

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041357

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.14

(21) Номер заявки
201892034

(22) Дата подачи заявки
2017.03.09

(51) Int. Cl. C07D 207/34 (2006.01)
C07D 249/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)

(54) ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЭЛИМИНАЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В

(31) 62/305,865

(32) 2016.03.09

(33) US

(43) 2019.04.30

(86) PCT/US2017/021551

(87) WO 2017/156255 2017.09.14

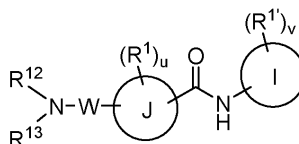
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭМОРИ ЮНИВЕРСИТИ (US)

(72) Изобретатель:
Шинази Рэймонд Ф., Боукл
Себастиен, Амблард Фрэнк, Сарн
Озкан, Бассит Леда (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В. (RU)

(56) WO-A1-2014184350
WO-A1-2015118057
WO-A1-2013096744
WO-A1-2013006394
WO-A1-2015011281

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (V), композициям и способам предупреждения, лечения или исцеления от инфекции гепатита В (ВГВ) субъектов, являющихся человеком или другим животным-реципиентом. Предложены также фармацевтические композиции указанных соединений и их фармацевтически приемлемых солей и способы лечения и применения для предупреждения или ликвидации инфекции ВГВ.



Формула (V)

B1

041357

041357

B1

Область техники

Настоящее изобретение направлено на соединения, способы и композиции для предотвращения, лечения и/или устранения инфекций вирусом гепатита В (ВГВ). Более конкретно изобретение описывает специфически замещенные ароматические/гетероароматические соединения, фармацевтически приемлемые соли или другие их производные и их применение в лечении инфекций ВГВ.

Уровень техники

Вирус гепатита В (ВГВ) вызывает серьезные проблемы со здоровьем человека и занимает второе место по причинам возникновения рака у человека, уступая только табаку. Механизм, посредством которого ВГВ вызывает рак, неизвестен. Постулируется, что он может напрямую запускать развитие опухоли или запускать процесс развития опухоли непрямым образом через хроническое воспаление, цирроз и регенерацию клеток, связанные с этой инфекцией.

После инкубационного периода от 2 до 6 месяцев, во время которого реципиент, как правило, не знает об инфекции, инфекция ВГВ может привести к острому гепатиту и повреждению печени, что вызывает боли в животе, желтуху и повышенные уровни в крови некоторых ферментов. ВГВ может вызывать фульминантный гепатит - быстро прогрессирующую, часто фатальную форму заболевания, при которой разрушаются большие участки печени.

Субъекты обычно восстанавливаются после острой фазы инфекции ВГВ. У некоторых пациентов, однако, вирус продолжает репликацию в течение длительного или неопределенного периода, вызывая хроническую инфекцию. Хроническая инфекция может приводить к хроническому персистентному гепатиту. Пациенты, инфицированные хронически персистирующим ВГВ, наиболее часто встречаются в развивающихся странах. К середине 1991 г. было приблизительно 225 млн хронических носителей ВГВ только в Азии и во всем мире было около 300 млн носителей. Хронический персистентный гепатит может вызывать утомление, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, первичный рак печени.

В индустриализованных странах группа высокого риска инфекции ВГВ включает лиц, находящихся в контакте с носителями ВГВ или с образцами их крови. Эпидемиология ВГВ очень схожа с эпидемиологией ВИЧ/СПИД, что является причиной того, что инфекция ВГВ распространена среди пациентов, инфицированных ВИЧ или страдающих от СПИДа. Однако ВГВ более контагиозен, чем ВИЧ.

3ТС (ламивудин), интерферон альфа-2b, пэгинтерферон альфа-2a, гепсера (адефовир дипивоксил), бараклюд (энтекавир) и Tyzeka (Телбивудин) являются препаратами, утвержденными в настоящее время Агентством США по пищевым продуктам и лекарственным средствам для лечения инфекции ВГВ. Другой нуклеозид, тенофовир алафенамид фумарат (ТАФ) (ранее GS-7340), в настоящее время находится в фазе 3. Все эти препараты высокоэффективны в снижении вирусной нагрузки, однако ни один из этих препаратов не обеспечивает избавление от ВГВ. К тому же их вклад может быть ограничен лекарственной резистентностью, низкой эффективностью и проблемами переносимости. Низкие уровни избавления от ВГВ относятся, по меньшей мере частично, к наличию и персистенции ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) в ядре инфицированных гепатоцитов.

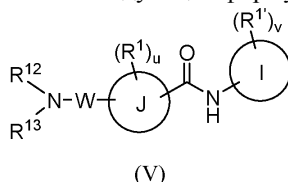
Соответственно существует срочная потребность в новых препаратах против ВГВ, мощных, безопасных, которые бы действовали с помощью других механизмов, отличных от аналогов нуклеозидов, и могли снижать латентную форму ВГВ, известную как кзкДНК.

Преимуществом было бы предоставление новых противовирусных агентов, композиций, включающих эти агенты, и способов лечения, использующих эти агенты, для лечения ВГВ и предотвращения появления лекарственно-резистентного ВГВ. Настоящее изобретение предоставляет такие агенты, композиции и способы.

Раскрытие изобретения

В настоящем изобретении предложены соединения, способы и композиции для предупреждения и лечения инфекции ВГВ реципиента. Указанные способы включают введение терапевтически или профилактически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе, для лечения или предупреждения инфекции ВГВ.

В одном аспекте предложено соединение следующей формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль,

где, если R¹ и R^{1'} присоединены к атому углерода, они независимо являются водородом, галогеном, SF₅, CF₃, гидроксигруппой, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, C₂₋₆алкенилом, циано, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆алкоксиалкилом, C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом или C₁₋₆гидроксиалкилом;

если R¹ и R^{1'} присоединены к атому азота, они независимо являются водородом, C₂₋₆алкокси, C₃₋₆алкоксиалкилом, C₂₋₆алкенилом, C₁₋₆алкилом, C₂₋₆гидроксиалкилом или S(O)₂R';

каждый R' независимо является H, C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенилом,

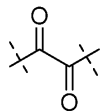
C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆циклоалкилом, арилом или гетероарилом, или, если два R' расположены у одного и того же атома азота, они могут вместе образовывать C₃₋₆кольцо, необязательно содержащее гетероатом N, O или S;

группы R', отличные от H, могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, которые независимо являются галогеном, C₁₋₆галогеналкилом, C₁₋₆гидроксиалкилом, гидроксилом, ацилом, арилом, амином, ариламином, алкокси, арилокси, нитро, циано, сульфоновой кислотой, имином, сульфонилом, сульфанилом, сульфинилом, сульфамойлом, карбоновой кислотой, амидом, фосфонилом, фосфинилом, фосфином, оксимом, гидразином, карбаматом, фосфорной кислотой или фосфонатом;

и и v независимо равны 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

I является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, или C₄₋₁₄бициклическим кольцом;

J является пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S;



W является

R¹² является H, C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₆алкенилом или C₂₋₆алкинилом; и

R¹³ является C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, арилом, гетероарилом, C₄₋₁₄бициклическим кольцом; или шестичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S;

R¹³ необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CF₃, SF₅, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C(O)R', C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, C₁₋₆алкила, циклоалкила, карбоксила, галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, арила, замещенного арила, гетероарила и замещенного гетероарила, где заместители у замещенного арила и замещенного гетероарила выбраны из группы, состоящей из галогена, SF₅, CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C(O)R', C₁₋₆алкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила и C₁₋₆алкила; или

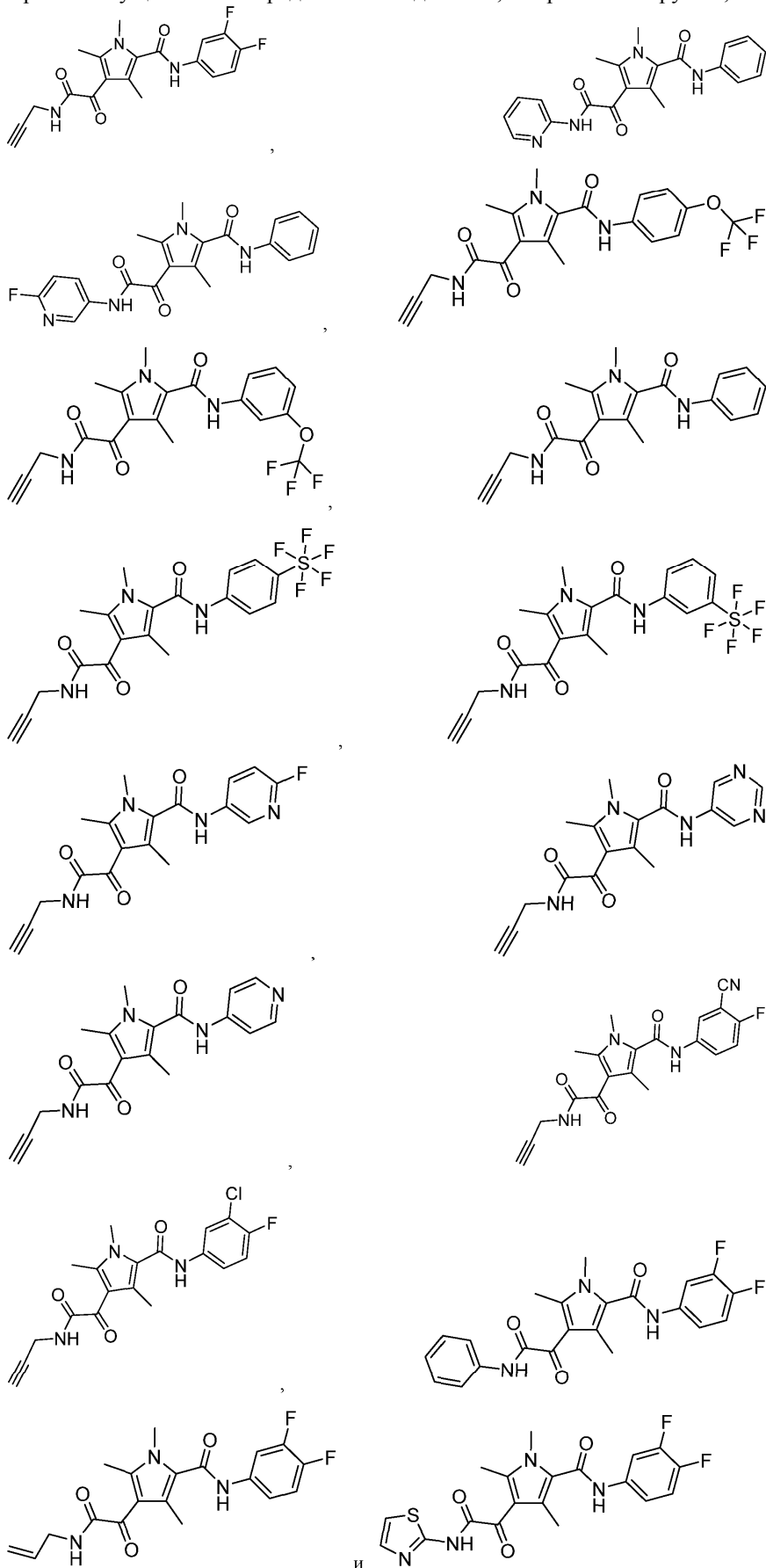
R¹² и R¹³ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-4-членное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, C₁₋₆алкила, карбоксила, C₁₋₆галогеналкила и C₁₋₆гидроксиалкила;

где "арил" является фенилом, бифенилом или нафтилом; и

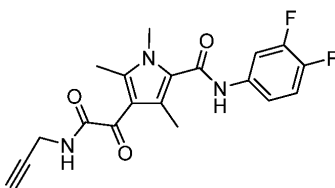
где "гетероарил" является фурилом, фуранилом, пиридином, пиримидином, тиенилом, изотиазолином, имидазолином, тетразолином, пирозинилом, бензофуранилом, бензотиофенилом, хинолином, изохинолином, бензотиенилом, изобензофурилом, пирозолином, индолилом, изоиндолилом, бензимидазолилом, пуринилом, карбазолилом, оксазолином, тиазолином, изотиазолином, 1,2,4-тиадиазолилом, изоксазолином, пирролином, хиназолином, циннолинилом, фталазинилом, ксантинилом, гипоксантинилом, тиофеном, фураном, пирролом, изопирролом, пиразолом, имидазолом, 1,2,3-триазолом, 1,2,4-триазолом, оксазолом, изоксазолом, тиазолом, изотиазолом, пиримидином, пиридазином, птеридинилом, азиридином, тиазолом, изотиазолом, 1,2,3-оксадиазолом, тиазином, пиридином, пиразинилом, пиперазином, пирролидином, феназином, фенотиразином, морфолинилом, пиразолилом, пиридазинилом, пиразинилом, хиноксалинилом, ксантинилом, гипоксантинилом, птеридинилом, 5-азацитидинилом, 5-азаурацилилом, триазолопиридином, имидазолопиридином, пирролопиримидинилом, пиразолопиримидинилом, аденином, N⁶-алкилпурином, N⁶-бензилпурином, N⁶-галогенпурином, N⁶-винилпурином, N⁶-ацетиленпурином, N⁶-ацилпурином, N⁶-гидроксиалкилпурином, N⁶-тиоалкилпурином, тиминилом, цитозином, 6-азапиримидином, 2-меркаптопиримидином, урацилом, алкилпиримидином, N⁵-бензилпиримидином, N⁵-галогенпиримидином, N⁵-винилпиримидином, N⁵-ацетиленпиримидином, N⁵-ацилпиримидином, N⁵-гидроксиалкилпурином и N⁶-тиоалкилпурином или изоксазолилом.

В одном варианте осуществления R¹² является водородом. В одном варианте R¹³ является C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, арилом или гетероарилом. В одном варианте R¹³ является C₂₋₆алкенилом. В одном варианте R¹³ является C₂₋₆алкинилом. В одном варианте R¹³ является арилом или R¹³ является гетероарилом. В еще одном варианте J является пирролилом. В еще одном варианте I является фенилом. В еще одном варианте u равно 3. В еще одном варианте R¹ является C₁₋₆алкилом. В еще одном варианте R¹ является C₁алкилом. В еще одном варианте v равно 2. В еще одном варианте R¹ является галогеном. В еще одном варианте R¹ является фтором.

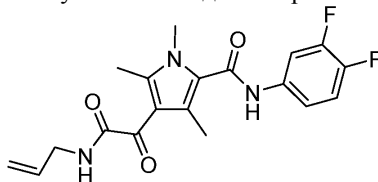
В одном варианте осуществления предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из



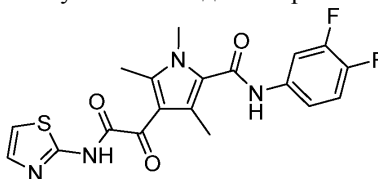
и их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте соединения представляет собой



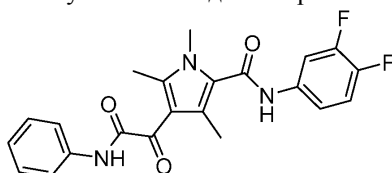
или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая описанное здесь соединение или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления указанная композиция является трансдермальной композицией или композицией в форме наночастиц. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит второй противовирусный агент. В еще одном варианте осуществления второй противовирусный агент выбран из группы, состоящей из ингибитора полимеразы, ингибитора попадания вируса в клетку, ингибитора созревания вируса, описанного в литературе модулятора сборки капсида, ингибитора инозин-монофосфат-дегидрогеназы (ИМФДГ), ингибитора протеазы, иммунного терапевтического агента, ингибитора обратной транскриптазы, агониста толлподобного рецептора (TLR), миРНК, кшРНК, эффекторной нуклеазы, подобной активаторам транскрипции (Talen), Crispr/Cas9, miR (микроРНК) и их комбинаций.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ лечения реципиента, инфицированного ВГВ или предупреждения инфекции ВГВ у реципиента, включающий введение эффективного количества описанного здесь соединения или его фармацевтически приемлемой соли реципиенту, нуждающемуся в таком лечении. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение другого агента против вируса ВГВ в комбинации или поочередно с соединением по любому из пп. 1-19.

В еще одном аспекте предложено применение описанного здесь соединения при получении лекарственного средства для лечения инфекции ВГВ или предупреждения инфекции ВГВ.

Разъяснение этих и других аспектов настоящего изобретения дополнительно представлено в следующем подробном описании.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 демонстрирует серию электронных микрофотографий результатов инкубации ВГВ Crp149 в условиях, при которых в норме образуются капсиды, и где инкубация сопровождалась добавлением предполагаемого активного агента, где активный агент функционирует, по меньшей мере частично, путем ингибирования образования капсида. Там, где инкубация проводилась с одной несущей средой, электронные микрофотографии демонстрируют капсиды в виде полностью образованных полых сфер. При инкубации с GLS4 капсиды образуют неправильно собранные полые сферы, и с соединением 7a капсиды образуют неполные полые сферы в относительно низком количестве.

Фиг. 2 показывает серию электронных микрофотографий капсид ВГВ Crp149, обработанных средой (демонстрирующих капсиды в форме полностью образованных полых сфер), GLS4, демонстрирующих, что капсиды образовали неправильно собранные полые сферы и с соединением 7a, демонстрирующие, что капсиды сформировали неполные полые сферы в относительно низком количестве.

Фиг. 3 показывает серию электронных микрофотографий капсид, показанных на фиг. 2, с повторением первых двух микрофотографий, и третью микрофотографию, увеличивающую часть второй микро-

фотографии для усиления обзора повреждения капсид.

Фиг. 4 показывает серию электронных микрофотографий капсид, показанных на фиг. 2 с повторением первой и третьей микрофотографий в качестве первой и второй микрофотографии. Показана третья микрофотография, увеличивающая часть второй микрофотографии для усиления обзора повреждения капсид.

Результаты показывают, что соединения эффективно нарушают формирование капсид ВГВ.

Подробное описание изобретения

Раскрыты соединения и композиции, полезные для лечения, предотвращения или избавления от инфекции ВГВ. Также раскрыты способы лечения, предотвращения или избавления от инфекции ВГВ.

Описываемые здесь соединения демонстрируют ингибиторную активность против ВГВ в тестах, основанных на клетках. Поэтому соединения могут использоваться для лечения или предотвращения ВГВ у реципиента или снижения биологической активности вируса. Реципиентом может быть млекопитающее и, в частности, человек, инфицированный ВГВ. Способы состоят из введения эффективного количества одного или более соединений, описанных здесь.

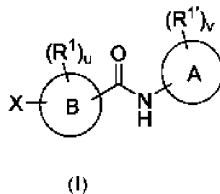
Также описываются фармацевтические составы, включающие одно или более соединений, описанных здесь, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом. В одном варианте воплощения составы включают по меньшей мере одно соединение, описанное здесь, и по меньшей мере один дальнейший терапевтический агент.

В настоящем изобретении предложены соединения, способы и композиции для предупреждения, лечения и/или исцеления от инфекции ВГВ реципиента или снижения активности ВГВ у реципиента. Указанные способы включают введение терапевтически или профилактически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе, для лечения, исцеления или предупреждения инфекции ВГВ, или такого его количества, которое является достаточным для снижения биологической активности инфекции ВГВ.

Указанные соединения также можно использовать для лечения других вирусных инфекций, включая инфекции, вызванные флавивирусами, такими как вирус Западного Нила (ВЗН), вирус гепатита С (ВГС), вирус лихорадки Денге и вирус Зика.

Предложенные фармацевтические композиции содержат одно или более соединений, описанных в настоящем документе, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом, для лечения реципиента, инфицированного ВГВ. Указанные соединения можно использовать в комбинации с нуклеозидными и нуклеотидными ингибиторами ВГВ. Лекарственные формы могут дополнительно содержать по меньшей мере один другой терапевтический агент. Кроме того, настоящее изобретение включает способы получения таких соединений.

В одном варианте воплощения предложенные соединения имеют следующую формулу:



или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

где А является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; C₄₋₁₄бициклическим кольцом, алкилгетероариллом или алкилариллом;

В является шести- или семичленным кольцом, или шести- или семичленным мостиковым или спиро конденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, четырехчленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, или C₅₋₁₄бициклическим кольцом,

если R' и R' присоединены к атому углерода, они независимо являются водородом, галогеном (включая F, Cl, Br и I), SF₅, CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, C₂₋₆алкенилом, циано, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆алкоксиалкилом, алкоксикарбониллом, алкоксикарбонилалкилом, C₁₋₆алкилом, арилалкоксикарбониллом, карбоксиллом, C₁₋₆галогеналкилом, гетероциклилалкилом или C₁₋₆гидроксиалкилом;

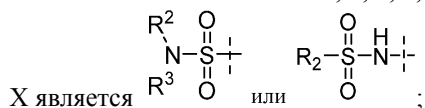
если R' и R' присоединены к атому азота, они независимо являются водородом, C₂₋₆алкокси, C₃₋₆алкоксиалкилом, C₂₋₆алкенилом, алкоксикарбониллом, карбонилалкилом, карбонилариллом, C₁₋₆алкилом, гетероциклилалкилом, C₂₋₆гидроксиалкилом или S(O)₂R';

каждый R' независимо является H, C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆циклоалкилом, арилом, гетероариллом, алкилариллом или арилалкилом, или, если два R' расположены у одного и того же атома азота, они могут вместе образовывать C₃₋₆кольцо, необязательно

содержащее гетероатом N, O или S;

группы R' могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, которые независимо являются галогеном, C₁₋₆галогеналкилом, C₁₋₆гидроксиалкилом, гидроксильным, карбоксильным, ацилом, арилом, ацилокси, амином, амидом, карбоксильными производными, алкиламином, диалкиламином, ариламином, алкокси, алкоксиалкилом, арилокси, нитро, циано, сульфоновой кислотой, тиолом, имином, сульфонил, сульфанил, сульфинил, сульфамойл, сложным эфиром, карбоновой кислотой, амидом, фосфонил, фосфинил, фосфорил, фосфин, сложным тиоэфиром, простым тиоэфиром, галогенангидридом кислоты, ангидридом, оксимом, гидразином, карбаматом, фосфоновой кислотой или фосфонатом, в незащищенной форме или при необходимости в защищенной форме, как известно специалистам в данной области техники, например как описано в публикации Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, второе издание, 1991, включенной в настоящий документ посредством ссылки;

и и v независимо являются 0, 1, 2, 3, 4 или 5;



X является

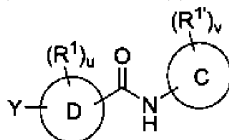
R³ является H, C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₆алкенилом или C₂₋₆алкинилом,

R² является C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₈алкоксиалкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, арилом, таким как фенил, гетероарил, включая шестичленные гетероароматические кольца, содержащие один, два или три атома азота, и пятичленные гетероароматические кольца, содержащие один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, алкиларил, арилалкил, шестичленным кольцом или шестичленным мостиковым или спиро конденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, семичленным мостиковым или спиро конденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным мостиковым или спиро конденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; четырехчленным мостиковым, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; циклоалкилом, алкилгетероарил или алкиларил;

R² необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо является галогеном (включая F, Cl, Br и I), CF₃, SF₅, гидроксильным, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆алкоксиалкилом, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкил, C₁₋₆алкилом, арилалкоксикарбонил, карбоксильным, C₁₋₆галогеналкилом, гетероциклическим алкилом или C₁₋₆гидроксиалкилом; или необязательно замещен арилом, замещенным арилом, гетероарил или замещенным гетероарил, где заместители у замещенного арила и замещенного гетероарила выбраны из группы, состоящей из галогена, SF₅, CF₃, гидроксильным, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C(O)R', C₁₋₆алкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила и C₁₋₆алкила; или

R² и R³ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 6-10-членное бициклическое или мостиковое кольцо, 3-8-членное насыщенное кольцо или 5-членное ненасыщенное кольцо; указанные бициклические, мостиковые, насыщенные и ненасыщенные кольца необязательно содержат один или более дополнительных гетероатомов, каждый из которых независимо является O, S или N, и являются необязательно замещенными одним или более заместителями, каждый из которых независимо является галогеном (включая F, Cl, Br, I), CF₃, гидроксильным, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆алкоксиалкилом, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкил, C₁₋₆алкилом, арилалкоксикарбонил, карбоксильным, C₁₋₆галогеналкилом, гетероциклическим алкилом или C₁₋₆гидроксиалкилом.

Во втором варианте воплощения предложенные соединения имеют следующую формулу:



(II)

или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

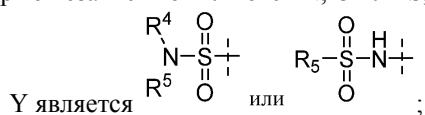
где R¹ и R^{1'} являются такими, как определено в отношении формулы I,

и и v независимо являются 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

C является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; C₄₋₁₄бициклическим кольцом, алкиларил или алкилгетероарил;

D является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три

атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, или C₅₋₁₄бициклическим кольцом,



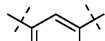
R⁴ является H или C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом; в одном варианте воплощения R⁴ является C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом,

R⁵ является алкиларилом, арилалкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, арилом, таким как фенил, гетероарилом, включая шестиленные гетероароматические кольца, содержащие один, два или три атома азота, и пятичленные гетероароматические кольца, содержащие один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; и шестиленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; в одном варианте воплощения R⁵ является алкиларилом, арилалкилом, фенилом, пяти- или шестиленным гетероарилом или шестиленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S;

R⁵ необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо является галогеном (включая F, Cl, Br и I), CF₃, SF₅, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆алкоксиалкилом, алкоксикарбонилем, алкоксикарбонилалкилом, C₁₋₆алкилом, циклоалкилом, арилалкоксикарбонилем, карбокси, C₁₋₆галогеналкилом, гетероциклизалкилом или C₁₋₆гидроксиалкилом; или замещен арилом, замещенным арилом, гетероарилом или замещенным гетероарилом, где заместители у замещенного арила и замещенного гетероарила выбраны из группы, состоящей из галогена, SF₅, CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C(O)R', C₁₋₆алкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила и C₁₋₆алкила;

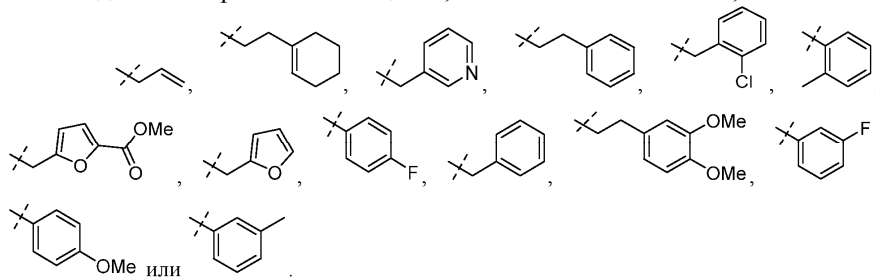
причем в одном варианте воплощения, если С является фенилом, D не является фенилом или 5-членным кольцевым гетероарилом, и в другом варианте воплощения, если С является фенилом, и D является фенилом или 5-членным кольцевым гетероарилом, то R⁵ не является алкиларилом, алкенилом или шестиленным мостиковым кольцом; или

если Y является $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{N}-\text{S} \\ | \quad | \\ \text{R}^5 \quad \text{O} \end{array}$, то R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-4-членное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо является галогеном (включая F, Cl, Br, I), CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆алкоксиалкилом, алкоксикарбонилем, алкоксикарбонилалкилом, C₁₋₆алкилом, арилалкоксикарбонилем, карбокси, C₁₋₆галогеналкилом, гетероциклизалкилом или C₁₋₆гидроксиалкилом.



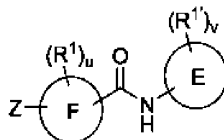
В одном варианте воплощения D является R⁷ R⁶, где R⁶ является H, Cl, F или Br и R⁷ является H, метилом, F или Cl.

В одном аспекте данного варианта воплощения, если Y является $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{N}-\text{S} \\ | \quad | \\ \text{R}^5 \quad \text{O} \end{array}$, то R⁵ не является



В другом аспекте данного варианта воплощения, если R⁴ является этилом, то R⁵ не является

В третьем варианте воплощения предложенные соединения имеют следующую формулу:



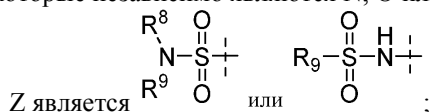
(III)

или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где R^1 и $R^{1'}$ являются такими, как определено в отношении формулы I,

и u и v независимо являются 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

E является шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо является N, O или S; C_{4-14} бициклическим кольцом, алкилгетероариллом или алкилариллом;

F является пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, или C_{4-14} бициклическим кольцом;



Z является

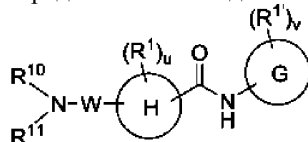
R^8 является H, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{2-6} алкенилом или C_{2-6} алкинилом;

R^9 является C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{2-8} алкоксиалкилом, шестичленным кольцом или шестичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, семичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; четырехчленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, или трехчленным кольцом;

R^9 необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо является галогеном (включая F, Cl, Br и I), CF_3 , SF_5 , гидроксид, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано, азида, C_{2-6} алкинилом, C_{3-6} алкоксиалкилом, алкоксикарбониллом, алкоксикарбонилалкилом, C_{1-6} алкилом, циклоалкилом, арилалкоксикарбониллом, карбокси, C_{1-6} галогеналкилом, гетероциклиалкилом или C_{1-6} гидроксиалкилом; или замещен арилом, замещенным арилом, гетероариллом или замещенным гетероариллом, где заместители у замещенного арила и замещенного гетероарила выбраны из группы, состоящей из галогена, SF_5 , CF_3 , гидроксид, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $C(O)R'$, C_{1-6} алкокси, циано, азида, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила и C_{1-6} алкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 6-10-членное бициклическое или мостиковое кольцо или 3-8-членное насыщенное кольцо; указанный бициклический, мостиковый и насыщенный кольцевой фрагмент необязательно содержит один или более дополнительных гетероатомов, которые независимо являются O, S или N, и необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо является галогеном (включая F, Cl, Br и I), CF_3 , гидроксид, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, C_{1-6} алкокси, циано, азида, C_{2-6} алкинилом, C_{3-6} алкоксиалкилом, алкоксикарбониллом, алкоксикарбонилалкилом, C_{1-6} алкилом, арилалкоксикарбониллом, карбокси, C_{1-6} галогеналкилом, гетероциклиалкилом или C_{1-6} гидроксиалкилом.

В четвертом варианте воплощения предложенные соединения имеют следующую формулу:



(IV)

или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

где G является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; C_{4-14} бициклическим кольцом, алкилгетероариллом или алкилариллом;

H является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, шестичленным неароматическим кольцом, необязательно содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; или C_{4-14} бициклическим кольцом;

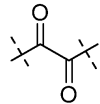
если R^1 и $R^{1'}$ присоединены к атому углерода, они независимо являются водородом, галогеном (вклю-

чая F, Cl, Br и I), CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, циано, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆алкоксиалкилом, алкоксикарбонилем, алкоксикарбонилалкилом, C₁₋₆алкилом, арилалкоксикарбонилем, карбокси, C₁₋₆галогеналкилом, гетероциклилалкилом или C₁₋₆гидроксиалкилом;

если R¹ и R¹ присоединены к атому азота, они независимо являются водородом, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆алкоксиалкилом, алкоксикарбонилем, карбонилалкилом, карбониларилем, C₁₋₆алкилом, C₂₋₆алкинилом, C₂₋₆алкенилом, гетероциклилалкилом, C₁₋₆гидроксиалкилом или S(O)₂R';

каждый R' независимо является H, C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆циклоалкилом, арилом, гетероарилем, алкиларилем или арилалкилом, или если два R' расположены у одного и того же атома азота, они могут вместе образовывать C₃₋₆алкильное кольцо, необязательно содержащее N, O или S; при этом группы R' могут быть замещены одним или более заместителями, описанными выше, например C₁₋₆гидроксиалкил, аминоксил и алкоксил;

и и v независимо являются 0, 1, 2, 3, 4 или 5;



W является ;

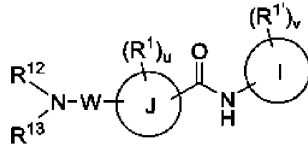
R¹⁰ является H, C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₆алкенилом или C₂₋₆алкинилом;

R¹¹ является C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₈алкоксиалкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, арилом, гетероарилем, алкиларилем, арилалкилом, фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, шестичленным кольцом или шестичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, семичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; четырехчленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; трехчленным кольцом, алкилгетероарилем или алкиларилем;

где R¹¹ необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена (включая F, Cl, Br и I), SF₅, CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, C₂₋₆алкенила, циано, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила, C₁₋₆алкила, арилалкоксикарбонила, карбокси, C₁₋₆галогеналкила, гетероциклилалкила, C₁₋₆гидроксиалкила, арила, замещенного арила, гетероарила и замещенного гетероарила, где заместители у замещенного арила и замещенного гетероарила выбраны из группы, состоящей из галогена, SF₅, CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C(O)R', C₁₋₆алкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила и C₁₋₆алкила; или

R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 6-10-членное бициклическое или мостиковое кольцо или 3-8-членное насыщенное кольцо; указанный бициклический, мостиковый или насыщенный кольцевой фрагмент необязательно содержит один или более дополнительных гетероатомов, которые независимо являются O, S или N, и необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо является галогеном (включая F, Cl, Br и I), CF₃, SF₅, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆алкоксиалкилом, алкоксикарбонилем, алкоксикарбонилалкилом, C₁₋₆алкилом, арилалкоксикарбонилем, карбокси, C₁₋₆галогеналкилом, гетероциклилалкилом или C₁₋₆гидроксиалкилом.

В пятом варианте воплощения предложенные соединения имеют следующую формулу:



(V)

или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

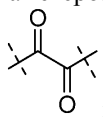
где R¹ и R¹ являются такими, как определено в отношении формулы I;

и и v независимо являются 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

I является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, C₄₋₁₄бициклическим кольцом; алкилгетероарилем или алкиларилем;

J является пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, шести- или семичленным кольцом, или шести- или семичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным кольцом, содержащим ноль, один или два

гетероатома, которые независимо являются N, O или S; или четырехчленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S,



W является

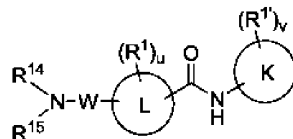
R^{12} является H, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{2-6} алкенилом или C_{2-6} алкинилом;

R^{13} является C_{2-6} алкенилом, C_{2-6} алкинилом, арилом, включая фенил, гетероарилом, включая шестичленные гетероароматические кольца, содержащие один, два или три атома азота, и пятичленные гетероароматические кольца, содержащие один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; алкиларилом, ариалалкилом, C_{4-14} бициклическим кольцом; шестичленным мостиковым или спиро-конденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S,

R^{13} необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, галогена (F, Cl, Br, I), CF_3 , SF_5 , гидроксид, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $C(O)R'$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано, азидо, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила, C_{1-6} алкила, циклоалкила, ариалалкоксикарбонила, карбоксила, галогеналкила, гетероциклилалкила или C_{1-6} гидроксиалкила; или необязательно замещен арилом, замещенным арилом, гетероарилом и замещенным гетероарилом, где заместители у замещенного арила и замещенного гетероарила выбраны из группы, состоящей из галогена, SF_5 , CF_3 , гидроксид, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $C(O)R'$, C_{1-6} алкокси, циано, азидо, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила и C_{1-6} алкила; или

R^{12} и R^{13} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-4-членное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена (F, Cl, Br, I), CF_3 , гидроксид, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, C_{1-6} алкокси, циано, азидо, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила, C_{1-6} алкила, ариалалкоксикарбонила, карбокси, C_{1-6} галогеналкила, гетероциклилалкила и C_{1-6} гидроксиалкила.

В шестом варианте воплощения предложенные соединения имеют следующую формулу:



(VI)

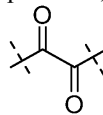
или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

где R^1 и R^1 являются такими, как определено в отношении формулы I,

и u и v независимо являются 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

K является шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; C_{4-14} бициклическим кольцом, алкилгетероарилом или алкиларилом;

L является пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, шести- или семичленным кольцом, или шести- или семи-членным мостиковым или спиро-конденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; четырехчленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, или C_{4-14} бициклическим кольцом,



W является

R^{14} является H, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{2-6} алкенилом или C_{2-6} алкинилом;

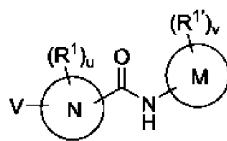
R^{15} является C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{2-8} алкоксиалкилом, шестичленным кольцом или шестичленным мостиковым или спиро-конденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, семи-членным мостиковым или спиро-конденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; четырехчленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S;

R^{15} необязательно замещен одним или более заместителями, которые независимо являются галогеном (F, Cl, Br, I), SF_5 , CF_3 , гидроксид, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано, азидо, C_{2-6} алкинилом, C_{3-6} алкоксиалкилом, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкилом,

C₁₋₆алкилом, циклоалкилом, арилалкоксикарбонилем, карбокси, C₁₋₆галогеналкилом, гетероциклиалкилом или C₁₋₆гидроксиалкилом; или необязательно замещен арилом, замещенным арилом, гетероарилом или замещенным гетероарилом, где заместители у замещенного арила и замещенного гетероарила выбраны из группы, состоящей из галогена, SF₅, CF₃, гидрокси, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C(O)R', C₁₋₆алкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбониалкила и C₁₋₆алкила; или

R¹⁴ и R¹⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 6-10-членное бициклическое или мостиковое кольцо или 3-8-членное насыщенное кольцо; указанный бициклический, мостиковый и насыщенный кольцевой фрагмент необязательно содержит один или более дополнительных гетероатомов, которые независимо являются O, S или N, и необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена (включая F, Cl, Br и I), SF₅, CF₃, гидрокси, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбониалкила, C₁₋₆алкила, арилалкоксикарбонила, карбокси, C₁₋₆галогеналкила, гетероциклиалкила и C₁₋₆гидроксиалкила.

В седьмом варианте воплощения предложенные соединения имеют следующую формулу:

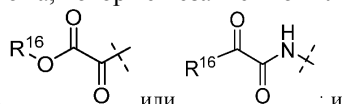


(VII)

или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где R¹ и R^{1'} являются такими, как определено в отношении формулы I, и v независимо являются 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

M является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, C₄₋₁₄бициклическим кольцом, алкилгетероарилом или алкиларилом,

N является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, шести- или семичленным кольцом, или шести- или семичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; четырехчленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; или C₄₋₁₄бициклическим кольцом,

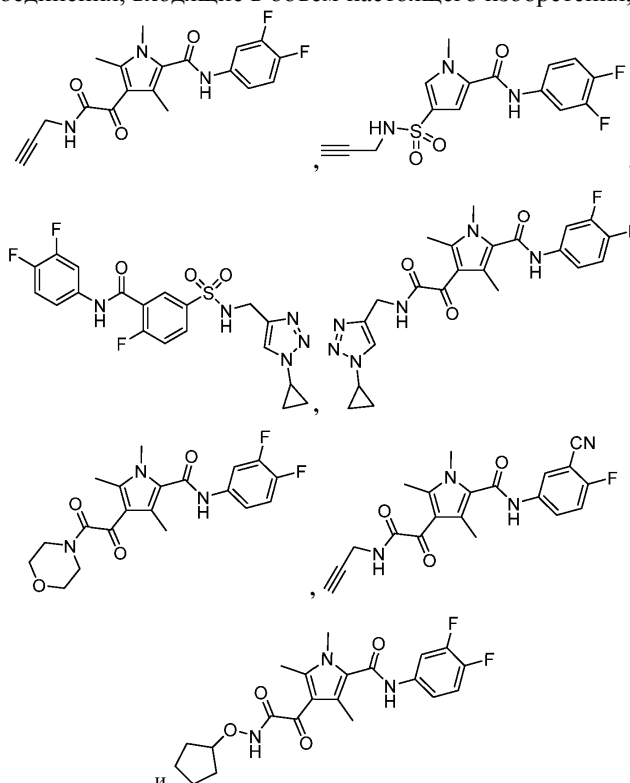


V является

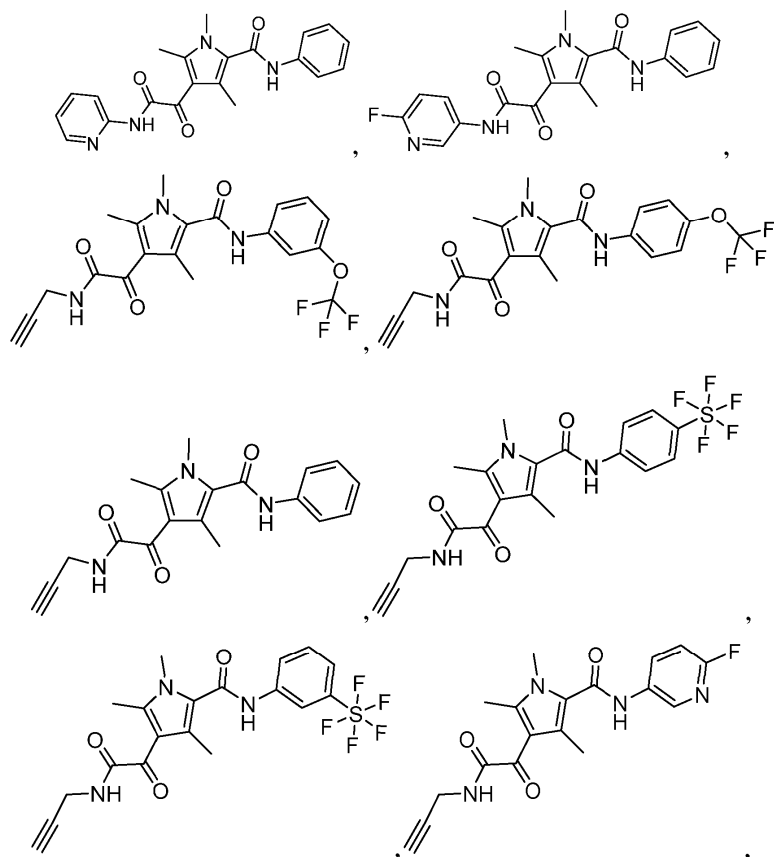
R¹⁶ является C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₈алкоксиалкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, арилом, таким как фенил, гетероарилом, таким как шестичленное гетероароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота, или пятичленное гетероароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; шестичленным кольцом или шестичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; четырехчленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; алкиларилом, арилалкилом, алкилгетероарилом или алкиларилом,

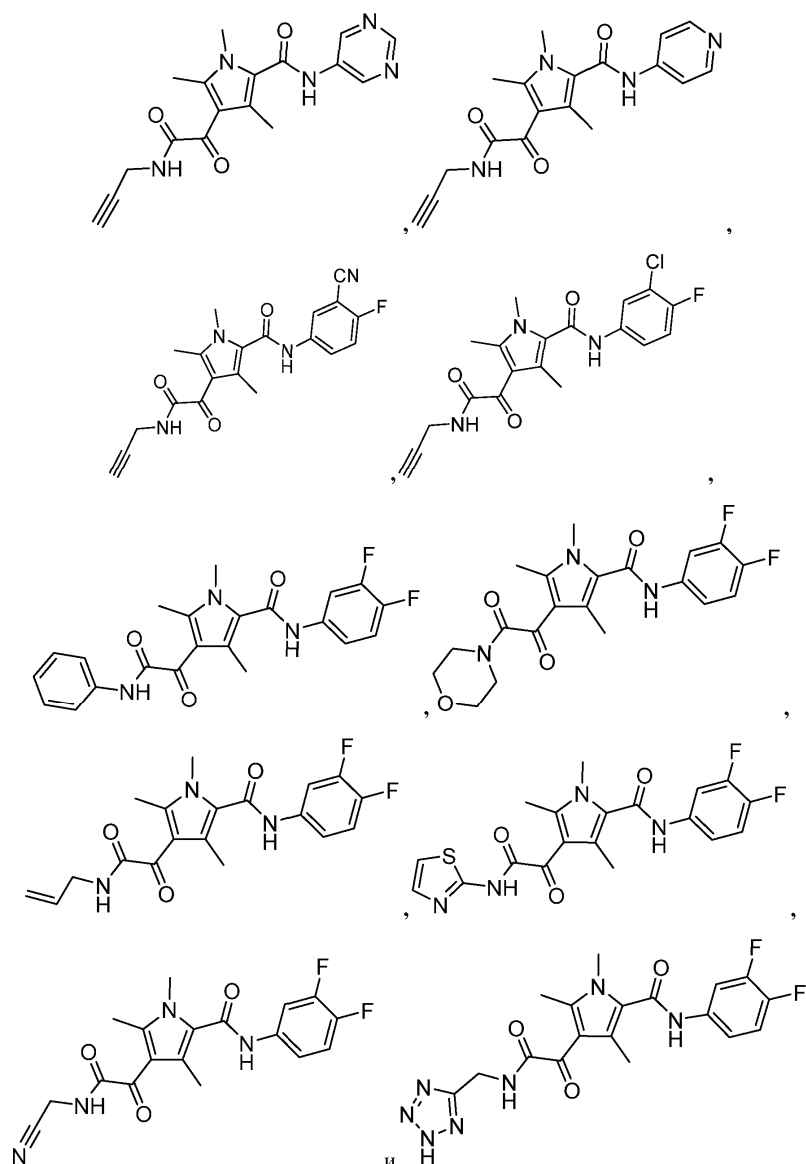
где R¹⁶ необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена (включая F, Cl, Br и I), SF₅, CF₃, гидрокси, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, C₂₋₆алкенила, циано, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбониалкила, C₁₋₆алкила, арилалкоксикарбонила, карбокси, C₁₋₆галогеналкила, гетероциклиалкила, C₁₋₆гидроксиалкила, арила, замещенного арила, гетероарила и замещенного гетероарила, где заместители у замещенного арила и замещенного гетероарила выбраны из группы, состоящей из галогена, SF₅, CF₃, гидрокси, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C(O)R', C₁₋₆алкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбониалкила и C₁₋₆алкила.

Иллюстративные соединения, входящие в объем настоящего изобретения, включают следующие:

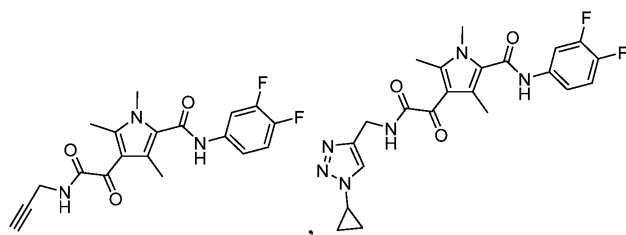


и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Дополнительные соединения также включают





и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Особенно предпочтительные соединения включают



или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарство.

В настоящем документе описаны также фармацевтические композиции, которые содержат одно или более соединений формул I-VII и фармацевтически приемлемый носитель. Носитель может представлять собой, например, пероральную композицию, композицию для инъекций, трансдермальную композицию или композицию в форме наночастиц. Указанные композиции могут дополнительно содержать второй противовирусный агент, в частности, если указанный агент активен против инфекции ВГВ, и более конкретно, если второй противовирусный агент активен против инфекции ВГВ, действуя по механизму, отличному от соединений, описанных в настоящем документе.

Иллюстративные типы вторых противовирусных агентов включают ингибиторы полимеразы, ингибиторы попадания вируса в клетку, ингибиторы созревания вируса, модуляторы сборки капсида, ингибиторы инозин-монофосфат-дегидрогеназы (ИМФДГ), ингибиторы протеазы, иммунные терапевтические агенты, ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы толлоподобного рецептора (TLR) и агенты, действующие по отдельному или неизвестному механизму. Можно использовать комбинации указанных агентов.

Соединения, описанные в настоящем документе, можно использовать для получения лекарственных средств для лечения инфекции ВГВ, предупреждения инфекции ВГВ или снижения биологической активности инфекции ВГВ. Лекарственные средства могут дополнительно содержать другой анти-ВГВ агент.

Предложенные соединения и композиции можно использовать в способах лечения реципиента, инфицированного ВГВ, предупреждения инфекции ВГВ и снижения биологической активности инфекции ВГВ у реципиента. Указанные способы могут также включать совместное введение другого анти-ВГВ агента и совместное введение может быть одновременным или последовательным.

Настоящее изобретение будет лучше пониматься со ссылкой на следующие определения.

I. Определения.

Термин "независимо" в данном контексте означает, что указанная переменная, которую применяют независимо, варьируется независимо от одного применения к другому применению. Так, в соединении типа R"XYR", где R" "независимо является углеродом или азотом", оба R" могут представлять собой углерод, оба R" могут представлять собой азот или один R" может представлять собой углерод, а другой R" - азот.

В данном контексте термин "энантиомерно чистая" относится к композиции соединения, которая содержит по меньшей мере примерно 95% и предпочтительно примерно 97, 98, 99 или 100% одного энантиомера указанного соединения.

В данном контексте термин "по существу не содержит" или "по существу в отсутствие" относится к композиции соединения, которая содержит по меньшей мере от 85 до 90 мас.%, предпочтительно от 95 до 98 мас.% и еще более предпочтительно от 99 до 100 мас.% указанного энантиомера данного соединения. В предпочтительном варианте воплощения соединения, описанные в настоящем документе, по существу не содержат энантиомеров.

Аналогично термин "выделенная" относится к композиции соединения, которая содержит по меньшей мере от 85 до 90 мас.%, предпочтительно 95 до 98 мас.% и еще более предпочтительно от 99 до 100 мас.% указанного соединения, а остальное составляют другие химические соединения или энантиомеры.

В данном контексте термин "алкил", если не указано иное, относится к насыщенным неразветвленным, разветвленным или циклическим, первичным, вторичным или третичным углеводородам, включая замещенные и незамещенные алкильные группы. Алкильная группа может быть необязательно замещена любым фрагментом, который в остальном не препятствует реакции или который обеспечивает улучшение процесса, включая, но не ограничиваясь этим, галоген, галогеналкил, гидроксил, карбоксил, ацил, арил, ацилокси, amino, амидо, карбоксильные производные, алкиламино, диалкиламино, ариламино, алкокси, арилокси, нитро, циано, сульфоновую кислоту, тиол, имин, сульфонил, сульфанил, сульфинил, сульфоамид, сложный эфир, карбоновую кислоту, амид, фосфонил, фосфинил, фосфорил, фосфин, сложный тиоэфир, простой тиоэфир, галогенангидрид кислоты, ангидрид, оксим, гидразин, карбамат, фосфоновую кислоту, фосфонат, в незащищенной форме или при необходимости в защищенной форме, как известно специалистам в данной области техники, например, как описано в публикации Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, второе издание, 1991, включенной в настоящий документ посредством ссылки. В частности, включены CF₃ и CH₂CF₃.

В этом тексте при использовании термина C (алкильный диапазон) указанный термин независимо включает каждый член данного класса, как если бы он был указан специально и в отдельности. Термин "алкил" включает C₁₋₂₂алкильные фрагменты, и термин "низший алкил" включает C₁₋₆алкильные фрагменты. Специалистам в данной области техники понятно, что название соответствующего алкильного радикала образуется заменой суффикса "ан" на суффикс "ил".

В данном контексте "мостиковый алкил" относится к бицикло- или трициклоалкану, например 2:1:1 бициклогексану.

В данном контексте "спироалкил" относится к двум кольцам, которые соединены у одного (четвертичного) атома углерода.

Термин "алкенил" относится к ненасыщенному линейному или разветвленному углеводородному радикалу, если он содержит одну или более двойных связей. Алкенильная группа, описанная в настоящем документе, может быть необязательно замещена любым фрагментом, который не оказывает неблагоприятного влияния на ход реакции, включая, но не ограничиваясь этим, те, которые описаны для заместителей в алкильных фрагментах. Неограничивающие примеры алкенильных групп включают этилен, метилэтилен, изопропилиден, 1,2-этандиил, 1,1-этандиил, 1,3-пропандиил, 1,2-пропандиил, 1,3-бутандиил и 1,4-бутандиил.

Термин "алкинил" относится к ненасыщенному, ациклическому, линейному или разветвленному углеводородному радикалу, если он содержит одну или более тройных связей. Алкинильная группа может быть необязательно замещена любым фрагментом, который не оказывает неблагоприятного влияния на ход реакции, включая, но не ограничиваясь этим, те, которые описаны выше для алкильных фрагментов. Неограничивающие примеры подходящих алкинильных групп включают радикалы: этинил, пропинил, гидроксипропинил, бутин-1-ил, бутин-2-ил, пентин-1-ил, пентин-2-ил, 4-метоксипентин-2-ил, 3-метилбутин-1-ил, гексин-1-ил, гексин-2-ил и гексин-3-ил, 3,3-диметилбутин-1-ил.

Термин "алкиламино" или "ариламино" относится к аминогруппе, которая содержит один или два алкильных или арильных заместителя соответственно.

В данном контексте термин "защищенная", если не указано иное, относится к группе, которая присоединена к атому кислорода, азота или фосфора для предотвращения его дальнейшей реакции или для других целей. Специалистам в области органического синтеза известны многочисленные защитные группы для кислорода и азота, и они описаны, например, в публикации Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, *supra*.

Термин "арил" отдельно или в комбинации означает карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно, два или три кольца, причем указанные кольца могут быть соединены друг с другом как подвешенные фрагменты или могут быть конденсированными. Неограничивающие примеры арила включают фенил, бифенил или нафтил либо другие ароматические группы, которые остаются после удаления атома водорода из ароматического кольца. Термин "арил" включает замещенные и незамещенные фрагменты. Арильная группа может быть необязательно замещена любым фрагментом, который не оказывает неблагоприятного влияния на ход реакции, включая, но не ограничиваясь этим, те, которые описаны выше для алкильных фрагментов. Неограничивающие примеры замещенного арила включают гетероариламино, N-арил-N-алкиламино, N-гетероариламино-N-алкиламино, гетероаралкокси, ариламино, аралкиламино, арилтио, моноариламидосульфони́л, арилсульфонамидо, диариламидосульфони́л, моноариламидосульфони́л, арилсульфинил, арилсульфони́л, гетероарилтио, гетероарилсульфинил, гетероарилсульфони́л, ароил, гетероароил, аралканоил, гетероаралканоил, гидроксиаралкил, гидроксигетероаралкил, галогеналкоксиалкил, арил, аралкил, арилокси, аралкокси, арилоксиалкил, насыщенный гетероцикли́л, частично насыщенный гетероцикли́л, гетероарил, гетероарилокси, гетероарилоксиалкил, арилалки́л, гетероарилалки́л, арилалкени́л и гетероарилалкени́л, карбоаралкокси.

Термины "алкарил" или "алкиларил" относятся к алкильной группе с арильным заместителем. Термины "аралки́л" или "ариалалки́л" относятся к арильной группе с алкильным заместителем.

Термин "галоген" в данном контексте включает хлор, бром, йод и фтор.

Термин "аци́л" относится к сложному эфиру карбоновой кислоты, в котором некарбонильный фрагмент сложноэфирной группы выбран из группы, состоящей из неразветвленного, разветвленного или циклического алкила или низшего алкила, алкоксиалкила, включая, но не ограничиваясь этим, метоксиметил, аралки́л, включая, но не ограничиваясь этим, бензил, арилоксиалки́л, такой как феноксиметил, арил, включая, но не ограничиваясь этим, фенил, необязательно замещенный галогеном (F, Cl, Br или I), алкилом (включая, но не ограничиваясь этим, C₁, C₂, C₃ и C₄) или алкокси (включая, но не ограничиваясь этим, C₁, C₂, C₃ и C₄), сульфонатные сложные эфиры, такие как алкил- или аралки́лсульфони́л, включая, но не ограничиваясь этим, метансульфони́л, моно-, ди- или трифосфатный сложный эфир, три́л или монометокситри́л, замещенный бензил, триалки́лсили́л (например, диметил-трет-бутилсили́л) и дифени́лметилсили́л. Оптимально арильные группы в сложных эфирах содержат фенильную группу. Термин "низший аци́л" относится к ацильной группе, в которой некарбонильный фрагмент является нижшим алкилом.

Термины "алкокси" и "алкоксиалки́л" включают линейные или разветвленные оксисодержащие радикалы, имеющие алкильные фрагменты, такие как метокси-радика́л. Термин "алкоксиалки́л" также включает алкильные радикалы, содержащие один или более алкокси-радика́лов, присоединенных к алкильному радикалу, т.е. с образованием моноалкоксиалкильных и диалкоксиалкильных радикалов. "Алкокси" радикалы могут быть дополнительно замещены одним или более атомами галогена, такими как фтор, хлор или бром, с образованием "галогеналкокси" радикалов. Примеры таких радикалов включают фторметокси, хлорметокси, трифторметокси, дифторметокси, трифторэтокси, фторэтокси, тетрафторэтокси, пентафторэтокси и фторпропокси.

Термин "алкиламино" означает "моноалкиламино" и "диалкиламино", содержащий один или два алкильных радикала соответственно, присоединенных к амино-радикалу. Термин "ариламино" означает "моноариламино" и "диариламино", содержащий один или два арильных радикала соответственно, присоединенных к амино-радикалу. Термин "аралкиламино" включает аралкильные радикалы, присоединенные к амино-радикалу. Термин "аралкиламино" означает "моноаралкиламино" и "диаралкиламино", содержащий один или два аралкильных радикала соответственно, присоединенных к амино-радикалу. Термин "аралкиламино" дополнительно означает "моноаралки́л-моноалкиламино", содержащий один аралкильный радикал и один алкильный радикал, присоединенные к амино-радикалу.

В данном контексте термин "гетероатом" относится к атому кислорода, серы, азота и фосфора.

В данном контексте термины "гетероарил" или "гетероароматический" относятся к ароматической системе, которая содержит по меньшей мере один атом серы, кислорода, азота или фосфора в ароматическом кольце.

Термин "гетероциклический", "гетероцикли́л" и "циклогетероалки́л" относится к неароматической циклической группе, в которой существует по меньшей мере один гетероатом, такой как кислород, сера, азот или фосфор, в указанном кольце.

Неограничивающие примеры гетероарильных и гетероциклических групп включают фурил, фуранил, пиридил, пиримидил, тиенил, изотиазолил, имидазолил, тетразолил, пиазинил, бензофуранил, бен-

зотиофенил, хинолил, изохинолил, бензотиенил, изобензофурил, пиразолил, индолил, изоиндолил, бензимидазолил, пуринил, карбазолил, оксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изоксазолил, пирролил, хиназолил, циннолинил, фталазинил, ксантинил, гипоксантинил, тиофен, фуран, пиррол, изопиррол, пиразол, имидазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, пиримидин или пиридазин и птеридинил, азиридины, тиазол, изотиазол, 1,2,3-оксадиазол, тиазин, пиридин, пиразин, пиперазин, пирролидин, оксазираны, феназин, фенотиазин, морфолинил, пиразолил, пиридазинил, пиразинил, хиноксалинил, ксантинил, гипоксантинил, птеридинил, 5-азацитидинил, 5-азаурацилил, триазолопиридинил, имидазолопиридинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, аденин, N⁶-алкилпурины, N⁶-бензилпурин, N⁶-галогенпурин, N⁶-винилпурин, N⁶-ацетиленпурин, N⁶-ацилпурин, N⁶-гидроксиалкилпурин, N⁶-тиоалкилпурин, тимин, цитозин, 6-азапиримидин, 2-меркаптопиримидин, урацил, N⁶-алкилпиримидины, N⁶-бензилпиримидины, N⁶-галогенпиримидины, N⁶-винилпиримидин, N⁶-ацетиленпиримидин, N⁶-ацилпиримидин, N⁶-гидроксиалкилпурин, N⁶-тиоалкилпурин и изоксазолил. Гетероароматическая группа может быть необязательно замещена, как описано выше для арила. Гетероциклическая или гетероароматическая группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, галогеналкила, алкила, алкокси, гидроксид, карбоксильных производных, амидо, amino, алкиламино и диалкиламино. Гетероароматическая система может быть частично или полностью гидрирована при необходимости. В качестве неограничивающего примера, вместо пиридина можно использовать дигидропиридин. Функциональные кислородные и азотные группы в указанной гетероциклической или гетероарильной группе могут быть защищены, если это необходимо или желательно. Подходящие защитные группы хорошо известны специалистам в данной области техники и включают триметилсилил, диметилгексилсилил, трет-бутилдиметилсилил и трет-бутилдифенилсилил, тритил или замещенный тритил, алкильные группы, ацильные группы, такие как ацетил и пропионил, метансульфонил и п-толуолсульфонил. Гетероциклическая или гетероароматическая группа может быть замещена любым фрагментом, который не оказывает неблагоприятного влияния на ход реакции, включая, но не ограничиваясь этим, те, которые описаны выше для арила.

Термин "реципиент" в данном контексте относится к одноклеточному или многоклеточному организму, в котором может реплицироваться вирус, включая, но не ограничиваясь этим, клеточные линии и животных и предпочтительно людей. Альтернативно реципиент может нести часть вирусного генома, репликацию или функцию которого можно изменять с помощью соединений согласно настоящему изобретению. Термин "реципиент", в частности, относится к инфицированным клеткам, к клеткам, трансфицированным полным вирусным геномом или частью вирусного генома, и к животным, в частности приматам (включая, но не ограничиваясь этим, шимпанзе) и людям. В большинстве животных применений по данному изобретению реципиентом является человек. Однако для некоторых показаний в настоящем изобретении в явном виде предусмотрено ветеринарное применение (например, для применения при лечении шимпанзе).

Термин "пептид" относится к природному или синтетическому соединению, содержащему от двух до ста аминокислот, связанных через карбоксильную группу одной аминокислоты и аминогруппу другой аминокислоты.

Термин "фармацевтически приемлемая соль или пролекарство" в тексте настоящего документа использован для описания любой фармацевтически приемлемой формы (такой как сложный эфир) соединения, которая при введении пациенту обеспечивает данное соединение. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот. Подходящие соли включают соли, полученные из щелочных металлов, таких как калий и натрий, щелочноземельных металлов, таких как кальций и магний, из множества других кислот, хорошо известных в области фармацевтики.

Термин "фармацевтически приемлемая соль или пролекарство" в тексте настоящего описания использован для описания любой фармацевтически приемлемой формы (такой как сложный эфир) соединения, которая при введении пациенту обеспечивает данное соединение. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот. Подходящие соли включают соли, полученные из щелочных металлов, таких как калий и натрий, щелочноземельных металлов, таких как кальций и магний, из множества других кислот, хорошо известных в области фармацевтики. Фармацевтически приемлемые пролекарства относятся к соединениям, которые метаболизируются, например подвергаются гидролизу или окислению, в организме реципиента с образованием соединения согласно настоящему изобретению. Типичные примеры пролекарств включают соединения, которые содержат биологически подвижные защитные группы у функциональных фрагментов активного соединения. Пролекарства включают соединения, которые могут подвергаться окислению, восстановлению, аминированию, дезаминированию, гидроксильрованию, дегидроксильрованию, гидролизу, дегидролизу, алкилированию, деалкилированию, ацилированию, деацилированию, фосфорилированию или дефосфорилированию с образованием активного соединения. Пролекарственные формы соединений по данному изобретению могут обладать противовирусной активностью, могут метаболизироваться с образованием соединения, которое проявляет такую активность, или могут иметь место оба варианта.

II. Активные соединения.

Вирус гепатита В (ВГВ) является оболочечным вирусом с частично двухцепочечной ДНК (дцДНК) семейства гепаднавирусов (Hepadnaviridae). Его геном содержит 4 перекрывающиеся рамки считывания: прекодовый/кодовый ген; ген полимеразы; гены L, M и S, которые кодируют 3 белка оболочки; и ген X.

При инфицировании геном частично двухцепочечной ДНК (релаксированной кольцевой ДНК; ркДНК) превращается в ковалентнонепрерывную кольцевую ДНК (кнкДНК) в ядре клетки реципиента и происходит транскрипция вирусных мРНК. После инкапсидирования прегеномная РНК (пгРНК), которая также кодирует кодовый белок и Pol, служит в качестве матрицы для обратной транскрипции, которая регенерирует геном частичной дцДНК (ркДНК) в нуклеокапсиде.

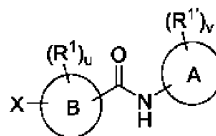
После инфекций гепатита В кнкДНК может сохраняться в клетках печени после клинического лечения, и может активироваться повторно. Относительное количество присутствующей кнкДНК является показателем лечения ВГВ (Bourne et al. (January 2007), "Quantitative analysis of ВГВ кнкДНК from clinical specimens: correlation with clinical and virological response during antiviral therapy". Journal of Viral Hepatitis", 14(1):56-63).

Капсид является белковой оболочкой вируса и содержит олигомерные структурные субъединицы, состоящие из белков, называемых протомерами. Наблюдаемые 3-мерные морфологические субъединицы, которые могут соответствовать или не соответствовать отдельным белкам, называют капсомерами. В капсидной оболочке содержится генетический материал вируса.

In vivo капсиды ВГВ собираются вокруг комплекса РНК и обратной транскриптазы. Сборка капсид необходима для обратной транскрипции прегенома РНК в зрелую форму ДНК. В ВГВ доминантная форма капсида состоит из 120 копий димера капсидного белка. Даже незначительные мутации капсидного белка могут оказывать существенное влияние на жизнеспособность вирусного потомства.

Большинство соединений, описанных в настоящем документе, являются активными в качестве ингибиторов сборки капсида. Ингибирование сборки капсида может снижать содержание кнкДНК, главного источника ВГВ, и также может уменьшать содержание ДНК, HBeAg и HBsAg ВГВ.

В одном варианте воплощения предложенные соединения имеют следующую формулу:



(I)

или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

где А является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; C₄₋₁₄бициклическим кольцом, алкилгетероариллом или алкилариллом;

В является шести- или семичленным кольцом, или шести- или семичленным мостиковым или спиро конденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; четырехчленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, или C₄₋₁₄бициклическим кольцом,

если R¹ и R^{1'} присоединены к атому углерода, они независимо являются водородом, галогеном (включая F, Cl, Br и I), CF₃, SF₅, гидроксильной, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенилом, циано, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆алкоксиалкилом, алкоксикарбониллом, алкоксикарбонилалкилом, C₁₋₆алкилом, арилалкоксикарбониллом, карбокси, C₁₋₆галогеналкилом, гетероциклиалкилом или C₁₋₆гидроксиалкилом;

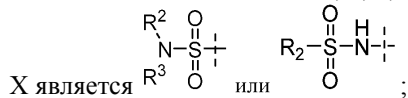
если R¹ и R^{1'} присоединены к атому азота, они независимо являются водородом, C₂₋₆алкокси, C₃₋₆алкоксиалкилом, C₂₋₆алкенилом, алкоксикарбониллом, карбонилалкилом, карбонилариллом, C₁₋₆алкилом, гетероциклиалкилом, C₂₋₆гидроксиалкилом или S(O)₂R';

каждый R' независимо является H, C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆циклоалкилом, арилом, гетероариллом, алкилариллом или арилалкилом, или, если два R' расположены у одного и того же атома азота, они могут вместе образовывать C₃₋₆кольцо, необязательно содержащее гетероатом N, O или S;

группы R' могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, которые независимо являются галогеном, C₁₋₆галогеналкилом, C₁₋₆гидроксиалкилом, гидроксильной, карбоксильной, ацилом, арилом, ацилокси, амино, амидо, карбоксильными производными, алкиламино, диалкиламино, ариламином, алкокси, алкоксиалкилом, арилокси, нитро, циано, сульфоновой кислотой, тиолом, имином, сульфонилом, сульфанилом, сульфенилом, сульфоамидом, сложным эфиром, карбоновой кислотой, амидом, фосфонилом, фосфинилом, фосфорилом, фосфином, сложным тиоэфиром, простым тиоэфиром, галогенангидридом кислоты, ангидридом, оксимом, гидразином, карбаматом, фосфоновой кислотой или фосфонатом, в незащищенной форме или, при необходимости, в защищенной форме, как известно специали-

стам в данной области техники, например, как описано в публикации Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, второе издание, 1991, включенной в настоящий документ посредством ссылки;

и и v независимо являются 0, 1, 2, 3, 4 или 5;



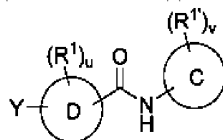
R³ является H, C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₆алкенилом или C₂₋₆алкинилом;

R² является C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₈алкоксиалкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, арилом, таким как фенил, гетероарилом, включая шестичленные гетероароматические кольца, содержащие один, два или три атома азота, и пятичленные гетероароматические кольца, содержащие один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, алкиларилом, арилалкилом, шестичленным кольцом или шестичленным мостиковым или спиро конденсированным кольцом, содержащее ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, семичленное мостиковое или спиро конденсированное кольцо, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; четырехчленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; циклоалкилом, алкилгетероарилом или алкиларилом;

R² необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо является галогеном (включая F, Cl, Br и I), CF₃, SF₅, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆алкоксиалкилом, алкоксикарбонилем, алкоксикарбонилалкилом, C₁₋₆алкилом, арилалкоксикарбонилем, карбокси, C₁₋₆галогеналкилом, гетероциклиалкилом или C₁₋₆гидроксиалкилом; или замещен арилом, замещенным арилом, гетероарилом или замещенным гетероарилом, где заместители у замещенного арила и замещенного гетероарила выбраны из группы, состоящей из галогена, SF₅, CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C(O)R', C₁₋₆алкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила и C₁₋₆алкила.

R² и R³ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 6-10-членное бициклическое или мостиковое кольцо, 3-8-членное насыщенное кольцо или 5-членное ненасыщенное кольцо; указанные бициклические, мостиковые, насыщенные и ненасыщенные кольца необязательно содержат один или более дополнительных гетероатомов, каждый из которых независимо является O, S или N, и являются необязательно замещенными одним или более заместителями, каждый из которых независимо является галогеном (включая F, Cl, Br, I), CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆алкоксиалкилом, алкоксикарбонилем, алкоксикарбонилалкилом, C₁₋₆алкилом, арилалкоксикарбонилем, карбокси, C₁₋₆галогеналкилом, гетероциклиалкилом или C₁₋₆гидроксиалкилом.

Во втором варианте воплощения предложенные соединения имеют следующую формулу:



(II)

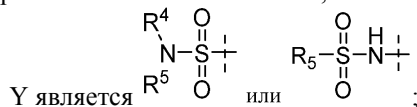
или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

где R¹ и R^{1'} являются такими, как определено в отношении формулы I,

и и v независимо являются 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

C является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; C₄₋₁₄бициклическим кольцом, алкиларилом или алкилгетероарилом;

D является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, или C₄₋₁₄бициклическим кольцом,

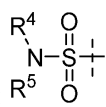


R⁴ является H или C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом; в одном варианте воплощения R⁴ является C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, причем в одном варианте воплощения, если C является фенилом, D не является фенилом или 5-членным кольцевым гетероарилом, и в другом варианте воплощения,

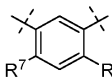
если C является фенилом и D является фенилом или 5-членным кольцевым гетероарилом, то R⁵ не является алкиларилом, алкенилом или шестичленным мостиковым кольцом;

R^5 является алкиларилом, арилалкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{2-6} алкинилом, арилом, таким как фенил, гетероарилом, включая шестичленные гетероароматические кольца, содержащие один, два или три атома азота, и пятичленные гетероароматические кольца, содержащие один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; и шестичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; в одном варианте воплощения R^5 является алкиларилом, арилалкилом, фенилом, пяти- или шестичленным гетероарилом или шестичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S;

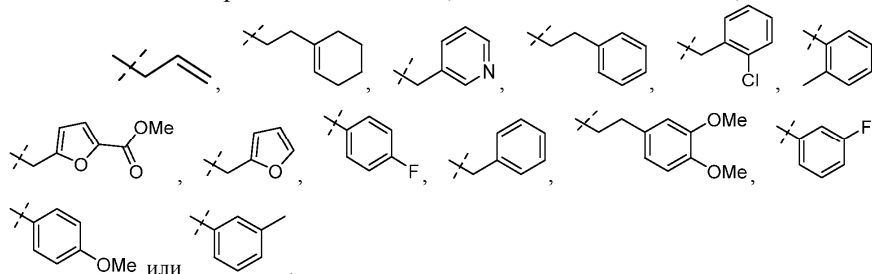
R^5 необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо является галогеном (включая F, Cl, Br и I), CF_3 , SF_5 , гидроксид, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано, азида, C_{2-6} алкинилом, C_{3-6} алкоксиалкилом, алкоксикарбонилалкилом, C_{1-6} алкилом, циклоалкилом, арилалкоксикарбонилалкилом, карбокси, C_{1-6} галогеналкилом, гетероциклизалкилом или C_{1-6} гидроксиалкилом; или замещен арилом, замещенным арилом, гетероарилом или замещенным гетероарилом, где заместители у замещенного арила и замещенного гетероарила выбраны из группы, состоящей из галогена, SF_5 , CF_3 , гидроксид, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $C(O)R'$, C_{1-6} алкокси, циано, азида, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила и C_{1-6} алкила;

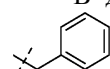


или если Y является R^5 , то R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-4-членное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо является галогеном (включая F, Cl, Br, I), CF_3 , гидроксид, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, C_{1-6} алкокси, циано, азида, C_{2-6} алкинилом, C_{3-6} алкоксиалкилом, алкоксикарбонилалкилом, C_{1-6} алкилом, арилалкоксикарбонилалкилом, карбокси, C_{1-6} галогеналкилом, гетероциклизалкилом или C_{1-6} гидроксиалкилом.

В одном варианте воплощения соединений формулы II D является R^7 , где R^6 является H, Cl, F или Br, и R^7 является H, метилом, F или Cl.

В одном аспекте данного варианта воплощения, если Y является R^5 , то R^5 не является 



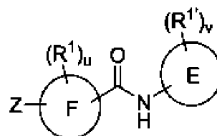
В другом аспекте данного варианта воплощения, если R^4 является этилом, то R^5 не является 

В одном варианте воплощения соединений формулы II C является шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; C_{4-14} бициклическим кольцом, алкиларилом или алкилгетероарилом.

В одном варианте воплощения соединений формулы II D является C_{4-14} бициклическим кольцом.

В другом варианте воплощения соединений формулы II R^5 является арилалкилом, C_{2-6} алкинилом, арилом, таким как фенил, гетероарилом, включая шестичленные гетероароматические кольца, содержащие один, два или три атома азота, и пятичленные гетероароматические кольца, содержащие один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; и шестичленным спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S.

В третьем варианте воплощения предложенные соединения имеют следующую формулу:

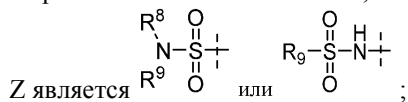


(III)

или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,
где R^1 и $R^{1'}$ являются такими, как определено в отношении формулы I,
и u и v независимо являются 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

E является шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо является N, O или S; C_{4-14} бициклическим кольцом, алкилгетероариллом или алкилариллом;

F является пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, или C_{4-14} бициклическим кольцом,



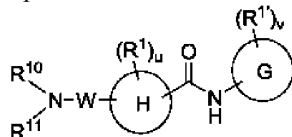
R^8 является H, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{2-6} алкенилом или C_{2-6} алкинилом;

R^9 является C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{2-8} алкоксиалкилом, шестичленным кольцом или шестичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, семичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; четырехчленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, или трехчленным кольцом;

R^9 необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо является галогеном (включая F, Cl, Br и I), CF_3 , SF_5 , гидроксиль, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано, азидо, C_{2-6} алкинилом, C_{3-6} алкоксиалкилом, алкоксикарбониллом, алкоксикарбонилалкилом, C_{1-6} алкилом, циклоалкилом, арилалкоксикарбониллом, карбокси, C_{1-6} галогеналкилом, гетероциклилалкилом, C_{1-6} гидроксиалкил; или замещен арилом, замещенным арилом, гетероариллом или замещенным гетероариллом, где заместители у замещенного арила и замещенного гетероарила выбраны из группы, состоящей из галогена, SF_5 , CF_3 , гидроксиль, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $C(O)R'$, C_{1-6} алкокси, циано, азидо, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила и C_{1-6} алкила.

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 6-10-членное бициклическое или мостиковое кольцо или 3-8-членное насыщенное кольцо; указанный бициклический, мостиковый и насыщенный кольцевой фрагмент необязательно содержит один или более дополнительных гетероатомов, которые независимо являются O, S или N, и необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо является галогеном (включая F, Cl, Br и I), CF_3 , гидроксиль, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, C_{1-6} алкокси, циано, азидо, C_{2-6} алкинилом, C_{3-6} алкоксиалкилом, алкоксикарбониллом, алкоксикарбонилалкилом, C_{1-6} алкилом, арилалкоксикарбониллом, карбокси, C_{1-6} галогеналкилом, гетероциклилалкилом или C_{1-6} гидроксиалкилом.

В четвертом варианте воплощения предложенные соединения имеют следующую формулу:



(IV)

или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

где G является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; C_{4-14} бициклическим кольцом, алкилгетероариллом или алкилариллом;

H является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, шестичленным неароматическим кольцом, необязательно содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; или C_{4-14} бициклическим кольцом;

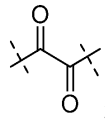
если R^1 и $R^{1'}$ присоединены к атому углерода, они независимо являются водородом, галогеном (включая F, Cl, Br и I), CF_3 , SF_5 , гидроксиль, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, C_{1-6} алкокси, циано, C_{2-6} алкинилом, C_{3-6} алкоксиалкилом, алкоксикарбониллом, алкоксикарбонилалкилом, C_{1-6} алкилом, арилалкоксикарбониллом, карбокси, C_{1-6} галогеналкилом, гетероциклилалкилом или C_{1-6} гидроксиалкилом;

если R^1 и $R^{1'}$ присоединены к атому азота, они независимо являются водородом, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} алкоксиалкилом, алкоксикарбониллом, карбонилалкилом, карбонилариллом, C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкинилом, гетероциклилалкилом, C_{1-6} гидроксиалкилом или $S(O)_2R'$;

каждый R' независимо является H, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенилом, C_{2-6} алкинилом, C_{3-6} циклоалкилом, арилом, гетероариллом, алкилариллом или арилалкилом, или если два R' расположены у одного и того же атома азота, они могут вместе образовывать C_{3-6} алкильное кольцо, не-

обязательно содержащее N, O или S; где

группы R' могут быть замещены одним или более заместителями, описанными выше, например C₁₋₆гидроксиалкил, аминоалкил и алкоксиалкил; u и v независимо являются 0, 1, 2, 3, 4 или 5;



W является

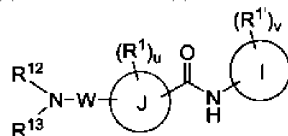
R¹⁰ является H, C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₆алкенилом или C₂₋₆алкинилом;

R¹¹ является C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₈алкоксиалкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, арилом, гетероарилом, алкиларилом, арилалкилом, фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, шестичленным кольцом или шестичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, семичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; четырехчленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; трехчленным кольцом, алкилгетероарилом или алкиларилом;

где R¹¹ необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена (включая F, Cl, Br и I), SF₅, CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, C₂₋₆алкенила, циано, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила, C₁₋₆алкила, арилалкоксикарбонила, карбокси, C₁₋₆галогеналкила, гетероциклиалкила, C₁₋₆гидроксиалкила, арила, замещенного арила, гетероарила и замещенного гетероарила, где заместители у замещенного арила и замещенного гетероарила выбраны из группы, состоящей из галогена, SF₅, CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C(O)R', C₁₋₆алкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила и C₁₋₆алкила; или

R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 6-10-членное бициклическое или мостиковое кольцо или 3-8-членное насыщенное кольцо; указанный бициклический, мостиковый или насыщенный кольцевой фрагмент необязательно содержит один или более дополнительных гетероатомов, которые независимо являются O, S или N, и необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо является галогеном (включая F, Cl, Br и I), CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆алкоксиалкилом, алкоксикарбониллом, алкоксикарбонилалкилом, C₁₋₆алкилом, арилалкоксикарбониллом, карбокси, C₁₋₆галогеналкилом, гетероциклиалкилом или C₁₋₆гидроксиалкилом.

В пятом варианте воплощения предложенные соединения имеют следующую формулу:



(V)

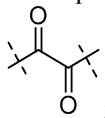
или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,

где R¹ и R^{1'} являются такими, как определено в отношении формулы I,

u и v независимо являются 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

I является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, C₄₋₁₄бициклическим кольцом; алкилгетероарилом или алкиларилом;

J является пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, шести- или семичленным кольцом, или шести- или семичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; или четырехчленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S,



W является

R¹² является H, C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₆алкенилом или C₂₋₆алкинилом;

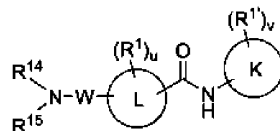
R¹³ является C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, арилом, включая фенил, гетероарилом, включая шестичленные гетероароматические кольца, содержащие один, два или три атома азота, и пятичленные гете-

роароматические кольца, содержащие один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; алкиларилом, арилалкилом, C₄₋₁₄бициклическим кольцом; шестичленным мостиковым или спиро-конденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S,

R¹³ необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, галогена (F, Cl, Br, I), CF₃, SF₅, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C(O)R', C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, циано, азидо, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила, C₁₋₆алкила, циклоалкила, арилалкоксикарбонила, карбоксила, галогеналкила, гетероциклилалкила и C₁₋₆гидроксиалкила; или необязательно замещен арилом, замещенным арилом, гетероарилом или замещенным гетероарилом, где заместители у замещенного арила и замещенного гетероарила выбраны из группы, состоящей из галогена, CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C(O)R', C₁₋₆алкокси, циано, азидо, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила и C₁₋₆алкила;

или R¹² и R¹³ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-4-членное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена (F, Cl, Br, I), CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, циано, азидо, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила, C₁₋₆алкила, арилалкоксикарбонила, карбокси, C₁₋₆галогеналкила, гетероциклилалкила и C₁₋₆гидроксиалкила.

В шестом варианте воплощения предложенные соединения имеют следующую формулу:

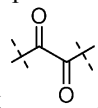


(VI)

или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где R¹ и R^{1'} являются такими, как определено в отношении формулы I, и v независимо являются 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

K является шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; C₄₋₁₄бициклическим кольцом, алкилгетероарилом или алкиларилом;

L является пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, шести- или семичленным кольцом, или шести- или семичленным мостиковым или спиро-конденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; четырехчленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, или C₄₋₁₄бициклическим кольцом,



W является

R¹⁴ является H, C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₆алкенилом или C₂₋₆алкинилом;

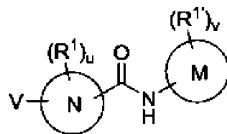
R¹⁵ является C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₈алкоксиалкилом, шестичленным кольцом или шестичленным мостиковым или спиро-конденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, семичленным мостиковым или спиро-конденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; четырехчленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S;

R¹⁵ необязательно замещен одним или более заместителями, которые независимо являются галогеном (F, Cl, Br, I), SF₅, CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, циано, азидо, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₆алкоксиалкилом, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкилом, C₁₋₆алкилом, циклоалкилом, арилалкоксикарбонил, карбокси, C₁₋₆галогеналкилом, гетероциклилалкилом и C₁₋₆гидроксиалкилом; или замещен арилом, замещенным арилом, гетероарилом или замещенным гетероарилом, где заместители у замещенного арила и замещенного гетероарила выбраны из группы, состоящей из галогена, SF₅, CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C(O)R', C₁₋₆алкокси, циано, азидо, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила и C₁₋₆алкила, или

R¹⁴ и R¹⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 6-10-членное бициклическое или мостиковое кольцо или 3-8-членное насыщенное кольцо; указанный бициклический, мостиковый и насыщенный кольцевой фрагмент необязательно содержит один или более дополнительных гетероатомов, которые независимо являются O, S или N, и необязательно замещен одним или более

заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена (включая F, Cl, Br и I), CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила, C₁₋₆алкила, арилалкоксикарбонила, карбокси, C₁₋₆галогеналкила, гетероциклилалкила и C₁₋₆гидроксиалкила.

В седьмом варианте воплощения предложенные соединения имеют следующую формулу:

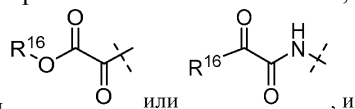


(VII)

или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,
где R¹ и R^{1'} являются такими, как определено в отношении формулы I;
и u и v независимо являются 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

M является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, C₄₋₁₄бициклическим кольцом, алкилгетероариллом или алкилариллом;

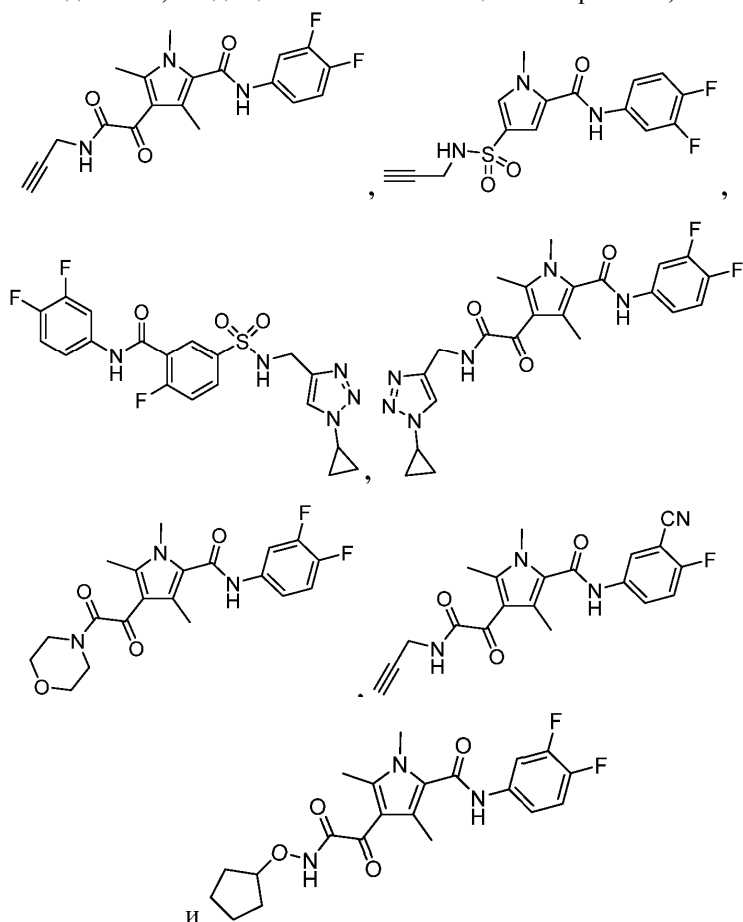
N является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, шести- или семичленным кольцом, или шести- или семичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; четырехчленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; или C₄₋₁₄бициклическим кольцом;



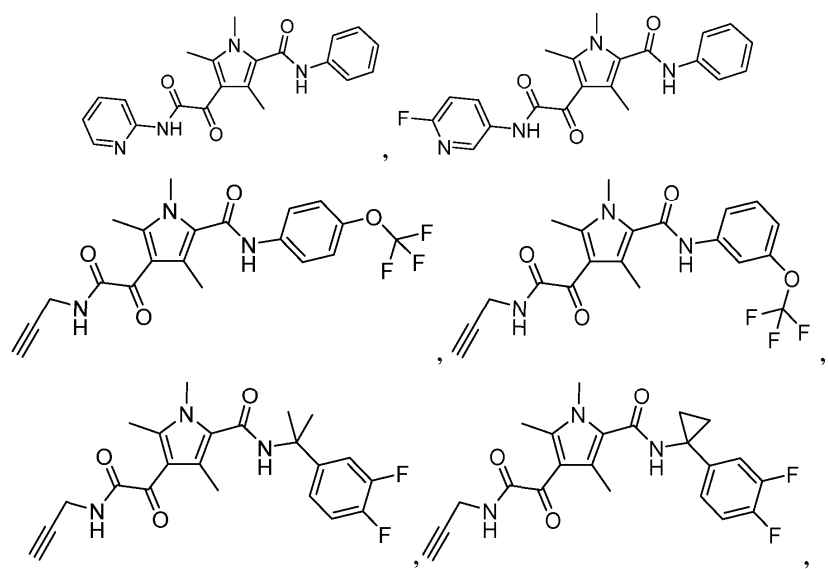
V является

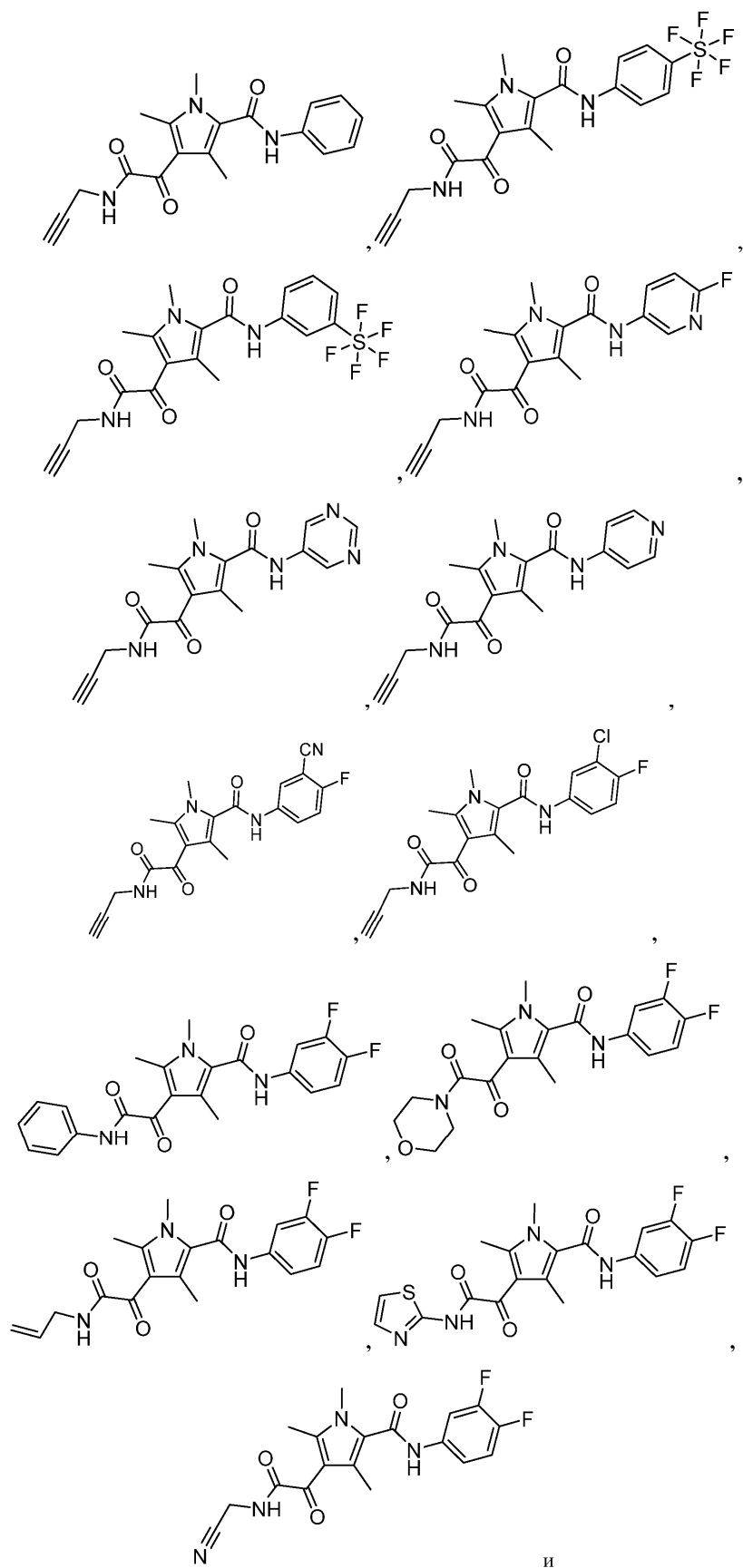
R¹⁶ является C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₂₋₈алкоксиалкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, ариллом, таким как фенил, гетероариллом, таким как шестичленное гетероароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота, или пятичленное гетероароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S; шестичленным кольцом или шестичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S, пятичленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; четырехчленным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S; алкилариллом, арилалкилом, алкилгетероариллом или алкилариллом, где R¹⁶ обязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена (включая F, Cl, Br и I), SF₅, CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, C₂₋₆алкенила, циано, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила, C₁₋₆алкила, арилалкоксикарбонила, карбокси, C₁₋₆галогеналкила, гетероциклилалкила, C₁₋₆гидроксиалкила, арила, замещенного арила, гетероарила и замещенного гетероарила, где заместители у замещенного арила и замещенного гетероарила выбраны из группы, состоящей из галогена, SF₅, CF₃, гидроксид, N(R')S(O)₂R', S(O)₂R', S(O)₂N(R')₂, C(O)R', C₁₋₆алкокси, циано, азида, C₂₋₆алкинила, C₃₋₆алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила и C₁₋₆алкила.

Иллюстративные соединения, входящие в объем настоящего изобретения, включают следующие:

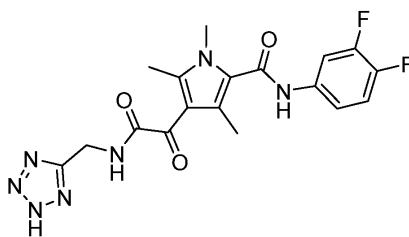


и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Иллюстративные соединения также включают:

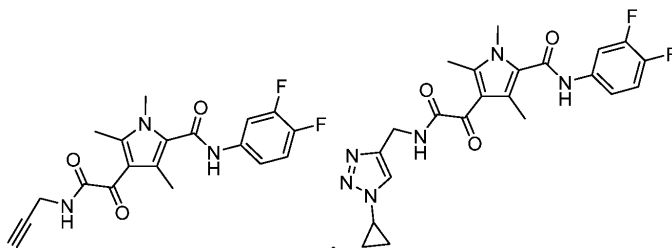




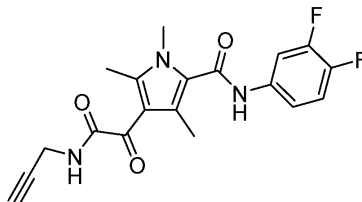
и



и их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства. Особенно предпочтительные соединения включают:



или их фармацевтически приемлемую соль или пролекарство. Особенно предпочтительное соединение имеет формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

III. Стереои́зомерия и полиморфизм.

Описываемые здесь соединения могут иметь ассиметрический центр и находиться в виде рацематов, рацемических смесей, отдельных диастереомеров или энантиомеров с включением в настоящее изобретение всех изомерных форм. Соединения настоящего изобретения, имеющие хиральный центр, могут существовать и быть выделенными в оптически активной и в рацемической формах. Некоторые соединения могут проявлять полиморфизм. Настоящее изобретение охватывает рацемические, оптически активные, полиморфные или стереоизомерные формы или их смеси, соединения изобретения, которые обладают полезными свойствами, описываемыми здесь. Оптически активные формы могут быть приготовлены путем, например, разделения рацемической формы путем техник рекристаллизации, путем синтеза из оптически активного сырья, путем хирального синтеза или путем хроматографического разделения с использованием хиральной стационарной фазы или путем ферментного расщепления. Можно очистить соответствующее соединение, затем получить соединение с образованием описываемых здесь соединений или очистить сами соединения.

Оптически активные формы соединений могут быть приготовлены с использованием любого известного в области техники способа, включая, но не ограничиваясь, разделением рацемической формы путем техник рекристаллизации, синтезом из оптически активного сырья, хиральным синтезом или хроматографическим разделением с использованием хиральной стационарной фазы.

Примеры способов получения оптически активных материалов включают по меньшей мере следующее:

i) физическое разделение кристаллов - техника, согласно которой макроскопические кристаллы отдельных энантиомеров разделяют вручную; эта техника может быть использована, если существуют кристаллы отдельных энантиомеров, т.е. материал является конгломератом и кристаллы визуально обособлены;

ii) техника одновременной кристаллизации - техника, согласно которой отдельные энантиомеры раздельно кристаллизуются из раствора рацемата, возможна только если последний является конгломератом в твердом состоянии;

iii) ферментативные разделения - техника посредством частичного или полного разделения рацемата за счет различных скоростей реакции для энантиомеров с ферментом;

iv) ферментативный ассиметрический синтез - техника синтеза согласно которой, по меньшей мере один этап синтеза использует ферментативную реакцию для получения энантиометрически чистого или обогащенного синтетического предшественника искомого энантиомера;

v) химически ассиметрический синтез - техника синтеза, где искомый энантиомер синтезируется из ахирального предшественника в условиях, обеспечивающих ассиметрию (т.е. хиральность) в продукте, что может быть достигнуто при использовании хиральных катализаторов или хиральных вспомога-

ных веществ;

vi) диастереомерные разделения - техника, при которой рацемическое соединение реагирует с энантиометрически чистым реагентом (хиральное вспомогательное вещество), которое конвертирует отдельные энантиомеры в диастереомеры; полученные в результате диастереомеры затем разделяются при помощи хроматографии или кристаллизации благодаря их теперь более отчетливым структурным отличиям, и позже хиральное вспомогательное вещество удаляется для получения искомого энантиомера;

vii) ассиметрические превращения первого и второго порядка - техника, согласно которой диастереомеры из рацемата уравниваются для получения перевеса в растворе диастереомера из искомого энантиомера или где предпочтительная кристаллизация диастереомера из искомого энантиомера нарушает равновесие таким образом, что в конечном итоге в принципе весь материал конвертируется в кристаллический диастереомер из искомого энантиомера; искомым энантиомером затем выделяется из диастереомера;

viii) кинетические разделения - эта техника относится к частичному или полному разделению рацемата (или дальнейшему разделению частично разделенного соединения) при помощи неравных скоростей реакций энантиомеров с хиральным, не рацемическим реагентом или катализатором в кинетических условиях;

ix) энантиоспецифический синтез из не рацемических предшественников - техника синтеза, где искомым энантиомером получают их нехирального исходного сырья и где на протяжении синтеза стереохимическая целостность не нарушена или нарушена только минимально;

x) хиральная жидкостная хроматография - техника, согласно которой энантиомеры рацемата разделяются в жидкой мобильной фазе при помощи своих различающихся взаимодействий со стационарной фазой (включая, но не ограничиваясь, посредством хиральной ВЭЖХ); стационарная фаза может быть приготовлена из хирального материала или мобильная фаза может содержать дополнительный хиральный материал для того, чтобы вызывать различающиеся взаимодействия;

xi) хиральная газовая хроматография - техника, согласно которой рацемат испаряется и энантиомеры разделяются при помощи своих различающихся взаимодействий в газовой мобильной фазе с колонкой, содержащей фиксированную не-рацемическую хиральную абсорбирующую фазу;

xii) экстракция хиральными растворителями - техника, при которой энантиомеры разделяются при помощи предпочтительного растворения одного энантиомера в конкретном хиральном растворителе;

xiii) транспорт через хиральные мембраны - техника, согласно которой рацемат размещается в контакте с тонким мембранным барьером; барьер, как правило, разделяет две смешивающиеся жидкости, одна жидкость содержит рацемат, а движущая сила, такая как разница концентраций или давления, вызывает предпочтительный транспорт через мембранный барьер; разделение происходит в результате не-рацемической хиральной природы мембраны, что позволяет проходить только одному энантиомеру рацемата; в одном варианте воплощения используется хиральная хроматография, включая, но не ограничиваясь хроматографией со псевдодвижущимся слоем; широкий спектр хиральных стационарных фаз коммерчески доступен.

IV. Солевые или пролекарственные составы.

В случаях когда соединения достаточно щелочные или кислые чтобы образовывать стабильные нетоксические кислые или основные соли, может быть уместным введение соединения в качестве фармацевтически приемлемой соли. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются органические кислоты, которые формируют физиологически приемлемый анион, например, тосилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тартрат, сукцинат, бензоат, аскорбат, α -кетоглутарат и α -глицерофосфат. Также могут образовываться подходящие неорганические соли, включая, но не ограничиваясь сульфатными, нитратными, бикарбонатными и карбонатными солями. Для определенных трансдермальных применений может быть предпочтительным использование солей жирных кислот соединений, описываемых здесь. Соли жирных кислот могут способствовать проникновению в роговой слой эпидермиса. Примеры подходящих солей включают соли соединения со стеариновой кислотой, олеиновой кислотой, линолевой кислотой, пальмитиновой кислотой, каприловой кислотой и каприновой кислотой.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с использованием стандартных методик, хорошо известных в области техники, например, посредством реакции достаточно щелочного соединения, такого как амин, с подходящей кислотой, предоставляющей физиологически приемлемый анион. В тех случаях, когда соединение включает множественные аминогруппы, соли могут быть образованы с любым количеством аминогрупп. Также могут быть образованы соли щелочных металлов (например, натрия, калия или лития) или щелочноземельных металлов (например, кальция).

Пролекарство является фармакологической субстанцией, которая вводится в неактивной (или значительно менее активной) форме и впоследствии метаболизируется *in vivo* в активный метаболит. Доставка большего количества препарата к желаемой цели при более низкой дозе часто является обоснованием, стоящим в основе применения пролекарства, и часто оно относится к лучшим свойствам абсорбции, распределения, метаболизма и/или экскреции (ADME). Пролекарства обычно разрабатываются с целью улучшить пероральную биодоступность, при этом слабая абсорбция из желудочно-кишечного тракта обычно является лимитирующим фактором. К тому же применение стратегии пролекарства может

увеличивать селективность препарата для своей намеченной цели, тем самым уменьшая потенциал нежелательных эффектов.

V. Изотопы.

Описываемые здесь соединения включают соединения, меченные изотопами, идентичные тем, которые приведены в различных формулах и структурах, представленных здесь, кроме того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. В других вариантах воплощения есть примеры изотопов, инкорпорированных в настоящие соединения, включая изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, такие как, например, соответственно ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . Определенные соединения, меченные изотопами, описанные здесь, например те, в которые инкорпорированы радиоактивные изотопы, такие как ^2H , пригодны для тестов распределения в тканях препарата и/или субстрата. Далее в некоторых вариантах воплощения замена изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может придавать определенные терапевтические преимущества, проистекающие от большей метаболической стабильности, такие как, например, повышенный период полужизни *in vivo* или сниженные потребности в дозе.

VI. Способы лечения.

Описываемые здесь соединения могут быть использованы для предотвращения, лечения и избавления от инфекций вирусом гепатита В (ВГВ) и инфекций вирусом Западного Нила.

Хозяева, включая, но не ограничиваясь людьми, страдающие от одного из этих раков или инфицированные одним из этих вирусов, таким как ВГВ или их генным фрагментом, могут получать лечение путем введения пациенту эффективного количества активного соединения или фармацевтически приемлемого пролекарства или их соли в присутствии фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя. Активные материалы могут вводиться любым подходящим способом внедрения, например перорально, парентерально, внутривенно, внутрикожно, трансдермально, подкожно или топически, в жидкой или в твердой форме.

Описываемые здесь соединения и композиции также могут быть использованы для лечения других вирусных заболеваний. Например, путем устранения, контролирования или элиминации ВГВ инфекция вирусом ВГД также может быть угнетена или элиминирована (Sheldon et al., "Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV-coinfected patients?", *Antivir. Ther.*, 2008, 13(1):97-102).

Вирус гепатита дельта (ВГД) имеет уникальный процесс репликации, требующей сочетанной инфекции вирусом гепатита В (ВГВ). В то время как лечение, как считается в настоящее время, ограничивается терапией интерфероном, пациенты, проходящие успешную анти-ВГВ терапию соединениями, описанными здесь, могут иметь непрямую пользу от угнетения репликации ВГД. Значительное и устойчивое снижение РНК ВГД в сыворотке может быть получено путем снижения ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) ВГВ. кзкДНК у ВГВ образуется путем конверсии расслабленной кольцевой ДНК (ркДНК), связанной с капсидом (Guo et al., "Characterization of the intracellular deproteinized relaxed circular DNA of hepatitis B virus: an intermediate of covalently closed circular DNA formation", *J. Virol.*, 81(22):12472-12484 (November 2007)). Соответственно ингибирование образования капсидов путем использования описываемых здесь соединений также может угнетать или элиминировать репликацию ВГД.

Далее существует подгруппа пациентов с ВГС, которые ранее также могли быть инфицированы ВГВ, и ВГВ находится в спящем состоянии на время лечения ВГС. У некоторых из этих пациентов успешное лечение ВГС (например, при помощи Харвони/Совальди) может реактивировать спящую инфекцию ВГВ. Совместное введение описываемых здесь соединений наряду с лечением ВГС может предотвратить реактивацию спящей инфекции ВГВ или лечить реактивированную инфекцию ВГВ.

VII. Комбинация альтернативной терапии.

В одном варианте воплощения соединения изобретения могут применяться вместе с по меньшей мере одним другим противовирусным агентом, включая, но не ограничиваясь, ингибиторами полимеразы, анти-ВГВ нуклеозидами и их пролекарствами, ингибитором внедрения вируса, ингибитором созревания вируса, описанным в литературе модулятором сборки капсида, ингибиторами ИМФДГ, ингибиторами протеазы, терапевтическими агентами на иммунной основе, ингибитором обратной транскриптазы, агонистом TLR и агентами с отличным или неизвестным механизмом. Они также могут использоваться в комбинации с подходами CRISPR/CAS9, используя Аденоассоциированный вирус (AAV) в качестве вектора доставки у человека.

Например, при использовании для лечения или предотвращения инфекции ВГВ активное соединение или его пролекарство или фармацевтически приемлемая соль могут быть введены в комбинации или в чередовании с другим агентом против ВГВ, включая, но не ограничиваясь теми, что указаны в формуле выше. В целом в комбинированной терапии эффективные дозы двух или более агентов вводятся вместе, в то время как при альтернативной терапии эффективная доза каждого агента вводится серийно. Доза будет зависеть как от скорости абсорбции, инактивации или экскреции препарата, так и от других факторов, известных специалистам в области техники. Следует отметить, что значения дозы также варьируют в зависимости от тяжести состояния, которое следует облегчить. Далее будет понятно, что для любого

конкретного субъекта конкретные режимы и схемы дозировки должны быть со временем откорректированы в зависимости от индивидуальной потребности и профессионального суждения лица, который вводит композиции или руководит введением композиций.

Неограничивающие примеры противовирусных агентов, которые могут быть использованы в комбинации с раскрываемыми здесь соединениями, включают агентов из таблиц ниже.

Терапии гепатита В.

СЕМЕЙСТВО/НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА	МЕХАНИЗМ	КОМПАНИЯ/СТАТУС
Интрон А (Интерферон альфа-2b)	Иммуномодулятор	Merck, Whitehouse Station, NJ Утверждено
Пегасис (Пэгинтерферон альфа-2a)	Иммуномодулятор	Genentech, South San Francisco, CA Утверждено
Эпивир-ВГВ (Ламивудин)	Ингибирует вирусную ДНК-полимеразу	GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA Утверждено
Гепсера (Адефовир Дипивоксил)	Ингибирует вирусную ДНК-полимеразу	Gilead Sciences, Foster City, CA Утверждено
Бараклюд (Энтекавир)	Ингибирует вирусную ДНК-полимеразу	Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ Утверждено
Тузекс (Телбивудин)	Ингибирует вирусную ДНК-полимеразу	Novartis, Швейцария Утверждено
Виреад (Тенофовир)	Ингибирует вирусную ДНК-полимеразу	Gilead Sciences, Foster City, CA Утверждено
Кливудин (L-FMAU)	Ингибирует вирусную ДНК-полимеразу	Bukwang, South Korea Eisai, Japan Утверждено Ю. Корея 2006 (Левовир)
Тенофовир алафенамид (ТАФ)	Пролекарство Тенофовира	Gilead Sciences, Foster City, CA Фаза III
CMX157	Пролекарство Тенофовира	ContraVir Pharmaceuticals, Edison, NJ Фаза II
AGX-1009	Пролекарство Тенофовира	Agenix, Австралия Фаза I, Китай
Мирклудекс В	Ингибитор проникновения	Hepatera, Russia with Myr-GmbH, Германия Фаза II для ВГВ и ВГД
ARC520	Выключатель интерференции РНК гена	Arrowhead Research, Pasadena, CA Фаза II/III
NVR 3-778	Ингибитор капсида	Novira Therapeutics, Doylestown, PA Фаза IIa
Морфотиадин месилат (GLS4)	Ингибитор капсида	Sunshine Lake Pharma of HEC, Китай Фаза II
ISIS-HBVRx	Антисмысловый препарат	ISIS Pharma (w/ GSK), Carlsbad, CA Фаза II

SB 9200 ВГВ	Низкомолекулярные гибриды нуклеиновых кислот или «SMNH»	Spring Bank Pharma, Milford, MA Фаза II
Rep 2139-Ca	Ингибитор высвобождения HBsAg	REPLICor Inc., Канада Фаза II
Bay 41-4109	Ингибитор капсида	AiCuris, Germany Фаза I
TKM-ВГВ	Выключатель гена интерференции РНК	Tekmira, Канада Фаза I
Alinia (Nitazoxanide)	Малая молекула	Romark Labs, Tampa, FL Доклинические
CrAMS	Белок сердцевин ВГВ	Assembly Biosciences, NY, NY Доклинические
ALN-ВГВ	Выключатель гена интерференции РНК	Alnylam, Cambridge, MA Доклинические
CPI-431-32	Ингибитор циклофилина	Ciclofilin Pharma, San Diego, CA Доклинические
Нербарна	Выключатель гена интерференции РНК	Benitec, Австралия Доклинические
OCB-030	Ингибитор циклофилина	Arbutus Biopharma (ранее Tekmira), Канада Доклинические
GS-9620	TLR7 агонист	Gilead Sciences, Foster City, CA Фаза II
RG7795 (ранее ANA773)	TLR7 агонист	Roche, Швейцария Фаза II
СУТ107 (Интерлейкин-7)	Иммуномодулятор	Cytheris, Франция Фаза I/IIa
NCT01641536	Лечебная вакцина	Ichor Medical Systems (w/Janssen), San Diego, CA Фаза I
TG 1050	Иммунотерапевтический агент	Transgene, Шанхай Фаза I
СУТ-003	TLR9 агонист	Arbutus Biopharma (ранее Tekmira), Канада Доклинические
ARB 1467	TKM-ВГВ	Arbutus Biopharma (ранее Tekmira), Canada Preclinical
ARB-1468	TKM-ВГВ	Arbutus Biopharma (ранее Tekmira), Canada Preclinical

Дополнительные анти-ВГВ лечения, которые могут быть использованы в комбинации или в чередовании.

В дополнение к описываемым здесь соединениям, которые могут функционировать путем ингибирования кзкДНК, и комбинированных терапий, описанных выше, которые комбинируют соединения, описываемые здесь с утвержденными препаратами против ВГВ, такими как ТАФ, могут также использоваться такие подходы, как соединения малой интерферирующей РНК (siRNA), малой РНК, образующей шпильки (shRNA), Talens, Crispr/Cas9 и mir (микроРНК).

Терапия при помощи малой интерферирующей РНК и малой РНК, образующей шпильки.

Терапия при помощи малой интерферирующей РНК для лечения ВГВ описана, например, в Chen and Mahato, "siRNA Pool Targeting Different Sites of Human Hepatitis B Surface Antigen Efficiently Inhibits ВГВ Infection", J. Drug Target., 2008 Feb, 16(2):140-148; и в Morrissey et al., "Potent and persistent in vivo anti-ВГВ activity of chemically modified siRNAs", Nature Biotechnology, 23, 1002-1007 (2005).

РНК-и (РНК-интерференция) - это специфический для последовательностей, посттранскрипционный механизм выключения генов, который запускается двунитчатой синтетической малой интерферирующей РНК или малой РНК, образующей шпильки, которая экспрессируется внутриклеточно из вектора. Репликация и экспрессия ВГВ могут быть ингибированы путем введения синтетических малых интерферирующих РНК или экспрессируемых эндогенно малых РНК, образующих шпильки. См.,

например, Giladi et al., "Small interfering RNA inhibits hepatitis B virus replication in mice", *Mol. Ther.*, 2003, 8(5):769-76; McCaffrey et al., "Inhibition of hepatitis B virus in mice by RNA interference", *Nat. Biotechnol.*, 2003, 21(6):639-44; и Shlomai and Shaul, "Inhibition of hepatitis B virus expression and replication by RNA interference", *Hepatology.*, 2003, 37(4):764-70). Выключение генов ВГВ может зависеть, например, от дозы малой интерферирующей РНК или последовательностей, и мишени для выключения генов включают, например, ингибирование репликации вируса и подавление экспрессии HBsAg.

В одном варианте воплощения используется комбинация нескольких малых интерферирующих РНК и/или малых РНК, образующих шпильки, направленная на два или более генов ВГВ - S, С, Р и X. Таким образом, могут быть достигнуты множественные мишени для ингибирования репликации ВГВ и экспрессии генов.

Как только будет определена соответствующая мишень, например, поверхностный антиген вируса гепатита В человека (HBsAg) (Gene Bank Accession# NM_U95551), малые интерферирующие РНК могут быть спроектированы в соответствии с указаниями, представленными в Ambion (http://www.ambion.com/techlib/misc/siRNA_finder.html) и Invitrogen (<https://rnaidesigner.invitrogen.com/rnaiexpress/design.do>). Специфичность последовательности малой интерферирующей РНК может быть проверена путем проведения поиска BLAST (www.ncbi.nlm.nih.gov).

Как только будут идентифицированы последовательности малой интерферирующей РНК, они могут быть конвертированы в малую РНК, образующую шпильки. Для экспрессии малой РНК, образующей шпильки, могут быть сконструированы контрольные векторы, например, путем использования psiS-TRIKE™, который является линейизованной плазмидой и содержит промотор U6 РНК-полимеразы. Эти малые РНК, образующие шпильки, содержат два комплементарных нуклеотида, которые могут быть гибридизированы с образованием двунитчатой ДНК для лигирования в соответствующие участки вектора psiS-TRIKE™ с подходящим промотором, таким как промотор U6, используя подходящие лигазы, такие как ДНК лигаза Т4. Плазмиды могут быть очищены, например, путем использования QIAGEN® Plasmid Mini Kit (QIAGEN, Valencia, CA).

Talens/CRISPR.

Как обсуждалось выше, хронические вирусные инфекции ВГВ часто персистируют благодаря наличию долгоживущих форм вирусной ДНК в инфицированных клетках. Современные терапии могут угнетать репликацию вируса, однако не обладают воздействием или имеют очень слабое воздействие на долгоживущие формы ДНК, так что как только прекращается лечение репликация вируса возобновляется.

В дополнение к таргетингу долгоживущих форм ДНК путем применения ингибиторов капсид, описываемых здесь, могут быть использованы системы, направленные на эндонуклеазы, такие как хоуминг эндонуклеазы, нуклеазы с цинковыми пальцами (zinc-finger nuclease - ZFN), нуклеазы эффектора, подобному активатору транскрипции (transcription activator-like effector nucleases - TALENs) и CRISPR (короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами). Использование TALENs против ВГВ описано, например, в Weber et al., "TALENs Targeting HBV: Designer Endonuclease Therapies for Viral Infections", *Molecular Therapy* (2013), 21(10), 1819-1820, <http://www.nature.com/mt/journal/v21/n10/full/mt2013208a.html>.

Эти нуклеазы функционируют путем специфического распознавания и расщепления избранных последовательностей ДНК, что приводит к разрушению генов при неточной репарации ДНК. Таргетинг при помощи TALENs генома вируса гепатита В (ВГВ) может приводить к мутациям, индуцированным TALEN, в ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) долгоживущей ДНК ВГВ. Мутация и/или разрушение кзкДНК предотвращает репликацию вируса путем блокирования экспрессии функциональных вирусных белков.

CRISPR.

CRISPR, или короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами, - это другой способ мутировать ДНК ВГВ, путем обеспечения целевого редактирования генома. В дополнение к программируемым инструментам редактирования, таким как нуклеазы с цинковыми пальцами и нуклеазы эффектора, подобного активатору транскрипции (TALENs), описанным выше, технология CRISPR (регулярно расположенные группами, короткие палиндромные повторы)/Cas9 также позволяет проводить редактирование генома и позволяет проводить геномный таргетинг, специфичный для сайтов в ВГВ.

Система типа II CRISPR/Cas является системой прокариотического адаптивного иммунного ответа, которая использует некодирующие РНК для направления нуклеазы Cas9 для индукции специфического для сайта расщепления ДНК. Это повреждение ДНК репарируется клеточными механизмами репарации ДНК через путь репарации ДНК негомологичного соединения концов (non-homologous end joining - NHEJ) либо путем гомологичной направленной репарации (homology directed repair - HDR).

Система CRISPR/Cas9 обеспечивает простой способ с программированием РНК для генерации нокаутов генов (через вставку/делецию) или путем нокинга (через HDR) и позволяет проводить геномный таргетинг, специфичный для сайтов, в ВГВ. Система типа II CRISPR/Cas является системой прокариотического адаптивного иммунного ответа, которая использует некодирующие РНК для направления нуклеазы Cas9 для индукции специфического для сайта расщепления ДНК.

Для вызова разрушений генов генерируется направляющая РНК (single guide RNA - sgRNA) для на-

правления нуклеазы Cas9 к специфической геномной локализации. Двунитчатые разрывы, индуцированные Cas9, репарируются через путь репарации ДНК - NHEJ. Эта репарация склонна к ошибкам, и таким образом могут быть введены вставки и делеции (insertions and deletions - INDELs), которые могут нарушать функционирование генов.

Таким образом, таргетинг кзкДНК вируса гепатита В с использованием нуклеазы CRISPR/Cas9 может эффективно подавлять вирусную репликацию.

МiR/МикроРНК.

МикроРНК (миРНК) представляют собой малые некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов, в первую очередь, на пост-транскрипционном уровне путем связывания с мРНК. миРНК вносят вклад в разнообразные физиологические и патологические процессы. Было показано, что ряд миРНК играют ключевую роль во взаимодействии реципиент-ВГВ. Инфекция ВГВ может изменить характеристики экспрессии клеточной миРНК, и различные стадии заболевания, ассоциированного с ВГВ, демонстрируют различные профили миРНК. Экспрессируемые различным образом миРНК участвуют в прогрессировании заболевания, ассоциированного с ВГВ. Например, некоторые миРНК участвуют в образовании опухолей в печени и в метастазировании опухолей. миРНК, циркулирующие в сыворотке или плазме, могут быть очень полезными биомаркерами для диагностики и прогноза заболеваний, связанных с ВГВ. К тому же терапия на основе миРНК может использоваться для лечения, предотвращения или устранения заболеваний, связанных с ВГВ. См., например, Ying-Feng Wei, "MicroRNAs may solve the mystery of chronic hepatitis B virus infection", *World J. Gastroenterol.*, 2013 Aug 14, 19(30):4867-4876, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3740416/>.

Во взаимодействии между вирусом и реципиентом миРНК можно разделить на клеточные миРНК и вирусные миРНК. Изменение профилей экспрессии клеточной миРНК на стадии инфицирования и анормальные миРНК часто тесно связаны с жизненным циклом вируса, а также с нарушением у реципиента. Вирусные миРНК могут эволюционировать до регулирования экспрессии генов как вируса, так и клетки.

Иногда вирусы используют клеточные миРНК для содействия некоторым этапам своего жизненного цикла. Например, miR-122 выполняет противовирусную роль в жизненном цикле ВГВ. Сверхэкспрессия MiR-122 ингибирует экспрессию ВГВ, в то время как удаление эндогенной miR-122 приводит к увеличенной продукции ВГВ в трансфицированных клетках. Ингибиторы MiR-122 вызывают повышение клеточной гем-оксидазы-1, которая может снижать уровни ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) ВГВ путем снижения стабильности белка сердцевины ВГВ. Экспрессия MiR-122 в печени может быть значительно снижена у пациентов с инфекцией ВГВ по сравнению со здоровым контролем. MiR-122 значительно активирован у пациентов, инфицированных ВГВ, и может ингибировать репликацию ВГВ в клетках Huh7 и HepG2. Циклин G1 является мишенью miR-122, которая специфически взаимодействует с p53, что приводит к специфическому связыванию p53 с энхансерными элементами ВГВ и одновременному устранению ингибирования транскрипции ВГВ, опосредованной p53.

ВГВ - это не цитопатический вирус, который реплицируется преимущественно в гепатоцитах. кзкДНК служит матрицей для транскрипции всей вирусной РНК, которая синтезируется после того, как ДНК ВГВ внедряется в ядро гепатоцита. Геном ВГВ имеет длину 3,2 т.н. и содержит четыре перекрывающиеся рамки свободного считывания. Он может транскрибировать вирусную прегеномную РНК, которая производит обратную транскрипцию для синтеза вирусной ДНК генома и кодирует поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), белок сердцевины вируса гепатита В, вирусную обратную ДНК полимеразу (Pol) и Х белок.

Hsa-miR-125a-5p интерферирует с трансляцией ВГВ и снижает экспрессию поверхностного антигена ВГВ. Соответственно клеточная миРНК может изменять экспрессию ВГВ путем целенаправленного воздействия на ВГВ транскрипты.

Клеточные миРНК могут повреждать трансляцию вируса и изменять репликацию вируса. В дополнение к примеру ингибирования репликации ВГВ при помощи miR-122 существуют другие примеры, где миРНК реципиента изменяет репликацию ВГВ. MiR-141 угнетает репликацию ВГВ путем снижения активностей промотора ВГВ, уменьшения количества альфа рецептора, активируемого пролифератором пероксисом. Гиперметилирование ДНК может быть тесно связано с угнетением транскрипции кзкДНК ВГВ, и miR-152 может быть фактором, участвующим в регулировании метилирования кзкДНК ВГВ.

Соответственно миРНК могут прямо или непрямо изменять репликацию вируса ВГВ. Тесная связь между миРНК и заболеваниями, связанными с ВГВ, дает возможность использовать миРНК или антагонизм в комбинированных терапиях для лечения, устранения или предотвращения ВГВ.

VIII. Фармацевтические композиции.

Хозяева, включая, но не ограничиваясь людьми, инфицированные ВГВ, могут лечиться путем введения пациентам эффективного количества активного соединения или фармацевтически приемлемого пролекарства или их соли в присутствии фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя. Активные материалы могут вводиться любым приемлемым способом, например перорально, парентерально, внутривенно, внутрикожно, трансдермально, подкожно или топически, в жидкой или в твердой форме.

Предпочтительная доза соединения будет в диапазоне между приблизительно 0,01 и приблизительно

но 10 мг/кг, в более общем случае между приблизительно 0,1 и 0,5 мг/кг, предпочтительно между приблизительно 0,5 мг/кг и приблизительно 2 мг/кг веса тела реципиента на день. Эффективный диапазон доз фармацевтически приемлемых солей и пролекарств может быть рассчитан на основе веса родительского соединения, которое следует доставить. Если соль или пролекарство сами по себе проявляют активность, эффективную дозу можно оценить как указано выше, используя вес соли или пролекарства, или любыми другими средствами, известными специалистам в данной области техники.

Соединение удобно вводится в единице любой подходящей лекарственной формы, включая, но не ограничиваясь, лекарственной формой, содержащей от 7 до 600 мг, предпочтительно от 70 до 600 мг активного ингредиента на единицу лекарственной формы. Обычно удобной является пероральная доза 1-400 мг.

Концентрация активного соединения в лекарственной композиции будет зависеть как от скоростей абсорбции, инактивации и экскреции препарата, так и от других факторов, известных специалистам в данной области техники. Следует отметить, что значения дозы также будут варьировать в зависимости от тяжести состояния, которое следует облегчить. Далее будет понятно, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы и схемы дозирования должны быть со временем откорректированы в зависимости от индивидуальной потребности и профессионального суждения лица, которое вводит композиции или руководит введением композиций, и что диапазоны концентраций, изложенные здесь, являются только примерными и не предназначены для ограничения объема или практики заявленной композиции. Активный ингредиент может быть введен сразу или может быть разделен на ряд меньших доз для введения через различные интервалы времени.

Предпочтительным способом введения активного соединения является пероральный, хотя для определенных пациентов стерильная инъекционная форма может вводиться подкожно, интраперитонеально или внутривенно. Пероральные композиции в общем будут включать инертный разбавитель или съедобный носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или сжаты в таблетки. Для целей перорального терапевтического введения активное соединение может быть заключено с вспомогательными веществами и использовано в форме таблеток, троше или капсул. Как часть композиции могут быть включены фармацевтически приемлемые связывающие агенты и/или вспомогательные материалы.

Таблетки, драже, капсулы, троше и подобное могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений подобной природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, Примогель или кукурузный крахмал; смазочное вещество, такой как магния стеарит или Sterotes; глитант, такой как коллоидная двуокись кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метил салицилат или апельсиновый ароматизатор. Когда единичная дозированная форма является капсулой, она может содержать в дополнение к материалу вышеуказанного типа жидкий носитель, такой как жирное масло. В дополнение единичная дозированная форма может содержать различные другие материалы, которые модифицируют физическую форму единицы дозирования, например оболочки из сахара, шеллака или других кишечнорастворимых агентов.

Соединение может вводиться как компонент эликсира, суспензии, сиропа, воды, жевательной резинки или подобного. Сироп может содержать в дополнение к активному(ым) соединению(ям) сахарозу как подсластитель и определенные консерванты, пигменты, красители и ароматизаторы.

Соединение или фармацевтически приемлемое пролекарство или их соли также могут быть смешаны с другими активными материалами, которые не нарушают целевое действие, или с материалами, которые дополняют целевое действие, такими как антибиотики, противогрибковые агенты, противовоспалительные агенты, или с другими противовирусными соединениями. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного, подкожного или топического применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтилен гликоли, глицерин, пропилен гликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метил парабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для доведения тоничности, такие как натрия хлорид или декстроза. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или многодозовые флаконы, выполненные из стекла или пластика.

При внутривенном введении предпочтительными носителями являются физиологический раствор или забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS).

Трансдермальные составы.

В некоторых вариантах воплощения композиции присутствуют в форме трансдермальных составов, таких как те, что используются в утвержденном FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) агонисте ротигогитин трансдермальный (Neupro patch). Другой подходящий состав описан в U. S. Publication № 20080050424 под названием "Transdermal Therapeutic System for Treating Parkinsonism". Этот состав включает силикон или адгезив на основе акрилата и может включать аддитив, имеющий повышенную растворимость для активного вещества в количестве, эффективном

для увеличения способности к растворению матрицы для активного вещества.

Трансдермальные составы могут быть однофазными матрицами, которые включают опорный слой, самоклеющуюся матрицу, содержащую активное вещество, и защитную пленку, которая удаляется перед употреблением. Более сложные варианты воплощения содержат многослойные матрицы, которые также могут содержать неадгезивные слои и контрольные мембраны. Если используется полиакрилатный адгезив, он может быть поперечно сшитым при помощи поливалентных ионов металлов, таких как ионы цинка, кальция, алюминия или титана, такие как алюминия ацетилацетонат и титана ацетилацетонат.

Когда используются силиконовые адгезивы, они, как правило, являются полидиметилсилоксанами. Однако в принципе вместо металлических групп могут присутствовать другие органические остатки, такие как, например, этиловые группы или фениловые группы. Поскольку активные соединения являются аминами, может иметь преимущество использование аминок-резистентных адгезивов. Репрезентативные аминок-резистентные адгезивы описаны, например, в EP 0180377.

Репрезентативные полимерные адгезивы на основе акрилата включают акриловую кислоту, акриламид, гексилакрилат, 2-этилгексилакрилат, гидроксилэтилакрилат, октилакрилат, бутилакрилат, метилакрилат, глицидилакрилат, метакриловую кислоту, метакриламид, гексилметакрилат, 2-этилгексилметакрилат, октилметакрилат, метилметакрилат, глицидилметакрилат, винилацетат, винилироллидон и их комбинации.

Адгезив должен иметь подходящую растворяющую способность для активного вещества, и активное вещество должно быть способно продвигаться в матрикс и проходить через контактную поверхность к коже. Специалисты в данной области техники могут быстро составить трансдермальный состав с соответствующим трансдермальным транспортом активного вещества.

Определенные фармацевтически приемлемые соли, как правило, более предпочтительны для использования в трансдермальных составах, поскольку они могут способствовать прохождению активного вещества через барьер рогового слоя эпидермиса. Примеры включают соли жирных кислот, такие как соли стеариновой кислоты и соли олеиновой кислоты. Олеатные и стеаратные соли, относительно липофильные, могут даже действовать как усилитель проникновения в кожу.

Также могут быть использованы усилители проникновения. Репрезентативные усилители проникновения включают жирные спирты, жирные соли, сложные эфиры жирных кислот, амиды жирных кислот, глицерин или его сложные эфиры жирных кислот, N-метилпироллидон, терпены, такие как лимонен, альфа-пинен, альфа-терпинеол, карвон, карвеол, лимонен оксид, пинен оксид и 1,8-эукалиптол.

В основном пластыри могут быть изготовлены путем растворения или суспендирования активного агента в этаноле или в ином подходящем органическом растворителе, затем добавлением адгезивного раствора при помешивании. Дополнительные вспомогательные вещества могут быть добавлены в раствор адгезива, в раствор активного вещества или в раствор адгезива, содержащий активное вещество. Раствором затем можно покрыть подходящий лист, растворители удаляются, опорный слой затем впрессовывается в матричный слой и пластыри выштамповываются из сплошного слоистого материала.

Композиции, состоящие из наночастиц.

Соединения, описываемые здесь, также могут вводиться в форме композиций, состоящих из наночастиц.

В одном варианте воплощения составы, состоящие из наночастиц с контролируемым высвобождением, включают активный агент, состоящий из наночастиц, который вводится, и полимер, контролирующий скорость, который функционирует для продления высвобождения агента после введения. В этом варианте воплощения композиции могут высвобождать активный агент после введения в течение периода времени в диапазоне от приблизительно 2 ч до приблизительно 24 ч или до 30 дней или более. Описываются репрезентативные составы с контролируемым высвобождением, включающие форму активного агента, состоящего из наночастиц, например, в патенте США № 8293277.

Композиции, состоящие из наночастиц, включают частицы активных агентов, описываемые здесь, имеющие стабилизатор с не поперечносшитой поверхностью, абсорбированные в них или связанный с их поверхностью.

Средний размер наночастиц часто менее приблизительно 800 нм, более часто менее приблизительно 600 нм, все еще более часто менее приблизительно 400 нм, менее приблизительно 300 нм, менее приблизительно 250 нм, менее приблизительно 100 нм или менее приблизительно 50 нм. В одном аспекте данного изобретения как минимум 50% частиц активного агента имеют средний размер менее чем приблизительно 800, 600, 400, 300, 250, 100 или 50 нм, соответственно, при измерении светорассеивающими способами.

С композициями, состоящими из наночастиц, используется, как правило, множество поверхностных стабилизаторов для предотвращения слипания или агрегации частиц. Репрезентативные поверхностные стабилизаторы включают, но не ограничиваются желатином, лецитином, декстраном, арабийской камедью, холестерином, трагакантом, стеариновой кислотой, бензалкония хлоридом, кальция стеаратом, глицерина моностеаратом, цетостеариловым спиртом, эмульгирующим воском с цетомакроголом, сложными эфирами сорбитана, полиоксиэтиленовыми сложными алкиловыми эфирами, производными полиоксиэтиленового касторового масла, жирнокислотными сложными эфирами полиоксиэтиленового сорби-

тана, полиэтиленовыми гликолями, полиоксиэтиленовыми стеаратами, коллоидной двуокисью кремния, фосфатами, натрия додецилсульфатом, карбоксиметилцеллюлозы кальцием, карбоксиметилцеллюлозы натрием, метилцеллюлозой, гидроксипропилцеллюлозой, гидроксипропилметил-целлюлозы фталатом, некристаллической целлюлозой, магния алюминия силикатом, триэтаноламином, поливиниловым спиртом, поливинилпирролидоном, тилоксаполом, полоксамерами, полоксаминами, полоксамином 908, диалкиловыми сложными эфирами натрия сульфосукциниловой кислоты, натрия лаурил сульфатом, алкиловым ариловым полиэфирсульфонатом, смесью сахарозы стеарата и сахарозы дистеарата, р-изонилфеноксиполи-(глицидол)ом, SA9OHCO, деканоил-N-метилглюкамидом, п-децил-О-глюкопиранозидом, п-децил-О-мальтопиранозидом, п-додецил-О-глюкопиранозидом, п-додецил-О-мальтозидом, гептаноил-N-метилглюкамидом, п-гептил-О-глюкопиранозидом, п-гептил-О-тиоглюкозидом, п-гексил-D-глюкопиранозидом, нонаноил-N-метилглюкамидом, п-нонил-D-глюкопиранозидом, октаноил-N-метилглюкамидом, п-октил-D-глюкопиранозидом и октил-D-тиоглюкопиранозидом. Также могут использоваться лизосомы в качестве поверхностных стабилизаторов для композиций, состоящих из наночастиц. Известно, что определенные наночастицы, такие как наночастицы поли(молочная-кислота) (PLGA) при внутривенном (ВВ) или подкожном (ПК) введении воздействуют на печень.

Поскольку ВГВ вызывает повреждение печени и присутствует в ней, в одном варианте воплощения наночастицы или другие транспортные средства доставки препарата нацелены на печень. Один такой тип нацеленной на печень транспортной системы доставки препарата описан в Park et al., Mol. Imaging., Feb 2011, 10(1):69-77, и использует Glypican-3 (GPC3) в качестве молекулярной мишени. Park сообщал о применении этой мишени для гепатоцеллюлярной карциномы (ГПК), первичного рака печени, который часто вызывается хроническим персистентным гепатитом.

В одном аспекте данного изобретения указанное транспортное средство доставки препарата также используется для направленной доставки терапевтических средств при лечении вирусных инфекций. Далее, поскольку описываемые здесь соединения имеют не прямые применения при раке, этот тип системы может направлять соединения в печень и лечить раки печени или вызывать реверс рака. GPC3 представляет собой протеогликан гепаран сульфат, который не экспрессируется в нормальных тканях у взрослых, однако значительно сверхэкспрессирован в до 80% ГЦК у человека. GPC3 может служить мишенью, например, путем применения опосредованного антителами таргетинга и связывания (см. Hsu et al., Cancer Res., 1997, 57:5179-84).

Другой тип системы доставки препарата для целевого введения в печень описан в патенте США № 7304045. Патент '045 раскрывает систему таргетинга опухоли или рака с двумя наночастицами, которая включает первую целевую наночастицу, опосредованную лигандом, конъюгированную с галактозамином, при этом лиганд находится на целевой клетке. Первая наночастица включает блок-сополимеры поли(γ-глутаминовая кислота)/поли(лактид) и противовирусное соединение п, которое в данном случае является соединением, описываемым здесь, а в патенте '045 - было ганцикловиром. Вторая наночастица включает блок-сополимеры поли(γ-глутаминовая кислота)/поли(лактид), специфический для эндотелиальных клеток промотор и генную сконструированную плазмиду (вирус-простого-герпеса)-(тимидин киназа), и обеспечивает улучшенную проницаемость и таргетинг, обусловленный удержанием. Первая и указанная вторая наночастицы смешиваются в растворе, сконфигурированном для доставки в печень. Когда нарушением, подлежащим лечению, является опухоль или рак печени, доставка может производиться прямо к опухоли или раку печени или в прилегающий участок.

Репрезентативные полимеры, контролирующие скорость, внутри которых могут быть заключены наночастицы, включают хитозан, полиэтилен оксид (ПЭО), поливинил ацетат фталат, арабийскую камедь, агар, гуаровую камедь, злаковые камеди, декстран, казеин, желатин, пектин, каррагенан, воски, шеллак, гидрогенированные растительные масла, поливинилпирролидон, гидроксипропил целлюлозу (ГПЦ), гидроксипропил метилцеллюлозу (ГПМЦ), натрия карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ), поли(этилен) оксид, алкил целлюлозу, этил целлюлозу, метил целлюлозу, карбоксиметил целлюлозу, гидрофильные производные целлюлозы, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, ацетат целлюлозы, ацетат бутират целлюлозы, ацетат фталат целлюлозы, ацетат триметилла целлюлозы, поливинил ацетат фталат, гидроксипропилметил целлюлозы фталат, гидроксипропилметил целлюлозы ацетат сукцинат, поливинил ацетатдиэтиламино ацетат, поли(акрилметакрилат), поли(винил ацетат), полимеры производные от акриловой или метакриловой кислоты и их соответствующие сложные эфиры и сополимеры производные от акриловой или метакриловой кислоты и их соответствующие сложные эфиры.

Методы приготовления композиций, состоящих из наночастиц, описаны, например, в патентах США № 5518187 и 5862999, оба "Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; патенте США № 5718388 "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; и патенте США № 5510118 "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles".

Композиции, состоящие из наночастиц, также описаны, например, в патенте США № 5298262 "Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization"; патенте США № 5302401

"Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization"; патенте США № 5318767 "X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging"; патенте США № 5326552 "Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants"; патенте США № 5328404 "Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propanedioates"; патенте США № 5336507 "Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation"; патенте США № 5340564 "Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability"; патенте США № 5346702 "Use of Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization"; патенте США № 5349957 "Preparation and Magnetic Properties of Very Small Magnetic-Dextran Particles"; патенте США № 5352459 "Use of Purified Surface Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization"; патентах США № 5399363 и 5494683, оба "Surface Modified Anticancer Nanoparticles"; патенте США № 5401492 "Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents"; патенте США 5429824 "Use of Tyloxapolase Nanoparticulate Stabilizer"; патенте США № 5447710 "Method for Making Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants"; патенте США № 5451393 "X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging"; патенте США № 5466440 "Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays"; патенте США № 5470583 "Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation"; патенте США № 5472683 "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; патенте США № 5500204 "Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; патенте США № 5518738 "Nanoparticulate NSAID Formulations"; патенте США № 5521218 "Nanoparticulate Iododipamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents"; патенте США № 5525328 "Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; патенте США № 5543133 "Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles"; патенте США № 5552160 "Surface Modified NSAID Nanoparticles"; патенте США № 5560931 "Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids"; патенте США № 5565188 "Polyalkylene Block Copolymers as Surface Modifiers for Nanoparticles"; патенте США № 5569448 "Sulfated Non-ionic Block Copolymer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions"; патенте США № 5571536 "Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids"; патенте США № 5573749 "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carboxylic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; патенте США № 5573750 "Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agents"; патенте США № 5573783 "Redispersible Nanoparticulate Film Matrices With Protective Overcoats"; патенте США № 5580579 "Site-specific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poly(ethylene Oxide) Polymers"; патенте США № 5585108 "Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays"; патенте США № 5587143 "Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolymers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions"; патенте США № 5591456 "Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Dispersion Stabilizer"; патенте США № 5593657 "Novel Barium Salt Formulations Stabilized by Non-ionic and Anionic Stabilizers"; патенте США № 5622938 "Sugar Based Surfactant for Nanocrystals"; патенте США № 5628981 "Improved Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents"; патенте США № 5643552 "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbonic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; патенте США № 5718388 "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; патенте США № 5718919 "Nanoparticles Containing the R(-)Enantiomer of Ibuprofen"; патенте США № 5747001 "Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions"; патенте США № 5834025 "Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced Adverse Physiological Reactions"; патенте США № 6045829 "Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers"; патенте США № 6068858 "Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers"; патенте США № 6153225 "Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen"; патенте США № 6165506 "New Solid Dose Form of Nanoparticulate Naproxen"; патенте США № 6221400 "Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors"; патенте США № 6264922 "Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions"; патенте США № 6267989 "Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions"; патенте США № 6270806 "Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions"; патенте США № 6316029 "Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form", Патенте США № 6375986 "Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate"; патенте США № 6428814 "Bioadhesive nanoparticulate compositions having cationic surface stabilizers"; патенте США № 6431478 "Small Scale Mill" и патенте США № 6432381 "Methods for targeting drug delivery to the upper and/or lower gastrointestinal tract", все из которых специфически включены путем ссылки. В дополнение заявка на патент США № 20020012675 A1, опубликованная 31 января 2002 г. "Controlled Release Nanoparticulate Compositions", описывает композиции, состоящие из наночастиц, и специфически включена путем ссылки. Составы, состоящие из на-

ночастиц, включая соединения, описываемые здесь, и также в форме пролекарства или соли, могут использоваться для лечения или предотвращения инфекций вирусом гепатита В.

Описаны композиции из аморфных малых частиц, например, в патенте США № 4783484 "Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent"; патенте США № 4826689 "Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds"; патенте США № 4997454 "Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Compounds"; патенте США № 5741522 "Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods" и патенте США № 5776496 "Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter".

Составы с контролируемым высвобождением.

В предпочтительном варианте воплощения активные соединения приготавливаются с носителями, которые защитят соединение от быстрого удаления из организма, такими как составы с контролируемым высвобождением, включающие, но не ограниченные имплантатами и микроинкапсулированными системами доставки. Могут применяться биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этилен винил ацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэферы и полиакриловая кислота. Например, могут применяться соединения, покрытые кишечнорастворимой оболочкой для защиты от расщепления кислотой желудка. Способы приготовления таких составов будут понятны для специалистов в данной области техники. Подходящие материалы, при этом, доступны коммерчески.

Липосомальные суспензии (включая, но не ограничиваясь липосомами, нацеленными на инфицированные клетки, с моноклональными антителами к вирусным антигенам) также являются предпочтительными в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть приготовлены в соответствии со способами, известными специалистам в области техники, например, как описано в патенте США № 4522811 (включено путем ссылки). Например, липосомальные составы могут быть приготовлены путем растворения соответствующего(их) липида(ов) (таких как стеароил фосфатидил этаноламин, стеароил фосфатидил холин, арахноидил фосфатидил холин и холестерин) в неорганических растворителях, которые затем выпаривают, оставляя тонкую пленку высушенного липида на поверхности контейнера. Затем в контейнер вводится водный раствор активного соединения. Затем контейнер взбалтывают вручную для высвобождения липидного материала со стенок контейнера и диспергирования липидных агрегатов, тем самым создавая липосомальную суспензию.

Термины, используемые в описании изобретения, являются общепринятыми и известны специалистам в данной области техники. В контексте данного документа следующие сокращения имеют указанные значения:

- ACN - ацетонитрил;
- Woc₂O - ди-терт-бутия бикарбонат;
- CDI - карбонилдиимидазол;
- ДЦК - N,N'-дициклогексилкарбодиимид;
- ДХМ - дихлорометан;
- ДИПЕА - диизопропилэтиламин (основание Хинига);
- ДМАП - 4-диметиламинопиридин;
- ДМФА - N,N-диметилформамид;
- ДМСО - диметилсульфоксид;
- EDC - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид;
- EtO - ацетилацетат;
- ч - час;
- НАТУ - 1-[Бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3 -триазоло[4,5-Ь]пиридиinium-3-оксид гексафторофосфат;
- М - молярный;
- мин - минута;
- к. т. или КТ - комнатная температура;
- ТФК - трифторуксусная кислота;
- ТГФ - тетрагидрофуран;
- ДМА - диметилацетамид.

IX. Общие способы получения активных соединений.

Способы практического получения активных соединений известны в данной области техники и являются результатом выборочной комбинации известных способов. Соединения, описанные в настоящем документе, можно получать так, как подробно описано ниже, или другими способами, известными специалистам в данной области техники. Специалистам в данной области техники понятно, что можно осуществлять различные изменения в деталях, без отступления от сущности и без ограничения объема настоящего изобретения.

Различные схемы реакций обобщены ниже.

На схеме 1 представлен неограничивающий пример синтеза активных соединений согласно настоящему изобретению и, в частности, синтетический подход к получению соединения А.

На схеме 2 представлен неограничивающий пример синтеза активных соединений согласно на-

стоящему изобретению и, в частности, альтернативный синтетический подход к получению соединения В.

На схеме 3 представлен неограничивающий пример синтеза активных соединений согласно настоящему изобретению и, в частности, синтетический подход к получению соединения С.

На схеме 4 представлен неограничивающий пример синтеза активных соединений согласно настоящему изобретению и, в частности, синтетический подход к получению соединения D.

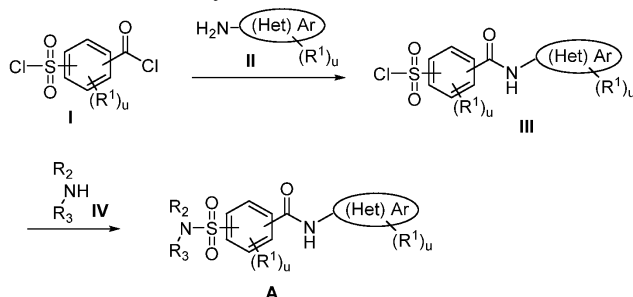
На схеме 5 представлен неограничивающий пример синтеза активных соединений согласно настоящему изобретению и, в частности, синтетический подход к получению соединения E.

На схеме 6 представлен неограничивающий пример синтеза активных соединений согласно настоящему изобретению и, в частности, синтетический подход к получению соединения F и G.

На схеме 7 представлен неограничивающий пример синтеза активных соединений согласно настоящему изобретению и, в частности, синтетический подход к получению соединения H.

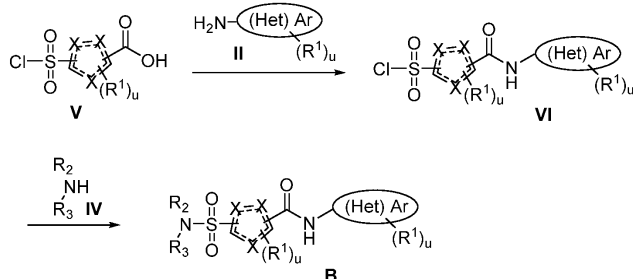
Соединения формулы А можно получать с помощью первой селективной реакции анилинового производного с хлорангидридом карбоновой кислоты общей формулы I в присутствии органического основания, такого как Et₃N или ДИПЕА. Затем промежуточное соединение III приводят во взаимодействие с амином общей формулы IV, например, в органическом растворителе, таком как CH₂Cl₂, в присутствии органического основания, такого как Et₃N.

Схема 1. Синтетический подход к получению соединения А.



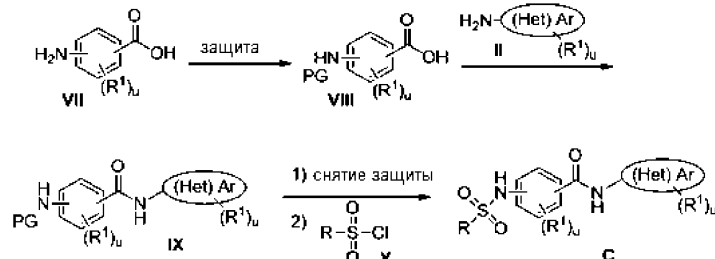
Соединения формулы В можно получать с помощью первой селективной реакции аминного производного с хлорангидридом карбоновой кислоты общей формулы V в присутствии органического основания, такого как Et₃N или ДИПЕА. Затем промежуточное соединение VI приводят во взаимодействие с амином общей формулы IV, например, в органическом растворителе типа CH₂Cl₂, в присутствии органического основания, такого как Et₃N.

Схема 2. Синтетический подход к получению соединения В.



Синтез соединений общей формулы С можно осуществлять так, как показано на схеме 3. Атом N карбоновой кислоты общей формулы VII можно защитить, например, посредством обработки Boc₂O в присутствии основания, такого как NaHCO₃. Промежуточное соединение VIII связать с амином общей формулы II с помощью конденсирующего реагента для образования пептидной связи, такого как, например, EDC, в присутствии органического аминного основания, такого как ДМАП. Затем с полученного соединения общей формулы IX можно снять защиту, например, в присутствии ТФК в случае использования Boc в качестве защитной группы с последующим взаимодействием с сульфонилхлоридом общей формулы X в присутствии органического аминного основания, такого как Et₃N.

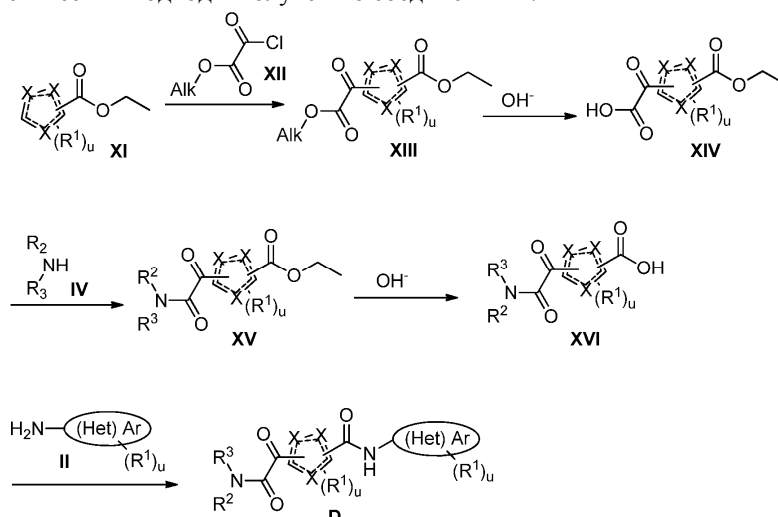
Схема 3. Синтетический подход к получению соединения С.



Синтез соединений общей формулы D можно осуществлять так, как показано на схеме 4. Сложный

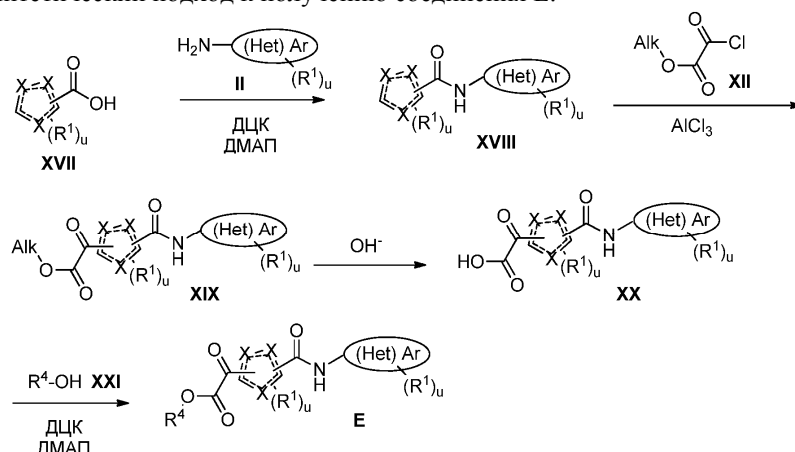
эфир общей формулы XI можно приводить во взаимодействие с моноалкиловым сложным эфиром оксалилхлорида общей формулы XII в присутствии кислоты Льюиса, такой как, например, AlCl_3 , с получением промежуточного соединения XIII. Селективный гидролиз с неорганическим основанием, таким как, например, NaOH , с последующим связыванием полученной альфа-кетокислоты XIV с амином общей формулы IV в присутствии конденсирующего реагента для образования пептидной связи, такого как, например, CDI, приводит к получению соединений общей формулы XV. Гидролиз сложноэфирного фрагмента с неорганическим основанием, таким как, например, NaOH , с последующим связыванием полученной карбоновой кислоты с амином общей формулы II в присутствии конденсирующего реагента для образования пептидной связи, такого как, например, HATU, в присутствии органического аминного основания, такого как ДИПЕА, приводит к получению соединений общей формулы D.

Схема 4. Синтетический подход к получению соединения D.



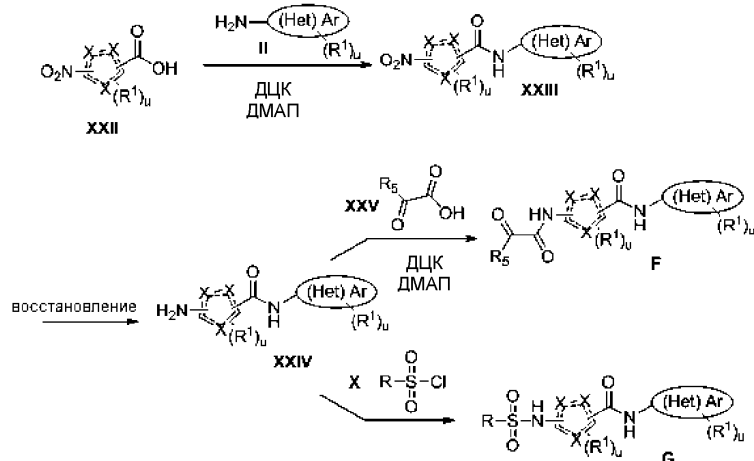
Синтез соединений общей формулы E можно осуществлять так, как показано на схеме 5. Карбоновую кислоту формулы XVII можно связывать с амином общей формулы II с использованием конденсирующего реагента для образования пептидной связи, такого как, например, HATU, в присутствии органического аминного основания, такого как ДИПЕА. Промежуточное соединение XVIII можно приводить во взаимодействие с моноалкиловым сложным эфиром оксалилхлорида общей формулы XII в присутствии кислоты Льюиса, такой как, например, AlCl_3 , с получением промежуточного соединения XIX. Селективный гидролиз с неорганическим основанием, таким как, например, NaOH , с последующим связыванием полученной альфа-кетокислоты XX со спиртом общей формулы XXI в присутствии конденсирующего реагента для образования пептидной связи, такого как, например, ДЦК, в присутствии органического аминного основания, такого как ДМАП, приводит к получению соединений общей формулы E.

Схема 5. Синтетический подход к получению соединения E.



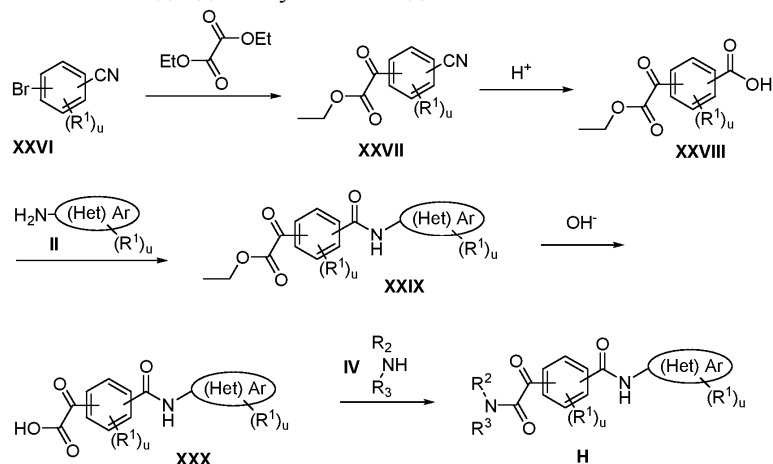
Синтез соединений общей формулы F и G можно осуществлять так, как показано на схеме 6. Карбоновую кислоту формулы XXII можно связывать с амином общей формулы II с использованием конденсирующего реагента для образования пептидной связи, такого как, например, HATU, в присутствии органического аминного основания, такого как ДИПЕА. Восстановление соединений XXIII с применением, например, Zn в присутствии муравьиной кислоты, приводит к получению аминопроизводных общей формулы XXIV, которые можно приводить во взаимодействие либо с производным оксоуксусной кислоты общей формулы XXV в присутствии конденсирующего реагента для образования пептидной связи, такого как, например, ДЦК, либо с сульфилхлоридом общей формулы X в присутствии органического

аминного основания, такого как Et₃N, с получением, соответственно, соединений общей формулы F и G.
Схема 6. Синтетический подход к получению соединений F и G.



Синтез соединений общей формулы Н можно осуществлять так, как показано на схеме 7. Бромсодержащее производное общей формулы XXVI можно подвергать литий-галогенному обмену с использованием литийорганического реагента, такого как, например, n-BuLi, и приводить во взаимодействие с диалкилоксалатом, таким как, например, диэтилоксалат. Затем полученное соединение можно подвергать гидролизу с получением карбоновой кислоты общей формулы XXVIII, которую можно связывать с амином общей формулы II с помощью конденсирующего реагента для образования пептидной связи, такого как, например, НАТУ, в присутствии органического аминного основания, такого как ДИПЕА. Гидролиз соединения XXIX с неорганическим основанием, таким как, например, NaOH, с последующим связыванием полученной альфа-кетокислоты XXX с амином общей формулы IV в присутствии конденсирующего реагента для образования пептидной связи, такого как, например, CDI, в присутствии органического аминного основания, такого как ДИПЕА, приводит к получению соединений общей формулы Н.

Схема 7. Синтетический подход к получению соединений Н.



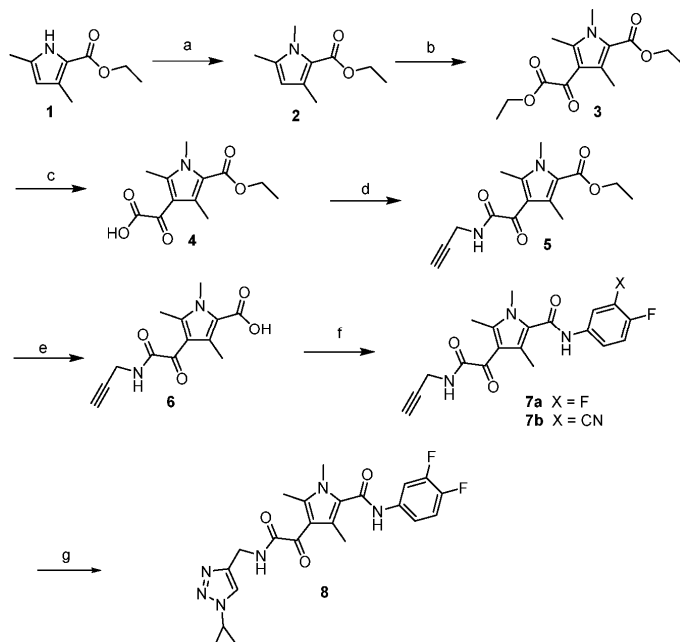
Конкретные примеры.

Конкретные соединения, которые иллюстрируют настоящее изобретение, получали в соответствии со следующими примерами и реакционными последовательностями; примеры и схемы, иллюстрирующие реакционные последовательности, приведены для иллюстрации, для облегчения понимания настоящего изобретения, и их не следует толковать как какое-либо ограничение настоящего изобретения, изложенного далее в прилагаемой формуле изобретения. Предложенные соединения также можно использовать в качестве промежуточных соединений в последующих примерах для получения дополнительных соединений согласно настоящему изобретению. Не было предпринято никаких попыток оптимизировать выход, полученный в любой из реакций. Специалистам в данной области техники известны способы повышения выхода реакции посредством обычного изменения времени реакции, температуры, растворителей и/или реагентов.

Безводные растворители приобретали у компании Aldrich Chemical Company, Inc. (Милуоки, штат Висконсин) и EMD Chemicals Inc. (Гиббстаун, штат Нью-Джерси). Реагенты приобретали из коммерческих источников. Если не указано иное, то материалы, использованные в примерах, приобретали у доступных коммерческих поставщиков или синтезировали стандартными способами, известными специалистам в области химического синтеза. Спектры ¹H и ¹³C ЯМР записывали на спектрометре Bruker Ascend™ 400 МГц с Фурье-преобразованием при комнатной температуре и выражали сдвиги в м.д. в сторо-

ну слабого поля относительно внутреннего стандарта тетраметилсилана. Проводили дейтерию обмен, эксперименты развязки или записывали гомоядерные двумерные спектры модельного соединения (2D-COSY) для подтверждения отнесения протонов. Мультиплетность сигналов описывали как с (синглет), д (дублет), дд (дублет дублетов), т (триплет), к (квадруплет), ш (широкий), шс (широкий синглет), м (мультиплет). Все значения J выражены в Гц. Масс-спектры записывали на спектрометре Micromass Platform LC, используя технологию электрораспыления. Аналитическую ТСХ проводили на силикагелевых пластинах (25 мкм) на алюминиевой подложке Sigma-Aldrich®. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле или посредством обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Пример 1.



Реагенты и условия: а) MeI, KOH, ДМСО; б) ClCOCOOEt, AlCl₃, CH₂Cl₂; в) NaOH 5%, MeOH, к. т., 10 мин; д) CDI, HCCCH₂NH₂, ДМФА, 3 ч, к. т.; е) NaOH 5%, MeOH, 16 ч, к. т.; ф) 3,4-дифторанилин, НАТУ, ДИПЕА, ДМФА, 16 ч, к. т.; или SOCl₂, 3-циано-4-фторанилин, DMA, кипяч. с обр. холод.; г) i) бромциклопропан, NaN₃, H₂O, 120°C, микроволн., 30 мин; ii) C11SO₄, аскорбат Na, ACN, 80°C, микроволн., 30 мин.

Этил-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксилат (2).

Этил-3,5-диметилпиррол-2-карбоксилат (100,6 г, 0,59 моль) добавляли к раствору гидроксида калия (100,6 г, 1,79 моль) в диметилсульфоксиде (1 л) и перемешивали в течение 30 мин в атмосфере азота при 0°C. Затем добавляли метилиодид (55,9 мл, 0,89 моль), оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Затем реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3×1 л) и окончательно промывали объединенный органический слой водой (2×150 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток медленно кристаллизовали с получением этил-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксилата 2 (102,4 г, 0,56 моль, 94%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,32 (т, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 4,22 (к, 2H), 5,75 (с, 1H).

МС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₉H₁₄NO₂: 182,2, обнаружено: 182,3.

1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота (6).

К раствору этил-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксилата (10,0 г, 55,2 ммоль) в CH₂Cl₂ (250 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор этил-2-хлор-2-оксоацетата (9,3 мл, 82,8 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл), затем по частям добавляли AlCl₃ (22,1 г, 165,7 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем гасили льдом. После добавления воды (300 мл) смесь фильтровали на целите и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором карбоната натрия (250 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (250 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. К полученному маслянистому веществу добавляли метанол (100 мл) и 5% раствор гидроксида натрия (100 мл) и перемешивали смесь в течение 15 мин при комнатной температуре. После удаления метанола под вакуумом смесь промывали этилацетатом (2×100 мл), подкисляли 1 н. раствором HCl (pH 1) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (100 мл) и гексанами (100 мл) с получением 2-(5-этоксикарбонил-1,3,5-триметилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты 4 (8,1 г, 32,0 ммоль, 58%) в виде грязновато-белого порошка. К раствору 2-(5-этоксикарбонил-1,3,5-триметилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты 4 (2,0 г, 7,9 ммоль) в ДМФА (15 мл) и CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли

1,1'-карбонилдимидазол (1,92 г, 11,8 ммоль) и пропаргиламин (0,607 мл, 9,5 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакцию смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×100 мл).

Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 5 в виде желтоватого маслянистого вещества. К неочищенному этил-4-[2-(пропаргиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксилату 5, растворенному в метаноле (10 мл) и ТГФ (10 мл), добавляли 5% раствор гидроксида натрия (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и после выпаривания метанола и ТГФ *in vacuo* водный раствор промывали этилацетатом (2×50 мл), подкисляли 1 н. раствором HCl (pH 1) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (50 мл) и гексанами (50 мл) с получением 4-[2-(пропаргиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновой кислоты 6 (1,8 г, 6,9 ммоль, 87%) в виде белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,77 (с, 1H), 9,14 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,99 (дд, $J=5,7, 2,6$ Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,18 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,37 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO) δ 188,0, 167,2, 163,0, 142,8, 129,7, 121,8, 117,5, 80,5, 73,8, 33,3, 28,1, 12,3, 12,0.

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$: 263,1032, обнаружено: 263,1025.

4-[(Пропаргиламино)(оксо)ацетил]-N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-карбоксамид (7a).

К раствору 4-[2-(пропаргиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновой кислоты 6 (750 мг, 2,7 ммоль), 3,4-дифторанилина (410 мг, 3,2 ммоль) и ДИПЕА (746 мкл, 4,3 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли НАТУ (1,63 г, 4,3 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Для завершения реакции добавляли дополнительное количество 3,4-дифторанилина (410 мг, 3,2 ммоль) и дополнительно перемешивали смесь в течение ночи при 65°C. Затем реакцию смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл).

Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=6:4 об./об.) с получением соединения 7a в виде белого порошка (47%, 503 мг, 1,4 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,49 (с, 1H), 8,22-8,07 (м, 1H), 8,07-7,95 (м, 1H), 7,59-7,43 (м, 1H), 7,33 (к, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,21-4,07 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,73 (с, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ацетон) δ 188,9, 167,9, 162,1, 152,7, 152,6, 150,3, 150,2, 149,3, 149,2, 146,9, 146,8, 142,8, 137,9, 137,9, 128,5, 124,6, 119,1, 118,9, 118,8, 117,5, 117,5, 117,4, 117,4, 110,7, 110,5, 81,4, 73,2, 33,2, 29,7, 12,8, 12,7.

^{19}F ЯМР (377 МГц, ацетон- d_6) δ -139,8 - -140,0 (м), -147,1 - -147,2 (м).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 374,1316, обнаружено: 374,1309.

4-(2-(((1-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-карбоксамид (8).

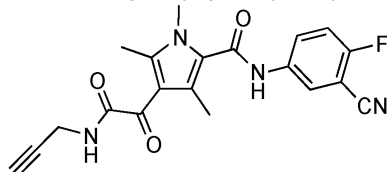
Раствор бромциклопропана (0,4 мл, 3,3 ммоль) и азида натрия (430 мг, 6,6 ммоль) в воде (1 мл) нагревали под микроволновым излучением в течение 30 мин при 120°C. Затем добавляли раствор соединения 7 (0,05 г, 0,1 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), затем аскорбат натрия (10 мг, 0,05 ммоль) и сульфат меди (20 мг, 0,12 ммоль). Смесь нагревали в течение 30 мин при 80°C под микроволновым излучением, а затем выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл). После экстрагирования этилацетатом (3×50 мл) объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученную смесь очищали флэш-хроматографией (гексаны/этилацетат = 6:4 об./об.) с получением соединения 8 в виде белого порошка (61%, 31 мг, 0,06 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,50 (с, 1H), 8,29-8,18 (м, 1H), 8,06-7,94 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,57-7,48 (м, 1H), 7,39-7,28 (м, 1H), 6,16-5,98 (м, 1H), 5,31-5,20 (м, 1H), 5,09-5,00 (м, 2H), 4,58 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,67 (д, $J=1,4$ Гц, 3H), 2,38 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 2,24 (д, $J=1,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ацетон) δ 187,4, 166,3, 160,3, 150,9, 150,8, 148,5, 148,4, 147,5, 147,4, 145,1, 144,9, 144,4, 144,4, 140,9, 136,2, 136,1, 136,1, 136,0, 132,7, 126,6, 122,9, 122,5, 118,3, 117,3, 117,1, 117,1, 115,7, 115,7, 115,7, 108,9, 108,7, 51,9, 34,4, 31,4, 11,1, 11,0.

^{19}F ЯМР (377 МГц, ацетон- d_6) δ -139,8 - -140,1 (м), -147,0 - -147,2 (м).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$: 457,1800, обнаружено: 457,1790.



N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-1H-пиррол-2-

карбоксамид (7b).

К раствору 4-[2-(пропаргиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновой кислоты 6 (0,1 г, 0,38 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли 0,1 мл SOCl_2 при комнатной температуре и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 1,5 ч. После удаления SOCl_2 in vacuo остаточное маслянистое вещество солибилизировали в DMA (5 мл) и добавляли 3-циано-4-фторанилин (0,1 г, 0,7 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Затем раствор выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали in vacuo.

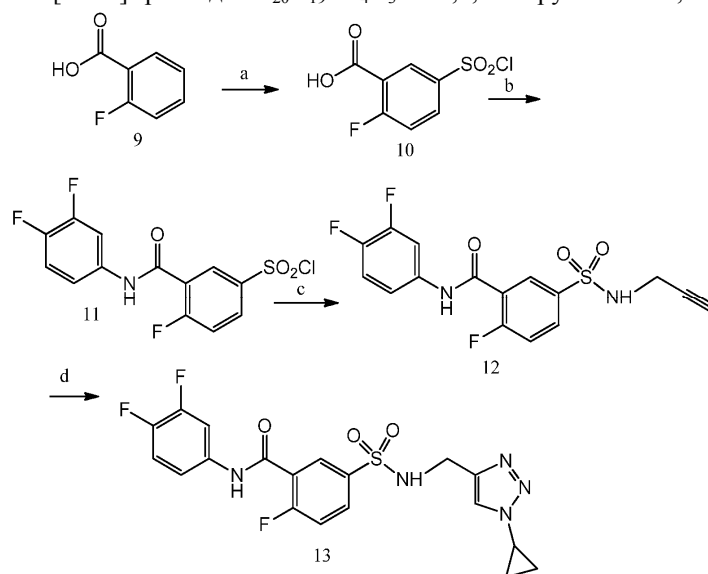
Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны/EtOAc=6:4 об./об.) с получением N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-1H-пиррол-2-карбоксамид 7b (48%, 0,7 г, 0,2 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,61 (с, 1H), 8,37-8,27 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,13-8,04 (м, 1H), 7,45 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,21-4,06 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 2,77-2,70 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ацетон- d_6) δ 188,9, 167,8, 162,3, 160,7 (д, $J=252,7$ Гц) 143,0, 138,0 (д, $J=3,1$ Гц), 128,4 (д, $J=8,1$ Гц), 128,2, 125,5, 125,0, 118,9, 118,6 (д, $J=20,9$ Гц), 115,3, 102,6 (д, $J=16,5$ Гц), 81,4, 73,3, 33,3, 29,7, 12,9, 12,8.

^{19}F ЯМР (377 МГц, ацетон- d_6) δ -115,9 (дд, $J=9,6, 4,7$ Гц).

ЖХ-МС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3$: 381,1, обнаружено: 381,3.



Реагенты и условия: а) HSO_3Cl , 0°C, 1 ч; б) i) SOCl_2 , 80°C, 1,5 ч; ii) 3,4-дифторанилин, толуол, 100°C, 4 ч; с) пропаргиламин, Et_3N , ДМФА, к. т., в течение ночи; д) i) бромциклопропан, NaN_3 , H_2O , 120°C, микроволн., 30 мин; ii) CuSO_4 , аскорбат натрия, CH_3CN , 80°C, микроволн., 30 мин.

5-(N-((1-Циклопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)сульфамойл)-N-(3,4-дифторфенил)-2-фторбензамид (13).

2-Фторбензойную кислоту 9 (10,0 г, 71,4 ммоль) добавляли к хлорсульфоновой кислоте (50 мл) при 0°C и перемешивали смесь при 0°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь медленно выливали на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой (3×100 мл) и сушили под вакуумом в течение ночи с получением 5-(хлорсульфонил)-2-фторбензойной кислоты 10 и сушили под вакуумом твердого вещества (10,5 г, 44,0 ммоль). 5-(Хлорсульфонил)-2-фторбензойную кислоту 10 (10,0 г, 41,9 ммоль) добавляли к 60 мл SOCl_2 при комнатной температуре и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 1,5 ч. После удаления SOCl_2 in vacuo остаточное маслянистое вещество солибилизировали в толуоле (150 мл) и добавляли 3,4-дифторанилин (6,5 г, 50,3 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Затем раствор выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали in vacuo. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны/EtOAc=6:4 об./об.) с получением 3-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-4-фторбензол-1-сульфонилхлорида 11 (92%, 13,51 г, 38,6 ммоль). К раствору 3-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-4-фторбензол-1-сульфонилхлорида 11 (10,0 г, 28,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) при 0°C добавляли пропаргиламина гидрохлорид (3,1 г, 34,3 ммоль) и Et_3N (7,8 мл, 57,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (250 мл). После экстрагирования с CH_2Cl_2 (3×100 мл) объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и окончательно концентрировали in vacuo. Полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (50 мл) и гексанами (50 мл) с получением N-(3,4-дифторфенил)-2-фтор-5-(N-(проп-2-ин-1-ил)сульфамойл)бензамида 12 (74%,

7,8 г, 21,1 ммоль) в виде белого порошка. Раствор бромциклопропана (0,6 мл, 4,9 ммоль) и азид натрия (483 мг, 7,4 ммоль) в воде (1 мл) нагревали под микроволновым излучением в течение 30 мин при 120°C. К указанному раствору добавляли раствор соединения 12 (0,1 г, 0,3 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), аскорбат натрия (10 мг, 0,05 ммоль) и сульфат меди (20 мг, 0,12 ммоль).

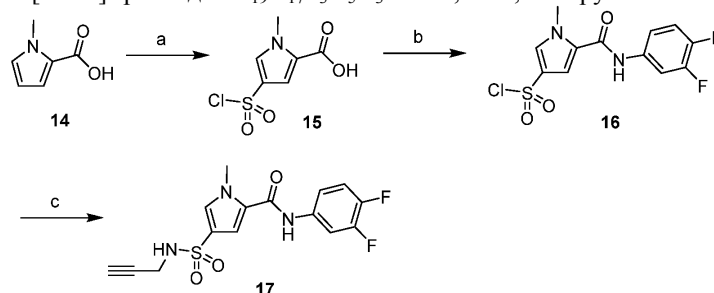
Затем реакционную смесь нагревали в течение 30 мин при 80°C под микроволновым излучением, затем выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл). После экстрагирования с EtOAc (3×50 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=6:4 об./об.) с получением соединения 13 в виде белого порошка (19%, 23 мг, 0,05 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 9,92 (с, 1H), 8,25 (дд, J=6,6, 2,5 Гц, 1H), 8,06-7,95 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 7,48 (дд, J=10,1, 8,7 Гц, 1H), 7,37 (дт, J=10,6, 9,0 Гц, 1H), 7,21 (шс, 1H), 6,11-5,94 (м, 1H), 5,32-5,16 (м, 1H), 4,99 (дт, J=6,0, 1,5 Гц, 2H), 4,32 (с, 2H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ацетон-d₆) δ 188,9, 167,9, 162,1, 150,2, 149,2 (д, J=12,9 Гц), 146,8 (д, J=13,0 Гц), 142,8, 137,9 (д, J=5,9 Гц), 128,5, 124,6, 120,4-118,2 (м), 117,5 (дд, J=6,0, 3,6 Гц), 110,6 (д, J=22,1 Гц), 81,5, 73,3, 33,2, 29,7, 12,8 (д, J=9,6 Гц).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, ацетон-d₆) δ -110,6 (с), -139,6 - -139,7 (м), -146,1 - -146,3 (м).

МСВР (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₁₉H₁₇F₃N₅O₃S: 452,1004, обнаружено: 452,0999.



Реагенты и условия: а) HSO₃Cl, 0°C, 1 ч; б) i) SOCl₂, 100°C, 1,5 ч; ii) 3,4-дифторанилин, толуол, к. т., 48 ч; в) пропаргиламин, ДИПЕА, ДМФА, к. т., в течение ночи.

N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-(N-(проп-2-ин-1-ил)сульфамойл)-1H-пиррол-2-карбоксамид (17).

1-Метил-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту (10,0 г, 80 ммоль) добавляли к хлорсульфоновой кислоте (50 мл) при 0°C и перемешивали полученный раствор при 0°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь медленно выливали на лед. Затем отфильтровывали образовавшийся осадок, промывали водой (3×100 мл) и сушили под вакуумом в течение ночи с получением 4-(хлорсульфонил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты 15 в виде коричневатого твердого вещества (10,7 г, 47,8 ммоль). 4-(Хлорсульфонил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту 15 (1,0 г, 4,4 ммоль) добавляли к SOCl₂ при комнатной температуре и нагревали смесь при 100°C в течение 1,5 ч. После удаления тионилхлорида *in vacuo* остаточное маслянистое вещество солюбилизировали в толуоле (50 мл) и добавляли 3,4-дифторанилин (650 мг, 5,0 ммоль).

Раствор перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия. После концентрирования *in vacuo*, полученный остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=7:3 об./об.) с получением 5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиррол-3-сульфонилхлорида 16 (775 мг, 2,3 ммоль).

К раствору 5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиррол-3-сульфонилхлорида 16 (100 мг, 0,3 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли пропаргиламина гидрохлорид (33 мг, 0,4 ммоль) и ДИПЕА (78 мкл, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*.

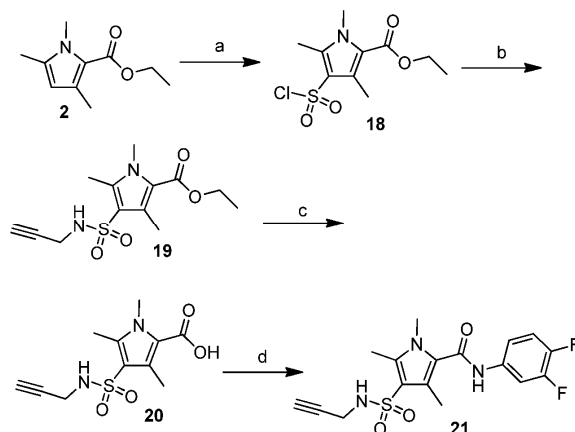
Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=7:3 об./об.) с получением N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-(N-(проп-2-ин-1-ил)сульфамойл)-1H-пиррол-2-карбоксамида 17 (77%, 81 мг, 0,2 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 9,56 (с, 1H), 8,05-7,87 (м, 1H), 7,62-7,48 (м, 2H), 7,38-7,25 (м, 1H), 7,22 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 2,70 (т, J=2,5 Гц, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ацетон-d₆) δ 160,9, 152,6 (д, J=13,0 Гц), 150,1 (д, J=13,2 Гц), 149,1 (д, J=12,7 Гц), 146,7 (д, J=12,8 Гц), 137,9 (дд, J=9,1, 3,0 Гц), 132,2, 128,4, 123,7, 119,7-118,4 (м), 117,8 (дд, J=5,9, 3,5 Гц), 114,0, 110,8 (д, J=22,1 Гц), 80,8, 74,5, 38,5, 34,2.

¹⁹F ЯМР (377 МГц, ацетон-d₆) δ -138,4 - -138,7 (м), -145,4 - -146,1 (м).

МСВР (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₁₅H₁₄F₂N₃O₃S: 354,0724, обнаружено: 354,0717.



Реагенты и условия: а) HSO_3Cl , 0°C -к. т., 4 ч; б) $\text{HCCCH}_2\text{NH}_2$, Et_3N , ДМФА, к. т., 2 ч; с) NaOH 5%, MeOH , 16 ч, к. т.- 60°C , 18 ч; д) 3,4-дифторанилин, НАТУ, ДИПЕА, ДМФА, 50°C , 16 ч.

1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота (20).

Этил-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоксилат 2 (2,0 г, 11,0 ммоль) добавляли к хлорсульфоновой кислоте (10 мл) при 0°C и перемешивали смесь при 0°C в течение 1 ч, затем в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь медленно выливали на лед. Смесь подщелачивали 5% раствором гидроксида натрия ($\text{pH} > 7$) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного 18 в виде темно-коричневого твердого вещества (69%, 2,1 г, 7,5 ммоль). К неочищенному этил-4-(хлорсульфонил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоксилатному промежуточному соединению 18, солюбилизированному в ДМФА (10 мл), добавляли пропаргиламин (0,72 мл, 11,3 ммоль) и триэтиламин (3,1 мл, 22,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл). После экстрагирования с EtOAc (3×50 мл) объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученное маслянистое вещество разбавляли в метаноле (5 мл) и добавляли 5% раствор гидроксида натрия (15 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при 60°C . После удаления метанола *in vacuo* смесь промывали этилацетатом (2×50 мл), подкисляли 1 н. раствором HCl ($\text{pH} = 1$) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (20 мл) и гексанами (20 мл) с получением 1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты 20 (28%, 0,8 г, 0,3 ммоль) в виде грязновато-белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,70 (с, 1Н), 7,64 (т, $J=5,9$ Гц, 1Н), 3,73 (с, 3Н), 3,58 (дд, $J=6,0$, 2,6 Гц, 2Н), 3,04 (т, $J=2,5$ Гц, 1Н), 2,43 (с, 3Н), 2,41 (с, 3Н).

^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6) δ 163,0, 138,9, 127,6, 120,8, 118,1, 80,1, 74,3, 33,4, 31,8, 12,0, 11,5.

N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксаимид (21).

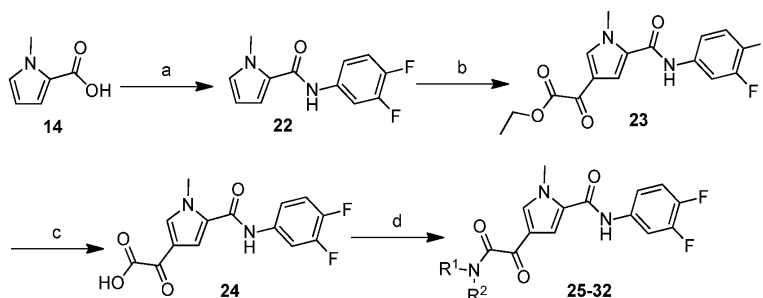
К раствору 1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты 20 (0,1 г, 0,3 ммоль), 3,4-дифторанилина (96 мг, 7,4 ммоль) и ДИПЕА (746 мкл, 1,1 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли НАТУ (0,211 г, 0,5 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны: EtOAc =6:4 об./об.) с получением соединения 21 в виде белого порошка (36%, 51 мг, 0,1 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,44 (с, 1Н), 8,24-7,80 (м, 1Н), 7,74-7,44 (м, 1Н), 7,40-7,22 (м, 1Н), 6,51 (д, $J=6,3$ Гц, 1Н), 3,77-3,70 (м, 2Н), 3,68 (с, 3Н), 2,68-2,60 (м, 1Н), 2,51 (с, 3Н), 2,37 (с, 3Н).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ацетон- d_6) δ 160,2, 150,9 (д, $J=13,1$ Гц), 148,4 (д, $J=13,0$ Гц), 147,5 (д, $J=12,9$ Гц), 145,1 (д, $J=12,6$ Гц), 137,1, 126,1, 120,7, 117,2 (д, $J=18,1$ Гц), 117,0, 115,8 (д, $J=3,9$ Гц), 108,9 (д, $J=22,2$ Гц), 79,1, 72,3, 31,7, 10,4 (д, $J=32,3$ Гц).

^{19}F ЯМР (377 МГц, ацетон- d_6) δ -139,8 - -139,9 (м), -147,0 - -147,1 (м).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 382,1037, обнаружено: 382,1027.



Реагенты и условия: а) НАТУ, 3,4-дифторанилин, ДИПЕА, ДМФА, 65°C, в течение ночи; б) этил-хлоркоацетат, AlCl_3 , CH_2Cl_2 , 0°C-к. т., в течение ночи; с) i) NaOH 5%, MeOH , к. т., 15 мин; ii) 1 н. HCl ; d) CDI, $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$, ДМФА, CH_2Cl_2 , к. т., 2 ч.

2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусная кислота (24).

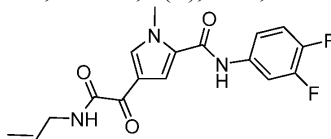
К раствору 1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (4 г, 32 ммоль), 3,4-дифторанилина (6,2 г, 48 ммоль) и ДИПЕА (13 мл, 96 ммоль) в ДМФА (150 мл) добавляли НАТУ (18,2 г, 48 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 65°C в течение ночи и выливали в насыщенный раствор хлорида аммония. После экстрагирования этилацетатом (3×50 мл) объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученную смесь очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=6:4 об./об.) с получением соединения 22 в виде белого порошка (82%, 6,2 г, 26,2 ммоль).

К раствору N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид 22 (3 г, 12,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) по каплям, при 0°C добавляли раствор этил-2-хлор-2-оксоацетата (2,12 мл, 19,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл), затем по частям добавляли AlCl_3 (5,1 г, 38,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем выливали на дробленый лед. После добавления воды (300 мл) смесь фильтровали на целите и экстрагировали водный слой с CH_2Cl_2 (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором карбоната натрия (100 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Полученное маслянистое вещество разбавляли в метаноле/ТГФ (об./об.=1/2, 30 мл) и добавляли 5% раствор гидроксида натрия (30 мл). После перемешивания в течение 15 мин при комнатной температуре смесь концентрировали *in vacuo*. Смесь промывали этилацетатом (2×50 мл), подкисляли 1 н. раствором HCl (pH 1) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (20 мл) и гексанами (20 мл) с получением 2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты 24 (3,48 г, 11,3 ммоль) в виде грязновато-белого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,28 (с, 1H), 8,02 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,94-7,81 (м, 1H), 7,60 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,56-7,47 (м, 1H), 7,44-7,24 (м, 1H), 3,96 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6) δ 181,1, 165,3, 159,5, 150,5 (д, $J=13,1$ Гц), 148,0 (д, $J=13,1$ Гц), 147,0 (д, $J=12,5$ Гц), 144,6 (д, $J=12,6$ Гц), 136,6, 136,4 (дд, $J=9,2$, 2,8 Гц), 127,9, 119,0, 117,7 (д, $J=17,7$ Гц), 116,8 (дд, $J=5,8$, 3,2 Гц), 114,9, 109,4 (д, $J=21,7$ Гц), 37,7.

^{19}F ЯМР (377 МГц, DMSO-d_6) δ -138,0 - -138,2 (м), -145,5 - -145,6 (м).



4-(2-(аллиламино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (25).

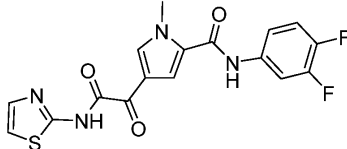
К раствору 2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты 24 (0,1 г, 0,3 ммоль) в ДМФА (4 мл) и CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли 1,1'-карбонилдимидазол (79 мг, 0,05 ммоль) и аллиламин (29 мкл, 0,4 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и выливали в насыщенный раствор хлорида аммония. После экстрагирования с CH_2Cl_2 (3×20 мл) объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=7:3 об./об.) с получением 4-(2-(аллиламино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид 25 в виде грязновато-белого порошка (81%, 91 мг, 0,2 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,60 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,04-7,90 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,57-7,49 (м, 1H), 7,30 (к, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,25-5,68 (м, 1H), 5,22 (д, $J=16,8$ Гц, 1H), 5,11 (дт, $J=10,3$, 1,4 Гц, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,99-3,92 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ацетон- d_6) δ 182,7, 163,7, 161,1, 152,6 (д, $J=13,1$ Гц), 150,2 (д, $J=12,9$ Гц), 149,1 (д, $J=12,8$ Гц), 146,7 (д, $J=12,9$ Гц), 138,9, 137,9, 136,2, 129,0, 120,9, 118,8 (д, $J=18,0$ Гц), 117,9-117,4 (м), 117,0, 116,6, 110,7 (д, $J=22,1$ Гц), 42,9, 38,7.

^{19}F ЯМР (377 МГц, ацетон- d_6) δ -138,5 - -138,8 (м), -145,9 - -146,2 (м).

МСВР (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ расч. для $C_{17}H_{16}F_2N_3O_3$: 348,1260, обнаружено: 348,1158.



N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-(2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксаимид (26).

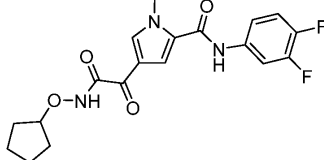
К раствору 2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты 24 (0,1 г, 0,3 ммоль) в ДМФА (4 мл) и CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (79 мг, 0,05 ммоль) и тиазол-2-амин (33 мг, 0,4 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и выливали в насыщенный раствор хлорида аммония. После экстрагирования с CH_2Cl_2 (3×20 мл) объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=7:3 об./об.) с получением 7У-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-(2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида 26 в виде коричневатого порошка (79%, 101 мг, 0,2 ммоль).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,74 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,94-7,83 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,56-7,49 (м, 1H), 7,48-7,38 (м, 1H), 3,98 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$) δ 180,6, 162,5, 159,5, 150,5 (д, $J=12,9$ Гц), 148,1 (д, $J=12,5$ Гц), 138,6, 137,2, 136,4 (д, $J=12,0$ Гц), 127,9, 118,7, 117,8 (д, $J=17,6$ Гц), 116,8, 109,5 (д, $J=21,7$ Гц), 60,2, 37,8, 17,9 (д, $J=672,1$ Гц).

^{19}F ЯМР (377 МГц, $DMCO-d_6$) δ -137,3 - -137,4 (м), -144,5 - -144,7 (м).

МСВР (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ расч. для $C_{17}H_{13}F_2N_4O_3S$: 391,0676, обнаружено: 391,0669.



4-(2-((циклопентилокси)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксаимид (27).

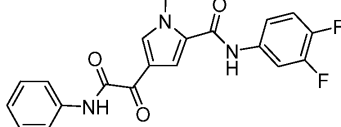
К раствору 2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты 24 (0,1 г, 0,3 ммоль) в ДМФА (4 мл) и CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (79 мг, 0,05 ммоль) и О-циклопентилгидроксиламина гидрохлорид (44 мг, 0,4 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и выливали в насыщенный раствор хлорида аммония. После экстрагирования с CH_2Cl_2 (3×20 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (гексан:EtOAc=7:3 об./об.) с получением 4-(2-((циклопентилокси)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамида 27 в виде коричневатого порошка (26%, 33 мг, 0,1 ммоль).

1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 10,83 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,14 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,03-7,90 (м, 1H), 7,65-7,46 (м, 2H), 7,40-7,20 (м, 1H), 4,69-4,57 (м, 1H), 4,06 (с, 3H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,79-1,65 (м, 4H), 1,57 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ацетон- d_6) δ 181,0, 161,2 (д, $J=178,9$ Гц), 159,7, 159,3, 150,8 (д, $J=13,2$ Гц), 148,3 (д, $J=13,2$ Гц), 147,3 (д, $J=12,8$ Гц), 144,9 (д, $J=12,7$ Гц), 136,8, 136,2 (дд, $J=9,1$, 3,0 Гц), 127,4, 119,2, 117,0 (д, $J=18,0$ Гц), 116,5-115,7 (м), 114,5, 109,1 (д, $J=22,2$ Гц), 87,4, 87,0, 37,0, 30,9, 23,4.

^{19}F ЯМР (377 МГц, ацетон- d_6) δ -138,6 - -138,7 (м), -146,0 - -146,1 (м).

МСВР (ПЭР): m/z $[M+H]^+$ расч. для $C_{19}H_{20}F_2N_3O_4$: 392,1422, обнаружено: 392,1415.



N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-(2-оксо-2-(фениламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксаимид (28).

К раствору 2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты 24 (0,1 г, 0,3 ммоль) в ДМФА (4 мл) и CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (79 мг, 0,05 ммоль) и анилин (35 мкл, 0,4 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и выливали в насыщенный раствор хлорида аммония. После экстрагирования с CH_2Cl_2 (3×20 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=7:3 об./об.) с получением N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-(2-оксо-2-(фениламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида 28 в виде белого порошка (32%, 40 мг, 0,1 ммоль).

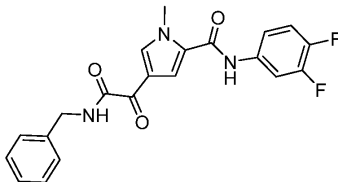
1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,79 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,04-7,94 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,63 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,36-7,27 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H),

4,10 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ацетон- d_6) δ 182,4, 162,0, 161,1, 152,6 (д, $J=13,0$ Гц), 150,2 (д, $J=13,2$ Гц), 149,1 (д, $J=12,5$ Гц), 146,7 (д, $J=12,8$ Гц), 139,7, 139,1, 138,0 (дд, $J=9,2, 2,9$ Гц), 130,6, 129,2, 126,3, 121,8, 120,5, 118,9 (д, $J=17,9$ Гц), 117,8 (дд, $J=5,9, 3,5$ Гц), 116,7, 110,9 (д, $J=22,3$ Гц), 38,8.

^{19}F ЯМР (377 МГц, ацетон- d_6) δ -138,6 - -138,9 (м), -146,1 - -146,2 (м).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 384,116, обнаружено: 384,1153.



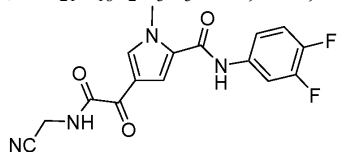
N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-(2-оксо-2-(фениламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксаимид (29).

К раствору 2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты 24 (0,1 г, 0,3 ммоль) в ДМФА (4 мл) и CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (79 мг, 0,05 ммоль) и бензиламин (42 мкл, 0,4 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и выливали в насыщенный раствор хлорида аммония. После экстрагирования с CH_2Cl_2 (3×20 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (гексан:EtOAc=7:3 об./об.) с получением N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-(2-оксо-2-(фениламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксаида 29 в виде белого порошка (99%, 126 мг, 0,2 ммоль).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ацетон- d_6) δ 182,7, 163,9, 161,1, 159,9, 152,6 (д, $J=13,0$ Гц), 150,1 (д, $J=13,3$ Гц), 149,1 (д, $J=12,7$ Гц), 146,7 (д, $J=12,8$ Гц), 142,8, 140,7, 139,0, 138,0 (д, $J=12,1$ Гц), 130,2, 130,0, 129,4, 129,0, 128,9, 128,4, 120,9, 118,8 (д, $J=18,3$ Гц), 118,3-117,5 (м), 116,7, 110,8 (д, $J=22,2$ Гц), 45,3, 44,3, 38,8.

^{19}F ЯМР (377 МГц, ацетон- d_6) δ -138,7 - -138,8 (м), -146,1 - -146,4 (м).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 398,1316, обнаружено: 398,1312.



4-(2-((цианометил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксаимид (30).

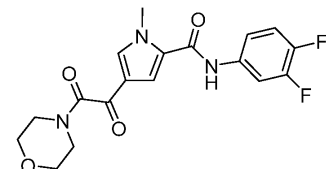
К раствору 2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты 24 (0,1 г, 0,3 ммоль) в ДМФА (4 мл) и CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (79 мг, 0,05 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (36 мг, 0,4 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и выливали в насыщенный раствор хлорида аммония. После экстрагирования с CH_2Cl_2 (3×20 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=7:3 об./об.) с получением 4-(2-((цианометил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксаида 30 в виде коричневатого порошка (30%, 34 мг, 0,1 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,43 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,06-7,71 (м, 1H), 7,54-7,40 (м, 1H), 7,37-7,12 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,88-6,84 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,66-3,43 (м, 1H), 1,99-1,93 (м, 3H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,67-1,55 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ацетон- d_6) δ 181,1, 164,1, 161,1, 139,0, 129,3, 120,5, 118,9 (д, $J=17,6$ Гц), 118,0, 117,8 (дд, $J=6,0, 3,2$ Гц), 116,6, 110,9 (д, $J=22,1$ Гц), 38,8, 28,8.

^{19}F ЯМР (377 МГц, ацетон- d_6) δ -138,7 - -138,8 (м), -145,9 - -146,2 (м).

МСВР (ПЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 384,1193, обнаружено: 384,1186.



N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-(2-морфолино-2-оксоацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксаимид (31).

К раствору 2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты 24 (0,1 г, 0,3 ммоль) в ДМФА (4 мл) и CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (79 мг, 0,05 ммоль) и морфолин (34 мкл, 0,4 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и выливали в насыщенный раствор хлорида аммония. После экстрагирования с CH_2Cl_2 (3×20 мл) объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=7:3 об./об.) с получением N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-(2-морфолино-2-оксоацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксаида 31 в виде бело-

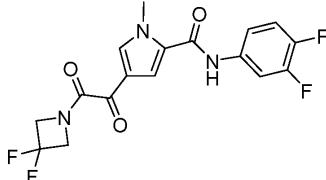
го порошка (80%, 97 мг, 0,2 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,28 (с, 1H), 8,19-7,80 (м, 2H), 7,57-7,47 (м, 2H), 7,46-7,36 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,81-3,67 (м, 2H), 3,64-3,59 (м, 2H), 3,58-3,49 (м, 2H), 3,34-3,25 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6) δ 185,9, 165,8, 159,5, 150,5 (д, $J=13,1$ Гц), 148,1 (д, $J=13,2$ Гц), 147,1 (д, $J=12,8$ Гц), 144,7 (д, $J=12,8$ Гц), 136,4 (дд, $J=9,1$, 3,0 Гц), 135,9, 128,1, 119,8, 117,8 (д, $J=17,7$ Гц), 117,2-116,3 (м), 114,0, 109,5 (д, $J=21,7$ Гц), 66,5 (д, $J=30,5$ Гц), 46,3, 41,5, 37,8.

^{19}F ЯМР (377 МГц, DMSO-d_6) δ -137,2 - -137,4 (м), -144,5 - -144,6 (м).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 378,1265, обнаружено: 378,1257.



4-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид (32).

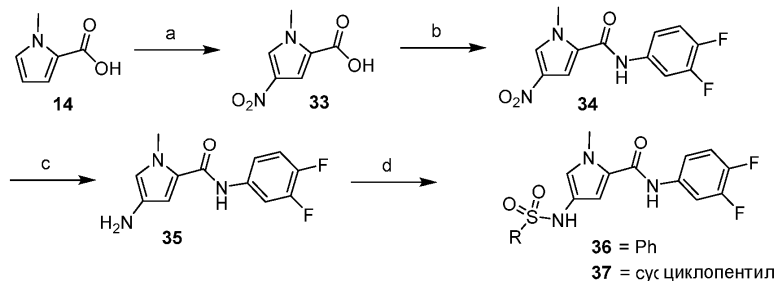
К раствору 2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты 24 (0,1 г, 0,3 ммоль) в ДМФА (4 мл) и CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (79 мг, 0,05 ммоль) и 3,3-дифторазетидина гидрохлорид (50 мг, 0,4 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и выливали в насыщенный раствор хлорида аммония. После экстрагирования с CH_2Cl_2 (3×20 мл) объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=7:3 об./об.) с получением 4-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид 32 в виде белого порошка (48%, 60 мг, 0,1 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,60 (с, 1H), 8,06 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,01-7,86 (м, 1H), 7,70-7,47 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 1H), 4,98-4,79 (м, 2H), 4,65-4,31 (м, 2H), 4,05 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ацетон- d_6) δ 182,6, 163,7, 161,1, 152,6 (д, $J=13,1$ Гц), 150,2 (д, $J=13,6$ Гц), 149,1 (д, $J=12,8$ Гц), 146,7 (д, $J=13,1$ Гц), 138,4, 138,2-137,6 (м), 129,2, 121,4, 121,0, 118,9 (д, $J=17,9$ Гц), 118,3, 118,0-117,5 (м), 116,2, 115,6, 110,8 (д, $J=22,2$ Гц), 65,8 (т, $J=28,6$ Гц), 61,9 (т, $J=28,7$ Гц), 38,8.

^{19}F ЯМР (377 МГц, ацетон- d_6) δ -102,1 (п, $J=12,3$ Гц), -138,7 - -138,8 (м), -146,0 - -146,2 (м).

МСВР (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3$: 384,0971, обнаружено: 384,0964.



Реагенты и условия: а) HNO_3 , Ac_2O , -25°C - к. т., 2 ч; б) НАТУ, ДИПЕА, 3,4-дифторанилин, ДМФА, 50°C , в течение ночи; в) Zn , HCOOH , MeOH , к. т., 10 мин; д) RSO_2Cl , Et_3N , ДМФА, к. т., в течение ночи.

N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-(фенилсульфонамидо)-1H-пиррол-2-карбоксамид (36).

К раствору 1-метил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты 14 (4 г, 32 ммоль) в уксусном ангидриде (40 мл) добавляли 70% азотную кислоту 70% (3,2 мл) при минус 25°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После добавления воды (200 мл) при минус 25°C смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл).

Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором карбоната натрия (3×100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=4:6 об./об.) с получением соединения 33 в виде темного маслянистого вещества (14%, 770 мг, 4,5 ммоль). К раствору 1-метил-4-нитро-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты 33 (0,77 г, 4,5 ммоль), 3,4-дифторанилина (1,16 г, 9,0 ммоль) и ДИПЕА (1,85 мл, 13,6 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли НАТУ (1,89 г, 5,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи, а затем выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл). После экстрагирования с этилацетатом (3×50 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc = 7:3 об./об.) с получением N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-нитро-1H-пиррол-2-карбоксамид 34 (64%, 820 мг, 2,9 ммоль). К суспензии N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-4-нитро-1H-пиррол-2-карбоксамид 34 (250 мг, 0,9 ммоль) в метаноле (20 мл) и муравьиной кислоте (0,5 мл, 13,3 ммоль) добавляли Zn порошок (250 мг, 3,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и фильтровали на целите. Раствор экстрагиро-

вали 1 н. HCl (3×50 мл) и промывали этилацетатом (2×50 мл). Затем водный слой подщелачивали, используя 5% раствор гидроксида натрия (pH>8), и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл).

Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 4-амино-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамида 35 в виде желтовато-коричневого твердого вещества (68%, 153 мг, 0,6 ммоль). К раствору 4-амино-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамида 35 (25 мг, 0,1 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли бензолсульфонилхлорид (14 мкл, 0,1 ммоль) и Et₃N (20 мкл, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл). После экстракции с EtOAc (3×20 мл) объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=1:1 об./об.) с получением соединения 36 (51%, 20 мг, 0,05 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 9,37 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,05-7,85 (м, 1H), 7,81-7,71 (м, 2H), 7,68-7,58 (м, 1H), 7,58-7,51 (м, 2H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,35-7,17 (м, 1H), 6,77 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ацетон-d₆) δ 161,3, 141,9, 134,3, 130,6, 128,8, 125,6, 124,2, 121,9, 118,7 (д, J=17,9 Гц), 118,1-117,4 (м), 110,7 (д, J=22,1 Гц), 110,2, 38,0.

¹⁹F ЯМР (377 МГц, ацетон-d₆) δ -140,2 - -140,4 (м), -147,9 - -148,1 (м).

МСВР (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₁₈H₁₆F₂N₃O₃S: 392,0880, обнаружено: 392,0872.

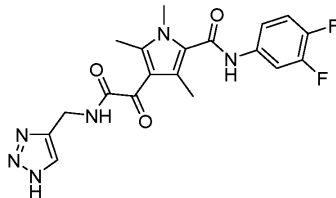
4-(циклопентансульфонамидо)-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксаимид (37).

К раствору 4-амино-N-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамида 35 (50 мг, 0,2 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли циклопентилсульфонилхлорид (51 мкл, 0,4 ммоль) и Et₃N (40 мкл, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (30 мл). После экстрагирования с EtOAc (3×30 мл) объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=1:1 об./об.) с получением соединения 37 (56%, 43 мг, 0,1 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 9,43 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,06-7,71 (м, 1H), 7,54-7,40 (м, 1H), 7,37-7,12 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,88-6,84 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,66-3,43 (м, 1H), 1,99-1,93 (м, 3H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,67-1,55 (м, 2H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, ацетон-d₆) δ -140,2 - -140,4 (м), -148,0 - -148,1 (м).

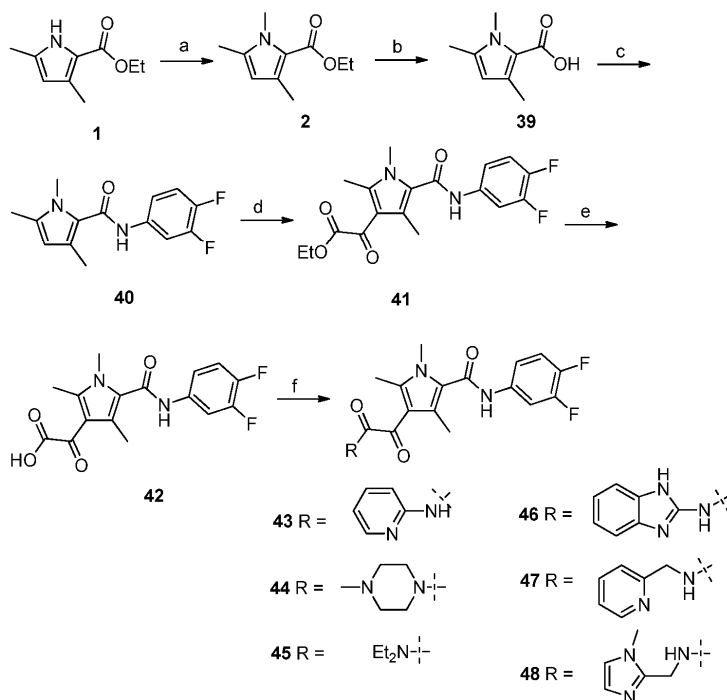
МСВР (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₁₇H₂₀F₂N₃O₃S: 384,1193, обнаружено: 384,1186.



4-(2-(((1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоксаимид (38).

К раствору 7а в смеси ACN/H₂O (2 мл, 1:1) добавляли азид натрия (26 мг, 0,4 ммоль), CuSO₄·5H₂O (5 мг) и аскорбат натрия (12 мг). Реакционную смесь нагревали при 150°C под микроволновым излучением в течение 1 ч. Раствор разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя ДХМ/MeOH (95:5), с получением 38 с выходом 41% (23 мг).

МСВР (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₁₉H₁₉F₂N₆O₃: 417,1487, обнаружено: 417,1476.



Реагенты и условия: а) MeI, KOH, ДМСО; б) NaOH, EtOH, 100°C, 6 ч; в) 3,4-дифторанилин, НАТУ, ДИПЕА, ДМФА, 60°C; д) этилоксалилхлорид, AlCl₃, ДХМ, 0°C - к. т., 16 ч; е) NaOH, EtOH, к. т., 1 ч; ф) амин, CDI, ДМФА, ДХМ, к. т., 1 ч.

1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота (39).

К раствору 2 (3 г, 72 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли 20% NaOH (70 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч. EtOH выпаривали под вакуумом и промывали смесь ДХМ (3×30 мл). Водный слой осторожно подкисляли до pH 3-4 с помощью 1 М HCl. Смесь экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали in vacuo. Полученное твердое вещество промывали холодным Et₂O с получением 39 с выходом 61% (6,7 г) в виде розового твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,88 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₈H₁₂NO₂: 154,1, обнаружено: 154,5.

N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (40).

К раствору 39 (2,9 г, 18,9 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли 3,4-дифторанилин (4,5 мл, 22,7 ммоль), НАТУ (8,6 г, 22,7 ммоль) и ДИПЕА (6,6 мл, 37,8 ммоль) при 0°C. Смесь нагревали при 60°C в течение 2 дней. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 1 М HCl, водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя гексаны/EtOAc (8:2), с получением 40 с выходом 37% (1,85 г).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76-7,65 (м, 1H), 7,19-7,07 (м, 2H), 5,80 (с, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₁₄H₁₄F₂N₂O: 264,1, обнаружено: 265,5.

2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-1,2,4-триметил-1Н-пиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты (42).

К раствору 40 (860 мг, 3,26 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли этилоксалилхлорид (980 мкл, 8,80 ммоль) и AlCl₃ (1,08 г, 8,15 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и выливали в дробленый лед. Смесь экстрагировали ДХМ и фильтровали объединенные органические слои на целите. Фильтрат концентрировали, а полученный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору неочищенного 41 в EtOH добавляли 10% NaOH (25 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. EtOH выпаривали под вакуумом и экстрагировали смесь EtOAc (3×10 мл). Водный слой подкисляли 1 М HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали in vacuo. Полученное твердое вещество промывали Et₂O с получением 42 с выходом 59% (646 мг) за две стадии.

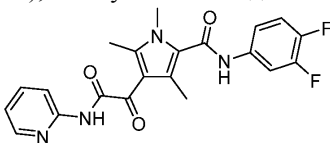
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,13 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 8,04-7,71 (м, 1H), 7,59-7,28 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₁₆H₁₅F₂N₂O₄: 337,1, обнаружено: 337,5.

Общий способ синтеза 43-48.

К раствору 42 (40 мг, 0,119 ммоль) в смеси ДМФА/ДХМ (2 мл, 1:1) добавляли CDI (29 мг, 0,178 ммоль) при комнатной температуре. Через 15 мин добавляли амин (0,178 ммоль) и перемешивали

смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали H₂O (3×5 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя ДХМ/MeOH (98:2), с получением соединений 43-48.

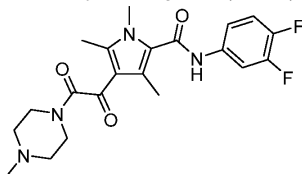


N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(пиридин-2-иламино)ацетил)-1H-пиррол-2-карбоксамид (43)

Выход: 69%.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,33 (с, 1H), 8,45-8,38 (м, 1H), 8,30 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,85-7,67 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,22-7,12 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,44 (с, 3H).

МСВР (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₂₁H₁₉F₂N₄O₃: 413,1425, обнаружено: 413,1416.

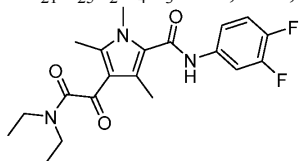


N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-4-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-2-карбоксамид (44).

Выход: 74%.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,98 (с, 1H), 7,80-7,69 (м, 1H), 7,43-7,32 (м, 1H), 7,13 (дт, J=10,0, 8,8 Гц, 1H), 3,72-3,67 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,32 (дд, J=5,9, 4,1 Гц, 2H), 2,46 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,35 (т, J=5,1 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

МСВР (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₂₁H₂₅F₂N₄O₃: 419,1895, обнаружено: 419,1886.

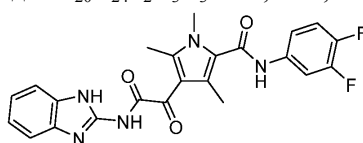


4-(2-(диэтиламино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-карбоксамид (45).

Выход: 71%.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,07 (с, 1H), 7,87-7,73 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 1H), 7,13 (дт, J=10,0, 8,8 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,48 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,22 (к, J=7,0 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,14 (т, J=7,0 Гц, 3H).

МСВР (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₂₀H₂₄F₂N₃O₃: 392,1786, обнаружено: 392,1776.

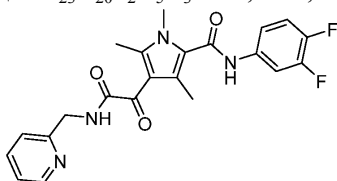


4-(2-((1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-карбоксамид (46).

Выход: 46%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,42 (с, 2H), 10,45 (с, 1H), 8,03-7,76 (м, 1H), 7,56-7,38 (м, 4H), 7,18 (дд, J=5,9, 3,2 Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

МСВР (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₂₃H₂₀F₂N₅O₃: 452,1534, обнаружено: 452,1525.

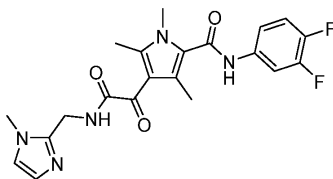


N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-((пиридин-2-илметил)амино)ацетил)-1H-пиррол-2-карбоксамид (47).

Выход: 55%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,42 (с, 1H), 9,28 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,53 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,94-7,77 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,34-7,26 (м, 1H), 4,50 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,21 (с, 3H).

МСВР (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ расч. для $C_{22}H_{21}F_2N_4O_3$: 427,1582, обнаружено: 427,1572.

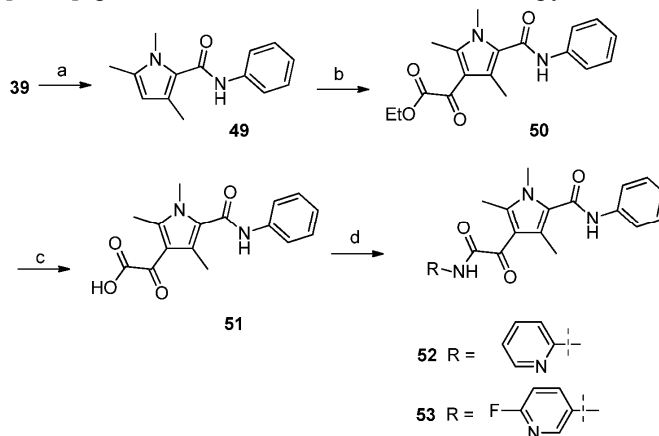


N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-4-(2-(((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)амино)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-2-карбоксамида (48).

Выход: 63%.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,48 (с, 2H), 7,77-7,66 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 7,13 (дт, $J=9,9$, 8,7 Гц, 1H), 6,93 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 4,53 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

МСВР (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ расч. для $C_{21}H_{22}F_2N_5O_3$: 430,1691, обнаружено: 430,1681.



а) анилин, НАТУ, ДИПЕА, ДМФА, 60°C, 16 ч; б) этилоксалилхлорид, $AlCl_3$, ДХМ, 0°C-к. т., 16 ч; в) NaOH, EtOH, к. т., 1 ч; д) амин, НАТУ, ДИПЕА, ДМФА, к. т., 2 ч.

1,3,5-триметил-N-фенил-1H-пиррол-2-карбоксамида (49).

К раствору 39 (2,0 г, 13 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли анилин (2,4 мл, 26 ммоль), НАТУ (5,93 г, 15,6 ммоль) и ДИПЕА (4,5 мл, 26 ммоль) при 0°C. Смесь нагревали при 60°C в течение 2 дней. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 1 М HCl, водой и насыщенным солевым раствором. Органические слои сушили над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя гексаны/EtOAc (8:2), с получением 49 с выходом 58% (1,72 г).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,60 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,31 (т, $J=1,1$ Гц, 2H), 7,04 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,17 (с, 6H).

МС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ расч. для $C_{14}H_{17}N_2O$: 229,1, обнаружено: 229,5.

2-оксо-2-(1,2,4-триметил-5-(фенилкарбамоил)-1H-пиррол-3-ил)уксусная кислота (51).

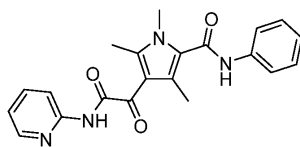
К раствору 49 (695 мг, 3,05 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли этилоксалилхлорид (916 мкл, 8,23 ммоль) и $AlCl_3$ (1,01 г, 7,62 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и выливали в дробленый лед. Смесь экстрагировали ДХМ и фильтровали объединенные органические слои на целите. Фильтрат концентрировали, и полученный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору неочищенного 50 в EtOH добавляли 10% NaOH (30 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. EtOH выпаривали под вакуумом и промывали смесь EtOAc (3×10 мл). Водный слой подкисляли с помощью 1 М HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество промывали Et_2O с получением 51 с выходом 70% (642 мг) за две стадии.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 14,18 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 7,71 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,35 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,10 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ расч. для $C_{16}H_{17}N_2O_4$: 301,1, обнаружено: 301,5.

Общий способ синтеза соединений 52 и 53.

К раствору 51 (50 мг, 0,17 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли амин (0,25 ммоль), НАТУ (76 мг, 0,20 ммоль) и ДИПЕА (58 мкл, 0,33 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем раствор разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органические слои сушили над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя ДХМ/MeOH (98:2), с получением требуемых соединений 52 и 53.

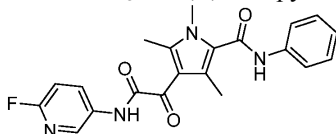


1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(пиридин-2-иламино)ацетил)-N-фенил-1H-пиррол-2-карбоксаимид (52).

Выход: 75%.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,47 (с, 1H), 8,43-8,35 (м, 1H), 8,30 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,86-7,74 (м, 1H), 7,68-7,57 (м, 3H), 7,46-7,34 (м, 1H), 7,22-7,10 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,43 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$: 377,2, обнаружено: 377,4.

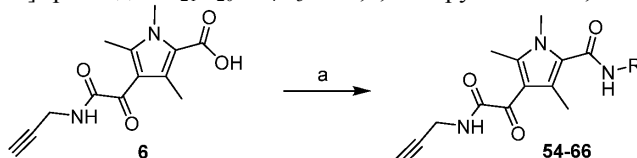


4-(2-((5-фторпиридин-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-N-фенил-1H-пиррол-2-карбоксаимид (53).

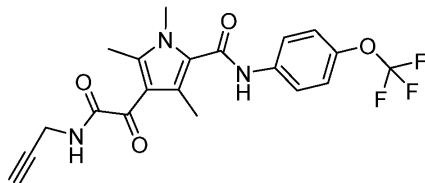
Выход: 68%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,16 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,61-8,47 (м, 1H), 8,40-8,19 (м, 1H), 7,76-7,66 (м, 2H), 7,34 (дд, $J=8,5$, 7,4 Гц, 2H), 7,25 (дд, $J=8,8$, 3,2 Гц, 1H), 7,15-7,04 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_4\text{O}_3$: 395,2, обнаружено: 395,5.



Реагенты и условия: а) амин, НАТУ, ДИПЕА, ДМФА, 16 ч, к. т.; или i) SOCl_2 , толуол, 110°C, 1 ч, ii) амин, DMA, 0°C, 2 ч.

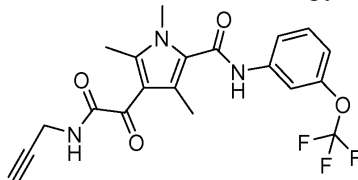


1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-N-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-пиррол-2-карбоксаимид (54)

К раствору 4-[2-(пропаргиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновой кислоты 6 (250 мг, 1,0 ммоль), 4-(трифторметокси)анилина (227 мг, 1,3 ммоль) и ДИПЕА (330 мкл, 2,0 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли НАТУ (0,65 г, 1,8 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=6:4 об./об.) с получением соединения 54 в виде белого порошка (35%, 141 мг, 0,3 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,51 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,95 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,17 (дд, $J=5,9$, 2,6 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 2,75 (т, $J=2,5$ Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 422,4, обнаружено: 422,4.

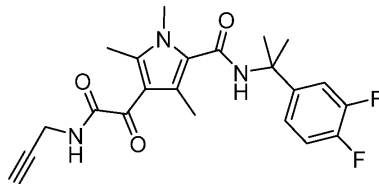


1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-N-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-пиррол-2-карбоксаимид (55).

К раствору 4-[2-(пропаргиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновой кислоты 6 (250 мг, 1,0 ммоль), 3-(трифторметокси)анилина (227 мг, 1,3 ммоль) и ДИПЕА (330 мкл, 2,0 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли НАТУ (0,65 г, 1,8 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=6:4 об./об.) с получением соединения 55 в виде белого порошка (34%, 135 мг, 0,3 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,57 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,81-7,67 (м, 1H), 7,50 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,16-7,06 (м, 1H), 4,17 (дд, $J=5,8, 2,6$ Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,75 (т, $J=2,5$ Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 422,4, обнаружено: 422,4.

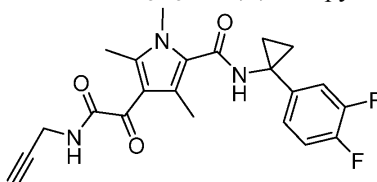


N-(2-(3,4-дифторфенил)пропан-2-ил)-1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-1H-пиррол-2-карбоксамид (56).

К раствору 4-[2-(пропаргиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновой кислоты 6 (100 мг, 0,4 ммоль), 2-(3,4-дифторфенил)пропан-2-амина (65 мг, 0,4 ммоль) и ДИПЕА (132 мкл, 0,8 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (0,218 г, 0,6 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=6:4 об./об.) с получением соединения 56 (38%, 61 мг, 0,1 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,11 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,47-7,38 (м, 1H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,26 (дт, $J=10,5, 8,5$ Гц, 1H), 4,14 (дд, $J=5,8, 2,5$ Гц, 2H), 3,53 (с, 3H), 2,72 (т, $J=2,6$ Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,77 (с, 6H).

МС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 416,4, обнаружено: 416,5.

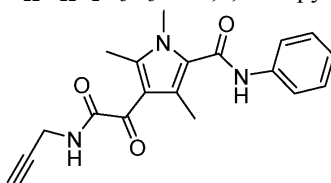


N-(1-(3,4-дифторфенил)циклопропил)-1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-1H-пиррол-2-карбоксамид (57).

К раствору 4-[2-(пропаргиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновой кислоты 6 (75 мг, 0,3 ммоль), 1-(3,4-дифторфенил)циклопропанамина (50 мг, 0,3 ммоль) и ДИПЕА (100 мкл, 0,6 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (0,163 г, 0,4 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=6:4 об./об.) с получением соединения 57 (46%, 55 мг, 0,1 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,11 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,27-7,17 (м, 2H), 4,13 (дд, $J=5,8, 2,5$ Гц, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,72 (т, $J=2,6$ Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,41-1,30 (м, 4H).

МС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 414,4, обнаружено: 414,5.

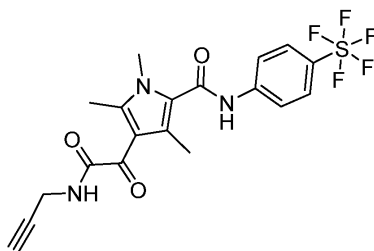


1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-N-фенил-1H-пиррол-2-карбоксамид (58).

К раствору 4-[2-(пропаргиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновой кислоты 6 (100 мг, 0,4 ммоль), анилина (53 мг, 0,6 ммоль) и ДИПЕА (100 мкл, 0,6 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (0,163 г, 0,4 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ:MeOH=98:2 об./об.) с получением соединения 58 в виде желтого порошка (66%, 82 мг, 0,2 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,32 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,88-7,79 (м, 2H), 7,44-7,32 (м, 1H), 7,20-7,08 (м, 1H), 4,16 (дд, $J=5,9, 2,5$ Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,75 (т, $J=2,5$ Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$: 338,4, обнаружено: 338,5.



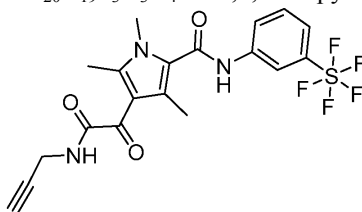
1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-N-(4-(пентафторсульфанил)фенил)-1H-пиррол-2-карбоксаимид (59).

Раствор 4-[2-(пропаргиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновой кислоты 6 (100 мг, 0,4 ммоль) и тионилхлорида (210 мкл, 2,7 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали *in vacuo*, солюбилизировали в N,N-диметилацетамиде (5 мл) и добавляли к раствору 4-пентафторсульфаниланилина (167 мг, 0,8 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, выливали в 1 н. раствор хлористоводородной кислоты (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл).

Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=6:4 об./об.) с получением соединения 59 в виде белого порошка (47%, 83 мг, 0,2 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 9,72 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,88 (д, J=9,3 Гц, 2H), 4,16 (дд, J=5,9, 2,6 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,75 (т, J=2,5 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₂₀H₁₉F₃N₃O₄: 464,4, обнаружено: 464,4.

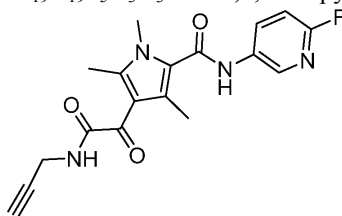


1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-N-(3-(пентафторсульфанил)фенил)-1H-пиррол-2-карбоксаимид (60).

Раствор 4-[2-(пропаргиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновой кислоты 6 (100 мг, 0,4 ммоль) и тионилхлорида (210 мкл, 2,7 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали *in vacuo*, солюбилизировали в N,N-диметилацетамиде (5 мл) и добавляли к раствору 3-пентафторсульфаниланилина (167 мг, 0,8 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, выливали в 1 н. раствор хлористоводородной кислоты (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=6:4 об./об.) с получением соединения 60 в виде белого порошка (40%, 71 мг, 0,1 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 9,68 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 4,16 (дд, J=5,9, 2,6 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,75 (т, J=2,5 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₁₉H₁₉F₅N₃O₃S: 464,4, обнаружено: 464,4.

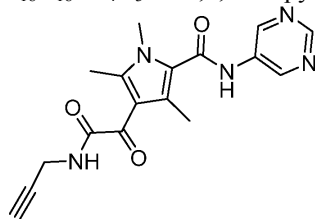


N-(6-фторпиридин-3-ил)-1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-1H-пиррол-2-карбоксаимид (61).

Раствор 4-[2-(пропаргиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновой кислоты 6 (100 мг, 0,4 ммоль) и тионилхлорида (210 мкл, 2,7 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали *in vacuo*, солюбилизировали в N,N-диметилацетамиде (5 мл) и добавляли к раствору 6-фторпиридин-3-амина (85 мг, 0,8 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc = 6:4 об./об.) с получением соединения 61 в виде белого порошка (68%, 92 мг, 0,2 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 9,56 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,47-8,36 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,14 (дд, J=8,9, 3,4 Гц, 1H), 4,24-4,15 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,78-2,74 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,34 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₁₈H₁₈FN₄O₃: 357,4, обнаружено: 357,4.

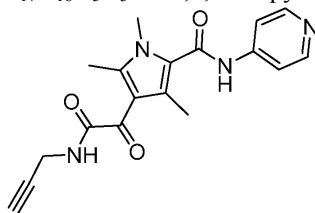


1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-N-(пиримидин-5-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид (62).

Раствор 4-[2-(пропаргиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновой кислоты 6 (100 мг, 0,4 ммоль) и тионилхлорида (210 мкл, 2,7 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали *in vacuo*, солибилизировали в N,N-диметилацетамиде (5 мл) и добавляли к раствору пиримидин-5-амина (73 мг, 0,8 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=6:4 об./об.) с получением соединения 62 в виде белого порошка (31%, 40 мг, 0,1 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 9,61 (с, 1H), 9,21 (с, 2H), 8,93 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 4,19 (дд, J=5,8, 2,6 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,77 (т, J=2,6 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₁₇H₁₈N₅O₃: 340,4, обнаружено: 340,5.

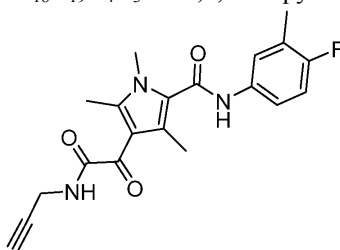


1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-N-(пиридин-4-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид (63).

Раствор 4-[2-(пропаргиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновой кислоты 6 (100 мг, 0,4 ммоль) и тионилхлорида (210 мкл, 2,7 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали *in vacuo*, солибилизировали в N,N-диметилацетамиде (5 мл) и добавляли к раствору 4-аминопиридина (53 мг, 0,6 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ:MeOH=98:2 об./об.) с получением соединения 63 (71%, 92 мг, 0,3 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 9,60 (с, 1H), 8,49 (д, J=6,5 Гц, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,75 (д, J=6,5 Гц, 2H), 4,15 (дд, J=5,7, 2,5 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 2,74 (т, J=2,6 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₁₈H₁₉N₄O₃: 339,4, обнаружено: 339,5.



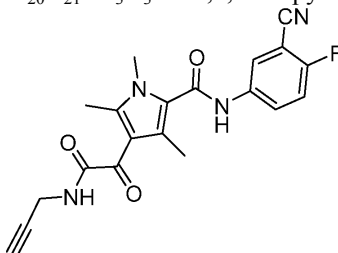
N-(4-фтор-3-метилфенил)-1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-1H-пиррол-2-карбоксамид (64).

Раствор 4-[2-(пропаргиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновой кислоты 6 (100 мг, 0,4 ммоль) и тионилхлорида (210 мкл, 2,7 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали *in vacuo*, солибилизировали в N,N-диметилацетамиде (5 мл) и добавляли к раствору 4-фтор-3-метиланилина (71 мг, 0,6 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-

хроматографией (гексаны:EtOAc=6:4 об./об.) с получением соединения 64 в виде белого твердого вещества (67%, 95 мг, 0,2 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,25 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,72 (дд, $J=6,9, 2,5$ Гц, 1H), 7,68-7,59 (м, 1H), 7,05 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,15 (дд, $J=5,9, 2,6$ Гц, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,73 (т, $J=2,6$ Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,27 (д, $J=2,0$ Гц, 3H).

МС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_3$: 370,4, обнаружено: 370,5.

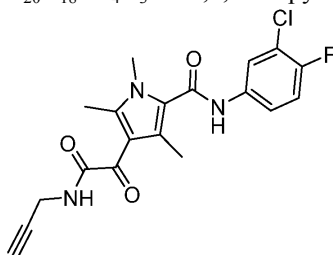


N-(3-циано-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-1H-пиррол-2-карбоксамид (65).

Раствор 4-[2-(пропаргиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновой кислоты 6 (100 мг, 0,4 ммоль) и тионилхлорида (210 мкл, 2,7 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали *in vacuo*, солибилизировали в N,N-диметилацетамиде (5 мл) и добавляли к раствору 5-амино-2-фторбензонитрила (78 мг, 0,6 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=6:4 об./об.) с получением соединения 65 в виде белого твердого вещества (42%, 61 мг, 0,2 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,61 (с, 1H), 8,32 (дд, $J=5,7, 2,7$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,13-8,07 (м, 1H), 7,46 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,15 (дд, $J=5,8, 2,5$ Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 2,74 (т, $J=2,5$ Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_3$: 381,4, обнаружено: 381,3.

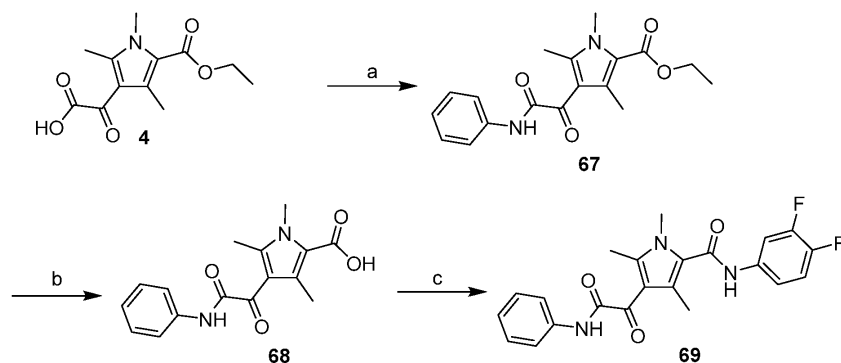


N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(проп-2-ин-1-иламино)ацетил)-1H-пиррол-2-карбоксамид (66).

Раствор 4-[2-(пропаргиламино)-2-оксоацетил]-1,3,5-триметилпиррол-2-карбоновой кислоты 6 (100 мг, 0,4 ммоль) и тионилхлорида (210 мкл, 2,7 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали *in vacuo*, солибилизировали в N,N-диметилацетамиде (5 мл) и добавляли к раствору 3-хлор-4-фторанилина (83 мг, 0,6 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=6:4 об./об.) с получением соединения 66 в виде белого твердого вещества (20%, 30 мг, 0,1 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,45 (с, 1H), 8,29-8,03 (м, 2H), 7,84-7,64 (м, 1H), 7,32 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,15 (дд, $J=5,9, 2,6$ Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,73 (с, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClFN}_3\text{O}_3$: 390,8, обнаружено: 390,4.



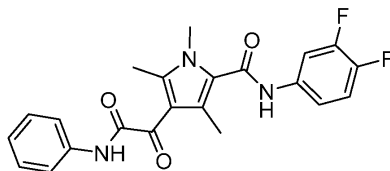
Реагенты и условия: а) CDI, анилин, ДМФА, 3 ч, к. т.; б) NaOH 5%, MeOH, 16 ч, к. т.; с) 3,4-дифторанилин, HATU, ДИПЕА, ДМФА, 16 ч, к. т.

1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(фениламино)ацетил)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота (68).

К раствору 2-(5-этоксикарбонил-1,3,5-триметилпиррол-3-ил)-2-оксо-уксусной кислоты 4 (2,5 г, 9,9 ммоль) в ДМФА (15 мл) и CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (2,4 г, 11,8 ммоль) и анилин (1,35 мл, 9,5 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 67 в виде белого твердого вещества. К неочищенному этил-1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(фениламино)ацетил)-1H-пиррол-2-карбоксилату 67, растворенному в метаноле (10 мл) и ТГФ (10 мл), добавляли 5% раствор гидроксида натрия (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и после выпаривания метанола и ТГФ *in vacuo* промывали водный раствор этилацетатом (2×50 мл), подкисляли 1 н. раствором HCl (pH = 1) и снова экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (50 мл) и гексанами (50 мл) с получением 1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(фениламино)ацетил)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты 68 (1,8 г, 6,0 ммоль, 62%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,79 (с, 1H), 7,75-7,67 (м, 2H), 7,37 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,20-7,11 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,41 (с, 6H).

МС (ПЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$: 301,3, обнаружено: 301,4.

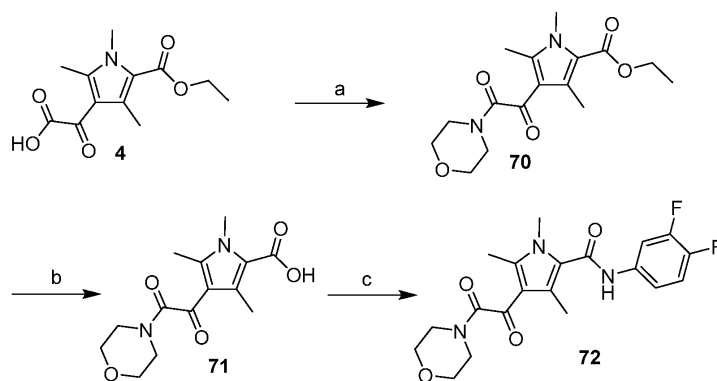


N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(фениламино)ацетил)-1H-пиррол-2-карбоксамид (69).

К раствору 1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(фениламино)ацетил)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты 68 (200 мг, 0,7 ммоль), 3,4-дифторанилина (129 мг, 1,0 ммоль) и ДИПЕА (231 мкл, 4,3 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (304 мг, 0,8 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Для полного протекания реакции добавляли дополнительное количество 3,4-дифторанилина (65 мг, 0,5 ммоль) и дополнительно перемешивали смесь в течение ночи при 65°C. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=6:4 об./об.) с получением соединения 69 в виде белого порошка (35%, 110 мг, 0,3 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,73 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,02-7,94 (м, 1H), 7,87-7,80 (м, 2H), 7,56-7,48 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,32 (дт, $J=10,6, 9,0$ Гц, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 412,4, обнаружено: 412,5.



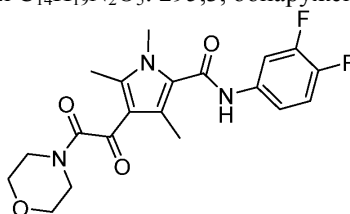
Реагенты и условия: а) CDI, морфолин, ДМФА, 3 ч, к. т.; б) NaOH 5%, MeOH, 16 ч, к. т.; в) 3,4-дифторанилин, НАТУ, ДИПЕА, ДМФА, 16 ч, к. т.

1,3,5-триметил-4-(2-морфолино-2-оксоацетил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота (71).

К раствору 2-(5-этоксикарбонил-1,3,5-триметилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты 4 (0,5 г, 2,0 ммоль) в ДМФА (15 мл) и CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (0,53 г, 3,2 ммоль) и морфолин (0,25 мл, 3,2 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 70 в виде желтоватого маслянистого вещества. К неочищенному этил-1,3,5-триметил-4-(2-морфолино-2-оксоацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксилату 70, растворенному в метаноле (10 мл) и ТГФ (10 мл), добавляли 5% раствор гидроксида натрия (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и после выпаривания метанола и ТГФ *in vacuo* промывали водный раствор этилацетатом (2×50 мл), подкисляли 1 н. раствором HCl (pH 1) и снова экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (50 мл) и гексанами (50 мл) с получением 1,3,5-триметил-4-(2-морфолино-2-оксоацетил)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты 71 (0,41 г, 1,3 ммоль, 70%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,86 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,71-3,63 (м, 2H), 3,59-3,51 (м, 4H), 3,33-3,25 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

МС (ПЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$: 295,3, обнаружено: 295,4.



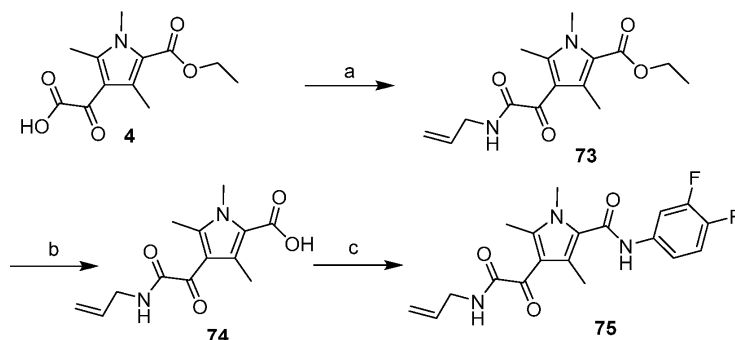
N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-4-(2-морфолино-2-оксоацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид (72).

Раствор 1,3,5-триметил-4-(2-морфолино-2-оксоацетил)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты 71 (100 мг, 0,3 ммоль) и тионилхлорида (210 мкл, 2,7 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали *in vacuo*, солилилизировали в N,N-диметилацетамиде (5 мл) и добавляли к раствору 3,4-дифторанилина (66 мг, 0,5 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (5 мл) при 0°C.

Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ:MeOH=98:2 об./об.) с получением соединения 72 в виде коричневатого твердого вещества (29%, 40 мг, 0,1 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,53 (с, 1H), 8,03-7,93 (м, 1H), 7,58-7,44 (м, 1H), 7,33 (дт, J=10,6, 9,0 Гц, 1H), 3,74-3,67 (м, 6H), 3,66-3,61 (м, 3H), 3,39 (т, J=4,8 Гц, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 406,4, обнаружено: 406,5.



Реагенты и условия: а) CDI, аллиламин, ДМФА, 3 ч, к. т.; б) NaOH 5%, MeOH, 16 ч, к. т.;

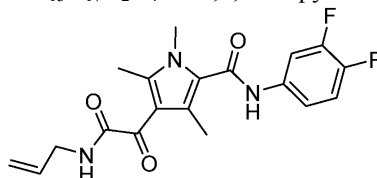
с) 3,4-дифторанилин, HATU, ДИПЕА, ДМФА, 16 ч, к. т.

4-(2-(аллиламино)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота (74).

К раствору 2-(5-этоксикарбонил-1,3,5-триметилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты 4 (0,5 г, 2,0 ммоль) в ДМФА (15 мл) и CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (0,53 г, 3,2 ммоль) и аллиламин (0,18, 3,2 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 73 в виде белого твердого вещества. К неочищенному этил-4-(2-(аллиламино)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоксилату 73, растворенному в метаноле (10 мл) и ТГФ (10 мл), добавляли 5% раствор гидроксида натрия (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и после выпаривания метанола и ТГФ *in vacuo* промывали водный раствор этилацетатом (2×50 мл), подкисляли 1 н. раствором HCl (pH = 1) и снова экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (50 мл) и гексанами (50 мл) с получением 4-(2-(аллиламино)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты 74 (270 мг, 1,0 ммоль, 51%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,74 (с, 1H), 8,86 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 5,99-5,66 (м, 1H), 5,36-5,05 (м, 2H), 3,85-3,80 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,36 (с, 6H).

МС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$: 265,3, обнаружено: 265,4.

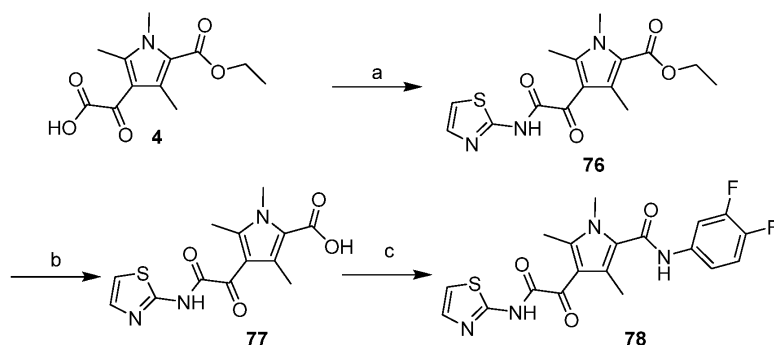


4-(2-(аллиламино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбокса́мид (75).

Раствор 4-(2-(аллиламино)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты 74 (100 мг, 0,4 ммоль) и тионилхлорида (210 мкл, 2,7 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали *in vacuo*, солибилизировали в N,N-диметилацетамиде (5 мл) и добавляли к раствору 3,4-дифторанилина (73 мг, 0,6 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=6:4 об./об.) с получением соединения 75 в виде белого твердого вещества (18%, 25 мг, 0,1 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,48 (с, 1H), 8,09-7,94 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,59-7,48 (м, 1H), 7,32 (дт, $J=10,2$, 9,0 Гц, 1H), 6,02-5,86 (м, 1H), 5,28 (дд, $J=17,2$, 1,6 Гц, 1H), 5,12 (дд, $J=10,2$, 1,4 Гц, 1H), 3,99-3,94 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 376,4, обнаружено: 376,4.



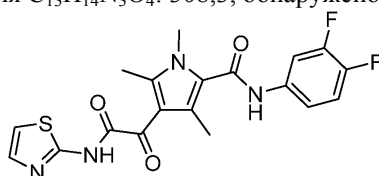
Реагенты и условия: а) CDI, 2-аминотиазол, ДМФА, 3 ч, к. т.; б) NaOH 5%, MeOH, 16 ч, к. т.; с) 3,4-дифторанилин, NATU, ДИПЕА, ДМФА, 16 ч, к. т.

1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота (77).

К раствору 2-(5-этоксикарбонил-1,3,5-триметилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты 4 (2,0 г, 7,9 ммоль) в ДМФА (15 мл) и CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (1,92 г, 11,8 ммоль) и 2-аминотиазол (0,95 г, 9,5 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония, фильтровали через пористый фильтр, сушили под вакуумом с получением 76 в виде желтого твердого вещества. К неочищенному этил-1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксилату 76, растворенному в метаноле (10 мл) и ТГФ (10 мл), добавляли 5% раствор гидроксида натрия (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и после выпаривания метанола и ТГФ *in vacuo* промывали водный слой этилацетатом (2×50 мл), подкисляли 1 н. раствором HCl (pH 1) и снова экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (50 мл) и гексанами (50 мл) с получением 1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты 77 (1,9 г, 6,1 ммоль, 78%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,96 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

МС (ПЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4$: 308,3, обнаружено: 308,4.

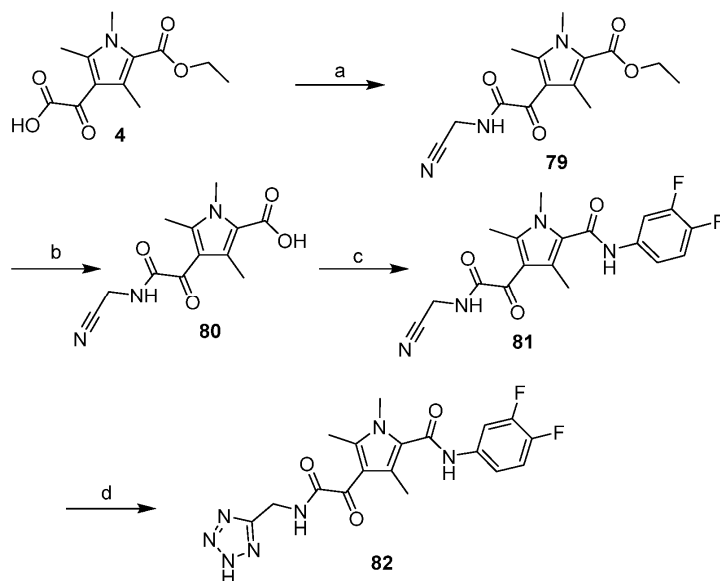


N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид (78).

К раствору 1,3,5-триметил-4-(2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)ацетил)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты 77 (250 мг, 0,8 ммоль), 3,4-дифторанилина (158 мг, 1,2 ммоль) и ДИПЕА (283 мкл, 1,6 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли NATU (0,37 г, 1,0 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Для полного протекания реакции добавляли дополнительное количество 3,4-дифторанилина (80 мг, 0,6 ммоль) и дополнительно перемешивали смесь в течение ночи при 65°C. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ:MeOH=98:2 об./об.) с получением соединения 78 в виде желтоватого порошка (55%, 187 мг, 0,4 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,01 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 7,88 (дд, $J=13,3$, 7,5 Гц, 1H), 7,58 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,54-7,35 (м, 3H), 3,62 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,19 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 419,4, обнаружено: 419,4.



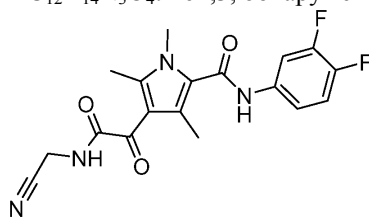
Реагенты и условия: а) CDI, аминоацетонитрила гидрохлорид, Et₃N, ДМФА, 3 ч, к. т.; б) NaOH 5%, MeOH, 16 ч, к. т.; с) 3,4-дифторанилин, НАТУ, ДИПЕА, ДМФА, 16 ч, к. т.; d) NaN₃, ZnBr₂, iPrOH, 110°C, микроволн., 20 мин.

4-(2-((цианометил)амино)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота (80).

К раствору 2-(5-этоксикарбонил-1,3,5-триметилпиррол-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты 4 (3,0 г, 11,8 ммоль) в ДМФА (20 мл) и CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (2,3 г, 14,2 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (1,63 г, 17,8 ммоль) и диизопропилэтиламин (4,12 мл, 23,7 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 79 в виде твердого вещества. К неочищенному этил-4-(2-((цианометил)амино)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоксилату 79, растворенному в метаноле (10 мл) и ТГФ (10 мл), добавляли 5% раствор гидроксида натрия (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и после выпаривания метанола и ТГФ *in vacuo* промывали водный слой этилацетатом (2×50 мл), подкисляли 1 н. раствором HCl (pH 1) и снова экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (50 мл) и гексанами (50 мл) с получением 4-(2-((цианометил)амино)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты 80 (0,41 г, 15,5 ммоль, 13%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,79 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 4,32 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

МС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₁₂H₁₄N₃O₄: 264,3, обнаружено: 264,4.

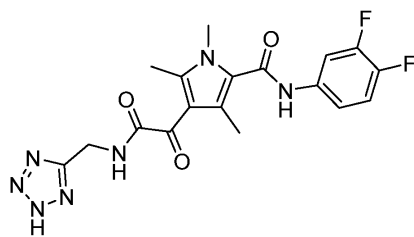


4-(2-((цианометил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (81).

К 4-(2-((цианометил)амино)-2-оксоацетил)-1,3,5-триметил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоте 80 (2 г, 7,6 ммоль), 3,4-дифторанилину (1,47 г, 11,4 ммоль) и ДИПЕА (1,98 мл, 11,4 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли НАТУ (3,18 г, 8,3 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексаны:EtOAc=6:4 об./об.) с получением соединения 81 в виде белого порошка (30%, 840 мг, 2,2 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 9,52 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,09-7,90 (м, 1H), 7,58-7,45 (м, 1H), 7,40-7,23 (м, 1H), 4,49-4,36 (м, 2H), 3,74-3,65 (м, 3H), 2,46-2,40 (м, 3H), 2,34-2,25 (м, 3H).

МС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₁₈H₁₇F₂N₄O₃: 375,3, обнаружено: 375,4.

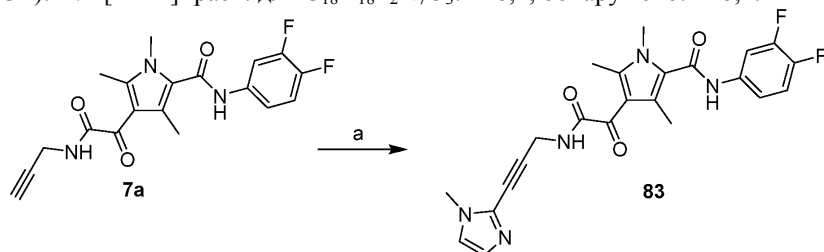


4-(((2H-тетразол-5-ил)метил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-карбоксамид (82).

Азид натрия (26 мг, 0,4 ммоль) и бромид цинка (90 мг, 0,4 ммоль) добавляли к суспензии 4-(2-((цианометил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-карбоксамида 81 (50 мг, 0,1 ммоль) в изопропанол (2 мл). Смесь нагревали до 110°C в течение 20 мин под микроволновым излучением. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный раствор карбоната натрия (50 мл) и промывали этилацетатом (3×20 мл). Затем водную фазу подкисляли до pH~1 и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ/MeOH=95:5 об./об.) с получением соединения 82 в виде белого порошка (48%, 27 мг, 0,1 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,41 (с, 1H), 9,46 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,92-7,83 (м, 1H), 7,50-7,37 (м, 2H), 4,69 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₁₈H₁₈F₂N₇O₃: 418,4, обнаружено: 418,4.



Реагенты и условия: а) 2-бром-1-метил-1H-имидазол, Et₃N, ДМФА, CuI, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид, 70°C, микроволн., 20 мин.

N-(3,4-дифторфенил)-1,3,5-триметил-4-(2-((3-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)проп-2-ин-1-ил)амино)-2-оксоацетил)-1H-пиррол-2-карбоксамид (83).

Соединение 7a (100 мг, 268 мкмоль), 2-бром-1-метил-1H-имидазол (65 мг, 402 мкмоль), триэтиламин (73 мкл, 541 мкмоль) и диметилформамид (2 мл) объединяли в закрытой пробирке. Смесь продували азотом в течение 2 мин и добавляли бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид (19 мг, 27 мкмоль), затем йодид меди (10 мг, 53 мкмоль). Смесь снова продували азотом и перемешивали в течение 20 мин при 70°C под микроволновым излучением. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH: 96/4) с получением соединения 83 (62 мг, 137 мкмоль, 51%).

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,99 (ддд, J=13,2, 7,4, 2,6 Гц, 1H), 7,57-7,48 (м, 1H), 7,34 (дт, J=10,5, 9,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,92 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,46 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, ацетон-d₆) δ -139,91 - -140,01 (дт, J=22,1, 11,6 Гц), -147,12 - -147,23 (дт, J=20,5, 10,4 Гц).

МС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ расч. для C₂₃H₂₂F₂N₅O₃: 454,4, обнаружено: 454,4.

Пример 2.

Цитотоксические тесты.

Токсичность соединений оценивали на клетках Vero, мононуклеарных клетках периферической крови человека (PBM), СЕМ (лимфобластоидные клетки человека) МТ-2 и HepG2, как описано ранее (см. Schinazi R.F., Sommadossi J.-P., Saalman V., Cannon D.L., Xie M.-Y., Hart G.C., Smith G.A. & Hahn E.F. Antimicrob. Agents Chemother., 1990, 34, 1061-67). В качестве положительного цитотоксического контроля был включен циклогексимид, и необработанные клетки, экспонированные к растворителю, были включены в качестве негативных контролей. IC₅₀ цитотоксичности была получена от кривой концентрация-ответ с применением медианного эффективного метода, описанного ранее (см. Chou T.-C. & Talalay P. Adv. Enzyme Regul., 1984, 22, 27-55; Belen'kii M.S. & Schinazi R.F., Antiviral Res., 1994, 25, 1-11). Результаты показаны в табл. 1 ниже.

Таблица 1

Соединение	Цитотоксичность, CC_{50} (мкМ)			
	PBM	CEM	VERO	HepG2
7a	>100	>100	>90	
17	>100	53	41	
13	64,8	17,5	66,0	
8	60,5	45,4	>100	98,6
36	13,9	36,7	22,9	43,5
13	>100	78,3	55,6	>100
20	>100	>100	>100	>100
31	>100	>100	41,9	93,9
27		37,9	80,1	>100
28		>100	13,4	>100
29		>100	62,4	>100
30		>100	91,4	>100
25	>100	>100	68,1	>100
26	>100	>100	31,2	>100
32	>100	>100	>100	>100
7b	>100	>100	>100	>100
38	>100	29	45	85
43	>100	50	>100	>100
44	92	17	>100	90
45	90	36	47	75
46	>100	38	10	7
47	>100	47	51	35
48	>100	27	>100	84
52 (3057)	>100	50	>100	>100
54	3	4	6	
55	>100	38	15	88
56	>100	>100	>100	>100
57	>100	>100	>100	>100
58	>100	>100	>100	>100
59	44	3	12	43
60	86	23	82	>100
61	>100	>100	>100	>100
62	>100	>100	>100	>100
63	>100	>100	>100	>100
64	>100	18	96	>100
65	>100	>100	>100	>100
66	>100	52	70	83
69	>100	>100	48	59
72	30	14	51	100
75	>100	66	33	>100
78	>100	15	>100	84
81	30	33	>100	71
82	>100	>100	>100	>100
83	7	4	7	42

Пример 3.

Тест митохондриальной токсичности на клетках HepG2.

i) Влияние соединений на клеточный рост и продукцию молочной кислоты. Влияние на рост клеток HepG2 определяли путем инкубации клеток в присутствии 0, 0,1, 1, 10 и 100 мкМ препарата. Клетки (5×10^4 на лунку) помещались в 12-луночные кассеты для культуры клеток в минимальную поддерживающую среду с заменимыми аминокислотами с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 1% натрия пирувата и 1% пенициллина /стрептомицина и инкубировали в течение 4 дней при температуре 37°C. В конце инкубационного периода определяли число клеток с помощью гемоцитометра. Также указано в Pan-Zhou X-R, Cui L, Zhou X-J, Sommadossi J-P, Darley-Usmer VM. "Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells", Antimicrob. Agents Chemother., 2000, 44:496-503.

Для измерения воздействия соединений на продукцию молочной кислоты клетки HepG2 из исходной культуры разводили и высевали на 12-луночные культуральные планшеты по $2,5 \times 10^4$ клеток на лунку. Добавляли различные концентрации соединения (0, 0,1, 1, 10 и 100 мкМ) и культуры инкубировали при 37°C во влажной атмосфере с 5% CO₂ а в течение 4 дней. В день 4 определяли количество клеток в каждой лунке и собирали культуральную среду. Культуральную среду затем фильтровали и определяли содержание молочной кислоты в среде с применением колориметрического анализа молочной кислоты (Sigma-Aldrich). Поскольку продукт молочная кислота может рассматриваться как маркер нарушения функции митохондрий, повышенные уровни продукции молочной кислоты, выявленные при росте клеток в присутствии испытуемых соединений, будут означать цитотоксический эффект, индуцированный

препаратом.

ii) Воздействие соединений на ДНК синтез в митохондриях: Был разработан тест ПЦР в режиме реального времени для точного количественного определения содержания митохондриальной ДНК (см. Stuyver L.J., Lostia S., Adams M., Mathew J.S., Pai B.S., Grier J., Tharnish P.M., Choi Y., Chong Y., Choo H., Chu C.K., Otto M.J., Schinazi R.F., Antiviral activities and cellular toxicities of modified 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrocytidine analogs, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, 46:3854-60). Этот тест был использован во всех исследованиях, описанных в данной заявке, которые определяют воздействие соединений на содержание митохондриальной ДНК. В этом тесте клетки HepG2, прошедшие небольшое количество пассажей, высевали по 5000 клеток/лунку в 96-луночные планшеты, покрытые коллагеном. В среду добавляли исследуемые соединения для получения конечных концентраций 0, 0,1, 1, 10 и 100 мкМ. В день 7 культивирования готовили клеточные нуклеиновые кислоты с применением коммерчески доступных колонок (RNeasy96kit; Qiagen). Эти наборы очищают РНК и ДНК вместе и поэтому из колонок элюируется общее количество нуклеиновых кислот. Ген субъединицы II митохондриального цитохрома с (COXII) и ген β -актина или рРНК были амплифицированы из 5 мкл элюированных нуклеиновых кислот с использованием мультиплексного протокола количественной ПНП с подходящими праймерами и зондами как для целевой, так и для референтной амплификации. Для COXII были использованы следующие смысловые, зондовые и антисмысловые праймеры: соответственно, 5'-TGCCCCGCCATCATCCTA-3', 5'-tetrachloro-6-carboxyfluorescein-TCCTCATCGCCCTCCCATCCC-TAMRA-3' и 5'-CGTCTGTTATGTAAAGGATGCGT-3'. Для экзона 3 гена β -актина (GenBank accession number E01094) этими смысловыми, зондовыми и антисмысловыми праймерами были, соответственно, 5'-GCGCGGCTACAGCTTCA-3', 5'-6-FAMCACCACGGCCGAGCGGGATAMRA-3' и 5'-TCTCCTTAATGTCACGCACGAT-3'. Праймеры и зонды для гена рРНК коммерчески доступны от Applied Biosystems. Поскольку для всех генов были получены равные эффективности амплификации, был использован сравнительный СТ-метод для исследования потенциального ингибирования синтеза митохондриальной ДНК. Сравнительный СТ-метод использует арифметические формулы, в которых количество мишени (ген COXII) нормализуется по отношению к количеству эндогенного стандарта (ген β -актина или рРНК), и оно является относительным по отношению к калибратору (контроль с отсутствием препарата на день 7). Арифметическая формула для такого подхода дается по $2^{-\Delta\Delta CT}$, где $\Delta\Delta CT$ равно $(CT \text{ для среднего целевого исследуемого образца} - CT \text{ для контроля целевого образца}) - (CT \text{ для среднего стандартного исследуемого образца} - CT \text{ для контроля стандартного образца})$ (см. Johnson M.R., K. Wang, J.B. Smith, M.J. Heslin, R.B. Diasio, Quantitation of dihydropyrimidine dehydrogenase expression by real-time reverse transcription polymerase chain reaction, *Anal. Biochem.*, 2000, 278:175-184). Снижение количества митохондриальной ДНК в клетках, растущих в присутствии препарата, указывает на митохондриальную токсичность. Воздействие соединений 7 и 9 на уровни митохондриальной и ядерной ДНК и на продукцию молочной кислоты оценивалось на клетках HepG2 (14-дневный тест) и данные табулированы ниже в табл. 2.

Таблица 2

Смпд	мкМ	% ингибирования мтДНК / нДНК	IC ₅₀ , мкМ мтДНК / нДНК	MtDNA (% от контроля)	Продукция молочной кислоты (% от контроля)
7a	10	< 1 / 5,4	> 50 / > 50	110 (100 - 121)	103 $\pm$ 32,0
	25	< 1 / < 1		91,8 (80,2 - 105)	106 $\pm$ 19,5
	50	17,7 / 13,1		94,6 (73,8 - 121)	193 $\pm$ 12,6
ddC (контр оль)	10	97,4 / 52,4	< 10 / < 10	5,3 (5,0 - 5,8)	196 $\pm$ 73,0
ЗТС (контр оль)	10	8,8 / 29,6	> 10 / > 10	130 (85,7 - 196)	94 $\pm$ 20,8

Данные показывают, что соединение 7a, как описывается здесь, является нетоксичным вплоть до 25 мкМ, и очень низкая токсичность, подобная негативному контролю ЗТС, наблюдалась даже при 50 мкМ.

Пример 4.

Тесты митохондриальной токсичности на клетках Neuro2A.

Для оценки потенциала соединений данного изобретения вызывать нейрональную токсичность в качестве модельной системы могут быть использованы мышинные клетки Neuro2A (American Type Culture Collection 131) (см. Ray A.S., Hernandez-Santiago B.I., Mathew J.S., Murakami E., Bozeman C., Xie M.Y., Dutschman G.E., Gullen E., Yang Z., Hurwitz S., Cheng Y.C., Chu C.K., McClure H., Schinazi R.F., Anderson K.S., Mechanism of anti-human immunodeficiency virus activity of beta-D-6-cyclopropylamino-2',3'-

didehydro-2',3'-dideoxyguanosine, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, 49, 1994-2001). Концентрации, необходимые для угнетения роста клеток на 50 % (CC_{50}), можно измерить с использованием теста, основанном на красителе 3-(4,5-диметил-тиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромиде, как описано. Нарушения уровней клеточной молочной кислоты и митохондриальной ДНК при определенных концентрациях препарата могут быть выполнены как описано выше. В качестве контрольных аналогов нуклеозидов могут использоваться ddC и AZT.

Пример 5.

Тест костномозговой цитотоксичности.

Первичные мононуклеарные клетки костного мозга человека можно получить коммерческим путем от Cambrex Bioscience (Walkersville, MD). Тесты CFU-GM проводятся с применением двухслойного мягкого агар в присутствии 50 единиц/мл человеческого рекомбинантного гранулоцитарно/макрофагального колоние-стимулирующего фактора, в то время как тесты BFU-E используют этилцеллюлозный матрикс, содержащий 1 единицу/мл эритропоэтина (см. Sommadossi JP, Carlisle R. Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine for normal human hepatopoietic progenitor cells in vitro, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1987, 31:452-454; Sommadossi, J.P., Schinazi, R.F., Chu, C.K., and Xie, M.Y., Comparison of cytotoxicity of the (-) and (+) enantiomer of 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine in normal human bone marrow progenitor cells, *Biochem. Pharmacol.*, 1992, 44:1921-1925). Каждый эксперимент может быть проведен в двух повторах на клетках от трех разных доноров. В качестве положительного контроля используется AZT. Клетки могут быть инкубированы в присутствии соединения в течение 14-18 дней при 37°C с 5 % CO_2 и колонии размером более 50 клеток могут быть подсчитаны с применением инвертированного микроскопа для определения IC_{50} . 50% ингибиторная концентрация (IC_{50}) может быть получена методом линейного регрессионного анализа с наименьшими квадратами логарифма концентрации препарата по сравнению с жизнеспособными фракциями BFU-E. Статистический анализ может быть проведен при помощи теста Стьюдента для независимых непарных образцов.

Пример 6.

Тест анти-ВГВ.

Анти-ВГВ активность соединений определялась путем обработки клеточной линии AD-38, несущей ВГВ дикого типа под контролем тетрациклина (см. Ladner S.K., Otto M.J., Barker C.S., Zaifert K., Wang G.H., Guo J.T., Seeger C. & King R.W., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, 41, 1715-20). Удаление тетрациклина из среды [Tet (-)] приводит к продуцированию ВГВ. Уровни ВГВ в культуральной надосадочной жидкости от клеток, обработанных соединениями, сравнивали с необработанными контролями. Также поддерживались контрольные культуры с тетрациклином [Tet (+)] для определения базовых уровней экспрессии ВГВ. ЗТС была включена как положительный контроль.

Диапазоны медианных эффективных концентраций (EC_{50}) нескольких соединений, описываемых здесь в отношении ВГВ, показаны в табл. 3:

A=1-9 мкМ;

B=0,1-0,9 мкМ;

C=0,01-0,09 мкМ;

D=0,001-0,009 мкМ;

E=0,0001-0,0009 мкМ.

Таблица 3

Анти-ВГВ активность		
	EC_{50}	EC_{90}
7a	D	C
17	B	A
13	B	B
8	D	C
36	B	A
13	B	A
20	B	B
31	C	A
27	C	A
28	C	A
29	B	A
30	A	A
25	C	A
26	B	A
32	A	A

7b	C	B
38	D	B
43	C	B
44	B	A
45	B	A
46	B	A
47	C	B
48	D	C
52	C	B
54	A	
55	B	A
56	>A	
57	>A	
58	C	B
59	A	
60	B	B
61	B	B
62	A	A
63	B	A
64	E	D
65	C	B
66	D	C
69	D	C
72	B	B
75	D	C
78	D	C
81	D	B
82	A	
83	A	
3TC	B	A

Пример 7.

В клетках HepAD38 продукция секретируемого HBeAg в основном зависит от кзкДНК и поэтому может служить в качестве модельного маркера для (Ladner, S.K., Otto, M.J., Barker, C.S., Zaifert, K., Wang, G.H., Guo, J.T., Seeger, C., King, R.W., Antimicrob Agents Chemother., 1997, 41, 1715-1720; Zhou T., Guo H., Guo J.T., Cuconati A., Mehta A., Block T.M., Antiviral Res., 2006, 72(2):116-24). Воздействие на уровни образования кзкДНК оценивалось с использованием теста, основанного на клетках, который измеряет ВГВ е антиген (HBeAg) в качестве маркера, зависящего от кзкДНК в системе HepAD38. Клетки HepAD38 высевали по 50000 клеток/лунку в 96-луночные планшеты, покрытые коллагеном, со средой DMEM/F12 (Life Technologies) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, инактивированной нагреванием. Клетки по потребности обрабатывали 0,3 мкг/мл тетрациклина. Исследуемые соединения и контроли добавляли к клеткам до конечной концентрации 10 мкМ или дозозависимым образом в диапазоне от 0,001 до 10 мкМ. В культуре каждые 5 дней меняли среду и пополняли исследуемыми соединениями. Супернатанты собирали на день 14, осветляли центрифугированием при 5000 об/мин в течение 5 мин и хранили при минус 70°C до употребления. ELISA-Культуральную среду разводили 1:15 в DMEM/F12 и уровни HBeAg, секретируемого в культуральную среду, измеряли при помощи набора HBeAg ELISA (BioChain Institute Inc. Hayward, CA) в соответствии с протоколом производителя. Концентрацию соединения, которая снижала уровни секретируемого HBeAg на 50% (EC₅₀) определяли при помощи линейной регрессии.

Таблица 4

Анти-HBeAg активность (мкМ)		
Соединение	EC ₅₀	EC ₉₀
7a	0,008	0,58
13	<10 (86%)	Не определяли

Пример 8.

Примечательно, что некоторые соединения, которые были синтезированы и продемонстрировали активность против ВГВ in vitro, также неожиданно оказались активными против вируса Западного Нила (ВЗН). ВЗН - это передаваемый комарами зоонозный арбовирус, принадлежащий к роду Flavivirus семейства Flaviviridae. Генетический материал ВЗН представляет собой положительно-полярную однонитчатую РНК длиной между 11000 и 12000 нуклеотидов; эти гены кодируют семь неструктурных белков и три структурных белка. Нить РНК содержится в нуклеокапсиде, сформированном из блоков 12-кДа белка; капсид содержится внутри мембраны, происходящей от реципиента, измененной при помощи двух вирусных гликопротеинов.

Противовирусный скрининг с использованием люциферазного репортерного репликона вируса Западного Нила (ВЗН).

Для высокоэффективного скрининга использовали клетки почки новорожденного хомячка (ВНК),

содержащие люциферазный репортерный репликон ВЗН (См. Shi P.Y., Tilgner M., Lo M.K., *Virology*, 2002, 296(2):219-33). Гены люциферазы Renilla и резистентности к бластицидину в качестве селективируемого маркерного гена были сконструированы в репликоне для замены вирусных структурных белков. Активности люциферазы измеряли через 48 ч инкубации с применением системы Renilla Luciferase Assay (Promega).

Чувствительность вируса Западного Нила к соединениям, описываемым здесь, также может быть оценена при помощи теста, ранее описанного в: Song, G.Y., Paul, V., Choo, H., Morrey, J., Sidwell, R.W., Schinazi, R.F., Chu, C.K., Enantiomeric synthesis of D- and L-cyclopentenyl nucleosides and their antiviral activity against HIV and West Nile virus, *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 3985-3993.

Пример 9.

Чувствительность желтой лихорадки к соединениям, описываемым здесь, также может быть протестирована таким образом, как было описано ранее в Julander, J.G., Furuta, Y., Shafer, K., Sidwell, R.W., Activity of T-1106 in a Hamster Model of Yellow Fever Virus Infection, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007, 51, 1962-1966.

Пример 10.

Чувствительность Денге к соединениям, описываемым здесь, может быть оценена с применением высокоэффективного теста, раскрываемого Lim et al., A scintillation proximity assay for dengue virus NS5 2'-O-methyltransferase-kinetic and inhibition analyses, *Antiviral Research*, volume 80, Issue 3, December 2008, pages 360-369.

Вирус Денге (Dengue virus-DENV) NS5 обладает метилтрансферазной (MTase) активностью на его N-терминальной аминокислотной последовательности и отвечает за образование кэповой структуры 1 типа, m7GpppAm2'-O, в РНК вирусного генома. Оптимальные условия *in vitro* для активности DENV2 2'-O-MTase могут быть охарактеризованы при использовании очищенного рекомбинантного белка и короткой биотинилированной ГТФ-кэпированной РНК матрицы. Для тестирования соединений могут быть использованы стационарные кинетические параметры, полученные из первоначальных скоростей для установления надежного сцинтилляционного анализа сближения. Исследования предварительной инкубации Lim et al., *Antiviral Research*, volume 80, issue 3, December 2008, pages 360-369, показали, что комплексы MTase-AdoMet и MTase-РНК были одинаково каталитически компетентны и фермент поддерживает механизм случайного выбора кинетики по принципу "пинг-понг". Lim подтвердил правильность теста при помощи агентов конкурентного ингибирования - S-аденозил-гомоцистеина и двух гомологов-синефунгина и дегидросинефунгина. Ранее было постулировано, что ГТФ-связывающий карман, присутствующий на N-терминальном конце MTase DENV2, является участком связывания кэпа. Этот тест позволяет проводить быстрое и очень чувствительное выявление активности 2'-O-MTase и может быть легко адаптирован для высокоэффективного скрининга ингибиторных соединений. Он также подходит для определения ферментных активностей широкого разнообразия метилтрансфераз, кэпирующих РНК.

Пример 11.

Анти-норовирусная активность.

Соединения могут проявлять активность против норовируса путем ингибирования норовирусной полимеразы и/или хеликазы путем ингибирования других ферментов, необходимых для репликационного цикла, или другими путями.

В настоящее время не существует утвержденного лечения инфекции Норовирусом и это, по меньшей мере частично, может быть связано с отсутствием в наличии системы культуры клеток. Недавно была разработана система репликона для оригинального штамма Norwalk G-I (Chang, K.O. et al. (2006), *Virology*, 353:463-473).

Как репликоны Норовируса, так и репликоны гепатита С для своей функциональности нуждаются в вирусной хеликазе, протеазе и полимеразе для осуществления репликации репликона. Совсем недавно появилось сообщение о тесте на инфицирующую способность в клеточной культуре *in vitro* с применением инокулята Норовируса геногруппы I и II (Straub, T.M. et al. (2007), *Emerg. Infect. Dis.*, 13(3):396-403). Этот тест проводится в биореакторе с вращающимися стенками с применением эпителиальных клеток тонкого кишечника на гранулах-микроносителях. Тест на инфицирующую способность может использоваться для скрининга ингибиторов проникновения в клетку.

Пример 12.

Активность против Чикунгуньи.

Активность против Чикунгуньи может быть оценена согласно изложенному в "Anti-Chikungunya Viral Activities of Aplysiatoxin-Related Compounds from the Marine Cyanobacterium *Trichodesmium erythraeum*", Gupta, D.K., Kaur, P., Leong, S.T., Tan, L.T., Prinsep, M.R., Chu, J.J.H., *Mar Drugs*, Jan 2014, 12(1):115-127, 10.3390/md12010115 и цитируемым в нем ссылкам.

Пример 13.

Анти-ВГС активность.

Анти-ВГС активность соединений, описываемых здесь, может быть измерена, например, путем использования анализа репликона ВГС, как описано, например, в Stuyver L et al., Ribonucleoside analogue that blocks replication of bovine viral diarrhea and hepatitis C viruses in culture, *Antimicrob. Agents*

Chemother., 2003, 47, 244-254.

В этом тесте клон В клеток Huh 7, содержащий РНК репликона ВГС, может быть высеян в 96-луночный планшет по 5000 клеток/лунку и соединения исследуются при 10 мкМ в тройном повторе сразу после посева. После инкубации в течение 5 дней (37°C, 5% CO₂) общая клеточная РНК может быть выделена путем использования набора для очистки РНК *versaGene* от Gentra. РНК репликона и внутренний контроль (контрольные реагенты TaqMan pРНК, Applied Biosystems) могут быть амплифицированы в одноэтапном мультиплексном тесте полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой RT-PCR в реальном времени. Противовирусную эффективность соединения можно рассчитать, вычитая пороговый цикл RT-PCR тестируемого соединения из порогового цикла RT-PCR, не содержащего препарат (ΔC_t ВГС). ΔC_t , составляющий 3,3, равен снижению на 1 логарифм (равно уменьшению исходного материала на 90%) в уровнях РНК Репликона. Цитотоксичность соединений также можно рассчитать, применяя значения ΔC_t pРНК. В качестве положительного контроля может быть использован 2'-C-Me-C. Для определения значений EC₅₀ и IC₅₀, ΔC_t : значения сначала следует конвертировать в фракцию исходного материала и затем использовать для расчета процента ингибирования.

Чтобы конкретно посмотреть, ингибируют ли соединения ВГС NS5B, можно использовать тест, описанный в "A complex network of interactions between S282 and G283 of HCV NS5B and the template strand affect susceptibility to Sofosbuvir and Ribavirin", Kulkarni et al., Antimicrob Agents Chemother., 2016 Jan 11. pii: AAC.02436-15.

Пример 14.

Анализ образования капсида для использования в мониторинге сборки капсида ВГВ.

В отсутствие соединений, нарушающих образование капсида, С-терминально усеченный белок сердцевин вируса гепатита В (ВГВ Сp149, белок, выделенный при помощи описанных методов [Zlotnick, A et al, Biochem, 1996, 35, 7412-7421] в норме собирается в капсид ВГВ Сp149. Целью этого примера было определить, будут ли предполагаемые активные агенты нарушать сборку капсида и, таким образом, быть активными в качестве анти-ВГВ агентов. Предполагаемые активные агенты были инкубированы в концентрации 25 мкМ в течение 1 ч при 4°C с ВГВ Сp149 в концентрации 10 мкМ. Сборка капсида затем продвигалась путем добавления 300 мМ NaCl и хранения смеси в течение ночи при 4°. Затем были получены электронные микрофотографии методом негативного контрастирования с использованием электронного микроскопа JEOL JEM-1400 120 kV с применением уранил ацетата в качестве контрастного агента. Эти изображения показали, образовывались ли капсиды и, если они действительно образовывались, формировали ли они полностью сформированные полые сферы или деформированные (т.е. например, неправильно собранные или неполные) сферы.

При обработке несущей средой образование капсида происходит согласно ожидаемому, с образованием полностью сформированных полых сфер с диаметром приблизительно 40 нм. При добавлении соединения GLS4 образование капсида было нарушено, как продемонстрировано образованием относительно больших (около 80-100 нм) неправильно собранных полых сфер. При добавлении соединения 7a образование капсида было нарушено, как было продемонстрировано образованием относительно небольших (менее чем около 40 нм) и плотно упакованных неполных полых сфер. Результаты показаны на фиг. 1.

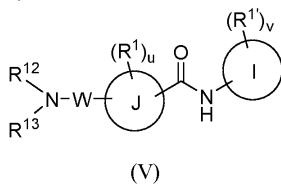
Следующим вопросом было, могут ли эти соединения разрушать уже сформированные капсиды. Соответственно капсиды были сформированы так, как обсуждалось выше (инкубация выделенного ВГВ Сp149 с 300 мМ NaCl, хранение в течение ночи при 4°). Затем капсиды были инкубированы с предполагаемым соединением (в течение ночи при 4°) и были получены электронные микрофотографии. Фиг. 2 демонстрирует электронные микрофотографии капсид, инкубированные с несущей средой, с 25 мкМ GLS4 и с 25 мкМ соединения 7a. Фиг. 3 демонстрирует результаты с GLS4, где капсиды были нарушены. Эти микрофотографии показывают, что капсиды были разрушены как разбитая скорлупа яиц. Фиг. 4 демонстрирует результаты с соединением 7a, где концентрация капсидов была четко и значительно снижена, и оставшиеся капсиды были относительно небольшими и плотно упакованными.

В заключение следует подчеркнуть, что в данном документе цитируются различные публикации, раскрытие которых включено путем ссылки во всей их полноте для всех целей.

Настоящее изобретение не должно ограничиваться в объеме конкретными вариантами воплощения, описанными здесь. Действительно различные модификации изобретения в дополнение к описанным станут очевидными для специалистов в области техники из предшествующего описания и сопровождающих фигур. Такие модификации предназначены для того, чтобы подпадать под действие прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение следующей формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль,

где, если R^1 и $R^{1'}$ присоединены к атому углерода, они независимо являются водородом, галогеном, SF_5 , CF_3 , гидроксидом, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенилом, циано, C_{2-6} алкинилом, C_{3-6} алкоксиалкилом, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом или C_{1-6} гидроксиалкилом;

если R^1 и $R^{1'}$ присоединены к атому азота, они независимо являются водородом, C_{2-6} алкокси, C_{3-6} алкоксиалкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{1-6} алкилом, C_{2-6} гидроксиалкилом или $S(O)_2R'$;

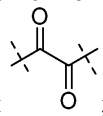
каждый R' независимо является H, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенилом, C_{2-6} алкинилом, C_{3-6} циклоалкилом, арилом или гетероарилом, или, если два R' расположены у одного и того же атома азота, они могут вместе образовывать C_{3-6} кольцо, необязательно содержащее гетероатом N, O или S;

группы R' , отличные от H, могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, которые независимо являются галогеном, C_{1-6} галогеналкилом, C_{1-6} гидроксиалкилом, гидроксидом, C_{1-4} низшим ацилом, арилом, амином, ариламином, C_{1-4} алкокси, арилокси, нитро, циано, сульфоновой кислотой, имином, сульфонилем, сульфанилом, сульфинилом, сульфамойлом, карбоновой кислотой, амидом, фосфонилем, фосфинилом, фосфином, оксимом, гидразином, карбаматом, фосфорной кислотой или фосфонатом;

и u и v независимо равны 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

I является фенилом, шестичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три атома азота, пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S, или C_{4-14} бициклическим кольцом;

J является пятичленным гетероароматическим кольцом, содержащим один, два или три гетероатома, которые независимо являются N, O или S;



W является

R^{12} является H, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{2-6} алкенилом или C_{2-6} алкинилом; и

R^{13} является C_{2-6} алкенилом, C_{2-6} алкинилом, арилом, гетероарилом, C_{4-14} бициклическим кольцом, или шестичленным мостиковым или спироконденсированным кольцом, содержащим ноль, один или два гетероатома, которые независимо являются N, O или S;

R^{13} необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CF_3 , SF_5 , гидроксидом, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $C(O)R'$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано, азида, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} алкоксиалкила, C_{1-6} алкила, карбоксила, C_{1-6} гидроксиалкила, арила, замещенного арила, гетероарила и замещенного гетероарила, где заместители у замещенного арила и замещенного гетероарила выбраны из группы, состоящей из галогена, SF_5 , CF_3 , гидроксидом, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, $C(O)R'$, C_{1-6} алкокси, циано, азида, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} алкоксиалкила и C_{1-6} алкила; или

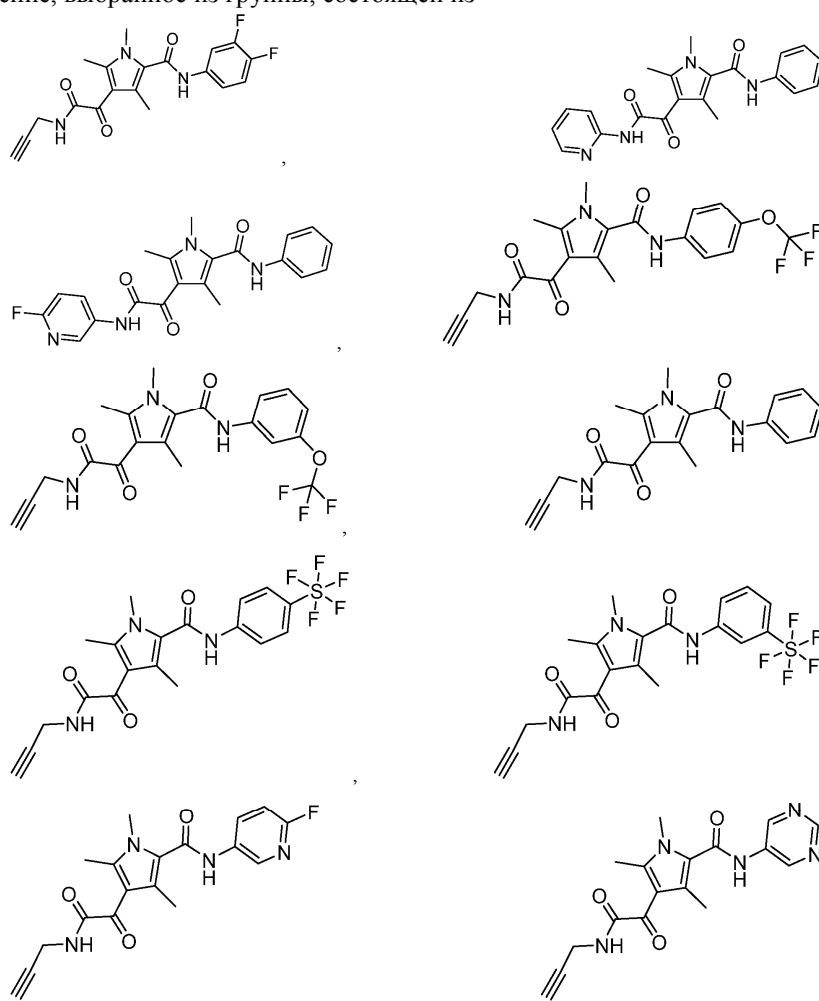
R^{12} и R^{13} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-4-членное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CF_3 , гидроксидом, $N(R')S(O)_2R'$, $S(O)_2R'$, $S(O)_2N(R')_2$, C_{1-6} алкокси, циано, азида, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} алкоксиалкила, C_{1-6} алкила, карбокси, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гидроксиалкила;

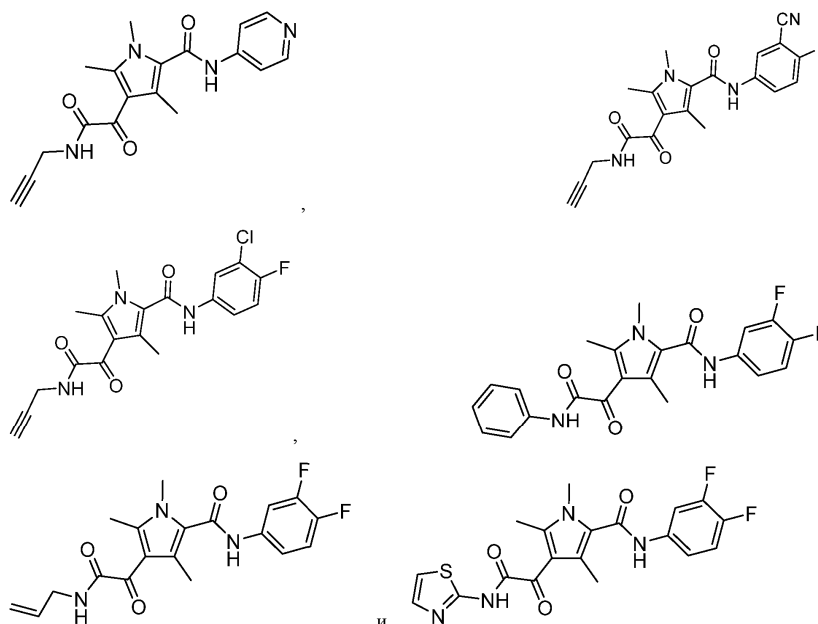
где "арил" является фенилом, бифенилом или нафтилом; и

где "гетероарил" является фурилом, пиридилом, пиримидилом, тиенилом, изотиазолилом, имидазолилом, тетразолилом, пирозинилом, бензофуранилом, хинолилом, изохинолилом, бензотиенилом, изобензофурилом, пирозолилом, индолилом, изоиндолилом, бензимидазолилом, пурином, карбазолилом, оксазолилом, тиазолилом, 1,2,4-тиадиазолилом, изоксазолилом, пирролилом, хиназолилом, циннолинилом, фталазином, ксантинином, гипоксантинином, изопирролом, 1,2,3-триазолом, 1,2,4-триазолом, птеридином, 1,2,3-оксадиазолом, тиазином, феназином, фенотиазином, пиридазинилом, хиноксалинином, ксантинином, гипоксантинином, 5-азацитидинилом, 5-азаурацилилом, триазолопиридинилом, имидазолопиридинилом, пирролопиримидинилом, пиразолопиримидинилом, аденином, N^6 - C_{1-6} алкилпурином, N^6 -бензилпурином, N^6 -галогенпурином, N^6 -винилпурином, N^6 -ацетиленпурином, N^6 - C_{1-4} низшим ацилпурином, N^6 -гидроксиалкилпурином, тиминном, цитозинном, 6-азапиримидином, 2-меркаптопиримидином, урацилом,

N⁵-C₁₋₆алкилпиримидином, N⁵-бензилпиримидином, N⁵-галогенпиримидином, N⁵-винилпиримидином, N⁵-ацетиленпиримидином, N⁵-C₁₋₄низшим ацилпиримидином, N⁵-гидрокси-C₁₋₆алкилпурином или N⁶-тио-C₁₋₆алкилпурином.

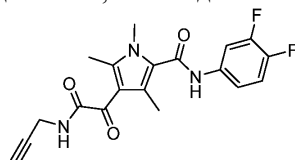
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R¹² является водородом.
3. Соединение по п.1 или 2, отличающееся тем, что R¹³ является C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, арилом или гетероарилом.
4. Соединение по п.3, отличающееся тем, что R¹³ является C₂₋₆алкенилом.
5. Соединение по п.3, отличающееся тем, что R¹³ является C₂₋₆алкинилом.
6. Соединение по п.3, отличающееся тем, что R¹³ является арилом или R¹³ является гетероарилом.
7. Соединение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что J является пирролилом.
8. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что I является фенилом.
9. Соединение по любому из пп.1-8, отличающееся тем, что u равно 3.
10. Соединение по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что R¹ является C₁₋₆алкилом.
11. Соединение по п.10, отличающееся тем, что R¹ является C₁алкилом.
12. Соединение по любому из пп.1-11, отличающееся тем, что v равно 2.
13. Соединение по любому из пп.1-12, отличающееся тем, что R^{1'} является галогеном.
14. Соединение по п.13, отличающееся тем, что R^{1'} является фтором.
15. Соединение, выбранное из группы, состоящей из





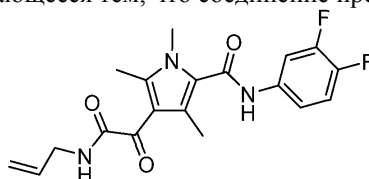
и их фармацевтически приемлемых солей.

16. Соединение по п.15, отличающееся тем, что соединение представляет собой



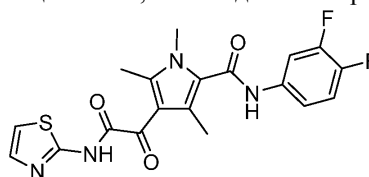
или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Соединение по п.15, отличающееся тем, что соединение представляет собой



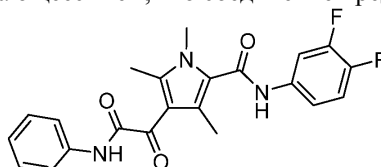
или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Соединение по п.15, отличающееся тем, что соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Соединение по п.15, отличающееся тем, что соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

21. Фармацевтическая композиция по п.20, отличающаяся тем, что указанная композиция является трансдермальной композицией или композицией в форме наночастиц.

22. Фармацевтическая композиция по п.20, отличающаяся тем, что дополнительно содержит второй противовирусный агент.

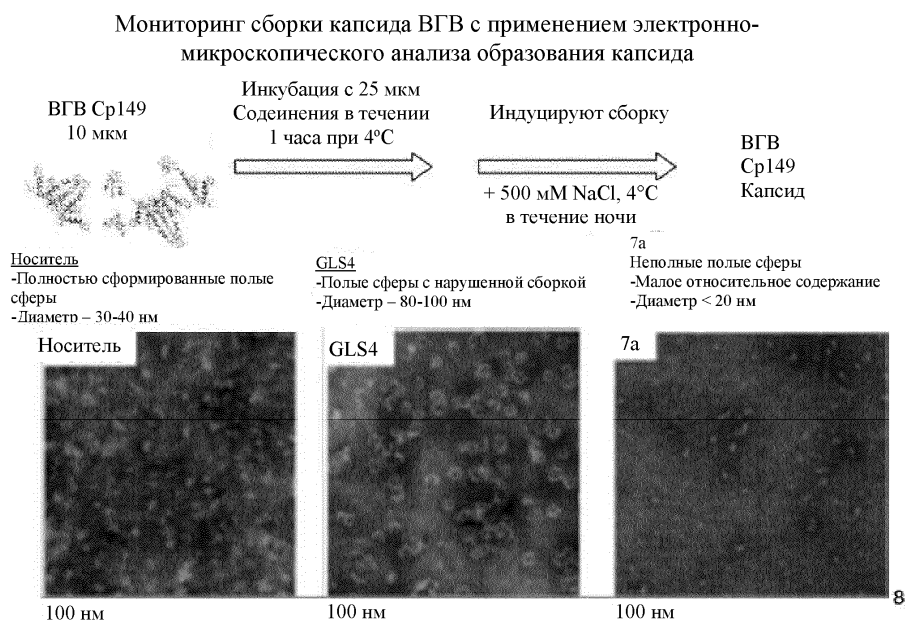
23. Фармацевтическая композиция по п.22, отличающаяся тем, что второй противовирусный агент выбран из группы, состоящей из ингибитора полимеразы, ингибитора попадания вируса в клетку, ингибитора созревания вируса, описанного в литературе модулятора сборки капсида, ингибитора инозин-монофосфат-дегидрогеназы (ИМФДГ), ингибитора протеазы, иммунного терапевтического агента, инги-

битора обратной транскриптазы, агониста толлподобного рецептора (TLR), миРНК, кшРНК, эффекторной нуклеазы, подобной активаторам транскрипции (Talen), Crispr/Cas9, miR (микроРНК) и их комбинаций.

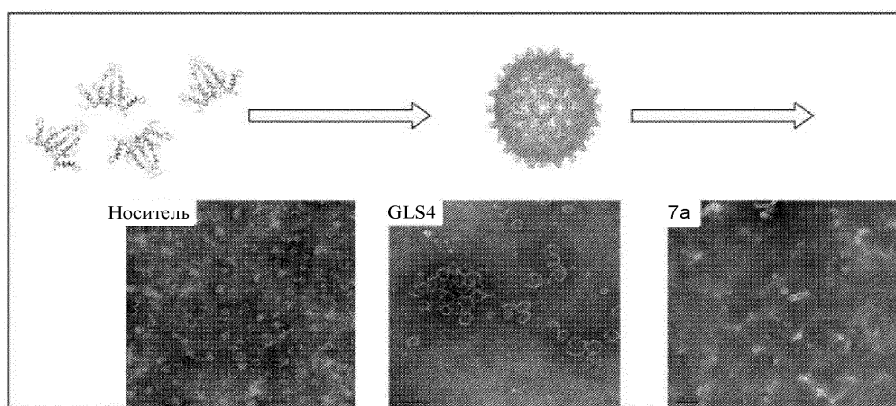
24. Способ лечения реципиента, инфицированного ВГВ, или предупреждения инфекции ВГВ у реципиента, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли реципиенту, нуждающемуся в таком лечении.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что дополнительно включает введение другого агента против вируса ВГВ в комбинации или поочередно с соединением по любому из пп.1-19.

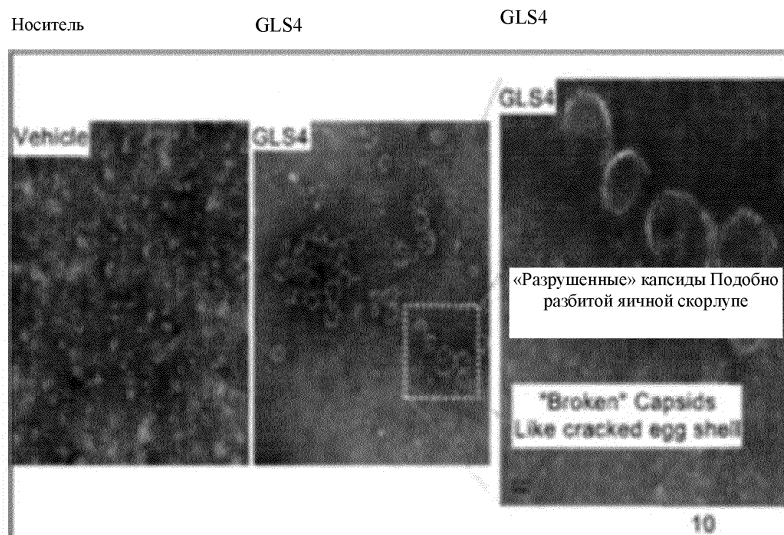
26. Применение соединения по любому из пп.1-19 при получении лекарственного средства для лечения инфекции ВГВ или предупреждения инфекции ВГВ.



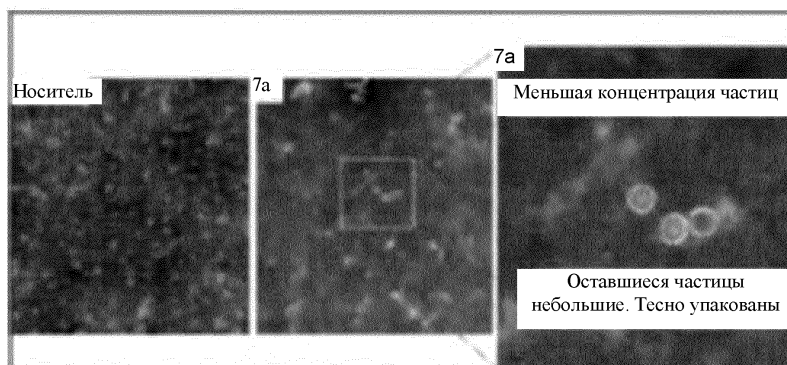
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

