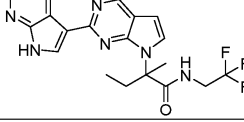
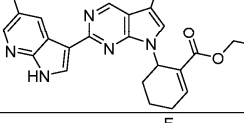
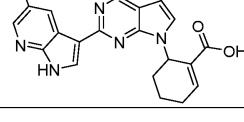
B55	
B56	
B57	
B58	
B59	
B60	
B61	
B62	

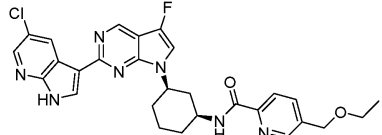
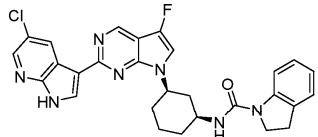
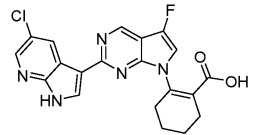
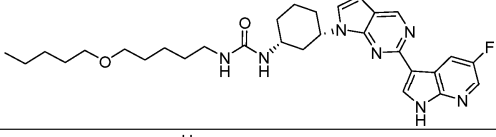
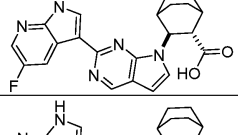
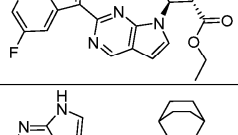
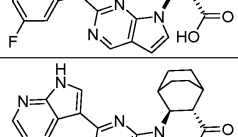
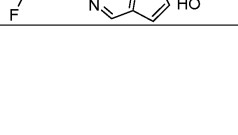
B63	
B64	
B65	
B66	
B67	
B68	
B69	

B70	
B71	
B72	
B73	
B74	
B75	
B76	

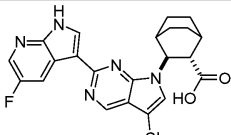
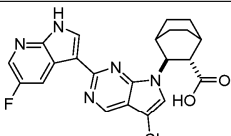
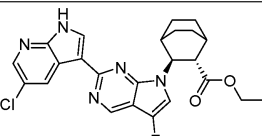
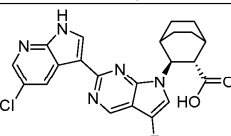
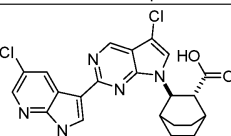
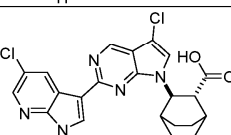
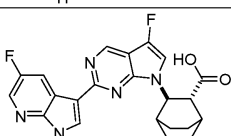
B77	
B78	
B79	
B80	
B81	
B82	
B83	

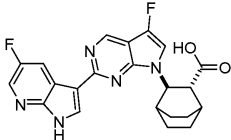
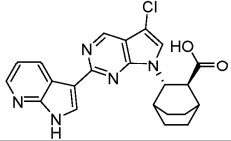
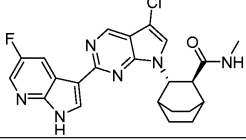
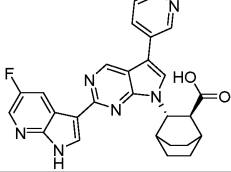
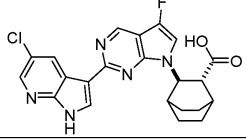
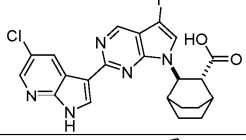
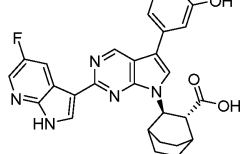
B84	
B85	
B86	
B87	
B88	
B89	
B90	
B91	

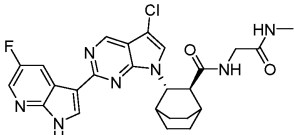
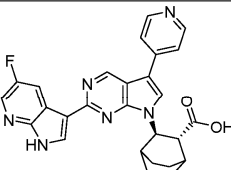
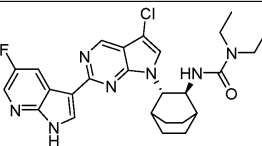
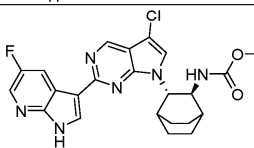
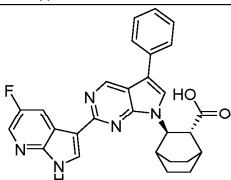
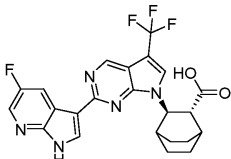
B92	
B93	
B94	
B95	
B96	
B97	
B98	
B99	

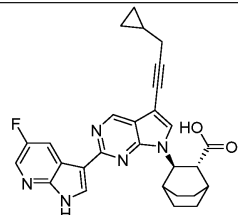
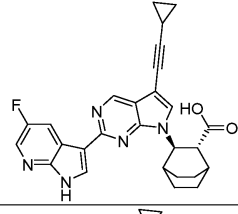
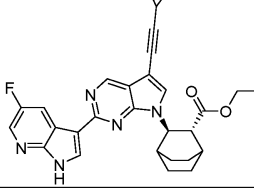
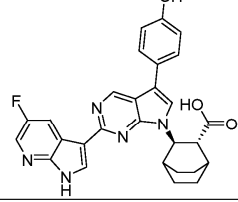
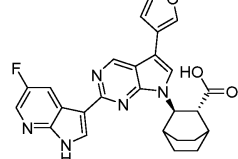
B101	
B102	
B103	
B109	
B120	
B121	
B122	
B123	

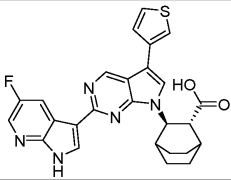
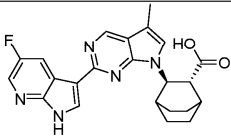
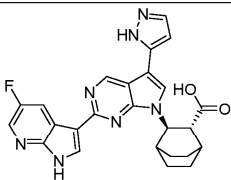
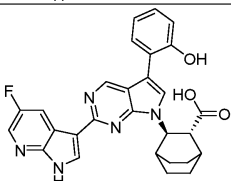
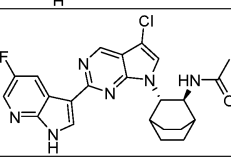
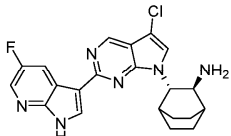
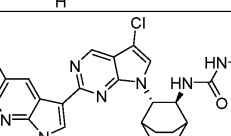
B124	
B125	
B126	
B127	
B128	
B129	
B130	
B131	

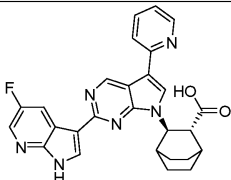
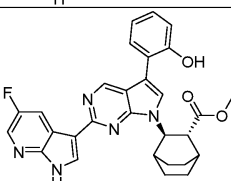
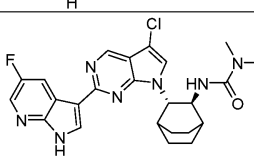
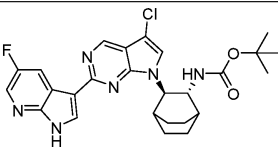
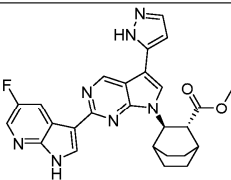
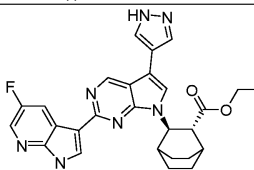
B132	
B133	
B134	
B135	
B136	
B137	
B138	

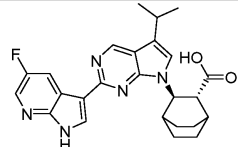
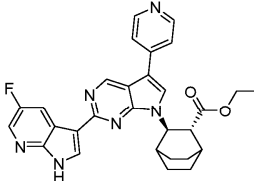
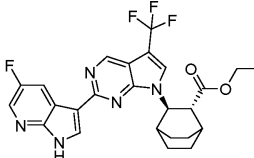
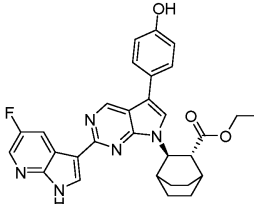
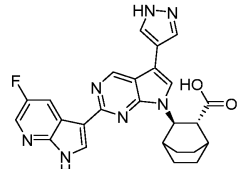
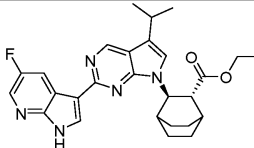
B139	
B140	
B141	
B142	
B143	
B144	
B145	

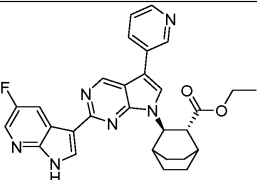
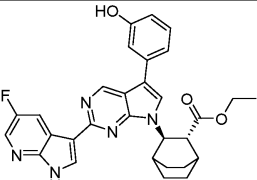
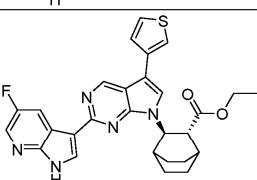
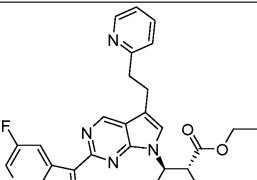
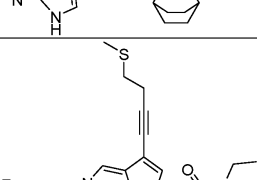
B146	
B147	
B148	
B149	
B150	
B151	

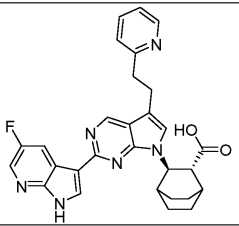
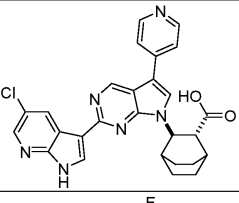
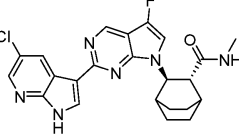
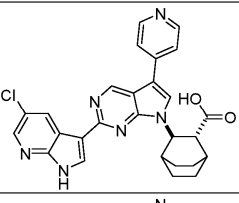
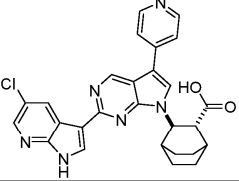
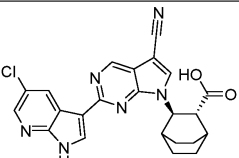
B152	
B153	
B154	
B160	
B161	

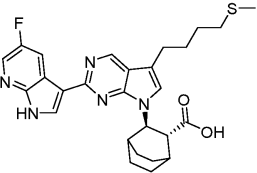
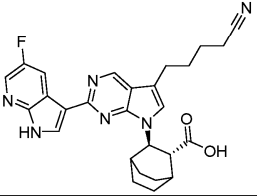
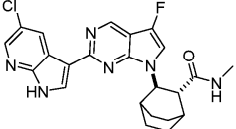
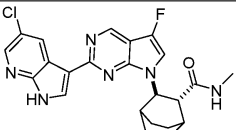
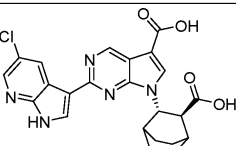
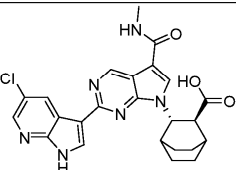
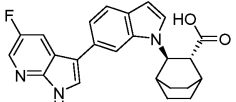
B162	
B163	
B164	
B165	
B166	
B167	
B168	

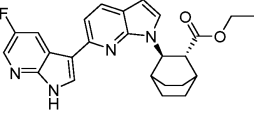
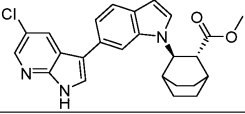
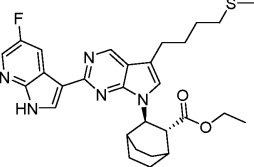
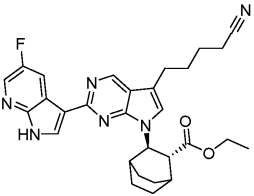
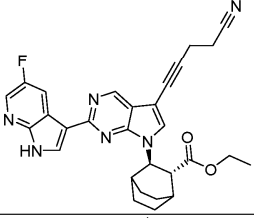
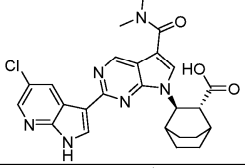
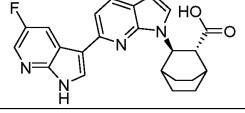
B169	
B170	
B171	
B172	
B173	
B174	

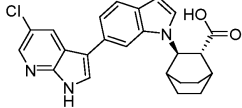
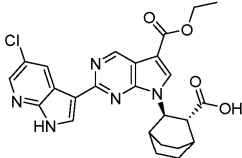
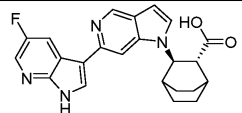
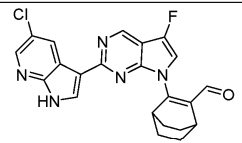
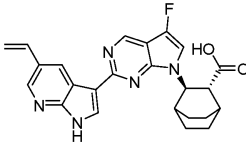
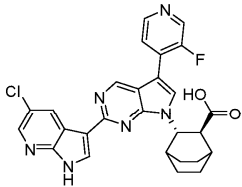
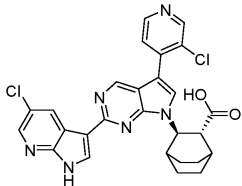
B175	
B176	
B177	
B178	
B179	
B180	

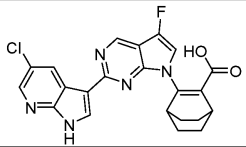
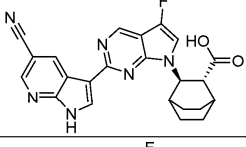
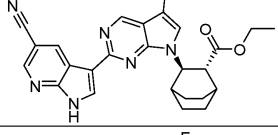
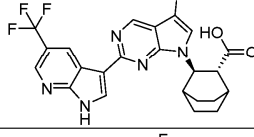
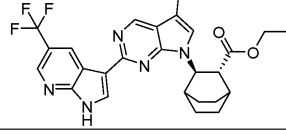
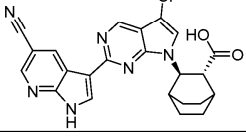
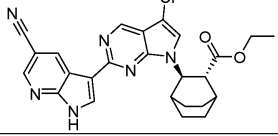
B181	 <chem>CCOC(=O)[C@H]1C=CC2C1C(=N2)C3=NC4=C(N3)C=CC=C4F5=CC=CC=C5N</chem>
B182	 <chem>CCOC(=O)[C@H]1C=CC2C1C(=N2)C3=NC4=C(N3)C=CC=C4F5=CC=C(C=C5)O</chem>
B183	 <chem>CCOC(=O)[C@H]1C=CC2C1C(=N2)C3=NC4=C(N3)C=CC=C4F5=C(C=C5)S</chem>
B184	 <chem>CCOC(=O)[C@H]1C=CC2C1C(=N2)C3=NC4=C(N3)C=CC=C4F5=CC=CC=C5N</chem>
B185	 <chem>CCOC(=O)[C@H]1C=CC2C1C(=N2)C3=NC4=C(N3)C=CC=C4F5=CC=CC=C5N</chem>

B186	
B187	
B188	
B189	
B190	
B191	

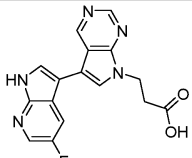
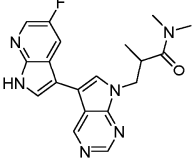
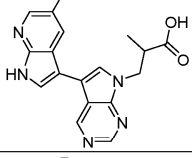
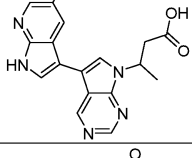
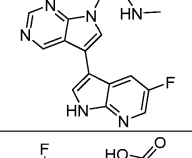
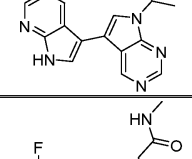
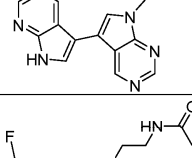
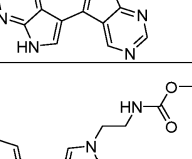
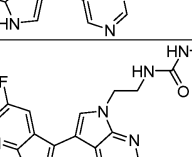
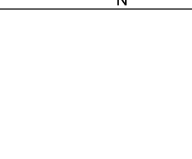
B192	
B193	
B194	
B195	
B196	
B197	
B198	

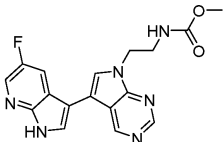
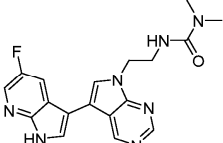
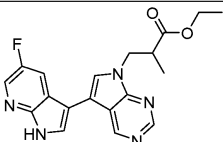
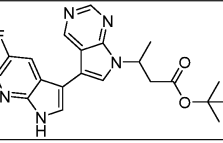
B199	
B200	
B201	
B202	
B203	
B204	
B205	

B206	
B207	
B208	
B209	
B210	
B211	
B212	

B213	
B214	
B215	
B216	
B217	
B218	
B219	

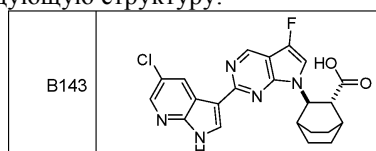
B220	
B221	
B222	
C1	
C2	
C3	
C4	

C5	
C6	
C7	
C8	
C9	
C10	
C11	
C12	
C13	
C14	

C15	
C16	
C17	
C18	

или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Соединение, имеющее следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

37. Применение соединения или соли по любому из пп.1-36 для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики гриппа.

38. Применение соединения или соли по любому из пп.1-36 для приготовления лекарственного средства для уменьшения количества вируса гриппа у пациента.

39. Применение по п.37 или 38, дополнительно включающее применение одного или более дополнительных активных агентов, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов нейраминидазы (NA), ингибиторов ионных каналов (M2) и ингибиторов полимеразы (PB1).

40. Применение по п.39, отличающееся тем, что соединение или соль и один или более дополнительных активных агентов составлены вместе.

41. Применение по любому из пп.37-40, отличающееся тем, что лекарственное средство находится в форме липосомальной композиции.

42. Применение по п.41, отличающееся тем, что липосомальная композиция содержит небольшие однослойные везикулы.

43. Применение по любому из пп.37-42, отличающееся тем, что лекарственное средство составлено для внутривенного введения.

44. Применение по любому из пп.37-42, отличающееся тем, что лекарственное средство составлено для легочного или интраназального введения.

45. Применение по п.44, отличающееся тем, что лекарственное средство содержит пористые частицы, имеющие размер, подходящий для легочного введения в альвеолярную область легких.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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