

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192511** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2022.02.07(51) Int. Cl. *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
C07D 487/04 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.03.17(54) **БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ РСВ**

(31) 62/819,915; 62/821,094

(32) 2019.03.18; 2019.03.20

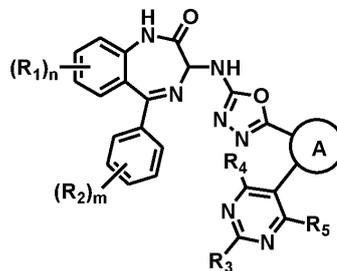
(33) US

(86) PCT/US2020/023135

(87) WO 2020/190935 2020.09.24

(71) Заявитель:
ЭНАНТА ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)(72) Изобретатель:
Чжу Кайчэн, МакГрэт Кевин,
Негретти-Эммануэли Солимар,
Шиманьяк Адам, Ю Цзяньминь, Ким
Ин Чен, Ор Ят Сунь (US)(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) В настоящем изобретении раскрыты соединения, имеющие формулу (I), или их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или пролекарства



которые ингибируют респираторно-синцитиальный вирус (РСВ). Настоящее изобретение касается также фармацевтических композиций, содержащих указанные соединения, для введения субъекту, страдающему от инфекции РСВ. Настоящее изобретение касается также способов лечения инфекции РСВ у субъекта посредством введения фармацевтической композиции, содержащей соединения по настоящему изобретению.

A1**202192511****202192511****A1**

БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ РСВ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается в целом соединений и фармацевтических композиций, которые могут применяться в качестве ингибиторов респираторно-синцитиального вируса (РСВ). В частности, настоящее изобретение касается бензодиазепиновых производных, которые могут ингибировать активность РСВ и применяться для лечения инфекции РСВ.

Предшествующий уровень техники

Респираторно-синцитиальный вирус человека (РСВЧ) – это вирус с отрицательно-полярной одноцепочечной нитью РНК (КМ. Empey, et al., *Rev. Anti-Infective Agents*, **2010**, 50(1 May), 1258-1267). РСВ является главной причиной острых инфекций нижних дыхательных путей (ALRI) и поражает пациентов всех возрастов. Симптомы у взрослых обычно не тяжелые и в типичном случае аналогичны симптомам небольшой простуды. Однако у детей и младенцев этот вирус может вызывать инфекции нижних дыхательных путей, включая бронхолит или пневмонию, что во многих случаях требует госпитализации. Практически все дети инфицируются до достижения возраста 3 лет. Известно много групп риска, у которых РСВ-инфекция с большей вероятностью перетекает в ALRI. У недоношенных детей и/или младенцев, страдающих легочными или сердечными заболеваниями, наибольший риск развития ALRI. Другие группы высокого риска включают пожилых людей, взрослых людей с хроническим сердечным и/или легочным заболеванием, пациентов с пересаженными стволовыми клетками и пациентов с подавленным иммунитетом.

В настоящее время нет вакцины для предотвращения инфекции РСВЧ. Павилизумаб представляет собой моноклональные антитела, которые применяют профилактически для предотвращения инфекции РСВЧ у младенцев, находящихся в группах высокого риска, например, у недоношенных младенцев и у младенцев с сердечным и/или легочным заболеванием. Высокая стоимость лечения павилизумабом ограничивает его применение. Рибавирин также применялся для лечения инфекций РСВЧ, но его эффективность ограничена. Существует большая медицинская потребность в новых и эффективных методах лечения РСВЧ, которые могут применяться для всех групп населения и для всех возрастов.

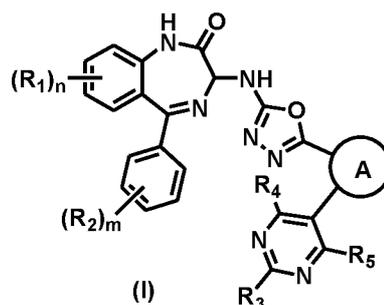
Есть несколько ингибиторов слияния РСВЧ, которые были описаны в следующих

публикациях: WO2010/103306, WO2012/068622, WO2013/096681, WO2014/060411, WO2013/186995, WO2013/186334, WO 2013/186332, WO 2012 080451, WO 2012/080450, WO2012/080449, WO 2012/080447, WO 2012/080446, WO 2015/110446, WO 2017/009316, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 1630-1643, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, *25*, 976-981 и *Nat. Commun.*, **2017**, *8*, 167. Примеры других ингибиторов N-белков для лечения РСВЧ были раскрыты в следующих публикациях: WO 2004/026843, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2311-2319, и *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1685-1692. Примеры ингибиторов L-белков против РСВЧ были описаны в следующих публикациях: WO 2011/005842, WO 2005/042530, *Antiviral Res.* **2005**, *65*, 125-131, и *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6789-6793. Примеры ингибиторов нуклеозидов/полимеразы были раскрыты в следующих публикациях: WO 2011/ 005842, WO 2013/242525, WO 2014/031784, WO 2015/026792, WO 2016/ 0055791, WO 2016/138158 и *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 1862-1878.

Существует потребность в разработке эффективных методов лечения РСВЧ. В настоящем изобретении были выявлены соединения, представляющие собой аминокетогетероарил-замещенные бензодиазепины и ингибирующие РСВЧ. Настоящее изобретение включает способы получения таких соединений, а также способы применения этих соединений для лечения заболеваний.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении описаны соединения, представленные формулой (I), и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или пролекарства, которые могут применяться для лечения или предотвращения вирусной (в частности РСВЧ) инфекции:



где:

A представляет собой необязательно замещенный гетероарил; предпочтительно A представляет собой необязательно замещенный гетероарил, содержащий по меньшей мере одну пару соседних атомов углерода; более предпочтительно A представляет собой необязательно замещенный пиридинил или необязательно замещенный тиазол.

n равен 0, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно n равен 0 или 1;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно m равен 0 или 1;

R_1 и R_2 каждый независимо выбраны из группы, состоящей из следующих:

- 1) Галоген;
- 2) -CN;
- 3) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкил;
- 4) Необязательно замещенный -C₂-C₈ алкенил;
- 5) Необязательно замещенный -C₂-C₈ алкинил; и
- 6) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкоксил;

R_3 выбран из группы, состоящей из следующих:

- 1) Атом водорода;
- 2) Галоген;
- 3) -CN;
- 4) -NR₆R₇;
- 5) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкил;
- 6) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкоксил;
- 7) Необязательно замещенный -C₂-C₈ алкенил;
- 8) Необязательно замещенный -C₂-C₈ алкинил;
- 9) Необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкил;
- 10) Необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкенил;
- 11) Необязательно замещенный 3-8-членный гетероцикл;
- 12) Необязательно замещенный арил; и
- 13) Необязательно замещенный гетероарил;

где R_6 и R_7 каждый независимо выбраны из группы, состоящей из следующих:

- 1) Атом водорода;
- 2) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкил;
- 3) Необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкил;
- 4) Необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкенил;
- 5) Необязательно замещенный 3-8-членный гетероцикл;
- 6) Необязательно замещенный арил; и
- 7) Необязательно замещенный гетероарил;

альтернативно, R_6 и R_7 объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклического кольца; и

R_4 и R_5 каждый независимо выбраны из группы, состоящей из следующих:

- 1) Атом водорода;
- 2) Галоген;

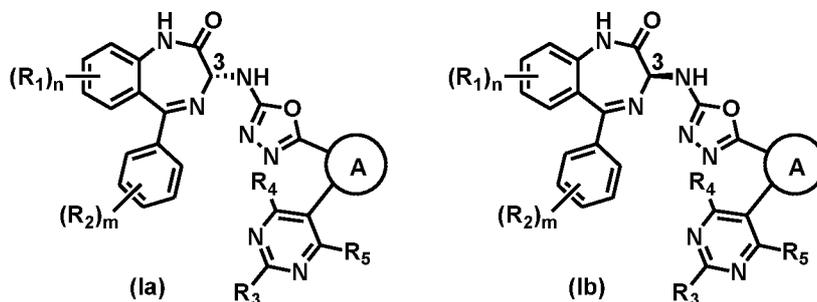
- 3) -CN;
- 4) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкил;
- 5) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкоксил;
- 6) Необязательно замещенный -C₂-C₈ алкенил;
- 7) Необязательно замещенный -C₂-C₈ алкинил;
- 8) Необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкил;
- 9) Необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкенил; и
- 10) Необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклический.

Каждая из перечисленных выше предпочтительных групп может быть в комбинации с одной, любой или всеми остальными предпочтительными группами.

Подробное описание изобретения

В одном варианте осуществления настоящего изобретения описано соединение, представленное изображенной выше формулой **(I)**, или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство.

Атом углерода в положении 3 бензодиазепиновой системы в соединениях по настоящему изобретению является хиральным. Поэтому соединения по настоящему изобретению могут иметь стереохимию, изображенную на формуле **(Ia)** или **(Ib)**:



где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, A, n и m описаны выше. Композиция по настоящему изобретению может содержать соединение по настоящему изобретению в виде рацемической смеси соединений, имеющих формулу **(Ia)** и формулу **(Ib)**, в виде чистого энантиомера, имеющего формулу **(Ia)** или формулу **(Ib)**, или избыток одого энантиомера относительно другого. Например, композиция может содержать соединение с энантиомерным избытком по меньшей мере 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90%. В одном варианте осуществления, энантиомерный избыток составляет по меньшей мере 95%. Когда соединения по настоящему изобретению содержат два или больше хиральных атомов, такие соединения могут присутствовать в композиции в виде чистого стереоизомера или смеси стереоизомеров, например в виде рацемической смеси или смеси диастереомеров. В одном варианте осуществления, композиция по настоящему изобретению содержит рацемическую смесь, индивидуальный стереоизомер или

энантиомеры с энантиомерным избытком по меньшей мере 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 95%.

В предпочтительном варианте осуществления, соединение по настоящему изобретению представлено формулой (Ib). Композиции по настоящему изобретению предпочтительно содержат практически чистое соединение, имеющее Формулу (Ib), или смесь соединения, имеющего Формулу (Ib), и соответствующего соединения, имеющего Формулу (Ia), с энантиомерным избытком соединения, имеющего Формулу (Ib).

В некоторых вариантах соединений, имеющих формулу (I), 1,3,4-оксадиазольное кольцо и пиримидиновое кольцо присоединены к соседним атомам в кольце А. Предпочтительно, 1,3,4-оксадиазольное кольцо и пиримидиновое кольцо присоединены к соседним атомам кольца в кольце А.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где R₁ представляет собой галоген или необязательно замещенный метил. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где R₁ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где R₂ представляет собой галоген или необязательно замещенный метил. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где R₂ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где R₃ представляет собой необязательно замещенный -C₁-C₈ алкил, необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкил или необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где R₃ представляет собой необязательно замещенный -C₁-C₈ алкил или необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где R₃ представляет собой необязательно замещенный метил, необязательно замещенный этил или необязательно замещенный циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где R₄ представляет собой атом водорода, галоген, -CN или необязательно замещенный метил. В

некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где R_4 представляет собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где R_4 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где R_5 представляет собой атом водорода, галоген, -CN или необязательно замещенный метил. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где R_5 представляет собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где R_4 представляет собой H, и R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где n равен 0.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где m равен 0.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где n равен 0, и m равен 0.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где n равен 0, m равен 0, R_3 представляет собой необязательно замещенный метил, необязательно замещенный этил или необязательно замещенный циклопропил, R_4 представляет собой H, и R_5 представляет собой H.

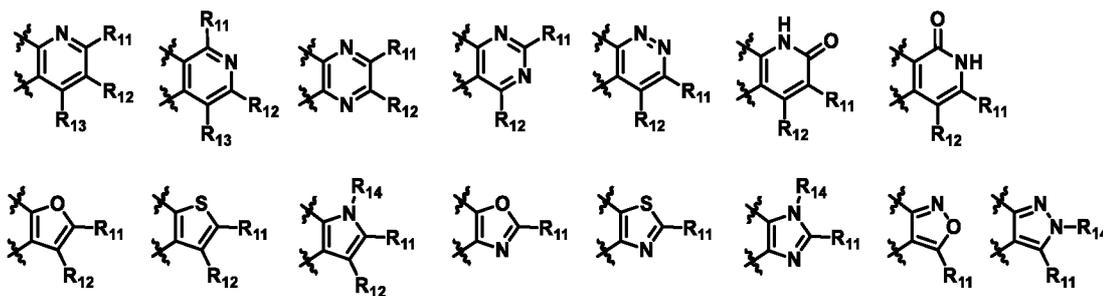
В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где n равен 1, m равен 0, и R_1 представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где n равен

1, m равен 0, R₁ представляет собой F, R₃ представляет собой необязательно замещенный метил, необязательно замещенный этил или необязательно замещенный циклопропил, R₄ представляет собой H, и R₅ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где А представляет собой необязательно замещенный пиридинил. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где А необязательно замещенный тиазолил.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I), и их фармацевтически приемлемых солей, где А выбран (но не ограничивается только ими) из приведенных ниже групп, где одна из изображенных валентных связей представляет собой точку присоединения к атому углерода 1,3,4-оксадиазола, а другая представляет собой точку присоединения к атому углерода пиримидина:



где R₁₁, R₁₂ и R₁₃ каждый независимо выбраны из группы, состоящей из следующих:

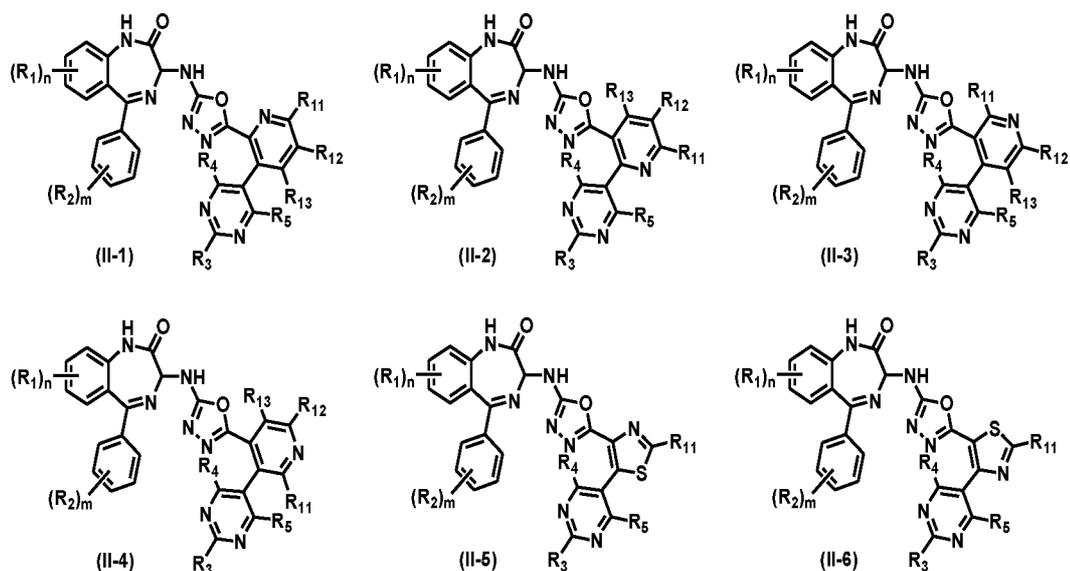
- 1) Атом водорода;
- 2) Галоген;
- 3) -NO₂;
- 4) -NR₆R₇;
- 5) -CN;
- 6) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкил;
- 7) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкоксил;
- 8) Необязательно замещенный -C₂-C₈ алкенил;
- 9) Необязательно замещенный -C₂-C₈ алкинил;
- 10) Необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкил;
- 11) Необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкенил;
- 12) Необязательно замещенный 3-8-членный гетероцикл;
- 13) Необязательно замещенный арил; и
- 14) Необязательно замещенный гетероарил;

R_{14} выбран из группы, состоящей из следующих:

- 1) Атом водорода;
- 2) Необязательно замещенный $-C_1-C_8$ алкил;
- 3) Необязательно замещенный $-C_2-C_8$ алкенил;
- 4) Необязательно замещенный $-C_2-C_8$ алкинил;
- 5) Необязательно замещенный $-C_3-C_8$ циклоалкил;
- 6) Необязательно замещенный $-C_3-C_8$ циклоалкенил;
- 7) Необязательно замещенный 3-8-членный гетероцикл;
- 8) Необязательно замещенный арил; и
- 9) Необязательно замещенный гетероарил;

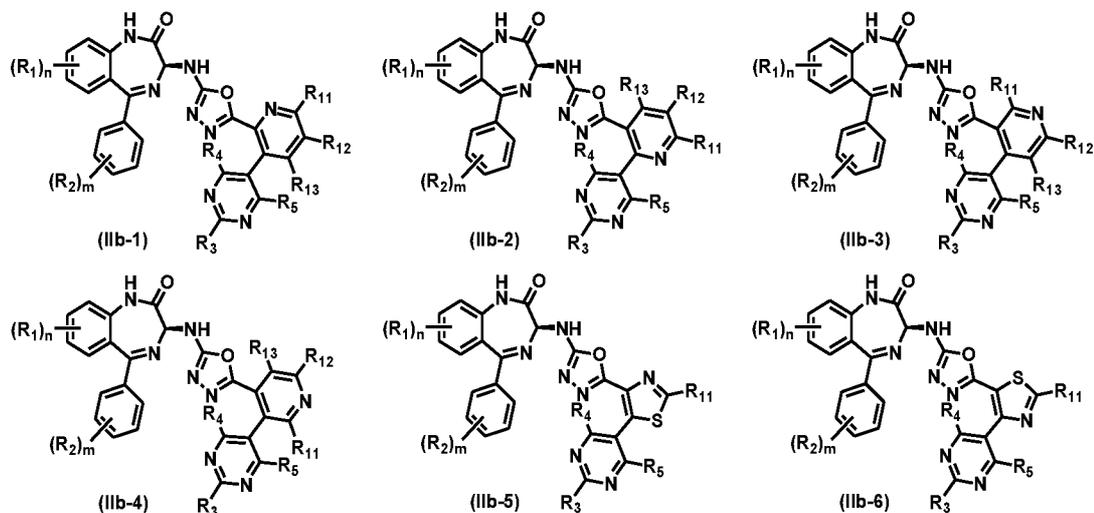
где R_6 и R_7 имеют указанные выше значения; предпочтительно R_{11} , R_{12} и R_{13} каждый независимо выбраны из атома водорода, галогена, необязательно замещенного $-C_1-C_3$ алкила, необязательно замещенного $-C_1-C_3$ алкоксила или необязательно замещенного $-C_3-C_6$ циклоалкила. Более предпочтительно R_{11} , R_{12} и R_{13} каждый независимо представляют собой атом водорода или замещенный метил. В одном варианте осуществления, А представляет собой пиридил, R_{11} и R_{13} оба представляют собой атом водорода, и R_{12} представляет собой метил или замещенный метил, такой как CF_3 . В другом варианте осуществления, А представляет собой тиазолил, и R_{11} представляет собой атом водорода, метил или замещенный метил, такой как CF_3 . R_{14} предпочтительно представляет собой атом водорода или C_1-C_4 -алкил; более предпочтительно атом водорода или метил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения описано соединение, представленное одной из формул (II-1) ~ (II-6), или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство:



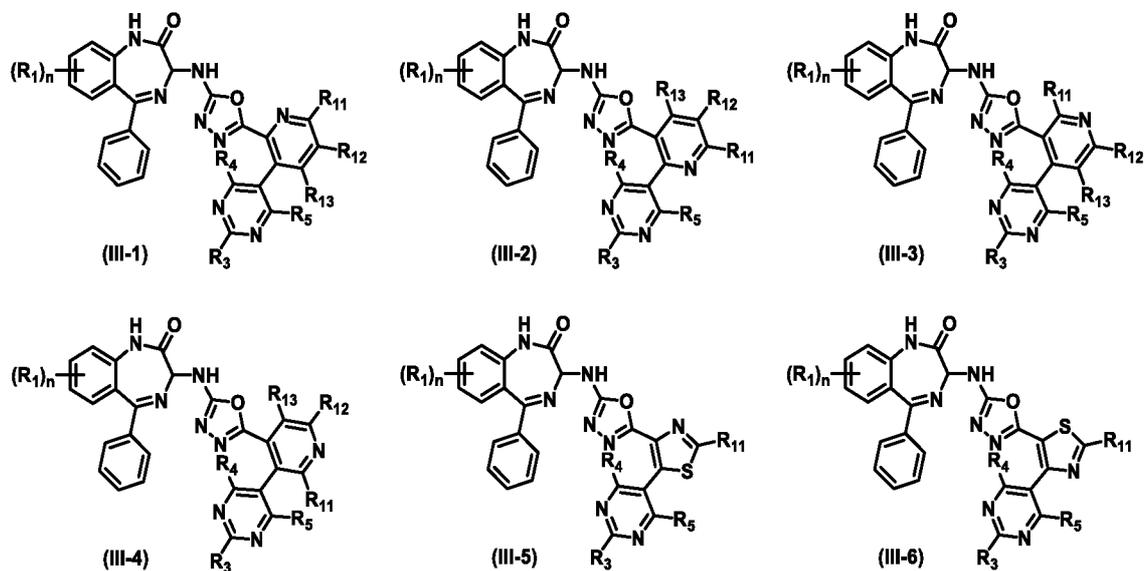
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n , m , R_{11} , R_{12} и R_{13} имеют указанные выше значения.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение, представленное одной из формул **(IIb-1)** ~ **(IIb-6)**, или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство:



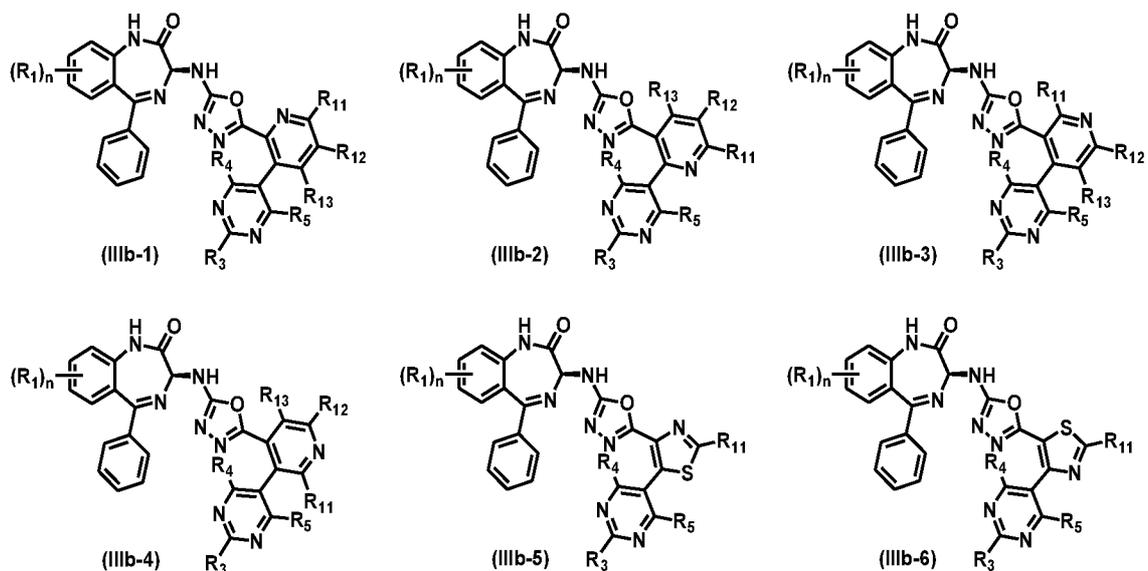
где $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, n, m, R_{11}, R_{12}$ и R_{13} имеют указанные выше значения.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение, представленное одной из формул **(III-1)** ~ **(III-6)**, или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство:



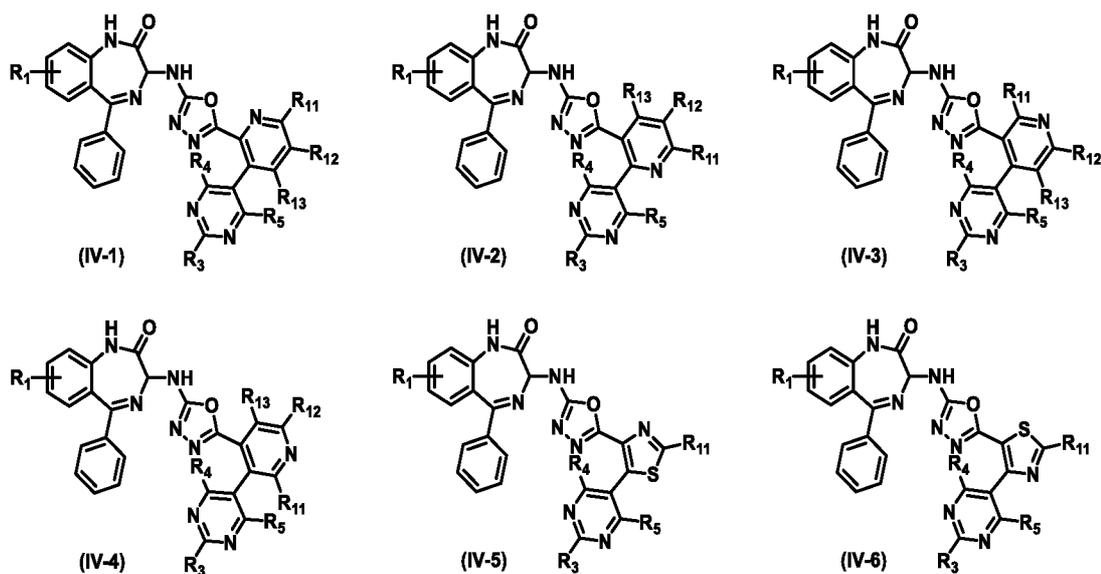
где $R_1, R_3, R_4, R_5, n, R_{11}, R_{12}$ и R_{13} имеют указанные выше значения.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение, представленное одной из формул **(IIIb-1)** ~ **(IIIb-6)**, или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство:



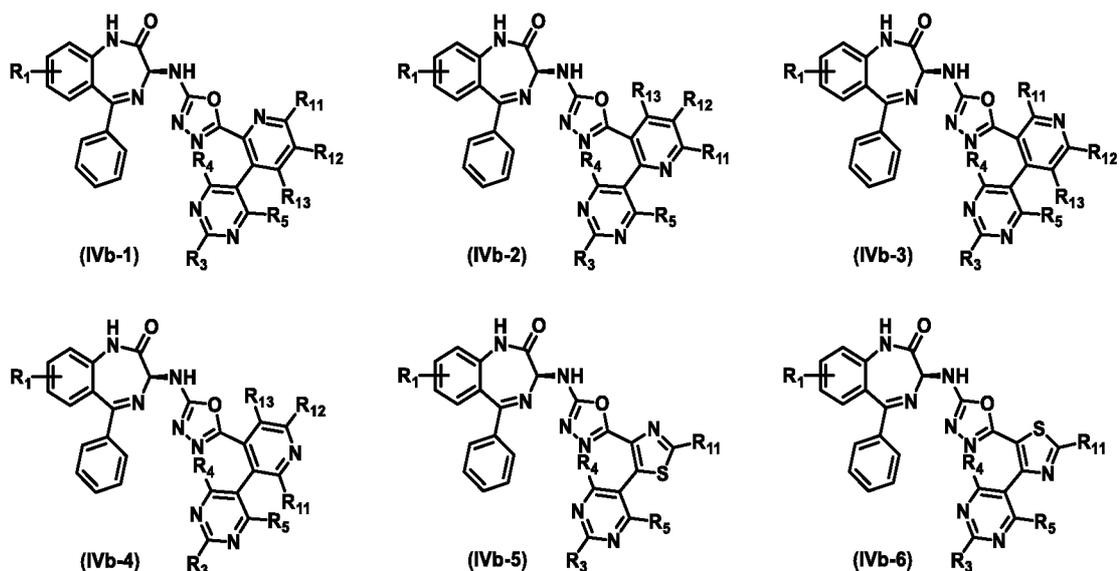
где R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , n , R_{11} , R_{12} и R_{13} имеют указанные выше значения.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение, представленное одной из формул (IV-1) ~ (IV-6), или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство:



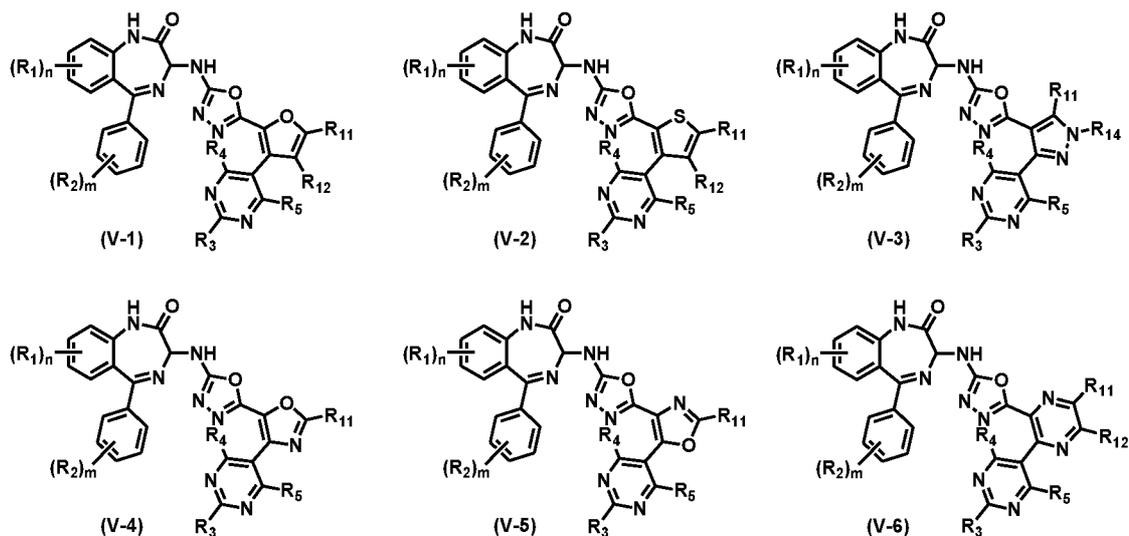
где R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{11} , R_{12} и R_{13} имеют указанные выше значения.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение, представленное одной из формул (IVb-1) ~ (IVb-6), или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство:



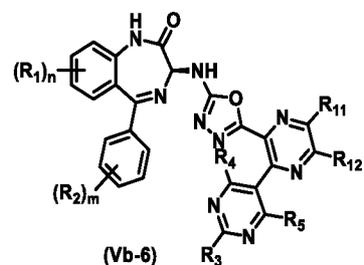
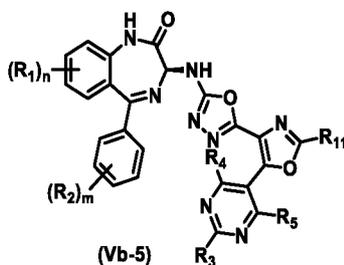
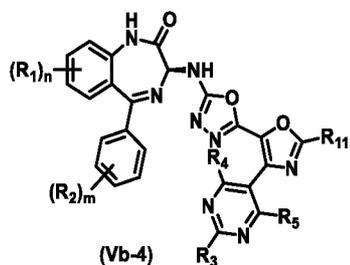
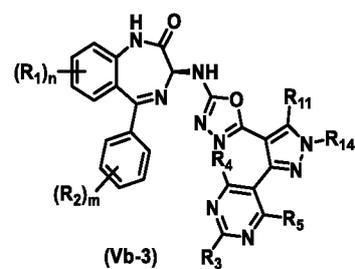
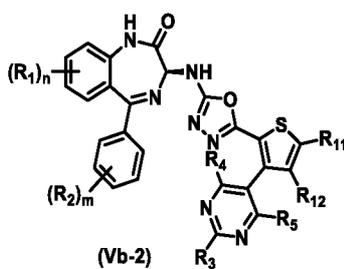
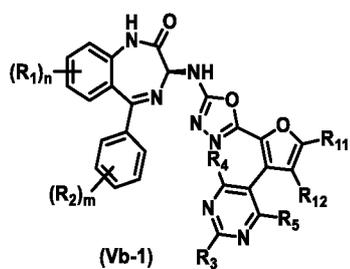
где R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{11} , R_{12} и R_{13} имеют указанные выше значения.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения описано соединение, представленное одной из формул (V-1) ~ (V-6), или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство:



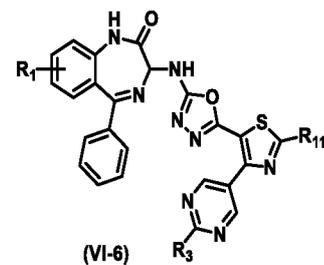
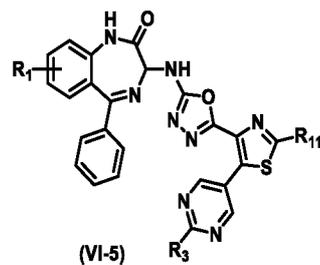
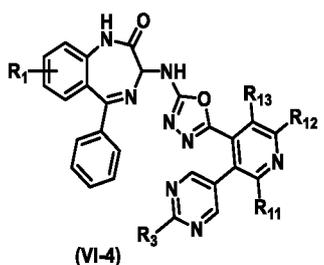
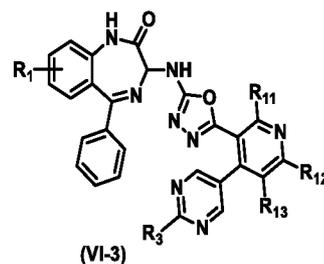
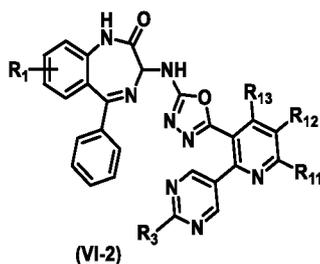
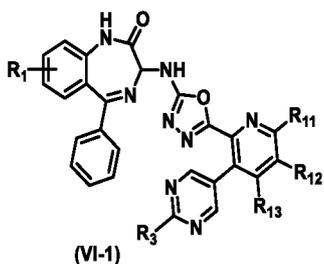
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n , m , R_{11} , R_{12} и R_{14} имеют указанные выше значения.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения описано соединение, представленное одной из формул (Vb-1) ~ (Vb-6), или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство:



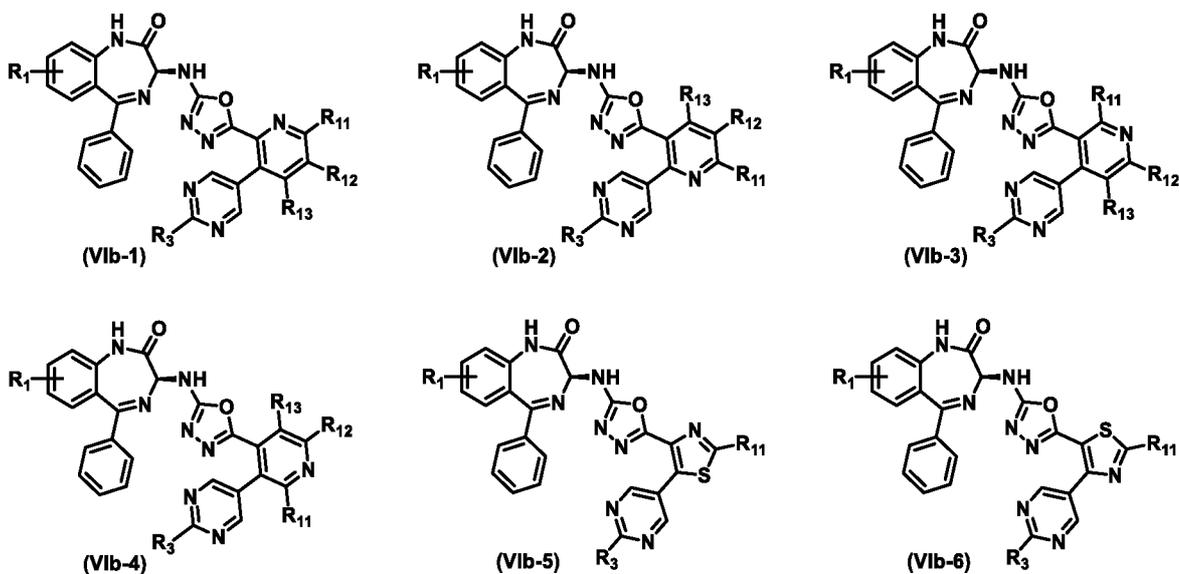
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n , m , R_{11} , R_{12} и R_{14} имеют указанные выше значения.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения описано соединение, представленное одной из формул (VI-1) ~ (VI-6), или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство:



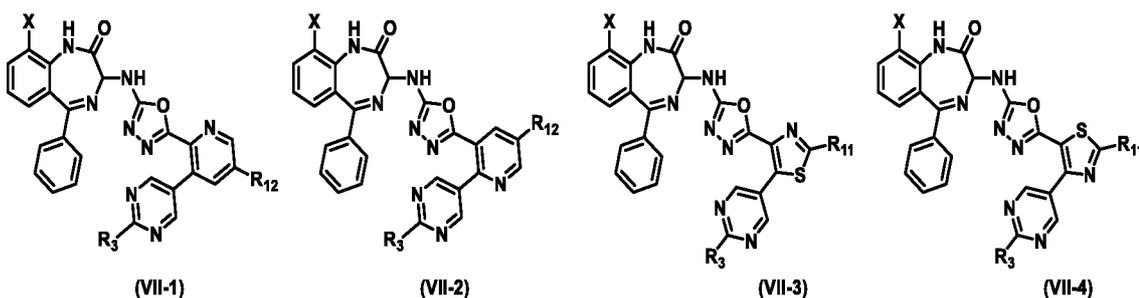
где R_1 , R_3 , R_{11} , R_{12} и R_{13} имеют указанные выше значения.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения описано соединение, представленное одной из формул (Vib-1) ~ (Vib-6), или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство:



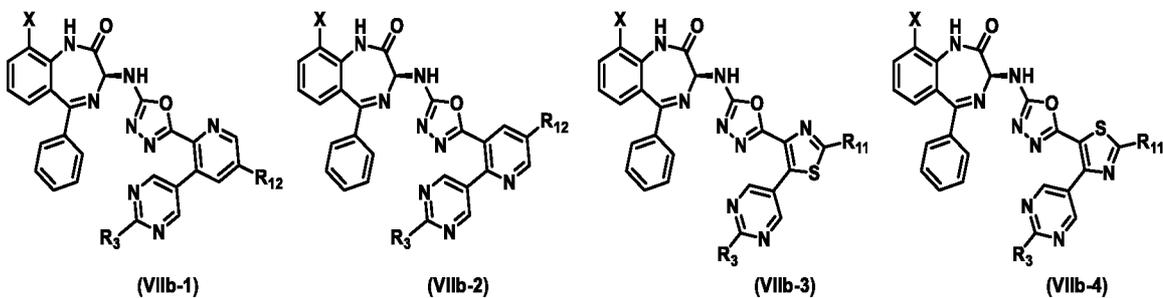
где R_1 , R_3 , R_{11} , R_{12} и R_{13} имеют указанные выше значения.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение, представленное одной из формул (VII-1) ~ (VII-4), или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство:



, где X представляет собой H или R_1 ; R_3 , R_{11} и R_{12} имеют указанные выше значения.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение, представленное одной из формул (VIIb-1) ~ (VIIb-4), или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство:



где X, R_3 , R_{11} , и R_{12} имеют указанные выше значения.

В частных вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения, имеющие формулу (VII-1) и формулу (VII-2), и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и пролекарства, где X, R_3 и R_{12} для каждого

соединения указаны в Таблице 1.

Таблица 1

Номер	X	R ₃	R ₁₂
1-1	H	Метил	Метил
1-2	H	Метил	Этил
1-3	H	Метил	Изопропил
1-4	H	Метил	Пропил
1-5	H	Метил	Винил
1-6	H	Метил	Аллил
1-7	H	Метил	CF ₃
1-8	H	Метил	CHF ₂
1-9	H	Метил	CN
1-10	H	Метил	
1-11	H	Метил	
1-12	H	Метил	
1-13	H	Метил	
1-14	H	Метил	
1-15	H	Метил	
1-16	H	Метил	
1-17	H	Этил	Метил
1-18	H	Этил	Этил
1-19	H	Этил	Изопропил
1-20	H	Этил	Пропил
1-21	H	Этил	Винил
1-22	H	Этил	Аллил
1-23	H	Этил	CF ₃
1-24	H	Этил	CHF ₂
1-25	H	Этил	CN
1-26	H	Этил	
1-27	H	Этил	
1-28	H	Этил	
1-29	H	Этил	
1-30	H	Этил	
1-31	H	Этил	
1-32	H	Этил	
1-33	H		Метил
1-34	H		Этил

1-35	H		Изопропил
1-36	H		Пропил
1-37	H		Винил
1-38	H		Аллил
1-39	H		CF ₃
1-40	H		CHF ₂
1-41	H		CN
1-42	H		
1-43	H		
1-44	H		
1-45	H		
1-46	H		
1-47	H		
1-48	H		
1-49	F	Метил	Метил
1-50	F	Метил	Этил
1-51	F	Метил	Изопропил
1-52	F	Метил	Пропил
1-53	F	Метил	Винил
1-54	F	Метил	Аллил
1-55	F	Метил	CF ₃
1-56	F	Метил	CHF ₂
1-57	F	Метил	CN
1-58	F	Метил	
1-59	F	Метил	
1-60	F	Метил	
1-61	F	Метил	
1-62	F	Метил	
1-63	F	Метил	
1-64	F	Метил	
1-65	F	Этил	Метил
1-66	F	Этил	Этил
1-67	F	Этил	Изопропил
1-68	F	Этил	Пропил
1-69	F	Этил	Винил

1-70	F	Этил	Аллил
1-71	F	Этил	CF ₃
1-72	F	Этил	CHF ₂
1-73	F	Этил	CN
1-74	F	Этил	
1-75	F	Этил	
1-76	F	Этил	
1-77	F	Этил	
1-78	F	Этил	
1-79	F	Этил	
1-80	F	Этил	
1-81	F		Метил
1-82	F		Этил
1-83	F		Изопропил
1-84	F		Пропил
1-85	F		Винил
1-86	F		Аллил
1-87	F		CF ₃
1-88	F		CHF ₂
1-89	F		CN
1-90	F		
1-91	F		
1-92	F		
1-93	F		
1-94	F		
1-95	F		
1-96	F		

В частных вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны соединения, имеющие формулу (VII-3) и формулу (VII-4), и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и пролекарства, где X, R₃ и R₁₁ для каждого соединения указаны в Таблице 2.

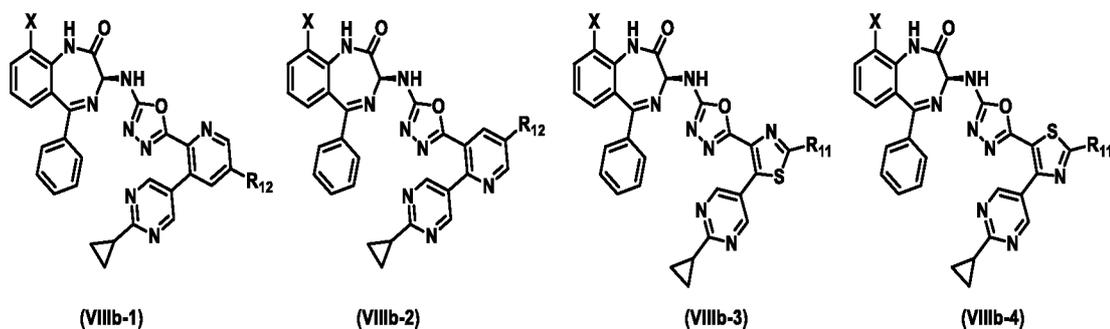
Таблица 2

Номер	X	R ₃	R ₁₁
2-1	H	Метил	Метил
2-2	H	Метил	Этил
2-3	H	Метил	Изопропил
2-4	H	Метил	Бутил
2-5	H	Метил	трет-бутил
2-6	H	Метил	Пропил
2-7	H	Метил	Бензил
2-8	H	Метил	Винил
2-9	H	Метил	Аллил
2-10	H	Метил	CF ₃
2-11	H	Метил	
2-12	H	Метил	
2-13	H	Метил	
2-14	H	Метил	
2-15	H	Метил	
2-16	H	Метил	
2-17	H	Этил	Метил
2-18	H	Этил	Этил
2-19	H	Этил	Изопропил
2-20	H	Этил	Бутил
2-21	H	Этил	трет-бутил
2-22	H	Этил	Пропил
2-23	H	Этил	Бензил
2-24	H	Этил	Винил
2-25	H	Этил	Аллил
2-26	H	Этил	CF ₃
2-27	H	Этил	
2-28	H	Этил	
2-29	H	Этил	
2-30	H	Этил	
2-31	H	Этил	
2-32	H	Этил	
2-33	H		Метил
2-34	H		Этил
2-35	H		Изопропил
2-36	H		Бутил

2-37	H		трет-бутил
2-38	H		Пропил
2-39	H		Бензил
2-40	H		Винил
2-41	H		Аллил
2-42	H		CF ₃
2-43	H		
2-44	H		
2-45	H		
2-46	H		
2-47	H		
2-48	H		
2-49	F	Метил	Метил
2-50	F	Метил	Этил
2-51	F	Метил	Изопропил
2-52	F	Метил	Бутил
2-53	F	Метил	трет-бутил
2-54	F	Метил	Пропил
2-55	F	Метил	Бензил
2-56	F	Метил	Винил
2-57	F	Метил	Аллил
2-58	F	Метил	CF ₃
2-59	F	Метил	
2-60	F	Метил	
2-61	F	Метил	
2-62	F	Метил	
2-63	F	Метил	
2-64	F	Метил	
2-65	F	Этил	Метил
2-66	F	Этил	Этил
2-67	F	Этил	Изопропил
2-68	F	Этил	Бутил
2-69	F	Этил	трет-бутил
2-70	F	Этил	Пропил
2-71	F	Этил	Бензил
2-77	F	Этил	Винил
2-73	F	Этил	Аллил
2-74	F	Этил	CF ₃

где X представляет собой H или R₁; R₁₁ и R₁₂ имеют указанные выше значения.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение, представленное одной из формул (VIIIb-1) ~ (VIIIb-4), или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство:



где X, R₁₁ и R₁₂ имеют указанные выше значения.

Следует понимать, что определения в настоящем изобретении трактуются в соответствии с законами и принципами построения химических связей. В некоторых случаях будет необходимо удалить атом водорода для присоединения заместителя в указанных положениях.

Значения всех заместителей или переменных (например, R₁, R₂ и т.д.) в одном положении молекулы не зависят от их значений в остальных положениях молекулы. Например, в формуле (I), когда n равно 2, две группы R₁ могут быть одинаковыми или разными.

Также следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут содержать один или больше асимметрических атомов углерода и могут существовать в рацемических, диастереомерных и оптически активных формах. Также следует понимать, что некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в разных таутомерных формах. Все таутомеры входят в объем настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описан способ предотвращения или лечения активности РСВ и лечения инфекции РСВ у субъектов. Данный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения, имеющего Формулу (I).

В настоящем изобретении описано также применение соединения, имеющего Формулу (I), для приготовления лекарственного средства для предотвращения или лечения РСВ.

Так, в одном варианте осуществления, соединение, имеющее Формулу (I), или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют со стероидным противовоспалительным соединением, например, будесонидом или флутиказоном. В предпочтительном варианте осуществления, стероид вводят в низких дозах для

минимизации иммуносупрессантного эффекта. В другом варианте осуществления, соединение, имеющее Формулу (I), или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нестероидным противовоспалительным соединением, например антагонистами лейкотриенов, такими как сингуляр (Merck) или акколат (Astra Zeneca), ингибиторами фосфодиэстеразы 4, такими как рофлумиласт (Altana), ингибиторами ФНО-альфа, такими как энбрел (Amgen), ремикэйд (Centocor), хумира (Abbott) или CDP870 (Celltech), или НПВС. В другом варианте осуществления, соединение, имеющее Формулу (I), комбинируют с ингибиторами интерлейкина 8 или интерлейкина 9. Настоящее изобретение касается также продукта, содержащего соединение, имеющее Формулу (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и противовоспалительное соединение для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении РСВ.

Настоящее изобретение касается также комбинации соединения, имеющего Формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли с противовирусным соединением и применения такой комбинации в лечении сочетанных заболеваний РСВ и гриппом. Настоящее изобретение касается также продукта, содержащего соединение, имеющее Формулу (I), или его фармацевтически приемлемую соль и противовирусное соединение для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении сочетанных заболеваний РСВ и гриппом. Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде различных дозированных форм. Так, их можно вводить перорально, например, в виде таблеток, треше, литых таблеток, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул. Соединения по настоящему изобретению можно также вводить парентерально, например, подкожно, внутривенно, внутримышечно, интратерально, чрезкожно или методом инфузии. Соединения по настоящему изобретению можно также вводить в виде суппозитория.

В одном варианте осуществления, соединения по настоящему изобретению вводят интраназально или интрабронхиально. В настоящем изобретении описан также ингалятор или небулайзер, содержащий лекарственное средство, которое содержит (а) описанное выше бензодиазепиновое производное, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

В настоящем изобретении описана также фармацевтическая композиция, содержащая такое бензодиазепиновое производное или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Соединения по настоящему изобретению обычно вводят в состав препаратов совместно с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Например, твердые формы для перорального введения могут содержать, совместно с действующим

веществом, разбавители, например, лактозу, декстрозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал, лубриканты, например, силикагель, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция, и/или полиэтиленгликоль; связующие вещества, например, крахмал, аравийскую камедь, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон; разрыхлители, например, крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты или натрия крахмалгликолят; шипучие смеси; красители; подсластители; увлажнители, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты; и, в целом, нетоксичные и фармакологически инертные вещества, используемые в фармацевтических препаратах. Такие фармацевтические препараты можно производить известными способами, например, посредством смешивания, грануляции, таблетирования, нанесения сахарного покрытия или нанесения пленочного покрытия.

Жидкие дисперсии для перорального введения могут представлять собой сиропы, эмульсии и суспензии. Сиропы могут содержать в качестве носителя, например, сахарозу или сахарозу с глицерином и/или маннит и/или сорбит.

Суспензии и эмульсии могут содержать в качестве носителя, например, природную смолу, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт. Суспензии или растворы для внутримышечных инъекций могут содержать, совместно с действующим веществом, фармацевтически приемлемый носитель, например, стерильную воду, оливковое масло, этилолеат, гликоли, например пропиленгликоль, и, при необходимости, подходящее количество лидокаина гидрохлорида.

Растворы для инъекций или инфузий могут содержать в качестве носителя, например, стерильную воду или, предпочтительно, они могут иметь вид стерильных водных изотонических солевых растворов.

Настоящее изобретение касается также описанных выше новых соединений или их фармацевтически приемлемых солей для применения в способе лечения организма человека или животного. Настоящее изобретение касается также фармацевтической композиции, содержащей описанное выше новое соединение и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемую соль описанного выше нового соединения. Фармацевтически приемлемая соль является такой, как описано выше. Новые соединения по настоящему изобретению обычно вводят описанными выше способами, и соединения обычно вводят в состав препаратов описанными выше методами.

Предпочтительно, фармацевтические композиции содержат оптически активные изомеры новых соединений по настоящему изобретению. Так, например, предпочтительные

новые соединения по настоящему изобретению, содержащие только один хиральный центр, включают R-энантиомер в практически чистом виде, S-энантиомер в практически чистом виде и смеси энантиомеров, которые содержат избыток R-энантиомера или избыток S-энантиомера. Особенно предпочтительно, чтобы фармацевтические средства содержали соединение по настоящему изобретению, представляющее собой практически чистый оптический изомер. Во избежание недопониманий следует отметить, что новые соединения по настоящему изобретению могут при необходимости применяться в форме сольватов.

Другим аспектом настоящего изобретения является способ получения описанных в настоящем изобретении соединений с применением описанных в настоящем тексте способов синтеза.

Определения

Ниже приведены определения терминов, применяющихся для описания настоящего изобретения. Эти определения применяются к терминам, используемым в описании и Формуле изобретения, если иное не указано особо, индивидуально или в составе большей группы.

Термин "алкил" при использовании в настоящем тексте означает насыщенные, одновалентные линейные или разветвленные углеводородные радикалы. Предпочтительные алкильные радикалы включают C₁-C₆ алкильные и C₁-C₈ алкильные радикалы. Примеры C₁-C₆ алкильных радикалов включают (но не ограничиваются только ими) метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, неопентил, н-гексил; и примеры C₁-C₈ алкильных групп включают (но не ограничиваются только ими) метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, неопентил, н-гексил, гептил и октил.

Термин "алкенил" при использовании в настоящем тексте означает линейные или разветвленные углеводородные радикалы, содержащие по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, образующиеся при удалении одного атома углерода. Предпочтительные алкенильные группы включают C₂-C₆ алкенильные и C₂-C₈ алкенильные группы. Алкенильные группы включают (но не ограничиваются только ими) например, этенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, гептенил, октенил и т.п.

Термин "алкинил" при использовании в настоящем тексте означает линейные или разветвленные углеводородные радикалы, содержащие по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, образующиеся при удалении одного атома углерода. Предпочтительные алкинильные радикалы включают C₂-C₆ алкинильные и C₂-C₈ алкинильные радикалы. Репрезентативные алкинильные радикалы включают (но не ограничиваются только ими), например, этинил, 1-пропинил, 1-бутинил, гептинил,

октинил и т.п.

Следует понимать, что любой описанный в настоящем тексте алкильный, алкенильный, алкинильный и циклоалкильный фрагмент может также представлять собой алифатическую группу, алициклическую группу или гетероциклическую группу. “Алифатическая группа” представляет собой неароматический фрагмент, который может содержать любую комбинацию атомов углерода, атомов водорода, атомов галогенов, кислорода, азота или других атомов, и необязательно содержит один или больше элементов ненасыщенности, например, двойные и/или тройные связи. Алифатическая группа может быть линейной, разветвленной или циклической, и предпочтительно содержит от примерно 1 до примерно 24 атомов углерода, чаще от примерно 1 до примерно 12 атомов углерода. В дополнение к алифатическим углеводородным группам, алифатические группы включают, например, полиалкоксииалкилы, такие как полиалкиленгликоли, полиамины и полиимины. Такие алифатические группы могут быть дополнительно замещенными.

Термин “карбоцикл” означает насыщенную (например, “циклоалкил”), частично насыщенную (например, “циклоалкенил” или “циклоалкинил”) или полностью ненасыщенную (например, “арил”) циклическую систему, содержащую ноль гетероатомов в кольце. “Атомы в кольце” или “члены кольца” представляют собой атомы, связанные друг с другом с образованием кольца или колец. Когда карбоциклическая группа представляет собой двухвалентный фрагмент, соединяющий два других элемента в изображенной химической структуре, карбоциклическая группа может быть присоединена к двум другим элементам через любые два подходящие атома в кольце. C₄-C₆ карбоцикл содержит 4-6 атомов в кольце.

Термин “циклоалкил” при использовании в настоящем тексте означает моноциклическое или полициклическое насыщенное карбоциклическое кольцо, и атомы углерода необязательно могут быть оксо-замещенными. Полициклический циклоалкенил может содержать конденсированные кольца. Предпочтительные циклоалкильные группы включают C₃-C₈ циклоалкильные и C₃-C₁₂ циклоалкильные группы. Примеры C₃-C₈-циклоалкила включают (но не ограничиваются только ими) циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентил и циклооктил; и примеры C₃-C₁₂-циклоалкила включают (но не ограничиваются только ими) циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[2.2.1] гептил и бицикло[2.2.2]октил.

Термин “циклоалкенил” при использовании в настоящем тексте означает моноциклическое или полициклическое насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, и атомы углерода

необязательно могут быть оксо-замещенными. Полициклический циклоалкенил может содержать конденсированные кольца, ковалентно соединенные кольца или их комбинацию. Предпочтительные циклоалкенильные группы включают C₃-C₈ циклоалкенильные и C₃-C₁₂ циклоалкенильные группы. Примеры C₃-C₈-циклоалкенила включают (но не ограничиваются только ими) циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и т.п.; и примеры C₃-C₁₂-циклоалкенила включают (но не ограничиваются только ими) циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и т.п.

Термин "гетероциклоалкил" и "гетероциклический" могут использоваться взаимозаменяемо и означают неароматическое 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8- или 9-12 членное кольцо, или би- или трициклическую группу, конденсированную или мостиковую или спиро-систему, где: (i) каждое кольцо содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, (ii) каждое 5-членное кольцо содержит 0 или 1 двойную связь, и каждое 6-, 7-, 8- или 9-12 членное кольцо содержит от 0 до 2 двойных связей, (iii) гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, (iv) гетероатом азота необязательно может быть кватернизован, (v) любые из перечисленных выше колец могут быть сконденсированы с бензольным кольцом, и (vi) остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода, которые необязательно могут быть оксо-замещенными. Репрезентативные гетероциклоалкильные группы включают (но не ограничиваются только ими) [1,3]диоксолан, пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, хиноксалинил, пиридазинонил, 2-азабицикло[2.2.1]гептил, 8-азабицикло[3.2.1]октил, 5-азаспиро[2.5]октил, 1-окса-7-азаспиро[4.4]нонанил и тетрагидрофурил. Такие гетероциклические группы могут быть дополнительно замещены, давая замещенные гетероциклические группы. Гетероарильные или гетероциклические группы могут быть присоединены по С- или N-атому (где это возможно).

Термин "арил" при использовании в настоящем тексте означает моно- или полициклическую карбоциклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно ароматическое кольцо, включая (но не ограничиваясь только ими) фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил, инденил и т.п.. Полициклический арил представляет собой полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Полициклические арилы могут содержать конденсированные кольца, ковалентно соединенные кольца или их комбинацию.

Термин "гетероарил" при использовании в настоящем тексте означает моно- или

полициклический ароматический радикал, содержащий в кольце один или больше атомов, выбранных из S, O и N; и остальные атомы кольца представляют собой атомы углерода, где любой атом N или S, входящий в состав кольца, необязательно может быть окисленным. Предпочтительные гетероарильные группы являются моноциклическими или бициклическими. Гетероарильные группы включают (но не ограничиваются только ими) пиридинил, пирозинил, пиримидинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазазолил, оксадиазолил, тиофенил, фуранил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензоксазолил, хиноксалинил и т.п.. Полициклический гетероарил может содержать конденсированные кольца, ковалентно соединенные кольца или их комбинацию.

Согласно настоящему изобретению, ароматические группы могут быть замещенными или незамещенными.

Термин “арилалкил” при использовании в настоящем тексте означает функциональную группу, в которой алкиленовая цепь присоединена к арильной группе. Примеры включают (но не ограничиваются только ими) бензил, фенетил и т.п.. Термин “замещенный арилалкил” означает арилалкильную функциональную группу, в которой арильная группа является замещенной. Аналогично, термин “гетероарилалкил” означает функциональную группу, в которой алкиленовая цепь присоединена к гетероарильной группе. Аналогично, термин “гетероарилалкил” означает функциональную группу, в которой алкиленовая цепь присоединена к гетероарильной группе. Примеры включают (но не ограничиваются только ими) пиридинилметил, пиримидинилэтил и т.п.. Термин “замещенный гетероарилалкил” означает гетероарилалкильную функциональную группу, в которой гетероарильная группа является замещенной.

Термин “алкокси” в отдельности или в комбинации с другими терминами означает, если не указано иное, алкильную группу, содержащую указанное число атомов углерода, присоединенную к остальной части молекулы через атом кислорода, такую как, например, метокси-, этокси-, 1-пропокси-, 2-пропокси- (изопропокси) группу и высшие гомологи и изомеры. Предпочтительными алкокси-группами являются (C₁-C₃) алкокси-группы.

Термин “галоген” отдельно или как часть другого заместителя при использовании в настоящем тексте означает атом фтора, хлора, брома или иода.

Термин “водород” включает водород и дейтерий. Кроме того, упоминание атома включает другие изотопы данного атома, при условии, что получающееся соединение является фармацевтически приемлемым.

Термин “замещенный” означает замещение посредством независимой замены одного, двух, трех или больше атомов водорода заместителями, включая (но не

ограничиваясь только ими) -F, -Cl, -Br, -I, -OH, C₁-C₁₂-алкил; C₂-C₁₂-алкенил, C₂-C₁₂-алкинил, -C₃-C₁₂-циклоалкил, защищенную гидроксигруппу, -NO₂, -N₃, -CN, -NH₂, защищенную аминогруппу, оксогруппу, тиоксогруппу, -NH-C₁-C₁₂-алкил, -NH-C₂-C₈-алкенил, -NH-C₂-C₈-алкинил, -NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NH-арил, -NH-гетероарил, -NH-гетероциклоалкил, -диалкиламино, -диариламино, -дигетероариламино, -O-C₁-C₁₂-алкил, -O-C₂-C₈-алкенил, -O-C₂-C₈-алкинил, -O-C₃-C₁₂-циклоалкил, -O-арил, -O-гетероарил, -O-гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₁₂-алкил, -C(O)-C₂-C₈-алкенил, -C(O)-C₂-C₈-алкинил, -C(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил, -C(O)-гетероциклоалкил, -CONH₂, -CONH-C₁-C₁₂-алкил, -CONH-C₂-C₈-алкенил, -CONH-C₂-C₈-алкинил, -CONH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -CONH-арил, -CONH-гетероарил, -CONH-гетероциклоалкил, -OSO₂-C₁-C₁₂-алкил, -OSO₂-C₂-C₈-алкенил, -OSO₂-C₂-C₈-алкинил, -OSO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -OSO₂-арил, -OSO₂-гетероарил, -OSO₂-гетероциклоалкил, -CO₂-C₁-C₁₂ алкил, -CO₂-C₂-C₈ алкенил, -CO₂-C₂-C₈ алкинил, CO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -CO₂- арил, CO₂-гетероарил, CO₂-гетероциклоалкил, -OCONH₂, -OCONH-C₁-C₁₂-алкил, -OCONH-C₂-C₈-алкенил, -OCONH-C₂-C₈-алкинил, -OCONH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -OCONH-арил, -OCONH-гетероарил, -OCONH-гетероциклоалкил, -NHC(O)H, -NHC(O)-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(O)-C₂-C₈-алкенил, -NHC(O)-C₂-C₈-алкинил, -NHC(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(O)-арил, -NHC(O)-гетероарил, -NHC(O)-гетероциклоалкил, -NHCO₂-C₁-C₁₂-алкил, -NHCO₂-C₂-C₈-алкенил, -NHCO₂-C₂-C₈-алкинил, -NHCO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHCO₂-арил, -NHCO₂-гетероарил, -NHCO₂-гетероциклоалкил, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(O)NH-C₂-C₈-алкенил, -NHC(O)NH-C₂-C₈-алкинил, -NHC(O)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(O)NH-арил, -NHC(O)NH-гетероарил, -NHC(O)NH-гетероциклоалкил, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(S)NH-C₂-C₈-алкенил, -NHC(S)NH-C₂-C₈-алкинил, -NHC(S)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(S)NH-арил, -NHC(S)NH-гетероарил, -NHC(S)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)NH-C₂-C₈-алкенил, -NHC(NH)NH-C₂-C₈-алкинил, -NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(NH)NH-арил, -NHC(NH)NH-гетероарил, -NHC(NH)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)-C₂-C₈-алкенил, -NHC(NH)-C₂-C₈-алкинил, -NHC(NH)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(NH)-арил, -NHC(NH)-гетероарил, -C(NH)NH-C₁-C₁₂-алкил, -C(NH)NH-C₂-C₈-алкенил, -C(NH)NH-C₂-C₈-алкинил, -C(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -C(NH)NH-арил, -C(NH)NH-гетероарил, -C(NH)NH-гетероциклоалкил, -S(O)-C₁-C₁₂-алкил, -S(O)-C₂-C₈-алкенил, -S(O)-C₂-C₈-алкинил, -S(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S(O)-арил, -S(O)-гетероарил, -S(O)-гетероциклоалкил, -SO₂NH₂, -SO₂NH-C₁-C₁₂-алкил, -SO₂NH-C₂-C₈-алкенил, -SO₂NH-C₂-C₈-алкинил, -SO₂NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -SO₂NH-арил, -SO₂NH-гетероарил, -SO₂NH-гетероциклоалкил, -NHSO₂-C₁-C₁₂-алкил, -NHSO₂-C₂-C₈-алкенил,

-NHSO₂-C₂-C₈-алкинил, -NHSO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHSO₂-арил, -NHSO₂-гетероарил, -NHSO₂-гетероциклоалкил, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -арил, -арилалкил, -гетероарил, -гетероарилалкил, -гетероциклоалкил, -C₃-C₁₂-циклоалкил, полиалкоксиалкил, полиалкокси, -метоксиметокси, -метоксиэтокси, -SH, -S-C₁-C₁₂-алкил, -S-C₂-C₈-алкенил, -S-C₂-C₈-алкинил, -S-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S-арил, -S-гетероарил, -S-гетероциклоалкил или метилтио-метил. В некоторых вариантах осуществления, заместители независимо выбраны из галогена, предпочтительно Cl и F; C₁-C₄-алкила, предпочтительно метила и этила; галоген-C₁-C₄-алкила, такого как фторметил, дифторметил и трифторметил; C₂-C₄-алкенила; галоген-C₂-C₄-алкенила; C₃-C₆-циклоалкила, такого как циклопропил; C₁-C₄-алкокси-группы, такой как метокси- и этокси-группа; галоген-C₁-C₄-алкокси-группы, такой как фторметокси-, дифторметокси- и трифторметокси-группа; -CN; -OH; NH₂; C₁-C₄-алкиламино-группа; ди(C₁-C₄-алкил)амино-группа; и NO₂. Следует понимать, что арилы, гетероарилы, алкилы и т.п. могут быть дополнительно замещенными. В некоторых случаях, каждый заместитель в замещенном фрагменте дополнительно необязательно замещен, где это возможно, одной или больше группами, каждая из которых независимо выбрана из C₁-C₄-алкила; -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -CN и -NH₂. Предпочтительно, замещенная алкильная группа, такая как замещенная метильная группа, замещена одним или больше атомами галогена, более предпочтительно – одним или больше атомами фтора или хлора.

Термин “необязательно замещенный” при использовании в настоящем тексте означает, что соответствующая группа может быть замещенной или незамещенной. В одном варианте, соответствующая группа необязательно замещена нулевым заместителем, т.е. соответствующая группа является незамещенной. В другом варианте осуществления, соответствующая группа необязательно замещена одной или больше дополнительными группами, индивидуально и независимо выбранными из описанных в настоящем тексте групп.

Согласно настоящему изобретению, любые из описанных в настоящем тексте арилов, замещенных арилов, гетероарилов и замещенных гетероарилов могут представлять собой любую ароматическую группу. Ароматические группы могут быть замещенными или незамещенными.

Следует понимать, что любой описанный в настоящем тексте алкильный, алкенильный, алкинильный, циклоалкильный, гетероциклический и циклоалкенильный фрагмент может также представлять собой алифатическую группу или алициклическую группу.

“Алифатическая” группа представляет собой неароматический фрагмент,

состоящий из любой комбинации атомов углерода, атомов водорода, атомов галогена, кислорода, азота или других атомов, и необязательно содержащий один или больше элементов ненасыщенности, например, двойных и/или тройных связей. Примерами алифатических групп являются функциональные группы, такие как алкил, алкенил, алкинил, О, ОН, NH, NH₂, C(O), S(O)₂, C(O)O, C(O)NH, OC(O)O, OC(O)NH, OC(O)NH₂, S(O)₂NH, S(O)₂NH₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)C(O)NH, NHS(O)₂NH, NHS(O)₂NH₂, C(O)NHS(O)₂, C(O)NHS(O)₂NH или C(O)NHS(O)₂NH₂ и т.п., группы, содержащие одну или больше функциональных групп, неароматические углеводороды (необязательно замещенные), и группы, в которых один или больше атомов углерода в неароматическом углеводороде (необязательно замещенном) заменены на функциональные группы. Атомы углерода в алифатической группе могут быть необязательно оксо-замещенными. Алифатическая группа может представлять собой линейную, разветвленную, циклическую или их комбинацию, предпочтительно содержащую примерно от 1 до 24 атомов углерода, в более типичном случае – примерно от 1 до 12 атомов углерода. Помимо алифатических углеводородных групп, при использовании в настоящем тексте алифатические группы включают также, например, алкоксиалкилы, полиалкоксиалкилы, такие как полиалкиленгликоли, полиамины и полиимины, например. Алифатические группы необязательно могут быть замещенными.

Термин “алициклическая” при использовании в настоящем тексте означает одновалентную группу, образованную из моноциклического или полициклического насыщенного карбоциклического соединения путем удаления одного атома водорода. Примеры включают (но не ограничиваются только ими) циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[2.2.1] гептил и бицикло[2.2.2]октил. Такие алициклические группы могут быть дополнительно замещенными.

Следует понимать, что любой описанный в настоящем тексте алкильный, алкенильный, алкинильный, алициклический, циклоалкильный, циклоалкенильный, арильный, гетероарильный, гетероциклический, алифатический и т.п. фрагмент может также представлять собой двухвалентную или поливалентную группу в случае использования в качестве линкера для соединения двух или больше групп или заместителей, которые могут присоединяться по одному или разным атомам. Квалифицированный специалист в данной области легко сможет определить валентность любой такой группы в контексте ее использования.

Термин “гидроксил-активирующая группа” при использовании в настоящем тексте означает лабильный химический фрагмент, который известен в данной области как активирующий гидроксильную группу таким образом, что она удаляется при

синтетических операциях, таких как реакция замещения или элиминирования. Примеры гидроксил-активирующих групп включают (но не ограничиваются только ими) мезилат, тозилат, трифлат, п-нитробензоат, фосфонат и т.п.

Термин “активированный гидроксил” при использовании в настоящем тексте означает гидроксил-группу, активированную описанной выше гидроксил-активирующей группой, включая, например, мезилатную, тозилатную, трифлатную, п-нитробензоатную, фосфонатную группы.

Термин “защищенный гидроксил” при использовании в настоящем тексте означает гидроксил-группу, защищенную описанной выше гидроксил-защитной группой, включая, например, бензоильную, ацетильную, триметилсилильную, триэтилсилильную, метоксиметильную группу.

Термин “гидроксил-защитная группа” при использовании в настоящем тексте означает лабильный химический фрагмент, который известен в данной области как защищающий гидроксильную группу от нежелательных реакций при синтетических превращениях. После таких синтетических превращений гидроксил-защитную группу можно селективно удалить. Известные в данной области гидроксил-защитные группы в общем описаны в работе Т.Н. Greene and P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Примеры гидроксил-защитных групп включают бензилоксикарбонил, 4-нитробензилоксикарбонил, 4-бромбензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, изопропоксикарбонил, дифенилметоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, 2-(триметилсилил)этоксикарбонил, 2-фурфурилоксикарбонил, аллилоксикарбонил, ацетил, формил, хлорацетил, трифторацетил, метоксиацетил, феноксиацетил, бензоил, метил, трет-бутил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, 1,1-диметил-2-пропенил, 3-метил-3-бутенил, аллил, бензил, пара-метоксибензилдифенилметил, трифенилметил (тритил), тетрагидрофурил, метоксиметил, метилтиометил, бензилоксиметил, 2,2,2-трихлорэтоксиметил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, метансульфонил, пара-толуолсульфонил, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил и т.п. Предпочтительные гидроксил-защитные группы по настоящему изобретению представляют собой ацетил (Ac или $-C(O)CH_3$), бензоил (Bz или $-C(O)C_6H_5$) и триметилсилил (TMS или $-Si(CH_3)_3$), и т.п.

Термин “гидроксил-пролекарственная группа” при использовании в настоящем тексте означает про-группу, которая известна в данной области как временно изменяющая физикохимические и, как следствие, биологические свойства материнской лекарственной молекулы путем закрытия или маскировки гидроксил-группы. После проведения

синтетических манипуляций, описанная выше гидрокси-пролекарственная группа должна быть способна превращаться обратно в гидрокси-группу *in vivo*. Известные в данной области гидрокси-пролекарственные группы в целом описаны в работе Kenneth B. Sloan, Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 53), Marcel Dekker, Inc., New York (1992)

Термин “амино-защитная группа” при использовании в настоящем тексте означает лабильный химический фрагмент, который в данной области известен как защищающий аминогруппу от нежелательных реакций во время синтетических манипуляций. После окончания синтетических манипуляций, описанную в настоящем тексте амино-защитную группу можно селективно удалить. Известные в данной области амино-защитные группы в общем описаны в работе T.H. Greene and P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Примеры амино-защитных групп включают (но не ограничиваются только ими) метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 9-флуоренил-метоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т.п.

Термин “защищенный амино,” при использовании в настоящем тексте означает амино-группу, защищенную описанной выше амино-защитной группой.

Термин "уходящая группа" означает функциональную группу или атом, которые можно заменить на другую функциональную группу или атом по реакции замещения, такой как реакция нуклеофильного замещения. Например, репрезентативные уходящие группы включают хлор, бром и иод; сульфэфирные группы, такие как мезилат, тозилат, брозилат, нозилат и т.п.; и ацилокси-группы, такие как ацетокси, трифторацетокси и т.п.

Описанные в настоящем тексте соединения могут содержать один или больше асимметрических центров, таким образом давая возможность формирования энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которым можно дать определение в терминах абсолютной стереохимии, например (R)- или (S)-, или (D)- или (L)- для аминокислот. Настоящее изобретение включает все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптические изомеры можно получить из их соответствующих оптически активных прекурсоров согласно описанным выше методам или посредством расщепления рацемических смесей. Расщепление можно проводить в присутствии расщепляющего агента, хроматографически или повторными кристаллизациями или с применением комбинации этих методов, известных квалифицированным специалистам в данной области. Дополнительные подробности касательно расщепления можно найти в работе Jacques, *et al.*, Enantiomers, Racemates, and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981). Когда описанные в настоящем тексте соединения

содержат олефиновую двойную связь или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, это означает, что соединения включают оба типа геометрических изомеров, т.е. *E* и *Z* геометрические изомеры. Аналогично, все таутомерные формы также входят в объем настоящего изобретения. Конфигурация всех углерод-углеродных двойных связей, изображенных в настоящем тексте, дана исключительно для удобства и не обозначает определенную конфигурацию, если иное не указано в тексте; так, двойная связь углерод-углерод или двойная связь углерод-гетероатом, изображенные в настоящем тексте как *транс*, могут являться *цис*, *транс* или смесью обоих в любой пропорции.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут также существовать в разных конформационных формах, которые могут быть разделяемыми. Торсионная асимметрия вследствие затрудненного вращения по асимметрической простой связи, например, вследствие стерического затруднения или напряжения цикла, может позволить разделить разные конформеры. Настоящее изобретение включает каждый конформационный изомер таких соединений и их смеси.

Термин "субъект" при использовании в настоящем тексте означает млекопитающее. Таким образом, субъектом могут являться, например, собаки, кошки, лошади, коровы, свиньи, морские свинки и т.п. Предпочтительно, субъектом является человек. Когда субъектом является человек, субъект можно называть пациентом.

При использовании в настоящем тексте, термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соли соединений, полученных способом по настоящему изобретению, которые в понятиях современных медицинских представлений подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных без нежелательной токсичности, раздражения, аллергических реакций и т.п., и которые соответствуют разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области.

Berge, *et al.* подробно описали фармацевтически приемлемые соли в работе *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Такие соли можно получить *in situ* при финальном выделении и очистке соединений по настоящему изобретению, или отдельно реакцией свободного основания с подходящей органической кислотой. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают (но не ограничиваются только ими) нетоксичные кислотно-аддитивные соли, например, соли, образованные аминогруппой с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с применением других методов, используемых в

данной области, таких как обмен ионов. Другие фармацевтически приемлемые соли включают (но не ограничиваются только ими) адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорасульфат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и т.п.. Репрезентативные соли щелочных и щелочно-земельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п.. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, где это возможно, нетоксичные соли аммония, четвертичные аммониевые соли и соли с аминными катионами, образованные с такими противоионами как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, алкил с 1 – 6 атомами углерода, сульфат и арилсульфонат.

Фармацевтически приемлемые соли можно также получить депротонированием материнского соединения подходящим основанием, формируя тем самым анионное сопряженное основание материнского соединения. В таких солях противоионом является катион. Подходящие катионы включают катионы аммония и металлов, такие как катионы щелочных металлов, включая Li^+ , Na^+ , K^+ и Cs^+ , и катионы щелочноземельных металлов, включая Mg^{2+} и Ca^{2+} .

При использовании в настоящем тексте, термин "фармацевтически приемлемый сложный эфир" означает сложные эфиры соединений, полученных по настоящему изобретению, которые гидролизуются *in vivo*, и включает эфиры, которые легко разлагаются в организме человека, высвобождая материнское соединение или его соль. Подходящие сложноэфирные группы включают, например, такие, которые образованы из фармацевтически приемлемых карбоновых кислот, в частности алкановых, алкеновых, циклоалкановых и алкандиовых кислот, в которых каждый алкильный или алкенильный фрагмент предпочтительно содержит не более 6 атомов углерода. Примеры подходящих сложных эфиров включают (но не ограничиваются только ими) формиаты, ацетаты, пропионаты, бутираты, акрилаты и этилсукцинаты.

Термин "фармацевтически приемлемые пролекарства" при использовании в настоящем тексте означает пролекарства соединений, полученных способом по настоящему изобретению, которые, согласно принятым медицинским представлениям, подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных без

ненужной токсичности, раздражения, аллергических реакций и т.п., которые соответствуют разумному соотношению польза/риск и эффективны в областях их предполагаемого применения, а также, если это возможно, цвиттерионные формы соединений по настоящему изобретению. Термин "пролекарство" при использовании в настоящем тексте означает соединение, которое может претерпевать превращения *in vivo* по метаболическим механизмам (например, вследствие гидролиза), с получением соединения, соответствующего формулам по настоящему изобретению. В данной области техники известны различные формы пролекарств, например, они описаны в работе Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, *et al.* (ed.), *Methods in Enzymology*, Vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, *et al.*, (ed). "Design and Application of Prodrugs, *Textbook of Drug Design and Development*, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard, *et al.*, *Journal of Drug Deliver Reviews*, 8:1-38(1992); Bundgaard, J. of *Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, *American Chemical S^oCiety* (1975); и Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry and Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

В настоящее изобретение включены также дополнительные типы пролекарств. Например, свободные карбоксильные группы могут быть модифицированы в амиды или алкиловые эфиры. Свободные гидроксильные группы могут быть модифицированы с использованием групп, включая (но не ограничиваясь только ими) гемисукцинаты, этилсукцинат, фосфатные эфиры, диметиламиноацетаты и фосфорилоксиметилкарбонилы, как описано в *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. Включены также карбаматные пролекарства по гидроксид- и амино-группам, а также карбонатные пролекарства, сульфонатные эфиры и сульфатные эфиры по гидроксид-группам. Охватывается настоящим изобретением также модификация гидроксид-групп в (ацилокси)метилловые и (ацилокси)этиловые эфиры, где ацильная группа может представлять собой алкиловый эфир, необязательно замещенный группами, включая (но не ограничиваясь только ими) простоэфирные, аминные и карбоксильные функциональные группы, или где ацильная группа представляет собой эфир аминокислоты, как описано выше. Пролекарства такого типа описаны в *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Свободные амины могут быть также модифицированы в амиды, сульфамиды или фосфамиды. Все эти пролекарственные фрагменты могут содержать группы, включая (но не ограничиваясь только ими) аминные и карбоксильные функциональные группы. В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению может включать одну или больше групп, которые метаболически удаляются *in vivo*, давая

активное материнское соединение. Например, соединение, имеющее Формулу I, где R_1 представляет собой остаток аминокислоты, может также быть этерифицировано, например, по гидроксильной группе в остатке сахара, с формированием соединения с двумя группами, которые могут удаляться *in vivo*, давая активное соединение.

Термин "лечение" при использовании в настоящем тексте означает облегчение, уменьшение степени тяжести, снижение, снятие или модулирование, т.е. вызывание регресса болезни или болезненного состояния. Лечение может также включать ингибирование, т.е. остановку развития существующего заболевания или патологического состояния, и уменьшение или облегчение, т.е. вызывание регресса существующего заболевания или патологического состояния, например, в тех случаях, когда заболевание или патологическое состояние уже имеет место.

Термин "предотвращение" при использовании в настоящем тексте означает полную или почти полную остановку наступления заболевания или патологического состояния у пациента или субъекта, особенно когда пациент или субъект предрасположен к таковому, или у него есть риск приобретения заболевания или патологического состояния.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению, включая соли этих соединений, могут существовать в гидратированной или негидратированной (безводной) форме или в виде сольватов с молекулами других растворителей. Неограничивающие примеры гидратов включают моногидраты, дигидраты и т.д.. Неограничивающие примеры сольватов включают сольваты с этанолом, сольваты с ацетоном и т.д.

Термин "сольваты" означает формы с добавлением растворителя, которые содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения склонны к захвату фиксированной мольной пропорции молекул растворителя в кристаллическом состоянии, с формированием сольвата. Если растворителем является вода, то образующийся сольват представляет собой гидрат. Когда растворитель представляет собой спирт, то сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются при комбинации одной или больше молекул воды с одним из веществ, где вода сохраняет свое молекулярное состояние как молекула H_2O , и такая комбинация способна формировать один или больше гидратов.

При использовании в настоящем тексте, термин "аналог" означает химическое соединение, которое структурно сходно с другим, но немного отличается по составу (например, замена атома на атом другого элемента, или присутствие определенной функциональной группы, или замена одной функциональной группы на другую функциональную группу). Таким образом, аналог представляет собой соединение, которое сходно или сопоставимо по функциям и внешнему виду с референсным соединением.

Термин "апротонный растворитель" при использовании в настоящем тексте означает растворитель, который относительно инертен в плане активности протона, т.е. не выступает в роли донора протона. Примеры включают (но не ограничиваются только ими) углеводороды, такие как, например, гексан и толуол, галогенированные углеводороды, такие как, например, метиленхлорид, этиленхлорид, хлороформ и т.п., гетероциклические соединения, такие как, например, тетрагидрофуран и *N*-метилпирролидинон, и простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, бис-метоксиметилловый эфир. Такие растворители хорошо известны квалифицированным специалистам, и индивидуальные растворители или их смеси могут быть предпочтительны для определенных соединений и условий реакций, в зависимости от таких факторов как, например, растворимость реагентов, реакционная способность реагентов и предпочтительные диапазоны температур. Дополнительное обсуждение апротонных растворителей можно найти в учебниках органической химии или в специализированных монографиях, например: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., edited by John A. Riddick *et al.*, Vol. II, in the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Термины "протогенный органический растворитель" или "протонный растворитель" при использовании в настоящем тексте означают растворители, которые склонны к отщеплению протона, такие как спирты, например, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, *t*-бутанол и т.д.. Такие растворители хорошо известны квалифицированным специалистам в данной области, и индивидуальные растворители или их смеси могут быть предпочтительны для определенных соединений и условий реакций, в зависимости от таких факторов как, например, растворимость реагентов, реакционная способность реагентов и предпочтительные диапазоны температур. Дополнительное обсуждение протонных растворителей можно найти в учебниках органической химии или в специализированных монографиях, например: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., edited by John A. Riddick *et al.*, Vol. II, in the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Комбинации заместителей и переменных, охватываемые настоящим изобретением, могут быть только такими, которые дают в результате устойчивые соединения. Термин «устойчивый» при использовании в настоящем тексте означает соединения, которые обладают стабильностью, достаточной для их производства, и которые сохраняют свою целостность в течение достаточного периода времени, чтобы их можно было применять для указанных в настоящем тексте целей (например, терапевтическое или профилактическое введение субъекту).

Синтезированные соединения можно выделять из реакционной смеси и

дополнительно очищать такими методами как колоночная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография или перекристаллизация. Кроме того, различные химические стадии можно проводить в другом порядке или последовательности, чтобы получить целевые соединения. Кроме того, растворители, температуры, продолжительность реакций и т.д. указаны в настоящем тексте исключительно в иллюстративных целях, и варьирование условий реакций позволяет получить целевые мостиковые макроциклические продукты по настоящему изобретению. Химические превращения в ходе синтезов и методология применения защитных групп (постановка и снятие защиты), которые применяются при синтезе описанных в настоящем тексте соединений, включают, например, описанные в работах R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser u Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., *Энциклопедия of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

Соединения по настоящему изобретению можно модифицировать путем изменения различных функциональных групп описанными в настоящем тексте методами синтеза, в целях усиления отдельных биологических свойств. Такие модификации включают модификации, улучшающие биологическую пенетрацию в нужную биологическую систему (например, в кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), повышают пероральную биодоступность, повышают растворимость, делая возможным введение посредством инъекции, изменяют метаболизм и скорость выведения.

Фармацевтические композиции

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению вместе с одним или больше фармацевтически приемлемыми носителями. При использовании в настоящем тексте, термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает нетоксичный инертный твердый или полутвердый или жидкий наполнитель, разбавитель, инкапсулирующий материал или вспомогательное вещество любого типа. Некоторые примеры веществ, которые могут выступать в роли фармацевтически приемлемых носителей, представляют собой сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразная трагакантовая камедь; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воска для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло;

кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные добавки, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический раствор хлорида натрия; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатно-солевой буферный раствор, а также в состав можно вводить нетоксичные совместимые лубриканты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, разрыхлители, материалы для образования оболочки, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, интраперитонеально, наружно (например, в виде порошков, мазей или капель), буккально, или в виде перорального или назального спрея.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, в виде ингаляционных спреев, наружно, ректально, назально, буккально, интравагинально или в виде имплантируемого резервуара, предпочтительно перорально или посредством инъекции. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать любые общепринятые нетоксичные фармацевтически приемлемые носители или адъюванты. В некоторых случаях рН состава можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферных добавок для повышения устойчивости препарата соединения или его готовой формы. Термин “парентеральное” при использовании в настоящем тексте включает подкожное, внутрикожное, внутривенное, внутримышечное, внутрисуставное, внутриартериальное, внутригрудинное, интратекальное, внутриочаговое или внутричерепное введение с помощью методик инъекций или инфузий.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо действующих веществ, жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области, например, воду или другие растворители, солубилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензил бензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, оливковое, касторовое или кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана с жирными кислотами, а также их смеси. Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального введения могут также включать адъюванты, такие как смачивающие добавки, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и

отдушки.

Иньецируемые препараты, например, стерильные инъецируемые водные или масляные суспензии, можно готовить по методикам, известным квалифицированным специалистам в данной области, используя подходящие диспергирующие или смачивающие добавки и суспендирующие агенты. Стерильный инъецируемый препарат может также представлять собой стерильный инъецируемый раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном разбавителе или растворителе, подходящем для парентерального введения, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Среди подходящих для применения носителей и растворителей находятся также вода, раствор Рингера, раствор по Фармакопее США и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные жирные масла также широко применяются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно применять любую марку жирного масла, включая синтетические моно- и диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъецируемых препаратов применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Иньецируемые препараты можно стерилизовать, например, фильтрованием через удерживающий бактерии фильтр, или посредством включения стерилизующих агентов в стерильные твердые композиции, которые необходимо растворить или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде непосредственно перед применением.

Для увеличения продолжительности действия лекарственного средства часто является желательным замедлить всасывание лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь с помощью применения жидких суспензий кристаллических или аморфных веществ с низкой растворимостью в воде. Скорость всасывания лекарственного средства тогда зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативным образом, замедления всасывания парентерально введенного лекарственного средства можно достичь путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе. Инъецируемые депонированные готовые формы готовят путем формирования микроинкапсулированных матриц лекарственного средства в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. Скорость высвобождения лекарственного средства можно контролировать соотношением лекарственного средства и полимера, а также природой используемого полимера. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Депонированные инъецируемые препараты готовят также путем внедрения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Композиции для ректального или интравагинального применения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно приготовить путем смешивания соединений по настоящему изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела, и поэтому плавятся в заднем проходе или вагинальной полости, высвобождая действующее вещество.

Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах действующее вещество смешано с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или: а) наполнителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и смола акации, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедлителями схватывания раствора, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) увлажняющими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и глицерин моностеарат, h) адсорбентами, такими как каолин и бентонит, и i) лубрикантами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль, дозированная форма может также содержать буферные добавки.

Твердые композиции такого же типа могут также применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, с применением таких вспомогательных веществ как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликолей с высоким молекулярным весом и т.п.

Действующие вещества могут быть также в микроинкапсулированной форме с одним или больше из перечисленных выше вспомогательных веществ. Такие твердые дозированные формы как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы могут быть также приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия, покрытия с замедленным высвобождением и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических препаратов. В таких твердых дозированных формах действующее вещество может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие твердые дозированные

формы могут также содержать, как это принято в фармацевтической практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, лубриканты для таблетирования и другие вспомогательные вещества для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль, дозированные формы могут также содержать буферные добавки. Они могут опционально содержать замутнители, а также могут иметь состав, который позволяет высвободить действующее вещество (вещества) исключительно или предпочтительно в определенном отделе желудочно-кишечного тракта, опционально – замедленным образом. Примеры основы для таких композиций включают полимерные вещества и воска.

Дозированные формы для наружного или чрезкожного введения соединений по настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляционные препараты или пластыри. Действующее вещество смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и, при необходимости, с подходящими консервантами или буферными добавками. Препараты для глазного применения, глазные капли, глазные мази, порошки и растворы также входят в объем настоящего изобретения.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо соединения по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные масла и жиры, воска, парафины, крахмал, трагакантовую камедь, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка, или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо соединения по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок, или смеси перечисленных веществ. Спреи могут дополнительно содержать общеизвестные пропелленты, такие как хлорфторуглероды.

Чрезкожные пластыри обладают дополнительным преимуществом, т.к. они позволяют осуществлять контролируемое введение соединений в организм. Такие дозированные формы можно готовить растворением или диспергированием соединения в подходящей среде. Ускорители всасывания также могут применяться для усиления поступления соединения через кожу. Скорость поступления в организм можно контролировать с помощью подбора мембраны, определяющей скорость, или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или в геле.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем тексте, имеют значения, общеизвестные квалифицированным специалистам в

данной области. Все публикации, патенты, опубликованные патентные заявки и другие упомянутые в настоящем тексте литературные ссылки включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки.

Аббревиатуры

В настоящем тексте в описании, на схемах и в Примерах используются перечисленные ниже аббревиатуры и сокращения:

- VzCl – бензоилхлорид;
- CDI – 1,1'-карбонилдиимидазол;
- ДХМ – дихлорметан;
- DIAD – диизопропил азодикарбоксилат;
- DIPEA – диизопропилэтиламин;
- DMAP – 4-(диметиламино)пиридин;
- DMEM – среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко;
- DMФА – N,N-диметилформаид;
- DMCO – диметилсульфоксид;
- EDCI или EDC – 1-(3-диэтиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид;
- EtOAc или ЭА – этилацетат;
- EtOH – этиловый спирт;
- HATU – O (7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат;
- HCl – хлористоводородная кислота;
- KHMDS – калия бис(триметилсилил)амид;
- LDA – диизопропиламид лития;
- MeCN – ацетонитрил;
- Ms – мезил;
- NMM – N-4-метилморфолин;
- ПЭ – петролейный эфир;
- Ph – фенил;
- RCM – метатезис с замыканием цикла;
- ОТ – обратная транскрипция;
- ОТ-ПЦР – полимеразно-цепная реакция с обратной транскрипцией;
- MTBE – метил-трет-бутиловый эфир;
- TCDI – 1,1'-тиокарбонилдиимидазол;
- ТЭА – триэтиламин;
- Tf₂O – ангидрид трифторметансульфокислоты;

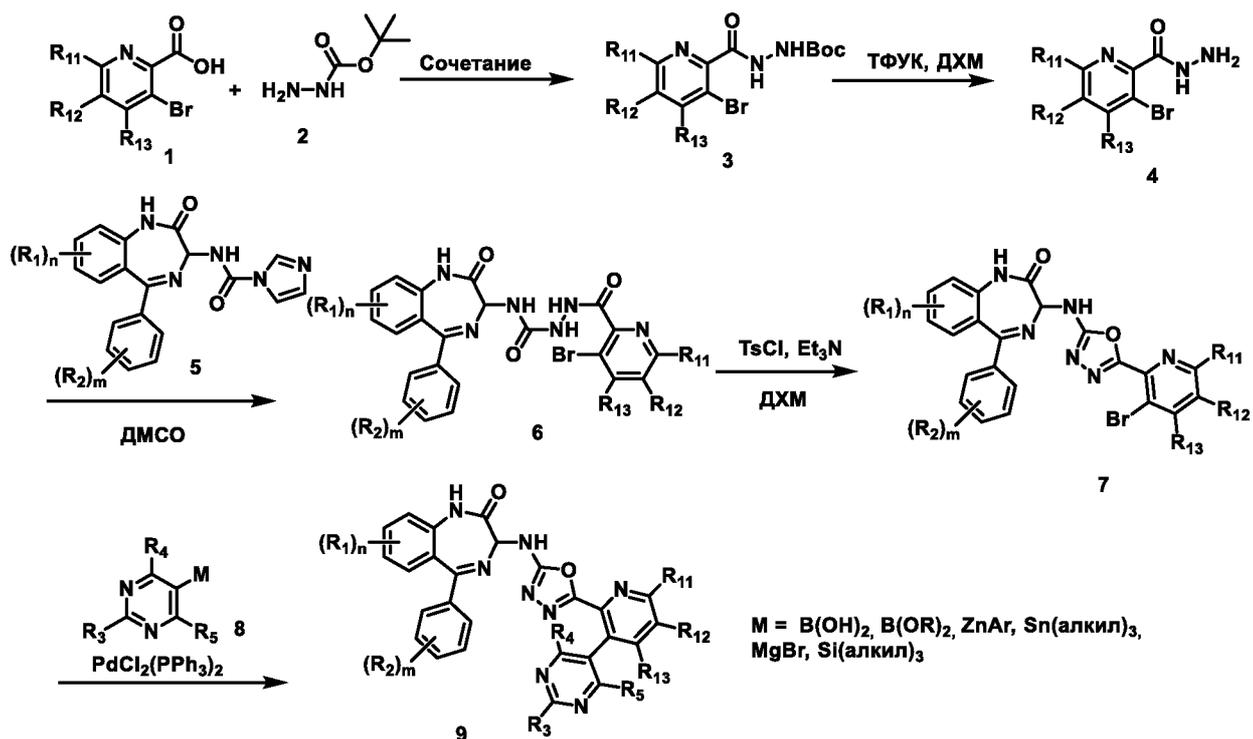
ТФУК – трифторуксусная кислота;
 ТГФ – тетрагидрофуран;
 ТСХ – тонкослойная хроматография;
 ТРР или PPh_3 – трифенилфосфин;
 TsCl – п-толуолсульфонилхлорид;
 tBOC или Boc – трет-бутилоксикарбонил.

Методы синтеза

Соединения и способы по настоящему изобретению будут более понятны в связке с приведенными далее схемами синтеза, которые иллюстрируют способы, которыми могут быть получены соединения по настоящему изобретению. Они приведены исключительно в иллюстративных целях и не ограничивают объем настоящего изобретения. Различные изменения и модификации раскрытых вариантов осуществления будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области, и такие изменения и модификации, включая (но не ограничиваясь только ими) относящиеся к химическим структурам, заместителям, производным и/или способам по настоящему изобретению, могут быть сделаны без выхода за рамки сути настоящего изобретения и объема Формулы изобретения.

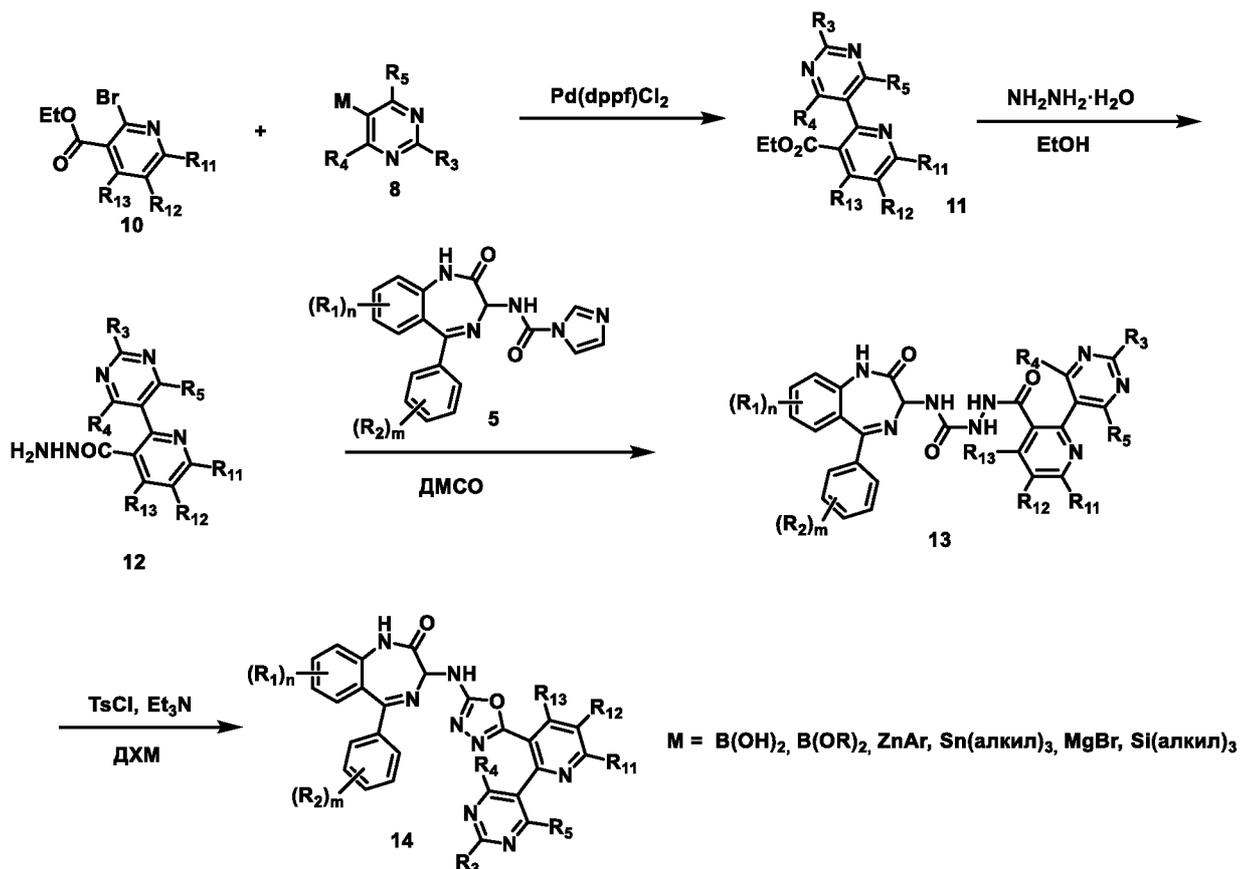
Как показано на Схеме 1, соединения, имеющие формулу **9**, получают исходя из соединений **1** и **2**. Соединение **1** вводят в реакцию сочетания с защищенным карбазатом **2**, используя подходящий каплинг-реагент, такой как (но не ограничиваясь только ими) EDCI с HOBT или HATU, получая соединение **3**, где R_{11} , R_{12} и R_{13} имеют указанные выше значения. Соединение **3** превращают в соответствующий гидразид **4** в подходящих условиях. Гидразид **4** затем реагирует с **5**, где m , n , R_1 и R_2 имеют указанные выше значения, давая семикарбазид **6**. Соединение, имеющее формулу **6**, реагирует с TsCl, давая оксадиазол, имеющий формулу **7**, содержащий Br. Соединение **7** затем реагирует далее с подходящими партнерами для каплинга, выбранными из **8** (но не ограничиваясь только ими) бороновых кислот, эфиров бороновых кислот, оловоорганических соединений, цинкорганических соединений, магнийорганических соединений, кремнийорганических соединений, где R_3 , R_4 и R_5 имеют указанные выше значения, в комбинации с подходящим Pd, Ni или Cu катализатором, давая соединения, имеющие формулу **9**.

Схема 1



На Схеме 2 проиллюстрированы альтернативные способы, где m , n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{11} , R_{12} и R_{13} имеют указанные выше значения, получения соединений, имеющих формулу (14). 2-Бромпиридиловый эфир 10 реагирует с подходящими для каплинга партнерами 8, выбранными из (но не ограничиваясь только ими) бороновых кислот, эфиров бороновых кислот, оловоорганических соединений, цинкорганических соединений, магнийорганических соединений, кремнийорганических соединений, в комбинации с подходящим Pd, Ni или Cu катализатором, давая соединения, имеющие формулу 11. Соединение 11 затем превращают в гидразид, имеющий формулу 12. Соединение 12 затем реагирует с 5, давая семикарбазид 13. Соединения, имеющие формулу 13, можно затем вводить в реакцию с дегидратирующими агентами, такими как (но не ограничиваясь только ими) TsCl, POCl₃, дифенил(2-пиридил)фосфин дихлорид, получая оксадиазол, имеющий формулу 14.

Схема 2



На Схеме 3 проиллюстрированы альтернативные способы, где m , n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{11} , R_{12} и R_{13} имеют указанные выше значения, получения соединений, имеющих формулу (20). Соединение 15 реагирует с подходящими для каплинга партнерами 8, выбранными из (но не ограничиваясь только ими) бороновых кислот, эфиров бороновых кислот, оловоорганических соединений, цинкорганических соединений, магнийорганических соединений, кремнийорганических соединений, в комбинации с подходящим Pd, Ni или Cu катализатором, давая соединения, имеющие формулу 16. Соединение 16 затем превращают в гидразид, имеющий формулу 17. Соединение 17 далее реагирует с 18, давая семикарбазид 19. Соединения, имеющие формулу 6, можно затем вводить в реакцию с тозилхлоридом (TsCl), получая оксадиазол, имеющий формулу 20.

Схема 3

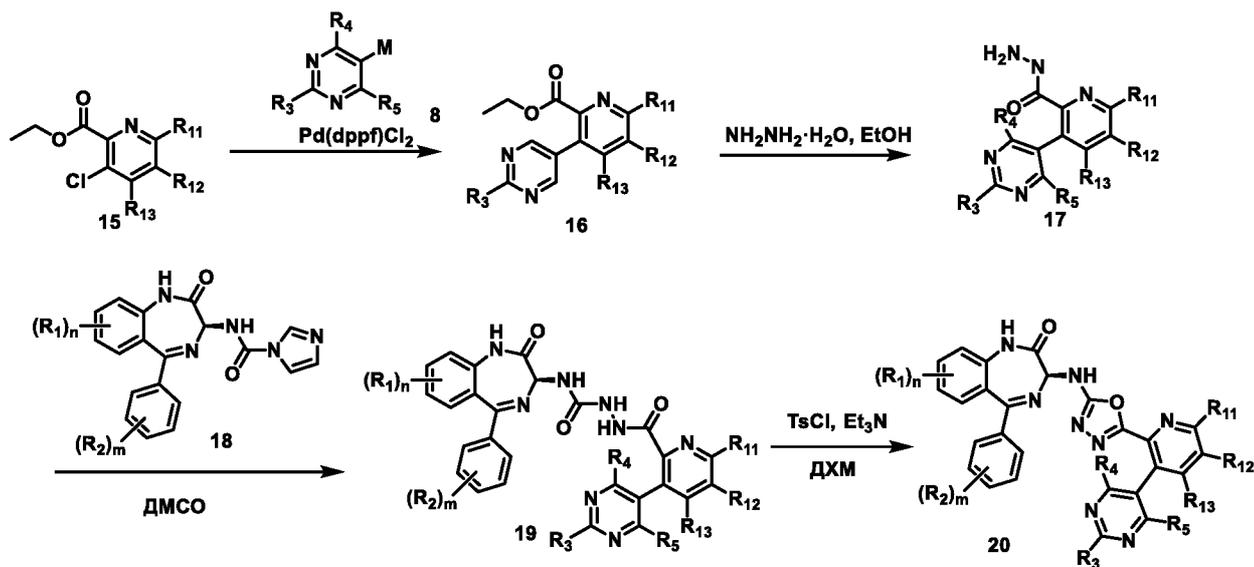


Схема 4 иллюстрирует способы, где m , n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 имеют указанные выше значения, получения соединений, имеющих формулу **28** и **29**. Соединение **21** бромруют, получая соединение, имеющее Формулу **22**, где R_{11} представляет собой метильную или трифторметильную группу. Соединение **22** реагирует с подходящими для каплинга партнерами **8**, выбранными из (но не ограничиваясь только ими) бороновых кислот, эфиров бороновых кислот, оловоорганических соединений, цинкорганических соединений, магнийорганических соединений, кремнийорганических соединений, в комбинации с подходящим Pd, Ni или Cu катализатором, давая соединения, имеющие формулу **23**, которые можно превратить в гидразид, имеющий формулу **24**. Амин **25** реагирует с TCDI, давая интермедиат **26**, который реагирует с гидразидом **24**, давая рацемический оксадиазол **27**. Соединение **27** затем разделяют методом разделения хиральных соединений, получая соединение **28** и **29**, соответственно.

Схема 4

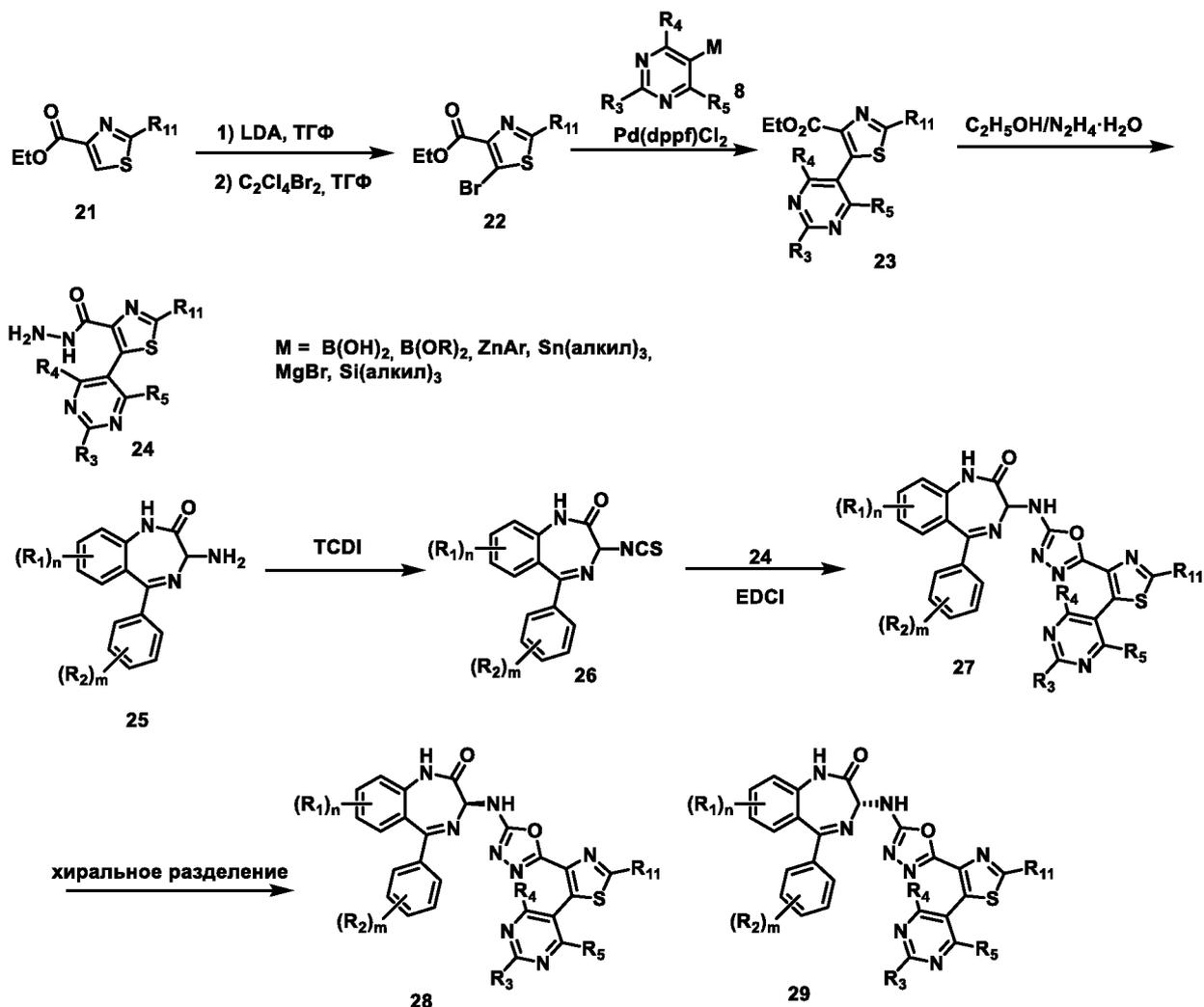


Схема 5 иллюстрирует способы, где m, n, R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 имеют указанные выше значения, получения соединений, имеющих формулу **28** и **29**. Соединение **30** реагирует с подходящими для каплинга партнерами **31**, такими как (но не ограничиваясь только ими) бороновые кислоты, эфиры бороновых кислот, оловоорганические соединения, цинкорганические соединения, магнийорганические соединения, кремнийорганические соединения, в комбинации с подходящим Pd, Ni или Cu катализатором, давая соединения, имеющие формулу **21**, где R_{11} представляет собой циклопропильную или этильную группу. Соединение **21** бромуют, получая соединения, имеющие формулу **22**. Бромид **22** реагирует с подходящими для каплинга партнерами **8**, выбранными из (но не ограничиваясь только ими) бороновых кислот, эфиров бороновых кислот, оловоорганических соединений, цинкорганических соединений, магнийорганических соединений, кремнийорганических соединений, в комбинации с подходящим Pd, Ni или Cu катализатором, давая соединения, имеющие формулу **23**, которые можно превратить в гидразид, имеющий формулу **24**. Гидразид **24** реагирует с интермедиатом **26** (показано на Схеме 4), давая рацемический оксадиазол **27**. Соединение **27** затем разделяют методом

разделения хиральных соединений, получая соединения **28** и **29**, соответственно.

Схема 5

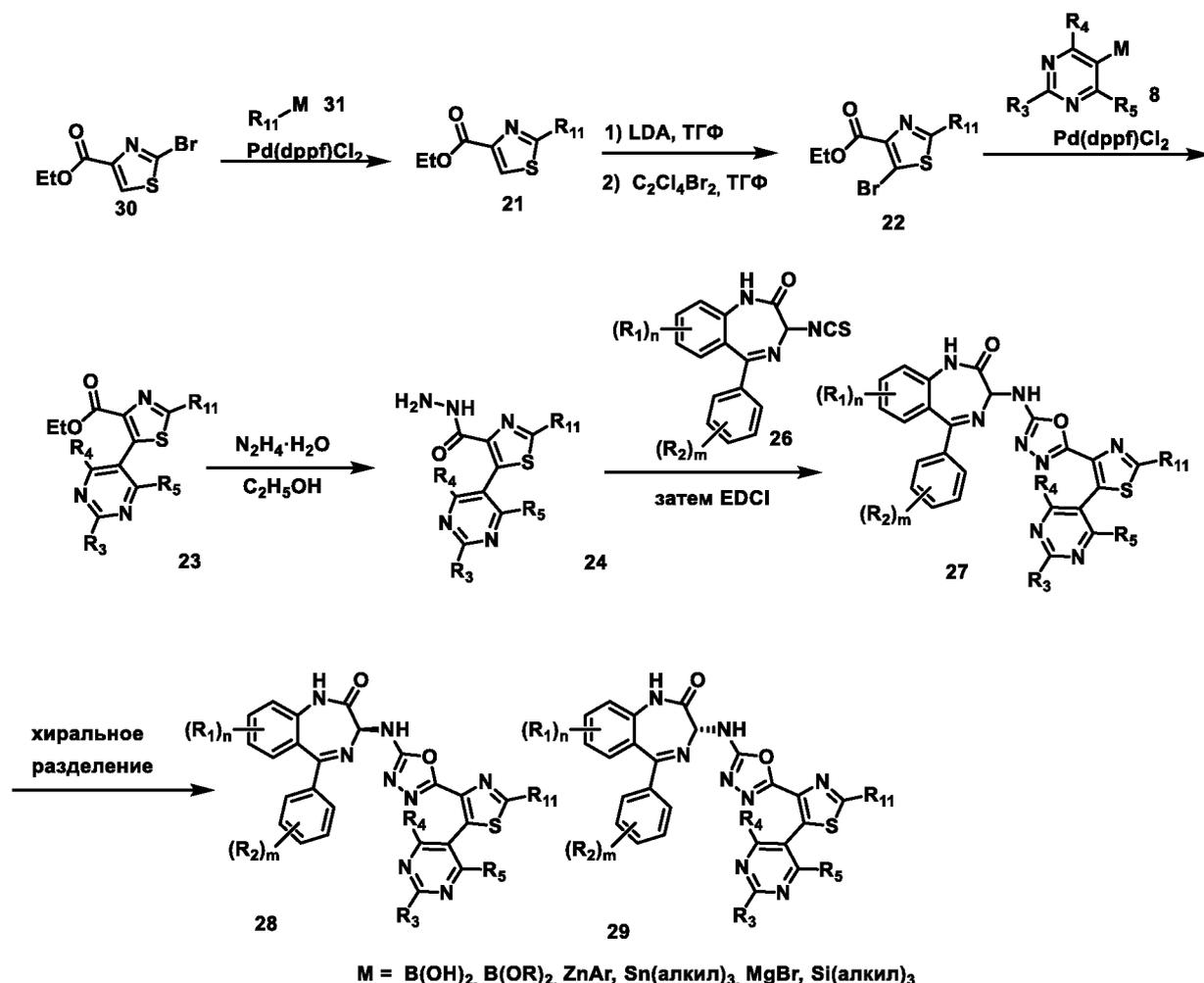
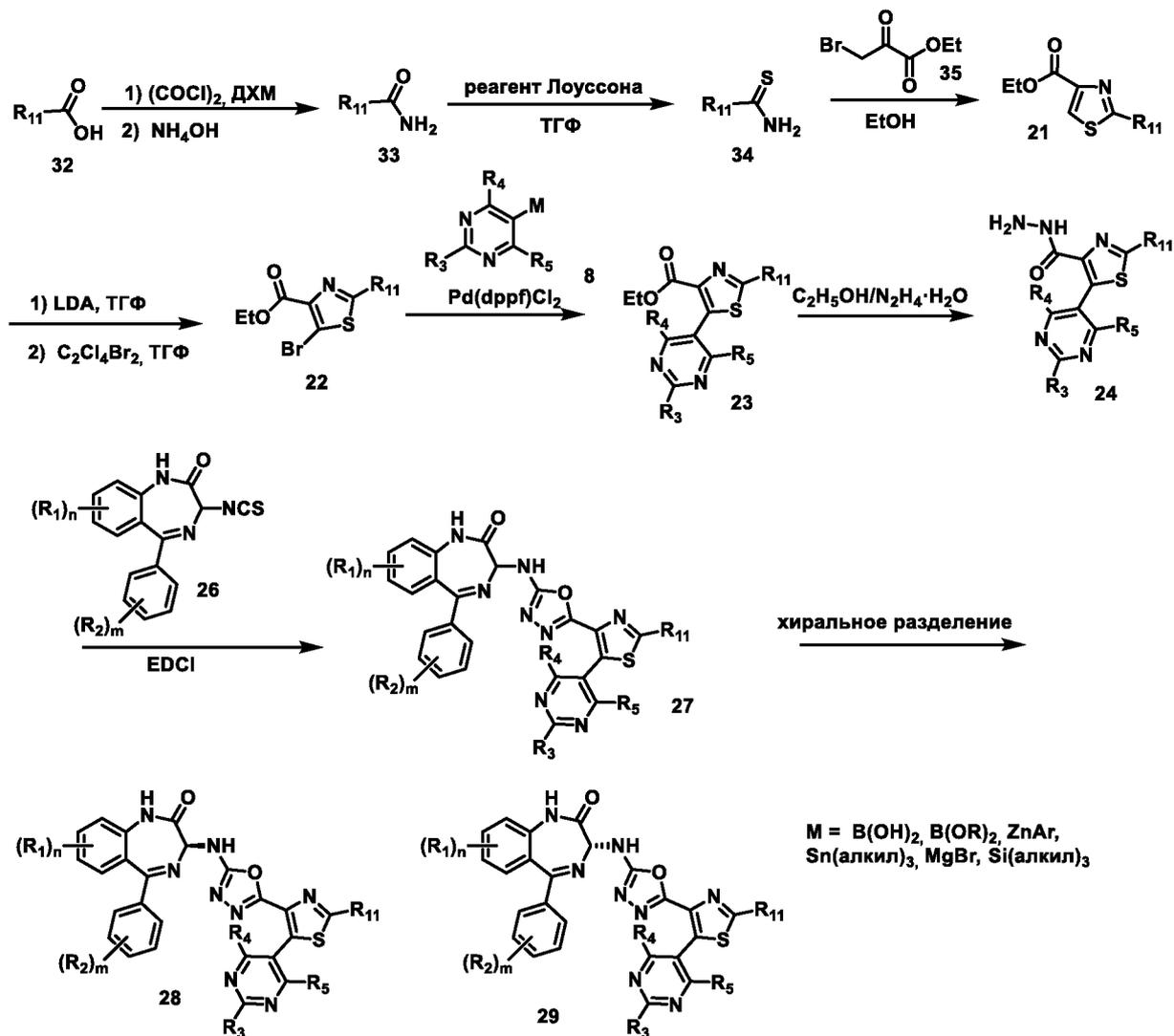


Схема 6 иллюстрирует способы, где m, n, R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 имеют указанные выше значения, получения соединений, имеющих формулу **28** и **29**. Соединения **32** превращают в соответствующий ацилхлорид, который затем реагирует с аммиаком, давая амид **33**, где R_{11} представляет собой циклобутильную, 1-метилциклопропильную или 1-трифторметилциклопропильную группу. Амид **33** затем превращают в тиоамид **34**, используя подходящие тионирующие агенты. Соединение **34** реагирует с альфа-кетозэфиром **35**, давая соединения, имеющие формулу **21**. Тиазол **21** затем бромруют, получая соединение **22**. Бромид **22** реагирует с подходящими для каплинга партнерами **8**, выбранными из (но не ограничиваясь только ими) бороновых кислот, эфиров бороновых кислот, оловоорганических соединений, цинкорганических соединений, магнийорганических соединений, кремнийорганических соединений, в комбинации с подходящим Pd, Ni или Cu катализатором, давая соединения, имеющие формулу **23**, которые можно превратить в гидразид, имеющий формулу **24**. Гидразид **24** реагирует с интермедиатом **26** (показано на Схеме 4), давая рацемический оксадиазол **27**. Соединение

27 затем разделяют методом разделения хиральных соединений, получая соединения 28 и 29, соответственно.

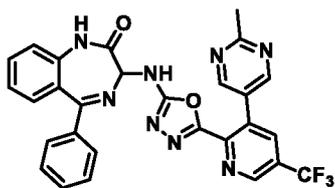
Схема 6



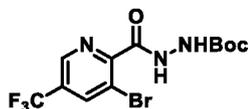
Примеры

Соединения и способы по настоящему изобретению будут более понятны в связке с описанными далее примерами, которые приведены исключительно для иллюстрации и не ограничивают объем настоящего изобретения. Различные изменения и модификации в раскрытых вариантах осуществления будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области, и такие изменения и модификации, включая (но не ограничиваясь только ими) касающиеся химических структур, заместителей, производных, препаратов и/или способов по настоящему изобретению, могут быть сделаны без выхода за рамки сути настоящего изобретения и объема прилагаемой Формулы изобретения. Если не указано иное, каждое из описанных ниже в примерах соединений было получено и протестировано в виде рацемической смеси или, где это возможно, в виде смеси диастереомеров.

Пример 1:



Пример 1 стадия а:



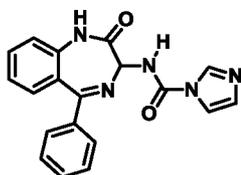
В 50-миллилитровую круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали трет-бутил гидразинкарбоксилат (282 мг, 2.13 ммоль), 3-бром-5-(трифторметил)пиколиновую кислоту (480 мг, 1.78 ммоль) и HATU (811 мг, 2.13 ммоль) в ДМФА (14.82 мл) при 0°C. DIPEA (460 мг, 3.56 ммоль) добавляли в результирующий раствор по каплям, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили добавлением смеси вода/этилацетат и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, сушили (Na₂SO₄), упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, Гексан: EtOAc = 3:1), получая целевое соединение в виде светло-желтого твердого соединения (510 мг, 75% выход). ESI-MS *m/z*: 329.0 [M+H]⁺.

Пример 1 стадия b:



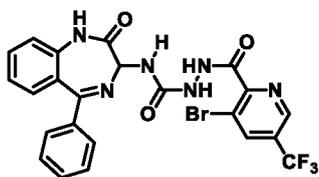
В 25-миллилитровую круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали трет-бутил 2-(3-бром-5-(трифторметил)пиколиноил)гидразин-1-карбоксилат (510 мг, 1.33 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C. В реакционную смесь по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (1.5 мл, 19.9 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Затем реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой сушили (Na₂SO₄), упаривали, получая целевое соединение (235 мг, 63%) в виде белого твердого вещества, которое напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS *m/z*: 285.2 [M+H]⁺.

Пример 1 стадия с:



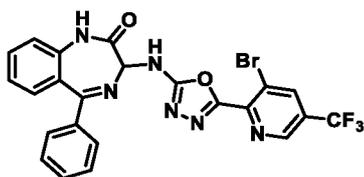
В высушенную в термошкафу круглодонную колбу помещали CDI (3.87 г, 23.88 ммоль) и ацетонитрил (32 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. 3-Амино-5-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diazepин-2-он (2 г, 7.96 ммоль) добавляли порциями в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Затем смесь охлаждали до 0°C и добавляли воду (0.860 г, 47.8 ммоль) по каплям. Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры снова, и суспензию фильтровали, получая целевой продукт в виде коричневатого сухого твердого вещества (2.55 г, 93%), которое использовали далее напрямую без дополнительной очистки. ESI-MS m/z : 246.0 [M+H]⁺.

Пример 1 стадия d:



В виалу объемом 4 мл добавляли 3-бром-5-(трифторметил)пиколиногидразид (225 мг, 0.79 ммоль, из Примера 1, стадия b) и N-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4] diazepин-3-ил)-1H-имидазол-1-карбоксамид (274 мг, 0.79 ммоль, из Примера 1, стадия c) в ДМСО (0.53 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 48 часов. Полученный раствор затем выливали в ледяную воду (20 мл) в 100-миллилитровой круглодонной колбе при перемешивании. Остаток в виале промывали диметилсульфоксидом (1 мл) и добавляли в 100-миллилитровую круглодонную колбу. Немедленно выпадал бледно-желтый твердый осадок, и перемешивание продолжали еще 30 минут, после чего фильтровали через стеклянный пористый фильтр, и осадок на фильтре промывали водой. Влажный продукт оставляли на фильтре, при этом откачивая на вакуумном насосе в течение 2 часов, и затем дополнительно сушили в высоком вакууме, получая целевой продукт 2-(3-бром-5-(трифторметил)пиколиноил)-N-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4] diazepин-3-ил) гидразин-1-карбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества (375 мг, 84%), которое использовали далее без дополнительной очистки. ESI-MS m/z : 562.0 [M+H]⁺.

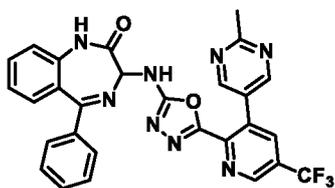
Пример 1 стадия e:



2-(3-бром-5-(трифторметил)пиколиноил)-N-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4] diazepин-3-ил) гидразин-1-карбоксамид (345 мг, 0.67 ммоль) в ДХМ (8.3 мл) в

50-миллилитровой круглодонной колбе охлаждали при 0°C. Триэтиламин (232 мкл, 1.67 ммоль) добавляли в реакционную смесь по каплям, затем добавляли TsCl (191 мг, 1.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 3 часа. Реакционную смесь гасили водой и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили (Na₂SO₄), упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, Гексан: Ацетон = 2:1), получая целевое соединение в виде светло-желтого твердого соединения (273 мг, 75% выход). ESI-MS *m/z*: 544.1 [M+H]⁺.

Пример 1 стадия f:

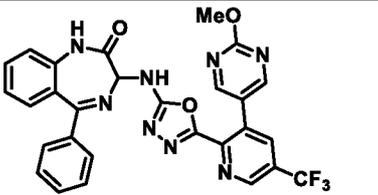
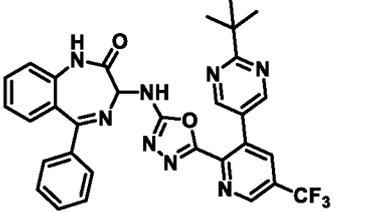
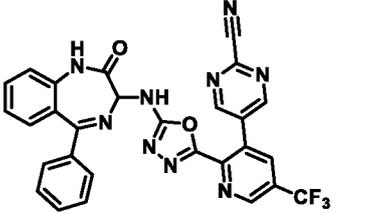
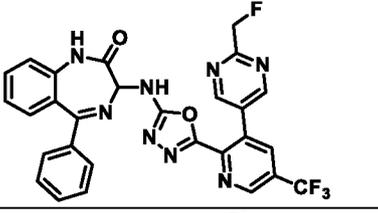
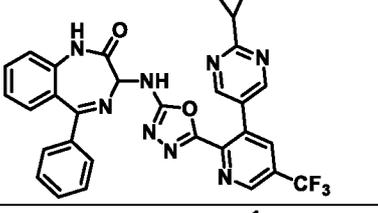
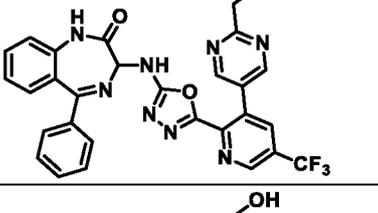
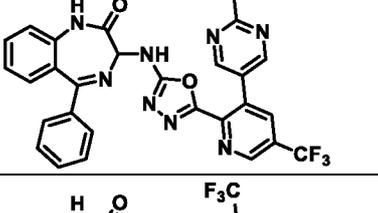
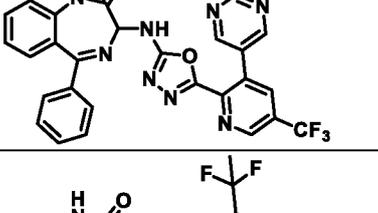
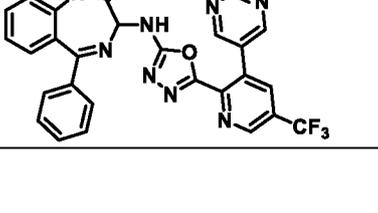


3-((5-(3-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)-5-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (55 мг, 0.1 ммоль, из Примера 1, стадия e), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (33 мг, 0.150 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (7 мг, 0.01 ммоль) и карбонат цезия (65 мг, 0.2 ммоль) добавляли в 1.6 мл 1,4-диоксана и 0.4 мл воды в 5-миллилитровой пробирке для проведения реакций в микроволновой печи. Реакционную смесь дегазировали 5 минут азотом и затем нагревали при 100°C в течение ночи. Реакцию гасили добавлением смеси вода/этилацетат и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (Na₂SO₄), упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, Гексан: Ацетон = 2:1), получая целевое соединение в виде светло-желтого твердого соединения (31 мг, 56% выход). ESI-MS *m/z*: 557.6 [M+H]⁺.

Примеры 2-16, показанные в Таблице 3, получали по методике, аналогичной описанной для Примера 1, если не указано иное.

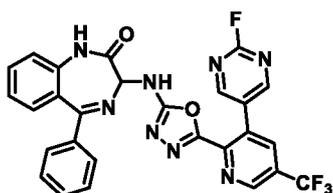
Таблица 3

Пример #	Структура	ESI-MS [M+H] ⁺
2		543.8

3		574.0
4		601.2
5		567.8
6		576.0
7		584.0
8		571.0
9		574.0
10		611.0
11		607.0

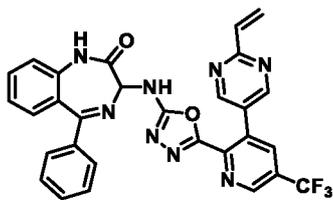
12		603.0
13		597.0
14		578.5
15		503.0
16		515.2

Пример 17:



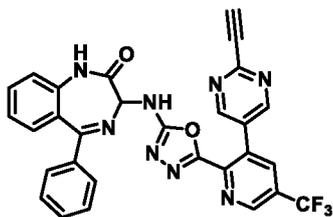
К 3-((5-(3-(2-хлорпиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)-5-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (45 мг, 0.078 ммоль, Пример 14) в ацетонитриле (0.8 мл) добавляли 18-краун-6 (2.062 мг, 7.80 мкмоль), затем фторид калия (13.59 мг, 0.234 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. В смесь добавляли смесь вода/EtOAc, экстрагировали этилацетатом, сушили и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, Гексан: EtOAc = 1:4), получая указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого соединения (3.0 мг, 7% выход). ESI-MS m/z : 562.0 $[M+H]^+$.

Пример 18:



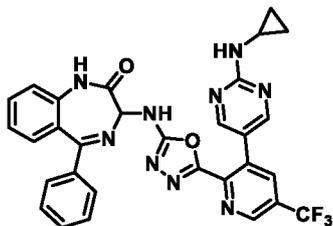
К 3-((5-(3-(2-хлорпиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-ону (30 мг, 0.052 ммоль, Пример 14) в смеси 1,4-диоксан (1 мл)/вода (0.2 мл) добавляли винилтрифторборатную соль калия (10.45 мг, 0.078 ммоль), Cs₂CO₃ (33.9 мг, 0.104 ммоль) и PdCl₂(PPh₃)₂ (3.65 мг, 5.20 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали 5 минут и нагревали при 100°C в течение 12 часов. В смесь затем добавляли EtOAc/вода, экстрагировали этилацетатом (15 мл X 3), объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, Гексан: EtOAc = 1:3), получая указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого соединения (15 мг, 51% выход). ESI-MS *m/z*: 569.0 [M+H]⁺.

Пример 19:



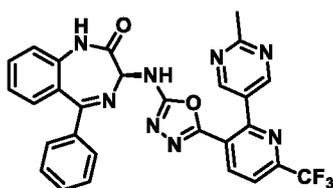
3-((5-(3-(2-хлорпиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4]diazепин-2-он (30 мг, 0.052 ммоль, из Примера 14), иодид меди(I) (1.981 мг, 10.40 мкмоль), этилтриметилсилан (7.66 мг, 0.078 ммоль), триэтиламин (105 мг, 1.040 ммоль) и PdCl₂(PPh₃)₂ (3.65 мг, 5.20 мкмоль) в 1,4-диоксане (1 мл) нагревали при 90°C в течение 12 часов. Реакцию гасили смесью этилацетат/вода, экстрагировали этилацетатом и упаривали. К остатку в ТГФ (0.3 мл) затем добавляли тетрабутиламмония фторид (1.0 М в ТГФ, 0.3 мл), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. В реакционную смесь затем добавляли EtOAc и воду, экстрагировали этилацетатом, объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, Гексан: EtOAc = 1: 3), получая указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого соединения (3 мг, 17% выход). ESI-MS *m/z*: 567.0 [M+H]⁺.

Пример 20:

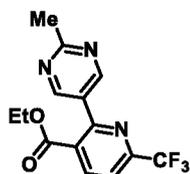


К 3-(((5-(3-(2-хлорпиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)-5-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-ону (33 мг, 0.057 ммоль, из Примера 14) в N-метил-2-пирролидиноне (0.6 мл) добавляли циклопропанамин (49 мг, 0.86 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 2 часов. Реакцию гасили смесью этилацетат/вода, экстрагировали этилацетатом, сушили и упаривали. Остаток очищали методом обращеннофазной ВЭЖХ (вода/ацетонитрил), получая указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого соединения (10 мг, 29% выход). ESI-MS m/z : 599.0 $[M+H]^+$.

Пример 21

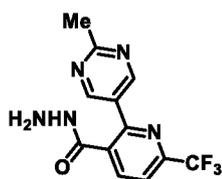


Пример 21 стадия а:



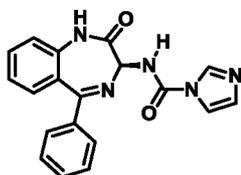
В 5-миллилитровую пробирку для проведения реакций в микроволновой печи добавляли этил 2-бром-6-(трифторметил)никотинат (100 мг, 0.34 ммоль), (2-метилпиримидин-5-ил)бороновую кислоту (60 мг, 0.45 ммоль), бикарбонат натрия (85 мг, 1.00 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (28 мг, 0.03 ммоль) в 2.4 мл 1,4-диоксана и 0.6 мл воды. Реакционную смесь дегазировали 5 минут азотом и затем нагревали при 90°C в течение 2 часов. Реакцию гасили добавлением смеси вода/этилацетат и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (Na_2SO_4), упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, Гексан: EtOAc = 2:1), получая целевое соединение в виде светло-желтого твердого соединения (90 мг, 86% выход). ESI-MS m/z : 312.8 $[M+H]^+$.

Пример 21 стадия b:



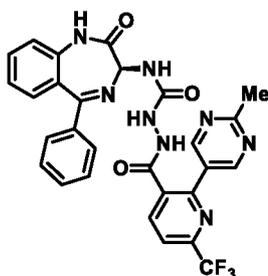
К этил 2-(2-метилпиримидин-5-ил)-6-(трифторметил)никотинату (70 мг, 0.23 ммоль) в EtOH (0.4 мл) добавляли гидразин гидрат (0.2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов и добавляли воду. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном, сушили, фильтровали и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, ДХМ: MeOH = 10:1), получая целевое соединение (66 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 297.8 $[M+H]^+$.

Пример 21 стадия с:



В высушенную в термошкафу круглодонную колбу добавляли CDI (1.93 г, 11.94 ммоль) в ацетонитриле (16 мл) в атмосфере азота, получая белую суспензию. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли в смесь (*S*)-3-амино-5-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он (1.0 г, 3.98 ммоль) порциями в течение 5 минут. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли воду (0.430 г, 23.9 ммоль) по каплям. Смесь нагревали до комнатной температуры снова, и полученную суспензию фильтровали, получая целевой продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (1.23 г, 90%), которое использовали далее напрямую без дополнительной очистки. ESI-MS m/z : 246.0 $[M+H]^+$.

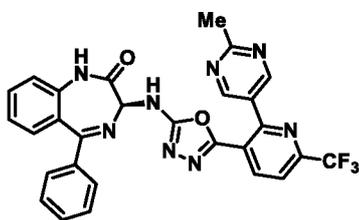
Пример 21 стадия d:



К (*S*)-*N*-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[е][1,4]diazепин-3-ил)-1H-имидазол-1-карбоксамиду (37 мг, 0.11 ммоль, стадия с) и 2-(2-метилпиримидин-5-ил)-6-(трифторметил)никотиногидразиду (32 мг, 0.11 ммоль, стадия b) добавляли ДМСО (0.072

мл) в 4-миллилитровой пробирке, и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 30 часов. Затем смесь разбавляли этилацетатом (2 мл). Полученный раствор затем добавляли в ледяную воду (20 мл) в 100-миллилитровой круглодонной колбе при перемешивании. Остаток промывали ДМСО (1 мл) и добавляли в 100-миллилитровую круглодонную колбу. Немедленно выпадал бледно-желтый твердый осадок, и перемешивание продолжали еще 30 минут, после чего фильтровали через стеклянный пористый фильтр, и осадок на фильтре промывали водой. Полученный влажный продукт сушили в высоком вакууме, получая целевой продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (61 мг, 99%), которое использовали далее без дополнительной очистки. ESI-MS m/z : 575.0 $[M+H]^+$.

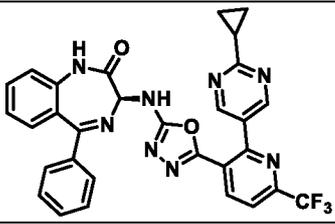
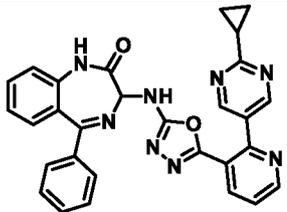
Пример 21 стадия е:



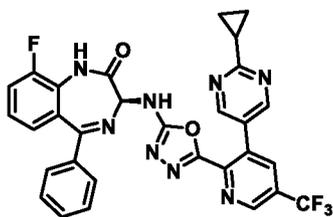
(*S*)-2-(2-(2-метилпиримидин-5-ил)-6-(трифторметил)никотиноил)-*N*-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[е][1,4]дiazепин-3-ил)гидразин-1-карбоксамид (100 мг, 0.174 ммоль, стадия d) в ДХМ (2.2 мл) в 10-миллилитровой круглодонной колбе охлаждали до 0°C. Триэтиламин (61 мкл, 0.435 ммоль) добавляли в реакционную смесь по каплям, затем добавляли TsCl (50 мг, 0.261 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 3 часа. Реакционную смесь гасили водой и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили (Na_2SO_4), упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, Гексан: Ацетон = 3:1), получая указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого соединения (47 мг, 49% выход). ESI-MS m/z : 575.0 $[M+H]^+$.

Примеры 22-23 в Таблице 4 получали по методике, аналогичной описанной для Примера 21, если не указано иное.

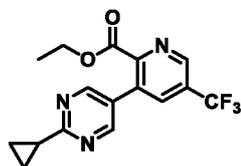
Таблица 4

Пример	Структура	ESI-MS [M+H] ⁺
22		583.0
23		515.2

Пример 24

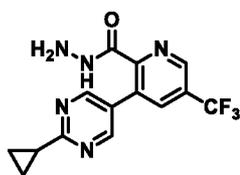


Пример 24 стадия а:



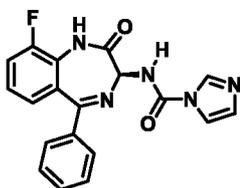
В 30-миллилитровую виалу для проведения реакций в микроволновой печи помещали этил 3-хлор-5-(трифторметил)пиколинат (278 мг, 1.1 ммоль), бикарбонат натрия (168 мг, 2 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (83 мг, 0.1 ммоль) и 2-циклопропил-5-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (246 мг, 1.0 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом 5 минут и затем нагревали при 100°C в течение 1 часа. Затем добавляли смесь вода/этилацетат и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, сушили (Na₂SO₄), упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, Гексан: EtOAc = 2:1), получая целевое соединение в виде светло-желтого твердого соединения (236 мг, 70% выход). ESI-MS *m/z*: 337.7 [M+H]⁺.

Пример 24 стадия b:



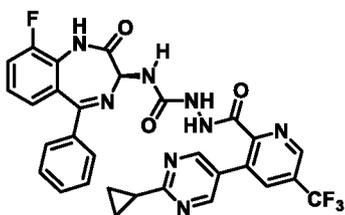
В этил 3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)пиколинат (337 мг, 1.0 ммоль) в EtOH (1.3 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (~50%, 0.65 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь выливали в холодную воду (10 мл), и выпавший осадок отделяли фильтрованием, получая целевое соединение (193 мг, 60%) в виде белого твердого вещества, которое напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS m/z : 324.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 24 стадия с:



В высушенную в термощкафу круглодонную колбу добавляли CDI (1.95 г, 12 ммоль) в ацетонитриле (16 мл) в атмосфере азота, получая белую суспензию. Реакционную смесь охлаждали до 0°C . Добавляли (*S*)-3-амино-9-фтор-5-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он (1.07 г, 4.0 ммоль) порциями в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Затем смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли воду (0.432 г, 24 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры снова, и фильтровали суспензию, получая целевой продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (1.32 г, 91%), которое использовали далее напрямую без дополнительной очистки. ESI-MS m/z : 364.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

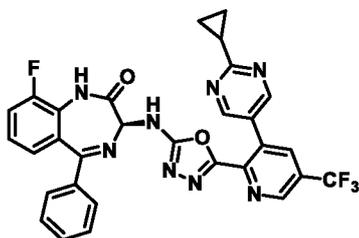
Пример 24 стадия d:



К 3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)пиколиногидразиду (200 мг, 0.62 ммоль, стадия b) и (*S*)-N-(9-фтор-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-3-ил)-1H-имидазол-1-карбоксамиду (228 мг, 0.62 ммоль, стадия c) в 4-миллилитровой пробирке добавляли ДМСО (0.4 мл). Реакционную смесь оставляли

перемешиваться при комнатной температуре на 48 часов и затем разбавляли этилацетатом (2 мл). Полученный раствор выливали в ледяную воду (20 мл) в 100-миллилитровой круглодонной колбе при перемешивании. Остаток промывали диметилсульфоксидом (1 мл) и также добавляли в 100-миллилитровую круглодонную колбу. Немедленно выпадал бледно-желтый твердый осадок, перемешивание продолжали еще 30 минут, после чего фильтровали через стеклянный пористый фильтр, и осадок на фильтре промывали водой. Влажный продукт сушили в высоком вакууме, получая целевой продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (345 мг, 90%) которое использовали далее без дополнительной очистки. ESI-MS m/z : 619.0 $[M+H]^+$.

Пример 24 стадия е:

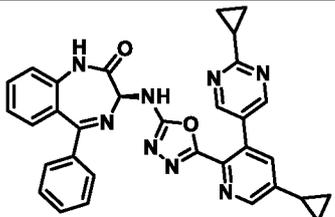


(*S*)-2-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)пиколиноил)-*N*-(9-фтор-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[е][1,4]дiazепин-3-ил)гидразин-1-карбоксамид (540 мг, 0.87 ммоль, стадия d) в ДХМ (8.0 мл) в 25-миллилитровой круглодонной колбе охлаждали до 0°C. Добавляли в реакционную смесь триэтиламин (304 мкл, 2.18 ммоль) по каплям, затем добавляли TsCl (250 мг, 1.31 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 3 часа. Реакцию гасили водой и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили (Na_2SO_4), упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, Гексан: Ацетон = 3:1), получая указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого соединения (325 мг, 62% выход). ESI-MS m/z : 601.0 $[M+H]^+$.

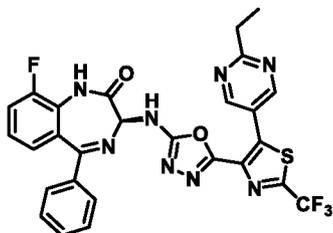
Примеры 25-31, 76 и 77 в Таблице 5 получали по методике, аналогичной описанной для Примера 24, если не указано иное.

Таблица 5

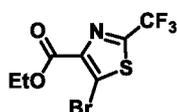
Пример	Структура	ESI-MS [M+H] ⁺
25		583.0
26		557.0
27		575.1
28		589.4
29		571.4
30		597.3
31		597.3
76		573.4

77		555.0
----	---	-------

Пример 32

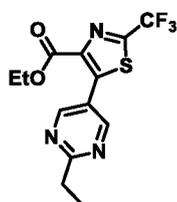


Пример 32 стадия а:



В раствор этил 2-(трифторметил)тиазол-4-карбоксилата (1 г, 4.44 ммоль) в ТГФ (22.20 мл) добавляли LDA (2.442 мл, 4.88 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали 45 минут при той же температуре. Добавляли по каплям раствор 1,2-дибромтетрахлорпентана (2.169 г, 6.66 ммоль) в ТГФ (5 мл) и затем нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом (3х). Органический слой объединяли, сушили и упаривали. Полученный сырой продукт наносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/гексан (от 0% до 50%), получая этил 5-бром-2-(трифторметил)тиазол-4-карбоксилат (405 мг, 1.332 ммоль, 30.0% выход) в виде бесцветного твердого вещества. ESI-MS m/z : 304.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

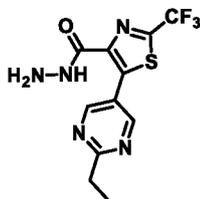
Пример 32 стадия b:



Раствор этил 5-бром-2-(трифторметил)тиазол-4-карбоксилата (1.6 г, 5.26 ммоль) и 2-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (1.2 г, 5.26 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (385 мг, 0.53 ммоль), NaHCO₃ (884 мг, 10.52 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:H₂O = 4:1 (20 мл) под инертной атмосферой азота перемешивали в течение 4 часов при 90°C . В результирующий раствор добавляли воду, экстрагировали этилацетатом (x3),

органический слой сушили, фильтровали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом обращеннофазной хроматографии на колонке C18 (CH₃CN/H₂O), получая целевой продукт (1.26 г, 85%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 332.20 [M+H]⁺.

Пример 32 стадия с:



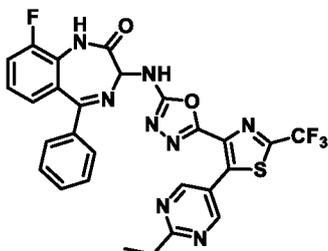
Раствор соединения со стадии b (420 мг, 1.27 ммоль) в смеси NH₂NH₂·H₂O: EtOH = 1:10 (11 мл) перемешивали 0.5 часа при комнатной температуре. Результирующий раствор упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH), получая целевой продукт (370 мг, 92%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 318.15 [M+H]⁺.

Пример 32 стадия d:



К 3-амино-9-фтор-5-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-ону (538 мг, 2.0 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли TCDI (356 мг, 2.0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь упаривали, добавляли холодную воду, и осадок отфильтровывали и сушили, получая целевой продукт (500 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS *m/z*: 312.0 [M+H]⁺.

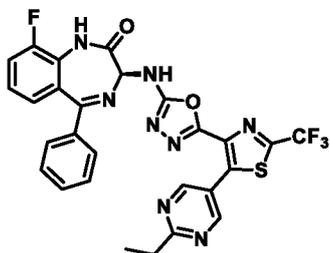
Пример 32 стадия e:



Раствор 5-(2-этилпиридин-5-ил)-2-(трифторметил)тиазол-4-карбогидрида (150 мг, 1.16 ммоль) и соединения со стадии d (472 мг, 1.52 ммоль) в ДМСО (2 мл) перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Затем добавляли EDCI (894 мг, 4.66 ммоль). Результирующий раствор перемешивали в течение 5 часов при 60°C.

Полученный раствор очищали методом препаративной ВЭЖХ (MeCN/H₂O), получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (130 мг, 18%) . ESI-MS *m/z*: 595.25 [M+H]⁺.

Пример 32 стадия f:

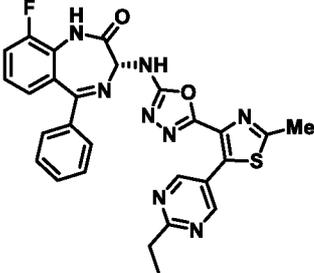
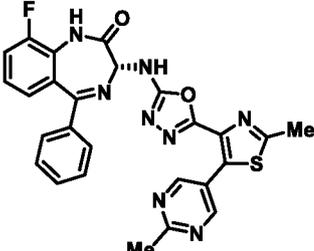
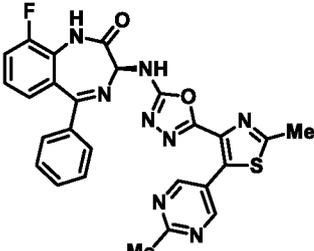
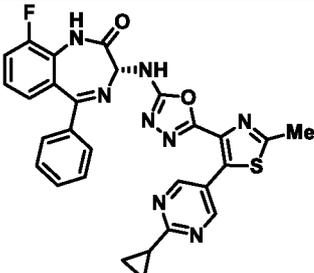
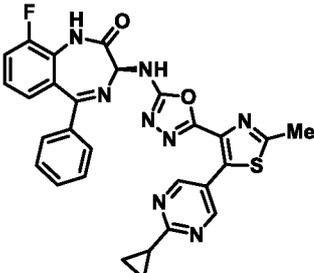
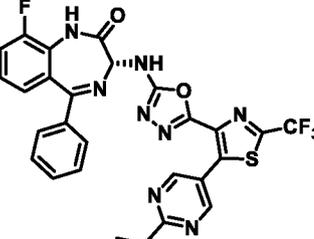


Пример 32 выделяли из рацемического образца (Пример 32, стадия e), используя хиральную колонку (CHIRALPAK IE-3, Подвижная фаза: TBME (0.1% изопропиламин): EtOH = 70:30). ESI-MS *m/z*: 595.2 [M+H]⁺.

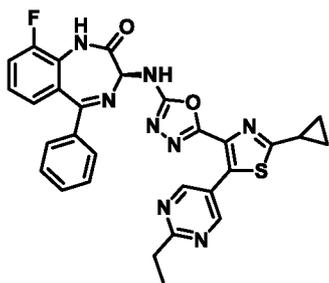
Примеры 33-42 в Таблице 6 получали по методике, аналогичной описанной для Примера 32, если не указано иное.

Таблица 6

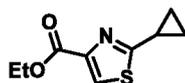
Пример	Структура	ESI-MS [M+H] ⁺
33		563.0
34		589.0
35		577.0
36		541.0

37		541.0
38		527.3
39		527.3
40		553.3
41		553.3
42		595.2

Пример 43

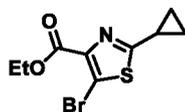


Пример 43 стадия а:



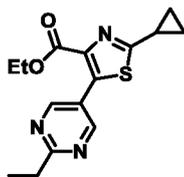
Смесь этил 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилата (15.00 г, 63.53 ммоль), Cs_2CO_3 (41.40 г, 127.06 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (9.30 г, 12.70 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (8.19 г, 95.30 ммоль) в смеси толуол/ H_2O (4:1) (250 мл) перемешивали 1 час при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли водой (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 200 мл), сушили, фильтровали и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc (7:1), получая этил 2-циклопропил-1,3-тиазол-4-карбоксилат (4.4 г, 35.11%) в виде коричневого масла. ESI-MS m/z : 198.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 43 стадия b:



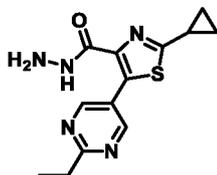
В перемешиваемый раствор этил 2-циклопропил-1,3-тиазол-4-карбоксилата (1.00 г, 5.07 ммоль) в ТГФ добавляли LDA (3.80 мл, 7.60 ммоль) по каплям при -90°C в атмосфере азота. Через 5 минут в смесь добавляли 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтан (2.81 г, 8.61 ммоль) по каплям при -90°C . Полученную смесь перемешивали еще 0.5 часа при -90°C . Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc (5:1), получая этил 5-бром-2-циклопропил-1,3-тиазол-4-карбоксилат (810 мг, 57.86%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 275.85 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 43 стадия с:



Раствор соединения со стадии b (560 мг, 2.02 ммоль), 2-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (474 мг, 2.02 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (165 мг, 0.20 ммоль) и NaHCO₃ (340 мг, 4.05 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл)/H₂O (5 мл) перемешивали в течение 1 часа при 100°C. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращеннофазной хроматографии (MeCN/H₂O = 45%), получая целевое соединение в виде желтого твердого вещества (520 мг, 84%). ESI-MS *m/z*: 304.15 [M+H]⁺.

Пример 43 стадия d:



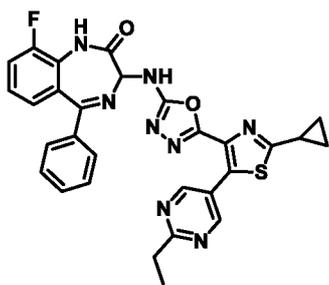
Раствор соединения со стадии c (520 мг, 1.71 ммоль) и NH₂NH₂·H₂O (10 мл) в EtOH (10 мл) перемешивали 1 час при 80°C. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращеннофазной хроматографии (MeCN/H₂O = 35%), получая целевое соединение в виде светло-желтого твердого вещества (480 мг, 96%). ESI-MS *m/z*: 290.15 [M+H]⁺.

Пример 43 стадия e:



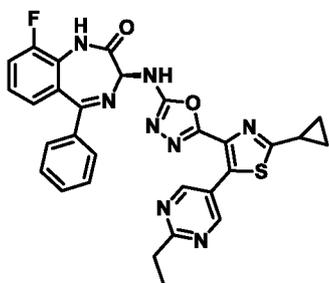
В раствор 3-амино-9-фтор-5-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (538 мг, 2.0 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли TCDI (356 мг, 2.0 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь упаривали, добавляли холодную воду, осадок отфильтровывали и сушили, получая целевой продукт (500 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS *m/z*: 312.0 [M+H]⁺.

Пример 43 стадия f:



Раствор соединения со стадии d (336 мг, 1.16 ммоль) и соединения со стадии e (472 мг, 1.52 ммоль) в ДМСО (2 мл) перемешивали 16 часов при комнатной температуре. Затем в раствор добавляли EDCI (894 мг, 4.66 ммоль). Результирующий раствор перемешивали в течение 5 часов при 60°C. Полученный раствор очищали методом препаративной ВЭЖХ (MeCN/H₂O), получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (150 мг, 25%) . ESI-MS *m/z*: 595.25 [M+H]⁺.

Пример 43 стадия g:

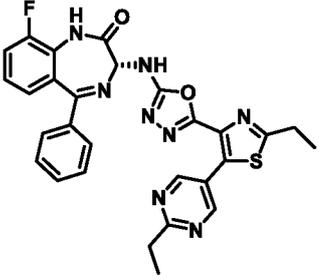
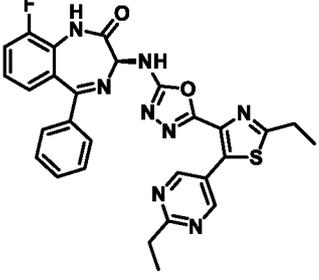
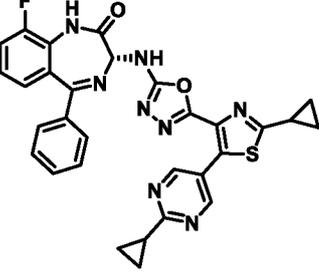
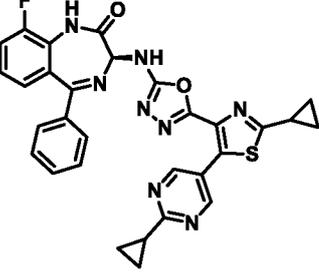
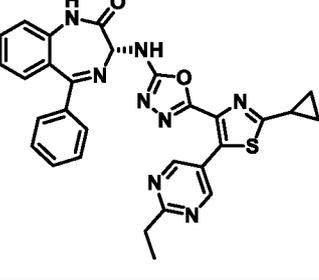
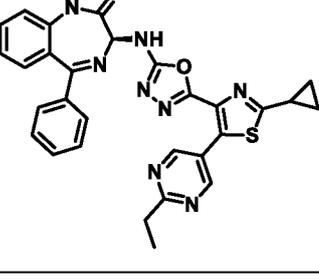


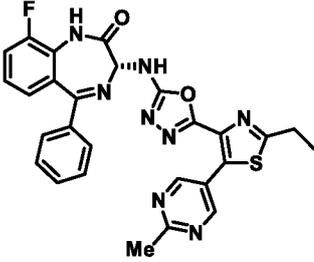
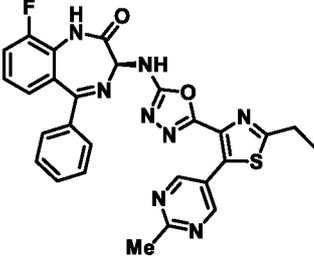
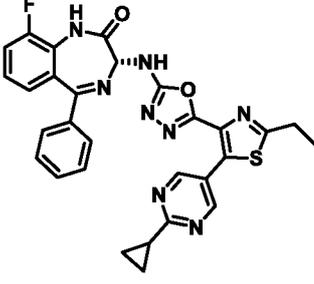
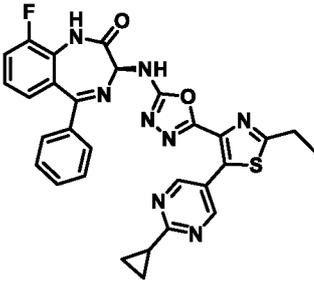
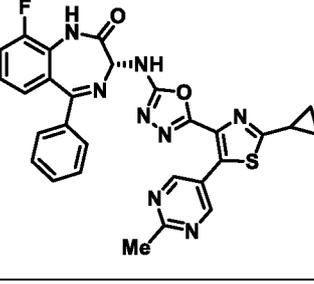
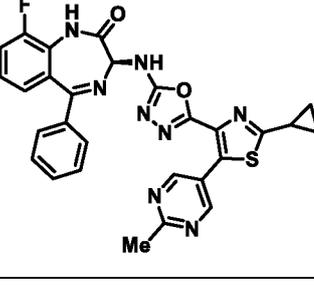
Пример 43 выделяли из рацемического образца (Пример 43, стадия f), используя хиральную колонку (CHIRALPAK IE-3, Подвижная фаза: TBME (0.1% изопропиламин): EtOH = 70:30). ESI-MS *m/z*: 567.1[M+H]⁺.

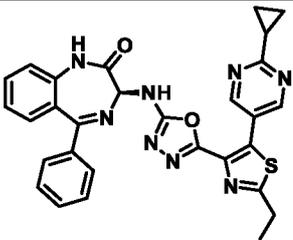
Примеры 44-57 в Таблице 7 получали по методике, аналогичной описанной для Примера 43, если не указано иное.

Таблица 7

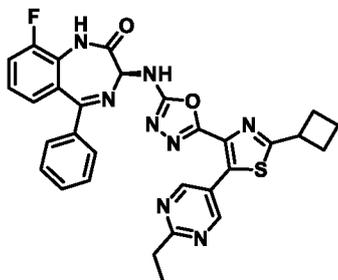
Пример	Структура	ESI-MS [M+H] ⁺
44		567.1

45		552.2
46		552.2
47		579.3
48		579.3
49		549.2
50		549.2

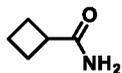
51		541.3
52		541.3
53		567.3
54		567.3
55		553.2
56		553.2

57		537.2
----	---	-------

Пример 58

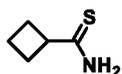


Пример 58 стадия а:



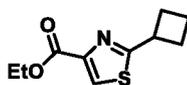
В раствор циклобутанкарбоновой кислоты (87.00 г, 0.869 моль) и оксалилхлорида (220.58 г, 1737.94 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли ДМФА (10 мл), и реакционную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Смесь добавляли в раствор $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (300 мл) по каплям в течение 1 часа при 0°C . Водный слой экстрагировали дихлорметаном (60 л), сушили и фильтровали. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении, получая целевой продукт (75 г, 87.06%).

Пример 58 стадия b:



Раствор соединения со стадии а (9.00 г, 90.78 ммоль) и реагента Лоуссона (22.03 г, 54.46 ммоль) в ТГФ (150 мл) перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 (200 мл) при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл), сушили и фильтровали. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc (2:1) получая целевой продукт в виде не совсем белого твердого вещества (6 г, 57.37%). ESI-MS m/z : 116.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

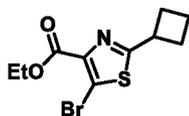
Пример 58 стадия с:



В 250-миллилитровую круглодонную колбу помещали соединение со стадии b (6.00

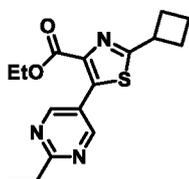
г, 52.08 ммоль), этил 3-бром-2-оксипропаноат (19.30 г, 98.96 ммоль) и EtOH (100 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 80°C. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл), сушили, фильтровали и упаривали. Остаток очищали методом обращеннофазной хроматографии, получая продукт в виде темно-оранжевой жидкости (8.8 г, 79.96%). ESI-MS m/z : 212.10 [M+H]⁺.

Пример 58 стадия d:



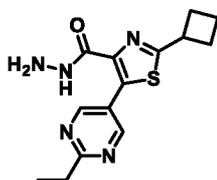
В 500-миллилитровую трехгорлую круглодонную колбу помещали соединение со стадии с (4.00 г, 18.93 ммоль) и ТГФ (200 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота, смесь охлаждали до -90 °С, затем добавляли LDA (2.43 г, 22.72 ммоль) и перемешивали в течение 20 минут при -90°C. Добавляли 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтан (10.48 г, 32.18 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -90°C, результирующую смесь перемешивали еще 1 час при комнатной температуре. Реакцию гасили смесью вода/EtOAc, экстрагировали этилацетатом, фильтровали и упаривали. Остаток очищали методом обращеннофазной хроматографии, получая целевой продукт в виде коричневой жидкости (3.8 г, 69.17%). ESI-MS m/z : 290.85 [M+H]⁺.

Пример 58 стадия e:



Смесь 2-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (500 мг, 2.13 ммоль) этил 5-бром-2-циклобутил-1,3-тиазол-4-карбоксилата (619 мг, 2.13 ммоль, стадия d), NaHCO₃ (358 мг, 4.27 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (156 мг, 0.21 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и H₂O (4 мл) перемешивали 1 час при 100°C в атмосфере азота. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EA (1:1) получая сырой продукт в виде коричневого твердого вещества (1 г), которое напрямую использовали далее без дополнительной очистки. ESI-MS m/z : 318.20 [M+H]⁺.

Пример 58 стадия f:



В 100-миллилитровую круглодонную колбу помещали соединение со стадии e (1.00

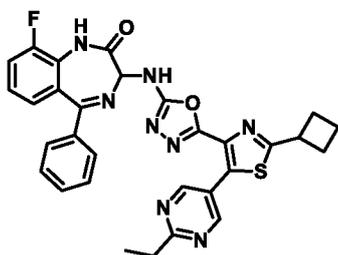
г, 3.15 ммоль), $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 мл, 102.87 ммоль) и EtOH (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 80°C . Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры до выпадения осадка, выпавший осадок отделяли фильтрованием и промывали водой (4 x 20 мл), получая целевой продукт в виде коричневого твердого вещества. ESI-MS m/z : 304.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 58 стадия g:



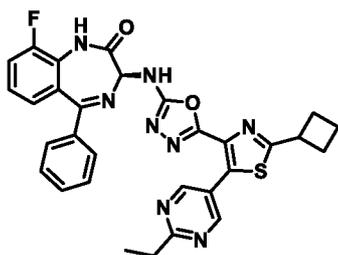
В 3-амино-9-фтор-5-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (538 мг, 2.0 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли TCDI (356 мг, 2.0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь упаривали, добавляли холодную воду, и выпавший твердый осадок отфильтровывали и сушили, получая целевой продукт (500 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS m/z : 312.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 58 стадия h:



Раствор соединения со стадии f (304 мг, 1.0 ммоль) и соединения со стадии g (405 мг, 1.3 ммоль) в ДМСО (2 мл) перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Затем добавляли в раствор EDCI (788 мг, 4.0 ммоль). Результирующий раствор перемешивали в течение 5 часов при 60°C . Полученный раствор очищали методом препаративной ВЭЖХ ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$), получая целевое соединение в виде белого твердого вещества (133 мг, 23%). ESI-MS m/z : 581.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 58 стадия i:

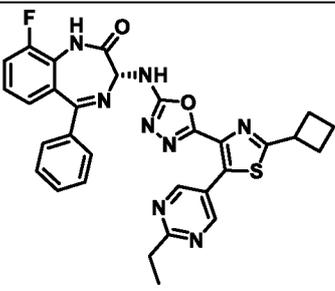
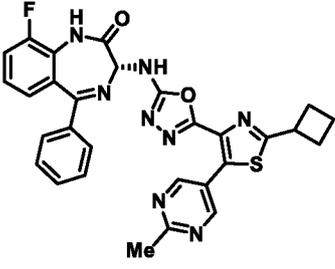
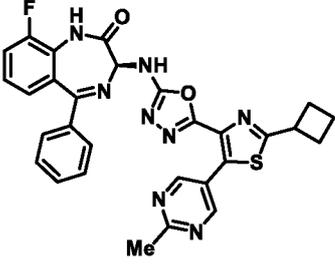
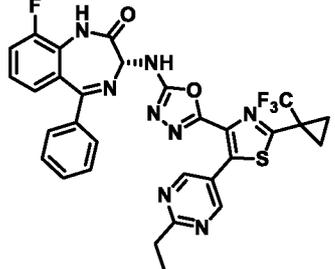
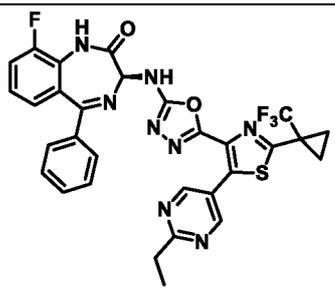


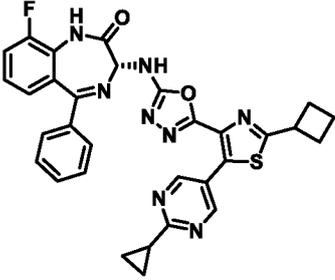
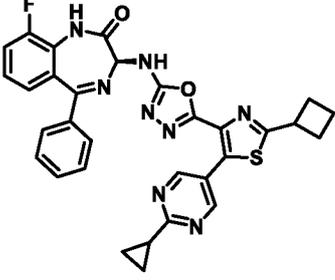
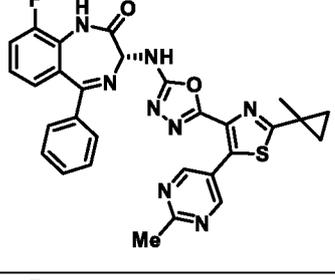
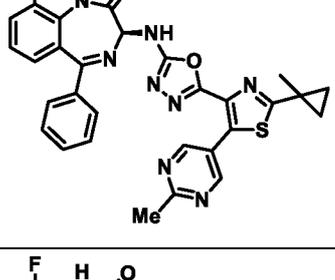
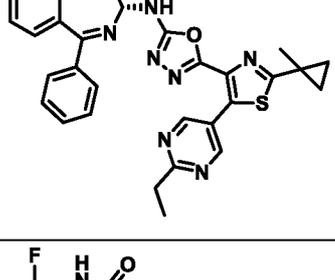
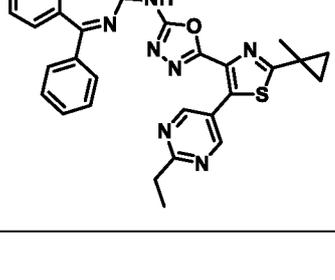
Пример 58 выделяли из рацемического образца (Пример 58, стадия h), используя

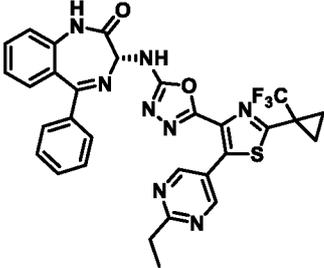
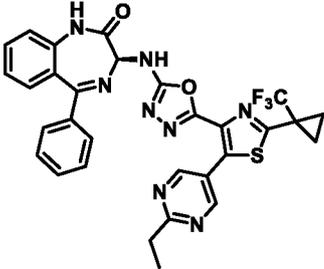
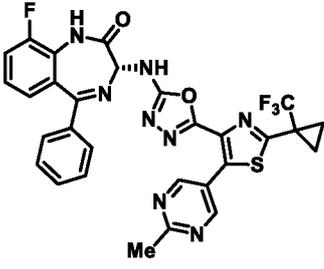
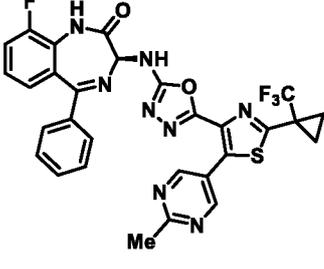
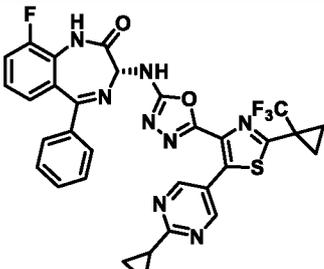
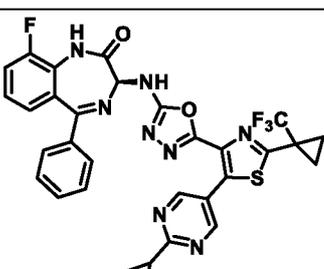
хиральную колонку (CHIRALPAK IE-3, Подвижная фаза: TBME (0.1% изопропиламин): EtOH = 70:30). ESI-MS m/z : 581.4 $[M+H]^+$.

Примеры 59-75 в Таблице 8 получали по методике, аналогичной описанной для Примера 58, если не указано иное.

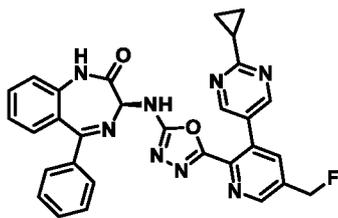
Таблица 8

Пример	Структура	ESI-MS $[M+H]^+$
59		581.4
60		567.2
61		567.2
62		635.2
63		635.2

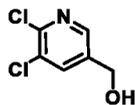
64		593.3
65		593.3
66		567.1
67		567.1
68		581.2
69		581.2

70		617.2
71		617.2
72		621.3
73		621.3
74		647.1
75		647.1

Пример 96

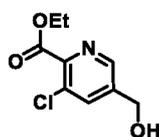


Пример 96 стадия а:



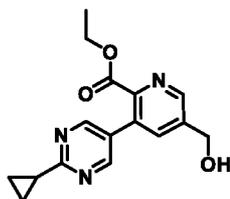
Раствор метил 5,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (7.00 г, 33.97 ммоль) и диизобутилалюминий гидрида (68 мл, 101.9 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) перемешивали в течение 40 минут при -20°C . Реакцию гасили 1н. раствором HCl (водн.) при 0°C . Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc (10:1), получая целевой продукт (5.8 г, 95.9%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 178.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 96 стадия b:



Раствор соединения со стадии а (2.00 г, 11.23 ммоль), (ацетилокси)палладий ацетата (0.25 г, 1.12 ммоль), ацетата натрия (1.84 г, 22.47 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.82 г, 1.12 ммоль) в этиловом спирте (20 мл, 0.43 ммоль) перемешивали в течение 3 часов при 80°C . Полученную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc (1:1), получая целевой продукт (1.85 г, 76.36%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 216.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

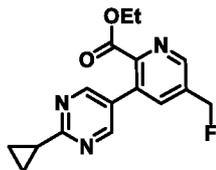
Пример 96 стадия с:



Раствор соединения со стадии b (1.80 г, 8.34 ммоль), 2-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (2.47 г, 10.00 ммоль), NaHCO_3 (1.40 г,

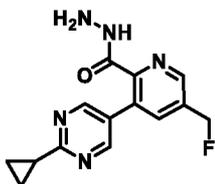
0.017 моль) и Pd(dppf)Cl₂ (0.61 г, 0.001 моль) в диоксане (40 мл) и воде (10 мл) перемешивали в течение 4 часов при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, водную фазу упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали методом обращеннофазной C18 колоночной хроматографии, элюируя смесью MeCN/H₂O и получая целевой продукт (860 мг, 38.0%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 300.15 [M+H]⁺.

Пример 96 стадия d:



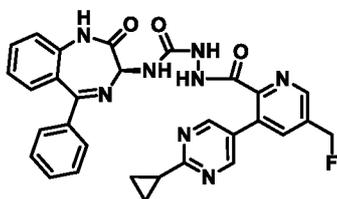
Раствор соединения со стадии с (850 мг, 3.13 ммоль) и диэтиламиносеры трифторида (1.51 г, 9.40 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) перемешивали 1 час при комнатной температуре. Реакцию гасили метанолом при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая целевой продукт (700 мг, 77.8%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 302.10[M+H]⁺.

Пример 96 стадия e:



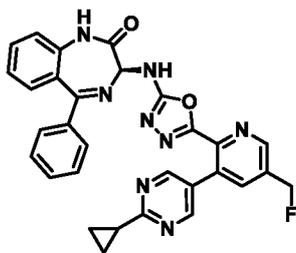
Раствор соединения со стадии d (690 мг) и NH₂NH₂·H₂O (2 мл) в этиловом спирте (10 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью MeOH/ДХМ и получая целевой продукт (350 мг, 50.7%) в виде коричневого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 288.20 [M+H]⁺.

Пример 96 стадия f:



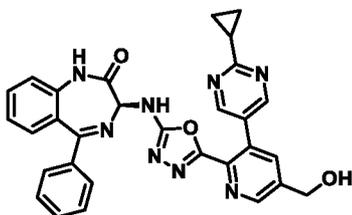
Раствор соединения со стадии e (200 мг, 0.69 ммоль) и (*S*)-*N*-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[е][1,4]дiazепин-3-ил)-1*H*-имидазол-1-карбоксамид (стадия c из Примера 23, 288 мг, 0.83 ммоль) в ДМСО (10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный сырой продукт очищали методом обращеннофазной C18 колоночной хроматографии, элюируя смесью MeCN/H₂O и получая целевой продукт (370 мг, 94.1%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 565.20 [M+H]⁺.

Пример 96 стадия g:

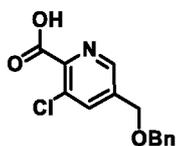


Раствор соединения со стадии f (350 мг, 0.62 ммоль), триэтиламина (188 мг, 1.86 ммоль) и *n*-толуолсульфохлорида (177 мг, 0.93 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали в течение 3 часов при 20°C. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом обращеннофазной C18 колоночной хроматографии, элюируя смесью MeCN/H₂O и получая целевой продукт (200 мг, 59.0%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: 547.15 [M+H]⁺.

Пример 97



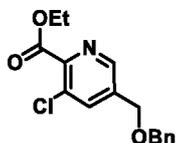
Пример 97 стадия a:



Раствор этил 3-хлор-5-(hydroхуметил)пиколината (соединение из Примера 96, стадия b, 3.20 г, 14.84 ммоль) и NaH (1.07 г, 44.52 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) перемешивали в течение 30 минут при 0°C, затем добавляли бензилбромид (3.81 г, 22.26 ммоль). Смесью нагревали до комнатной температуры и перемешивали 1 час. Реакцию гасили 1*n*. водным раствором HCl при 0°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной

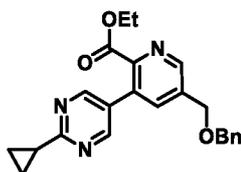
хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (1:1), получая целевой продукт (1.2 г, 29.1%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 278.05 $[M+H]^+$.

Пример 97 стадия b:



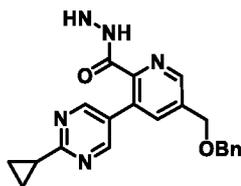
Раствор соединения со стадии a (1.10 г, 3.96 ммоль), этилиодида (0.80 г, 5.14 ммоль) и Cs_2CO_3 (2.59 г, 7.92 ммоль) в диметилформамиде (30 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (1:1), получая целевой продукт (950 мг, 78.4%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 306.10 $[M+H]^+$.

Пример 97 стадия c:



Раствор соединения со стадии b (930 мг, 3.04 ммоль), 2-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (973 мг, 3.95 ммоль), $NaHCO_3$ (511 мг, 6.08 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (222 мг, 0.30 ммоль) в воде (2.50 мл) и диоксане (10 мл) перемешивали в течение 2 часов при $100^\circ C$ в атмосфере азота. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (1:1), получая целевой продукт (800 мг, 67.5%) в виде желтого масла. ESI-MS m/z : 390.20 $[M+H]^+$.

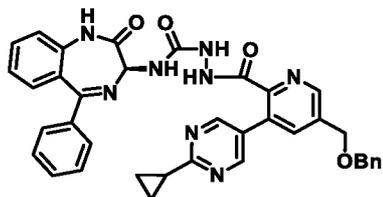
Пример 97 стадия d:



Раствор соединения со стадии c (780 мг) и $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (3 мл) в этиловом спирте (10 мл) перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной

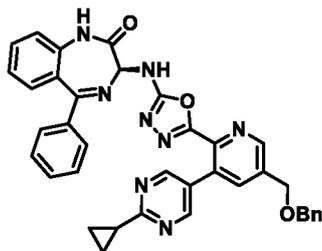
хроматографии на силикагеле, элюируя смесью MeCN/вода, получая целевой продукт (420 мг, 55.9%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 376.20 $[M+H]^+$.

Пример 97 стадия e:



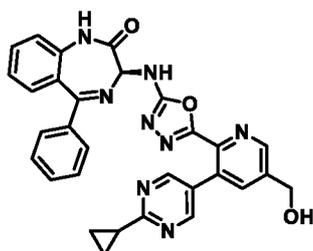
Раствор соединения со стадии d (200 мг, 0.53 ммоль) и (*S*)-*N*-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-3-ил)-1H-имидазол-1-карбоксамид (стадия с из Примера 23, 202 мг, 0.58 ммоль) в ДМСО (1 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью MeCN/H₂O, получая целевой продукт (320 мг, 92.1%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 653.20 $[M+H]^+$.

Пример 97 стадия f:



Раствор соединения со стадии e (320 мг, 0.49 ммоль) и ТЭА (148 мг, 1.47 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 0°C, затем добавляли *p*-толуолсульфохлорид (140 мг, 0.73 ммоль), смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью MeCN/H₂O и получая целевой продукт (270 мг, 86.8%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 635.20 $[M+H]^+$.

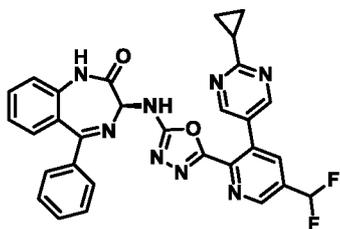
Пример 97 стадия g:



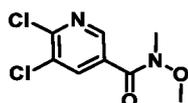
В 50-миллилитровую круглодонную колбу помещали соединение со стадии f (120 мг, 0.19 ммоль) и ДХМ (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную колбу заполняли азотом, добавляли трихлорид бора (1.5 мл) и перемешивали 1 час при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (водн.) при

комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом, очищали методом препаративной ВЭЖХ, получая продукт в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 545.10 $[M+H]^+$.

Пример 98

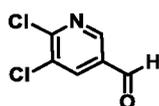


Пример 98 стадия а:



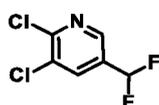
Раствор 5,6-дихлорпиридин-3-карбоновой кислоты (12.00 г, 62.50 ммоль), гидроксibenзотриазола (16.89 г, 125.00 ммоль), EDC·HCl (23.96 г, 125.00 ммоль) и ТЭА (18.97 г, 187.50 ммоль) в ДХМ (250 мл) перемешивали в течение 30 минут при 0°C, затем добавляли N,O-диметилгидроксиламин (12.01 г, 125.00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая целевой продукт (14 г, 95.3%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 235.00 $[M+H]^+$.

Пример 98 стадия b:



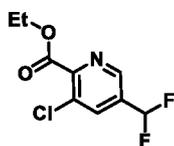
Раствор соединения со стадии а (13.9 г, 59.1 ммоль) в ТГФ (120 мл) перемешивали при 0°C, добавляли диизобутилалюминий гидрид (59.0 мл, 59.1 ммоль), смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасили 1н. водным раствором HCl при 0°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1), получая целевой продукт (9.5 г, 91.3%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 176.00 $[M+H]^+$.

Пример 98 стадия с:



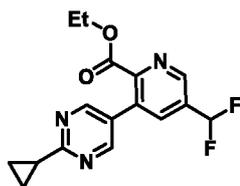
Раствор соединения со стадии b (5.10 г, 29.0 ммоль) в ДХМ (100 мл) перемешивали при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем добавляли диэтиаминосеры трифторид (14.01 г, 86.9 ммоль), смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (водн.) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc (10:1), получая целевой продукт (4.8 г, 83.7%) в виде коричневатого-желтого жидкости. ESI-MS m/z : 198.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 98 стадия d:



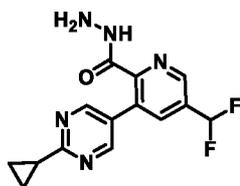
Раствор соединения со стадии c (2.70 г, 13.6 ммоль), ацетата натрия (1.68 г, 20.45 ммоль), $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (0.40 г, 1.77 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.00 г, 1.36 ммоль) в этиловом спирте (20 мл) перемешивали в течение ночи при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ под давлением 30 атм монооксида углерода. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc (10:1), получая целевой продукт (3.1 г, 96.5%) в виде желтого масла. ESI-MS m/z : 236.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 98 стадия e:



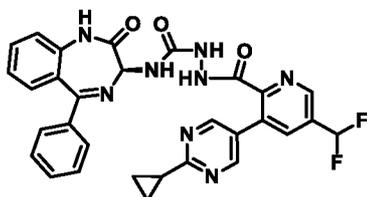
Раствор соединения со стадии d (1.50 г, 6.36 ммоль), 2-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (1.88 г, 7.64 ммоль), NaHCO_3 (1.07 г, 12.73 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.23 г, 0.31 ммоль) в диоксане (80 мл) и воде (20 мл) перемешивали в течение 3 часов при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. Полученную смесь упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc (10:1), получая целевой продукт (2.1 г, 103.3%) в виде желтого масла. ESI-MS m/z : 320.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 98 стадия f:



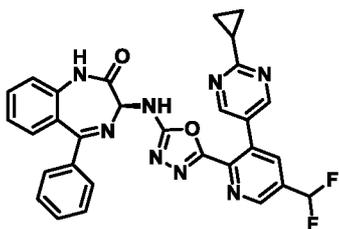
Раствор соединения со стадии e (2.05 г, 6.42 ммоль) в этиловом спирте (40 мл) и $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. После фильтрования фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ и получая целевой продукт (1.02 г, 52.0%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 306.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 98 стадия g:



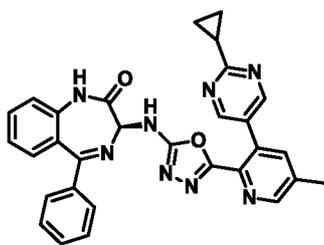
Раствор соединения со стадии f (200 мг, 0.65 ммоль) и (*S*)-*N*-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-3-ил)-1H-имидазол-1-карбоксамид (стадия c из Примера 23, 271 мг, 0.78 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, получая целевой продукт (400 мг, 104.8%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : 583.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 98 стадия h:

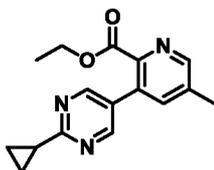


Раствор соединения со стадии g (380 мг, 0.65 ммоль), TsCl (186.53 мг, 0.97 ммоль) и ТЭА (198 мг, 1.95 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали в течение 3 часов при 10°C . Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc (1:4), получая целевой продукт (300 мг) в виде желтого твердого вещества. Полученный сырой продукт (300 мг) очищали методом препаративной ВЭЖХ ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$), получая целевой продукт (142.3 мг, 38.64%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z : 565.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 99

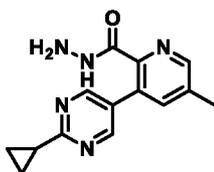


Пример 99 стадия a:



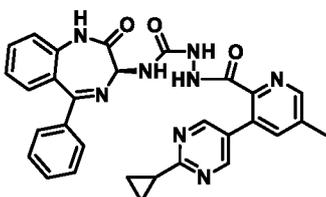
В 30-миллилитровую вialу для проведения реакций в микроволновой печи добавляли этил 3-бром-5-метилпиридинат (244 мг, 1.0 ммоль), бикарбонат натрия (168 мг, 2 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (83 мг, 0.1 ммоль) и 2-циклопропил-5-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (246 мг, 1.0 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом 5 минут и затем нагревали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в смесь вода/этилацетат и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, сушили (Na₂SO₄), упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, Гексан: EtOAc = 2:1), получая целевое соединение в виде светло-желтого твердого соединения (255 мг, 90% выход). ESI-MS *m/z*: 284.35 [M+H]⁺.

Пример 99 стадия b:



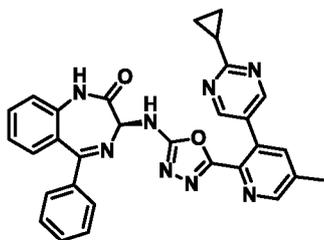
В раствор соединения со стадии a (283 мг, 1.0 ммоль) в EtOH (1.3 мл) добавляли NH₂NH₂•H₂O (~50%, 0.65 мл), и реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 2 часов. В реакционную смесь затем добавляли холодную воду (3 мл), выпавший осадок отделяли фильтрованием, получая целевое соединение (135 мг, 50%) в виде белого твердого вещества, которое напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS *m/z*: 270.15 [M+H]⁺.

Пример 99 стадия c:



К соединению со стадии b (270 мг, 1.0 ммоль) и (*S*)-*N*-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[е][1,4]дiazепин-3-ил)-1*H*-имидазол-1-карбоксамиду (стадия с из Примера 23, 269 мг, 1.0 ммоль) в 4-миллилитровой пробирке добавляли ДМСО (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов и затем выливали в ледяную воду (10 мл) в 25-миллилитровой круглодонной колбе при перемешивании. Остаток промывали диметилсульфоксидом (1 мл) и помещали в 25-миллилитровую круглодонную колбу. Немедленно выпадал бледно-желтый твердый осадок, перемешивание продолжали еще 30 минут, после чего фильтровали через стеклянный пористый фильтр, и осадок на фильтре промывали водой. Сырой продукт сушили в высоком вакууме, получая целевой продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (540 мг, 99%), которое использовали далее без дополнительной очистки. ESI-MS *m/z*: 547.35 [M+H]⁺.

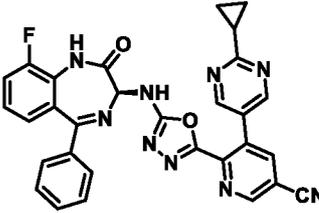
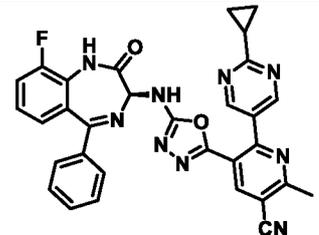
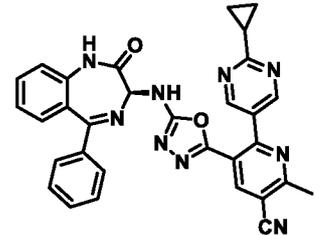
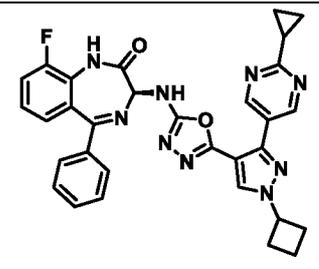
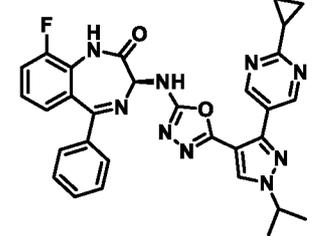
Пример 99 стадия d:

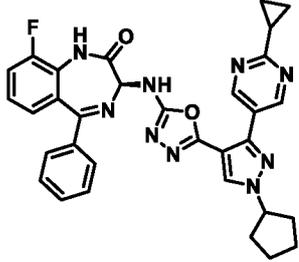
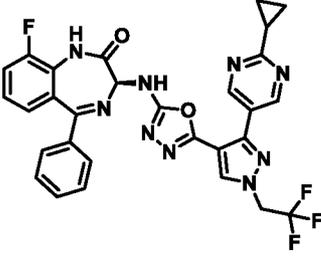
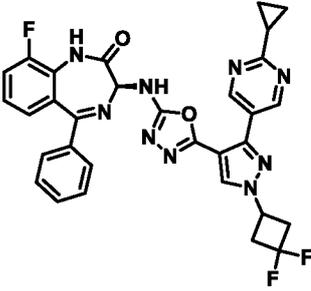
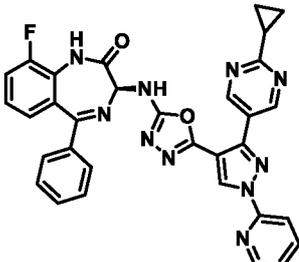
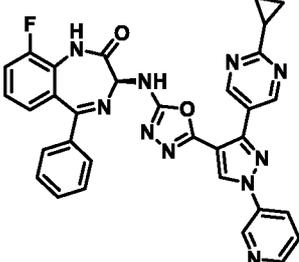
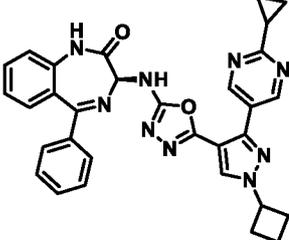


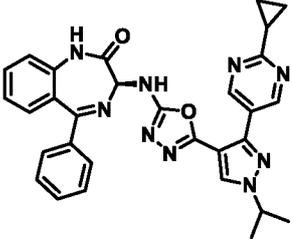
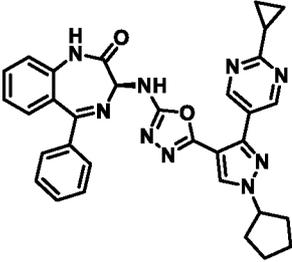
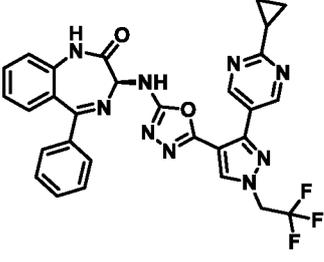
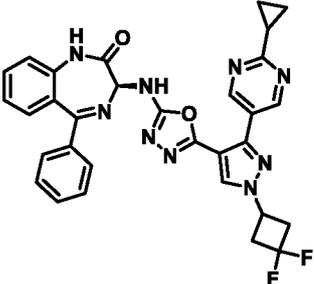
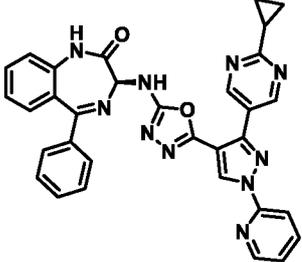
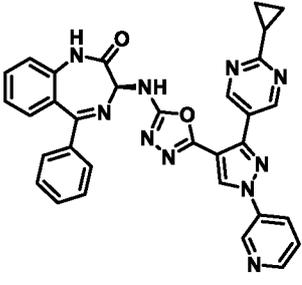
(*S*)-2-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-5-метилпиколиноил)-*N*-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[е][1,4]дiazепин-3-ил)гидразин-1-карбоксамид (437 мг, 0.8 ммоль, стадия с) в ДХМ (8 мл) в 25-миллилитровой круглодонной колбе охлаждали до 0°C. Триэтиламин (304 мкл, 2.18 ммоль) добавляли в реакционную смесь по каплям, затем добавляли TsCl (250 мг, 1.31 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 3 часа. Реакцию гасили водой и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили (Na₂SO₄), упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, Гексан: Ацетон = 1:1), получая указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого соединения (127 мг, 30% выход). ESI-MS *m/z*: 529.20 [M+H]⁺.

Примеры 78-95 в Таблице 10 получали по методикам, аналогичным описанным выше.

Таблица 10

Пример	Структура
78	
79	
80	
81	
82	
83	

84	
85	
86	
87	
88	
89	

90	
91	
92	
93	
94	
95	

Тесты

Методы РСВ-А тестирования

Клетки Нер-2 (изначально получены из опухолей, выращенных в облученных и обработанных кортизоном крысах-отъемышах, которым инъекционно вводили раковые ткани эпидермоидной карциномы из гортани 56-летнего мужчины, но позднее было обнаружено, что они неотличимы от HeLa клеток по ПЦР-ДНК анализу), использовали для культуры генотипа А, “Длинного” штамма РСВ. В колбы вносили РСВ, и стоковые вирусные образцы собирали по достижении цитопатического эффекта (ЦПЭ) выше 90%. Стоковые вирусные образцы в 25%-ной сахарной среде подвергали быстрой заморозке в жидком азоте для повышения стабильности вируса. Титры стоковых вирусных образцов количественно характеризовали значением титр-инфекционности культуры 50% (TCID₅₀), используя 8000 клеток на лунку и 3-кратные разведения вируса в 96-луночном планшете при выращивании в течение 4 дней. Титры стоковых вирусных образцов также количественно характеризовали методом определения бляшкообразующих единиц, описанным в литературе.

После описанного выше тщательного определения параметров, финальный тест проводили следующим образом: клетки Нер-2 высевали во внутренние 60 лунок в 96-луночном микропланшете в количестве 8000 клеток на лунку в объеме 50 мкл, используя Среду для выращивания (DMEM без фенолового красного, 1% L-Glut, 1% Penn/Strep, 1% не-незаменимых аминокислот, 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки). 2-кратные серийные разведения контроля и тестируемых соединений добавляли в каждую лунку в двух повторностях в общем объеме 25 мкл. Затем добавляли стоковые вирусные образцы асо множественностью заражения (MOI) 0.1 в объеме 25 мкл, доводя общий объем раствора в каждой лунке до 100 мкл. MOI вычисляли по значению БОЕ/мл или, если оно недоступно, то TCID₅₀. В каждом 96-луночном микропланшете имелась контрольная колонка из 6 лунок с клетками и вирусом, но без тестируемого соединения (отрицательный контроль, макс. ЦПЭ), колонка с клетками, но без тестируемого соединения и вируса (положительный контроль, мин. ЦПЭ), и колонка без клеток, вируса и соединения (фоновые лунки/контроль реагентов). В контрольные лунки с клетками и без вируса дополнительно добавляли 25 мкл среды для выращивания, содержащей такое же количество сахарозы, как в клетках, в которые добавляли стоковые вирусные образцы, чтобы состав среды и условия были одинаковыми. Внешние лунки планшета заполняли 125 мкл барьерной среды (DMEM, 1% Penn/Strep), чтобы они выполняли роль термического и испарительного барьера вокруг лунок с тестируемыми соединениями. После 5 дней инкубирования планшеты считывали с использованием ATPlite (добавляли 50 мкл на лунку), который позволяет определить количество АТФ (критерий здоровья клеток), присутствующее в каждой лунке. Планшеты

считывали на люминометре Envision. Параллельно определяли цитотоксичность в дополнительном 96-луночном микропланшете, который готовили аналогичным образом, но заменяя 25 мкл стоковых вирусных образцов на 25 мкл среды для выращивания. Полученные данные использовали для вычисления значений EC_{50} и CC_{50} для каждого соединения (Таблица 11). Диапазоны значений EC_{50} обозначены следующим образом: А < 0.4 мкМ; В 0.4-0.8 мкМ; С > 0.8 мкМ.

Таблица 11. Активность в тесте с РСВ-А

Пример	РСВ-А человека ("Длинный" штамм) EC_{50}	Пример	РСВ-А человека ("Длинный" штамм) EC_{50}
1	А	2	С
3	В	4	С
5	С	6	А
7	А	8	А
9	С	10	С
11	С	12	С
13	В	14	С
15	С	16	В
17	С	18	В
19	С	20	В
21	В	22	В
23	С	24	А
25	А	26	А
27	А	28	А
29	А	30	--
31	--	32	А
33	А	34	А
35	А	36	А
37	А	38	А
39	А	40	А
41	А	42	А
43	А	44	А
45	А	46	А
47	А	48	А
49	В	50	А
51	В	52	А
53	В	54	А
55	С	56	А
57	А	58	А
59	А	60	А
61	А	62	В
63	А	64	С
65	А	66	В
67	А	68	А
69	А	70	С
71	А	72	С
73	А	74	С

75	A	76	A
77	A	96	A
97	A	98	A
99	A		

Методы РСВ-В тестирования

Клетки Нер-2 (изначально получены из опухолей, выращенных в облученных и обработанных кортизоном крысах-отъемышах, которым инъекционно вводили раковые ткани эпидермоидной карциномы из гортани 56-летнего мужчины, но позднее было обнаружено, что они неотличимы от HeLa клеток по ПЦР-ДНК анализу), использовали для культуры генотипа В, штамма 9320. В колбы вносили РСВ-В, и стоковые вирусные образцы собирали по достижении цитопатического эффекта (ЦПЭ) выше 90%. Стоковые вирусные образцы в 25%-ной сахарной среде подвергали быстрой заморозке в жидком азоте для повышения стабильности вируса. Титры стоковых вирусных образцов количественно характеризовали значением титр-инфекционности культуры 50% (TCID₅₀), используя 8000 клеток на лунку и 5-кратные разведения вируса в 96-луночном планшете при выращивании в течение 4 дней. Титры стоковых вирусных образцов также количественно характеризовали методом определения бляшкообразующих единиц, описанным в литературе.

Тест проводили следующим образом: клетки А549 (изначально получены из культуры раковых тканей легких 58-летнего мужчины) высевали во внутренние 60 лунок в 96-луночном микропланшете в количестве 3000 клеток на лунку в объеме 50 мкл, используя Среду для выращивания А549 (среда F-12К, 1% Penn/Strep, 1% не-незаменимых аминокислот, 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки). 2-кратные серийные разведения контроля и тестируемых соединений добавляли в каждую лунку в двух повторностях в общем объеме 25 мкл. Затем добавляли стоковые вирусные образцы асо множественностью заражения (МОІ) 0.5 в объеме 25 мкл, доводя общий объем раствора в каждой лунке до 100 мкл. МОІ вычисляли по значению БОЕ/мл или, если оно недоступно, то TCID₅₀. В каждом 96-луночном микропланшете имелась контрольная колонка из 6 лунок с клетками и вирусом, но без тестируемого соединения (отрицательный контроль, макс. ЦПЭ), колонка с клетками, но без тестируемого соединения и вируса (положительный контроль, мин. ЦПЭ), и колонка без клеток, вируса и соединения (фоновые лунки/контроль реагентов). В контрольные лунки с клетками и без вируса дополнительно добавляли 25 мкл среды для выращивания, содержащей такое же количество сахарозы, как в клетках, в которые добавляли стоковые вирусные образцы, чтобы состав среды и условия были одинаковыми. Внешние лунки планшета заполняли

125 мкл барьерной среды (DMEM, 1% Penn/Strep), чтобы они выполняли роль термического и испарительного барьера вокруг лунок с тестируемыми соединениями. После 6 дней инкубирования планшеты считывали с использованием кПЦР или ATPlite (добавляли 50 мкл на лунку), который позволяет определить количество АТФ (критерий здоровья клеток), присутствующее в каждой лунке. Планшеты с добавлением ATPlite считывали на люминометре Envision. Полученные данные использовали для вычисления значений EC₅₀ для каждого соединения (Таблица 11). Диапазоны значений EC₅₀ обозначены следующим образом: А < 0.4 мкМ; В 0.4-0.8 мкМ; С > 0.8 мкМ.

Таблица 11. Активность в тесте с РСВ-В

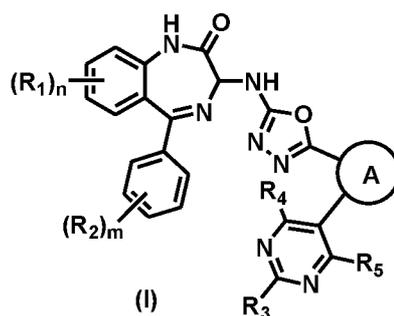
Пример	РСВ-В человека EC ₅₀	Пример	РСВ-В человека EC ₅₀
1	А	2	С
3	В	4	--
5	--	6	--
7	А	8	А
9	С	10	С
11	В	12	С
13	А	14	С
15	А	16	А
17	С	18	А
19	В	20	А
21	А	22	А
23	А	24	А
25	А	26	А
27	А	28	А
29	А	30	--
31	--	32	А
33	А	34	А
35	А	36	А
37	А	38	А
39	А	40	А
41	А	42	А
43	А	44	А
45	А	46	А
47	А	48	А
49	А	50	А
51	А	52	А
53	А	54	А
55	А	56	А
57	А	58	А
59	А	60	А
61	А	62	А
63	А	64	А
65	А	66	А
67	А	68	А
69	А	70	С
71	А	72	А
73	А	74	А
75	А	76	А
77	А	96	А

97	A	98	A
99	A		

Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано и проиллюстрировано на его предпочтительных вариантах осуществления, квалифицированным специалистам в данной области будет понятно, что могут быть внесены различные изменения в форме и деталях без выхода за рамки сути и объема настоящего изобретения, описанного в Формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A представляет собой необязательно замещенный гетероарил;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R₁ и R₂ каждый независимо выбраны из группы, состоящей из следующих:

- 1) Галоген;
- 2) -CN;
- 3) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкил;
- 4) Необязательно замещенный -C₂-C₈ алкенил;
- 5) Необязательно замещенный -C₂-C₈ алкинил; и
- 6) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкоксил;

R₃ выбран из группы, состоящей из следующих:

- 1) Атом водорода;
- 2) Галоген;
- 3) -CN;
- 4) -NR₆R₇;
- 5) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкил;
- 6) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкоксил;
- 7) Необязательно замещенный -C₂-C₈ алкенил;
- 8) Необязательно замещенный -C₂-C₈ алкинил;
- 9) Необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкил;
- 10) Необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкенил;
- 11) Необязательно замещенный 3-8-членный гетероцикл;
- 12) Необязательно замещенный арил; и
- 13) Необязательно замещенный гетероарил;

где R₆ и R₇ каждый независимо выбраны из группы, состоящей из следующих:

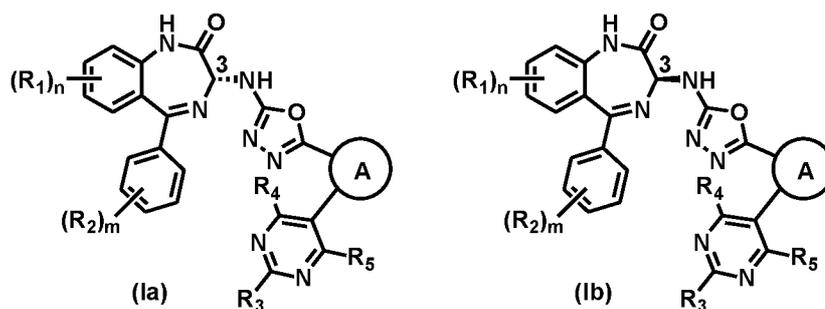
- 1) Атом водорода;
- 2) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкил;
- 3) Необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкил;
- 4) Необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкенил;
- 5) Необязательно замещенный 3-8-членный гетероцикл;
- 6) Необязательно замещенный арил; и
- 7) Необязательно замещенный гетероарил;

альтернативно, R₆ и R₇ объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклического кольца;

и R₄ и R₅ каждый независимо выбраны из группы, состоящей из следующих:

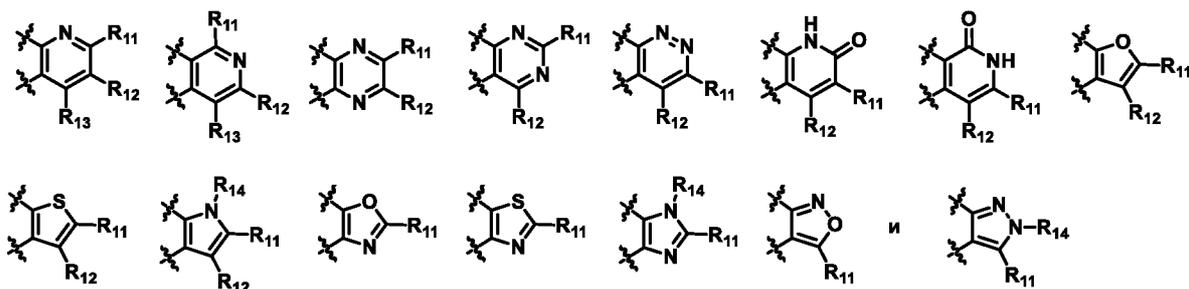
- 1) Атом водорода;
- 2) Галоген;
- 3) -CN;
- 4) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкил;
- 5) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкоксил;
- 6) Необязательно замещенный -C₂-C₈ алкенил;
- 7) Необязательно замещенный -C₂-C₈ алкинил;
- 8) Необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкил;
- 9) Необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкенил; и
- 10) Необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклический.

2. Соединение по п. 1, выбранное из (Ia) и (Ib):



где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n, m и A имеют значения, указанные в п. 1.

3. Соединение по п. 1, где A выбран из группы, состоящей из:



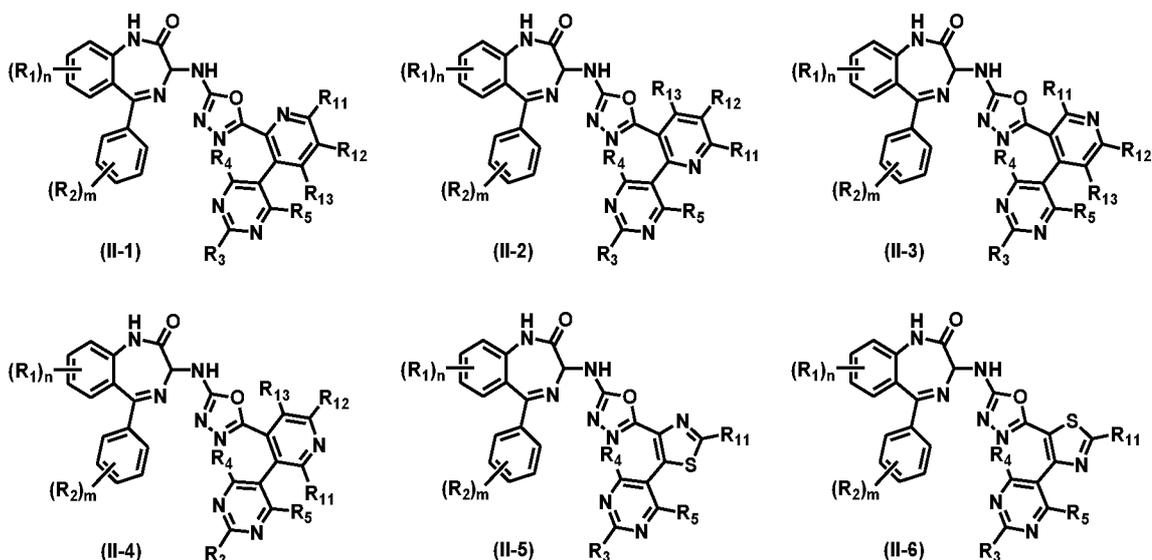
где одна из обозначенных валентностей представляет собой точку присоединения к 1,3,4-оксадиазольному кольцу, а другая представляет собой точку присоединения к пиримидиновому кольцу; R_{11} , R_{12} и R_{13} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из следующих:

- 1) Атом водорода;
- 2) Галоген;
- 3) $-\text{NO}_2$;
- 4) $-\text{NR}_6\text{R}_7$;
- 5) $-\text{CN}$;
- 6) Необязательно замещенный $-\text{C}_1-\text{C}_8$ алкил;
- 7) Необязательно замещенный $-\text{C}_1-\text{C}_8$ алкоксил;
- 8) Необязательно замещенный $-\text{C}_2-\text{C}_8$ алкенил;
- 9) Необязательно замещенный $-\text{C}_2-\text{C}_8$ алкинил;
- 10) Необязательно замещенный $-\text{C}_3-\text{C}_8$ циклоалкил;
- 11) Необязательно замещенный $-\text{C}_3-\text{C}_8$ циклоалкенил;
- 12) Необязательно замещенный 3-8-членный гетероцикл;
- 13) Необязательно замещенный арил; и
- 14) Необязательно замещенный гетероарил; и

R_{14} выбран из группы, состоящей из следующих:

- 1) Атом водорода;
- 2) Необязательно замещенный $-\text{C}_1-\text{C}_8$ алкил;
- 3) Необязательно замещенный $-\text{C}_2-\text{C}_8$ алкенил;
- 4) Необязательно замещенный $-\text{C}_2-\text{C}_8$ алкинил;
- 5) Необязательно замещенный $-\text{C}_3-\text{C}_8$ циклоалкил;
- 6) Необязательно замещенный $-\text{C}_3-\text{C}_8$ циклоалкенил;
- 7) Необязательно замещенный 3-8-членный гетероцикл;
- 8) Необязательно замещенный арил; и
- 9) Необязательно замещенный гетероарил.

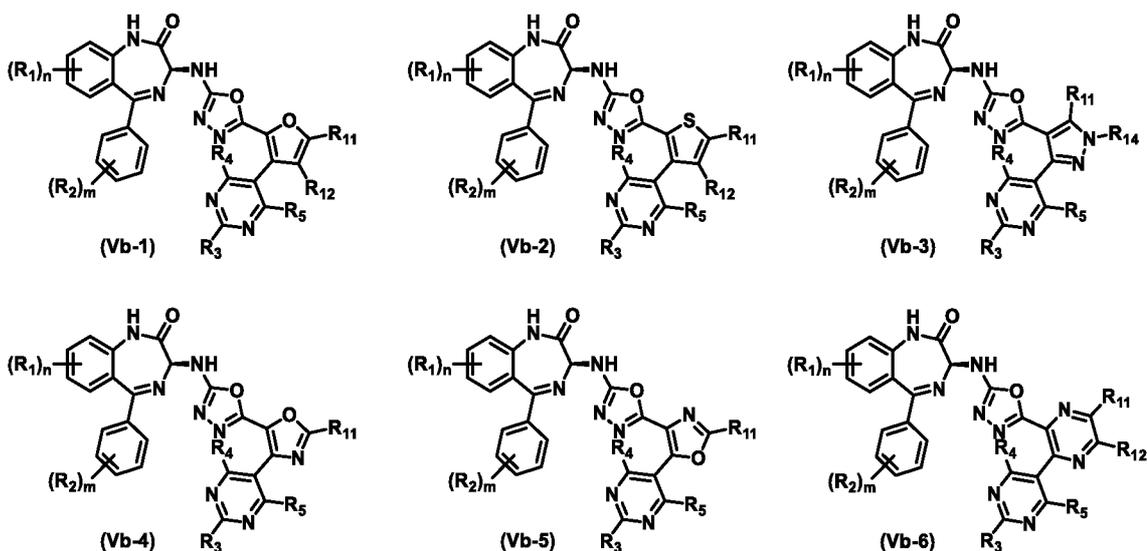
4. Соединение по п. 1, представленное одной из формул (II-1) ~ (II-6), или его фармацевтически приемлемая соль,



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n , m имеют значения, указанные в п. 1, и R_{11} , R_{12} и R_{13} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из следующих:

- 1) Атом водорода;
- 2) Галоген;
- 3) $-\text{NO}_2$;
- 4) $-\text{NR}_6\text{R}_7$;
- 5) $-\text{CN}$;
- 6) Необязательно замещенный $-\text{C}_1-\text{C}_8$ алкил;
- 7) Необязательно замещенный $-\text{C}_1-\text{C}_8$ алкоксил;
- 8) Необязательно замещенный $-\text{C}_2-\text{C}_8$ алкенил;
- 9) Необязательно замещенный $-\text{C}_2-\text{C}_8$ алкинил;
- 10) Необязательно замещенный $-\text{C}_3-\text{C}_8$ циклоалкил;
- 11) Необязательно замещенный $-\text{C}_3-\text{C}_8$ циклоалкенил;
- 12) Необязательно замещенный 3-8-членный гетероцикл;
- 13) Необязательно замещенный арил; и
- 14) Необязательно замещенный гетероарил.

5. Соединение по п. 1, представленное одной из формул **(Vb-1)** ~ **(Vb-6)**, или его фармацевтически приемлемая соль,



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n и m имеют значения, указанные в п. 1, и R_{11} и R_{12} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из следующих:

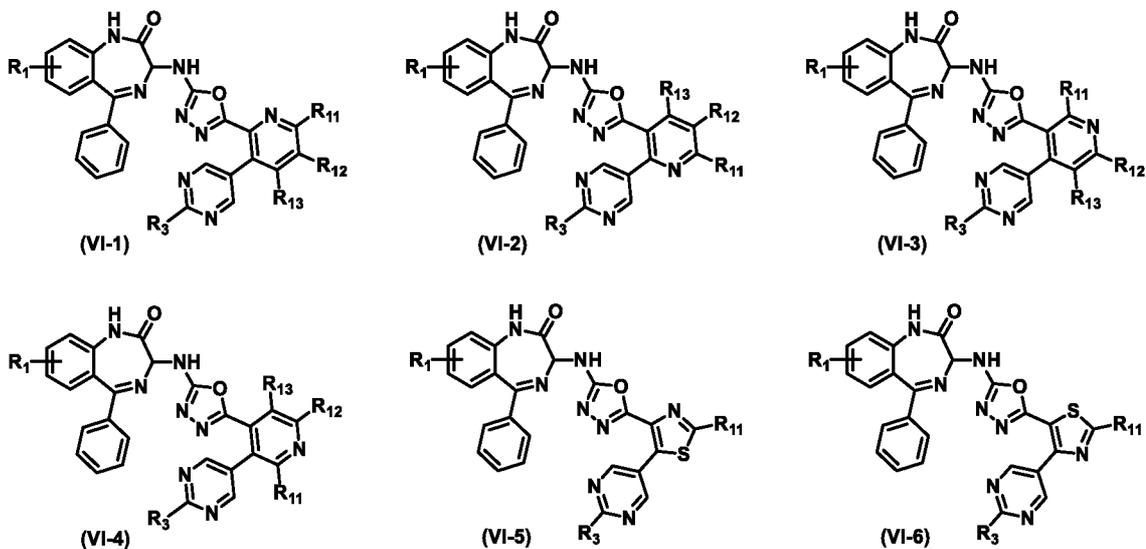
- 1) Атом водорода;
- 2) Галоген;
- 3) $-\text{NO}_2$;
- 4) $-\text{NR}_6\text{R}_7$;
- 5) $-\text{CN}$;
- 6) Необязательно замещенный $-\text{C}_1-\text{C}_8$ алкил;
- 7) Необязательно замещенный $-\text{C}_1-\text{C}_8$ алкоксил;
- 8) Необязательно замещенный $-\text{C}_2-\text{C}_8$ алкенил;
- 9) Необязательно замещенный $-\text{C}_2-\text{C}_8$ алкинил;
- 10) Необязательно замещенный $-\text{C}_3-\text{C}_8$ циклоалкил;
- 11) Необязательно замещенный $-\text{C}_3-\text{C}_8$ циклоалкенил;
- 12) Необязательно замещенный 3-8-членный гетероцикл;
- 13) Необязательно замещенный арил; и
- 14) Необязательно замещенный гетероарил;

и R_{14} выбран из группы, состоящей из следующих:

- 1) Атом водорода;
- 2) Необязательно замещенный $-\text{C}_1-\text{C}_8$ алкил;
- 3) Необязательно замещенный $-\text{C}_2-\text{C}_8$ алкенил;
- 4) Необязательно замещенный $-\text{C}_2-\text{C}_8$ алкинил;
- 5) Необязательно замещенный $-\text{C}_3-\text{C}_8$ циклоалкил;
- 6) Необязательно замещенный $-\text{C}_3-\text{C}_8$ циклоалкенил;
- 7) Необязательно замещенный 3-8-членный гетероцикл;
- 8) Необязательно замещенный арил; и

9) Необязательно замещенный гетероарил.

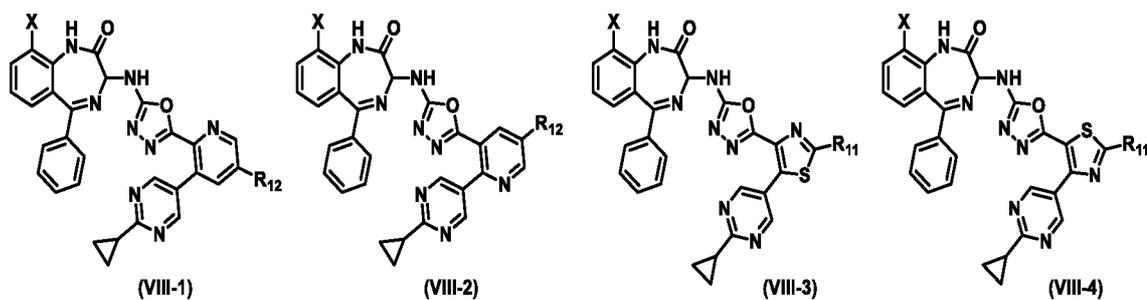
6. Соединение по п. 1, представленное одной из формул (VI-1) ~ (VI-6), или его фармацевтически приемлемая соль,



где R_1 и R_3 , имеют значения, указанные в п. 1, и R_{11} , R_{12} и R_{13} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из следующих:

- 1) Атом водорода;
- 2) Галоген;
- 3) $-\text{NO}_2$;
- 4) $-\text{NR}_6\text{R}_7$;
- 5) $-\text{CN}$;
- 6) Необязательно замещенный $-\text{C}_1-\text{C}_8$ алкил;
- 7) Необязательно замещенный $-\text{C}_1-\text{C}_8$ алкоксил;
- 8) Необязательно замещенный $-\text{C}_2-\text{C}_8$ алкенил;
- 9) Необязательно замещенный $-\text{C}_2-\text{C}_8$ алкинил;
- 10) Необязательно замещенный $-\text{C}_3-\text{C}_8$ циклоалкил;
- 11) Необязательно замещенный $-\text{C}_3-\text{C}_8$ циклоалкенил;
- 12) Необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклил;
- 13) Необязательно замещенный арил; и
- 14) Необязательно замещенный гетероарил.

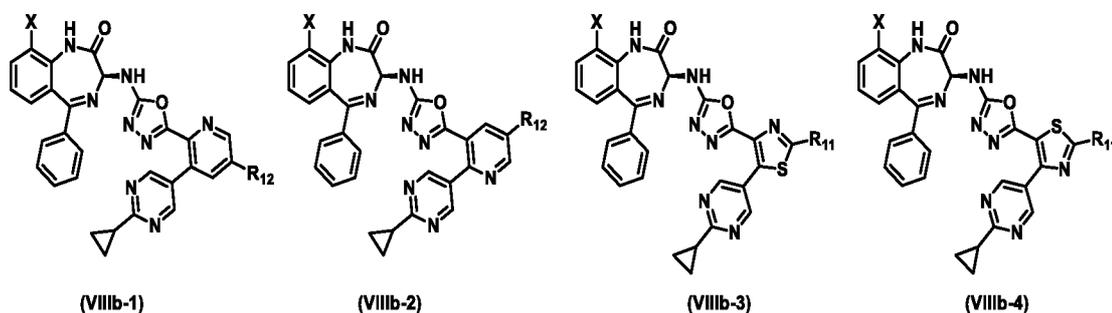
7. Соединение по п. 1, представленное одной из формул (VIII-1) ~ (VIII-4), или его фармацевтически приемлемая соль,



где X представляет собой H или R₁; R₁ и R₃ имеют значения, указанные в п. 1, и R₁₁ и R₁₂ каждый независимо выбраны из группы, состоящей из следующих:

- 1) Атом водорода;
- 2) Галоген;
- 3) -NO₂;
- 4) -NR₆R₇;
- 5) -CN;
- 6) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкил;
- 7) Необязательно замещенный -C₁-C₈ алкоксил;
- 8) Необязательно замещенный -C₂-C₈ алкенил;
- 9) Необязательно замещенный -C₂-C₈ алкинил;
- 10) Необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкил;
- 11) Необязательно замещенный -C₃-C₈ циклоалкенил;
- 12) Необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклил;
- 13) Необязательно замещенный арил; и
- 14) Необязательно замещенный гетероарил.

8. Соединение по п. 1, представленное одной из формул (VIIIb-1) ~ (VIIIb-4), или его фармацевтически приемлемая соль,

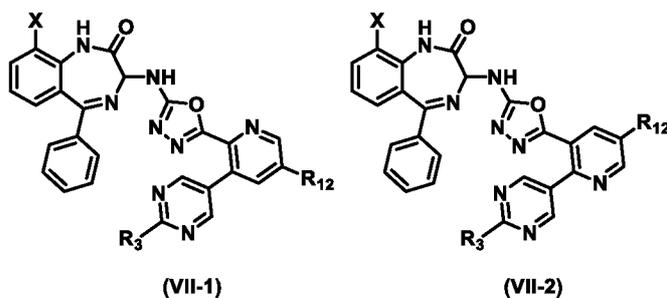


где X представляет собой H или R₁; R₁ и R₃ имеют значения, указанные в п. 1, R₁₁ и R₁₂ каждый независимо выбраны из группы, состоящей из следующих:

- 1) Атом водорода;
- 2) Галоген;
- 3) -NO₂;

- 4) $-NR_6R_7$;
- 5) $-CN$;
- 6) Необязательно замещенный $-C_1-C_8$ алкил;
- 7) Необязательно замещенный $-C_1-C_8$ алкоксил;
- 8) Необязательно замещенный $-C_2-C_8$ алкенил;
- 9) Необязательно замещенный $-C_2-C_8$ алкинил;
- 10) Необязательно замещенный $-C_3-C_8$ циклоалкил;
- 11) Необязательно замещенный $-C_3-C_8$ циклоалкенил;
- 12) Необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклил;
- 13) Необязательно замещенный арил; и
- 14) Необязательно замещенный гетероарил.

9. Соединение по п. 1, выбранное из соединений, имеющих формулу (VII-1) или (VII-2), или его фармацевтически приемлемая соль:



где X, R₃ и R₁₂ для каждого соединения указаны ниже в таблице,

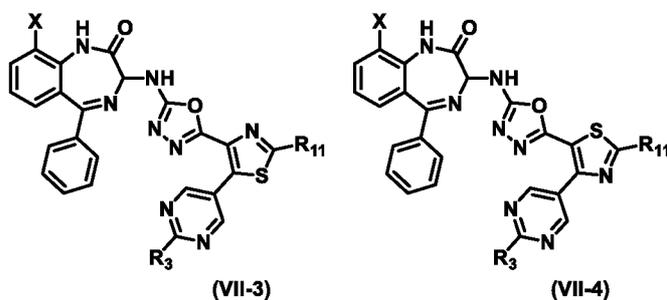
Номер	X	R ₃	R ₁₂
1-1	H	Метил	Метил
1-2	H	Метил	Этил
1-3	H	Метил	Изопропил
1-4	H	Метил	Пропил
1-5	H	Метил	Винил
1-6	H	Метил	Аллил
1-7	H	Метил	CF ₃
1-8	H	Метил	CHF ₂
1-9	H	Метил	CN
1-10	H	Метил	
1-11	H	Метил	
1-12	H	Метил	
1-13	H	Метил	
1-14	H	Метил	
1-15	H	Метил	

1-16	H	Метил	
1-17	H	Этил	Метил
1-18	H	Этил	Этил
1-19	H	Этил	Изопропил
1-20	H	Этил	Пропил
1-21	H	Этил	Винил
1-22	H	Этил	Аллил
1-23	H	Этил	CF ₃
1-24	H	Этил	CHF ₂
1-25	H	Этил	CN
1-26	H	Этил	
1-27	H	Этил	
1-28	H	Этил	
1-29	H	Этил	
1-30	H	Этил	
1-31	H	Этил	
1-32	H	Этил	
1-33	H		Метил
1-34	H		Этил
1-35	H		Изопропил
1-36	H		Пропил
1-37	H		Винил
1-38	H		Аллил
1-39	H		CF ₃
1-40	H		CHF ₂
1-41	H		CN
1-42	H		
1-43	H		
1-44	H		
1-45	H		
1-46	H		
1-47	H		

1-48	H		
1-49	F	Метил	Метил
1-50	F	Метил	Этил
1-51	F	Метил	Изопропил
1-52	F	Метил	Пропил
1-53	F	Метил	Винил
1-54	F	Метил	Аллил
1-55	F	Метил	CF ₃
1-56	F	Метил	CHF ₂
1-57	F	Метил	CN
1-58	F	Метил	
1-59	F	Метил	
1-60	F	Метил	
1-61	F	Метил	
1-62	F	Метил	
1-63	F	Метил	
1-64	F	Метил	
1-65	F	Этил	Метил
1-66	F	Этил	Этил
1-67	F	Этил	Изопропил
1-68	F	Этил	Пропил
1-69	F	Этил	Винил
1-70	F	Этил	Аллил
1-71	F	Этил	CF ₃
1-72	F	Этил	CHF ₂
1-73	F	Этил	CN
1-74	F	Этил	
1-75	F	Этил	
1-76	F	Этил	
1-77	F	Этил	
1-78	F	Этил	
1-79	F	Этил	
1-80	F	Этил	
1-81	F		Метил
1-82	F		Этил
1-83	F		Изопропил

1-84	F		Пропил
1-85	F		Винил
1-86	F		Аллил
1-87	F		CF ₃
1-88	F		CHF ₂
1-89	F		CN
1-90	F		
1-91	F		
1-92	F		
1-93	F		
1-94	F		
1-95	F		
1-96	F		

10. Соединение по п. 1, выбранное из соединений, имеющих формулу (VII-3) или (VII-4), или его фармацевтически приемлемая соль:



где X, R₃ и R₁₁ для каждого соединения указаны ниже в таблице,

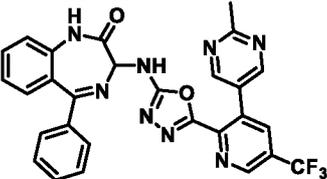
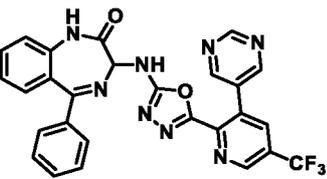
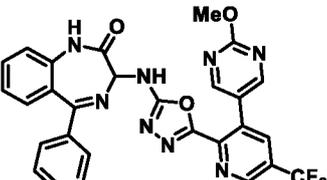
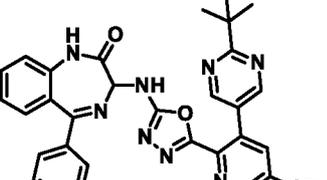
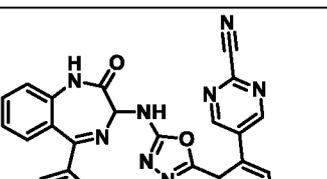
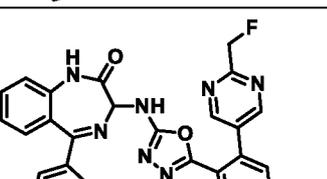
Номер	X	R ₃	R ₁₁
2-1	H	Метил	Метил
2-2	H	Метил	Этил
2-3	H	Метил	Изопропил
2-4	H	Метил	Бутил
2-5	H	Метил	трет-бутил
2-6	H	Метил	Пропил
2-7	H	Метил	Бензил
2-8	H	Метил	Винил
2-9	H	Метил	Аллил
2-10	H	Метил	CF ₃
2-11	H	Метил	

2-12	H	Метил	
2-13	H	Метил	
2-14	H	Метил	
2-15	H	Метил	
2-16	H	Метил	
2-17	H	Этил	Метил
2-18	H	Этил	Этил
2-19	H	Этил	Изопропил
2-20	H	Этил	Бутил
2-21	H	Этил	трет-бутил
2-22	H	Этил	Пропил
2-23	H	Этил	Бензил
2-24	H	Этил	Винил
2-25	H	Этил	Аллил
2-26	H	Этил	CF ₃
2-27	H	Этил	
2-28	H	Этил	
2-29	H	Этил	
2-30	H	Этил	
2-31	H	Этил	
2-32	H	Этил	
2-33	H		Метил
2-34	H		Этил
2-35	H		Изопропил
2-36	H		Бутил
2-37	H		трет-бутил
2-38	H		Пропил
2-39	H		Бензил
2-40	H		Винил
2-41	H		Аллил
2-42	H		CF ₃
2-43	H		
2-44	H		

2-45	H		
2-46	H		
2-47	H		
2-48	H		
2-49	F	Метил	Метил
2-50	F	Метил	Этил
2-51	F	Метил	Изопропил
2-52	F	Метил	Бутил
2-53	F	Метил	трет-бутил
2-54	F	Метил	Пропил
2-55	F	Метил	Бензил
2-56	F	Метил	Винил
2-57	F	Метил	Аллил
2-58	F	Метил	CF ₃
2-59	F	Метил	
2-60	F	Метил	
2-61	F	Метил	
2-62	F	Метил	
2-63	F	Метил	
2-64	F	Метил	
2-65	F	Этил	Метил
2-66	F	Этил	Этил
2-67	F	Этил	Изопропил
2-68	F	Этил	Бутил
2-69	F	Этил	трет-бутил
2-70	F	Этил	Пропил
2-71	F	Этил	Бензил
2-77	F	Этил	Винил
2-73	F	Этил	Аллил
2-74	F	Этил	CF ₃
2-75	F	Этил	
2-76	F	Этил	
2-77	F	Этил	
2-78	F	Этил	
2-79	F	Этил	
2-80	F	Этил	
2-81	F		Метил

2-82	F		Этил
2-83	F		Изопропил
2-84	F		Бутил
2-85	F		трет-бутил
2-86	F		Пропил
2-87	F		Бензил
2-88	F		Винил
2-89	F		Аллил
2-90	F		CF ₃
2-91	F		
2-92	F		
2-93	F		
2-94	F		
2-95	F		
2-96	F		

11. Соединение, выбранное из перечисленных ниже соединений, или его фармацевтически приемлемая соль:

Соединение	Структура	Соединение	Структура
1		2	
3		4	
5		6	

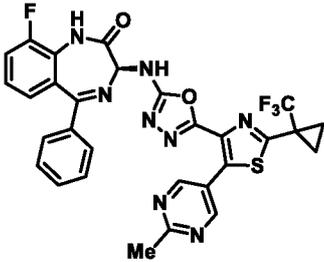
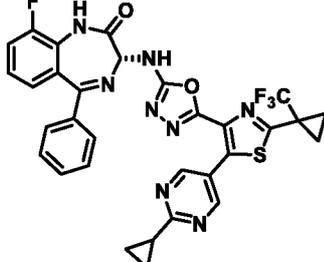
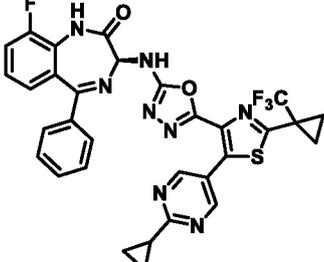
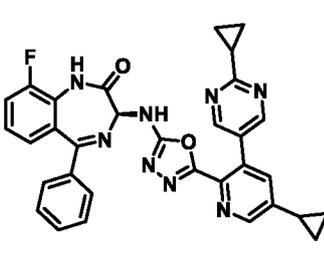
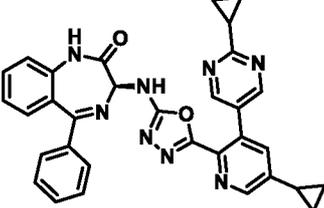
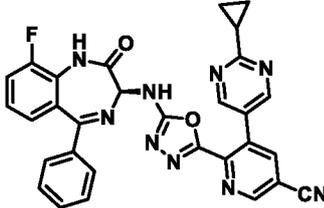
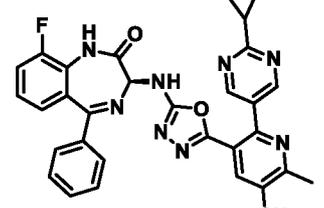
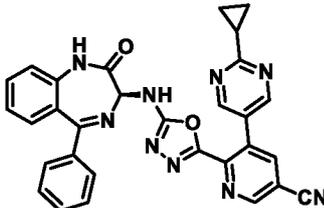
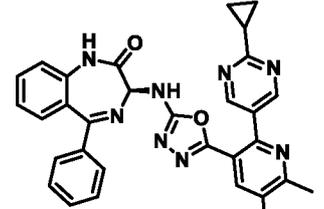
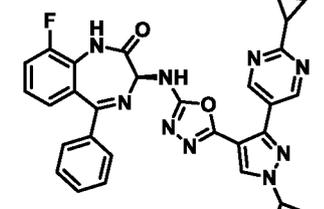
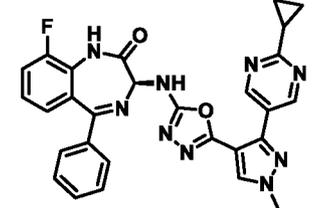
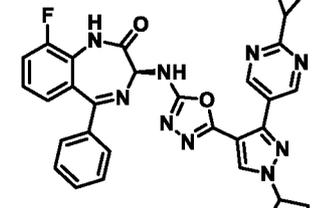
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

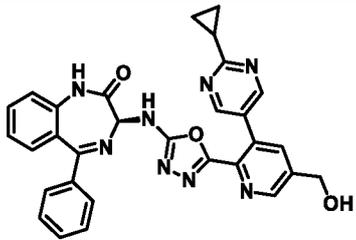
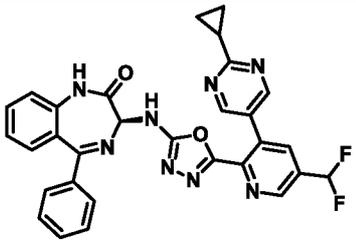
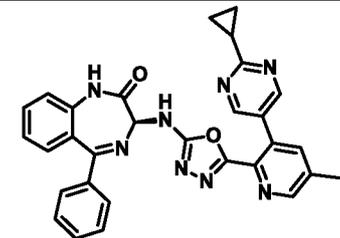
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	

85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

97		98	
99			

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 11 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

13. Способ лечения или предотвращения инфекции РСВ у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или комбинации соединений по любому из пп. 1 - 11.

14. Способ по п. 13, дополнительно включающий введение субъекту по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства.

15. Способ по п. 14, где указанное по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой стероидное противовоспалительное соединение.

16. Способ по п. 13, где субъект дополнительно нуждается в лечении гриппа, дополнительно включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества противогриппозного соединения.

17. Способ по п. 14, где соединение и указанное по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство входят в состав одного препарата.

18. Способ по п. 14, где соединение и указанное по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство вводятся совместно.

19. Способ по п. 14, где указанное по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство вводят в более низкой дозировке или с меньшей частотой, чем требуется при введении отдельно для профилактического лечения РСВ инфекции у субъекта, нуждающегося в этом.