



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 110093

(13) C2

(51) МПК

C07H 19/24 (2006.01)

A61K 31/7064 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

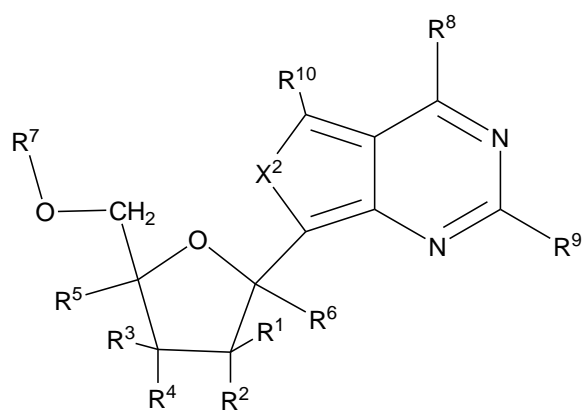
(21) Номер заявки:	а 2011 10568	(72) Винахідник(и):	Батлер Томас (US), Чо Езоп (US), Кім Чоунг У. (US), Ксу Джі (US)
(22) Дата подання заявки:	09.02.2010	(73) Власник(и):	ГІЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.11.2015	(74) Представник:	Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/151,248	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	PATIL, SHIRISH A. ET AL: "Synthesis of some new thieno[3,4-d]pyrimidines and their C- nucleosides" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, 30(2), 509-15 CODEN: JHTCAD; ISSN: 0022-152X, 1993 HAMANN, M. ET AL.: "Synthesis and antiviral evaluation of 7,9-dideaza-8-thiapurine C- nucleoside derivatives" COLLECTION SYMPOSIUM SERIES, vol. 10, 2008, pages 347-349 BUTORA ET AL: "Synthesis and HCV inhibitory properties of 9-deaza- and 7,9- dideaza-7-oxa-2'-C-methyladenosine" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB LNKD- DOI:10.1016/J.BMC.2007.05.020, vol. 15, no. 15, 8 June 2007 (2007-06-08), pages 5219- 5229 WO2010036407 A2, 01.04.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10.02.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.12.2011, Бюл.№ 23		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.11.2015, Бюл.№ 22		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2010/023586, 09.02.2010		

(54) КАРБАНУКЛЕОЗИДНІ АНАЛОГИ ДЛЯ ПРОТИВІРУСНОГО ЛІКУВАННЯ

(57) Реферат:

Запропоновані тієно[3,4-d]піримідин-7-іл- та фуоро[3,4-d]піримідин-7-ілрибозиди, фосфати рибозидів та їх проліки, а також проміжні сполуки та способи одержання. Запропоновані сполуки, композиції та способи придатні для лікування вірусних інфекцій Flaviviridae.

UA 110093 C2



Даний винахід в цілому відноситься до сполук, що мають противірусну активність, більш конкретно, до нуклеозидів, що мають активність проти вірусних інфекцій *Flaviviridae*.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Віруси, що утворюють сімейство *Flaviviridae*, включають щонайменше три різних роди, включаючи пестивіруси, флавівіруси та гепацівіруси (Келішер із співавторами, Calisher, et al.), *J. Gen. Virol.*, 1993, 70, 37-43). Незважаючи на те, що пестивіруси викликають множинну захворювань у тварин, які роблять суттєвий вплив на економіку, зокрема, такі як вірус вірусної діареї великої рогатої худоби (BVDV), вірус класичної свинячої чуми (ВКСЧ, чума свиней) та прикордонна хвороба овець (ПХО), роль цих вірусів у захворюваннях у людей охарактеризована меншою мірою (Менніг із співавторами, (Moennig, V.), et al., *Adv. Vir. Res.* 1992, 48, 53-98). Флавівіруси відповідають за серйозні захворювання у людей, такі як лихоманка денге та жовта лихоманка, у той час як гепацівіруси викликають у людини вірусні інфекції гепатиту С. Інші серйозні вірусні інфекції, що викликаються вірусами сімейства *Flaviviridae*, включають вірус Західного Нілу (WNV), вірус японського енцефаліту (JEV), вірус кліщового енцефаліту, вірус Кунджин, енцефаліт долини Муррей, енцефаліт Сент-Луїс, вірус омської геморагічної лихоманки та вірус Зика. У цілому, інфекції, викликувані вірусами сімейства *Flaviviridae*, є причиною значної смертності, захворюваності та економічних втрат по усьому світу. Отже, існує необхідність розробки ефективних способів лікування вірусних інфекцій *Flaviviridae*.

Вірус гепатиту С (ВГС) є головною причиною хронічних захворювань печінки в усьому світі (Н. Бойер із співавторами, (Boyer, N. et al.) *J Hepatol.* 32:98-112, 2000), тому дане противірусне дослідження в значному ступені сфокусоване на розробці вдосконалених способів лікування хронічних інфекцій ВГС у людей (А.М. Ди Бесельє та Б.Р. Бекон (Di Besceglie, A.M. and Bacon, B. R.), *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999); К.П. Гордон із співавторами (Gordon, C. P., et al.), *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1-20; Д. Марадпур із співавторами (Maradpour, D.; et al.), *Nat. Rev. Micro.* 2007, 5(6), 453-463). Ряд способів лікування ВГС представлений в огляді Бімока зі співавторами (Bymock et al.) в *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11:2; 79-95 (2000).

РНК-залежна РНК полімераза (RdRp) є однією з найбільш вивчених мішеней для розробки нових терапевтичних агентів проти ВГС. NS5B-полімераза є мішенню для інгібіторів у ранніх клінічних дослідженнях на людях (Дж. Сомадоссі (Sommadosi, J.), WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1). Зазначені ферменти докладно охарактеризовані на біохімічному та структурному рівні шляхом скринінгових досліджень для визначення селективних інгібіторів (Е. Де Клер (De Clercq, E.) (2001) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297:1-10; Е. Де Клер (De Clercq, E.) (2001) *J. Clin. Virol.* 22:73-89). Біохімічні мішені, такі як NS5B, важливі для розробки терапії ВГС, так як ВГС не реплікується в лабораторних умовах, та існують труднощі в розробці клітинних досліджень та доклінічних систем на тваринах.

У цей час існує, головним чином, дві противірусних сполуки - рибавірин, що є аналогом нуклеозиду, та інтерферон-альфа (α) (ІФН), які застосовують для лікування хронічних інфекцій ВГС у людини. Рибавірин окремо не ефективний для зниження вмісту вірусної РНК, має значну токсичність і, як відомо, викликає анемію. Повідомлялося, що комбінація ІФН та рибавірину є ефективною для контролю хронічного гепатиту С (Л.Дж. Скотт із співавторами, (Scott, L. J., et al.) *Drugs* 2002, 62, 507-556), але менш ніж у половини пацієнтів, яким проводили зазначене лікування, спостерігалось постійне поліпшення. Інші заявки на патенти, у яких описане застосування аналогів нуклеозидів для лікування вірусу гепатиту С, включають WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920, WO 02/18404, WO 04/046331, WO2008/089105 та WO2008/141079, але додаткові способи лікування інфекцій ВГС дотепер не були доступні пацієнтам.

Проведення вірусологічного лікування пацієнтів із хронічними інфекціями ВГС утруднене внаслідок дуже великої кількості вірусів, що продукуються щодня у пацієнтів із хронічною інфекцією, та високої спонтанної мутабельності вірусу ВГС (Нойманн із співавторами (Neumann, et al.), *Science* 1998, 282, 103-7; Фукімото із співавторами (Fukimoto, et al.), *Hepatology*, 1996, 24, 1351-4; Домінго із співавторами (Domingo, et al.), *Gene*, 1985, 40, 1-8; Мартелл із співавторами (Martell, et al.), *J. Virol.* 1992, 66, 3225-9). Було показано, що експериментальні противірусні нуклеозидні аналоги викликають появу стійких мутацій вірусу ВГС як *in vivo*, так та *in vitro* (Мігліяччо із співавторами (Migliaccio, et al.), *J. Biol. Chem.* 2003, 926; Керролл із співавторами (Carroll, et al.), *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2009, 926; А.Б. Браун (Brown, A. B.), *Expert Opin. Investig. Drugs* 2009, 18, 709-725). Отже, терміново потрібні лікарські засоби, що мають поліпшені противірусні властивості, зокрема, підвищену активність проти резистентних штамів вірусу; поліпшену пероральну біодоступність; знижені небажані побічні ефекти та більш

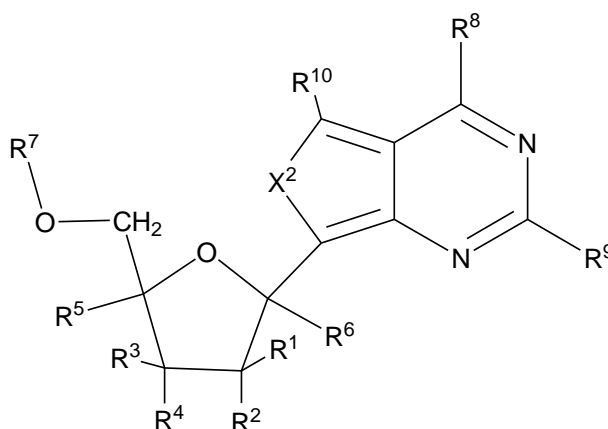
тривалий ефективний період напіввиведення in vivo (Р. Де Франческо із співавторами (De Francesco, R. et al.) (2003) Antiviral Research 58:1-16).

Були описані деякі 7-рибозилтієно[3,4-d]піримідини (Москоу із співавторами (Moscow, et al.); International Journal of Cancer 1997, 72, р 184-190; Відтер із співавторами (Otter, et al.), Nucleosides & Nucleotides 1996, р 793-807; Патил із співавторами (Patil, et al.), J. Heterocyclic Chemistry 1993, р 509-515; Патил із співавторами (Patil, et al.), Nucleosides & Nucleotides 1990, р 937-956; Рао із співавторами (Rao, et al.); Tetrahedron Letters 1988, р 3537-3540; Хаманн із співавторами (Hamann, et al.), Collection Symposium Series 2008, 10, р 347-349; Хаманн із співавторами (Hamann, et al.), Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, р 2321-2326), однак відсутні відомості про те, що зазначені сполуки підходять для лікування вірусних інфекцій Flaviviridae.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

В даному винаході запропоновані сполуки, що пригнічують віруси сімейства Flaviviridae. Даний винахід також включає сполуки, які інгібують полімерази вірусних нуклеїнових кислот, зокрема, РНК-залежні РНК полімерази ВГС (RdRp), але не полімерази нуклеїнових кислот клітини. Отже, сполуки відповідно до даного винаходу підходять для лікування інфекцій Flaviviridae у людей та інших тварин.

Згідно з одним з аспектів в даному винаході запропонована Сполуку Формули I:



Формула I

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір;

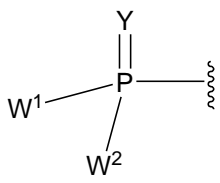
де:

кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 або R^6 незалежно являє собою H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_2-C_8) заміщений алкініл або арил (C_1-C_8) алкіл, або будь-які два з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 або R^6 , розташовані на сусідніх атомах вуглецю, разом являють собою $-O(CO)O-$;

кожен з n незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

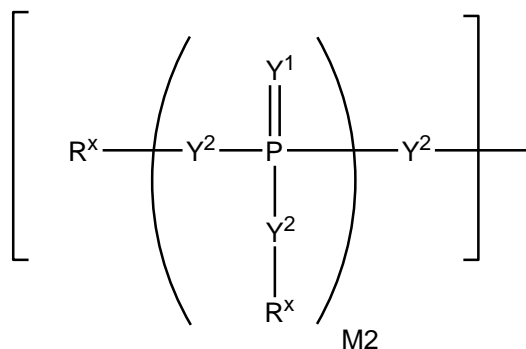
кожен з R^a незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ або $-SO_2N(R^{11})_2$;

R^7 являє собою H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2N(R^{11})_2$ або



кожен з Y або Y^1 незалежно являє собою O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$ або $N-NR_2$;

W^1 та W^2 , взяті разом, являють собою $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; або один з W^1 або W^2 разом з R^3 або R^4 являє собою $-Y^3-$, а інший з W^1 або W^2 відповідає Формулі Ia; або кожен з W^1 та W^2 незалежно являє собою групу Формули Ia:

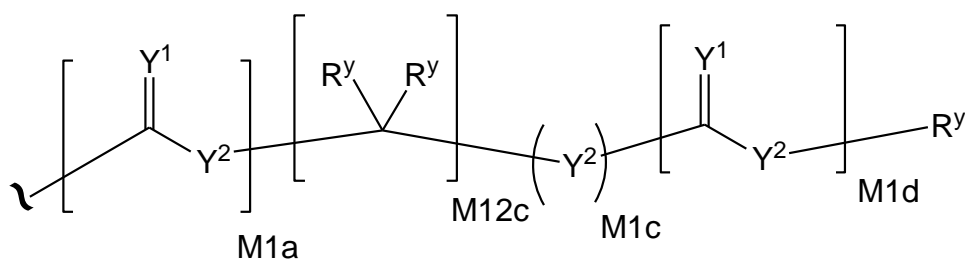


Формула Ia

де:

- 5 кожен з Y^2 незалежно являє собою зв'язок, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, $S(O)$ або $S(O)_2$;
 кожен з Y^3 незалежно являє собою O, S або NR;
 M2 дорівнює 0, 1 або 2;
 кожен з R^x незалежно являє собою R^y або відповідає Формулі:

10

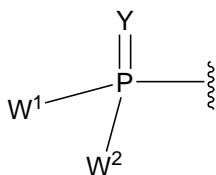


де:

- кожен з M1a, M1c та M1d незалежно дорівнює 0 або 1;
 15 M12c дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12;
 кожен з R^y незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$ або W^3 ; або два R^y ,
 20 розташовані на одному атомі вуглецю, взяті разом, утворюють карбоциклічне кільце, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю;
 кожен з R незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_2-C_8) заміщений алкініл, C_6-C_{20} арил, C_6-C_{20} заміщений арил, C_2-C_{20} гетероцикліл або C_2-C_{20} заміщений гетероцикліл;
 25 W^3 являє собою W^4 або W^5 ; W^4 являє собою R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$ або $-SO_2W^5$; а W^5 являє собою карбоцикл або гетероцикл, причому W^5 незалежно заміщений 0-3 групами R^y ;
 кожен з X^2 незалежно являє собою O, S, $S(O)$ або $S(O)_2$;
 кожен з R^8 , R^9 або R^{10} незалежно являє собою H, галоген, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$,
 30 N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN,
 $CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} або SR^{11} ;
 кожен з R^{11} або R^{12} незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкіл, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкіл або арил (C_1-C_8) алкіл; або R^{11} та R^{12} разом з атомом азоту,
 35 до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому будь-який атом вуглецю у зазначеному кільці може бути замінений на -O-, -S- або $-NR^a$; та
 де кожен (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл або арил (C_1-C_8) алкіл у кожному з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} або R^{12} незалежно необов'язково заміщений одним або більш галогенами, гідрокси, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ або OR^a ; та при цьому один або більш нетермінальних атомів вуглецю у кожному із зазначених (C_1-C_8) алкілів можуть бути замінені на -O-, -S- або $-NR^a$;
 40 за умови, що у випадку якщо X^2 являє собою S, кожен з R^9 та R^{10} являє собою H, а R^8 являє собою NH_2 , OH, SH або SCH_3 , то щонайменше один з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 або R^6 являє собою

$N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_2-C_8) заміщений алкініл або арил (C_1-C_8) алкіл, або R^7 являє собою $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2N(R^{11})_2$ або

5



Згідно з іншим аспектом даний винахід включає сполуки Формули I та їх фармацевтично прийнятні солі, а також всі рацемати, енантіомери, діастереомери, таутомери, поліморфи, псевдополіморфи та аморфні форми зазначених сполук.

10

Згідно з іншим аспектом в даному винаході запропоновані нові сполуки Формули I, що мають активність проти інфекційних вірусів *Flaviviridae*. Не бажаючи бути зв'язаними теорією, сполуки відповідно до даного винаходу можуть інгібувати вірусну РНК-залежну РНК полімеразу та, таким чином, інгібувати реплікацію вірусу. Сполуки відповідно до даного винаходу підходять для лікування людей, інфікованих вірусом людини, таким як гепатит С.

15

Згідно з іншим аспектом у винаході запропонована фармацевтична композиція, що містить ефективну кількість сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі, у комбінації з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Згідно з іншим варіантом реалізації в даній заявці запропонована комбінація фармацевтичного агенту, що містить:

20

а) першу фармацевтичну композицію, що містить сполуку Формули I або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват або складний ефір; та

б) другу фармацевтичну композицію, що містить щонайменше один додатковий терапевтичний агент, вибраний з групи, що складається з інтерферонів, аналогів рибавіріну, інгібіторів NS3 протеази, інгібіторів NS5a, інгібіторів альфа-глюкозидази 1, гепатопротекторів, нуклеозидних інгібіторів ВГС та інших лікарських засобів для лікування ВГС.

25

Згідно з іншим варіантом реалізації в даній заявці запропонований спосіб інгібування полімерази ВГС, що включає взаємодію клітини, інфікованої ВГС, та ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятних солей, сольватів та/або складних ефірів.

30

Згідно з іншим варіантом реалізації в даній заявці запропонований спосіб інгібування полімерази ВГС, що включає взаємодію клітини, інфікованої ВГС, та ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятних солей, сольватів та/або складних ефірів; та щонайменше одного додаткового терапевтичного агенту.

Згідно з іншим варіантом реалізації в даній заявці запропонований спосіб лікування та/або профілактики захворювання, викликаного вірусною інфекцією, причому вірусна інфекція викликана вірусом, вибраним з групи, що складається з вірусу денге, вірусу жовтої лихоманки, вірусу Західного Нілу, вірусу японського енцефаліту, вірусу клещового енцефаліту, вірусу Кунджин, вірусу енцефаліту долини Муррей, вірусу енцефаліту Сент-Луїс, вірусу омської геморагічної лихоманки, вірусу вірусної діареї великої рогатої худоби, вірусу Зика та вірусу гепатиту С; шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту, який цього потребує.

40

Згідно з іншим варіантом реалізації в даній заявці запропонований спосіб лікування ВГС у пацієнта, що включає введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або складного ефіру.

45

Згідно з іншим варіантом реалізації в даній заявці запропонований спосіб лікування ВГС у пацієнта, що включає введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I; або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або складного ефіру; та щонайменше одного додаткового терапевтичного агенту.

Згідно з іншим аспектом у винаході запропонований спосіб лікування або профілактики симптомів або проявів інфекції ВГС у інфікованої тварини, який включає введення, тобто лікування, зазначеній тварині фармацевтичної комбінованої композиції, або складу, що містить ефективну кількість сполуки Формули I та другої сполуки, що має властивості, направлені проти ВГС.

50

Згідно з іншим аспектом у винаході також запропонований спосіб інгібування ВГС, що включає введення ссавцю, інфікованому ВГС, сполуки Формули I у кількості, ефективній для пригнічення росту зазначених клітин, інфікованих ВГС.

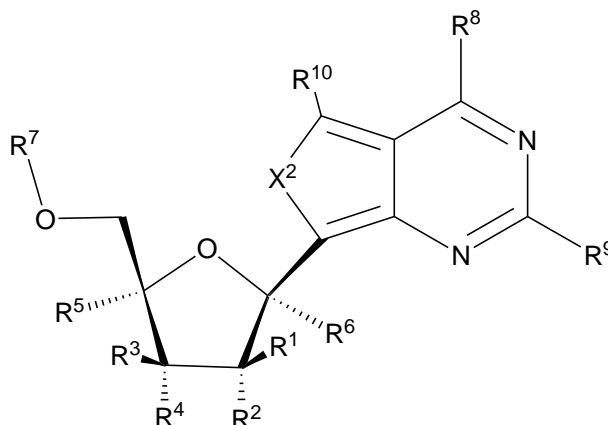
Згідно з іншим аспектом у винаході також запропоновані способи та нові проміжні сполуки, описані в заявці, які підходять для одержання сполук Формули I відповідно до даного винаходу.

Згідно з іншими аспектами запропоновані нові способи синтезу, аналізу, розділення, виділення, очищення, характеристики та дослідження сполук відповідно до даного винаходу.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ТИПОВИХ ВАРІАНТІВ РЕАЛІЗАЦІЇ

В даному розділі приведено детальний опис конкретних варіантів реалізації даного винаходу, приклади яких проілюстровані в представленому описі, структурах та формулах. Незважаючи на те, що винахід описано у зв'язку з перерахованими варіантами реалізації, слід розуміти, що зазначені варіанти реалізації не призначені для обмеження винаходу даними варіантами реалізації. Навпаки, винахід охоплює всі альтернативи, модифікації та еквіваленти, які можуть бути включені в обсяг даного винаходу.

Згідно з іншим аспектом сполуки Формули I представлені Формулою II:

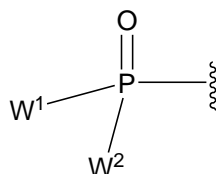


Формула II

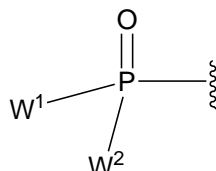
або фармацевтично прийнятною сіллю або складним ефіром зазначеної сполуки; де всі змінні визначені у Формулі I.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II, R¹ являє собою (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл або (C₂-C₈)алкініл. Згідно з іншим варіантом реалізації R¹ являє собою (C₁-C₈)алкіл. Згідно з іншим варіантом реалізації R¹ являє собою метил, етеніл або етиніл. Згідно з кращим варіантом реалізації R¹ являє собою метил. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації R¹ являє собою H.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II R² являє собою H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, галоген, (C₁-C₈)алкіл, (C₁-C₈)заміщений алкіл, (C₂-C₈)алкеніл, (C₂-C₈)заміщений алкеніл, (C₂-C₈)алкініл або (C₂-C₈)заміщений алкініл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R¹ являє собою H. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R¹ являє собою (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈) алкеніл або (C₂-C₈)алкініл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R¹ являє собою метил, етеніл або етиніл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R² являє собою H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a або галоген. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R² являє собою H, OH, NH₂, N₃, CN або галоген. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R² являє собою OR^a або галоген, а R¹ являє собою (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈) алкеніл або (C₂-C₈)алкініл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R² являє собою OR^a або F, а R¹ являє собою метил, етеніл або етиніл. Згідно з кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R² являє собою OH, а R¹ являє собою метил, етеніл або етиніл. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R² являє собою OR^a, а R¹ являє собою H. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R² являє собою OR^a, R¹ являє собою H, а щонайменше один з R³, R⁵ або R⁶ не є H. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R² являє собою F. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R² являє собою F, а R¹ являє собою метил, етеніл або етиніл. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R² являє собою OR^a, а R¹ являє собою метил. Згідно з особливо кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R² являє собою OH, а R¹ являє собою метил.



- Згідно з кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^7 являє собою H. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^7 являє собою $-C(=O)R^{11}$. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^7 являє собою $-C(=O)R^{11}$, причому R^{11} являє собою (C_1-C_8) алкіл. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^7 являє собою

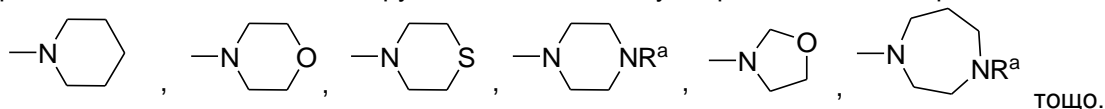


- Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II X^2 являє собою O або S. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації X^2 являє собою S. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^{10} являє собою H, галоген або CN. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^{10} являє собою H або F. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^{10} являє собою H. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації X^2 являє собою S, а R^{10} являє собою H, галоген або CN. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації X^2 являє собою S, а R^{10} являє собою H або F. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації X^2 являє собою S, а R^{10} являє собою H.

- Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II кожен R^8 або R^9 незалежно являє собою H, галоген, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} або SR^{11} . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації кожен R^8 або R^9 незалежно являє собою H, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} або SR^{11} . Згідно з кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації кожен R^8 або R^9 незалежно являє собою H, $NR^{11}R^{12}$, OR^{11} або SR^{11} , причому R^{11} та R^{12} являють собою H. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^8 являє собою NH_2 , а R^9 являє собою H. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^8 та R^9 являють собою NH_2 . Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^8 являє собою OH, а R^9 являє собою NH_2 .

- Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II R^{11} або R^{12} незалежно являють собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкіл, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкіл або арил (C_1-C_8) алкіл.

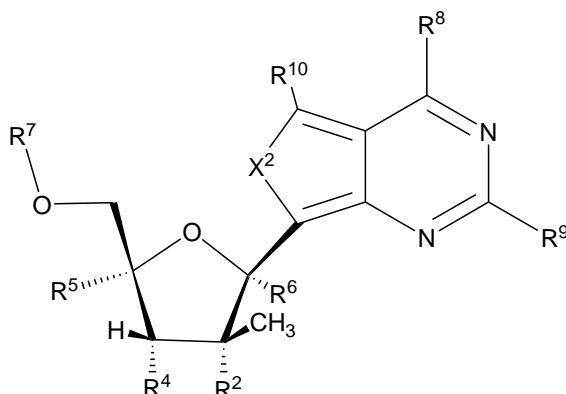
- Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, R^{11} та R^{12} разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому будь-який атом вуглецю зазначеного гетероциклічного кільця може бути замінений на $-O-$, $-S-$ або $-NR^a$. Отже, як приклад та не для обмеження, група $-NR^{11}R^{12}$ може бути представлена гетероциклами:



- Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^a , R^{11} або R^{12} незалежно являють собою (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл або арил (C_1-C_8) алкіл, причому зазначений (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл або арил (C_1-C_8) алкіл незалежно можливо заміщений одним або більш галогенами, гідрокси, CN , N_3 , $N(R^a)_2$ або OR^a . Отже, як приклад та не для обмеження, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} або R^{12} можуть являти собою фрагменти, такі як $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ тощо.

- Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^a , R^{11} або R^{12} являють собою (C_1-C_8) алкіл, причому один або більш нетермінальних атомів вуглецю у кожному із зазначених (C_1-C_8) алкілів можуть бути замінені на $-O-$, $-S-$ або $-NR^a$. Отже, як приклад та не для обмеження, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} або R^{12} можуть являти собою фрагменти, такі як $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$ тощо.

Згідно з іншим варіантом реалізації сполуки Формули I представлені Формулою III:



Формула III

5 або фармацевтично прийнятною сіллю або складним ефіром зазначеної сполуки;

де всі представлені змінні визначені у Формулі I.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули III R^2 являє собою H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл або (C_2-C_8) заміщений алкініл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^2 являє собою H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a або галоген. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^2 являє собою H, OH, NH_2 , N_3 , CN або галоген. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^2 являє собою OR^a або F. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^2 являє собою OH або F. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^2 являє собою F.

15 Згідно з одним з варіантів реалізації Формули III R^4 являє собою H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл. Згідно з кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^4 являє собою OR^a . Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^4 являє собою OR^a , а R^2 являє собою OR^a або F. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^4 являє собою OR^a , а R^2 являє собою F. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^4 та R^2 незалежно являють собою OR^a . Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації один з R^4 або R^2 являє собою OR^a , а інший з R^4 або R^2 являє собою OH. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації кожен з R^4 та R^2 являє собою OH.

20 Згідно з іншим варіантом реалізації Формули III R^4 та R^2 , взяті разом, являють собою – $O(CO)O-$.

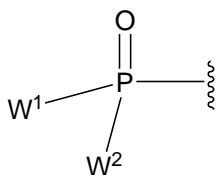
25 Згідно з одним з варіантів реалізації Формули III R^5 являє собою H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^5 являє собою H, N_3 , CN, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^5 являє собою H, N_3 , CN, метил, етеніл або етиніл, а R^4 являє собою OR^a . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^5 являє собою H або N_3 , R^4 являє собою OR^a , а R^2 являє собою F. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^5 являє собою H або N_3 , R^4 являє собою OR^a , а R^2 являє собою OR^a . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^5 являє собою H або N_3 , R^4 являє собою OR^a , а R^2 являє собою OR^a , а R^2 являє собою F. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^5 являє собою H, а R^2 та R^4 незалежно являють собою OR^a . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^5 являє собою H, а R^2 та R^4 являють собою OH. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^5 являє собою H, а R^2 та R^4 , взяті разом, являють собою $-O(CO)O-$.

30 Згідно з одним з варіантів реалізації Формули III R^6 являє собою H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою H. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою OR^a . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою CN. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою H, а R^4 являє собою OR^a . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою H, R^4 являє собою OR^a , а R^2 являє собою F. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою H, R^4 являє собою OR^a , а R^2 являє собою OR^a . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою OR^a , R^4 являє собою OR^a , а R^2 являє собою F. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою OR^a , а R^2 та R^4

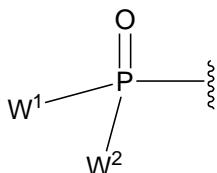
незалежно являють собою OR^a . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою OR^a , а R^2 та R^4 являють собою OH . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою OR^a , а R^2 та R^4 , взяті разом, являють собою $-O(CO)O-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою CN , R^4 являє собою OR^a , а R^2 являє собою F . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою CN , а R^2 та R^4 незалежно являють собою OR^a . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою CN , а R^2 та R^4 являють собою OH . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою CN , а R^2 та R^4 , взяті разом, являють собою $-O(CO)O-$.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули III R⁵ являє собою H, а R⁶ являє собою H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, галоген, (C₁–C₈)алкіл, (C₂–C₈)алкеніл або (C₂–C₈)алкініл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁶ являє собою H. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁶ являє собою OR^a. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁶ являє собою CN. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁶ являє собою H, а R⁴ являє собою OR^a. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁶ являє собою H, R⁴ являє собою OR^a, а R² являє собою F. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁶ являє собою H, R⁴ являє собою OR^a, а R² являє собою OR^a. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁶ являє собою OR^a, R⁴ являє собою OR^a, а R² являє собою F. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁶ являє собою OR^a, а R² та R⁴ незалежно являють собою OR^a. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁶ являє собою OR^a, а R² та R⁴ являють собою OH. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁶ являє собою OR^a, а R² та R⁴, взяті разом, являють собою –O(CO)O–. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁶ являє собою CN, R⁴ являє собою OR^a, а R² являє собою F. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁶ являє собою CN, а R² та R⁴ незалежно являють собою OR^a. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁶ являє собою CN, а R² та R⁴ являють собою OH. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁶ являє собою CN, а R² та R⁴, взяті разом, являють собою –O(CO)O–.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули III R⁷ являє собою H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)SR¹¹ або



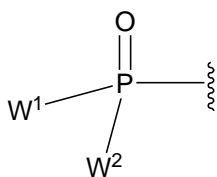
Згідно з кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁷ являє собою Н. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁷ являє собою -C(=O)R¹¹. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁷ являє собою -C(=O)R¹¹, причому R¹¹ являє собою (C₁-C₈)алкіл. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R⁷ являє собою



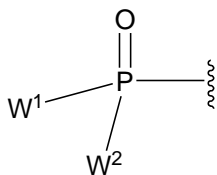
Згідно з одним з варіантів реалізації Формули III X^2 являє собою O або S. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації X^2 являє собою S. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^{10} являє собою H, галоген або CN. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^{10} являє собою H або F. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^{10} являє собою H. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації X^2 являє собою S, а R^{10} являє собою H, галоген або CN. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації X^2 являє собою S, а R^{10} являє собою H або F. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації X^2 являє собою S, а R^{10} являє собою H.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули III X^2 являє собою S, R^4 являє собою OR^a , R^5 являє собою H, а R^6 являє собою H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , галоген, (C_1-C_8) алкіл, $(C_2-$

C_8)алкеніл або (C_2-C_8) алкініл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою H. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою OR^a . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою CN. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою H, а R^2 являє собою F. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою H, а R^2 являє собою OR^a . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою OR^a , а R^2 являє собою F. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою OR^a , а R^2 являє собою OR^a . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою OR^a , а R^2 являє собою OH. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою CN, а R^2 являє собою F. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою CN, а R^2 являє собою OR^a . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою CN, а кожен R^2 та R^4 являє собою OH. Згідно з кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^7 являє собою H. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^7 являє собою $-C(=O)R^{11}$. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^7 являє собою $-C(=O)R^{11}$, причому R^{11} являє собою (C_1-C_8) алкіл. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^7 являє собою

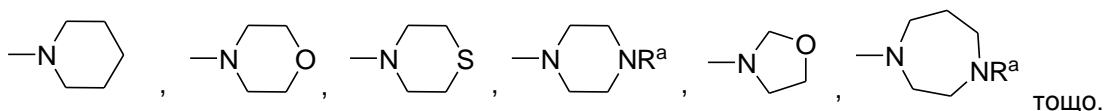


Згідно з одним з варіантів реалізації Формули III X^2 являє собою S, R^2 та R^4 , взяті разом, являють собою $-O(CO)O-$, R^5 являє собою H, а R^6 являє собою H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , галоген, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою H. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою OR^a . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 являє собою CN. Згідно з кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^7 являє собою H. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^7 являє собою $-C(=O)R^{11}$. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^7 являє собою $-C(=O)R^{11}$, причому R^{11} являє собою (C_1-C_8) алкіл. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^7 являє собою



Згідно з іншим варіантом реалізації Формули III кожен R^8 або R^9 незалежно являє собою H, галоген, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} або SR^{11} . Згідно з іншим варіантом реалізації кожен R^8 або R^9 незалежно являє собою H, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} або SR^{11} . Згідно з кращим варіантом реалізації кожен R^8 або R^9 незалежно являє собою H, $NR^{11}R^{12}$, OR^{11} або SR^{11} , причому R^{11} та R^{12} являють собою H. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації R^8 являє собою NH_2 , а R^9 являє собою H. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації R^8 та R^9 являють собою NH_2 . Згідно з іншим кращим варіантом реалізації R^8 являє собою OH, а R^9 являє собою NH_2 .

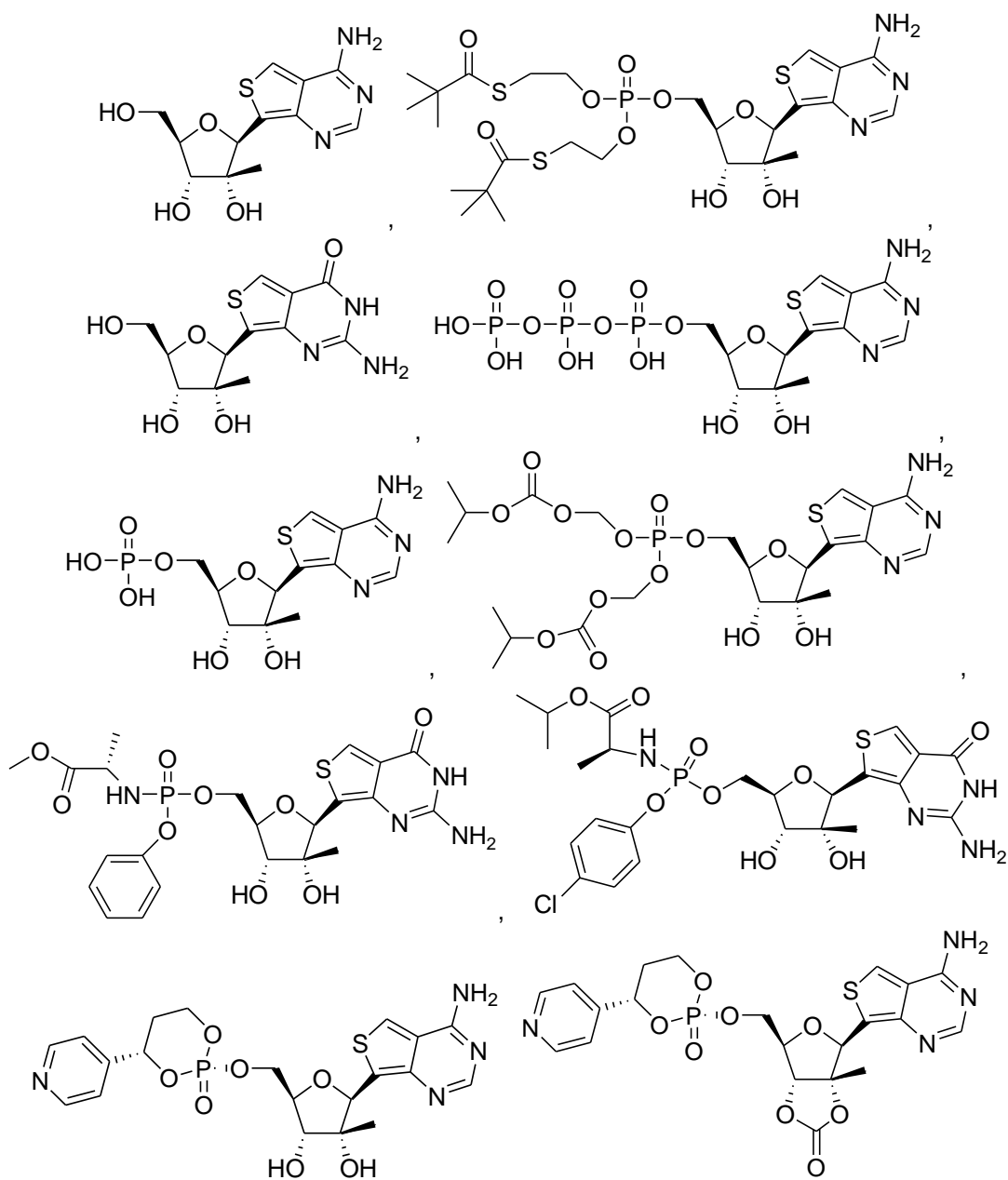
Згідно з одним з варіантів реалізації Формули III R^{11} або R^{12} незалежно являють собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкіл, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкіл або арил (C_1-C_8) алкіл. Згідно з іншим варіантом реалізації R^{11} та R^{12} разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому будь-який атом вуглецю зазначеного гетероциклічного кільця можливо замінений на -O-, -S- або $-NR^a$. Отже, як приклад та не для обмеження, група $-NR^{11}R^{12}$ може бути представлена гетероциклами:

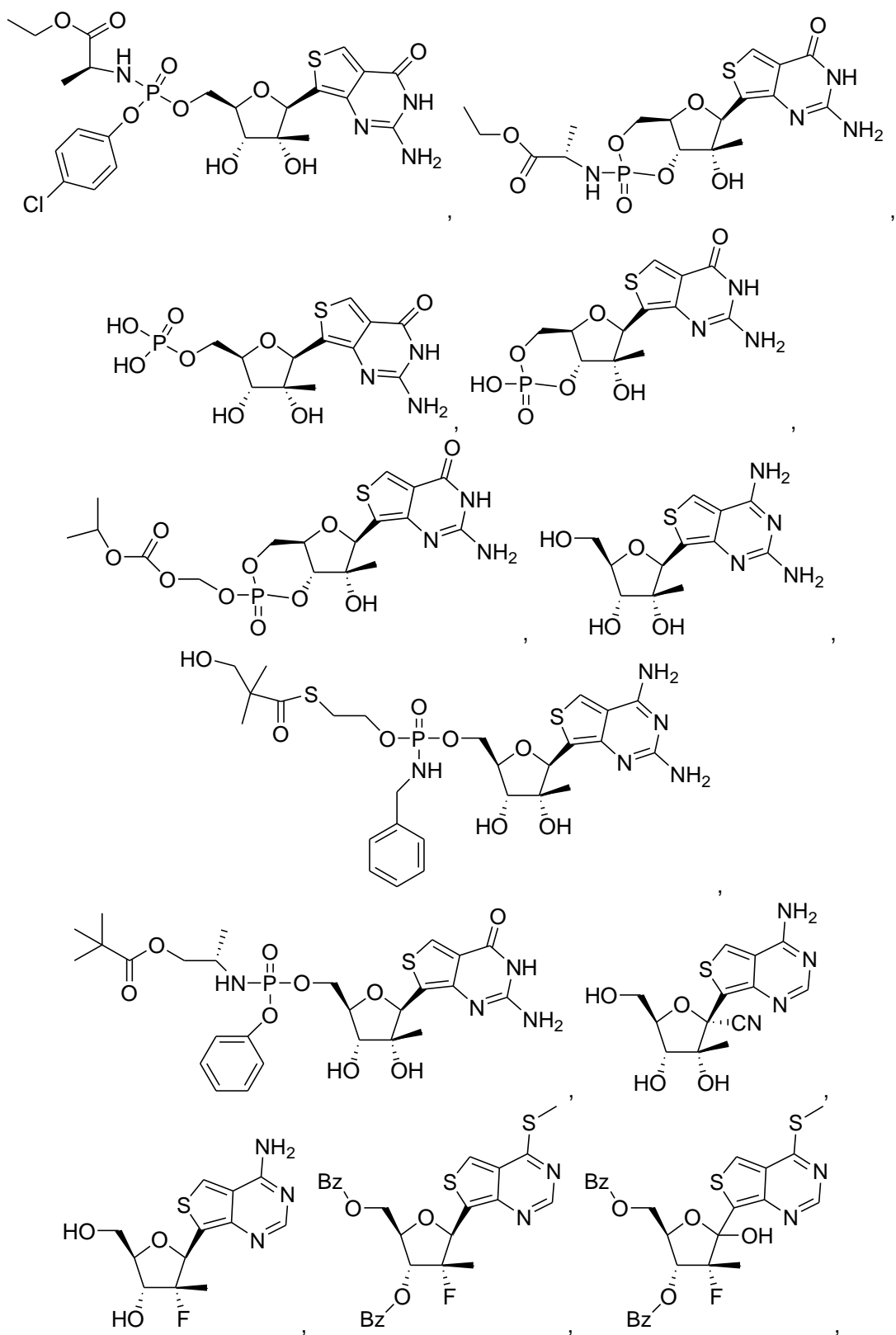


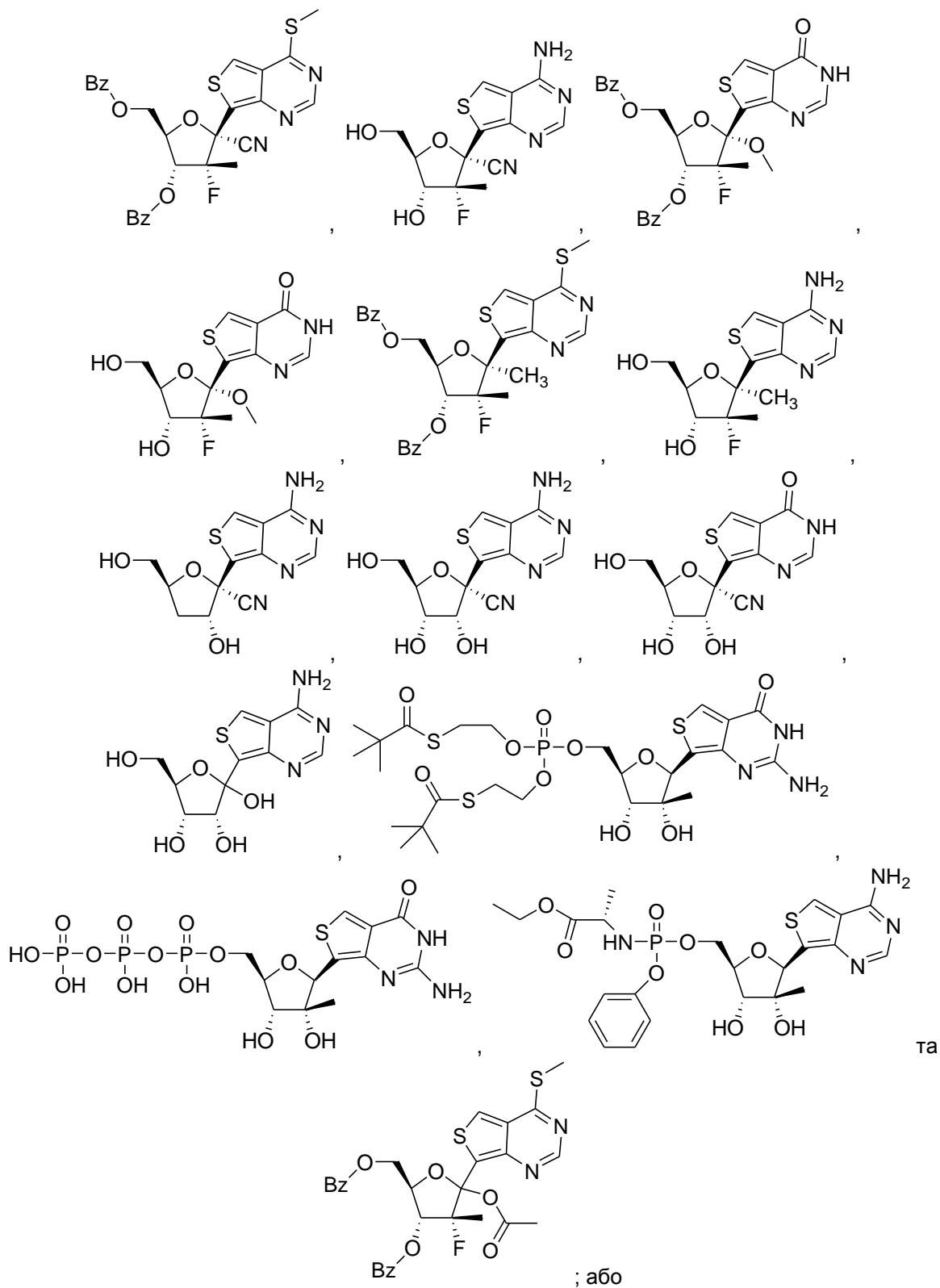
Згідно з іншим варіантом реалізації Формули III, R^2 , R^4 , R^5 , R^a , R^{11} або R^{12} незалежно являють собою (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл або арил (C_1-C_8) алкіл, причому зазначені (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл або арил (C_1-C_8) алкіл незалежно можливо заміщені одним або більш галогенами, гідрокси, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ або OR^a . Отже, як приклад та не для обмеження, R^2 , R^4 , R^5 , R^a , R^{11} або R^{12} можуть являти собою фрагменти, такі як $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{N}_3)\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$ тощо.

Згідно з іншим варіантом реалізації Формули III R^2 , R^4 , R^5 , R^a , R^{11} або R^{12} являють собою (C_1-C_8) алкіл, причому один або більш нетермінальних атомів вуглецю у кожному із зазначених (C_1-C_8) алкілів можуть бути замінені на $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ або $-\text{NR}^a$. Отже, як приклад та не для обмеження, R^2 , R^4 , R^5 , R^a , R^{11} або R^{12} можуть являти собою групи, такі як $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_6\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_6\text{N}(\text{CH}_3)_2$ тощо.

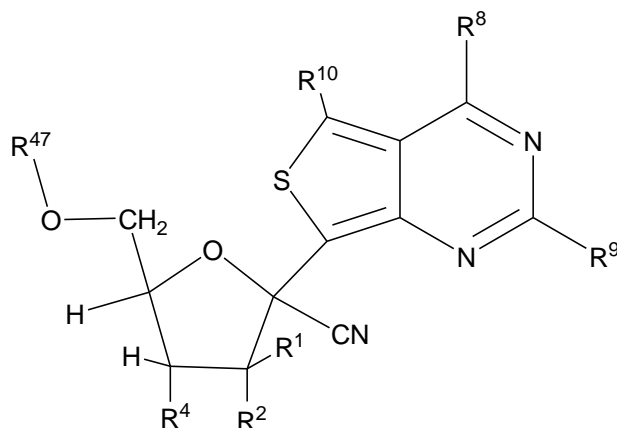
Згідно з іншим варіантом реалізації Формули I-III відповідають сполуці, вибраній з групи, що складається з







фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру зазначених сполук.
Запропонований спосіб одержання сполуки, представлена Формулою IV:



Формула IV

або її прийнятної солі або складного ефіру;

5

де:

R^1 являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_2-C_8) заміщений алкініл або арил (C_1-C_8) алкіл;

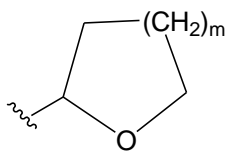
кожен R^2 або R^4 незалежно являє собою H, F або OR^{44} ;

10

кожен R^{43} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, C_6-C_{20} арил, C_6-C_{20} заміщений арил, C_2-C_{20} гетероциклі, C_2-C_{20} заміщений гетероциклі, C_7-C_{20} арилалкіл, C_7-C_{20} заміщений арилалкіл, (C_1-C_8) алкокси або (C_1-C_8) заміщений алкокси;

кожен R^{44} або R^{47} незалежно являє собою $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-C(R^{45})_2R^{55}$ або

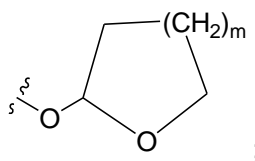
15



або будь-які два з R^{44} або R^{47} , взяті разом, являють собою $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ або $-Si(R^{43})_2(X^{42})_nSi(R^{43})_2-$;

20

кожен R^{55} незалежно являє собою $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $-OC(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ або



кожен R^{45} , R^{58} або R^{59} незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_2-C_8) заміщений алкініл, C_6-C_{20} арил, C_6-C_{20} заміщений арил, C_2-C_{20} гетероциклі, C_2-C_{20} заміщений гетероциклі, C_7-C_{20} арилалкіл або C_7-C_{20} заміщений арилалкіл;

25

кожен R^{46} незалежно являє собою C_6-C_{20} арил, C_6-C_{20} заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил;

30

кожен R^a незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ або $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

кожен X^{42} являє собою O або CH_2 ;

кожен m дорівнює 1 або 2;

35

кожен n незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожен R^8 , R^9 або R^{10} незалежно являє собою H, галоген, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, -

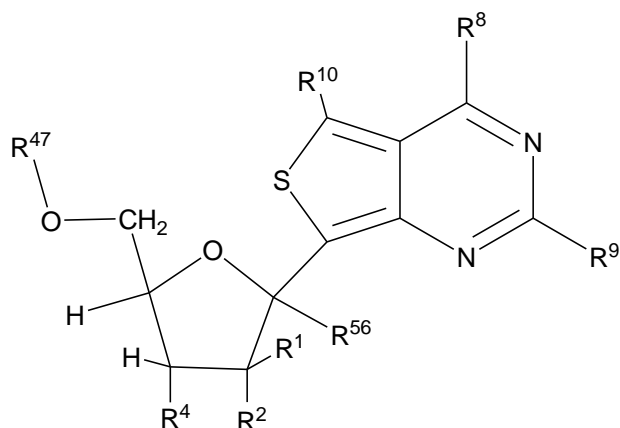
$\text{CH}(\text{=NR}^{11})$, $-\text{CH}=\text{NHN}^{11}$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{OR}^{11})$, $-\text{CH}(\text{OR}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, R^{11} , OR^{11} або SR^{11} ;

кожен R^{11} або R^{12} незалежно являє собою H , $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ алкеніл, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ алкініл, $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ карбоцикліл, $(\text{C}_4\text{--C}_8)$ карбоцикліалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл, $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл, арил $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл або $\text{Si}(\text{R}^3)_3$; або R^{11} та R^{12} разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому будь-який атом вуглецю зазначеного гетероциклічного кільця може бути замінений на $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$ або $-\text{NR}^a-$; або R^{11} та R^{12} , взяті разом, являють собою $-\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(\text{R}^{43})_2-$;

де кожен $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ алкеніл, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ алкініл або арил $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкіл у кожному з R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} або R^{12} незалежно необов'язково заміщений одним або більш галогенами, гідрокси, CN , N_3 , $\text{N}(\text{R}^a)_2$ або OR^a ; та при цьому один або більш нетермінальних атомів вуглецю у кожному із зазначених $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ алкілів можливо замінені на $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$ або $-\text{NR}^a-$;

причому зазначений спосіб включає:

(а) забезпечення сполуки Формули V



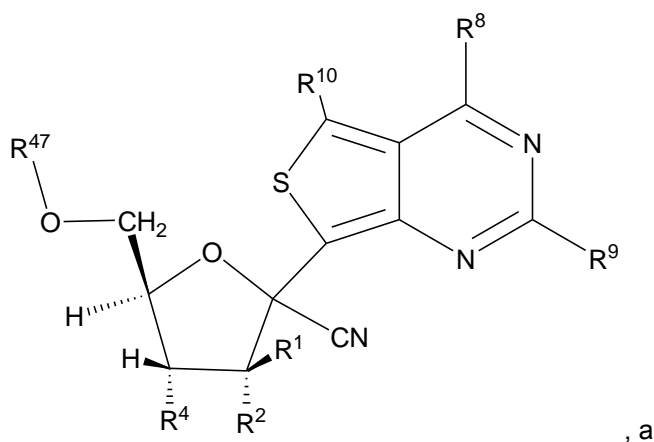
Формула V

де R^{56} являє собою OH , $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{58}$ або $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{58}$;

(b) обробку сполуки Формули V ціанідним реагентом та кислотою Льюїса; з одержанням сполуки Формули IV.

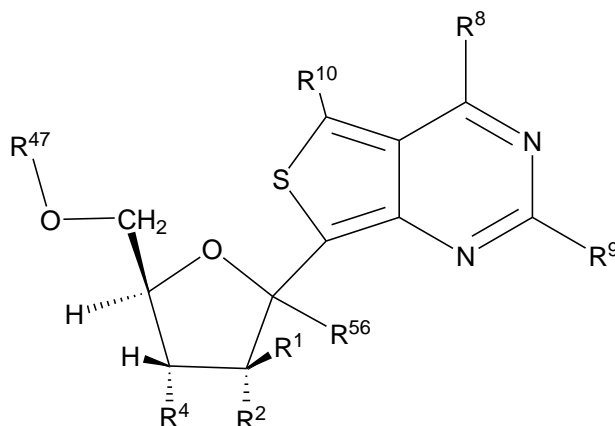
Сполуки Формули IV підходять для одержання противірусних сполук Формули I.

Згідно з одним з варіантів реалізації сполука Формули IV відповідає Формулі IVb



Формула IVb

сполука Формули V відповідає Формулі Vb:



Як правило, спосіб одержання сполук Формули IVb зі сполук Формули Vb здійснюють у підходящому апротонному розчиннику при приблизно $-78-80^{\circ}\text{C}$ впродовж приблизно від 10
 5 хвилин до 24 годин. Необмежуючі приклади придатних апротонних розчинників включають CH_2Cl_2 , ацетонітрил, $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ або інші галогенвуглецеві розчинники. Більш конкретно, спосіб проводять при приблизно $-10-65^{\circ}\text{C}$ впродовж приблизно від 10 хвилин до 4 годин. Мольне співвідношення сполуки Формули Vb до ціанідного реагенту становить приблизно від 1:1 до 1:10, більш конкретно, приблизно від 1:2 до 1:6. Мольне співвідношення сполуки Формули Vb до
 10 кислоти Льюїса становить приблизно від 1:0,1 до приблизно 1:10, більш конкретно, приблизно від 1:0,7 до приблизно 1:6.

Стандартні, але необмежуючі, ціанідні реагенти включають $(\text{R}^{43})_3\text{SiCN}$, $\text{R}^{45}\text{C}(\text{O})\text{CN}$ та $\text{R}^{43}\text{C}(\text{O})\text{CN}$, де R^{43} та R^{45} визначені вище. Кращим ціанідним реагентом є $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$. Іншим кращим ціанідним реагентом є $\text{R}^{43}\text{C}(\text{O})\text{CN}$, де R^{43} являє собою (C_1-C_8) алкокси або (C_1-C_8)
 15 заміщений алкокси.

Перетворення сполук Формули Vb у сполуку Формули IVb прискорюють кислотами Льюїса. Багато кислот Льюїса можуть прискорювати зазначене перетворення та включають багато які кислоти Льюїса, що є комерційно доступними. Необмежуючі приклади кислот Льюїса, що містять бор, що підходять для прискорення зазначеного перетворення, являють собою ефірати
 20 трифториду бору та метилового, етилового, пропілового та бутилового ефірів; трифторид-трет-бутилметилефірат бору; комплекс трифториду бору та трифторидметилсульфіду бору. Необмежуючі приклади кислот Льюїса, що містять триалкілсилільні групи, придатних для прискорення зазначеного перетворення, являють собою
 25 триметилсилілтрифторметансульфонат, інші триметилсилілполіфтор-алкілсульфонати, трет-бутилдиметилсилілтрифтор-метан-сульфонат та триетилсилілтрифторметансульфонат. Додаткові необмежуючі приклади кислот Льюїса, придатних для прискорення зазначеного перетворення, являють собою TiCl_4 , AlCl_3 , ZnCl_2 , ZnI_2 , SnCl_4 , InCl_3 , $\text{Sc}(\text{трифторметансульфонат})_3$, трифторметансульфонат срібла, трифторметансульфонат цинку, трифторметансульфонат магнію, трифлат талію, трифторметансульфонат лантану,
 30 трифторметансульфонат індію (III), трифторметансульфонат церію (IV), трифторметансульфонат ербію (III), трифторметансульфонат гадолінію (III), трифторметансульфонат лютецію (III), трифторметансульфонат неодиму (III), трифторметансульфонат празеодиму (III), трифторметансульфонат самарію (III), трифторметансульфонат тербію (III), трифторметансульфонат диспрозію (III),
 35 трифторметансульфонат європію, трифторметансульфонат гольмію (III), трифторметансульфонат тулію (III), трифторметансульфонат ітрію (III), нікелева сіль трифторметансульфонокислоти, трифторметансульфонат гафнію, трифторметансульфонат вісмуту (III), трифторметансульфонат галію (III), трифторметансульфонат церію (III), трифторметансульфонат ітербію (III), трифторметансульфонат телуру (IV),
 40 трифторметансульфонат цирконію (IV), трифторметансульфонат вісмуту, трифторметансульфонат заліза (II), $\text{Sn}(\text{трифторметансульфонат})_2$, InBr_3 , AuCl_3 , монтморилонітні глини, $\text{Cu}(\text{трифторметансульфонат})_2$, трифторметансульфонат ванадилу та сольові комплекси Ti та Vn (Белоконь із співавторами (Belokon, et al.), Tetrahedron 2001, 771). Згідно з кращим варіантом реалізації кислота Льюїса являє собою
 45 триметилсилілтрифторметансульфонат. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації кислота Льюїса являє собою триметилсилілтрифторметансульфонат, а вихід сполуки Формули IVb становить 50 % або більше. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації кислота Льюїса являє

собою триметилсилілтрифтор-метансульфонат, а вихід сполуки Формули IVb становить 70 % або більше. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації кислота Льюїса являє собою триметилсилілтрифторметансульфонат, а вихід сполуки Формули IVb становить 90 % або більше.

5 Згідно з іншим варіантом реалізації способу одержання сполуки Формули IVb, R^{56} в сполуці Формули Vb являє собою OH. Додаткові незалежні аспекти зазначеного варіанту реалізації являють собою:

(a) R^1 являє собою H. R^1 являє собою CH_3 .

(b) R^8 являє собою $NR^{11}R^{12}$. R^8 являє собою OR^{11} . R^8 являє собою SR^{11} .

10 (c) R^9 являє собою H. R^9 являє собою $NR^{11}R^{12}$. R^9 являє собою SR^{11} .

(d) R^2 являє собою OR^{44} . R^2 являє собою F. Кожен R^4 та R^2 незалежно являє собою OR^{44} . R^4 являє собою OR^{44} , а R^2 являє собою F. R^4 являє собою OR^{44} , R^2 являє собою F, а R^{44} являє собою $C(O)R^{45}$. R^4 являє собою OR^{44} , R^2 являє собою F, а R^{44} являє собою $C(O)R^{45}$, причому R^{45} являє собою феніл або заміщений феніл. R^2 являє собою OR^{44} , де R^{44} являє собою $C(R^{45})_2R^{46}$, а R^{46} являє собою феніл або заміщений феніл. R^2 являє собою OR^{44} , де R^{44} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою феніл. R^2 являє собою OR^{44} , де R^{44} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою феніл. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , де R^{44} незалежно являє собою $C(R^{45})_2R^{46}$, а R^{46} являє собою феніл або заміщений феніл. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , де R^{44} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою феніл. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , де R^{44} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою феніл. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , де R^{44} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} незалежно являє собою заміщений феніл. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , де два R^{44} , взяті разом, являють собою $-C(R^{59})_2-$. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , де два R^{44} , взяті разом, являють собою $-C(CH_3)_2-$. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , де два R^{44} , взяті разом, являють собою $-CH(R^{59})-$. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , де два R^{44} , взяті разом, являють собою $-CH(R^{59})-$, де R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^4 являє собою OR^{44} , де R^{44} являє собою $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} являє собою феніл або заміщений феніл, а R^2 являє собою F. R^4 являє собою H.

(e) R^{47} являє собою $C(O)R^{45}$. R^{47} являє собою $C(R^{45})_2R^{46}$, а R^{46} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою феніл. R^{47} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою заміщений феніл. R^{47} являє собою $C(R^{45})_2R^{46}$, а R^{45} та R^{46} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $Si(R^{43})_3$. R^{47} являє собою $Si(R^{43})_2$ (т-бутил), де R^{43} являє собою CH_3 . R^{47} являє собою $Si(R^{43})_2$ (т-бутил), де R^{43} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою тетрагідро-2Н-піран-2-іл. R^{47} являє собою $C(R^{45})_2R^{46}$, де R^{45} та R^{46} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл, а R^{44} та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-C(CH_3)_2-$. R^{47} являє собою $Si(R^{43})_3$, а R^{44} та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-C(CH_3)_2-$. R^{47} являє собою $Si(R^{43})_2$ (т-бутил), де R^{43} являє собою CH_3 , а R^{44} та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-C(CH_3)_2-$. R^{47} являє собою $Si(R^{43})_2$ (т-бутил), де R^{43} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл, а R^{44} та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-C(CH_3)_2-$. R^{47} являє собою тетрагідро-2Н-піран-2-іл, а R^{44} та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-C(CH_3)_2-$. R^{47} являє собою $C(O)R^{45}$, а R^{44} та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-C(CH_3)_2-$. R^{47} являє собою $C(R^{45})_2R^{46}$, причому R^{45} та R^{46} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл, а R^{44} та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-CH(R^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $Si(R^{43})_3$, а R^{44} та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-CH(R^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $Si(R^{43})_2$ (т-бутил), причому R^{43} являє собою CH_3 , а R^{44} та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-CH(R^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $Si(R^{43})_2$ (т-бутил), де R^{43} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл, а R^{44} та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-CH(R^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою тетрагідро-2Н-піран-2-іл, а R^{44} та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-CH(R^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $C(O)R^{45}$, а R^{44} та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-CH(R^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $C(O)R^{45}$, причому R^{45} являє собою феніл або заміщений феніл, а R^2 являє собою F.

(f) Ціанідний реагент являє собою $(R^{43})_3SiCN$. Ціанідний реагент являє собою $(CH_3)_3SiCN$. Ціанідний реагент являє собою $R^{45}C(O)CN$. Ціанідний реагент являє собою $R^{43}C(O)CN$.

Ціанідний реагент являє собою $R^{43}C(O)CN$, причому R^{43} являє собою (C_1-C_8) алкокси або (C_1-C_8) заміщений алкокси.

(g) Кислота Льюїса містить бор. Кислота Льюїса містить BF_3 або BCl_3 . Кислота Льюїса являє собою $BF_3-O(R^{53})_2$, $BF_3-S(R^{53})_2$, $BCl_3-O(R^{53})_2$ або $BCl_3-S(R^{53})_2$, причому кожен R^{53} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_2-C_8) заміщений алкініл, C_6-C_{20} арил, C_6-C_{20} заміщений арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, C_2-C_{20} заміщений гетероцикліл, C_7-C_{20} арилалкіл або C_7-C_{20} заміщений арилалкіл; причому кожен (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл або арил (C_1-C_8) алкіл у кожному з R^{53} незалежно необов'язково заміщений одним або більш галогенами, та при цьому один або більш нетермінальних атомів вуглецю у кожному із зазначених (C_1-C_8) алкілів можливо замінені на -O- або $-S(O)_n$; або два R^{53} разом з атомом кисню, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного гетероциклічного кільця може бути замінений на -O- або $-S(O)_n$. Кислота Льюїса являє собою $BF_3-O(R^{53})_2$, а R^{53} являє собою (C_1-C_8) алкіл. Кислота Льюїса містить $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$, причому R^{57} заміщений двома або більш галогенами та являє собою (C_1-C_8) алкіл або заміщений (C_1-C_8) алкіл. Кислота Льюїса являє собою $R^{57}S(O)_2OSi(CH_3)_3$, а R^{57} являє собою (C_1-C_8) алкіл, заміщений трьома або більш атомами фтору. Кислота Льюїса являє собою триметилсилілтрифлат. Кислота Льюїса містить перехідний метал або його сіль. Кислота Льюїса містить титан або його сіль. Кислота Льюїса містить $TiCl_4$. Кислота Льюїса містить лантанід або його сіль. Кислота Льюїса містить скандій або його сіль. Кислота Льюїса містить ванадій або його сіль. Кислота Льюїса містить олово або його сіль. Кислота Льюїса містить $SnCl_4$. Кислота Льюїса містить цинк або його сіль. Кислота Льюїса містить $ZnCl_2$. Кислота містить самарій або його сіль. Кислота Льюїса містить нікель або його сіль. Кислота Льюїса містить мідь або її сіль. Кислота Льюїса містить алюміній або його сіль. Кислота Льюїса містить золото або його сіль. Кислота Льюїса містить трифторметансульфонат цинку. Кислота Льюїса містить трифторметансульфонат індію (III). Кислота Льюїса містить трифторметансульфонат скандію (III). Кислота Льюїса містить трифторметансульфонат ітрію (III).

Згідно з іншим варіантом реалізації способу одержання сполуки Формули IVb, R^{16} у Формулі Vb являє собою $-OC(O)R^{58}$ або $-OC(O)OR^{58}$. Додаткові незалежні аспекти зазначеного варіанту реалізації являють собою:

- (a) R^1 являє собою H. R^1 являє собою CH_3 .
- (b) R^8 являє собою $NR^{11}R^{12}$. R^8 являє собою OR^{11} . R^8 являє собою SR^{11} .
- (c) R^9 являє собою H. R^9 являє собою $NR^{11}R^{12}$. R^9 являє собою SR^{11} .
- (d) R^2 являє собою OR^{44} . R^2 являє собою F. Кожен R^4 та R^2 незалежно являє собою OR^{44} . R^4 являє собою OR^{44} , а R^2 являє собою F. R^4 являє собою OR^{44} , R^2 являє собою F, а R^{44} являє собою $C(O)R^{45}$, де R^{45} являє собою $C(O)R^{45}$. R^4 являє собою OR^{44} , R^2 являє собою F, а R^{44} являє собою $C(O)R^{45}$, де R^{45} являє собою феніл або заміщений феніл. R^2 являє собою OR^{44} , де R^{44} являє собою $C(R^{45})_2R^{46}$, а R^{46} являє собою феніл або заміщений феніл. R^2 являє собою OR^{44} , де R^{44} являє собою $C(R^{45})_2R^{46}$, а R^{46} являє собою феніл або заміщений феніл. R^2 являє собою OR^{44} , де R^{44} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою феніл. R^2 являє собою OR^{44} , де R^{44} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою феніл. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , де кожен R^{44} незалежно являє собою $C(R^{45})_2R^{46}$, а R^{46} являє собою феніл або заміщений феніл. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , де кожен R^{44} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою феніл. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , де кожен R^{44} являє собою CH_2R^{46} , а кожен R^{46} незалежно являє собою заміщений феніл. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом являють собою $-C(R^{59})_2$. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-C(CH_3)_2$. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-CH(R^{59})$. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-CH(R^{59})$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^4 являє собою OR^{44} , де R^{44} являє собою $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} являє собою феніл або заміщений феніл, а R^2 являє собою F. R^4 являє собою H.
- (e) R^{47} являє собою $C(O)R^{45}$. R^{47} являє собою $C(R^{45})_2R^{46}$, а R^{46} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою феніл. R^{47} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою заміщений феніл. R^{47} являє собою $C(R^{45})_2R^{46}$, а кожен R^{45} та R^{46} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $Si(R^{43})_3$. R^{47} являє собою $Si(R^{43})_2$ (т-бутил), причому кожен R^{43} являє собою CH_3 . R^{47} являє собою $Si(R^{43})_2$ (т-бутил), причому кожен R^{43} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою тетрагідро-2H-піран-2-іл. R^{47} являє собою $C(R^{45})_2R^{46}$, причому кожен R^{45} та R^{46} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-C(CH_3)_2$. R^{47} являє собою $Si(R^{43})_3$, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-C(CH_3)_2$. R^{47} являє собою $Si(R^{43})_2$ (т-бутил), причому кожен R^{43} являє собою CH_3 , а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті

разом, являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{т-бутил})$, причому кожен R^{43} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} являє собою тетрагідро-2Н-піран-2-іл, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.
 5 R^{47} являє собою $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} являє собою $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, причому кожен R^{45} та R^{46} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{т-бутил})$, причому кожен R^{43} являє собою CH_3 , а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{т-бутил})$, причому кожен R^{43} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$, причому R^{45} являє собою феніл або заміщений феніл, а R^2 являє собою F .

(f) Ціанідний реагент являє собою $(\text{R}^{43})_3\text{SiCN}$. Ціанідний реагент являє собою $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$. Ціанідний реагент являє собою $\text{R}^{45}\text{C}(\text{O})\text{CN}$. Ціанідний реагент являє собою $\text{R}^{43}\text{C}(\text{O})\text{CN}$. Ціанідний реагент являє собою $\text{R}^{43}\text{C}(\text{O})\text{CN}$, причому R^{43} являє собою (C_1-C_8) алкокси або (C_1-C_8) заміщений алкокси.

(g) Кислота Льюїса містить бор. Кислота Льюїса містить BF_3 або BCl_3 . Кислота Льюїса являє собою $\text{BF}_3-\text{O}(\text{R}^{53})_2$, $\text{BF}_3-\text{S}(\text{R}^{53})_2$, $\text{BCl}_3-\text{O}(\text{R}^{53})_2$ або $\text{BCl}_3-\text{S}(\text{R}^{53})_2$, причому кожен R^{53} незалежно являє собою C_1-C_8 алкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_2-C_8) заміщений алкініл, C_6-C_{20} арил, C_6-C_{20} заміщений арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, C_2-C_{20} заміщений гетероцикліл, C_7-C_{20} арилалкіл або C_7-C_{20} заміщений арилалкіл;
 30 причому кожен (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл або арил (C_1-C_8) алкіл в кожному R^{53} незалежно необов'язково заміщений одним або більш галогенами та при цьому один або більш нетермінальних атомів вуглецю у кожному із зазначених (C_1-C_8) алкілів можливо замінені на $-\text{O}-$ або $-\text{S}(\text{O})_n-$; або два R^{53} разом з атомом кисню, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного гетероциклічного кільця може бути замінений на $-\text{O}-$ або $-\text{S}(\text{O})_n-$. Кислота Льюїса являє собою $\text{BF}_3-\text{O}(\text{R}^{53})_2$, а R^{53} являє собою (C_1-C_8) алкіл. Кислота Льюїса містить $\text{R}^{57}\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$, причому R^{57} заміщений двома або більш галогенами та являє собою (C_1-C_8) алкіл або заміщений (C_1-C_8) алкіл. Кислота Льюїса являє собою $\text{R}^{57}\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$, а R^{57} являє собою (C_1-C_8) алкіл, заміщений трьома або більш атомами фтору. Кислота Льюїса являє собою триметилсилілтрифлат. Кислота Льюїса містить перехідний метал або його сіль. Кислота Льюїса містить титан або його сіль. Кислота Льюїса містить TiCl_4 . Кислота Льюїса містить лантанід або його сіль. Кислота Льюїса містить скандій або його сіль. Кислота Льюїса містить ванадій або його сіль. Кислота Льюїса містить олово або його сіль. Кислота Льюїса містить SnCl_4 . Кислота Льюїса містить цинк або його сіль. Кислота Льюїса містить ZnCl_2 . Кислота Льюїса містить самарій або його сіль. Кислота Льюїса містить нікель або його сіль. Кислота Льюїса містить мідь або її сіль. Кислота Льюїса містить алюміній або його сіль. Кислота Льюїса містить золото або його сіль. Кислота Льюїса містить трифторметансульфонат цинку. Кислота Льюїса містить трифторметансульфонат індію (III). Кислота Льюїса містить трифторметансульфонат скандію (III). Кислота Льюїса містить трифторметансульфонат ітрію (III).

(i) R^{58} являє собою (C_1-C_8) алкіл або заміщений (C_1-C_8) алкіл. R^{58} являє собою (C_1-C_8) алкіл. R^{58} являє собою метил.

Запропонований спосіб одержання сполуки Формули Vb, у якій R^{56} являє собою $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{58}$ або $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{58}$, причому зазначений спосіб включає:

(c) забезпечення сполуки Формули Vb, у якій R^{56} являє собою OH ; та
 55 (d) обробку сполуки Формули Vb, у якій R^{56} являє собою OH , $\text{YC}(\text{O})\text{R}^{58}$ або $\text{YC}(\text{O})\text{OR}^{58}$, причому Y вибраний з галогену, ціано, імідазол-1-ілу, піразол-1-ілу, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$ або $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{58}$;

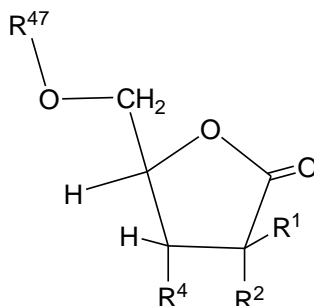
з одержанням, таким чином, сполуки Формули Vb, у якій R^{56} являє собою $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{58}$ або $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{58}$.

Згідно з одним з варіантів реалізації способу одержання сполуки Формули Vb, у якій R^{56} являє собою $-OC(O)R^{58}$ або $OC(O)OR^{58}$, мольне співвідношення сполуки Формули Vb, у якій R^{56} являє собою OH, до $YC(O)R^{58}$ або $YC(O)OR^{58}$ становить приблизно від 1:1 до 1:10, переважно приблизно від 1:1 до 1:6,5. Як правило, сполука Формули Vb, у якій R^{56} являє собою OH, обробляють $YC(O)R^{58}$ або $YC(O)OR^{58}$ у апротонному розчиннику, що не обмежуються тільки ними, такому як піридин, ТГФ або діетиловий ефір, при приблизно $-30-125^\circ\text{C}$ впродовж приблизно від 30 хвилин до 24 годин. Згідно з одним з аспектів зазначеного варіанту реалізації Y являє собою галоген. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації Y являє собою Cl. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації Y являє собою ціано. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації Y являє собою імідазол-1-іл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації Y являє собою піразол-1-іл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації Y являє собою $-O-C(O)R^{58}$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації Y являє собою $-O-C(O)OR^{58}$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^{58} являє собою C_1-C_6 алкіл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^{58} являє собою CH_3 . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^{58} являє собою C_1-C_6 алкіл, а Y являє собою $-O-C(O)R^{58}$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^{58} являє собою CH_3 , а Y являє собою $-O-C(O)R^{58}$.

Взаємодія сполуки Формули Vb, у якій R^{56} являє собою OH та $YC(O)R^{58}$ або $YC(O)OR^{58}$ можна каталізувати або прискорити у присутності підходящої основи. Необмежуючі приклади придатних основ включають триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин, DBU, NaH та KN. Мольне співвідношення $YC(O)R^{58}$ або $YC(O)OR^{58}$ до основи, як правило, становить приблизно від 1:1 до 1:4.

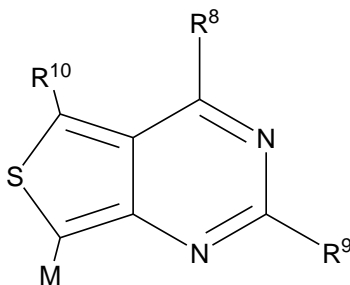
Запропонований спосіб одержання сполуки Формули V, у якій R^{56} являє собою OH, причому зазначений спосіб включає:

(e) забезпечення сполуки Формули VI:



Формула VI

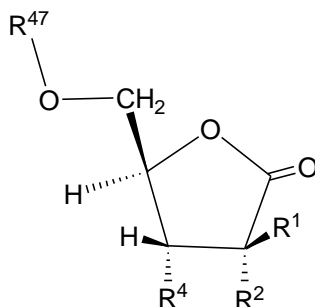
(f) обробку сполуки Формули VI металорганічною сполукою Формули VII:



Формула VII

де M являє собою MgX^3 або Li, а X^3 являє собою галоген; з одержанням, таким чином, сполуки Формули V, у якій R^{56} являє собою OH.

Згідно з іншим варіантом реалізації способу одержання сполуки Формули V, у якій R^{56} являє собою OH, сполука Формули V відповідає Формулі Vb, у якій R^{56} являє собою OH, а сполука Формули VI являє собою сполуку Формули VIb:



Формула VIb

Додаткові незалежні аспекти зазначеного варіанту реалізації являють собою:

- [illegible]

являє собою $C(O)R^{45}$, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-CH(R^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $C(O)R^{45}$, причому R^{45} являє собою феніл або заміщений феніл, а R^2 являє собою F.

Згідно з іншим варіантом реалізації способу одержання сполуки Формули Vb, у якій R^{56} являє собою OH, сполука Формули VII включає наступні незалежні аспекти:

(a) R^8 являє собою $NR^{11}R^{12}$. R^8 являє собою OR^{11} . R^8 являє собою SR^{11} .

(b) R^9 являє собою H. R^9 являє собою $NR^{11}R^{12}$. R^9 являє собою SR^{11} .

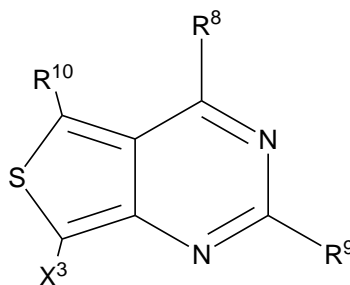
(c) Кожен R^{11} або R^{12} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкіл, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкіл, арил (C_1-C_8) алкіл або $Si(R^{43})_3$; або R^{11} та R^{12} разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце; або R^{11} та R^{12} , взяті разом, являють собою $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$. Кожен R^{11} або R^{12} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл. Кожен R^{11} або R^{12} незалежно являє собою $Si(R^{43})_3$. Кожен R^{11} або R^{12} незалежно являє собою $Si(R^{43})_3$, причому щонайменше два з R^{43} являють собою CH_3 або феніл. Кожен R^{11} або R^{12} незалежно являє собою $Si(CH_3)_3$. Кожен R^{11} та R^{12} в $NR^{11}R^{12}$ незалежно вибраний з $Si(R^{43})_3$, або R^{11} та R^{12} в $NR^{11}R^{12}$, взяті разом, являють собою $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$. Кожен R^{11} та R^{12} в $NR^{11}R^{12}$ незалежно вибраний з $Si(R^{43})_3$, або R^{11} та R^{12} у $NR^{11}R^{12}$, взяті разом, являють собою $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; а кожен R^{43} являє собою метил.

(d) M являє собою MgX^3 . M являє собою Li.

Як правило, спосіб одержання сполуки Формули Vb, у якій R^{56} являє собою OH, проводять в підходящому апротонному розчиннику при приблизно $-100-50^\circ C$ впродовж приблизно 5 хвилин – 24 годин. Необмежуючі приклади придатних апротонних розчинників включають ТГФ, діоксан та діетиловий ефір. Більш конкретно, підходящий розчинник являє собою ТГФ, а краща температура становить приблизно $-78-0^\circ C$. Мольне співвідношення сполуки Формули VII до сполуки Формули Vb становить приблизно від 1:2 до 2:1, переважно, приблизно 1:1.

Запропонований спосіб одержання сполуки Формули VII, у якій M являє собою MgX^3 або Li, а X^3 являє собою галоген, причому зазначений спосіб включає:

(g) забезпечення сполуки Формули VIII:



Формула VIII

де X^3 являє собою Cl, Br або I, та

(h) обробку сполуки Формули VIII металорганічним реагентом, що включає магнійорганічну або літійорганічну сполуку;

з одержанням, таким чином, сполуки Формули VII.

Згідно з іншим варіантом реалізації способу одержання сполуки Формули VII зі сполуки Формули VIII включає наступні незалежні аспекти.

(a) R^8 являє собою $NR^{11}R^{12}$. R^8 являє собою OR^{11} . R^8 являє собою SR^{11} .

(b) R^9 являє собою H. R^9 являє собою $NR^{11}R^{12}$. R^9 являє собою SR^{11} .

(c) Кожен R^{11} або R^{12} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкіл, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкіл, арил (C_1-C_8) алкіл або $Si(R^{43})_3$; або R^{11} та R^{12} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце; або R^{11} та R^{12} , взяті разом, являють собою $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$. Кожен R^{11} або R^{12} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл. Кожен R^{11} або R^{12} незалежно являє собою $Si(R^{43})_3$. Кожен R^{11} або R^{12} незалежно являє собою $Si(R^{43})_3$, причому щонайменше два з R^{43} являють собою CH_3 або феніл. Кожен R^{11} або R^{12} незалежно являє собою $Si(CH_3)_3$. Кожен R^{11} та R^{12} в $NR^{11}R^{12}$ незалежно вибраний з $Si(R^{43})_3$, або R^{11} та R^{12} в $NR^{11}R^{12}$, взяті разом, являють собою $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$. Кожен R^{11} та R^{12} в $NR^{11}R^{12}$ незалежно вибраний з $Si(R^{43})_3$, або R^{11} та R^{12} в $NR^{11}R^{12}$, взяті разом, являють собою $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; а кожен R^{43} являє собою метил.

(d) X^3 являє собою Cl. X^3 являє собою Br. X^3 являє собою I.

Згідно з іншим варіантом реалізації способу одержання сполуки Формули VII шляхом обробки сполуки Формули VIII металорганічним реагентом включає застосування магнійорганічної

сполуки. Як правило, реакцію трансметалювання проводять в підходящому апротонному розчиннику при приблизно $-78-50^{\circ}\text{C}$ впродовж приблизно від 5 хвилин до 24 годин. Необмежуючі приклади придатних апротонних розчинників включають ТГФ, діоксан та діетиловий ефір. Згідно з одним з варіантів реалізації мольне співвідношення сполуки Формули VIII до магнійорганічної сполуки становить приблизно від 1:1 до 1:3, переважно, 1:2. Згідно з одним з варіантів реалізації магнійорганічна сполука включає хлорид, бромід або йодид алкілмагнію. Згідно з іншим варіантом реалізації магнійорганічна сполука включає хлорид 2-пропілмагнію. Згідно з одним з варіантів реалізації магнійорганічна сполука включає хлорид, бромід або йодид алкілмагнію та хлорид літію. Згідно з іншим варіантом реалізації магнійорганічна сполука включає хлорид 2-пропілмагнію та хлорид літію. Згідно з іншим варіантом реалізації магнійорганічна сполука являє собою хлорид 2-пропілмагнію та хлорид літію у мольному співвідношенні 1:1. Згідно з кращим варіантом реалізації магнійорганічна сполука включає хлорид 2-пропілмагнію та хлорид літію у мольному співвідношенні 1:1, та X^3 у Формулі VIII являє собою Br або I.

Згідно з іншим варіантом реалізації у способі одержання сполуки Формули VII шляхом обробки сполуки Формули VIII металорганічним реагентом, сполуку Формули VIII можна обробляти більш ніж однією магнійорганічною сполукою. Зазначений спосіб є кращим у випадку, якщо сполука Формули VIII містить замісник з кислим атомом водню. Необмежуючі приклади з кислими атомами водню являють собою NH_2 , OH, SH, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})$ тощо. Спеціалісти в даній галузі техніки розуміють, що група, що містить кислий атом водню, в заміснику сполуки Формули VIII витрачає один мольний еквівалент магнійорганічної сполуки. Витрачувана магнійорганічна сполука може відрізнятися від магнійорганічної сполуки, яка приймає участь у реакції трансметалювання. Як приклад, але не обмеження, обробка сполуки Формули VIII приблизно одним мольним еквівалентом хлориду метилмагнію приводить до нейтралізації кислого атому водню в $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})$, OH або SH заміснику за рахунок утворення магнієвої солі, та група X^3 (група Cl, Br або I) в сполуці Формули VIII може бути трансметальована іншою магнійорганічною сполукою, такою як хлорид 2-пропілмагнію або хлорид 2-пропілмагнію та хлорид літію. Аналогічно, якщо присутні додаткові кислі атоми водню, для нейтралізації кожного додаткового кислого атому водню додатково потрібно приблизно один еквівалент магнійорганічної сполуки, наприклад, кожен додатковий замісник NH_2 потребує приблизно два додаткових еквівалента магнійорганічної сполуки. Як правило, реакції трансметалювання, згідно із зазначеним аспектом, проводять в підходящому апротонному розчиннику при приблизно $-78-50^{\circ}\text{C}$ впродовж приблизно від 5 хвилин до 24 годин. Необмежуючі приклади придатних апротонних розчинників включають ТГФ, діоксан та діетиловий ефір.

Згідно з одним з варіантів реалізації сполуку Формули VII отримують шляхом обробки сполуки Формули VIII приблизно одним мольним еквівалентом, у розрахунку на кожен кислий атом водню у заміснику, першої магнійорганічної сполуки з наступною обробкою другою магнійорганічною сполукою для трансметалювання групи X^3 в сполуці Формули VIII. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації мольне співвідношення першої магнійорганічної сполуки до кожного кислого атому водню в заміснику молекули Формули VIII становить приблизно від 1:1 до 1:1,4, а мольне співвідношення другої магнійорганічної сполуки до сполуки Формули VIII становить приблизно від 1:0,8 до 1:2. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації перша магнійорганічна сполука включає хлорид, бромід або йодид алкілмагнію. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації перша магнійорганічна сполука включає хлорид метилмагнію. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації друга магнійорганічна сполука включає хлорид, бромід або йодид алкілмагнію. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації друга магнійорганічна сполука включає хлорид 2-пропілмагнію. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації друга магнійорганічна сполука включає хлорид, бромід або йодид алкілмагнію та хлорид літію. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації магнійорганічна сполука являє собою хлорид 2-пропілмагнію та хлорид літію у мольному співвідношенні 1:1. Згідно з кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації перша магнійорганічна сполука являє собою хлорид метилмагнію, а друга магнійорганічна сполука включає хлорид 2-пропілмагнію. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації перша магнійорганічна сполука являє собою хлорид метилмагнію, а друга магнійорганічна сполука являє собою хлорид 2-пропілмагнію та хлорид літію у мольному співвідношенні 1:1. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації перша магнійорганічна сполука являє собою хлорид метилмагнію, друга магнійорганічна сполука являє собою хлорид 2-пропілмагнію та хлорид літію у мольному співвідношенні приблизно 1:1, а X^3 у сполуці Формули VIII являє собою Br або I. Згідно з іншим кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації перша магнійорганічна сполука являє собою

хлорид метилмагнію, друга магнійорганічна сполука являє собою хлорид 2-пропілмагнію та хлорид літію у мольному співвідношенні приблизно 1:1, X^3 у сполучі Формули VIII являє собою Br або I, а R^8 являє собою NH_2 .

Магнієві солі замісників у сполуках Формули VIII, що обговорюються вище, можна перетворювати в захищену форму замісника, як приклад, але не обмеження, в силілзахищений замісник. Отже, група X^3 (група Cl, Br або I) у сполучі Формули VIII може бути трансметалювана однією або різними магнійорганічними сполуками, такими як хлорид 2-пропілмагнію або хлорид 2-пропілмагнію та хлорид літію. Аналогічно, у випадку, якщо присутні додаткові кислі атоми водню, для нейтралізації кожного додаткового кислого атому водню додатково потрібен приблизно один еквівалент магнійорганічної сполуки, наприклад, кожен додатковий замісник NH_2 потребує двох додаткових еквівалентів магнійорганічної сполуки, та отримані магнієві солі можна перетворити в захищені групи, як приклад, але не обмеження, силілзахищені групи. Необмежуючі приклади отриманих захищених замісників являють собою $OSi(R^{43})_3$, $SSi(R^{43})_3$, $N[Si(R^{43})_3][C_1-C_6 \text{ алкіл}]$, $N[Si(R^{43})_2(CH_2)_2 Si(R^{43})_2]$ та $N[Si(R^{43})_3]_2$. Всі зазначені проміжні сполуки включені в обсяг даного винаходу. Необмежуючі приклади силілюючих реагентів, необхідних для перетворення проміжної магнієвої солі замісника в захищений замісник, включають $X^3Si(R^{43})_3$, $X^3Si(R^{43})_2(CH_2)_2Si(R^{43})_2 \times 3$ та $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$; більш конкретно $ClSi(R^{43})_3$, $ClSi(R^{43})_2(CH_2)_2Si(R^{43})_2Cl$ та $CF_3S(O)_2OSi(R^{43})_3$; найбільш конкретно $ClSi(CH_3)_3$, $ClSi(CH_3)_2(CH_2)_2Si(CH_3)_2Cl$ та $CF_3S(O)_2OSi(CH_3)_3$. Зазначені силілюючі реагенти можуть бути присутніми перед додаванням початкового металорганічного агента у випадку, якщо температуру реакції в достатньому степені контролюють, або силілюючі агенти можна додавати після перетворення замісника в магнієву сіль. Як правило, конверсія замісників сполук Формули VIII, що містять кислі атоми водню, в захищені замісники, проводять в підходящому апротонному розчиннику при приблизно $-78-50^\circ C$ впродовж приблизно від 5 хвилин до 24 годин. Необмежуючі приклади придатних апротонних розчинників включають ТГФ, діоксан та діетиловий ефір.

Згідно з одним з варіантів реалізації сполуку Формули VII отримують шляхом обробки сполуки Формули VIII, що містить замісники з кислими атомами водню, приблизно одним мольним еквівалентом першої магнійорганічної сполуки на кожен кислий атом водню в заміснику, обробки приблизно 1-1,4 еквівалентами реагенту, що містить захисну групу, на кожен кислий атом водню та обробку 1-2 еквівалентами аналогічної або відмінної магнійорганічної сполуки для трансметалювання групи X^3 у сполучі Формули VIII.

Згідно з іншим варіантом реалізації сполуку Формули VII отримують шляхом обробки суміші сполуки Формули VIII та приблизно 1-1,4 еквівалентів реагенту, що містить захисну групу, на кожен кислий атом водню, що міститься у сполучі Формули VIII приблизно 1-1,4 еквівалентами першої магнійорганічної сполуки на кожен кислий атом водню в заміснику, з наступною обробкою 1-2 еквівалентами аналогічної або відмінної магнійорганічної сполуки для трансметалювання групи X^3 у сполучі Формули VIII.

Згідно з іншим варіантом реалізації сполуку Формули VII отримують шляхом обробки суміші сполуки Формули VIII та приблизно 1-1,4 еквівалентів захисного реагенту на кожен кислий атом водню у сполучі Формули VIII 1-1,4 еквівалентами магнійорганічної сполуки на кожен кислий атом водню в заміснику та додатково 1-2 еквівалентами магнійорганічної сполуки для трансметалювання групи X^3 у сполучі Формули VIII. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації X^3 у сполучі Формули VIII являє собою Br або I, а R^8 у сполучі Формули VIII являє собою NH_2 .

Згідно з іншим варіантом реалізації спосіб одержання сполуки Формули VII, у якій M являє собою Li, включає обробку сполуки Формули VIII літійорганічною сполукою. Як правило, реакцію трансметалювання проводять в підходящому апротонному розчиннику при приблизно $-100-20^\circ C$ впродовж приблизно від 5 хвилин до 24 годин. Необмежуючі приклади придатних апротонних розчинників включають ТГФ та діетиловий ефір. Згідно з одним з аспектів зазначеного варіанту реалізації мольне співвідношення сполуки Формули VIII до літійорганічної сполуки становить приблизно від 1:1 до 1:3, переважно приблизно 1:1,4. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації літійорганічна сполука включає алкіллітієву сполуку. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації літійорганічна сполука включає н-бутиллітій. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації літійорганічна сполука включає трет-бутиллітій. Згідно з кращим варіантом реалізації літійорганічна сполука включає алкіллітієву сполуку, а X^3 у Формулі VIII являє собою Br або I.

Згідно з іншим варіантом реалізації, у якому сполуку Формули VII отримують шляхом обробки сполуки Формули VIII літійорганічною сполукою, сполука Формули VIII може бути оброблена більш ніж одним мольним еквівалентом літійорганічної сполуки. Зазначений спосіб є

кращим у випадку, якщо сполука Формули V містить замісник з кислим атомом водню. Необмежуючі приклади замісників з кислими атомами водню являють собою NH_2 , OH , SH , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})$ тощо. Спеціалісти в даній галузі техніки розуміють, що група, яка містить кислий атом водню, в заміснику сполуки Формули VIII витрачає один мольний еквівалент літійорганічної сполуки. Як приклад, але не обмеження, обробка сполуки Формули V приблизно одним мольним еквівалентом літійорганічної сполуки приводить до нейтралізації кислого атому водню в $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})$, OH або SH заміснику за рахунок утворення літєвої солі, та група X^3 (група Cl , Br або I) у сполуку Формули VIII може бути трансметальована іншим мольним еквівалентом літійорганічної сполуки. Аналогічно, у випадку, якщо присутні додаткові кислі атоми водню, для нейтралізації кожного кислого атому водню додатково потрібна приблизно еквівалентна кількість літійорганічної сполуки, наприклад, кожен додатковий замісник NH_2 потребує приблизно два додаткових еквівалента літійорганічної сполуки. Як правило, реакції трансметалювання, згідно із зазначеним аспектом, проводять в підходящому апротонному розчиннику при приблизно $-100\text{-}20^\circ\text{C}$ впродовж приблизно від 5 хвилин до 24 годин. Необмежуючі приклади придатних апротонних розчинників включають ТГФ, діоксан та діетиловий ефір. Згідно з одним з аспектів зазначеного варіанту реалізації мольне співвідношення літійорганічної сполуки до кожного кислого атому водню в замісниках в молекулі Формули VIII становить приблизно від 1:1 до 1:1,4, а мольне співвідношення додаткової кількості літійорганічної сполуки до сполуки Формули VIII становить приблизно від 1:0,8 до 1:1,4. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації літійорганічна сполука включає алкіллітєву сполуку. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації літійорганічна сполука включає н-бутиллітій. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації літійорганічна сполука включає ізобутиллітій. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації літійорганічна сполука включає трет-бутиллітій. Згідно з кращим аспектом зазначеного варіанту реалізації літійорганічна сполука включає $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіллітій}$, а X^3 у Формулі VIII являє собою Br або I .

Літєві солі замісників у сполуках Формули VIII, що обговорюються вище, можна перетворювати в захищені форми замісників, як приклад, але не обмеження, в силілзахищений замісник. Отже, група X^3 (група Cl , Br або I) у сполуці Формули VIII може бути трансметальована однією або різними літійорганічними сполуками. Аналогічно, у випадку, якщо присутні додаткові кислотні атоми водню, для нейтралізації кожного додаткового кислотного атому водню додатково потрібен приблизно один еквівалент літійорганічної сполуки; наприклад, кожен додатковий замісник NH_2 потребує приблизно два додаткових еквівалента літійорганічної сполуки, та отримувані літєві солі можна перетворювати в захисні групи, як приклад, але не обмежуючись ними, в силіл-захисні групи. Необмежуючі приклади отримуваних захищених замісників являють собою $\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$, $\text{SSi}(\text{R}^{43})_3$, $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_3][\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл}]$, $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{CH}_2)_2 \text{Si}(\text{R}^{43})_2]$ та $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_3]_2$. Всі зазначені проміжні сполуки, що містять захищені замісники, включені в обсяг даного винаходу. Необмежуючі приклади силілюючих реагентів, необхідних для перетворення проміжної літєвої солі замісників в захищені замісники, включають $\text{X}^3\text{Si}(\text{R}^{43})_3$, $\text{X}^3\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{R}^{43})_2\text{X}^3$ та $\text{R}^{57}\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$; більш конкретно $\text{ClSi}(\text{R}^{43})_3$, $\text{ClSi}(\text{R}^{43})_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{R}^{43})_2\text{Cl}$ та $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$, найбільш конкретно $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_3$, $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ та $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$. Зазначені силілюючі агенти можуть бути присутніми перед додаванням початкового металорганічного агенту у випадку, якщо, температуру реакції в достатньому ступені контролюють, або силілюючі агенти можна додавати після перетворення замісника в літєву сіль.

Як правило, конверсію замісників сполуки Формули VIII, що містять кислі атоми водню, в захищені замісники проводять в підходящому апротонному розчиннику при приблизно $-100\text{-}20^\circ\text{C}$ впродовж приблизно від 5 хвилин до 24 годин. Необмежуючі приклади придатних апротонних розчинників включають ТГФ, діоксан та діетиловий ефір.

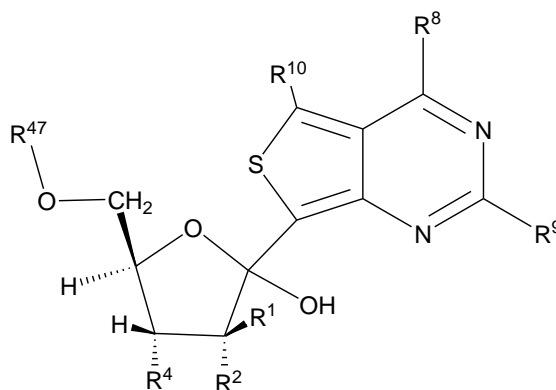
Згідно з одним з варіантів реалізації сполуку Формули VII отримують шляхом обробки сполуки Формули VIII, що містить замісники з кислими атомами водню, приблизно 1-1,4 мольними еквівалентами літійорганічної сполуки на кожен кислий атом водню в заміснику, обробки приблизно 1-1,4 еквівалентами реагенту, що містить захисну групу, на кожен кислий атом водню, та обробки 1-1,4 еквівалентами аналогічної або відмінної літійорганічної сполуки для трансметалювання групи X^3 у сполуці Формули VIII.

Згідно з іншим варіантом реалізації сполуку Формули VII отримують шляхом обробки суміші сполуки Формули VIII та приблизно 1-1,4 еквівалентів реагенту, що містить захисну групу, на кожен кислий атом водню у сполуці Формули VIII приблизно 1-1,4 еквівалентами першої літійорганічної сполуки на кожен кислий атом водню в заміснику, з наступною обробкою 1-1,4

еквівалентами аналогічної або відмінної літійорганічної сполуки для трансметалювання групи X^3 у сполуці Формули VIII.

Згідно з іншим варіантом реалізації сполуку Формули VII отримують шляхом обробки суміші сполуки Формули VIII та приблизно 1-1,4 еквівалентів захисного реагенту на кожен кислий атом водню у сполуці Формули VIII приблизно 1-1,4 еквівалентами літійорганічної сполуки на кожен кислий атом водню в заміснику та додатково 1-1,4 еквівалентами літійорганічної сполуки для трансметалювання групи X^3 у сполуці Формули VIII. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації X^3 у Формулі VIII являє собою Br або I, а R^8 у Формулі VIII являє собою NH_2 . Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації літійорганічна сполука включає алкіллітієву сполуку. Згідно з іншим варіантом реалізації літійорганічна сполука включає н-бутиллітій. Згідно з іншим варіантом реалізації літійорганічна сполука включає ізобутиллітій. Згідно з іншим варіантом реалізації літійорганічна сполука включає трет-бутиллітій. Згідно з кращим варіантом реалізації літійорганічна сполука включає (C_1-C_6) алкіллітієву сполуку, а X^3 у Формулі VIII являє собою Br або I. Згідно з іншим варіантом реалізації реагент, що містить захисну групу, являє собою силілуєчий реагент. Згідно з іншим варіантом реалізації реагент, що містить захисну групу, являє собою $X^3Si(R^{43})_3$ або $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$. Згідно з іншим варіантом реалізації реагент, що містить захисну групу, являє собою $ClSi(R^{43})_3$ або $CF_3S(O)_2OSi(R^{43})_3$. Згідно з іншим варіантом реалізації реагент, що містить захисну групу, являє собою $ClSi(CH_3)_3$ або $CF_3S(O)_2OSi(CH_3)_3$.

Запропонована сполука, що підходить для синтезу противірусної сполуки Формули Ib, представлена Формулою IX:



Формула IX

або її прийнята сіль або складний ефір;

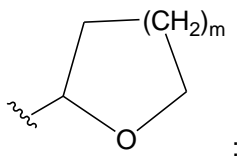
де:

R^1 являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_2-C_8) заміщений алкініл або арил (C_1-C_8) алкіл;

кожен R^2 або R^4 незалежно являє собою H, F або OR^{44} ;

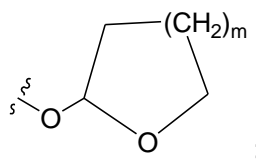
кожен R^{43} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, C_6-C_{20} арил, C_6-C_{20} заміщений арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, C_2-C_{20} заміщений гетероцикліл, C_7-C_{20} арилалкіл, C_7-C_{20} заміщений арилалкіл, (C_1-C_8) алкокси або (C_1-C_8) заміщений алкокси;

кожен R^{44} або R^{47} незалежно являє собою $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-C(R^{45})_2R^{55}$ або



або будь-які два з R^{44} або R^{47} , взяті разом, являють собою $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ або $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

кожен R^{55} незалежно являє собою $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $-OC(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ або



кожен R^{45} , R^{58} або R^{59} незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_2-C_8) заміщений алкініл, C_6-C_{20} арил, C_6-C_{20} заміщений арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, C_2-C_{20} заміщений гетероцикліл, C_7-C_{20} арилалкіл або C_7-C_{20} заміщений арилалкіл;

кожен R^{46} незалежно являє собою C_6-C_{20} арил, C_6-C_{20} заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил;

кожен R^a незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил(C_1-C_8) алкіл, (C_4-C_8) карбоциклілалкіл, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ або $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

кожен X^{42} являє собою O або CH_2 ;

кожен m дорівнює 1 або 2;

кожен n незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

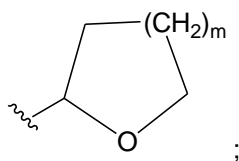
де:

R^1 являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_4-C_8) карбоциклілалкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_2-C_8) заміщений алкініл або арил(C_1-C_8) алкіл;

кожен R^2 або R^4 незалежно являє собою H, F або OR^{44} ;

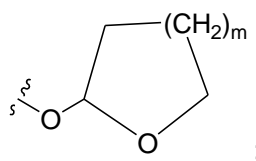
кожен R^{43} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, C_6-C_{20} арил, C_6-C_{20} заміщений арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, C_2-C_{20} заміщений гетероцикліл, C_7-C_{20} арилалкіл, C_7-C_{20} заміщений арилалкіл, (C_1-C_8) алкокси або (C_1-C_8) заміщений алкокси;

кожен R^{44} або R^{47} незалежно являє собою $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-C(R^{45})_2R^{55}$ або



або будь-які два з R^{44} або R^{47} , взяті разом, являють собою $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ або $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

кожен R^{55} незалежно являє собою $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $C(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ або



кожен R^{45} , R^{58} або R^{59} незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_2-C_8) заміщений алкініл, C_6-C_{20} арил, C_6-C_{20} заміщений арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, C_2-C_{20} заміщений гетероцикліл, C_7-C_{20} арилалкіл або C_7-C_{20} заміщений арилалкіл;

кожен R^{46} незалежно являє собою C_6-C_{20} арил, C_6-C_{20} заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил;

кожен R^a незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил(C_1-C_8) алкіл, (C_4-C_8) карбоциклілалкіл, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ або $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

кожен X^{42} являє собою O або CH_2 ;

кожен m дорівнює 1 або 2;

кожен n незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожен R^8 , R^9 або R^{10} незалежно являє собою H, галоген, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$,

N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , -

$\text{CH}(\text{=NR}^{11})$, $-\text{CH}=\text{NHN}^{11}$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{OR}^{11})$, $-\text{CH}(\text{OR}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, R^{11} , OR^{11} або SR^{11} ;

кожен R^{11} або R^{12} незалежно являє собою H , (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_3-C_8) карбоцикліл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкіл, $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкіл, арил (C_1-C_8) алкіл або $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$; або R^{11} та R^{12} разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому будь-який атом вуглецю в зазначеному гетероциклічному кільці може бути замінений на $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$ або $-\text{NR}^a-$; або R^{11} та R^{12} , взяті разом, являють собою $-\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(\text{R}^{43})_2-$; та

де кожен (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл або арил (C_1-C_8) алкіл у кожному з R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} або R^{12} незалежно необов'язково заміщений одним або більш галогенами, гідрокси, CN , N_3 , $\text{N}(\text{R}^a)_2$ або OR^a ; та при цьому один або більш нетермінальних атомів вуглецю у кожному із зазначених (C_1-C_8) алкілів можливо замінені на $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$ або $-\text{NR}^a-$.

Додаткові незалежні варіанти реалізації Формули IX являють собою:

(a) R^1 являє собою H . R^1 являє собою CH_3 .

(b) R^8 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^8 являє собою OR^{11} . R^8 являє собою SR^{11} .

(c) R^9 являє собою H . R^9 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^9 являє собою SR^{11} .

(b) R^8 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^8 являє собою OR^{11} . R^8 являє собою SR^{11} .

(c) R^9 являє собою H . R^9 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^9 являє собою SR^{11} .

(d) R^2 являє собою OR^{44} . R^2 являє собою F . Кожен R^4 та R^2 незалежно являє собою OR^{44} . R^2 являє собою OR^{44} , а R^2 являє собою F . R^4 являє собою OR^{44} , R^2 являє собою F , а R^{44} являє собою $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$. R^4 являє собою OR^{44} , R^{2b} являє собою F , а R^{44} являє собою $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$, де R^{45} являє собою феніл або заміщений феніл. R^2 являє собою OR^{44} , де R^{44} являє собою $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, а R^{46} являє собою феніл або заміщений феніл. R^2 являє собою OR^{44} , де R^{44} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою феніл або заміщений феніл. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , де кожен R^{44} незалежно являє собою $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, а R^{46} являє собою феніл або заміщений феніл. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , де кожен R^{44} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою феніл. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , де кожен R^{44} являє собою CH_2R^{46} , а кожен R^{46} незалежно являє собою заміщений феніл. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{C}(\text{R}^{59})_2-$. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^4 являє собою OR^{44} , де R^{44} являє собою $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, R^{46} являє собою феніл або заміщений феніл, а R^2 являє собою F . R^4 являє собою H .

(e) R^{47} являє собою $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$. R^{47} являє собою $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, а R^{46} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою феніл. R^{47} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою заміщений феніл. R^{47} являє собою $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, а кожен R^{45} та R^{46} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{т-бутил})$, причому кожен R^{43} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою тетрагідро-2H-піран-2-іл. R^{47} являє собою $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, причому кожен R^{45} та R^{46} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{т-бутил})$, причому кожен R^{43} являє собою CH_3 , а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{т-бутил})$, причому кожен R^{43} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} являє собою тетрагідро-2H-піран-2-іл, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} являє собою $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} являє собою $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, причому кожен R^{45} та R^{46} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{т-бутил})$, причому кожен R^{43} являє собою CH_3 , а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{т-бутил})$, причому кожен R^{43} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті

разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою тетрагідро-2H-піран-2-іл, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл, а R^2 являє собою F.

(f) R^1 являє собою H, а R^8 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^1 являє собою H, а R^8 являє собою NH_2 . R^1 являє собою CH_3 , а R^8 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^1 являє собою CH_3 , а R^8 являє собою NH_2 . R^1 являє собою H, а R^9 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^1 являє собою H, а R^9 являє собою NH_2 . R^1 являє собою H, а R^9 являє собою SR^{11} . R^1 являє собою H, а R^9 являє собою SH . R^1 являє собою H, а R^9 являє собою H. R^1 являє собою CH_3 , а R^9 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^1 являє собою CH_3 , а R^9 являє собою NH_2 . R^1 являє собою CH_3 , а R^9 являє собою SR^{11} . R^1 являє собою CH_3 , а R^9 являє собою SH . R^1 являє собою CH_3 , а R^9 являє собою H.

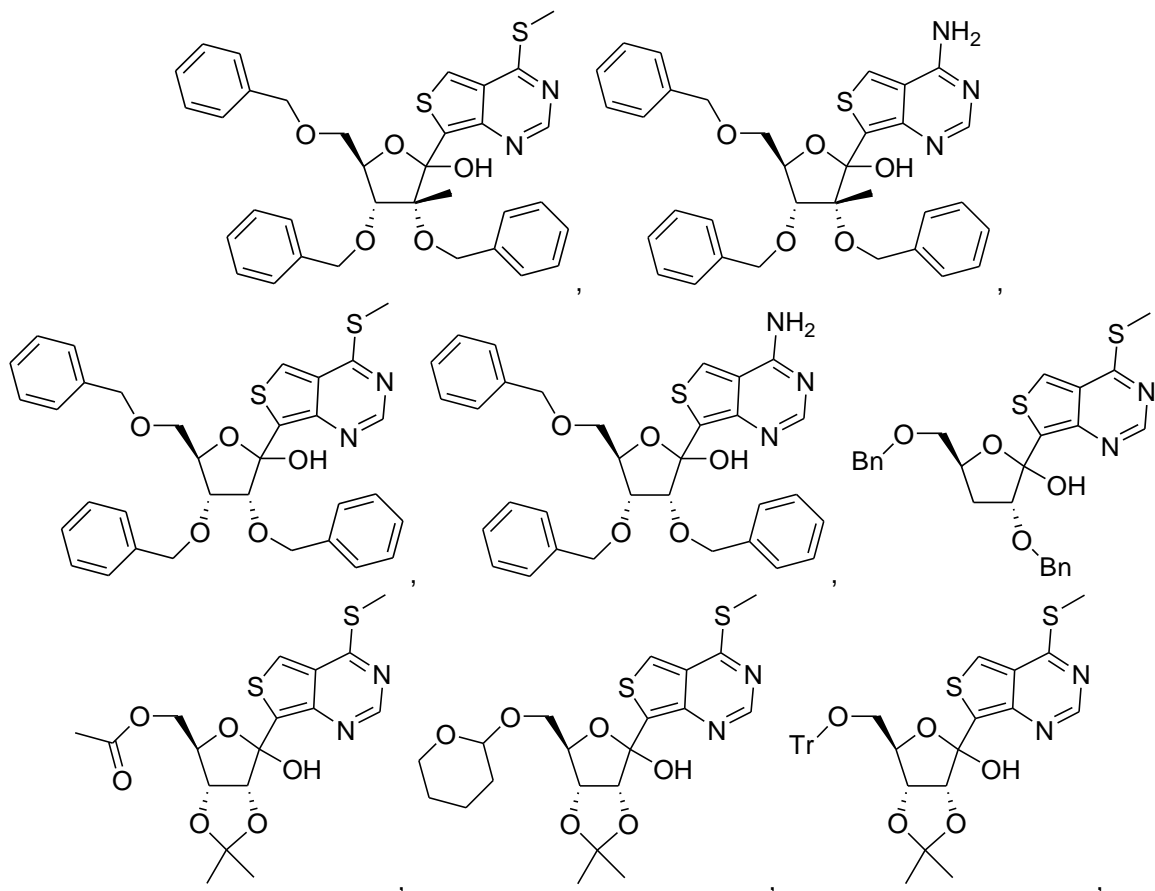
(g) R^1 являє собою H, а R^8 являє собою OR^{11} . R^1 являє собою H, а R^8 являє собою OH. R^1 являє собою CH_3 , а R^8 являє собою OR^{11} . R^1 являє собою CH_3 , а R^8 являє собою OH.

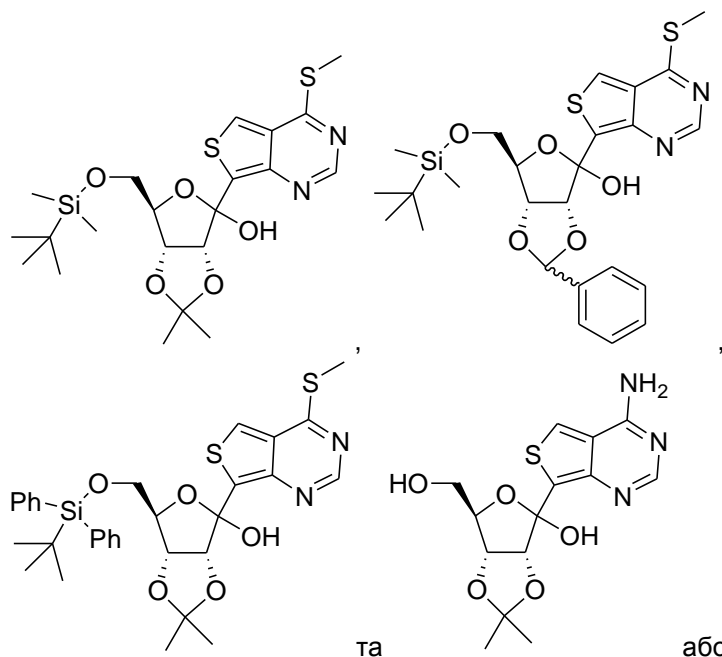
(h) R^1 являє собою H, а R^8 являє собою SR^{11} . R^1 являє собою H, а R^8 являє собою SH . R^1 являє собою CH_3 , а R^8 являє собою SR^{11} . R^1 являє собою CH_3 , а R^8 являє собою SH .

(i) R^1 являє собою H, R^9 являє собою H, а R^8 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^1 являє собою H, R^9 являє собою H, а R^8 являє собою NH_2 . R^1 являє собою CH_3 , R^9 являє собою H, а R^8 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^1 являє собою CH_3 , R^9 являє собою H, а R^8 являє собою NH_2 . R^1 являє собою H, R^9 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, а R^8 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^1 являє собою H, R^9 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, а R^8 являє собою NH_2 . R^1 являє собою CH_3 , R^9 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, а R^8 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^1 являє собою CH_3 , R^9 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, а R^8 являє собою NH_2 .

(j) R^1 являє собою H, а R^8 та R^9 незалежно являють собою SR^{11} . R^1 являє собою CH_3 , а R^8 та R^9 незалежно являють собою SR^{11} .

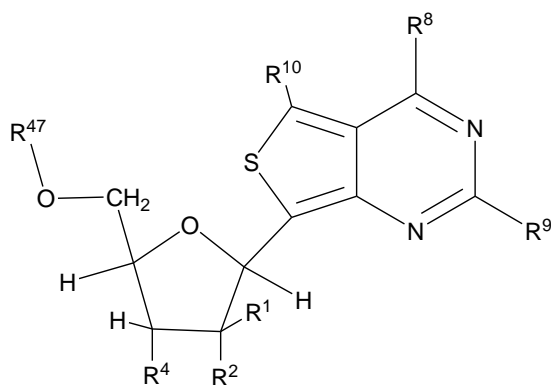
Згідно з іншим варіантом реалізації сполуку Формули IX вибрано з групи, що складається з





солей або складних ефірів зазначених сполук.
Запропонований спосіб одержання сполуки Формули X:

5



Формула X

або її прийнятної солі або складного ефіру;

де:

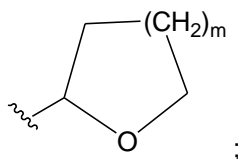
R^1 являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_2-C_8) заміщений алкініл або арил (C_1-C_8) алкіл;

кожен R^2 або R^4 незалежно являє собою H, F або OR^{44} ;

кожен R^{43} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, C_6-C_{20} арил, C_6-C_{20} заміщений арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, C_2-C_{20} заміщений гетероцикліл, C_7-C_{20} арилалкіл, C_7-C_{20} заміщений арилалкіл, (C_1-C_8) алкокси або (C_1-C_8) заміщений алкокси;

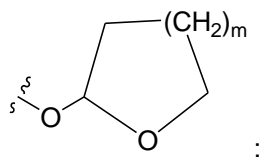
кожен R^{44} або R^{47} незалежно являє собою $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-C(R^{45})_2-R^{55}$ або

$(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ або



або будь-які два з R^{44} або R^{47} , взяті разом, являють собою $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ або $-Si(R^{43})_2(X^{42})_m-Si(R^{43})_2-$;

кожен R^{55} незалежно являє собою $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $-OC(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ або



кожен R^{45} , R^{58} або R^{59} незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_2-C_8) заміщений алкініл, C_6-C_{20} арил, C_6-C_{20} заміщений арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, C_2-C_{20} заміщений гетероцикліл, C_7-C_{20} арилалкіл або C_7-C_{20} заміщений арилалкіл;

кожен R^{46} незалежно являє собою C_6-C_{20} арил, C_6-C_{20} заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил;

кожен R^a незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил (C_1-C_8) алкіл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ або $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

кожен X^{42} являє собою O або CH_2 ;

кожен m дорівнює 1 або 2;

кожен n незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

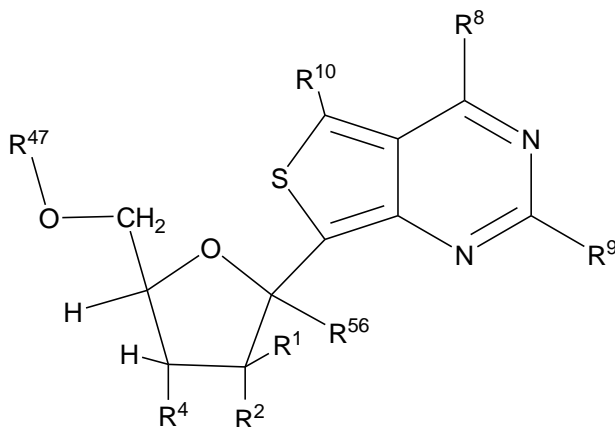
кожен R^8 , R^9 або R^{10} незалежно являє собою H, галоген, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $CH(=NR^{11})$, $-CH=NNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} або SR^{11} ;

кожен R^{11} або R^{12} незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_3-C_8) карбоцикліл, (C_4-C_8) карбоцикліалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкіл, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкіл, арил (C_1-C_8) алкіл або $Si(R^3)_3$; або R^{11} та R^{12} разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому будь-який атом вуглецю у зазначеному гетероциклічному кільці може бути замінений на $-O-$, $-S(O)_n-$ або $-NR^a-$; або R^{11} та R^{12} , взяті разом, являють собою $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

де кожен (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл або арил (C_1-C_8) алкіл у кожному з R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} або R^{12} можливо незалежно заміщений одним або більш галогенами, гідрокси, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ або OR^a ; та при цьому один або більш нетермінальних атомів вуглецю у кожному із зазначених (C_1-C_8) алкілів можливо замінені на $-O-$, $-S(O)_n-$ або $-NR^a-$;

причому зазначений спосіб включає:

(a) забезпечення сполуки Формули V



Формула V

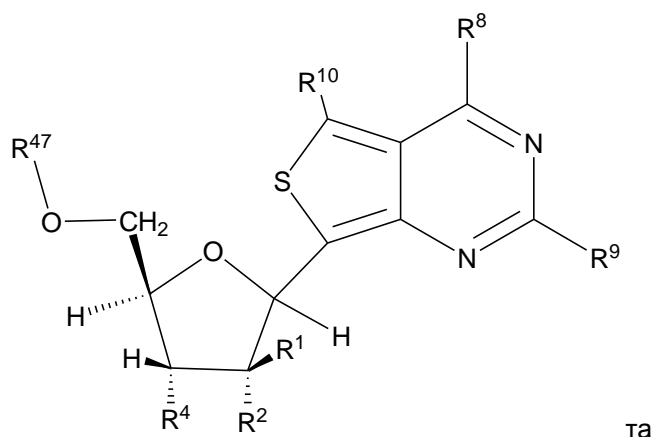
де R^{56} являє собою OH, $-OC(O)OR^{58}$ або $-OC(O)R^{58}$;

(b) обробку сполуки Формули V кислотою Льюїса та відновником, який являє собою $HSi(R^{43})_3$;

з одержанням, таким чином, сполуки Формули X.

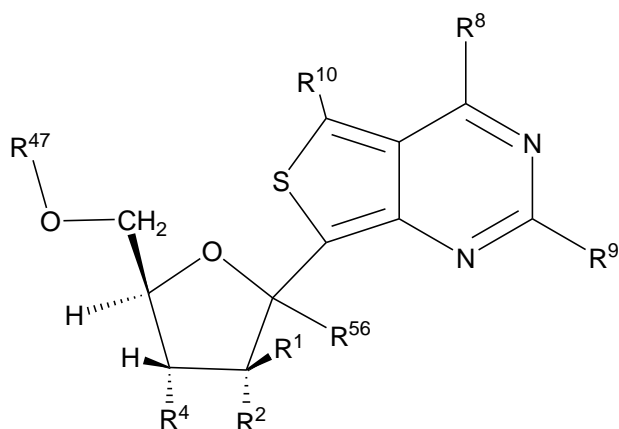
Сполуки Формули X підходять для одержання противірусних сполук Формули I.

Згідно з одним з варіантів реалізації способу сполука Формули X відповідає Формулі Xb



та

Формула Xb
сполука Формули V відповідає Формулі Vb:



Як правило, спосіб одержання сполук Формули Xb зі сполук Формули Vb здійснюють у підходящому апротонному розчиннику при приблизно $-78-80^{\circ}\text{C}$ впродовж приблизно від 10 хвилин до 7 днів. Необмежуючі приклади придатних апротонних розчинників включають CH_2Cl_2 , ацетонітрил, $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ або інші галогенвуглецеві розчинники. Більш конкретно, спосіб проводять при приблизно $-78-25^{\circ}\text{C}$ впродовж приблизно від 3 годин до 7 днів. Мольне співвідношення сполуки Формули Vb до $\text{HSi}(\text{R}^{43})_3$ становить приблизно від 1:1 до 1:10, більш конкретно приблизно від 1:2 до 1:6. Мольне співвідношення сполуки Формули Vb до кислоти Льюїса становить приблизно від 1:0,1 до приблизно 1:10, більш конкретно приблизно від 1:1 до 1:6. Як правило, мольне співвідношення кислоти Льюїса до $\text{HSi}(\text{R}^{43})_3$ становить приблизно від 0,1:1 до 1:10, переважно приблизно 1:1.

Перетворення сполуки Формули Vb у сполуку Формули Xb прискорюють кислотами Льюїса. Багато з кислот Льюїса, включаючи багато які кислоти Льюїса, що є комерційно доступними, можуть прискорювати зазначене перетворення. Необмежуючі приклади кислот Льюїса, що містять бор, які підходять для прискорення зазначеного перетворення, являють собою ефірати трифториду бору та метилового, етилового, пропілового та бутилового ефіру; трифторид-трет-бутилметилефірат бору, комплекс трифториду бору та трифторидметилсульфіду бору. Необмежуючі приклади кислот Льюїса, що містять триалкілсилільні групи, які підходять для прискорення зазначеного перетворення, являють собою триметилсилілтрифторметансульфонат, інші триметилсилілполіфторалкілсульфонати, трет-бутилдиметилсилілтрифтор-метансульфонат та триетилсилілтрифторметансульфонат. Додаткові необмежуючі приклади кислот Льюїса, придатних для прискорення зазначеного перетворення, являють собою TiCl_4 , AlCl_3 , ZnCl_2 , ZnI_2 , SnCl_4 , InCl_3 , $\text{Sc}(\text{трифторметансульфонат})_3$, трифторметансульфонат срібла, трифторметансульфонат цинку, трифторметансульфонат магнію, трифлат талію, трифторметансульфонат лантану, трифторметансульфонат індію (III), трифторметансульфонат церію (IV), трифторметансульфонат ербію (III), трифторметансульфонат гадолінію (III), трифторметансульфонат лютецію (III), трифторметансульфонат неодиму (III),

трифторметансульфонат празеодиму (III), трифторметансульфонат самарію (III), трифторметансульфонат тербію (III), трифторметансульфонат диспрозію (III), трифторметансульфонат європію, трифторметансульфонат гольмію (III), трифторметансульфонат тулію (III), трифторметансульфонат ітрію (III), нікелева сіль
 5 трифторметансульфоїкислоти, трифторметансульфонат гафнію, трифторметансульфонат вісмуту (III), трифторметансульфонат галію (III), трифторметансульфонат церію (III), трифторметансульфонат ітербію (III), трифторметансульфонат теллуру (IV), трифторметансульфонат цирконію (IV), трифторметансульфонат вісмуту, трифторметансульфонат заліза (II), $\text{Sn}(\text{трифторметансульфонат})_2$, InBr_3 , AuCl_3 ,
 10 монтморилонітні глини, $\text{Cu}(\text{трифторметансульфонат})_2$, трифторметансульфонат ванадилу та сольові комплекси Ti та Vn (Белоконь із співавторами (Belokon, et al.), Tetrahedron 2001, 771). Згідно з кращим варіантом реалізації кислота Льюїса являє собою трифторидефірат бора. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації кислота Льюїса являє собою трифторидефірат бору, а вихід сполуки Формули Xb становить 50 % або більше. Згідно з іншим кращим варіантом
 15 реалізації кислота Льюїса являє собою трифторидефірат бору, а вихід сполуки Формули Xb становить 70 % або більше. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації кислота Льюїса являє собою трифторидефірат бору, а вихід сполуки Формули Xb становить 90 % або більше.

Згідно з іншим варіантом реалізації способу одержання сполуки Формули Xb, R^{56} у Формулі Vb являє собою OH. Додаткові незалежні аспекти зазначеного варіанту реалізації являють
 20 собою:

(a) R^1 являє собою H. R^1 являє собою CH_3 .

(b) R^8 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^8 являє собою OR^{11} . R^8 являє собою SR^{11} .

(c) R^9 являє собою H. R^9 являє собою $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^9 являє собою SR^{11} .

(d) R^2 являє собою OR^{44} . R^2 являє собою F. Кожен R^4 та R^2 незалежно являє собою OR^{44} . R^2
 25 являє собою OR^{44} , а R^2 являє собою F. R^4 являє собою OR^{44} , R^2 являє собою F, а R^{44} являє собою $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$. R^4 являє собою OR^{44} , R^{2b} являє собою F, а R^{44} являє собою $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$, причому R^{45} являє собою феніл або заміщений феніл. R^2 являє собою OR^{44} , причому R^{44} являє собою $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, а R^{46} являє собою феніл або заміщений феніл. R^2 являє собою OR^{44} , де R^{44} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою феніл. R^2 являє собою OR^{44} , де R^{44} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46}
 30 являє собою заміщений феніл. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , де кожен R^{44} незалежно являє собою $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, а R^{46} являє собою феніл або заміщений феніл. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , де кожен R^{44} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою феніл. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , де кожен R^{44} являє собою CH_2R^{46} , а кожен R^{46} незалежно являє собою заміщений феніл. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{C}(\text{R}^{59})_2-$. Кожен
 35 R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$. Кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^4 являє собою OR^{44} , причому R^{44} являє собою $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, R^{46} являє собою феніл або заміщений феніл, а R^2 являє собою F. R^4 являє собою H.

(e) R^{47} являє собою $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$. R^{47} являє собою $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, а R^{46} являє собою феніл або
 40 заміщений феніл. R^{47} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою феніл. R^{47} являє собою CH_2R^{46} , а R^{46} являє собою заміщений феніл. R^{47} являє собою $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, а кожен R^{45} та R^{46} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{т-бутил})$, причому кожен R^{43} являє собою CH_3 . R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{т-бутил})$, причому кожен R^{43} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою
 45 тетрагідро-2H-піран-2-іл. R^{47} являє собою $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, причому кожен R^{45} та R^{46} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{т-бутил})$, причому кожен R^{43} являє собою CH_3 , а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті
 50 разом, являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{т-бутил})$, причому кожен R^{43} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} являє собою тетрагідро-2H-піран-2-іл, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.
 55 R^{47} являє собою $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} являє собою $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, причому кожен R^{45} та R^{46} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою
 60 собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою

$\text{Si}(\text{R}^{43})_2$ (т-бутил), причому кожен R^{43} являє собою CH_3 , а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $\text{Si}(\text{R}^{43})_2$ (т-бутил), причому кожен R^{43} незалежно являє собою феніл або заміщений феніл, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою тетрагідро-2H-піран-2-іл, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$, а кожен R^4 та R^2 являє собою OR^{44} , причому два R^{44} , взяті разом, являють собою $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, причому R^{59} являє собою феніл або заміщений феніл. R^{47} являє собою $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$, причому R^{45} являє собою феніл або заміщений феніл, а R^2 являє собою F.

(f) Відновник являє собою $(\text{R}^{43})_3\text{SiH}$. Відновник являє собою $(\text{R}^{43})_3\text{SiH}$, причому R^{43} являє собою (C_1-C_8) алкіл або заміщений (C_1-C_8) алкіл. Відновник являє собою $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{SiH}$.

(g) Кислота Льюїса містить бор. Кислота Льюїса містить BF_3 або BCl_3 . Кислота Льюїса являє собою $\text{BF}_3-\text{O}(\text{R}^{53})_2$, $\text{BF}_3-\text{S}(\text{R}^{53})_2$, $\text{BCl}_3-\text{O}(\text{R}^{53})_2$ або $\text{BCl}_3-\text{S}(\text{R}^{53})_2$, причому кожен R^{53} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, (C_2-C_8) заміщений алкініл, C_6-C_{20} арил, C_6-C_{20} заміщений арил, C_2-C_{20} гетероцикліл, C_2-C_{20} заміщений гетероцикліл, C_7-C_{20} арилалкіл або C_7-C_{20} заміщений арилалкіл; причому кожен (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл або арил (C_1-C_8) алкіл у кожному з R^{53} незалежно необов'язково заміщений одним або більш галогенами та при цьому один або більш нетермінальних атомів вуглецю у кожному із зазначених (C_1-C_8) алкілів можливо замінені на -O- або $-\text{S}(\text{O})_n-$; або два R^{53} разом з атомом кисню, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому один атом вуглецю зазначеного гетероциклічного кільця може бути замінений на -O- або $-\text{S}(\text{O})_n-$. Кислота Льюїса являє собою $\text{BF}_3-\text{O}(\text{R}^{53})_2$, а R^{53} являє собою (C_1-C_8) алкіл. Кислота Льюїса містить $\text{R}^{57}\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$, причому R^{57} заміщений двома або більш галогенами та являє собою (C_1-C_8) алкіл або заміщений (C_1-C_8) алкіл. Кислота Льюїса являє собою $\text{R}^{57}\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$, а R^{57} являє собою (C_1-C_8) алкіл, заміщений трьома або більш атомами фтору. Кислота Льюїса являє собою триметилсилілтрифлту. Кислота Льюїса містить титан або його сіль. Кислота Льюїса містить TiCl_4 . Кислота Льюїса містить лантанід або його сіль. Кислота Льюїса містить скандій або його сіль. Кислота Льюїса містить ванадій або його сіль. Кислота Льюїса містить олово або його сіль. Кислота Льюїса містить SnCl_4 . Кислота Льюїса містить цинк або його сіль. Кислота Льюїса містить ZnCl_2 . Кислота Льюїса містить самарій або його сіль. Кислота Льюїса містить нікель або його сіль. Кислота Льюїса містить мідь або її сіль. Кислота Льюїса містить алюміній або його сіль. Кислота Льюїса містить золото або його сіль. Кислота Льюїса містить трифторметансульфонат цинку. Кислота Льюїса містить трифторметансульфонат індію (III). Кислота Льюїса містить трифторметансульфонат скандію (III). Кислота Льюїса містить трифторметансульфонат ітрію (III).

ВИЗНАЧЕННЯ

Якщо не зазначено інше, наступні терміни та фрази, використовувані в даному описі, мають наступні значення:

У випадку, якщо в даному описі використовують товарні знаки, заявник незалежно включає товарний знак продукту та активного(их) інгредієнту(ів) продукту.

Використовуваний в даному описі термін "сполука згідно з даним винаходом" або "сполука Формули I" означає сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль. Аналогічно, що стосується виділених проміжних сполук фраза "сполука Формули (номер)" означає сполуку зазначеної формули та її фармацевтично прийнятні солі.

"Алкіл" позначає вуглеводень, що містить нормальні, вторинні, третинні або циклічні атоми вуглецю. Наприклад, алкільна група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю (тобто, C_1-C_{20} алкіл), від 1 до 8 атомів вуглецю (тобто, C_1-C_8 алкіл) або від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто, C_1-C_6 алкіл). Приклади придатних алкільних груп включають, але не обмежуються перерахованими: метил (Me , $-\text{CH}_3$), етил (Et , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-пропіл ($n\text{-Pr}$, n -пропіл, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пропіл ($i\text{-Pr}$, ізо-пропіл , $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-бутил ($n\text{-Bu}$, n -бутил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-1-пропіл ($i\text{-Bu}$, ізо-бутил , $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-бутил ($s\text{-Bu}$, втор-бутил , $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-2-пропіл ($t\text{-Bu}$, трет-бутил , $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-пентил (n -пентил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-метил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-метил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-метил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-гексил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-метил-2-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-метил-3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ та октил ($-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$).

"Алкокси" означає групу, що має формулу -О-алкіл, у якій алкільна група, визначена вище, приєднана до вихідної молекули через атом кисню. Алкільний фрагмент алкоксигрупи може містити від 1 до 20 атомів вуглецю (тобто C₁-C₂₀ алкокси), від 1 до 12 атомів вуглецю (тобто C₁-C₁₂ алкокси) або від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто C₁-C₆ алкокси). Приклади придатних алкоксигруп включають, але не обмежуються перерахованими: метокси (-O-CH₃ або -OMe), етокси (-OCH₂CH₃ або -OEt), трет-бутокси (-O-C(CH₃)₃ або -OtBu) тощо.

"Галогеналкіл" являє собою алкільну групу, визначену вище, у якій один або більш атомів водню алкільної групи заміщений атомом галогену. Алкільний фрагмент галогеналкільної групи може містити від 1 до 20 атомів вуглецю (тобто C₁-C₂₀ галогеналкіл), від 1 до 12 атомів вуглецю (тобто C₁-C₁₂ галогеналкіл) або від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто C₁-C₆ галогеналкіл). Приклади придатних галогеналкільних груп включають, але не обмежуються перерахованими: -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ тощо.

"Алкеніл" являє собою вуглеводень, що містить первинні, вторинні, третинні або циклічні атоми вуглецю, та щонайменше одне місце ненасичення, тобто вуглець-вуглецевий sp² подвійний зв'язок. Наприклад, алкенільна група може містити від 2 до 20 атомів вуглецю (тобто C₂-C₂₀ алкеніл), від 2 до 8 атомів вуглецю (тобто C₂-C₈ алкеніл) або від 2 до 6 атомів вуглецю (тобто C₂-C₆ алкеніл). Приклади придатних алкенільних груп включають, але не обмежуються перерахованими: етилен, вініл (-CH=CH₂), аліл (-CH₂CH=CH₂), циклопентеніл (-C₅H₇) та 5-гексеніл (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

"Алкініл" являє собою вуглеводень, що містить первинні, вторинні, третинні або циклічні атоми вуглецю та щонайменше одне місце ненасичення, тобто вуглець-вуглецевий sp-потрійний зв'язок. Наприклад, алкінільна група може містити від 2 до 20 атомів вуглецю (тобто C₂-C₂₀ алкініл), від 2 до 8 атомів вуглецю (тобто C₂-C₈ алкініл) або від 2 до 6 атомів вуглецю (тобто C₂-C₆ алкініл). Приклади придатних алкінільних груп включають, але не обмежуються перерахованими: ацетиленіл (-C≡CH), пропаргіл (-CH₂C≡CH) тощо.

"Алкілен" відноситься до насиченого вуглеводневого радикалу з розгалуженим або лінійним ланцюгом або до циклічного радикалу, що містить два одновалентних радикальних центри, отриманих при видаленні двох атомів водню від одного або двох різних атомів вуглецю вихідного алкану. Наприклад, алкіленова група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю, від 1 до 10 атомів вуглецю або від 1 до 6 атомів вуглецю. Типові алкіленові радикали включають, але не обмежуються перерахованими: метилен (-CH₂-), 1,1-етилен (-CH(CH₃)-), 1,2-етилен (-CH₂CH₂-), 1,1-пропілен (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-пропілен (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-пропілен (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-бутилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) тощо.

"Алкенілен" відноситься до ненасиченого вуглеводневого радикалу з розгалуженим або лінійним ланцюгом або до циклічного радикалу, що містить два одновалентних радикальних центри, отриманих при видаленні двох атомів водню від одного або двох різних атомів вуглецю вихідного алкену. Наприклад, алкеніленова група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю, від 1 до 10 атомів вуглецю або від 1 до 6 атомів вуглецю. Типові алкеніленові радикали включають, але не обмежуються перерахованими: 1,2-етилен (-CH=CH-).

"Алкінілен" відноситься до ненасиченого вуглеводневого радикалу з розгалуженим або лінійним ланцюгом або до циклічного радикалу, що містить два одновалентних радикальних центри, отриманих при видаленні двох атомів водню від одного або двох різних атомів вуглецю вихідного алкіну. Наприклад, алкініленова група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю, від 1 до 10 атомів вуглецю або від 1 до 6 атомів вуглецю. Типові алкініленові радикали включають, але не обмежуються перерахованими: ацетилен (-C≡C-), пропаргіл (-CH₂C≡C-) та 4-пентиніл (-CH₂CH₂CH₂C≡C-).

"Аміно" відноситься в цілому до азотного радикалу, який можна розглядати як похідну аміаку, що має формулу -N(X)₂, у якій кожен "X" незалежно являє собою H, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений карбоцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліл тощо. Гібридизація атому азоту становить приблизно sp³. Необмежуючі типи аміногруп включають -NH₂, -N(алкіл)₂, -NH(алкіл), -N(карбоцикліл)₂, -NH(карбоцикліл), -N(гетероцикліл)₂, -NH(гетероцикліл), -N(арил)₂, -NH(арил), -N(алкіл)(арил), -N(алкіл)(гетероцикліл), -N(карбоцикліл)(гетероцикліл), -N(арил)(гетероарил), -N(алкіл)(гетероарил) тощо. Термін "алкіламіно" відноситься до аміногрупи, заміщеної щонайменше однією алкільною групою. Необмежуючі приклади аміногруп включають -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, -NH(феніл), -N(феніл)₂, -NH(бензил), -N(бензил)₂ тощо. Заміщена алкіламіногрупа відноситься в цілому до алкіламіногруп, визначених вище, у яких щонайменше один заміщений алкіл, визначений вище, сполучений з атомом азоту аміногрупи. Необмежуючі приклади алкіламіногруп включають -

NH(алкілен-С(О)-ОН), -NH(алкілен-С(О)-О-алкіл), -N(алкілен-С(О)-ОН)₂, -N(алкілен-С(О)-О-алкіл)₂ тощо.

"Арил" означає ароматичний вуглеводневий радикал, отриманий при видаленні одного атому водню від одного атому вуглецю вихідної ароматичної системи кілець. Наприклад, арильна група може містити від 6 до 20 атомів вуглецю, від 6 до 14 атомів вуглецю або від 6 до 10 атомів вуглецю. Типові арильні групи включають, але не обмежуються перерахованими: радикали, отримані з бензолу (наприклад, феніл), заміщеного бензолу, нафталіну, антрацену, біфенілу тощо.

"Арилалкіл" відноситься до ациклічного алкільного радикалу, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, як правило, термінальним або sp³ атомом вуглецю, заміщений арильним радикалом. Типові арилалкільні групи включають, але не обмежуються перерахованими: бензил, 2-фенілетан-1-іл, нафтилметил, 2-нафтилетан-1-іл, нафтобензил, 2-нафтофенілетан-1-іл тощо. Арилалкільна група може містити від 7 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкільний фрагмент містить від 1 до 6 атомів вуглецю, а арильний фрагмент містить від 6 до 14 атомів вуглецю.

"Арилалкеніл" відноситься до ациклічного алкільного радикалу, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, як правило, термінальним або sp³ атомом вуглецю, а також sp² атомом вуглецю, заміщений арильним радикалом. Арильний фрагмент арилалкенілу може включати, наприклад, будь-які арильні групи, представлені в даному описі, алкенільний фрагмент арилалкенілу може включати, наприклад, будь-які алкенільні групи, представлені в даному описі. Арилалкенільна група може містити від 8 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкенільний фрагмент містить від 2 до 6 атомів вуглецю, арильний фрагмент містить від 6 до 14 атомів вуглецю.

"Арилалкініл" відноситься до ациклічного алкільного радикалу, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, як правило, термінальним або sp³ атомом вуглецю, а також sp атомом вуглецю, заміщений арильним радикалом. Арильний фрагмент арилалкінілу може включати, наприклад, будь-які арильні групи, представлені в даному описі, алкільний фрагмент арилалкінілу може включати, наприклад, будь-які алкінільні групи, представлені в даному описі. Арилалкінільна група може містити від 8 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкінільний фрагмент містить від 2 до 6 атомів вуглецю, арильний фрагмент містить від 6 до 14 атомів вуглецю.

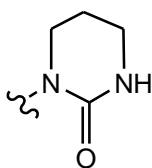
Термін "заміщений" у відношенні алкілу, алкілену, арилу, арилалкілу, алкокси, гетероциклілу, гетероарилу, карбоциклілу тощо, наприклад, "заміщений алкіл", "заміщений алкілен", "заміщений арил", "заміщений арилалкіл", "заміщений гетероцикліл" та "заміщений карбоцикліл" означають алкіл, алкілен, арил, арилалкіл, гетероцикліл, карбоцикліл, відповідно, у яких кожен з одного або більш атомів водню незалежно замінений на відмінний від водню замісник. Типові замісники включають, але не обмежуються тільки ними, -X, -R^b, -O⁻, =O, -OR^b, -SR^b, -S⁻, -NR^b₂, -N⁺R^b₃, =NR^b, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -NHC(=O)NR^b₂, -S(=O)₂⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R^b, -OS(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^b₂, -S(=O)R^b, -OP(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(O⁻)₂, -P(=O)(OH)₂, -P(O)(OR^b)(O⁻), -C(=O)R^b, -C(=O)X, -C(S)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)O⁻, -C(S)OR^b, -C(O)SR^b, -C(S)SR^b, -C(O)NR^b₂, -C(S)NR^b₂, -C(=NR^b)NR^b₂, причому кожен X незалежно являє собою галоген: F, Cl, Br або I; а кожен R^b незалежно являє собою H, алкіл, арил, арилалкіл, гетероцикл або захисну групу або фрагмент проліків. Алкіленові, алкеніленові та алкініленові групи можуть бути заміщені аналогічно. Якщо не зазначено інакше, у випадку, якщо термін "заміщений" застосовують разом з групами, такими як арилалкіл, які містять два або більш фрагментів, в яких можливо заміщення, замісники можуть бути з'єднані з арильним фрагментом, алкільним фрагментом або з обома фрагментами.

Термін "проліки", який застосовують в даному описі, відноситься до будь-якої сполуки, яка при введенні в біологічну систему виділяє лікарську речовину, тобто, активний інгредієнт, в результаті спонтанної(их) хімічної(их) реакції(й), що каталізується(ються) ферментами хімічної(их) реакції(й), фотолізу та/або метаболічної(их) хімічної(их) реакції(й). Проліки, таким чином, являють собою ковалентно модифікований аналог або латентну форму терапевтично-активної сполуки.

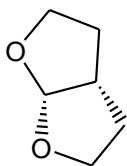
Спеціалісти в даній галузі техніки розуміють, що замісники та інші фрагменти сполук Формули I-III варто вибирати для одержання сполуки, яка є достатньо стабільною для одержання фармацевтично прийнятної сполуки, що може входити в достатньо стабільний фармацевтичний склад. Сполуки Формули I-III, які маю зазначену стабільність, входять в обсяг даного винаходу.

"Гетероалкіл" відноситься до алкільної групи, у якій один або більша кількість атомів вуглецю заміщені гетероатомом, таким як O, N або S. Наприклад, якщо атом вуглецю алкільної групи, який приєднаний до вихідної молекули, замінено на гетероатом (наприклад, O, N або S), отримані гетероалкільні групи являють собою, відповідно, алкоксигрупу (наприклад, -OCH₃, тощо), амін (наприклад, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ тощо) або тіоалкільну групу (наприклад, -SCH₃). У випадку якщо нетермінальний атом вуглецю алкільної групи, який не приєднаний до вихідної молекули, замінений на гетероатом (наприклад, O, N або S), отримані гетероалкільні групи являють собою, відповідно, простий алкільний ефір (наприклад, -CH₂CH₂-O-CH₃ тощо), алкіламін (наприклад, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂ тощо) або простий тіоалкільний ефір (наприклад, -CH₂-S-CH₃). У випадку якщо термінальний атом вуглецю алкільної групи замінений на гетероатом (наприклад, O, N або S), отримані гетероалкільні групи являють собою, відповідно, гідроксипропанову групу (наприклад, -CH₂CH₂-OH), амінопропанову групу (наприклад, -CH₂NH₂) або алкілтіольну групу (наприклад, -CH₂CH₂-SH). Гетероалкільна група може містити, наприклад, від 1 до 20 атомів вуглецю, від 1 до 10 атомів вуглецю або від 1 до 6 атомів вуглецю. C₁-C₆ гетероалкільна група означає гетероалкільну групу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю.

"Гетероцикл" або "гетероциклі", який застосовують в даному описі, включають, як приклад, але не обмеження, гетероцикли, описані Лео А. Паке (Paquette, Leo A.); Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), зокрема в Розділах 1, 3, 4, 6, 7 і 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 дотепер), зокрема в розділах 13, 14, 16, 19 та 28; та J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Відповідно до одного з конкретних варіантів реалізації даного винаходу "гетероцикл" включає "карбоцикл", визначений в даному описі, в якому один або більш (наприклад, 1, 2, 3 або 4) атомів вуглецю замінені на гетероатом (наприклад, O, N або S). Терміни "гетероцикл" або "гетероциклі" включають насичені кільця, частково ненасичені кільця та ароматичні кільця (тобто гетеро ароматичні кільця). Заміщені гетероцикліли включають, наприклад, гетероциклічні кільця, заміщені будь-якими двома замісниками, описаними в даній заявці, включаючи карбонільні групи. Необмежуваним прикладом карбоніл-заміщеного гетероциклілу є:



Приклади гетероциклів включають, але не обмежуючись наведеними, піридил, дигідропіридил, тетрагідропіридил (піперидил), тіазоліл, тетрагідротіофеніл, тетрагідротіофеніл з окисленим атомом сірки, піримідиніл, фураніл, тієніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензофураніл, тіанафталініл, індоліл, індоленіл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, піперидиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, 2-піролідоніл, піролініл, тетрагідрофураніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, октагідроізохінолініл, азоциніл, триазиніл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, 2H, 6H-1,5,2-дитіазиніл, тієніл, тіантренил, піраніл, ізобензофураніл, хроменіл, ксантеніл, феноксатиніл, 2H-піроліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піридазиніл, індолізиніл, 3H-індоліл, 1H-індазоліл, пуриніл, 4H-хінолізиніл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цінолініл, птеридиніл, 4H-карбазоліл, карбазоліл, β-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, піримідиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, фуразаніл, феноксазиніл, ізохроманіл, хроманіл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піперазиніл, індолініл, ізоіндолініл, хінуклідиніл, морфолініл, оксазолідиніл, бензотріазоліл, бензізоксазоліл, оксіндоліл, бензоксазолініл, ізатіноіл та біс-тетрагідрофураніл:



Як приклади, але не для обмеження, зв'язані через атом вуглецю гетероцикли зв'язані в положенні 2, 3, 4, 5 або 6 піридину, положенні 3, 4, 5 або 6 піридазину, положенні 2, 4, 5 або 6

піримідину, положенні 2, 3, 5 або 6 піразину, положенні 2, 3, 4 або 5 фурану, тетрагідрофурану, тіофурану, тіофену, піролу або тетрагідропіролу, положенні 2, 4 або 5 оксазолу, імідазолу або тiazолу, положенні 3, 4 або 5 ізоксазолу, піразолу або ізотіазолу, положенні 2 або 3 азиридину, положенні 2, 3 або 4 азетидину, положенні 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 хіноліну або положенні 1, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 ізохіноліну. Більш конкретно, зв'язані через атом вуглецю гетероцикли включають 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 5-піридил, 6-піридил, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 5-піридазиніл, 6-піридазиніл, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 6-піримідиніл, 2-піразиніл, 3-піразиніл, 5-піразиніл, 6-піразиніл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл або 5-тіазоліл.

Як приклади, але не для обмеження, зв'язані через атом азоту гетероцикли зв'язані в положенні 1 азиридину, азетидину, піролу, піролідину, 2-піроліну, 3-піроліну, імідазолу, імідазолудину, 2-імідазолуну, 3-імідазолуну, піразолу, піразоліну, 2-піразоліну, 3-піразоліну, піперидину, піперазину, індолу, індоліну, 1H-індазолу, положенні 2 ізоіндолу або ізоіндоліну, положенні 4 морфоліну та положенні 9 карбазолу або β-карболіну. Більш конкретно зв'язані через атом азоту гетероцикли включають 1-азиридил, 1-азетедил, 1-піроліл, 1-імідазоліл, 1-піразоліл та 1-піперидиніл.

"Гетероцикліалалкіл" відноситься до ациклічного алкільного радикалу, в якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, як правило, термінальним або sp^3 атомом вуглецю, замінений на гетероциклічний радикал (тобто, фрагмент гетероцикліал-алкілен). Типові гетероцикліалалкільні групи включають, але не обмежуються тільки ними, гетероцикліал- CH_2 -, 2-(гетероцикліл)етан-1-іл тощо, причому "гетероциклільний" фрагмент включає будь-які гетероциклільні групи, описані вище, включаючи гетероцикліли, описані в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Спеціалісти в даній галузі техніки також розуміють, що гетероциклільна група може бути приєднана до алкільного фрагменту гетероцикліалалкілу за допомогою вуглець-вуглецевого зв'язку або зв'язку вуглець-гетероатом за умови, що отримана група є хімічно стабільною. Гетероцикліалалкільна група містить від 3 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкільний фрагмент гетероцикліалалкільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю, а гетероциклічний фрагмент містить від 2 до 14 атомів вуглецю. Приклади гетероцикліалалкілів включають, як приклад, але не обмеження, 5-члені сірко-, кисне- та/або азотовмісні гетероцикли, такі як тіазолілметил, 2-тіазолілетан-1-іл, імідазолілметил, оксазолілметил, тіадиазолілметил тощо, 6-члені сірко-, кисне- та/або азотовмісні гетероцикли, такі як піперидинілметил, піперазинілметил, морфолінілметил, піридинілметил, піридизилметил, піримідилметил, піразинілметил тощо.

"Гетероцикліалалкеніл" відноситься до ациклічного алкенільного радикалу, в якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, як правило, термінальним або sp^3 атомом вуглецю, замінений на гетероциклільний радикал (тобто фрагмент гетероцикліал-алкенілен-). Гетероциклільний фрагмент гетероцикліалалкенільної групи включає будь-які гетероциклільні групи, описані в даній заявці, включаючи гетероциклільні групи, описані в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, а алкенільний фрагмент гетероцикліалалкенільної групи включає будь-які алкенільні групи, описані в даній заявці. Спеціалісти в даній галузі техніки також розуміють, що гетероциклільна група може бути приєднана до алкенільного фрагменту гетероцикліалалкенілу за допомогою вуглець-вуглецевого зв'язку або зв'язку вуглець-гетероатом за умови, що отримана група є хімічно стабільною. Гетероцикліалалкенільна група містить від 4 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкенільний фрагмент гетероцикліалалкенільної групи містить від 2 до 6 атомів вуглецю, а гетероциклічний фрагмент містить від 2 до 14 атомів вуглецю.

"Гетероцикліалалкініл" відноситься до ациклічного алкінільного радикалу, в якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, як правило, термінальним або sp^3 атомом вуглецю, а також sp атомом вуглецю, замінений на гетероциклільний радикал (тобто фрагмент гетероцикліал-алкінілен-). Гетероциклільний фрагмент гетероцикліалалкінільної групи включає будь-які гетероциклільні групи, описані в даній заявці, включаючи гетероциклільні групи, описані в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, а алкінільний фрагмент гетероцикліалалкінільної групи включає будь-які алкінільні групи, описані в даній заявці. Спеціалісти в даній галузі техніки також розуміють, що гетероциклільна група може бути приєднана до алкінільного фрагменту гетероцикліалалкінілу за допомогою вуглець-вуглецевого зв'язку або зв'язку вуглець-гетероатом за умови, що отримана група є хімічно стабільною. Гетероцикліалалкінільна група містить від 4 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкінільний фрагмент гетероцикліалалкінільної групи містить від 2 до 6 атомів вуглецю, а гетероциклільний фрагмент містить від 2 до 14 атомів вуглецю.

"Гетероарил" відноситься до ароматичного гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом в кільці. Необмежуючі приклади придатних гетероатомів, які можуть міститися в ароматичному кільці, включають кисень, сірку та азот. Необмежуючі приклади гетероарильних кілець включають всі ароматичні кільця, перераховані у визначенні "гетероцикліл", включаючи

піридиніл, піроліл, оксазоліл, індоліл, ізоіндоліл, пуриніл, фураніл, тієніл, бензофураніл, бензотіофеніл, карбазоліл, імідазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, піридазил, піримідил, піразил тощо.

"Карбоцикл" або "карбоцикліл" відноситься до насиченого (тобто, циклоалкілу), частково ненасиченого (наприклад, циклоалкенілу, циклоалкадієнілу) або ароматичного кільця, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю в моноциклі, від 7 до 12 атомів вуглецю в біциклі та до 20 атомів вуглецю в поліциклі. Моноциклічні карбоцикли містять від 3 до 7 атомів в кільці, більш конкретно 5 або 6 атомів в кільці. Біциклічні карбоцикли містять від 7 до 12 атомів в кільці, наприклад, розподілених у вигляді біцикло [4,5], [5,5], [5,6] або [6,6] системи або 9 або 10 атомів в кільці, розподілених у вигляді біцикло [5,6] або [6,6] системи або спіроконденсованих кілець. Необмежуючі приклади моноциклічних карбоциклів включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-еніл, 1-циклопент-2-еніл, 1-циклопент-3-еніл, циклогексил, 1-циклогекс-1-еніл, 1-циклогекс-2-еніл, 1-циклогекс-3-еніл та феніл. Необмежуючі приклади біциклокарбоциклів включають нафтил, тетрагідронафталін та декалін.

"Карбоцикліалкіл" відноситься до ациклічного алкільного радикалу, в якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, замінений на карбоциклільний радикал, описаний в даній заявці. Типові, але не обмежуючі, приклади карбоцикліалкільних груп включають циклопропілметил, циклопропілетил, циклобутилметил, циклопентилметил та циклогексилметил.

"Арилгетероалкіл" відноситься до гетероалкілу, визначеному в даному описі, в якому атом водню (який може бути приєднаний до атому вуглецю або до гетероатому) замінений на арильну групу, визначену в даній заявці. Арильні групи можуть бути зв'язані з атомом вуглецю гетероалкільної групи або з гетероатомом гетероалкільної групи за умови, що отримана арилгетероалкільна група є хімічно стабільною групою. Наприклад, арилгетероалкільна група може мати загальну формулу -алкілен-О-арил, -алкілен-О-алкілен-арил, -алкілен-NH-арил, -алкілен-NH-алкілен-арил, -алкілен-S-арил, -алкілен-S-алкілен-арил тощо. Додатково, будь-які алкіленові фрагменти в наведених вище загальних формулах можуть бути додатково заміщені будь-якими замісниками, визначеними або наведеними в даній заявці.

"Гетероарилалкіл" відноситься до алкільної групи, визначеної в даному описі, в якій атом водню замінений на гетероарильну групу, визначену в даному описі. Необмежуючі приклади гетероарилалкілу

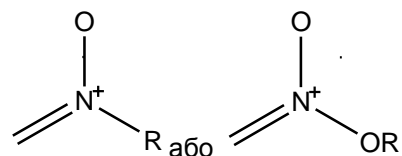
включають -CH₂-піридиніл, -CH₂-піроліл, -CH₂-оксазоліл, -CH₂-індоліл, -CH₂-ізоіндоліл, -CH₂-пуриніл, -CH₂-фураніл, -CH₂-тієніл, -CH₂-бензофураніл, -CH₂-бензотіофеніл, -CH₂-карбазоліл, -CH₂-імідазоліл, -CH₂-тіазоліл, -CH₂-ізоксазоліл, -CH₂-піразоліл, -CH₂-ізотіазоліл, -CH₂-хіноліл, -CH₂-ізохіноліл, -CH₂-піридазил, -CH₂-піримідил, -CH₂-піразил, -CH(CH₃)-піридиніл, -CH(CH₃)-піроліл, -CH(CH₃)-оксазоліл, -CH(CH₃)-індоліл, -CH(CH₃)-ізоіндоліл, -CH(CH₃)-пуриніл, -CH(CH₃)-фураніл, -CH(CH₃)-тієніл, -CH(CH₃)-бензофураніл, -CH(CH₃)-бензотіофеніл, -CH(CH₃)-карбазоліл, -CH(CH₃)-імідазоліл, -CH(CH₃)-тіазоліл, -CH(CH₃)-ізоксазоліл, -CH(CH₃)-піразоліл, -CH(CH₃)-ізотіазоліл, -CH(CH₃)-хіноліл, -CH(CH₃)-ізохіноліл, -CH(CH₃)-піридазил, -CH(CH₃)-піримідил, -CH(CH₃)-піразил тощо.

Термін "необов'язково заміщений", застосовно до конкретного фрагменту сполуки Формули I-III (наприклад, необов'язково заміщена арильна група) відноситься до групи, в якій всі замісники являють собою атоми водню або в якій один або більше атом водню може бути замінено на замісник, наприклад, перерахований у визначенні терміну "заміщений".

Термін "необов'язково заміщений на", застосовно до конкретного фрагменту сполуки Формули I-III (наприклад, атоми вуглецю в зазначеному (C₁-C₈)алкілі можуть бути необов'язково замінені на -O-, -S- або -NR^a-) означає, що одна або більше метиленових груп в (C₁-C₈)алкілі можуть бути заміщені на 0, 1, 2 або більш зазначених груп (наприклад, -O-, -S- або -NR^a-).

Термін "нетермінальний(і) атом(и) вуглецю", застосовно до алкільного, алкенільного, алкінільного, алкіленового, алкеніленового або алкініленового фрагменту, відноситься до атомів вуглецю фрагменту, які розташовані між першим атомом вуглецю фрагменту та останнім атомом вуглецю фрагменту. Отже, як приклад, але не обмеження, в алкільному фрагменті -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₃ або алкіленовому фрагменті -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₂- атоми C^{*} потрібно розглядати як нетермінальні атоми вуглецю.

Конкретні альтернативи Y та Y¹ являють собою оксиди азоту, такі як ^{*}N(O)(R) або ^{*}N(O)(OR). Зазначені оксиди азоту, представлені в даному описі, з'єднані з атомом вуглецю, також можуть

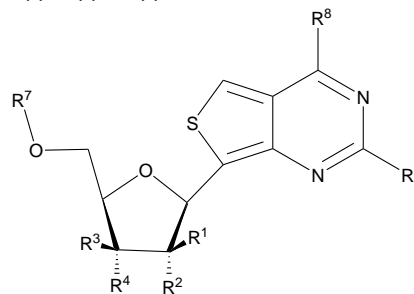


бути присутніми в групах с розділеними зарядами, наприклад, відповідно, та є еквівалентами наведених вище визначень, необхідних для опису даного винаходу.

5 "Лінкер" або "зв'язуюча група" означає хімічний фрагмент, що містить ковалентний зв'язок або ланцюг атомів. Лінкери включають ланки, що повторюються алкілокси (наприклад, поліетиленокси, ПЕГ, поліметиленокси) та алкіламіно (наприклад, поліетиленаміно, Jeffamine™); та складні ефіри та амідні двоосновних кислот, включаючи сукцинат, сукцинамід, дигліколят, малонат та капроамід.

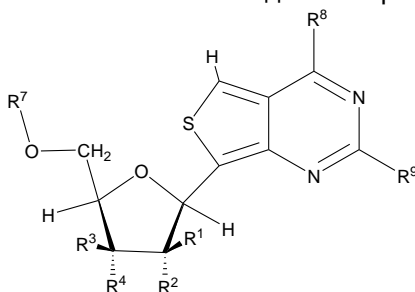
10 Терміни, такі як "зв'язаний через атом кисню", "зв'язаний через атом азоту", "зв'язаний через атом вуглецю", "зв'язаний через атом сірки" або "зв'язаний через атом фосфору", означають, що у випадку, якщо зв'язок між двома фрагментами може бути утворений з участю більш ніж одного типу атомів у фрагменті, зв'язок утворюється з участю зазначеного атому. Наприклад, амінокислота, зв'язана через атом азоту, зв'язана через атом азоту амінокислоти, а не через атом кисню або вуглецю амінокислоти.

15 Якщо не зазначено інакше, атоми вуглецю відповідно до даного винаходу мають валентність, рівну чотирьом. В деяких наведених хімічних структурах, в яких атоми вуглецю не містять достатню для досягнення валентності, рівної чотирьом, кількість приєднаних змінних, розуміють, що залишкові замісники вуглецю, необхідні для досягнення валентності, рівної



чотирьом, являють собою атоми водню. Наприклад,

має те ж



20 значення, що і

"Захисна група" відноситься до фрагменту сполуки, який маскує або змінює властивості функціональної групи або властивості сполуки в цілому. Хімічна підструктура захисних груп змінюється в широких межах. Однією з функцій захисної групи є участь у синтезі вихідної лікарської сполуки як проміжної сполуки. Хімічні захисні групи та стратегії захисту/зняття захисту 25 добре відомі в даній галузі техніки. Див.: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Захисні групи часто застосовують для маскування реакційної здатності конкретних функціональних груп, для сприяння ефективності цільових хімічних реакцій, наприклад, одержання та руйнування хімічних зв'язків у необхідному та заданому порядку. Захист функціональних груп сполуки змінює інші фізичні властивості, крім реакційної здатності захищеної функціональної групи, такі як полярність, ліпофільність (гідрофобність) та інші властивості, які можна виміряти за допомогою прийнятих аналітичних засобів. Хімічно захищені проміжні сполуки можуть бути самі біологічно активними або неактивними.

35 Захищені сполуки також можуть проявляти змінені, а в деяких випадках оптимізовані, властивості in vitro та in vivo, наприклад, проникність через клітинні мембрани та опірність ферментному розкладанню або руйнуванню. У цьому випадку захищені сполуки, що володіють необхідною терапевтичною дією, можна вважати проліками. Іншою функцією захисної групи є перетворення вихідного лікарського засобу в проліки, при цьому вихідний лікарський засіб

вивільняється в результаті перетворення проліків *in vivo*. Так як активні проліки можуть абсорбуватися більш ефективно в порівнянні з вихідним лікарським засобом, проліки можуть мати більшу активність *in vivo* у порівнянні з вихідним лікарським засобом. Захисні групи видаляють *in vitro*, у випадку хімічних проміжних сполук або *in vivo*, у випадку проліків. У випадку хімічних проміжних сполук одержання, у результаті зняття захисту, фізіологічно прийнятних продуктів, наприклад, спиртів, не є особливо важливим, хоча в цілому кращими є продукти, які є фармакологічно безпечними.

"Пролікарський фрагмент" означає лабільну функціональну групу, яка відділяється від активної інгібуючої сполуки під час метаболізму, в організмі, у клітині, у результаті гідролізу, ферментного розщеплення або деяких інших процесів (Ганс Бундгаард (Bundgaard, Hans), "Design and Application of Prodrugs" in Textbook of Drug Design and Development (1991), П. Крогсгаард-Ларсен та Г. Бундгаард (P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard), Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Ферменти, які здатні проводити ферментну активацію фосфонатних проліків сполук відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежуються тільки ними, амідази, естерази, мікробні ферменти, фосфоліпази, холінестерази та фосфази. Пролікарські фрагменти можуть брати участь у поліпшенні розчинності, абсорбції та ліпофільності для оптимізації доставки, біодоступності та ефективності лікарських засобів.

Пролікарський фрагмент може включати активний метаболіт або лікарський засіб сам по собі.

Типові пролікарські фрагменти включають чутливі або лабільні до гідролізу ацилоксиметильні складні ефіри $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$ та ацилоксиметилкарбонати $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, де R^{30} являє собою C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 заміщений алкіл, C_6-C_{20} арил або C_6-C_{20} заміщений арил. Ацилоксиалкільний складний ефір застосовували як проліки карбонових кислот, а потім Фаркар зі співавторами (Farquhar et al., 1983) застосовував для фосфатів та фосфонатів (J. Pharm. Sci. 72: 324); також див. патенти США № 4816570, 4968788, 5663159 та 5792756. У конкретних сполуках відповідно до даного винаходу пролікарський фрагмент є частиною фосфатної групи. Ацилоксиалкільний складний ефір також можна застосовувати для доставки фосфорних кислот через клітинні мембрани для поліпшення пероральної біодоступності. Подібний варіант ацилоксиалкільного складного ефіру, алкоксикарбонілоксиалкільний складний ефір (карбонат) також може поліпшувати пероральну біодоступність як пролікарський фрагмент в сполуках або комбінаціях відповідно до даного винаходу. Типовий ацилоксиметильовий ефір являє собою півалоїлоксиметокси, (ПОМ) $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Типовий ацилоксиметилкарбонатний пролікарський фрагмент являє собою півалоїлоксиметилкарбонат (РОС) $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

Фосфатна група може являти собою фосфатний пролікарський фрагмент. Пролікарський фрагмент може бути чутливим до гідролізу, таким як, не обмежуючись тільки ними, фрагменти, що містять півалоїлоксиметилкарбонатну (РОС) або ПОМ групу. У якості альтернативи пролікарський фрагмент може бути чутливим до посилюваного ферментами розщеплення, наприклад, у випадку лактатних складних ефірів або фосфонамідат-складноефірної групи.

Повідомлялося, що складні ефіри арилу та фосфорних груп, особливо складні ефіри арилу, поліпшують пероральну біодоступність (ДеЛамберт зі співавторами (Delambert et al) (1994) J. Med. Chem. 37: 498). Також описані складні ефіри фенілу, що містять складний ефір карбонової кислоти в орто-положенні до фосфату (Хамней та Торренс (Khamnei and Torrence), (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115). Повідомлялося, що зі складних ефірів бензилу можна одержати вихідну фосфонову кислоту. У деяких випадках замісники в орто- та пара-положенні можуть прискорювати гідроліз. Бензильні аналоги з ацильованим фенолом або алкільованим фенолом можуть приводити до одержання фенольної сполуки за рахунок дії ферментів, наприклад, естераз, оксидаз тощо, яка у свою чергу зазнає розщеплення за бензильним зв'язком $\text{C}-\text{O}$ з одержанням фосфорної кислоти та хінонметидної проміжної сполуки. Приклади зазначеного класу проліків описані Мітчелом зі співавторами (Mitchell et al) (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345; Бруком зі співавторами (Brook et al) WO 91/19721. Були описані інші бензильні проліки, які включають групу, що містить складний ефір карбонової кислоти, приєднану до метилу бензилу (Глазьє зі співавторами (Glazier et al) WO 91/19721). Повідомлялося, що тіо-вмісні проліки є підходящими для внутрішньоклітинної доставки фосфонатних ліків. Зазначені проєфіри містять етилтіогрупу, причому тіольна група етерифікованаю ацильною групою або об'єднана з іншою тіольною групою з утворенням дисульфідів. Деетерифікація або відновлення дисульфідів приводить до одержання вільної проміжної тіо-сполуки, яка потім розкладається на фосфорну кислоту та епісульфід (Пуч зі співавторами (Puech et al) (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Бензарія зі співавторами (Benzaria et al) (1996) J. Med. Chem. 39: 4958). Циклічні фосфонатні ефіри також описані як проліки фосфоровмісних сполук (Еріон зі співавторами (Erion et al), патент США № 6312662).

Необхідно відзначити, що всі енантіомери, діастереомери та рацемічні суміші, таутомери, поліморфи, псевдополіморфи сполук Формули I, Формули II або Формули III, та їх фармацевтично прийнятних солей, охоплені даним винаходом. Всі суміші зазначених енантіомерів та діастереомерів також знаходяться у рамках даного винаходу.

Сполука Формули I-III та її фармацевтично прийнятні солі, можуть існувати у вигляді різних поліморфів або псевдополіморфів. Який застосовують у даному описі, кристалічний поліморфізм означає здатність кристалічної сполуки існувати у вигляді різних кристалічних структур. Кристалічний поліморфізм може бути викликаний відмінностями в кристалічній упаковці (поліморфізм упаковки) або відмінностями в упаковці різних конформерів однієї та тієї ж молекули (конформаційний поліморфізм). Який застосовують у даному описі, кристалічний псевдополіморфізм означає здатність гідрату або сольвату сполуки існувати у вигляді різних кристалічних структур. Псевдополіморфи відповідно до даного винаходу можуть існувати в результаті відмінностей у кристалічній упаковці (псевдополіморфізм упаковки) або в результаті відмінностей в упаковці між різними конформерами однієї та тієї ж молекули (конформаційний псевдополіморфізм). Даний винахід охоплює всі поліморфи та псевдополіморфи сполук Формул I-III та їх фармацевтично прийнятних солей.

Сполуки Формул I-III та їх фармацевтично прийнятні солі також можуть існувати у вигляді аморфної твердої речовини. Використовувана в даному описі, аморфна тверда речовина являє собою тверду речовину, у якій відсутній далекий порядок розташування атомів у твердій речовині. Дане визначення застосовують у випадку, якщо розмір кристалу становить два нанометри або менше. Додатки, включаючи розчинники, можна застосовувати для одержання аморфних форм відповідно до даного винаходу. Даний винахід охоплює всі аморфні форми сполук Формул I-III та їх фармацевтично прийнятних солей.

Рекурсивні замісники

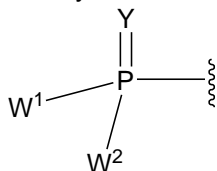
Вибрані замісники, що входять до складу сполук відповідно до даного винаходу, представлені в рекурсивному ступені. У контексті даного опису, "рекурсивний замісник" означає, що замісник може описувати інший прояв самого себе. Внаслідок рекурсивної природи зазначених замісників, у теорії, будь-який даний варіант реалізації може охоплювати велику кількість сполук. Наприклад, R^x включає замісник R^y . R^y може являти собою R. R може являти собою W^3 . W^3 може являти собою W^4 , а W^4 може являти собою R або включати замісники, що являють собою R^y . Спеціалісти в галузі медичної хімії розуміють, що загальна кількість зазначених замісників обґрунтовано обмежена необхідними властивостями конкретної сполуки. Зазначені властивості включають, як приклад, але не обмеження, фізичні властивості, такі як молекулярна маса, розчинність або $\log P$, властивості, що відносяться до застосування, такі як активність проти необхідної цілі, та практичні властивості, такі як простота синтезу.

Як приклад, але не обмеження, W^3 та R^y являють собою рекурсивні замісники в конкретних варіантах реалізації. Як правило, кожен рекурсивний замісник може незалежно зустрічатися 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 або 0 разів у даному варіанті реалізації. Найчастіше кожен рекурсивний замісник може незалежно зустрічатися 10 або менше разів у даному варіанті реалізації. Ще більш часто, W^3 зустрічається від 0 до 8 разів, R^y зустрічається від 0 до 6 разів у даному варіанті реалізації. Ще більш конкретно, W^3 зустрічається від 0 до 6 разів, а R^y зустрічається від 0 до 4 разів у даному варіанті реалізації.

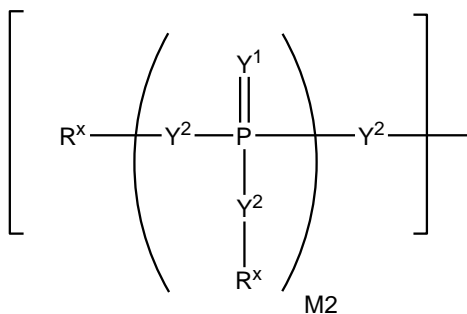
Рекурсивні замісники являють собою необхідний аспект даного винаходу. Спеціалісти в галузі медичної хімії розуміють різноманітність зазначених замісників. Коли рекурсивні замісники присутні у варіанті реалізації, їх загальна кількість визначається, як показано вище.

Уточнююче слово "приблизно", використовуване для визначення кількості, включає зазначене значення та має значення, визначене контекстом (наприклад, включає помилку, пов'язану з вимірюванням конкретної кількості).

Сполуки Формул I-III можуть містити як R^7 фосфатну групу, яка може являти собою



пролікарський фрагмент, в якому кожен Y або Y^1 незалежно являє собою O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$ або $N-NR_2$; W^1 та W^2 , взяті разом, являють собою $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; або один з W^1 або W^2 разом з R^3 або R^4 являє собою $-Y^3-$, а інший з W^1 або W^2 відповідає Формулі Ia; або кожен W^1 та W^2 незалежно являє собою групу Формули Ia:



де:

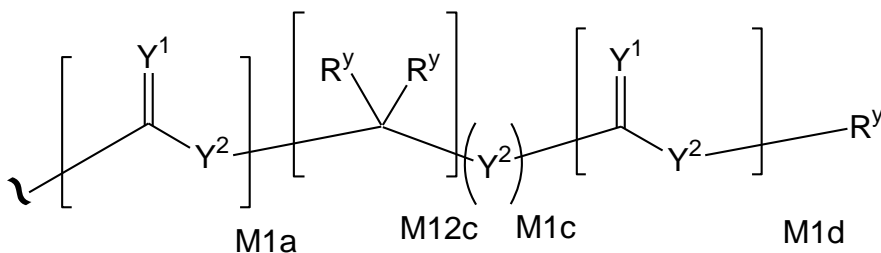
кожен Y^2 незалежно являє собою зв'язок, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O) або S(O)₂;

кожен Y^3 незалежно являє собою O, S або NR;

M2 дорівнює 0, 1 або 2;

кожен R^y незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)N(R)_2$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$ або $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, захисну групу або W^3 ; або, взяті разом, два R^y , розташовані на одному атомі вуглецю, утворюють карбоциклічне кільце, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю;

кожен R^x незалежно являє собою R^y , захисну групу або відповідає Формулі:



де:

M1a, M1c та M1d незалежно приймають значення 0 або 1;

M12c дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12;

кожен R являє собою H, галоген, (C₁-C₈) алкіл, (C₁-C₈) заміщений алкіл, (C₂-C₈) алкеніл, (C₂-C₈) заміщений алкеніл, (C₂-C₈) алкініл, (C₂-C₈) заміщений алкініл, C₆-C₂₀ арил, C₆-C₂₀ заміщений арил, C₂-C₂₀ гетероцикл, C₂-C₂₀ заміщений гетероцикліл, арилалкіл, заміщений арилалкіл або захисну групу;

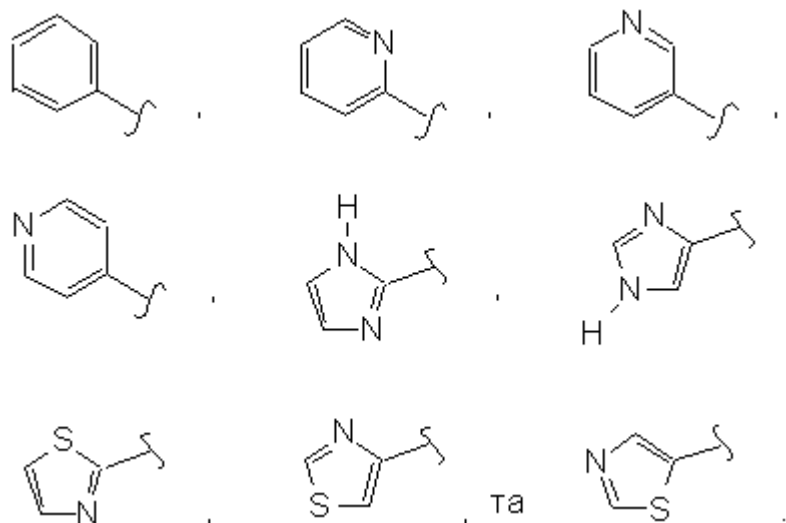
W^3 являє собою W^4 або W^5 ; W^4 являє собою R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$ або $-SO_2W^5$; а W^5 являє собою карбоцикл або гетероцикл, причому W^5 незалежно заміщений за допомогою від 0 до 3 груп R^y .

Карбоцикли W^5 та гетероцикли W^5 можуть бути незалежно заміщені від 0 до 3 групами R^y . W^5 може являти собою насичене, ненасичене або ароматичне кільце, що містить моно- або біциклічний карбоцикл або гетероцикл. W^5 може містити від 3 до 10 атомів в кільці, наприклад, від 3 до 7 атомів в кільці. Кільця W^5 є насиченими, якщо містять 3 атоми в кільці, насиченими або моно-ненасиченими, якщо містять 4 атома в кільці, насиченими або моно- або ди-ненасиченими, якщо містять 5 атомів в кільці, та насиченими, моно- або ди-ненасиченими, або ароматичними, якщо містять 6 атомів в кільці.

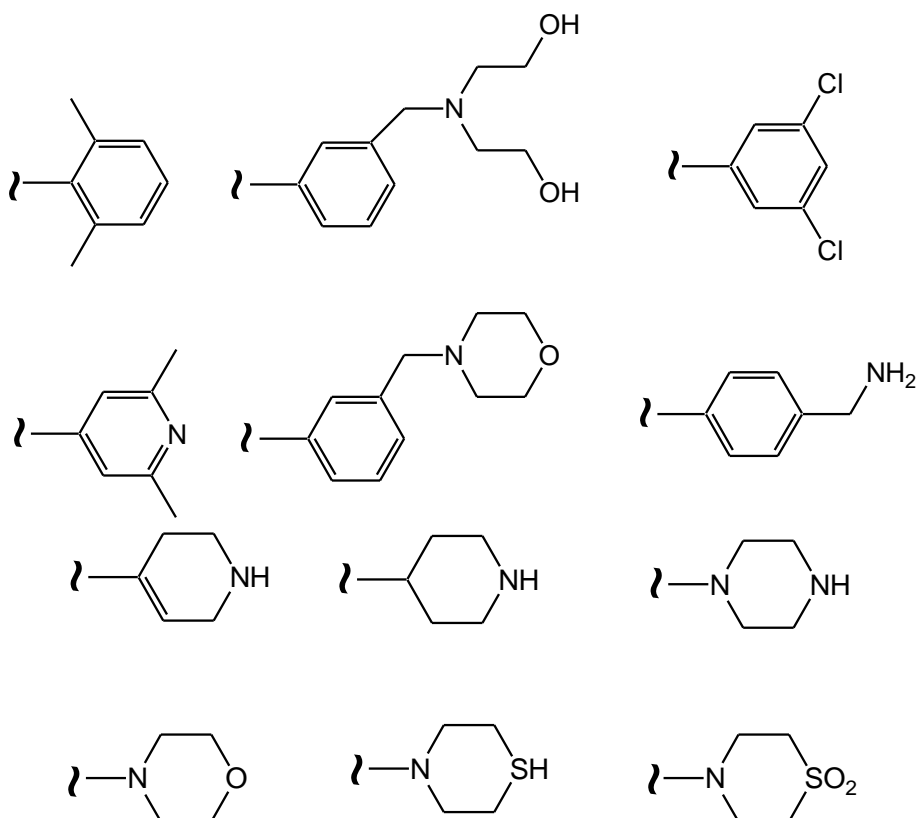
Гетероцикл W^5 може являти собою моноцикл, що містить від 3 до 7 членів в кільці (від 2 до 6 атомів вуглецю та від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O, P та S) або біцикл, що містить від 7 до 10 членів в кільці (від 4 до 9 атомів вуглецю та від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O, P та S). Гетероциклічні моноцикли W^5 можуть містити від 3 до 6 атомів в кільці (від 2 до 5 атомів вуглецю та від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N, O та S); або 5 або 6 атомів в кільці (від 3 до 5 атомів вуглецю та від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та S). Гетероциклічні біцикли W^5 містять від 7 до 10 атомів в кільці (від 6 до 9 атомів вуглецю та від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N, O та S), розподілених у вигляді біцикло [4,5], [5,5], [5,6] або [6,6] системи; або 9 або 10 атомів в кільці (8 або 9 атомів вуглецю та від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N та S), розподілених у вигляді біцикло [5,6] або [6,6] системи. Гетероцикл W^5 може бути зв'язаний з Y^2 через атом вуглецю, азоту, сірки або інший атом стабільним ковалентним зв'язком.

Гетероцикли W^5 включають, наприклад, піридил, ізомери дигідропіридилу, піперидин, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, s-триазиніл, оксазоліл, імідазоліл, тiazоліл, ізоксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, фураніл, тіофураніл, тієніл та піроліл. W^5 також включає, але не обмежується тільки ними, приклади, такі як:

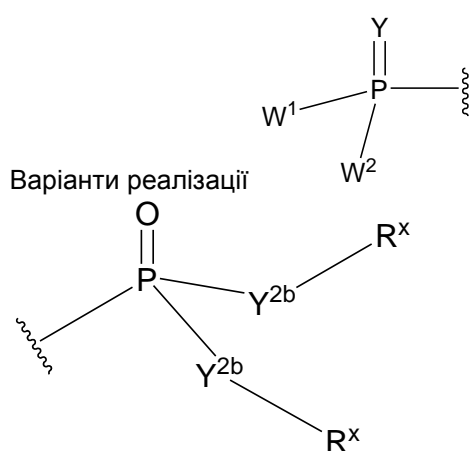
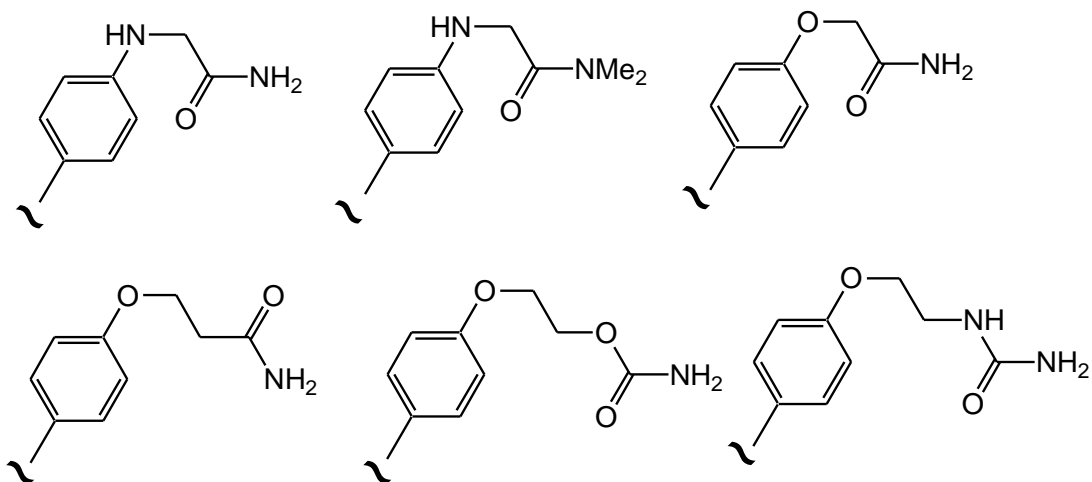
5 та



10 Карбоцикли та гетероцикли W^5 можуть бути незалежно заміщені від 0 до 3 групами R, визначеними вище. Наприклад, заміщені карбоцикли W^5 включають:

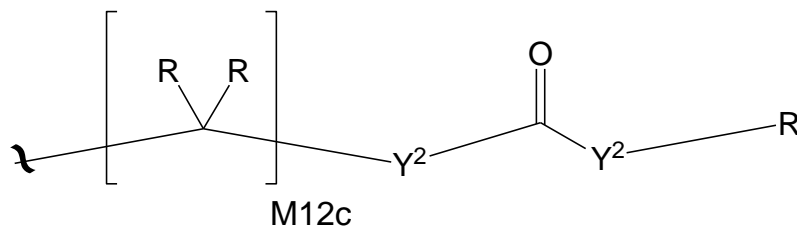


15 Приклади придатних фенільних карбоциклів включають:

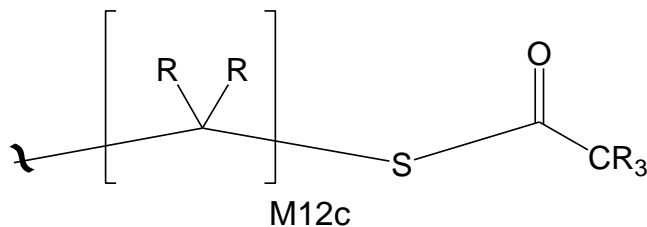


сполук Формули I-III включають підструктури, такі як:

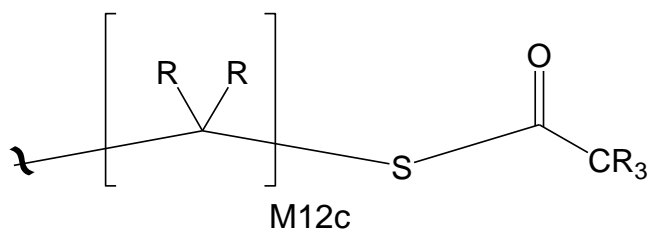
- 5 де кожен Y^{2b} незалежно являє собою O або N(R). Згідно з кращим варіантом реалізації кожен з Y^{2b} являє собою O, а кожен з R^x незалежно являє собою:



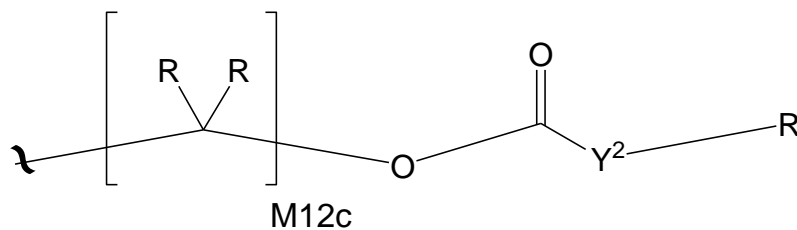
- 10 де M12c дорівнює 1, 2 або 3, а кожен Y^2 незалежно являє собою зв'язок, O, CR_2 або S. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації один з $Y^{2b}-R^x$ являє собою NH(R), а інший з $Y^{2b}-R^x$ являє собою O- R^x , причому R^x являє собою:



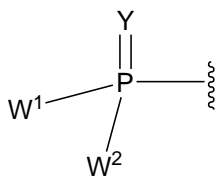
- 15 де M12c дорівнює 2. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації кожен Y^{2b} являє собою O, а кожен R^x незалежно являє собою:



де M12c дорівнює 2. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації кожен Y^{2b} являє собою O, а кожен R^x незалежно являє собою:

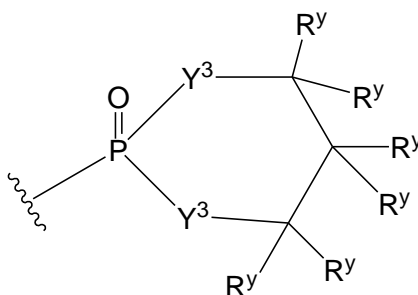


де M12c дорівнює 1, а Y^2 являє собою зв'язок, O або CR_2 .

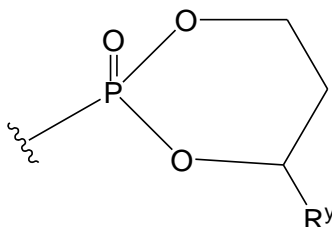


Інші варіанти реалізації
як:

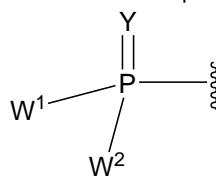
сполук Формули I-III включають підструктури, такі



де кожен Y^3 незалежно являє собою O або $N(R)$. Згідно з кращим варіантом реалізації кожен Y^3 являє собою O. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації підструктура являє собою:

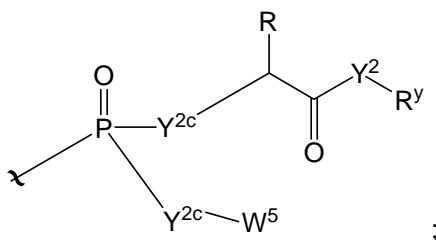


де R^y являє собою W^5 , визначений вище.

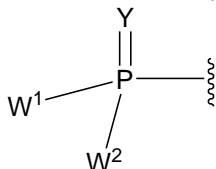


Інший варіант реалізації

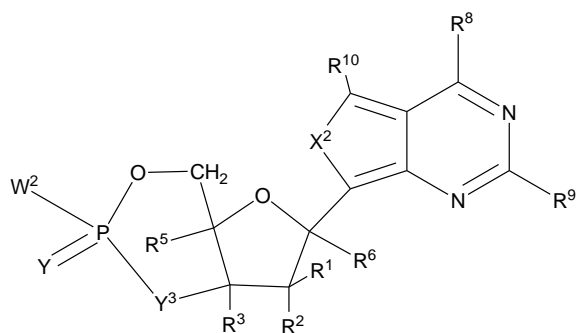
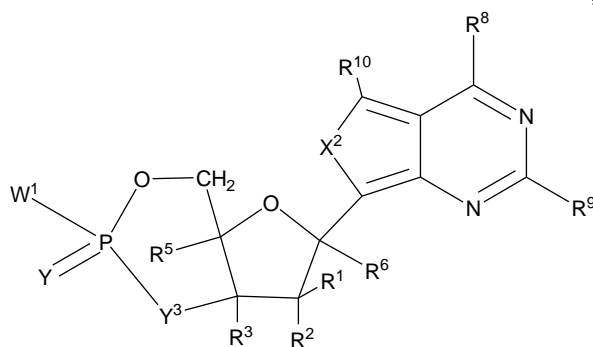
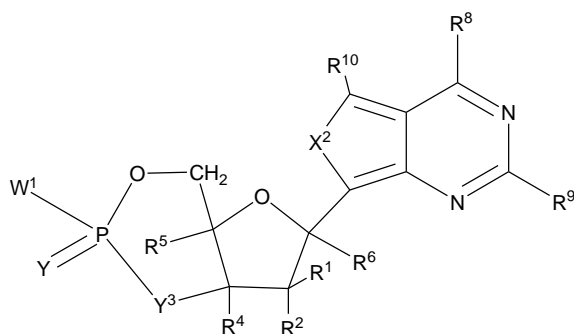
в Формулі I-III включає підструктури:



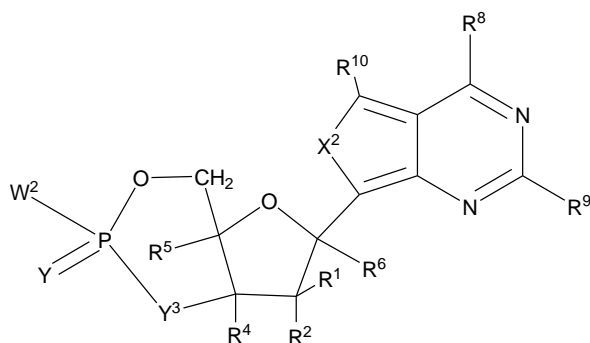
де кожен Y^{2c} незалежно являє собою O, N(R) або S.



Інший варіант реалізації сполук Формул I-III включає підструктури, в яких
 5 один з W^1 або W^2 разом з R^3 або R^4 являє собою $-Y^3-$, а інший з W^1 або W^2 відповідає Формулі Ia. Даний варіант реалізації представлений сполукою Формули Ib, вибраною з:

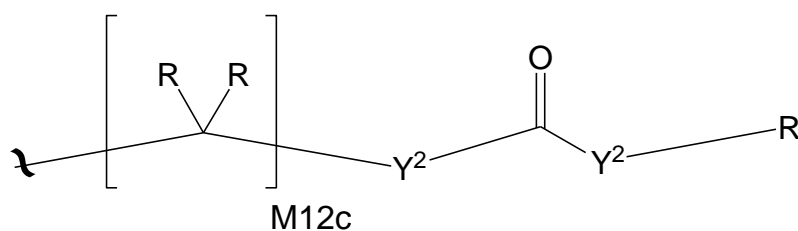


або

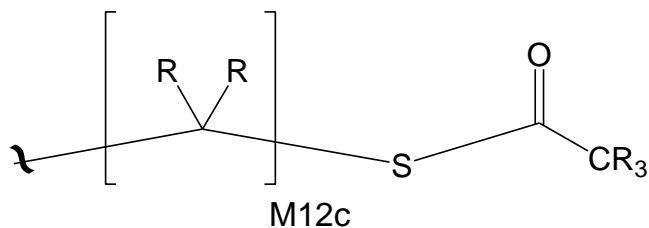


Формула Ib

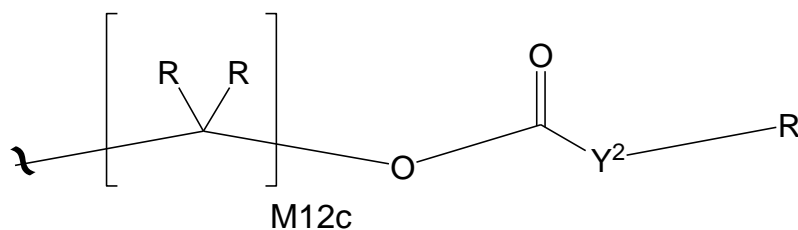
- 5 Згідно з кращим варіантом реалізації Формули Ib кожен Y та Y³ являє собою O. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації Формули Ib W¹ або W² являють собою Y^{2b}-R^x; кожен Y, Y³ та Y^{2b} являє собою O, а R^x являє собою:



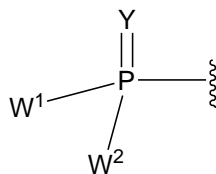
- 10 де M12c дорівнює 1, 2 або 3, а кожен Y² незалежно являє собою зв'язок, O, CR₂ або S. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації Формули Ib W¹ або W² являють собою Y^{2b}-R^x; кожен Y, Y³ та Y^{2b} являє собою O, а R^x являє собою:



- 15 де M12c дорівнює 2. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації Формули Ib W¹ або W² являють собою Y^{2b}-R^x; кожен Y, Y³ та Y^{2b} являє собою O, а R^x являє собою:

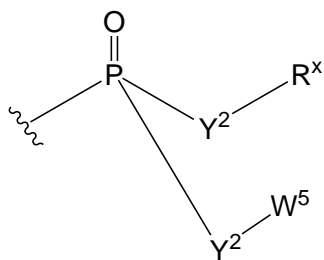


- 20 де M12c дорівнює 1, а Y² являє собою зв'язок, O або CR₂.



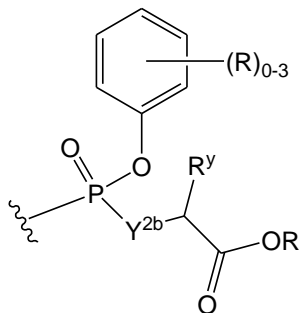
Інший варіант реалізації

сполук Формули I-III включає підструктуру:



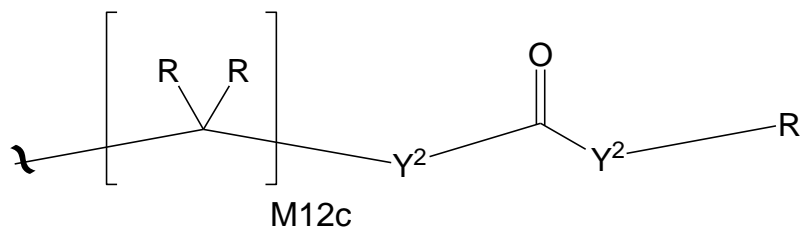
де W^5 являє собою карбоцикл, такий як феніл або заміщений феніл. Згідно з іншим варіантом реалізації підструктура являє собою

5

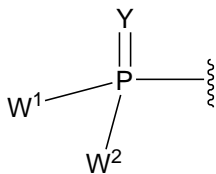


де Y^{2b} являє собою O або N(R), а фенільний карбоцикл заміщений за допомогою від 0 до 3 груп R. Згідно з іншим варіантом реалізації підструктури R^x являє собою:

10



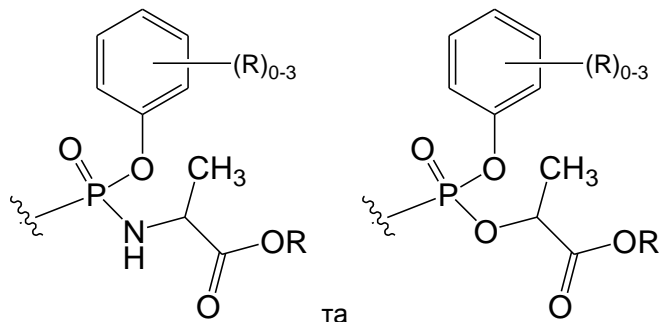
де M12c дорівнює 1, 2 або 3, а кожен Y^2 незалежно являє собою зв'язок, O, CR_2 або S.



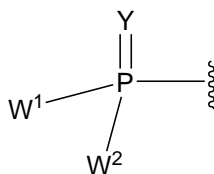
Інший варіант реалізації

в Формулі I-III включає підструктури:

15

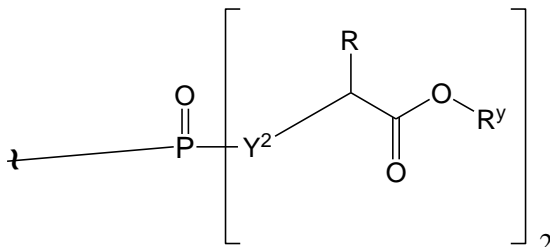


Хіральний атом вуглецю в амінокислотному та лактатному фрагменті може мати R або S конфігурацію або знаходитися в рацемічній суміші.

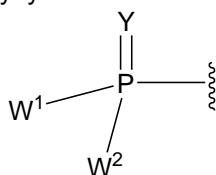


Інший варіант реалізації

в Формулі I-III являє собою підструктуру

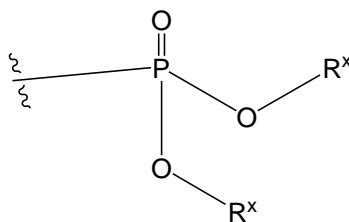


- 5 де кожен Y^2 незалежно являє собою $-O-$ або $-NH-$. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації R^y являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл або (C_2-C_8) заміщений алкініл. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації R^y являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл або (C_2-C_8) заміщений алкініл; а R являє собою CH_3 .
- 10 Згідно з іншим кращим варіантом реалізації R^y являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_1-C_8) заміщений алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) заміщений алкеніл, (C_2-C_8) алкініл або (C_2-C_8) заміщений алкініл; R являє собою CH_3 ; а кожен Y^2 являє собою $-NH-$. Згідно з кращим варіантом реалізації W^1 та W^2 незалежно являють собою зв'язані через атом азоту присутні в природі амінокислоти або присутні в природі складні ефіри амінокислот. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації W^1 та
- 15 W^2 незалежно являють собою присутні в природі 2-гідроксикарбонові кислоти або присутні в природі складні ефіри 2-гідроксикарбонових кислот, причому кислота або складний ефір зв'язані з атомом P через 2-гідроксигрупу.



Інший варіант реалізації собою підструктуру:

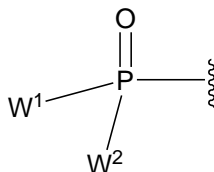
в Формулі I, Формулі II або Формулі III являє



20

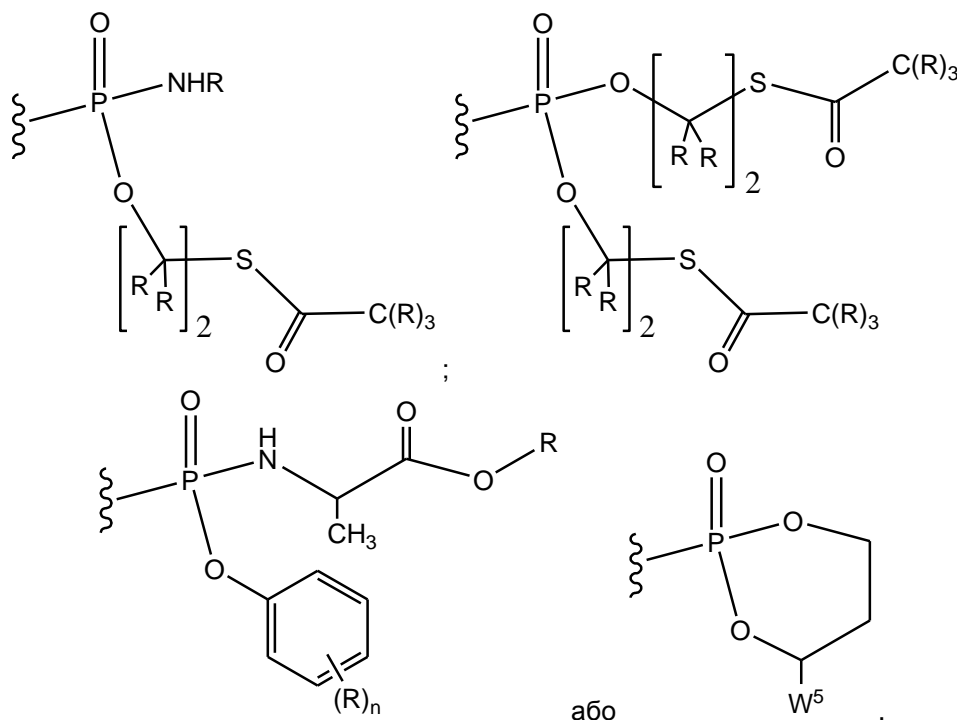
Відповідно до одного з бажаних варіантів реалізації кожен R^x незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл. Згідно з іншим кращим варіантом реалізації кожен R^x незалежно являє собою C_6-C_{20} арил або C_6-C_{20} заміщений арил.

Згідно з кращим варіантом реалізації

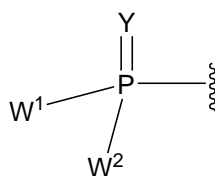


25

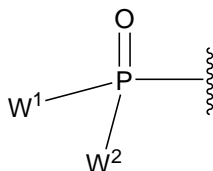
вибраний з



Інший варіант реалізації



в Формулі I-III являє собою підструктуру



5

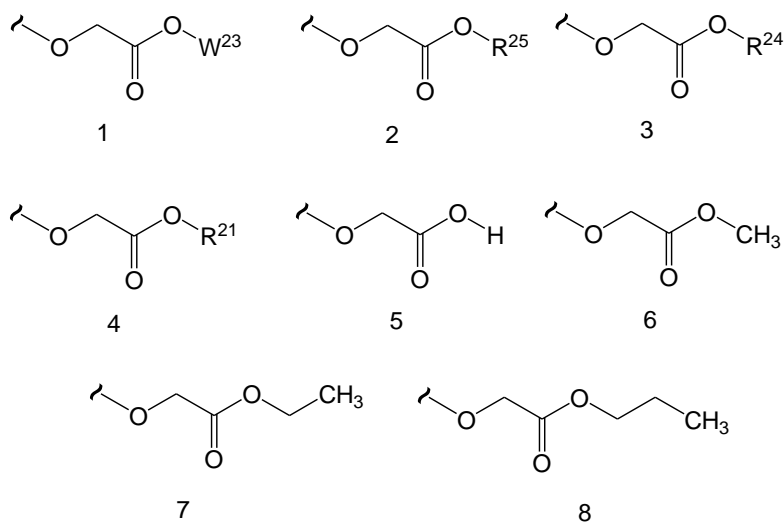
де W^1 та W^2 незалежно вибраний з формул, наведених далі в Таблицях 20.1-20.37 та Т аблиці 30.1. Змінні, використані в Таблицях 20.1-20.37 (наприклад, W^{23} , R^{21} тощо) стосують ься тільки Таблиць 20.1-20.37, якщо не зазначено інакше.

Змінні, використані в Таблицях 20.1-20.37 мають наступні визначення:

- 10 кожен R^{21} незалежно являє собою H або (C_1-C_8) алкіл;
 кожен R^{22} незалежно являє собою H, R^{21} , R^{23} або R^{24} , причому кожен R^{24} незалежно заміщений від 0 до 3 R^{23} ;
 кожен R^{23} незалежно являє собою R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} або R^{23d} за умови, що у випадку якщо R^{23} зв'язаний с гетероатомом, то R^{23} являє собою R^{23c} або R^{23d} ;
 15 кожен R^{23a} незалежно являє собою F, Cl, Br, I, -CN, N_3 або $-NO_2$;
 кожен R^{23b} незалежно являє собою Y^{21} .
 кожен R^{23c} незалежно являє собою $-R^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$, $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-SC(=Y^{21})R^{2x}$, $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$ або $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;
 20 кожен R^{23d} незалежно являє собою $-C(=Y^{21})R^{2x}$, $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ або $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;
 кожен R^{2x} незалежно являє собою H, (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл, (C_2-C_8) алкініл, арил, гетероарил; або два R^{2x} разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, причому будь-який атом вуглецю зазначеного гетероциклічного кільця може бути замінений на -O-, -S- або $-NR^{21}-$; та при цьому один або більш нетермінальних атомів вуглецю у кожному із зазначених (C_1-C_8) алкілів можуть бути замінені на -O-, -S- або $-NR^{21}-$;
 25 кожен R^{24} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_2-C_8) алкеніл або (C_2-C_8) алкініл;
 кожен R^{25} незалежно являє собою R^{24} , причому кожен з R^{24} заміщений за допомогою від 0 до 3 груп R^{23} ;

- кожен R^{25a} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкілен, (C_2-C_8) алкенілен або (C_2-C_8) алкінілен, причому будь-який з зазначених (C_1-C_8) алкілену, (C_2-C_8) алкенілену або (C_2-C_8) алкінілену заміщений 0-3 групами R^{23} ;
- кожен W^{23} незалежно являє собою W^{24} або W^{25} ;
- 5 кожен W^{24} незалежно являє собою R^{25} , $-C(=Y^{21})R^{25}$, $-C(=Y^{21})W^{25}$, $-SO_2R^{25}$ або $-SO_2W^{25}$;
- кожен W^{25} незалежно являє собою карбоцикл або гетероцикл, причому W^{25} незалежно заміщений за допомогою від 0 до 3 груп R^{22} ; і
- кожен Y^{21} незалежно являє собою O або S.

Таблиця 20.1



10

Таблиця 20.2

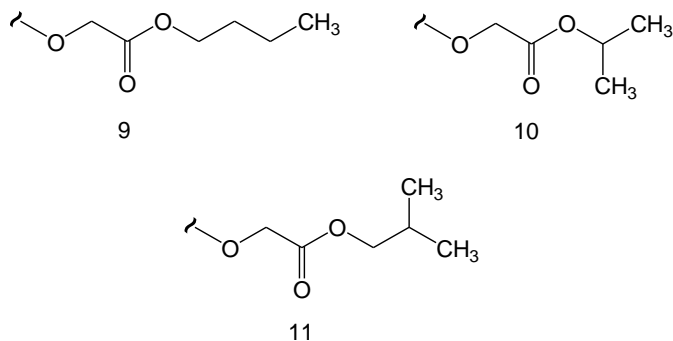


Таблица 20.3

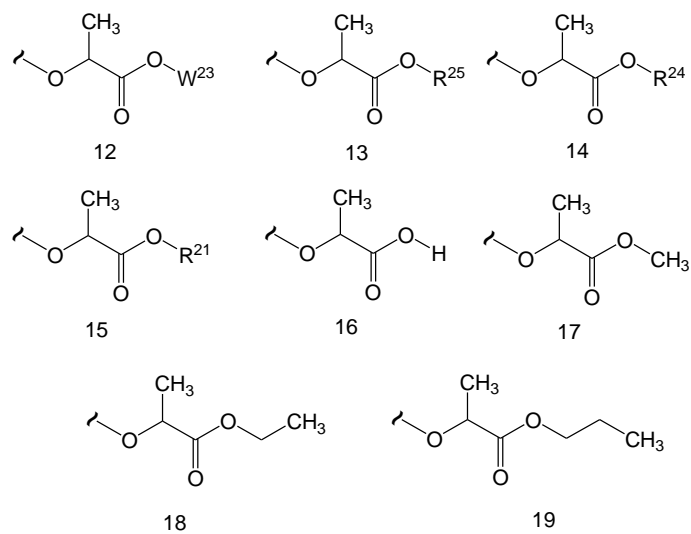


Таблица 20.4

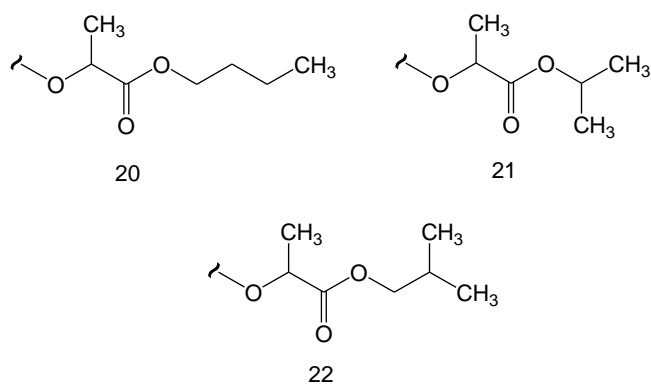


Таблица 20.5

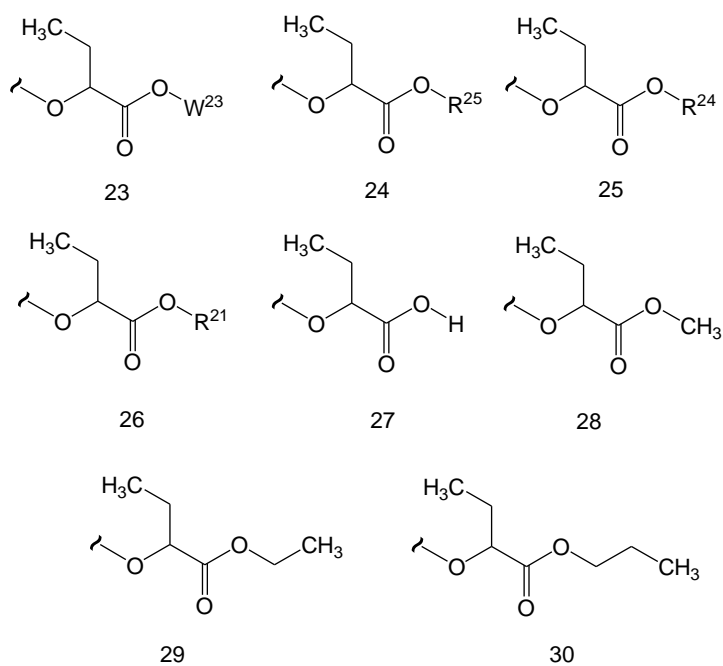


Таблица 20.6

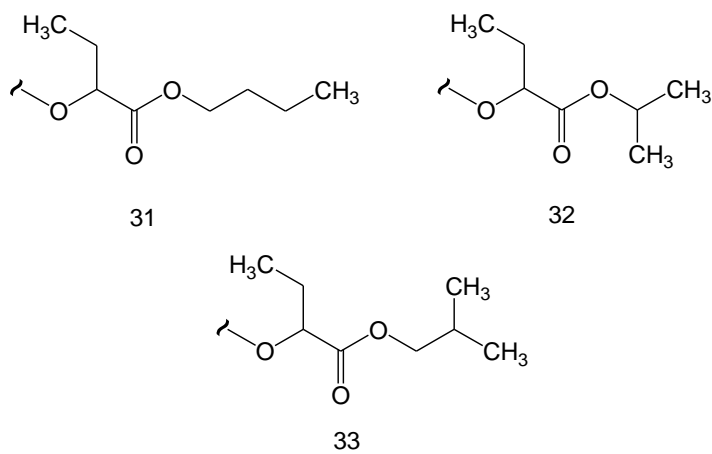


Таблица 20.7

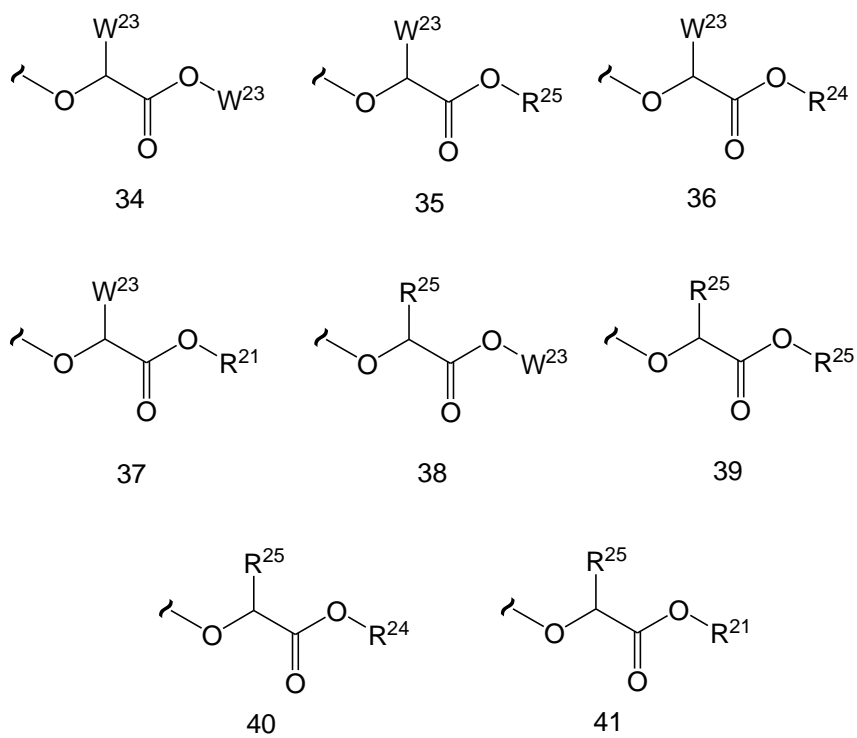


Таблица 20.8

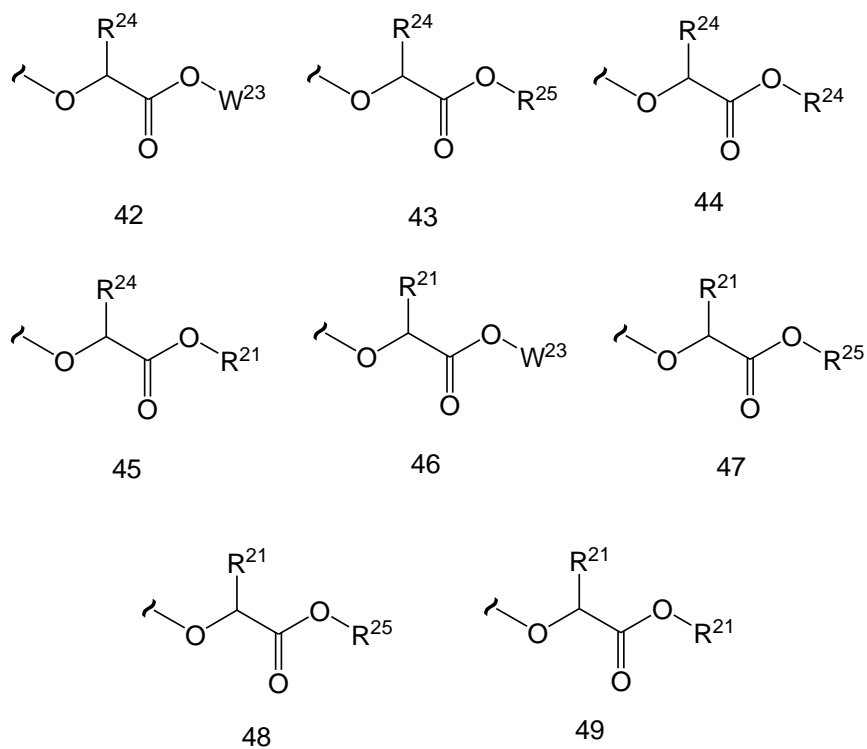


Таблица 20.9

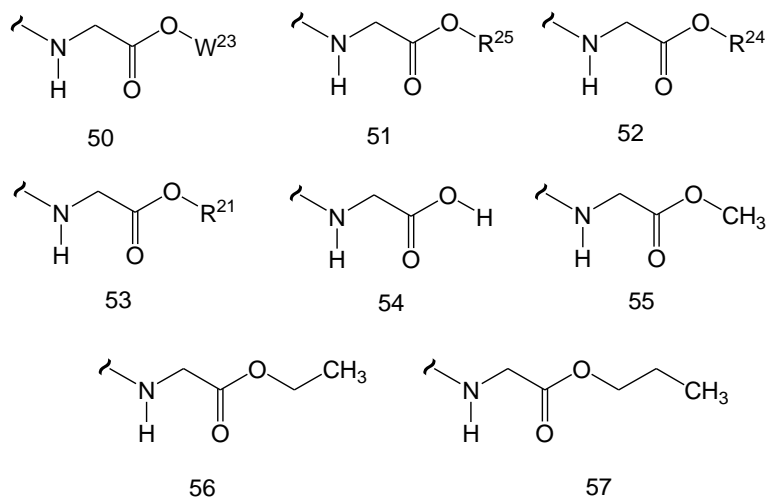


Таблица 20.10

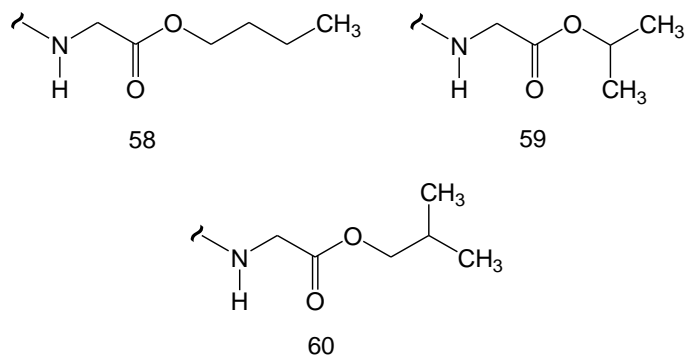


Таблица 20.11

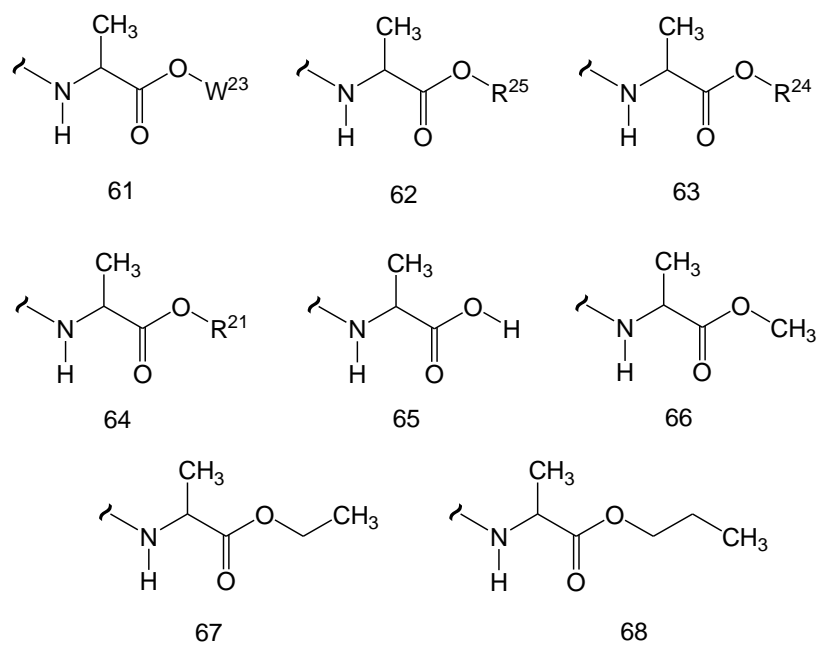


Таблица 20.12

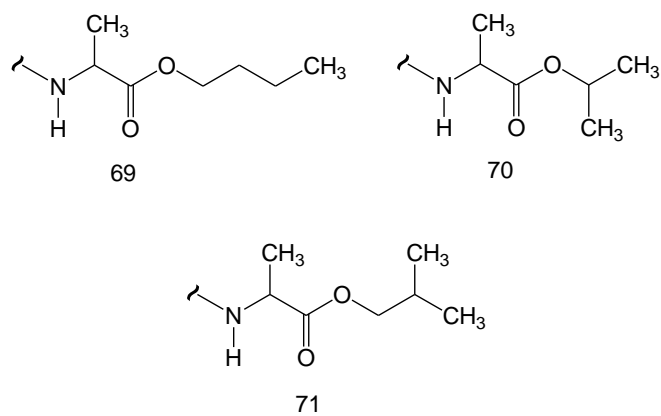


Таблица 20.13

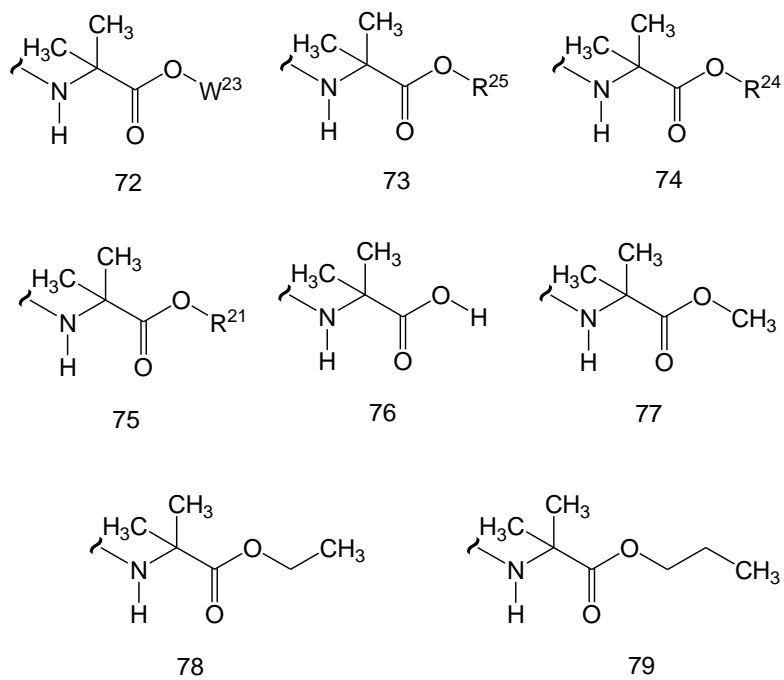


Таблица 20.14

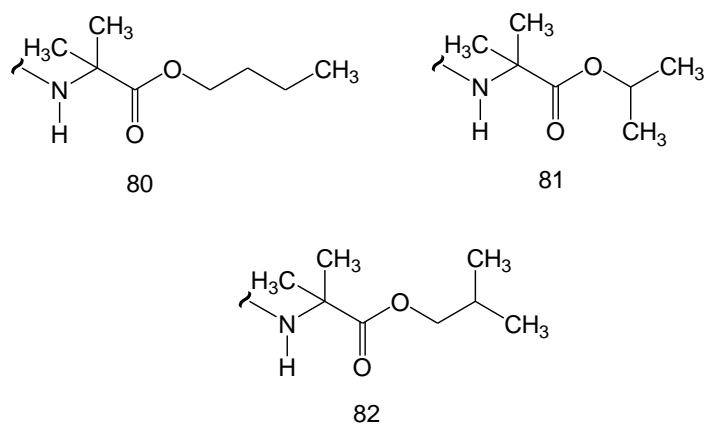


Таблица 20.15

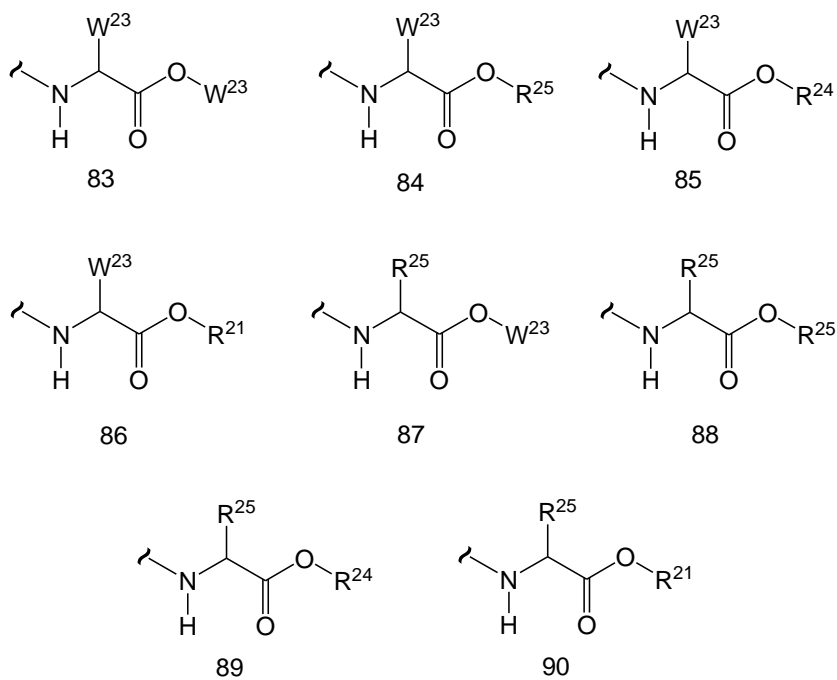


Таблица 20.16

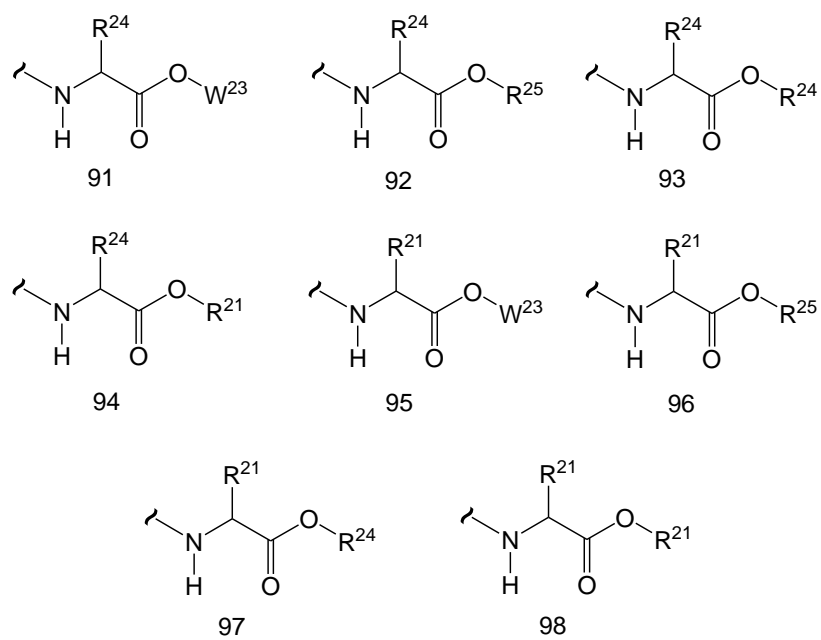


Таблица 20.17

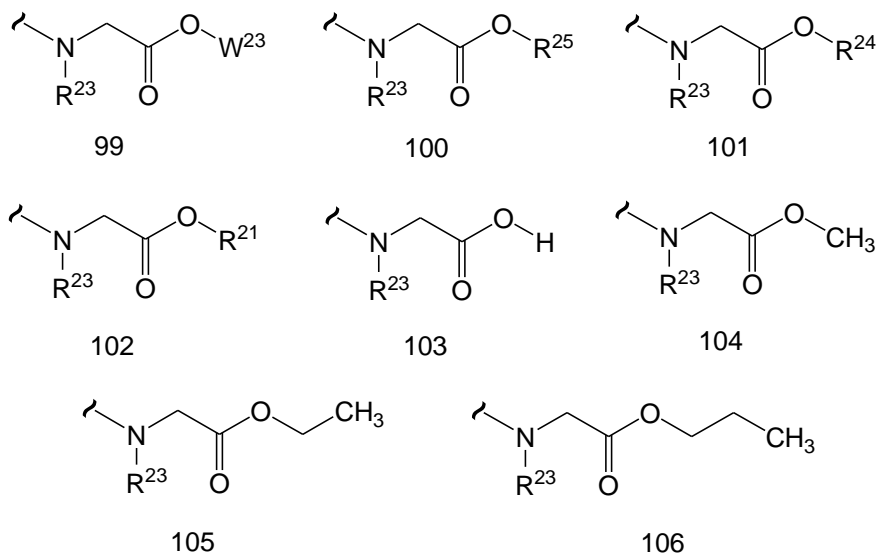


Таблица 20.18

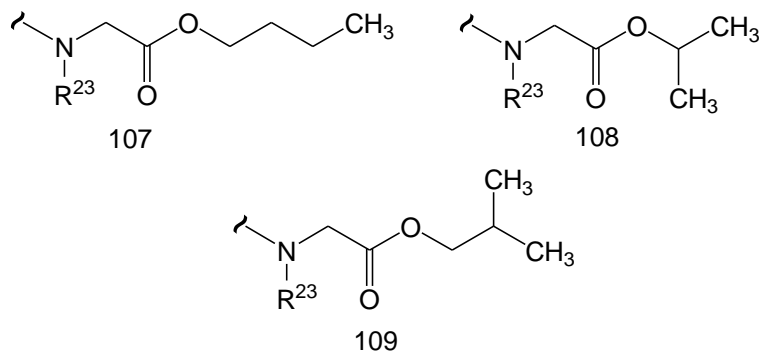


Таблица 20.19

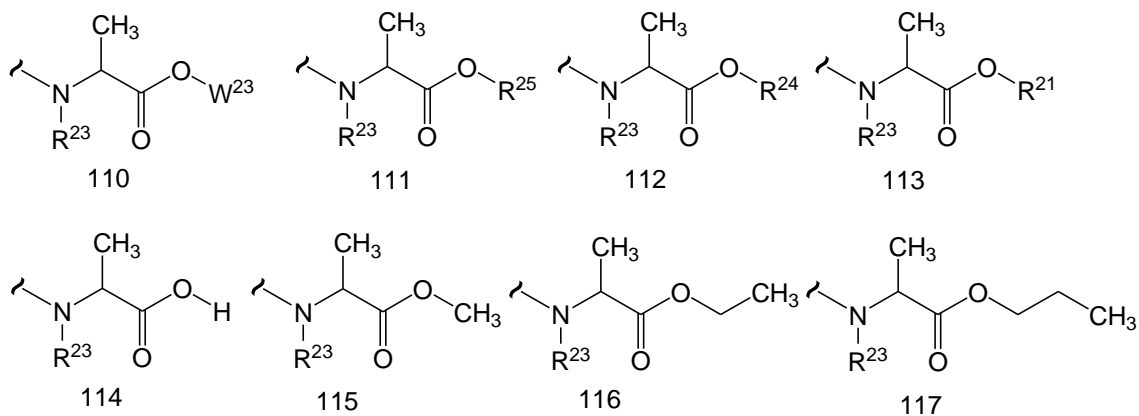


Таблица 20.20

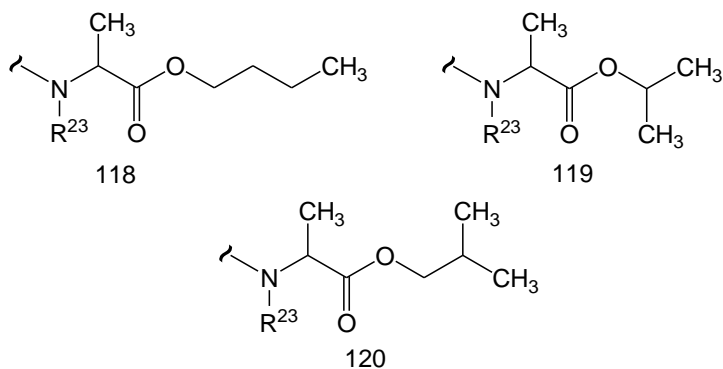


Таблица 20.21

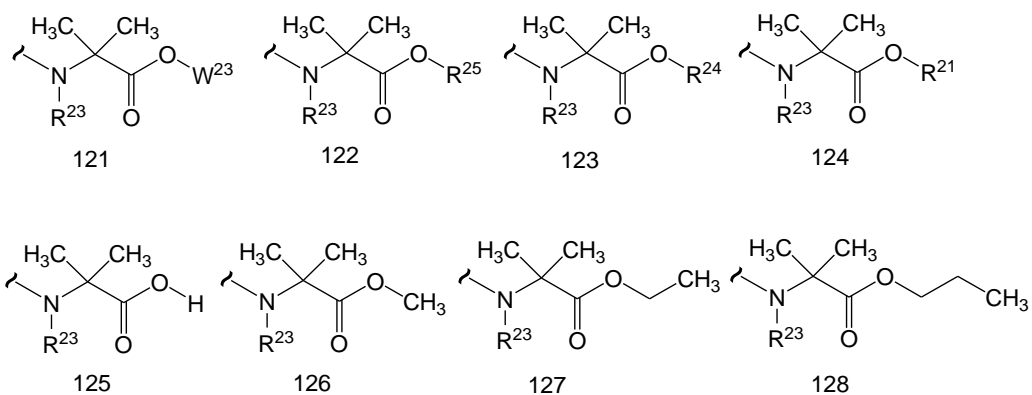


Таблица 20.22

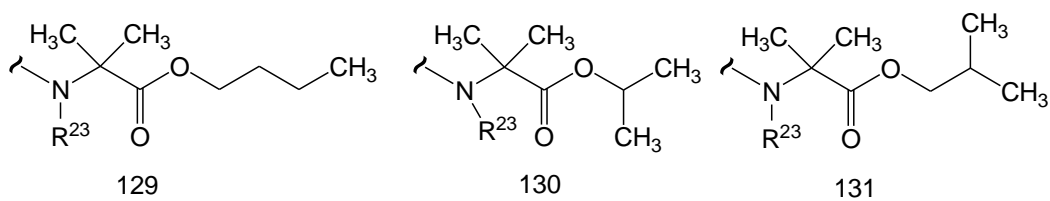


Таблица 20.23

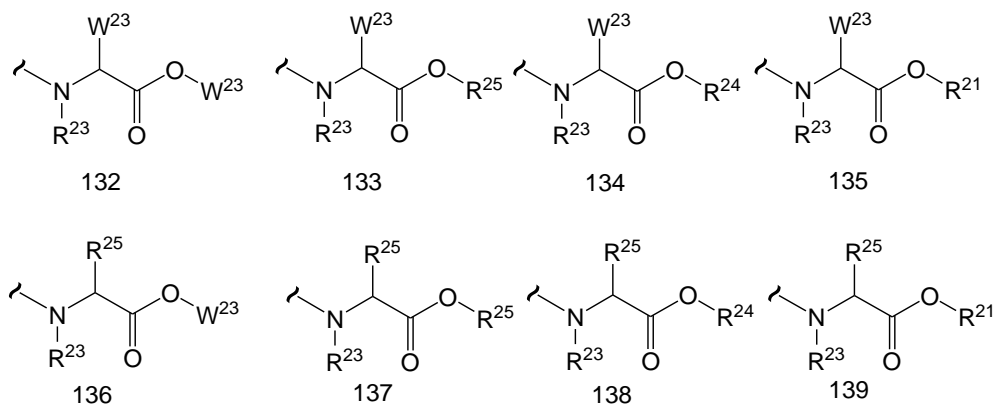


Таблица 20.24

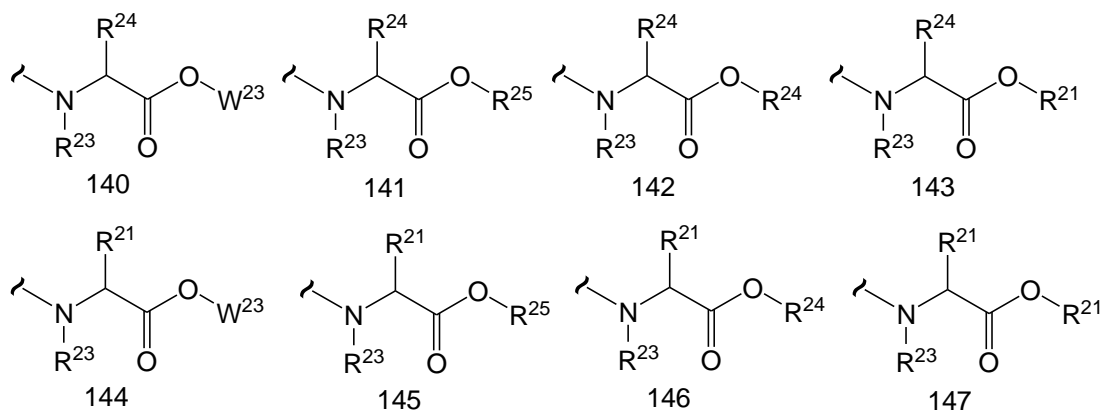


Таблица 20.25

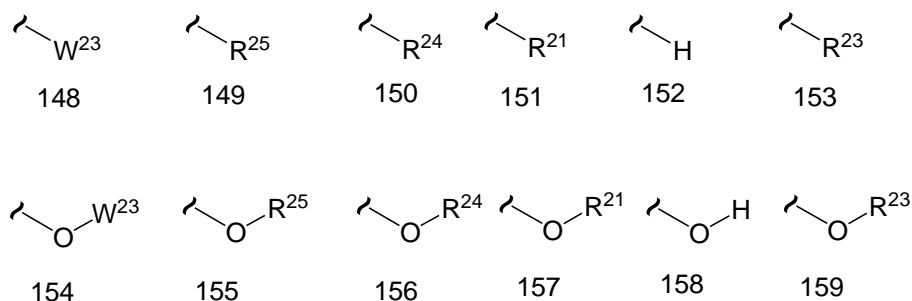


Таблица 20.26

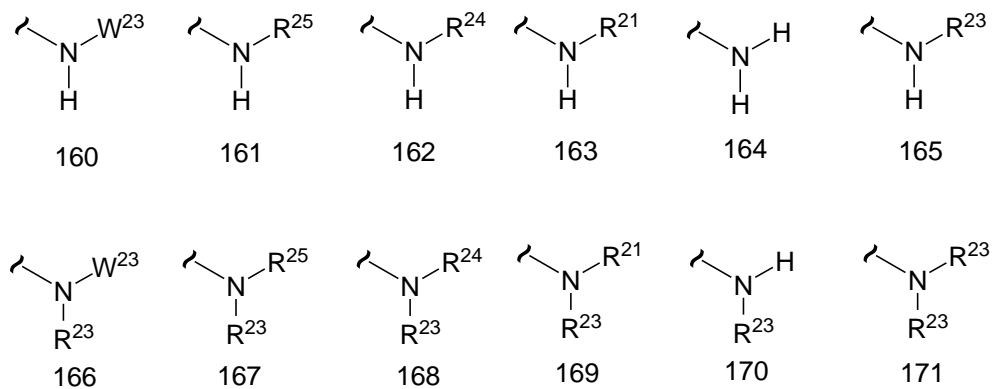
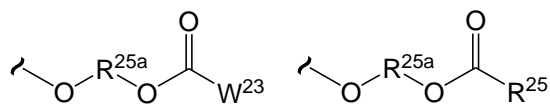
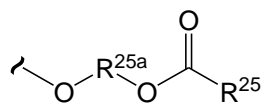


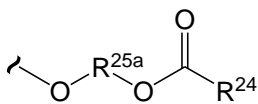
Таблица 20.27



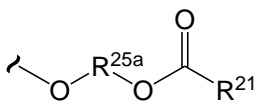
172



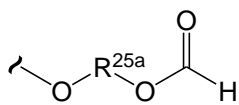
173



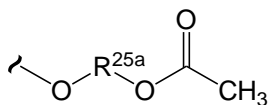
174



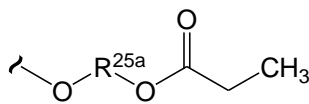
175



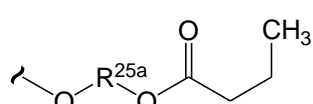
176



177

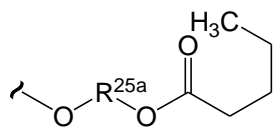


178

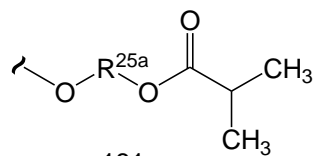


179

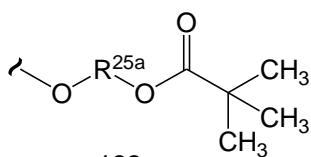
Таблица 20.28



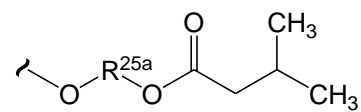
180



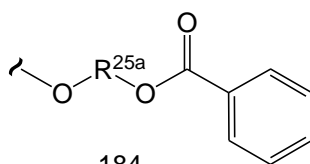
181



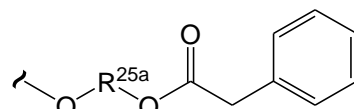
182



183

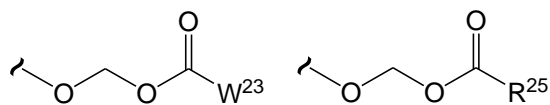


184

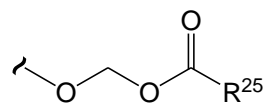


185

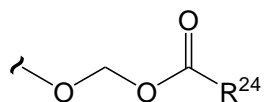
Таблица 20.29



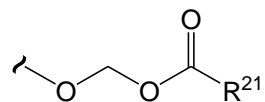
186



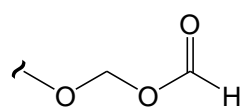
187



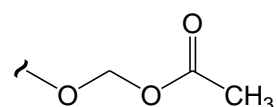
188



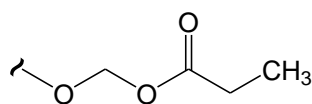
189



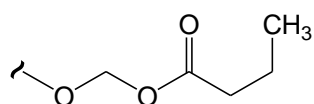
190



191

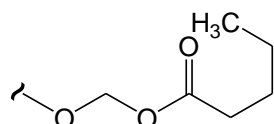


192

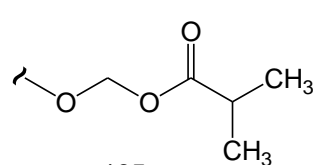


193

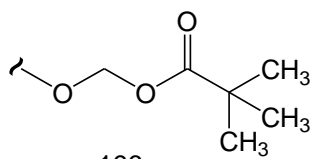
Таблица 20.30



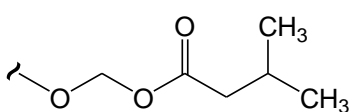
194



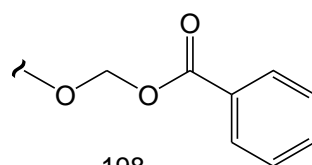
195



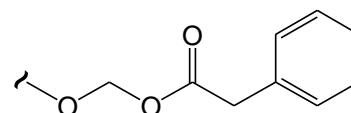
196



197



198



199

Таблица 20.31

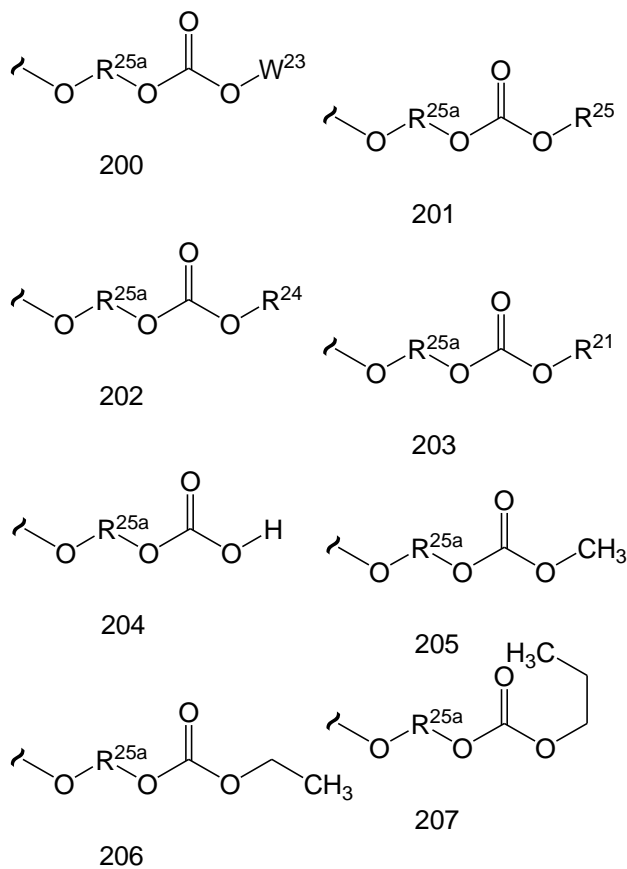


Таблица 20.32

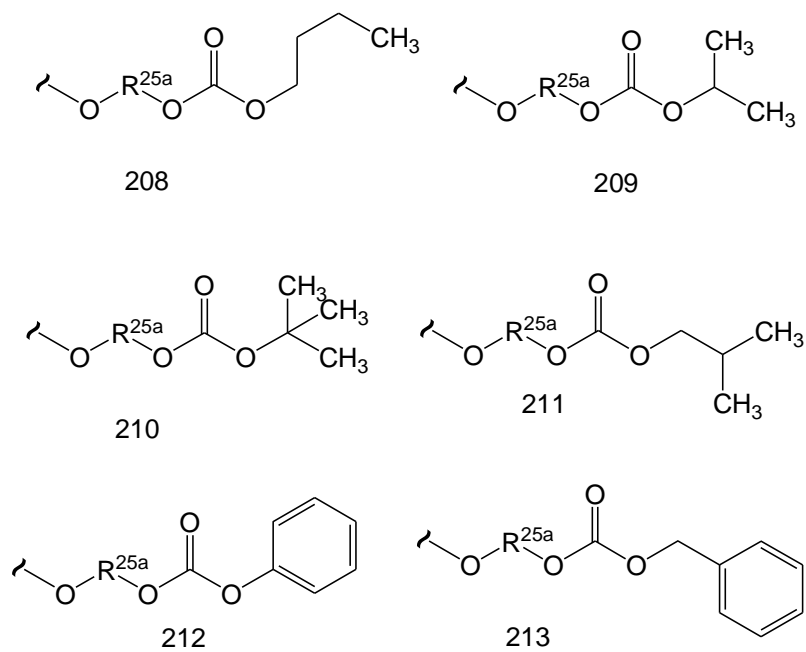


Таблица 20.33

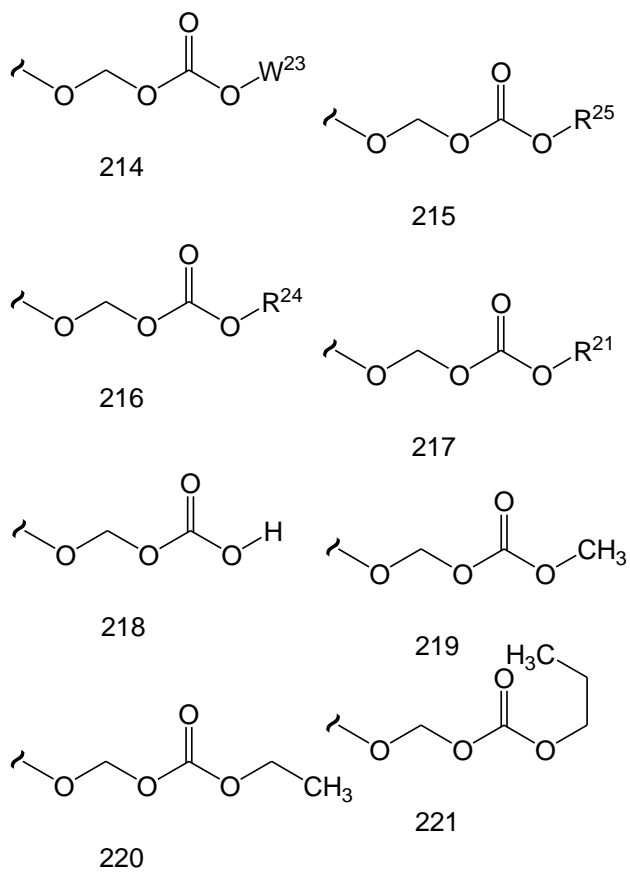


Таблица 20.34

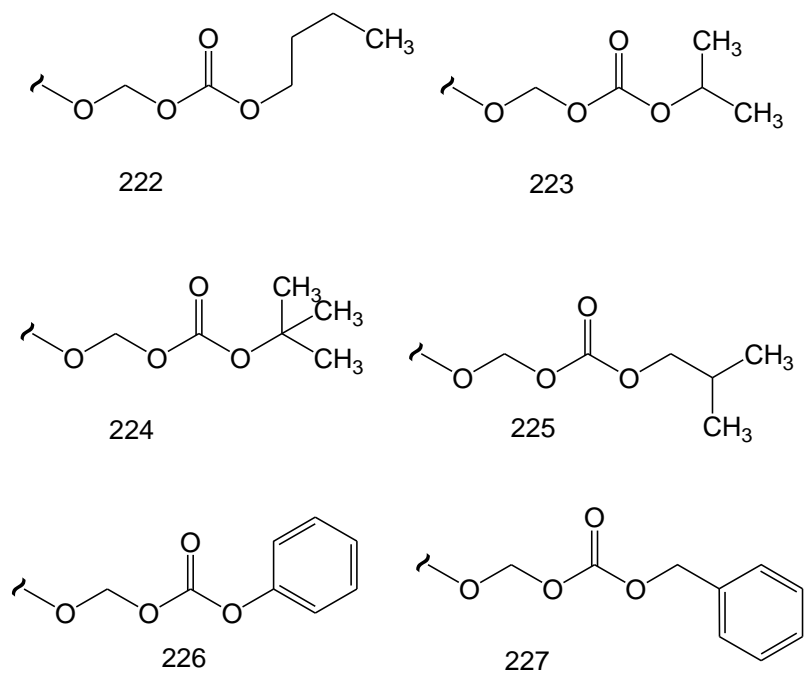


Таблица 20.35

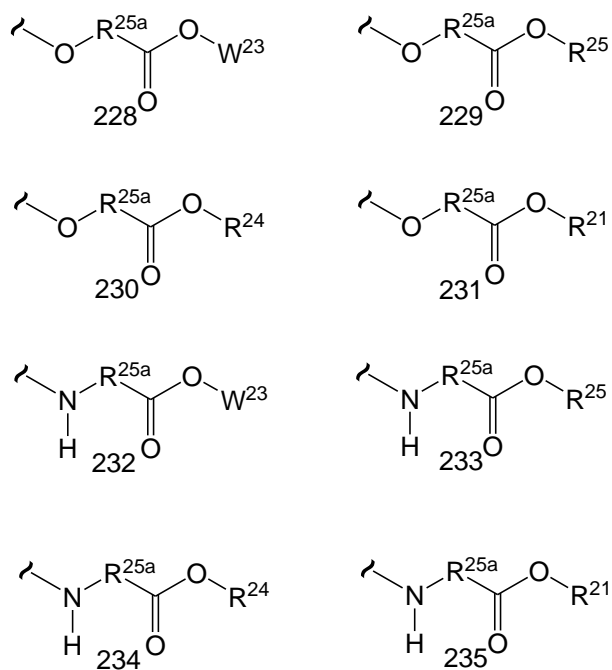
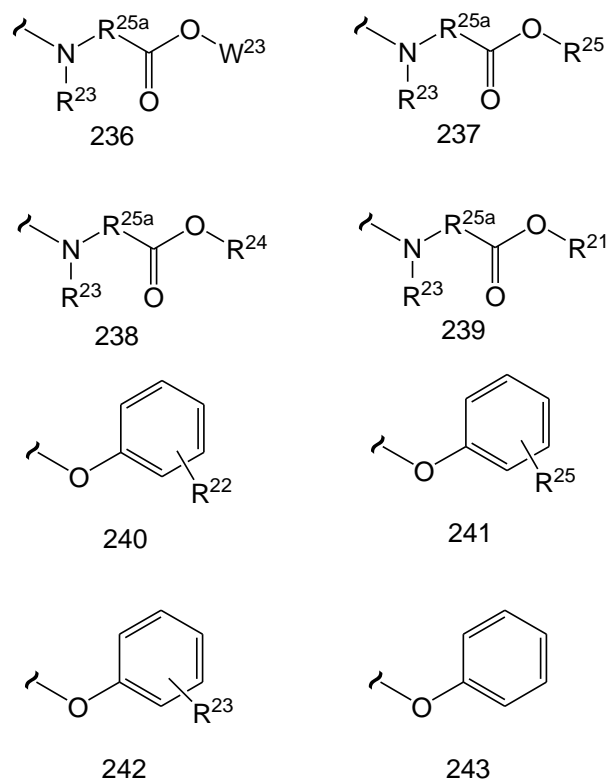
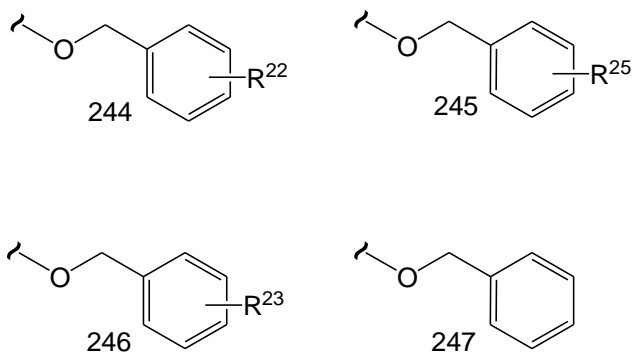


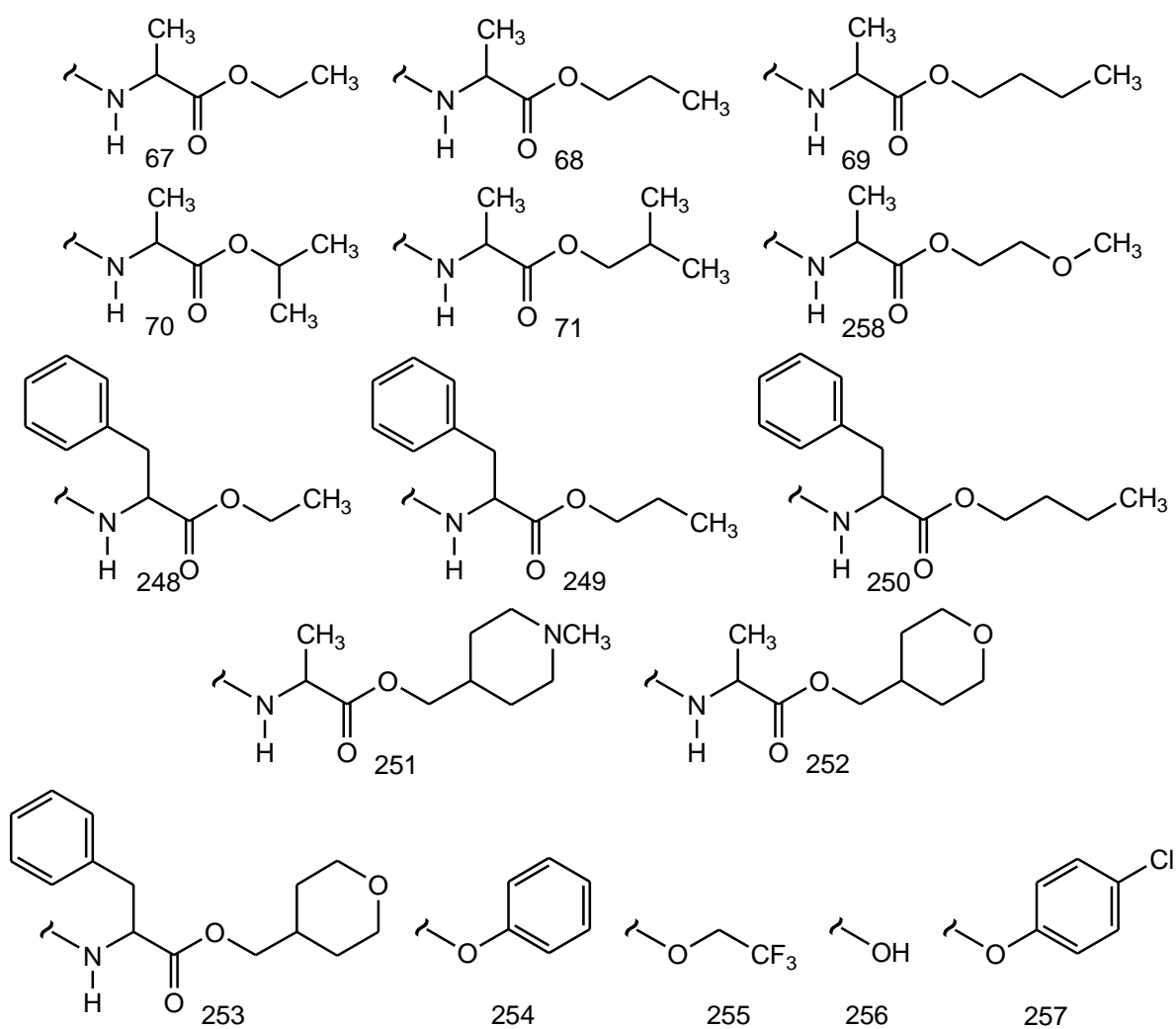
Таблица 20.36



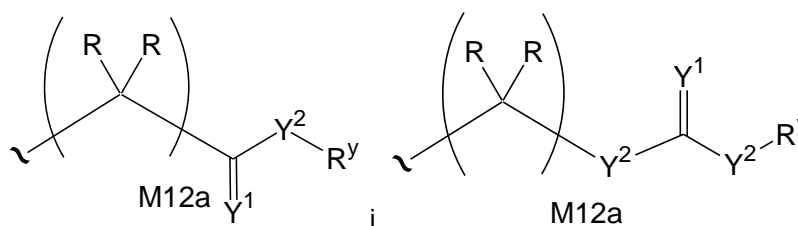
Таблиця 20.37



Таблиця 30.1



Варіанти реалізації R^x включають складні ефіри, карбамати, карбонати, тіоефіри, аміді, тіоаміді, сечовинні групи:



Будь-які посилання на сполуки відповідно до даного винаходу, описані в даній заявці, також включають посилання на фізіологічно прийнятні солі зазначених сполук. Приклади фізіологічно прийнятних солей сполук відповідно до даного винаходу включають солі, отримані з придатної основи, наприклад, лужних металів або лужноземельних металів (наприклад, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} та Mg^{+2}), амонію та NR_4^+ (де R визначений в даному описі). Фізіологічно прийнятні солі, утворені за атомом азоту або з аміногрупою включають (а) солі, отримані в результаті додавання неорганічних кислот, наприклад, хлорводневої кислоти, бромоводневої кислоти, сірчаної кислоти, сульфамінових кислот, фосфорної кислоти, азотної кислоти тощо; (b) солі, отримані з органічних кислот, таких як, наприклад, оцтова кислота, оксалілова кислота, винна кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, глюконова кислота, лимонна кислота, малева кислота, аскорбінова кислота, бензойна кислота, ізетионова кислота, лактобіонова кислота, танінова кислота, пальмітинова кислота, альгінова кислота, поліглутамінова кислота, нафталінсульфонова кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, нафталіндисульфоронова кислота, полігалактуронова кислота, маленова кислота, сульфосаліцилова кислота, гліколієва кислота, 2-гідрокси-3-нафтоат, памоат, саліцилова кислота, стеаринова кислота, фталева кислота, мигдальна кислота, молочна кислота, етансульфокислота, лізин, аргінін, glutамінова кислота, гліцин, серин, треонін, аланін, ізолейцин, лейцин тощо; та (c) солі, утворені з елементарними аніонами, наприклад, с хлором, бромом та йодом. Фізіологічно прийнятні солі сполук, що містять гідроксигрупу, включають аніон зазначеної сполуки у комбінації з придатним катіоном, таким як Na^+ та NR_4^+ .

Для терапевтичного застосування фізіологічно прийнятними є солі активних інгредієнтів сполук відповідно до даного винаходу, тобто, солі, отримані з фізіологічно прийнятною кислотою або основою. Тим не менше, солі кислот та основ, які не є фізіологічно прийнятними, також можуть бути використані, наприклад, при отриманні або очистці фізіологічно прийнятної сполуки. Всі солі, отримані з фізіологічно прийнятних або не прийнятних кислот та основ, включені в обсяг даного винаходу.

Нарешті, варто розуміти, що композиції відповідно до даного опису містять сполуки відповідно до даного винаходу в неіонізованій, а також цвітеріонній формі, та в комбінації з стехіометричними кількостями води у вигляді гідратів.

Сполуки відповідно до даного винаходу, представлені Формулами I-III можуть мати хіральні центри, наприклад, хіральні атоми вуглецю або фосфору. Сполуки відповідно до даного винаходу, таким чином, включають рацемічні суміші всіх стереоізомерів, включаючи енантіомери, діастереомери та атропоізомери. Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу включають суміші з переважним вмістом одного оптичного ізомеру або розділені ізомери будь-яких або всіх асиметричних хіральних атомів. Інакше кажучи, хіральні центри, очевидні з зображень, представлених як хіральних ізомерів або рацемічних сумішей. Рацемічні та діастереомерні суміші, а також виділені або синтезовані індивідуальні оптичні ізомери, що по суті не містять своїх енантіомерних або діастереомерних партнерів, включені в обсяг даного винаходу. Рацемічні суміші розділяють на індивідуальні, по суті оптично чисті ізомери за допомогою добре відомих способів, таких як, наприклад, поділ діастереомерних солей, отриманих з оптично активних добавок, наприклад, кислот або основ, з наступним перетворенням назад в оптично активні речовини. У більшості випадків цільовий оптичний ізомер синтезують за допомогою стереоспецифічних реакцій, застосовуючи як вихідну речовину підходящий стереоізомер необхідної вихідної речовини.

Термін "хіральний" відноситься до молекул, які мають властивість несумісності з партнером-дзеркальним відбиттям, при цьому термін "ахіральний" відноситься до молекул, які сумісні зі своїм партнером-дзеркальним відбиттям.

Термін "стереоізомери" відноситься до сполук, які мають однаковий хімічний склад, але відрізняються розташуванням атомів або груп у просторі.

"Діастереомер" відноситься до стереомеру з двома або більше центрами хіральності, молекули якого не є дзеркальними відбиттями одна іншої. Діастереомери мають різні фізичні

властивості, наприклад, температуру плавлення, температуру кипіння, спектральні властивості та реакційну здатність. Суміші діастереомерів можна розділяти за допомогою аналітичних способів з високою роздільною здатністю, наприклад, електрофорезу та хроматографії.

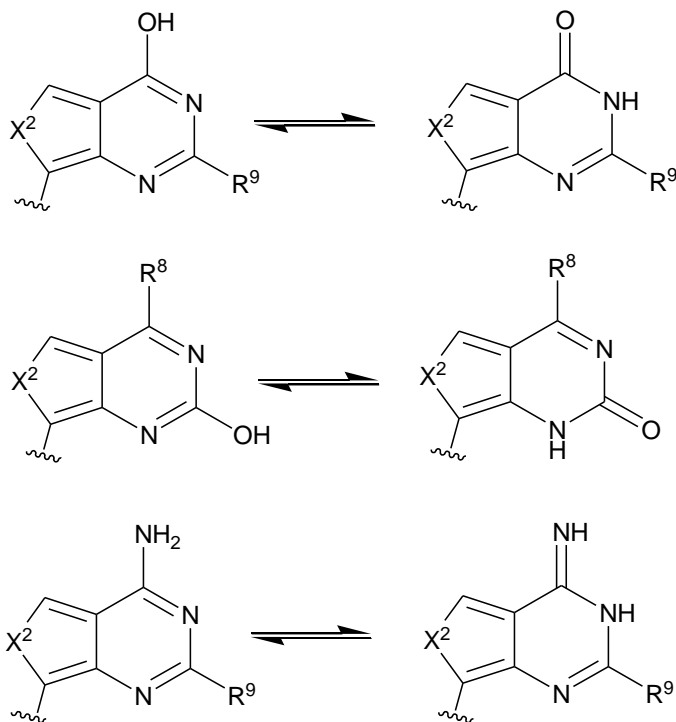
"Енантіомери" відносяться до двох стереоізомерів сполуки, які є несумісними дзеркальними відбиттями один одного.

Сtereохімічні визначення та умовні позначки, використовувані в даному описі, як правило, відповідають S. P. Parker, Ed., McGraw-hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-hill Book Company, New York; та Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Численні органічні сполуки існують в оптично активних формах, тобто мають здатність обертати площину плоскополяризованого світла. При описі оптично активної сполуки приставки D та L або R та S застосовують для опису абсолютної конфігурації молекули відносно її хірального(их) центру(ів). Приставки d та l, D та L або (+) та (-) застосовують для позначення знаку обертання сполукою плоскополяризованого світла, причому S, (-) або l означають, що сполука є лівообертальною, а сполука з префіксами R, (+) або d є правообертальною. Для даної хімічної структури зазначені стереоізомери є ідентичними за винятком того, що вони є дзеркальним відбиттям один іншого. Конкретний стереоізомер також можна назвати енантіомером, а суміш зазначених енантіомерів часто називають енантіомерною сумішшю. 50:50 суміш енантіомерів називають рацемічною сумішшю або рацематом, вказана суміш може бути отримана в результаті відсутності стереоселективності або стереоспецифічності в хімічній реакції або процесі. Терміни "рацемічна суміш" та "рацемат" відносяться до еквімолярної суміші двох енантіомерних часток, позбавленої оптичної активності.

У випадку, якщо сполука, описана в даній заявці, замінена більше ніж однією позначеною групою, наприклад, "R" або "R¹", варто розуміти, що групи можуть бути однаковими або різними, тобто, кожну групу вибирають незалежно. Хвилясті лінії, ~~~~~, позначають місце приєднання за допомогою ковалентного зв'язку з розташованими поруч підструктурами, групами, фрагментами або атомами.

Сполуки відповідно до даного винаходу в конкретних випадках також можуть існувати у вигляді таутомерних ізомерів. Незважаючи на те, що може бути відображена тільки одна делокалізована резонансна структура, усі зазначені форми включені в обсяг даного винаходу. Наприклад, енамінові таутомери можуть існувати в пуринових, піримідинових, імідазольних, гуанідинових, амідінових та тетразольних системах, усі можливі таутомерні форми включені в обсяг даного винаходу.

Фахівці в даній галузі техніки розуміють, що тієно[3,4-d]піримідинільний та фуоро[3,4-d]піримідинільний гетероцикли можуть існувати в таутомерних формах. Наприклад, не для обмеження, структури (a) та (b) можуть мати однакові таутомерні форми, представлені далі:



a b.

Усі можливі таутомерні форми гетероциклів у всіх варіантах реалізації, описаних у даній заявці, включені в обсяг даного винаходу.

5 Способи інгібування полімерази ВГС

Інший аспект даного винаходу відноситься до способів інгібування активності полімерази ВГС, що включає стадію обробки зразка, у якому припускають присутність ВГС, композицією відповідно до даного винаходу.

10 Композиції відповідно до даного винаходу можуть виступати як інгібітори полімерази ВГС, як проміжні сполуки при одержанні зазначених інгібіторів або мати інші застосування, описані далі. Інгібітори зв'язуються з точками на поверхні або в порожнині полімерази ВГС що має геометрією, властиву полімеразі ВГС. Композиції, що зв'язують полімеразу ВГС, можуть зв'язуватися з різними ймовірностями оборотності. Сполуки, що зв'язуються по суті необоротно, є ідеальними кандидатами для застосування в зазначеному способі відповідно до даного

15 винаходу. Мічені, по суті необоротні, зв'язуючі композиції підходять як зразки для детектування полімерази ВГС. Відповідно, винахід відноситься до способів детектування полімерази ВГС у зразку, у якому припускають присутність полімерази ВГС, що включають стадії: обробки зразку, у якому припускають присутність полімерази ВГС, композицією, що містить сполуку відповідно до даного винаходу, зв'язану з міткою; та спостереження впливу зразка на активність мітки.

20 Придатні мітки добре відомі в галузі діагностики та включають стабільні вільні радикали, фторофори, радіоізотопи, ферменти, хемілюмінесцентні групи та хромогени. Сполуки, представлені в даному описі, мітять традиційними способами із застосуванням функціональних груп, таких як гідроксил, карбоксил, сульфгідрил або аміно.

У рамках даного винаходу зразки, у яких припускають присутність полімерази ВГС, включають природні та створені людиною матеріали, такі як живі організми; тканинні або клітинні культури; біологічні зразки, такі як зразки біологічних речовин (крові, сироватки, сечі, спинномозкової рідини, сліз, мокрот, слини, зразків тканин тощо); лабораторні зразки; зразки їжі, води або повітря; зразки біопродуктів, такі як клітинні екстракти, зокрема рекомбінантні клітини, що беруть участь у синтезі глікопротеїну; тощо як правило в зразках припускають

30 присутність організму, який продукує полімеразу ВГС, часто, патогенного організму, такого як ВГС. Зразки можна поміщати в будь-якому середовищі, включаючи воду та суміші органічний розчинник/вода. Зразки включають живі організми, такі як люди та матеріали, створені людиною, такі як клітинні культури.

35 Стадія обробки відповідно до даного винаходу включає додавання композиції відповідно до даного винаходу до зразка або включає додавання попередника композиції до зразка. Стадія додавання включає будь-який спосіб введення, описаний вище.

За необхідності активність полімерази ВГС після застосування композиції можна визначати за допомогою будь-яких способів, включаючи прямі та непрямі способи детектування активності полімерази ВГС. Також включені кількісні, якісні та напівкількісні способи визначення активності

40 полімерази ВГС. Як правило, застосовують один зі способів дослідження, описаний вище, проте, також можна застосовувати будь-який інший спосіб, включаючи спостереження фізіологічних властивостей живого організму.

Організми, які містять полімеразу ВГС, включають вірус ВГС. Сполуки відповідно до даного винаходу підходять для лікування або профілактики інфекцій ВГС у тварин або людини.

45 Проте, при дослідженні сполук, здатних інгібувати віруси імунodefіциту людини, потрібно мати на увазі, що результати досліджень ферментів можуть не корелювати з дослідженнями клітинних культур. Таким чином, дослідження клітин повинно бути головним інструментом для дослідження.

Дослідження інгібіторів полімерази ВГС

50 Композиції відповідно до даного винаходу досліджують у відношенні інгібуючої активності проти полімерази ВГС, яка визначається за допомогою будь-яких традиційних способів оцінки ферментної активності. У рамках даного винаходу, як правило, композиції спочатку досліджують на інгібування полімерази ВГС *in vitro*, а потім композиції, що мають інгібуючу активність, досліджують на активність *in vivo*. Композиції, що мають *in vitro* K_i (константи інгібування) менші ніж приблизно 5×10^{-6} М, як правило, менше ніж приблизно 1×10^{-7} М і, переважно, менше ніж

55 приблизно 5×10^{-8} М є кращими для застосування *in vivo*.

Підходящі дослідження *in vitro* докладно описані в та не будуть розглянуті в подробицях у даному описі. Проте, у прикладах описані підходящі дослідження *in vitro*.

Фармацевтичні складки

Сполуки відповідно до даного винаходу входять до складу з традиційними носіями та наповнювачами, які вибирають згідно із загальноприйнятою практикою. Таблетки містять наповнювачі, гліданти, речовини-наповнювачі, зв'язуючі речовини тощо. Водні склади отримують у стерильній формі, та якщо призначені для доставки шляхом, відмінним від перорального введення, як правило, склади є ізотонічними. Всі склади можливо містять наповнювачі, наприклад, описані в "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Наповнювачі включають аскорбінову кислоту та інші антиоксиданти, хелатотвірні агенти, такі як ЕДТА, вуглеводи, такі як декстран, гідроксіалкілцелюлоза, гідроксіалкілметилцелюлоза, стеаринова кислота тощо рН сполук перебуває в діапазоні приблизно від 3 до 11, але, як правило, становить приблизно від 7 до 10.

Незважаючи на те, що існує можливість введення індивідуальних активних інгредієнтів, може бути бажаним знаходження зазначених інгредієнтів у вигляді фармацевтичних складів. Склади, для ветеринарного застосування та застосування до людини, відповідно до даного винаходу містять щонайменше один активний інгредієнт, визначений вище, разом з одним або більше прийнятним носієм та можливо іншими терапевтичними інгредієнтами. Носій(і) повинен(ні) бути "прийнятним" з погляду сумісності з іншими інгредієнтами складу та фізіологічно безпечним для пацієнта.

Склади включають склади, що підходять для наведених далі способів введення. Склади можуть придатним чином бути представлені у стандартній дозованій формі та можуть бути одержані за допомогою будь-яких способів, добре відомих в галузі фармацевтики. Способи та склади, у цілому, представлені в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Зазначені способи включають стадію змішування активного інгредієнту та носія, який містить один або більше допоміжних інгредієнтів. У цілому, склади отримують шляхом однорідного та ретельного змішування активного інгредієнта та рідкого носія або дрібнодисперсного твердої носія або обох зазначених носіїв, а потім, за необхідності, формування продукту.

Склади відповідно до даного винаходу, що підходять для перорального введення, можуть знаходитися у вигляді окремих одиниць, таких як капсули, оболонки або таблетки, кожна з яких містить задану кількість активного інгредієнта; у вигляді порошку або гранул; у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині; або у вигляді рідкої емульсії типу масло-в-воді або рідкої емульсії типу вода-у-маслі. Активний інгредієнт також можна вводити у вигляді болюсу, електуарії або пасти.

Таблетки отримують шляхом пресування або формування, можливо з одним або більше допоміжним інгредієнтом. Пресовані таблетки можна одержувати шляхом пресування на придатному обладнанні активного інгредієнта у вільно-текучій формі, такий як порошок або гранули, можливо змішаного зі зв'язуючою речовиною, змашуючою речовиною, інертним розріджувачем, консервантом, поверхнево-активною речовиною або диспергуючим агентом. Формовані таблетки можна одержувати шляхом формування на придатному обладнанні суміші порошкового активного інгредієнту, зволоженого інертним рідким розріджувачем. Таблетки можуть містити покриття або насічку та входити до складу для забезпечення уповільненого або контрольованого вивільнення активного інгредієнту.

У випадку інфекцій очей або інших зовнішніх тканин, наприклад, роту та шкіри, склади бажано застосовують у вигляді топічної мазі або крему, що містить активний(і) інгредієнт(и) у кількості, рівній, наприклад, від 0,075 до 20 % (мас./мас.) (включаючи активний(і) інгредієнт(и) у діапазоні від 0,1 % до 20 % з кроком межі діапазону, рівним 0,1 % (мас./мас.), наприклад, 0,6 % (мас./мас.), 0,7 % (мас./мас.) тощо), бажано від 0,2 до 15 % (мас./мас.) та найбільш переважно від 0,5 до 10 % (мас./мас.). При готуванні складу у вигляді мазі активні інгредієнти можна застосовувати з парафіновою або змішаною з водою основою для мазі. Як альтернатива активні інгредієнти можуть входити до складу крему з кремовою основою типу вода-у-маслі.

За необхідності водна фаза крему може містити, наприклад, щонайменше 30 % (мас./мас.) багатоатомного спирту, тобто, спирту, що містить дві або більше гідроксильні групи, такі як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин та поліетиленгліколь (включаючи ПЕГ 400) та їх суміші. Топічні склади можуть бажано включати сполуку, яка поліпшує абсорбцію або проникність активного інгредієнта через шкіру або інші уражені ділянки. Приклади зазначених прискорювачів проникнення через шкіру включають диметилсульфоксид та його аналоги.

Масляна фаза емульсій відповідно до даного винаходу може складатися з відомих інгредієнтів у відомому порядку. Незважаючи на те, що фаза може містити винятково емульгатор (також відомий як емульгент), дана фаза бажано містить суміш принаймні один емульгатор та жир або масло, або як жир так і масло. Переважно, гідрофільний емульгатор міститься разом з ліпофільним емульгатором, який виступає як стабілізатор. Також бажаним є

вміст масла та жиру. Разом, емульгатор(и) зі стабілізатором(ами) або без нього утворюють так званий емульгуючий віск, а віск разом з маслом та жиром утворюють так звану емульгуючу основу мазі, яка утворює масляну дисперговану фазу кремових сполук.

5 Емульгатори та стабілізатори емульсій, що підходять для застосування в складах відповідно до даного винаходу, включають Tween® 60, Span® 80, цетостеариловий спирт, бензиловий спирт, міристиловий спирт, гліцерин моностеарат та лаурилсульфат натрію.

Вибір придатних масел або жирів для складу заснований на досягненні необхідних косметичних властивостей. Крем, бажано повинен бути нежирним продуктом, що не залишає плям та піддається змиванню, з підходящою консистенцією для запобігання витіканню з туб або інших контейнерів. Можна застосовувати моно- або двофазні алкільні складні ефіри з лінійним або розгалуженим ланцюгом, такі як діізоадипат, ізоцетилстеарат, пропіленгліколевий складний диефір жирних кокосових кислот, ізопропілміристат, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутилстеарат, 2-етилгексилпальмітат або суміш складних ефірів з розгалуженим ланцюгом, відому як Crodamol CAP, причому три останні є кращими складними ефірами, які можна застосовувати індивідуально або в комбінації залежно від необхідних властивостей. Як альтернативу застосовують ліпіди з високою температурою плавлення, такі як білий м'який парафін та/або рідкий парафін або інші мінеральні масла.

Фармацевтичні складки відповідно до даного винаходу містять комбінацію відповідно до даного винаходу разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами та можливо іншими терапевтичними агентами. Фармацевтичні складки, що містять активний інгредієнт, можуть знаходитися в будь-якій формі, що підходить для призначеного способу введення. При застосуванні для перорального введення можна одержувати, наприклад, таблетки, формовані пастилки, пастилки, водні або масляні суспензії, порошки або гранули, що диспергуються, емульсії, тверді або м'які капсули, сиропи або еліксири. Композиції, призначені для перорального застосування можна одержувати відповідно до будь-якого зі способів, відомих в даній галузі техніки для виробництва фармацевтичних композицій, та зазначені композиції можуть містити один або більше агентів, включаючи підсолоджувачі, ароматизатори, барвники та консерванти, для забезпечення привабливого для споживача препарату. Прийнятними є таблетки, що містять активний інгредієнт у суміші з нетоксичним фармацевтично прийнятним наповнювачем, який підходить для виробництва таблеток. Зазначені наповнювачі можуть являти собою, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонати натрію або кальцію, лактоза, фосфати натрію або кальцію; гранулюючі агенти або агенти, що поліпшують розпадання, такі як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язуючі агенти, такі як крохмаль, желатин або камедь; та мастильні речовини, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути без покриття або з покриттям, нанесеним за допомогою відомих способів, включаючи міроінкапсулювання, для затримки розкладання та поглинання в шлунково-кишковому тракті та забезпечення, таким чином, уповільненої дії впродовж тривалого періоду. Наприклад, можна застосовувати речовину з уповільненим вивільненням, таку як гліцерилмоностеарат, індивідуально або з воском.

40 Складки для перорального застосування також можуть бути представлені у вигляді твердих желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, фосфатом кальцію або каоліном, або м'яких желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішаний з водним або масляним середовищем, таким як горіхова олія, рідкий парафін або маслинова олія.

45 Водні суспензії відповідно до даного винаходу містять активні речовини в суміші з наповнювачами, що підходять для виробництва водних суспензій. Зазначені наповнювачі включають суспендуєчий агент, такий як карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, гідроксипропіл-метилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та аравійська камедь, та диспергуючий або зволожуючий агент, такий як природний фосфатид (наприклад, лецитин), продукт конденсації алкіленоксиду та жирної кислоти (наприклад, поліоксиетиленстеарат), продукт конденсації етиленоксиду та довголанцюгового аліфатичного спирту (наприклад, гептадекаетиленоксицетанол), продукт конденсації етиленоксиду та неповного складного ефіру, отриманого з жирної кислоти та ангідриду гекситу (наприклад, поліоксиетиленсорбітану моноолеат). Водна суспензія також може містити один або більше консервантів, таких як етил- або н-пропіл-п-гідроксибензоат, один або більше барвників, один або більше ароматизаторів та один або більше підсолоджувачів, таких як сахароза або сахарин.

55 Масляні суспензії можуть бути одержані в результаті суспендування активного інгредієнту в рослинній олії, такий як арахісова олія, маслинова олія, кунжутна олія або кокосова олія, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Пероральні суспензії можуть містити згущувач, такий як бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для одержання привабливих

для споживача пероральних препаратів можна додавати підсолоджувачі, наприклад, представлені вище, та ароматизатори. Зазначені композиції можна консервувати шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Порошки та гранули, що диспергуються, відповідно до даного винаходу, які підходять для одержання водної суспензії шляхом додавання води, містять активний інгредієнт у суміші з диспергуючим або зволожуючим агентом та одним або більше консервантом. Підходящі диспергуючі або зволожуючі агенти та суспендуєчі агенти представлені агентами, описаними вище. Також можуть міститися додаткові наповнювачі, наприклад, підсолоджувачі, ароматизатори та барвники.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу також можуть знаходитися у вигляді емульсій типу масло-в-воді. Масляна фаза може являти собою рослинну олію, таку як маслинова олія або арахісова олія, мінеральне масло, таке як рідкий парафін, або їх суміш. Підходящі емульгатори включають природну камедь, таку як аравійська камедь та трагакантова камедь, природні фосфатиди, такі як соєвий лецитин, складні ефіри або неповні складні ефіри, отримані з жирних кислот та ангідридів гекситу, такі як сорбітану моноолеат, та продукти конденсації зазначених неповних ефірів та етиленоксиду, такі як поліоксуетиленсорбітану моноолеат. Емульсія також може містити підсолоджувачі та ароматизатори. Сиропи та еліксири можна одержувати з підсолоджувачами, такими як гліцерин, сорбіт або сахароза. Зазначені склади також можуть містити заспокійливий засіб (demulcent), консервант, ароматизатор або барвник.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть знаходитися у вигляді стерильного ін'єкційного препарату, такого як ін'єкційна стерильна водна або масляна суспензія. Вказана суспензія може бути отримана відповідно до рівня техніки із застосуванням диспергуючих або зволожуючих агентів та суспендуєчих агентів, зазначених вище. Стерильний ін'єкційний препарат також може являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі або ліофілізованого порошку. У число прийнятних носіїв та розчинників, які можна застосовувати, входять вода, розчин Рингера та ізотонічний розчин хлориду натрію. На додаток, як розчинник або суспендуєче середовище можна застосовувати стерильні нелетучі масла. Для зазначених цілей також можна застосовувати будь-які неподразнюючі нелетучі масла, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. На додаток для одержання ін'єкційних препаратів також можна застосовувати жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Кількість активного інгредієнта, яку можна змішувати з носієм з одержанням дозованої форми для однократного введення залежить від суб'єкта, що зазнає лікування та конкретного шляху введення. Наприклад, склад з тривалим вивільненням, призначений для перорального введення людям, може містити приблизно від 1 до 1000 мг активної речовини, змішаної з придатною та відповідною кількістю носія, яка може змінюватися приблизно від 5 до 95 % композиції (мас.:мас.). Фармацевтичний склад можна одержувати для забезпечення легковимірюваних кількостей, необхідних для введення. Наприклад, водний розчин, призначений для внутрішньовенної інфузії, може містити приблизно від 3 до 500 мкг активного інгредієнту на мл розчину, щоб могла проходити інфузія підходящого об'єму зі швидкістю, рівною приблизно 30 мл/год.

Склади, що підходять для топічного введення в очі, також включають очні краплі, у яких активний інгредієнт розчинений або суспендований у підходящому носії, конкретно у водному розчиннику активного інгредієнта. Активний інгредієнт бажано присутній в зазначених складах у концентрації, рівній від 0,5 до 20 %, переважно від 0,5 до 10 %, зокрема, приблизно 1,5 % (мас./мас.).

Склади, що підходять для топічного введення в рот, включають пастилки, що містять активний інгредієнт в ароматизованій основі, як правило, сахарозі та камеді або трагакантовій камеді; пастилки, що містять активний інгредієнт в інертній основі, такій як желатин та гліцерин, або сахароза та камедь; та розчини для полоскання рота, що містять активний інгредієнт у підходящому рідкому носії.

Склади для ректального введення можуть існувати у вигляді суппозиторіїв у підходящій основі, що містять, наприклад, масло какао або саліцилат.

Склади, що підходять для внутрішньолегового або назального введення, мають розмір часток, наприклад, у діапазоні від 0,1 до 500 мікронів, наприклад, 0,5, 1, 30, 35 тощо, які вводять шляхом швидкої інгаляції через носовий канал або шляхом інгаляції через рот для забезпечення доставки в альвеолярні мішечки. Підходящі склади включають водні або масляні розчини активного інгредієнта. Склади, що підходять для введення у вигляді аерозолі або

сухого порошку, можна одержати згідно з традиційними способами та доставити з іншими терапевтичними агентами, такими як сполуки, які в цей час застосовують для лікування або профілактики інфекцій ВГС, описаних далі.

5 Склади, що підходять для вагінального введення, можуть існувати у вигляді песаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пін або спреїв, що містять, додатково до активного інгредієнта підходящі носії, відомі в даній галузі техніки.

Склади, що підходять для парентерального введення, включають водні або неводні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати та розчинені речовини, які перетворюють розчин в ізотонічний з кров'ю пацієнта; а також водні та неводні стерильні суспензії, які можуть містити суспендуючі агенти та загусники.

10 Склади, які знаходяться у контейнерах з одиничною дозою або контейнерах, що містять кілька доз, наприклад, у герметичних ампулах та пробірках, та можуть зберігатися в отриманому в результаті сублімаційного сушіння (ліофілізованому) стані, який вимагає тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням.

15 Приготовлені для негайного застосування ін'єкційні розчини та суспензії отримують зі стерильних порошків, гранул та таблеток, описаних раніше. Кращі стандартні дозовані склади являють собою склади, що містять денну дозу або одиничну денну частину дози активного інгредієнта, як показано раніше в даному описі, або підходящу частину зазначеної дози.

Варто розуміти, що додатково до інгредієнтів, конкретно представлених вище, склади 20 відповідно до даного винаходу можуть містити інші агенти, загальноприйняті в даній галузі техніки, що мають співвідношення до даного типу складу, наприклад, склади, що підходять для перорального введення можуть містити ароматизатори.

У винаході додатково запропоновані ветеринарні композиції, що містять щонайменше один активний інгредієнт, визначений вище, разом з застосуванням у ветеринарії носієм для 25 активного інгредієнта.

Застосовувані у ветеринарії носії являють собою речовини, що підходять для введення композиції, та можуть являти собою тверді, рідкі або газоподібні речовини, які є інертними або прийнятними в галузі ветеринарії та є сумісними з активним інгредієнтом. Зазначені композиції для застосування у ветеринарії можна вводити перорально, парентерально або за допомогою 30 будь-яких необхідних способів.

Сполуки відповідно до даного винаходу застосовують для одержання фармацевтичних складів з контрольованим вивільненням, що містять як активний інгредієнт одну або більше сполук відповідно до даного винаходу ("склади з контрольованим вивільненням"), у яких вивільнення активного інгредієнта контролюється та регулюється для досягнення меншої частоти дозування або для поліпшення фармакокінетичних або токсичних властивостей даного 35 активного інгредієнта.

Ефективна доза активного інгредієнта залежить щонайменше від природи стану, що вимагає лікування, токсичності, профілактичного застосування сполуки (вимагає менших доз) або застосування проти активної вірусної інфекції, способу доставки та фармацевтичного складу, та визначається лікарем із застосуванням традиційних досліджень зі збільшенням дози. Ефективна доза, як можна припустити, становить приблизно від 0,0001 до 100 мг/кг маси тіла на добу; як правило, приблизно від 0,01 до 10 мг/кг маси тіла на добу; більш конкретно, приблизно від 0,01 до 5 мг/кг маси тіла на добу; найбільш конкретно, приблизно від 0,05 до 0,5 мг/кг маси тіла на добу. Наприклад, можлива добова доза для дорослої людини з масою тіла, рівною 45 приблизно 70 кг, знаходиться в діапазоні від 1 мг до 1000 мг, бажано від 5 мг до 500 мг, та може прийматися у вигляді єдиної або декількох доз.

Способи введення

Одну або більше сполук відповідно до даного винаходу (далі – активний інгредієнт) уводять будь-якими способами, що підходять для стану, який вимагає лікування. Підходящі способи 50 включають пероральний, ректальний, назальний, топічний (включаючи трансбуккальний та під'язичний), вагінальний та парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньошкірний, інтратекальний та епідуральний) тощо. Варто розуміти, що бажаний спосіб може змінюватися, наприклад, залежно від стану пацієнта. Перевагою сполук відповідно до даного винаходу є те, що зазначені сполуки є перорально біодоступними 55 та можуть бути дозовані перорально.

Комбінована терапія

Композиції відповідно до даного винаходу також застосовують у комбінації з іншими активними інгредієнтами. Переважно, інші активні інгредієнти або агенти являють собою інтерферони, рибавірин або його аналоги, інгібітори NS3 протеази ВГС, інгібітори альфа- 60 глюкозидази 1, гепатопротектори, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори NS5B полімерази ВГС,

нуклеозидні інгібітори NS5B полімерази ВГС, інгібітори NS5A ВГС, агоністи TLR-7, інгібітори циклофіліну, інгібітори IRES ВГС, підсилювачі фармакокінетики та інші лікарські засоби для лікування ВГС або їх суміші. Комбінації сполук Формули I-III, як правило, вибирають з урахуванням стану, який вимагає лікування, перехресної реакційної здатності та фармакологічних властивостей комбінації. Наприклад, при лікуванні інфекції (наприклад, ВГС) композиції відповідно до даного винаходу поєднують з іншими активними терапевтичними агентами (наприклад, описаними в даній заявці).

Підходящі активні терапевтичні агенти або інгредієнти, які можна поєднувати зі сполуками Формули I-III, можуть включати інтерферони, наприклад, пегільований рІФН -альфа 2b, пегільований рІФН-альфа 2a, рІФН-альфа 2b, ІФН альфа-2b XL, рІФН-альфа 2a, консенсус ІФН альфа, інферген, ребіф, локтерон, AVI-005, ПЕГ-інферген, пегільований ІФН-бета, пероральний інтерферон альфа, ферон, реаферон, інтермакс альфа, р-ІФН-бета, інферген + актимун, ІФН-Омега та DUROS, та альбуферон; аналоги рибавіріну, наприклад, ребетол, копегус, VX-497 та вірамідин (тарибавірін); інгібітори NS5a, наприклад, A-831, A-689 та BMS- 790052; інгібітори NS5b полімерази, наприклад, NM-283, валопіцитабін, R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, PSI-7977, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 та XTL-2125; інгібітори NS3 протеази, наприклад, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 та BILN-2065; інгібітори альфа-глюкозидази 1, наприклад, MX-3253 (целгосивір) та UT-231B; гепатопротектори, наприклад, IDN-6556, ME 3738, Mitoq та LB-84451; нуклеозидні інгібітори ВГС, наприклад, похідні бензімідазолу, похідні бензо-1,2,4-тіадіазину та похідні фенілаланіну; та інші лікарські засоби для лікування ВГС, наприклад, задаксин, нітазоксанід (alinea), BIVN-401 (віростат), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, бавитуксимаб, оглуфанід, PYN-17, KPE02003002, актилон (CPG-10101), KRN-7000, цивацир, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, тарвацин, EHC-18 та NIM811.

Згідно з іншим варіантом реалізації в даній заявці описані фармацевтичні композиції, що містять сполуку відповідно до даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль, та/або складний ефір, у комбінації щонайменше з одним додатковим терапевтичним агентом та фармацевтично прийнятним носієм або наповнювачем.

Відповідно до даного винаходу терапевтичний агент, застосовуваний у комбінації зі сполукою відповідно до даного винаходу, може являти собою будь-який агент, що має терапевтичну дію у випадку застосування у комбінації зі сполукою відповідно до даного винаходу. Наприклад, терапевтичний агент, застосовуваний у комбінації зі сполукою відповідно до даного винаходу, може являти собою інтерферони, рибавірін або його аналоги, інгібітори NS3 протеази ВГС, інгібітори альфа-глюкозидази 1, гепатопротектори, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори NS5B полімерази ВГС, нуклеозидні інгібітори NS5B полімерази ВГС, інгібітори NS5A ВГС, агоністи TLR-7, інгібітори циклофіліну, інгібітори IRES ВГС, підсилювачі фармакокінетики та інші лікарські засоби для лікування ВГС або їх суміші.

Згідно з іншим варіантом реалізації в даній заявці запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку відповідно до даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват та/або складний ефір, у комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з пегільованого рІФН-альфа 2b, пегільованого рІФН-альфа 2a, рІФН- альфа 2b, ІФН альфа-2b XL, рІФН-альфа 2a, консенсус ІФН альфа, інфергену, ребіфу, локтерону, AVI-005, ПЕГ-інфергену, пегільованого ІФН-бета, перорального інтерферону альфа, ферону, реаферону, інтермаксу альфа, р-ІФН-бета, інфергену + актимун, ІФН-Омега з DUROS, альбуферону, ребетолу, копегусу, VX-497, вірамідину (тарибавіріну), A-831, A-689, NM-283, валопіцитабіну, R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, PSI-7977, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 та BILN-2065, MX-3253 (целгосивіру), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, Mitoq та LB- 84451, похідних бензімідазолу, похідних бензо-1,2, 4-тіадіазину та похідних фенілаланіну, задаксину, нітазоксаніду (alinea), BIVN-401 (віростату), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, бавитуксимабу, оглуфаніду, PYN-17, KPE02003002, актилону (CPG-10101), KRN-7000, цивациру, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, тарвацину, EHC- 18 та NIM811 та фармацевтично прийнятним носієм або наповнювачем.

Згідно з іншим варіантом реалізації в даній заявці запропонований комбінований фармацевтичний агент, що містить:

а) першу фармацевтичну композицію, що містить сполуку відповідно до даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або складний ефір; і

б) другу фармацевтичну композицію, що містить щонайменше один додатковий терапевтичний агент, вибраний з групи, що складається зі сполук, які інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної

транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інтерферонів, аналогів рибавіріну, інгібіторів NS3 протеази, інгібіторів NS5a, інгібіторів альфа-глюкозидази 1, гепатопротекторів, нуклеозидних інгібіторів ВГС та інших лікарських засобів для лікування ВГС та їх комбінацій.

Комбінації сполук Формули I-III та додаткових терапевтичних агентів можна вибирати для лікування пацієнтів, інфікованих ВГС, та для пацієнтів з іншими станами, такими як ВІЛ. Відповідно, сполуки Формули I-III можна поєднувати з однією або більше сполуками, придатними для лікування ВІЛ, наприклад, з сполуками, що інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидними інгібіторами зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторами інтегрази ВІЛ, інгібіторами gp41, інгібіторами CXCR4, інгібіторами gp120, інгібіторами CCR5, інтерферонами, аналогами рибавіріну, інгібіторами NS3 протеази, інгібіторами NS5a, інгібіторами альфа-глюкозидази 1, гепатопротекторами, нуклеозидними інгібіторами ВГС та іншими лікарськими засобами для лікування ВГС.

Більш конкретно, одну або більше сполук відповідно до даного винаходу, можна поєднувати з однією або більше сполуками, вибраними з групи, що складається з 1) інгібіторів протеази ВІЛ, наприклад, ампренавіру, атазанавіру, фосампренавіру, індинавіру, лопінавіру, ритонавіру, лопінавіру + ритонавіру, нелфавіру, саквінавіру, типранавіру, брекканавіну, дарунавіру, TMC-126, TMC-114, мозенавіра (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 та GW640385X, DG17, PPL-100, 2) нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад, каправіріну, емівіріну, делавіридину, ефавіренцу, невірапіну, (+) каланоліду А, етравіріну, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 та TMC-120, TMC-278 (рилпівіріну), ефавіренцу, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад, зидовудину, емтрицитабіну, диданозину, ставудину, залцитабіну, ламівудину, абакавіру, амдоксовіру, елвудитабіну, аловудину, MIV-210, рацивіру (\pm -FTC), D-d4FC, емтрицитабіну, фосфазиду, фозивудину тидоксилу, фосалвудину тидоксилу, априцитибіну (AVX754), амдоксовіру, KP-1461, абакавіру + ламівудин, абакавіру + ламівудин + зидовудин, зидовудину + ламівудин, 4) нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад, тенофовіру, тенофовіру дизопроксилфумарату + емтрицитабін, тенофовіру дизопроксил фумарату + емтрицитабін + ефавіренц та адефовір, 5) інгібіторів інтегрази ВІЛ, наприклад, куркумину, похідних куркумину, цикорієвої кислоти, похідних цикорієвої кислоти, 3,5-дикофеїлхінової кислоти, ауринтрикарбонової кислоти, похідних ауринтрикарбонової кислоти, феноїлового ефіру кавової кислоти, похідних феноїлового ефіру кавової кислоти, тирфостину, похідних тирфостину, кверцетину, похідних кверцетину, S-1360, зинтевіру (AR-177), L-870812 та L-870810, MK-0518 (ралтегравіру), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) інгібіторів gp41, наприклад, енфувіртиду, сифувіртиду, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX та REP 9, 7) інгібіторів CXCR4, наприклад, AMD-070, 8) інгібіторів входу, наприклад, SP01A, TNX- 355, 9) інгібіторів gp120, наприклад, BMS-488043 та Blockade/CR, 10) інгібіторів G6PD та NADH-оксидази, наприклад, імунітину, 10) інгібіторів CCR5, наприклад, аплавіроку, викривіроку, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mab004 та маравіроку, 11) інтерферонів, наприклад, пегільованого рІФН-альфа 2b, пегільованого рІФН-альфа 2a, рІФН-альфа 2b, ІФН альфа-2b XL, рІФН-альфа 2a, консенсус ІФН альфа, інфергену, ребіфу, локтерону, AVI-005, ПЕГ-інфергену, пегільованого ІФН-бета, перорального інтерферону альфа, ферону, реаферону, інтермаксу альфа, р-ІФН-бета, інфергену + актімун, ІФН-омега з DUROS та альбуферон, 12) аналогів рибавіріну, наприклад, ребетолу, копегуса, VX-497 та вірамідину (тарибавіріну), 13) інгібіторів NS5a, наприклад, A-831, A-689 та BMS-790052, 14) інгібіторів NS5b полімерази, наприклад, NM-283, валопіцитабіну, R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, PSI-7977, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 та XTL-2125, 15) інгібіторів NS3 протеази, наприклад, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 та BILN-2065, 16) інгібіторів альфа-глюкозидази 1, наприклад, MX-3253 (целгосивір) та UT-231B, 17) гепатопротекторів, наприклад, IDN-6556, ME 3738, Mitoq та LB-84451, 18) нуклеозидних інгібіторів ВГС, наприклад, похідних бензімідазолу, похідних бензо-1,2,4-тіадіазину та похідних фенілаланіну, 19) інших лікарських засобів для лікування ВГС, наприклад, задаксину, нітазоксаніду, (alinea), BIVN-401 (віростату), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, бавитуксимабу, оглуфаніду, PYN- 17, KPE02003002, актикону (CPG-10101), KRN-7000, цивациру, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, тарваціну, EHC-18 та NIM811, 20) посилювачів фармакокінетики, наприклад, BAS-100 та SPI452, 21) інгібіторів РНКаз Н, наприклад, ODN-93 та ODN-112, 21) інших анти-ВІЛ засобів, наприклад, VGV-1, PA-457 (бевіримату), амплігену, HRG214, цитоліну, полімуну, VGX-410,

KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (іпліумабу), PBS119, ALG889 та PA-1050040.

Також можна поєднувати будь-які сполуки відповідно до даного винаходу з одним або більше іншими активними терапевтичними агентами у стандартній дозованій формі для одночасного або послідовного введення пацієнту. Комбіновану терапію можна проводити в одночасному або послідовному режимі. При послідовному введенні комбінацію можна вводити за два або більше введень.

Спільне введення сполуки відповідно до даного винаходу та одного або більше інших терапевтичних агентів, як правило, відноситься до одночасного або послідовного введення сполуки відповідно до даного винаходу та одного або більше інших терапевтичних агентів, таким чином, що в організмі пацієнта присутні терапевтично ефективні кількості сполуки відповідно до даного винаходу та одного або більше інших активних терапевтичних агентів.

Спільне введення включає введення одиничних дозувань сполук відповідно до даного винаходу до або після введення одиничних дозувань одного або більше інших активних терапевтичних агентів, наприклад, введення сполук відповідно до даного винаходу проводять у секундному, хвилинному або годинному інтервалі відносно введення одного або більше інших активних терапевтичних агентів. Наприклад, одиничну дозу сполуки відповідно до даного винаходу можна вводити першою, а потім через секундний або хвилинний інтервал можна вводити одиничну дозу одного або більше інших активних терапевтичних агентів. Як альтернативу, одиничну дозу одного або більше інших активних терапевтичних агентів можна вводити першою, а потім вводити одиничну дозу сполуки відповідно до даного винаходу через секундний або хвилинний інтервал. У деяких випадках може бути необхідно першою вводити стандартну дозу сполуки відповідно до даного винаходу, а потім через годинний інтервал (наприклад, через 1-12 годин) вводити одиничну дозу одного або більше інших активних терапевтичних агентів. В інших випадках може бути необхідно першою вводити стандартну дозу одного або більше інших активних терапевтичних агентів, а потім через годинний інтервал (наприклад, через 1-12 годин) вводити одиничну дозу сполуки відповідно до даного винаходу.

Комбінована терапія може забезпечувати "синергізм" та "синергічний" ефект, тобто ефект, що досягається у випадку, якщо дія від застосовуваних разом активних інгредієнтів більша за суму дій, які виявляють сполуки окремо. Синергічний ефект може досягатися, коли активні інгредієнти: (1) входять в один склад та вводяться або доставляються одночасно в об'єднаному складі; (2) доставляються по черзі або паралельно в окремих складах; або (3) деякими іншими способами. У випадку доставки за допомогою послідовної терапії синергічний ефект може досягатися, коли сполуки вводять або доставляють послідовно, наприклад, у вигляді окремих таблеток, пігулок або капсул, або різних ін'єкцій різними шприцами. У цілому, впродовж послідовної терапії ефективні дозування кожного з активних інгредієнтів вводять послідовно, тобто, серіями, тоді як у комбінованій терапії ефективні дозування двох або більше активних інгредієнтів вводять разом. Синергічна протівірусна дія означає протівірусну дія, яка перевищує передбачувану сумарну дія індивідуальних сполук у комбінації.

Згідно з іншим варіантом реалізації в даній заявці запропоновані способи інгібування полімерази ВГС у клітині, що включають: взаємодію клітини, інфікованої ВГС, та ефективної кількості сполуки Формули I-III або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або складного ефіру, у результаті якої інгібується полімераза ВГС.

Згідно з іншим варіантом реалізації в даній заявці запропоновані способи інгібування полімерази ВГС у клітині, що включають: взаємодію клітини, інфікованої ВГС, та ефективної кількості сполуки Формули I-III або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або складного ефіру та щонайменше одного додаткового активного терапевтичного агента, у результаті якої інгібується полімераза ВГС.

Згідно з іншим варіантом реалізації в даній заявці запропоновані способи інгібування полімерази ВГС у клітині, що включають: взаємодію клітини, інфікованої ВГС, та ефективної кількості сполуки Формули I-III або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або складного ефіру та щонайменше одного додаткового активного терапевтичного агента, вибраного з групи, що складається з інтерферонів, рибавіріну або його аналогів, інгібіторів NS3 протеази ВГС, інгібіторів альфа-глюкозидази 1, гепатопротекторів, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів NS5B полімерази ВГС, нуклеозидних інгібіторів NS5B полімерази ВГС, інгібіторів NS5A ВГС, агоністів TLR-7, інгібіторів циклофіліну, інгібіторів IRES ВГС, посилювачів фармакокінетики та інших лікарських засобів для лікування ВГС або їх сумішей.

Згідно з іншим варіантом реалізації в даній заявці запропоновані способи лікування ВГС у пацієнта, що включають: введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I-III або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату та/або складного ефіру.

Згідно з іншим варіантом реалізації в даній заявці запропоновані способи лікування ВГС у пацієнта, що включають: введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I-III або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату та/або складного ефіру та щонайменше одного додаткового активного терапевтичного агента, у результаті якої відбувається інгібування полімерази ВГС.

Згідно з іншим варіантом реалізації в даній заявці запропоновані способи лікування ВГС у пацієнта, що включають: введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I-III або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату та/або складного ефіру та щонайменше одного додаткового активного терапевтичного агента, вибраного з групи, що складається з інтерферонів, рибавіріну або його аналогів, інгібіторів NS3 протеази ВГС, інгібіторів альфа-глюкозидази 1, гепатопротекторів, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів NS5B полімерази ВГС, ненуклеозидних інгібіторів NS5B полімерази ВГС, інгібіторів NS5A ВГС, агоністів TLR-7, інгібіторів циклофіліну, інгібіторів IRES ВГС, посилювачів фармакокінетики та інших лікарських засобів для лікування ВГС або їх сумішей.

Згідно з іншим варіантом реалізації в даній заявці запропоноване застосування сполуки відповідно до даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату та/або складного ефіру, для одержання лікарського засобу для лікування інфекції ВГС у пацієнта.

Метаболіти сполук відповідно до даного винаходу

Також в обсяг даного винаходу включені продукти метаболізму *in vivo* сполук, описаних у даній заявці, за умови, що зазначені продукти є новими та неочевидними з рівня техніки. Зазначені продукти можуть бути одержані, наприклад, у результаті окиснення, відновлення, гідролізу, амідування, етерифікації тощо, введеної сполуки, головним чином внаслідок ферментних процесів. Відповідно, винахід включає нові та неочевидні з рівня техніки сполуки, отримані способом, що включають взаємодію сполуки відповідно до даного винаходу та ссавця впродовж часу, достатнього для одержання метаболічного продукту зазначеної сполуки. Зазначені продукти, як правило, визначають шляхом одержання сполуки з радіоактивної міткою (наприклад, ^{14}C або ^3H) сполуки відповідно до даного винаходу, введення зазначеної сполуки парентерально в дозі, що детектується (наприклад, більше ніж приблизно 0,5 мг/кг) тварині, такий як пацюк, миша, морська свинка, мавпа або людина, витримування впродовж часу, достатнього для проходження метаболізму (як правило, приблизно від 30 секунд до 30 годин) та виділення продуктів конверсії з сечі або інших біологічних зразків. Зазначені продукти легко виділяти, так як вони мічені (інші виділяють шляхом застосування антитіл, здатних зв'язувати епітопи, що зберігаються в метаболіті). Структури метаболіту визначають традиційним способом, наприклад, за допомогою аналізу МС або ЯМР. У цілому, аналіз метаболітів проводять аналогічно традиційним дослідженням метаболізму лікарських засобів, добре відомим фахівцям у даній галузі техніки. Продукти конверсії, якщо вони не присутні *in vivo* в іншому вигляді, підходять для діагностичних досліджень терапевтичного дозування сполук відповідно до даного винаходу, навіть якщо вони не мають активність інгібування полімерази ВГС, самі по собі.

Відомі засоби та способи визначення стабільності сполук у сурогатних виділеннях шлунково-кишкового тракту. У даному описі сполуки визначають як стабільні в шлунково-кишковому тракті, якщо в менше ніж 50 мольних відсотків захищених груп відбувається зняття захисту при інкубуванні впродовж 1 години при 37 °C у сурогатному шлунковому або кишковому соку. Те, що сполуки є стабільними в шлунково-кишковому тракті, не означає, що сполуки не можуть гідролізуватися *in vivo*. Проліки відповідно до даного винаходу, як правило, стабільні в травній системі, але можуть суттєво гідролізуватися у вихідний лікарський засіб у травній порожнині, печінці або інших органах, у яких проходить метаболізм, або усередині клітин у цілому.

Приклади

При докладному описі експериментів використовували деякі аббревіатури та скорочення. Незважаючи на те, що багато які з них очевидні фахівцям у даній галузі техніки, у Таблиці 1 представлений перелік багатьох зазначених аббревіатур та скорочень.

Таблиця 1

Список аббревіатур та акронімів.

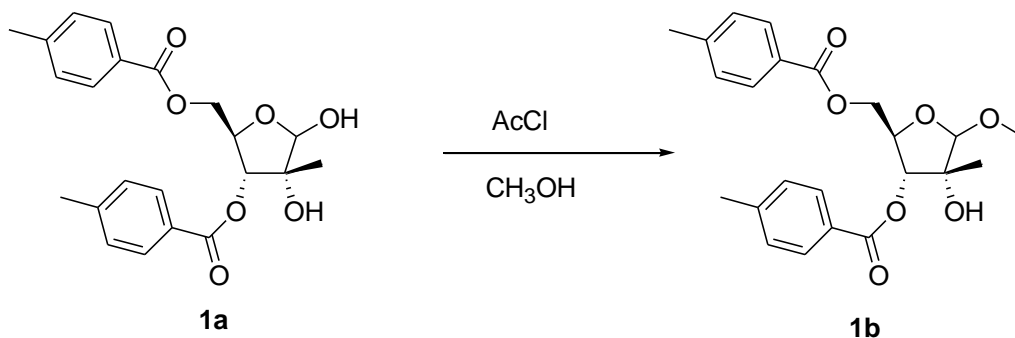
Абревіатура	Значення
AIBN	2,2'-азобіс-(2-метилпропіонітрил)
Bn	бензил

Таблиця 1

Список аббревіатур та акронімів.

Абревіатура	Значення
BnBr	бензилбромід
BSA	біс(триметилсиліл)ацетамід
BzCl	бензоїлхлорид
CDI	карбонілдиімідазол
DABCO	1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан
DBN	1,5-діазабіцикло[4.3.0]нонен-5
Ac ₂ O	оцтовий ангідрид
DBU	1,5-діазабіцикло[5.4.0]ундецен-5
ДХА	дихлорацетамід
DCC	дициклогексилкарбодіїмід
ДХМ	дихлорметан
DMAP	4-диметиламінопіридин
ДМЕ	1,2-диметоксиетан
DMTCI	диметокситритилхлорид
DMCO	диметилсульфоксид
DMTr	4,4'-диметокситритил
ДМФА	диметилформамід
EtOAc	етилацетат
IEP	іонізація електророзпиленням
HMDS	гексаметилдисилазан
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
LDA	діізопропіламід літію
МСНР	мас-спектрометрія низької роздільної здатності
mCPBA	мета-хлорпербензойна кислота
MeCN	ацетонітрил
MeOH	метанол
MMTC	монометокситритилхлорид
m/z або m/e	відношення маси до заряду
MH ⁺	маса плюс 1
MH ⁻	маса мінус 1
MsOH	метансульфокислота
МС або мс	мас-спектр
NBS	N-бромсукцинімід
КТ або к.т.	кімнатна температура
TBAF	фторид тетрабутиламонію
TMSCl	хлортриметилсилан
TMSBr	бромтриметилсилан
TMSI	йодтриметилсилан
TEA	триетиламін
TBA	трибутиламін
TBAP	пірофосфат трибутиламонію
TBSCl	т-бутилдиметилсилілхлорид
TEAB	бікарбонат триетиламонію
TFA	трифтороцтова кислота
ТСХ або тсх	тонкошарова хроматографія
Tr	трифенілметил
Tol	4-метоксибензоїл
δ	частин на мільйон відносно тетраметилсилану

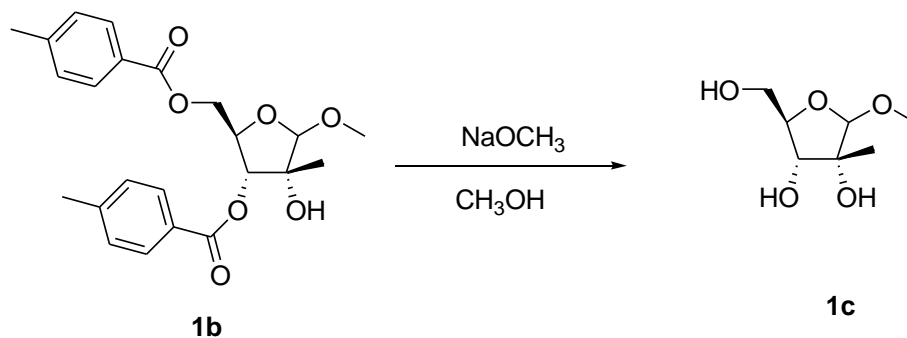
Одержання сполук
Сполука 1



5

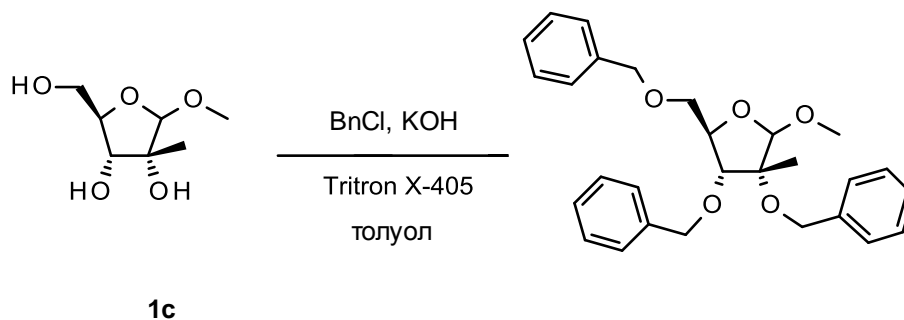
До розчину сполуки 1a (22,0 г, 54,9 ммоль, одержана відповідно до способу, описаного в J.O.C., 2004, 6257) в метанолі (300 мл) по краплях при 0 °С із застосуванням крапельної лійки впродовж 30 хвилин додавали ацетилхлорид (22 мл), потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Суміш концентрували, перерозчиняли в етилацетаті (400 мл), промивали льодяним 2Н розчином NaOH та концентрували насухо з одержанням неочищеного складного метилового ефіру 1b у вигляді маслянистої рідини. МС = 437,2 (М+Na⁺).

10



15

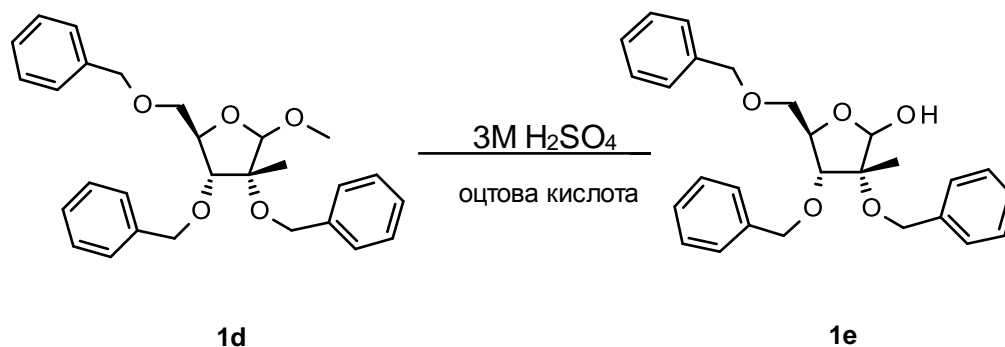
До розчину сполуки 1b (одержаної на попередній стадії) в метанолі (300 мл) додавали 0,5М розчин метоксиду натрію в метанолі (20 мл, 10 ммоль) та перемішували впродовж 16 годин при кімнатній температурі. Реакцію гасили 4,0Н розчином HCl в діоксані (2,5 мл, 10 ммоль). Потім суміш концентрували з одержанням неочищеної сполуки 1c. МС = 201,0 (М+Na⁺).



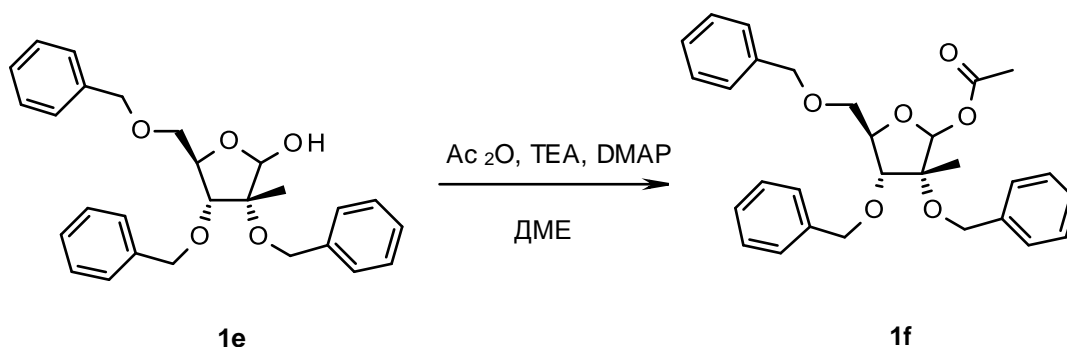
20

Суміш сполуки 1c (одержаної на попередній стадії), Triton X-405 (70 % у воді, 6,0 г), 50 % KOH (у воді, 85 г) в толуолі (500 мл) кип'ятили зі зворотнім холодильником із застосуванням пастки Діна-Старка. Через 1 годину збиралось ~25 мл води, і додавали бензилхлорид (33 г, 260 ммоль) та продовжували кип'ятіння при перемішуванні впродовж 16 годин. Потім суміш охолоджували та розділяли в етилацетаті (400 мл) та воді (300 мл). Органічний шар промивали водою (300 мл) та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (~20 % EtOAc/гексан) з одержанням простого метилового ефіру 1d у вигляді маслянистої рідини (22,0 г, вихід 89 % за три стадії). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,3 (m, 15H), 4,5 – 4,9 (m, 7H), 4,37 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

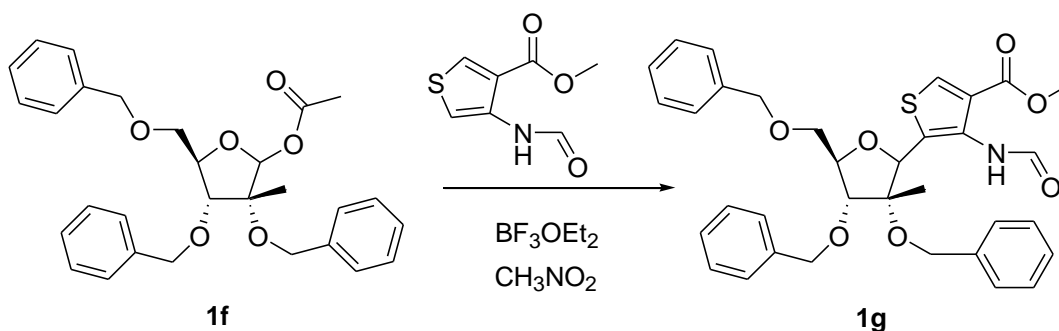
30



До розчину сполуки 1d (22,0 г, 49,0 ммоль) в оцтовій кислоті (110 мл) додавали ~3М розчин сірчаної кислоти (одержаний в результаті змішування 4,8 г концентрованої сірчаної кислоти та 24 мл води) та перемішували при 70 °С впродовж 8 годин. Суміш концентрували до об'єму ~20 мл та розділяли в етилацетаті та льодяному 2Н розчині NaOH. Шар в етилацетаті концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (~35 % EtOAc/гексан) з одержанням сполуки 1e у вигляді маслянистої рідини (17,0 г, 80 %). МС = 457,2 (M+Na⁺).

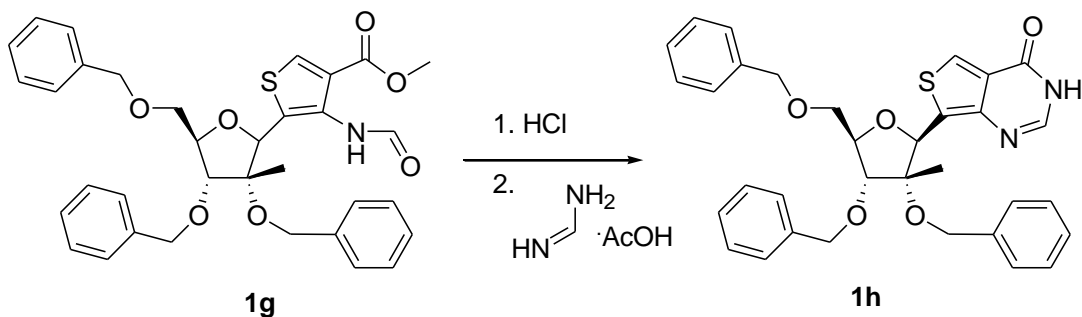


До розчину сполуки 1e (21,0 г, 48,4 ммоль), DMAP (790 мг, 4,84 ммоль) та триетиламіну (21,0 мл, 145 ммоль) в диметоксетані (200 мл) при 0 °С додавали ангідрид оцтової кислоти (6,85 мл, 72,5 ммоль). Потім одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Суміш концентрували у вакуумі та залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (~10 % EtOAc/гексан) з одержанням сполуки 1f у вигляді маслянистої рідини (22,8 г, 99 %). МС = 499,0 (M+Na⁺).



До розчину сполуки 1f (1,70 г, 3,57 ммоль) та метилового ефіру 4-(N-форміламіно)тіофен-3-карбонової кислоти (2,64 г, 14,3 ммоль) в безводному нітрометані (12 мл) додавали комплекс діетилового ефіру трифториду бора (1,30 мл, 10,4 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Одержану суміш виливали в суміш лід/насичений розчин бікарбонату натрію. Додавали етилацетат. Двофазний розчин перемішували до повного розтоплення льоду. Брали шар в етилацетаті та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за

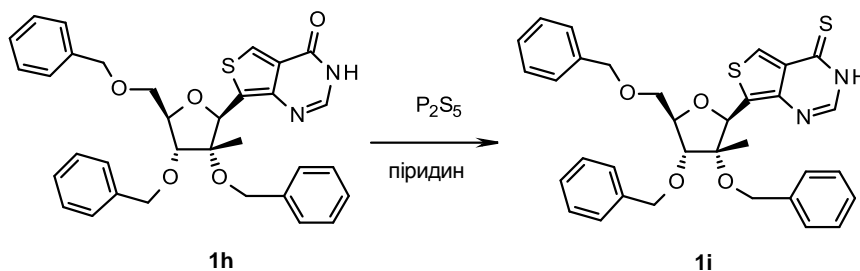
допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (~40 % EtOAc/гексан) з одержанням сполуки 1g у вигляді маслянистої рідини (0,39 г, 18 %). МС = 600,2 (М-Н⁺).



5

До суспензії сполуки 1g (390 мг, 0,65 ммоль) в метанолі (26 мл) по краплях при перемішуванні додавали концентрований розчин HCl (4,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Одержаний розчин концентрували у вакуумі та сушили. Потім залишок розчиняли в етанолі (20 мл). Додавали формамідинацетат (680 мг, 6,5 ммоль) та триетиламін (0,09 мл, 0,65 ммоль) та суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником при перемішуванні впродовж 11 годин. Після охолодження суміш концентрували та розділяли в етилацетаті та воді. Шар в етилацетаті концентрували та залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (~70 % EtOAc/гексан) з одержанням сполуки 1h у вигляді маслянистої рідини (0,16 г, 43 %). МС = 567,2 (М-Н⁺). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,21 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 15H), 6,00 (s, 1H), 4,81 (ABq, 2H), 4,65 (m, 4H), 4,39 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,77 (ABdq, 2H), 1,10 (s, 3H).

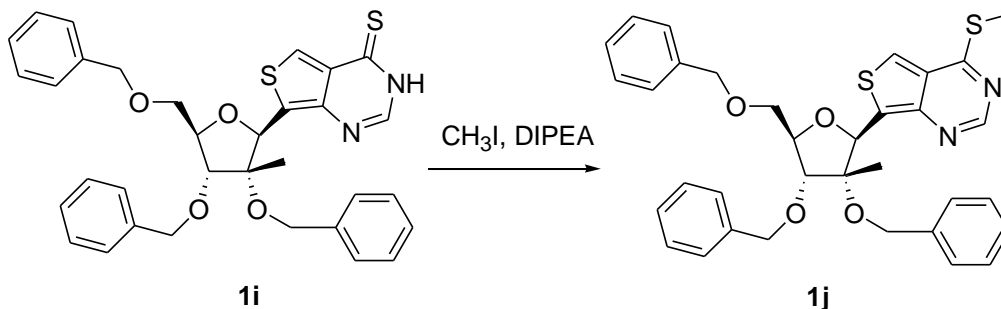
15



20

Суміш сполуки 1h (160 мг, 0,28 ммоль) та P₂S₅ (137 мг, 0,31 ммоль) в піридині кип'ятили зі зворотнім холодильником впродовж 30 хвилин. Одержану суміш концентрували та обробляли 5 % розчином гідроксиду амонію (25 мл). Суміш перемішували впродовж 30 хвилин та екстрагували в етилацетаті. Екстракт в етилацетаті концентрували та залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (~40 % EtOAc/гексан) з одержанням сполуки 1i у вигляді маслянистої рідини (100 мг, 61 %). МС = 585,1 (М-Н⁺). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,40 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 15H), 5,99 (s, 1H), 4,82 (ABq, 2H), 4,66 (m, 4H), 4,40 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,77 (ABdq, 2H), 1,08 (s, 3H).

25

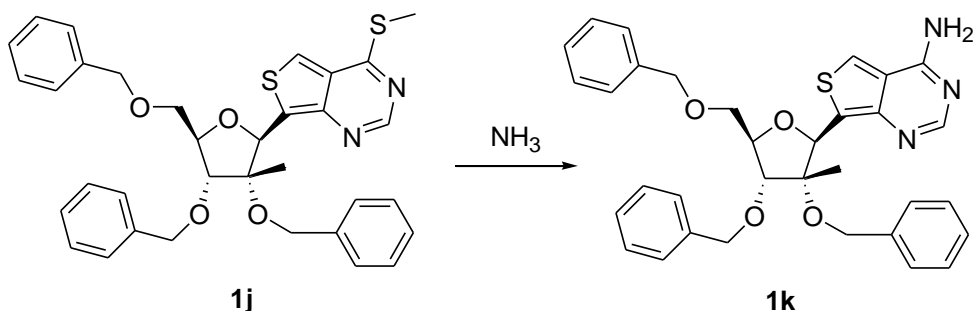


30

До розчину сполуки 1i (218 мг, 0,37 ммоль) та діїзопропілетиламіну (0,13 мл, 0,75 ммоль) в дихлорметані (3 мл) додавали метилйодид (0,035 мл, 0,56 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 днів. Суміш концентрували та залишок очищали за

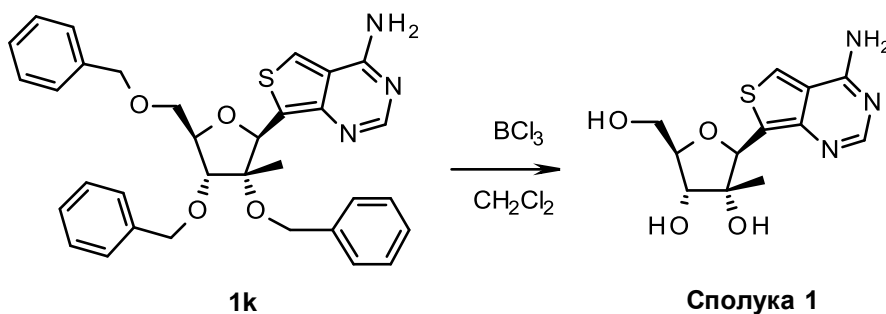
допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гексан) з одержанням сполуки 1j у вигляді жовтої твердої речовини (221 мг, 99 %). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,62 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 15H), 6,22 (s, 1H), 4,92 (ABq, 2H), 4,70 (m, 4H), 4,45 (m, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,83 (ABdq, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).

5



Суміш сполуки 1j (89 мг, 0,15 ммоль) та аміаку в реакторі типу "бомба" (bomb reactor) перемішували при 40 °С впродовж 16 годин. Після видалення аміаку залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гексан) з одержанням сполуки 1k у вигляді світло-жовтої твердої речовини (54 мг, 66 %). МС = 568,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,30 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 15H), 6,18 (s, 1H), 5,55 (brs, 2H), 4,86 (ABq, 2H), 4,64 (m, 4H), 4,43 (m, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,83 (ABdq, 2H), 1,09 (s, 3H).

10

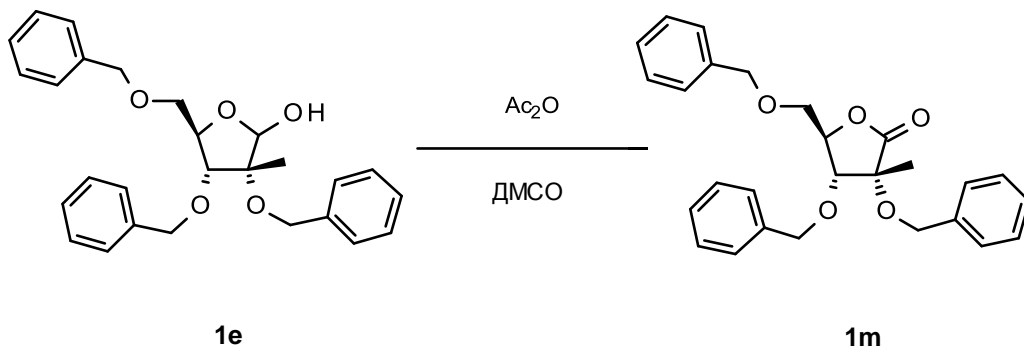


15

До охолодженого (-78 °С) розчину сполуки 1k (179 мг, 0,315 ммоль) в дихлорметані (6 мл) додавали 1,0М розчин BCl_3 в дихлорметані (6 мл) та перемішували впродовж 1 години при зазначеній температурі. Потім додавали суміш піридину та метанолу (1:2, 9 мл) для гашення реакції. Одержану суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та концентрували. Залишок суспендували в 27 % розчині гідроксиду амонію (30 мл) та концентрували. Зазначений процес повторювали двічі. Залишок перерозчиняли в метанолі (60 мл) та концентрували. Зазначений процес повторювали один раз. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (ацетонітрил/вода) з одержанням Сполуки 1 (75 мг, 80 %) у вигляді білуватої твердої речовини. МС = 298,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,8-4,1 (m, 4H), 0,96 (s, 3H).

25

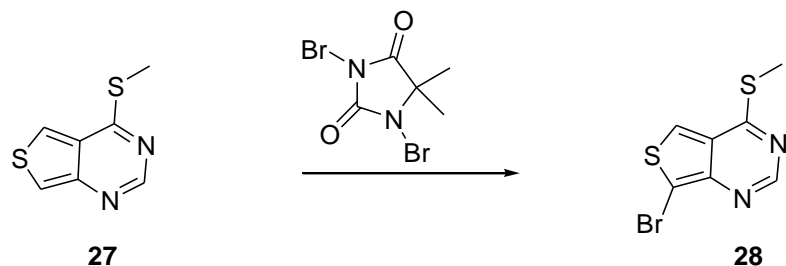
Сполука 1m



30

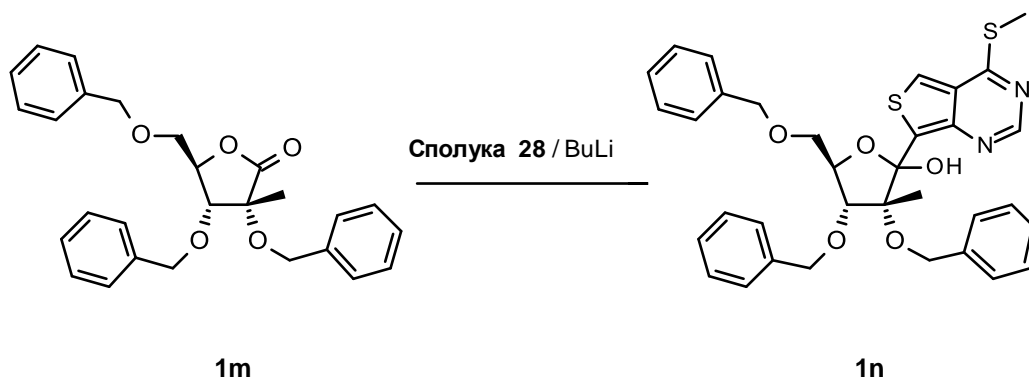
В суху, продукту аргоном круглодонну колбу (100 мл) додавали безводний ДМСО (6 мл) та безводний ангідрид оцтової кислоти (4 мл, 42,4 ммоль). Потім додавали сполуку 1e (1,0 г, 2,3 ммоль) та залишали реакційну суміш перемішуватися при кімнатній температурі до повного витрачання вихідних речовин. Через 17 годин колбу поміщали на льодяну баню та для нейтралізації реакційної суміші додавали насичений розчин NaHCO_3 (6 мл). Потім органічну речовину екстрагували в EtOAc (3×10 мл) та об'єднані органічні шари сушили із застосуванням MgSO_4 . Розчинник видаляли при зниженому тиску та неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc). Виділяли 955 мг (96 %) цільової сполуки 1m. $\text{P}_{\text{XMC}} = 433,2$ ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,33 (m, 15H), 4,80 (d, 1H), 4,64 (m, 6H), 4,06 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 1,54 (s, 3H).

Сполука 28: 7-бром-4-(метилтіо)тієно[3,4-d]піримідин



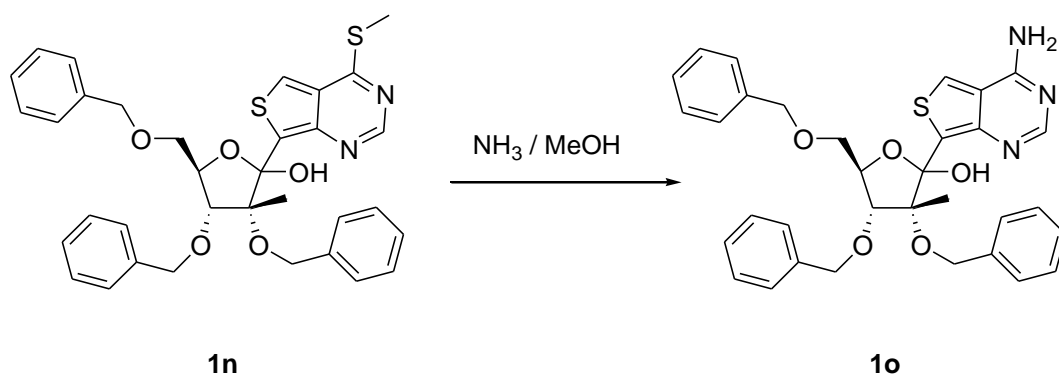
В суху продукту аргоном круглодонну колбу (250 мл) додавали 4-метилсульфанілітієно[3,4-d]піримідин (сполука 27, одержана відповідно до J. Heterocyclic Chem., 1993, 30, 509; 3,9 г, 21,4 ммоль) та безводний ДМФА (30 мл). Потім колбу поміщали на баню лід/сольовий розчин ($\sim -20^\circ\text{C}$) та залишали перемішуватися впродовж 15 хвилин. Частинами додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (3,06 г, 10,7 ммоль) та реакційну суміш залишали перемішуватися до повного витрачання вихідних речовин. Через 1,5 години реакцію в колбі гасили насиченим водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ та органічну речовину екстрагували в етилацетаті (3×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили із застосуванням MgSO_4 . Розчинник видаляли при зниженому тиску та неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат). Виділяли 2,8 г (50 %) цільової сполуки 28. $\text{P}_{\text{XMC}} = 260,9$ ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,02 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,47 (s, 3H).

Сполука 1n



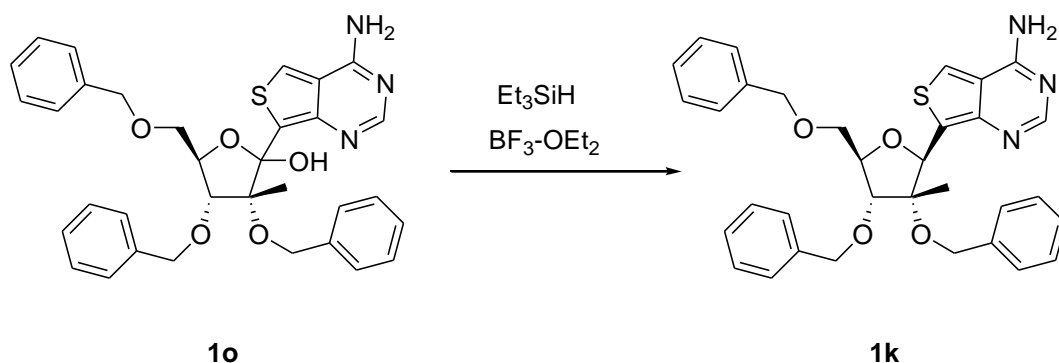
В суху продукту аргоном круглодонну колбу додавали 7-бром-4-метилсульфанілітієно[3,4-d]піримідин (сполука 28, одержана вище, 2,0 г, 7,66 ммоль) та безводний ТГФ (20 мл). Потім колбу поміщали в баню сухий лід/ацетон (-78°C) та залишали перемішуватися впродовж 15 хвилин. По краплях додавали розчин BuLi (6,56 мл, 10,5 ммоль, 1,6M розчин в гексані). Через 15 хвилин в колбу при -78°C через канюлю додавали розчин сполуки 1m (3,02 г, 7,0 ммоль) в ТГФ (5 мл). Через 2 години перемішування при -78°C колбу нагрівали до 0°C . Для гашення реакції додавали насичений розчин NH_4Cl (50 мл). Суміш екстрагували в етилацетаті (3×50 мл) та об'єднані органічні шари сушили із застосуванням MgSO_4 . Розчинник видаляли при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат). Виділяли 2,0 г (47 %) цільової сполуки 1n. $\text{P}_{\text{XMC}} = 615,2$ ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,51 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,29 (m, 10H), 7,13 (m, 3H), 6,97 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,71 (t, 2H), 4,58 (q, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,27 (d, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

Сполука 1o



5 В суху продукту аргонем круглодонну колбу додавали 3,4-біс-бензилокси-5-бензилоксиметил-3-метил-2-(4-метилсульфанілітєсно[3,4-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-2-ол (1n, 1,80 г, 2,93 ммоль) та 7Н розчин NH₃ в метанолі (100 мл). Потім колбу поміщали в нагрівачий пристрій, встановлений на 45 °С, та залишали перемішуватися впродовж 16 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску та неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (10 % метанол/етилацетат). Виділяли 950 мг (56 %) цільової сполуки 1o. РХМС = 584,2 (M+H⁺). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,19 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,1 – 7,4 (m, 15H), 5,62 (brs, 2H), 5,04 (d, 1H), 4,64 (ABq, 2H), 4,57 (ABq, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,28 (d, 1H), 3,67 (d, 2H), 1,44 (s, 3H).

Альтернативний синтез сполуки 1k

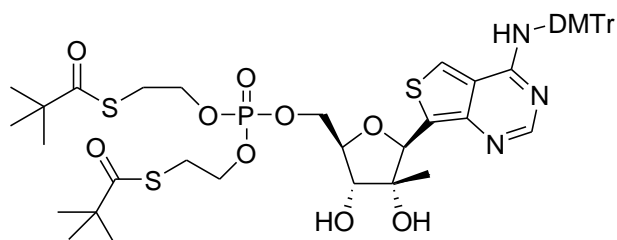


20 До розчину сполуки 1o (950 мг, 1,63 ммоль) в дихлорметані (13 мл) при -78 °С додавали BF₃·OEt₂ (0,61 мл, 4,88 ммоль) та Et₃SiH (0,78 мл, 4,88 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 0 °С та залишали перемішуватися впродовж 1,5 годин. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію при 0 °С та розбавляли етилацетатом. Органічну фазу відділяли, промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали етилацетатом (100 %) з одержанням 763 мг цільової сполуки 1k у вигляді єдиного стереоізомеру (82 %). МС = 568,2 (M+H⁺). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,28 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,30 (m, 15H), 6,17 (s, 1H), 4,91 (q, 1H), 4,72 (m, 5H), 4,41 (m, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,75 (dq, 2H), 1,08 (s, 3H).

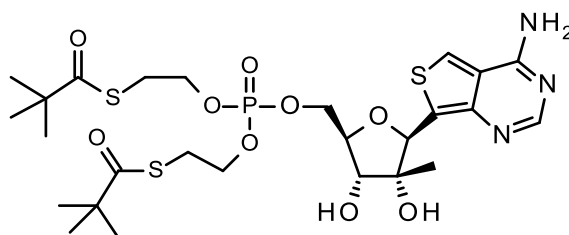
Сполука 2



Сполуку 1 (65 мг, 0,22 ммоль) розчиняли в безводному піридині (2 мл) та додавали хлортриметилсилан (0,17 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Додатково додавали хлортриметилсилан (0,1 мл) та перемішували впродовж 16 годин. Послідовно додавали 4,4'-диметокситритилхлорид (112 мг, 0,33 ммоль) та DMAP (14 мг, 0,11 ммоль). Суміш перемішували впродовж ночі. Додавали розчин TBAF (1,0 М, 0,22 мл) в ТГФ та перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Суміш розділяли в етилацетаті та воді. Брали шар в етилацетаті та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (MeOH/дихлорметан) з одержанням сполуки 2а у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (39 мг, 30 %). МС = 600,1 (M+H⁺). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,81 (s, 1H), 8,62 (s, 1H, NH), 7,76 (s, 1H), 7,1-7,4 (m, 9H), 6,83 (d, 4H), 5,53 (s, 1H), 5,02 (s, 1H, OH), 4,92 (d, 1H, OH), 4,81 (t, 1H, OH), 3,5-3,8 (m, 10H), 0,80 (s, 3H).

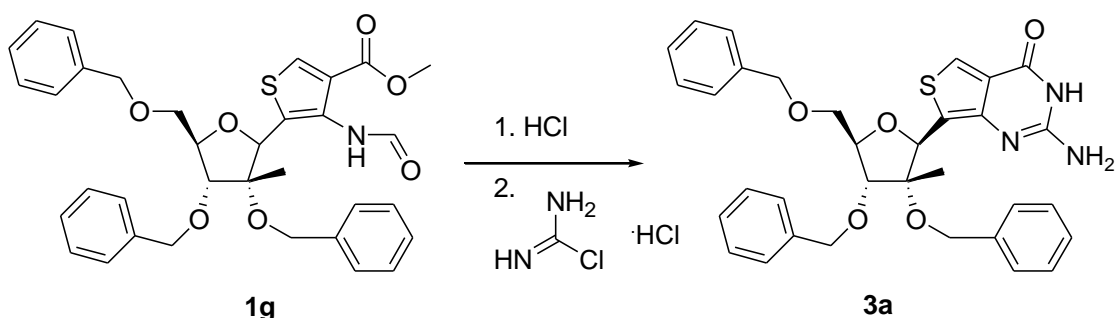
**2b**

До розчину сполуки 2а (32 мг, 0,053 ммоль) та 1H-тетразолу (7,4 мг, 0,11 ммоль) в безводному ацетонітрилі (5 мл) додавали розчин біс(S-півалоїл-2-тіоетил)-N, N-диізопропілфосфорамідиту (29 мг, 0,064 ммоль, одержаний відповідно до способу, описаного в J. Med. Chem., 1995, 3941) в ацетонітрилі (0,2 мл) при 0 °C та залишали нагріватися до кімнатної температури впродовж 30 хвилин. Після перемішування впродовж 1,5 годин додатково додавали 1H-тетразол (7 мг) та біс(S-півалоїл-2-тіоетил)-N, N-диізопропілфосфорамідит (15 мг). Суміш перемішували впродовж 5 хвилин при зазначеній температурі, а потім зберігали в морозильній шафі (-20 °C) впродовж ночі. Суміш охолоджували до -40 °C. Додавали розчин МСРВА (18 мг, 0,11 ммоль) в дихлорметані (0,2 мл) та залишали нагріватися до кімнатної температури впродовж 30 хвилин. При перемішуванні додавали водний розчин сульфату натрію (10 %, 5 мл) та дихлорметан (~20 мл). Органічний шар концентрували та залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (ацетонітрил/вода) з одержанням сполуки 2b у вигляді маслянистої рідини (32 мг, 62 %). МС = 968,2 (M+H⁺).

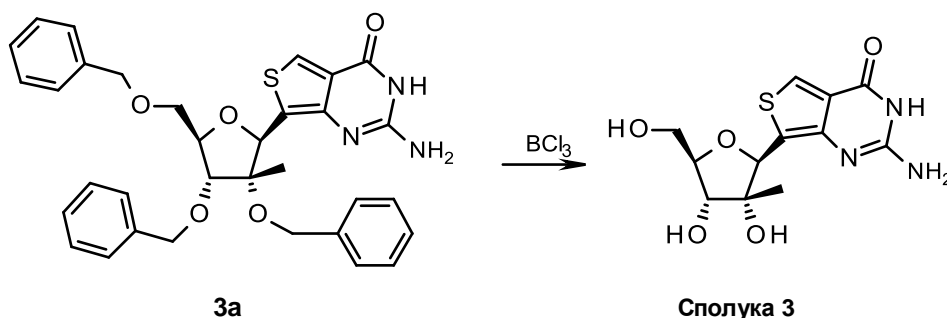
**Сполука 2**

Сполуку 2b (32 мг, 0,033 ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (1,6 мл) та воді (0,4 мл) та перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім суміш додатково перемішували при 35 °C впродовж 4 годин для завершення реакції. Суміш концентрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (ацетонітрил/вода) з одержанням Сполуки 2 у вигляді білої твердої речовини (18 мг, 82 %). МС = 666,0 (M+H⁺). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,6 (brs, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,34 (brs, 1H), 3,9-4,4 (m, 7H), 3,67 (t, 1H), 3,11 (m, 4H), 1,16 (s, 9H), 1,15 (s, 9H), 0,82 (s, 3H).

Сполука 3

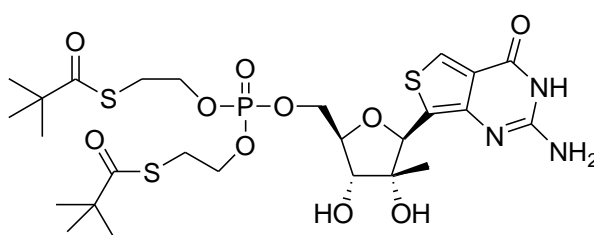


До суспензії сполуки 1g (400 мг, 0,66 ммоль) в метанолі (26 мл) по краплях при перемішуванні додавали концентровану HCl (4,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Одержаний розчин концентрували у вакуумі та сушили. Потім залишок змішували з метилсульфоном (6 г) та гідрохлоридом хлорамідину (113 мг, 0,99 ммоль) в ампулі, стійкій до мікрохвильового опромінення, та нагрівали при 150 °C впродовж 1 години. Під час охолодження до кімнатної температури суміш обробляли 1N розчином гідроксиду амонію (5 мл) та етилацетатом (5 мл) при інтенсивному перемішуванні. Органічний шар концентрували та залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гексан) з одержанням сполуки 3a у вигляді маслянистої рідини (0,05 г, 13 %). МС = 584,0 (M+H⁺). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,09 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 15H), 5,33 (s, 1H), 4,4-4,8 (m, 7H), 3,96 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 1,16 (s, 3H).



Сполуку 3 одержували способом, аналогічним способу одержання сполуки 1, використовуючи як вихідну речовину сполуку 3a. МС = 313,9 (M+H⁺). ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): δ 8,20 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,7-3,9 (m, 4H), 0,88 (s, 3H).

Сполука 62



Сполуку 62 одержували аналогічно Сполуці 2, використовуючи як вихідну речовину сполуку 3. МС = 682,2 (M+H⁺). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,36 (s, 1H), 7,4 (brs, 2H), 5,26 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,11 (t, 4H), 1,16 (s, 9H), 1,15 (s, 9H), 0,88 (s, 3H). ³¹P ЯМР (121,4 МГц, DMSO-d₆): δ -1,58 (s).

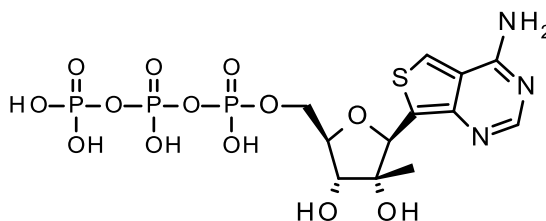
Загальний спосіб одержання трифосфату нуклеозиду:

В грушеподібну колбу (5-15 мл) поміщали нуклеозид (~20 мг). Додавали триметилфосфат (0,5-1,0 мл). Розчин охолоджували на льодяній бані. Додавали POCl₃ (40-45 мг) та перемішували при 0 °C до завершення реакції (1-4 години; проходження реакції відслідковували за допомогою іонообмінної ВЕРХ; зразки для аналізу отримували, відбираючи ~3 мкл реакційної суміші та розбавляючи 1,0M Et₃NH₂CO₃ (30-50 мкл)). Потім додавали розчин пірофосфат-Vu₃N (250 мг) та Vu₃N (90-105 мг) в ацетонітрилі або ДМФА (1-1,5 мл). Суміш перемішували при 0 °C впродовж 0,3-2,5 годин, потім реакцію гасили 1,0M Et₃NH₂CO₃ (~5 мл). Одержану суміш додатково перемішували впродовж 0,5-1 години при нагріванні до кімнатної температури. Суміш

концентрували насухо, перерозчиняли у воді (4 мл) та очищали за допомогою іонообмінної ВЕРХ. Фракції, що містять цільовий продукт концентрували насухо, розчиняли у воді (~5 мл), знову розчиняли у воді (~5 мл). Додавали NaHCO_3 (30-50 мг) та концентрували насухо. Залишок розчиняли у воді та знову концентрували насухо. Зазначений процес повторювали 2-5 раз.

Потім залишок піддавали очистці за допомогою С-18 ВЕРХ з одержанням цільового продукту у вигляді натрієвих солей. Як альтернатива неочищену реакційну суміш очищали спочатку за допомогою С-18 ВЕРХ, а потім за допомогою іонообмінної ВЕРХ.

Сполука 4



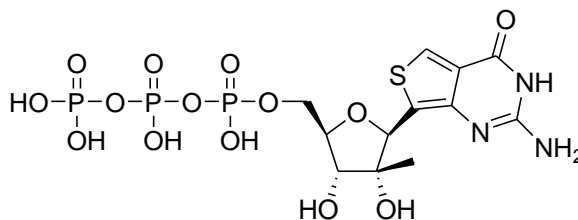
Сполука 4

Сполуку 4 отримували відповідно до способу, описаного вище, використовуючи як вихідну речовину сполуку 1.

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): δ 8,20 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,00-4,30 (m, 4H), 0,83 (s, 3H).

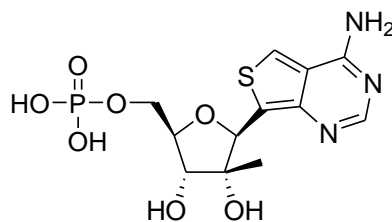
^{31}P ЯМР (121,4 МГц, D_2O): -5,7 (d, $J=20,2$ Гц), -10,7 (d, $J=19,4$ Гц), -21,6 (dd, $J=20,2, 19,4$ Гц).

Сполука 63



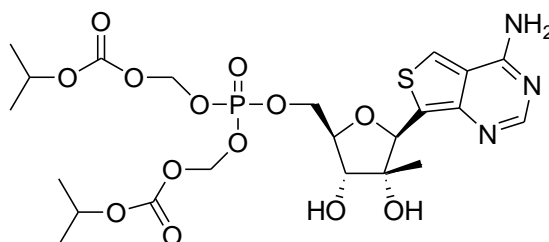
Сполуку 63 отримували відповідно до способу, описаного вище, використовуючи як вихідну речовину сполуку 3, та виділяли у вигляді триетиламінової солі. МС = 551,9 (М-Н⁺). ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): δ 8,03 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,1-4,3 (m, 2H), 3,9 (brs, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,04 (m, NCH_2), 1,12 (m, CH_2CH_3), 0,87 (s, 3H). ^{31}P ЯМР (121,4 МГц, D_2O): -10,4 (d), -10,7 (d), -22,9 (t).

Сполука 5



Суміш приблизно 0,05 моль Сполуки 1 та приблизно 0,5 мл триметилфосфату герметизували в контейнері. Суміш охолоджували до приблизно -10-10 °С та додавали приблизно 0,075 ммоль оксихлориду фосфору. Після приблизно 1-24 годин реакцію гасили приблизно 0,5 мл 1М розчину бікарбонату тетраетиламонію та цільові фракції виділяли за допомогою аніонообмінної хроматографії. Потім відповідні фракції переводили з сольової форми за допомогою обернено-фазової хроматографії з одержанням Сполуки 5.

Сполука 6



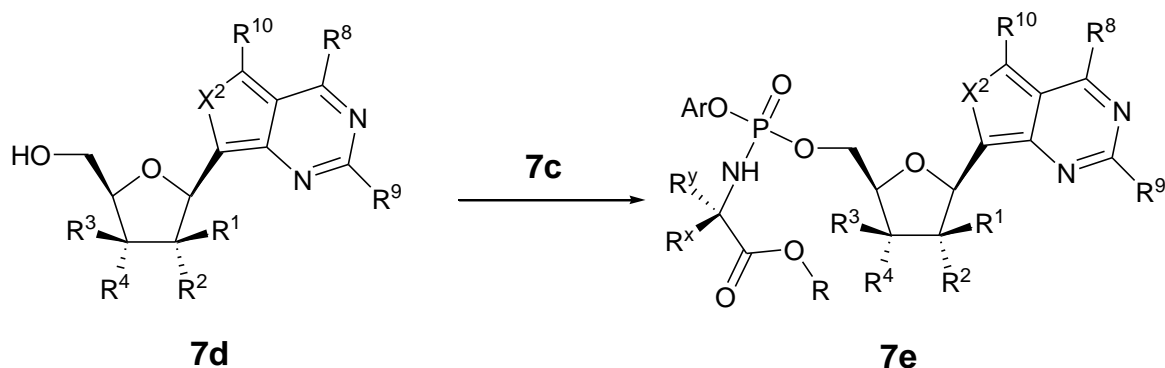
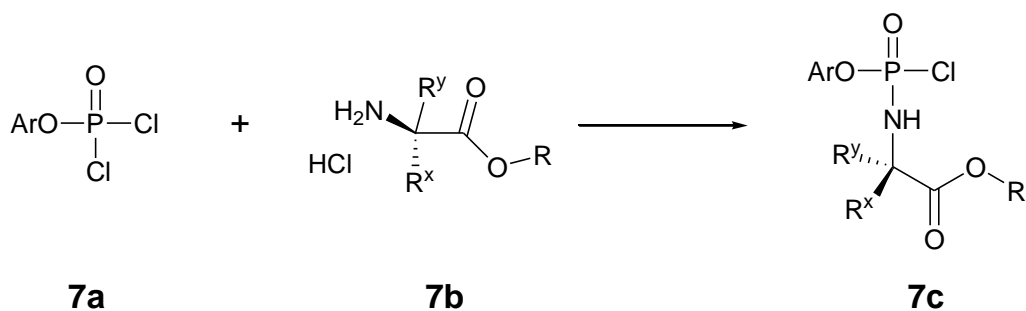
Сполуку 5 (приблизно 1,19 ммоль) сушили над пентоксидом фосфору у вакуумі приблизно впродовж ночі. Суху речовину суспендували в приблизно 4 мл безводного ДМФА та приблизно 4,92 ммоль DIPEA. Додавали приблизно 7,34 ммоль ізопропілхлорметилкарбонату (Antiviral Chemistry & Chemotherapy 8:557 (1997)) та суміш нагрівали до приблизно 25-60 °C впродовж приблизно 30 хвилин - 24 годин. Нагрівання зупиняли через приблизно 1-48 годин та реакційну суміш фільтрували. Фільтрат розбавляли водою, Сполуку 6 розділяли в CH₂Cl₂, органічний розчин сушили та випарювали, залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ для виділення Сполуки 6.

Пример 7

Монофосфорамідатні проліки

Необмежуючі приклади монофосфорамідатних проліків, включених в даний винахід, можуть бути одержані відповідно до загальної Схеми 1.

Схема 1

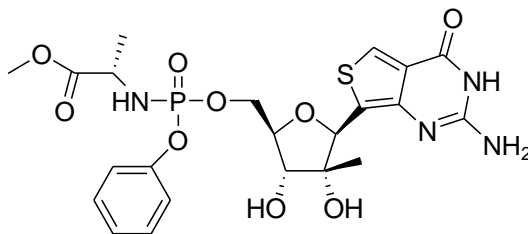


Загальний спосіб включає взаємодію солі складного ефіру амінокислоти 7b, наприклад, солі HCl, с арилдихлорфосфатом 7a у присутності приблизно від двох до десяти еквівалентів придатної основи з одержанням фосфорамідату 7c. Придатні основи включають, але не обмежуються тільки ними, імідазоли, піридини, такі як лутидин та DMAP, третинні аміни, такі як триетиламін та DABCO, та заміщені амідини, такі як DBN та DBU. Третинні аміни є особливо бажаними. Переважно, продукт кожної стадії застосовують безпосередньо на наступних стадіях без перекристалізації або хроматографії. Конкретні, але необмежуючі, приклади сполук 7a, 7b та 7c представлені в WO 2006/121820, вміст якої включено в дану заявку у всій повноті шляхом посилання. Нуклеозидну основу 7d піддають взаємодії з фосфорамідатом 7c в присутності придатної основи. Придатні основи включають, але не обмежуються тільки ними, імідазоли,

піридини, такі як лутидин та DMAP, третинні аміни, такі як триетиламін та DABCO, та заміщені амідини, такі як DBN та DBU. Продукт 7е можна виділити за допомогою перекристалізації та/або хроматографії.

Сполука 8

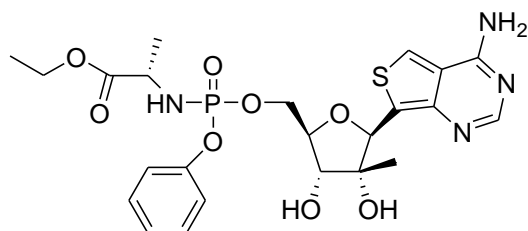
5



Приблизно 3,1 ммоль фенолметоксиаланінілфосфорохлоридату (одержаного відповідно до МакГігана зі співавторами (McGuigan et al), J. Med. Chem. 1993, 36, 1048–1052) в приблизно 3 мл ТГФ додавали до суміші приблизно 0,5 ммоль Сполуки 3 та приблизно 3,8 ммоль N-метилімідазолу в приблизно 3 мл ТГФ або безводного триметилфосфату. Реакційну суміш перемішували впродовж приблизно 24 годин та розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням Сполуки 8.

Сполука 64

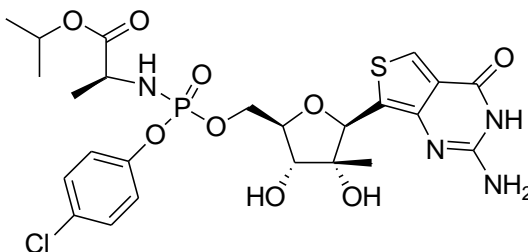
15



В суху продукту аргонном круглодонну колбу (50 мл) додавали Сполуку 1 (250 мг, 0,84 ммоль) та безводний триметилфосфат (15 мл). Потім додавали N-метилімідазол (0,53 мл, 6,7 ммоль) та колбу поміщали на льодяну баню. Після перемішування впродовж 15 хвилин по краплях додавали чистий фенолметоксиаланінілфосфорохлоридат (одержаного відповідно до МакГігана зі співавторами (McGuigan et al), J. Med. Chem. 1993, 36, 1048–1052; 1,6 г, 5,47 ммоль). Льодяну баню видаляли та реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та залишали перемішуватися до повного витрачення вихідних речовин. Через 45 хвилин в колбу додавали MeOH (5 мл) та суміш додатково перемішували впродовж 5 хвилин. Потім розчинник видаляли при зниженому тиску та неочищену речовину очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 38 мг Сполуки 64 (8 %) у вигляді суміші двох діастереомерів. РХМС = 551,2 (M+H⁺). ³¹P ЯМР (161,9 МГц, CDCl₃) 10.0.

Сполука 9

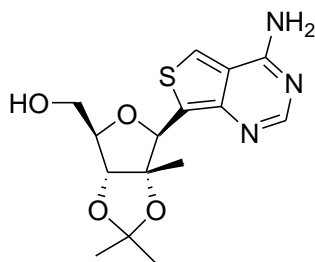
30



Приблизно 3,1 ммоль 4-хлорфеніл-2-пропілоксиаланінілфосфоро-хлоридату (одержаного відповідно до МакГігана зі співавторами (McGuigan et al), J. Med. Chem. 1993, 36, 1048–1052) в приблизно 3 мл ТГФ додавали до суміші приблизно 0,5 ммоль Сполуки 3 та приблизно 3,8 ммоль N-метилімідазолу в приблизно 3 мл ТГФ або безводного триметилфосфату. Реакційну суміш перемішували впродовж приблизно 24 годин та розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням Сполуки 9.

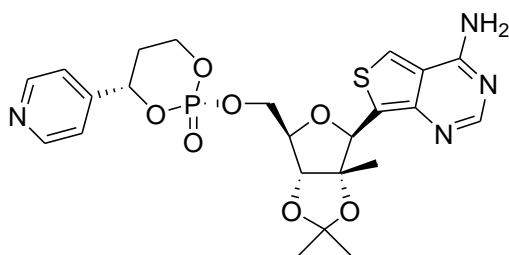
Сполука 10

40



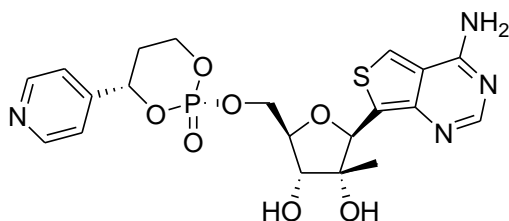
Суміш приблизно 0,52 ммоль Сполуки 1 та приблизно 12 мл сухого ацетону, приблизно 0,7 мл 2,2-диметоксипропану та приблизно 1,28 ммоль ди-пара-нітрофенілфосфорної кислоти перемішували впродовж приблизно від 24 годин до семи днів. Реакційну суміш нейтралізували із застосуванням приблизно 20 мл 0,1N NaHCO₃ та випарювали ацетон. Цільову речовину розділяли в хлороформі, розчин в хлороформі сушили та розчинник випарювали. Сполуку 10 очищали від залишку за допомогою придатних способів.

Сполука 11



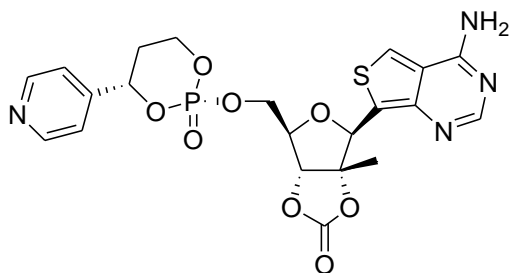
Розчин приблизно 0,53 ммоль Сполуки 10 в приблизно 5 мл ДМФА обробляли приблизно 1 мл 1M розчину хлориду трет-бутилмагнію в ТГФ. Через приблизно 30 хвилин – 5 годин додавали розчин приблизно 0,65 ммоль транс-4-[(S)-піридин-4-іл]-2-(4-нітрофенокси)-2-оксо-1,3,2-диоксафосфоринану (Reddy, Tetrahedron Letters 2005, 4321-4324) та реакційну суміш перемішували впродовж приблизно від однієї до 24 годин. Розчин концентрували у вакуумі та залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням Сполуки 11.

Сполука 12



Розчин приблизно 70 % водної трифтороцтової кислоти охолоджували до 0 °C та обробляли приблизно 0,32 ммоль Сполуки 11 впродовж приблизно від однієї до 24 годин. Розчин концентрували та залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням Сполуки 12.

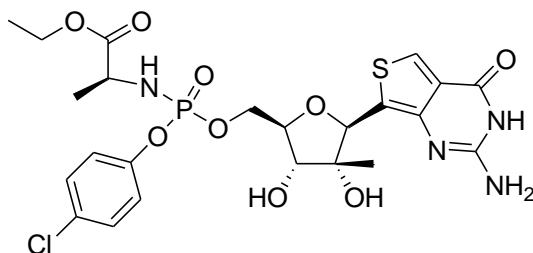
Сполука 13



Розчин приблизно 1,56 ммоль Сполуки 12 в приблизно 15 мл ТГФ обробляли приблизно 4,32 ммоль CDI. Через приблизно 1 – 24 години розчинник випарювали та залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням Сполуки 13.

Сполука 14

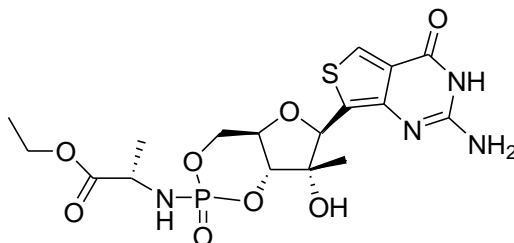
5



Приблизно 3,1 ммоль 4-хлорфеніл-2-етоксиаланінілфосфорохлоридату (одержаного відповідно до МакГігана зі співавторами (McGuigan et al), J. Med. Chem. 1993, 36, 1048–1052) в приблизно 3 мл ТГФ додавали суміш приблизно 0,5 ммоль Сполуки 3 та приблизно 3,8 ммоль N-метилімідазолу в приблизно 3 мл ТГФ або безводного триметилфосфату. Реакційну суміш перемішували впродовж приблизно 24 годин та розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням Сполуки 14.

Сполука 15

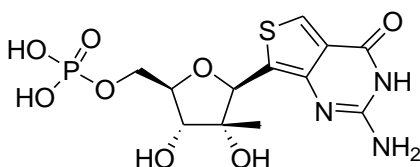
15



Розчин Сполуки 14 в ДМСО обробляли приблизно 3 мол. еквівалентами т-бутоксиду калію впродовж приблизно від 15 хвилин до 24 годин. Реакцію гасили із застосуванням 1Н НСІ та Сполуку 15 виділяли за допомогою обернено-фазової ВЕРХ.

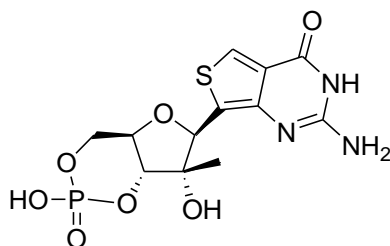
Сполука 16

20



Сполуку 16 одержували аналогічно Сполуці 5, застосовуючи Сполуку 3 як вихідну речовину. Сполука 17

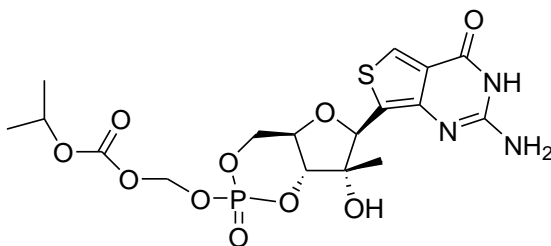
25



Сполуку 17 отримували за допомогою обробки Сполуки 16 приблизно від одного до п'яти еквівалентами DCC в піридині та кип'ятіння реакційної суміші зі зворотнім холодильником впродовж приблизно від однієї до 24 годин. Сполуку 17 виділяли за допомогою традиційної іонообмінної та обернено-фазової ВЕРХ.

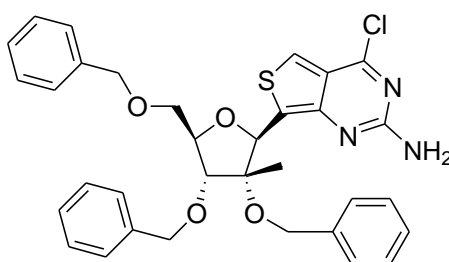
Сполука 18

30



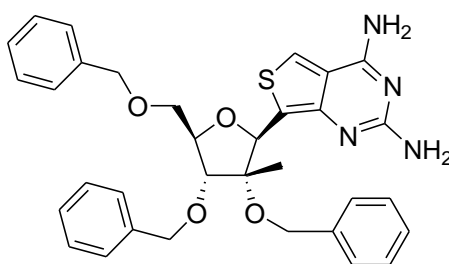
Розчин приблизно 0,4 ммоль Сполуки 17 в приблизно 10 мл ДМФА обробляли приблизно 0,8 ммоль DIPEA та приблизно 0,8 ммоль хлорметилізопропілкарбонату (WO2007/027248). Реакційну суміш нагрівали до приблизно 25-80 °С впродовж приблизно від 15 хвилин до 24 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням Сполуки 18.

Сполука 19



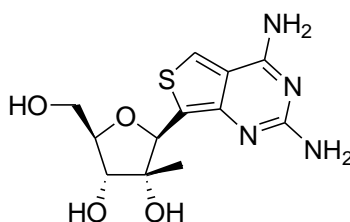
Розчин приблизно 0,85 ммоль Сполуки 3а в приблизно 5 мл ацетонітрилу обробляли приблизно 1,7 ммоль хлориду бензилтриетиламонію та приблизно 1,28 ммоль N, N-диметилаланіну. Реакційну суміш нагрівали до приблизно 80 °С та обробляли приблизно 5,1 ммоль оксихлориду фосфору впродовж приблизно від 30 хвилин до 24 годин. Потім реакційну суміш концентрували та обробляли холодною водою та розділяли в хлороформі. Екстракти сушили, розчинник випарювали та залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням Сполуки 19.

Сполука 20



Суміш Сполуки 19 та аміаку в реакторі типу "бомба" (bomb reactor) перемішували при приблизно 40 °С впродовж приблизно від однієї до 24 годин. Після видалення аміаку залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням Сполуки 20.

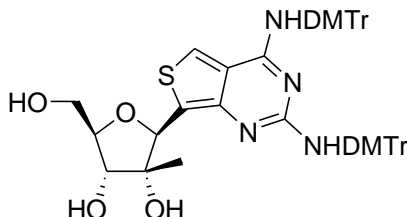
Сполука 21



Розчин приблизно 0,315 ммоль Сполуки 20 в приблизно 6 мл дихлорметану охолоджували до приблизно -78 °С та додавали приблизно 6 мл 1,0М розчину BCl₃ в дихлорметані. Через

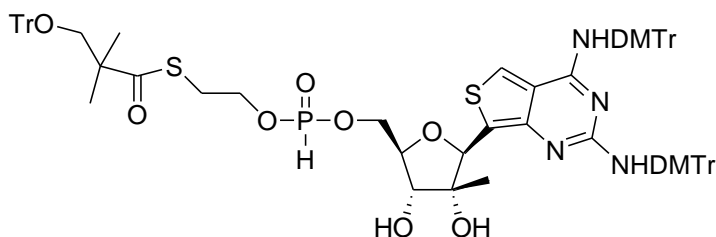
приблизно 1-24 години додавали суміш піридину та метанолу (1:2, 9 мл) для гашення реакції. Одержану суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та концентрували. Залишок суспендували в 27 % розчині гідроксиду амонію (30 мл) та концентрували. Залишок перерозчиняли в метанолі (60 мл) та концентрували. Залишок очищали за допомогою
 5 обернено-фазової ВЕРХ з одержанням Сполуки 21.

Сполука 22



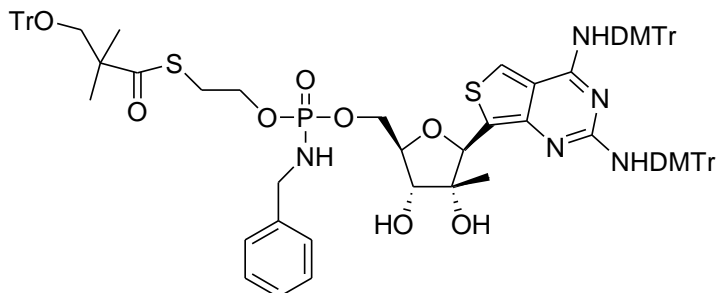
10 Сполуку 21 (приблизно 0,22 ммоль) розчиняли в безводному піридині (приблизно 2 мл) та додавали хлортриметилсилан (0,17 мл). Суміш перемішували при приблизно 0-25 °С впродовж приблизно від однієї до 24 годин. Додатково додавали хлортриметилсилан (приблизно 0,1 мл) та реакційну суміш перемішували впродовж приблизно від однієї до 24 годин. Послідовно
 15 додавали 4,4'-диметокситритилхлорид (приблизно 0,66 ммоль) та DMAP (приблизно від 0,11 до 0,22 ммоль). Суміш перемішували впродовж приблизно від однієї до 24 годин. Додавали розчин TBAF (1,0M, приблизно 0,22 мл) в ТГФ та реакційну суміш перемішували впродовж приблизно від однієї до 24 годин. Суміш розділяли в етилацетаті та воді. Шар в етилацетаті сушили та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням Сполуки 22.

Сполука 23



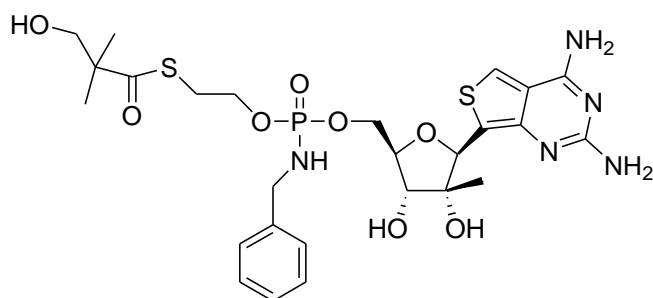
Суміш приблизно 1,25 ммоль Сполуки 22 та приблизно 1,9 ммоль 2-(2,2-диметил-3-(третилокси)пропаноїлтіо)етилфосфонату триетиламонію (WO2008082601) розчиняли в
 25 безводному піридині (приблизно 19 мл). По краплях при приблизно -30-0 °С додавали півалоїлхлорид (приблизно 2,5 ммоль) та розчин перемішували впродовж приблизно від 30 хвилин до 24 годин. Реакційну суміш розбавляли метиленхлоридом та нейтралізували водним розчином хлориду амонію (приблизно 0,5M). Фазу в метиленхлориде випарювали та залишок сушили та очищали за допомогою хроматографії з одержанням Сполуки 23.

Сполука 24



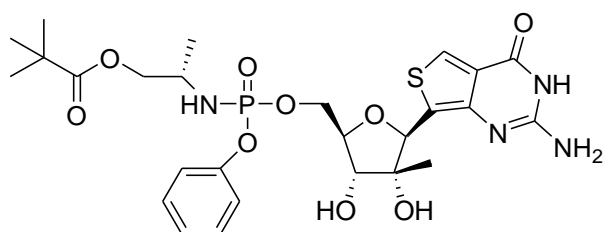
35 До розчину приблизно 0,49 ммоль Сполуки 23 в безводному чотирехлористому вуглеці (приблизно 5 мл) по краплях додавали бензиламін (приблизно 2,45 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж приблизно від однієї до 24 годин. Розчинник випарювали та залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням Сполуки 24.

Сполука 25



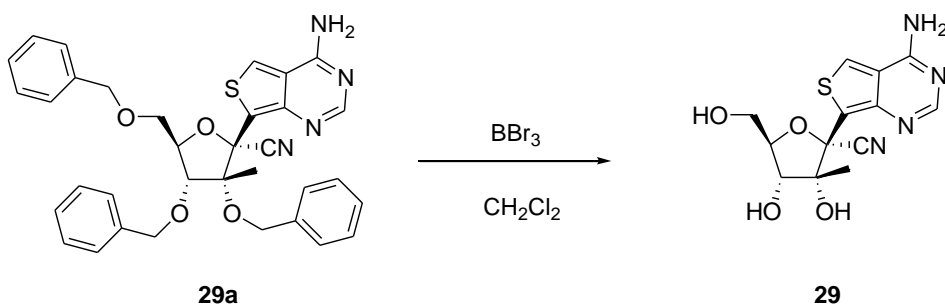
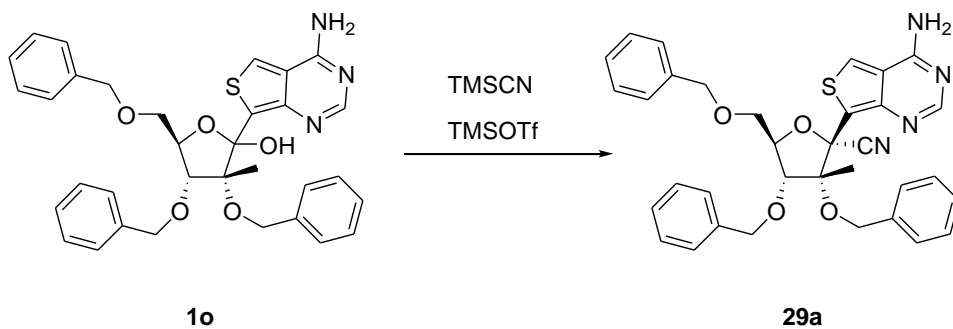
Розчин приблизно 2 ммоль Сполуки 24 в метиленхлориді (приблизно 10 мл) обробляли водним розчином трифтороцтової кислоти (90 %, приблизно 10 мл). Реакційну суміш перемішували при приблизно 25-60 °С впродовж приблизно від однієї до 24 годин. Реакційну суміш розбавляли етанолом, леткі речовини випарювали та залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням Сполуки 25.

Сполука 26



Приблизно 90 мМ розчин Сполуки 3 в ТГФ охолоджували до приблизно -78 °С та додавали приблизно від 2,2 до 4,4 екв. хлориду т-бутилмагнію (приблизно 1М розчин в ТГФ). Суміш нагрівали до приблизно 0 °С впродовж приблизно 30 хвилин та знову охолоджували до приблизно -78 °С. По краплях додавали розчин (2S)-2-[[хлор-(1-фенокси)фосфорил]аміно]пропілпівалоату (WO2008085508) (1М розчин в ТГФ, приблизно 2 екв.). Зупиняли охолодження та реакційну суміш перемішували впродовж приблизно від однієї до 24 годин. Реакцію гасили водою та суміш екстрагували в етилацетаті. Екстракти сушили та випарювали, залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням Сполуки 26.

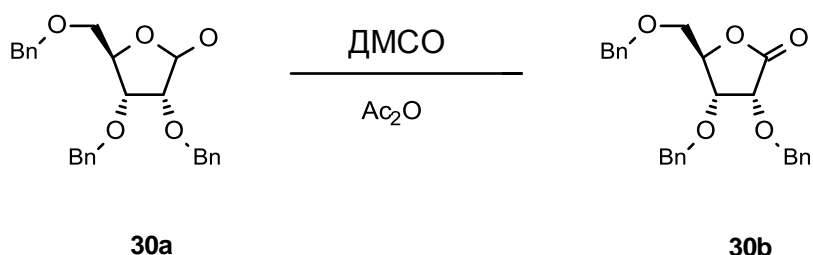
Сполука 29



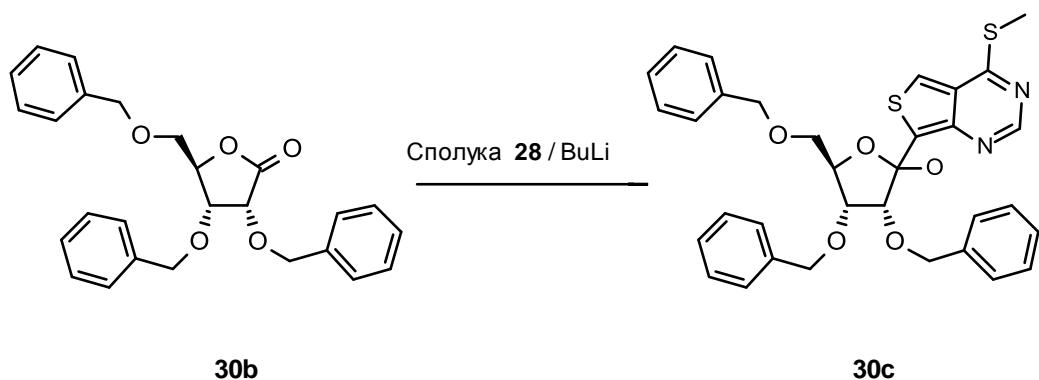
До розчину сполуки 1o (400 мг, 0,69 ммоль) в дихлорметані (3,0 мл) по краплях при -15 °С додавали TMSOTf (0,57 мл, 3,17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -15 °С впродовж 1,5 годин, потім додатково нагрівали до 0 °С впродовж 20 годин. Реакцію гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (75 мл) при 0 °С та розбавляли дихлорметаном (20 мл). Органічну фазу відділяли, промивали сольовим розчином (150 мл), сушили із застосуванням Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали сумішшю гексан-етилацетат (від 0 до 100 %) з одержанням цільової сполуки 29a у вигляді єдиного стереоізомеру (120 мг, 29 %). МС = 593,2 (M+H⁺).

До розчину сполуки 29a (120 мг, 0,20 ммоль) в дихлорметані (12 мл) при -78 °С додавали BBr₃ (5 мл, 1М розчин в дихлорметані). Реакційну суміш перемішували при -78 °С впродовж 1 години. Реакцію гасили при -78 °С за допомогою додавання в колбу метанолу (100 мл) при 0 °С по краплях. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, випарювали та декілька разів випарювали разом з метанолом. Залишок розчиняли у воді, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 5 мг цільової сполуки 29 (8 %). РХМС = 323,1 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,37 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,88 (m, 3H), 0,97 (s, 3H).

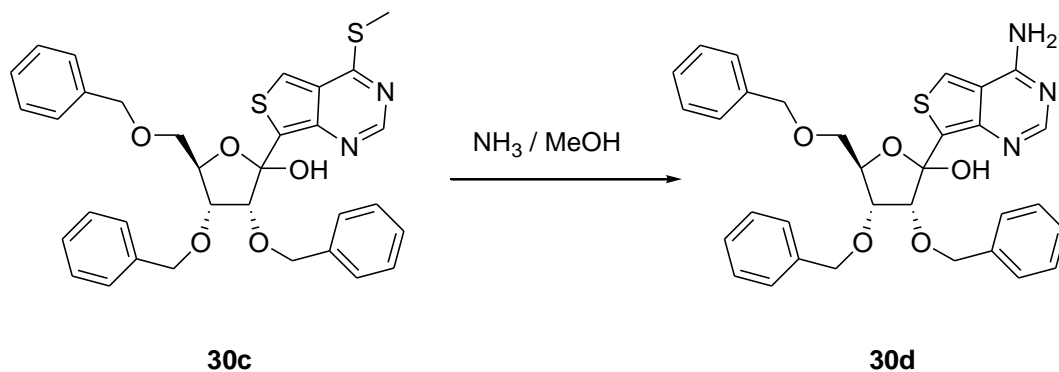
Сполука 30



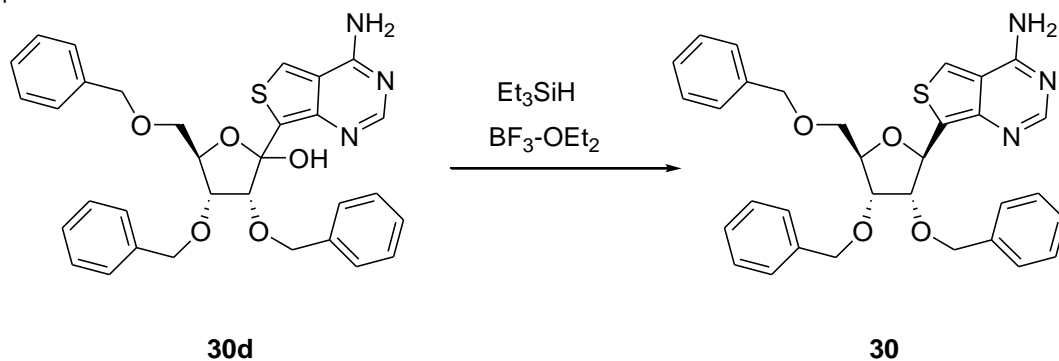
Сполуку 30a (одержану відповідно до J. Org. Chem., 1961, 26, 4605; 10,0 г, 23,8 ммоль) розчиняли в безводному ДМСО (30 мл) та поміщали в атмосферу азоту. Додавали ангідрид оцтової кислоти (20 мл) та суміш перемішували впродовж 48 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції, визначеного за допомогою РХМС, реакційну суміш виливали в 500 мл льодяної води та перемішували впродовж 20 хвилин. Водний шар екстрагували в етилацетаті (3 × 200 мл). Органічні екстракти об'єднували та промивали водою (3 × 200 мл). Водні шари відкидували, а органічний шар сушили над безводним MgSO₄ та випарювали насухо. Брали залишок в ДХМ та поміщали в колонку з силікагелем. Кінцевий продукт 30b очищали, елюючи 25 % сумішшю EtOAc/гексан; вихід 96 %. ¹H ЯМР (CD₃CN): δ 3,63-3,75 (m, 2H), 4,27 (d, 1H), 4,50-4,57 (m, 3H), 4,65 (s, 3H), 4,69-4,80 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,39 (m, 13H).



Сполуку 30c одержували аналогічно Сполучі 1n, замінивши сполуку 1 на Сполуку 30b в реакції.



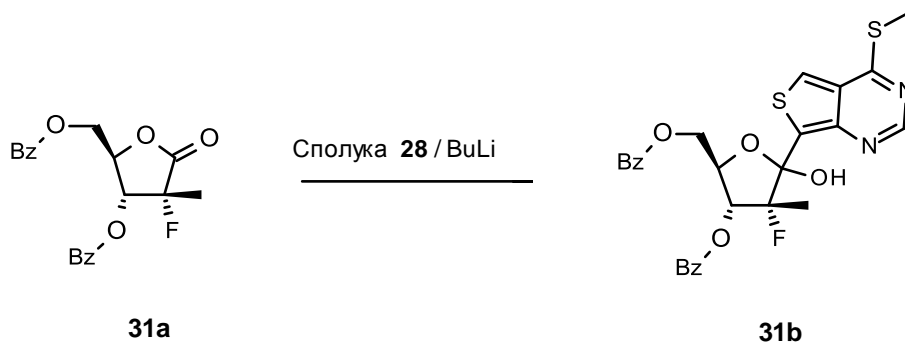
Сполуку 30d одержували аналогічно Сполуці 1o, замінивши сполуку 1 на Сполуку 30c в реакції.



5

Сполуку 30 одержували аналогічно Сполуці 1k, замінивши сполуку 1 на Сполуку 30d в реакції.

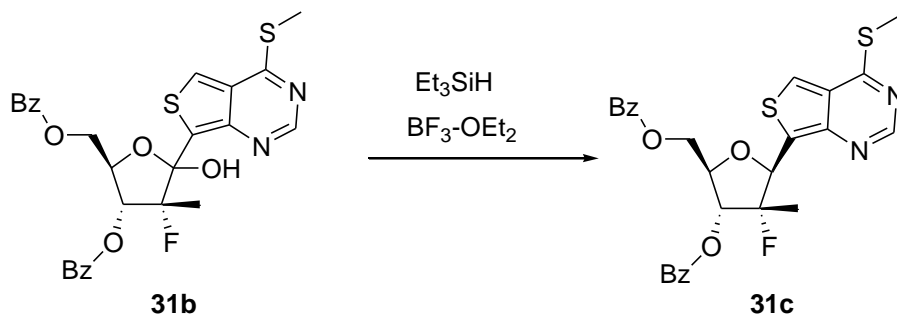
Сполука 31



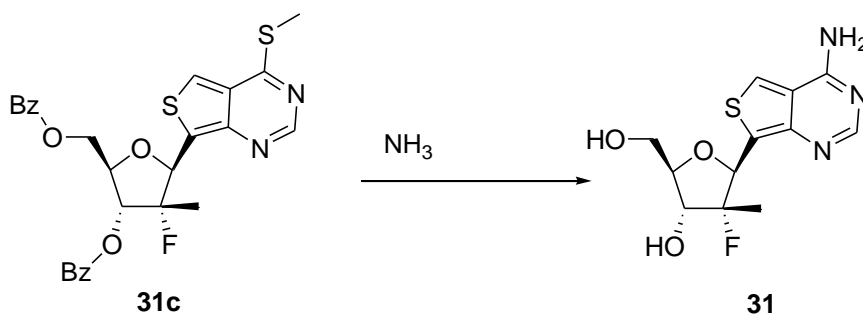
10

Суспензію 7-бром-4-(метилтіо)тієно[3,4-d]піримідину (28) (приблизно 10 ммоль) в ТГФ (приблизно 20 мл) охолоджували до приблизно -78 °С та по краплях додавали розчин BuLi (приблизно 11 ммоль) в гексані. Суміш перемішували впродовж приблизно від 30 хвилин до 4 годин при зазначеній температурі. Потім додавали розчин сполуки 31a (одержана відповідно до WO 200631725, приблизно 12 ммоль) в ТГФ (приблизно 10 мл) та реакційну суміш перемішували впродовж приблизно від 1 години до 8 годин при приблизно -78 °С. Додавали насичений розчин хлориду амонію для гашення реакції. Суміш екстрагували в етилацетаті. Органічний екстракт концентрували у вакуумі та залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням сполуки 31b.

20

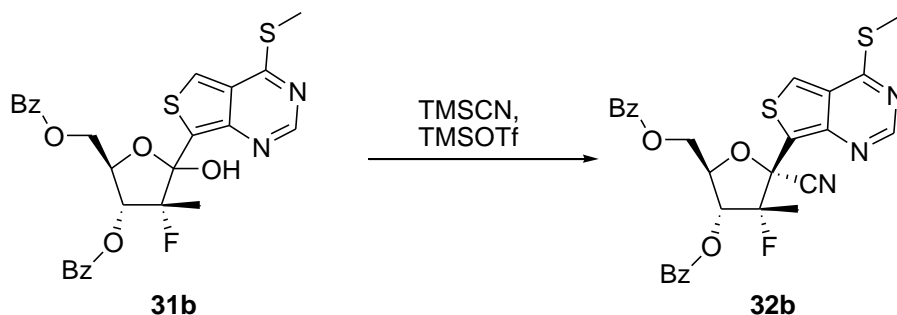


Розчин сполуки 31b (приблизно 1,40 ммоль) в дихлорметані (приблизно 20 мл) обробляли трифторидефіратом бору (приблизно 2 мл) та триетилсиланом (приблизно 2 мл) та перемішували при кімнатній температурі впродовж приблизно від 1 години до 24 годин. Для завершення відновлення можна додавати додаткову кількість трифторидефірату бору та триетилсилану. Суміш розбавляли дихлорметаном та насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар послідовно промивали водою, насиченим хлоридом амонію та сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням сполуки 31c.

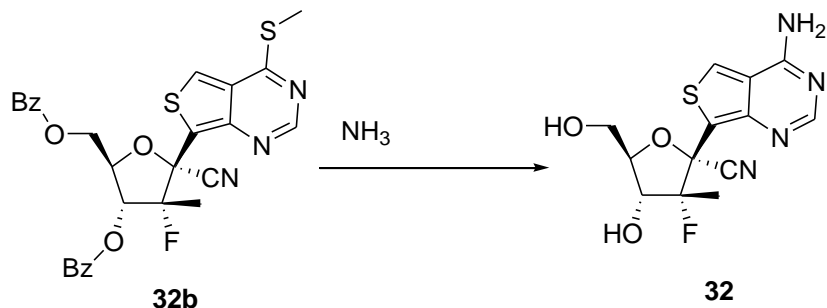


Сполуку 31c (приблизно 1,12 ммоль) поміщали в сталевий реактор типу "бомба" (bomb reactor), заповнений рідким аміаком (~30 мл). Бомбу ретельно герметизували і суміш перемішували при приблизно 23-80 °C впродовж приблизно від 1 години до 24 годин. Аміак випарювали та твердий залишок розчиняли в ТГФ (приблизно 10 мл) та MeOH (приблизно 10 мл). Додавали етоксид натрію (приблизно 25 мас. %, приблизно 0,63 мл) та суміш перемішували при приблизно 23-65 °C впродовж приблизно від 10 хвилин до 6 годин. Суміш нейтралізували AcOH та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням Сполуки 31.

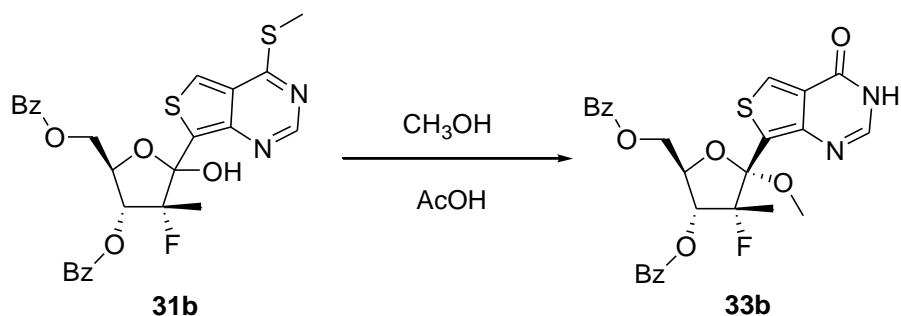
Сполука 32



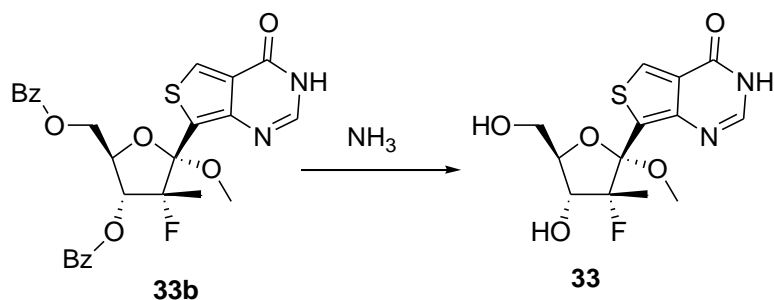
Розчин сполуки 31b (приблизно 0,1 ммоль) та TMSCN (приблизно 0,5 ммоль) в ацетонітрилі (приблизно 2,0 мл) при приблизно 0-25 °C обробляли TMSOTf (приблизно 0,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при приблизно кімнатній температурі впродовж 1 години, потім при приблизно 65 °C впродовж приблизно 3 днів. Реакцію гасили насиченим NaHCO₃ та розбавляли CH₃CO₂Et. Органічну фазу відділяли, промивали сольовим розчином, сушили Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням сполуки 32b.



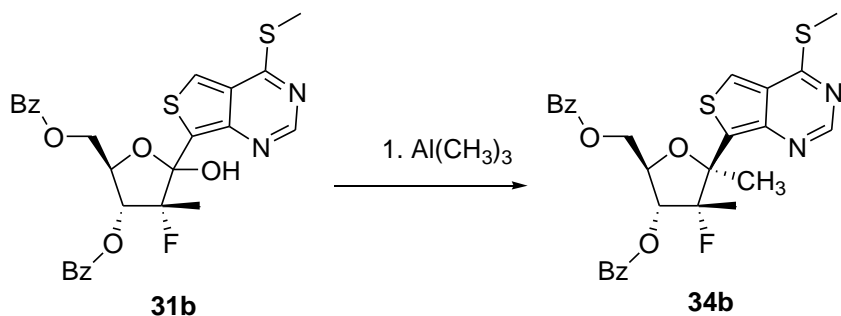
Сполуку 32 отримували зі сполуки 32b способом, аналогічним способу, який застосовували для перетворення сполуки 31с у сполуку 31.
Сполука 33



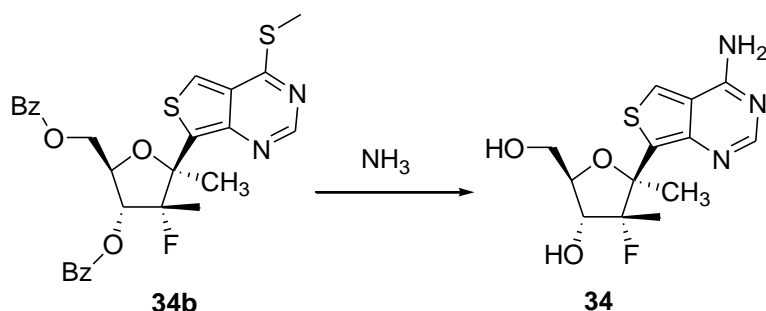
Сполуку 31b (приблизно 0,04 ммоль) та безводний MeOH (приблизно 5 мл) обробляли оцтовою кислотою (приблизно 5 мл) та реакційну суміш перемішували впродовж ночі при приблизно кімнатній температурі. Додавали насичений розчин NaHCO_3 для нейтралізації реакційної суміші та неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії з одержанням сполуки 33b.



Сполуку 33 отримували зі сполуки 33b способом, аналогічним способу, який застосовували для перетворення сполуки 31с у сполуку 31.
Сполука 34

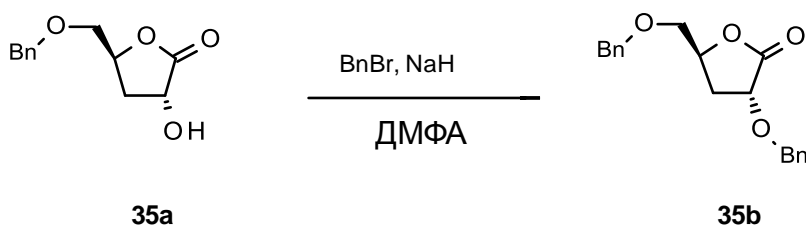


В суху продукту аргонем круглодонну колбу (50 мл) додавали сполуку 31b (приблизно 0,39 ммоль) та безводний дихлорметан (приблизно 10 мл). Колбу поміщали на баню сухий лід/ацетон ($\sim -78^\circ\text{C}$) та розчин перемішували впродовж приблизно 10 хвилин. По краплях додавали $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (приблизно 0,10 мл) та реакційну суміш перемішували впродовж приблизно 10 хвилин. Потім додавали AlMe_3 (приблизно 1,16 ммоль, 2,0М розчин в толуолі). Через декілька хвилин видаляли баню сухий лід/ацетон та реакційну суміш перемішували при температурі, від кімнатної до приблизно 45°C , впродовж приблизно від 4 годин до 4 днів. Додавали розчин піридину (приблизно 2 мл) в MeOH (приблизно 10 мл) та розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії з одержанням сполуки 34b.

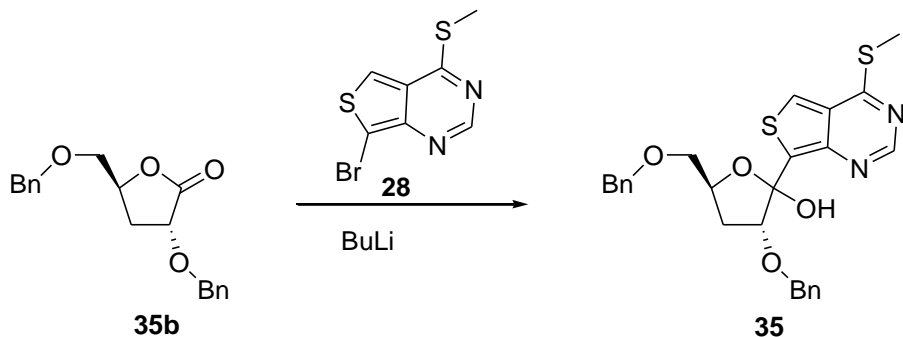


Сполуку 34 отримували зі сполуки 34b способом, аналогічним способу, який застосовували для перетворення сполуки 31c у сполуку 31.

Сполука 35



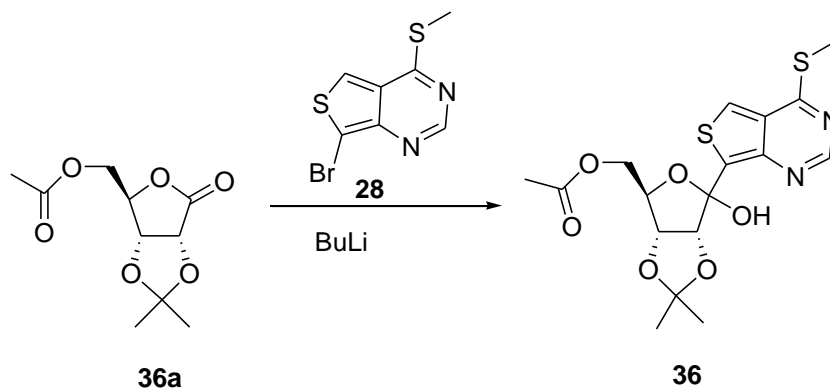
До суспензії гідриду натрію (приблизно 60 % суспензія в маслі, приблизно 10 ммоль) в ДМФА (приблизно 20 мл) по краплях при приблизно 0°C додавали розчин сполуки 35a (одержана відповідно до J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1991, 490, приблизно 2,2 г, 10 ммоль) в ДМФА (приблизно 10 мл). Потім суміш перемішували при приблизно кімнатній температурі до зупинки виділення газу. Додавали бензилбромід (приблизно 1 екв.) та суміш перемішували впродовж приблизно від 1 до 16 годин при приблизно $0-100^\circ\text{C}$. Суміш виливали в суміш лід-вода (300 мл) та екстрагували в етилацетаті. Органічний екстракт можливо очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки 35b.



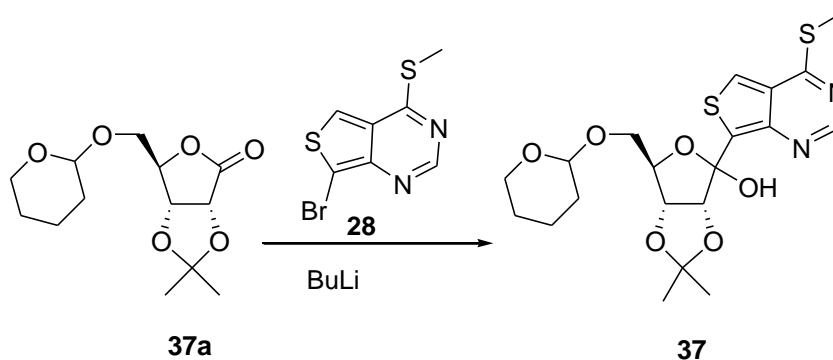
Суспензію 7-бром-4-(метилтіо)тієно[3,4-d]піримідину (28) (приблизно 10 ммоль) в ТГФ (приблизно 20 мл) охолоджували до приблизно -78°C та по краплях додавали розчин BuLi (приблизно 11 ммоль). Суміш перемішували впродовж приблизно від 30 хвилин до приблизно 4 годин при зазначеній температурі. Потім додавали розчин сполуки 35b (приблизно 12 ммоль) в

ТГФ (приблизно 10 мл) та реакційну суміш перемішували впродовж приблизно від 1 години до приблизно 8 годин при приблизно -78°C . Додавали насичений розчин хлориду амонію для гашення реакції. Суміш екстрагували в етилацетаті. Органічний екстракт концентрували у вакуумі та залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням Сполуки 35.

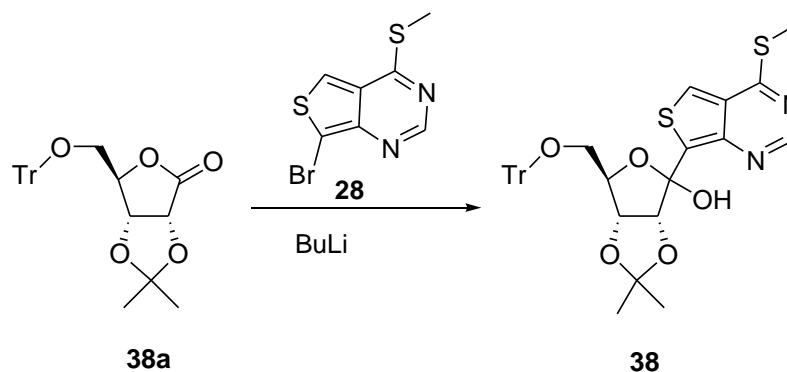
5 Сполука 36



10 Сполуку 36 одержували аналогічно Сполуці 35, замінивши сполуку 35b на Сполуку 36a (Ogura, et al. J. Org. Chem. 1972, 37, 72-75) в реакції.
Сполука 37

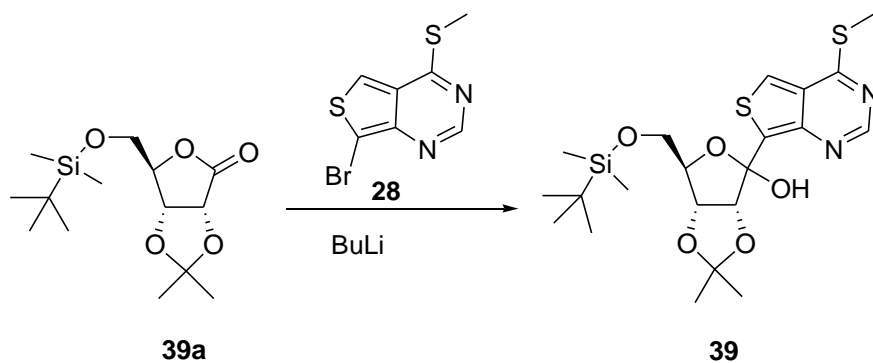


15 Сполуку 37 одержували аналогічно Сполуці 35, замінивши 35b на Сполуку 37a (Ogura, et al. J. Org. Chem. 1972, 37, 72-75) в реакції.
Сполука 38



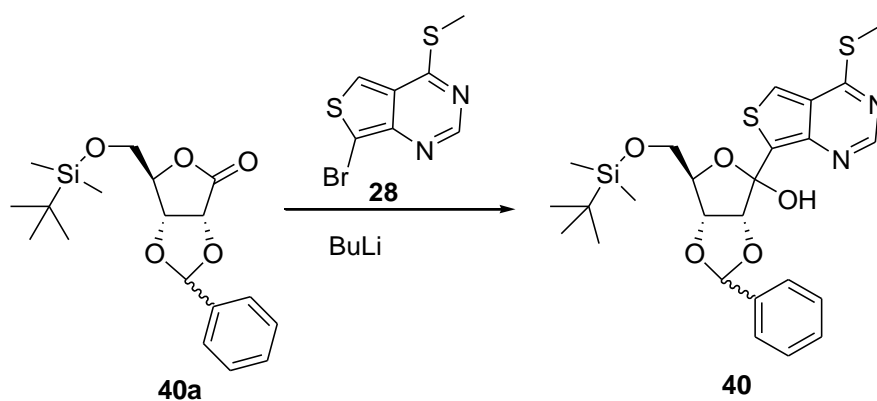
20

Сполуку 38 одержували аналогічно Сполуці 35, замінивши 35b на Сполуку 38a (Camps, et al.; Tetrahedron 1982, 38, 2395-2402) в реакції.
Сполука 39



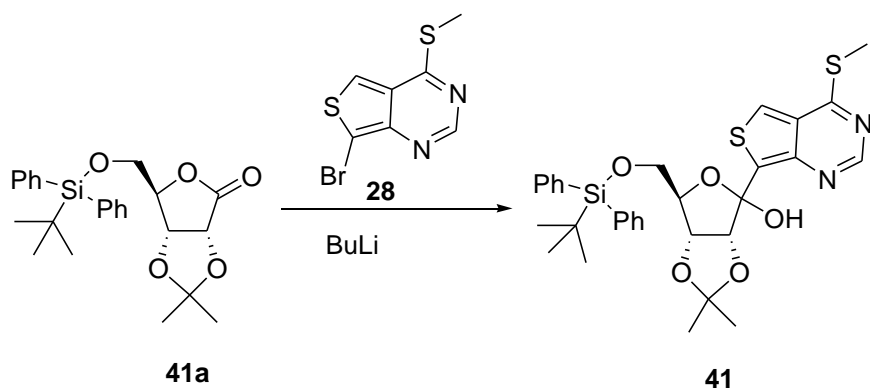
Сполуку 39 можна одержати аналогічно Сполуці 35, замінивши 35b на Сполуку 39a (Alessandrini, et al.; J. Carbohydrate Chem. 2008, 27, 322-344) в реакції.

5 Сполука 40



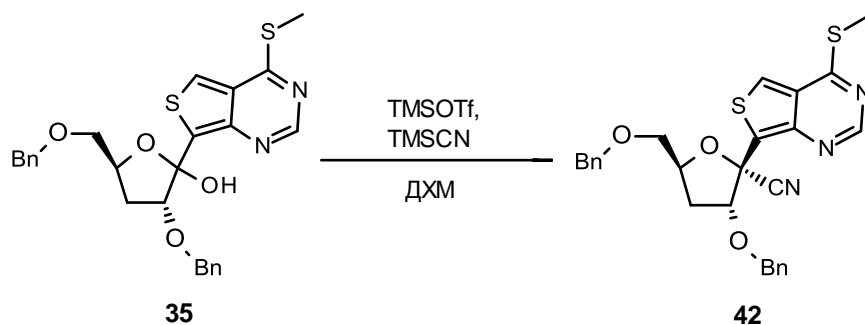
Сполуку 40 можна одержати аналогічно Сполуці 35, замінивши 35b на Сполуку 40a (Alessandrini, et al.; J. Carbohydrate Chem. 2008, 27, 322-344) в реакції.

10 Сполука 41



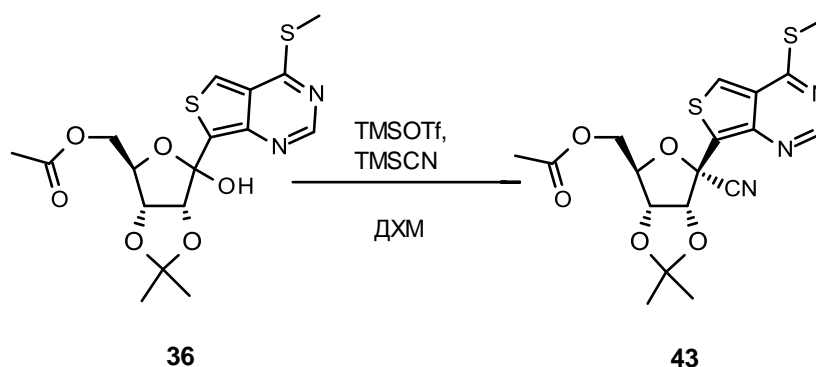
Сполуку 41 можна одержати аналогічно Сполуці 35, замінивши 35b на Сполуку 41a (Piccirilli, et al.; Helvetica Chimica Acta 1991, 74, 397-406) в реакції.

15 Сполука 42



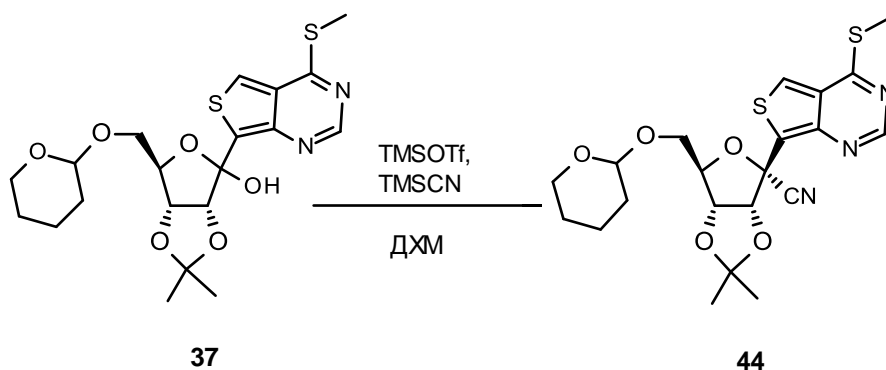
Сполуку 42 можна одержати аналогічно Сполуці 32b, замінивши сполуку 31b на Сполуку 35 в реакції. Як альтернативу, можна застосовувати спосіб синтезу Сполуки 29a зі Сполуки 1o, замінивши сполуку 1o на Сполуку 35.

Сполука 43



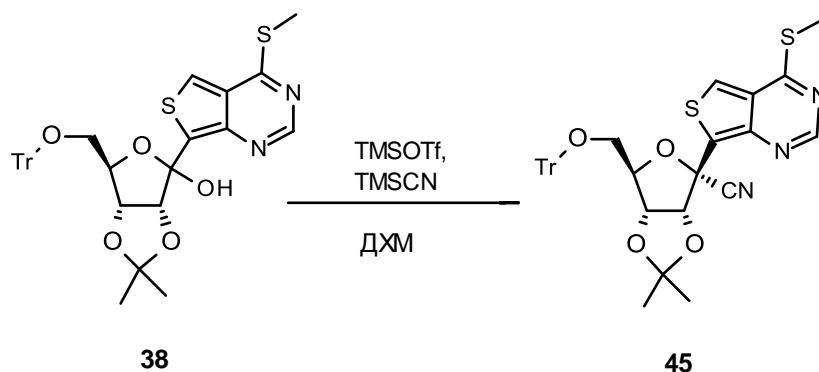
Сполуку 43 можна одержати аналогічно Сполуці 32b, замінивши сполуку 31b на Сполуку 36 в реакції. Як альтернативу, можна застосовувати спосіб синтезу Сполуки 29a зі Сполуки 1o, замінивши сполуку 1o на Сполуку 36.

Сполука 44

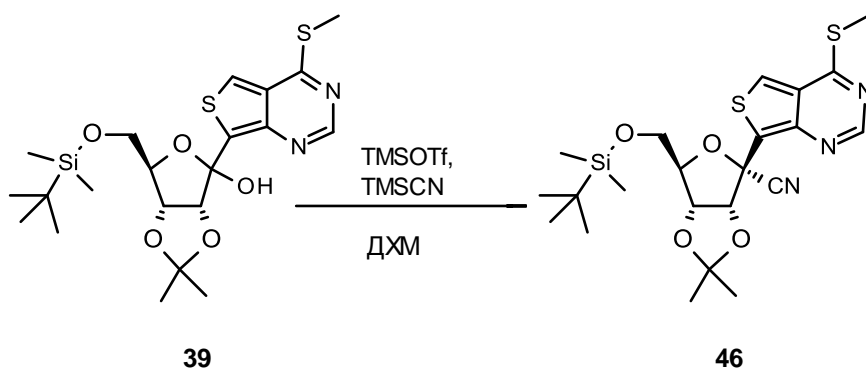


Сполуку 44 можна одержати аналогічно Сполуці 32b, замінивши сполуку 31b на Сполуку 37 в реакції. Як альтернативу, можна застосовувати спосіб синтезу Сполуки 29a зі Сполуки 1o, замінивши сполуку 1o на Сполуку 37.

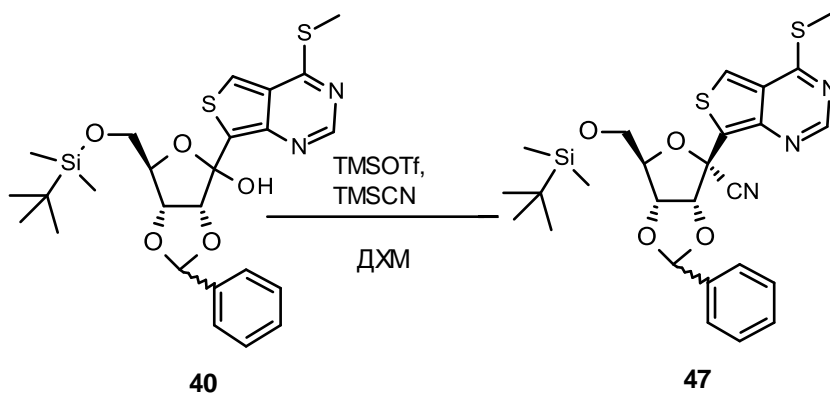
Сполука 45



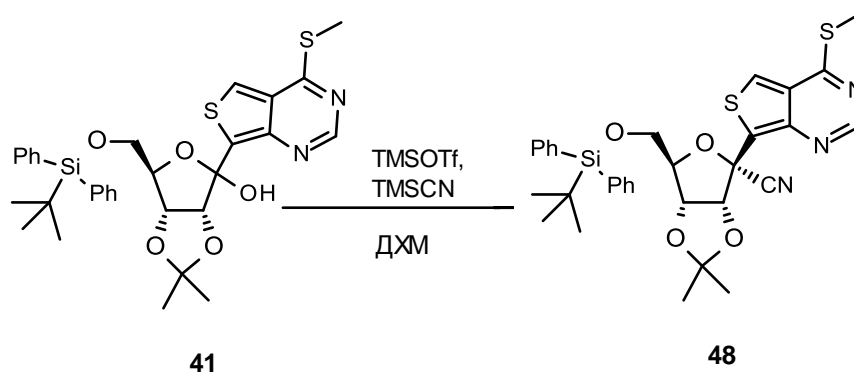
Сполуку 45 можна одержати аналогічно Сполуці 32b, замінивши сполуку 31b на Сполуку 38 в реакції. Як альтернативу можна застосовувати спосіб синтезу Сполуки 29a зі Сполуки 1o, замінивши сполуку 1o на Сполуку 38.
Сполука 46



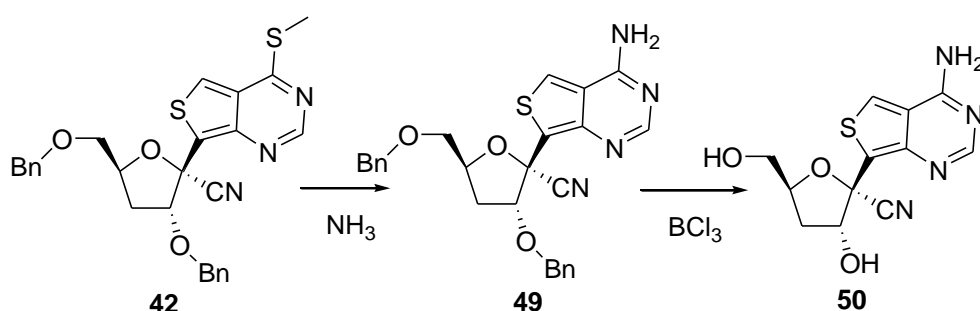
Сполуку 46 можна одержати аналогічно Сполуці 32b, замінивши сполуку 31b на Сполуку 39 в реакції. Як альтернативу, можна застосовувати спосіб синтезу Сполуки 29a зі Сполуки 1o, замінивши сполуку 1o на Сполуку 39.
Сполука 47



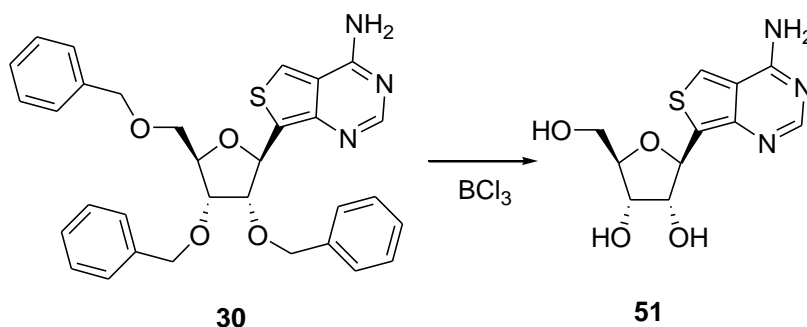
Сполуку 47 можна одержати аналогічно Сполуці 32b, замінивши сполуку 31b на Сполуку 40 в реакції. Як альтернативу можна застосовувати спосіб синтезу Сполуки 29a зі Сполуки 1o, замінивши сполуку 1o на Сполуку 40.
Сполука 48



- Сполуку 48 можна одержати аналогічно Сполуці 32b, замінивши сполуку 31b на Сполуку 41 в реакції. Як альтернативу, можна застосовувати спосіб синтезу Сполуки 29a зі Сполуки 1o, замінивши сполуку 1o на Сполуку 41.
- Сполука 50



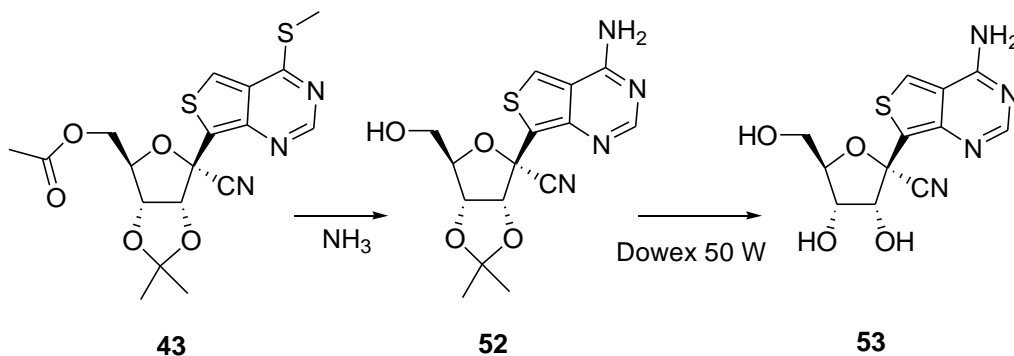
- Суміш сполуки 42 (приблизно 0,15 ммоль) та аміаку в реакторі типу "бомба" (bomb reactor) перемішували при приблизно 40 °C впродовж приблизно від 4 до 16 годин. Після видалення аміаку залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням сполуки 49.
- Розчин сполуки 49 (приблизно 0,315 ммоль) в дихлорметані (приблизно 6 мл) охолоджували до приблизно -78 °C та додавали 1,0M розчин BCl₃ в дихлорметані (приблизно 4 мл). Суміш перемішували впродовж приблизно від 1 години до 24 годин при зазначеній температурі. Додавали суміш піридину та метанолу (приблизно 1:2, приблизно 9 мл) для гашення реакції. Одержану суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та концентрували. Залишок суспендували в 27 % розчині гідроксиду амонію (приблизно 30 мл) та концентрували. Останній процес можна повторювати декілька разів. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням Сполуки 50.
- Сполука 51



- Розчин сполуки 30 (приблизно 0,315 ммоль) в дихлорметані (приблизно 6 мл) охолоджували до приблизно -78 °C та додавали 1,0M розчин BCl₃ в дихлорметані (приблизно 4 мл). Суміш перемішували впродовж приблизно від 1 години до 24 годин при зазначеній температурі. Додавали суміш піридину та метанолу (приблизно 1:2, приблизно 9 мл) для гашення реакції. Одержану суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та концентрували. Залишок суспендували в 27 % розчині гідроксиду амонію (приблизно 30 мл) та концентрували. Останній

процес можна повторювати декілька разів. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням Сполуки 51.

Сполука 53



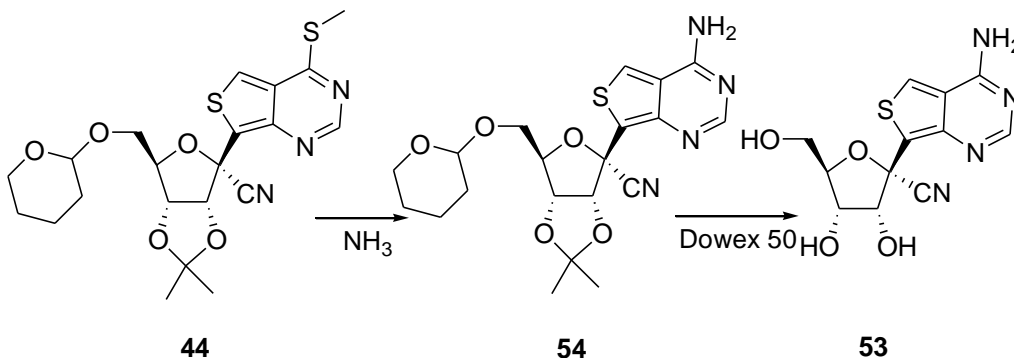
5

Суміш сполуки 43 (приблизно 0,15 ммоль) та аміаку в реакторі типу "бомба" (bomb reactor) перемішували при приблизно 40 °С впродовж приблизно від 4 до 16 годин. Після видалення аміаку залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням сполуки 52.

Суміш сполуки 52 (приблизно 0,1 ммоль) та H₂O (приблизно 1 мл) обробляли Dowex 50 W (H⁺ форма, приблизно 0,21 г, приблизно 10 екв.) та суміш перемішували при приблизно 25-80 °С впродовж приблизно від 30 хвилин до 24 годин. Реакційну суміш фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням Сполуки 53.

Альтернативний синтез Сполуки 53

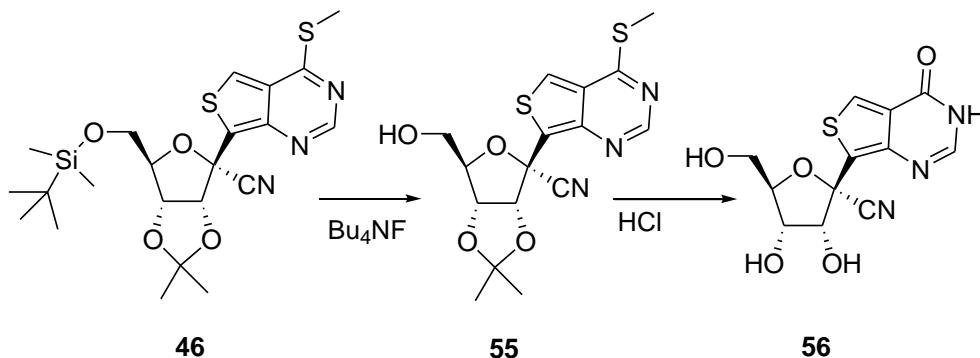
15



Сполуку 54 одержували аналогічно Сполуці 52, використовуючи як вихідну речовину сполуку 44. Розчин сполуки 54 обробляли Dowex 50 W (H⁺ форма) аналогічно способу конверсії сполуки 52 у сполуку 53 з одержанням Сполуки 53.

20

Сполука 56



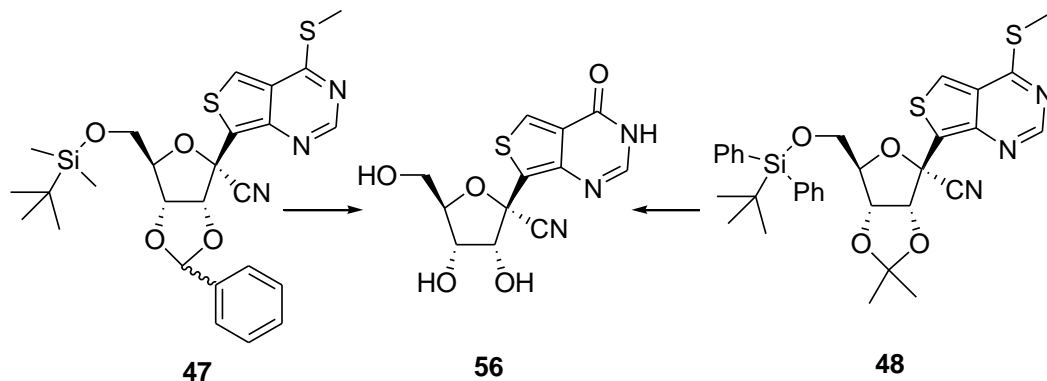
25

До розчину сполуки 46 (приблизно 0,39 ммоль) в ТГФ (приблизно 3 мл) додавали розчин фториду тетрабутиламонію (1М розчин, приблизно 0,39 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж приблизно від 30 хвилин до 24 годин. Розчин концентрували та Сполука 55 виділяли за допомогою хроматографії.

Суміш сполуки 55 (приблизно 0,1 ммоль) та водного метанолу (приблизно 1 мл) обробляли приблизно 0,1-1Н водним розчином HCl (приблизно 5 мл) та суміш перемішували при приблизно 25-80 °С впродовж приблизно від 30 хвилин до 24 годин. Реакційну суміш фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням Сполуки 56.

5

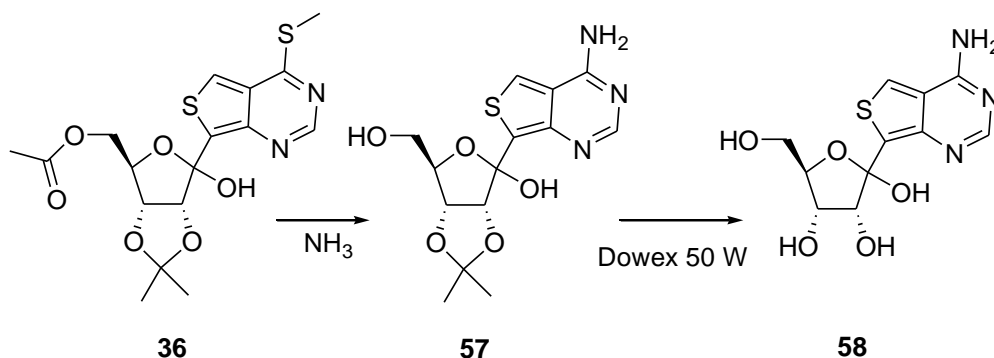
Альтернативний синтез Сполуки 56



10

Сполуки 47 та 48 можна перетворювати у сполуку 56, застосовуючи умови реакції, аналогічні умовам, описаним для перетворення сполуки 46 у сполуку 56.

Сполука 58



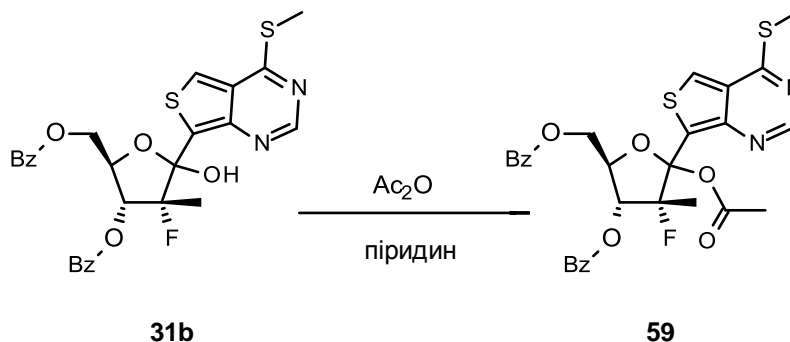
15

Суміш сполуки 36 (приблизно 0,15 ммоль) та аміаку в реакторі типу "бомба" (bomb reactor) перемішували при приблизно 40 °С впродовж приблизно від 4 до 16 годин. Після видалення аміаку залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням сполуки 57.

20

Суміш сполуки 57 (приблизно 0,1 ммоль) та H₂O (приблизно 1 мл) обробляли Dowex 50 W (H⁺ форма, приблизно 0,21 г, приблизно 10 екв.) та суміш перемішували при приблизно 25-80 °С впродовж приблизно від 30 хвилин до 24 годин. Реакційну суміш фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням Сполуки 58.

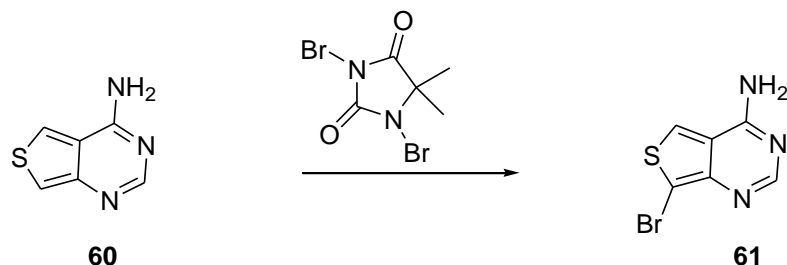
Сполука 59



25

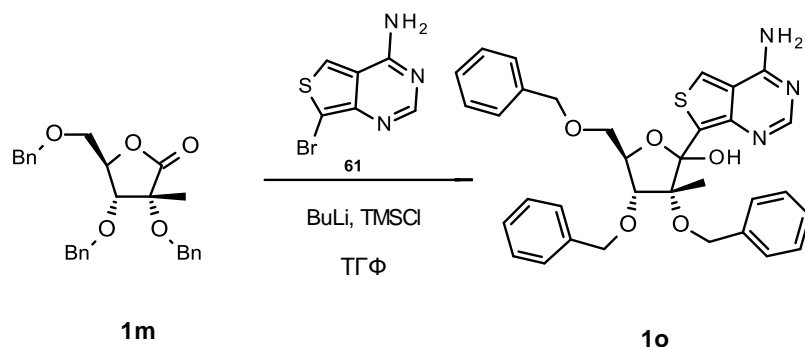
Розчин сполуки 31b (приблизно 0,51 ммоль) в піридині (приблизно 1,5 мл) обробляли ангідридом оцтової кислоти (приблизно 3,08 ммоль) та перемішували при приблизно 25-120 °C впродовж приблизно від 1 години до 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури додавали етилацетат та воду. Органічний шар промивали розведеною HCl, потім насиченим розчином хлориду амонію, сушили сульфатом магнію та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням двох стереоізомерів Сполуки 59.

Сполука 61



Сполуку 61 можна одержати аналогічно Сполучі 28, замінивши сполуку 27 на Сполуку 60 (одержана відповідно до J. Heterocyclic Chem., 1993, 30, 509) в реакції.

Альтернативні способи синтезу Сполуки 1o



Альтернативний спосіб 1

В суху продукту аргонем круглодонну колбу (100 мл) додавали Сполуку 61 (приблизно 1,10 ммоль) та безводний ТГФ (приблизно 1,5 мл). Потім додавали TMSCl (276 мкл, приблизно 2,2 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж приблизно від 1 до 24 годин. Колбу поміщали на баню сухий лід/ацетон (~ -78 °C) та по краплях додавали BuLi (приблизно 4,0 ммоль, 1,6M розчин в гексані). Через 30 хвилин – 2 години розчин сполуки 1m (приблизно 1,0 ммоль) в ТГФ охолоджували до 0 °C та потім по краплях додавали в реакційну колбу. Після приблизно 30 хвилин – 2 години перемішування при приблизно -78 °C колбу нагрівали до приблизно 0 °C та додавали насичений розчин NH₄Cl (приблизно 5 мл) для гашення реакції. Органічні речовини екстрагували в EtOAc (3 × 10 мл) та об'єднані органічні шари сушили. Розчинник видаляли при зниженому тиску та неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії з одержанням сполуки 1o.

Альтернативний спосіб 2

В суху продукту аргонем круглодонну колбу додавали Сполуку 61 (приблизно 45 ммоль) та безводний ТГФ (приблизно 60 мл). Потім додавали TMSCl (приблизно 99 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж приблизно від 1 до 24 годин. Колбу поміщали на баню сухий лід/ацетон (~ -78 °C) та по краплях додавали BuLi (приблизно 158 ммоль, 1,6M розчин в гексані). Через приблизно 30 хвилин – 2 години реакційну суміш додавали до розчину сполуки 1m (приблизно 30 ммоль) в ТГФ при приблизно -78 °C через канюлю. Після приблизно 30 хвилин – 2 годин перемішування при приблизно -78 °C колбу нагрівали до приблизно 0 °C. Додавали насичений розчин NH₄Cl (приблизно 150 мл) для гашення реакції. Органічні речовини екстрагували в EtOAc (3 × 100 мл) та об'єднані органічні шари сушили. Розчинник видаляли при зниженому тиску та неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії з одержанням сполуки 1o.

Альтернативний спосіб 3

До суспензії Сполуки 61 (приблизно 10 ммоль) в приблизно 0,5М розчині LiCl в безводному ТГФ (приблизно 20 мл) додавали TMSCl (приблизно 20 ммоль) та реакційну суміш перемішували при приблизно кімнатній температурі впродовж приблизно від 1 до 24 годин. Після охолодження до приблизно -20 °C по краплях при перемішуванні додавали 3,0М розчин хлориду метилмагнію в діетиловому ефірі (приблизно 6,67 мл). Потім суміш залишали нагріватися до кімнатної температури впродовж приблизно від 30 хвилин до 4 годин. Після повторного охолодження до -20 °C частинами додавали Turbo Grignard (1,3М розчин в ТГФ) до по суті повного обміну магній-бром (приблизно 15,5 мл впродовж приблизно від 30 хвилин до 4 годин). Потім додавали розчин сполуки 1m (приблизно 12 ммоль). Одержану суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Реакцію гасили метанолом та виділяли сполуку 1o згідно із представленим вище описом.

Альтернативний спосіб 4

До суспензії Сполуки 61 (приблизно 2,35 ммоль) в ТГФ (приблизно 6,5 мл) при приблизно -78 °C додавали BuLi (1,6М розчин в гексані, приблизно 1,6 мл). Через приблизно 30 хвилин – 2 години додавали розчин 1,2-біс-[(хлордиметил)силаніл]етану (приблизно 2,4 ммоль) в ТГФ (приблизно 1,2 мл). Через приблизно 30 хвилин – 2 години додавали BuLi (приблизно 1,6 мл). Через приблизно 30 хвилин – 2 години додатково додавали BuLi (приблизно 1,5 мл). Потім через приблизно 30 хвилин – 2 години по краплях додавали розчин сполуки 1m (приблизно 1,64 ммоль) в ТГФ (приблизно 2 мл). Одержану суміш перемішували при приблизно -78 °C впродовж приблизно від 30 хвилин до 2 годин в атмосфері аргону. По краплях додавали оцтову кислоту (приблизно 0,7 мл) для гашення реакції, потім додавали насичений хлориде амонію. Суміш екстрагували в етилацетаті та органічний екстракт концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії з одержанням сполуки 1o.

Противірусна активність

Інший аспект даного винаходу відноситься до способів інгібування вірусних інфекцій, що включає стадію обробки зразку або суб'єкта, у яких передбачають необхідність зазначеного інгібування, композицією відповідно до даного винаходу.

У межах даного винаходу зразки, у яких припускають наявність вірусу, включають природні або створені людиною матеріали, такі як живі організми; тканинні або клітинні культури; біологічні зразки, такі як зразки біологічних матеріалів (кров, сироватка, сеча, спинномозкова рідина, сльози, мокротиння, слина, зразки тканин тощо); лабораторні зразки; зразки їжі, води або повітря; зразки біопродуктів, такі як клітинні екстракти, зокрема рекомбінантні клітини, що беруть участь у синтезі цільового глікопротеїну тощо, як правило, у зразках припускають наявність організму, який викликає вірусну інфекцію, часто, патогенного організму, наприклад, пухлинного вірусу. Зразки можна утримувати у будь-якому середовищі, включаючи воду та суміші органічний розчинник/вода. Зразки включають живі організми, такі як люди, та створені людиною матеріали, такі як клітинні культури.

При необхідності противірусну активність сполуки відповідно до даного винаходу після застосування композиції можна визначати за допомогою будь-яких способів, включаючи прямі та непрямі способи детектування зазначеної активності. Також описані кількісні, якісні та напівкількісні способи визначення зазначеної активності. Як правило, застосовують один із способів дослідження, описаних вище, проте, також можна застосовувати будь-який інший спосіб, включаючи спостереження фізіологічних властивостей живого організму.

Противірусну активність сполуки відповідно до даного винаходу можна вимірювати із застосуванням відомих стандартних способів дослідження. Наприклад, противірусну активність сполуки можна вимірювати із застосуванням наступних загальних способів.

Клітинне дослідження імунодетектування флавівірусу

Клітини ВНК21 або A549 обробляли трипсином, підраховували та розбавляли до 2×10^5 клітин/мл у середовищі Hams F-12 (клітини A549) або в середовищі RPMI-1640 (клітини ВНК21), що містить 2 % ембріональної бичачої сироватки (ЕБС) та 1 % суміші пеніцилін/стрептоміцин. Дозували 2×10^4 клітин на лунку в чисті 96-лункові планшети для тканинних культур та поміщали при 37 °C, 5 % CO₂, на ніч. Наступного дня клітини інфікували вірусами із множинністю зараження (МЗ), рівною 0,3, у присутності змінюваних концентрацій досліджуваних сполук, впродовж 1 години при 37 °C та 5 % CO₂ впродовж 48 годин. Клітини промивали один раз фосфатно-сольовим буферним розчином (ФБР) та фіксували охолодженням метанолом впродовж 10 хвилин. Після дворазового промивання ФБР фіксовані клітини блокували ФБР, що містить 1 % ЕБС та 0,05 % Tween-20 впродовж 1 години при кімнатній температурі. Потім впродовж 3 годин додавали основний розчин з антитілами (4G2) у концентрації, рівній від 1:20 до 1:100 у ФБР, що містить 1 % ЕБС та 0,05 % Tween-20. Потім клітини промивали три рази ФБР, потім інкубували впродовж однієї години з антимишачим IgG (Sigma, розведення 1:2000),

пов'язаним з пероксидазою хрину (HRP). Після триразового промивання ФБР у кожен лунку впродовж двох хвилин додавали 50 мікролітрів субстратного розчину 3,3',5,5'-тетраметилбензидину (TMB) (Sigma). Реакцію зупиняли шляхом додавання 0,5М сірчаної кислоти. Планшети читали при довжині поглинання, рівній 450 нм, для кількісного визначення вірусного навантаження. Після вимірювання клітини промивали три рази ФБР, потім інкубували з йодидом проридію впродовж 5 хвилин. Планшети зчитували на зчитувальному обладнанні Tecan Safire™ (збудження 537 нм, випромінювання 617 нм) для кількісного визначення числа клітин. Дозозалежні криві побудовані на підставі залежності середнього значення поглинання від логарифма концентрації досліджуваних сполук. Значення EC₅₀ обчислювали за допомогою нелінійного регресійного аналізу. Можна застосовувати позитивний контроль, наприклад, N-нонілдеоксипіримідин.

Клітинне дослідження цитопатичного ефекту флавівірусу

Для дослідження вірусу Західного Нілу або вірусу японського енцефаліту клітини BHK21 трипсинізували та розводили до концентрації 4×10^5 клітин/мл у середовищі RPMI-1640, що містить 2 % ЕБС та 1 % суміші пеніцилін/стрептоміцин. Для дослідження вірусу денге клітини Huh7 трипсинізували та розводили до концентрації 4×10^5 клітин/мл у середовищі DMEM, що містить 5 % ЕБС та 1 % суміші пеніцилін/стрептоміцин. Дозували 50 мікролітрів клітинної суспензії (2×10^4 клітин) на лунку в 96-лункові полімерні РІТ планшети з оптичним дном (Nunc). Клітини вирощували впродовж ночі у поживному середовищі при 37 °C, 5 % CO₂, потім інфікували вірусом Західного Нілу (наприклад, штамом B956) або вірусом японського енцефаліту (наприклад, штамом Накаюма) при M3 = 0,3, або вірусом денге (наприклад, штамом DEN-2 NGC) при M3 = 1, у присутності досліджуваних сполук у різних концентраціях. Планшети, що містять вірус та сполуки, додатково інкубували при 37 °C, 5 % CO₂ впродовж 72 годин. Після завершення інкубування в кожен лунку додавали 100 мікролітрів реагенту CellTiter-Glo™. Вміст лунок змішували впродовж 2 хвилин на орбітальному струшувачі для індукування клітинного лізису. Планшети інкубували при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин для стабілізації сигналу люмінесценції. Читання люмінесценції проводили із застосуванням обладнання для читання планшетів. Можна застосовувати позитивний контроль, наприклад, N-нонілдеоксипіримідин.

Противірусна активність проти інфекції денге в моделі на мишах

Сполуки досліджували *in vivo* на моделі вірусної інфекції денге у мишей (Шуль із співавторами (Schul et al.) J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74). Мишей AG129 віком від шести до десяти тижнів (B&K Universal Ltd, Hill, UK) поміщали в індивідуальні вентильовані клітки. Мишам інтраперитонеально вводили 0,4 мл суспензії штаму TSV01 вірусу денге 2 типу. Зразки крові відбирали за допомогою ретроорбітальної пункції під ізофлурановою анестезією. Зразки крові збирали в туби, що містять цитрат натрію до досягнення кінцевої концентрації, рівної 0,4 %, та відразу центрифугували впродовж 3 хвилин при 6000g для одержання плазми. Плазму (20 мікролітрів) розбавляли в 780 мікролітрах середовища RPMI-1640 та швидко заморожували в рідкому азоті для дослідження бляшкоутворення. Плазму, що залишилася, зберігали для визначення вмісту цитокіну та білку NS1. У мишей впродовж декількох днів розвивалася віремія денге, пік припадав на 3-й день після введення інфекції.

Для дослідження противірусної активності сполуку відповідно до даного винаходу розчиняли в рідкому носії, наприклад, в 10 % етанолу, 30 % ПЕГ 300 та 60 % D5W (5 % розчин декстрази у воді); або 6N HCl (1,5 екв.):1N NaOH (рН доведено до 3,5): 100 мМ цитратний буфер, рН 3,5 (0,9 % об./ об.: 2,5 % об./ об.: 96,6 % об./ об.). Тридцять шість мишей AG129 у віці 6- 10 тижнів розділяли на шість груп по шість мишей у кожній. Усіх мишей інфікували вірусом денге, як описано вище (день 0). Групі 1 перорально примусово вводили 200 мл/мишу 0,2 мг/кг сполуки відповідно до даного винаходу двічі в день (перший раз рано ранком, другий раз наприкінці дня) послідовно впродовж трьох днів, починаючи із дня 0 (перша доза безпосередньо перед введенням інфекції денге). Групам 2, 3 або 4 вводили дози аналогічно в концентраціях 1 мг/кг, 5 мг/кг та 25 мг/кг сполуки, відповідно. Можна застосовувати позитивний контроль, наприклад, (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(2-аміно-6-гідроксипурин-9-іл)-5-гідроксиметил-3-метилтетрагідрофуран-3,4-діол, який примусово вводять перорально в концентрації 200 мікролітрів/мишу аналогічно представленим раніше групам. Додаткову групу лікували тільки рідким носієм.

На 3 день після введення інфекції в мишей шляхом ретроорбітальної пункції під ізофлурановою анестезією брали зразки крові об'ємом приблизно 100 мл (запобігали коагуляції із застосуванням цитрату натрію). Плазму кожного зразку крові одержували в результаті центрифугування та швидко заморожували в рідкому азоті для дослідження бляшкоутворення. Зразки зібраної плазми аналізували шляхом дослідження бляшкоутворення, описаного Шулем із співавторами (Schul et al.). Цитокіни також аналізували згідно з описом Шуля. Вміст NS1 білків

аналізували із застосуванням набору Platelia™ (Biorad Laboratories). Протівірусна дія відбивалася в зниженні вмісту цитокіну та/або NS1 білку.

Як правило, приблизно 100-разове, більш конкретно 60-разове, найбільш конкретно 30-разове зниження віремії досягали, застосовуючи 5- 50 мг/кг дозування сполук відповідно до даного винаходу.

Визначення IC₅₀ ВГС

Протокол дослідження: У даному дослідженні застосовували дикий тип або S282T (Мільяччо зі співавторами (Migliaccio, et al), J. Biol. Chem. 2003, 49164-49170; Клумпп із співавторами (Klumpp, et al.), J. Biol. Chem. 2006, 3793-3799) мутантної полімерази. Дослідження NS5b полімерази проводили шляхом додавання 28 мкл суміші полімерази (кінцева концентрація: 50 мМ, Tris-HCl при pH 7,5, 10 мМ KCl, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 10 мМ EDTA, 4 нг/мкл матричної РНК та 75 нМ Δ21 NS5b полімерази ВГС) у досліджувані планшети, а потім 4 мкл розчину сполуки. Полімеразу та сполуку попередньо інкубували при 35 °C впродовж 10 хвилин перед додаванням 8 мкл суміші нуклеотидного субстрату (33P-α-мічений нуклеотид порівняння при K_M та 0,5 мМ решта три нуклеотиди). Досліджувані планшети закривали та інкубували при 35 °C впродовж 90 хвилин. Потім реакційні суміші фільтрували через 96-лункові фільтрувальні планшети DEAE-81 у вакуумі. Фільтрувальні планшети потім промивали у вакуумі декількома об'ємами 0,125M NaHPO₄, водою та етанолом для видалення непрореагованої мітки. Потім планшети читали на TopCount для визначення рівня синтезу продукту у порівнянні з фоновим контрольним зразком. Значення IC₅₀ визначали за допомогою апроксимуючої програми Prism.

Переважно, сполуки, описані в даній заявці, інгібували NS5b полімеразу зі значенням IC₅₀, що становить менше 1000 μM, більш переважно, менше 100 μM та найбільш переважно, менше 10 μM. Типові приклади активності сполук відповідно до даного винаходу представлені далі в Таблиці 30.

Таблиця 30

Типові значення IC₅₀ для прикладів даного винаходу.

№ сполуки	IC ₅₀ , μM
4	0,37
63	0,27

Визначення EC₅₀ ВГС

Клітини з репліконами поміщали в 96-лункові планшети із щільністю 8 × 10³ клітин на лунку у 100 мкл поживного середовища, за винятком Geneticin. Сполуку серійно розводили в 100 % ДМСО, потім додавали в клітини в розведенні 1:200 з досягненням кінцевої концентрації, рівної 0,5 % у ДМСО та загального об'єму, рівного 200 мкл. Планшети інкубували при 37 °C впродовж 3 днів, після чого поживне середовище видаляли та клітини лізували в лізисному буфері, наданому в системі дослідження люцифери Promega. Згідно з інструкцією виробника до лізованих клітин додавали 100 мкл субстрату люцифери та активність люцифери вимірювали за допомогою люмінометра TopCount. Переважно, сполуки, описані в даній заявці, мали значення EC₅₀, менше 1000 μM, більш переважно, менше 100 μM, найбільш переважно, менше 10 μM. Типові приклади активності сполук відповідно до даного винаходу представлені далі в Таблиці 31.

Таблиця 31

Типові значення EC₅₀ для прикладів даного винаходу.

№ сполуки	EC ₅₀ , μM
1	90
2	6.1
62	24
64	2,9

Цитотоксичність сполуки відповідно до даного винаходу можна визначати за допомогою наступного загального способу.

Дослідження цитотоксичності клітинної культури (визначення CC50):

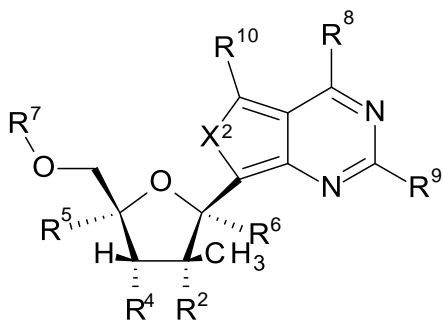
Дослідження основане на оцінці цитотоксичного ефекту досліджуваних сполук із застосуванням метаболічного субстрату.

Протокол дослідження визначення CC50:

- 5 1. Витримували клітини MT-2 у середовищі RPMI-1640, що містить 5 % ембріональної сироватки великої рогатої худоби та антибіотики.
2. Дозували клітини в 96-лунковий планшет (20000 клітин в 100 мкл середовища на лунку) та додавали досліджувану сполуку в різних концентраціях у три повторах (100 мкл/лунку), включаючи необроблений контрольний дослід.
- 10 3. Інкубували клітини впродовж 5 днів при 37 °С.
4. Одержували розчин ХТТ (6 мл на досліджуваний планшет) у темряві в концентрації 2 мг/мл у фосфатнобуферному сольовому розчині, рН 7,4. Нагрівали розчин на водній бані при 55 °С впродовж 5 хвилин. Додавали 50 мкл метасульфату N-метилфеназонію (5 мкг/мл) на 6 мл розчину ХТТ.
- 15 5. Видаляли 100 мкл середовища з кожної лунки досліджуваного планшета та додавали 100 мкл розчину субстрату ХТТ на лунку. Інкубували при 37 °С впродовж від 45 до 60 хвилин в інкубаторі з CO₂.
6. Додавали 20 мкл 2 % Triton X-100 на лунку для припинення метаболічного перетворення ХТТ.
- 20 7. Вимірювали поглинання при 450 нм, віднімаючи фон при 650 нм.
8. Визначали поглинання (у відсотках) щодо необробленого контрольного досліді та обчислювали значення CC50, як значення концентрації лікарського засобу, що приводить до 50 % пригнічення росту клітин, припускаючи, що поглинання пропорційно зв'язане з ростом клітин.
- 25 Усі публікації, патенти та патентні документи, представлені вище, включені шляхом посилань таким чином, що кожен з їх включений у даний опис шляхом посилання.
- Винахід описаний з посиланнями на різні конкретні та кращі варіанти реалізації та способи. Тим не менше, спеціалісти в даній галузі техніки розуміють, що можна проводити множину змін та модифікацій у межах даного винаходу.

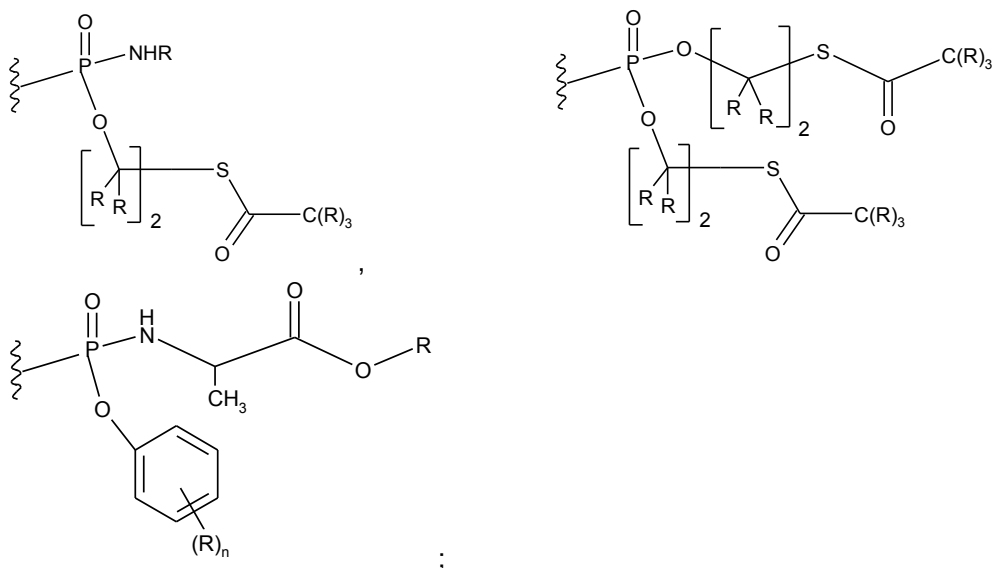
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули III



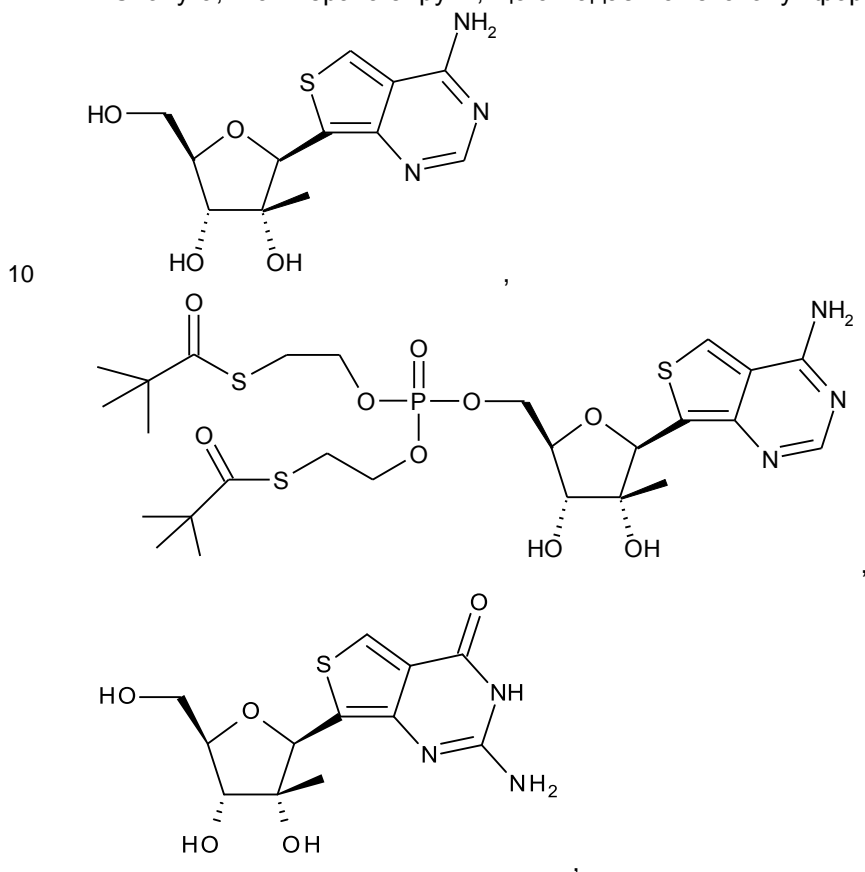
Формула III

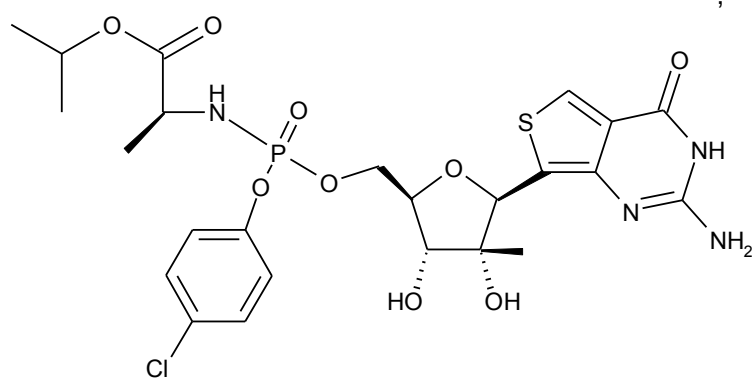
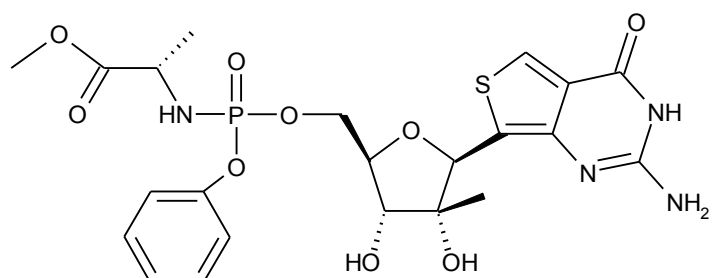
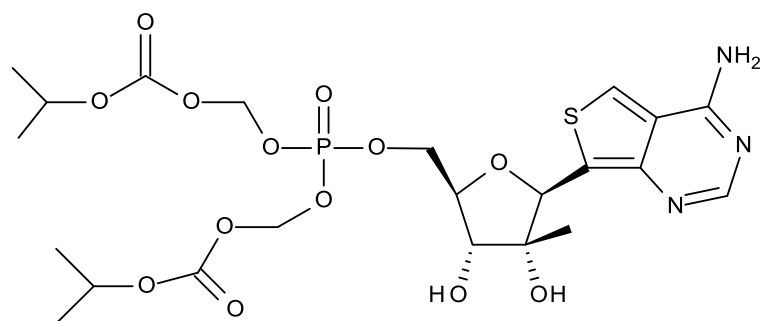
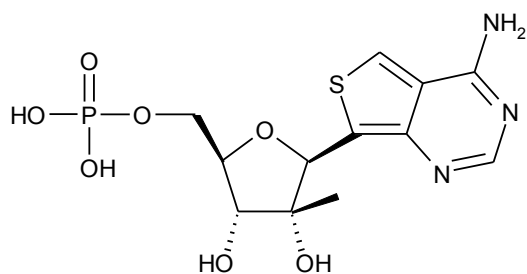
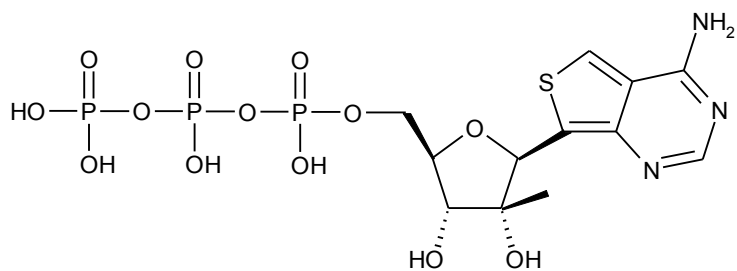
- 35 або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір;
у якій:
R² являє собою OH;
R⁴ являє собою OH;
R⁵ являє собою H;
40 R⁶ являє собою H;
R⁷ являє собою H або вибраний з групи, що включає:

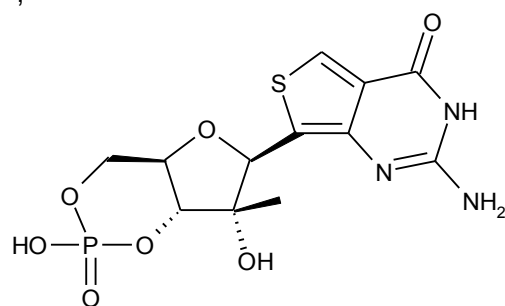
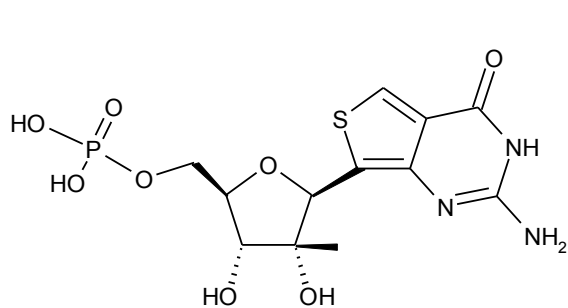
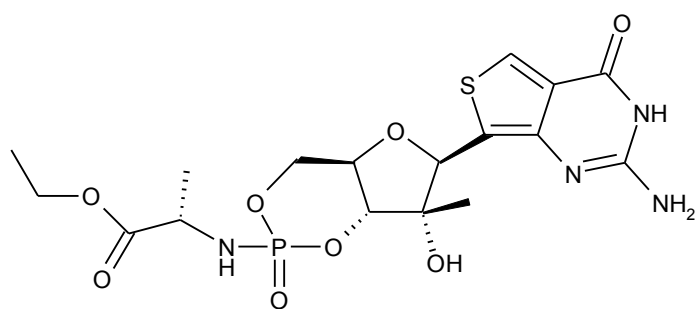
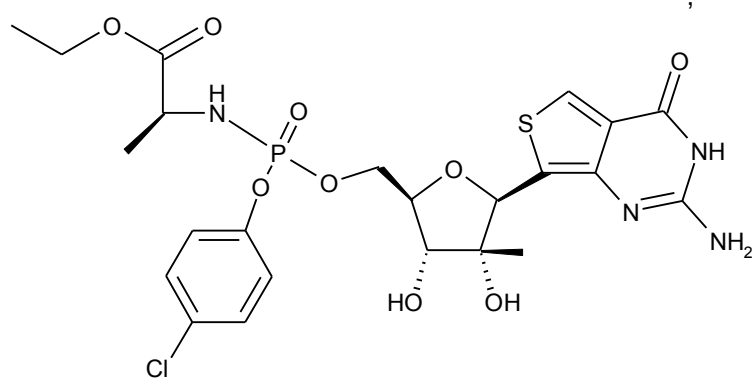
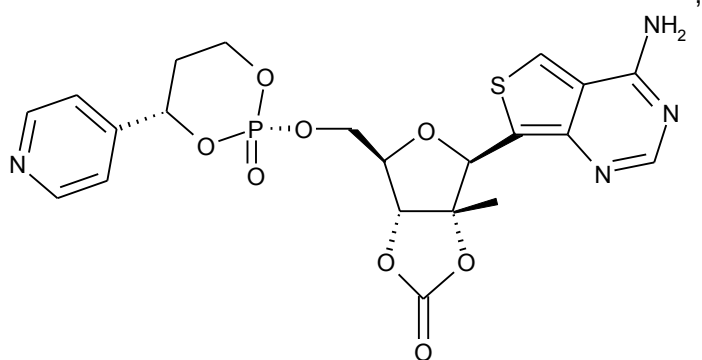
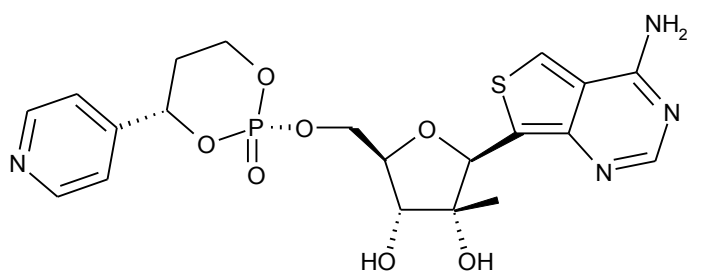


та

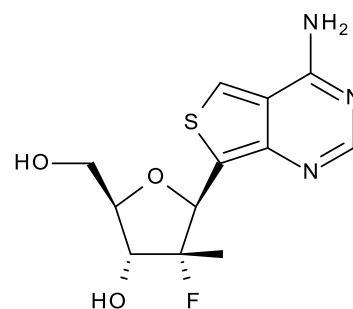
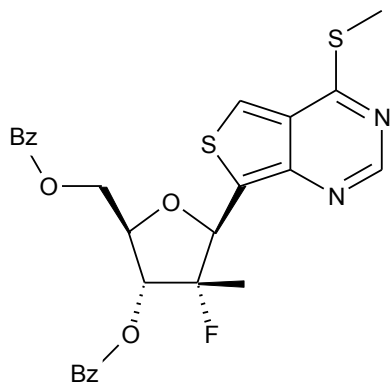
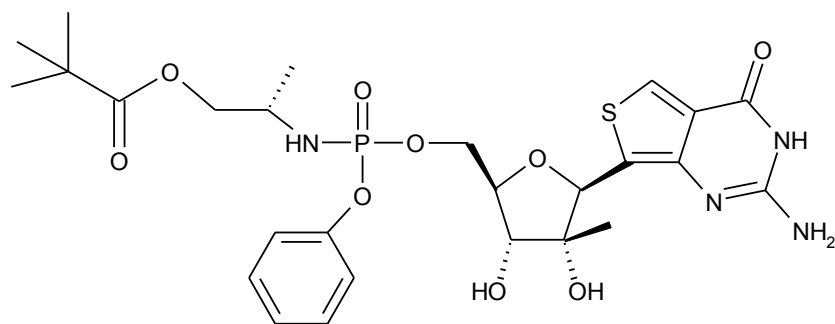
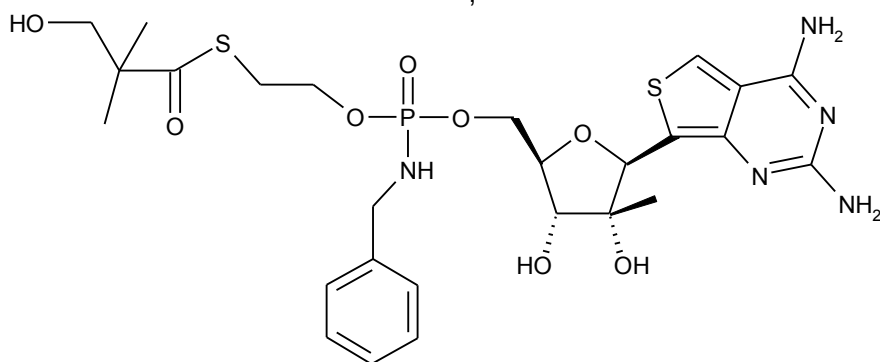
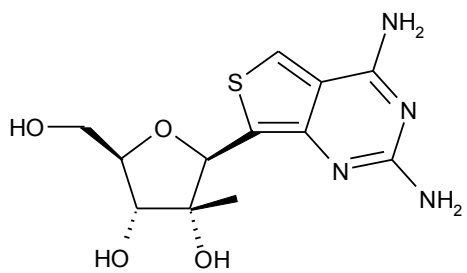
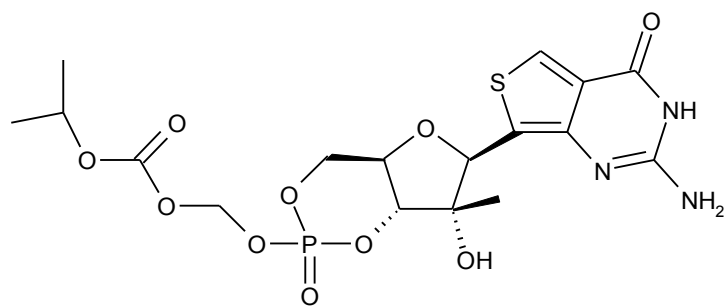
- кожен n незалежно дорівнює 0, 1 та 2;
 кожен R незалежно являє собою H або (C₁-C₈)алкіл;
 кожен X² являє собою S;
 R⁸ являє собою OH або NH₂;
 R⁹ являє собою NH₂ або, якщо R⁸ являє собою NH₂, R⁹ може являти собою H; та
 R¹⁰ являє собою H.
 2. Сполука, яка вибрана з групи, що складається зі сполук формул:



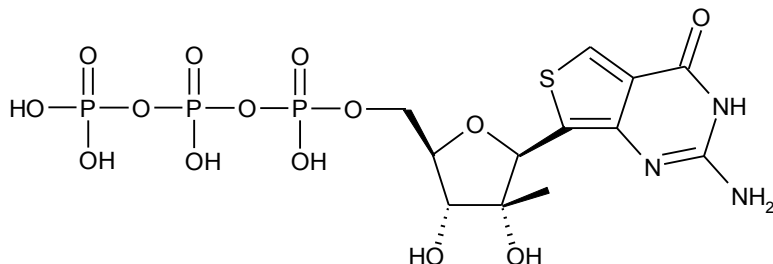
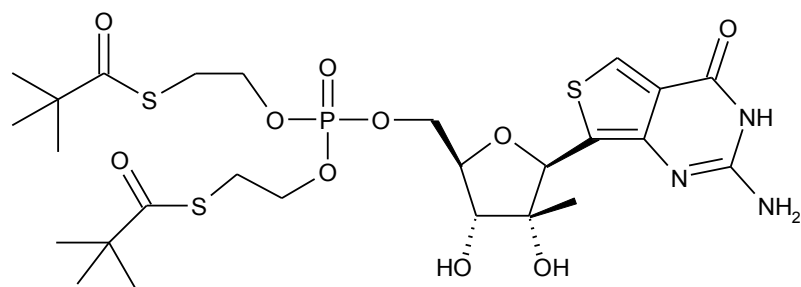




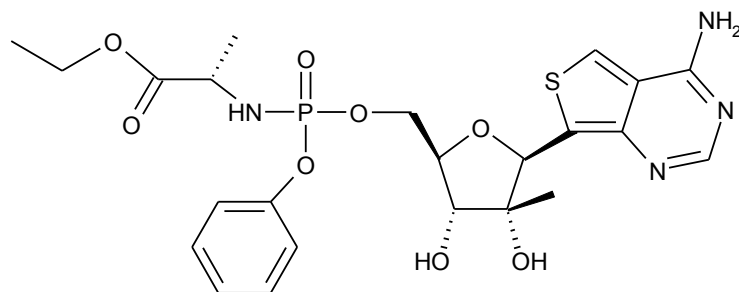
5



5



та



або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

3. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-2 та фармацевтично прийнятний носій.

4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка додатково містить щонайменше один додатковий терапевтичний агент.

5. Фармацевтична композиція за п. 4, що додатково містить щонайменше один додатковий терапевтичний агент, вибраний з групи, що складається з інтерферонів, рибавіріну або його аналогів, інгібіторів NS3-протеази ВГС, інгібіторів альфа-глюкозидази 1, гепатопротекторів, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів NS5B-полімерази ВГС, ненуклеозидних інгібіторів NS5B-полімерази ВГС, інгібіторів NS5A ВГС, агоністів TLR-7, інгібіторів циклофіліну, інгібіторів IRES ВГС, посилювачів фармакокінетики або інших лікарських засобів для лікування ВГС або їх сумішей.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-2 для застосування у способі лікування вірусної інфекції, викликаній вірусом Flaviviridae.

7. Сполука для застосування за п. 6, де вірус вибраний з групи, що складається з вірусу денге, вірусу жовтої лихоманки, вірусу Західного Нілу, вірусу японського енцефаліту, вірусу кліщового енцефаліту, вірусу Кунджин, вірусу енцефаліту долини Муррей, вірусу енцефаліту Сент-Луїс, вірусу омської геморагічної лихоманки, вірусу вірусної діареї великої рогатої худоби, вірусу Зика та вірусу гепатиту С.

8. Сполука для застосування за п. 7, де вірусна інфекція викликана вірусом гепатиту С.

9. Сполука для застосування за п. 7 або п. 8, щонайменше з одним додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з інтерферонів, рибавіріну або його аналогів, інгібіторів NS3-протеази ВГС, інгібіторів альфа-глюкозидази 1, гепатопротекторів, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів NS5B-полімерази ВГС, ненуклеозидних інгібіторів NS5B-полімерази ВГС, інгібіторів NS5A ВГС, агоністів TLR-7, інгібіторів циклофіліну, інгібіторів IRES ВГС, посилювачів фармакокінетики та інших лікарських засобів для лікування ВГС або їх сумішей.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601