(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191967 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.07

(22) Дата подачи заявки
2020.01.15

(51) Int. Cl. *C07D 471/14* (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ, ИХ АНАЛОГИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

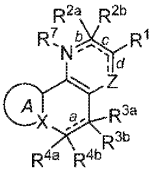
(31) **62/793,578**
(32) **2019.01.17**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/013701**
(87) **WO 2020/150366 2020.07.23**

(71) Заявитель:
АРБУТУС БИОФАРМА КОРПОРЭЙШН (CA)

(72) Изобретатель:
Чэнь Шуай, Коул Эндрю Дж., Дорси Брюс Д., Фань И, Готчев Димитар Б., Какарла Рамеш, Кирк Шэрон Мари, Кинтеро Хорхе, София Майкл Дж. (US)

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

(57) В изобретение включены замещенные полициклические карбоновые кислоты, их аналоги и композиции, содержащие их, которые могут применяться для лечения и/или профилактики инфекции вирусом гепатита B (HBV) и/или вирусом гепатита D (HDV) у пациента. В определенных вариантах осуществления изобретение представляет соединение формулы (I) или его соль, сольват, геометрический изомер, стереоизомер, таутомер и любую их смесь



(I).

202191967 A1

202191967 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-569670EA/092

ЗАМЕЩЕННЫЕ ПОЛИЦИКЛЧЕСКИЕ КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ, ИХ АНАЛОГИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В настоящей заявке испрошен приоритет по 35 U.S.C. § 119(e) предварительной заявки на патент США № 62/793,578, поданной 17 января 2019, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Гепатит B является одним из самых распространенных заболеваний в мире. Хотя у большинства людей инфекция проходит после острых симптомов, примерно 30% случаев становятся хроническими. По оценкам, 350-400 миллионов человек во всем мире страдают хроническим гепатитом B, что приводит к 0,5-1 миллиону смертей в год, в основном из-за развития печеночно-клеточной карциномы, цирроза и/или других осложнений. Гепатит B вызывается вирусом гепатита B (HBV), нецитопатическим гепатотропным ДНК вирусом, принадлежащим к семейству Hepadnaviridae.

Ограниченное количество лекарственных средств в настоящее время одобрено для лечения хронического гепатита B, включая два препарата альфа-интерферона (стандартный и пегилированный) и пять аналогов нуклеозидов/нуклеотидов (ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин и тенофовир), которые ингибируют HBVDNA полимеразу. В настоящее время препаратами первой линии являются энтекавир, тенофовир или пег-интерферон альфа-2a. Однако пег-интерферон альфа-2a достигает желаемых серологических контрольных точек только у одной трети леченых пациентов и часто ассоциируется с серьезными побочными эффектами. Энтекавир и тенофовир требуют длительного или, возможно, пожизненного введения для постоянного подавления репликации HBV, и в конечном итоге могут потерпеть неудачу из-за появления устойчивых к лекарствам вирусов.

HBV является оболочечным вирусом с необычным способом репликации, основанный на создании ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) копии его генома в ядре клетки-хозяина. Прегеномная (пг) РНК является матрицей для обратной транскрипционной репликации ДНК HBV. Инкапсидирование пг РНК вместе с вирусной ДНК полимеразой в нуклеокапсид является существенным для последующего синтеза вирусной ДНК.

Помимо того, что оболочка HBV является критическим структурным компонентом вириона, она также является важным фактором в развитии болезни. У хронически инфицированных индивидуумов сывороточные уровни поверхностного антигена HBV (HBsAg) могут достигать 400 мкг/мл, могут управляться склонностью инфицированных клеток секретировать не инфекционные субвирусные частицы на уровнях, намного превышающих инфекционные (Dane) частицы. HBsAg представляет собой основную антигенную детерминанту инфекции HBV и состоит из малого, среднего и большого

поверхностных антигенов (S, M и L соответственно). Эти белки продуцируются из одной открытой рамки считывания в виде трех отдельных N-гликозилированных полипептидов за счет использования альтернативных стартовых сайтов транскрипции (для L и M/S мРНК) и кодонов инициации (для L, M и S).

Хотя вирусная полимераза и HBsAg выполняют разные функции, оба являются жизненно важными белками для завершения жизненного цикла вируса и заразности. HBV, в котором отсутствует HBsAg, является полностью дефектным и не может инфицировать или вызывать инфекцию. HBsAg защищает нуклеокапсид вируса, начинает инфекционный цикл и опосредует морфогенез и секрецию новообразованного вируса из инфицированной клетки.

Люди, хронически инфицированные HBV, обычно характеризуются легко определяемыми уровнями циркулирующих антител, специфичных к вирусному капсиду (HBc), с небольшими, если вообще обнаруживаемыми уровнями антител к HBsAg. Есть свидетельства того, что хронические носители продуцируют антитела к HBsAg, но эти антитела образуют комплекс с HBsAg в кровотоке, который может присутствовать в мг/мл количествах в кровотоке хронического носителя. Снижение уровня HBsAg в кровотоке может позволить любому присутствующему анти-HBsA управлять инфекцией. Кроме того, даже если бы нуклеокапсиды, свободные от HBsAg, экспрессировались или секретировались в кровоток (возможно, в результате гибели клеток), высокие уровни анти-HBc быстро образовывали бы комплекс с ними и приводили к их клиренсу.

Исследования показали, что присутствие субвирусных частиц в культуре инфицированных гепатоцитов может иметь трансактивирующую функцию в отношении репликации вирусного генома, и поверхностный антиген в кровотоке подавляет вирус-специфический иммунный ответ. Кроме того, нехватка вирус-специфических цитотоксических Т лимфоцитов (CTL), которая является признаком хронической инфекции HBV, может быть связана с подавлением презентирования MHC I внутриклеточной экспрессией L и M в инфицированных гепатоцитах. Существующие одобренные FDA методы лечения не оказывают значительного влияния на сывороточные уровни HBsAg.

Вирус гепатита D (HDV) является небольшим кольцевым оболочечным РНК вирусом, который может размножаться только в присутствии вируса гепатита B (HBV). В частности, HDV требует, чтобы сам белок поверхностного антигена HBV размножался. Инфекция как HBV, так и HDV приводит к более серьезным осложнениям по сравнению с инфекцией только HBV. Эти осложнения включают большую вероятность возникновения печеночной недостаточности при острых инфекциях и быстрое прогрессирование цирроза печени с повышенным шансом развития рака печени при хронических инфекциях. В сочетании с вирусом гепатита B, гепатит D имеет самый высокий уровень смертности среди всех инфекций гепатита. Пути передачи HDV аналогичны путям передачи HBV. Инфекция в основном ограничивается лицами с высоким риском инфицирования HBV, особенно потребителями инъекционных наркотиков и лицами, получающими

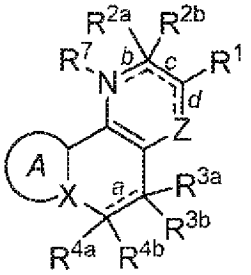
концентраты факторов свертывания крови.

В настоящее время не существует эффективной противовирусной терапии для лечения острого или хронического гепатита D. Интерферон-альфа, назначаемый еженедельно в течение 12-18 месяцев, является единственным разрешенным лечением гепатита D. Ответ на эту терапию ограничен - только у четверти пациентов сывороточная РНК HDV не определяется через 6 месяцев после терапии.

Таким образом, в данной области существует потребность в новых соединениях и/или композициях, которые могут применяться для лечения и/или профилактики инфекции HBV у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, соединения могут применяться у пациентов, инфицированных HBV, пациентов, которые подвержены риску инфицирования HBV, и/или у пациентов, инфицированных лекарственно-устойчивым HBV. В других вариантах осуществления, инфицированный HBV субъект дополнительно инфицирован HDV. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В изобретении представлено соединение формулы (I), или его соль, сольват, геометрический изомер, стереоизомер, таутомер и любая их смесь:



(I),

где кольцо A, связь a, связь b, связь c, связь d, X, Z, R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b} и R^7 такие, как определены в другом месте в настоящем документе. В изобретении также представлена фармацевтическая композиция, содержащая, по меньшей мере, одно соединение, рассматриваемое в настоящем документе и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель. Изобретение также относится к способу лечения или профилактики инфекции вирусом гепатита у субъекта. В изобретении также представлен способ снижения или минимизации уровней, по меньшей мере, одного, выбранного из группы, состоящей из поверхностного антигена вируса гепатита B (HBsAg), e-антигена гепатита B (HBeAg), корового белка гепатита B и прегеномной (пг) РНК у HBV-инфицированного субъекта. В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения, рассматриваемого в настоящем документе, и/или, по меньшей мере, одной фармацевтической композиции, рассматриваемой в настоящем документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В определенных аспектах изобретение относится к открытию определенных замещенных трициклических соединений, которые могут использоваться для лечения и/или профилактики инфекции HBV и/или HBV-HDV и связанных состояний у субъекта. В определенных вариантах осуществления, соединения ингибируют и/или снижают

секрецию HBsAg у HBV-инфицированного субъекта. В других вариантах осуществления, соединения снижают или минимизируют уровни HBsAg у HBV-инфицированного субъекта. В других вариантах осуществления, соединения снижают или минимизируют уровни корового белка гепатита B у HBV-инфицированного субъекта. В еще других вариантах осуществления, соединения снижают или минимизируют уровни пг РНК у HBV-инфицированного субъекта. В еще других вариантах осуществления, инфицированный HBV субъект дополнительно инфицирован HDV.

Определения

В настоящем документе каждый из следующих терминов имеет значение, связанное с ним в этом разделе.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, обычно имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой принадлежит это изобретение. Обычно номенклатура, используемая в настоящем документе, и лабораторные процедуры в фармакологии животных, фармацевтике, науке разделения и органической химии хорошо известны и широко используются в данной области техники. Следует понимать, что порядок шагов или порядок выполнения определенных действий несущественен, пока настоящие учения остаются рабочими. Более того, две или несколько стадий или действия могут выполняться одновременно или нет.

В настоящем документе используются следующие неограничивающие сокращения: кзкДНК, ковалентно замкнутая кольцевая ДНК; HBc, капсид гепатита B; HBV, вирус гепатита B; HBeAg, e-антиген гепатита B; HBsAg, поверхностный антиген вируса гепатита B; пг РНК, прегеномная РНК.

В настоящем документе артикли «a» и «an» относятся к одному или более чем одному (т. е., по меньшей мере, одному) грамматическому объекту статьи. В качестве примера «элемент» означает один или несколько элементов.

Используемый в настоящем документе термин «алкенил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, означает, если не указано иное, стабильную мононенасыщенную или диненасыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, имеющую указанное количество атомов углерода. Примеры включают винил, пропенил (или аллил), кротил, изопентенил, бутадиенил, 1,3-пентадиенил, 1,4-пентадиенил и более высокие гомологи и изомеры. Примером функциональной группы, представляющей алкен, является CH_2-CH=CH_2.

Используемый в настоящем документе термин «алкокси», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, означает, если не указано иное, алкильную группу, имеющую указанное количество атомов углерода, как определено в другом месте в настоящем документе, связанную с остальной частью молекулы через атом кислорода, такой как, например, метокси, этокси, 1-пропокси, 2-пропокси (или изопропокси) и высшие гомологи и изомеры. Конкретным примером является (C_1-C_3)алкокси, такой как, но не ограничиваясь ими, этокси и метокси

Используемый в настоящем документе термин «алкил», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, углеводород с прямой или разветвленной цепью, имеющий указанное число атомов углерода (т.е. C_1-C_{10} означает от одного до десяти атомов углерода), и включает прямые, разветвленные или циклические группы заместителей. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, неопентил, гексил и циклопропилметил. Конкретным вариантом осуществления является (C_1-C_6) алкил, такой как, но не ограничиваясь ими, этил, метил, изопропил, изобутил, н-пентил, н-гексил и циклопропилметил.

Используемый в настоящем документе термин «алкинил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, означает, если не указано иное, стабильную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью с тройной связью углерод-углерод, имеющую указанное количество атомов углерода. Неограничивающие примеры включают этинил и пропинил и высшие гомологи и изомеры. Термин «пропаргиловый» относится к группе, представленной $-CH_2-C{\equiv}CH$. Термин «гомопропаргиловый» относится к группе, представленной $-CH_2CH_2-C{\equiv}CH$.

Используемый в настоящем документе термин «ароматический» относится к карбоциклу или гетероциклу с одним или несколькими полиненасыщенными кольцами и имеющим ароматический характер, т. е., имеющим (4n+2) делокализованных π (пи) электронов, где «n» является целым числом.

Используемый в настоящем документе термин «арил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, означает, если не указано иное, карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно или несколько колец (обычно одно, два или три кольца), где такие кольца могут быть соединены вместе подвешенным образом, например бифенил, или могут быть конденсированными, например, нафталин. Примеры включают фенил, антрацил и нафтил. Арильные группы также включают, например, фенильные или нафтильные кольца, конденсированные с одним или несколькими насыщенными или частично насыщенными углеродными кольцами (*например*, бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триенил или инданил), которые могут быть замещены на одном или нескольких атомах углерода ароматического и/или насыщенного или частично насыщенного колец.

В настоящем документе, термин «арил-(C_1-C_6)алкил» относится к функциональной группе, где от одного до шести атомов углерода алкандииловой цепи присоединены к арильной группе, *например*, $-CH_2CH_2$-фенил или $-CH_2$-фенил (или бензил). Конкретными примерами являются арил-CH_2- и арил-$CH(CH_3)$-. Термин «замещенный арил-(C_1-C_6)алкил» относится к арил-(C_1-C_6)алкил функциональной группе, в которой арильная группа замещена. Конкретным примером является [замещенный арил]-(CH_2)-. Аналогично, термин «гетероарил-(C_1-C_6)алкил» относится к функциональной группе, где от одной до трех углеродных алкандиильной цепей присоединены к гетероарильной группе, *например*, $-CH_2CH_2$-пиридил. Конкретным примером является гетероарил-(CH_2)-. Термин «замещенный гетероарил-(C_1-C_6)алкил» относится к гетероарил-(C_1-C_6)алкильной

функциональной группе, в которой гетероарильная группа замещена. Конкретным примером является [замещенный гетероарил]-(CH_2)-.

В одном из аспектов термины «совместно вводить» и «совместное введение», относящиеся к субъекту, относятся к введению субъекту соединения и/или композиции по изобретению вместе с соединением и/или композицией, которые также могут лечить или предотвращать заболевание или расстройство, рассматриваемое в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления, совместно вводимые соединения и/или композиции вводят отдельно или в любой комбинации как часть единого терапевтического подхода. Совместно вводимые соединение и/или композиция могут быть составлены в виде комбинаций любого типа в виде смесей твердых веществ и жидкостей в различных твердых, гелевых и жидких составах и в виде раствора.

Используемый в настоящем документе, термин «циклоалкил», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к, если не указано иное, углеводороду с циклической цепью, имеющей обозначенное количество атомов (*т.е.*, C_3-C_6 относится к циклической группе, содержащей кольцевую группу, состоящую из от трех до шести атомов углерода) и включает прямые, разветвленные или циклические группы заместителей. Примеры (C_3-C_6)циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Циклоалкильныые кольца могут быть необязательно замещены. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают: циклопропил, 2-метилциклопропил, циклопропенил, циклобутил, 2,3-дигидроксициклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктанил, декалинил, 2,5-диметилциклопентил, 3,5-дихлорциклогексил, 4-гидроксициклогексил, 3,3,5-триметилциклогекс-1-ил, октагидропенталенил, октагидро-1Н-инденил, 3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-3Н-инден-4-ил, декагидроазуленил; бицикло[6.2.0]деканил, декагидронафталинил и додекагидро-1Н-флуоренил. Термин «циклоалкил» также включает бициклические углеводородные кольца, неограничивающие примеры которых включают бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, 1,3-диметил[2.2.1]гептан-2-ил, бицикло[2.2.2]октанил и бицикло[3.3.3]ундеканил.

Используемый в настоящем документе термин «заболевание» является состоянием здоровья субъекта, при котором субъект не может поддерживать гомеостаз и где, если заболевание не облегчается, здоровье субъекта продолжает ухудшаться.

Используемый в настоящем документе термин «расстройство» у субъекта является состоянием здоровья, при котором субъект способен поддерживать гомеостаз, но при котором состояние здоровья субъекта менее благоприятно, чем было бы при отсутствии расстройства. При отсутствии лечения, расстройство не обязательно вызывает дальнейшее ухудшение состояния здоровья субъекта.

Используемый в настоящем документе термин «галогенид» относится к атому галогена, несущему отрицательный заряд. Анионами галогенида являются фторид (F^-), хлорид (Cl^-), бромид (Br^-) и йодид (I^-).

Используемый в настоящем документе термин «галоген» или «галоген» сам по себе или как часть другого заместителя относится к, если не указано иное, атому фтора, хлора, брома или йода.

Используемый в настоящем документе, термин «вирус гепатита B» (или HBV) относится к разновидностям вируса рода Orthohepadnavirus, который входит в семейство вирусов Hepadnaviridae и может вызывать воспаление печени у человека.

Используемый в настоящем документе термин «вирус гепатита D» (или HDV) относится к разновидностям вируса рода Deltaviridae, который способен вызывать воспаление печени у человека. Частица HDV содержит оболочку, которая обеспечивается HBV и окружает геном РНК и антиген HDV. Геном HDV представляет собой одноцепочечную кольцевую молекулу РНК с отрицательной цепью длиной около 1,7 т.п.н. Геном содержит несколько смысловых и антисмысловых открытых рамок считывания (ORF), только одна из которых является функциональной и консервативной. Геном РНК реплицируется через промежуточную РНК, антигеном. Геномная РНК и ее комплемент, антигеном, могут функционировать как рибозимы, выполняя реакции саморасщепления и самолигирования. Третья РНК, присутствующая в инфицированной клетке, также комплементарная геному, но имеющая длину 800 п.н. и являющаяся полиаденилированной, представляет собой иРНК для синтеза дельта антигена (HDAg).

Используемый в настоящем документе термин «гетероалкенил» сам по себе или в сочетании с другим термином относится к, если не указано иное, стабильной мононенасыщенной или диненасыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, состоящей из указанного числа атомов углерода и одного или двух гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, и где атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Последовательно можно разместить до двух гетероатомов. Примеры включают $-CH=CH-O-CH_3$, $-CH=CH-CH_2-OH$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ и $-CH_2-CH=CH-CH_2-SH$.

Используемый в настоящем документе термин «гетероалкил», сам по себе или в комбинации с другим термином относится к, если не указано иное, стабильной алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, состоящей из указанного числа атомов углерода и одного или двух гетероатомов, выбранных из группы, состоящий из O, N и S, и где атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероатом(ы) может быть размещены в любом положении гетероалкильной группы, в том числе между остальной частью гетероалкильной группы и фрагментом, к которому они присоединены, а также присоединены к самому отдаленному атому углерода в гетероалкильной группе. Примеры включают: $-OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2SCH_2CH_3$ и $-CH_2CH_2S(=O)CH_3$. Вплоть до двух гетероатомов могут быть последовательным, например, $-CH_2NH-OCH_3$ или $-CH_2CH_2SSCH_3$.

Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» или

«гетероароматический» относится к гетероциклу, имеющему ароматический характер. Полициклический гетероарил может включать одно или несколько колец, которые частично насыщены. Примеры включают тетрагидрохинолин и 2,3-дигидробензофурил.

Используемый в настоящем документе термин «гетероцикл» или «гетероциклил» или «гетероциклический» сам по себе или как часть другого заместителя относится к, если не указано иное, незамещенной или замещенной, стабильной, моно- или многоциклической гетероциклической кольцевой системе, которая содержит атомы углерода и, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, и где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными, и атом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероциклическая система может быть присоединена, если не указано иное, к любому гетероатому или атому углерода, который дает стабильную структуру. Гетероцикл может быть ароматическим или не ароматическим по природе. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклом является гетероарил.

Примеры не ароматических гетероциклов включают моноциклические группы, такие как азиридин, оксиран, тииран, азетидин, оксетан, тиетан, пирролидин, пирролин, имидазолин, пиразолидин, диоксолан, сульфолан, 2,3-дигидрофуран, 2,5-дигидрофуран, тетрагидрофуран, тиофан, пиперидин, 1,2,3,6-тетрагидропиридин, 1,4-дигидропиридин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пиран, 2,3-дигидропиран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, 1,3-диоксан, гомопиперазин, гомопиперидин, 1,3-диоксепан, 4,7-дигидро-1,3-диоксепин и гексаметиленоксид.

Примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиразинил, пиримидинил (такой как, но не ограничиваясь ими, 2- и 4-пиримидинил), пиридазинил, тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

Примеры полициклических гетероциклов включают индолил (такой как, но не ограничиваясь ими, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-индолил), индолинил, хинолил, тетрагидрохинолил, изохинолил (такой как, но не ограничиваясь ими, 1- и 5-изохинолил), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил, циннолинил, хиноксалинил (такой как, но не ограничиваясь ими, 2- и 5-хиноксалинил), хиназолинил, фталазинил, 1,8-нафтиридинил, 1,4-бензодиоксанил, кумарин, дигидрокумарин, 1,5-нафтиридинил, бензофурил (такой как, но не ограничиваясь ими, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензофурил), 2,3-дигидробензофурил, 1,2-бензизоксазолил, бензотиенил (такой как, но не ограничиваясь ими, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензотиенил), бензоксазолил, бензотиазолил (такой как, но не ограничиваясь ими, 2-бензотиазолил и 5-бензотиазолил), пуринил, бензимидазолил, бензтриазолил, тиоксантинил, карбазолил, карболинил, акридинил, пирролизидинил и хинолизидинил.

Вышеупомянутый список гетероциклильных и гетероарильных групп предназначен для репрезентативности, а не для ограничения.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая композиция»

или «композиция» относится к смеси, по меньшей мере, одного соединения, используемого в рамках изобретения, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения субъекту.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не отменяет биологической активности или свойств соединения, используемого в изобретении, и является относительно нетоксичным, *т.е.* материал может быть введен субъекту, не вызывая нежелательных биологических эффектов или не взаимодействуя вредным образом с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергирующий агент, суспендирующий агент, разбавитель, эксципиент, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, вовлеченный в перенос или транспортировку соединения, применяемого в изобретении, внутри или к субъекту таким образом, чтобы оно могло выполнять предполагаемую функцию. Обычно такие конструкции переносятся или транспортируются из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава, включая соединение, используемое в рамках изобретения, и не причинять вреда субъекту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные агенты; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический физиологический раствор; Раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» также включает любые покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, агенты, замедляющие абсорбцию, и тому подобное, которые совместимы с активностью соединения, используемого в изобретении, и являются физиологически приемлемыми для субъекта. В композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения. «Фармацевтически приемлемый носитель» может дополнительно включать фармацевтически приемлемую соль соединения, используемого в изобретении. Другие дополнительные ингредиенты, которые

могут быть включены в фармацевтические композиции, используемые в практике изобретения, известны в данной области и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), которая включена в настоящий документ в качестве ссылки.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли вводимого соединения, полученной из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот и/или оснований, включая неорганические кислоты, неорганические основания, органические кислоты, неорганические основания, их сольваты (включая гидраты) и клатраты.

Используемое в настоящем документе «фармацевтически эффективное количество», «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» соединения включает такое количество соединения, которое достаточно для оказания благоприятного эффекта субъекту, которому вводится соединение.

Термин «предотвращать», «предотвращение» или «профилактика» использование в настоящем документе означает избегание или отсрочку появления симптомов, связанных с заболеванием или состоянием, у субъекта, у которого не началось развитие таких симптомов во время введения агента или соединения. В настоящем документе заболевание, состояние и расстройство используются как взаимозаменяемые.

Используемый в настоящем документе термин «дестабилизатор РНК» относится к молекуле или ее соли или сольвату, которая снижает общее количество РНК HBV в культуре клеток млекопитающих или у живого человека. В неограничивающем примере, дестабилизатор РНК снижает количество транскриптов РНК, кодирующих один или несколько из следующих белков HBV: поверхностный антиген, коровый белок, РНК-полимеразу и е-антиген.

Под «специфично связывает» или «специфично связывается» использование в настоящем документе означает, что первая молекула предпочтительно связывается со второй молекулой (*например*, конкретным рецептором или ферментом), но не обязательно связывается только с этой второй молекулой.

Используемые в настоящем документе термины «субъект», «индивидуум» и «пациент» могут использоваться как синонимы, и могут относиться к человеку, млекопитающему, не являющемуся человеком, или птице. К млекопитающим, не относящимся к человеку, относятся, например, млекопитающие домашний скот и домашние животные, такие как овцы, коровы, свиньи, собаки, кошки и мыши. В некоторых вариантах осуществления, субъектом является человек.

Используемый в настоящем документе термин «замещенный» относится к тому, что атом или группа атомов замещают водород в качестве заместителя, присоединенного к другой группе.

Используемый в настоящем документе термин «замещенный алкил», «замещенный циклоалкил», «замещенный алкенил», «замещенный алкинил» или «замещенный ацил» относится к алкилу, циклоалкилу, алкенилу, алкинилу или ацилу, как определено в другом

месте в настоящем документе, замещенному одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, алкокси, тетрагидро-2-H-пиранила, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, 1-метилимидазол-2-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, -C(=O)OH, $-C(=O)O(C_1-C_6)$алкила, трифторметила, -C≡N, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_6)$алкила, $-C(=O)N((C_1-C_6)$алкила$)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_6$ алкила), $-SO_2N(C_1-C_6$ алкила$)_2$, $-C(=NH)NH_2$ и $-NO_2$, в определенных вариантах осуществления, содержащей один или два заместителя, независимо выбранных из галогена, -OH, алкокси, $-NH_2$, трифторметила, $-N(CH_3)_2$ и -C(=O)OH, в определенных вариантах осуществления независимо выбранных из галогена, алкокси и -OH. Примеры замещенных алкилов включают, но не ограничены ими, 2,2-дифторпропил, 2-карбоксициклопентил и 3-хлорпропил.

Для арильных, арил-(C_1-C_3)алкильных и гетероциклильных групп, термин «замещенный» применительно к кольцам этих групп относится к любому уровню замещения, а именно моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещению, где такое замещение разрешено. Заместители выбраны независимо, и замещение может быть в любом химически доступном положении. Заместители независимо выбраны, и замещение может быть в любом химически доступном положении. В определенных вариантах осуществления, заместители варьируются в количестве от одного до четырех. В других вариантах осуществления, заместители варьируются в количестве от одного до трех. В еще других вариантах осуществления, заместители варьируются в количестве от одного до двух. В еще других вариантах осуществления, заместители независимо выбраны из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, -OH, C_1-C_6 алкокси, галогена, амино, ацетамидо и нитро. Используемый в настоящем документе, если заместителем является алкильная или алкоксигруппа, углеродная цепь может быть разветвленной, прямой или циклической.

Если не указано иное, когда два заместителя взяты вместе, чтобы сформировать кольцо, имеющее определенное количество кольцевых атомов (*например*, две группы, взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, чтобы сформировать кольцо, имеющее от 3 до 7 членов кольца), кольцо может иметь атомы углерода и необязательно один или несколько (*например*, от 1 до 3) дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Кольцо может быть насыщенным или частично насыщенным и может быть необязательно замещенным.

Каждый раз, когда термин или любой из его корневых префиксов появляется в наименовании заместителя, это наименование следует интерпретировать как включающее ограничения, предусмотренные в настоящем документе. Например, всякий раз, когда термин «алкил» или «арил» или любой из их корневых префиксов появляется в наименовании заместителя (например, арилалкил, алкиламино), это наименование следует интерпретировать как включающее ограничения, указанные в другом месте в настоящем документе для «алкила» и «арила», соответственно.

В определенных вариантах осуществления, заместители соединений описаны в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что описание включает в себя

каждую отдельную субкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин «C_{1-6} алкил» специально предназначен для индивидуального описания C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5 и C_5-C_6 алкила.

Термины «лечить», «лечение» и «обработка», используемые в настоящем документе, означают уменьшение частоты или тяжести симптомов заболевания или состояния у субъекта при введении субъекту агента или соединения.

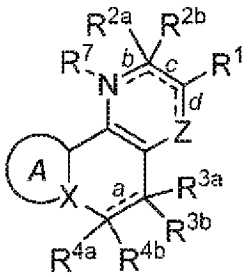
Диапазоны: в этом раскрытии различные аспекты изобретения могут быть представлены в формате диапазона. Следует понимать, что описание в формате диапазона дано просто для удобства и краткости и не должно толковаться, как жесткое ограничение объема изобретения. Соответственно, следует считать, что описание диапазона конкретно раскрывает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в этом диапазоне.

Диапазоны: в этом описании различные аспекты изобретения могут быть представлены в формате диапазона. Следует понимать, что описание в формате диапазона дано просто для удобства и краткости и не должно толковаться, как жесткое ограничение объема изобретения. Соответственно, следует считать, что описание диапазона конкретно описывает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в этом диапазоне. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 6, следует рассматривать как специально описываемые поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т. д., а также отдельные и частичные числа в этом диапазоне, например, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5.3 и 6. Это применимо независимо от ширины диапазона.

Соединения

Изобретение включает определенное соединение, указанное в настоящем документе, а также любую соль, сольват, геометрический изомер (например, в неограничивающем примере, любой геометрический изомер и любые их смеси, такие как, в неограничивающем примере, смеси в любых пропорциях любых их геометрических изомеров), стереоизомер (такой как, в неограничивающем примере, любой энантиомер или диастереоизомер и любые их смеси, такие как, в неограничивающем примере, смеси в любых пропорциях любых их энантиомеров и/или диастереоизомеров), таутомер (такой как, в неограничивающем примере, любой таутомер и любые их смеси, такие как, в неограничивающем примере, смеси в любых пропорциях любых их таутомеров) и любые их смеси.

Изобретение включает соединение формулы (I) или его соль, сольват, геометрический изомер, стереоизомер, таутомер и любые их смеси:



(I), где:

R^1 выбирают из группы, состоящей из H; галогена; $-OR^8$; $-C(R^9)(R^9)OR^8$ (такого как, например, $-CH_2OR^8$, такого как, например, $-CH_2OH$); $-C(=O)R^8$; $-C(=O)OR^8$ (такого как, например, -C(=O)OH или -C(=O)O-(C_1-C_6 алкил)); $-C(=O)NH-OR^8$ (такого как, например, -C(=O)NH-OH); $-C(=O)NHNHR^8$; $-C(=O)NHNHC(=O)R^8$; $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$; $-CH_2C(=O)OR^8$; -CN; $-NH_2$; $-N(R^8)C(=O)H$; $-N(R^8)C(=O)R^{10}$; $-N(R^8)C(=O)OR^{10}$; $-N(R^8)C(=O)NHR^8$; $-NR^9S(=O)_2R^{10}$; $-P(=O)(OR^8)_2$; $-B(OR^8)_2$; 2,5-диоксопирролидин-1-ила; 2H-тетразол-5-ила; 3-гидроксиизоксазол-5-ила; 1,4-дигидро-5-оксо-5H-тетразол-1-ила; пиридин-2-ила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкилом; пиримидин-2-ила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкилом; (пиридин-2-ил)метила; (пиримидин-2-ил)метила; (пиримидин-2-ил)амино; бис(пиримидин-2-ил)-амино; 5-R^8-1,3,4,-тиадиазол-2-ила; 5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ила; 1H-1,2,4-триазол-5-ила; 1,3,4-оксадиазол-2-ила; 1,2,4-оксадиазол-5-ила; и 3-R^{10}-1,2,4-оксадиазол-5-ила;

R^{2a}, R^{2b}, R^7, связь b, связь c, связь d и Z выбраны так, что:

(i) Z выбирают из группы, состоящей из N и CR^{12};

R^{2a} и R^{2b} объединены с образованием =O;

связь b является одинарной связью; связь c является одинарной связью; связь d является двойной связью; и

R^7 выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила (*например*, необязательно замещенного бензила или C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами) и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила; или

(ii) Z выбирают из группы, состоящей из N и CR^{12};

R^{2a} выбирают из группы, состоящей из H, галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси;

R^{2b} нулевой;

связь b является двойной связью; связь c является одинарной связью; связь d является двойной связью; и

R^7 нулевой;

или

(iii) Z является C(=O);

R^{2a} выбирают из группы, состоящей из H, галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси;

R^{2b} нулевой;

связь b является одинарной связью; связь c является двойной связью; связь d

является одинарной связью; и

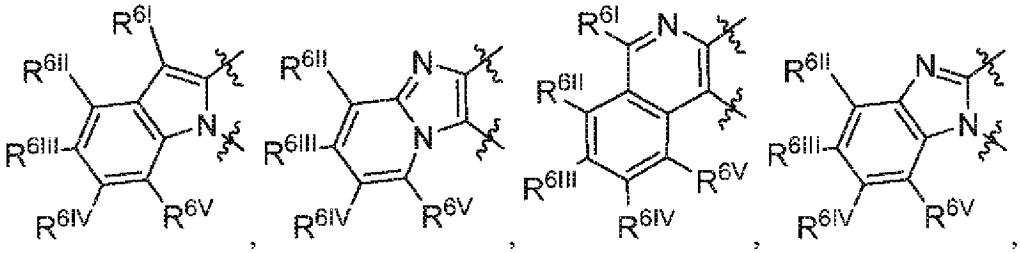
R^7 выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила (*например*, необязательно замещенного бензила или C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами) и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила;

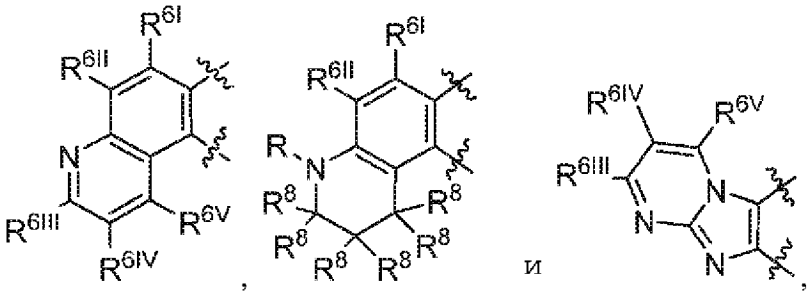
R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} и R^{4b} каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкилзамещенного оксетанила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила (*например*, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH и OMe) и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила (*например*, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH и OMe);

или одну пару выбирают из группы, состоящей из R^{3a}/R^{3b}, R^{4a}/R^{4b} и R^{3a}/R^{4a}, объединенных с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из C_1-C_6 алкандиила, $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n-$ и $-(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n-$, где каждый случай n независимо выбирают из группы, состоящей из 1 и 2, и где каждая двухвалентная группа необязательно замещена, по меньшей мере, одним C_1-C_6 алкилом или галогеном;

связь a является одинарной; или связь a является двойной и R^{3b} и R^{4b} оба нулевые;

X является C или N и кольцо A выбирают из группы, состоящей из:





R^{6I}, R^{6II}, R^{6III}, R^{6IV} и R^V независимо выбраны из группы, состоящей их H, галогена, -CN, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила (*например*, C_1-C_6 гидроксиалкила, алкокси-C_1-C_6 алкила и/или C_1-C_6 галоалкил), необязательно замещенного C_1-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного гетероарила (*например*, триазолила, тиазолила или оксазолила), необязательно замещенного гетероциклила (*например*, морфолинила или пирролидинила), -OR, C_1-C_6 галоалкокси, -N(R)(R), $-NO_2$, $-S(=O)_2N(R)(R)$, ацила и C_1-C_6 алкоксикарбонила,

каждый случай R независимо выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, C_1-C_6галоалкила, R'-замещенного C_1-C_6 алкила, C_1-C_6

гидроксиалкила, необязательно замещенного (C_1-C_6 алкокси)-C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила и необязательно замещенного C_1-C_6 ацила;

каждый случай R' выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкил)(C_1-C_6 алкила), -NHC(=O)O^{t}Bu, -N(C_1-C_6 алкил)C(=O)O^{t}Bu и 5- или 6-членной гетероциклической группы (такой как, но не ограниченной ими, пирролидинил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил и так далее), которая необязательно N-связана;

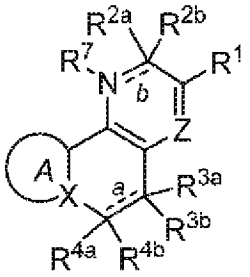
каждый случай R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила;

каждый случай R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H и C_1-C_6 алкила (*например*, метила или этила);

каждый случай R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного фенила; и

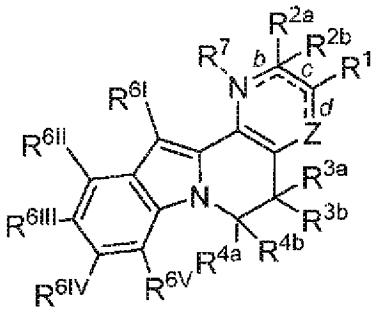
R^{12} выбирают из группы, состоящей из H, OH, галогена, C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила (*например*, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами) и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила.

В определенных вариантах осуществления, соединением формулы (I) является

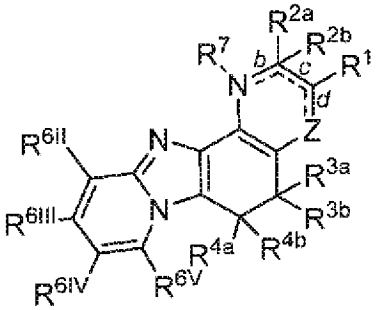


(I').

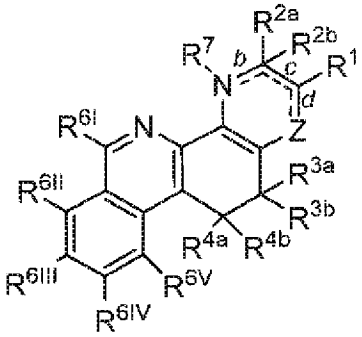
В определенных вариантах осуществления, соединением формулы (I) является

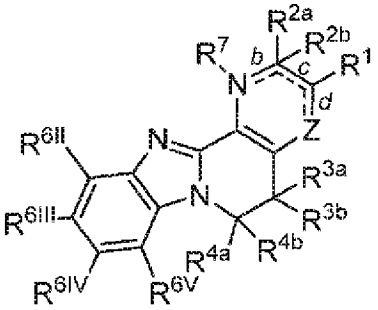


(Ia). В других вариантах осуществления, соединением формулы (I) является

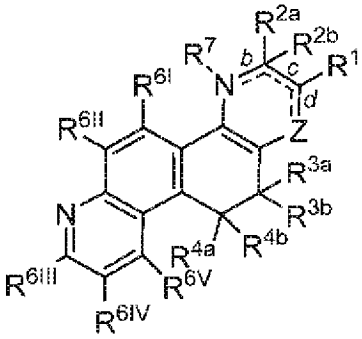


(Ib). В еще других вариантах

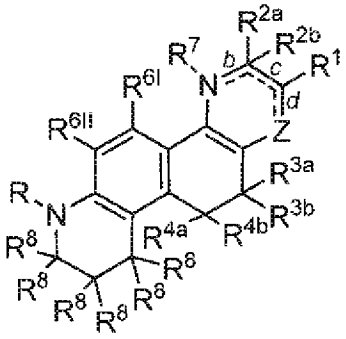
осуществления, соединением формулы (I) является  (Ic). В еще других вариантах осуществления, соединением формулы (I) является



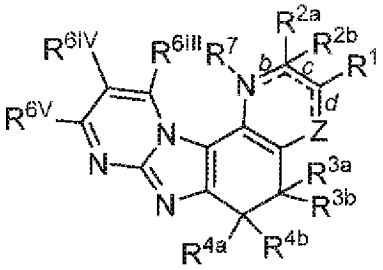
(Id). В еще других вариантах осуществления, соединением формулы (I) является



(Ie). В еще других вариантах осуществления, соединением формулы (I) является

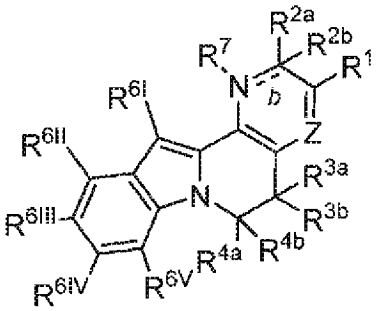


(If). В других вариантах осуществления, соединением формулы (I) является

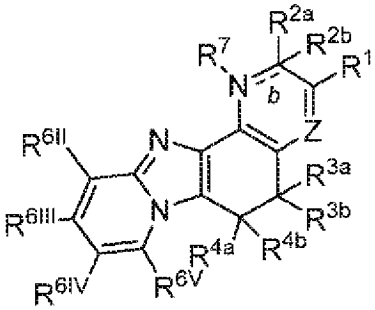


(Ig).

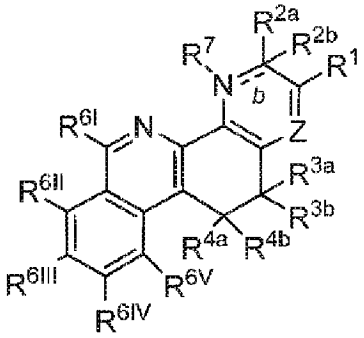
В определенных вариантах осуществления, соединением формулы (I) является



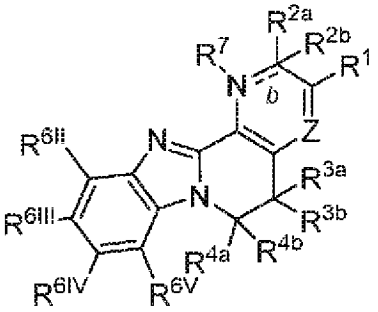
(Ia'). В других вариантах осуществления, соединением формулы (I) является



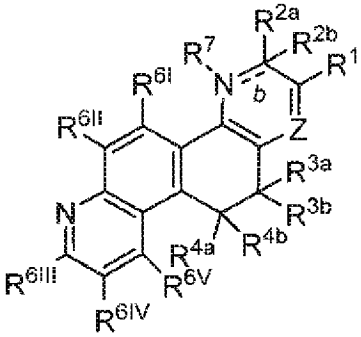
(Ib'). В еще других вариантах осуществления, соединением формулы (I) является



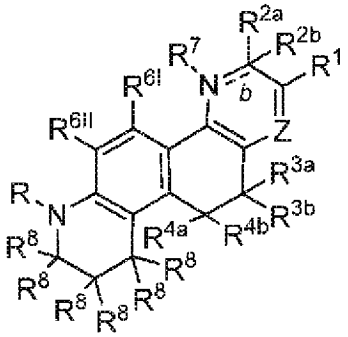
(Ic'). В еще других вариантах осуществления, соединением формулы (I) является

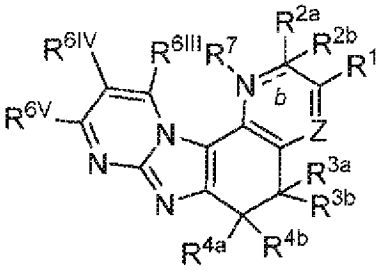


(Id'). В еще других вариантах осуществления, соединением формулы (I) является



(Ie'). В еще других вариантах

осуществления, соединением формулы (I) является  (If'). В других вариантах осуществления, соединением формулы (I) является



(Ig').

В определенных вариантах осуществления, в любой из (I), (Ia)-(Ig) и (Ia')-(Ig'), по меньшей мере, один из R^{3a} или R^{3b} является независимо замещенным C_1-C_6 алкилом или необязательно замещенным C_3-C_8 циклоалкилом. В определенных вариантах осуществления, в любой из (I), (Ia)-(Ig) и (Ia')-(Ig'), по меньшей мере, один из R^{3a} или R^{3b} независимо выбирают из группы, состоящей из н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила. В определенных вариантах осуществления, в любой из (I), (Ia)-(Ig) и (Ia')-(Ig'), по меньшей мере, один из R^{3a} или R^{3b} является н-пропилом. В определенных вариантах осуществления, в любой из (I), (Ia)-(Ig) и (Ia')-(Ig'), по меньшей мере, один из R^{3a} или R^{3b} является изопропилом. В определенных вариантах осуществления, в любой из (I), (Ia)-(Ig) и (Ia')-(Ig'), по меньшей мере, один из R^{3a} или R^{3b} является н-бутилом. В определенных вариантах осуществления, в любой из (I), (Ia)-(Ig) и (Ia')-(Ig'), по меньшей мере, один из R^{3a} или R^{3b} является изобутилом. В определенных вариантах осуществления, в любой из (I), (Ia)-(Ig) и (Ia')-(Ig'), по меньшей мере, один из R^{3a} или R^{3b} являются втор-бутилом. В определенных вариантах осуществления, в любой из (I), (Ia)-(Ig) и (Ia')-(Ig'), по меньшей мере, один из R^{3a} или R^{3b} являются трет-бутилом.

В определенных вариантах осуществления, каждый случай алкила, алкенила, циклоалкила или ацила независимо замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, галогена, -OR'', фенила (с получением, в не ограничивающих примерах, необязательно замещенного фенил-(C_1-C_3 алкила), такого как, но не ограниченного ими, бензил или замещенный бензил) и -N(R'')(R''), где каждый случай R'' независимо является H, C_1-C_6 алкилом или C_3-C_8 циклоалкилом.

В определенных вариантах осуществления, каждый случай арила или гетероарила независимо замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галоалкила, C_1-C_6 галоалкокси, галогена, -CN, -OR'', -N(R'')(R''), $-NO_2$, $-S(=O)_2N(R'')(R'')$, ацила и C_1-C_6 алкоксикарбонила, где каждый случай

R'' независимо является H, C_1-C_6 алкилом или C_3-C_8 циклоалкилом.

В определенных вариантах осуществления, каждый случай арил или гетероарил независимо замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галоалкила, C_1-C_6 галоалкокси, галогена, -CN, -OR'', -N(R'')(R'') и C_1-C_6 алкоксикарбонила, где каждый случай R'' независимо является H, C_1-C_6 алкилом или C_3-C_8 циклоалкилом.

В определенных вариантах осуществления, R^1 выбирают из группы, состоящей из H; галогена; -C(=O)OR^8; -C(=O)NH-OR^8; -C(=O)NHNHR^8; -C(=O)NHNHC(=O)R^8; -C(=O)NHS(=O)$_2$$R^8$; -CN; и 1H-1,2,4-триазол-5-ила. В определенных вариантах осуществления, R^1 является H. В определенных вариантах осуществления, R^1 является галогеном. В определенных вариантах осуществления, R^1 является -C(=O)OR^8 (таким как, например, -C(=O)OH или -C(=O)O-C_1-C_6 алкил). В определенных вариантах осуществления, R^1 является -C(=O)OH. В определенных вариантах осуществления, R^1 является -C(=O)O(C_1-C_6 алкилом). В определенных вариантах осуществления, R^1 является -C(=O)NH-OR^8 (таким как, например, -C(=O)NH-OH). В определенных вариантах осуществления, R^1 является -C(=O)NHNHR^8. В определенных вариантах осуществления, R^1 является -C(=O)NHNHC(=O)R^8. В определенных вариантах осуществления, R^1 является -C(=O)NHS(=O)$_2$$R^8$. В определенных вариантах осуществления, R^1 является 1H-1,2,4-триазол-5-илом. В определенных вариантах осуществления, R^1 выбирают из группы, состоящей из -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, -C(=O)O-nPr, -C(=O)O-iPr, -C(=O)O-циклопентила и -C(=O)O-циклогексила.

В определенных вариантах осуществления, R^{2a} и R^{2b} объединены с образованием =O. В определенных вариантах осуществления, R^{2a} является C_1-C_6 алкокси и R^{2b} нулевой. В определенных вариантах осуществления, R^{2a} является H и R^{2b} нулевой. В определенных вариантах осуществления, R^{2a} является галогеном и R^{2b} нулевой.

В определенных вариантах осуществления, связь a является одинарной связью. В других вариантах осуществления, связь a является двойной связью.

В определенных вариантах осуществления, связь b является одинарной связью. В других вариантах осуществления, связь b является двойной связью.

В определенных вариантах осуществления, связь c является одинарной связью. В других вариантах осуществления, связь c является двойной связью.

В определенных вариантах осуществления, связь d является одинарной связью. В других вариантах осуществления, связь d является двойной связью.

В определенных вариантах осуществления, R^{3a} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} не является H. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} является алкилзамещенным оксетанилом. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} является необязательно замещенным C_1-C_6 алкилом. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} является необязательно замещенным C_3-C_8 циклоалкилом. В определенных вариантах осуществления, R^{3b} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{3b} не является H. В определенных вариантах осуществления, R^{3b}

является алкилзамещенным оксетанилом. В определенных вариантах осуществления, R^{3b} является необязательно замещенным C_1-C_6 алкилом. В определенных вариантах осуществления, R^{3b} является необязательно замещенным C_3-C_8 циклоалкилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} не является H. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является алкилзамещенным оксетанилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является необязательно замещенным C_1-C_6 алкилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является необязательно замещенным C_3-C_8 циклоалкилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4b} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{4b} не является H. В определенных вариантах осуществления, R^{4b} является алкилзамещенным оксетанилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4b} является необязательно замещенным C_1-C_6 алкилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4b} является необязательно замещенным C_3-C_8 циклоалкилом.

В определенных вариантах осуществления, C_1-C_6 алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH и OMe. В определенных вариантах осуществления, C_3-C_8 циклоалкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH и OMe.

В определенных вариантах осуществления, R^{3a} является H и R^{3b} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} является H и R^{3b} является изопропилом. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} является H и R^{3b} является трет-бутилом. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} является метилом и R^{3b} является изопропилом. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} является метилом и R^{3b} является трет-бутилом. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} является метилом и R^{3b} является метилом. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} является метилом и R^{3b} является этилом. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} является этилом и R^{3b} является этилом.

В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является H и R^{4b} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является H и R^{4b} является изопропилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является H и R^{4b} является трет-бутилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является метилом и R^{4b} является изопропилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является метилом и R^{4b} является трет-бутилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является метилом и R^{4b} является метилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является метилом и R^{4b} является этилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является этилом и R^{4b} является этилом.

В определенных вариантах осуществления, одна пара, выбранная из группы, состоящей из R^{3a}/R^{3b}, R^{4a}/R^{4b} и R^{3a}/R^{4a} объединены с образованием C_1-C_6алкандиила. В определенных вариантах осуществления, одна пара, выбранная из группы, состоящей из R^{3a}/R^{3b}, R^{4a}/R^{4b} и R^{3a}/R^{4a} объединены с образованием $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$, который необязательно замещен, по меньшей мере, одним C_1-C_6 алкилом или галогеном, где

каждый случай n независимо выбирают из группы, состоящей из 1 и 2. В определенных вариантах осуществления, одна пара, выбранная из группы, состоящей из R^{3a}/R^{3b}, R^{4a}/R^{4b} и R^{3a}/R^{4a} объединены с образованием $-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n-$, который необязательно замещен, по меньшей мере, одним C_1-C_6 алкилом или галогеном, где каждый случай n независимо выбирают из группы, состоящей из 1 и 2.

В определенных вариантах осуществления, R^{3a} и R^{3b} независимо выбраны из группы, состоящей их H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, гидроксиметила, 2-гидроксиэтила, 2-метоксиэтила, метоксиметила, 2-метил-1-метоксипроп-2-ила, 2-метил-1-гидроксипроп-2-ила и трифторэтила. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} и R^{4b} независимо выбраны из группы, состоящей их H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, гидроксиметила, 2-гидроксиэтила, 2-метоксиэтила, метоксиметила и 2-метил-1-метоксипроп-2-ила. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} выбирают из группы, состоящей из H, метила, этила, 2-гидроксиэтила и 2-метоксиэтила. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} и R^{3b} объединены с образованием 1,1-метандиила (*т.е.*, экзоциклической двойной связи). В определенных вариантах осуществления, R^{3a} и R^{3b} объединены с образованием 1,2-этандиила. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} и R^{3b} объединены с образованием 1,3-пропандиила. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} и R^{3b} объединены с образованием 1,4-бутиндиила. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} и R^{3b} объединены с образованием 1,5-пентандиила. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} и R^{3b} объединены с образованием 1,6-гександиила. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} и R^{4a} объединены с образованием 1,2-этандиила. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} и R^{4a} объединены с образованием 1,2-пропандиила. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} и R^{4a} объединены с образованием 1,3-пропандиила. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} и R^{4a} объединены с образованием (1-метил или 2-метил)-1,4-бутиндиила. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} и R^{4a} объединены с образованием (1,1-диметил/1,2-диметил/1,3-диметил/или 2,2-диметил)-1,3-пропандиила. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} и R^{4a} объединены с образованием 1,5-пентандиила. В определенных вариантах осуществления, R^{3a} и R^{4a} объединены с образованием 1,6-гександиила.

В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является галогеном. В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является -CN. В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является необязательно замещенным C_1-C_6 алкилом (*например*, C_1-C_6 гидроксиалкилом, алкокси-C_1-C_6 алкилом и/или C_1-C_6 галоалкилом). В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является необязательно замещенным C_3-C_8 циклоалкилом. В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является -OR. В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является C_1-C_6 галоалкокси.

В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является H. В определенных

вариантах осуществления, R^{6II} является галогеном. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является -CN. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является необязательно замещенным C_1-C_6 алкилом (*например*, C_1-C_6 гидроксиалкилом, алкокси-C_1-C_6 алкилом и/или C_1-C_6 галоалкилом). В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является необязательно замещенным C_3-C_8 циклоалкилом. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является -OR. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является C_1-C_6 галоалкокси. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является фторметокси. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является дифторметокси. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является трифторметокси. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является метокси. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является этокси. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является 2-метоксиэтокси. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является 2-этоксиэтокси. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является 3-метоксипропокси. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является 3-этоксипропокси. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является фтором. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является хлором. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является бромом.

В определенных вариантах осуществления, R^{6III} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6III} является галогеном. В определенных вариантах осуществления, R^{6III} является -CN. В определенных вариантах осуществления, R^{6III} является необязательно замещенным C_1-C_6 алкилом (*например*, C_1-C_6 гидроксиалкилом, алкокси-C_1-C_6 алкилом и/или C_1-C_6 галоалкилом). В определенных вариантах осуществления, R^{6III} является C_1-C_6 алкокси. В определенных вариантах осуществления, R^{6III} является метокси. В определенных вариантах осуществления, R^{6III} является необязательно замещенным C_3-C_8 циклоалкилом. В определенных вариантах осуществления, R^{6III} является -OR. В определенных вариантах осуществления, R^{6III} является C_1-C_6 галоалкокси.

В определенных вариантах осуществления, R^{6IV} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6IV} является галогеном. В определенных вариантах осуществления, R^{6IV} является -CN. В определенных вариантах осуществления, R^{6IV} является необязательно замещенным C_1-C_6 алкилом (*например*, C_1-C_6 гидроксиалкилом, алкокси-C_1-C_6 алкилом и/или C_1-C_6 галоалкилом). В определенных вариантах осуществления, R^{6IV} является необязательно замещенным C_3-C_8 циклоалкилом. В определенных вариантах осуществления, R^{6IV} является -OR. В определенных вариантах осуществления, R^{6IV} является C_1-C_6 галоалкокси.

В определенных вариантах осуществления, R^{6I} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, CN, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, 2-метоксиэтокси, 2-гидроксиэтокси, 3-метоксипроп-1-ила, 3-гидроксипроп-1-ила, 3-метоксипроп-1-окси, 3-гидроксипроп-1-окси, 4-метоксибут-1-ила, 4-гидроксибут-1-ила, 4-метоксибут-1-окси, 4-гидроксибут-1-окси, 2-гидроксиэтокси, 3-

гидроксипроп-1-ила, 4-гидроксибут-1-ила, 3-гидрокси-2,2-диметилпроп-1-окси, циклопропилметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и 2-(2-галоэтокси)этокси.

В определенных вариантах осуществления, R^{6II} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, CN, амино, метиламино, диметиламино, метоксиэтиламино, пирролидинила, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, 2-метоксиэтокси, 2-гидроксиэтокси, 3-метокси-проп-1-ила, 3-гидроксипроп-1-ила, 3-метоксипроп-1-окси, 3-гидроксипроп-1-окси, 4-метоксибут-1-ила, 4-гидроксибут-1-ила, 4-метоксибут-1-окси, 4-гидроксибут-1-окси, 2-гидроксиэтокси, 3-гидроксипроп-1-ила, 4-гидроксибут-1-ила, 3-гидрокси-2,2-диметилпроп-1-окси, циклопропилметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2-(2-галоэтокси)этокси, 2-(N-морфолино)этил, 2-(N-морфолино)этокси, 3-(N-морфолино)проп-1-ил, 3-(N-морфолино)проп-1-окси, 4-(N-морфолино)бут-1-ила, 4-(N-морфолино)бут-1-окси, 2-аминоэтила, 2-(NHC(=O)O^{t}Bu)этила, 2-аминоэтокси, 2-(NHC(=O)O^{t}Bu)этокси, 3-аминопроп-1-ила, 3-(NHC(=O)O^{t}Bu)проп-1-ила, 3-аминопроп-1-окси, 3-(NHC(=O)O^{t}Bu)проп-1-окси, 4-аминобут-1-ила, 4-(NHC(=O)O^{t}Bu)бут-1-ила, 4-аминобут-1-окси и 4-(NHC(=O)O^{t}Bu)бут-1-окси.

В определенных вариантах осуществления, R^{6III} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, CN, амино, метиламино, диметиламино, метоксиэтиламино, пирролидинила, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, 2-метоксиэтокси, 2-гидроксиэтокси, 3-метоксипроп-1-ила, 3-гидроксипроп-1-ила, 3-метоксипроп-1-окси, 3-гидроксипроп-1-окси, 4-метоксибут-1-ила, 4-гидроксибут-1-ила, 4-метоксибут-1-окси, 4-гидроксибут-1-окси, 2-гидроксиэтокси, 3-гидроксипроп-1-ила, 4-гидроксибут-1-ила, 3-гидрокси-2,2-диметилпроп-1-окси, циклопропилметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2-(2-галоэтокси)этокси, 2-(N-морфолино)этил, 2-(N-морфолино)этокси, 3-(N-морфолино)проп-1-ил, 3-(N-морфолино)проп-1-окси, 4-(N-морфолино)бут-1-ила, 4-(N-морфолино)бут-1-окси, 2-аминоэтила, 2-(NHC(=O)O^{t}Bu)этила, 2-аминоэтокси, 2-(NHC(=O)O^{t}Bu)этокси, 3-аминопроп-1-ила, 3-(NHC(=O)O^{t}Bu)проп-1-ила, 3-амино-проп-1-окси, 3-(NHC(=O)O^{t}Bu)проп-1-окси, 4-аминобут-1-ила, 4-(NHC(=O)O^{t}Bu)бут-1-ила, 4-аминобут-1-окси и 4-(NHC(=O)O^{t}Bu)бут-1-окси.

В определенных вариантах осуществления, R^{6IV} выбирают из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, CN, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, 2-метоксиэтокси, 2-гидроксиэтокси, 3-метоксипроп-1-ила, 3-гидроксипроп-1-ила, 3-метоксипроп-1-окси, 3-гидроксипроп-1-окси, 4-метоксибут-1-ила, 4-гидроксибут-1-ила, 4-метоксибут-1-окси, 4-гидроксибут-1-окси, 2-гидроксиэтокси, 3-гидроксипроп-1-ила, 4-гидроксибут-1-ила, 3-гидрокси-2,2-диметилпроп-1-окси, циклопропилметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и 2-(2-галоэтокси)этокси.

В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является H, R^{6II} является H, R^{6III}

является 3-метоксипропокси и R^{6IV} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является H, R^{6II} является метоксиметилом, R^{6III} является 3-метоксипропокси и R^{6IV} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является H, R^{6II} является метокси, R^{6III} является 3-метоксипропокси и R^{6IV} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является H, R^{6II} является хлором, R^{6III} является 3-метоксипропокси и R^{6IV} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является H, R^{6II} является изопропилом, R^{6III} является 3-метоксипропокси и R^{6IV} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является H, R^{6II} является метокси, R^{6III} является метокси и R^{6IV} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является H, R^{6II} является хлор, R^{6III} является метокси и R^{6IV} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является H, R^{6II} является циклопропил, R^{6III} является метокси и R^{6IV} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является H, R^{6II} является дифторметокси, R^{6III} является H, R^{6IV} является H и R^{6V} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является H, R^{6II} является метокси, R^{6III} является H, R^{6IV} является H и R^{6V} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является H, R^{6II} является этокси, R^{6III} является H, R^{6IV} является H и R^{6V} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является H, R^{6II} является 2-метоксиэтокси, R^{6III} является H, R^{6IV} является H и R^{6V} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является дифторметокси, R^{6III} является H, R^{6IV} является H и R^{6V} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6I} является H и R^{6II} является дифторметокси. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является метокси, R^{6III} является H, R^{6IV} является H и R^{6V} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является метокси, R^{6III} является метокси, R^{6IV} является H и R^{6V} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является дифторметокси, R^{6III} является H, R^{6IV} является H и R^{6V} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является хлор, R^{6III} является H, R^{6IV} является H, R^{6V} является H и R^{6VI} является H.

В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является метокси, R^{6III} является 3-метоксипропокси и R^{6IV} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является 3-метоксипропокси, R^{6III} является метокси и R^{6IV} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является хлором, R^{6III} является 3-метоксипропокси и R^{6IV} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является циклопропилом, R^{6III} является 3-метоксипропокси и R^{6IV} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является метокси, R^{6III} является метокси и R^{6IV} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является хлором, R^{6III} является метокси и R^{6IV} является H. В определенных вариантах осуществления, R^{6II} является циклопропил, R^{6III} является метокси и R^{6IV} является H.

В определенных вариантах осуществления, каждый случай R независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, R'-замещенного C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксиалкила, необязательно замещенного (C_1-C_6 алкокси)-C_1-C_6 алкила, необязательно

замещенного C_3-C_8 циклоалкила и C_1-C_6 алкила. В определенных вариантах осуществления, R является H. В определенных вариантах осуществления, R является метилом. В определенных вариантах осуществления, R является этилом. В определенных вариантах осуществления, R является ацетилом. В определенных вариантах осуществления, R является 2-метоксиэтокси. В определенных вариантах осуществления, R является 2-этоксиэтокси. В определенных вариантах осуществления, R является 3-метоксипропокси. В определенных вариантах осуществления, R является 3-этоксипропокси. В определенных вариантах осуществления, каждый случай R' независимо выбирают из группы, состоящей из $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкил)(C_1-C_6 алкила), -NHC(=O)O^{t}Bu, -N(C_1-C_6 алкил)C(=O)O^{t}Bu или 5- или 6-членной гетероциклической группой (такой как, но не ограниченной ими, пирролидинил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил и так далее), которая необязательно N-связана.

В определенных вариантах осуществления, R^{6II} и R^{6III} объединенных с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из -O(CR^9R^{11})O-, -O(CR^9R^{11})(CR^9R^{11})O-, -O(CR^9R^{11})(CR^9R^{11})- и -O(CR^9R^{11})(CR^9R^{11})(CR^9R^{11})-.

В определенных вариантах осуществления, R^{6III} и R^{6IV} объединенных с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из -O(CR^9R^{11})O-, -O(CR^9R^{11})(CR^9R^{11})O-, -O(CR^9R^{11})(CR^9R^{11})- и -O(CR^9R^{11})(CR^9R^{11})(CR^9R^{11})-.

В определенных вариантах осуществления, R^7 является H. В определенных вариантах осуществления, R^7 является необязательно замещенным C_1-C_6 алкилом (*например*, необязательно замещенным 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами). В определенных вариантах осуществления, R^7 является необязательно замещенным C_3-C_8 циклоалкилом. В определенных вариантах осуществления, R^7 является необязательно замещенным бензилом. В определенных вариантах осуществления, R^7 является метилом. В определенных вариантах осуществления, R^7 является этилом. В определенных вариантах осуществления, R^7 является н-пропилом. В определенных вариантах осуществления, R^7 является изопропилом.

В определенных вариантах осуществления, каждый случай R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила. В определенных вариантах осуществления, каждый случай R^8 является H.

В определенных вариантах осуществления, каждый случай R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H и C_1-C_6 алкила (*например*, метила или этила).

В определенных вариантах осуществления, каждый случай R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного фенила.

В определенных вариантах осуществления, Z является N. В определенных вариантах осуществления, Z является CR^{12}. В определенных вариантах осуществления, Z является C(=O).

В определенных вариантах осуществления, R^{12} является H. В определенных

вариантах осуществления, R^{12} является OH. В определенных вариантах осуществления, R^{12} является галогеном. В определенных вариантах осуществления, R^{12} является C_1-C_6 алкокси. В определенных вариантах осуществления, R^{12} является необязательно замещенным C_1-C_6 алкилом (*например*, необязательно замещенным с 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами). В определенных вариантах осуществления, R^{12} является необязательно замещенным C_3-C_8 циклоалкилом. В определенных вариантах осуществления, R^{12} является F. В определенных вариантах осуществления, R^{12} является метокси. В определенных вариантах осуществления, R^{12} является этокси. В определенных вариантах осуществления, R^{12} является метилом. В определенных вариантах осуществления, R^{12} является этилом. В определенных вариантах осуществления, R^{12} является н-пропилом. В определенных вариантах осуществления, R^{12} является изопропилом.

В некоторых вариантах осуществления, соединения по изобретению или их соль, сольват, стереоизомер (такой как, в неограничивающем примере, их энантиомер или диастереоизомер), любая смесь одного или нескольких стереоизомеров (например, в неограничивающем примере, смеси в любой пропорции их энантиомеров, и/или смеси в любой пропорции их диастереоизомеров), таутомер и/или любая смесь их таутомеров, перечислены в Таблице 1.

В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-5-(трет-бутил)-11-этокси-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-(2-метоксиэтокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-

карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является 11-(дифторметокси)-(R)-5-изопропил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-5-(трет-бутил)-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-5-изопропил-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-5-(трет-бутил)-10,11-диметокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является 11-(дифторметокси)-(R)-6-изопропил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-5-(трет-бутил)-10,11-диметокси-1-метил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-5-(трет-бутил)-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-(3-метоксипропил)-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является 1-ацетил-(R)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-оксо-

1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-метил-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-этил-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-6-(трет-бутил)-12-метокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-10-метил-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-12-(трет-бутил)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-12-(трет-бутил)-6-метокси-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-12-(трет-бутил)-6-хлор-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-метокси-10-метил-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (R)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-метокси-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-5-(трет-бутил)-11-этокси-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-

карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-(2-метоксиэтокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является 11-(дифторметокси)-(S)-5-изопропил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-5-(трет-бутил)-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-5-изопропил-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-5-(трет-бутил)-10,11-диметокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является 11-(дифторметокси)-(S)-6-изопропил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-5-(трет-бутил)-10,11-диметокси-1-метил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-

тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-5-(трет-бутил)-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-(3-метоксипропил)-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является 1-ацетил-(S)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-метил-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-этил-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-6-(трет-бутил)-12-метокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-10-метил-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-12-(трет-бутил)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-12-(трет-бутил)-6-метокси-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-12-(трет-бутил)-6-хлор-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-метокси-10-метил-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-

8-карбоновая кислота. В определенных вариантах осуществления, соединением или его солью, сольватом, геометрическим изомером или таутомером, является (S)-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-метокси-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота.

Соединения по изобретению могут иметь один или несколько стереоцентров, и каждый стереоцентр может существовать независимо либо в (R), либо в (S) конфигурации. В определенных вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, присутствуют в оптически активных или рацемических формах. Соединения, описанные в настоящем документе, включают рацемические, оптически активные, региоизомерные и стереоизомерные формы или их комбинации, которые обладают терапевтически полезными свойствами, описанными в настоящем документе. Получение оптически активных форм достигается любым подходящим способом, в том числе, в качестве неограничивающего примера, разделением рацемической формы способами перекристаллизации, синтеза из оптически активных исходных материалов, хирального синтеза или хроматографического разделения с использованием хиральной неподвижной фазы. Соединение, проиллюстрированное в настоящем документе рацемической формулой, дополнительно представляет собой один из двух энантиомеров или их смеси или, в случае наличия двух или более хиральных центров, все диастереомеры или их смеси.

В определенных вариантах осуществления, соединения по изобретению существуют в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем соединений, указанных в настоящем документе.

Соединения, описанные в настоящем документе, также включают меченные изотопами соединения, где один или несколько атомов замещены атомом, имеющим такое же атомное число, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения, описанные в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{36}Cl, ^{18}F, ^{123}I, ^{125}I, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P и ^{35}S. В некоторых вариантах осуществления, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, обеспечивает большую химическую стабильность. Меченые изотопами соединения получают любым подходящим способом или способами с использованием подходящего меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого иным образом.

В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, помечены другими способами, включая, но не ограничиваясь ими, использование хромофоров или флуоресцентных групп, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Во всех вариантах осуществления, представленных в настоящем документе, примеры подходящих необязательных заместителей не предназначены для ограничения объема заявленного изобретения. Соединения по изобретению могут содержать любой из

заместителей или комбинации заместителей, представленных в настоящем документе.

Соли

Соединения, описанные в настоящем документе, могут образовывать соли с кислотами или основаниями, и такие соли включены в настоящее изобретение. Термин «соли» включает аддитивные соли свободных кислот или оснований, которые используются в способах изобретения. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые обладают профилями токсичности в диапазоне, позволяющем использовать их в фармацевтике. В некоторых вариантах осуществления, солями являются фармацевтически приемлемые соли. Тем не менее, фармацевтически неприемлемые соли могут обладать такими свойствами, как высокая кристалличность, которые могут быть полезны в практике настоящего изобретения, такой как, например, использование в процессе синтеза, очистки или получения соединений, полезных в способах по настоящему изобретению.

Подходящие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть получены из неорганической кислоты или из органической кислоты. Примеры неорганических кислот включают сульфат, гидросульфат, хлористоводородную, бромистоводородную, йодоводородную, азотную, карбоновую, серную и фосфорную кислоты (включая гидрофосфат и дигидрофосфат). Подходящие органические кислоты могут быть выбраны из классов алифатических, циклоалифатических, ароматических, аралифатических, гетероциклических, карбоновых и сульфоновых органических кислот, примеры которых включают муравьиную, уксусную, пропионовую, янтарную, гликолевую, глюконовую, молочную, яблочную, винную, лимонную, аскорбиновую, глюкуроновую, малеиновую, фумаровая, пировиноградную, аспарагиновую, глутаминовую, бензойную, антраниловую, 4-гидроксибензойную, фенилуксусную, миндальную, эмбоновую (или памовую), метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую, пантотеновую, сульфаниловую, 2-гидроксиэтансульфоновую, трифторметансульфоновую, п-толуолсульфоновую, циклогексиламиносульфоновую, стеариновую, альгиновую, β-гидроксимасляную, салициловую, галактаровую, галактуроновую кислоту, глицерофосфоновые кислоты и сахарин (*например*, сахаринат, сахарат). Соли могут состоять из доли одного, одного или более чем одного молярного эквивалента кислоты или основания по отношению к любому соединению изобретения.

Подходящие фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли по изобретению включают, например, соли аммония и соли металлов, включая соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов и переходных металлов, такие как, например, соли кальция, магния, калия, натрия и цинка. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли также включают органические соли, полученные из основных аминов, таких как, например, N, N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин (или N-метилглюкамин) и прокаин. Все эти соли могут быть получены из соответствующего соединения путем взаимодействия, например, соответствующей кислоты или основания с соединением.

Комбинированные терапии

В одном аспекте, соединения по изобретению полезны в способах по изобретению в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами, полезными для лечения инфекций HBV и/или HDV. Эти дополнительные агенты могут содержать соединения или композиции, идентифицированные в настоящем документе, или соединения (*например*, коммерчески доступные соединения), которые, как известно, лечат, предотвращают или уменьшают симптомы инфекций HBV и/или HDV.

Неограничивающие примеры одного или нескольких дополнительных агентов, полезных для лечения инфекций HBV и/или HDV, включают: (a) ингибиторы обратной транскриптазы; (б) ингибиторы капсида; (в) ингибиторы образования кзкДНК; (d) дестабилизаторы РНК; (e) таргетные олигомерные нуклеотиды против генома HBV; (f) иммуностимуляторы, такие как ингибиторы контрольных точек (*например*, ингибиторы PD-L1); и (g) таргетные конъюгаты GalNAc-миРНК против транскрипта гена HBV.

(a) Ингибиторы обратной транскриптазы

В некоторых вариантах осуществления, ингибитором обратной транскриптазы является ингибитор обратной транскриптазы (NARTI или NRTI). В других вариантах осуществления, ингибитором обратной транскриптазы является нуклеотидный аналог ингибитора обратной транскриптазы (NtARTI или NtRTI).

Описанные ингибиторы обратной транскриптазы включают, но не ограничены ими, энтекавир, клевудин, телбивудин, ламивудин, адефовир и тенофовир, тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид, адефовир диповоксил, (1R,2R,3R,5R)-3-(6-амино-9H-9-пуринил)-2-фтор-5-(гидроксиметил)-4-метиленециклопентан-1-ол (описан в патенте США № 8,816,074, полностью включен в настоящий документ в качестве ссылки), эмтрицитабин, абакавир, эльвуцитабин, ганцикловир, лобукавир, фамцикловир, пенцикловир и амдоксовир.

Описанные ингибиторы обратной транскриптазы, кроме того, включают, но не ограничены ими, энтекавир, ламивудин и (1R,2R,3R,5R)-3-(6-амино-9H-9-пуринил)-2-фтор-5-(гидроксиметил)-4-метиленециклопентан-1-ол.

Описанные ингибиторы обратной транскриптазы дополнительно включают, но не ограничены ими, ковалентно связанную фосфорамидатную или фосфонамидатную группу вышеупомянутых ингибиторов обратной транскриптазы или, как описано, например, в патенте США № 8,816,074, публикациях патентных заявок США № US 2011/0245484 A1 и US 2008/0286230A1, все из которых полностью включены в настоящий документ в качестве ссылки.

Описанные ингибиторы обратной транскриптазы включают, но не ограничены ими, нуклеотидные аналоги, которые содержат фосфорамидатную группу, такую как, например, метил ((((1R,3R,4R,5R)-3-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-5-гидрокси-2-метиленециклопентил)метокси)(фенокси)фосфорил)-(D или L)-аланинат и метил ((((1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-5-метилен-4-(6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)циклопентил)метокси)(фенокси) (фосфорил)-(D или L)-аланинат. Также включены их

отдельные диастереомеры, которые включают, например, метил ((R)-(((1R,3R,4R,5R)-3-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-5-гидрокси-2-метиленциклопентил)метокси)(фенокси)фосфорил)-(D или L)-аланинат и метил ((S)-(((1R,3R,4R,5R)-3-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-5-гидрокси-2-метиленциклопентил) метокси)(фенокси)фосфорил)-(D или L)-аланинат.

Описанные ингибиторы обратной транскриптазы дополнительно включают, но не ограничены ими, соединения, содержащие фосфонамидатную группу, такие как, например, тенофовир алафенамид, а также те, которые описаны в публикации заявки на патент США № US 2008/0286230 A1, включенной в настоящий документ полностью в качестве ссылки. Способы получения стереоселективных активных веществ, содержащих фосфорамидат или фосфонамидат, описаны, например, в патенте США № 8816074, а также в публикациях патентных заявок США № US 2011/0245484 A1 и US 2008/0286230 A1, все из которых включены в настоящий документ во всей полноте в качестве ссылке.

(b) Ингибиторы капсида

Как описано в настоящем документе, термин «ингибитор капсида» включает соединения, которые способны прямо или косвенно ингибировать экспрессию и/или функцию капсидного белка. Например, ингибитор капсида может включать, но не ограничивается ими, любое соединение, которое ингибирует сборку капсида, индуцирует образование некапсидных полимеров, способствует избыточной сборке капсида или неправильно направленной сборке капсида, влияет на стабилизацию капсида и/или ингибирует инкапсидацию РНК (пгРНК). Ингибиторы капсида также включают любое соединение, которое ингибирует функцию капсида в последующих событиях в процессе репликации (*например*, синтезе вирусной ДНК, транспорте релаксированной кольцевой ДНК (ркДНК) в ядро, образовании ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), созревании, бутонизации и/или выпуске вируса и подобных). Например, в определенных вариантах осуществления, ингибитор обнаружимо ингибирует уровень экспрессии или биологическую активность капсидного белка, по данным, *например*, с использованием анализа, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор ингибирует уровень ркДНК и последующих продуктов жизненного цикла вируса на, по меньшей мере, 5%, по меньшей мере, 10%, по меньшей мере, 20%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 75% или, по меньшей мере, 90%.

Описанные ингибиторы капсида включают, но не ограничены ими, соединения, описанные в публикациях международных патентных заявок №№ WO 2013006394, WO 2014106019 и WO2014089296, все из которых включены в настоящий документ в качестве ссылки.

Описанные ингибиторы капсида также включают, но не ограничены ими, следующие соединения и их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты: Bay-41-4109 (см. Публикацию международной патентной заявки № WO 2013144129), AT-61 (см. Публикацию международной патентной заявки № WO 1998033501; и King, et al., 1998, Antimicrob. Agents Chemother. 42(12):3179-3186), DVR-01 и DVR-23 (см. Публикацию

международной патентной заявки № WO 2013006394; и Campagna, et al., 2013, J. Virol. 87(12):6931, все которые включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки.

Кроме того, описанные ингибиторы капсида включают, но не ограничены ими, такие, которые обычно и специцифески описаны в Публикациях заявок на патент США №№ US 2015/0225355, US 2015/0132258, US 2016/0083383, US 2016/0052921 и публикациях международных патентных заявок №№ WO 2013096744, WO 2014165128, WO 2014033170, WO 2014033167, WO 2014033176, WO 2014131847, WO 2014161888, WO 2014184350, WO 2014184365, WO 2015059212, WO 2015011281, WO 2015118057, WO 2015109130, WO 2015073774, WO 2015180631, WO 2015138895, WO 2016089990, WO 2017015451, WO 2016183266, WO 2017011552, WO 2017048950, WO2017048954, WO 2017048962, WO 2017064156 и включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки.

(c) Ингибиторы образования кзкДНК

Ковалентно замкнутая кольцевая ДНК (кзкДНК) генерируется в ядре клетки из вирусной ркДНК и служит матрицей транскрипции для вирусных мРНК. Как описано в настоящем документе, термин «ингибитор образования кзкДНК» включает соединения, которые способны прямо или косвенно ингибировать образование и/или стабильность кзкДНК. Например, ингибитор образования кзкДНК может включать, помимо прочего, любое соединение, которое ингибирует разборку капсида, проникновение ркДНК в ядро и/или превращение ркДНК в кзкДНК. Например, в определенных вариантах осуществления, ингибитор обнаружимо ингибирует образование и/или стабильность кзкДНК, как измерено, *например*, с использованием анализа, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ингибирует образование и/или стабильность кзкДНК на, по меньшей мере, 5%, по меньшей мере, 10%, по меньшей мере, 20%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 75% или, по меньшей мере, 90%.

Описанные ингибиторы образования кзкДНК включают, но не ограничены ими, соединения, описанные в Публикации международной патентной заявки № WO 2013130703, и включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки.

Кроме того, описанные ингибиторы образования кзкДНК включают, но не ограничены ими, те, которые в общем и специфически описаны в Публикации заявки на патент США № US 2015/0038515 A1 и включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки.

(d) ***Дестабилизаторы РНК***

Используемый в настоящем документе, термин «дестабилизаторы РНК» относится к молекуле или ее соли или сольвату, которая снижает общее количество РНК HBV в культуре клеток млекопитающих или у живого человека. В неограничивающем примере, дестабилизаторы РНК уменьшают количество транскриптов РНК, кодирующих один или несколько из следующих белков HBV: поверхностный антиген, коровый белок, РНК полимеразу и е антиген. В некоторых вариантах осуществления, дестабилизаторы РНК снижают общее количество РНК HBV в культуре клеток млекопитающих или у живого

человека на, по меньшей мере, 5%, по меньшей мере, 10%, по меньшей мере, 20%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 75% или, по меньшей мере, 90%.

Описанные дестабилизаторы РНК включают соединения, описанные в патенте США № 8,921,381, а также соединения, описанные в публикациях заявок на патент США №№ US 2015/0087659 и US 2013/0303552, все которые включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки.

Кроме того, дестабилизаторы РНК включают, но не ограничены ими, такие, которые в общем и специфически описаны в Публикациях международных патентных заявок №№ WO 2015113990, WO 2015173164, US 2016/0122344, WO 2016107832, WO 2016023877, WO 2016128335, WO 2016177655, WO 2016071215, WO 2017013046, WO 2017016921, WO 2017016960, WO 2017017042, WO 2017017043, WO 2017102648, WO 2017108630, WO 2017114812, WO 2017140821, WO 2018085619 и включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки.

(e) Таргетные олигомерные нуклеотиды против генома HBV

Описанные таргетные олигомерные нуклеотиды против генома HBV включают, но не ограничены ими, Arrowhead-ARC-520 (см. Патент США № 8,809,293; и Wooddell et al., 2013, Molecular Therapy 21(5):973-985, все которые включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки).

В определенных вариантах осуществления, олигомерные нуклеотиды могут быть сконструированы для таргетирования одного или нескольких генов и/или транскриптов генома HBV. Таргетный олигомерный нуклеотид на геном HBV, также включает, но не ограничивается ими, изолированные двухцепочечные молекулы миРНК, каждая из которых включает смысловую цепь и антисмысловую цепь, гибридизованную со смысловой цепью. В некоторых вариантах осуществления, миРНК направлена на один или несколько генов и/или транскриптов генома HBV.

(f) Иммуностимуляторы

Ингибиторы иммунной контрольной точки

Как описано в настоящем документе, термин «ингибитор контрольной точки» включает любое соединение, которое способно ингибировать молекулы иммунной контрольной точки, которые являются регуляторами иммунной системы (*например*, стимулируют или ингибируют активность иммунной системы). Например, некоторые ингибиторы иммунной контрольной точки блокируют ингибиторные молекулы контрольной точки, тем самым стимулируя функцию иммунной системы, такую как стимуляция активности Т клеток против раковых клеток. Неограничивающим примером ингибитора контрольной точки является ингибитор PD-L1.

Как описано в настоящем документе, термин «ингибитор PD-L1» включает любое соединение, которое способно прямо или косвенно ингибировать экспрессию и/или функцию белка запрограммированной смерти-лиганда 1 (PD-L1). PD-L1, также известный как кластер дифференциации 274 (CD274) или гомолог 1 B7 (B7-H1), представляет собой трансмембранный белок 1 типа, который играет важную роль в подавлении адаптивного

ответвления иммунной системы при беременности, трансплантатах тканевых аллотрансплантатов, аутоиммунных заболеваниях и гепатите. PD-L1 связывается со своим рецептором, молекулой ингибиторной контрольной точки PD-1 (которая обнаруживается на активированных Т-клетках, В-клетках и миелоидных клетках), чтобы модулировать активацию или ингибирование адаптивного ответвления иммунной системы. В определенных вариантах осуществления, ингибитор PD-L1 ингибирует экспрессию и/или функцию PD-L1 на, по меньшей мере, 5%, по меньшей мере, 10%, по меньшей мере, 20%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 75% или, по меньшей мере, 90%.

Описанные ингибиторы PD-L1 включают, но не ограничены ими, соединения, указанные в одной из следующих публикаций патентных заявок: US 2018/0057455; US 2018/0057486; WO 2017/106634; WO 2018/026971; WO 2018/045142; WO 2018/118848; WO 2018/119221; WO 2018/119236; WO 2018/119266; WO 2018/119286; WO 2018/121560; WO 2019/076343; WO 2019/087214; и включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки.

(g) Таргетные GalNAc-миРНК конъюгаты против транскрипта HBV гена

«GalNAc» является сокращением для N-ацетилгалактозамина, и «миРНК» является сокращением для малой интерферирующей РНК, миРНК, которая направлена на транскрипт гена HBV, ковалентно связана с GalNAc в конъюгате GalNAc-миРНК, который можно использовать в практике настоящего изобретения. Не желая ограничиваться теорией, считается, что GalNAc связывается с рецепторами асиалогликопротеинов на гепатоцитах, тем самым облегчая таргетирование миРНК на гепатоциты, инфицированные HBV. МиРНК проникает в инфицированные гепатоциты и стимулирует разрушение транскриптов гена HBV с помощью явления РНК-интерференции.

Примеры конъюгатов GalNAc-миРНК, применимых на практике этого аспекта настоящего изобретения, изложены в опубликованной международной заявке PCT/CA2017/050447 (публикация заявки PCT № WO/2017/177326, опубликованная 19 октября 2017 г.), которая включена в качестве ссылки во всей своей полноте.

Синергетический эффект может быть рассчитан, например, с применением подходящих способов, таких как, например, уравнение Sigmoid-E_{max} (Holford & Scheiner, 1981, Clin. Pharmacokinet. 6:429-453), уравнение аддитивности Loewe (Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326) и уравнение медианного эффекта (Chou & Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55). Каждое уравнение, упомянутое в другом месте настоящего документа, может быть применено к экспериментальным данным для создания соответствующего графика, помогающего оценить эффекты комбинации лекарственных средств. Соответствующие графики, связанные с уравнениями, упомянутыми в другом месте настоящего документа, представляют собой кривую «концентрация-эффект», кривую изобограммы и кривую показателя аддитивности, соответственно.

Синтез

Настоящее изобретение дополнительно представляет способы получения соединений по настоящему изобретению. Соединения настоящего изобретения могут быть получены в соответствии с процедурами, изложенными в настоящем документе, из коммерчески доступных исходных материалов, соединений, известных в литературе, или легко получаемых промежуточных соединений, с использованием стандартных способов и процедур синтеза, известных специалистам в данной области техники. Стандартные способы синтеза и процедуры для получения органических молекул и преобразований функциональных групп и манипуляции можно легко получить из соответствующей научной литературы или из стандартных учебников в данной области техники. Следует учитывать, что изобретение включает в себя все и каждую из схем синтеза, описанных и/или изображенных в настоящем документе.

Понятно, что там, где указаны типовые или предпочтительные условия процесса (т.е. температуры реакции, время, мольные отношения реагентов, растворители, давления и так далее), также могут быть использованы другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области с помощью обычных процедур оптимизации. Специалисты в области органического синтеза поймут, что природа и порядок представленных стадий синтеза могут быть изменены с целью оптимизации получения соединений, описанных в настоящем документе.

Процессы, описанные в настоящем документе, можно контролировать любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, получение продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (*например*, ^{1}H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (*например*, УФ-видимая), масс-спектрометрия или хроматография, такая как жидкостная хроматография высокого давления (ЖХВД), газовая хроматография (ГХ), гель-проникающая хроматография (ГПХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

Получение соединений может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты и выбор подходящих защитных групп может быть легко определен специалистом в данной области. Химию защитных групп можно найти, например, у Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed. (Wiley & Sons, 1991), полное описание которого включено в качестве ссылки в настоящем документе для всех целей.

Реакции или процессы, описанные в настоящем документе, можно проводить в подходящих растворителях, которые может легко выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители обычно практически не реагируют с реагентами, промежуточными соединениями и/или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, *т.е.* температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная

реакция может быть проведена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции могут быть выбраны подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Следующие ниже схемы иллюстрируют неограничивающие способы синтеза, которые позволяют получить определенное соединение по изобретению. Следует отметить, что заместители в этих схемах, такие, но не ограниченные ими R^a-R^e, являются неограничивающими по своей природе и соответствуют заместителям, определенным в другом месте в настоящем документе, как может предполагать специалист в данной области.

В определенных вариантах осуществления, соединение по изобретению может быть получены, например, согласно иллюстративным способам синтеза, указанным на схеме I:

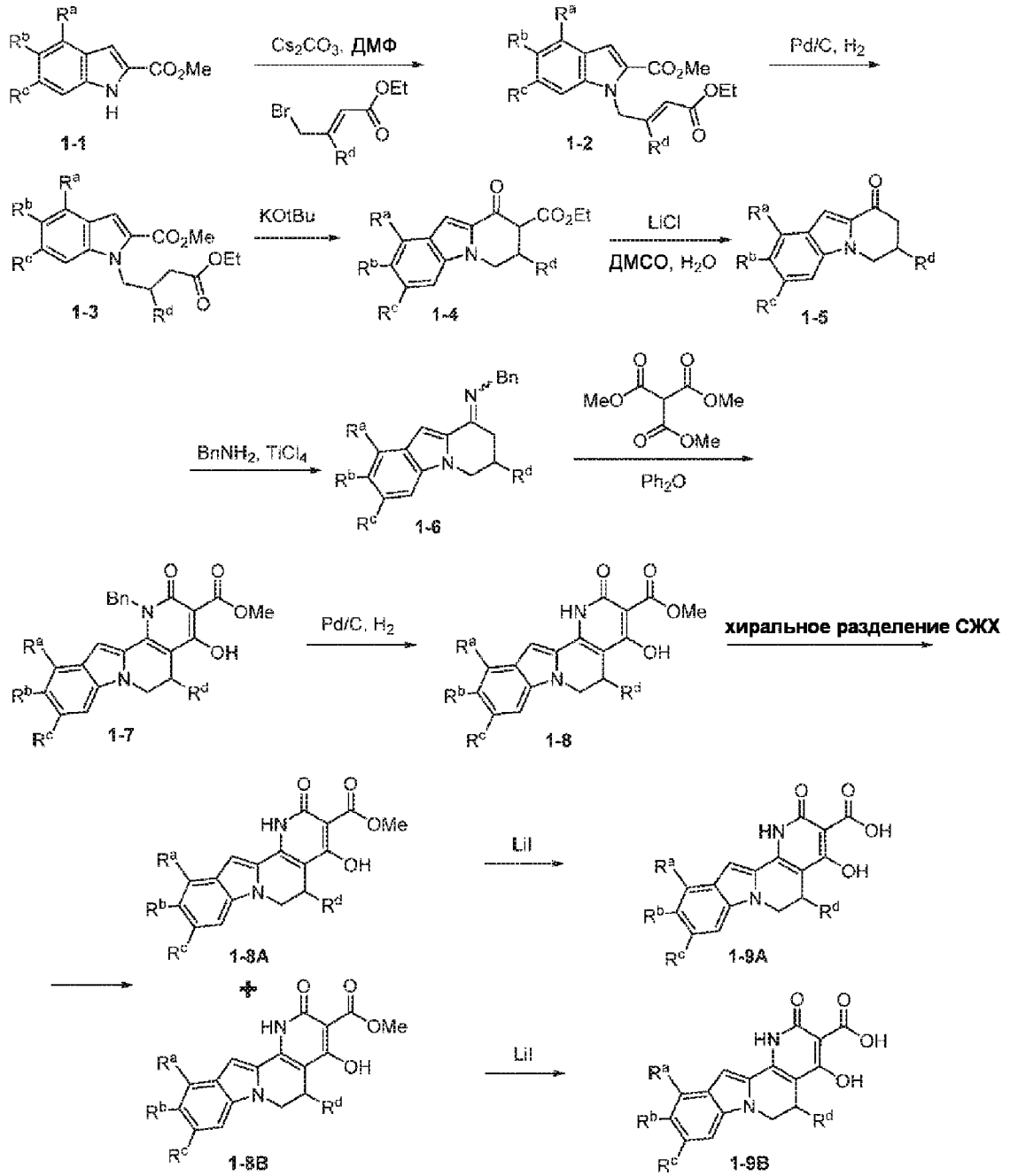


Схема I.

В определенных вариантах осуществления, соединение по изобретению могут быть получены, например, согласно иллюстративным способам синтеза, показанным на схеме II:

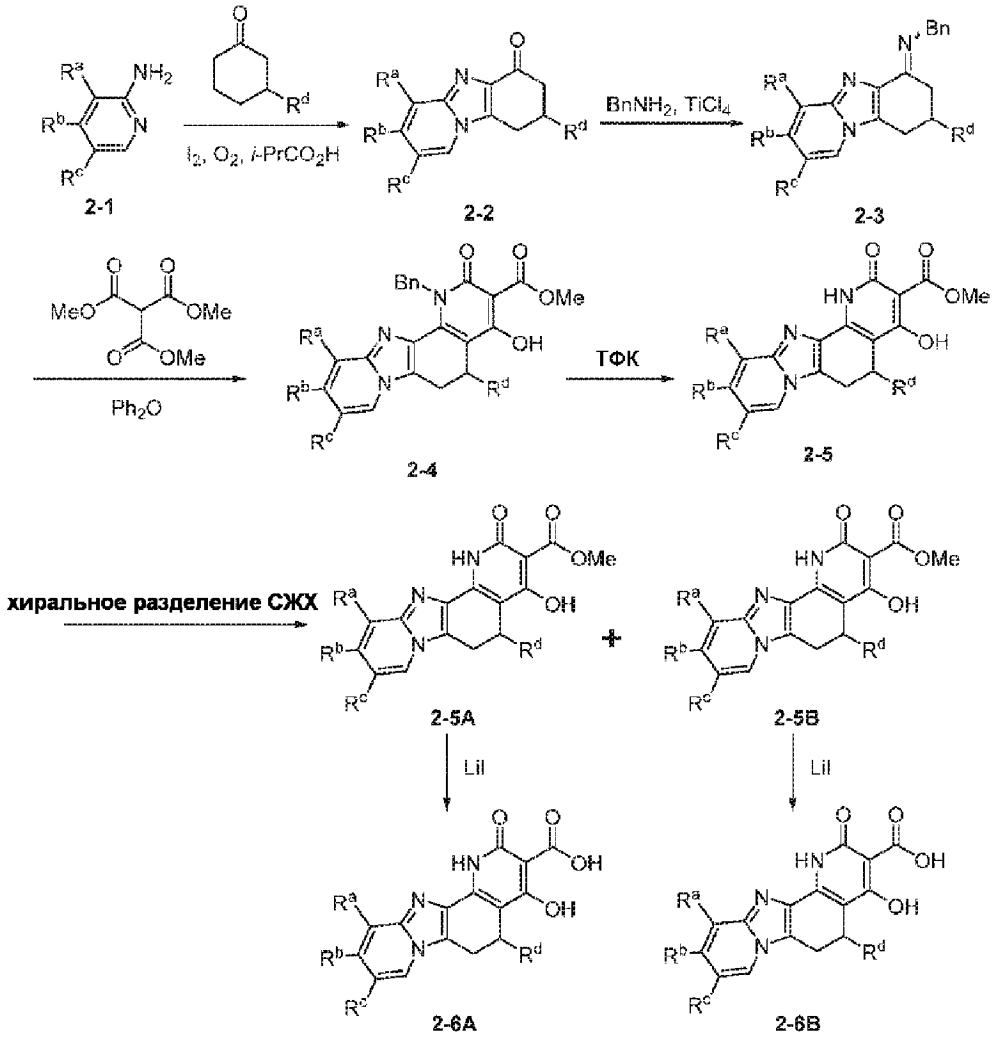
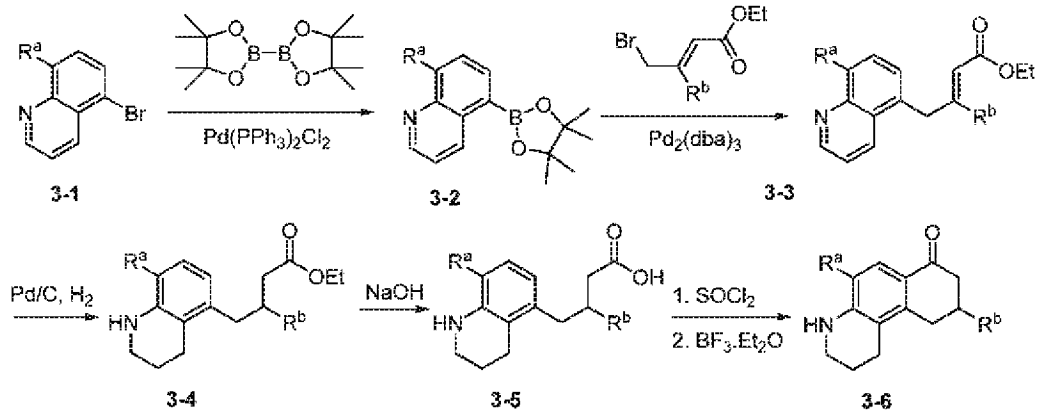


Схема II.

В определенных вариантах осуществления, соединение по изобретению могут быть получены, например, согласно иллюстративным способам синтеза, показанным на схеме III:



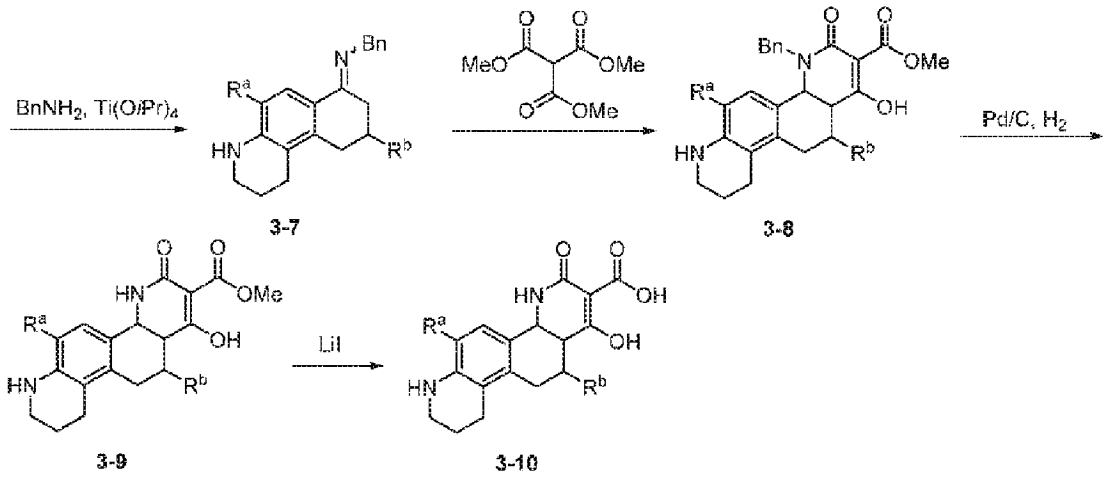


Схема III.

В определенных вариантах осуществления, соединение по изобретению могут быть получены, например, согласно иллюстративным способам синтеза, показанным на схеме IV:

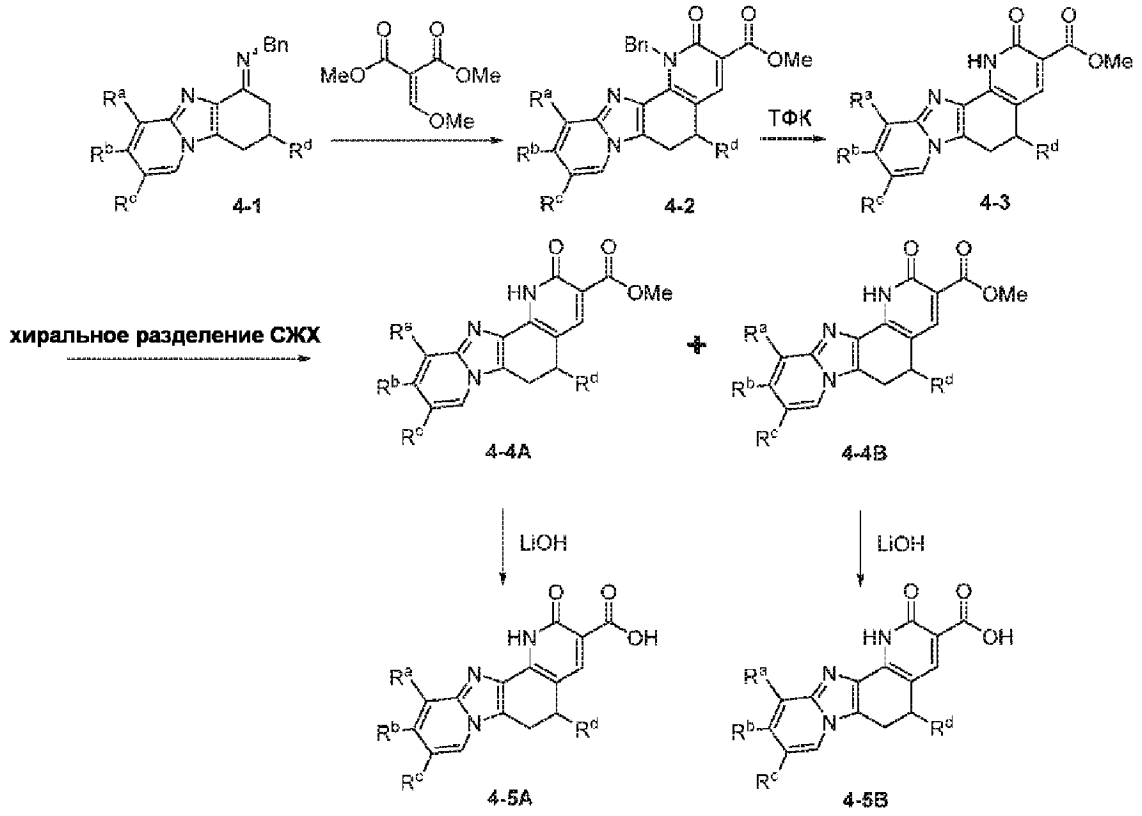


Схема IV.

В определенных вариантах осуществления, соединение по изобретению могут быть получены, например, согласно иллюстративным способам синтеза, показанным на схеме V:

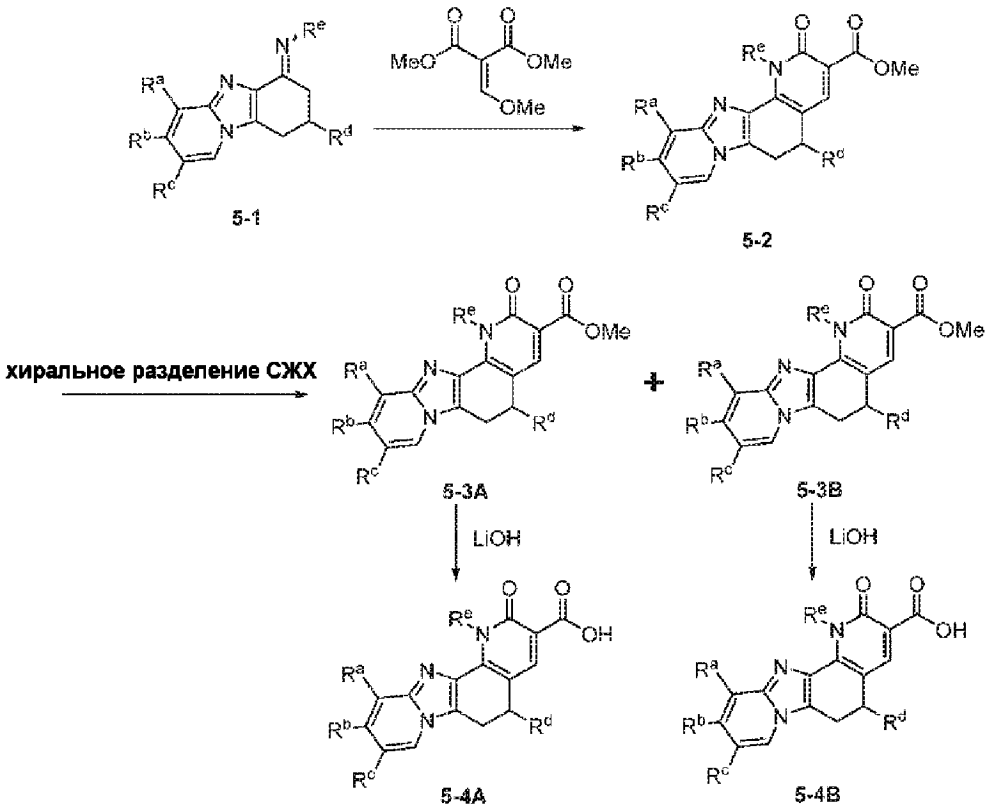
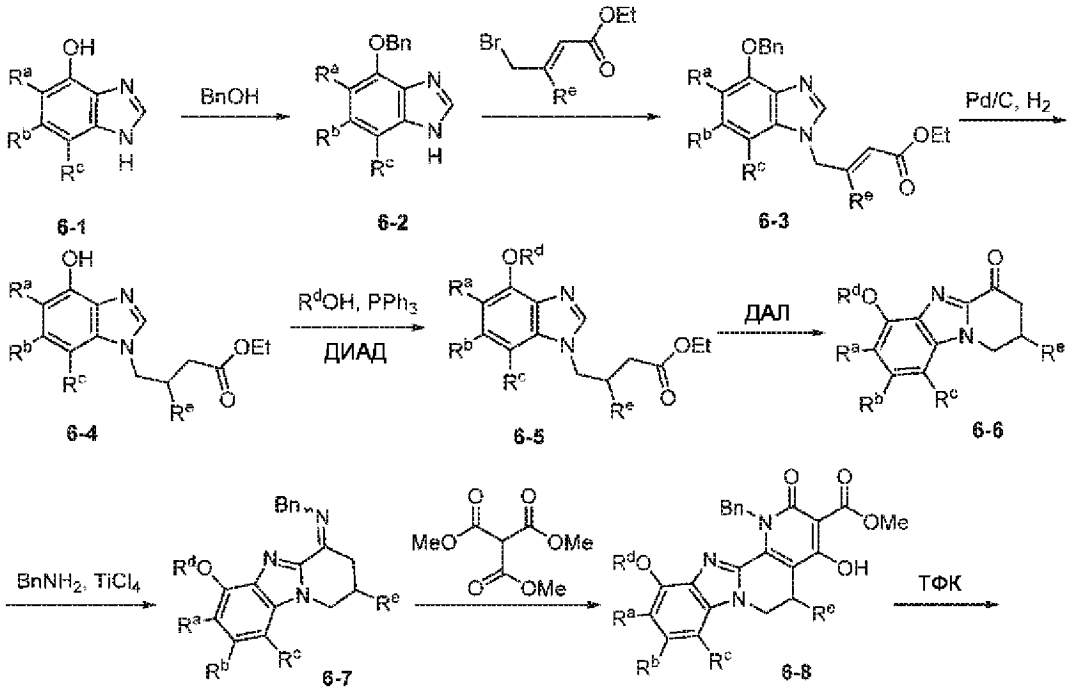


Схема V.

В определенных вариантах осуществления, соединение по изобретению могут быть получены, например, согласно иллюстративным способам синтеза, показанным на схеме VI:



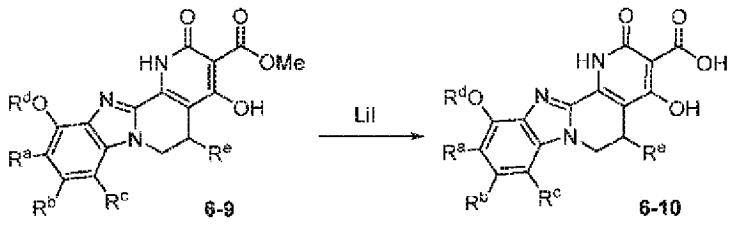


Схема VI.

В определенных вариантах осуществления, соединение по изобретению могут быть получены, например, согласно иллюстративным способам синтеза, показанным на схеме VII:

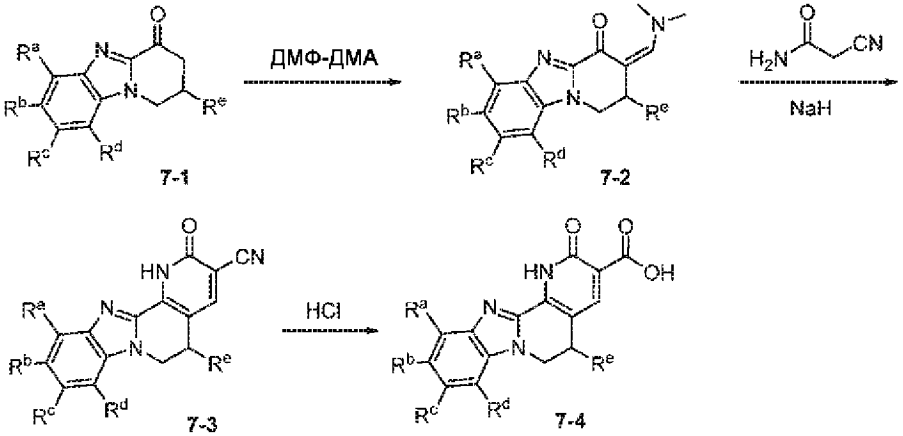


Схема VII.

В определенных вариантах осуществления, соединение по изобретению могут быть получены, например, согласно иллюстративным способам синтеза, показанным на схеме VIII:

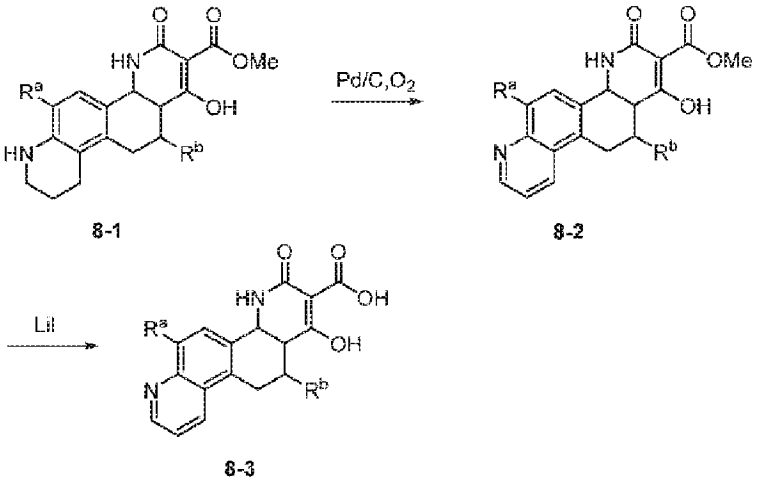


Схема VIII.

В определенных вариантах осуществления, соединение по изобретению могут быть получены, например, согласно иллюстративным способам синтеза, показанным на схеме IX:

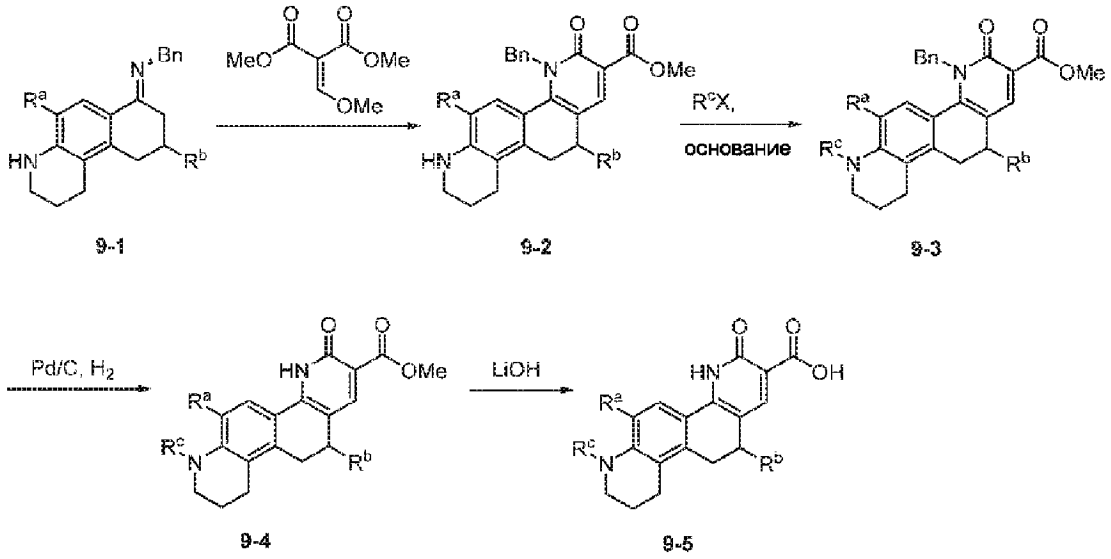


Схема IX.

В определенных вариантах осуществления, соединение по изобретению могут быть получены, например, согласно иллюстративным способам синтеза, показанным на схеме X:

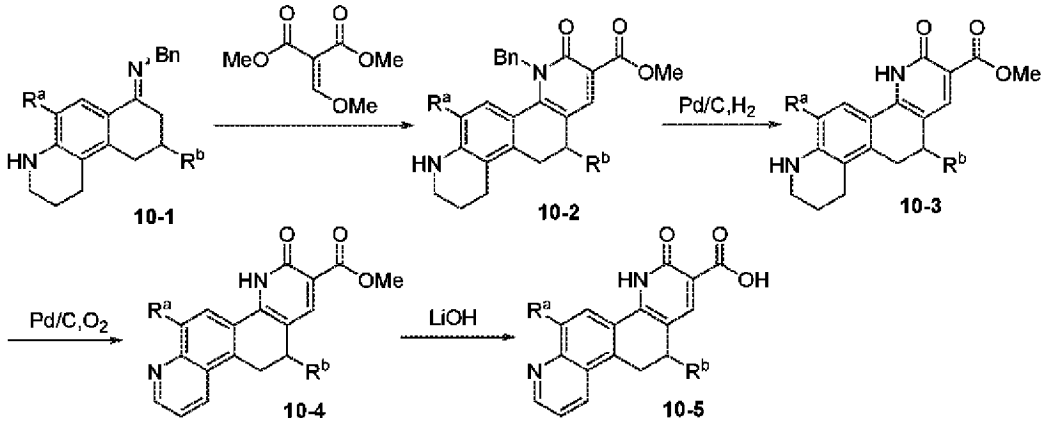
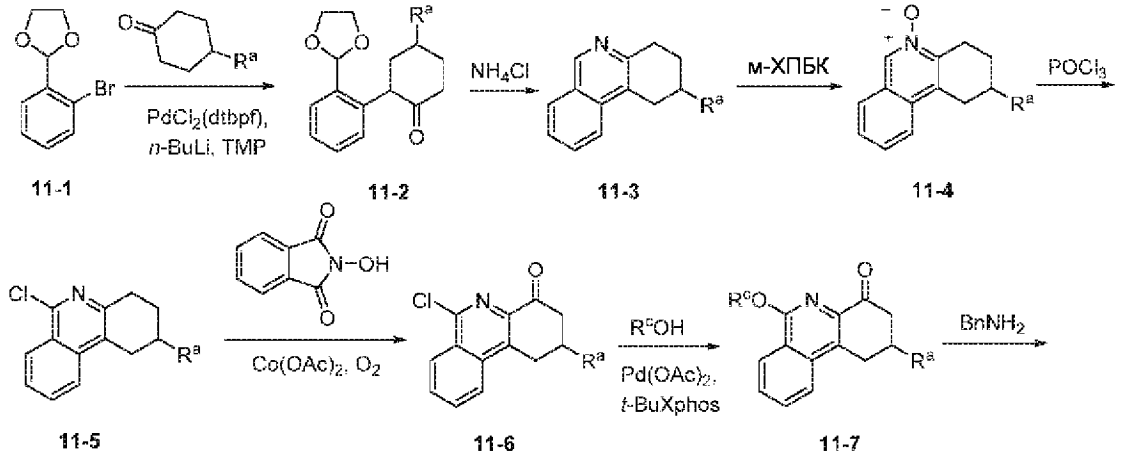


Схема X.

В определенных вариантах осуществления, соединение по изобретению могут быть получены, например, согласно иллюстративным способам синтеза, показанным на схеме XI:



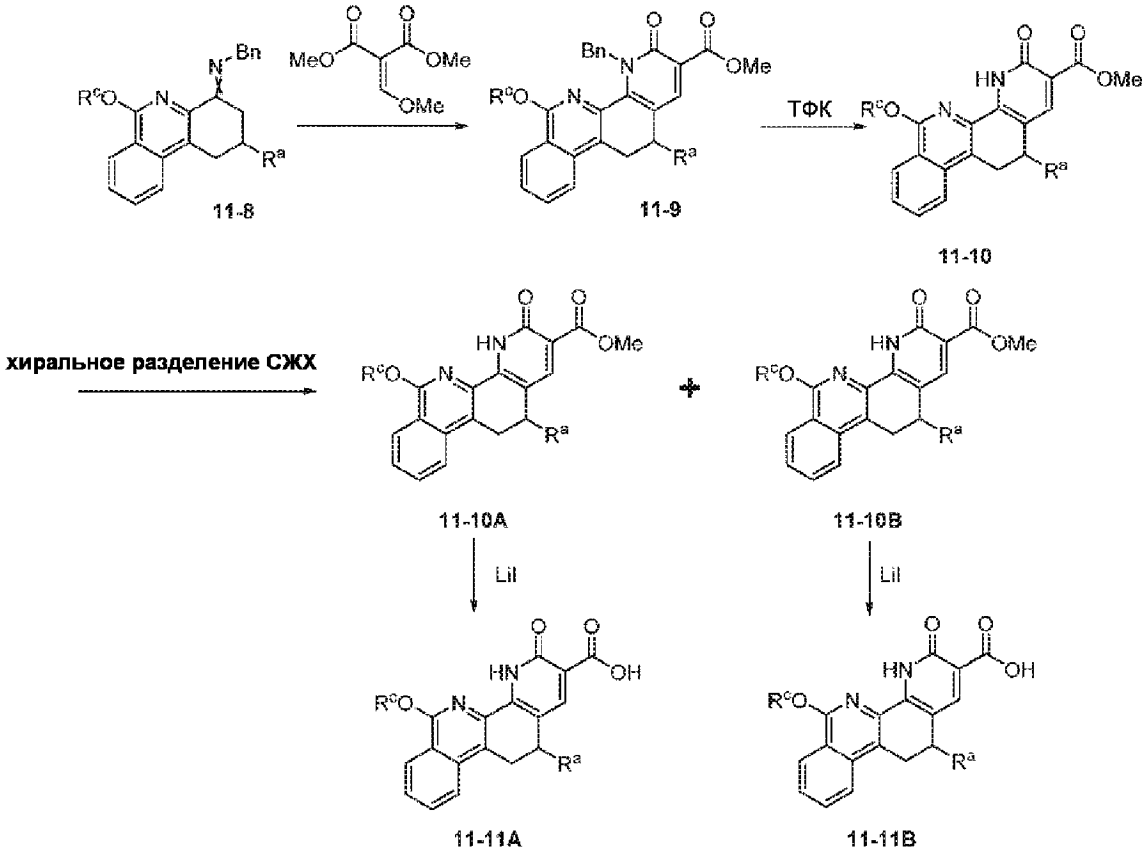


Схема XI.

В определенных вариантах осуществления, соединение по изобретению могут быть получены, например, согласно иллюстративным способам синтеза, показанным на схеме XII:

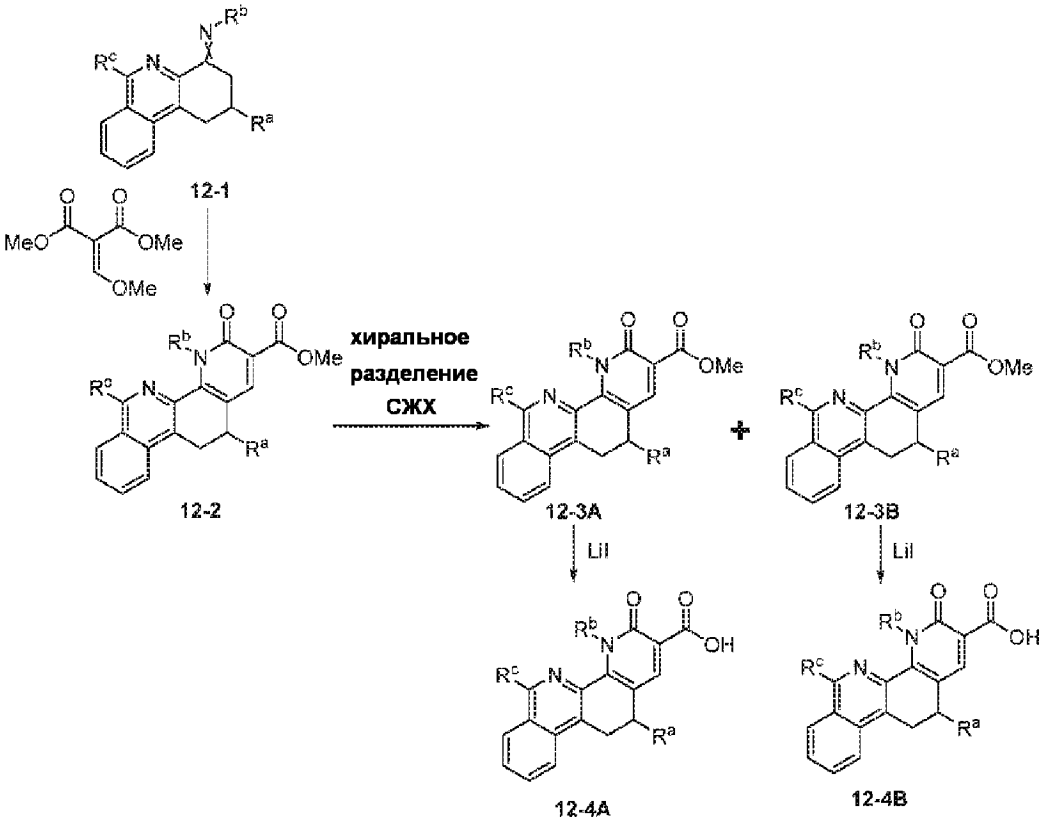


Схема XII.

В определенных вариантах осуществления, соединение по изобретению могут быть получены, например, согласно иллюстративным способам синтеза, показанным на схеме XIII:

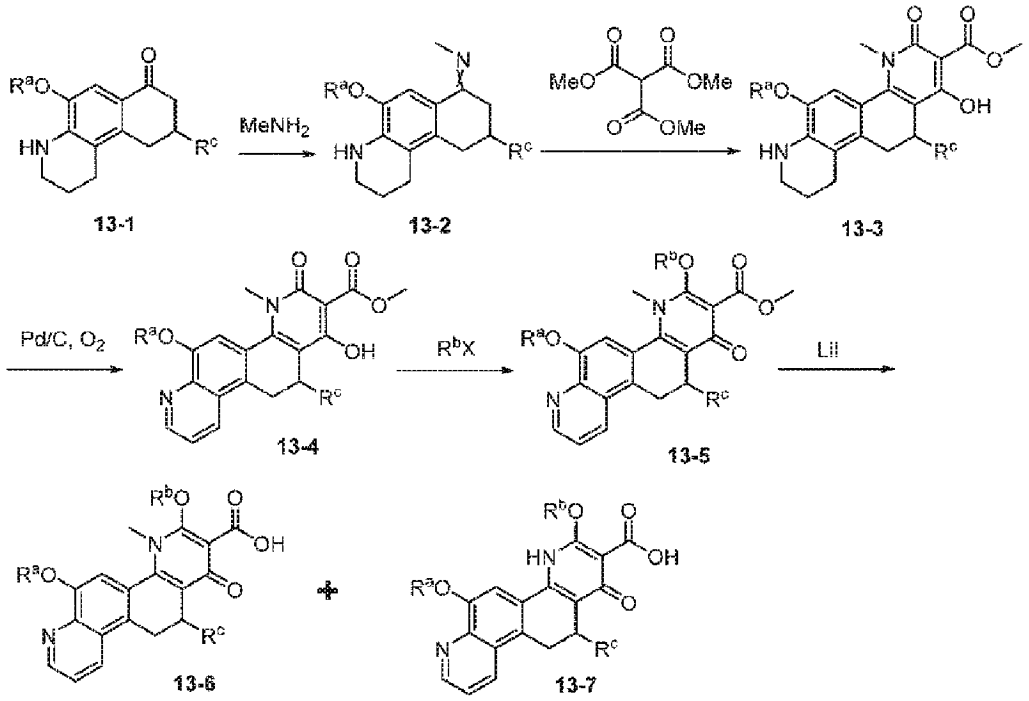


Схема XIII.

Способы

В изобретении предложен способ лечения или профилактики инфекции вирусом гепатита у субъекта. В определенных вариантах осуществления, инфекция включает инфекцию вируса гепатита B (HBV). В еще других вариантах осуществления, инфекция включает инфекцию вируса гепатита D (HDV). В других вариантах осуществления, способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по изобретению. В еще других вариантах осуществления, соединение по изобретению является единственным противовирусным агентом, вводимым субъекту. В еще других вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение вводят субъекту в фармацевтически приемлемой композиции. В еще других вариантах осуществления, субъекту дополнительно вводят, по меньшей мере, один дополнительный агент, полезный для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита. В еще других вариантах осуществления, по меньшей мере, один дополнительный агент включает, по меньшей мере, один, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов капсида, ингибиторов образования кзкДНК, дестабилизаторов РНК, таргетных олигомерных нуклеотидов против генома HBV, иммуностимуляторов и таргетных GalNAc-миРНК конъюгатов против транскрипта гена HBV. В еще других вариантах осуществления, субъекту совместно вводят, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент. В еще других вариантах осуществления, по меньшей мере, одно

соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент входит в один состав.

Изобретение также относится к способу ингибирования и/или снижения секреции поверхностного антигена HBV (HBsAg) прямо или косвенно у субъекта. В изобретении дополнительно представлен способ снижения или минимизации уровней HBsAg у HBV-инфицированного субъекта. В изобретении также представлен способ снижения или минимизации уровней HBeAg у HBV-инфицированного субъекта. В изобретении также представлен способ снижения или минимизации уровней корового белка гепатита B у HBV-инфицированного субъекта. В изобретении также представлен способ снижения или минимизации уровней пг РНК у HBV-инфицированного субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по изобретению. В других вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение вводят субъекту в фармацевтически приемлемой композиции. В еще других вариантах осуществления, соединение по изобретению является единственным противовирусным агентом, вводимым субъекту. В еще других вариантах осуществления, субъекту дополнительно вводят, по меньшей мере, один дополнительный агент, полезный для лечения инфекции гепатита. В еще других вариантах осуществления, по меньшей мере, один дополнительный агент включает, по меньшей мере, один, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов капсида, ингибиторов образования кзкДНК, дестабилизаторов РНК, таргетных олигомерных нуклеотидов против генома HBV, иммуностимуляторов и таргетных GalNAc-миРНК конъюгатов против транскрипта гена HBV. В еще других вариантах осуществления, субъекту вводят одновременно, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент. В еще других вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент входят в один состав.

В некоторых вариантах осуществления, субъект инфицирован HBV. В других вариантах осуществления, субъект инфицирован HDV. В еще других вариантах осуществления, субъект инфицирован HBV и HDV.

В некоторых вариантах осуществления, субъект является млекопитающим. В других вариантах осуществления млекопитающее является человеком.

Фармацевтические композиции и составы

Изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим, по меньшей мере, одно соединение по настоящему изобретению или его соль или сольват, которые полезны для практического применения способов по настоящему изобретению. Такая фармацевтическая композиция может состоять, по меньшей мере, из одного соединения по настоящему изобретению или его соли или сольвата, в форме, подходящей для введения субъекту, или фармацевтическая композиция может содержать, по меньшей мере, одно соединение по настоящему изобретению или его соль или сольват и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, один или несколько дополнительных

ингредиентов или их комбинацию. По меньшей мере, одно соединение по изобретению может присутствовать в фармацевтической композиции в форме физиологически приемлемой соли, например, в комбинации с физиологически приемлемым катионом или анионом, как хорошо известно в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции, полезные для практического применения способа по изобретению, может быть введено для доставки дозы от 1 нг/кг/сутки до 100 мг/кг/сутки. В других вариантах осуществления, фармацевтические композиции, полезные для практического применения изобретения, могут быть введены для доставки дозы от 1 нг/кг/сутки до 1000 мг/кг/сутки.

Относительные количества активного ингредиента, фармацевтически приемлемого носителя и любых дополнительных ингредиентов в фармацевтической композиции по изобретению будут варьироваться в зависимости от идентичности, размера и состояния субъекта, которого лечат, и, кроме того, в зависимости от пути, которым композицию вводят. В качестве примера композиция может содержать от 0,1% до 100% (масс./масс.) активного ингредиента.

Фармацевтические композиции, которые применяют в способах по изобретению, могут быть подходящим образом разработаны для назального, ингаляционного, перорального, ректального, вагинального, плеврального, внутрибрюшинного, парентерального, местного, трансдермального, легочного, интраназального, буккального, офтальмологического, эпидурального, интратекального, внутривенного или другого пути введения. Композиция, используемая в способах по изобретению, может быть непосредственно введена в мозг, ствол мозга или любую другую часть центральной нервной системы млекопитающего или птицы. Другие рассматриваемые составы включают проектируемые наночастицы, микросферы, липосомальные препараты, частицы с покрытием, полимерные конъюгаты, повторно запечатанные эритроциты, содержащие активный ингредиент, и составы на иммунологической основе.

В некоторых вариантах осуществления, композиции по изобретению являются частью фармацевтической матрицы, которая позволяет манипулировать нерастворимыми материалами и улучшать их биодоступность, разрабатывать продукты с контролируемым или замедленным высвобождением и создавать гомогенные композиции. В качестве примера, фармацевтическая матрица может быть приготовлена с использованием экструзии из горячего расплава, твердых растворов, твердых дисперсий, технологий уменьшения размера, молекулярных комплексов (*например*, циклодекстринов и других), процессов нанесения покрытия на микрочастицы и частицы и составы. В таких процессах можно использовать аморфные или кристаллические фазы.

Пути введения будут очевидны для специалиста в данной области техники и будут зависеть от любого числа факторов, включая тип и серьезность заболевания, подлежащего лечению, тип и возраст ветеринарного пациента или человека, которого лечат, и подобных.

Составы фармацевтических композиций, описанные в настоящем документе, могут

быть приготовлены любым способом, известным или разработанным в дальнейшем в области фармакологии и фармацевтики. Как правило, такие способы получения включают стадию связывания активного ингредиента с носителем или одним или несколькими другими вспомогательными ингредиентами, а затем, если необходимо или желательно, формование или упаковку продукта в желаемую однодозовую или многодозовую форму.

Как правило, такие подготовительные способы включают стадию связывания активного ингредиента с носителем или одним или несколькими другими вспомогательными ингредиентами, а затем, если необходимо или желательно, формирования или упаковки продукта в желаемую однодозовую или многодозовую форму.

Используемая в настоящем документе «стандартная доза» является дискретным количеством фармацевтической композиции, содержащей заранее определенное количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента обычно равно дозировке активного ингредиента, который вводят субъекту, или удобной части такой дозировки, такой как, например, половина или одна треть такой дозировки. Стандартная дозированная форма может быть для однократной суточной дозы или одной из нескольких суточных доз (*например*, от 1 до 4 или несколько раз в сутки). Когда используют несколько суточных доз, единичная дозированная форма может быть одинаковой или отличаться для каждой дозы.

Хотя описания фармацевтических композиций, представленные в настоящем документе, в основном направлены на фармацевтические композиции, подходящие для этичного введения людям, квалифицированному специалисту будет понятно, что такие композиции обычно подходят для введения животным всех видов. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения людям, чтобы сделать композиции подходящими для введения различным животным, хорошо известна, и специалист в области ветеринарной фармакологии может разработать и выполнить такую модификацию с помощью обычного эксперимента, если таковой имеется. Субъекты, которым предполагается введение фармацевтических композиций по изобретению, включают, но не ограничены ими, людей и других приматов, млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, кошки и собаки.

В некоторых вариантах осуществления, композиции по изобретению составлены с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции по изобретению содержат терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного соединения по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители, которые применимы, включают, но не ограничены ими, глицерин, воду, солевой раствор, этанол, рекомбинантный человеческий альбумин (*например*, RECOMBUMIN®), солюбилизированные желатины (*например*, GELOFUSINE®) и другие фармацевтически приемлемые растворы солей, таких как фосфаты и соли органических

кислот. Примеры этих и других фармацевтически приемлемых носителей описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (1991, Mack Publication Co., New Jersey).

Носитель может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), рекомбинантный человеческий альбумин, солюбилизированные желатины, их подходящие смеси и растительные масла. Соответствующая текучесть может поддерживаться, например, через использование покрытия, такого как лецитин, через поддержание необходимого размера частиц в случае дисперсии и использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и подобных. Во многих случаях в композицию включены изотонические агенты, например, сахара, хлорид натрия или многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит. Пролонгированная абсорбция композиций для инъекций может быть достигнута через включение в композицию агента, замедляющего абсорбцию, например, моностеарата алюминия или желатина.

Составы могут применяться в смесях с обычными эксципиентами, *т.е.* фармацевтически приемлемыми органическими или неорганическими носителями, подходящими для перорального, парентерального, назального, ингаляционного, внутривенного, подкожного, трансдермального энтерального или любого другого подходящего способа введения, известного в данной области техники. Фармацевтические препараты могут быть стерилизованными и, при желании, смешанными со вспомогательными агентами, *например*, смазывающими агентами, консервантами, стабилизаторами, смачивающими агентами, эмульгаторами, солями для воздействия на буферы осмотического давления, красителем, вкусовыми добавками и/или ароматизирующими веществами и подобными. При желании их также можно комбинировать с другими активными агентами, *например*, другими анальгетиками, анксиолитиками или снотворными агентами. Используемые в настоящем документе «дополнительные ингредиенты» включают, но не ограничены ими, один или несколько ингредиентов, которые могут использоваться в качестве фармацевтического носителя.

Композиция по настоящему изобретению может содержать консервант в количестве от примерно 0,005% до 2,0% от общей массы композиции. Консервант используют для предотвращения порчи в случае воздействия загрязняющих веществ в окружающей среде. Примеры консервантов, применяемых в соответствии с изобретением, включают, но не ограничиваются ими, консерванты, выбранные из группы, состоящей из бензилового спирта, сорбиновой кислоты, парабенов, имидмочевины и их комбинаций. Одним из таких консервантов является комбинация примерно от 0,5% до 2,0% бензилового спирта и от 0,05% до 0,5% сорбиновой кислоты.

Композиция может включать антиоксидант и хелатирующий агент, которые ингибируют разложение соединения. Антиоксидантами для некоторых соединений

являются BHT, BHA, альфа-токоферол и аскорбиновая кислота в примерном диапазоне от примерно 0,01% до 0,3% или BHT в диапазоне от 0,03% до 0,1% по массе от общей массы композиции. Хелатирующий агент может присутствовать в количестве от 0,01% до 0,5% по массе от общей массы композиции. Типовые хелатирующие агенты включают соли эдетата (*например*, динатрия эдетат) и лимонную кислоту в массовом диапазоне от примерно 0,01% до 0,20% или в диапазоне от 0,02% до 0,10% массовых от общей массы композиции. Хелатирующий агент применяют для хелатирования ионов металлов в композиции, что может отрицательно сказаться на сроке хранения композиции. Хотя BHT и динатрия эдетат являются типичными антиоксидантами и хелатирующими агентами, соответственно, для некоторых соединений, могут применяться другие подходящие и эквивалентные антиоксиданты и хелатирующие агенты, как известно специалистам в данной области техники.

Жидкие суспензии могут быть приготовлены с использованием обычных способов получения суспензии активного ингредиента в водном или масляном носителе. Водные носители включают, например, воду и изотонический раствор. Масляные носители включают, например, миндальное масло, масляные эфиры, этиловый спирт, растительные масла, такие как арахисовое, оливковое, кунжутное или кокосовое масло, фракционированные растительные масла и минеральные масла, такие как жидкий парафин. Жидкие суспензии могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, включая, но не ограничиваясь ими, суспендирующие агенты, диспергирующие или смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, мягчительные агенты, консерванты, буферы, соли, ароматизаторы, красители и подсластители. Масляные суспензии могут дополнительно содержать загуститель. Известные суспендирующие агенты включают, но не ограничены ими, сироп сорбита, гидрированные пищевые жиры, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь, аравийскую камедь и производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза. Известные диспергирующие или смачивающие агенты включают, но не ограничены ими, встречающиеся в природе фосфатиды, такие как лецитин, продукты конденсации алкиленоксида с жирной кислотой, с длинноцепочечным алифатическим спиртом, с неполным эфиром, полученным из жирной кислоты и гексита, или с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гексита (*например*, полиоксиэтилена стеаратом, гептадекаэтиленоксицетанола, моноолеата полиоксиэтиленсорбита и моноолеата полиоксиэтиленсорбитана, соответственно). Известные эмульгирующие агенты включают, но не ограничены ими, лецитин, аравийскую камедь и ионные или неионные поверхностно-активные вещества. Известные консерванты включают, но не ограничены ими, метил, этил или н-пропил пара-гидроксибензоаты, аскорбиновую кислоту и сорбиновую кислоту. Известные подсластители включают, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит, сахарозу и сахарин.

Жидкие растворы активного ингредиента в водных или масляных растворителях могут быть получены по существу таким же образом, как и жидкие суспензии, с основным отличием в том, что активный ингредиент растворен, а не суспендирован в растворителе. Используемой в настоящем документе «маслянистой» жидкостью является жидкость, которая содержит углеродсодержащую жидкую молекулу и имеет менее полярный характер, чем вода. Жидкие растворы фармацевтической композиции по изобретению могут содержать каждый из компонентов, описанных в отношении жидких суспензий, при этом следует понимать, что суспендирующие агенты не обязательно будут способствовать растворению активного ингредиента в растворителе. Водные растворители включают, например, воду и изотонический раствор. Масляные растворители включают, например, миндальное масло, масляные эфиры, этиловый спирт, растительные масла, такие как арахисовое, оливковое, кунжутное или кокосовое масло, фракционированные растительные масла и минеральные масла, такие как жидкий парафин.

Порошкообразные и гранулированные составы фармацевтического препарата по изобретению могут быть приготовлены известными способами. Такие составы могут вводиться непосредственно субъекту, с применением, например, формование таблеток, заполнение капсул или приготовление водной или масляной суспензии или раствора путем добавления к ним водного или масляного носителя. Каждый из этих составов может дополнительно включать один или несколько из диспергирующего или смачивающего агента, суспендирующего агента, ионных и неионных поверхностно-активных веществ и консерванта. В эти составы также могут быть включены дополнительные эксципиенты, такие как наполнители и подсластители, ароматизаторы или красители.

Фармацевтическая композиция по изобретению также может быть получена, упакована или продана в форме эмульсии масло-в-воде или эмульсии вода-в-масле. Масляная фаза может быть растительным маслом, таким как оливковое или арахисовое масло, минеральным маслом, таким как жидкий парафин, или их комбинацией. Такие композиции могут дополнительно содержать один или несколько эмульгирующих агентов, таких как встречающиеся в природе камеди, такие как аравийская камедь или трагакантовая камедь, встречающиеся в природе кольцо фосфатиды, такие как соевый или лецитиновый фосфатид, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из комбинаций жирных кислот и ангидридов гексита, таких как сорбитан моноолеат и продукты конденсации таких неполных сложных эфиров с оксидом этилена, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Эти эмульсии могут также содержать дополнительные ингредиенты, включая, например, подсластители или ароматизаторы.

Способы пропитки или покрытия материала химической композицией известны в данной области техники и включают, но не ограничиваются ими, способы нанесения или связывания химического состава на поверхность, способы включения химического состава в структуру материала во время синтеза материала (*т.е.*, например, с физиологически разлагаемым материалом) и способы абсорбции водного или масляного раствора или суспензии абсорбирующим материалом с последующей сушкой или без нее.

Способы смешивания компонентов включают физическое измельчение, использование гранул в твердых и суспензионных составах и смешивание в трансдермальном пластыре, как известно специалистам в данной области техники.

Введение/дозирования

Схема приема может повлиять на то, что составляет эффективное количество. Терапевтические составы можно вводить пациенту либо до, либо после начала заболевания или расстройства. Кроме того, несколько разделенных доз, а также ступенчатых дозировок можно вводить ежедневно или последовательно, или доза может вводиться непрерывно или может быть болюсной инъекцией. Кроме того, дозировки терапевтических составов могут быть пропорционально увеличены или уменьшены в зависимости от необходимости терапевтической или профилактической ситуации.

Введение композиций по настоящему изобретению пациенту, такому как млекопитающее, такое как человек, можно проводить с использованием известных процедур, в дозах и в течение периодов времени, эффективных для лечения заболевания или расстройства, рассматриваемого в настоящем документе. Эффективное количество терапевтического соединения, необходимое для достижения терапевтического эффекта, может варьироваться в зависимости от таких факторов, как активность конкретного применяемого соединения; время приема; скорость выведения соединения; продолжительность лечения; другие лекарственные средства, соединения или материалы, используемые в сочетании с соединением; состояние заболевания или расстройства, возраст, пол, масса тела, состояние, общее состояние здоровья и предшествующий медицинский анамнез пациента, подвергаемого лечению, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Режимы дозирования могут быть скорректированы для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, несколько разделенных доз можно вводить ежедневно или доза может быть пропорционально уменьшена, как указано остротой терапевтической ситуации. Неограничивающий пример диапазона эффективных доз терапевтического соединения по изобретению составляет от примерно 0,01 мг/кг до 100 мг/кг массы тела/в сутки. Обычный специалист в данной области техники сможет изучить соответствующие факторы и сделать определение относительно эффективного количества терапевтического соединения без излишнего экспериментирования.

Соединение может быть введено животному так часто, как несколько раз в сутки, или его можно вводить реже, например, один раз в сутки, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в месяц или даже реже, например, один раз в несколько месяцев или даже раз в год или реже. Понятно, что количество соединения, дозируемое в сутки, может быть введено, в не ограничивающих примерах, каждый день, через день, каждые 2 дня, каждые 3 дня, каждые 4 дня или каждые 5 дней. Например, при введении через день, доза 5 мг в сутки может быть начата в понедельник, при этом первая последующая доза 5 мг в сутки вводится в среду, вторая последующая доза 5 мг в сутки вводится в пятницу и так далее. Частота введения дозы очевидна для специалиста в данной области техники и

зависит от ряда факторов, таких как, но не ограничиваясь ими, тип и тяжесть заболевания, которое лечат, а также тип и возраст животного.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут варьироваться для получения количества активного ингредиента, которое эффективно для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не являясь токсичными пациенту.

Врач, *например*, терапевт или ветеринар, обладающий обычными навыками в данной области, может легко определить и прописать эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начинать дозы соединений изобретения, используемых в фармацевтической композиции, с уровней ниже, чем требуемые для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до тех пор, пока желаемый эффект не будет достигнут.

В конкретных вариантах осуществления, особенно выгодно составить соединение в виде стандартной дозированной формы для простоты введения и единообразия дозировки. Стандартная дозированная форма, используемая в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для лечения пациентов; каждая единица содержит заранее определенное количество терапевтического соединения, рассчитанное на достижение желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Стандартные дозированные формы по изобретению продиктованы и напрямую зависят от (a) уникальных характеристик терапевтического соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, присущих области компаундирования/составления такого терапевтического соединения для лечения заболевания или расстройства у пациента.

В некоторых вариантах осуществления, композиции по изобретению вводят пациенту в дозах от одного до пяти раз в день или более. В других вариантах осуществления, композиции по изобретению вводят пациенту в диапазоне доз, который включает, но не ограничены ими, один раз в день, каждые два дня, каждые три дня, один раз в неделю и один раз каждые две недели. Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что частота введения различных комбинированных композиций по настоящему изобретению будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от многих факторов, включая, но не ограничиваясь ими, возраст, заболевание или расстройство, подлежащее лечению, пол, общее состояние здоровья и другие факторы. Таким образом, изобретение не следует истолковывать как ограниченное какой-либо конкретной схемой дозирования, и точная дозировка и состав, вводимые любому пациенту, будут определяться лечащим врачом с учетом всех других факторов, связанных с пациентом.

Соединения по изобретению для введения могут быть в интервале от примерно 1 мкг до примерно 7500 мг, от примерно 20 мкг до примерно 7000 мг, от примерно 40 мкг

до примерно 6500 мг, от примерно 80 мкг до примерно 6000 мг, от примерно 100 мкг до примерно 5500 мг, от примерно 200 мкг до примерно 5000 мг, от примерно 400 мкг до примерно 4000 мг, от примерно 800 мкг до примерно 3000 мг, от примерно 1 мг до примерно 2500 мг, от примерно 2 мг до примерно 2000 мг, от примерно 5 мг до примерно 1000 мг, от примерно 10 мг до примерно 750 мг, от примерно 20 мг до примерно 600 мг, от примерно 30 мг до примерно 500 мг, от примерно 40 мг до примерно 400 мг, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, от примерно 60 мг до примерно 250 мг, от примерно 70 мг до примерно 200 мг, от примерно 80 мг до примерно 150 мг и любые и все полные или частичные шаги в их пределах.

В некоторых вариантах осуществления, доза соединения по изобретению составляет от примерно 0,5 мкг до примерно 5000 мг. В некоторых вариантах осуществления, доза соединения по изобретению, применяемая в композициях, описанных в настоящем документе составляет менее чем примерно 5000 мг или менее чем примерно 4000 мг или менее чем примерно 3000 мг или менее чем примерно 2000 мг или менее чем примерно 1000 мг или менее чем примерно 800 мг или менее чем примерно 600 мг или менее чем примерно 500 мг или менее чем примерно 200 мг или менее чем примерно 50 мг. Аналогично, в некоторых вариантах осуществления, доза второго соединения, как описано в настоящем документе, составляет менее чем примерно 1000 мг или менее чем примерно 800 мг или менее чем примерно 600 мг или менее чем примерно 500 мг или менее чем примерно 400 мг или менее чем примерно 300 мг или менее чем примерно 200 мг или менее чем примерно 100 мг или менее чем примерно 50 мг или менее чем примерно 40 мг или менее чем примерно 30 мг или менее чем примерно 25 мг или менее чем примерно 20 мг или менее чем примерно 15 мг или менее чем примерно 10 мг или менее чем примерно 5 мг или менее чем примерно 2 мг или менее чем примерно 1 мг или менее чем примерно 0,5 мг и любые и все полные или частичные шаги в их пределах.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к упакованной фармацевтической композиции, содержащей контейнер, содержащий терапевтически эффективное количество соединения по изобретению, отдельно или в комбинации со вторым фармацевтическим агентом; и инструкции по применению соединения для лечения, профилактики или уменьшения одного или нескольких симптомов заболевания или расстройства у пациента.

Термин «контейнер» включает любую емкость для хранения фармацевтической композиции или для управления стабильностью или поглощением воды. Например, в некоторых вариантах осуществления, контейнер представляет собой упаковку, которая содержит фармацевтическую композицию, такую как жидкость (раствор и суспензия), полутвердое, лиофилизированное твердое вещество, раствор и порошок или лиофилизированный состав, находящийся в двойных камерах. В других вариантах осуществления, контейнер не является упаковкой, содержащей фармацевтическую композицию, *т.е.* контейнером является емкость, такая как коробка или флакон, который

содержит упакованную фармацевтическую композицию или не упакованную фармацевтическую композицию, а также инструкции по применению фармацевтический состав. Более того, способы упаковки хорошо известны в данной области техники. Следует понимать, что инструкции по применению фармацевтической композиции могут содержаться на упаковке, содержащей фармацевтическую композицию, и как таковые инструкции формируют повышенную функциональную связь с упакованным продуктом. Однако следует понимать, что инструкции могут содержать информацию, относящуюся к способности соединения выполнять намеченную функцию, *например*, лечение, предотвращение или уменьшение заболевания или расстройства у пациента.

Введение

Способы введения любой из композиций по изобретению включают ингаляционное, пероральное, назальное, ректальное, парентеральное, сублингвальное, трансдермальное, трансмукозальное (*например*, сублингвальное, лингвальное, (транс)буккальное, (транс)уретральное, вагинальное (*например*, транс- и перивагинальное), (интра)назальное и (транс)ректальное), внутрипузырное, внутрилегочное, интрадуоденальное, внутрижелудочное, интратекальное, эпидуральное, внутриплевральное, внутрибрюшинное, подкожное, внутримышечное, внутрикожное, внутриартериальное, внутривенное, внутрибронхиальное, ингаляционное и местное введение.

Подходящие композиции и дозированные формы включают, например, таблетки, капсулы, каплеты, пилюли, гелевые капсулы, пастилки, эмульсии, дисперсии, суспензии, растворы, сиропы, гранулы, шарики, трансдермальные пластыри, гели, порошки, пеллеты, магмы, пастилки, кремы, пасты, пластыри, лосьоны, диски, суппозитории, жидкие спреи для назального или перорального введения, сухой порошок или аэрозольные составы для ингаляции, композиции и составы для внутрипузырного введения и подобные. Следует понимать, что составы и композиции, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, не ограничиваются конкретными составами и композициями, которые описаны в настоящем документе.

Пероральное введение

Для перорального применения особенно подходят таблетки, драже, жидкости, капли, капсулы, каплеты и желатиновые капсулы. Другие составы, подходящие для перорального введения, включают, но не ограничены ими, порошкообразный или гранулированный состав, водную или масляную суспензию, водный или масляный раствор, пасту, гель, зубную пасту, жидкость для полоскания рта, покрытие, полоскание для рта или эмульсия. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены любым способом, известным в данной области, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из инертных, нетоксичных, общепризнанных безопасных (GRAS) фармацевтических эксципиентов, которые подходят для изготовления таблеток. Такие эксципиенты включают, например, инертный разбавитель, такой как лактоза;

гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как кукурузный крахмал; связующие агенты, такие как крахмал; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния.

Таблетки могут быть без покрытия или они могут быть покрыты с использованием известных способов для достижения замедленного распада в желудочно-кишечном тракте субъекта, тем самым обеспечивая замедленное высвобождение и абсорбцию активного ингредиента. Например, для покрытия таблеток может быть использован такой материал, как моностеарат глицерина или дистеарат глицерина. Кроме того, в качестве примера на таблетки может быть нанесено покрытие с использованием способов, описанных в патентах США №№4,256,108; 4,160,452; и 4,265,874 для получения таблеток с осмотически контролируемым высвобождением. Таблетки могут дополнительно содержать подсластитель, ароматизатор, краситель, консервант или некоторую их комбинацию для получения фармацевтически элегантного и приятного на вкус препарата. Твердые капсулы, содержащие активный ингредиент, могут быть изготовлены с использованием физиологически разлагаемой композиции, такой как желатин. Капсулы содержат активный ингредиент и могут дополнительно содержать дополнительные ингредиенты, включая, например, инертный твердый разбавитель, такой как карбонат кальция, фосфат кальция или каолин.

Мягкие желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент, могут быть изготовлены с использованием физиологически разлагаемой композиции, такой как желатин из коллагена животного происхождения или из гипромеллозы, модифицированной формы целлюлозы, и произведены с использованием необязательных смесей желатина, воды и пластификаторов, таких как сорбит или глицерин. Такие мягкие капсулы содержат активный ингредиент, который может быть смешан с водой или масляной средой, такой как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

Для перорального введения, соединения по изобретению могут быть в форме таблеток или капсул, приготовленных обычными способами с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как связывающие агенты; наполнители; смазывающие агенты; разрыхлители; или смачивающие агенты. При желании, на таблетки может быть нанесено покрытие с использованием подходящих методов и материалов для покрытия, таких как системы пленочного покрытия OPADRY®, доступные от Colorcon, West Point, Pa. (*например*, OPADRY® OY Type, OYC Type, Organic Enteric OY-P Type, Aqueous Enteric OY-A Type, OY-PM Type и OPADRY® White, 32K18400). Понятно, что может применяться аналогичный тип пленочного покрытия или полимерных продуктов от других компаний.

Таблетка, содержащая активный ингредиент, может быть, например, изготовлена путем прессования или формования активного ингредиента, необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены прессованием, в подходящем устройстве, активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулированный препарат, необязательно смешанный с одним или несколькими из связующего агента, смазывающего агента, наполнителя,

поверхностно-активного агента и диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящем устройстве смеси активного ингредиента, фармацевтически приемлемого носителя и, по меньшей мере, жидкости, достаточной для увлажнения смеси. Фармацевтически приемлемые эксципиенты, используемые при производстве таблеток, включают, но не ограничены ими, инертные разбавители, гранулирующие и разрыхляющие агенты, связывающие агенты и смазывающие агенты. Известные диспергирующие агенты включают, но не ограничены ими, картофельный крахмал и натрия крахмалгликолят. Известные поверхностно-активные агенты включают, но не ограничены ими, лаурилсульфат натрия. Известные разбавители включают, но не ограничены ими, карбонат кальция, карбонат натрия, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, фосфат кальция, гидрофосфат кальция и фосфат натрия. Известные гранулирующие и разрыхляющие агенты включают, но не ограничены ими, кукурузный крахмал и альгиновую кислоту. Известные связывающие агенты включают, но не ограничены ими, желатин, аравийскую камедь, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон и гидроксипропилметилцеллюлозу. Известные смазывающие агенты включают, но не ограничены ими, стеарат магния, стеариновую кислоту, диоксид кремния и тальк.

В фармацевтике хорошо известны методы гранулирования для модификации исходных порошков или других материалов в виде частиц активного ингредиента. Порошки обычно смешивают со связующим материалом в более крупные постоянные сыпучие агломераты или гранулы, что называют «гранулированием». Например, процессы «влажной» грануляции с использованием растворителя обычно характеризуются тем, что порошки комбинируются со связующим материалом и увлажняются водой или органическим растворителем в условиях, приводящих к образованию влажной гранулированной массы, из которой затем должен быть испарен растворитель.

Грануляция расплава обычно заключается в использовании материалов, которые являются твердыми или полутвердыми при комнатной температуре (*т.е.* имеют относительно низкий диапазон точек размягчения или плавления), что способствует гранулированию порошкообразных или других материалов, по существу, в отсутствие добавления воды или других жидких растворителей. Твердые вещества с низкой температурой плавления при нагревании до температуры в диапазоне температур плавления становятся жидкими, действуя как связующая или гранулирующая среда. Разжиженное твердое вещество растекается по поверхности порошкообразных материалов, с которыми оно контактирует, и при охлаждении образует твердую гранулированную массу, в которой исходные материалы связаны вместе. Полученный гранулят из расплава затем может быть доставлен в таблеточный пресс или может быть инкапсулирован для приготовления пероральной лекарственной формы. Гранулирование расплава улучшает скорость растворения и биодоступность активного вещества (*т.е.* лекарственного средства) за счет образования твердой дисперсии или твердого раствора.

В патенте США № 5,169,645 описаны прямо прессуемые содержащие воск

гранулы, имеющие улучшенные свойства текучести. Гранулы получают при смешивании парафинов в расплаве с определенными добавками, улучшающими текучесть, с последующим охлаждением и гранулированием смеси. В определенных вариантах осуществления, только сам воск плавится в расплавленной комбинации парафинов и добавок, а в других случаях плавятся и воски, и добавки.

Настоящее изобретение также включает многослойную таблетку, содержащую слой, обеспечивающий замедленное высвобождение одного или нескольких соединений, используемых в способах по изобретению, и дополнительный слой, обеспечивающий немедленное высвобождение одного или нескольких соединений, используемых в способах по изобретению. Используя смесь воск/pH-чувствительный полимер, может быть получена нерастворимая в желудке композиция, в которой активный ингредиент заключен в ловушку, что обеспечивает его замедленное высвобождение.

Жидкий препарат для перорального введения может быть в форме растворов, сиропов или суспензий. Жидкие препараты могут быть приготовлены обычными способами с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты (*например*, сироп сорбита, метилцеллюлоза или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующий агент (*например*, лецитин или аравийская камедь); не водные носители (*например*, миндальное масло, масляные эфиры или этил спирт); и консерванты (*например*, метил или пропил пара-гидроксибензоаты или сорбиновая кислота). Жидкие составы фармацевтической композиции по изобретению, которые подходят для перорального введения, могут быть приготовлены, упакованы и проданы либо в жидкой форме, либо в форме сухого продукта, предназначенного для восстановления водой или другим подходящим носителем перед применением.

Парентеральное введение

Используемое в настоящем документе «парентеральное введение» фармацевтической композиции включает любой путь введения, характеризующийся физическим повреждением ткани субъекта и введением фармацевтической композиции через повреждение ткани. Таким образом, парентеральное введение включает, но не ограничивается ими, введение фармацевтической композиции инъекцией композиции, нанесение композиции через хирургический разрез, нанесение композиции через проникающую в ткань не хирургическую рану и подобные. В частности, рассматривается, что парентеральное введение включает, но не ограничено ими, способы подкожной, внутривенной, внутрибрюшинной, внутримышечной, внутригрудной инъекции и почечной диалитической инфузии.

Составы фармацевтической композиции, подходящие для парентерального введения, включают активный ингредиент в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, таким как стерильная вода или стерильный изотонический солевой раствор. Такие составы могут быть приготовлены, упакованы или проданы в форме, подходящей для болюсного введения или для непрерывного введения. Составы для инъекций могут быть приготовлены, упакованы или проданы в виде стандартной дозированной формы,

такой как ампулы или многодозовые контейнеры, содержащие консервант. Составы для инъекций также могут быть приготовлены, упакованы или проданы в устройствах, таких как устройства для обезболивания, контролируемого пациентом (PCA). Составы для парентерального введения включают, но не ограничиваются ими, суспензии, растворы, эмульсии в масляных или водных носителях, пасты и имплантируемые составы с замедленным высвобождением или биоразлагаемые составы. Такие составы могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, включая, но не ограничиваясь ими, суспендирующие, стабилизирующие или диспергирующие агенты. В одном варианте осуществления состава для парентерального введения, активный ингредиент представлен в сухой (*т.е.* порошковой или гранулированной) форме для восстановления подходящим носителем (*например*, стерильной апирогенной водой) перед парентеральным введением восстановленной композиции.

Фармацевтические композиции могут быть приготовлены, упакованы или проданы в форме стерильной водной или масляной суспензии или раствора для инъекций. Эта суспензия или раствор могут быть составлены в соответствии с известным уровнем техники и могут содержать, помимо активного ингредиента, дополнительные ингредиенты, такие как диспергирующие агенты, смачивающие агенты или суспендирующие агенты, описанные в настоящем документе. Такие стерильные составы для инъекций могут быть приготовлены с использованием нетоксичного парентерально приемлемого разбавителя или растворителя, такого как вода или 1,3-бутандиол, например. Другие приемлемые разбавители и растворители включают, но не ограничиваются ими, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия и жирные масла, такие как синтетические моно- или диглицериды. Другие пригодные для парентерального введения композиции включают такие, которые содержат активный ингредиент в микрокристаллической форме в рекомбинантном человеческом альбумине, псевдоожиженном желатине, в липосомальном препарате или в качестве компонента биоразлагаемой полимерной системы. Композиции для замедленного высвобождения или имплантации могут содержать фармацевтически приемлемые полимерные или гидрофобные материалы, такие как эмульсия, ионообменная смола, умеренно растворимый полимер или умеренно растворимая соль.

Местное введение

Препятствием для местного введения фармацевтических препаратов является роговой слой эпидермиса. Роговой слой представляет собой высокорезистентный слой, состоящий из белка, холестерина, сфинголипидов, свободных жирных кислот и различных других липидов, включая ороговевшие и живые клетки. Одним из факторов, ограничивающих скорость проникновения (прохождения) соединения через роговой слой, является количество активного вещества, которое может быть загружено или нанесено на поверхность кожи. Чем большее количество активного вещества наносят на единицу площади кожи, тем больше градиент концентрации между поверхностью кожи и нижними слоями кожи и, в свою очередь, тем больше сила диффузии активного вещества через

кожу. Следовательно, состав, содержащий более высокую концентрацию активного вещества, с большей вероятностью приведет к проникновению активного вещества через кожу и большему его количеству и с более постоянной скоростью, чем состав, имеющий меньшую концентрацию, при прочих равных условиях.

Составы, подходящие для местного введения, включают, но не ограничены ими, жидкие или полужидкие препараты, такие как линименты, лосьоны, эмульсии масло в воде или вода в масле, такие как кремы, мази или пасты и растворы или суспензии. Составы для местного введения могут, например, содержать от примерно 1% до примерно 10% (масс./масс.) активного ингредиента, хотя концентрация активного ингредиента может быть такой же высокой, как предел растворимости активного ингредиента в растворителе. Составы для местного введения могут дополнительно включать один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в настоящем документе.

Могут использоваться усилители проницаемости. Эти материалы увеличивают скорость проникновения лекарственных средств через кожу. Типовые усилители в данной области включают этанол, монолаурат глицерина, PGML (монолаурат полиэтиленгликоля), диметилсульфоксид и подобные. Другие усилители включают олеиновую кислоту, олеиловый спирт, этоксидигликоль, лаурокапрам, алканкарбоновые кислоты, диметилсульфоксид, полярные жиры или N-метил-2-пирролидон.

Один приемлемый носитель для местной доставки некоторых композиций по изобретению может содержать липосомы. Состав липосом и их использование известны в данной области техники (т.е. Патент США № 6,323,219).

В альтернативных вариантах осуществления, активная фармацевтическая композиция для местного применения может быть необязательно объединена с другими ингредиентами, такими как адъюванты, антиоксиданты, хелатирующие агенты, поверхностно-активные вещества, пенообразователи, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, загустители, буферные агенты, консерванты и подобные. В других вариантах осуществления, в композицию включен усилитель проникновения или пенетрации, который эффективен для улучшения чрескожного проникновения активного ингредиента в роговой слой и через него по сравнению с композицией, в которой отсутствует усилитель проникновения. Различные усилители проницаемости, включая олеиновую кислоту, олеиловый спирт, этоксидигликоль, лаурокапрам, алканкарбоновые кислоты, диметилсульфоксид, полярные жиры или N-метил-2-пирролидон, известны специалистам в данной области техники. В другом аспекте, композиция может дополнительно содержать гидротропный агент, который действует для увеличения нарушения структуры рогового слоя и, таким образом, позволяет увеличить перенос через роговой слой. Специалистам в данной области известны различные гидротропные агенты, такие как изопропиленгликоль, пропиленгликоль или ксилолсульфонат натрия.

Местная активная фармацевтическая композиция должна быть нанесена в количестве, эффективном для воздействия на желаемые изменения. Используемое в настоящем документе «эффективное количество» означает количество, достаточное для

покрытия той области поверхности кожи, где желательно изменение. Активное соединение должно присутствовать в количестве от примерно 0,0001% до примерно 15% от массового объема композиции. Например, он должен присутствовать в количестве от примерно 0,0005% до примерно 5% от композиции; например, он должен присутствовать в количестве от примерно 0,001% до примерно 1% от композиции. Такие соединения могут быть получены синтетическим или естественным путем.

Буккальное введение

Фармацевтическая композиция по изобретению может быть приготовлена, упакована или продана в составе, подходящем для буккального введения. Такие составы, например, могут быть в форме таблеток или лепешек, изготовленных с использованием обычных способов, и могут содержать, например, от 0,1 до 20% (масс./масс.) активного ингредиента, остальное включает перорально растворимую или разлагаемую композицию и, необязательно, один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в настоящем документе. Альтернативно, составы, подходящие для буккального введения, могут содержать порошок или аэрозольный или распыленный раствор или суспензию, содержащие активный ингредиент. Такие порошкообразные, аэрозольные или аэрозольные составы при диспергировании могут иметь средний размер частиц или капель в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 200 нанометров и могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в настоящем документе. Примеры составов, описанных в настоящем документе, не являются исчерпывающими, и понятно, что изобретение включает дополнительные модификации этих и других составов, не описанных в настоящем документе, но которые известны специалистам в данной области техники.

Ректальное введение

Фармацевтическая композиция по изобретению может быть приготовлена, упакована или продана в составе, подходящем для ректального введения. Такая композиция может быть в форме, например, суппозитория, препарата для удерживающей клизмы и раствора для орошения прямой кишки или толстой кишки.

Составы для суппозиториев могут быть изготовлены путем объединения активного ингредиента с не раздражающим фармацевтически приемлемым наполнителем, который является твердым при обычной комнатной температуре (*т.е.* около 20°С) и который является жидким при ректальной температуре субъекта (т.е. примерно 37°С у здорового человека). Подходящие фармацевтически приемлемые наполнители включают, но не ограничены ими, масло какао, полиэтиленгликоли и различные глицериды. Составы суппозиториев могут дополнительно содержать различные дополнительные ингредиенты, включая, помимо прочего, антиоксиданты и консерванты.

Препараты для удерживающих клизм или растворы для орошения прямой кишки или толстой кишки могут быть приготовлены путем объединения активного ингредиента с фармацевтически приемлемым жидким носителем. Как хорошо известно в данной области техники, препараты для клизмы могут быть введены с использованием устройства

для доставки, адаптированного к ректальной анатомии субъекта, и могут быть упакованы в него. Препараты для клизмы могут дополнительно содержать различные дополнительные ингредиенты, включая, но не ограничиваясь ими, антиоксиданты и консерванты.

Дополнительные формы введения

Дополнительные дозированные формы по изобретению включают дозированные формы, описанные в патентах США №№ 6,340,475, 6,488,962, 6,451,808, 5,972,389, 5,582,837 и 5,007,790. Дополнительные дозированные формы по изобретению также включают формы, описанные в заявках на патент США №№ 20030147952, 20030104062, 20030104053, 20030044466, 20030039688 и 20020051820. Дополнительные дозированные формы по настоящему изобретению также включают дозированные формы, описанные в заявках PCT №№ WO 03/35041, WO 03/35040, WO 03/35029, WO 03/35177, WO 03/35039, WO 02/96404, WO 02/32416, WO 01/97783, WO 01/56544, WO 01/32217, WO 98/55107, WO 98/11879, WO 97/47285, WO 93/18755 и WO 90/11757.

Составы с контролируемым высвобождением и системы доставки лекарственных средств

В некоторых вариантах осуществления композиции и/или составы по настоящему изобретению могут быть, но не ограничиваются ими, составами с краткосрочным, быстродействующим, а также с контролируемым, например, с замедленным высвобождением, отсроченным высвобождением и пульсирующим высвобождением.

Термин замедленное высвобождение используется в общепринятом смысле для обозначения лекарственного состава, который обеспечивает постепенное высвобождение лекарственного средства в течение длительного периода времени и может, хотя и не обязательно, приводить к практически постоянным уровням лекарства в крови в течение продолжительного периода времени. Период времени может составлять до месяца или более и должен обеспечивать более длительное выделение, чем такое же количество агента, вводимого в форме болюса.

Для замедленного высвобождения, соединения могут быть составлены с подходящим полимером или гидрофобным материалом, который придает соединениям свойства замедленного высвобождения. Как таковые, соединения для использования в способе изобретения могут быть введены в форме микрочастиц, например, путем инъекции или в форме вафель или дисков имплантацией.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединения, применимые в изобретении, вводят субъекту, отдельно или в комбинации с другим фармацевтическим агентом, с использованием состава с замедленным высвобождением.

Термин «отсроченное высвобождение» используется в настоящем документе в его общепринятом смысле для обозначения лекарственного состава, который обеспечивает начальное высвобождение лекарственного средства после некоторой задержки после введения лекарственного средства и может, хотя и не обязательно, включать задержку примерно от 10 минут до примерно 12 часов.

Термин импульсное высвобождение используется в настоящем документе в его общепринятом смысле для обозначения лекарственного препарата, который обеспечивает высвобождение лекарственного средства таким образом, чтобы получить импульсные профили лекарственного средства в плазме после введения лекарственного средства.

Термин немедленное высвобождение используется в общепринятом смысле для обозначения лекарственной формы, которая обеспечивает высвобождение лекарственного средства сразу после введения лекарственного средства.

Используемый в настоящем документе краткосрочный относится к любому периоду времени, включая около 8 часов, около 7 часов, около 6 часов, около 5 часов, около 4 часов, около 3 часов, около 2 часов, около 1 часа, примерно 40 минут, примерно 20 минут или примерно 10 минут и любые их целые или частичные шаги после введения лекарственного средства после введения лекарственного средства.

Используемый в настоящем документе быстродействующий относится к любому периоду времени, включая около 8 часов, около 7 часов, около 6 часов, около 5 часов, около 4 часов, около 3 часов, около 2 часов, около 1 часа, примерно 40 минут, примерно 20 минут или примерно 10 минут и любые их целые или частичные шаги после введения лекарственного средства.

Специалисты в данной области поймут или смогут установить, используя не более чем рутинное экспериментирование, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, вариантов осуществления, формулы изобретения и примеров, описанных в настоящем документе. Считается, что такие эквиваленты входят в объем настоящего изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения. Например, следует понимать, что модификации в условиях реакции, включая, но не ограничиваясь ими, время реакции, размер/объем реакции и экспериментальные реагенты, такие как растворители, катализаторы, давления, атмосферные условия, например, атмосферу азота, и восстанавливающие/окисляющее агенты, с признанными в данной области альтернативами и с использованием не более чем рутинных экспериментов, входят в объем настоящей заявки.

Следует понимать, что везде, где значения и диапазоны представлены в настоящем документе, описание в формате диапазона дано просто для удобства и краткости и не должно толковаться как жесткое ограничение объема изобретения. Соответственно, подразумевается, что все значения и диапазоны, охватываемые этими значениями и диапазонами, входят в объем настоящего изобретения. Более того, все значения, которые попадают в эти диапазоны, а также верхние или нижние пределы диапазона значений, также рассматриваются в настоящей заявке. Следует считать, что описание диапазона конкретно раскрывает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в пределах этого диапазона и, при необходимости, частичные целые числа числовых значений в пределах диапазонов. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 6, следует рассматривать как специально раскрываемые поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т. д., а также отдельные числа в

этом диапазоне, например, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3 и 6. Это применимо независимо от ширины диапазона.

Следующие ниже примеры дополнительно иллюстрируют аспекты настоящего изобретения. Однако они никоим образом не ограничивают идеи или описание настоящего изобретения, изложенное в настоящем документе.

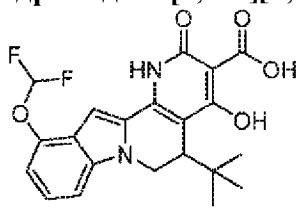
ПРИМЕРЫ

Теперь изобретение описывается со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры предоставлены только с целью иллюстрации, и изобретение не ограничивается этими примерами, а скорее охватывает все вариации, которые очевидны в результате идей, представленных в настоящем документе.

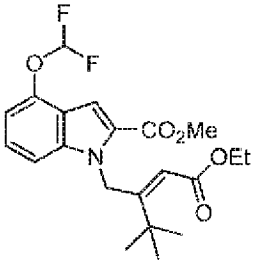
Материалы и методы

Следующие ниже процедуры могут быть использованы для приготовления и/или тестирования типовых соединений по изобретению.

Пример 1: 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота



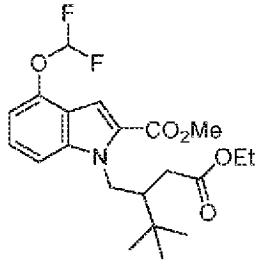
Метил (E)-1-(2-(трет-бутил)-4-этокси-4-оксобут-2-ен-1-ил)-4-(дифторметокси)-1H-индол-2-карбоксилат:



К раствору этил (E)-3-(бромметил)-4,4-диметил-пент-2-еноата (5,73 г, 23 ммоль), полученного по методикам из Sudalai, et al., 2006, Tetrahedron 62:4907 и Ren, et al., 2015, Synlett 26:2784, в ДМФ (50 мл) добавляют метил 4-(дифторметокси)-1H-индол-2-карбоксилат (3,7 г, 15,3 ммоль) и карбонат цезия (10 г, 30,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 16 ч под N_2. К реакционной смеси добавляют H_2O (20 мл) и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным водным раствором соли (2×20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-20% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил (E)-1-(2-(*трет-бутил*)-4-этокси-4-оксобут-2-ен-1-ил)-4-(дифторметокси)-1H-индол-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (3,6 г, 57% выход, m/z: 432 $[M+Na]^+$ наблюдаемое). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,44 (с, 1H), 7,33-

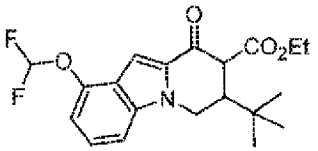
7,31 (м, 1H), 7,22 (т, J=8 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,65 (т, J=74,4 Гц, 1H), 6,05-6,03 (м, 3H), 3,97 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,17 (т, J= 6,4 Гц, 3H), 0,99 (с, 9H).

Метил 1-(2-(трет-бутил)-4-этокси-4-оксобутил)-4-(дифторметокси)-1H-индол-2-карбоксилат:



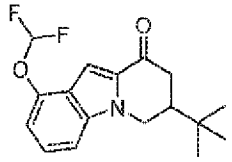
К раствору метил (E)-1-(2-(*трет-бутил*)-4-этокси-4-оксобут-2-ен-1-ил)-4-(дифторметокси)-1H-индол-2-карбоксилатf (3,6 г, 8,79 ммоль) и EtOH (50 мл) добавляют палладий на угле (10% масс., 1,24 г, 1,14 ммоль). Суспензию дегазируют с применением вакуума и продувают водородом (повторяют цикл 2 раза). Смесь перемешивают в атмосфере водорода при 50 ф/кв.д. в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтруют через CELITE®, промывают EtOH (2×50 мл) и концентрируют при пониженном давлении с получением метил 1-(2-(*трет-бутил*)-4-этокси-4-оксобутил)-4-(дифторметокси)-1H-индол-2-карбоксилата в виде желтого масла, которое применяют без дальнейшей очистки (3,5 г, 97% выход, m/z: 412 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

Этил 7-(трет-бутил)-1-(дифторметокси)-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-a]индол-8-карбоксилат:



К раствору метил 1-(2-(*трет-бутил*)-4-этокси-4-оксобутил)-4-(дифторметокси)-1H-индол-2-карбоксилата (1,5 г, 3,65 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) добавляют трет-бутоксид калия (819 мг, 7,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч. К смеси добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (30 мл), и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×40 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным водным раствором соли (2×30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением этил 7-(*трет-бутил*)-1-(дифторметокси)-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-a]индол-8-карбоксилата в виде коричневого масла, которое применяют без очистки (1,18 г, 85% выход, m/z: 380 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

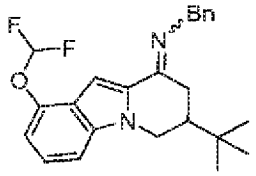
7-(трет-бутил)-1-(дифторметокси)-7,8-дигидропиридо[1,2-a]индол-9(6H)-он:



К раствору этил 7-(*трет-бутил*)-1-(дифторметокси)-9-оксо-6,7,8,9-

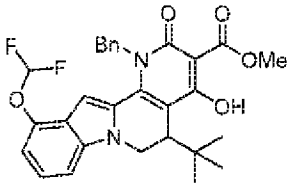
тетрагидропиридо[1,2-a]индол-8-карбоксилата (0,95 г, 2,5 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляют LiCl (117 мг, 2,76 ммоль) и H_2O (0,06 мл, 3,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливают в H_2O (40 мл) и экстрагируют EtOAc (3×40 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным водным раствором соли (30 мл), сушат над безводным натрием, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают с нормальной фазой SiO_2 хроматографией (0-20% EtOAc/петролейный эфир) с получением 7-(*трет-бутил*)-1-(дифторметокси)-7,8-дигидропиридо[1,2-a]индол-9(6H)-она в виде светло-зеленого твердого вещества (300 мг, 39% выход, m/z: 308 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

N-*Бензил*-7-*(трет-бутил)*-1-*(дифторметокси)*-7,8-*дигидропиридо[1,2-a]индол-9(6H)имин:*



К раствору 7-(*трет-бутил*)-1-(дифторметокси)-7,8-дигидропиридо[1,2-a]индол-9(6H)-она (210 мг, 0,68 ммоль), бензиламин (0,08 мл, 0,75 ммоль) и триэтиламин (0,25 мл, 1,78 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют раствор хлорида титана(IV) (1 M раствор в CH_2Cl_2, 0,44 мл, 0,44 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 (30 мл) и затем выливают в H_2O (30 мл). Насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ добавляют для корректировки pH до 9. Органический слой отделяют, промывают H_2O (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении с получением N-бензил-7-(*трет-бутил*)-1-(дифторметокси)-7,8-дигидропиридо[1,2-a]индол-9(6H)-имина в виде коричневого твердого вещества (360 мг, >100% выход, m/z:397 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

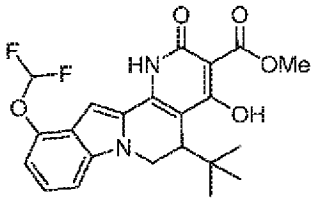
Метил 1-бензил*-5-*(трет-бутил)*-11-*(дифторметокси)*-4-*гидрокси*-2-*оксо*-1,2,5,6-*тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин*-3-*карбоксилат:



К раствору N-бензил-7-(*трет-бутил*)-1-(дифторметокси)-7,8-дигидропиридо[1,2-a]индол-9(6H)-имин (270 мг, 0,68 ммоль) в Ph_2O (15 мл) добавляют триметил метантрикарбоксилат (259 мг, 1,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 220°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил 1-бензил-5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоксилат в виде светло-зеленого твердого вещества (210 мг, 59%

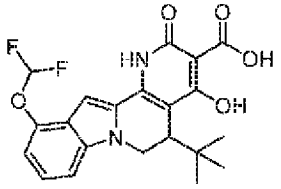
выход, m/z: 523 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

Метил 5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоксилат:



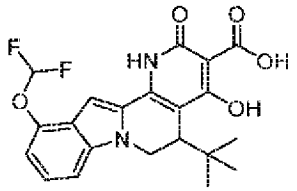
К раствору метил 1-бензил-5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоксилата (150 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют палладий на угле (10% масс., 500 мг, 0,5 ммоль). Суспензию дегазируют с применением вакуума и продувают водородом (повторяют цикл 2 раза). Смесь перемешивают в атмосфере водорода при 15 ф/кв.д. в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтруют через CELITE®, промывают MeOH (2×20 мл) и концентрируют при пониженном давлении с получением метил 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоксилата в виде светло-зеленого твердого вещества, которое применяют без очистки (85 мг, 69% выход, m/z: 433 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

Пример 1: 5-трет-бутил-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-5,6-дигидро-1H-индоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота:

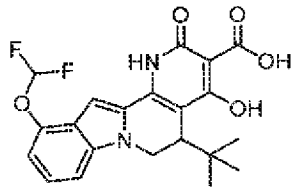


К раствору метил 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоксилата (97 мг, 0,22 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) добавляют йодид лития (60 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до кт и EtOAc (20 мл) добавляют. Органическую фазу отделяют, промывают насыщенным водным раствором соли (15 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Реакционную смесь очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества (9,5 мг, 10% выход, m/z: 419 $[M+H]^+$ наблюдаемое). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 14,23 (с, 1H), 13,19 (с, 1H), 7,64-7,62 (м, 2H), 7,55-6,87 (м, 3H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,04-3,99 (м, 1H), 3,20-3,19 (м, 1H), 0,72 (с, 9H).

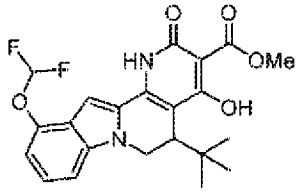
Пример 2: 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер I)



Пример 3: 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер II)

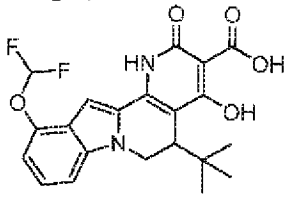


Метил 5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоксилат:



130 мг смеси энантиомеров отделяют СЖХ (сверхкритической жидкостной хроматографией) на DAICEL CHIRALCEL OD колонке с применением 60% MeOH (0,05% изопропиламин) с получением метил 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоксилата (единственный энантиомер I) в виде желтого твердого вещества (энантиомер с более быстрым элюированием, 40 мг, 31% выход, m/z: 433 $[M+H]^+$ наблюдаемое) и метил 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоксилата (единственный энантиомер II) в виде желтого твердого вещества (энантиомер с более медленным элюированием, 35 мг, 27% выход, m/z: 433 [M+H]+ наблюдаемое).

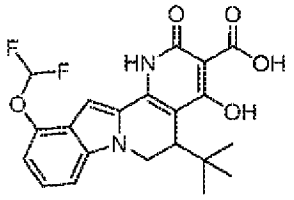
Пример 2: 5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер I):



К раствору метил 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоксилата (энантиомер I) (40 мг, 0,093 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) добавляют йодид лития (25 мг, 0,19 ммоль) под N_2. Смесь перемешивают при 60°C в течение 4 ч. Смесь охлаждают до кт, разбавляют H_2O(10 мл) и

экстрагируют EtOAc (2×10 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным водным раствором соли (10 мл), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты (энантиомер I) в виде желтого твердого вещества (9,2 мг, 24% выход, m/z: 419 $[M+H]^+$ наблюдаемое). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 14,23 (с, 1H), 13,19 (с, 1H), 7,64-7,62 (м, 2H), 7,55-6,87 (м, 3H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,04-3,99 (м, 1H), 3,20-3,19 (м, 1H), 0,72 (с, 9H).

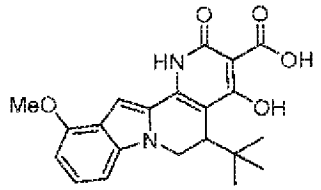
Пример 3: 5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер II):



К раствору метил 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоксилата (энантиомер II) (35 мг, 0,081 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) добавляют йодид лития (22 мг, 0,16 ммоль) под N_2. Смесь перемешивают при 60°C в течение 4 ч. Смесь охлаждают до кт, разбавляют H_2O (10 мл) и экстрагируют EtOAc (2×10 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным водным раствором соли (10 мл), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислотой (энантиомер II) в виде желтого твердого вещества (6,1 мг, 18% выход, m/z: 419 $[M+H]^+$ наблюдаемое), ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 14,23 (с, 1H), 13,19 (с, 1H), 7,64-7,62 (м, 2H), 7,55-6,87 (м, 3H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,04-3,99 (м, 1H), 3,20-3,19 (м, 1H), 0,72 (с, 9H).

Следующие примеры получают по методике, аналогичной получению 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты из этил (E)-3-(бромметил)-4,4-диметилпент-2-еноата и подходящего индола.

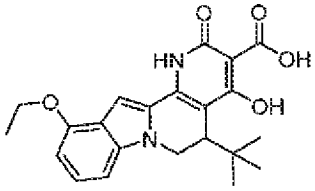
Пример 4: 5-(*трет-бутил*)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота



m/z: 383 $[M+H]^+$ наблюдаемое. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 14,08 (с, 1H), 13,10 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 6,60-6,58 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,76-4,72 (д, J=14 Гц,

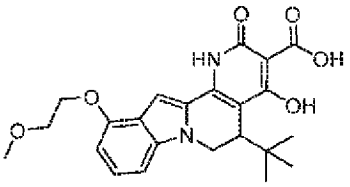
1H), 4,00-3,91 (м, 4H), 3,16-3,15 (д, J=4,4 Гц, 1H), 0,71 (с, 9H).

Пример 5: 5-(*трет-бутил*)-11-этокси-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h]нафтиридин-3-карбоновая кислота



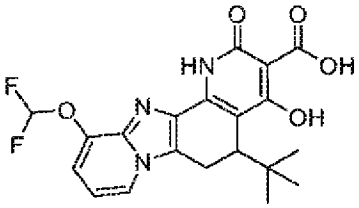
m/z: 397 $[M+H]^+$ наблюдаемое. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 16,03 (с, 1H), 14,08 (с, 1H), 13,02 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,37-7,06 (м, 2H), 6,56 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,72 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=6,8, 2,9 Гц, 2H), 4,05-3,82 (м, 1H), 3,14 (д, J=4,5 Гц, 1H), 1,41 (т, J=6,9 Гц, 3H), 0,69 (с, 9H).

Пример 6: 5-(*трет-бутил*)-4-гидрокси-11-(2-метоксиэтокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота

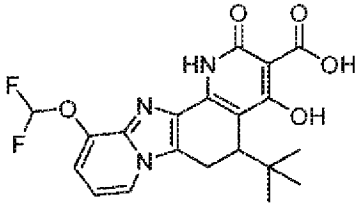


m/z: 427 $[M+H]^+$ наблюдаемое. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 16,04 (с, 1H), 14,07 (с, 1H), 13,05 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,47-7,04 (м, 2H), 6,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,73 (д, J=13,7 Гц, 1H), 4,22 (д, J=4,6 Гц, 2H), 4,10-3,84 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,15 (д, J=4,4 Гц, 1H), 0,70 (с, 9H).

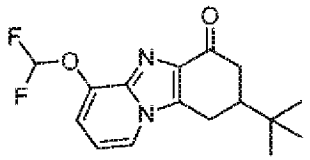
Пример 7: 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер I)



Пример 8: 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер II)

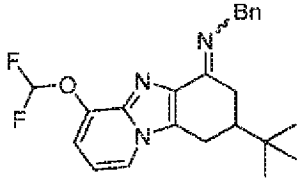


8-*(трет-бутил)*-4-*(дифторметокси)*-8,9-*дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин*-6(7H)-*он:*



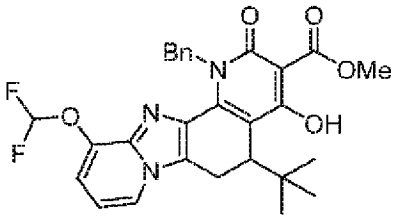
Смесь 3-*трет-бутил*циклогексанона (6,16 г, 40 ммоль), 3-(дифторметокси)пиридин-2-амина (4 г, 25 ммоль) и йода (634 мг, 2,5 ммоль) в изомасляной кислоте (30 мл) перемешивают под кислородом при 15 ф/кв.д. в течение 24 ч при 110°C. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляют для корректировки pH до 8. Смесь экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенную органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с нормальной фазой SiO_2 хроматографией (5-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт затем очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 8-(*трет-бутил*)-4-(дифторметокси)-8,9-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-6(7H)-она в виде коричневого твердого вещества (350 мг, 5% выход, m/z: 309 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

N-*Бензил*-8-*(трет-бутил)*-4-*(дифторметокси)*-8,9-*дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин*-6(7H)-*имин:*



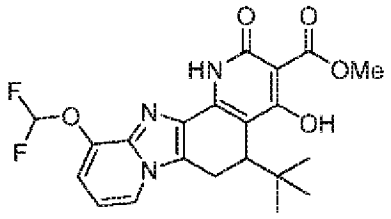
К смеси 8-(*трет-бутил*)-4-(дифторметокси)-8,9-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-6(7H)-она (817 мг, 2,65 ммоль), бензиламина (0,32 мл, 2,91 ммоль) и триэтиламина (0,96 мл, 6,89 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют раствор хлорида титана(IV) (1 M раствор в CH_2Cl_2, 1,72 мл, 1,72 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 16 ч. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляют для корректировки pH до 8, и смесь фильтруют. Фильтрат экстрагируют CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным водным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением N-бензил-8-(*трет-бутил*)-4-(дифторметокси)-8,9-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-6(7H)-имина в виде желтого масла (1,03 г, >100% выход, m/z: 398 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

Метил 1-бензил*-5-*(трет-бутил)*-11-*(дифторметокси)*-4-*гидрокси*-2-*оксо*-1,2,5,6-*тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин*-3-*карбоксилат:



Смесь N-бензил-8-(*трет-бутил*)-4-(дифторметокси)-8,9-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-6(7H)-имина (1,03 г, 2,59 ммоль) в Ph_2O (5 мл) и триметилметантрикарбоксилата (986 мг, 5,19 ммоль) дегазируют с применением вакуума и продувают газообразным азотом (повторяют цикл 3 раза). Смесь перемешивают при 220°C в микроволновом реакторе в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с нормальной фазой SiO_2 хроматографией (5-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил 1-бензил-5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (600 мг, 44% выход, m/z: 524 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

Метил 5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилат:

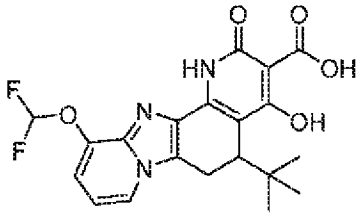


Раствор метил 1-бензил-5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата (600 мг, 1,15 ммоль) в трифторуксусной кислоте (20 мл) дегазируют с применением вакуума и продувают газообразным азотом (повторяют цикл 3 раза). Смесь перемешивают при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляют для корректировки pH до 8 и реакционную смесь экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным водным раствором соли (50 мл), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (5-80% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (115 мг, 23% выход, 434 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

110 мг смеси энантиомеров отделяют СЖХ (сверхкритической жидкостной хроматографией) на DAICEL CHIRALPAK AD-H колонке с применением 40% MeOH (0,1% NH_4OH модификатор) с получением метил 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата (единственный энантиомер I) в виде желтого твердого вещества (энантиомер с более

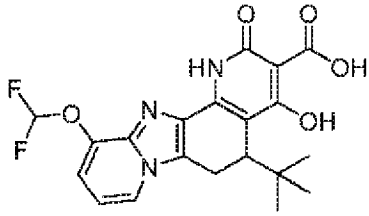
быстрым элюированием, 45 мг, 41% выход, m/z: 434 [M+H]+ наблюдаемое) и метил 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата (единственный энантиомер II) в виде желтого твердого вещества (энантиомер с более медленным элюированием, 46 мг, 42% выход, m/z: 434 [M+H]+ наблюдаемое).

Пример 7: 5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер I):



К раствору метил 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата (энантиомер I) (45 мг, 0,105 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляют йодид лития (14 мг, 0,105 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до кт, добавляют H_2O (10 мл) и смесь экстрагируют EtOAc (2×10 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным водным раствором соли (10 мл), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Реакционную смесь очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты (энантиомер I) в виде желтого твердого вещества (6,1 мг, 14% выход, m/z: 420 $[M+H]^+$ наблюдаемое), ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3CN): δ 15,65 (с, 1H), 14,18 (с, 1H), 8,10-8,09 (д, J=6 Гц, 1H), 7,87-7,49 (м, 1H), 7,05-7,03 (м, 1H), 6,97-6,94 (м, 1H), 3,44-3,36 (м, 2H), 3,21-3,15 (м, 1H), 0,80 (с, 9H).

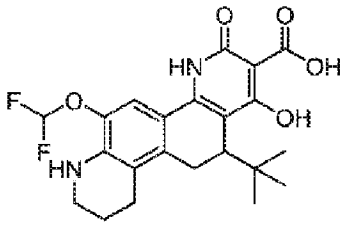
Пример 8: 5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер II):



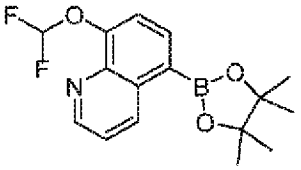
К раствору метил 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата (энантиомер II) (41 мг, 0,095 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляют йодид лития (13 мг, 0,095 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 60°C в течение 4 ч. Содержимое колбы охлаждают до кт, H_2O(10 мл) добавляют и смесь экстрагируют EtOAc (2×10 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным водным раствором соли (10 мл), сушат с

безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Реакционную смесь очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты (энантиомер II) в виде желтого твердого вещества (7,8 мг, 20% выход, m/z: 420 $[M+H]^+$ наблюдаемое). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3CN): δ 15,65 (с, 1H), 14,18 (с, 1H), 8,10-8,09 (д, J=6 Гц, 1H), 7,87-7,49 (м, 1H), 7,05-7,03 (м, 1H), 6,97-6,94 (м, 1H), 3,44-3,36 (м, 2H), 3,21-3,15 (м, 1H), 0,80 (с, 9H).

Пример 9: 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота

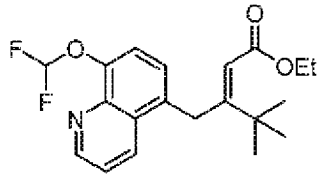


8-*(Дифторметокси)*-5-(4,4,5,5-*тетраметил*-1,3,2-*диоксаборолан*-2-*ил)хинолин:*



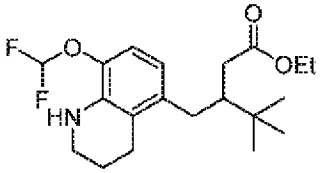
Смесь 5-бром-8-(дифторметокси)хинолин (10 г, 36,5 ммоль), бис(пинаколато)диборона (27,6 г, 72,9 ммоль) и ацетата калия (10,7 г, 72,9 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) дегазируют с применением газообразного азота в течение 1 ч. $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,54 г, 2,18 ммоль) добавляют, смесь дегазируют в течение еще 15 мин с применением газообразного азота, и затем нагревают до 120°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают до кт и разбавляют EtOAc (100 мл). Смесь затем фильтруют через CELITE® и промывают EtOAc (100 мл). Воду (300 мл) добавляют к фильтрату и перемешивают в течение 30 мин. После разделения, водный слой экстрагируют EtOAc (120 мл). Объединенную органическую фазу концентрируют под вакуумом. Неочищенное твердое вещество растирают с *н*-пентаном (250 мл) и полученное твердое вещество собирают фильтрацией с получением 8-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолина в виде коричневого твердого вещества (9 г, 77% выход, m/z: 322 $[M+H]^+$ наблюдаемое), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,17 (м, 1H), 8,97 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,56-7,42 (м, 2H), 7,32- 6,92 (м, 1H), 1,42 (с, 12H).

Этил (Z)*-3-((8-(1-*фторэтокси)хинолин*-5-*ил)метил)*-4,4-*диметилпент*-2-*еноат:



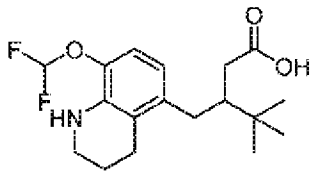
К раствору 8-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) хинолина (9 г, 28 ммоль) в сухом толуоле (125 мл) добавляют карбонат калия (34,8 г, 252 ммоль). Реакционную смесь дегазируют газообразным азотом в течение 1 ч. Этил-(Z)-3-(бромметил)-4,4-диметилпент-2-еноат (7,64 г, 30,8 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (5,7 г, 1,96 моль) добавляют и смесь дополнительно дегазирут газообразным азотом в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревают до 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до кт и добавляют воду (100 мл). Двухфазную смесь фильтруют через CELITE® и экстрагируют EtOAc (2×250 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным водным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-30% EtOAc/гексан) с получением этил (Z)-3-((8-(1-фторэтокси)хинолин-5-ил)метил)-4,4-диметилпент-2-еноата в виде коричневого сиропа (6,1 г, 60% выход, m/z: 364 $[M+H]^+$ наблюдаемое), ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,00 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,56-8,43 (м, 1H), 7,54 (дд, J=8,6, 4,1 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21-6,78 (м, 2H), 6,24 (с, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,01 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,17-1,10 (м, 12H).

Этил 3-((8-(дифторметокси)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)метил)-4,4-диметилпентаноат:



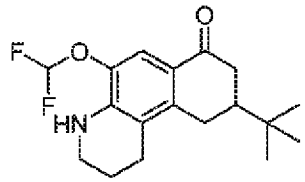
К смеси этил (Z)-3-((8-(дифторметокси)хинолин-5-ил)метил)-4,4-диметилпент-2-еноата (12 г, 33 ммоль) и этанола (250 мл) в автоклаве добавляют палладий на угле (20% на угле, 7 г, 13 ммоль). После вакуумирования, применяют давление водорода 250 ф/кв.д. и смесь нагревают до 60°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до кт, фильтруют через CELITE®, промывают EtOH (2×50 мл) и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в EtOH (250 мл) и добавляют свежую партию палладия на угле (20% на угле, 14g, 26 ммоль). После вакуумирования, применяют давление водорода 380 ф/кв.д. и смесь нагревают до 60°C в течение 98 ч. Реакционную смесь фильтруют через CELITE®, промывают EtOH (2×50 мл) и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное масло очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (20-35% EtOAc/гексан) с получением этил 3-((8-(дифторметокси)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)метил)-4,4-диметилпентаноата в виде бледно-желтого сиропа (10 г, 82% выход, m/z: 370 $[M+H]^+$ наблюдаемое), ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 6,74 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,60-6,16 (м, 2H), 3,94-3,73 (м, 2H), 3,34-3,27 (м, 2H), 2,86 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,78-2,68 (м, 2H), 2,34-2,07 (м, 4H), 2,02-1,88 (м, 2H), 1,11 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,97 (с, 9H).

3-((8-(Дифторметокси)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)метил)-4,4-диметилпентановая кислота:



К раствору этил 3-((8-(дифторметокси)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)метил)-4,4-диметилпентаноата (10 г, 27,1 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляют 1N водный раствор гидроксида натрия (136 мл, 136 ммоль) и смесь нагревают до 65°C в течение 3 ч. Растворители отгоняют при пониженном давлении, и полученный остаток подкисляют до pH 2 с применением 2N водного раствора HCl. Смесь затем экстрагируют EtOAc (100 мл), промывают водой (60 мл), промывают насыщенным водным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Неочищенное твердое вещество растирают с *н*-пентаном (20 мл) и твердые вещества собирают фильтрацией с получением 3-((8-(дифторметокси)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)метил)-4,4-диметилпентановой кислоты в виде беловатого твердого вещества (7,7 г, 85% выход, m/z: 342 $[M+H]^+$ наблюдаемое). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 6,71 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,56-6,12 (м, 2H), 3,32-3,14 (м, 2H), 2,86 (д, J=9,2 Гц, 1H), 2,80-2,60 (м, 2H), 2,31 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,13 (д, J=13,8 Гц, 3H), 2,01-1,81 (м, 2H), 0,97 (с, 9H).

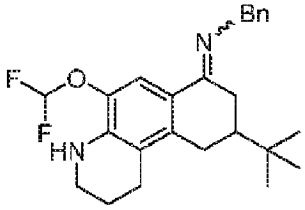
9-*(трет-бутил)*-5-*(дифторметокси)*-1,3,4,8,9,10-*гексагидробензо[f]хинолин*-7(2H)-*он:*



К перемешиваемому раствору 3-[[8-(дифторметокси)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил]метил]-4,4-диметил-пентановой кислоты (400 мг, 1,17 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (15 мл) при 0°C добавляют тионилхлорид (0,21 мл, 2,93 ммоль) по каплям. Желтый раствор перемешивают в течение 1 ч при 0°C. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученное неочищенное масло разбавляют толуолом (20 мл) и концентрируют при пониженном давлении (цикл повторяют 2 раза) с получением оранжевой пены. Хлорангидрид затем растворяют в сухом CH_2Cl_2 (15 мл), охлаждают до 0°C и обрабатывают $BF_3.OEt_2$ (0,37 мл, 2,93 ммоль). Ярко красную смесь нагревают до кт в течение 30 мин. Реакционную смесь затем нагревают при 40°C в течение 18 ч. Смесь охлаждают до кт, разбавляют CH_2Cl_2 (15 мл) и гасят H_2O (15 мл). Водную фазу экстрагируют CH_2Cl_2 (3×15 мл). Объединенную органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Неочищенное твердое вещество очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (20-40% EtOAc/гексан) с получением 9-(*трет-бутил*)-5-(дифторметокси)-1,3,4,8,9,10-hexагидробензо[f]хинолин-7(2H)-она в виде желтого твердого вещества (150 мг, 40% выход, m/z: 324 $[M+H]^+$ наблюдаемое). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,57 (с, 1H), 6,50 (т, J=74,2 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 3,48-3,27 (м, 2H), 2,90 (д, J=16,3 Гц, 1H), 2,79-2,61 (м, 3H), 2,39-2,28 (м, 1H), 2,22 (т,

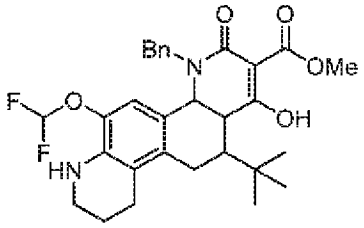
J=15,0 Гц, 1H), 2,10-1,89 (м, 2H), 1,83 (т, J=13,1 Гц, 1H), 0,98 (с, 9H).

N-*Бензил*-9-*(трет-бутил)*-5-*(дифторметокси)*-1,3,4,8,9,10-*гексагидробензо[f]хинолин*-7(2H)-*имин:*



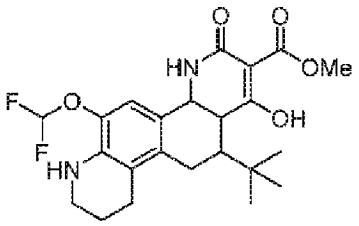
Изопропоксид титана (IV) (1,0 мл, 3,6 ммоль) добавляют к суспензии 9-(*трет-бутил*)-5-(дифторметокси)-1,3,4,8,9,10-hexагидробензо[f]хинолин-7(2H)-она (310 мг, 0,96 ммоль) и бензиламина (260 мкл, 2,4 ммоль) в ТГФ (2 мл) в микроволновой пробирке. Смесь нагревают до 95°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до кт, гасят водой (10 мл) и разбавляют CH_2Cl_2 (20 мл). Два слоя отделяют, и водный слой экстрагируют дополнительным CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенную органическую фазу фильтруют через CELITE®, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением N-бензил-9-(*трет-бутил*)-5-(дифторметокси)-1,3,4,8,9,10-гексагидробензо[f]хинолин-7(2H)-имина, который применяют без дальнейшей очистки (412 мг, 100% выход, m/z: 413 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

Метил 10-бензил-6-(трет-бутил)*-12-*(дифторметокси)*-7-*гидрокси*-9-*оксо* 1,2,3,4,5,6,6a,9,10,10a-*декагидрохинолино[7,8-f]хинолин*-8-*карбоксилат:



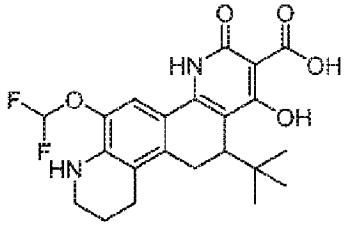
Смесь N-бензил-9-(*трет-бутил*)-5-(дифторметокси)-1,3,4,8,9,10-гексагидробензо[f]хинолин-7(2H)-имина (412 мг, 0,96 ммоль) и триметил метантрикарбоксилата (548 мг, 2,88 ммоль) в диглиме (5 мл) нагревают при 185°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. Неочищенную реакционную смесь затем разбавляют EtOAc (10 мл), промывают H_2O (3×15 мл) и промывают насыщенным водным раствором соли (10 мл). Объединенную органическую фазу сушат над безводным сульфатом, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (25-50% EtOAc/гексан) элюируя с получением метил 10-бензил-6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,6a,9,10,10a-декагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (248 мг, 45% выход, m/z: 541$[M+H]^+$ наблюдаемое).

Метил 6-(трет-бутил)*-12-*(дифторметокси)*-7-*гидрокси*-9-*оксо*-1,2,3,4,5,6,6a,9,10,10a-*декагидрохинолино[7,8-f]хинолин*-8-*карбоксилат:



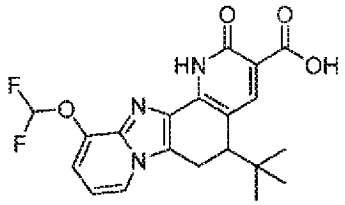
Смесь метил 10-бензил-6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо 1,2,3,4,5,6,6a,9,10,10a-декагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (75 мг, 0,14 ммоль) и гидроксида палладия на угле (30% масс., 45 мг, 0,04 ммоль) растворяют в метаноле (3 мл). Смесь продувают водородом, и реакционную смесь перемешивают при кт в течение 24 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтруют через CELITE®, и растворитель удаляют в вакууме с получением метил 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,6a,9,10,10a-декагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки (53 мг, 85% выход, m/z: 451$[M+H]^+$ наблюдаемое). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 13,86 (с, 1H), 11,70 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,12 (т, J=72 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,46-3,29 (м, 2H), 3,15 (дд, J=17 Гц, 1H), 3,06 (д, J=7 Гц, 1H), 2,76 (м, 2H), 2,57 (дд, J=17, 7 Гц, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,99-1,89 (м, 1H), 0,77 (с, 9H).

Пример 9: 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота:

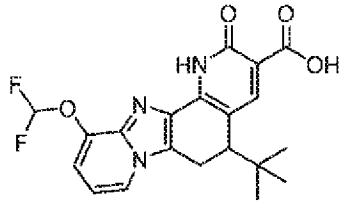


Смесь метил 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,6a,9,10,10a-декагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (27 мг, 0,06 ммоль) и йодида лития (16 мг, 0,12 ммоль) в безводном EtOAc (4 мл) нагревают при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до кт, разбавляют EtOAc (10 мл), промывают H_2O (15 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Неочищенное твердое вещество очищают ВЭЖХ с обращенной фазой до 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (23 мг, 89%, m/z: 435 $[M+H]^+$ наблюдаемое). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 13,85 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,52 (т, J=72 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,36 (т, J=8 Гц, 1H), 3,2 (д, J=16 Гц, 1H), 3,07 (д, J=8 Гц, 1H), 2,79 (м, 2H), 2,60 (дд, J=16, 8 Гц, 1H), 2,08 (м, 1H), 2,02 (с, 1H), 1,97 (м, 1H), 0,76 (с, 9H).

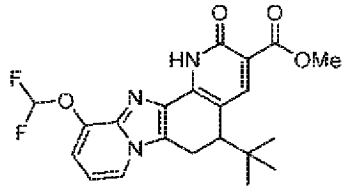
Пример 10: 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер I)



Пример 11:5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота(единственный энантиомер II)



***Метил 5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилат*:**

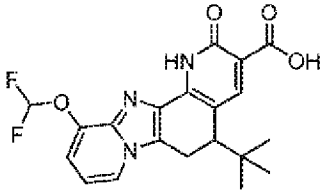


Смесь метил 1-бензил-5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата (350 мг, 0,69 ммоль) в ТФК (10 мл) перемешивают при 100°C в течение 16 ч под N_2. Смесь охлаждают до кт и концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют насыщ. водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и смесь экстрагируют EtOAc (3×40 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщ. водным раствором соли (50 мл), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток растирают с этилацетатом (10 мл) при кт в течение 10 мин. Затем смесь фильтруют, и фильтровальную лепешку сушат в вакууме с получением метил 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (150 мг, 51% выход, m/z: 418 $[M+H]^+$ наблюдаемое). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,29-8,25 (м, 2H), 7,56-7,19 (т, J=74 Гц, 1H), 7,13-7,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,04-7,00 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,59-3,54 (д, J=17,6 Гц, 1H), 3,00-2,98 (д, J=4,4 Гц, 1H), 0,81 (с, 9H).

160 мг метил 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата разделяют СЖХ (сверхкритической жидкостной хроматографией) на DAICEL CHIRALPAK AD колонке с применением 60% MeOH (0,1% NH_4OH модификатора) с получением метил 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата (единственный энантиомер I) в виде желтого твердого вещества (энантиомер с более быстрым элюированием, 75 мг, 46% выход, m/z: 418

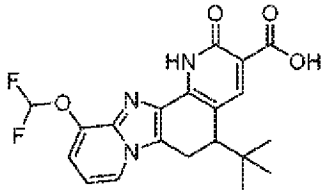
$[M+H]^+$ наблюдаемое) и метил 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата (единственный энантиомер II) в виде желтого твердого вещества (энантиомер с более медленным элюированием 70 мг, 43% выход, m/z: 418 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

***Пример 10:* 5-*(трет-бутил)*-11-*(дифторметокси)*-2-*оксо*-1,2,5,6-*тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин*-3-*карбоновая кислота* (*единственный энантиомер* I)**



К смеси метил 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата (энантиомер I) (75 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (3:1:1, 5 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (38 мг, 0,90 ммоль) одной порцией под N_2. Смесь перемешивают при кт в течение 12 ч под N_2, 1N HCl добавляют к раствору для корректировки pH до 5 и реакционную смесь экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщ. водным солевым раствором (50 мл), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (47 мг, 62% выход, m/z: 404 $[M+H]^+$ наблюдаемое), ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 15,01 (с, 1H), 13,54 (с, 1H), 8,52-8,50 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,27(с, 1H), 8,25-7,88 (т, J=74,8 Гц, 1H), 7,15-7,13 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,06-7,03 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,63-3,59 (д, J=17,6 Гц,1H), 3,27-3,20 (дд, J=8,4 Гц, J=17,6 Гц, 1H), 3,09-3,07 (д, J=4,4 Гц, 1H), 0,73 (с, 9 H)

***Пример 11:* 5-*(трет-бутил)*-11-*(дифторметокси)*-2-*оксо*-1,2,5,6-*тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин*-3-*карбоновая кислота* (*единственный энантиомер* II)**

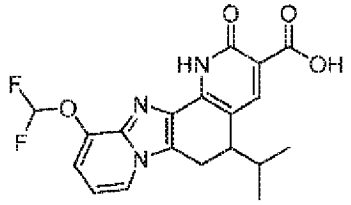


К смеси метил 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата (энантиомер II) (70 мг, 0,18ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (3:1:1, 5 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (35 мг, 0,84 ммоль) одной порцией под N_2. Смесь перемешивают при кт в течение 12 ч под N_2, 1N HCl добавляют к раствору для корректировки pH до 5 и реакционную смесь экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщ. водным солевым раствором (50 мл), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и

концентрируют в вакууме. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (39 мг, 55% выход, m/z: 404 $[M+H]^+$ наблюдаемое), ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 15,01 (с, 1H), 13,54 (с, 1H), 8,52-8,50 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,27(с, 1H), 8,25-7,88 (т, J=74,8 Гц, 1H), 7,15-7,13 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,06-7,03 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,63-3,59 (д, J=17,6 Гц,1H), 3,27-3,20 (дд, J=8,4 Гц, J=17,6 Гц, 1H), 3,09-3,07 (д, J=4,4 Гц, 1H), 0,73 (с, 9 H)

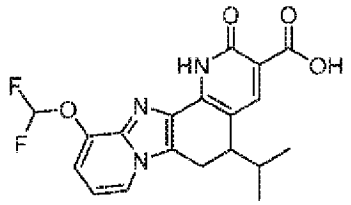
Следующие примеры получают по методике, аналогичной получению 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты из подходящего 2-аминопиридина и циклогексанона.

Пример 12: 11-(Дифторметокси)-5-изопропил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер I)



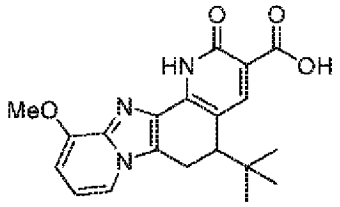
m/z: 390 $[M+H]^+$ наблюдаемое. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 14,91 (с, 1H), 13,64 (с, 1H), 8,46-8,44 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,29-7,92 (т, J=74,8 Гц,1H), 7,17-7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,07-7,03 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,43-3,38 (м, 1H), 3,28-3,22 (м, 1H), 3,17-3,15 (м, 1H), 1,86-1,77 (м, 1H), 0,85-0,84 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,73-0,71 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 13: 11-(Дифторметокси)-5-изопропил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер II)



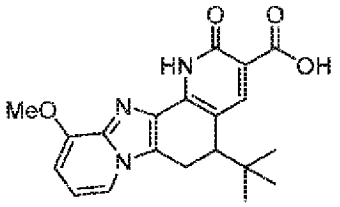
m/z: 390 $[M+H]^+$ наблюдаемое. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 14,91 (с, 1H), 13,64 (с, 1H), 8,46-8,44 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,29-7,92 (т, J=74,8 Гц,1H), 7,17-7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,07-7,03 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,43-3,38 (м, 1H), 3,28-3,22 (м, 1H), 3,17-3,15 (м, 1H), 1,86-1,77 (м, 1H), 0,85-0,84 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,73-0,71 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 14: 5-(*трет-бутил*)-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер I)



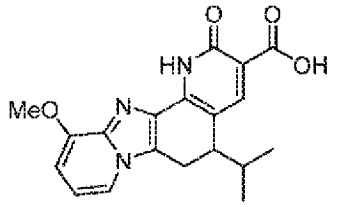
m/z: 368 $[M+H]^+$ наблюдаемое, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,22-8,20 (м, 2H), 6,98-6,96 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,75-6,73 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,56-3,52 (д, J=17,6 Гц, 1H), 3,24-3,17 (м, 1H), 3,03-3,01 (д, J=8 Гц, 1H), 0,71 (с, 9H).

Пример 15: 5-(*трет-бутил*)-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер II)



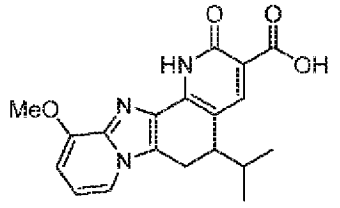
m/z: 368 $[M+H]^+$ наблюдаемое, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,22-8,20 (м, 2H), 6,98-6,96 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,75-6,73 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,56-3,52 (д, J=17,6 Гц, 1H), 3,24-3,17 (м, 1H), 3,03-3,01 (д, J=8 Гц, 1H), 0,71 (с, 9H).

Пример 16: 5-Изопропил-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер I)



m/z: 354 $[M+H]^+$ наблюдаемое. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,23 (с, 1H), 8,15-8,13 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,98-6,94 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,76-6,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H) 3,31-3,17 (м, 2H), 3,10-3,09 (м, 1H), 1,82-1,74 (м, 1H), 0,83-0,81 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,71-0,69 (д, J=6,8 Гц, 3H).

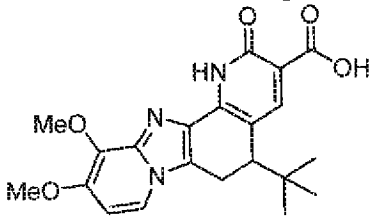
Пример 17: 5-Изопропил-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер II)



m/z: 354 $[M+H]^+$ наблюдаемое. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,23 (с, 1H), 8,15-8,13 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,98-6,94 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,76-6,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H)

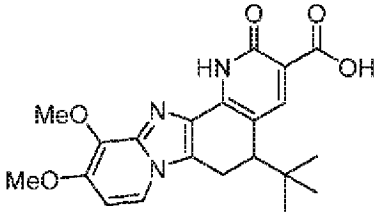
3,31-3,17 (м, 2H), 3,10-3,09 (м, 1H), 1,82-1,74 (м, 1H), 0,83-0,81 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,71-0,69 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 18: 5-(*трет-бутил*)-10,11-диметокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер I)



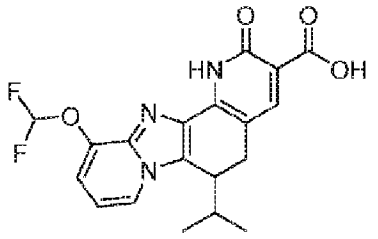
m/z: 398 $[M+H]^+$ наблюдаемое, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 15,15 (с, 1H), 8,38-8,36 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,12-7,10 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,56-3,52 (д, J=17,6 Гц, 2H), 3,20-3,13 (м, 1H), 3,03-3,01 (д, J=8 Гц, 1H), 0,72 (с, 9H).

Пример 19: 5-(*трет-бутил*)-10,11-диметокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер II)



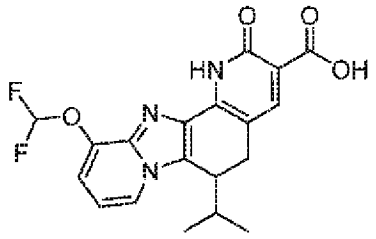
m/z: 398 $[M+H]^+$ наблюдаемое, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 15,15 (с, 1H), 8,38-8,36 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,12-7,10 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,56-3,52 (д, J=17,6 Гц, 2H), 3,20-3,13 (м, 1H), 3,03-3,01 (д, J=8 Гц, 1H),0,72 (с, 9H).

Пример 20: 11-(Дифторметокси)-6-изопропил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер I)



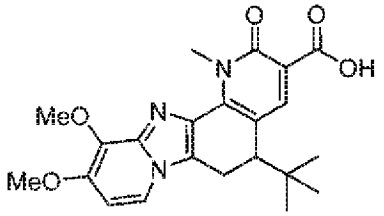
m/z: 390 $[M+H]^+$ наблюдаемое. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 15,25 (с, 1H), 13,73 (с, 1H), 8,47-8,45 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,21-7,82 (т, J=74,8 Гц, 1H), 7,16-7,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,04-7,00 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,41-3,38 (м, 1H), 3,29-3,24 (м, 1H), 3,16-3,10 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H), 0,84-0,82 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 21: 11-(Дифторметокси)-6-изопропил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер II)

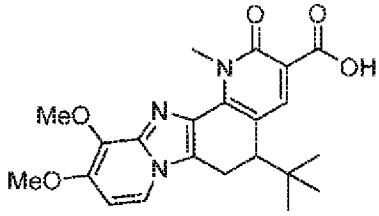


m/z: 390 $[M+H]^+$ наблюдаемое. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 15,25 (с, 1H), 13,73 (с, 1H), 8,47-8,45 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,21-7,82 (т, J=74,8 Гц, 1H), 7,16-7,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,04-7,00 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,41-3,38 (м, 1H), 3,29-3,24 (м, 1H), 3,16-3,10 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H), 0,84-0,82 (д, J=6,8 Гц, 6H).

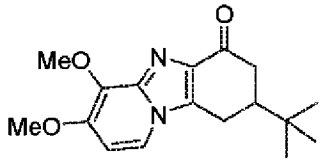
Пример 22: 5-(*трет-бутил*)-10,11-диметокси-1-метил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер I)



Пример 23: 5-(трет-бутил)-10,11-диметокси-1-метил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер II)



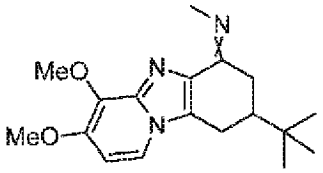
8-*(трет-бутил)*-3,4-*диметокси*-8,9-*дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин*-6(7H)-*он:*



Смесь 3,4-диметоксипиридин-2-амина (0,5 г, 3,24 ммоль), 3-*трет-бутил*циклогексанона (1,0 г, 6,5 ммоль) и I_2 (0,08 г, 0,32 ммоль) в i-$PrCO_2H$ (5 мл) перемешивают под O_2 (15 ф/кв.д.) в течение 16 ч при 110°C. Смесь подщелачивают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия для корректировки pH до 8. Смесь объединяют с 6 партиями, которые получают в одном масштабе, и экстрагируют EtOAc (3×300 мл). Объединенную органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с нормальной фазой SiO_2 хроматографией (10%- 100% EtOAc/петролейный эфир) с получением неочищенного продукта. Остаток затем очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 8-(*трет-*

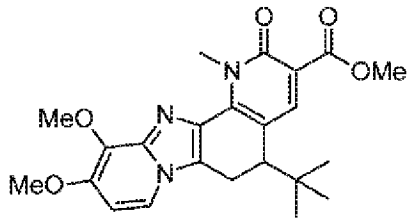
бутил)-3,4-диметокси-8,9-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-6(7H)-она в виде коричневого твердого вещества (0,52 г, 7,5% выход, m/z:303 $[M+H]^+$наблюдаемое), ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,66-7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,82-6,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,25 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,03-3,01 (дд, J=4,4 Гц, J=15,6 Гц, 1H), 2,84-2,73 (м, 2H), 2,53-2,45 (м, 1H), 2,29-2,22 (м, 1H), 1,05 (с, 9H).

N-(8-*(трет-бутил)*-3,4-*диметокси*-8,9-*дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин*-6(7H)-*илиден)метанамин:*



К смеси 8-*трет-бутил*-3,4-диметокси-8,9-дигидро-7H-пиридо[1,2-a]benzимидазол-6-она (320 мг, 1,06 ммоль) и метиламина (2M раствор в ТГФ, 5,3 мл, 10,6 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляют раствор изопропоксида титана (IV) (16 мл, 1,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) в течение 30 мин под N_2. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 12 ч под N_2. Смесь выливают в ледяную воду (10 мл) и фильтруют. Фильтрат экстрагируют EtOAc (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным водным раствором соли (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением N-(8-(*трет-бутил*)-3,4-диметокси-8,9-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-6(7H)-илиден)метанамина в виде желтого твердого вещества (400 мг, >100% выход, m/z: 316 $[M+H]^+$ наблюдаемое), которое применяют без дальнейшей очистки.

Метил* 5-*(трет-бутил)*-10,11-*диметокси*-1-*метил*-2-*оксо*-1,2,5,6-*тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин*-3-*карбоксилат:

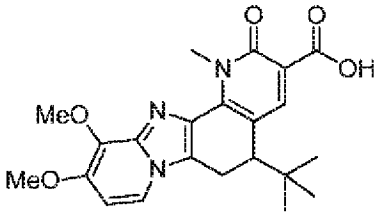


Смесь N-(8-(*трет-бутил*)-3,4-диметокси-8,9-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-6(7H)-илиден)метанамина (400 мг, 1,27 ммоль) и диметил 2-(метоксиметилен)малоната (663 мг, 3,8 ммоль) в дифениловом эфире (4 мл) перемешивают при 220°C в микроволновом реакторе в течение 20 мин. Смесь охлаждают и прямо очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (20-100% EtOAc/петролейный эфир; затем 0-20% MeOH/CH_2Cl_2). Остаток затем очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением метил 5-(*трет-бутил*)-10,11-диметокси-1-метил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (50 мг, 11% выход за 2 стадии).

50 мг рацемата разделяют СЖХ (сверхкритической жидкостной хроматографией) на DAICEL CHIRALPAK AD-Hcolumn с применением 35% ИПС (0,1% NH_4OH

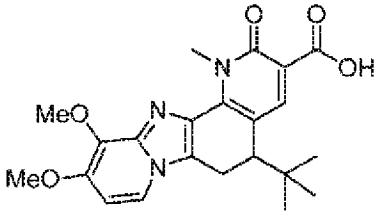
модификатор) с получением метил 5-(*трет-бутил*)-10,11-диметокси-1-метил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата (единственный энантиомер I) в виде желтого твердого вещества (энантиомер с более быстрым элюированием, 17 мг, 34% выход) и метил 5-(трет-бутил)-10,11-диметокси-1-метил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата (единственный энантиомер II) в виде желтого твердого вещества (энантиомер с более медленным элюированием,17 мг, 34% выход).

***Пример 22:* 5-(*трет-бутил*)-10,11-*диметокси*-1-*метил*-2-*оксо*-1,2,5,6-*тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин*-3-*карбоновая кислота* (*единственный энантиомер* I)**



К смеси метил 5-(трет-бутил)-10,11-диметокси-1-метил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата (единственный энантиомер I) (17 мг, 0,04 ммоль) в H_2O/ТГФ/MeOH (1:1:1, 1,5 мл) добавляют гидрат гидроксида лития (16 мг, 386 мкмоль) одной порцией. Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Смесь подкисляют 1 N водной HCl до pH=2 и экстрагируют EtOAc (2×10 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным водным раствором соли (10 мл), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 5-(*трет-бутил*)-10,11-диметокси-1-метил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (10 мг, 62% выход). m/z: 412 $[M+H]^+$ наблюдаемое, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 14,90 (шс, 1H), 8,43 (д, J=7,2 Гц,1H), 8,27 (с, 1H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,37 (с, 3H), 4,08 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,54 (д, J=17,2 Гц, 1H), 3,18 (дд, J=8 Гц, J=17,2 Гц,1H), 3,04 (д, J=8 Гц,1H), 0,65 (с, 9H).

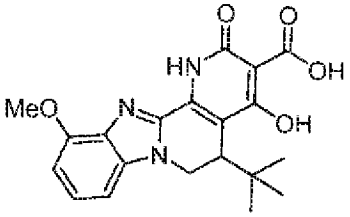
***Пример 23:* 5-(*трет-бутил*)-10,11-*диметокси*-1-*метил*-2-*оксо*-1,2,5,6-*тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин*-3-*карбоновая кислота* (*единственный энантиомер* II)**



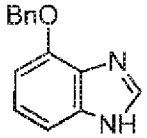
К смеси метил 5-(трет-бутил)-10,11-диметокси-1-метил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоксилата (единственный энантиомер II) (17 мг, 0,04 ммоль) в H_2O/ТГФ/MeOH (1:1:1, 1,5 мл) добавляют гидрат гидроксида лития (16 мг, 386 мкмоль) одной порцией. Смесь перемешивают при кт в

течение 1 ч. Смесь подкисляют 1 N водной HCl до pH=2 и экстрагируют EtOAc (2×10 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным водным раствором соли (10 мл), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 5-(*трет-бутил*)-10,11-диметокси-1-метил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (8,9 мг, 53% выход). m/z: 412 $[M+H]^+$ наблюдаемое, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 14,90 (шс, 1H), 8,43 (д, J=7,2 Гц,1H), 8,27 (с, 1H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,37 (с, 3H), 4,08 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,54 (д, J=17,2 Гц, 1H), 3,18 (дд, J=8 Гц, J=17,2 Гц,1H), 3,04 (д, J=8 Гц,1H), 0,65 (с, 9H).

Пример 24: 5-(*трет-бутил*)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота

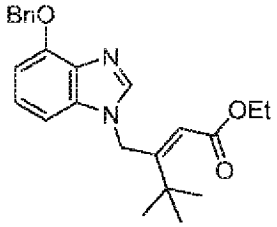


4-*(Бензилокси)*-1H-*бензо[d]имидазол:*



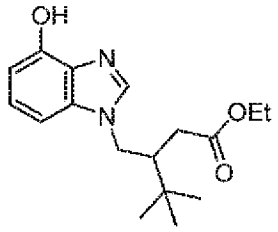
К смеси 1H-бензо[d]имидазол-4-ола (40 г, 298 ммоль) и бензилового спирта (38 мл, 363 ммоль) в ТГФ (800 мл) добавляют PPh_3 (95,4 г, 363 ммоль) и DEAD (66мл, 363 ммоль) одной порцией при кт под N_2. Смесь перемешивают при кт в течение 12 ч. К смеси добавляют H_2O (1 л) и экстрагируют EtOAc (2×500 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщ. водным солевым раствором (1 л), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (20-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением неочищенного продукта, который далее растирают с EtOAc (100 мл). Смесь фильтруют и фильтровальную лепешку сушат в вакууме с получением 4-(бензилокси)-1H-бензо[d]имидазола в виде белого твердого вещества (100 г, 73% выход), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,91 (с, 1H), 7,47-7,46 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,37-7,30 (м, 4H), 7,18 (д, 1H), 6,81-6,80 (д, J=8 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H).

(E) этил 3-((4-(бензилокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-4,4-диметилпент-2-еноат:



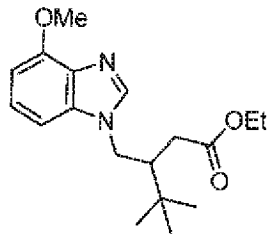
К смеси 4-(бензилокси)-1Н-бензо[d]имидазола (25 г, 111 ммоль) в ДМФ (200 мл) добавляют Cs_2CO_3 (72,6 г,223 ммоль) одной порцией при кт под N_2. Смесь перемешивают при кт в течение 30 мин. Затем добавляют этил (Е)-3-(бромметил)-4,4-диметилпент-2-еноат (27,8 г, 112 ммоль) и смесь нагревают до 50°С в течение 2,5 ч. Реакционную смесь объединяют с другой партией, которую получают в том же масштабе. Воду (1 л) добавляют, и смесь экстрагируют EtOAc (2×400 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщ. водным солевым раствором (500 мл), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с нормальной фазой SiO_2 хроматографией (5-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением (Е) этил 3-((4-(бензилокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-4,4-диметилпент-2-еноата в виде желтого масла (18 г, 45,9 ммоль, 21% выход), ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,07 (с, 1Н), 7,55-7,53 (д, J=6,8 Гц, 2Н), 7,37-7,35 (м, 2Н), 7,30 (м, 1Н), 7,17-7,15 (т, J=4 Гц, 1Н), 6,91-6,89 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 6,78-6,76 (м, 2Н), 5,40 (с, 2Н), 4,09-4,03 (кв, J=7,6 Гц, 2Н), 3,08 (с, 2Н), 1,25 (с, 9Н), 1,21-1,18 (т, J=6,8 Гц, 3Н).

Этил 3-((4-гидрокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-4,4-диметилпентаноат:



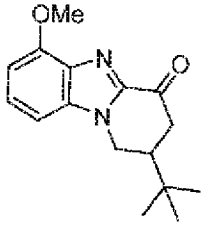
К раствору (Е) этил 3-((4-(бензилокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-4,4-диметилпент-2-еноата (15 г, 38,2 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляют палладий на угле (10% на угле, 5 г, 5 ммоль) в атмосфере азота. Суспензию дегазируют в цикле вакуум/продувание водородом (3 раза). Смесь перемешивают в атмосфере H_2 (50 ф/кв.д.) при 50°С в течение 16 ч. Смесь фильтруют через CELITE® и фильтровальную лепешку промывают MeOH (3×150 мл). Фильтрат выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (20%-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением этил 3-((4-гидрокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-4,4-диметилпентаноата в виде желтого твердого вещества (6 г, 20 ммоль, 52% выход). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 11,32-11,07 (м, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,25-7,21 (т, J=8 Гц, 1Н), 6,95-6,93 (д, J=6,8 Гц, 1Н), 6,84-6,82 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 4,38-4,35 (м, 1Н), 4,06-4,00 (м, 1Н), 3,77 (с, 2Н), 2,53-2,52 (м, 1Н), 2,42-2,38 (м, 1Н), 2,17-2,16 (м, 1Н), 1,06-1,00 (м, 12Н).

Этил 3-((4-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-4,4-диметилпентаноат:



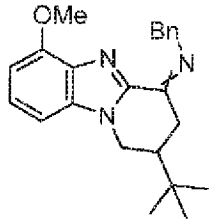
Этил 3-((4-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-4,4-диметилпентаноат (2,5 г, 8,2 ммоль) растворяют в ТГФ (75 мл) и MeOH (3,3 мл, 82 ммоль), затем добавляют PPh_3 (6,5 г, 24,6 ммоль), DIAD (3,2 мл, 16,4 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Добавляют еще PPh_3 (6,5 г, 24,6 ммоль) и DIAD (3,2 мл,16,4 ммоль) и смесь перемешивают при кт в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток растирают с EtOAc/петролейным эфиром (1:2, 100 мл). Смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (30%-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением этил 3-((4-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-4,4-диметилпентаноата в виде желтого масла (2,9 г, >100% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,85 (с, 1H), 7,25-7,21 (т, J=8 Гц, 1H), 7,04-7,02 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,70-6,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,37-4,33 (дд, J=3,6 Гц, J=14,4 Гц, 1H), 4,03-4,00 (м, 4H), 3,82-3,80 (м, 2H), 2,54-2,52 (м, 1H), 2,42-2,37 (дд, J=5,2 Гц, J=16,4 Гц, 1H), 2,16-2,10 (дд, J=6,4 Гц, J=16 Гц, 1H), 1,07-1,01 (м, 12H).

2-*(трет-бутил)*-6-*метокси*-2,3-*дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин*-4(1H)-*он:*



К раствору этил 3-((4-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-4,4-диметилпентаноата (2,4 г, 7,5 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляют ДАЛ (2 М раствор в ТГФ, 7,9 мл) при -70°C в течение 5 мин. Температуру доводят до -10°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток растирают с EtOAc/петролейным эфиром (1:4, 15 мл) и фильтруют. Фильтровальную лепешку сушат в вакууме с получением 2-(*трет-бутил*)-6-метокси-2,3-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-4(1H)-она в виде желтого твердого вещества (1,2 г, 58% выход), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,38-7,34 (т, J=8 Гц, 1H), 7,02-7,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,78-6,73 (д, J=8 Гц, 1H), 4,49-4,44 (дд, J=4,4 Гц, J=12,4 Гц, 1H), 4,05-3,97 (м, 4H), 3,02-2,98 (дд, J=2,4 Гц, J=13,6 Гц, 1H), 2,66-2,59 (м, 1H), 2,40-2,35 (м, 1H), 1,09 (с, 9H).

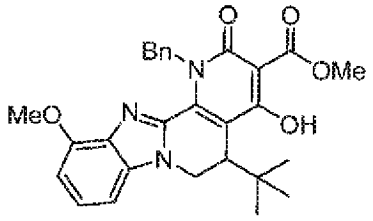
N-(2-*(трет-бутил)*-6-*метокси*-2,3-*дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин*-4(1H)-*илиден)*-1-*фенилметанамин:*



К смеси 2-(*трет-бутил*)-6-метокси-2,3-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-

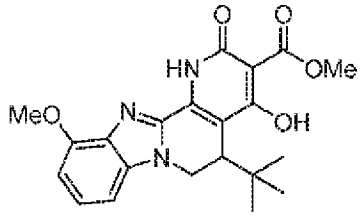
4(1H)-она (1 г, 3,7 ммоль) и бензиламина (0,5 мл, 4,04 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют триэтиламин (1,3 мл, 9,5 ммоль) под N_2. Затем добавляют раствор тетрахлорида титана (1 М раствор в CH_2Cl_2, 2,4 мл) в CH_2Cl_2(5 мл) при 0°C в течение 30 мин. Смесь перемешивают при кт в течение 16 часов. Смесь подщелачивают насыщ. водным раствором бикарбоната натрия до pH=8 и экстрагируют CH_2Cl_2 (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщ. водным солевым раствором (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением N-(2-(*трет-бутил*)-6-метокси-2,3-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-4(1H)-илиден)-1-фенилметанамина в виде желтого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки (1,3 г, >100% выход, m/z: 362 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

Метил 1-бензил-5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоксилат:



Смесь N-(2-(*трет-бутил*)-6-метокси-2,3-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-4(1H)-илиден)-1-фенилметанамина (1,2 г, 3,3 ммоль) и триметил метантрикарбоксилата (1,26 г, 6,6 ммоль) в Ph_2O (20 мл) перемешивают при 220°C в течение 15 мин под N_2. Смесь охлаждают до кт и прямо очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (20-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил 1-бензил-5-(*трет-бутил*)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (300 мг, 12% выход, m/z: 488 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

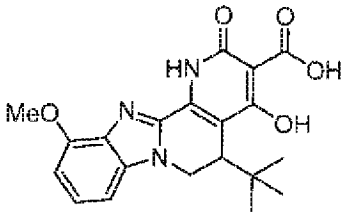
Метил 5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоксилат:



Раствор метил 1-бензил-5-(*трет-бутил*)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоксилата (300 мг, 0,62 ммоль) в ТФК (5 мл) перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют в вакууме. Остаток подщелачивают насыщ. водным раствором бикарбоната натрия $NaHCO_3$ до pH=8 и водную фазу экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщ. водным солевым раствором (50 мл), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (30-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил 5-(*трет-*

бутил)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (150 мг, 43% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 14,19 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 7,37-7,33 (т, J=8 Гц, 1H), 7,06-7,02 (д, J=8 Гц,1H), 6,78-6,76 (д, J=7,6 Гц,1H), 4,39-4,35 (м,1H), 4,18-4,14 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,33-3,32 (д, J=5,2 Гц, 1H), 0,83 (с, 9H).

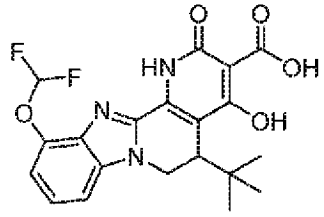
Пример 24: 5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота:



К смеси метил 5-(*трет-бутил*)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоксилата (150 мг, 0,38 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляют LiI (252 мг, 1,9 ммоль) одной порцией под N_2. Смесь перемешивают при 60°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждают до кт и добавляют H_2O (20 мл). Смесь экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Органическую фазу фильтруют для удаления некоторого количества нерастворимой суспензии, которая образуется, и фильтровальную лепешку промывают EtOAc (2×20 мл) и CH_2Cl_2/MeOH (10:1, 40 мл). Фильтровальную лепешку сушат с получением 5-(*трет-бутил*)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества (87 мг, 59% выход, m/z: 384 $[M+H]^+$ наблюдаемое), ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 14,75 (с, 1H), 11,18 (с, 1H), 7,37-7,19 (м, 2H), 6,81-6,71 (м, 1H), 4,71-4,64 (м, 1H), 4,15-4,02 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,28-3,16 (м, 1H), 0,70-0,67 (с, 9H).

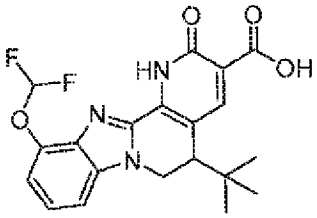
Следующий пример получают по методике, аналогичной получению 5-(*трет-бутил*)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты из подходящего бензимидазола.

Пример 25: 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота

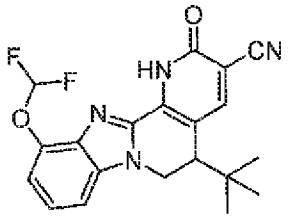


m/z: 420 $[M+H]^+$ наблюдаемое, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,32-7,94 (т, J=75,6 Гц, 1H), 7,77-7,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,43-7,39 (т, J=8 Гц, 1H), 7,09-7,07 (д, J=8 Гц, 1H), 4,89-4,85 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,28-4,23 (дд,J=5,6 Гц, J=5,2 Гц, 1H), 3,29-3,27 (д,J=5,6 Гц,1H), 0,73 (с, 9H).

Пример 26: 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота



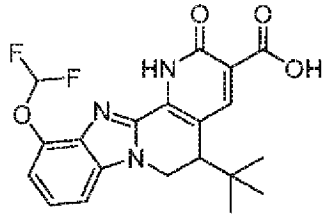
5-*(трет-бутил)*-11-*(дифторметокси)*-2-*оксо*-1,2,5,6-*тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин*-3-*карбонитрил:*



Смесь 2-(*трет-бутил*)-6-(дифторметокси)-2,3-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-4(1H)-она (310 мг, 1 ммоль) и N, N-диметилформамид диметилацеталя (10 мл) перемешивают при 120°C в течение 6 ч. После охлаждения, смесь концентрируют под вакуумом с получением (Z)-2-(*трет-бутил*)-6-(дифторметокси)-3-((диметиламино)метилен)-2,3-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-4(1H)-она в виде красного твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки (0,36 г, >100% выход).

К смеси NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 77 мг, 1,93 ммоль) в ДМФ (2 мл) при 0°C добавляют раствор 2-цианоацетамида (81 мг, 0,96 ммоль), (Z)-2-(*трет-бутил*)-6-(дифторметокси)-3-((диметиламино)метилен)-2,3-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-4(1H)-она (350 мг, 0,96 ммоль), MeOH (0,08 мл, 1,93 ммоль) и ДМФ (1 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 15 мин и затем нагревают при 95°C в течение 16 ч. После охлаждения до кт, смесь разбавляют H_2O (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщ. водным солевым раствором (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением желтого масла. Неочищенный остаток затем очищают препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (20 мг, 5,4% выход, m/z: 385 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

Пример 26: 5-(трет-бутил)*-11-*(дифторметокси)*-2-*оксо*-1,2,5,6-*тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин*-3-*карбоновая кислота:

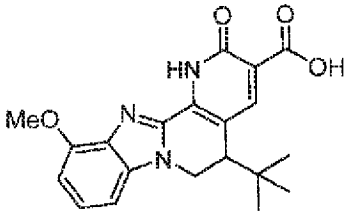


Смесь 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-

тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбонитрила (20 мг, 52 мкмоль) в конц. HCl (2 мл) и 1,4-диоксане (2 мл) перемешивают при 100°C в течение 12 ч. После охлаждения до кт, реакционную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (1,4 мг, 7%, m/z: 404 $[M+H]^+$ наблюдаемое), ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ8,44 (с, 1H), 8,33-7,95 (т, J=74,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,44-7,40 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,91 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,32-4,27 (м, 1H), 3,21 (д, J=5,2 Гц, 2H), 0,73 (с, 9H).

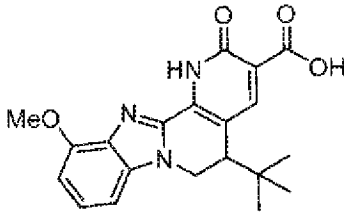
Следующие примеры получают по методике, аналогичной получению 5-(*трет-бутил*)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты из подходящего бензимидазола.

Пример 27: 5-(*трет-бутил*)-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер I)



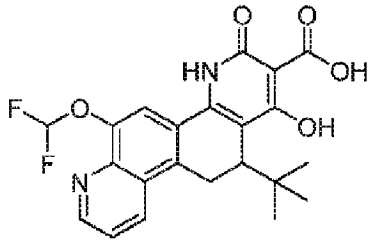
m/z: 368 $[M+H]^+$ наблюдаемое, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,43 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (т, J=8 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8 Гц, 1H), 4,83 (д, J=14 Гц,1H), 4,26 (дд, J=6,4 Гц, J=14 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,16 (д, J=6,4 Гц, 1H), 0,70 (с, 9H).

Пример 28: 5-(*трет-бутил*)-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота (единственный энантиомер II)

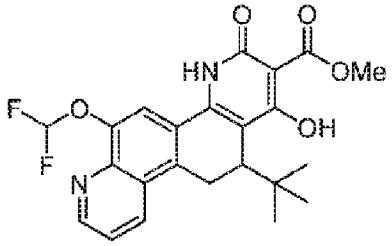


m/z: 368 $[M+H]^+$ наблюдаемое, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,43 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (т, J=8 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8 Гц, 1H), 4,83 (д, J=14 Гц,1H), 4,26 (дд, J=6,4 Гц, J=14 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,16 (д, J=6,4 Гц, 1H), 0,70 (с, 9H).

Пример 29: 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота

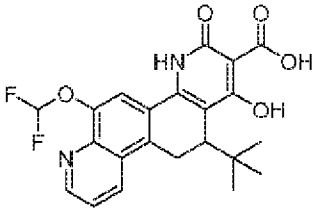


Метил 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-5,6,6a,9,10,10a-гексагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилат:



Метил 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилат (103 мг, 0,24 ммоль) и палладий на угле (10% на угле, 126 мг, 1,2 ммоль) растворяют в толуоле (2 мл). Реакционную смесь барботируют O_2 газом в течение 20 мин при 100°C. Реакционную смесь герметично закрывают и нагревают при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до кт, фильтруют через CELITE® и промывают MeOH (2×10 мл). Фильтрат концентрируют в вакууме с получением метил 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата в виде желтого масла (40 мг, 37% выход, m/z: 445 $[M+H]^+$ наблюдаемое), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

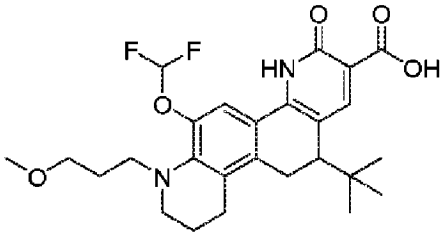
6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота:



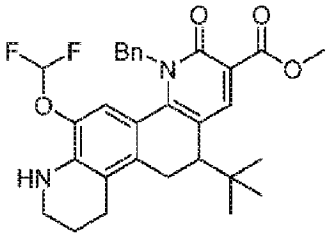
Смесь метил 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-5,6,6a,9,10,10a-гексагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (40 мг, 0,09 ммоль) и йодида лития (16 мг, 0,12 ммоль) в безводном EtOAc (4 мл) нагревают при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до кт, разбавляют EtOAc (10 мл), промывают H_2O (15 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Неочищенное твердое вещество очищают ВЭЖХ с обращенной фазой до 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (12 мг, 29% выход). m/z: 431 $[M+H]^+$ наблюдаемое. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,04 (с, 1H), 8,67 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,71 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,18 (т, J=74,7 Гц, 1H), 3,85 (д, J=16,9 Гц, 1H), 3,29 (д, J=6,6

Гц, 1H), 3,15 (дд, J=16,8, 6,9 Гц, 1H), 0,74 (с, 9H).

Пример 30: 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-1-(3-метоксипропил)-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота

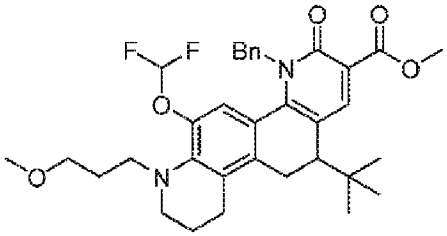


Метил 10-бензил-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилат:



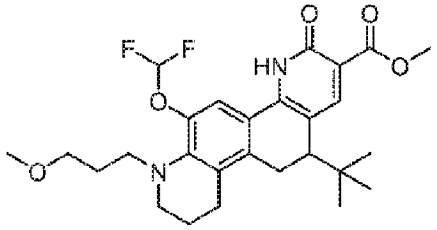
Смесь N-бензил-9-(*трет-бутил*)-5-(дифторметокси)-1,3,4,8,9,10-гексагидробензо[f]хинолин-7(2H)-имина (1,2 г, 2,9 ммоль) и триметил метантрикарбоксилата (1,26 г, 6,6 ммоль) в Ph_2O (20 мл) перемешивают при 220°C в микроволновом реакторе в течение 15 мин. Смесь охлаждают до кт и прямо очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (10-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил 10-бензил-6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (250 мг, 17% выход, m/z: 523 $[M+H]^+$ наблюдаемое) в виде желтого твердого вещества.

Метил 10-бензил-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-(3-метоксипропил)-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилат:



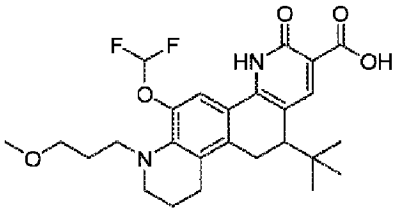
Смесь метил 10-бензил-6-трет-бутил-12-(дифторметокси)-9-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (137 мг, 0,26 ммоль), 1-бром-3-метоксипропана (60 мг, 0,39 ммоль), карбоната калия (108 мг, 0,79 ммоль) и йодида калия (43 мг, 0,26 ммоль) в ДМФ (2 мл) перемешивают при 145°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждают до кт и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-30% EtOAc/Гексан) с получением метил 10-бензил-6-*трет-бутил*-12-(дифторметокси)-1-(3-метоксипропил)-9-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-2H-хинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (40 мг, 25%, m/z: 595 $[M+H]^+$ наблюдаемое) в виде желтого твердого вещества.

Метил 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-(3-метоксипропил)-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилат:



Смесь метил 10-бензил-6-*трет-бутил*-12-(дифторметокси)-1-(3-метоксипропил)-9-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-хинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (40 мг, 0,07 ммоль) и палладия на угле (10% масс., 10 мг, 0,1 ммоль) в МеОН (3 мл) продувают водородом в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют через CELITE® с получением метил 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-1-(3-метоксипропил)-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата в виде желтого масла (35 мг, >100% выход, m/z: 505 $[M+H]^+$ наблюдаемое), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Пример 30: 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-(3-метоксипропил)-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота:

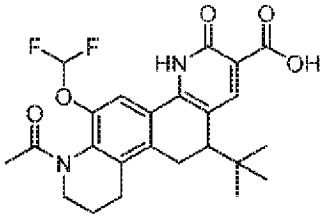


Смесь метил 6-*трет-бутил*-12-(дифторметокси)-1-(3-метоксипропил)-9-оксо-2,3,4,5,6,10-гексагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (35 мг, 0,07 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (9 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане/воде (1:1, 2 мл) перемешивают при 40°С в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и 1N водного раствора HCl добавляют для корректировки pH до 5. Раствор экстрагируют CH_2Cl_2(3×5 мл) и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 6-*трет-бутил*-12-(дифторметокси)-1-(3-метоксипропил)-9-оксо-2,3,4,5,6,10-гексагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (1,2 мг, 4%, m/z: 491 $[M+H]^+$ наблюдаемое), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (с, 1Н), 7,55 (с, 1Н), 7,04-6,55 (м, 1Н), 4,42 (т, J=6,4 Гц, 2Н), 3,54 (т, J=6,2 Гц, 2Н), 3,49 (д, J=0,4 Гц, 3Н), 3,46-3,33 (м, 1Н), 3,36 (с, 3Н), 3,26 (д, J=16,4 Гц, 1Н), 2,85-2,57 (м, 4Н), 2,03 (т, J=6,3 Гц, 2Н), 0,76 (с, 9Н).

Следующие примеры получают по методике, аналогичной получению 6-*трет-бутил*-12-(дифторметокси)-1-(3-метоксипропил)-9-оксо-2,3,4,5,6,10-гексагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты из метил 10-бензил-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата и подходящего алкилирующего реагента.

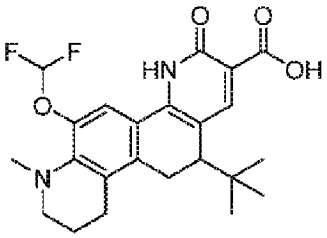
Пример 31: 1-Ацетил-6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-9-оксо-

1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота



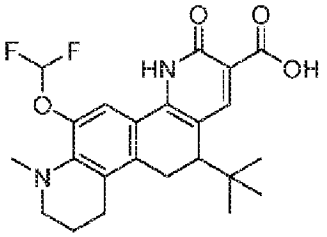
m/z: 461 $[M+H]^+$ наблюдаемое, ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,36 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,80 (т, J=73,3 Гц, 1H), 3,43 (дд, J=16,6, 13,4 Гц, 1H), 3,30 (п, J=1,7 Гц, 2H), 3,15-2,50 (м, 3H), 2,40-1,76 (м, 6H), 0,75 (с, 9H).

Пример 32: 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-1-метил-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота (единственный энантиомер I)



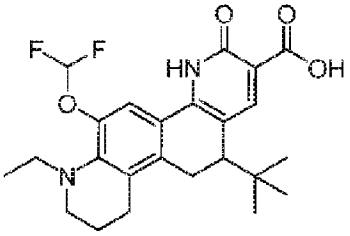
m/z: 433 $[M+H]^+$ наблюдаемое. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,81 (с, 1H), 12,99 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,02 (т, J=74,6 Гц, 1H), 3,20-3,05 (м, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,75-2,60 (м, 4H), 1,95-1,70 (м, 2H), 0,67 (с, 9H).

Пример 33: 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-1-метил-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота (единственный энантиомер II)



m/z: 433 $[M+H]^+$ наблюдаемое. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,81 (с, 1H), 12,99 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,02 (т, J=74,6 Гц, 1H), 3,20-3,05 (м, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,75-2,60 (м, 4H), 1,95-1,70 (м, 2H), 0,67 (с, 9H).

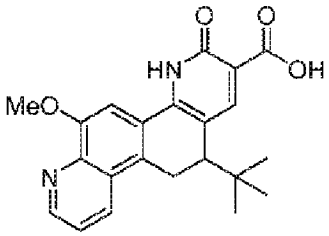
Пример 34: 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-1-этил-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота



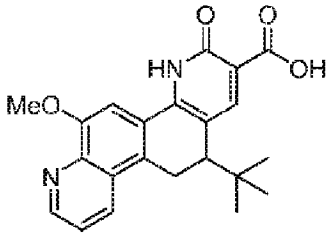
m/z: 447 $[M+H]^+$ наблюдаемое. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 14,81 (с, 1H), 13,01 (с,

1H), 8,17 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,08 (т, J=74,3 Гц, 1H), 3,27-3,09 (м, 4H), 3,07-2,95 (м, 1H), 2,78-2,60 (м, 4H), 1,93-1,83 (м, 2H), 1,14 (т, J=6,6 Гц, 3H), 0,67 (с, 9H).

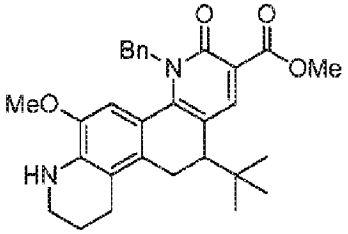
Пример 35: 6-(*трет-бутил*)-12-метокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота (единственный энантиомер I)



Пример 36: 6-(*трет-бутил*)-12-метокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота (единственный энантиомер II)

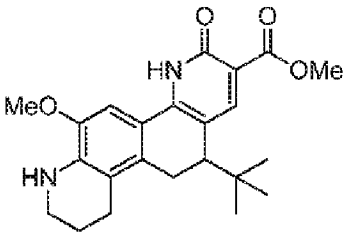


Метил 10-бензил-6-(трет-бутил)-12-метокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилат:



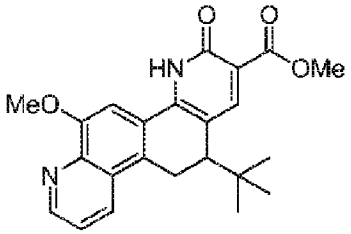
Смесь N-(9-(*трет-бутил*)-5-метокси-1,2,3,4,9,10-гексагидробензо[f]хинолин-7(8H)-илиден)-1-фенилметанамина (1,25 г, 3,3 ммоль) и диметил 2-(метоксиметилен)малоната (1,16 г, 6,6 ммоль) в дифениловом эфире (10 мл) перемешивают при 220°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе под N_2. Смесь охлаждают до кт и прямо очищают с нормальной фазой SiO_2 хроматографией (20-100% этилацетат/петролейный эфир, затем 0-20% $MeOH/CH_2Cl_2$) с получением метил 10-бензил-6-(*трет-бутил*)-12-метокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (700 мг, 43% выход, m/z: 487 $[M+H]^+$ наблюдаемое). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,19 (с, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,23 (м, 3H), 6,70 (с, 1H), 5,19 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,42-3,39 (м,1H), 3,32-3,26 (м, 1H), 3,16 (д, J=16 Гц,1H), 2,96 (с, 3H), 2,80-2,78 (м, 2H), 2,63 (дд, J=6,4 Гц, J=15,2 Гц, 1H), 2,50 (д, J=6 Гц, 1H), 2,10-2,04 (м, 2H), 2,04 (с, 2H), 0,69 (с, 9H).

Метил 6-(трет-бутил)-12-метокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилат:



К раствору метил 10-бензил-6-(*трет-бутил*)-12-метокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (700 мг, 1,44 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляют гидроксид палладия на угле (20% масс., 1 г) в атмосфере N_2. Суспензию дегазируют в вакууме и продувают H_2 (цикл повторяют три раза). Смесь перемешивают под H_2 (15 ф/кв.д.) при кт в течение 2 ч. Смесь фильтруют и фильтровальную лепешку промывают MeOH (2×50 мл). Фильтрат концентрируют в вакууме с получением метил 6-(*трет-бутил*)-12-метокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (600 мг, неочищенный, m/z: 397 $[M+H]^+$ наблюдаемое), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Метил 6-(трет-бутил)-12-метокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилат:

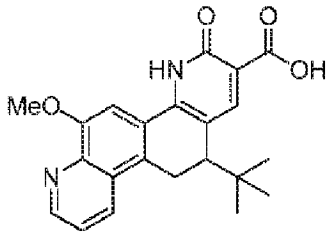


К раствору метил 6-(*трет-бутил*)-12-метокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (600 мг, 1,5 ммоль) в о-ксилоле (12 мл) добавляют палладий на угле (10% масс., 1 г, 10 ммоль) и смесь нагревают до 100°C. Воздух барботируют в смесь при 100°C в течение 30 мин и реакционный сосуд герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют через CELITE® и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное масло очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением метил 6-(*трет-бутил*)-12-метокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (120 мг, 17% выход, m/z: 393 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

120 мг смеси энантиомероа разделяют СЖХ (сверхкритической жидкостной хроматографией) на DAICEL CHIRALCEL OD колонке с применением 40% MeOH (0,1% NH_4OH в качестве модификатора) с получением метил 6-(*трет-бутил*)-12-метокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (единственный энантиомер I) в виде желтого твердого вещества (энантиомер с более быстрым элюированием, 38 мг, 32% выход, m/z: 393 $[M+H]^+$ наблюдаемое) и метил 6-(трет-бутил)-12-метокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (единственный энантиомер II) в виде желтого твердого вещества (энантиомер с более

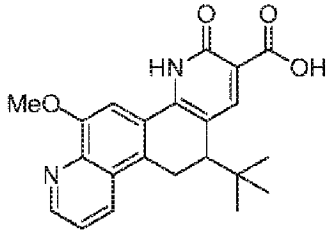
медленным элюированием, 45 мг, 38% выход, m/z: 393 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

***Пример 35:* 6-(*трет-бутил*)-12-*метокси*-9-*оксо*-5,6,9,10-*тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин*-8-*карбоновая кислота (единственный энантиомер* I)**



К смеси метил 6-(*трет-бутил*)-12-метокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (энантиомер с более быстрым элюированием, 38 мг, 0,1 ммоль) в H_2O/ТГФ/MeOH (1:1:1, 3 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (40 мг, 1 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Смесь подкисляют 1N водного раствора HCl до pH=2, затем смесь прямо очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 6-(*трет-бутил*)-12-метокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (21 мг, 56% выход, m/z: 379 $[M+H]^+$ наблюдаемое). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 15,12 (шс, 1H), 13,49 (шс, 1H), 8,92 (дд, J=1,2 Гц, J=4 Гц,1H), 8,81 (дд, J=1,2 Гц, J =8,8 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,80 (кв, J=4 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,84 (д, J=17,2 Гц,1H), 3,07 (дд, J=7,6 Гц, J=17,2 Гц,1H), 2,97 (д, J=7,2 Гц,1H), 0,66 (с, 9H).

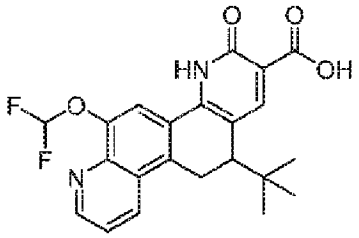
***Пример 36:* 6-(*трет-бутил*)-12-*метокси*-9-*оксо*-5,6,9,10-*тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин*-8-*карбоновая кислота (единственный энантиомер* II)**



К смеси метил 6-(*трет-бутил*)-12-метокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (энантиомер с более медленным элюированием, 45 мг, 0,11 ммоль) в H_2O/ТГФ/MeOH (1:1:1, 3 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (40 мг, 1 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Смесь подкисляют 1N водного раствора HCl до pH=2, затем смесь прямо очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 6-(*трет-бутил*)-12-метокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (19 мг, 54% выход, m/z: 379 $[M+H]^+$ наблюдаемое). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 15,12 (шс, 1H), 13,49 (шс, 1H), 8,92 (дд, J=1,2 Гц, J=4 Гц,1H), 8,81 (дд, J=1,2 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,80 (кв, J=4 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,84 (д, J=17,2 Гц,1H), 3,07 (дд, J=7,6 Гц, J=17,2 Гц,1H), 2,97 (д, J =7,2 Гц,1H), 0,66 (с, 9H).

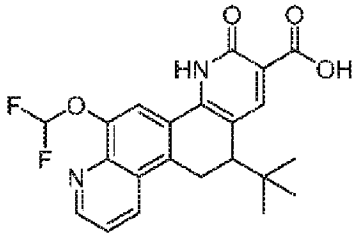
Следующие примеры получают по методике, аналогичной получению 6-(*трет-бутил*)-12-метокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты из подходящего хинолина и винилгалогенидного сочетающего реагента.

Пример 37: 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота(единственный энантиомер I)



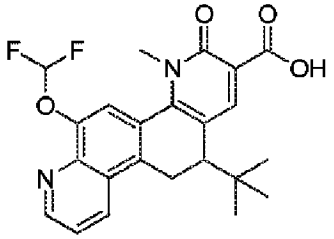
m/z: 415 $[M+H]^+$ наблюдаемое. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,03 (дд, J=4,1, 1,5 Гц, 1H), 8,94 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,75 (дд, J=8,6, 4,1 Гц, 1H), 7,46 (т, J=74,6 Гц, 1H), 3,92 (д, J=17,2 Гц, 1H), 3,13 (дд, J=17,2, 7,8 Гц, 1H), 2,95 (д, J=7,6 Гц, 1H), 0,64 (с, 9H).

Пример 38: 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота(единственный энантиомер II)



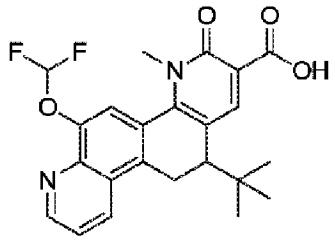
m/z: 415 $[M+H]^+$ наблюдаемое. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,03 (дд, J=4,1, 1,5 Гц, 1H), 8,94 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,75 (дд, J=8,6, 4,1 Гц, 1H), 7,46 (т, J=74,6 Гц, 1H), 3,92 (д, J=17,2 Гц, 1H), 3,13 (дд, J=17,2, 7,8 Гц, 1H), 2,95 (д, J=7,6 Гц, 1H), 0,64 (с, 9H).

Пример 39: 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-10-метил-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота(единственный энантиомер I)



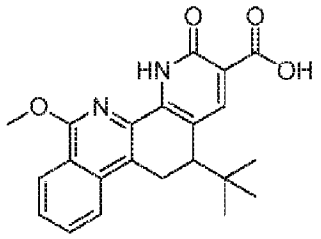
m/z: 429 $[M+H]^+$ наблюдаемое. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 14,78 (шс, 1H), 9,08 (д, J=3,2 Гц,1H), 8,99 (д, J=8,8 Гц,1H), 8,38 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,80 (кв, J=4 Гц, 1H), 7,48 (т, J=74,8 Гц,1H), 3,91 (д, J=16,4 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,09 (дд, J=7,2 Гц, J=16,4 Гц, 1H), 2,97 (д, J=6,8 Гц, 1H), 0,53 (с, 9H).

Пример 40: 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-10-метил-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота(единственный энантиомер II)

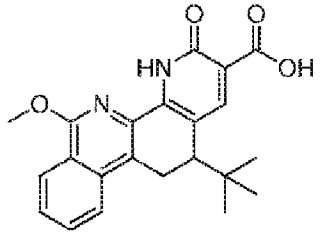


m/z: 429 $[M+H]^+$ наблюдаемое. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 14,78 (шс, 1H), 9,08 (д, J=3,2 Гц,1H), 8,99 (д, J=8,8 Гц,1H), 8,38 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,80 (кв, J=4 Гц, 1H), 7,48 (т, J=74,8 Гц,1H), 3,91 (д, J=16,4 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,09 (дд, J=7,2 Гц, J=16,4 Гц, 1H), 2,97 (д, J=6,8 Гц, 1H), 0,53 (с, 9H).

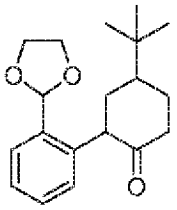
Пример 41: 12-(*трет-бутил*)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновая кислота (единственный энантиомер I)



Пример 42: 12-(*трет-бутил*)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновая кислота (единственный энантиомер II)



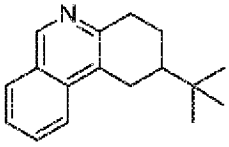
2-(2-(1,3-*Диоксолан*-2-*ил)фенил)*-4-*(трет-бутил)циклогексанон:*



К 2,2,6,6-тетраметилпиперидину (40 мл, 236 ммоль) в 250 мл круглодонной колбе добавляют *н-бутил*литий (2,5 М раствор в гексане, 88 мл) по каплям при -78°C, и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин при -78°C, затем в течение 10 мин при 0°C. После повторного охлаждения до -78°C, раствор 4-(трет-бутил)циклогексанона (26,9 г, 175 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляют по каплям. Реакционную смесь

перемешивают в течение 10 мин при -78°C, затем нагревают до 0°C. Раствор 2-(2-бромфенил)-1,3-диоксолана (20 г, 87,3 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) добавляют через шприц, затем [1,1′-бис(ди-*трет-бутил*фосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (2,85 г, 4,37 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь затем охлаждают до кт и гасят добавлением H_2O (500 мл) и экстрагируют EtOAc (3×400 мл). Объединенную органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток объединяют с другой 150 г партией неочищенного продукта очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-4-(*трет-бутил*)циклогексанона в виде темно-желтого масла (68 г, 20% выход), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,49 (д, J= 7,2 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 4,09-3,99 (м, 1H), 3,97-3,93 (м, 4H), 2,48-2,44 (м, 2H), 2,24-2,23 (м, 2H), 1,75-1,50 (м, 3H), 0,88 (с, 9H).

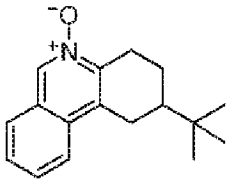
2-*(трет-бутил)*-1,2,3,4-*тетрагидрофенантридин:*



К раствору 1M NH_4Cl раствора в EtOH/H_2O (3:1, 560 мл) добавляют 2-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-4-(трет-бутил)циклогексанон (17 г, 56,2 ммоль), и реакционную смесь нагревают до 90°C в течение 16 ч. После охлаждения, 4 партии реакционной смеси одинакового масштаба объединяют и концентрируют. Остаток гасят насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (1 л) и экстрагируют EtOAc (3×400 мл). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-трет-бутил-1,2,3,4-тетрагидрофенантридин в виде красного масла (26,1 г, 42% выход).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,08 (с, 1H), 7,96 (т, J= 9,2 Гц, 2H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,57 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,29-3,18 (м, 3H), 2,77 (м, 1H), 2,22-2,18 (м, 1H), 1,65-1,51 (м, 2H), 1,08 (с, 9H).

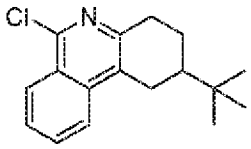
2-*(трет-бутил)*-1,2,3,4-*тетрагидрофенантридин 5-оксид:*



К раствору 2-*трет-бутил*-1,2,3,4-тетрагидрофенантридина (8,7 г, 36,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (120 мл) добавляют 3-хлорпероксибензойную кислоту (15,7 г, 72,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором сульфита натрия/насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1:1, 1 л) и перемешивают в течение 1 ч при

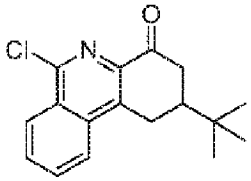
комнатной температуре. Затем смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (4×500 мл). Объединенную органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением 2-(*трет-бутил*)-1,2,3,4-тетрагидрофенантридин 5-оксида в виде желтого твердого вещества которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки (31 г, >100% выход, m/z: 256 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

2-*(трет-бутил)*-6-*хлор*-1,2,3,4-*тетрагидрофенантридин:*



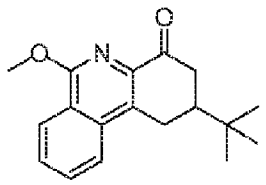
Раствор 2-(*трет-бутил*)-1,2,3,4-тетрагидрофенантридина 5-оксида (31 г, 121 ммоль, 51% чистота) в CH_2Cl_2 (500 мл) добавляют оксихлорид фосфора(V) (13,5 мл, 146 ммоль) при 0°C, затем ДМФ (4,7 мл, 60,7 ммоль). Затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (pH=8) и экстрагируют CH_2Cl_2 (2×200 мл). Объединенную органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-10% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-(*трет-бутил*)-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидрофенантридина в виде желтого твердого вещества (16,4 г, 49% выход), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,69-7,65 (м, 1H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,14-2,90 (м, 3H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,55-1,47 (м, 1H), 1,45-1,34 (м, 1H), 0,97 (с, 9H).

2-*(трет-бутил)*-6-*хлор*-2,3-*дигидрофенантридин*-4(1H)-*он:*



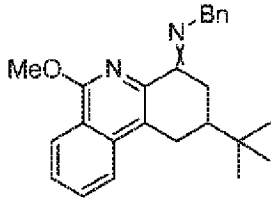
К раствору 2-(*трет-бутил*)-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидрофенантридина (500 мг, 1,83 ммоль) в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанола (5,2 мл, 51 ммоль) добавляют ацетат кобальта(II) (11,6 мг, 0,065 ммоль) и N-гидроксифталимида (29,8 мг, 0,18 ммоль). Смесь энергично перемешивают под O_2 (15 ф/кв.д.) при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят H_2O (200 мл) и экстрагируют EtOAc (2×150 мл). Объединенную органическую фазу концентрируют под вакуумом. Остаток очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением темно-желтого твердого вещества. Затем продукт растирают с EtOAc (20 мл) с получением 2-(*трет-бутил*)-6-хлор-2,3-дигидрофенантридин-4(1H)-она в виде светло-желтого твердого вещества (0,91 г, 5% выход, m/z: 288 $[M+H]^+$ наблюдаемое). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,50 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 7,96-7,88 (м, 2H), 3,61-3,56 (м, 1H), 3,06-2,96 (м, 2H), 2,57-2,49 (м, 1H), 2,15-2,14 (м, 1H), 1,11 (с, 9H).

2-*(трет-бутил)*-6-*метокси*-2,3-*дигидрофенантридин*-4(1H)-*он:*



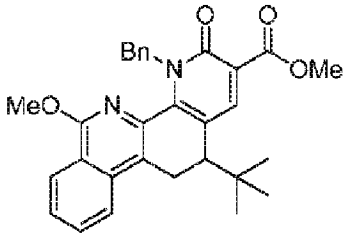
К смеси 2-(*трет-бутил*)-6-хлор-2,3-дигидрофенантридин-4(1H)-она (0,33 г, 1,15 ммоль) и MeOH (0,11 мл, 2,77 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляют карбонат цезия (1,12 г, 3,44 ммоль), tBuXPhos (97,4 мг, 0,23 ммоль) и ацетат палладия(II) (25,7 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч под N_2. После охлаждения до кт, смесь разбавляют H_2O (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенную органическую фазу концентрируют под вакуумом. Остаток очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-15% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-(*трет-бутил*)-6-метокси-2,3-дигидрофенантридин-4(1H)-она в виде светло-желтого твердого вещества (0,2 г, 61% выход), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,74 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,41-3,36 (м, 1H), 2,91-2,76 (м, 2H), 2,44-2,37 (м, 1H), 2,01-1,96 (м, 1H), 1,00 (с, 9H).

N-(2-*(трет-бутил)*-6-*метокси*-2,3-*дигидрофенантридин*-4(1H)-*илиден)*-1-*фенилметанамин:*



К смеси 2-(*трет-бутил*)-6-метокси-2,3-дигидрофенантридин-4(1H)-она (120 мг, 0,42 ммоль) и бензиламина (69 мкл, 0,64 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляют изопропоксид титана (IV) (0,38 мл, 1,27 ммоль) и затем перемешивают в микроволновом реакторе при 95°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят H_2O (20 мл) и экстрагируют EtOAc (20 мл). Органический слой отделяют, промывают H_2O (2×10 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением N-(2-(*трет-бутил*)-6-метокси-2,3-дигидрофенантридин-4(1H)-илиден)-1-фенилметанамина в виде темно-желтого масла, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки (0,32 г, >100% выход, m/z: 373 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

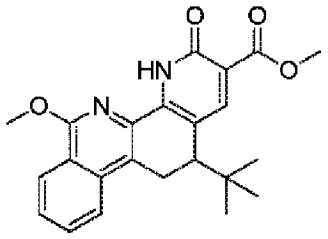
Метил 4-Бензил*-12-*(трет-бутил)*-6-*метокси*-3-*оксо*-3,4,11,12-*тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин*-2-*карбоксилат:



Смесь N-(2-(*трет-бутил*)-6-метокси-2,3-дигидрофенантридин-4(1H)-илиден)-1-фенилметанамина (0,32 г, 0,86 ммоль) и диметил 2-(метоксиметилен)пропандиоата (449

мг, 2,58 ммоль) в дифениловом эфире (4 мл) нагревают до 220°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь прямо очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-100% EtOAc/петролейный эфир, затем 0-10% MeOH/EtOAc) с получением метил 4-бензил-12-(*трет-бутил*)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (60 мг, 12% выход, m/z: 483 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

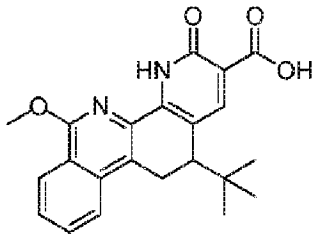
Метил 12-(трет-бутил)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоксилат:



Смесь метил 4-бензил-12-(*трет-бутил*)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоксилата (60 мг, 0,12 ммоль) в ТФК (5 мл) перемешивают при 100°C в течение 65 ч. После охлаждения до кт, смесь концентрируют под вакуумом. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляют для корректировки pH до 8. Смесь экстрагируют EtOAc (3×100 мл) и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением метил 12-(трет-бутил)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (30 мг, 36% выход, m/z: 393 $[M+H]^+$ наблюдаемое), ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,84 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,27 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,75 (д, J=17,6 Гц, 1H), 3,24-3,18 (м, 1H), 2,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 0,85 (с, 9H).

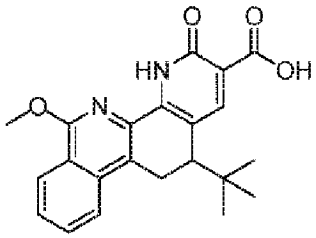
120 мг смеси энантиомеров разделяют СЖХ (сверхкритической жидкостной хроматографией) на DAICEL CHIRALCEL OD колонке с применением 45% MeOH (0,1% NH_4OH в качестве модификатора) с получением метил 12-(трет-бутил)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоксилата (энантиомер I) в виде желтого твердого вещества (энантиомер с более быстрым элюированием, 10 мг, 30% выход, m/z: 393 $[M+H]^+$ наблюдаемое) и метил 12-(трет-бутил)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоксилата (энантиомер II) в виде желтого твердого вещества (энантиомер с более медленным элюированием, 10 мг, 30% выход, m/z: 393 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

***Пример 41: 12-(трет-бутил)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновая кислота (единственный энантиомер* I)**



К смеси метил 12-(трет-бутил)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоксилата (10 мг, 25,5 мкмоль, энантиомер с более быстрым элюированием) в EtOAc (5 мл) добавляют йодид лития (34 мг, 0,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Смесь гасят H_2O (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенную органическую фазу концентрируют под вакуумом. Неочищенный остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 12-(*трет-бутил*)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (1,2 мг, 11% выход, m/z: 379 $[M+H]^+$ наблюдаемое), ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3CN): δ 14,57 (с, 1H), 10,91 (шс, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,94-7,91 (м, 1H), 7,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,28 (с, 3H), 3,82 (д, J=17,6 Гц, 1H), 3,27-3,20 (м, 1H), 2,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 0,82 (с, 9H).

***Пример 42:* 12-(*трет-бутил*)-6-*метокси*-3-*оксо*-3,4,11,12-*тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин*-2-*карбоновая кислота (единственный энантиомер* II)**

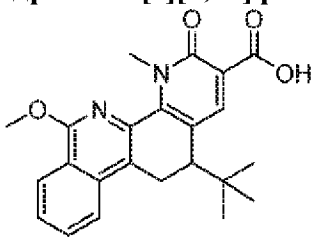


К смеси метил 12-(*трет-бутил*)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоксилата (10 мг, 25,5 мкмоль, энантиомер с более медленным элюированием) в EtOAc (5 мл) добавляют йодид лития (34 мг, 0,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Смесь гасят H_2O (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенную органическую фазу концентрируют под вакуумом. Неочищенный остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 12-(*трет-бутил*)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (1 мг, 10% выход, m/z: 379 $[M+H]^+$ наблюдаемое). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3CN): δ 14,57 (с, 1H), 10,91 (шс, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,94-7,91 (м, 1H), 7,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,28 (с, 3H), 3,82 (д, J=17,6 Гц, 1H), 3,27-3,20 (м, 1H), 2,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 0,82 (с, 9H).

Следующие примеры получают по методике, аналогичной получению 12-(*трет-бутил*)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновой кислоты из подходящего 2,3-дигидрофенантридин-4(1H)-она.

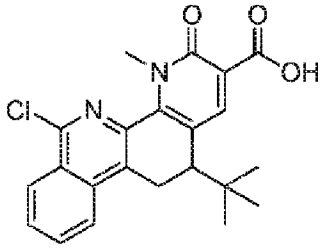
Пример 43: 12-(*трет-бутил*)-6-метокси-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-

тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновая кислота

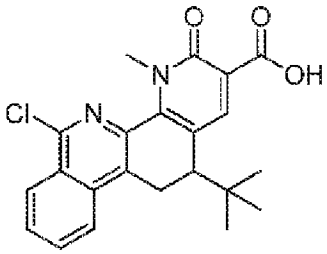


m/z: 393 $[M+H]^+$ наблюдаемое, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,44 (с, 1H), 8,34 (ддд, J=8,3, 1,4, 0,7 Гц, 1H), 8,10 (дт, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 7,84 (ддд, J=8,4, 7,0, 1,4 Гц, 1H), 7,69 (ддд, J=8,1, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,69-3,70 (м, 4H), 3,15 (дд, J=16,3, 7,2 Гц, 1H), 2,72 (дд, J=7,1, 1,5 Гц, 1H), 0,65 (с, 9H).

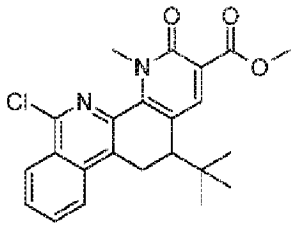
Пример 44: 12-(*трет-бутил*)-6-хлор-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновая кислота (единственный энантиомер I)



Пример 45: 12-(*трет-бутил*)-6-хлор-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновая кислота (единственный энантиомер II)



Метил 12-(трет-бутил)-6-хлор-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоксилат:

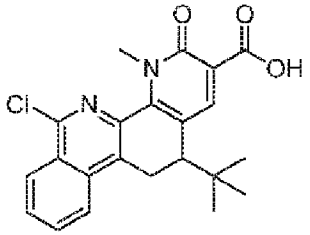


К смеси N-(2-(*трет-бутил*)-6-хлор-2,3-дигидрофенантридин-4(1H)-илиден)метанамина (0,62 г, 2,06 ммоль) в Ph_2O (10 мл) добавляют диметил 2-(метоксиметилен)малонат (1,08 г, 6,18 ммоль). Реакционную смесь затем нагревают до 220°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь объединяют с другой партией в 470 мг масштабе.

Объединенную смесь прямо очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-100% EtOAc/петролейный эфир, затем 10% MeOH/EtOAc) с получением темно-желтого масла, которое затем очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением метил 12-(*трет-бутил*)-6-хлор-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (200 мг, 23% выход, m/z: 411 $[M+H]^+$ наблюдаемое). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,90 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,81 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,96 (д, J=4,4 Гц, 6H), 3,80 (д, J=16,4 Гц, 1H), 3,23-3,18 (м, 1H), 2,69 (д, J=6,4 Гц, 1H), 0,65 (с, 9H).

200 мг смеси энантиомеров разделяют СЖХ (сверхкритической жидкостной хроматографией) на DAICEL CHIRALCEL OD колонке с применением 50% EtOH (0,1% NH_4OH в качестве модификатора) с получением метил 12-(*трет-бутил*)-6-хлор-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоксилата (энантиомер I) в виде желтого твердого вещества (энантиомер с более быстрым элюированием, 80 мг, 39% выход, m/z: 411 $[M+H]^+$ наблюдаемое) и метил 12-(трет-бутил)-6-хлор-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоксилата (энантиомер II) в виде желтого твердого вещества (энантиомер с более медленным элюированием,70 мг, 33% выход, m/z: 411 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

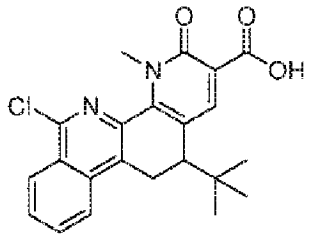
***Пример 44:* 12-(*трет-бутил*)-6-*хлор*-4-*метил*-3-*оксо*-3,4,11,12-*тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин*-2-*карбоновая кислота (единственный энантиомер* I)**



К смеси метил 12-(*трет-бутил*)-6-хлор-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоксилата (70 мг, 0,17 ммоль, энантиомер с более быстрым элюированием) в EtOAc (5 мл) добавляют йодид лития (228 мг, 1,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 40 ч. Смесь объединяют с другой 10 мг партией. Объединенную смесь гасят H_2O (10 мл), экстрагируют EtOAc (3×10 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 12-(*трет-бутил*)-6-хлор-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (31 мг, 45% выход, m/z: 397 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 14,92 (шс, 1H), 8,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,42 (д, J=7,2 Гц, 2H), 8,10-8,06 (т, J=7,2 Гц, 1H), 8,01-7,97 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,95-3,91 (д, J=19,6Гц, 4H), 3,23 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,03 (д, J=6,4 Гц, 1H), 0,59 (с, 9H).

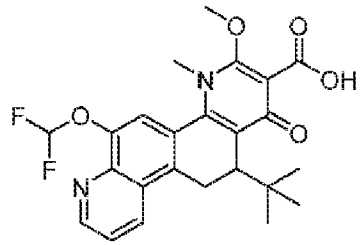
***Пример 45:* 12-(*трет-бутил*)-6-*хлор*-4-*метил*-3-*оксо*-3,4,11,12-*тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин*-2-*карбоновая кислота (единственный энантиомер* II)**



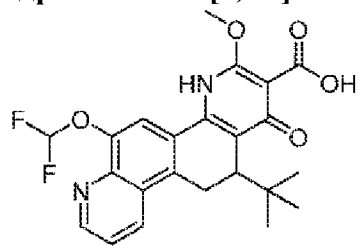
К смеси метил 12-(*трет-бутил*)-6-хлор-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоксилата (70 мг, 0,17 ммоль, энантиомер с более медленным элюированием) в EtOAc (6 мл) добавляют йодид лития (228 мг, 1,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 40 ч. Смесь гасят H_2O (10 мл), экстрагируют EtOAc (3×10 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 12-(*трет-бутил*)-6-хлор-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (39 мг, 57% выход, m/z: 397 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 14,91 (с, 1H), 8,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,42 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,10-8,06 (т, J=7,2 Гц, 1H), 8,01-7,97 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,95-3,91 (д, J=19,6 Гц, 4H), 3,22 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,02 (д, J=6,4 Гц, 1H), 0,59 (с, 9H).

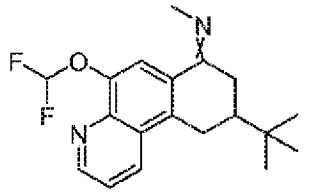
Пример 46: 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-9-метокси-10-метил-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота



Пример 47: 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-метокси-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота



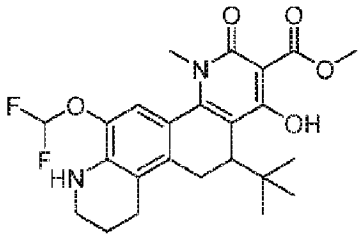
9-(трет-бутил)-5-(дифторметокси)-N-метил-7,8,9,10-тетрагидробензо[f]хинолин-7-амин:



К раствору 9-(*трет-бутил*)-5-(дифторметокси)-9,10-дигидробензо[f]хинолин-

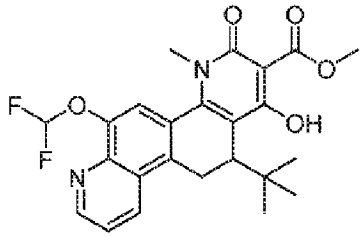
7(8H)-она (0,57 г, 1,76 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют изопропоксид Ti(IV) (1,8 мл, 6,17 ммоль) и метиламин (2 М раствор в ТГФ, 1,76 мл, 3,53 ммоль) при комнатной температуре, и реакционную смесь нагревают до 90°С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (100 мл) и промывают H_2O (2x 20 мл), затем насыщенным водным раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением 9-(*трет-бутил*)-5-(дифторметокси)-N-метил-7,8,9,10-тетрагидробензо[f]хинолин-7-амина в виде желтого масла (0,59 г, 100% выход, m/z:333 $[M+H]^+$ наблюдаемое), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Метил 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-10-метил-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилат:



К раствору метил 9-(*трет-бутил*)-5-(дифторметокси)-N-метил-7,8,9,10-тетрагидробензо[f]хинолин-7-амина (0,59 г, 1,75 ммоль) в диглиме (5 мл) добавляют триметилметан трикарбоксилат (0,67 г, 3,51 ммоль) и реакционную смесь нагревают до 170°С в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (100 мл) и промывают водой (2×20 мл), промывают насыщенным водным раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-40% EtOAc/гексан) с получением метил 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-10-метил-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (0,24 г, 30% выход, m/z 463 $[M+H]^+$ наблюдаемое). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 13,65 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,41 (т, J=74,0 Гц, 1H), 4,71 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,50-3,39 (м, 1H), 3,40-3,25 (м, 1H), 3,14-3,03 (м, 2H), 2,78 (т, J=7,7, 5,1 Гц, 2H), 2,58-2,46 (м, 1H), 2,14-2,01 (м, 1H), 1,99-1,91 (м, 1H), 0,63 (с, 9H).

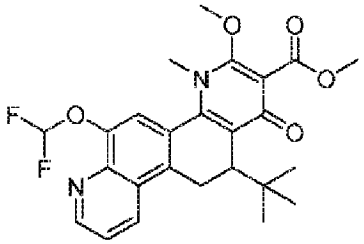
Метил 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-10-метил-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилат:



К раствору метил 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-10-метил-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (0,24 г, 0,52 ммоль) в о-ксилоле (10 мл) добавляют палладий на угле (10% на угле, 0,06 г, 0,06 ммоль) при кт.

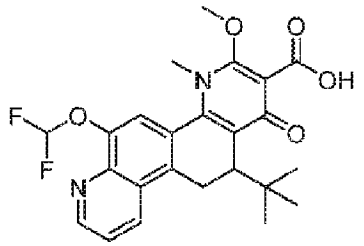
Реакционную смесь вакуумируют, затем продувают O_2 (цикл повторяют 3 раза). Атмосферу O_2 барботируют через растворитель в течение нескольких минут. Смесь нагревают до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывают разбавлением EtOAc (100 мл) и фильтруют через слой CELITE®. Фильтрат выпаривают при пониженном давлении и очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-5% $MeOH/CH_2Cl_2$) с получением метил 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-10-метил-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (0,08 г, 33% выход, m/z:459 $[M+H]^+$ наблюдаемое).

Метил 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-метокси-10-метил-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилат:

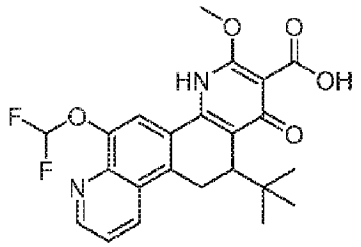


К раствору метил 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-10-метил-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (0,08 г, 0,18 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляют K_2CO_3 (0,05 г, 0,36 ммоль) и йодметан (0,03 мл, 0,54 ммоль) при кт и реакционную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (100 мл), промывают водой (2 x 20 мл), промывают насыщенным водным раствором соли (20 мл), затем сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-80% EtOAc/гексан) с получением метил 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-9-метокси-10-метил-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (0,21 г, 25% выход m/z: 473 $[M+H]^+$ наблюдаемое). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (д, J=4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,54 (д, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,64-7,55 (м, 1H), 7,12 (м, 1H), 3,96 (с, 6H), 3,77-3,58 (м, 4H), 3,13 (д, J=6,7, 1,7 Гц, 1H), 2,99 (дд, J=16,1, 6,7 Гц, 1H), 0,50 (с, 9H).

Пример 46: 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-метокси-10-метил-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота



Пример 47: 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-метокси-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота



К раствору метил 6-(*трет-бутил*)-12-(дифторметокси)-9-метокси-10-метил-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоксилата (0,04 г, 0,09 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляют LiI (0,02 г, 0,13 ммоль) при кт. Реакционную смесь нагревают до 65°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (100 мл) и промывают водой (20 мл), промывают насыщенным водным раствором соли (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-80% EtOAc/Гексан) с получением двух продуктов:

Пример 46: 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-метокси-10-метил-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота

(23 мг, 56% выход, m/z:459 $[M+H]^+$ наблюдаемое). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 13,84 (с, 1H), 9,05 (д, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,58 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,67-7,58 (м, 1H), 7,06 (т, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,71 (д, J=16,2 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,26 (д, 1H), 3,07 (дд, J=16,3, 6,7 Гц, 1H), 0,56 (д, J=0,8 Гц, 9H).

Пример 47: 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-метокси-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота

(5 мг, 12% выход, m/z:445 $[M+H]^+$ наблюдаемое). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,25 (с, 1H), 8,76 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,84-7,76 (м, 1H), 6,99 (т, J=72,9 Гц, 1H), 3,80-3,71 (м, 4H), 3,32 (д, 1H), 3,11 (м, 1H), 0,58 (с, 9H).

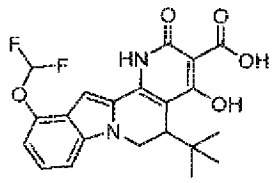
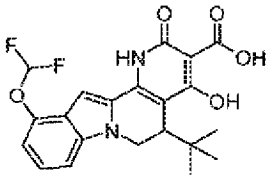
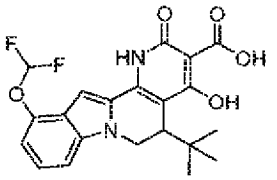
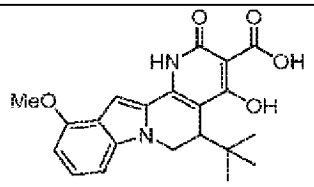
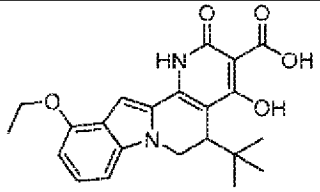
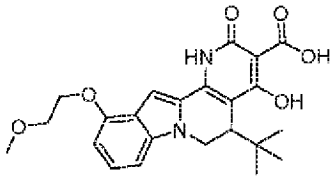
Пример 48: Биологические примеры

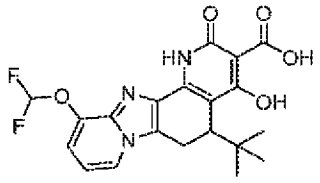
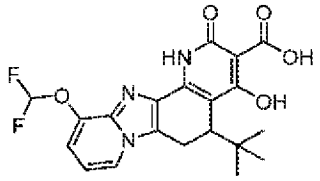
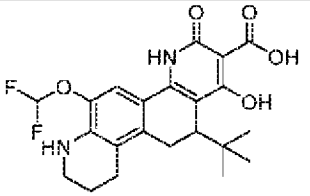
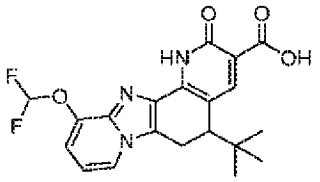
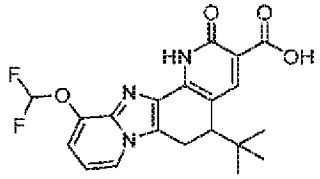
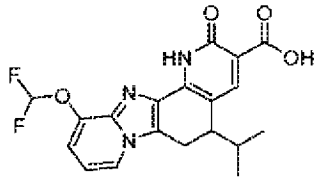
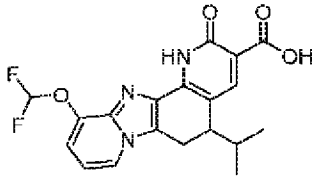
Анализ HBsAg

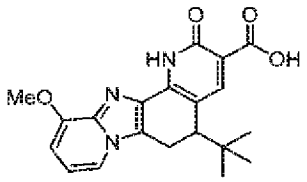
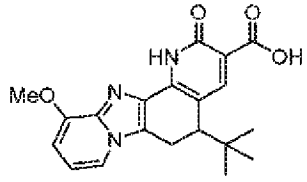
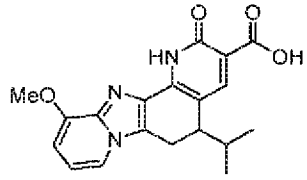
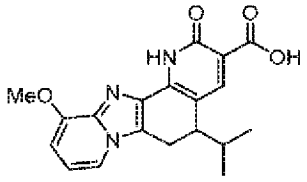
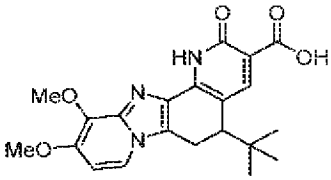
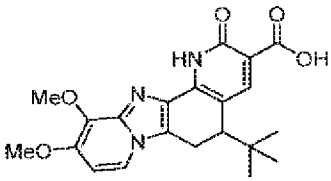
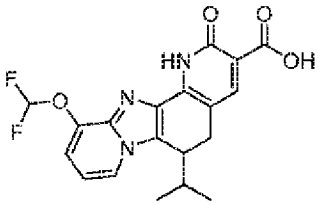
Ингибирование HBsAg определяют в HepG2.2.15 клетках. Клетки выдерживают в культуральной среде, содержащей 10% фетальную телячью сыворотку, G414, Глутамин, пенициллин/стрептомицин. Клетки высевают в 96-луночный покрытый коллагеном планшет с плотностью 30000 клеток/лунку. Серийно разведенные соединения добавляют в клетки на следующий день в конечной ДМСО концентрации 0,5%. Клетки инкубируют с соединениями в течение 2-3 дней, после чего среду удаляют. Свежую среду, содержащую соединения, добавляют к клеткам в течение дополнительных 3-4 дней. На 6 день после обработки соединений, супернатант собирают, иммуноанализ HBsAg (наборы для иммуноанализа химиолюминесценции на основе микропланшетов, CLIA, Autobio Diagnosics Co., Zhengzhou, China, Catalog # CL0310-2) применяют для определения уровня HBsAg согласно инструкциям производителя. Создают кривые «доза-ответ» и значение EC_{50} (эффективные концентрации, которые дают 50% ингибирующее действие) определяют с применением программы XLfit. Кроме того, клетки высевают с плотностью

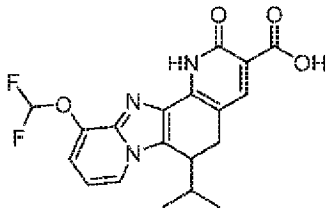
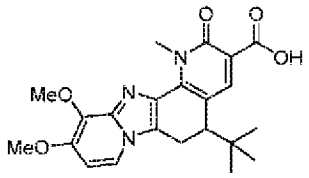
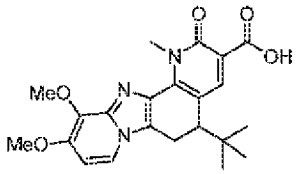
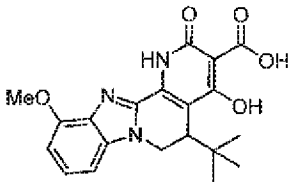
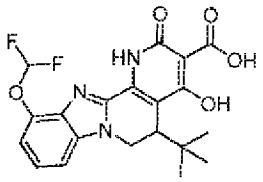
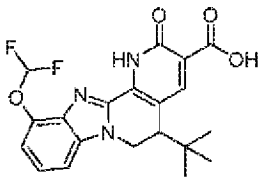
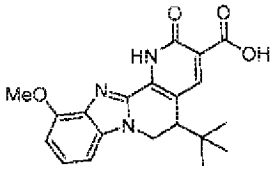
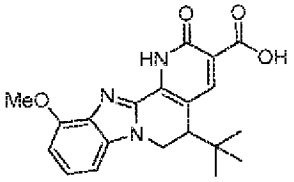
5000 клеток/лунку для определения жизнеспособности клеток в присутствии и отсутствии соединений с применением реагента CellTiter-Glo (Promega). Таблицы 1-3 показывают значения EC_{50}, полученные в анализе HBsAg для выбранных соединений.

Таблица 1.

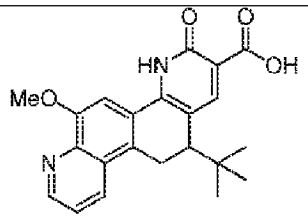
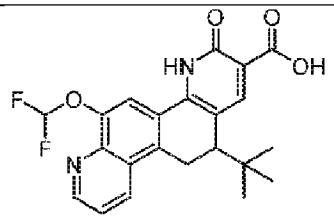
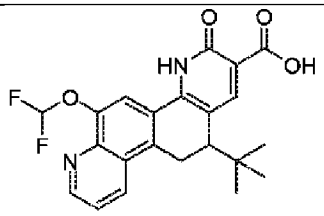
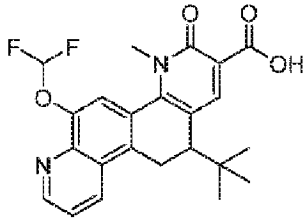
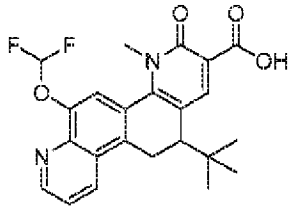
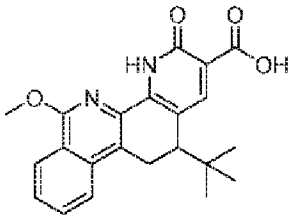
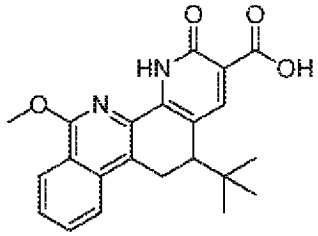
Пр. №	**Структура**	**Номенклатура**	**sAg EC_{50}, мкМ**
1		5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота	0,009
2		5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота (**единственный энантиомер I**)	1
3		5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота (**единственный энантиомер II**)	0,005
4		5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота	0,13
5		5-(трет-бутил)-11-этокси-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота	0,13
6		5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-(2-метоксиэтокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота	0,76

7		5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (**единственный энантиомер I**)	0,002
8		5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (**единственный энантиомер II**)	0,22
9		6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота	0,011
10		5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (**единственный энантиомер I**)	0,003
11		5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (**единственный энантиомер II**)	27
12		11-(дифторметокси)-5-изопропил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (**единственный энантиомер I**)	0,018
13		11-(дифторметокси)-5-изопропил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (**единственный энантиомер II**)	1,1

14		5-(трет-бутил)-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (**единственный энантиомер I**)	0,012
15		5-(трет-бутил)-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (**единственный энантиомер II**)	1
16		5-изопропил-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (**единственный энантиомер I**)	0,048
17		5-изопропил-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (**единственный энантиомер II**)	10
18		5-(трет-бутил)-10,11-диметокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (**единственный энантиомер I**)	0,005
19		5-(трет-бутил)-10,11-диметокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (**единственный энантиомер II**)	8
20		11-(дифторметокси)-6-изопропил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (**единственный энантиомер I**)	0,099

21		11-(дифторметокси)-6-изопропил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота (**единственный энантиомер II**)	6
22		5-(трет-бутил)-10,11-диметокси-1-метил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота(**единственный энантиомер I**)	0,11
23		5-(трет-бутил)-10,11-диметокси-1-метил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновая кислота(**единственный энантиомер II**)	0,011
24		5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота	0,02
25		5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота	0,004
26		5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота	0,057
27		5-(трет-бутил)-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота (**единственный энантиомер I**)	10
28		5-(трет-бутил)-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновая кислота	0,093

		(**единственный энантиомер II**)	
29		6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота	0,001
30		6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-(3-метоксипропил)-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота	0,2
31		1-ацетил-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота	0,05
32		6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-метил-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота (**единственный энантиомер I**)	0,002
33		6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-метил-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота (**единственный энантиомер II**)	0,3
34		6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-этил-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота	0,012
35		6-(трет-бутил)-12-метокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота (**единственный энантиомер I**)	0,027

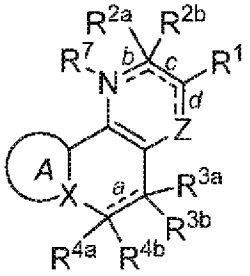
36		6-(трет-бутил)-12-метокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота (**единственный энантиомер II**)	5,2
37		6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота (**единственный энантиомер I**)	0,003
38		6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота (**единственный энантиомер II**)	3
39		6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-10-метил-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота (**единственный энантиомер I**)	10
40		6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-10-метил-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота (**единственный энантиомер II**)	0,2
41		12-(трет-бутил)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновая кислота (**единственный энантиомер I**)	0,001
42		12-(трет-бутил)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновая кислота (**единственный энантиомер II**)	0,075

43		12-(трет-бутил)-6-метокси-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновая кислота	0,023
44		12-(трет-бутил)-6-хлор-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновая кислота (**единственный энантиомер I**)	0,009
45		12-(трет-бутил)-6-хлор-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновая кислота (**единственный энантиомер II**)	1,0
46		6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-метокси-10-метил-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота	0,3
47		6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-метокси-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновая кислота	0,14

Пронумерованные варианты

Предоставлены следующие типовые варианты осуществления, нумерацию которых не следует толковать как обозначающие уровни важности:

Вариант осуществления 1 представляет соединение формулы (I) или его соль, сольват, геометрический изомер, стереоизомер, таутомер и любую их смесь:



(I),

R^1 выбирают из группы, состоящей из H; галогена; $-OR^8$; $-C(R^9)(R^9)OR^8$; $-C(=O)R^8$; $-C(=O)OR^8$; $-C(=O)NH-OR^8$; $-C(=O)NHNHR^8$; $-C(=O)NHNHC(=O)R^8$; $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$; -

$CH_2C(=O)OR^8$; -CN; $-NH_2$; $-N(R^8)C(=O)H$; $-N(R^8)C(=O)R^{10}$; $-N(R^8)C(=O)OR^{10}$; $-N(R^8)C(=O)NHR^8$; $-NR^9S(=O)_2R^{10}$; $-P(=O)(OR^8)_2$; $-B(OR^8)_2$; 2,5-диоксо-пирролидин-1-ила; 2H-тетразол-5-ила; 3-гидрокси-изоксазол-5-ила; 1,4-дигидро-5-оксо-5H-тетразол-1-ила; пиридин-2-ила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкилом; пиримидин-2-ила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкилом; (пиридин-2-ил)метила; (пиримидин-2-ил)метила; (пиримидин-2-ил)амино; бис(пиримидин-2-ил)амино; 5-R^8-1,3,4,-тиадиазол-2-ила; 5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ила; 1H-1,2,4-триазол-5-ила; 1,3,4-оксадиазол-2-ила; 1,2,4-оксадиазол-5-ила; и 3-R^{10}-1,2,4-оксадиазол-5-ила;

R^{2a}, R^{2b}, R^7, связь b, связь c, связь d и Z выбраны так, что:

(i) Z выбирают из группы, состоящей из N и CR^{12}; R^{2a} и R^{2b} объединены с образованием =O; связь b является одинарной связью; связь c является одинарной связью; связь d является двойной связью; и R^7 выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила; или

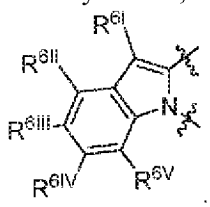
(ii) Z выбирают из группы, состоящей из N и CR^{12}; R^{2a} выбирают из группы, состоящей из H, галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси; R^{2b} нулевой; связь b является двойной связью; связь c является одинарной связью; связь d является двойной связью; и R^7 нулевой;

(iii) Z является C(=O); R^{2a} выбирают из группы, состоящей из H, галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси; R^{2b} нулевой; связь b является одинарной связью; связь c является двойной связью; связь d является одинарной связью; и R^7 выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила;

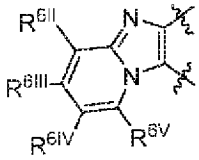
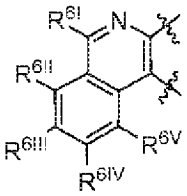
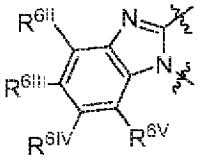
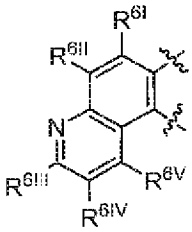
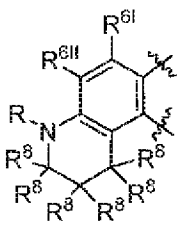
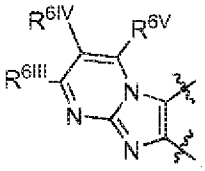
R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} и R^{4b} каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкилзамещенного оксетанила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила;

или одну пару выбирают из группы, состоящей из R^{3a}/R^{3b}, R^{4a}/R^{4b} и R^{3a}/R^{4a} объединенных с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из C_1-C_6 алкандиила, $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n-$ и $-(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n-$, где каждый случай n независимо выбирают из группы, состоящей из 1 и 2, и где каждая двухвалентная группа необязательно замещена, по меньшей мере, одним C_1-C_6 алкилом или галогеном;

связь a является одинарной; или связь a является двойной и R^{3b} и R^{4b} оба нулевые;

X является C или N, и кольцо A выбирают из группы, состоящей из: 

.


, 
, 
, 
, 
, и

,

R^{6I}, R^{6II}, R^{6III}, R^{6IV} и R^{V} независимо выбраны из группы, состоящей их H, галогена, -CN, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, -OR, C_1-C_6 галоалкокси, -N(R)(R), -NO_2, -S(=O)$_2$N(R)(R), ацила и C_1-C_6 алкоксикарбонила,

каждый случай R независимо выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, C_1-C_6галоалкила, R'-замещенного C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксиалкила, необязательно замещенного (C_1-C_6 алкокси)-C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила и необязательно замещенного C_1-C_6 ацила,

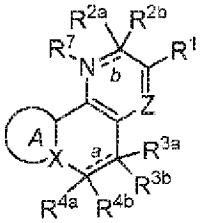
каждый случай R' выбирают из группы, состоящей из -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкил)(C_1-C_6 алкила), -NHC(=O)O^{t}Bu, -N(C_1-C_6 алкил)C(=O)O^{t}Bu и 5- или 6-членной гетероциклической группы, которая необязательно N-связана;

каждый случай R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила;

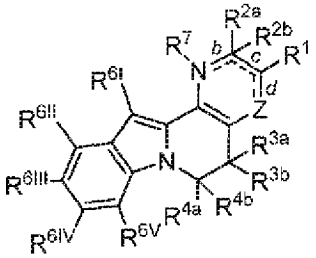
каждый случай R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H и C_1-C_6 алкила (*например*, метила или этила);

каждый случай R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного фенила; и

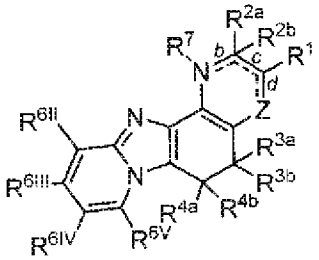
R^{12} выбирают из группы, состоящей из H, OH, галогена, C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила.

Вариант осуществления 2 представляет соединение по Варианту осуществления 1, которым является соединение формулы (I'):  (I').

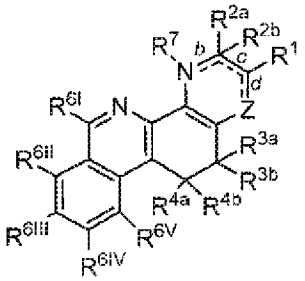
Вариант осуществления 3 представляет соединение по любому из Вариантов



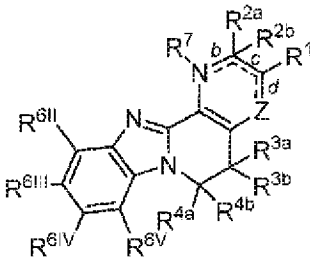
осуществления 1-2, которое выбирают из группы, состоящей из:



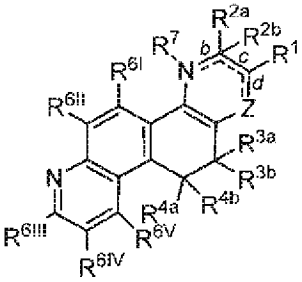
(Ia),



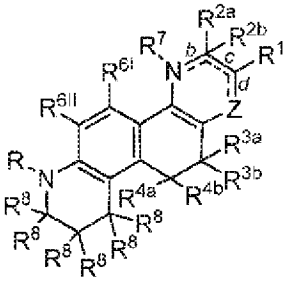
(Ib),



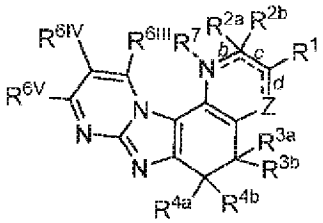
(Ic),



(Id),



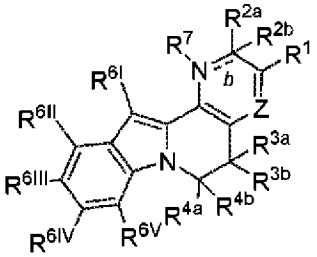
(Ie),



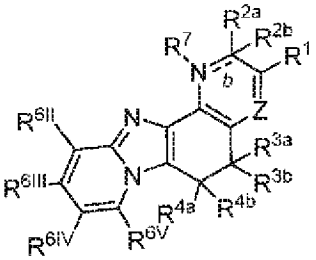
(If) и

(Ig).

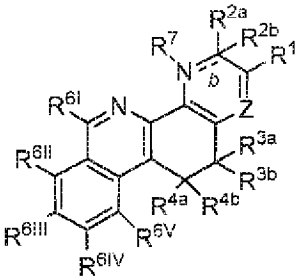
Вариант осуществления 4 представляет соединение по любому из Вариантов



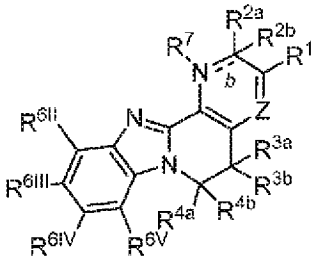
осуществления 1-3, которое выбирают из группы, состоящей из:



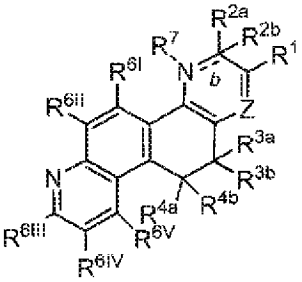
(Ia’),



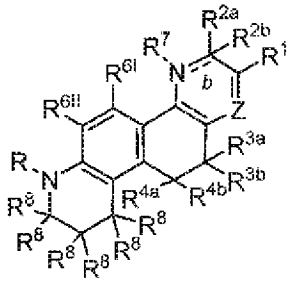
(Ib’),



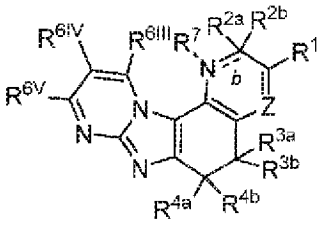
(Ic’),



(Id’),



(Ie’),



(If’) и

(Ig’).

Вариант осуществления 5 представляет соединение по любому из Вариантов осуществления 1-4, где, по меньшей мере, один из R^{3a} или R^{3b} независимо выбирают из

группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила.

Вариант осуществления 6 представляет соединение по любому из Вариантов осуществления 1-5, где каждый случай алкила, алкенила, циклоалкила или ацила независимо замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, галогена, -OR'', фенила и -N(R'')(R''), где каждый случай R'' независимо является H, C_1-C_6 алкилом или C_3-C_8 циклоалкилом.

Вариант осуществления 7 представляет соединение по любому из Вариантов осуществления 1-6, где каждый случай арила или гетероарила независимо замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галоалкила, C_1-C_6 галоалкокси, галогена, -CN, -OR'', -N(R'')(R''), $-NO_2$, $-S(=O)_2N(R'')(R'')$, ацила и C_1-C_6 алкоксикарбонила, где каждый случай R'' независимо является H, C_1-C_6 алкилом или C_3-C_8 циклоалкилом.

Вариант осуществления 8 представляет соединение по любому из Вариантов осуществления 1-7, где каждый случай арила или гетероарила независимо замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галоалкила, C_1-C_6 галоалкокси, галогена, -CN, -OR'', -N(R'')(R'') и C_1-C_6 алкоксикарбонила, где каждый случай R'' независимо является H, C_1-C_6 алкилом или C_3-C_8 циклоалкилом.

Вариант осуществления 9 представляет соединение по любому из Вариантов осуществления 1-8, где применимо, по меньшей мере, одно: R^{3a} является H и R^{3b} является изопропилом; R^{3a} является H и R^{3b} является трет-бутилом; R^{3a} является метилом и R^{3b} является изопропилом; R^{3a} является метилом и R^{3b} является трет-бутилом; R^{3a} является метилом и R^{3b} является метилом; R^{3a} является метилом и R^{3b} является этилом; и R^{3a} является этилом и R^{3b} является этилом.

Вариант осуществления 10 представляет соединение по любому из Вариантов осуществления 1-9, где R^{3a} и R^{3b} не являются H.

Вариант осуществления 11 представляет соединение по любому из Вариантов осуществления 1-10, которое выбирают из группы, состоящей из: 5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты; 5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты; 5-(трет-бутил)-11-этокси-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты; 5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-(2-метоксиэтокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты; 5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты; 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты; 5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты; 11-(дифторметокси)-5-изопропил-2-оксо-1,2,5,6-

тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты; 5-(трет-бутил)-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты; 5-изопропил-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты; 5-(трет-бутил)-10,11-диметокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты; 11-(дифторметокси)-6-изопропил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты; 5-(трет-бутил)-10,11-диметокси-1-метил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты; 5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты; 5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты; 5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты; 5-(трет-бутил)-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты; 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты; 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-(3-метоксипропил)-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты; 1-ацетил-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты; 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-метил-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты; 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-этил-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты; 6-(трет-бутил)-12-метокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты; 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты; 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-10-метил-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты; 12-(трет-бутил)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновой кислоты; 12-(трет-бутил)-6-метокси-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновой кислоты; 12-(трет-бутил)-6-хлор-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновой кислоты; 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-метокси-10-метил-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты; и 6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-метокси-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты.

Вариант осуществления 12 представляет фармацевтическую композицию, содержащую, по меньшей мере, одно соединение по любому из Вариантов осуществления 1-11 и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 13 представляет фармацевтическую композицию по варианту осуществления 12, дополнительно содержащий, по меньшей мере, один дополнительный агент, применяемый для лечения вирусной инфекции гепатитом.

Вариант осуществления 14 представляет фармацевтическую композицию по

варианту осуществления 13, где, по меньшей мере, один дополнительный агент, содержит, по меньшей мере, один, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов капсида, ингибиторов образования кзкДНК, дестабилизаторов РНК, таргетных олигомерных нуклеотидов против генома HBV, иммуностимуляторов и таргетных конъюгатов GalNAc-миРНК против транскрипта гена HBV.

Вариант осуществления 15 представляет фармацевтическую композицию по варианту осуществления 14, где олигомерный нуклеотид содержит одну или несколько миРНК.

Вариант осуществления 16 представляет фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления 13-15, где вирусом гепатита является, по меньшей мере, один, выбранный из группы, состоящей из вируса гепатита B (HBV) и вируса гепатита D (HDV).

Вариант осуществления 17 представляет способ лечения или профилактики инфекции вирусом гепатита у субъекта, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по любому из вариантов осуществления 1-11 или, по меньшей мере, одной фармацевтической композиции, по любому из Вариантов осуществления 12-16.

Вариант осуществления 18 представляет способ по Варианту осуществления 17, где субъект инфицирован вирусом гепатита B (HBV).

Вариант осуществления 19 представляет способ по любому из вариантов осуществления 17-18, субъект инфицирован вирусом гепатита D (HDV).

Вариант осуществления 20 представляет способ по любому из вариантов осуществления 17-19, где субъект инфицирован гепатита HBV и HDV.

Вариант осуществления 21 представляет собой способ снижения или минимизации уровней, по меньшей мере, одного, выбранного из группы, состоящей из поверхностного антигена вируса гепатита B (HBsAg), е-антигена гепатита B (HBeAg), корового белка гепатита B и прегеномной (пг) РНК, у субъекта, инфицированного HBV, где способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по любому из Вариантов осуществления 1-11 или, по меньшей мере, одной фармацевтической композиции по любому из Вариантов осуществления 12-16.

Вариант осуществления 22 представляет способ по любому из вариантов осуществления 17-21, где, по меньшей мере, одно соединение вводят субъекту в фармацевтически приемлемой композиции.

Вариант осуществления 23 представляет способ по любому из вариантов осуществления 17-22, где субъекту дополнительно вводят, по меньшей мере, один дополнительный агент, применяемый для лечения инфекции вирусом гепатита.

Вариант осуществления 24 представляет способ по Варианту осуществления 23, где, по меньшей мере, один дополнительный агент содержит, по меньшей мере, один,

выбранный из ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов капсида, ингибиторов образования кзкДНК, дестабилизаторов РНК, таргетных олигомерных нуклеотидов против генома HBV, иммуностимуляторов и таргетных конъюгатов GalNAc-миРНК против транскрипта гена HBV.

Вариант осуществления 25 представляет способ по Варианту осуществления 24, где олигомерный нуклеотид содержит одну или несколько миРНК.

Вариант осуществления 26 представляет способ по любому из вариантов осуществления 23-25, где субъекту совместно вводят, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительны агент.

Вариант осуществления 27 представляет способ по любому из вариантов осуществления 23-26, где, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент находятся в одном составе.

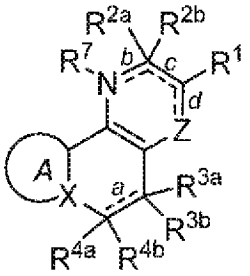
Вариант осуществления 28 представляет способ по любому из вариантов осуществления 21-27, где субъект дополнительно инфицирован HDV.

Вариант осуществления 29 представляет способ по любому из вариантов осуществления 17-28, где субъектом является млекопитающее.

Вариант осуществления 30 представляет способ по Варианту осуществления 29, где млекопитающим является человек.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его соль, сольват, геометрический изомер, стереоизомер, таутомер и любую их смесь:



(I),

R^1 выбирают из группы, состоящей из H; галогена; $-OR^8$; $-C(R^9)(R^9)OR^8$; $-C(=O)R^8$; $-C(=O)OR^8$; $-C(=O)NH-OR^8$; $-C(=O)NHNHR^8$; $-C(=O)NHNHC(=O)R^8$; $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$; $-CH_2C(=O)OR^8$; -CN; $-NH_2$; $-N(R^8)C(=O)H$; $-N(R^8)C(=O)R^{10}$; $-N(R^8)C(=O)OR^{10}$; $-N(R^8)C(=O)NHR^8$; $-NR^9S(=O)_2R^{10}$; $-P(=O)(OR^8)_2$; $-B(OR^8)_2$; 2,5-диоксо-пирролидин-1-ила; 2H-тетразол-5-ила; 3-гидрокси-изоксазол-5-ила; 1,4-дигидро-5-оксо-5H-тетразол-1-ила; пиридин-2-ила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкилом; пиримидин-2-ила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкилом; (пиридин-2-ил)метила; (пиримидин-2-ил)метила; (пиримидин-2-ил)амино; бис(пиримидин-2-ил)амино; 5-R^8-1,3,4,-тиадиазол-2-ила; 5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ила; 1H-1,2,4-триазол-5-ила; 1,3,4-оксадиазол-2-ила; 1,2,4-оксадиазол-5-ила; и 3-R^{10}-1,2,4-оксадиазол-5-ила;

R^{2a}, R^{2b}, R^7, связь b, связь c, связь d и Z выбраны так, что:

(i) Z выбирают из группы, состоящей из N и CR^{12}; R^{2a} и R^{2b} объединены с образованием =O; связь b является одинарной связью; связь c является одинарной связью; связь d является двойной связью; и R^7 выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила; или

(ii) Z выбирают из группы, состоящей из N и CR^{12}; R^{2a} выбирают из группы, состоящей из H, галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси; R^{2b} нулевой; связь b является двойной связью; связь c является одинарной связью; связь d является двойной связью; и R^7 нулевой;

(iii) Z является C(=O); R^{2a} выбирают из группы, состоящей из H, галогена и необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси; R^{2b} нулевой; связь b является одинарной связью; связь c является двойной связью; связь d является одинарной связью; и R^7 выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила;

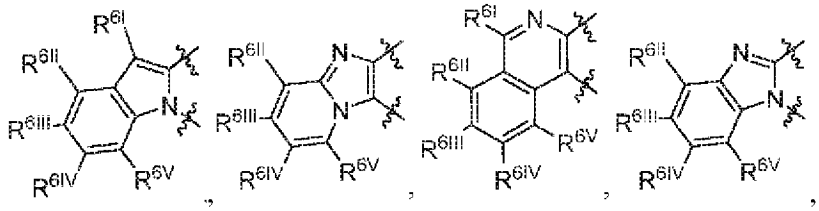
R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} и R^{4b} каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкилзамещенного оксетанила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила;

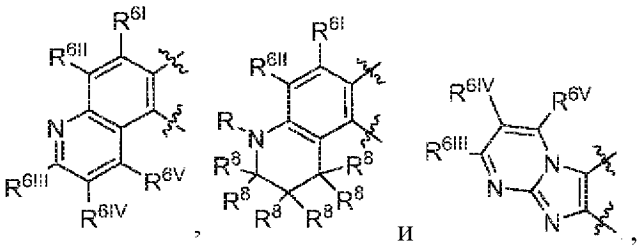
или одну пару выбирают из группы, состоящей из R^{3a}/R^{3b}, R^{4a}/R^{4b} и R^{3a}/R^{4a} объединенных с образованием двухвалентной группы, выбранной из группы, состоящей из C_1-C_6 алкандиила, $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$, -

$(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n$- и -$(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n$-, где каждый случай n независимо выбирают из группы, состоящей из 1 и 2, и где каждая двухвалентная группа необязательно замещена, по меньшей мере, одним C_1-C_6 алкилом или галогеном;

связь a является одинарной; или связь a является двойной и R^{3b} и R^{4b} оба нулевые;

X является C или N, и кольцо A выбирают из группы, состоящей из:





R^{6I}, R^{6II}, R^{6III}, R^{6IV} и R^{V} независимо выбраны из группы, состоящей их H, галогена, -CN, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, -OR, C_1-C_6 галоалкокси, -N(R)(R), -NO_2, -$S(=O)_2N(R)(R)$, ацила и C_1-C_6 алкоксикарбонила,

каждый случай R независимо выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, C_1-C_6галоалкила, R'-замещенного C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксиалкила, необязательно замещенного (C_1-C_6 алкокси)-C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила и необязательно замещенного C_1-C_6 ацила,

каждый случай R' выбирают из группы, состоящей из -NH_2, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкил)(C_1-C_6 алкила), -NHC(=O)O^{t}Bu, -N(C_1-C_6 алкил)C(=O)O^{t}Bu и 5- или 6-членной гетероциклической группы, которая необязательно N-связана;

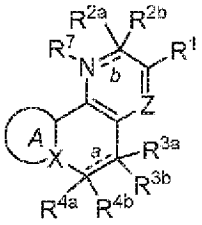
каждый случай R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила;

каждый случай R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H и C_1-C_6 алкила (*например*, метила или этила);

каждый случай R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного фенила; и

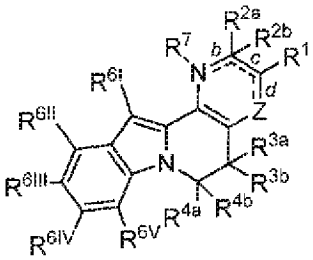
R^{12} выбирают из группы, состоящей из H, OH, галогена, C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила.

2. Соединение по п. 1, которым является соединение формулы (I'):

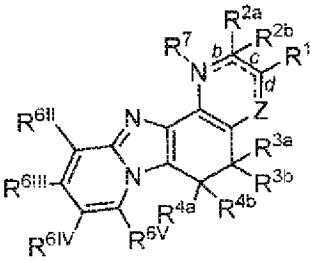


(I').

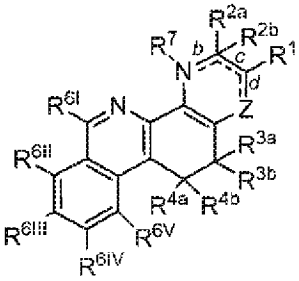
3. Соединение по п.1, которое выбирают из группы, состоящей из:



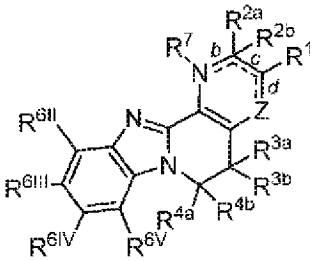
(Ia),



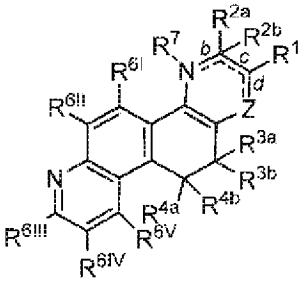
(Ib),



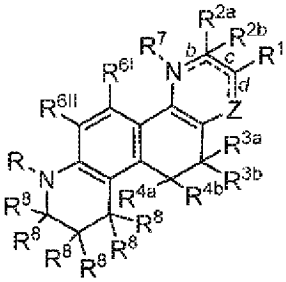
(Ic),



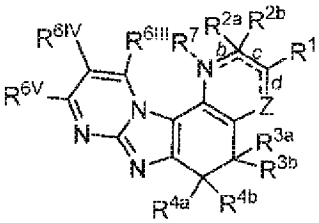
(Id),



(Ie),

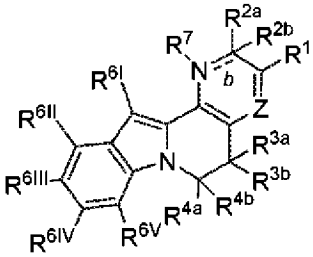


(If) и

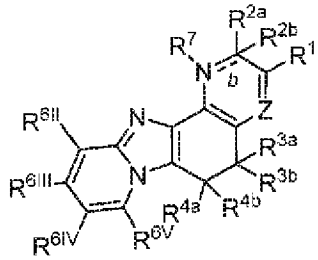


(Ig).

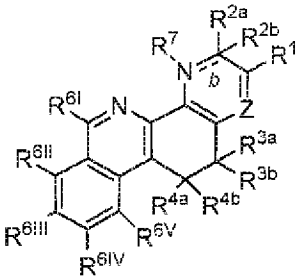
4. Соединение по п.1, которое выбирают из группы, состоящей из:



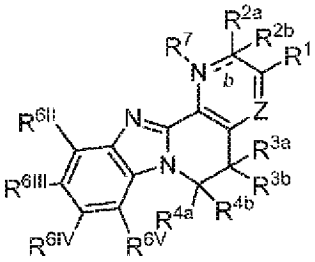
(Ia'),



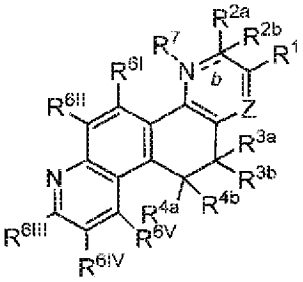
(Ib'),



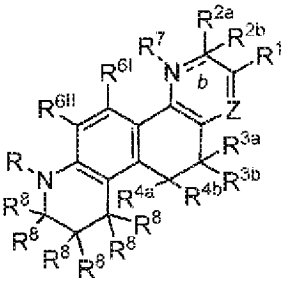
(Ic'),



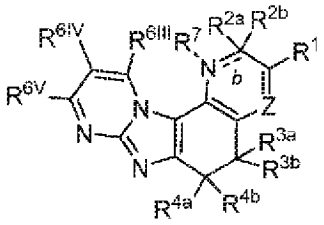
(Id'),



(Ie'),



(If') и



(Ig').

5. Соединение по п. 1, где, по меньшей мере, один из R^{3a} или R^{3b} независимо выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила.

6. Соединение по п. 1, где каждый случай алкила, алкенила, циклоалкила или ацила независимо замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, галогена, -OR'', фенила и -N(R'')(R''), где каждый случай R'' независимо является H, C_1-C_6 алкилом или C_3-C_8 циклоалкилом.

7. Соединение по п. 1, где каждый случай арила или гетероарила независимо замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галоалкила, C_1-C_6 галоалкокси, галогена, -CN, -OR'', -N(R'')(R''), $-NO_2$, $-S(=O)_2N(R'')(R'')$, ацила и C_1-C_6 алкоксикарбонила, где каждый случай R'' независимо является H, C_1-C_6 алкилом или C_3-C_8 циклоалкилом.

8. Соединение по п. 1, где каждый случай арила или гетероарила независимо замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галоалкила, C_1-C_6 галоалкокси, галогена, -CN, -OR'', -N(R'')(R'') и C_1-C_6 алкоксикарбонила, где каждый случай R'' независимо является H, C_1-C_6 алкилом или C_3-C_8 циклоалкилом.

9. Соединение по п. 1, где применимо, по меньшей мере, одно: R^{3a} является H и R^{3b} является изопропилом; R^{3a} является H и R^{3b} является трет-бутилом; R^{3a} является метилом и R^{3b} является изопропилом; R^{3a} является метилом и R^{3b} является трет-бутилом; R^{3a} является метилом и R^{3b} является метилом; R^{3a} является метилом и R^{3b} является этилом; и R^{3a} является этилом и R^{3b} является этилом.

10. Соединение по п. 1, где R^{3a} и R^{3b} не являются H.

11. Соединение по п. 1, которое выбирают из группы, состоящей из:

5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

5-(трет-бутил)-11-этокси-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-(2-метоксиэтокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидроиндоло[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты;

6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-

октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты;

5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты;

11-(дифторметокси)-5-изопропил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты;

5-(трет-бутил)-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты;

5-изопропил-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты;

5-(трет-бутил)-10,11-диметокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты;

11-(дифторметокси)-6-изопропил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты;

5-(трет-бутил)-10,11-диметокси-1-метил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-h]хинолин-3-карбоновой кислоты;

5-(трет-бутил)-4-гидрокси-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

5-(трет-бутил)-11-(дифторметокси)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

5-(трет-бутил)-11-метокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-h][1,7]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;

6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-7-гидрокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты;

6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-(3-метоксипропил)-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты;

1-ацетил-6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты;

6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-метил-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты;

6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-1-этил-9-оксо-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты;

6-(трет-бутил)-12-метокси-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты;

6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты;

6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-10-метил-9-оксо-5,6,9,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты;

12-(трет-бутил)-6-метокси-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-

2-карбоновой кислоты;

12-(трет-бутил)-6-метокси-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновой кислоты;

12-(трет-бутил)-6-хлор-4-метил-3-оксо-3,4,11,12-тетрагидробензо[c][1,10]фенантролин-2-карбоновой кислоты;

6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-метокси-10-метил-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты; и

6-(трет-бутил)-12-(дифторметокси)-9-метокси-7-оксо-5,6,7,10-тетрагидрохинолино[7,8-f]хинолин-8-карбоновой кислоты.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая, по меньшей мере, одно соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, дополнительно содержащая, по меньшей мере, один дополнительный агент, применяемый для лечения вирусной инфекции гепатитом.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, где, по меньшей мере, один дополнительный агент, содержит, по меньшей мере, один, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов капсида, ингибиторов образования кзкДНК, дестабилизаторов РНК, таргетных олигомерных нуклеотидов против генома HBV, иммуностимуляторов и таргетных конъюгатов GalNAc-миРНК против транскрипта гена HBV.

15. Фармацевтическую композицию по п.14, где олигомерный нуклеотид содержит одну или несколько миРНК.

16. Фармацевтическая композиция по п.13, где вирусом гепатита является, по меньшей мере, один, выбранный из группы, состоящей из вируса гепатита B (HBV) и вируса гепатита D (HDV).

17. Способ лечения или профилактики инфекции вирусом гепатита у субъекта, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по п.1 или, по меньшей мере, одной фармацевтической композиции по п.12.

18. Способ по п.17, где субъект инфицирован вирусом гепатита B (HBV).

19. Способ по п.17, где субъект инфицирован вирусом гепатита D (HDV).

20. Способ по п.17, где субъект инфицирован гепатита HBV и HDV.

21. Способ снижения или минимизации уровней, по меньшей мере, одного, выбранного из группы, состоящей из поверхностного антигена вируса гепатита B (HBsAg), е-антигена гепатита B (HBeAg), корового белка гепатита B и прегеномной (пг) РНК, у субъекта, инфицированного HBV, где способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по п.1 или, по меньшей мере, одной фармацевтической композиции по п.12.

22. Способ по п.17 или 21, где, по меньшей мере, одно соединение вводят субъекту

в фармацевтически приемлемой композиции.

23. Способ по п.17 или 21, где субъекту дополнительно вводят, по меньшей мере, один дополнительный агент, применяемый для лечения инфекции вирусом гепатита.

24. Способ по п.23, где, по меньшей мере, один дополнительный агент содержит, по меньшей мере, один, выбранный из ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов капсида, ингибиторов образования кзкДНК, дестабилизаторов РНК, таргетных олигомерных нуклеотидов против генома HBV, иммуностимуляторов и таргетных конъюгатов GalNAc-миРНК против транскрипта гена HBV.

25. Способ по п.24, где олигомерный нуклеотид содержит одну или несколько миРНК.

26. Способ по п.23, где субъекту совместно вводят, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительны агент.

27. Способ по п.23, где, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент находятся в одном составе.

28. Способ по п.17 или 21, где субъект дополнительно инфицирован HDV.

29. Способ по п.17 или 21, где субъектом является млекопитающее.

30. Способ по п.29, где млекопитающим является человек.