



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106219** (13) **C2**

(51) МПК (2014.01)

C07D 475/00

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

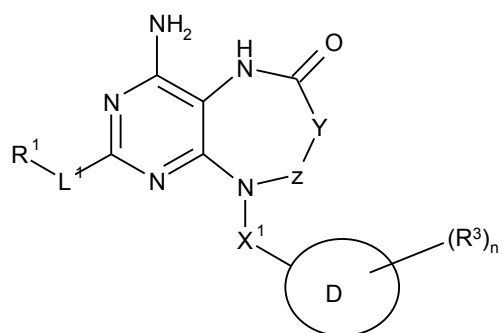
(21) Номер заявки:	а 2011 08585	(72) Винахідник(и):	Дізай Маной К. (US), Хелкомб Рендл Л. (US), Хрватін Пол (US), Хуї Хон Чунг (US), Мак Феддін Райан (US), Ротл Пол А. (US), Янг Хонг (CN/US)
(22) Дата подання заявки:	07.12.2009	(73) Власник(и):	ГІЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.08.2014	(74) Представник:	Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/121,061, 61/227,378, 61/224,386, 61/242,635, 61/170,404	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2009/022185, A2, 19.02.2009 EP 1 939 201, A1, 02.07.2008 WO 2006/117670, A1, 09.11.2006 WO 2008/101867, A1, 28.08.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	09.12.2008, 21.07.2009, 09.07.2009, 15.09.2009, 17.04.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.10.2011, Бюл.№ 19		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.08.2014, Бюл.№ 15		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2009/067002, 07.12.2009		

(54) МОДУЛЯТОРИ ТОЛЛ-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ

(57) Реферат:

Запропоновані модулятори TLR Формули II:

UA 106219 C2



, Формула II

фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук, композиції, що містять зазначені сполуки, та терапевтичні способи, які включають введення зазначених сполук.

Галузь техніки

Дана заявка в цілому відноситься до похідних птеридинону та піримідинодіазепінону та фармацевтичних композицій, які селективно модулюють толл-подібні рецептори (наприклад, TLR7), та до способів одержання та застосування зазначених сполук.

5 Рівень техніки

Вроджена імунна система забезпечує першу лінію захисту організму від вторгнення патогенних мікроорганізмів. У випадку вродженої імунної відповіді патоген, що вторгається, розпізнається кодуємим у зародковій лінії рецептором, активація якого запускає сигнальний каскад, що приводить до індукції експресії цитокіну. Рецептори вродженої імунної системи мають широку специфічність, розпізнаючи молекулярні структури, які є висококонсервативними для різних патогенів. Одне із сімейств зазначених рецепторів відоме як толл-подібні рецептори (TLR) завдяки їх гомологічності рецепторам, що вперше ідентифіковані та одержали назву у дрозофілі; зазначені рецептори присутні в клітинах, таких як макрофаги, дендритні клітини та клітини епітелію.

15 У ссавців існує щонайменше десять різних TLR. Для деяких із зазначених рецепторів були ідентифіковані ліганди та відповідні сигнальні каскади. Наприклад, TLR2 активується ліпопротеїнами бактерій (наприклад, *E. coli*), TLR3 активується дволанцюговою РНК, TLR4 активується ліпополісахаридами (тобто ЛПС або ендотоксинами) грамнегативних бактерій (наприклад, *Salmonella* та *E. coli* O157:H7), TLR5 активується флагеліном рухливих бактерій (наприклад, *Listeria*), TLR7 розпізнає та реагує на іміквімод, TLR9 активується неметильованими послідовностями CpG ДНК патогену. Стимуляція кожного із зазначених рецепторів приводить до активації транскрипційного фактору NK-κB та інших сигнальних молекул, які беруть участь у регуляції експресії генів цитокінів, включаючи гени, що кодують фактор некрозу пухлин альфа (TNF-α), інтерлейкін-1 (IL-1) та деякі хемокіни. Агоністи TLR7 являють собою імуностимулятори та викликають вироблення ендogenous інтерферону-α *in vivo*.

Існує ряд захворювань, порушень та станів, пов'язаних з TLR, для яких, як вважається, терапія із застосуванням агоністу TLR є перспективною, включаючи, але не обмежуючись ними, меланому, недрібноклітинну карциному легенів, печінковоклітинну карциному, базальноклітинну карциному, світлоклітинну карциному, мієлому, алергійні риніти, астму, хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), неспецифічний виразковий коліт, фіброз печінки та вірусні інфекції, такі як вірус гепатиту В (ВГВ), віруси *Flaviviridae*, вірус гепатиту С (ВГС), вірус папіломи людини (ВПЛ), респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ), важкий гострий респіраторний синдром (ВГРС), ВІЛ або грип.

Лікування вірусних інфекцій, що викликаються *Flaviviridae*, за допомогою агоністів TLR є особливо багатообіцяючим. Віруси сімейства *Flaviviridae* включають щонайменше три різні роди, включаючи пестивіруси, флавівіруси та гепацівіруси (Келішер зі співавторами (Calisher et al.), *J. Gen. Virol.*, 1993, 70, 37-43). Пестивіруси викликають багато захворювань у тварин, що відбиваються на економіці, такі як вірусна діарея великої рогатої худоби (BVDV), класична чума свиней (CSFV, чума свиней) та прикордонна хвороба овець (BDV), при цьому їх роль у захворюваннях людини охарактеризована меншою мірою (В. Меннінг зі співавторами (Moenning, V., et al.), *Adv. Vir. Res.* 1992, 48, 53-98). Флавівіруси відповідальні за серйозні захворювання у людей, такі як лихоманка денге та жовта лихоманка, а гепацівіруси викликають вірусні інфекції гепатиту С у людини. Інші значимі вірусні інфекції, викликувані вірусами сімейства *Flaviviridae*, включають лихоманку Західного Нілу (ЛЗН), вірус японського енцефаліту (ВЯЕ), вірус кліщового енцефаліту, вірус Кунджин, енцефаліт долини Муррея, енцефаліт Сент-Луї, вірус омської геморагічної лихоманки та вірус Зика. У цілому, інфекції, викликувані сімейством вірусів *Flaviviridae*, приводять до значної смертності, захворюваності та економічних втрат по усьому світу. Отже, існує необхідність у розробці ефективних способів лікування інфекцій, викликуваних вірусами *Flaviviridae*.

Вірус гепатиту С (ВГС) є головною причиною хронічних захворювань печінки по усьому світу (Н. Бойер зі співавторами (Boyer, N., et al.), *J. Hepatol.* 32:98-112, 2000), тому значна увага в дослідженнях, що проводяться в цей час, спрямована на боротьбу з вірусами, приділяється розробці поліпшених способів лікування хронічних інфекцій ВГС у людини (А.М. Ді Бесельє та Б.Р. Бейкон (Di Besceglie, A.M. and Bacon, B.R.), *Scientific American*, Oct.: 80-85 (1999); С.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 Баймока зі співавторами (Вумоск et al.) у *Antiviral Chemistry & Chemiotherapy*, 11:2; 79-95 (2000). У цей час для лікування хронічних інфекцій ВГС у людини застосовують головним чином дві противірусні сполуки: рибавірин, аналог нуклеозиду, та інтерферон-альфа (α) (ІФН). Рибавірин окремо не є ефективним для зниження рівнів вірусної

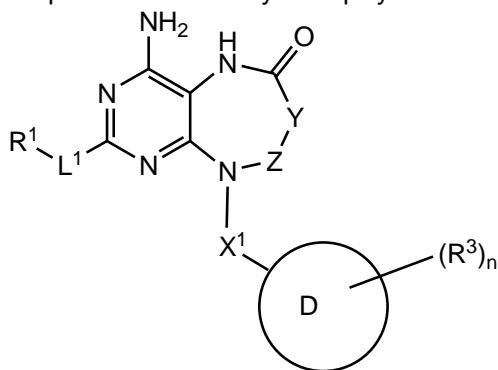
РНК, має значну токсичність та, як відомо, викликає анемію. Повідомлялося, що комбінація ІФН та рибавіріну є ефективною для лікування хронічного гепатиту С (Л.Дж. Скотт зі співавторами (Scott, L.J., et al.), *Drugs* 2002, 62, 507-556), але тривалий позитивний ефект спостерігали менше ніж у половини пацієнтів, що одержували зазначене лікування.

ВГС розпізнається за допомогою вроджених механізмів розпізнавання вірусів, які індукують швидку ІФН-відповідь (Дастин зі співавторами (Dustin et al.), *Annu. Rev. Immunol.* 2007, 25, 71-99). Імовірно, джерела ІФН являють собою, щонайменше, інфіковані гепатоцити та, зокрема, плазмацитоїдні дендритні клітини (ПДК), які забезпечують високу експресію рецепторів TLR7 та секретують більші кількості ІФН. Хорсманс зі співавторами (Horsmans, et al.) (*Hepatology*, 2005, 42, 724-731) показали, що лікування впродовж 7 днів агоністом TLR 7 ізаторибіном при введенні один раз на день знижує концентрацію вірусу у плазмі у пацієнтів, інфікованих ВГС. Лі зі співавторами (Lee, et al.) (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 1828-1833) показали, що стимуляція TLR7 може індукувати імунітет до ВГС як за рахунок ІФН-механізму, так і за рахунок не пов'язаних з ІФН механізмів. Зазначені дослідники також виявили, що TLR7 експресується як у нормальних, так і у інфікованих ВГС гепатоцитах. Представлені об'єднані результати підтверджують висновок про те, що стимуляція рецепторів TLR7, наприклад, за допомогою введення агоністу TLR7, являє собою перспективний механізм ефективного лікування природних інфекцій ВГС. З урахуванням існуючої потреби в більш ефективних способах лікування інфекцій, викликаних ВГС, необхідно розробити безпечні та терапевтично ефективні агоністи TLR7.

Структурно зв'язані птеридин-6,7-діони були запропоновані Бреаультом зі співавторами (Breault, et al) у *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2008, 18, 6100-6103. Структурно зв'язані пуринони були запропоновані у EP 1939201 A1, WO 2006/177670 A1 та WO 2008/101867 A1.

Короткий опис винаходу

Запропонована сполука Формули II:



Формула II

або її таутомери або фармацевтично прийнятна сіль, де:

Y-Z являє собою $-CR^4R^5-$, $-CR^4R^5-CR^4R^5-$, $-C(O)CR^4R^5-$, $-CR^4R^5C(O)-$, $-NR^8C(O)-$, $-C(O)NR^8-$, $-CR^4R^5S(O)_2-$ або $-CR^5=CR^5-$;

L¹ являє собою $-NR^8-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^8)C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$, $-N(R^8)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^8)-$ або ковалентний зв'язок;

R¹ являє собою алкіл, заміщений алкіл, галогеналкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл, арилалкіл, заміщений арилалкіл, гетероарилалкіл, заміщений гетероарилалкіл, карбоциклілгетероалкіл, заміщений карбоциклілгетероалкіл, гетероциклілгетероалкіл, заміщений гетероциклілгетероалкіл, арилгетероалкіл, заміщений арилгетероалкіл, гетероарилгетероалкіл або заміщений гетероарилгетероалкіл;

X¹ являє собою алкілен, заміщений алкілен, гетероалкілен, заміщений гетероалкілен, алкенілен, заміщений алкенілен, алкінілен, заміщений алкінілен, карбоциклілен, заміщений карбоциклілен, гетероциклілен, заміщений гетероциклілен, $-NR^8-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $S(O)_2$ або зв'язок;

D являє собою карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл, причому зазначений карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл заміщені одним або двома $-L^2-NR^6R^7$; або

D являє собою гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероарил або заміщений гетероарил, причому зазначений гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероарил або

заміщений гетероарил містять від одного до чотирьох атомів азоту;

кожен з L^2 незалежно являє собою алкілен, заміщений алкілен, гетероалкілен, заміщений гетероалкілен або ковалентний зв'язок;

кожен з R^3 незалежно являє собою галоген, ціано, азидо, нітро, алкіл, заміщений алкіл, гідроксил, аміно, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, алкокси, галогеналкіл, галогеналкокси, -CHO, $-C(O)OR^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(O)R^8$, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоциклілалкіл, заміщений карбоциклілалкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-N(R^9)S(O)_2R^8$, $-N(R^9)S(O)_2OR^{10}$, $-OS(O)_2NR^9R^{10}$;

n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

кожен з R^4 та R^5 незалежно являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, галогеналкіл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоциклілалкіл, заміщений карбоциклілалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероциклілалкіл, заміщений гетероциклілалкіл, арилалкіл, заміщений арилалкіл, гетероарилалкіл, заміщений гетероарилалкіл, карбоциклілгетероалкіл, заміщений карбоциклілгетероалкіл, гетероарилгетероалкіл, заміщений арилгетероалкіл, арилгетероалкіл або заміщений гетероарилгетероалкіл, ціано, азидо, OR^8 , $-C(O)H$, $-C(O)R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)OR^8$ або $-C(O)NR^9R^{10}$; або

R^4 та R^5 разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють карбоцикл, заміщений карбоцикл, гетероцикл або заміщений гетероцикл; або

R^4 та R^5 , приєднані до одного атому вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, являють собою $-C(O)-$ або $-C(NR^8)-$; або

два R^4 або два R^5 біля сусідніх атомів вуглецю разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-6-членний карбоцикл, заміщений карбоцикл, гетероцикл або заміщений гетероцикл;

кожен з R^6 та R^7 незалежно являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, галогеналкіл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоциклілалкіл, заміщений карбоциклілалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероциклілалкіл, заміщений гетероциклілалкіл, арилалкіл, заміщений арилалкіл, гетероарилалкіл, заміщений гетероарилалкіл, карбоциклілгетероалкіл, заміщений карбоциклілгетероалкіл, гетероциклілгетероалкіл, заміщений гетероциклілгетероалкіл, арилгетероалкіл, заміщений арилгетероалкіл, гетероарилгетероалкіл або заміщений гетероарилгетероалкіл, $-C(O)H$, $-C(O)R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)OR^8$ або $-C(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2NR^9R^{10}$; або

R^6 та R^7 разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл, який може містити один або більше додаткових гетероатомів, вибраних з N, O, P або S; або

R^7 разом з L^2 та N, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений 3-8-членний гетероцикл, який може містити один або більше додаткових гетероатомів, вибраних з N, O, S або P;

R^8 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, галогеналкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоциклілалкіл, заміщений карбоциклілалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероциклілалкіл, заміщений гетероциклілалкіл, арилалкіл, заміщений арилалкіл, гетероарилалкіл, заміщений гетероарилалкіл, карбоциклілгетероалкіл, заміщений карбоциклілгетероалкіл, арилгетероалкіл, заміщений арилгетероалкіл, гетероарилгетероалкіл або заміщений гетероарилгетероалкіл; та

кожен з R^9 та R^{10} незалежно являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, галогеналкіл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоциклілалкіл, заміщений карбоциклілалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероциклілалкіл, заміщений гетероциклілалкіл, арилалкіл, заміщений арилалкіл, гетероарилалкіл, заміщений гетероарилалкіл, карбоциклілгетероалкіл, заміщений карбоциклілгетероалкіл, гетероциклілгетероалкіл, заміщений гетероциклілгетероалкіл, арилгетероалкіл, заміщений арилгетероалкіл, гетероарилгетероалкіл або заміщений гетероарилгетероалкіл; або

R^9 та R^{10} разом з атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл;

причому кожен із заміщеного алкілу, заміщеного алкенілу, заміщеного алкінілу, заміщеного гетероалкілу, заміщеного карбоциклілу, заміщеного карбоциклілалкілу, заміщеного гетероциклілу, заміщеного гетероциклілалкілу, заміщеного арилалкілу, заміщеного

гетероарилалкілу, заміщеного карбоциклілгетероалкілу, заміщеного гетероциклілгетероалкілу, заміщеного арилгетероалкілу, заміщеного гетероарилгетероалкілу, заміщеного алкілену, заміщеного гетероалкілену, заміщеного алкенілену, заміщеного алкінілену, заміщеного карбоциклілену або заміщеного гетероциклілену незалежно містить від одного до чотирьох

5 замісників, вибраних з групи, що складається з $-\text{галогену}$, $-\text{R}$, $-\text{O}^-$, $=\text{O}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{S}^-$, $-\text{NR}_2$, $-\text{N}(+)\text{R}_3$, $=\text{NR}$, $-\text{C}(\text{галоген})_3$, $-\text{CR}(\text{галоген})_2$, $-\text{CR}_2(\text{галоген})$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, $-\text{NCS}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{NRR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NRR}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{NRS}(=\text{O})_2\text{R}$, $-\text{NRS}(=\text{O})_2\text{NRR}$, $-\text{NRS}(=\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NRR}$, $-\text{C}(=\text{NR})\text{NRR}$ та $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NRR}$; причому кожен з R незалежно являє собою H, алкіл, циклоалкіл, арил, арилалкіл або гетероцикліл.

Не бажаючи бути зв'язаними теорією, автори даного винаходу вважають, що сполуки Формули II є агоністами TLR7 та також можуть бути агоністами інших TLR.

15 Інший аспект даного винаходу включає спосіб лікування вірусної інфекції, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули II. Сполуку вводять людині, яка цього потребує, наприклад, людині, інфікованій вірусом сімейства Flaviviridae, наприклад, вірусом гепатиту С. Згідно з одним з варіантів реалізації, вірусна інфекція являє собою гостру або хронічну інфекцію ВГС. Згідно з одним з варіантів реалізації лікування приводить до одного

20 або більше з наступних результатів: зниження вірусного навантаження або очищення РНК.

Інший аспект даного винаходу включає застосування сполуки Формули II для одержання лікарського засобу для лікування вірусної інфекції. Інший аспект даного винаходу включає сполуку Формули II для застосування для лікування вірусної інфекції. Згідно з одним з варіантів реалізації, вірусна інфекція являє собою гостру або хронічну інфекцію ВГС. Згідно з одним з

25 варіантів реалізації лікування приводить до одного або більше з наступних результатів: зниження вірусного навантаження або очищення РНК.

Згідно з іншим аспектом запропонований спосіб лікування вірусних інфекцій Flaviviridae, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули II пацієнту, який цього потребує. Сполуку Формули II вводять людині, яка цього потребує, наприклад, людині, яка

30 інфікована вірусами сімейства Flaviviridae. Згідно з іншим варіантом реалізації сполуку Формули II вводять людині, яка цього потребує, наприклад, людині, яка інфікована вірусом ВГС. Згідно з одним з варіантів реалізації лікування приводить до зниження концентрації одного або більше вірусів у крові або очищення РНК пацієнта.

Згідно з іншим варіантом реалізації запропонований спосіб лікування та/або попередження захворювання, викликаного вірусною інфекцією, де вірусна інфекція викликана вірусом, вибраним 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-Луї, вірусу омської геморагічної

40 лихоманки, вірусу діареї великої рогатої худоби, вірусу Зика та вірусу гепатиту С, шляхом введення суб'єкту, який потребує подібного лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули II або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з іншим аспектом запропоноване застосування сполуки Формули II для одержання лікарського засобу для лікування вірусних інфекцій Flaviviridae. Згідно з іншим аспектом запропонована сполука Формули II для застосування для лікування вірусної інфекції Flaviviridae.

45 Згідно з одним з варіантів реалізації вірусна інфекція Flaviviridae являє собою гостру або хронічну інфекцію ВГС. Згідно з одним з варіантів реалізації кожного з аспектів застосування та сполуки, лікування приводить до зниження концентрації одного або більше вірусів у крові або очищення РНК пацієнта.

Згідно з іншим аспектом запропонований спосіб лікування або попередження ВГС, що включає введення ефективної кількості сполуки Формули II пацієнту, який потребує подібного лікування. Згідно з іншим аспектом запропоноване застосування сполуки згідно з даним винаходом для одержання лікарського засобу для лікування або попередження ВГС.

Згідно з іншим аспектом запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку Формули II та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або наповнювачів.

55 Фармацевтична композиція, що містить сполуки Формули II, може додатково містити один або більше додаткових терапевтичних агентів. Один або більше додаткових терапевтичних агентів можуть бути, без обмежень, вибрані 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 TLR7, інгібіторів циклофіліну, інгібіторів IRES ВГС,

60

посилювачів фармакокінетики та інших лікарських засобів для лікування ВГС, або їх сумішей.

Згідно з іншим аспектом запропонований спосіб лікування або попередження симптомів або проявленої інфекції ВГС у інфікованої тварини, який включає введення зазначеній тварині, тобто лікування зазначеної тварини, фармацевтичної комбінованої композиції або складу, що

містять ефективну кількість сполуки Формули II та іншої сполуки, що має властивості, направлені проти ВГС.

Згідно з іншим варіантом реалізації запропоновані сполуки Формули II та їх фармацевтично прийнятні солі та всі рацемати, енантіомери, діастереомери, таутомери, поліморфи, псевдополіморфи та аморфні форми зазначених сполук.

Згідно з іншим аспектом запропоновані способи та нові проміжні сполуки, запропоновані в даному описі, які підходять для одержання сполук Формули II.

Згідно інших аспектів запропоновані нові способи синтезу, аналізу, відділення, виділення, очищення, характеристизації та дослідження сполук Формули II.

Даний винахід включає комбінації аспектів та варіантів реалізації, а також кращих варіантів, приведених в даному описі.

Детальний опис

В даному розділі приведений детальний опис конкретних пунктів формули винаходу, приклади яких проілюстровані приведеними структурами та формулами. Незважаючи на те, що винахід описано з посиланням на пронумеровані пункти формули винаходу, слід розуміти, що зазначені посилання не обмежують винахід лише зазначеними пунктами формули винаходу. Навпаки, розуміється, що винахід включає всі альтернативи, модифікації та еквіваленти, які можуть бути включені в обсяг даного винаходу, охарактеризованого в пунктах формули винаходу.

Всі документи, на які приведені посилання в даному описі, включені у всій повноті шляхом посилання.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II, L^1 являє собою $-NR^8$ -. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, L^1 являє собою $-O$ -. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, L^1 являє собою $-S$ -. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, L^1 являє собою $-N(R^8)C(O)$ -. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, L^1 являє собою $-S(O)$ -. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, L^1 являє собою $-S(O)_2$ -. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, L^1 являє собою ковалентний зв'язок. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, L^1 являє собою $-C(O)N(R^8)$ -. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, L^1 являє собою $-N(R^8)S(O)_2$ -. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, L^1 являє собою $-S(O)_2N(R^8)$ -. Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II, R^1 являє собою алкіл. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, R^1 являє собою заміщений алкіл. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, R^1 являє собою гетероалкіл. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, R^1 являє собою заміщений гетероалкіл.

Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, X^1 являє собою алкілен. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, X^1 являє собою заміщений алкілен. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, X^1 являє собою гетероалкілен. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, X^1 являє собою заміщений гетероалкілен. Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II, X^1 являє собою C_1-C_6 алкілен. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, X^1 являє собою заміщений C_1-C_6 алкілен. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, X^1 являє собою C_1-C_6 гетероалкілен. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, X^1 являє собою заміщений C_1-C_6 гетероалкілен. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, X^1 являє собою $-CH_2$ -. Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II, D являє собою карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл, причому зазначений карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл заміщений одним або двома $-L^2-NR^6R^7$. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, D являє собою гетероцикліл або гетероарил, причому зазначений гетероцикліл або гетероарил містить від одного до чотирьох атомів азоту. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, D являє собою 3-12-членний карбоцикліл або 3-12-членний гетероцикліл, причому зазначений карбоцикліл або гетероцикліл заміщений $-L^2-NR^6R^7$. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, D являє собою феніл, біфеніл або піридиніл, причому зазначений феніл, біфеніл або піридиніл заміщений $-L^2-NR^6R^7$. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, D являє собою гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероарил або заміщений гетероарил, причому зазначений гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероарил або заміщений гетероарил містить від одного до чотирьох атомів азоту. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, D являє собою гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероарил або заміщений гетероарил, причому зазначений гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероарил або заміщений гетероарил являють собою

можливо заміщений піридиніл, можливо заміщений піперидиніл, можливо заміщений піперазиніл або можливо заміщений 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II, D являє собою карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл, причому зазначений карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл заміщений одним або двома $-L^2-NR^6R^7$, та R^6 та R^7 незалежно являють собою H, алкіл, гетероалкіл або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикліл. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, D являє собою карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл, причому зазначений карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл заміщений одним або двома $-L^2-NR^6R^7$, та R^6 та R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-10-членне моно- або біциклічне, насичене, частково насичене або ненасичене кільце, що містить від 0 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O або S. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, D являє собою карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл, причому зазначений карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл заміщений одним або двома $-L^2-NR^6R^7$, та R^7 разом з L^2 та N, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений 3-8-членний гетероцикл, який може містити один або більше додаткових гетероатомів, вибраних з N, O, S або P.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II, -Y-Z- являє собою $-CR^4R^5-$. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, -Y-Z- являє собою $-CR^4R^5-CR^4R^5-$. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, -Y-Z- являє собою $-CR^4R^5-$, причому кожен з R^4 або R^5 незалежно являє собою H або C_1-C_6 алкіл. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, -Y-Z- являє собою $-CH_2-$. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, -Y-Z- являє собою $-(CH_2)_2-$. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули II, -Y-Z- являє собою $-C(O)-$.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II, -Y-Z- являє собою $-CR^4R^5-$ або $-CR^4R^5-CR^4R^5-$, а D являє собою карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл, причому зазначений карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл заміщений одним або двома $-L^2-NR^6R^7$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, D являє собою 3-12-членний карбоцикліл, 3-12-членний гетероцикліл, причому зазначений карбоцикліл або гетероцикліл заміщений $-L^2-NR^6R^7$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, D являє собою феніл, біфеніл або піридиніл, причому зазначений феніл, біфеніл або піридиніл заміщений $-L^2-NR^6R^7$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, R^6 та R^7 незалежно являють собою H, алкіл, гетероалкіл або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикліл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, R^6 та R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-10-членне моно- або біциклічне, насичене, частково насичене або ненасичене кільце, що містить від 0 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O або S. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^7 разом з L^2 та N, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений 3-8-членний гетероцикл, який може містити один або більше додаткових гетероатомів, вибраних з N, O, S або P. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації кожен з R^6 та R^7 незалежно являє собою H, алкіл або гетероарил. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 та R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений 4-6-членний гетероцикл, що містить від 0 до 2 гетероатомів, вибраних з N, O або S. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації L^1 являє собою $-NH-$ або $-O-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^1 являє собою алкіл, заміщений алкіл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, карбоцикліалкіл або заміщений карбоцикліалкіл.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II, -Y-Z- являє собою $-CR^4R^5-$ або $-CR^4R^5-CR^4R^5-$, а D являє собою гетероцикліл або гетероарил, причому зазначений гетероцикліл або гетероарил містить від одного до чотирьох атомів азоту. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації D являє собою можливо заміщений піридиніл, можливо заміщений піперидиніл, можливо заміщений піперазиніл або можливо заміщений 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації L^1 являє собою $-NH-$ або $-O-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^1 являє собою алкіл, заміщений алкіл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, карбоцикліалкіл або заміщений карбоцикліалкіл.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II, -Y-Z- являє собою $-CR^4R^5-$, причому кожен з R^4 або R^5 незалежно являє собою H або CH_3 , а D являє собою карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл, причому зазначений карбоцикліл,

заміщений карбоцикліл, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл заміщений одним або двома - $L^2-NR^6R^7$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації D являє собою 3-12-членний карбоцикліл або 3-12-членний гетероцикліл, причому зазначений карбоцикліл або гетероцикліл заміщений - $L^2-NR^6R^7$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації D являє собою

5 феніл, біфеніл або піридиніл, причому зазначений феніл, біфеніл або піридиніл заміщений - $L^2-NR^6R^7$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 та R^7 незалежно являють собою H, алкіл або гетероалкіл або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикліл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 та R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-10-членне

10 моно- або біциклічне, насичене, частково насичене або ненасичене кільце, що містить від 0 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O або S. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^7 разом з L^2 та N, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений 3-8-членний гетероцикл, який може містити один або більше додаткових гетероатомів, вибраних з N, O, S або P. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації кожен з R^6 та R^7

15 незалежно являє собою H, алкіл або гетероарил. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, R^6 та R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений 4-6-членний гетероцикл, що містить від 0 до 2 гетероатомів, вибраних з N, O або S. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації L^1 являє собою -NH- або -O-. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^1 являє собою алкіл, заміщений алкіл,

20 гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, гетероциклілалкіл, заміщений гетероциклілалкіл, карбоциклілалкіл або заміщений карбоциклілалкіл.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II, -Y-Z- являє собою - CR^4R^5 -, причому кожен з R^4 або R^5 незалежно являє собою H або CH_3 , а D являє собою гетероцикліл або гетероарил, причому зазначений гетероцикліл або гетероарил містить від одного до чотирьох атомів азоту.

25 Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, D являє собою можливо заміщений піридиніл, можливо заміщений піперидиніл, можливо заміщений піперазиніл або можливо заміщений 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації L^1 являє собою -NH- або -O-. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^1 являє собою алкіл, заміщений алкіл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл,

30 гетероциклілалкіл, заміщений гетероциклілалкіл, карбоциклілалкіл або заміщений карбоциклілалкіл.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II, -Y-Z- являє собою - CR^4R^5 -, причому R^4 та R^5 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, являють собою -C(O)-, а D являє собою карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл, причому

35 зазначений карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, гетероцикліл та заміщений гетероцикліл заміщений одним або двома - $L^2-NR^6R^7$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації D являє собою 3-12-членний карбоцикліл або 3-12-членний гетероцикліл, причому зазначений карбоцикліл або гетероцикліл заміщений - $L^2-NR^6R^7$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації D являє собою феніл, біфеніл або піридиніл, причому зазначений феніл, біфеніл або піридиніл заміщений - $L^2-NR^6R^7$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 та R^7 незалежно являють собою H, алкіл, гетероалкіл або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикліл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 та R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-10-членне моно- або біциклічне, насичене, частково насичене або

45 ненасичене кільце, що містить від 0 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O або S. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^7 разом з L^2 та N, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений 3-8-членний гетероцикл, який може містити один або більше додаткових гетероатомів, вибраних з N, O, S або P. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації кожен з R^6 та R^7 незалежно являє собою H, алкіл або гетероарил. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 та R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений 4-6-членний гетероцикл, що містить від 0 до 2 гетероатомів, вибраних з N, O або S. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації L^1 являє собою -NH- або -O-. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^1 являє собою алкіл, заміщений алкіл, гетероалкіл, заміщений

50 гетероалкіл, гетероциклілалкіл, заміщений гетероциклілалкіл, карбоциклілалкіл або заміщений карбоциклілалкіл.

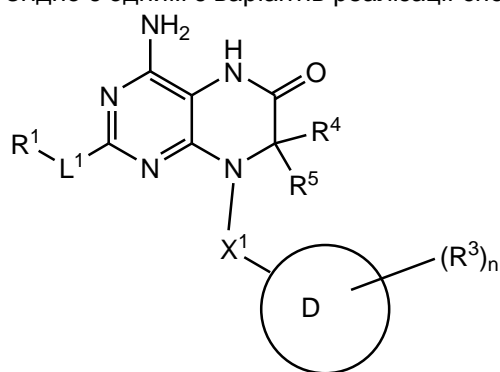
Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II, -Y-Z- являє собою - CR^4R^5 -, причому R^4 та R^5 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, являють собою -C(O)-, а D являє собою гетероцикліл або гетероарил, причому зазначений гетероцикліл або гетероарил містить від

60 одного до чотирьох атомів азоту. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації D

являє собою можливо заміщений піридиніл, можливо заміщений піперидиніл, можливо заміщений піперазиніл або можливо заміщений 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації L^1 являє собою $-NH-$ або $-O-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^1 являє собою алкіл, заміщений алкіл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, карбоцикліалкіл або заміщений карбоцикліалкіл.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II, $-Y-Z-$ являє собою $-CH_2CH_2-$, а D являє собою карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл, причому зазначений карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, гетероцикліл або незаміщений гетероцикліл заміщений одним або двома $-L^2-NR^6R^7$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації D являє собою 3-12-членний карбоцикліл або 3-12-членний гетероцикліл, причому зазначений карбоцикліл або гетероцикліл заміщений $-L^2-NR^6R^7$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації даного винаходу, D являє собою феніл, біфеніл або піридиніл, причому зазначений феніл, біфеніл або піридиніл заміщений $-L^2-NR^6R^7$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 та R^7 незалежно являють собою H, алкіл, гетероалкіл або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикліл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 та R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-10-членне моно- або біциклічне, насичене, частково насичене або ненасичене кільце, що містить від 0 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O або S. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^7 разом з L^2 та N, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений 3-8-членний гетероцикл, який може містити один або більше додаткових гетероатомів, вибраних з N, O, S або P. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації кожен з R^6 та R^7 незалежно являє собою H, алкіл або гетероарил. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^6 та R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений 4-6-членний гетероцикл, що містить від 0 до 2 гетероатомів, вибраних з N, O або S. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації L^1 являє собою $-NH-$ або $-O-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^1 являє собою алкіл, заміщений алкіл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, карбоцикліалкіл або заміщений карбоцикліалкіл.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули II, $-Y-Z-$ являє собою $-CH_2CH_2-$, а D являє собою гетероцикліл або гетероарил, причому зазначений гетероцикліл або гетероарил містить від одного до чотирьох атомів азоту. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації D являє собою можливо заміщений піридиніл, можливо заміщений піперидиніл, можливо заміщений піперазиніл або можливо заміщений 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації L^1 являє собою $-NH-$ або $-O-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації R^1 являє собою алкіл, заміщений алкіл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, карбоцикліалкіл або заміщений карбоцикліалкіл.



Ia

або фармацевтично прийнятною сіллю зазначеної сполуки, де:

L^1 являє собою $-NH-$ або $-O-$;

R^1 являє собою алкіл, заміщений алкіл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, карбоцикліалкіл або заміщений карбоцикліалкіл;

кожен з R^4 та R^5 незалежно являє собою H або C_1-C_6 алкіл, або R^4 та R^5 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, являють собою $-C(O)-$;

X^1 являє собою C_1 - C_6 алкілен, C_1 - C_6 гетероалкілен або C_1 - C_6 заміщений гетероалкілен;
D являє собою феніл, біфеніл або піридиніл, причому зазначений феніл, біфеніл або піридиніл заміщений $-L^2-NR^6R^7$; або

D являє собою піридиніл, піперидиніл, піперазиніл або 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл;

5 n дорівнює 0 або 1;

R^3 являє собою галоген, ціано, алкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, галогеналкіл, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ або $-CHO$;

L^2 являє собою C_1 - C_6 алкілен або ковалентний зв'язок;

кожен з R^6 та R^7 незалежно являє собою Н, алкіл або гетероарил; або

10 R⁶ та R⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений 4-6-членний гетероцикл, що містить від 0 до 2 гетероатомів, вибраних з N, O або S.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули Ia, кожен з R^4 та R^5 незалежно являє собою H або C_1 - C_6 алкіл. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули Ia кожен з R^4 та R^5 являє собою H.

15 Згідно з іншим варіантом реалізації Формули Ia, R⁴ та R⁵ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, являють собою –C(O)–. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули Ia, L¹ являє

собою –O–. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули Ia, L^1 являє собою –NH–. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули Ia, X^1 являє собою C_1 – C_6 алкілен. Згідно з іншим варіантом

20 реалізації Формули Ia, X^1 являє собою C_1 - C_6 гетероалкілен. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули Ia, X^1 являє собою заміщений C_1 - C_6 гетероалкілен. Згідно з іншим варіантом реалізації

Формули Ia, X¹ являє собою –CH₂–. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули Ia, D являє собою фенол, біфеніл або піридиніл, причому зазначений фенол, біфеніл або піридиніл

заміщений $-L^2-NR^6R^7$. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули Ia, D являє собою піридиніл, піперидиніл, піперазиніл або 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл. Згідно з іншим варіантом реалізації

25 Формули Ia, L² являє собою –CH₂-. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули Ia, кожен з R⁶ та R⁷ незалежно являє собою H, алкіл або гетероарил. Згідно з іншим варіантом реалізації

Формули Ia, R⁶ та R⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений 4-6-членний гетероцикл, що містить від 0 до 2 гетероатомів, вибраних з N, O або

S.

30 Згідно з одним з варіантів реалізації Формули Ia, кожен з R^4 та R^5 незалежно являє собою H або CH_3 , а D являє собою феніл, біфеніл або піридиніл, причому зазначений феніл, біфеніл або

пiридинiл замищений -L²-NR⁶R⁷. Згiдно з iншим аспектом зазначеного варiанту реалiзацiї кожен з R⁶ та R⁷ незалежно являє собою H, алкiл або гетероарил. Згiдно з iншим аспектом зазначеного

варіанту реалізації R⁶ та R⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений 4-6-членний гетероцикл, що містить від 0 до 2 гетероатомів,

вибраних з N, O або S. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації L^2 являє собою $-CH_2-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації X^1 являє собою $-CH_2-$. Згідно з

іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації L^1 являє собою –O-. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації L^1 являє собою –NH-.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули Ia, кожен з R^4 та R^5 незалежно являє собою H або CH_3 , а D являє собою піридиніл, піперидиніл, піперазиніл або 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл.

Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації X^1 являє собою $-CH_2-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, X^1 являє собою C_1-C_6 алкілен. Згідно з іншим

аспектом зазначеного варіанту реалізації, X^1 являє собою C_1 - C_6 гетероалкілен. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, X^1 являє собою заміщений C_1 - C_6 гетероалкілен.

Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, L^1 являє собою -O-. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, L^1 являє собою -NH-.

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули Ia, R⁴ та R⁵ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, являють собою –C(O)–, а D являє собою феніл, біфеніл або піридиніл, причому

зазначений феніл, біфеніл або піридиніл заміщен- L^2 -NR⁶R⁷. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, кожен з R⁶ та R⁷ незалежно являє собою H, алкіл або

гетероарил. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, R^6 та R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений 4-6-членний

гетероцикл, що містить від 0 до 2 гетероатомів, вибраних з N, O або S. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, L^2 являє собою $-CH_2-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного

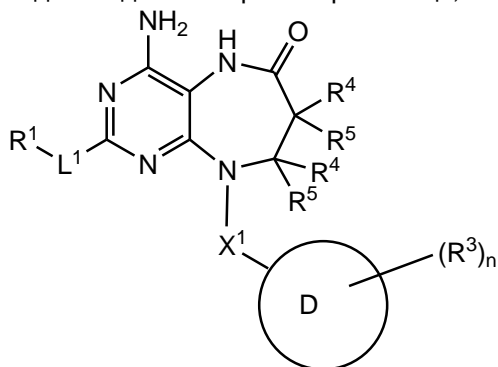
варіанту реалізації, X^1 являє собою $-\text{CH}_2-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, L^1 являє собою $-\text{O}-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, L^1

Згідно з одним з варіантів реалізації Формули Ia, R⁴ та R⁵ разом з атомом вуглецю, до якого

вони приєднані, являють собою $-C(O)-$, а D являє собою піридиніл, піперидиніл, піперазиніл або

1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, X^1 являє собою $-\text{CH}_2-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, X^1 являє собою C_1-C_6 алкілен. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, X^1 являє собою C_1-C_6 гетероалкілен. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, X^1 являє собою
 5 заміщений C_1-C_6 гетероалкілен. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, L^1 являє собою $-\text{O}-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, L^1 являє собою $-\text{NH}-$.

Згідно з одним з варіантів реалізації, сполука Формули II представлена Формулою IIa:



10 IIa
 або фармацевтичною сіллю зазначеної сполуки, причому:
 L^1 являє собою $-\text{NH}-$ або $-\text{O}-$;
 R^1 являє собою алкіл, заміщений алкіл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл,
 гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, карбоцикліалкіл або заміщений
 15 карбоцикліалкіл;
 кожен з R^4 та R^5 незалежно являє собою H або C_1-C_6 алкіл, або будь-який з R^4 та R^5 ,
 приєднаних до одного атому вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані,
 являють собою $-\text{C}(\text{O})-$;
 X^1 являє собою C_1-C_6 алкілен, C_1-C_6 гетероалкілен або заміщений C_1-C_6 гетероалкілен;
 20 D являє собою феніл, біфеніл або піридиніл, причому зазначений феніл, біфеніл або
 піридиніл заміщений $-\text{L}^2-\text{NR}^6\text{R}^7$; або
 D являє собою піридиніл, піперидиніл, піперазиніл або 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл;
 n дорівнює 0 або 1;
 R^3 являє собою галоген, ціано, алкіл, карбоцикліл, карбоцикліалкіл, галогеналкіл, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$,
 25 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ або $-\text{CHO}$;
 L^2 являє собою C_1-C_6 алкілен або ковалентний зв'язок;
 кожен з R^6 та R^7 незалежно являє собою H, алкіл або гетероарил; або
 R^6 та R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або
 незаміщений 4-6-членний гетероцикл, що містить від 0 до 2 гетероатомів, вибраних з N, O або
 30 S.

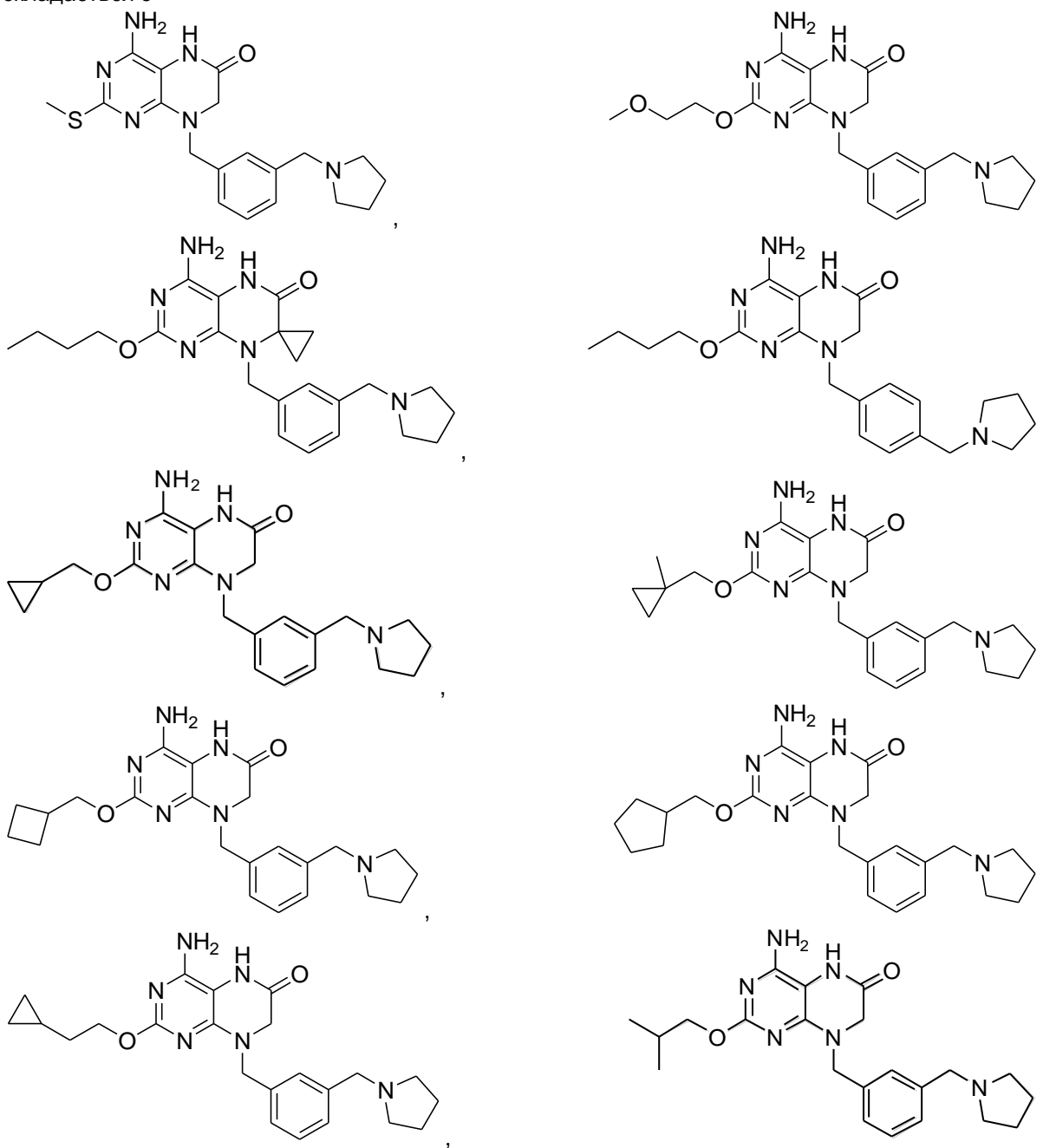
Згідно з одним з варіантів реалізації Формули IIa, кожен з R^4 та R^5 незалежно являє собою H
 або C_1-C_6 алкіл. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули IIa, кожен з R^4 та R^5 являє собою
 H. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули IIa, L^1 являє собою $-\text{O}-$. Згідно з іншим
 варіантом реалізації Формули IIa, L^1 являє собою $-\text{NH}-$. Згідно з іншим варіантом реалізації
 35 Формули IIa, X^1 являє собою C_1-C_6 алкілен. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули IIa, X^1
 являє собою C_1-C_6 гетероалкілен. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули IIa, X^1 являє
 собою заміщений C_1-C_6 гетероалкілен. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули IIa, X^1
 являє собою $-\text{CH}_2-$. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули IIa, D являє собою феніл,
 біфеніл або піридиніл, причому зазначений феніл, біфеніл або піридиніл заміщений $-\text{L}^2-\text{NR}^6\text{R}^7$.
 40 Згідно з іншим варіантом реалізації Формули IIa, D являє собою піридиніл, піперидиніл або
 піперазиніл. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули IIa, L^2 являє собою $-\text{CH}_2-$. Згідно з
 іншим варіантом реалізації Формули IIa, кожен з R^6 та R^7 незалежно являє собою H, алкіл або
 гетероарил. Згідно з іншим варіантом реалізації Формули IIa, R^6 та R^7 разом з атомом азоту, до
 якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений 4-6-членний гетероцикл, що
 45 містить від 0 до 2 гетероатомів, вибраних з N, O або S.

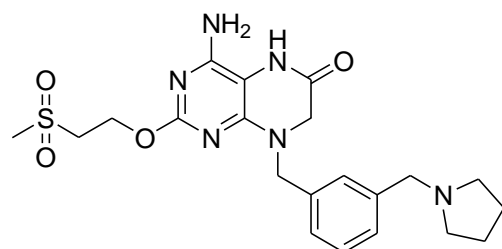
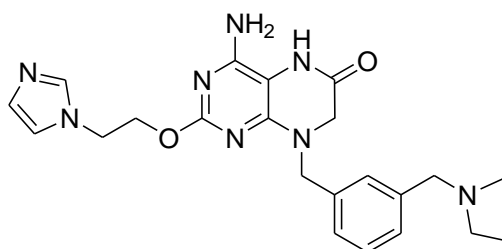
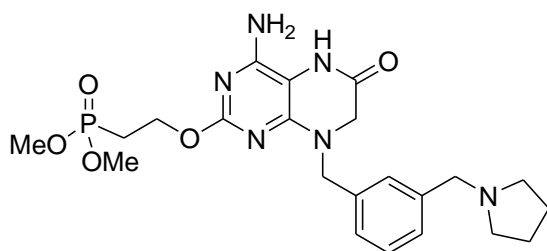
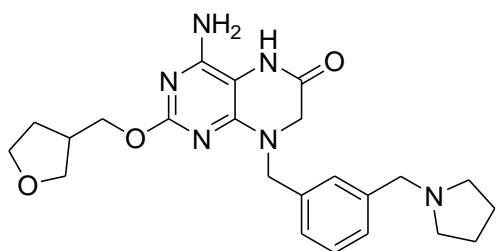
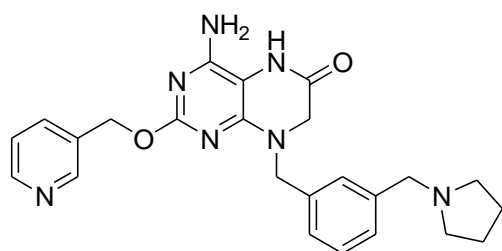
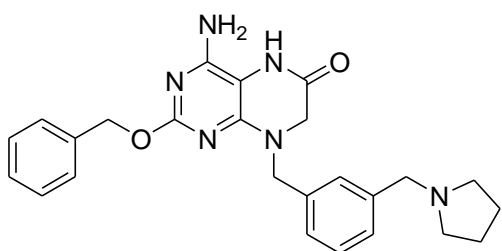
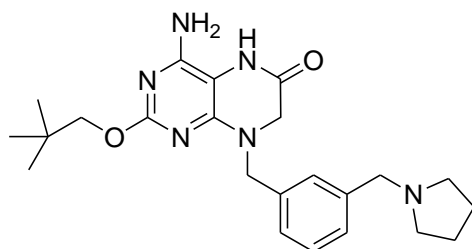
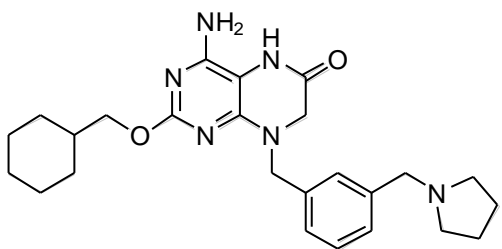
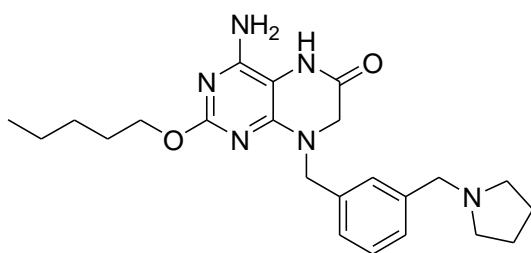
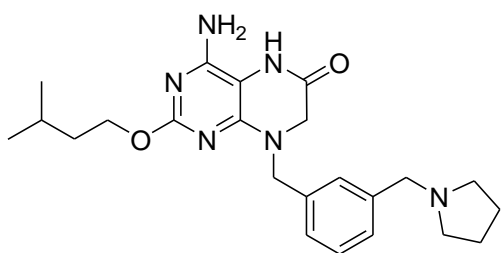
Згідно з одним з варіантів реалізації Формули IIa, кожен з R^4 та R^5 незалежно являє собою H
 або CH_3 , а D являє собою феніл, біфеніл або піридиніл, причому зазначений феніл, біфеніл або
 піридиніл заміщений $-\text{L}^2-\text{NR}^6\text{R}^7$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації кожен з
 R^6 та R^7 незалежно являє собою H, алкіл або гетероарил. Згідно з іншим аспектом зазначеного

варіанту реалізації, R^6 та R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений 4-6-членний гетероцикл, що містить від 0 до 2 гетероатомів, вибраних з N, O або S. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, L^2 являє собою $-CH_2-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, X^1 являє собою $-CH_2-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, L^1 являє собою $-O-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації, L^1 являє собою $-NH-$.

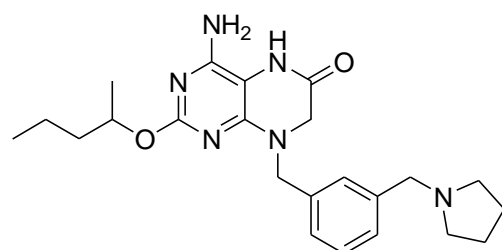
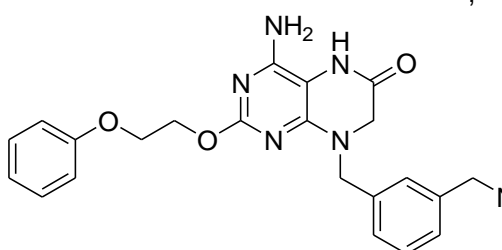
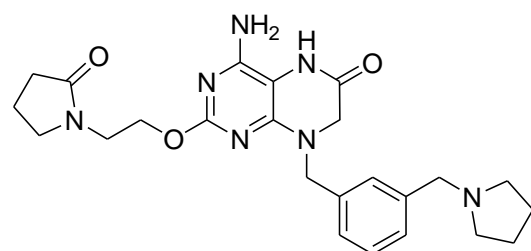
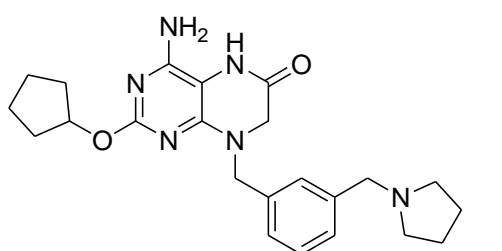
Згідно з одним з варіантів реалізації Формули IIa, кожен з R^4 та R^5 незалежно являє собою H або CH_3 , а D являє собою піридиніл, піперидиніл, піперазиніл або 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації X^1 являє собою $-CH_2-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації X^1 являє собою C_1-C_6 алкілен. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації X^1 являє собою C_1-C_6 гетероалкілен. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації X^1 являє собою заміщений C_1-C_6 гетероалкілен. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації L^1 являє собою $-O-$. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації L^1 являє собою $-NH-$.

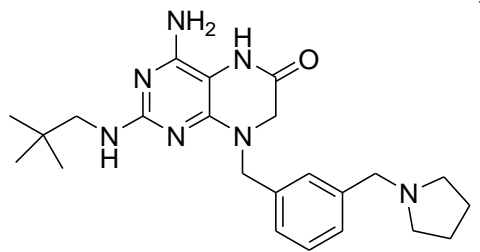
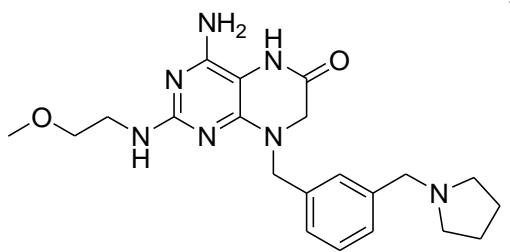
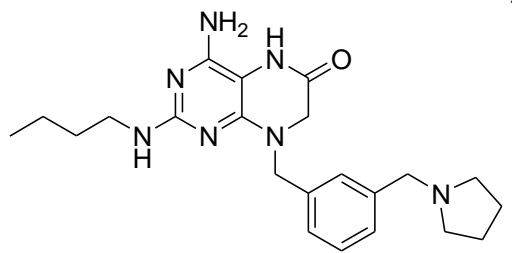
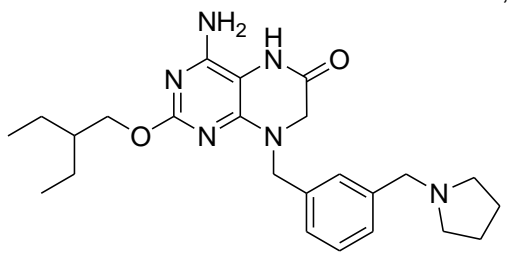
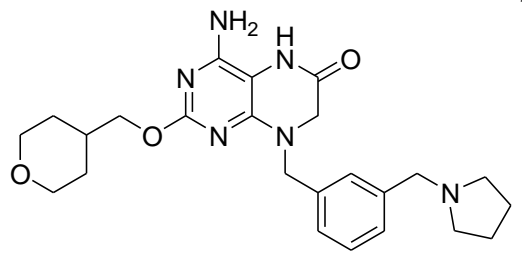
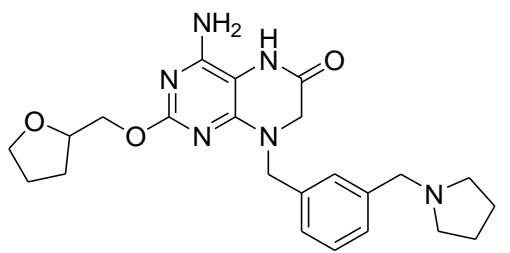
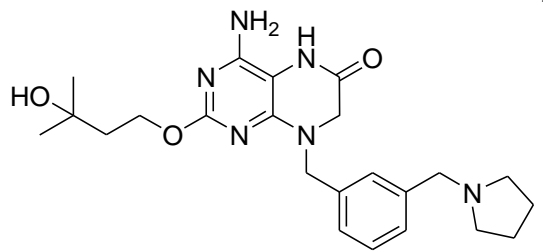
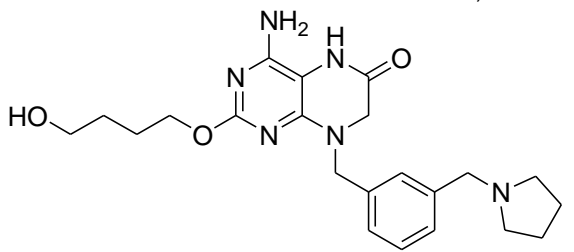
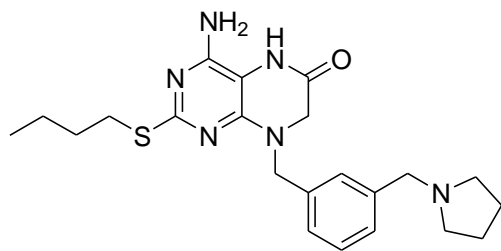
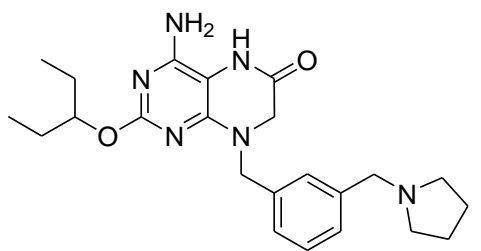
Згідно з іншим варіантом реалізації запропоновані сполуки Формули II, вибрані з групи, що складається з



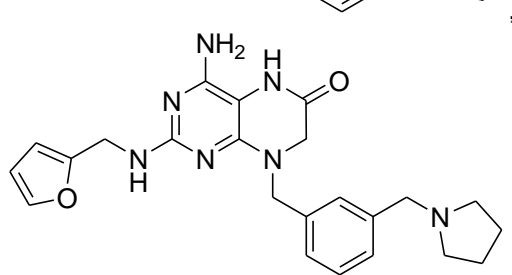
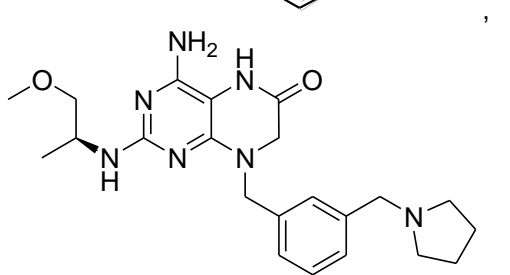
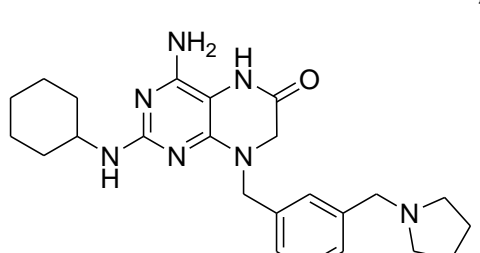
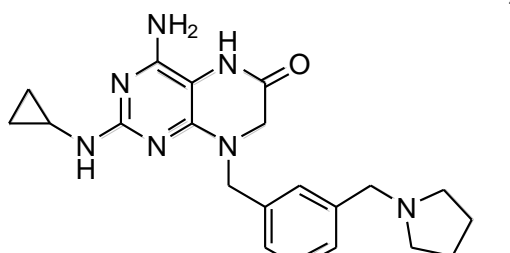


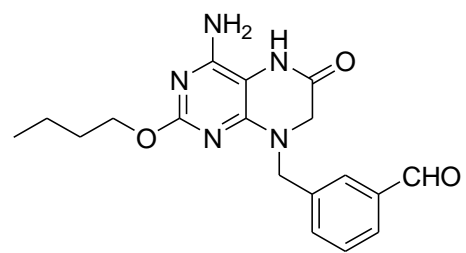
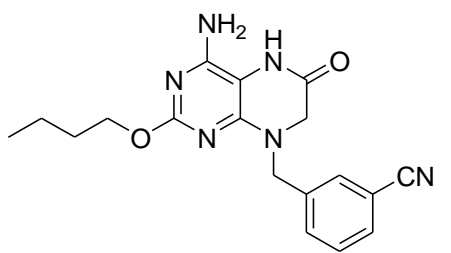
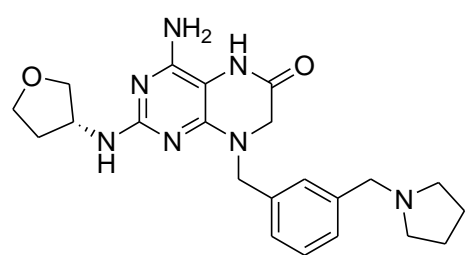
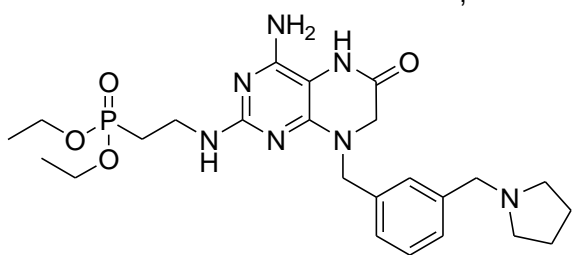
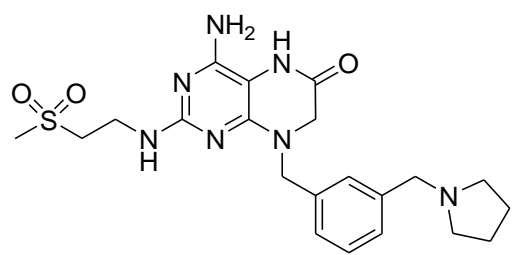
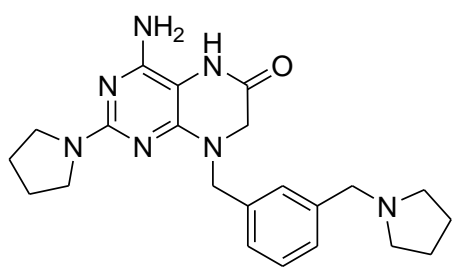
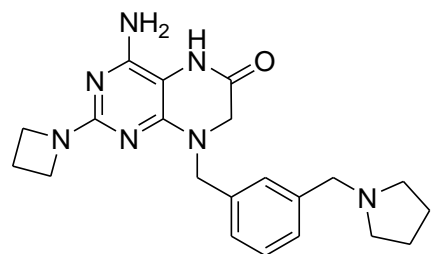
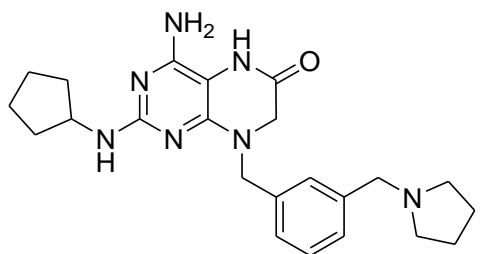
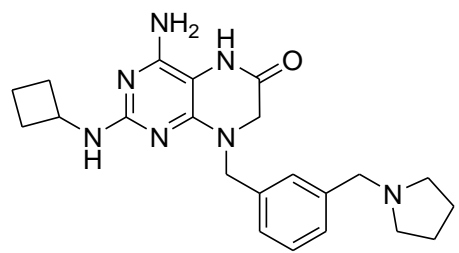
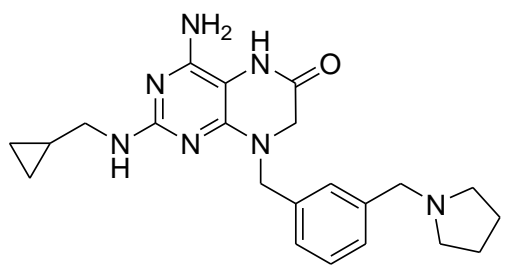
5



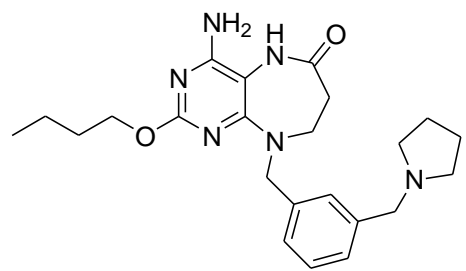
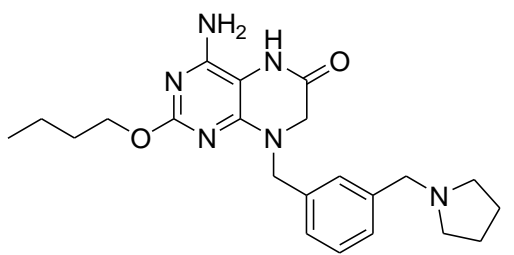
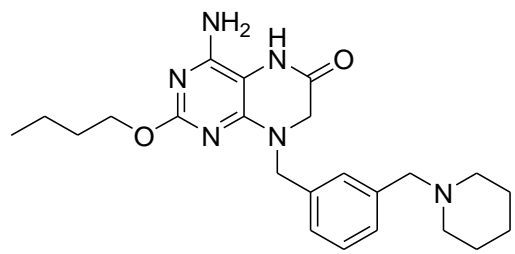
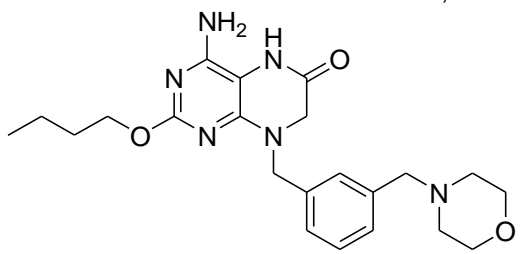


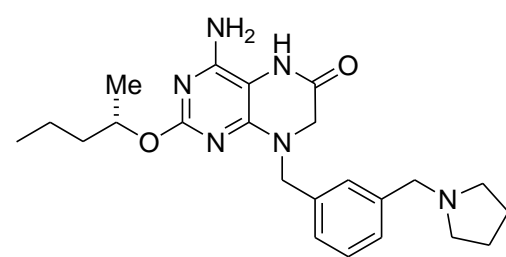
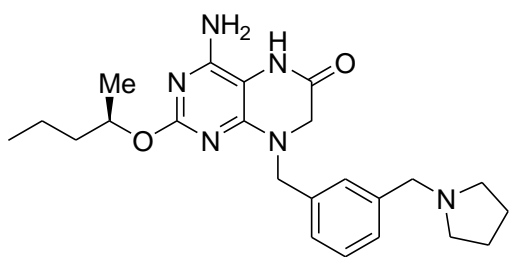
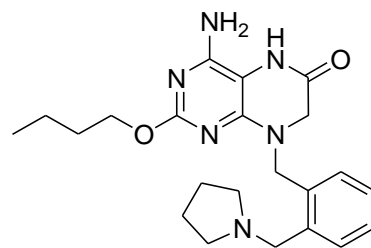
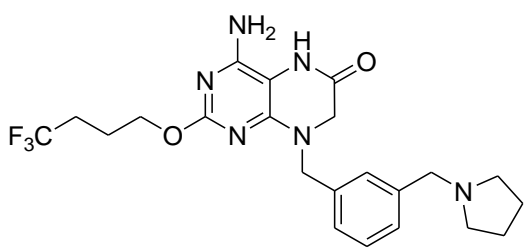
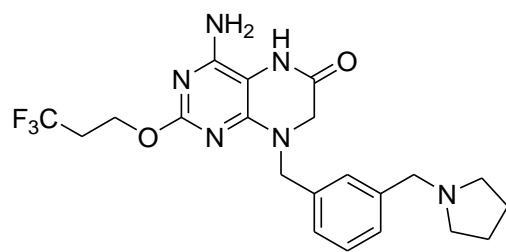
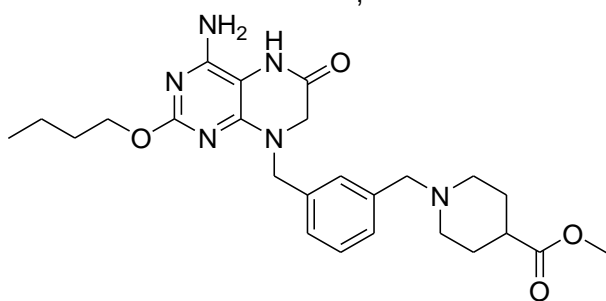
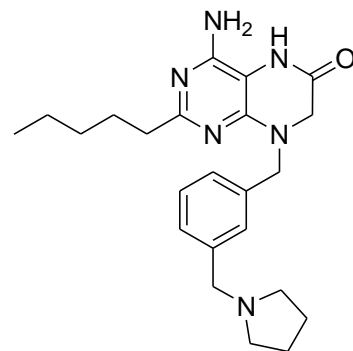
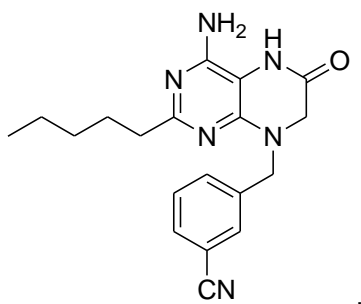
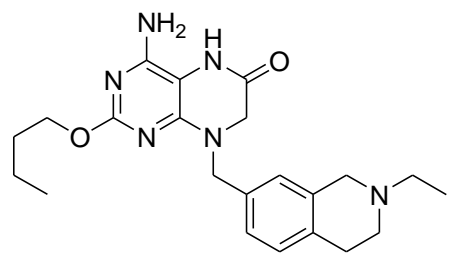
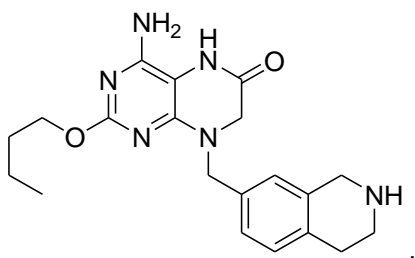
5



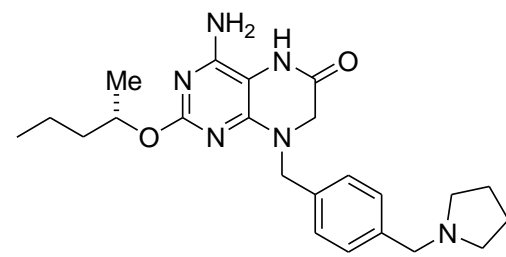
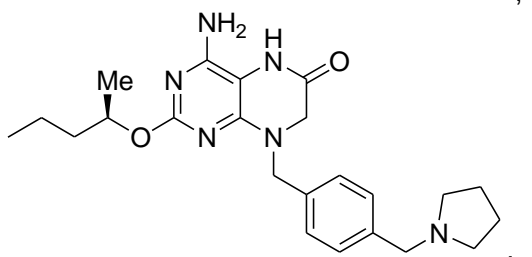


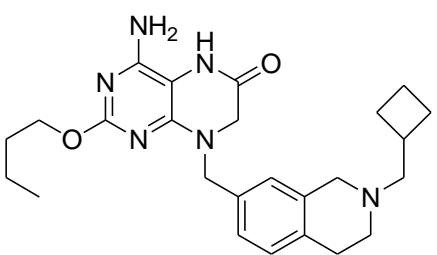
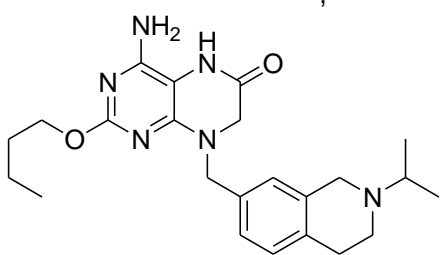
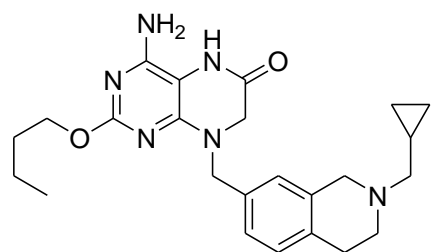
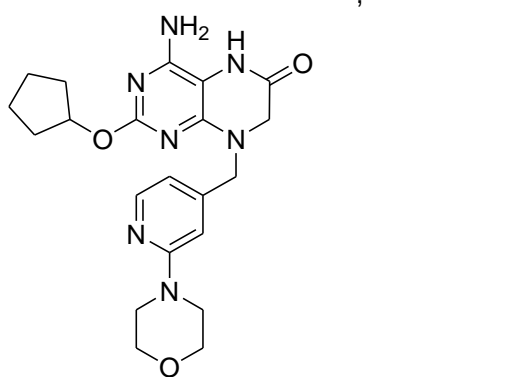
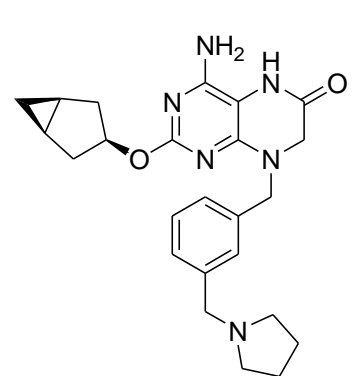
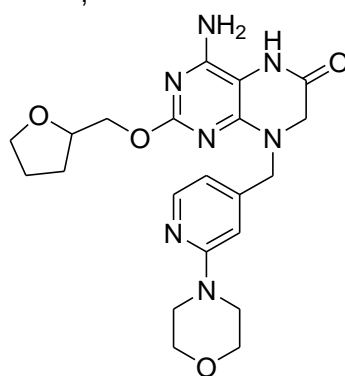
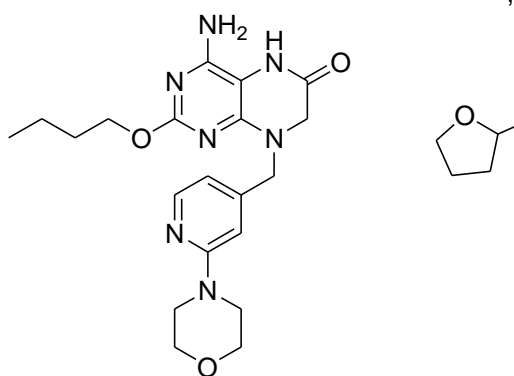
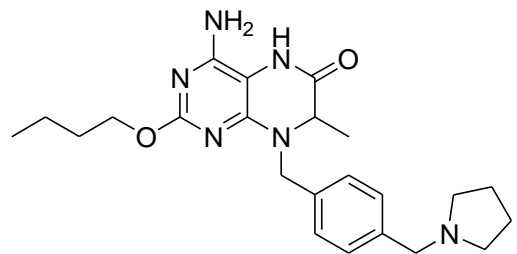
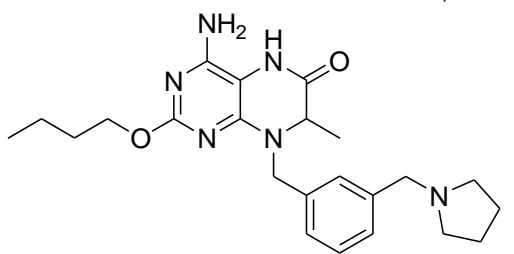
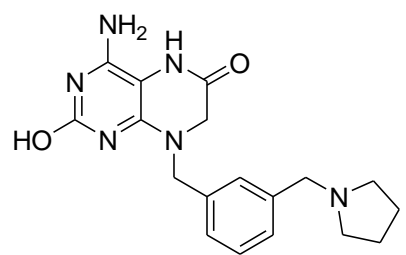
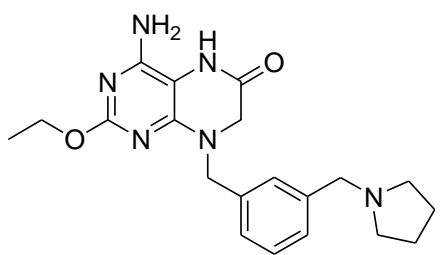
5

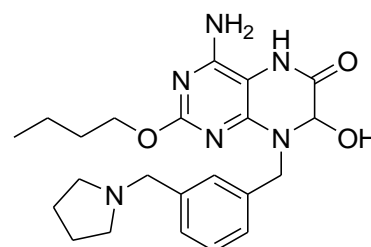
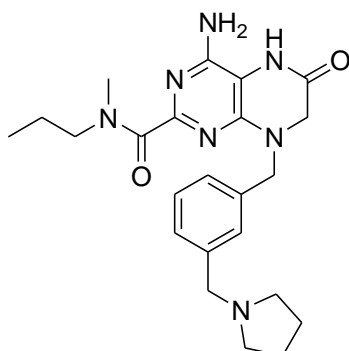
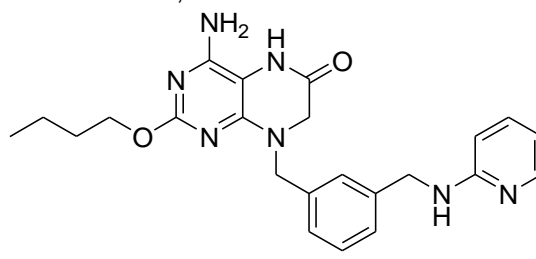
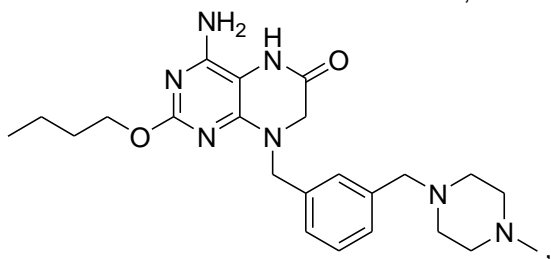
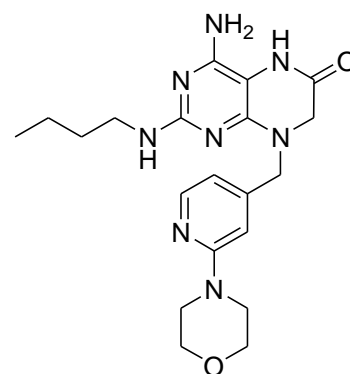
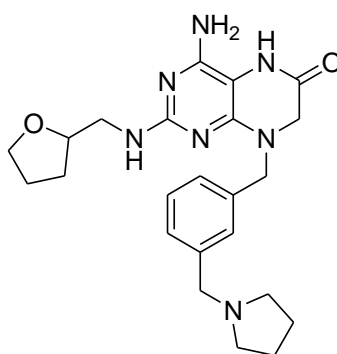
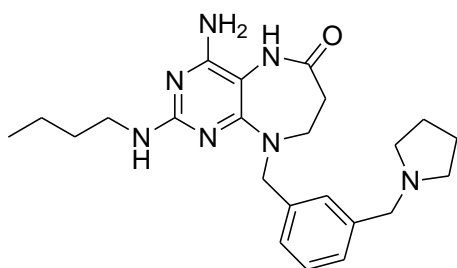
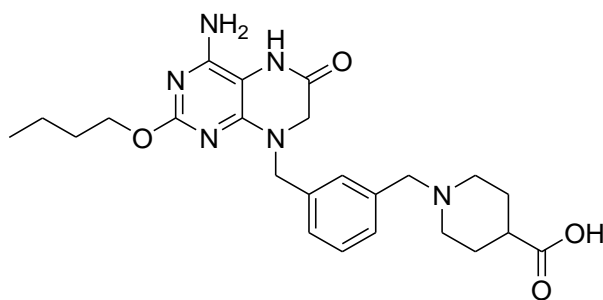
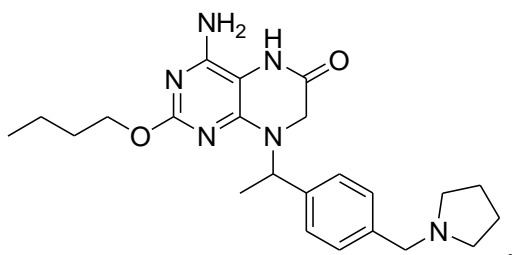
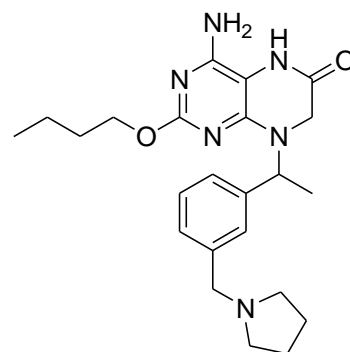
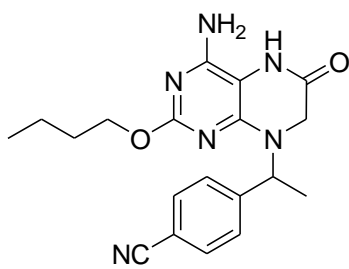


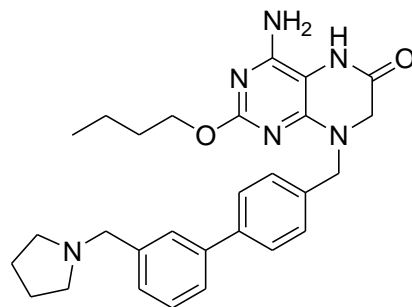
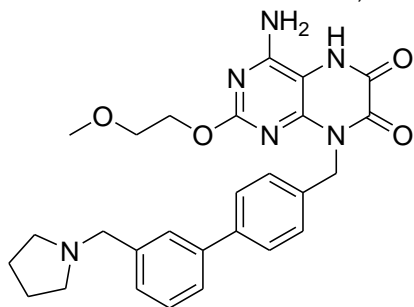
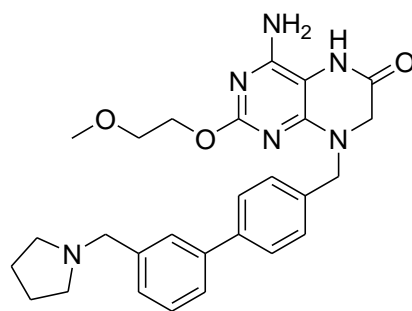
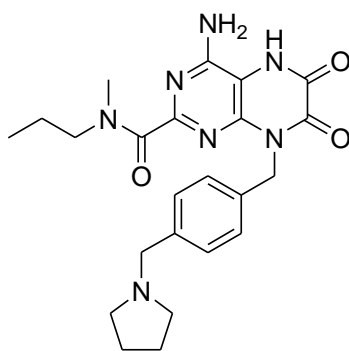
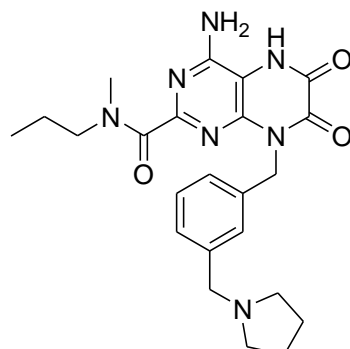
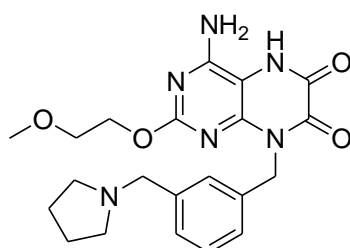
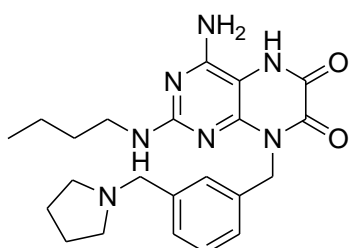
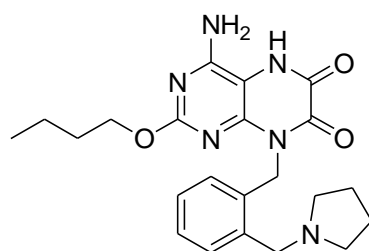
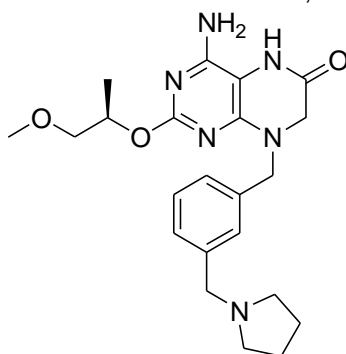
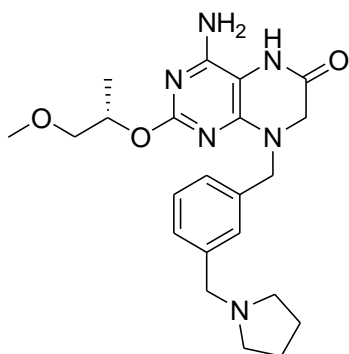
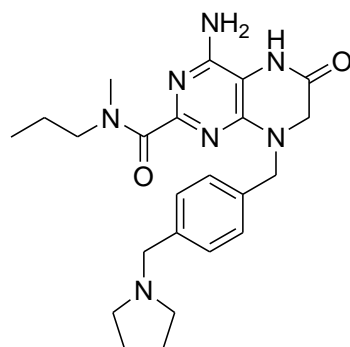
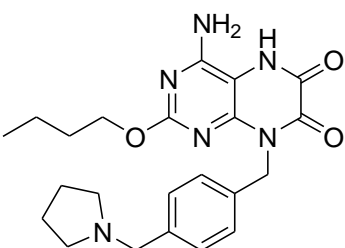
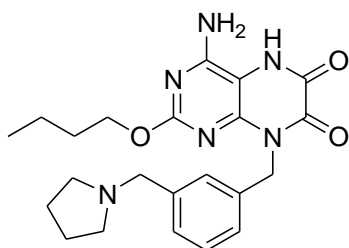


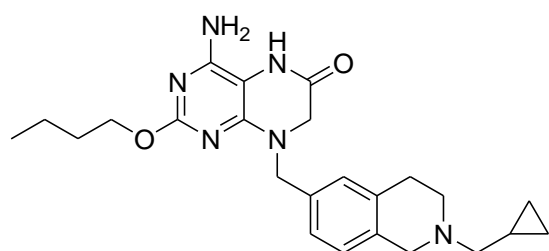
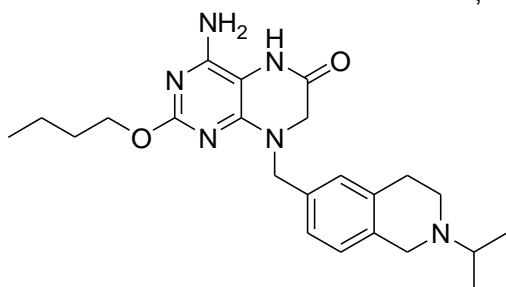
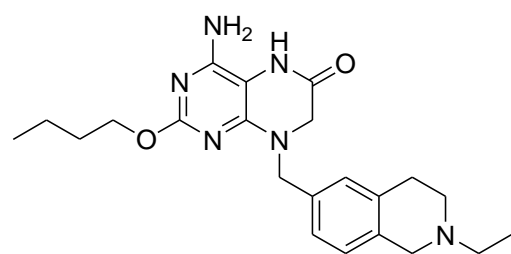
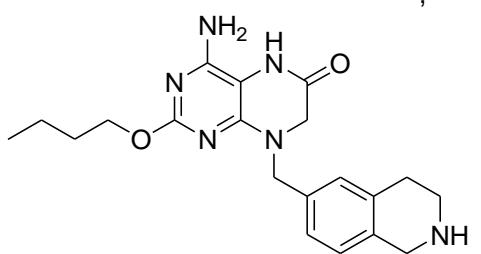
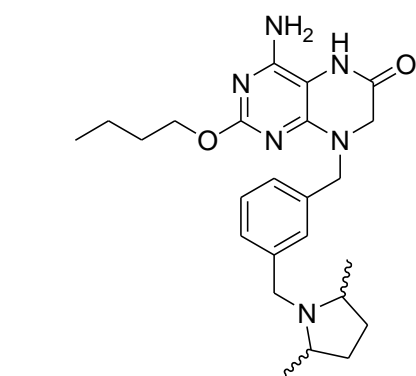
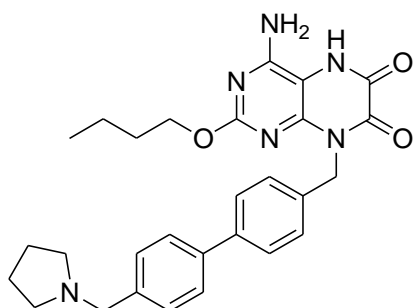
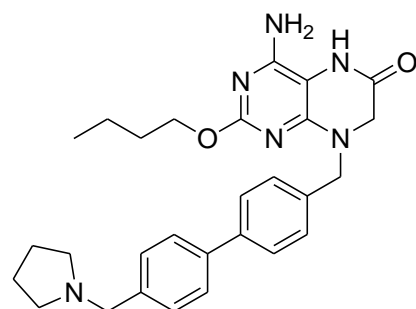
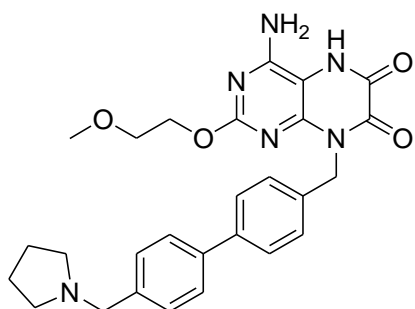
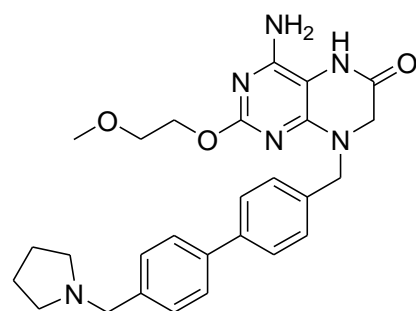
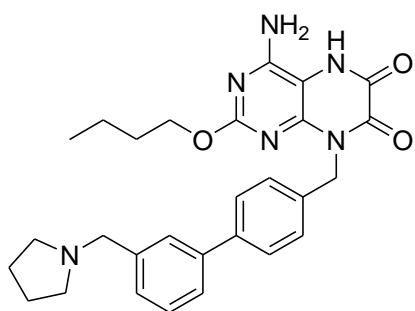
5

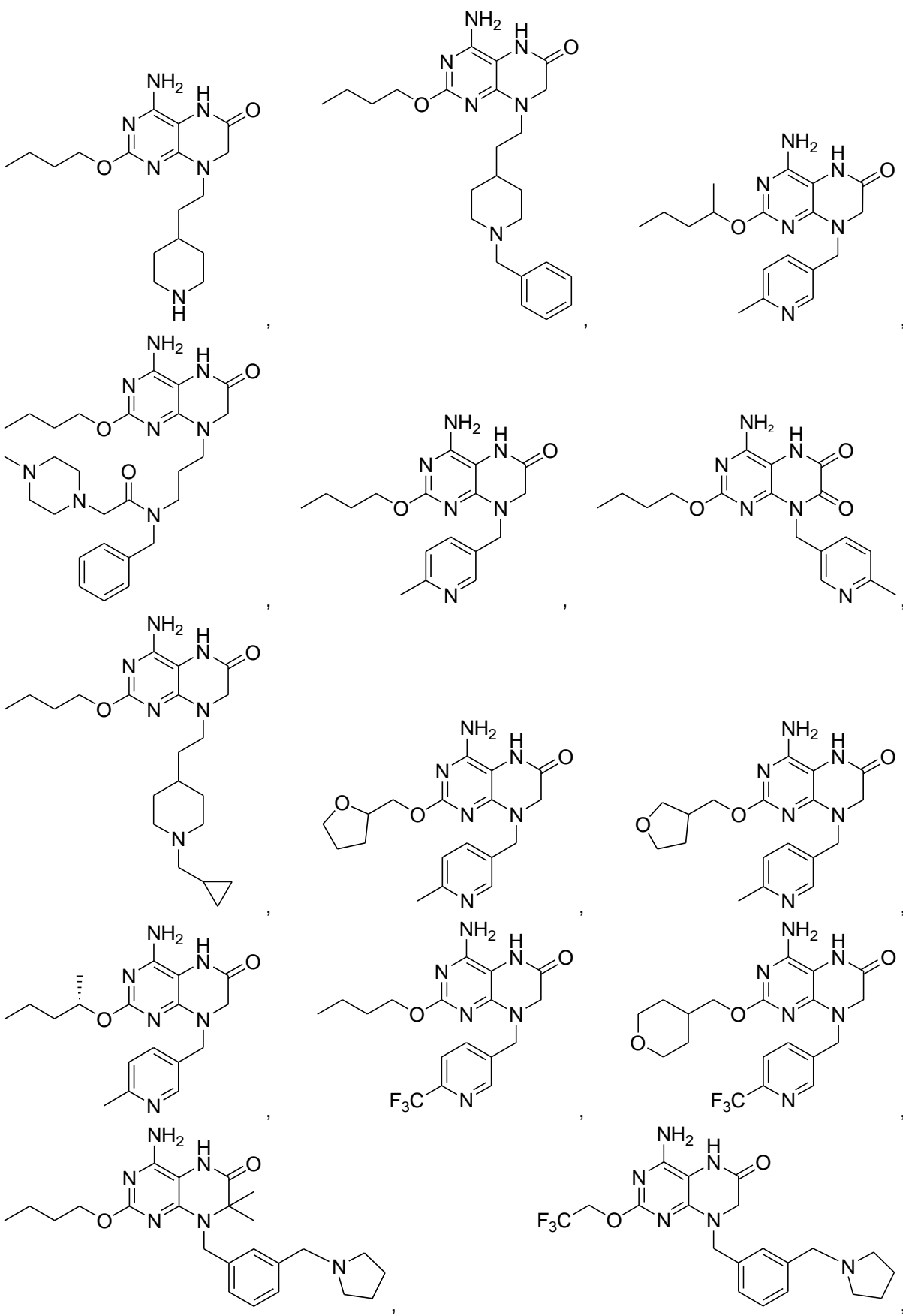


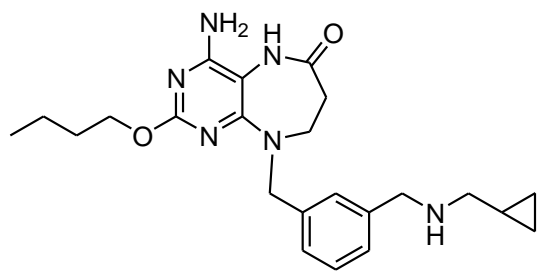
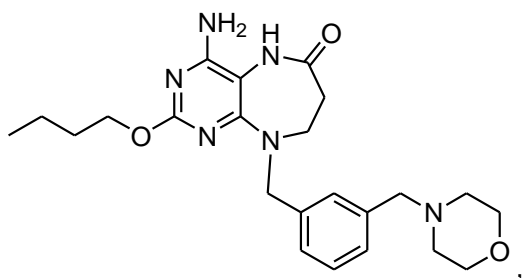
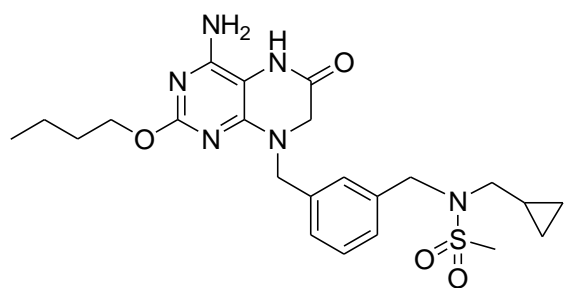
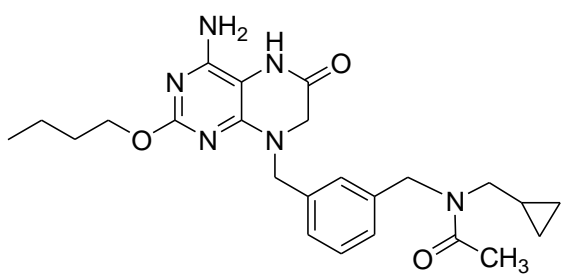
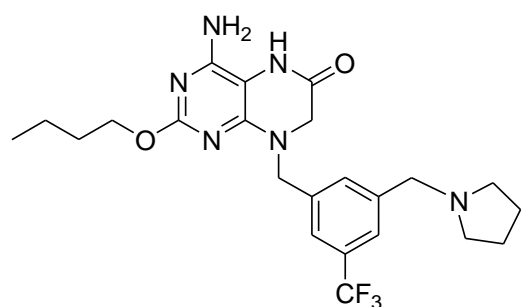
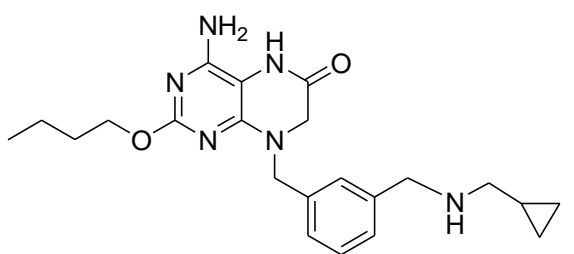
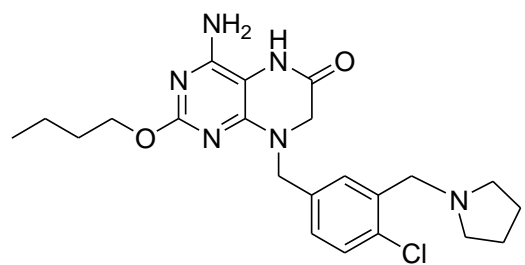
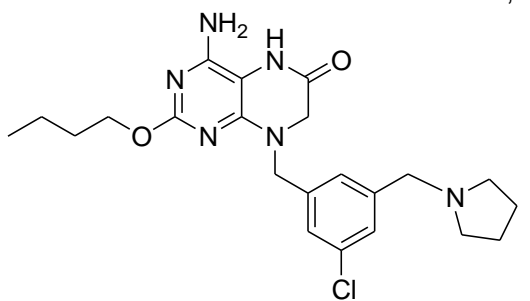
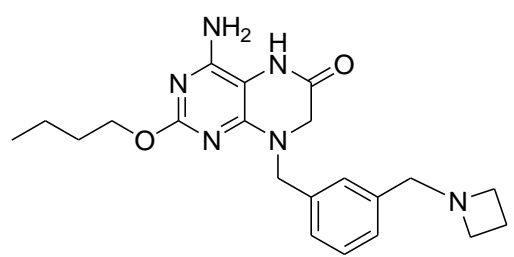
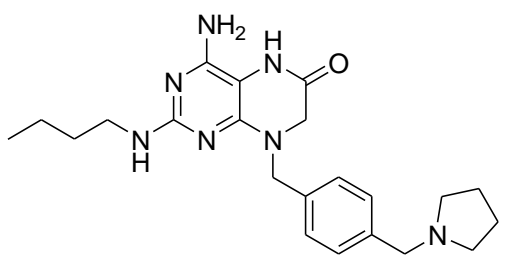




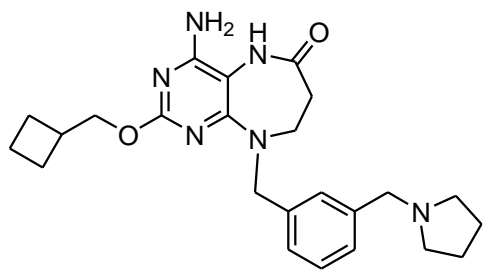
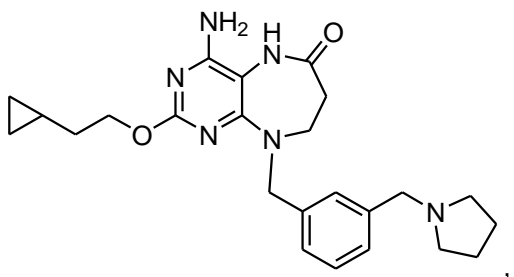


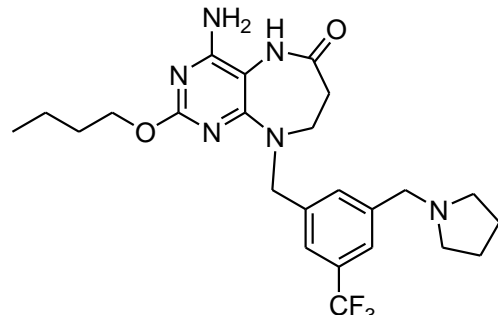
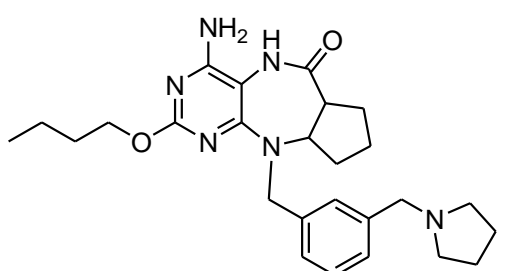
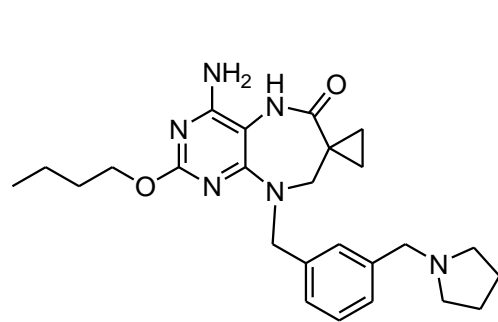
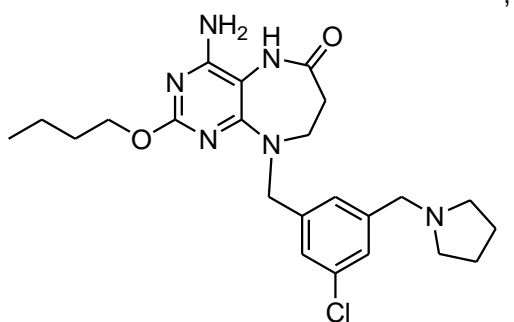
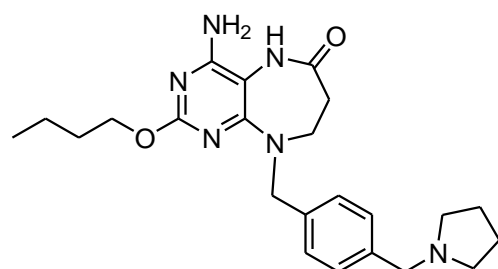
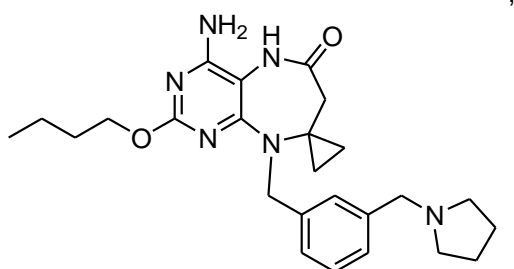
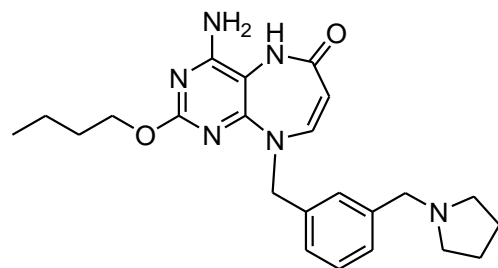
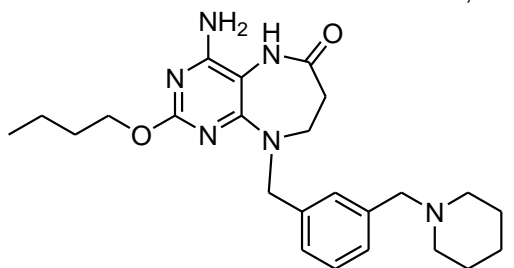
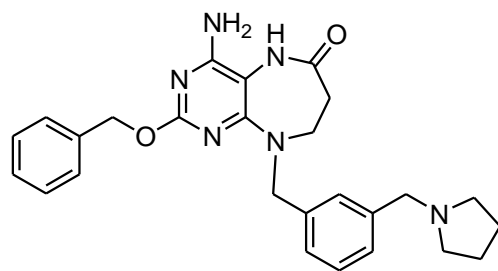
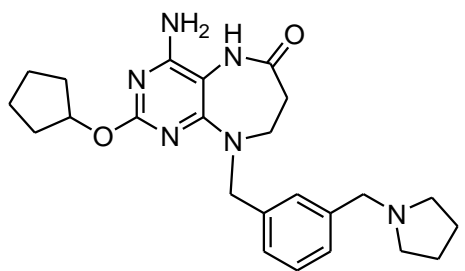




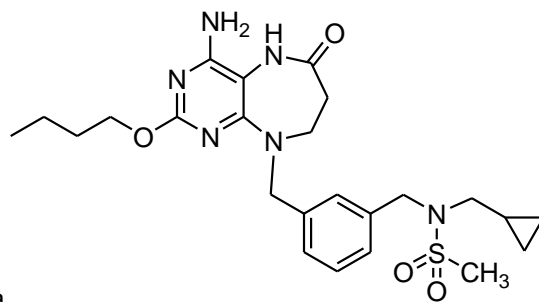
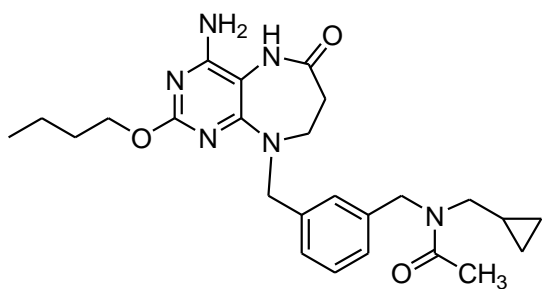


5





5



або таутомери, або фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук.
Визначення

Якщо не зазначено інше, наступні терміни та фрази, що використовуються в даному описі, мають представлені далі значення. Той факт, що конкретний термін або фраза точно не визначені, не слід співвідносити з невизначеністю або недостатньою ясністю, а слід розцінювати як те, що терміни використовують в їх звичному значенні. При використанні в даному описі названих товарних знаків заявники незалежно включають назву товарного знаку для продукту та активний(и) фармацевтичний(и) інгредієнт(и) продукту, зареєстрованого під зазначеним товарним знаком.

Термін "лікування" та його граматичні еквіваленти при використанні в контексті лікування захворювання означають уповільнення або зупинку прогресування захворювання, або полегшення щонайменше одного симптому захворювання, більш переважно, зниження більше ніж одного симптому захворювання. Наприклад, лікування вірусної інфекції гепатиту С може включати зниження концентрації ВГС у крові у інфікованої ВГС людини та/або зниження ступеню важкості жовтухи у інфікованої ВГС людини.

Використовуваний в даному описі термін "сполука згідно з даним винаходом" або "сполука формули Ia або формули II або формули IIa" означає сполуку Формули I або II або IIa, включаючи альтернативні форми зазначеної сполуки, такі як сольватовані форми, гідратовані форми, етерифіковані форми або їх фізіологічно функціональні похідні. Сполуки відповідно до винаходу також включають таутомерні форми, наприклад, таутомерні "еноли", зазначені у даному описі. Аналогічно, що стосується виділених проміжних сполук фраза "сполука Формули (номер)" означає сполуку, що відповідає зазначеній формулі, та її альтернативні форми.

"Алкіл" позначає вуглеводень, що містить нормальні, вторинні, третинні або циклічні атоми вуглецю. Наприклад, алкільна група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю (тобто, C₁-C₂₀ алкіл), від 1 до 10 атомів вуглецю (тобто, C₁-C₁₀ алкіл) або від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто, C₁-C₆ алкіл). Приклади придатних алкільних груп включають, але не обмежуються перерахованими: метил (Me, -CH₃), етил (Et, -CH₂CH₃), 1-пропіл (n-Pr, н-пропіл, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропіл (i-Pr, ізо-пропіл, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (n-Bu, н-бутил, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропіл (i-Bu, ізо-бутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (s-Bu, втор-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропіл (t-Bu, трет-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил (н-пентил, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гексил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-метил-2-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-метил-3-пентил (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-метил-3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH₃)C(CH₃)₃ та октил (-CH₂)₇CH₃).

"Алкокси" означає групу, що має формулу -O-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 підходящих 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 більше 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 підходящих галогеналкільних груп включають, але не обмежуються перерахованими: -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ тощо.

"Алкеніл" являє собою вуглеводень, що містить нормальні (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 12 атомів вуглецю (тобто C₂-C₁₂ алкеніл) або від 2 до 6 атомів вуглецю (тобто C₂-C₆ алкеніл). Приклади підходящих 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 нормальні (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 12 атомів вуглецю (тобто C₂-C₁₂ алкініл) або від 2 до 6 атомів вуглецю (тобто C₂-C₆ алкініл). Приклади підходящих 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 ($-\text{CH}_2-$), 1,1-етилен ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-етилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-пропілен ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 1,2-пропілен ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,3-пропілен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-бутилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 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 ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

"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 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), пропаргіл ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) та 4-пентиніл ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$).

"Аміноалкіл" відноситься до ациклічного алкільного радикалу, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, як правило, термінальним або sp^3 атомом вуглецю, заміщений аміновим радикалом.

"Амідоалкіл" відноситься до ациклічного алкільного радикалу, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, як правило, термінальним або sp^3 атомом вуглецю, заміщений - NR^aCOR^b групою, у якій R^a являє собою водень або алкіл, а R^b являє собою алкіл, заміщений алкіл, арил або заміщений арил, визначений в даному описі, наприклад, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ тощо.

"Арил" означає одновалентний 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 12 атомів вуглецю. Типові арильні групи включають, але не обмежуються перерахованими: радикали, отримані з бензолу (наприклад, феніл), заміщеного бензолу, нафталіну, антрацену, біфенілу тощо.

"Арилен" відноситься до арилу, визначеного вище, що містить два одновалентних радикальних центри, отриманих при видаленні двох атомів водню від одного або двох різних атомів вуглецю вихідного арилу. Типові ариленові радикали включають, але не обмежуються феніленом.

"Арилалкіл" відноситься до ациклічного алкільного радикалу, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, як правило, термінальним або sp^3 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 та т.д. Арилалкільна група може містити від 6 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 sp^3 атомом вуглецю, а також sp^2 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 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкенільний фрагмент містить від 1 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 sp^3 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 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкінільний

фрагмент містить від 1 до 6 атомів вуглецю, арильний фрагмент містить від 6 до 14 атомів вуглецю.

"Галоген" відноситься до F, Cl, Br або I.

Використовуваний в даному описі термін "галогеналкіл" відноситься до алкільної групи, визначеної в даному описі, яка заміщена щонайменше одним галогеном. Приклади "галогеналкільних" груп з розгалуженим або лінійним ланцюгом, використовуваних в даному описі, включають, але не обмежуються перерахованими: метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил та т-бутил, незалежно заміщені одним або більшою кількістю галогенів, наприклад, фтором, хлором, бромом та йодом. Слід розуміти, що термін "галогеналкіл" включає такі замісники, як перфторалкіл, наприклад, $-\text{CF}_3$.

Використовуваний в даному описі термін "галогеналкокси" відноситься до групи $-\text{OR}^a$, де R^a являє собою галогеналкільну групу, визначену в даному описі. Як необмежуючі приклади галогеналкоксигрупи включають $-\text{O}(\text{CH}_2)\text{F}$, $-\text{O}(\text{CH})\text{F}_2$ та $-\text{OCF}_3$.

Термін "заміщений" по відношенню до алкілу, арилу, арилалкілу, карбоциклілу, гетероциклілу та інших груп, використовуваних в даному описі, наприклад, "заміщений алкіл", "заміщений арил", "заміщений арилалкіл", "заміщений гетероцикліл" та "заміщений карбоцикліл" означає групу, алкіл, алкілен, арил, арилалкіл, гетероцикліл, карбоцикліл, відповідно, у якій кожен з одного або більшої кількості атомів водню незалежно заміщений відмінним від водню замісником. Типові замісники включають, але не обмежуються перерахованими: $-\text{X}$, $-\text{R}$, $-\text{O}-$, $=\text{O}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}_2$, $-\text{N}(+)\text{R}_3$, $=\text{NR}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CRX}_2$, $-\text{CR}_2\text{X}$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, $-\text{NCS}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{NRR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NRR}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{NRS}(=\text{O})_2\text{R}$, $-\text{NRS}(=\text{O})_2\text{NRR}$, $-\text{NRS}(=\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NRR}$, $-\text{C}(=\text{NR})\text{NRR}$, $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NRR}$, де кожен з X незалежно являє собою галоген: F, Cl, Br або I; кожен з R незалежно являє собою H, алкіл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероцикл або захисну групу або фрагмент проліків. Бівалентні групи можуть бути заміщені аналогічно.

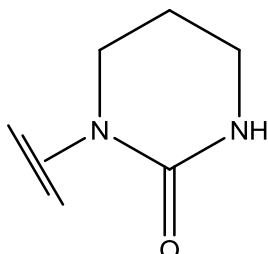
Спеціалісти в даній галузі техніки розуміють, що у випадку якщо зазначені групи, такі як "алкіл", "арил", "гетероцикліл" та т.д. заміщені одним або більшою кількістю замісників, вони як альтернатива можуть бути названі "алкіленовою", "ариленовою", "гетероцикліленовою", та т.д., групою (тобто може бути показано, що щонайменше один з атомів водню вихідної "алкільної", "арильної", "гетероциклільної" групи заміщений зазначеним(и) замісником(ами)). У випадку якщо групи, такі як "алкіл", "арил", "гетероцикліл", та т.д., називають в даному описі "заміщеними" або графічно позначають заміщеними (або можливо заміщеними, наприклад, у випадку якщо кількість замісників знаходиться в діапазоні від нуля до позитивного числа), розуміють, що терміни "алкіл", "арил", "гетероцикліл" та т.д., взаємозамінні з термінами "алкілен", "арилен", "гетероциклілен" тощо.

"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, які приєднаний до вихідної молекули, заміщеної гетероатомом (наприклад, O, N або S), отримані групи являють собою, відповідно, алкоксигрупу (наприклад, $-\text{OCH}_3$, та т.д.), амін (наприклад, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ та т.д.) або тіоалкільну групу (наприклад, $-\text{SCH}_3$). У випадку якщо нетермінальний атом вуглецю алкільної групи, який не приєднаний до вихідної молекули, заміщений гетероатомом (наприклад, O, N або S), отримані гетероалкільні групи являють собою, відповідно, простий алкільний ефір (наприклад, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ та т.д.), алкіламін (наприклад, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ та т.д.) або простий тіоалкільний ефір (наприклад, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$). У випадку якщо термінальний атом вуглецю алкільної групи заміщений гетероатомом (наприклад, O, N або S), отримані гетероалкільні групи являють собою, відповідно, гідроксипропанову групу (наприклад, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), амінопропанову групу (наприклад, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$) або алкілтіольну групу (наприклад, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$). Гетероалкільна група може містити, наприклад, від 1 до 20 атомів вуглецю, від 1 до 10 атомів вуглецю або від 1 до 6 атомів вуглецю. C_1 - C_6 гетероалкільна група означає гетероалкільну групу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю.

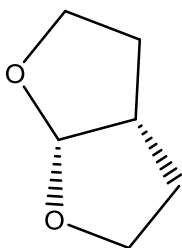
"Гетероцикл", або "гетероцикліл", використовуваний в даному описі, включає, як приклад та не для обмеження, гетероцикли, описані Паке, Лео А. (Paquette, Leo A.); Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), конкретно в Розділах 1, 3, 4, 6, 7 та 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 до н.в.), конкретно, в Главах 13, 14, 16, 19 та 28; та J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Згідно з одним з конкретних варіантів реалізації даного винаходу "гетероцикл" включає "карбоцикл", визначений в даному описі, у якому один або більша кількість (наприклад, 1, 2, 3 або 4) атомів вуглецю заміщені гетероатомом (наприклад, O, N, P або S). Терміни "гетероцикл"

або "гетероцикл" включають насичені кільця, частково ненасичені кільця та ароматичні кільця (тобто гетероароматичні кільця). Гетероцикли включають ароматичні та неароматичні моно-, бі- та поліциклічні кільця, які можуть бути конденсованими, містковими або спірокільцями. Використовуваний в даному описі термін "гетероцикл" включає, але не обмежується тільки ним, "гетероарил".

Заміщені гетероцикліли включають, наприклад, гетероциклічні кільця, заміщені будь-яким замісником, представленим в даному описі, включаючи карбонільні групи. Необмежувачий приклад заміщеного карбонілом гетероциклілу являє собою:



Приклади гетероциклів включають як приклад та не для обмеження, піридил, дигідропіридил, тетрагідропіридил (піперидил), тіазоліл, тетрагідротіофеніл, окислений по атому сірки тетрагідротіофеніл, піримідиніл, фураніл, тієніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензофураніл, тіанафтил, індоліл, індоленіл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, піперидиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, азетидиніл, 2-піролідоніл, піролініл, тетрагідрофураніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, октагідроізохінолініл, азоциніл, триазиніл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, 2H, 6H-1,5,2-дитіазиніл, тієніл, тіантреніл, піраніл, ізобензофураніл, хроменіл, ксантил, феноксатиніл, 2H-піроліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піридазиніл, індолізиніл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, 1H-індазоліл, пуриніл, 4H-хінолізиніл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, 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 приклад та не для обмеження, зв'язані через атом вуглецю гетероцикли приєднані по положенню 2, 3, 4, 5 або 6 піридину, положенню 3, 4, 5 або 6 піридазину, положенню 2, 4, 5 або 6 піримідину, положенню 2, 3, 5 або 6 піразину, положенню 2, 3, 4 або 5 фурану, тетрагідрофурану, тіофурану, тіофену, піролу або тетрагідропіролу, положенню 2, 4 або 5 оксазолу, імідазолу або тіазолу, положенню 3, 4 або 5 ізоксазолу, піразолу або ізотіазолу, положенню 2 або 3 азиридину, положенню 2, 3 або 4 азетидину, положенню 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 хіноліну або положенню 1, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 ізохіноліну. Найбільш типово, 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 приклад та не для обмеження, зв'язані через атом азоту гетероцикли приєднані по положенню 1 азиридину, азетидину, піролу, піролідину, 2-піроліну, 3-піроліну, імідазолу,

імідазолідину, 2-імідазоліну, 3-імідазоліну, піразолу, піразоліну, 2-піразоліну, 3-піразоліну, піперидину, піперазину, індолу, індоліну, 1H-індазолу, положенню 2 ізоіндолу або ізоіндоліну, положенню 4 морфоліну та положенню 9 карбазолу або β-карболіну. Найбільш типово, зв'язані через атом азоту гетероцикли включають 1-азиридил, 1-азетедил, 1-піроліл, 1-імідазоліл, 1-піразоліл та 1-піперидиніл.

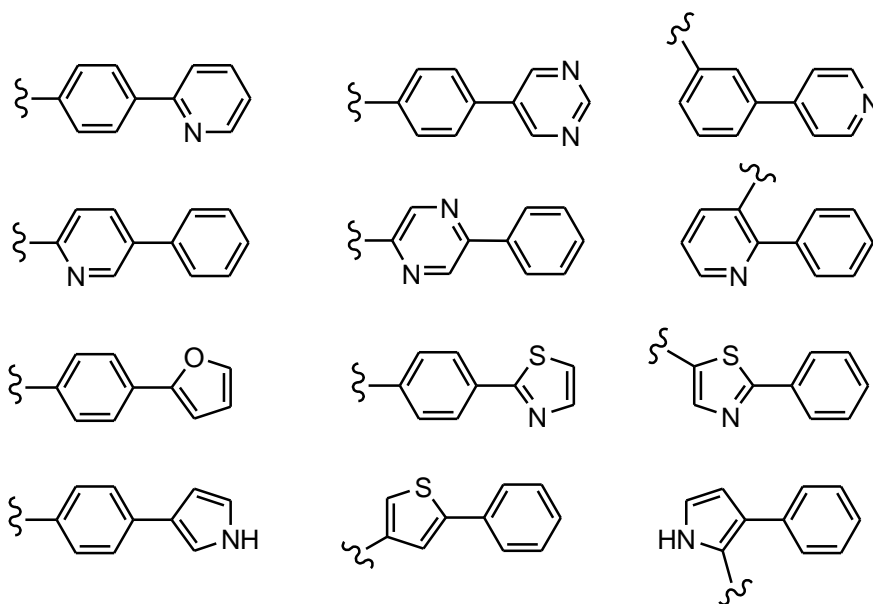
"Гетероциклілен" відноситься до гетероциклілу, представленого в даному описі, отриманого при заміщенні атому водню, приєднаного до атому вуглецю або гетероатому гетероциклілу, на відкриту валентність. Аналогічно, "гетероарилен" відноситься до ароматичного гетероциклілену.

"Гетероцикліалкіл" відноситься до ациклічного алкільного радикалу, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, як правило, термінальним або sp^3 атомом вуглецю, заміщений гетероциклільним радикалом (тобто до фрагменту гетероцикліл-алкілен-). Типові гетероцикліалкільні групи включають, але не обмежуються перерахованими: гетероцикліл- CH_2 -, 2-(гетероцикліл)етан-1-іл, та т.д., причому "гетероциклільний" фрагмент включає будь-які гетероциклільні групи, описані вище, включаючи групи, описані в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Спеціалісту в даній галузі техніки також стане зрозуміло, що гетероциклільна група може бути приєднана до алкільного фрагменту гетероцикліалкілу за допомогою вуглець-вуглецевого зв'язку або вуглець-гетероатомного зв'язку за умови, що отримана група є хімічно стабільною. Гетероцикліалкільна група містить від 2 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкільна частина гетероцикліалкільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю, а гетероциклільний фрагмент містить від 1 до 14 атомів вуглецю. Приклади гетероцикліалкілів включають, як приклад та не для обмеження, 5-членні гетероцикли, що містять сірку, кисень та/або азот, такі як тіазолілметил, 2-тіазолілетан-1-іл, імідазолілметил, оксазолілметил, тіадіазолілметил та т.д., 6-членні гетероцикли, що містять сірку, кисень та/або азот, такі як піперидинілметил, піперазинілметил, морфолінілметил, піридинілметил, піридізилметил, піримідилметил, піразинілметил тощо.

"Гетероцикліалкеніл" відноситься до ациклічного алкенільного радикалу, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, як правило, термінальним або sp^3 атомом вуглецю, а також sp^2 атомом вуглецю заміщений гетероциклільним радикалом (тобто до фрагменту гетероцикліл-алкенілен-). Гетероциклільний фрагмент гетероцикліалкенільної групи включає будь-які гетероциклільні групи, представлені в даному описі, включаючи групи, описані в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, а алкенільна частина гетероцикліалкенільної групи включає будь-які алкенільні групи, представлені в даному описі. Спеціалісту в даній галузі техніки також стане зрозуміло, що гетероциклільна група може бути приєднана до алкенільного фрагменту гетероцикліалкенілу за допомогою вуглець-вуглецевого зв'язку або вуглець-гетероатомного зв'язку за умови, що отримана група є хімічно стабільною. Гетероцикліалкенільна група містить від 2 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкенільна частина гетероцикліалкенільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю, а гетероциклільний фрагмент містить від 1 до 14 атомів вуглецю.

"Гетероцикліалкініл" відноситься до ациклічного алкінільного радикалу, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, як правило, термінальним або sp^3 атомом вуглецю, а також sp атомом вуглецю, заміщений гетероциклільним радикалом (тобто до фрагменту гетероцикліл-алкінілен-). Гетероциклільний фрагмент гетероцикліалкінільної групи включає будь-які гетероциклільні групи, представлені в даному описі, включаючи групи, описані в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, а алкінільна частина гетероцикліалкінільної групи включає будь-які алкінільні групи, представлені в даному описі. Спеціалісту в даній галузі техніки також стане зрозуміло, що гетероциклільна група може бути приєднана до алкінільного фрагменту гетероцикліалкінілу за допомогою вуглець-вуглецевого зв'язку або вуглець-гетероатомного зв'язку за умови, що отримана група є хімічно стабільною. Гетероцикліалкінільна група містить від 2 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкінільна частина гетероцикліалкінільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю, а гетероциклільний фрагмент містить від 1 до 14 атомів вуглецю.

"Гетероарил" відноситься до одновалентного ароматичного гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом в кільці. Необмежуючі приклади підходящих гетероатомів, які можуть бути включені в ароматичне кільце, включають кисень, сірку та азот. Необмежуючі приклади гетероарильних кілець включають всі кільця, описані у визначенні "гетероциклілу", включаючи піридиніл, піроліл, оксазоліл, індоліл, ізоіндоліл, пуриніл, фураніл, тієніл, бензофураніл, бензотіофеніл, карбазоліл, імідазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, піридазил, піримідил, піразил тощо. Гетероарил також включає одновалентні ароматичні гетероцикліли, що містять арильний фрагмент та гетероарильну групу. Необмежуючі приклади зазначених гетероарилів являють собою:



"Карбоцикл", або "карбоцикліл", відноситься до насиченого, частково ненасиченого або ароматичного кільця, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю у випадку моноциклу, від 7 до 12 атомів вуглецю у випадку біциклу та до приблизно 20 атомів вуглецю у випадку поліциклу. Моноциклічні карбоцикли містять від 3 до 6 атомів в кільці, найбільш типово, 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) систем або 9 або 10 атомів в кільці, розподілених у вигляді біцикло (5,6) або (6,6) систем. Карбоцикли включають ароматичні та неароматичні моно-, бі- та поліциклічні кільця, які можуть бути конденсованими, містковими або спірокільцями. Необмежуючі приклади моноциклічних карбоциклів включають циклоалкільні групи, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-еніл, 1-циклопент-2-еніл, 1-циклопент-3-еніл, циклогексил, 1-цилогекс-1-еніл, 1-цилогекс-2-еніл, 1-цилогекс-3-еніл або арильні групи, такі як феніл тощо. Таким чином, "карбоцикл", використовуваний в даному описі, охоплює, але не обмежується перерахованими: "арил", "феніл" та "біфеніл".

"Карбоциклілен" відноситься до карбоциклілу, або карбоциклу, визначеного вище, що містить два одновалентних радикальних центри, отримані при видаленні двох атомів водню від одного або двох різних атомів вуглецю вихідного карбоциклілу. Типові карбоцикліленові радикали включають, але не обмежуються тільки ним, фенілен. Таким чином, "карбоциклілен", використовуваний в даному описі, включає, але не обмежується тільки ним, "арилен".

"Карбоцикліалкіл" відноситься до ациклічного алкільного радикалу, у якому один з атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю, як правило, термінальним або sp^3 -атомом вуглецю, заміщений карбоциклільним радикалом, визначеним вище. Типові карбоцикліалкільні групи включають, але не обмежуються перерахованими: арилалкільні групи, такі як бензил, 2-фенілетан-1-іл, нафтилметил, 2-нафтилетан-1-іл, нафтобензил, 2-нафтофенілетан-1-іл або циклоалкілалкільні групи, такі як циклопропілметил, циклобутилметил, циклогексилметил та т.д. Арилалкільна група може містити від 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкільний фрагмент містить від 1 до 6 атомів вуглецю, а арильний фрагмент містить від 6 до 14 атомів вуглецю. Циклоалкілалкільна група може містити від 4 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкільний фрагмент містить від 1 до 6 атомів вуглецю, та циклоалкільна група містить від 3 до 14 атомів вуглецю.

"Арилгетероалкіл" відноситься до гетероалкілу, визначеного в даному описі, у якому атом водню, який може бути приєднаний до атому вуглецю або гетероатому, заміщений арильною групою, визначеною в даному описі. Арильні групи можуть бути зв'язані з атомом вуглецю гетероалкільної групи або з гетероатомом гетероалкільної групи за умови, що отримана арилгетероалкільна група є хімічно стабільним фрагментом. 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. На додаток, будь-які алкіленові групи в представлених вище загальних формулах можуть бути додатково заміщені будь-якими замісниками, визначеними або представленими як приклади в даному описі.

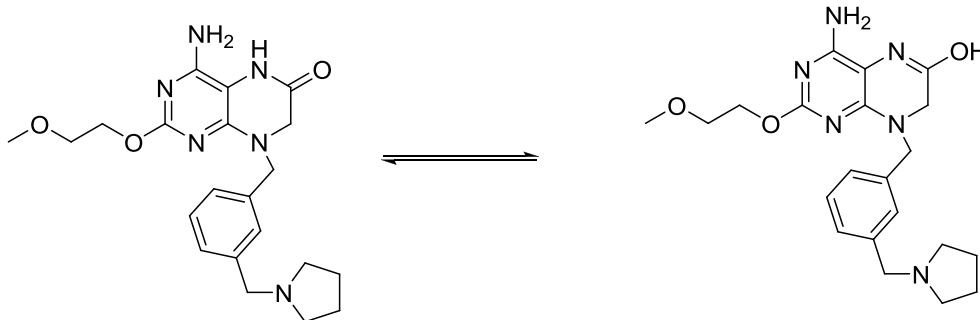
"Гетероарилалкіл" відноситься до алкільної групи, визначеної в даному описі, у якій атом

водню заміщений гетероарильною групою, визначеною в даному описі. Необмежуючі приклади гетероарилалкілів 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 "можливо заміщений", що відноситься до конкретного фрагменту сполуки Формул згідно з даним винаходом, наприклад, можливо заміщена арильна група, відноситься до фрагменту, що містить 0, 1 або більше замісників.

Спеціалістам в даній галузі техніки стане очевидно, що сполуки згідно з даним винаходом можуть знаходитися в сольватованій або гідратованій формі. Зазначені форми включені в обсяг даного винаходу. Також спеціалістам в даній галузі техніки стане очевидно, що сполуки можуть піддаватися етерифікації. В обсяг даного винаходу включені складні ефіри та інші фізіологічно функціональні похідні. В межі даного винаходу також включені таутомерні форми, а саме, таутомерні "еноли", представлені в даному описі. Крім того, даний винахід включає форми проліків сполук, представлені в даному описі.

"Складний ефір" означає будь-який складний ефір сполуки, у якому будь-яка функціональна група -COOH молекули заміщена на функціональну групу -C(O)OR, або у якому будь-яка функціональна група -OH заміщена на функціональну групу -OC(O)R, у якій фрагмент R складного ефіру являє собою вуглець, що містить групу, яка утворює стабільний складноєфірний фрагмент, що включає, не обмежуючись перерахованими: алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, арилалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл та їх заміщені похідні. Складні ефіри також можуть включати складні ефіри, як визначено вище, "таутомерних енолів", наприклад, представлених нижче:



Спеціалісту в даній галузі техніки стане зрозуміло, що замісники та інші фрагменти сполук Формули I або II слід вибирати для одержання сполуки, яка є достатньо стабільною для одержання фармацевтично придатної сполуки, яка може входити в склад достатньо стабільної фармацевтичної композиції. Сполуки Формули I або II, які мають зазначену стабільність, розглядають як такі, що попадають у межі даного винаходу.

Спеціалістам в даній галузі техніки стане очевидно, що сполуки згідно з даним винаходом можуть містити один або більше хіральних центрів. Зазначені форми знаходяться в межах даного винаходу. В межі даного винаходу також включені таутомерні форми, а саме, таутомерні еноли, представлені в даному описі.

Сполука Формули Ia, IIa або II та її фармацевтично прийнятні солі можуть існувати у вигляді різних поліморфів або псевдополіморфів. Використовуваний у даному описі термін "кристалічний поліморфізм" означає здатність кристалічної сполуки існувати у вигляді різних кристалічних структур. Поліморфізм, як правило, може відбуватися в результаті змін температури, тиску, або обох зазначених факторів. Також поліморфізм може відбуватися в результаті змін процесу кристалізації. Поліморфи можна розрізняти за допомогою різних фізичних характеристик, відомих у даній галузі техніки, таких як спектри рентгенівської дифракції, розчинність та температура плавлення. Кристалічний поліморфізм може відбуватися в результаті відмінностей упакування в кристалах (пакувальний поліморфізм) або відмінностей в упакуванні різних конформерів однієї та тієї ж молекули (конформаційний поліморфізм). Використовуваний у даному описі термін "кристалічний псевдополіморфізм" означає здатність гідрату або сольвату сполуки існувати у вигляді різних кристалічних структур. Псевдополіморфи

згідно з даним винаходом можуть існувати за рахунок відмінностей упакування в кристалах (пакувальний псевдополіморфізм) або внаслідок відмінностей упакування різних конформерів однієї і тієї ж молекули (конформаційний псевдополіморфізм). Даний винахід охоплює всі поліморфи та псевдополіморфи сполук Формули I-II та їх фармацевтично прийнятних солей.

5 Сполука Формули Ia, IIa або II та її 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. Зазначене визначення застосовують, у випадку якщо розмір кристалу становить два нанометри або менше. Для одержання аморфних форм згідно з даним

10 винаходом можна застосовувати добавки, включаючи розчинники. Даний винахід охоплює всі аморфні форми сполук Формули Ia, IIa або II та їх фармацевтично прийнятних солей. Конкретні сполуки, представлені в даному описі, містять один або більше хіральних центрів, або можуть іншим чином бути здатними до існування у вигляді безлічі стереоізомерів. В обсяг даного винаходу включені суміші стереоізомерів, а також очищені енантіомери або суміші, збагачені енантіомерами/діастереомерами. Також в обсяг даного винаходу включені

15 індивідуальні ізомери сполук, представлених формулами, згідно з даним винаходом, а також будь-які повністю або частково рівноважні суміші зазначених ізомерів. У даний винахід також включені індивідуальні ізомери сполук, що відповідають представленим вище формулам, у вигляді сумішей з ізомерами зазначених сполук, у яких один або більше хіральних центрів є

20 оберненими. Термін "хіральний" відноситься до молекул, які мають властивість несумісності зі своїм дзеркальним відображенням, при цьому термін "ахіральний" відноситься до молекул, які є сумісними зі своїм дзеркальним відображенням.

Термін "стереоізомери" відноситься до сполук, які мають однаковий хімічний склад, але

25 відрізняються взаємним розташуванням атомів або груп у просторі. "Діастереомер" відноситься до стереоізомеру, що містить два або більше центрів 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

30 аналітичних способів з високим розділенням, наприклад, електрофорезу та хроматографії. "Енантіомери" відносяться до двох стереоізомерів сполуки, які не є сумісними дзеркальними відображеннями один іншого.

Сtereoхімічні визначення та умовні позначки, використовувані в даному описі, у цілому відповідають роботам С.П. Паркера (S.P. Parker), Ed., McGraw-hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-hill Book Company, New York; та Е. Ельеля та С. Уїлена (Eliel, E. and Wilen, S.) Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Багато органічних сполук існують в оптично активних формах, тобто вони мають здатність обертати площину плоскополяризованого світла. При описі оптично активної сполуки використовують

40 префікси D та L або R та S для визначення абсолютної конфігурації молекули відносно її хіального(их) центру(ів). Префікси d та l або (+) та (-) застосовують для позначення знаку обертання сполукою плоскополяризованого світла, причому значення (-) або l означають, що сполука є лівообертальною. Сполука, позначене префіксами (+) або d є правообертальною. Для даної хімічної структури зазначені стереоізомери є однаковими за винятком того, що вони є дзеркальними відбиттями один іншого. Конкретний стереоізомер також може бути названий

45 енантіомером, а суміш зазначених ізомерів часто називають енантіомерною сумішшю. Суміш, що містить енантіомери у співвідношенні 50:50, яка може існувати, у випадку якщо в хімічній реакції або процесі була відсутня стереоселективність або стереоспецифічність, називають рацемічною сумішшю або рацематом. Термінами "рацемічна суміш" та "рацемат" називають еквімолярну суміш двох енантіомерних видів, позбавлену оптичної активності.

50 У даний винахід включені сіль або сольват сполук, представлених у даному описі, включаючи їх комбінації, такі як сольват солі. Сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати в сольватованій, наприклад, гідратованій, а також у несольватованій формі, даний винахід охоплює всі зазначені форми. Як правило, але не винятково, солі згідно з даним винаходом являють собою

55 фармацевтично прийнятні солі. Солі, визначені в рамках терміну "фармацевтично прийнятні солі", відносяться до нетоксичних солей сполук згідно з даним винаходом. Приклади підходящих фармацевтично прийнятних солей включають неорганічні солі, отримані в результаті додавання неорганічної кислоти, такі як хлорид, бромід, сульфат, фосфат та нітрат; солі, отримані в результаті додавання органічної кислоти, такі як ацетат, галактарат, пропіонат, сукцинат, лактат, гліколят, малат, тартрат, цитрат, малеат, фумарат,

метансульфонат, п-толуолсульфонат та аскорбат; солі з кислотними амінокислотами, такі як аспартат та глутамат; солі лужних металів, такі як натрієва сіль та кальцієва сіль; солі лужноземельних металів, такі як магнієва сіль та кальцієва сіль; амонійну сіль; солі органічних основ, такі як сіль триметиламіну, сіль триетиламіну, сіль піридину, сіль піколіну, сіль дициклогексиламіну та сіль N, N'-добензилетилендіаміну; та солі з основними амінокислотами, такі як сіль лізину та сіль аргініну. Солі в деяких випадках можуть являти собою гідрати або сольвати в етанолі.

Захисні групи

У контексті даного винаходу захисні групи включають групи, що утворюють проліки, та хімічні захисні групи.

Захисні групи є доступними, загальновідомими та загальноприйнятими, їх можна застосовувати для попередження побічних реакцій із захищеними групами впродовж способів синтезу, тобто шляхів або способів одержання сполук згідно з даним винаходом. У більшості випадків рішення про вибір груп, які необхідно захистити, часу, у який потрібно робити захист, та природи хімічної захисної групи "ЗГ" залежить від хімічних умов реакції, від яких потрібно робити захист (наприклад, кислотних, основних, окисних, відновних або інших умов) та потрібного напрямку синтезу. ЗГ не повинні бути і, як правило, не є однаковими, у випадку якщо сполука заміщена багатьма ЗГ. У цілому, ЗГ застосовують для захисту функціональних груп, таких як карбоксил, гідроксил, тіо або аміногрупи, та для попередження, таким чином, побічних реакцій або для збільшення іншим способом ефективності синтезу. Порядок зняття захисту з одержанням вільних, незахищених, груп залежить від потрібного напрямку синтезу та умов проведення реакції та може здійснюватися в будь-якому порядку, визначеному фахівцями у даній галузі техніки.

Можуть бути захищені різні функціональні групи сполук згідно з даним винаходом. Наприклад, захисні групи для -ОН груп (гідроксильних, карбонових кислот, фосфонових кислот або інших функціональних груп) включають "групи, що утворюють прості або складні ефіри". Групи, що утворюють прості або складні ефіри, здатні виступати як хімічні захисні групи у схемах синтезу, представлених у даному описі. Проте, деякі гідроксил- та тіозахисні групи не є групами, що утворюють прості або складні ефіри, що розуміють фахівці в даній галузі техніки, та відносяться до амідів, описаних нижче.

Дуже широкий ряд гідроксил-захисних груп та амід-утворюючих груп та відповідні хімічні реакції їх розкладання описані в Protective Groups in Organic Synthesis, Теодора В. Грін та Пітер Г.М. Вутс (Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts) (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Див. також Філіп Дж. Коченські (Kocienski, Philip J.); Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), зміст якої включено в даний опис у всій повноті за допомогою посилання. Зокрема, Розділ 1, Protecting Groups: An Overview, стор. 1-20, Розділ 2, Hydroxyl Protecting Groups, стор. 21-94, Розділ 3, Diol Protecting Groups, стор. 95-117, Розділ 4, Carboxyl Protecting Groups, стор. 118-154, Розділ 5, Carbonyl Protecting Groups, стор. 155-184. Для опису захисних груп для карбонових кислот, фосфонових кислот, фосфонату, сірчаної кислоти та інших захисних груп для кислот, див. Greene, що представлено далі. Зазначені групи включають, як приклад та не для обмеження, складні ефіри, аміди, гідразиди тощо.

Захисні групи, що утворюють прості та складні ефіри

Групи, що утворюють складні ефіри, включають: (1) групи, що утворюють складні ефіри, з фосфонатами, такі як складні ефіри з фосфонамідатами, складні ефіри з фосфонотіоатами, складні ефіри з фосфонатами та фосфон-біс-амідати; (2) групи, що утворюють складні ефіри, з карбоксилем, та (3) групи, що утворюють складні ефіри, із сіркою, такі як сульфонат, сульфат та сульфінат.

Метаболіти сполук згідно з даним винаходом

Також в обсяг даного винаходу попадають продукти метаболізму in vivo сполук, представлених у даному описі. Зазначені продукти можуть бути отримані, наприклад, у результаті окиснення, відновлення, гідролізу, амідування, етерифікації, тощо, сполуки, що вводиться, головним чином, внаслідок ферментативних процесів. Відповідно у винахід включені сполуки, одержувані в результаті процесу, що включає взаємодію сполуки згідно з даним винаходом із ссавцем впродовж часу, достатнього для одержання метаболічного продукту зазначеної сполуки. Зазначені продукти, як правило, визначають за допомогою одержання сполуки згідно з даним винаходом з радіоактивною міткою (наприклад, ^{14}C або ^3H), парентерального введення отриманої сполуки в детектуємій дозі (наприклад, рівній більше ніж приблизно 0,5 мг/кг) тварині, такій як щур, миша, морська свинка, мавпа, або людині, витримування впродовж часу, достатнього для проходження метаболізму (як правило, від

приблизно 30 секунд до приблизно 30 годин) та виділення продуктів перетворення із сечі, крові або інших біологічних зразків. Зазначені продукти легко виділити, тому що вони є міченими (інші продукти виділяють із застосуванням антитіл, здатних до зв'язування епітопів, що виживають у метаболіті). Метаболітні структури визначають підходящим способом, наприклад, за допомогою

5

МС або ЯМР аналізу. У цілому, аналіз метаболітів проводять способом, аналогічним загальноприйнятим дослідженням метаболізму, добре відомим фахівцям у даній галузі техніки.

Продукти конверсії, якщо вони додатково не присутні *in vivo* в іншому вигляді, підходять для діагностичних досліджень терапевтичного дозування сполук згідно з даним винаходом, навіть якщо вони не зберігають протиінфекційної активності самі по собі.

10

Сполуки Формули Ia або II або IIa

Визначення та замісники різних типів та підтипів сполук згідно з даним винаходом описані та проілюстровані в даному описі. Фахівцеві в даній галузі техніки слід розуміти, що будь-яка комбінація визначень та замісників, описаних вище, не повинна приводити до одержання неіснуючої частки або сполуки. "Неіснуючі частки або сполуки" означають структури сполук, які

15

суперечать основним науковим принципам (такі як, наприклад, атом вуглецю, який з'єднаний більше ніж чотирма ковалентними зв'язками) або сполуки, які є дуже нестабільними для того, щоб існувала можливість їх виділення та включення до складу фармацевтично прийнятних дозованих форм.

Фармацевтичні сполуки

20

Сполуки згідно з даним винаходом вводять до складу разом з підходящими носіями та наповнювачами, які вибирають відповідно до загальноприйнятої практики. Таблетки містять наповнювачі, гліданти, речовини-наповнювачі, зв'язувальні речовини та т.д. Водні сполуки одержують у стерильному вигляді, та у випадку якщо зазначені сполуки призначені для введення відмінним від перорального способом, сполуки є ізотонічними. Усі сполуки можуть

25

містити наповнювачі, представлені, наприклад, в Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986), зміст якої включено в даний опис у всій повноті за допомогою посилання. Наповнювачі включають аскорбінову кислоту та інші антиоксиданти, хелатоутворюючі агенти, такі як ЕДТА, вуглеводи, такі як декстрин, гідроксиалкілцелюлоза, гідроксиалкілметилцелюлоза, стеаринову кислоту та т.д. рН сполук знаходиться в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 11, але, як

30

правило, становить приблизно від 7 до 10.

Незважаючи на те, що активні інгредієнти можуть бути введені індивідуально, може бути кращим їх введення у вигляді фармацевтичних сполук. Сполуки згідно з даним винаходом, як

35

для ветеринарного застосування, так і для введення людині, містять щонайменше один активний інгредієнт разом з одним або більшою кількістю прийнятних носіїв та можливо іншими терапевтичними інгредієнтами. Носій(ії) повинен бути "прийнятним" з погляду сумісності з іншими інгредієнтами складу та фізіологічно безпечним для споживача зазначеної сполуки.

Сполуки включають такі сполуки, які підходять для представлених далі способів введення. Сполуки можуть підходящим чином бути присутніми у вигляді стандартної дозованої форми та

40

можуть бути отримані будь-якими способами, відомими в галузі фармації. Способи та сполуки в цілому можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.), зміст якої включено в даний опис у всій повноті за допомогою посилання. Зазначені способи включають стадію асоціації активного інгредієнту з носієм, який містить один або більше допоміжних інгредієнтів. У цілому, сполуки одержують за допомогою однорідної та ретельної асоціації активного інгредієнта з рідкими носіями або дрібнодисперсними твердими носіями або

45

обома типами носіїв, та потім, якщо буде потреба, надання форми продукту.

Сполуки згідно з даним винаходом, що підходять для перорального введення, можуть існувати у вигляді окремих одиниць, таких як капсули, сашети або таблетки, кожна з яких містить попередньо визначену кількість активного інгредієнту; у вигляді порошку або гранул; у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині; або у вигляді рідкої емульсії типу

50

масло-у-воді або рідкої емульсії типу вода-у-маслі. Також активний інгредієнт можна вводити у вигляді болусу, електуарію або пасти.

Таблетку одержують за допомогою пресування або лиття у форму, можливо з одним або більшою кількістю допоміжних інгредієнтів. Пресовані таблетки можуть бути отримані за допомогою стискання в підходящому апараті активного інгредієнту у вільнотекучій формі, такий

55

як порошок або гранули, можливо змішаного з еднальною речовиною, змащуючою речовиною, інертним розріджувачем, консервантом, поверхово-активним або диспергуючим агентом. Пресовані таблетки одержують за допомогою пресування в підходящому апараті суміші порошкоподібного активного інгредієнту, зволоженої інертним рідким розріджувачем. Таблетки можуть бути покриті оболонкою або являти собою таблетку з насічкою, а також можуть бути приготовлені таким чином, щоб забезпечувати вповільнене або контрольоване вивільнення

60

активного інгредієнту.

Для введення в око або інші зовнішні тканини, наприклад, у рот або на шкіру, сполуки, переважно, застосовують у вигляді топічних мазей або кремів, що містять активний(і) інгредієнт(и) у кількості, рівній, наприклад, від 0,075 до 20 % мас./мас. (включаючи вміст

активного(их) інгредієнту(ів) у діапазоні від 0,1 % до 20 % із границями, кратними 0,1 % мас./мас., наприклад, 0,6 % мас./мас., 0,7 % мас./мас. та т.д.), переважно, від 0,2 до 15 % мас./мас. та найбільш переважно від 0,5 до 10 % мас./мас. При входженні до складу мазей активні інгредієнти можна застосовувати разом з парафіновою або змішуваною з водою основою мазі. Як альтернатива, активні інгредієнти можуть входити до складу з основою крему

типу масло-у-воді.

За необхідності, водна фаза основи крему може містити, наприклад, щонайменше 30 % мас./мас. поліспирту, тобто спирту, що містить дві або більше гідроксильних груп, такого як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин та поліетиленгліколь (включаючи ПЕГ 400) та їх суміші. Сполуки для топічного введення можуть, за необхідності, включати сполуку, яка підсилює абсорбцію або проникність активного інгредієнта через шкіру або інші уражені зони. Приклади зазначених посилювачів проникності через шкіру включають диметилсульфоксид та аналоги на його основі.

Масляна фаза емульсій згідно з даним винаходом може бути приготовлена з відомих інгредієнтів відомими способами. Незважаючи на те, що зазначена фаза може містити винятково емульсифікатор (також відомий як емульгатор), переважно фаза містить суміш щонайменше одного емульсифікатора з жиром або маслом або і з жиром, і з маслом. Переважно, гідрофільний емульсифікатор міститься разом з ліпофільним емульсифікатором, який діє як стабілізатор. Також переважно, щоб до складу фази входили і масло, і жир. Взяті разом, емульсифікатор(и) з або без стабілізатору(ів) утворюють так званий емульгуючий віск, а віск разом з маслом та жиром утворюють так звану емульгуючу основу мазі, яка утворює дисперговану в маслі фазу складів кремів.

Емульгатори та стабілізатори емульсії, що підходять для застосування в сполуках згідно з даним винаходом, включають Tween® 60, Span® 80, цетостеариловий спирт, бензиловий спирт, міристиловий спирт, гліцерилмоностеарат та лаурилсульфат натрію.

Вибір підходящих масел або жирів для сполуки оснований на досягненні необхідних косметичних властивостей. Крем переважно повинен бути нежирним, не залишаючим плям та змиваним продуктом з підходящою консистенцією для попередження витікання з туб або інших контейнерів. Можна застосовувати складні ефіри одно- або двоосновних кислот та алкілів з лінійним або розгалуженим ланцюгом, такі як ді-ізоадипат, ізоцетилстеарат, дискладний ефір жирних кислот кокосового масла та пропіленгліколю, ізопропілмірикат, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутилстеарат, 2-етилгексилпальмітат або суміш складних ефірів з розгалуженим ланцюгом, відому як Crodamol CAP, причому останні три ефіри є кращими. Зазначені складні ефіри 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 сполуки згідно з даним винаходом містять одну або більше сполук згідно з даним винаходом разом з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних носіїв або наповнювачів та, можливо, інших терапевтичних агентів. Фармацевтичні сполуки, що містять активний інгредієнт, можуть бути в будь-якій формі, що підходить для потрібного способу введення. При застосуванні для перорального введення, можна одержувати, наприклад, таблетки, формовані пастилки, пастилки, водні або масляні суспензії, диспергуємі порошки або гранули, емульсії, тверді або м'які капсули, сиропи або еліксири. Композиції, призначені для перорального введення можна одержувати відповідно до будь-яких способів, відомих у галузі виробництва фармацевтичних композицій, причому зазначені композиції можуть містити один або більше агентів, включаючи підсолоджувачі, ароматизатори, барвники та консерванти, для одержання приємного на смак 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 кальцію або натрію, лактоза, моногідрат лактози, кроскармелоза натрію, повідон, фосфати кальцію або натрію; агенти, що гранулюють, та речовини для поліпшення розпадання, такі як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; еднальні агенти, такі як целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, желатин або камедь; та змащення, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути без оболонки або покриті оболонкою за допомогою відомих способів, включаючи мікроінкапсулювання, для затримки розпадання та абсорбції в шлунково-кишковому тракті та забезпечення, таким чином,

уповільненої дії впродовж тривалого періоду. Наприклад, можна застосовувати речовину, що забезпечує затримку часу дії, таку як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, індивідуально або разом з воском.

Сполуки для перорального введення також можуть існувати у вигляді твердих желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішують із інертним твердим розріджувачем, наприклад, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішують із водою або масляним середовищем, таким як горіхове масло, рідкий парафін або маслинове масло.

Водні суспензії згідно з даним винаходом містять активні речовини в суміші з наповнювачами, що підходять для одержання водних суспензій. Зазначені наповнювачі включають суспендуючий агент, такий як карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та аравійська камедь, та диспергуючі або зволожуючі агенти, такі як фосфатиди природного походження (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.

Масляні суспензії можуть бути отримані в результаті суспендування активного інгредієнта в рослинній олії, такий як арахісове масло, маслинове масло, кунжутне масло або кокосове масло, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Суспензії для перорального введення можуть містити згущувач, такий як бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для одержання приємних на смак препаратів для перорального введення можна додавати підсолоджувачі, представлені в даному описі, та ароматизатори. Зазначені композиції можуть бути захищені за допомогою додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Диспергіємі порошки та гранули згідно з даним винаходом, що підходять для одержання водних суспензій за допомогою додавання води, містять активний інгредієнт у суміші з диспергуючим або зволожуючим агентом, суспендуючим агентом та одним або більше консервантами. Підходящі диспергуючі або зволожуючі агенти та суспендуючі агенти представлені речовинами, описаними вище. Також можуть бути присутніми додаткові наповнювачі, такі як підсолоджувачі, ароматизатори та барвники.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом також можуть бути у вигляді емульсій типу масло-у-воді. Масляна фаза може являти собою рослинну олію, таку як маслинове масло або арахісове масло, мінеральне масло, таке як рідкий парафін, або їх суміш. Підходящі емульгатори включають камеді природного походження, такі як аравійська камедь та трагакантова камедь, фосфатиди природного походження, такі як соєвий лецитин, складні ефіри або неповні складні ефіри, отримані їх жирних кислот та ангідридів гекситу, такі як сорбітану моноолеат, та продукти конденсації зазначених неповних складних ефірів та етиленоксидом, такі як поліоксиетиленсорбітану моноолеат. Емульсія також може містити підсолоджувачі та ароматизатори. До складу сиропів та еліксирів можуть входити підсолоджувачі, такі як гліцерин, сорбіт або сахароза. Зазначені сполуки також можуть містити заспокійливий засіб, консервант, ароматизатор або барвник.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть бути у вигляді стерильного ін'єцируємого препарату, такого як стерильна ін'єцируєма водна або масляна суспензія. Зазначена суспензія може бути отримана згідно з відомими у даній галузі техніки способами із застосуванням підходящих диспергуючих або зволожуючих агентів та суспендуючих агентів, які зазначені в даному описі. Стерильний ін'єцируємий препарат також може являти собою стерильний ін'єцируємий розчин, або суспензію, у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчин в 1,3-бутандіолі, або зазначений препарат може бути отриманий у вигляді ліофілізованого порошку. У число прийнятних носіїв та розчинників, які можна застосовувати, входить вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. На додаток, як розчинник або суспендуюче середовище можна підходящим чином застосовувати жирні масла. Для зазначеної мети можна застосовувати будь-які м'які жирні масла, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. На додаток, для одержання ін'єцируємих лікарських засобів також можна застосовувати жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Кількість активного інгредієнту, яку можна об'єднати з речовиною-носієм для одержання

однієї дозованої форми залежить від пацієнта, що приймає лікарський засіб, та конкретного способу введення. Наприклад, сполука з уповільненим вивільненням, призначена для перорального введення людині, може містити приблизно від 1 до 1000 мг активної речовини, що входить до складу, з підходящою та прийнятною кількістю речовини-носія, яка може змінюватися від приблизно 5 до приблизно 95 % від загальної маси композиції (маса:маса). Фармацевтична композиція може бути отримана для забезпечення легко визначуваних кількостей речовини, що вводиться. Наприклад, водний розчин, призначений для внутрішньовенної інфузії, може містити приблизно від 3 до 500 мкг активного інгредієнту на мілілітр розчину для того, щоб могла відбуватися інфузія підходящого об'єму зі швидкістю, рівною приблизно 30 мл/годину.

Сполуки, що підходять для введення в око, включають очні краплі, у яких активний інгредієнт розчинений або суспендований у підходящому носії, конкретно, у водному розчиннику активного інгредієнту. Активний інгредієнт, переважно, міститься в зазначених сполуках у концентрації, рівній від 0,5 до 20 %, переважно від 0,5 до 10 %, конкретно, рівній приблизно 1,5 % (мас./мас.).

Сполуки, що підходять для місцевого застосування у ротовій порожнині, включають пастилки, що містять активний інгредієнт в ароматизованій основі, як правило, сахарозі або камеді або трагаканті; пастилки, що містять активний інгредієнт в інертній основі, як правило, желатині та гліцерині, або сахарозі та камеді; та рідини для полоскання рота, що містять активний інгредієнт у підходящому рідкому носії.

Сполуки для ректального введення можуть бути представлені у вигляді супозиторіїв з підходящою основою, що включають, наприклад, масло какао або саліцилат.

Сполуки, що підходять для внутрішньолегеневого або назального введення, містять частки з розміром, що знаходяться у діапазоні, наприклад, від 0,1 до 500 мкм (включаючи частки з розміром, що знаходяться у діапазоні від 0,1 та 500 мкм із границями, кратними, наприклад, 0,5 мкм, 1 мкм, 30 мкм, 35 мкм та т.д.), які вводять за допомогою швидкої інгаляції через носовий канал або за допомогою інгаляції через рот для досягнення альвеолярних мішечків. Підходящі сполуки включають водні або масляні розчини активного інгредієнту. Сполуки, що підходять для введення у вигляді аерозолі або сухого порошку, можуть бути отримані підходящими способами, та можуть доставлятися з іншими терапевтичними агентами, такими як сполуки, застосовувані в цей час для лікування або попередження інфекцій, представлених у даному описі.

Сполуки, що підходять для вагінального введення можуть існувати у вигляді песаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пін або спреїв, що містять на додаток до активного інгредієнту відомі в даній галузі техніки носії, що підходять для зазначеного способу введення.

Сполуки, що підходять для парентерального введення, включають водні та неводні стерильні розчини для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати та розчини, які приводять до одержання складу, ізотонічного із кров'ю пацієнта, якому вводять зазначений склад; та водні та неводні стерильні суспензії, які можуть містити суспендуючі агенти та згущувачі.

Склади знаходяться в одноразових контейнерах або контейнерах для багаторазового введення, наприклад, у герметичних ампулах або пробірках, та можуть зберігатися в сублімованому (ліофілізованому) стані, що вимагає винятково додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням. Розчини та суспензії для негайної ін'єкції одержують зі стерильних порошоків, гранул та таблеток, описаних раніше видів. Кращі стандартні дозуєміклади являють собоюклади, які містять добову дозу або одиничну добову піддозу, відповідно до представленого вище опису, або підходящу частину зазначеної дози, активного інгредієнту.

Слід розуміти, що на додаток до інгредієнтів, конкретно зазначених вище,клади згідно з даним винаходом можуть містити інші агенти, застосовувані в даній галузі техніки, залежно від типу конкретного складу, наприклад,клади, що підходять для перорального введення, можуть містити ароматизатори.

Сполуки згідно з даним винаходом також можуть входити до складу, що забезпечує контрольоване вивільнення активного інгредієнту, яке дозволяє менш часто проводити введення дози, або поліпшує фармакокінетичні або токсикологічні властивості активного інгредієнту. Відповідно, у винаході також запропоновані композиції, що містять одну або більше сполук згідно з даним винаходом, що являють собоюклади, призначені для уповільненого або контрольованого вивільнення.

Ефективне дозування активного інгредієнту залежить щонайменше від природи стану, що потребує лікування, токсичності, від того, чи застосовують сполуку для профілактики (менші

доз) чи проти активного захворювання або стану, способу доставки та фармацевтичного складу, та визначається практикуючими лікарями із застосуванням відповідних досліджень із підвищенням дози. Вважають, що ефективна доза становить від приблизно 0,0001 до приблизно 10 мг/кг маси тіла на день, як правило, від приблизно 0,001 до приблизно 1 мг/кг маси тіла на день, більш типово, від приблизно 0,01 до приблизно 1 мг/кг маси тіла на день, ще більш типово, від приблизно 0,05 до приблизно 0,5 мг/кг маси тіла на день. Наприклад, можлива добова доза для дорослої людини з масою тіла, рівною приблизно 70 кг знаходиться в діапазоні від приблизно 0,05 мг до приблизно 100 мг, або від приблизно 0,1 мг до приблизно 25 мг, або від приблизно 0,4 мг до приблизно 4 мг, причому зазначену дозу можна застосовувати у вигляді єдиної дози або множинних доз.

Згідно з іншим варіантом реалізації даний винахід описує фармацевтичні композиції, що містять сполуку Формули I або II або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

Способи введення

Одну або більше сполук згідно з даним винаходом (позначені в даному описі як активні інгредієнти) вводять будь-яким способом, що підходить для стану, що потребує лікування. Підходящі способи введення включають пероральне, ректальне, назальне, місцеве (включаючи трансбукальне та під'язичне), вагінальне та парентеральне (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньошкірне, інтратекальне та епідуральне) введення, тощо. Очевидно, що кращий спосіб введення може змінюватися в залежності, наприклад, від стану пацієнта. Перевага сполук згідно з даним винаходом полягає в тому, що вони є перорально біодоступними та можуть дозуватися перорально.

Комбінована терапія

Згідно з одним з варіантів реалізації сполуки згідно з даним винаходом застосовую у комбінації з додатковим активним терапевтичним інгредієнтом або агентом.

Згідно з одним з варіантів реалізації, можна вибирати комбінації сполук Формули Ia, II або IIa та додаткових активних агентів для лікування пацієнтів, що страждають від вірусної інфекції, наприклад, ВГВ, ВГС або ВІЛ інфекцій.

Підходящі терапевтичні агенти для лікування ВГВ включають інгібітори зворотної транскриптази, такі як ламівудин (Epivir®), адефовир (Hepsera®), тенофовир (Viread®), телбувідин (Tyzeka®), ентекавир (Baraclude®) та Clevudine®. Інші підходящі терапевтичні агенти включають імуномодулятори, такі як інтерферон альфа-2b (Intron A®), пегільований інтерферон альфа-2a (Pegasys®), інтерферон альфа 2a (Roferon®), інтерферон альфа N1, преднізон, преднізолон, Thymalfasin®, агоністи рецептору ретиноєвої кислоти, 4-метилумбеліферон, Alamifovir®, Metacavir®, Albuferon®, агоністи TLR (наприклад, агоністи TLR-7) та цитокіни.

Для лікування ВГС, застосовують інші активні терапевтичні інгредієнти або агенти, які являють собою інтерферони, рибавірин або його аналоги, інгібітори NS3 протеази ВГС, інгібітори альфа-глюкозидази 1, гепатопротектори, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори NS5B полімерази ВГС, ненуклеозидні інгібітори NS5B полімерази ВГС, інгібітори NS5A ВГС, агоністи TLR-7, інгібітори циклофіліну, інгібітори IRES ВГС, посилювачі фармакокінетики та інші лікарські засоби для лікування ВГС, та їх суміші.

Комбінації сполук, як правило, вибирають на підставі стану, що потребує лікування, перехресної реакційної здатності інгредієнтів та фармакологічних властивостей комбінації. Наприклад, при лікуванні інфекції (наприклад, ВГС) композиції згідно з даним винаходом поєднують із іншими активними інгредієнтами (наприклад, представленими в даному описі).

Підходящі активні агенти або інгредієнти, які можна поєднувати зі сполуками Формули I або II, або їх солями, можуть включати одну або більше сполук, вибраних з групи, що складається з:

(1) інтерферонів, вибраних з групи, що складається з пегільованого рІФН-альфа 2b (PEG-Intron), пегільованого рІФН-альфа 2a (Pegasys), рІФН-альфа 2b (Intron A), рІФН-альфа 2a (Roferon-A), інтерферону альфа (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, субалін), інтерферону альфакон-1 (Infergen), інтерферону альфа-n1 (Wellferon), інтерферону альфа-n3 (Alferon), інтерферону-бета (Avonex, DL-8234), інтерферону-омега (omega DUROS, Biomed 510), альбінтерферону альфа-2b (Albuferon), ІФН альфа-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, глікозильованого інтерферону альфа-2b (AVI-005), PEG-Infergen, пегільованого інтерферону лямбда-1 (PEGylated IL-29), белерофону та їх сумішей;

(2) рибавірину та його аналогів, вибраних з групи, що складається з рибавірину (Rebetol, Copegus), тарибавірину (Viramidine) та їх сумішей;

(3) інгібіторів NS3 протеази ВГС, вибраних з групи, що складається з боцепривіру (SCH-503034, SCH-7), талапревіру (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191, та їх

сумішей;

(4) інгібіторів альфа-глюкозидази 1, вибраних з групи, що складається з целгосивіру (MX-3253), Miglitol, UT-231B та їх сумішей;

5 (5) гепатопротекторів, вибраних з групи, що складається з IDN-6556, ME 3738, LB-84451, силібіліну, MitoQ та їх сумішей;

(6) нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів NS5B полімерази ВГС, вибраних з групи, що складається з R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, валопицитабіну (NM-283), MK-0608 та їх сумішей;

10 (7) ненуклеозидних інгібіторів NS5B полімерази ВГС, вибраних з групи, що складається з PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (несбувир), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190 та їх сумішей;

(8) інгібіторів NS5A ВГС, вибраних з групи, що складається з AZD-2836 (A-831), A-689 та їх сумішей;

15 (9) агоністів TLR7, вибраних з групи, що складається з ANA-975, SM-360320 та їх сумішей;

(10) інгібіторів циклофіліну, вибраних з групи, що складається з DEBIO-025, SCY-635, NIM811 та їх сумішей;

(11) інгібіторів IRES ВГС, вибраних з групи, що складається з MCI-067;

20 (12) посилювачів фармакокінетики, вибраних з групи, що складається з BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, рокситроміцину та їх сумішей; та

(13) інших лікарських засобів для лікування ВГС, вибраних з групи, що складається з тимозину альфа 1 (Zadaxin), нітазоксаніду (Alinea, NTZ), BIVN-401 (виростат), PYN-17 (алтирекс), KPE02003002, актилону (CPG-10101), KRN-7000, цивациру, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, тарвацину, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, 25 AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, VX-497 (меримеподіб) та їх сумішей.

Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати в комбінації з іншими терапевтичними агентами для лікування або профілактики СНІДу та/або одного або більше інших захворювань, що є у людини, що страждає на СНІД (наприклад, бактеріальних або 30 грибкових інфекцій, інших вірусних інфекцій, таких як гепатит В або гепатит С, або ракових захворювань, таких як саркома Капоши). Додатковий терапевтичний агент(и) може входити до складу з однієї або більше солями згідно з даним винаходом (наприклад, входити до складу таблетки).

Приклади подібних додаткових терапевтичних агентів включають агенти, які є ефективними 35 для лікування або попередження вірусних, паразитарних або бактеріальних інфекцій або пов'язаних з ними станів, або для лікування пухлин або пов'язаних з ними станів, включають 3'-азидо-3'-деокситимідин (зидовудин, AZT), 2'-деокси-3'-тіацидин (ЗТС), 2',3'-дидеокси-2',3'-дидегідроаденозин (D4A), 2',3'-дидеокси-2',3'-дидегідротимідин (D4T), карбовир (карбоциклічний 2',3'-дидеокси-2',3'-дидегідрогуанозин), 3'-азидо-2',3'-дидеоксиуридин, 5-фтортимідин, (Е)-5-(2- 40 бромвініл)-2'-деоксиуридин (BVDU), 2-хлордеоксиаденозин, 2-деоксиформіцин, 5-фторурацил, 5-фторуридин, 5-фтор-2'-деоксиуридин, 5-трифторметил-2'-деоксиуридин, 6-азауридин, 5-фтороротова кислота, метотрексат, триацетилуридин, 1-(2'-деокси-2'-фтор-1-β-арабінозил)-5-йодцитидин (FIAC), тетрагідроімідазо (4,5, 1-jk)-(1,4)-бензодіазепін-2(1H)-тіон (TIBO), 2'-нор-циклічний GMP, 6-метоксипурину арабінозид (ара-M), 6-метоксипурину арабінозиду 2'-О- 45 валерат; цитозину арабінозид (ара-C), 2',3'-дидеоксинуклеозиди, такі як 2',3'-дидеоксицитидин (ddC), 2',3'-дидеоксиаденозин (ddA) та 2',3'-дидеоксиінозин (ddl); ациклічні нуклеозиди, такі як ацикловир, пенцикловир, фамцикловир, ганцикловир, HPMPС, PMEA, PMEG, PMPA, PMPDAP, FMPA, HPMPA, HPMPDAP, (2R, 5R)-9-тетрагідро-5-(фосфонометокси)-2-фураніладенін, (2R, 5R)-1-тетрагідро-5-(фосфонометокси)-2-фуранілтимін; інші противірусні засоби, включаючи 50 рибавірин (аденіну арабінозид), 2-тіо-6-азауридин, туберцидин, ауринтрикарбонова кислота, 3-деазанеопланоцин, неопланоцин, римантидин, адамантин та фоскарнет (фосфоноформіат тринатрію); антибактеріальні агенти, включаючи бактерицидні фторхінолони (ципрофлоксацин, пефлоксацин тощо); аміноглікозидні бактерицидні антибіотики (стрептоміцин, гентаміцин, амікацин тощо); інгібітори β-лактамази (цефалоспорицини, пеніциліни тощо); інші антибактеріальні 55 речовини, включаючи тетрациклін, ізоніазид, рифампін, цефоперазон, кларитроміцин та азитроміцин, антипаразитарні або протигрибкові агенти, включаючи пентамідин (1,5-біс-(4'-амінофенокси)пентан), 9-деаза-інозин, сульфаметоксазол, сульфадіазин, хінапірамін, хінін, флуконазол, кетоконазол, ітраконазол, Amphotericin B, 5-фторцитозин, клотримазол, гексадецилфосфохолін та ністатин; інгібітори печінкової екскреції, такі як пробеніцид; інгібітори 60 транспорту нуклеозидів, такі як дипіридамо, дилазеп та нітробензилтіоінозин,

імуномодулятори, такі як FK506, циклоспорин А, тимозин α -1; цитокіни, включаючи TNF та TGF- β ; інтерферони, включаючи ІФН- α , ІФН- β та ІФН- γ ; інтерлейкіни, включаючи різні інтерлейкіни, гранулоцитарно-макрофагальні колонієстимулюючі фактори, включаючи GM-CSF, G-CSF, M-CSF, антагоністи цитокіну, включаючи антитіла до TNF, антитіла до інтерлейкіну, розчинні рецептори інтерлейкіну, інгібітори протеїнкінази C тощо.

Приклади підходящих активних терапевтичних агентів або інгредієнтів, які можуть бути об'єднані зі сполуками згідно з даним винаходом та які мають активність проти ВІЛ, включають 1) інгібітори ВІЛ протеази, наприклад, ампренавир, атазанавир, фосампренавир, індинавир, лопінавір, ритонавир, лопінавір + ритонавир, нелфінавір, саквінавір, типранавир, брекканавир, дарунавир, TMC-126, TMC-114, мозенавір (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, та GW640385X, DG17, PPL-100, 2) ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад, каправірин, емівірин, делавіридин, ефавіренц, невірапін, (+) каланолід А, етравірин GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 та TMC-120, TMC-278 (рилпівірин), ефавіренц, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад, зидовудін, емтрицитабін, диданозин, ставудин, залцитабін, ламівудин, абакавир, амдоксовир, елвудитабін, аловудин, MIV-210, рацивир (-FTC), D-d4FC, емтрицитабін, фосфазид, фозивудин тидоксил, фосалвудин тидоксил, априцитибін (AVX754), амдоксовир, KP-1461, абакавир + ламівудин, абакавир + ламівудин + зидовудин, зидовудин + ламівудин, 4) нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад, тенофовир, тенофовир дизопроксил фумарат + емтрицитабін, тенофовир дизопроксил фумарат + емтрицитабін + ефавіренц, та адефовир, 5) інгібітор інтегрази ВІЛ, наприклад, куркумін, похідні куркуміну, цикорієва кислота, похідні цикорієвої кислоти, 3,5-дикофеїлхінна кислота, похідні 3,5-дикофеїлхінної кислоти, ауринтрикарбонова кислота, похідні ауринтрикарбонової кислоти, фенетиловий ефір кофеїнової кислоти, похідні фенетилового ефіру кофеїнової кислоти, тирфостин, похідні тирфостину, кверцетин, похідні кверцетину, S-1360, зинтевир (AR-177), L-870812 та L-870810, МК-0518 (ралтегравир), BMS-707035, МК-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) інгібітор gp41, наприклад, енфувіртид, сифувіртид, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX та REP 9, 7) інгібітор CXCR4, наприклад, AMD-070, 8) інгібітор входу, наприклад, SP01A, TNX-355, 9) інгібітор gp120, наприклад, BMS-488043 та BlockAide/CR, 10) інгібітор G6PD та NADH-оксидази, наприклад, імунітин, 10) інгібітор CCR5, наприклад, аплавирок, викривирок, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 та марапирок, 11) інтерферон, наприклад, пегільований рІФН-альфа 2b, пегільований рІФН-альфа 2a, рІФН-альфа 2b, ІФН альфа-2b XL, рІФН-альфа 2a, консенсус інтерферон 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 з DUROS та альбуферон, 12) аналоги рибавіріну, наприклад, ребетол, копегус, левовірин, VX-497 та вірамідин (тарибавірин), 13) інгібітори NS5a, наприклад, A-831 та A-689, 14) інгібітори NS5b полімерази, наприклад, NM-283, валопіцитабін, R1626, PSI-6130 (R1656), HIV-796, BILB 1941, МК-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 та XTL-2125, 15) інгібітори NS3 протеази, наприклад, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 та BILN-2065, 16) інгібітори альфа-глюкозидази 1, наприклад, MX-3253 (целгосивір) та UT-231B, 17) гепатопротектори, наприклад, IDN-6556, ME 3738, MitoQ та LB-84451, 18) ненуклеозидні інгібітори ВІЛ, наприклад, похідні бензімідазолу, похідні бензо-1,2,4-тіадіазину та похідні фенілаланіну, 19) інші лікарські засоби для лікування ВІЛ, наприклад, задаксин, нітазоксанид (Alinea), BIVN-401 (виростат), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, бавітуксимаб, оглуфанід, PYN-17, KPE02003002, актилон (CPG-10101), KRN-7000, цивацир, GI-5005, ANA-975 (ізаторибін), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, тарвацин, EHC-18 та NIM811, 20) посилювачі фармакокінетики, наприклад, BAS-100 та SPI452, 21) інгібітори РНКазы Н, наприклад, ODN-93 та ODN-112, 22) інші агенти, направлені проти ВІЛ, наприклад, VGV-1, PA-457 (бевіримат), ампліген, HRG214, цитолін, полімун, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (іпліумаб), PBS119, ALG889 та PA-1050040.

Як приклад, у представленому далі списку описані типові протівірусні засоби проти ВІЛ з відповідними номерами патентів США, зміст яких включено в даний опис для опису одержання зазначених протівірусних засобів, які можуть бути об'єднані зі сполуками згідно з даним винаходом.

Приклади протівірусних засобів проти ВІЛ та номери патентів

Ziagen (абакавиру сульфат, US 5,034,394)

Erzicom (абакавиру сульфат/ламівудин, US 5,034,394)

Hersera (адефовиру дипівоксил, US 4,724,233)

Agenerase (Ампренавир, US 5,646,180)

- Reyataz (Атазанавиру сульфат, US 5,849,911)
 Rescriptor (Делавірдину мезилат, US 5,563,142)
 Hivid (Дидеоксицитидин; Залцитабін, US 5,028,595)
 Videx (Дидеоксиінозин; Диданозин, US 4,861,759)
 5 Sustiva (Ефавіренц, US 5,519,021)
 Emtriva (Емтрицитабін, US 6,642,245)
 Lexiva (Фосампренавир кальцій, US 6,436,989)
 Virudin; Triapten; Foscavir (Фоскарнет натрій, US 6,476,009)
 Crixivan (Індінавиру сульфат, US 5,413,999)
 10 Eпивір (Ламівудин, US 5 047,407)
 Combivir (Ламівудин/Зидовудин, US 4,724,232)
 Aluviran (Лопінавир)
 Kaletra (Лопінавир/ритонавир, US 5,541,206)
 Viracept (Нелфінавиру мезилат, US 5,484,926)
 15 Viramune (Невірапін, US 5,366,972)
 Norvir (Ритонавир, US 5,541,206)
 Invirase; Fortovase (Саквінавиру мезилат, US 5,196,438)
 Zerit (Ставудин, US 4,978,655)
 Truvada (Тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабін, US 5,210,085)
 20 Aptivus (Типранавир)
 Retrovir (Зидовудин; Азидотимідин, US 4,724,232)
 Ziagen (абакавиру сульфат, US 5,034,394)
 Epzicom (абакавиру сульфат/ламівудин, US 5,034,394)
 Hepsera (адефовиру дипівоксил, US 4,724,233)
 25 Agenerase (Ампренавир, US 5,646,180)
 Reyataz (Атазанавиру сульфат, US 5,849,911)
 Rescriptor (Делавірдину мезилат, US 5,563,142)
 Hivid (Дидеоксицитидин; Залцитабін, US 5,028,595)
 Videx (Дидеоксиінозин; Диданозин, US 4,861,759)
 30 Sustiva (Ефавіренц, US 5,519,021)
 Emtriva (Емтрицитабін, US 6,642,245)
 Lexiva (Фосампренавир кальцій, US 6,436,989)
 Virudin; Triapten; Foscavir (Фоскарнет натрій, US 6,476,009)
 Crixivan (Індінавиру сульфат, US 5,413,999)
 35 Eпивір (Ламівудин, US 5 047,407)
 Combivir (Ламівудин/Зидовудин, US 4,724,232)
 Aluviran (Лопінавир)
 Kaletra (Лопінавир/ритонавир, US 5,541,206)
 Viracept (Нелфінавиру мезилат, US 5,484,926)
 40 Viramune (Невірапін, US 5,366,972)
 Norvir (Ритонавир, US 5,541,206)
 Invirase; Fortovase (Саквінавиру мезилат, US 5,196,438)
 Zerit (Ставудин, US 4,978,655)
 Truvada (Тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабін, US 5,210,085)
 45 Aptivus (Типранавир)
 Retrovir (Зидовудин; Азидотимідин, US 4,724,232)

У випадку, якщо порушення являє собою рак, передбачається застосування комбінації щонайменше з однією протираковою терапією. Зокрема, при протираковій терапії передбачається застосування комбінації з іншим антинеопластичним агентом (включаючи хіміотерапевтичні, гормональні агенти, або агенти-антитіла), а також комбінації з хірургічною терапією та радіотерапією. Комбіновані терапії згідно з даним винаходом, таким чином, включають введення щонайменше однієї сполуки Формули (I), або її солі або сольовату, та застосування щонайменше одного іншого способу лікування раку. Переважно, комбіновані терапії згідно з даним винаходом включають введення щонайменше однієї сполуки Формули (I), або її солі або сольовату, та щонайменше одного іншого фармацевтично активного агенту, переважно, антинеопластичного агенту. Сполука(и) формули (I) та інший(і) фармацевтично активний(і) агент(и) можна вводять разом або окремо та, у випадку окремого введення зазначені сполуки можна вводити одночасно або послідовно в будь-якому порядку (включаючи введення в різні дні у відповідності зі схемою терапії) та за допомогою будь-якого підходящого способу. Кількості сполуки(сполук) формули (II) та іншого(их) фармацевтично активного(их)

агенту(ів) та час введення зазначених сполук одна відносно іншої вибирають для досягнення цільового ефекту комбінованої терапії.

Згідно з одним з варіантів реалізації додаткова протиракова терапія являє собою введення щонайменше одного додаткового антинеопластичного агента. У комбінації можна застосовувати будь-який антинеопластичний агент, який має активність проти чутливої до даного агента пухлини, що потребує лікування. Типові придатні антинеопластичні агенти включають, але не обмежуються перерахованими: антимікротрубочкові агенти, такі як дитерпеноїди та алкалоїди Барвінку; координовані комплекси платини; алкілюючі агенти, такі як азотисті іприти, оксазафосфори, алкілсульфонати, нітрозосечовини та триазени; антибіотичні агенти, такі як антрацикліни, актиномицини та блеомицини; інгібітори топоізомерази II, такі як епіподифілотоксини; антиметаболіти, такі як аналоги пурину та піримідину та антифолати; інгібітори топоізомерази I, такі як камптотецини; гормони та аналоги гормонів; інгібітори шляху сигнальної трансдукції; інгібітори нерецепторного ангіогенезу тирозинкінази; імунотерапевтичні агенти; проапоптогенні агенти; та інгібітори сигналів клітинного циклу.

Антимікротрубочкові агенти, або антимітотичні агенти, являють собою фазоспецифічні агенти, що мають активність проти мікротрубочок пухлинних клітин впродовж фази М, або мітозу, клітинного циклу. Приклади антимікротрубочкових агентів включають, але не обмежуються перерахованими: дитерпеноїди та алкалоїди Барвінку.

Дитерпеноїди, які одержують із природних джерел, являють собою фазоспецифічні протиракові агенти, які діють під час фаз G₂/М клітинного циклу. Вважають, що дитерпеноїди стабілізують β-тубулінові субодиниці мікротрубочок у результаті зв'язування з їх білками. Вважають, що потім інгібується руйнування білку, відбувається блокада мітозу, що призводить до загибелі клітини. Приклади дитерпеноїдів включають, але не обмежуються перерахованими: паклітаксел та його аналог доцетаксел.

Паклітаксел, 5β,20-епокси-1,2α,4,7β,10β,13α-гексагідрокситакс-1 1-ен-9-ону 4,10-діацетат 2-бензоат 13-складний ефір з (2R, 3S)-N-бензоіл-3-фенілізосеріном; являє собою натуральний дитерпеновий продукт, виділений з тихоокеанського тиса, *Taxus brevifolia*, та є комерційно доступним у вигляді ін'єцируемого розчину TAXOL®. Паклітаксел є членом таксанового сімейства терпенів. В США паклітаксел схвалений для клінічного застосування при лікуванні рефракторного раку яєчників (Маркман із співавторами (Markman et al.), *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; Макгвайр із співавторами (McGuire et al.), *Ann. Intern. Med.*, 111:273, 1989) та для лікування раку молочної залози (Холмс із співавторами, (Holmes et al.), *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797, 1991.) Паклітаксел є потенційним кандидатом для лікування неоплазмів шкіри (Ейнциг із співавторами (Einzig et al.), *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46) та карциноми голови та шиї (Форастир із співавторами (Forastire et. al.), *Sem. Oncol.*, 20:56, 1990). Сполука також має потенціал для лікування полікістозного захворювання нирок (Бу із співавторами (Woo et. al.), *Nature*, 368:750, 1994), раку легенів та малярії. Лікування пацієнтів паклітакселем приводить до пригнічення діяльності кісткового мозку (для довгої послідовності клітинних поколінь, Р.Дж. Ігнофф із співавторами (Ignoff, R.J. et al.), *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998), зв'язаної з тривалістю дозування вище порогової концентрації (50 nM) (С.М. Кірнс із співавторами (Kearns, C.M. et al.), *Seminars in Oncology*, 3(6) p.16-23, 1995).

Доцетаксел, (2R, 3S)- N-карбокси-3-фенілізосеріну, N-трет-бутиловий ефір, 13-складний ефір з 5β-20-епокси-1,2α,4,7β,10β,13α-гексагідротакс-11-ен-9-ону 4-ацетатом 2-бензоатом, тригідрат; є комерційно доступним у вигляді ін'єцируемого розчину TAXOTERE®. Доцетаксел показаний для лікування раку молочної залози. Доцетаксел являє собою напівсинтетичну похідну паклітакселу, отриману із застосуванням натурального попередника, деацетил-баккатину III, екстрагованого з голок європейського тису.

Алкалоїди Барвінку являють собою фазоспецифічні антинеопластичні агенти, отримані із трави барвінок малий. Алкалоїди Барвінку діють під час фази М (мітозу) клітинного циклу, специфічно зв'язуючись із тубуліном. У результаті, зв'язана молекула тубуліну не здатна полімеризуватися в мікротрубочках. Вважають, що мітоз блокується в метафазі, що призводить до загибелі клітин. Приклади алкалоїдів Барвінку включають, але не обмежуються перерахованими: вінбластин, вінкрисдин та вінорелбін.

Вінбластин, вінкалейкобластину сульфат, комерційно доступний у вигляді ін'єцируемого розчину VELBAN®. Хоча вінбластин має показання для можливого застосування як терапія другої лінії різних солідних пухлин, головним чином, вінбластин показаний для лікування раку яєчок та різних лімфом, включаючи хворобу Ходжкіна; та лімфоцитарних та гістіоцитарних лімфом. Міелосупресія є дозообмежуючим побічним ефектом застосування вінбластину. Вінкрисдин, вінкалейкобластину, 22-оксо-, сульфат комерційно доступний як ін'єцируемый розчин ONCOVIN®. Вінкрисдин показаний для лікувань гострих лейкемій та також знайшов

застосування в схемах лікування злоякісних лімфом Ходжкіна та не-ходжкіна. Алопеція та неврологічні ефекти є найбільш частими побічними ефектами застосування вінкристину, меншою мірою проявляються мієлосупресія та мукозит шлунково-кишкового тракту.

Вінорелбін, 3',4'-дидегідро-4'-деокси-С'-норвінкалейнобластину [R-(R*,R*)-2,3-дигідроксибутандіоат (1:2)(соль)], комерційно доступний у вигляді ін'єцируемого розчину тартрату вінорелбіну (NAVELBINE®) та являє собою напівсинтетичний аналог алкалоїду Барвінку. Вінорелбін показаний для застосування як єдиний агент або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами, такими як цисплатин, для лікування різних солідних пухлин, конкретно, недрібноклітинного раку легенів, розповсюдженого раку молочної залози та гормоно-рефракторного раку передміхурової залози. Мієлосупресія є найбільш частим дозозлімітуючим побічним ефектом застосування вінорелбіну.

Координовані комплекси платини є нефазоспецифічними протираковими агентами, які взаємодіють із ДНК. Комплекси платини надходять у пухлинні клітини, вступають у взаємодію, гідратуються та утворюють всередині- та міжклітинні зв'язки із ДНК, виявляючи негативний біологічний вплив на пухлину. Приклади координованих комплексів платини включають, але не обмежуються перерахованими: оксаліплатин, цисплатин та карбоплатин. Цисплатин, цис-діаміндихлорплатина, комерційно доступний у вигляді ін'єцируемого розчину PLATINOL®. Цисплатин, головним чином, показаний для лікування метастатичного раку яєчок та яєчників та розповсюдженого раку сечового міхура. Карбоплатин, платини діамін [1,1-циклобутандикарбоксилат(2)--O, O'], комерційно доступний у вигляді ін'єцируемого розчину PARAPLATIN®. Карбоплатин, головним чином, показаний як терапія першої та другої лінії лікування розповсюдженої карциноми яєчників.

Алкілюючі агенти є нефазоспецифічними протираковими агентами та сильними електрофілами. Як правило, алкілюючі агенти в результаті алкілювання нуклеофільних фрагментів молекули ДНК, таких як фосфатні, аміно-, сульфгідрильні, гідроксильні, карбоксильні та імідазольні групи, утворюють ковалентні лінкерні групи із ДНК. Зазначене алкілювання руйнує функцію нуклеїнових кислот, що призводить до загибелі клітин. Приклади алкілюючих агентів включають, але не обмежуються перерахованими: азотисті іприти, такі як циклофосфамід, мелфалан та хлорамбуцил; алкілсульфонати, такі як бусульфан; нітрозосечовини, такі як кармустин; та триазени, такі як дикарбазин. Циклофосфамід, 2-[біс(2-хлоретил)аміно]тетрагідро-2Н-1,3, 2-оксазафосфору 2-оксиду моногідрат, комерційно доступний у вигляді ін'єцируемого розчину або таблеток CYTOXAN®. Циклофосфамід показаний для застосування як єдиний агент або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами, для лікування злоякісних лімфом, множинної мієломи та лейкозів. Мелфалан, 4-[біс(2-хлоретил)аміно]-L-фенілаланін, комерційно доступний як ін'єцируемый розчин або таблетка ALKERAN®. Мелфалан показаний для паліативного лікування множинної мієломи та неоперабельної епітеліальної карциноми яєчників. Пригнічення діяльності кісткового мозку є найбільш частим дозообмежуючим побічним ефектом застосування мелфалану. Хлорамбуцил, 4-[біс(2-хлоретил)аміно]бензолбутанова кислота, комерційно доступний у вигляді таблеток LEUKERAN®. Хлорамбуцил показаний для паліативного лікування хронічної лімфатичної лейкозії та злоякісних лімфом, таких як лімфосаркома, гігантофолікулярна лімфома та хвороба Ходжкіна. Бусульфан, 1, 4-бутандіолу диметансульфонат, комерційно доступний у вигляді таблеток MYLERAN®. Бусульфан показаний для тимчасово полегшуючого лікування хронічної мієлогенної лейкозії. Кармустин, 1,3-[біс(2-хлоретил)]-1-нітрозосечовина, комерційно доступний у вигляді одноразових ампул з ліофілізованою речовиною BiCNU®. Кармустин показаний для застосування як єдиний агент або в комбінації з іншими агентами для паліативного лікування пухлин мозку, множинної мієломи, хвороби Ходжкіна та неходжкінських лімфом. Дикарбазин, 5-(3,1-триазено)імідазол-4-карбоксамід, комерційно доступний у вигляді одноразових ампул з речовиною DTIC-Dome®. Дикарбазин показаний для лікування метастатичної злоякісної меланоми, а в комбінації з іншими агентами - для другої лінії лікування хвороби Ходжкіна.

Антибіотичні антинеопластичні агенти є нефазоспецифічними агентами, які зв'язуються із ДНК або включаються до їхнього складу. Як правило, подібна дія приводить до одержання стабільних комплексів ДНК або руйнування ланцюжку ДНК, що порушує стандартну функцію нуклеїнових кислот, що приводить у загибелі клітин. Приклади антибіотичних антинеопластичних агентів включають, але не обмежуються перерахованими: актиноміцини, такі як дактиноміцин, антроцикліни, такі як даунорубіцин та доксорубіцин; та блеоміцини. Дактиноміцин, також відомий як Актиноміцин D комерційно доступний у вигляді ін'єцируемої форми COSMEGEN®. Даунорубіцин, (8S-цис-)-8-ацетил-10-[(3-аміно-2,3,6-тридеокси-α-L-ліксогексопіранозил)окси]-7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-1-метокси-5,12-нафтацендіону гідрохлорид, комерційно доступний у вигляді ліпосомної ін'єцируемої форми DAUNOXOME®

або ін'єкцій CERUBIDINE®. Даунорубіцин показаний для індукції ремісії при лікуванні гострої нелімфоцитарної лейкемії та розповсюдженої саркоми Капоши, викликані ВІЛ. Доксорубіцин, (8S, 10S)-10-[(3-аміно-2,3,6-тридеокси- α -L-ліксо-гексопіранозил)окс]-8-гліколіл-7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-1-метокси-5,12-нафтацендіону гідрохлорид, комерційно доступний у вигляді ін'єцируємої форми RUBEX® або ADRIAMYCIN RDF®. Доксорубіцин, головним чином, показаний для лікування гострої лімфобластотної лейкемії та гострої мієлобластотної лейкемії, але також є придатним компонентом для лікування деяких солідних пухлин та лімфом. Блеоміцин, суміш цитотоксичних глікопептидних антибіотиків, виділених зі штаму *Streptomyces verticillus*, комерційно доступний як BLENOXANE®. Блеоміцин показаний для паліативного лікування, як єдиний агент або в комбінації з іншими агентами, плоскоклітинної карциноми, лімфом та карцином яєчок.

Інгібітори топоізомерази II включають епіподофілотоксини, але не обмежуються ними. Епіподофілотоксини є фазоспецифічними антинеопластичними агентами, виділеними з рослини мандрагора. Епіподофілотоксини, як правило, впливають на клітини у фазах S та G₂ клітинного циклу, утворюючи потрійний комплекс із топоізомеразою II та ДНК, що приводить до розривів ланцюжків ДНК. Розриви ланцюжків накопичуються, що призводить до загибелі клітин. Приклади епіподофілотоксинів включають, але не обмежуються перерахованими: етопозид та теніпозид. Етопозид, 4'-деметилепіподофілотоксин 9[4,6-0-(R)-етиліден- β -D-глюкопіранозид], комерційно доступний у вигляді ін'єцируемого розчину або капсул Vepesid® та відомий як VP-16. Етопозид показаний для застосування як єдиний агент або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами для лікування раку яєчок та недрібноклітинного раку легенів. Теніпозид, 4'-деметилепіподофілотоксин 9[4,6-0-(R)-теніліден- β -D-глюкопіранозид], комерційно доступний у вигляді ін'єцируемого розчину VUMON® та загальновідомий, як VM-26. Теніпозид показаний для застосування як єдиний агент або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами для лікування гострої лейкемії у дітей.

Антиметаболічні неопластичні агенти є фазоспецифічними антинеопластичними агентами, які діють на фазі S (синтез ДНК) клітинного циклу за рахунок інгібування синтезу ДНК або інгібування синтезу пуринових або піримідинових основ, обмежуючи, таким чином, синтез ДНК. У результаті, фаза S не настає, що призводить до загибелі клітин. Приклади антиметаболічних антинеопластичних агентів включають, але не обмежуються перерахованими: фторурацил, метотрексат, цитарабін, мекаптопурин, тіогуанін та гемцитабін. 5-фторурацил, 5-фтор-2,4-(1H, 3H)піримідиніон, комерційно доступний як фторурацил. Введення 5-фторурацилу приводить до інгібування синтезу тимідилатів, а також до включення в РНК та ДНК. Результат, як правило, являє собою загибель клітин. 5-фторурацил показаний для застосування як єдиний агент або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами для лікування карцином молочної залози, товстої кишки, прямої кишки, шлунку та підшлункової залози. Інші аналоги фторпіримідину включають 5-фтордеоксиуридин (флоксуридин) та 5-фтордеоксиуридину монофосфат.

Цитарабін, арабінофуранозил-2-(1H)-піримідинон, комерційно доступний як CYTOSAR-U® та відомий як Ara-C. Вважають, що цитарабін має фазову специфічність у фазі S, що полягає в інгібуванні подовження ланцюжку ДНК за рахунок термінального включення цитарабіну в зростаючий ланцюжок ДНК. Цитарабін показаний для застосування як єдиний агент або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами для лікування гострої лейкемії. Інші аналоги цитидину включають 5-азацитидин та 2',2'-дифтордеоксицитидин (гемцитабін). Меркаптопурин, 1,7-дигідро-6H-пурин-6-тіону моногідрат, комерційно доступний як PURINETHOL®. Меркаптопурин має фазову специфічність у фазі S, що полягає в інгібуванні синтезу ДНК у результаті невизначеного до теперішнього часу механізму. Меркаптопурин показаний для застосування як єдиний агент або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами для лікування гострої лейкемії. Цінним аналогом меркаптопурину є азатіоприн. Тіогуанін, 2-аміно-1,7-дигідро-6H-пурин-6-тіон, комерційно доступний як TABLOID®. Тіогуанін має фазову специфічність у фазі S, що полягає в інгібуванні синтезу ДНК у результаті невизначеного до теперішнього часу механізму. Тіогуанін показаний для застосування як єдиний агент або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами для лікування гострої лейкемії. Інші аналоги пурину включають пентостатин, еритрогідроксіноніладенін, флударабін фосфат та кладрибін. Гемцитабін, 2'-деокси-2',2'-дифторцитидину моногідрохлорид (β -ізомер), комерційно доступний як GEMZAR®. Гемцитабін має фазову специфічність у фазі S та шляхом блокування розвитку клітин при G1/S переході. Гемцитабін показаний для застосування в комбінації із цисплатиною для лікування локально розповсюдженого недрібноклітинного раку легенів та індивідуально для лікування локально розповсюдженого раку підшлункової залози. Метотрексат, N-[4[[[2,4-діаміно-6-птеридиніл]метил]метиламіно]бензоїл]-L-глутамінова кислота, комерційно доступний як

метотрексат натрій. Метотрексат має фазову специфічність у фазі S, що полягає в інгібуванні синтезу, репарації та реплікації ДНК, у результаті інгібування редуктази дигідрофолієвої кислоти, яка потрібна для синтезу пуринових нуклеотидів та тимідилату. Метотрексат показаний для застосування як єдиний агент або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами для лікування хоріокарциноми, менінгеальної лейкемії, неходжкінської лімфоми та карцином

молочної залози, голови, шиї, яєчників та сечового міхура.

Камптотецини, включаючи камптотецин та похідні камптотецину, доступні або знаходяться у розробці, як інгібітори топоізомерази I. Вважають, що цитотоксична активність камптотецинів пов'язана з інгібуючою активністю топоізомерази I. Приклади камптотецинів включають, але не обмежуються перерахованими: іринотекан, топотекан та різні оптичні форми 7-(4-метилпіперазинометил)-10,11-етилendioкси-20-камптотецину, описані далі. Іринотекан HCl, (4S)-4,11-діетил-4-гідрокси-9-[(4-піперидинопіперидино)карбонілокси]-1H-пірано[3',4',6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,14-(4H, 12H)-діону гідрохлорид комерційно доступний у вигляді ін'єцируемого розчину CAMPTOSAR®. Іринотекан являє собою похідну камптотецина, яка зв'язується, разом з активним метаболітом SN-38, з комплексом топоізомераза I – ДНК. Вважають, що цитотоксичність проявляється в результаті нерепаруємих порушень подвійного ланцюжку, викликаних взаємодією потрійного комплексу топоізомераза I: ДНК: іринотекан або SN-38 з реплікаційними ферментами. Іринотекан показаний для лікування метастатичного раку товстої кишки або прямої кишки. Топотекан HCl, (S)-10-[(диметиламіно)метил]-4-етил-4,9-дигідрокси-1H-піран[3',4',6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,14-(4H, 12H)-діону моногідрохлорид, комерційно доступний у вигляді ін'єцируемого розчину Hycamtin®. Топотекан являє собою похідну камптотецину, яке зв'язується з комплексом топоізомераза I – ДНК та запобігає повторному лігуванню порушень одинарних ланцюжків, викликаному топоізомеразою I у відповідь на деформацію скручування молекули ДНК. Топотекан показаний для другої лінії лікування метастатичної карциноми яєчників та дрібноклітинного раку легенів.

Гормони та аналоги гормонів підходять для лікування ракових захворювань, при яких існує залежність між гормоном(ами) та ростом та/або недостатністю росту ракового захворювання. Приклади гормонів та аналогів гормонів, придатних при лікуванні раку, включають, але не обмежуються перерахованими: адренокортикостероїди, такі як преднізон та преднізолон, які підходять для лікування злоякісної лімфоми та гострої лейкемії у дітей; аміноглутетимід та інші інгібітори ароматази, такі як анастрозол, летразол, воразол та екземестан, придатні для лікування адренокортикальної карциноми та гормонозалежної карциноми молочної залози, що включає рецептори естрогену; прогестини, такі як мегестролу ацетат, придатний для лікування гормонозалежного раку молочної залози та карциноми ендометрію; естрогени, андрогени та анти-андрогени, такі як флутамід, нілутамід, бікалутамід, ципротерону ацетат та 5α-редуктази, такі як фінастерид та дутастерид, придатні для лікування карциноми передміхурової залози та доброякісної гіпертрофії передміхурової залози; анти-естрогени, такі як тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен, а також селективні модулятори рецепторів естрогену (CMPE), описані, наприклад, у патентах США № 5681835, 5877219 та 6207716, придатні для лікування гормонозалежної карциноми молочної залози та інших чутливих до зазначених речовин ракових захворювань; та гонадотропін-вивільнючий гормон (ГнВГ) та його аналоги, які стимулюють вивільнення лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та/або фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), для лікування карциноми передміхурової залози, наприклад, агоністи та антагоністи LHRH, такі як гoserelin ацетат та леупролід.

Інгібітори шляху сигнальної трансдукції являють собою інгібітори, які блокують або інгібують хімічний процес, який приводить до внутрішньоклітинних змін. Згідно із даним описом зазначена зміна являє собою проліферацію або диференціацію клітин. Інгібітори сигнальної трансдукції, застосовувані згідно з даним винаходом, включають інгібітори рецепторних тирозинкіназ, неректорних тирозинкіназ, блокаторів доменів SH2/SH3, серін/треонінкіназ, фосфотидил інозитол-3-кіназ, сигналу міо-інозитола та онкогенезу Ras-генів.

Деякі протеїнтирозинкінази каталізують фосфорилування специфічних тирозильних залишків різних білків, що беруть участь у регуляції росту клітин. Зазначені протеїнтирозинкінази, загалом, можуть бути класифіковані як рецепторні та неректорні кінази.

Рецепторні тирозинкінази являють собою трансмембранні білки, що містять позаклітинний ліганд-єднальний домен, трансмембранний домен та тирозинкіназний домен. Рецепторні тирозинкінази беруть участь у регуляції росту клітин та, як правило, називаються рецепторами фактору росту. Показано, що невідповідна або неконтрольована активація багатьох із зазначених кіназ, тобто аномальна активність рецептору фактору росту, наприклад, у результаті надекспресії або мутації, приводить до неконтрольованого росту клітин. Відповідно,

аномальну активність зазначених кіназ зв'язують із ростом злоякісних тканин. Отже, інгібітори зазначених кіназ можна застосовувати в способах лікування раку. Рецептори фактору росту включають, наприклад, рецептор епідермального фактору росту (РЕФР), рецептор тромбоцитарного фактору росту (РТФР), erbB2, erbB4, gef, рецептор фактору росту ендотелію судин (РФРЕС), тирозинкінази з імуноглобулін-подібним гомологічним доменом та гомологічним доменом епідермального фактору росту (TIE-2), рецептором інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР1), макрофагальний колонієстимулюючий фактор (М-КСФ), ВТК, ckit, cmet, рецептори фактору росту фіброblastів (рФРФ), рецептори Trk (TrkA, TrkB та TrkC), рецептори ефрину (eph) та протоонкоген RET. Деякі інгібітори факторів росту знаходяться у розробці та включають антагоністи лігандів, антитіла, інгібітори тирозинкінази та античутливі олігонуклеотиди. Рецептори фактору росту та агенти, які інгібують функцію рецепторів фактору росту описані, наприклад, Джоном С. Катом (Kath, John C), *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(6):803-818; Шоувером зі співавторами (Shawver et al.), *DDT Voi* 2, No. 2 February 1997; та Ф.Дж. Лофтсом зі співавторами (Lofts, F. J. et al.), "Growth factor receptors as targets", *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

Тирозинкінази, які не є рецепторними кіназами фактору росту, називають нерецепторними тирозинкіназами. Нерецепторні тирозинкінази, застосовувані згідно з даним винаходом, які є цілями або потенційними цілями для застосування в якості протиракових лікарських засобів, включають cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (кіназа фокальної адгезії), тирозинкіназу Брутона та Bcr-Abl. Зазначені нерецепторні кінази та агенти, які інгібують функцію нерецепторних тирозинкіназ, описані С. Синхом та С.Дж. Корі (Sinh, S. and Corey, S.J.), (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465-80; та Дж.Б. Боленом, Дж.С. Брюгге (Bolen, J. B., Brugge, J. S.), (1997) *Annual review of Immunology*. 15: 371-404. Блокатори SH2/SH3 доменів є агентами, які руйнують зв'язки SH2 або SH3 доменів у різних ферментах або адапторних білках, включаючи p85 субодиницю PI3-K, кінази сімейства Src, адапторні молекули (She, Crk, Nek, Grb2) та Ras-GAP. Домени SH2/SH3, як мішені для протиракових лікарських засобів, обговорює Т.Е. Смітгалль (Smithgall, T. E.), (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32.

Інгібітори серін/треонінкіназ включають блокатори каскаду MAP кіназ, які включають блокатори Raf кіназ (rafk), мітоген-активуємих регульованих позаклітинними сигналами кіназ (MEK) та регульованих позаклітинними сигналами кіназ (ERK); та блокатори протеїнкіназ сімейства C, включаючи блокатори ПКС (альфа, бета, гама, епсилон, мію, лямбда, йота, зета), кіназ сімейства IкВ (IкKa, IкKb), кіназ сімейства ПКВ, кіназ – членів сімейства акт та кіназ рецептору TGF-бета. Зазначені серін/треонінкінази та їх інгібітори описані Т. Ямамото, С. Тайя, К. Каїбуті, (Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K.), (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; П. Бродтом, П. Самані та Р. Навабом (Brodt, P., Samani, A., and Navab, R.) (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60.1 101-1107; Дж. Массаре, Ф. Вайс-Гарсія (Massague, J., Weis-Garcia, F.) (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; П.А. Філіпом та А.Л. Харрісом (Philip, P.A., and Harris, A.L.) (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27, К. Лекі зі співавторами (Lackey, K. et al.), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; патенті США №6,268,391; та Л. Мартінес-Лакаці зі співавторами (Martinez-Lacaci, L., et al.), *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Інгібітори членів сімейства інозитол-3-кіназ, включаючи блокатори PI-3 кінази, ATM, DNA-ПК та Ku, також застосовують згідно з даним винаходом. Зазначені кінази обговорюють Р.Т. Абрахам (Abraham, R.T.), (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; С.Е. Кенмен, Д.С. Лім (Canman, C.E., Lim, D.S.) (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; С.П. Джексон (Jackson, S. P.) (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; та Х. Жонг зі співавторами (Zhong, H. et al.), *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545.

Інгібітори сигналу мію-інозиту, такі як блокатори фосфоліпази C та аналоги мію-інозиту є застосовуваними згідно з даним винаходом. Зазначені інгібітори сигналу описані Г. Повісом та А. Козиковські (Powis, G., and Kozikowski A.), (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

Інша група інгібіторів шляху сигнальної трансдукції являє собою інгібітори онкогену Ras. Зазначені інгібітори включають інгібітори фарнезилтрансферази, геранілгераніл-трансферази та СААХ протеаз, а також античутливих олігонуклеотидів, рибозимів та імунотерапії. Показане, що зазначені інгібітори блокують активацію ras у клітинах, що містять дикий тип мутантного ras, виступаючи, таким чином, як антипроліферативні агенти. Інгібування онкогену Ras обговорюється в роботі О.Г. Щаровські, В.Р. Розадос, С.І. Гервасоні, П. Матар (Scharovsky, O. G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P.) (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; М.Н. Ешбі (Ashby, M.N.) (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99-102; та *Biochim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30.

Як відзначено раніше, антитіла-антагоністи зв'язування рецепторних кіназ та лігандів також можуть виступати як інгібітори сигнальної трансдукції. Зазначена група інгібіторів шляху сигнальної трансдукції включає застосування гуманізованих антитіл до позаклітинних ліганд-еднальних доменів рецепторних тирозинкіназ. Наприклад, C225 рЕФР специфічне антитіло (див. М.С. Грін зі співавторами (Green, M. C. et al.), Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286); Herceptin® erbB2 антитіло (див. Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183); та 2СВ рРЕС2 специфічне антитіло (див. Р.А. Беккен зі співавторами (Brekken, R.A. et al.), Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 51 17-5124).

Також можуть бути корисними антиангіогенні агенти, включаючи інгібітори ангіогенезу нереперторних кіназ. Антиангіогенні агенти, наприклад, агенти, які інгібують вплив фактору росту ендотелію судин, наприклад, антитіло анти-фактор росту ендотелію судин, бевацизумаб, [Avastin™], та сполуки, які діють із застосуванням інших механізмів (наприклад, ліномід, інгібітори функції інтегрину $\alpha\text{v}\beta3$, ендостатин та ангіостатин).

Агенти, застосовувані в імунотерапевтичних схемах також можуть бути придатними в комбінації зі сполуками формули (I). Імунотерапевтичні способи, включаючи, наприклад, способи збільшення імуногенності пухлинних клітин пацієнта *ex vivo* та *in vivo*, наприклад, трансфекція цитокінів, таких як інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, способи зниження Т-клітинної анергії, способи із застосуванням трансфікованих імунних клітин, таких як цитокін-трансфіковані дендритні клітини, способи із застосуванням цитокін-трансфікованих пухлинних клітинних ліній та способи із застосуванням антиідіотипових антитіл.

Агенти, застосовувані в проапоптотичних схемах (наприклад, bcl-2 античутливі олігонуклеотиди) також можна застосовувати в комбінації зі сполуками згідно з даним винаходом.

Інгібітори сигналу клітинного циклу інгібують молекули, що беруть участь у контролі клітинного циклу. Сімейство протеїнкіназ, що називають циклінзалежними кіназами (CDKs) та їх взаємодія з білками сімейства циклінів, контролює проходження еукаріотичного клітинного циклу. Погоджена активація та інактивація різних комплексів циклін/CDK є необхідною для нормального розвитку клітинного циклу. У розробці знаходяться декілька інгібіторів сигналу клітинного циклу. Наприклад, приклади циклінзалежних кіназ, включаючи CDK2, CDK4 та CDK6, та їх інгібітори описані, наприклад, Росанія зі співавторами (Rosania et al.), Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230.

Для лікування або профілактики легеневих розладів, антихолінергічні засоби, що мають потенціал для застосування при лікуванні астми, ХОЗЛ, бронхіту та т.д., і, отже, придатні як додатковий терапевтичний агент, включають антагоністи мускаринового рецептору (зокрема, підтипу M3), які, як було показано, мають терапевтичну ефективність, у випадку лікування людей, при контролі холінергічного характеру при ХОЗЛ (Вітек, (Witek), 1999); (1-метилпіперидин-4-ілметил)амід 1-{4-гідрокси-1-[3,3,3-трис-(4-фторфеніл)пропіоніл]піролідін-2-карбоніл}піролідін-2-карбонової кислоти; 3-[3-(2-діетиламіноацетокси)-2-фенілпропінілокси]-8-ізопропіл-8-метил-8-азоніабіцикло[3.2.1]октан (іпратропій-N, N-діетилгліцинат); 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іловий ефір 1-циклогексил-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-карбонової кислоти (соліфенацин); 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іловий ефір 2-гідроксиметил-4-метансульфініл-2-фенілбутирової кислоти (реватропат); 2-{1-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)етил]піролідін-3-іл}-2,2-дифенілацетамід (дарифенацин); 4-азепан-1-іл-2,2-дифенілбутирамід (бузепід);

7-[3-(2-діетиламіноацетокси)-2-фенілпропінілокси]-9-етил-9-метил-3-окса-9-азоніатрицикло[3.3.1.0^{2,4}]нонан (окситропій-N, N-діетилгліцинат); 7-[2-(2-діетиламіноацетокси)-2,2-дитіофен-2-ілацетокси]-9,9-диметил-3-окса-9-азоніатрицикло[3.3.1.0^{2,4}]нонан (тіотропій-N, N-діетилгліцинат); 2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-метилфеніловий ефір диметиламінооцтової кислоти (толтеродин-N, N-диметилгліцинат); 3-[4,4-біс-(4-фторфеніл)-2-оксоімідазолідін-1-іл]-1-метил-1-(2-оксо-2-піридин-2-ілетил)піролідін;

1-[1-(3-фторбензил)піперидин-4-іл]-4,4-біс-(4-фторфеніл)імідазолідін-2-он;

1-циклооктил-3-(3-метокси-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-1-фенілпроп-2-ін-1-ол;

3-[2-(2-діетиламіноацетокси)-2,2-дитіофен-2-ілацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан (аклідін-N, N-діетилгліцинат); або -1-метил-1-(2-феноксипропіл)піперидин-4-іловий ефір (2-діетиламіноацетокси)-дитіофен-2-ілоцтової кислоти; бета-2 агоністи, застосовувані для лікування констриктури бронхів при астмі, ХОЗЛ та бронхіті, включають салметерол та албутерол; протизапальні модулятори сигнальної трансдукції при астмі.

З урахуванням впливу астми на стан легенів, фахівцям у даній галузі техніки очевидно, що астма являє собою хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, викликане інфільтрацією прозапальних клітин, переважно еозинофілів та активованих Т-лімфоцитів, у слизовій та підслизовій оболонках бронхів. Секреція сильних хімічних медіаторів, включаючи цитокіни, зазначеними прозапальними клітинами змінює проникність слизової оболонки, слизоутворення та викликає скорочення гладкого м'язу. Усі зазначені фактори приводять до підвищеної реакційної здатності дихальних шляхів відносно великої кількості подразнюючих стимулів (Калінер, (Kaliner), 1988). Введення міток у шляху сигнальної трансдукції є прийнятним способом лікування запальних захворювань, тому що однакові шляхи, які, як правило, присутні у декількох типів клітин, регулюють кілька погоджених запальних процесів, модулятори перспективні відносно широкого ряду позитивних ефектів. Багато запальних сигналів активують ряд рецепторів клітинної поверхні, які активують обмежене число шляхів сигнальної трансдукції, у більшості з яких беруть участь каскади кіназ. Зазначені кінази, у свою чергу, можуть активувати транскрипційні фактори, які регулюють багато запальних генів. Застосування "протизапальних модуляторів сигнальної трансдукції" (що називаються у даному описі AISTM), наприклад, інгібіторів фосфодієстерази (наприклад, PDE-4, PDE-5 або PDE-7 специфічних), інгібіторів транскрипційного фактору (наприклад, що блокують активацію NFκB через інгібування IKK) або інгібіторів кінази (наприклад, що блокують P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR або Syk) є логічним способом зняття запалення, тому що зазначені невеликі молекули мітять обмежений ряд загальних внутрішньоклітинних шляхів – ті шляхи сигнальної трансдукції, які виявляють вирішальне значення для протизапального терапевтичного втручання (див. огляд П.Дж. Барнса, (P.J. Barnes), 2006).

Додаткові терапевтичні агенти включають: (2-диметиламіноетил)амід 5-(2,4-дифторфенокси)-1-ізобутил-1H-індазол-6-карбонової кислоти (інгібітор P38 MAP кінази ARRY-797); 3-циклопропілметокси-N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-4-дифторметоксибензамід (інгібітор PDE-4 Рофлуміласт); 4-[2-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-2-фенілетил]піридин (інгібітор PDE-4 CDP-840); N-(3,5-дихлор-4-піридиніл)-4-(дифторметокси)-8-[(метилсульфоніл)аміно]-1-добензофуранкарбоксамід (інгібітор PDE-4 Оглеміласт); N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-2-[1-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1H-індол-3-іл]-2-оксоацетамід (інгібітор PDE-4 AWD 12-281); 8-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)амід метокси-2-трифторметилхінолін-5-карбонової кислоти (інгібітор PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-фторфеніл)-2-(4-метансульфінілфеніл)-1H-імідазол-4-іл]піридин (інгібітор P38 SB-203850); 4-[4-(4-фторфеніл)-1-(3-фенілпропіл)-5-піридин-4-іл-1H-імідазол-2-іл]бут-3-ин-1-ол (інгібітор P38 RWJ-67657); 2-діетиламіноетиловий ефір 4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)циклогексанкарбонової кислоти (2-діетилетилефірні проліки Циломіласта, інгібітор PDE-4); (3-хлор-4-фторфеніл)-[7-метокси-6-(3-морфолін-4-ілпропокси)хіназолін-4-іл]амін (Гефітініб, інгібітор pEФР); та 4-(4-метилпіперазин-1-ілметил)-N-[4-метил-3-(4-піридин-3-ілпіримідин-2-іламіно)феніл]бензамід (Іматиніб, інгібітор pEФР).

Більше того, астма є хронічним запальним захворюванням дихальних шляхів, викликаним інфільтрацією прозапальних клітин, переважно еозинофілів та активованих Т-лімфоцитів (Постон (Poston), Am. Rev. Respir. Dis., 145 (4 Pt 1), 918-921, 1992; Дж. Уокер (Walker, J.) Allergy Clin. Immunol., 88 (6), 935-42, 1991) у слизовій та підслизовій оболонках бронхів. Секреція сильних хімічних медіаторів, включаючи цитокіни, зазначеними прозапальними клітинами змінює проникність слизової оболонки, слизоутворення та викликає скорочення гладкого м'язу. Усі зазначені фактори приводять до підвищеної реакційної здатності дихальних шляхів відносно великої кількості подразнюючих стимулів (Калінер, (Kaliner), "Bronchial asthma, Immunologic diseases" E. M. Samter, Boston, Little, Brown and Company: 117-118. 1988).

Глюкокортикоїди, які вперше застосували в терапії астми в 1950 році (Кар'є, (Carriger), Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), залишаються найбільш сильною та, відповідно, ефективною терапією зазначеного захворювання, хоча механізм їх дії до теперішнього часу повністю не ясний (Морріс, (Morris), J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). На жаль, пероральні терапії глюкокортикоїдами викликають важкі небажані побічні ефекти, такі як ожиріння, гіпертензія, глаукома, нестерпність глюкози, прискорення утворення катаракти, зниження вмісту мінералів у кістках та фізіологічні ефекти, кожен з яких обмежує застосуванню глюкокортикоїдів як терапевтичних агентів для тривалого лікування (Гудман та Гілман, (Goodman and Gilman), 10th edition, 2001). Рішення проблеми системних побічних ефектів полягає у введенні стероїдних лікарських засобів безпосередньо в ділянку запалення. Для зниження важких побічних ефектів стероїдів для перорального введення були розроблені кортикостероїди, що вводяться інгаляцією (ICS). Незважаючи на те, що ICS є дуже ефективними для контролю запалення при астмі, ICS неможливо точно ввести в оптимальне місце для дії в легенях, що приводить до небажаних побічних ефектів у роті та глотці (кандидіаз,

більш у горлі, дисфонія). Комбінації бронходилаторів-агоністів β_2 -адренорецептору, що вводяться інгаляцією, таких як формотерол або салметерол, з ICS також застосовують для лікування констрикції бронхів та запалення, викликаного астмою та ХОЗЛ (Symbicort® та Advair®, відповідно). Проте, зазначені комбінації мають побічні ефекти та ICS, та агоністу β_2 -адренорецептору, головним чином, внаслідок системної абсорбції (тахікардія, шлуночкова дисритмія, гіпокалемія), тому що жоден з агентів не доставляється в оптимальне місце застосування дії в легенях. З урахуванням усіх проблем та недоліків, пов'язаних з негативними побічними ефектами ICS та β_2 -агоністів, великою перевагою буде пропозиція спільних проліків стероїду- β_2 -агоністу для маскуванню фармакологічних властивостей стероїдів та β_2 -агоністів до досягнення зазначеними проліками легенів, яке, таким чином, знижує побічні ефекти в роті та глотці ICS та побічні ефекти для серцево-судинної системи, викликані β_2 -агоністами. Згідно з одним з аспектів зазначені спільні проліки стероїду- β_2 -агоністу ефективно доставляються в ендобронхіальний простір та перетворюються в активні лікарські засоби під дією ферментів легенів, що, таким чином, забезпечує доставку в місце запалення та констрикції бронхів терапевтичних кількостей обох лікарських засобів. Протизапальний агент для комбінованої терапії включає дексаметазон, дексаметазону натрію фосфат, фторметолон, фторметолону ацетат, лотепреднол, лотепреднолу етабонат, гідрокортизон, преднізолон, фторкортизон, триамцинолон, триамцинолону ацетонід, бетаметазон, беклометазону дипропіонат, метилпреднізолон, флуоцинолон, флуоцинолону ацетонід, флунізолід, флуокортин-21-бутилат, флуметазон, флуметазону півалат, будезонід, галобетазолу пропіонат, мометазону фуруат, флутиказону пропіонат, циклезонід; або їх фармацевтично прийнятні солі.

Імунна відповідь на конкретні антигени може бути посилена при застосуванні імуностимуляторів, відомих як ад'юванти для вакцин. Аналіз імунологічних ад'ювантів можна знайти в "Current Status of Immunological Adjuvants", Ann. Rev. Immunol., 1986, 4, pp. 369-388 та "Recent Advances in Vaccine Adjuvants and Delivery Systems" під авторством Д.Т. О'хагана та Н.М. Валіанте (D. T. O'hagan and N. M. Valiante). В описах патентів США № 4,806,352; 5,026,543 та 5,026,546 описані різні ад'ювантні вакцини, що зустрічаються в патентній літературі. Зміст кожного із зазначених документів повністю включений в даний опис за допомогою посилання.

Згідно з одним з варіантів реалізації даного винаходу, запропоновані способи введення вакцини за допомогою введення сполуки Формули II індивідуально або в комбінації з антигенами та/або іншими агентами. Згідно з іншим варіантом реалізації, імунні відповіді на вакцини, у яких застосовують антигенні епітопи із джерел, таких як синтетичні пептиди, бактеріальні або вірусні антигени, підсилюються при спільному введенні зі сполуками Формули II. Згідно з іншими варіантами реалізації, у даному винаході запропоновані імуногенні композиції, що містять один або більше антигенів та сполуку Формули II, ефективні для стимуляції клітинної імунної відповіді на один або більше антигенів.

Згідно з іншим варіантом реалізації, сполуки Формули II можна застосовувати для одержання лікарського засобу для посилення імунної відповіді на антиген. В інших варіантах реалізації запропоноване застосування сполуки Формули II для одержання лікарського засобу для імуностимуляції, та іншого агенту, такого як антиген, для одночасного, окремого або послідовного введення.

Згідно з іншим варіантом реалізації, запропонований фармацевтичний препарат, що містить (а) сполуку Формули II та (b) антиген, причому (а) та (b) знаходяться у суміші або являють собою окремі композиції. Зазначені варіанти реалізації призначені для одночасного, окремого або послідовного введення. У випадку окремих композицій сполуку Формули II можна вводити ентерально, перорально, парентерально, під'язично, внутрішкірно, у вигляді спрею для інгаляцій, ректально або місцево в одиничних дозованих сполуках, які при необхідності містять підходящі нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти та речовини-носії. Наприклад, підходящі способи введення включають пероральне, підшкірне, трансдермальне, трансмукозальне, іонтофоретичне, внутрішньовенне, внутрішньом'язове, інтраперітонеальне, інтраназальне, субдермальне, ректальне введення тощо. Топічне введення також може включати застосування трансдермального введення, такого як трансдермальні пластири або обладнання для іонофорезу. Термін "парентеральний", використовуваний у даному описі, включає підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, надчеревні способи ін'єкції або інфузії, пероральне, топічне, назальне, ректальне введення, введення у вигляді інгаляції або у вигляді ін'єкції.

Згідно з іншим варіантом реалізації сполуки Формули II застосовують як поліклональні активатори одержання антигенів. Більш конкретно, винахід відноситься до способу одержання моноклональних антитіл зі специфічністю до необхідного антигену, що включає взаємодію сполуки Формули II з іморталізованими В-клітинами пам'яті. Отримані в результаті

моноклональні антитіла, або їх фрагменти, можна застосовувати для лікування захворювання, попередження захворювання або діагностики захворювання.

Вакцини або імуногенні композиції згідно з даним винаходом, що містять сполуку Формули II, можна вводити разом з одним або більшою кількістю імунорегулюючих агентів. Зокрема, композиції можуть містити інший ад'ювант. Ад'юванти, застосовувані згідно з даним винаходом включають, але не обмежуються перерахованими: композиції, що містять мінерали, такі як солі кальцію або алюмінію, наприклад, $AlK(SO_4)_2$, $Al(OH)_3$, $AlPO_4$, або їх комбінації. Інші ад'юванти включають емульсії в маслі, описані, наприклад, у WO90/14837, патентах США №№ 6299884 та 6452325. Інші ад'юванти включають сполуки, що містять сапонін, такі як QS7, QS17, QS18, QS21, QH-A, QH-B та QH-C, див. патент США №5057540 та роботу Барра зі співавторами (Barr, et al.) Advanced Drug Delivery Reviews (1998), 32:247-271. Інші ад'юванти включають віросоми та інші вірусоподібні частки (ВПЛ) (Глюк зі співавторами (Gluck, et al.), Vaccine (2002) 20:B10-B16, US 20090263470); похідні бактерій або мікробів, похідні ліпиду А, імуностимулюючі олігонуклеотиди, АДФ-рибозилуючі токсини, такі як та їх детоксифіковані похідні, біоадгезиви та мукоадгезиви, мікрочастинки, ліпосоми, поліфасфазен (PCPP) та інші невеликі молекули, що є імуностимуляторами. Один або більше названих вище ад'ювантів можна застосовувати як комбіновану вакцину разом зі сполукою Формули II.

Даний винахід також відноситься до способів введення імуногенних композицій згідно з даним винаходом, у яких імуногенна композиція містить, згідно з одним з варіантів реалізації, один або більше ад'ювантів та антигенів, представлених в даному описі, у комбінації зі сполукою Формули II. Згідно з деякими варіантами реалізації імуногенну композицію вводять пацієнту у кількості, ефективній для стимуляції імунної відповіді. Кількість, яка відповідає ефективній кількості, залежить, зокрема, від конкретної застосовуваної імуногенної сполуки, конкретної ад'ювантної сполуки, що вводиться, та її кількості, імунної відповіді, яка повинна бути посилена (гуморальної або клітинної), стану імунної системи (наприклад, пригнічений, порушений, стимульований) та потрібного терапевтичного результату. Відповідно, практично неможливо, у цілому, визначити кількість, яка відповідає ефективній кількості імуногенної композиції. Проте, фахівці в даній галузі техніки можуть легко визначити підходящу кількість після розгляду зазначених факторів.

Імуногенні композиції згідно з даним винаходом можна застосовувати для одержання вакцини. Підходящі вакцини включають, але не обмежуються перерахованими: будь-які речовини, які підсилюють гуморальну або клітинну імунну відповідь або підсилюють обидві зазначені імунні відповіді. Підходящі вакцини можуть включати живі вірусні та бактеріальні антигени та неактивні вірусні, отримані з пухлин, протозоальні, отримані з мікроорганізмів, грибові та бактеріальні антигени, токсоди, токсини, полісахариди, білки, глікопротеїни, пептиди тощо.

Композиції, що містять сполуку Формули II, можна вводити разом з одним або більшою кількістю антигенів, для застосування в терапевтичних, профілактичних або діагностичних способах згідно з даним винаходом. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації зазначені композиції можна застосовувати для лікування або попередження інфекцій, що викликаються патогенами. Згідно з іншим аспектом зазначеного варіанту реалізації зазначені композиції також можна поєднувати з ад'ювантом, відповідно до представленого вище опису.

Антигени, застосовувані разом з композиціями згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються перерахованими: один або більше антигенів, включаючи бактеріальні антигени, вірусні антигени, грибові антигени, антигени захворювань, що передаються статевим шляхом (STD), респіраторні антигени, антигени, що підходять для застосування у пацієнтів похилого віку або у пацієнтів з порушеною імунною системою, антигени, що підходять для застосування у вакцинах для підлітків, та пухлинні антигени.

Згідно з іншим варіантом реалізації, у даній заявці описані фармацевтичні композиції, що містять сполуку згідно з даним винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, у комбінації щонайменше з одним додатковим активним агентом, та фармацевтично прийнятним носієм або наповнювачем. Згідно з іншим варіантом реалізації в даній заявці запропонована комбінація фармацевтичного агенту із двома або більше терапевтичними агентами в стандартній дозованій формі. Таким чином, можливо об'єднати будь-які сполуки згідно з даним винаходом з одним або більшою кількістю інших активних агентів у стандартній дозованій формі.

Можна проводити комбіновану терапію згідно з одночасною або послідовною схемою. При послідовному введенні комбінацію можна проводити за два або більшу кількість введень.

Спільне введення сполуки згідно з даним винаходом з одним або більшою кількістю інших активних агентів, як правило, відноситься до одночасного або послідовного введення сполуки згідно з даним винаходом та одного або більшої кількості інших активних агентів, такого, що в

організмі пацієнта присутні терапевтично ефективні кількості сполуки згідно з даним винаходом та одного або більшої кількості інших активних агентів.

Спільне введення включає введення одиничних доз сполук згідно з даним винаходом до або після введення стандартної дози одного або більше інших активних агентів, наприклад, введення сполук згідно з даним винаходом впродовж секундного, хвилинного або годинного інтервалу до та після введення одного або більше інших активних агентів. Наприклад, спочатку можна ввести стандартну дозу сполуки згідно з даним винаходом, а потім впродовж секундного або хвилинного інтервалу можна ввести стандартну дозу одного або більше іншого активного агента. Як альтернатива, спочатку можна ввести стандартну дозу одного або більше іншого активного агента, а потім ввести стандартну дозу сполуки згідно з даним винаходом впродовж секундного або хвилинного інтервалу. У деяких випадках, може бути кращим введення, спочатку, стандартної дози сполуки згідно з даним винаходом, а потім, через кілька годин (наприклад, 1-12 годин), введення стандартної дози одного або більше іншого активного агента. В інших випадках може бути кращим введення, спочатку, стандартної дози одного або більше іншого активного агента, а потім, через кілька годин (наприклад, 1-12 годин) введення стандартної дози сполуки згідно з даним винаходом.

Комбінована терапія може забезпечувати "синергію" та "синергічний ефект", тобто ефект, що досягається у випадку, якщо активні інгредієнти, що застосовують разом, перевершує суму ефектів, які досягаються при окремому застосуванні сполук. Синергічний ефект може бути досягнутий у випадку, якщо активні інгредієнти: (1) разом входять до складу та їх вводять або доставляють одночасно у вигляді об'єднаного складу; (2) доставляють послідовно або одночасно у вигляді окремих складів; або (3) доставляють згідно з іншими схемами. У випадку введення за допомогою послідовної терапії синергічний ефект може бути досягнутий у випадку, якщо сполуки вводять або доставляють послідовно, наприклад, у вигляді окремих таблеток, пігулок або капсул, або у вигляді різних ін'єкцій різними шприцами. У цілому, впродовж послідовної терапії ефективну дозу кожного з активних інгредієнтів вводять послідовно, тобто серією, тоді як при комбінованій терапії ефективні дози двох або більше активних інгредієнтів вводять разом.

Способи лікування

Використовуваний у даному описі "агоніст" являє собою речовину, яка стимулює речовину-партнера, що зв'язується, як правило, рецептор. Фахівці в даній галузі техніки розуміють, що стимуляцію визначають у контексті конкретного дослідження, також стимуляція може бути очевидна з наведеної в даному описі літератури, у результаті порівняння з фактором або речовиною, яку прийнято називати "агоністом" або "антагоністом" конкретного партнера, що зв'язується, у по суті однакових умовах. Стимуляцію можна визначити як збільшення конкретного ефекту або функції, яке індукується взаємодією агоністу або часткового агоністу та партнеру, що зв'язується, що також може включати алостеричні ефекти.

Використовуваний у даному описі "антагоніст" являє собою речовину, яка інгібує речовину-партнера, що зв'язується, як правило, рецептор. Фахівці в даній галузі техніки розуміють, що інгібування визначають у контексті конкретного дослідження, також інгібування може бути визначене в обговорюваній у даному описі літературі, у результаті порівняння з фактором або речовиною, яку прийнято називати "агоністом" або "антагоністом" конкретного партнера, що зв'язується, у по суті однакових умовах. Інгібування може бути визначене як ослаблення конкретного ефекту або функції, яке індукується взаємодією антагоністу та партнеру, що зв'язується, що також може включати алостеричні ефекти.

Використовувані в даному описі "частковий агоніст" або "частковий антагоніст" являють собою речовини, які забезпечують рівень стимуляції або інгібування, відповідно, партнеру, що зв'язується, який не є цілком або повністю агоністичним або антагоністичним, відповідно. Слід розуміти, що стимуляцію, а також інгібування визначають по суті для кожної речовини або категорії речовин, визначених як агоністи, антагоністи або часткові агоністи.

Використовуваний у даному описі термін "внутрішня активність", або "ефективність" відноситься до деякого визначення біологічної ефективності комплексу з партнером, що зв'язується. З урахуванням фармакології рецептору, контекст, у якому слід визначати внутрішню активність або ефективність, залежить від властивостей комплексу з партнером, що зв'язується (наприклад, рецептор/ліганд) та розгляду активності, що відповідає конкретному біологічному результату. Наприклад, у деяких випадках, внутрішня активність може змінюватися залежно від конкретного вторинного месенджера, присутнього в системі. Чи є зазначені специфічні залежно від контексту оцінки значимими, та причини, за якими зазначені оцінки можуть бути значимими в контексті даного винаходу, очевидні фахівцям в даній галузі техніки.

Використовуваний у даному описі термін "модуляція рецептору" включає агонізм, частковий

агонізм, антагонізм, частковий антагонізм або зворотний агонізм рецептору.

Фахівцям у даній галузі техніки очевидно, що при лікуванні вірусної інфекції, такої як ВГС, ВГВ або ВІЛ, зазначене лікування може бути охарактеризоване різними способами та виміряне різноманітними критичними точками. В обсяг даного винаходу включені всі зазначені характеристики.

Згідно з одним з варіантів реалізації, можна застосовувати спосіб індукції імунної відповіді на багато епітопів вірусної інфекції у людини. Індукцію імунної відповіді на вірусну інфекцію можна визначити за допомогою будь-яких способів визначення наявності імунної відповіді, відомих фахівцям у даній галузі техніки. Підходящі способи визначення імунної відповіді згідно з даним винаходом включають, крім іншого, визначення зниження концентрації вірусу або антигену в сироватці пацієнта, визначення ІФН-гама-секретуючих пептидспецифічних Т-клітин та визначення підвищеного вмісту одного або більше ферментів печінки, таких як аланінтрансфераза (АЛТ) та аспартаттрансфераза (АСТ). Згідно з одним з варіантів реалізації визначення ІФН-гама-секретуючих пептидспецифічних Т-клітин завершують із застосуванням дослідження ELISPOT. Інший варіант реалізації включає зниження концентрації вірусу ВГВ, включаючи зниження, визначене за допомогою дослідження ПЛР.

Згідно з іншим аспектом в даному винаході запропоновані способи лікування вірусної інфекції гепатиту В або вірусної інфекції гепатиту С, причому кожен зі способів включає стадію введення людині, інфікованій вірусом гепатиту В або вірусом гепатиту С, терапевтично ефективною кількістю сполуки Формули Ia, II або IIa, або її фармацевтично прийнятної солі. Як правило, пацієнт страждає від інфекції хронічного гепатиту В або від інфекції хронічного гепатиту С, хоча в рамки даного винаходу включене лікування людей, які страждають від гострої ВГВ- або ВГС-інфекції.

Лікування згідно з даним винаходом, як правило, приводить до стимуляції імунної відповіді на ВГВ або ВГС у людини, інфікованої ВГВ або ВГС, відповідно, та відповідне зниження концентрації вірусу ВГВ або ВГС у інфікованої людини. Приклади імунних відповідей включають продукування антитіл (наприклад, антитіл IgG) та/або продукування цитокінів, таких як інтерферони, які модулюють активність імунної системи. Відповідь імунної системи може являти собою заново індуковану відповідь або може являти собою посилення існуючої імунної відповіді. Зокрема, відповідь імунної системи може являти собою конверсію сироватки одного або більше антигенів ВГВ або ВГС.

Вміст вірусу в крові можна визначати за допомогою вимірювання вмісту ДНК ВГВ або ДНК ВГС у крові. Наприклад, вміст ДНК ВГВ у сироватці крові можна визначати із застосуванням дослідження ПЛР Roche COBAS Amplicor Monitor (версія 2.0; нижня межа кількісної оцінки, 300 копій/мл [57 IU/мл]) та дослідження бДНК Quantiplex (нижня межа кількісної оцінки, 0,7 MEq/мл; Bayer Diagnostics, раніше Chiron Diagnostics, Emeryville, CA). Вміст антитіл проти специфічних антигенів ВГВ або ВГС (наприклад, поверхневого антигену гепатиту В (HBsAG)) можна виміряти із застосуванням описаних у даній галузі техніки способів, таких як ферментативний імуноаналіз та дослідження ферментативної імуноабсорбції. Наприклад, вміст антитіл проти специфічних антигенів ВГВ або ВГС можна виміряти із застосуванням системи ферментативного імуноаналізу із застосуванням мікрочастинок Abbott AxSYM (Abbott Laboratories, North Chicago, IL).

Сполуку Формули II можна вводити за допомогою будь-якого підходящого способу та будь-яких підходящих засобів, у тому числі шляхом перорального або парентерального (наприклад, внутрішньовенного) введення. Терапевтично ефективна кількість сполуки Формули II становить від приблизно 0,00001 мг/кг маси тіла на день до приблизно 10 мг/кг маси тіла на день, наприклад, від приблизно 0,0001 мг/кг маси тіла на день до приблизно 10 мг/кг маси тіла на день, або, наприклад, від приблизно 0,001 мг/кг маси тіла на день до приблизно 1 мг/кг маси тіла на день, або, наприклад, від приблизно 0,01 мг/кг маси тіла на день до приблизно 1 мг/кг маси тіла на день, або, наприклад, від приблизно 0,05 мг/кг маси тіла на день до приблизно 0,5 мг/кг маси тіла на день, або, наприклад, від приблизно 0,3 мг до приблизно 30 мг на день, або, наприклад, від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг на день.

Частоту дозування сполуки Формули II визначають залежно від вимог для конкретного пацієнта, частота дозування може становити, наприклад, один раз на день або два або більше разів на день. Введення сполуки Формули II продовжують протягом періоду, необхідного для лікування інфекції ВГВ або ВГС. Наприклад, сполуку Формули II можна вводити людині, інфікованій ВГВ або ВГС впродовж періоду, рівного від 20 днів до 180 днів, або, наприклад, впродовж періоду, рівного від 20 днів до 90 днів, або, наприклад, впродовж періоду, рівного від 30 днів до 60 днів.

Введення може бути переривним, з періодом у декілька або більше днів, впродовж яких

пацієнт одержує денну дозу сполуки Формули II, та наступного періоду, впродовж якого пацієнт не одержує денну дозу сполуки Формули II. Наприклад, пацієнт може одержувати дозу сполуки Формули II через день, або три рази на тиждень. Як приклад, пацієнту можуть вводити дозу сполуки Формули II щодня впродовж періоду, рівного від 1 до 14 днів, з наступним періодом, рівним від 7 до 21 днів, впродовж якого пацієнту не вводять дозу сполуки Формули II, з наступним періодом (наприклад, від 1 до 14 днів), впродовж якого пацієнту знову вводять денну дозу сполуки Формули II. Перемежовані періоди введення Формули II, що чергуються з періодами відсутності введення сполуки Формули II, можна повторювати відповідно до клінічних вимог для лікування пацієнта.

Згідно з більш докладним описом сполуку Формули II можна вводити з одним або більше додатковими терапевтичними агентами людині, інфікованій ВГВ або ВГС. Додатковий терапевтичний агент можна вводити інфікованій людині одночасно із введенням сполуки Формули II, або до або після введення сполуки Формули II.

Згідно з іншим аспектом в даному винаході запропонований спосіб зниження симптомів, викликаних інфекцією ВГВ або інфекцією ВГС, причому зазначений спосіб включає введення людині, інфікованій вірусом гепатиту В або вірусом гепатиту С, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули II, або її фармацевтично прийнятної солі, причому зазначена терапевтично ефективна кількість є достатньою для зниження симптомів, викликаних інфекцією ВГВ або інфекцією ВГС. Зазначені симптоми включають наявність часток вірусу ВГВ (або часток вірусу ВГС) у крові, запалення печінки, жовтяницю, м'язові болі, слабкість та утому.

Згідно з іншим аспектом, у даному винаході запропонований спосіб зниження швидкості прогресування вірусної інфекції гепатиту В або вірусної інфекції гепатиту С у людини, причому зазначений спосіб включає введення людині, інфікованій вірусом гепатиту В або вірусом гепатиту С, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули II, або її фармацевтично прийнятної солі, причому зазначена терапевтично прийнятна кількість є достатньою для зниження швидкості прогресування вірусної інфекції гепатиту В або вірусної інфекції гепатиту С. За швидкістю прогресування інфекції можна стежити, вимірюючи вміст часток вірусу ВГВ або часток вірусу ВГС у крові.

Згідно з іншим аспектом в даному винаході запропонований спосіб зниження концентрації вірусу інфекції ВГВ або інфекції ВГС у крові, причому зазначений спосіб включає введення людині, інфікованій ВГВ або ВГС, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули II, або її фармацевтично прийнятної солі, причому зазначена терапевтично ефективна кількість є достатньою для зниження концентрації вірусу ВГВ або вірусу ВГС у крові у людини.

Згідно з іншим аспектом в даному винаході запропонований спосіб індукції або посилення імунної відповіді на вірус гепатиту В або вірус гепатиту С у людини, причому зазначений спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули II, або її фармацевтично прийнятної солі, людині, при якому у людини індукується нова імунна відповідь на вірус гепатиту В або вірус гепатиту С, або у людини підсилюється існуюча імунна відповідь на вірус гепатиту В або вірус гепатиту С. У людини може бути індукована конверсія сироватки ВГВ або ВГС. Приклади імунних відповідей включають продукування антитіл, наприклад, молекул антитіл IgG, та/або продукування молекул цитокінів, які модулюють активність одного або більше компонентів імунної системи людини.

Індукція конверсії сироватки ВГС або ВГВ у пацієнтів, хронічно інфікованих кожним із зазначених вірусів, є несподіваною властивістю сполук Формули II. Згідно з лікувальною кою пацієнта, що страждає від ВГВ, або пацієнта, що страждає від ВГС, лікують сполукою Формули II, застосовуваною індивідуально або в комбінації з одним або більше іншими терапевтичними агентами, до виникнення індукції або посилення імунної відповіді на ВГВ або ВГС та зниження концентрації вірусу ВГВ або ВГС у крові. Потім, незважаючи на те, що віруси ВГВ або ВГС можуть бути присутніми в організмі пацієнта в латентній формі, можна зупинити лікування сполукою Формули II, при цьому власна імунна система пацієнта здатна пригнічувати подальшу реплікацію вірусу. У пацієнтів, яких лікували згідно з даним винаходом та які проходили лікування противірусним агентом, який пригнічує реплікацію вірусу ВГВ або вірусу ВГС, в організмі впродовж лікування противірусним(и) агентом(ами) можуть міститися невеликі, або недетектуємі, частки вірусу. Для зазначених пацієнтів очевидно проходження конверсії сироватки у випадку, якщо введення противірусного(их) агенту(ів) зупинене, але при цьому не спостерігається збільшення концентрації ВГВ або ВГС у крові.

При реалізації даного винаходу індукується імунна відповідь на один або більше із антигенів ВГВ або ВГС. Наприклад, може бути індукована імунна відповідь на поверхневий антиген ВГВ (HBsAG) або на невелику ділянку поверхневого антигену ВГВ (малий S антиген), або на середню ділянку поверхневого антигену ВГС (середній S антиген), або на їх комбінацію. Як

приклад, може бути індукована імунна відповідь на поверхневий антиген ВГВ (HBsAG), а також на інші антигени ВГВ, наприклад, ядерну полімеразу або х-білок.

Індукцію імунної відповіді на ВГС або ВГВ можна визначити за допомогою будь-яких способів визначення наявності імунної відповіді, відомих фахівцям у даній галузі техніки.

Підходящі способи детектування імунної відповіді згідно з даним винаходом включають, серед інших, визначення зниження концентрації вірусу в сироватці пацієнта, наприклад, за допомогою вимірювання вмісту ДНК ВГВ або ДНК ВГС у крові пацієнта із застосуванням дослідження ПЛР, та/або за допомогою вимірювання вмісту антитіл анти-ВГВ або антитіл анти-ВГС, у крові пацієнта із застосуванням способу, наприклад, ELISA.

Додатково, сполуки згідно з даним винаходом придатні для лікування ракових захворювань або пухлин (включаючи дисплазії, такі як дисплазія шийки матки). Такі захворювання включають гематобластози, карциноми ротової порожнини (наприклад, губ, язика або глотки), травних органів (наприклад, стравоходу, шлунку, тонкої кишки, товстої кишки, задньої кишки або прямої кишки), печінки та жовчних проток, підшлункової залози, дихальної системи, наприклад, гортані або легенів (дрібноклітинні та недрібноклітинні), кісток, сполучних тканин, шкіри (наприклад, меланому), молочних залоз, репродуктивних органів (матки, шийки матки, яєчок, яєчників або передміхурової залози), сечовивідних шляхів (наприклад, сечового міхура або нирок), мозку та ендокринних залоз, наприклад, щитовидної залози. У цілому, сполуки згідно з даним винаходом застосовують для лікування будь-яких новоутворень, включаючи не тільки гематобластози, але і солідні пухлини будь-яких видів.

Гематобластози, у цілому, визначені як проліферативні порушення кров'яних клітин та/або їх попередників, при яких зазначені клітини проліферують неконтрольованим способом. Анатомічно, гематобластози ділять на дві головні групи: лімфоми – злоякісні скупчення лімфоцитів, головним чином, але не винятково, у лімфатичних вузлах, та лейкомії – неоплазми, одержувані, як правило з лімфоцитів або мієлоцитів і, що вражають, головним чином, кістковий мозок та периферичну кров. Лімфоми підрозділяють на хворобу Ходжкіна та неходжкінську лімфому (НХЛ), причому остання включає кілька різних видів, які можуть різнитися за клінічними властивостями (наприклад, агресивна лімфома, індолентна лімфома), гістологічно (наприклад, фолікулярна лімфома, лімфома із клітин зони мантиї) або на підставі природи злоякісних клітин (наприклад, В лімфоцитів, Т лімфоцитів). Лейкомії та пов'язані з ними злоякісні пухлини включають гостру мієлогенну лейкомію (ГМЛ), хронічну мієлогенну лейкомію (ХМЛ), гостру лімфобластну лейкомію (ГЛЛ) та хронічну лімфоцитарну лейкомію (ХЛЛ). Інші гематобластози включають дискразію клітин плазми, включаючи множинну мієлому, та мієлодиспластичні синдроми.

Приклади синтезу

Для детального опису експериментів використовують конкретні скорочення та аббревіатури. Незважаючи на те, що багато з них зрозумілі спеціалісту в даній галузі техніки, в Таблиці 1 представлений список зазначених скорочень та аббревіатур.

Таблиця 1

Список скорочень та аббревіатур

Скорочення	Значення
Ac ₂ O	Оцтовий ангідрид
AIBN	2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил)
Bn	Бензил
BnBr	Бензилбромід
BCA	біс(триметилсиліл)ацетамід
BzCl	Бензоїлхлорид
KDI	Карбонілдіімідазол
DABCO	1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан
DBN	1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен
DDQ	2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон
DBU	1,5-діазабіцикло[5.4.0]ундец-5-ен
DCA	Дихлорацетамід
ДЦК	Дициклогексилкарбодіімід
ДХМ	Дихлорметан
DMAP	4-диметиламінопіридин
DME	1,2-диметоксиетан

Продовження таблиці 1

Скорочення	Значення
DMTCl	Диметокситритилхлорид
DMCO	Диметилсульфоксид
DMTr	4,4'-диметокситритил
DMФ	Диметилформамід
EtOAc	Етилацетат
IEP	іонізація електророзпиленням
ГМДС	Гексаметилдисилазан
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
LDA	діізопропіламід літію
МСНР	мас-спектрометрія низького розділення
МСРВА	мета-хлорпербензойна кислота
MeCN	Ацетонітрил
MeOH	Метанол
ММТС	Монометокситритилхлорид
m/z або m/e	Співвідношення маси до заряду
MH ⁺	маса плюс 1
MH ⁻	маса мінус 1
MsOH	Метан сульфоокислота
МС або мс	мас-спектр
НБС	N-бромсукцинімід
Ph	Феніл
КТ або К.Т.	кімнатна температура
TBAF	фторид тетрабутиламонію
TMSCl	Хлортриметилсилан
TMSBr	Бромтриметилсилан
TMSI	Йодтриметилсилан
TMSOTf	(триметилсиліл)трифторметилсульфонат
TEA	Триетиламін
TBA	Трибутиламін
TBAP	пірофосфат трибутиламонію
TBSCl	трет-бутилдиметилсилілхлорид
TEAB	бікарбонат триетиламонію
ТФО	трифтороцтова кислота
ТШХ або тшх	тонкошарова хроматографія
Tr	Трифенілметил
Tol	4-метилбензоїл
Турбо-Гріньяр	1:1 суміш хлориду ізопропілмагнію та хлориду літію
δ	різниця в частинах на мільйон відносно тетраметилсилану

Загальна схема одержання похідних птеридонону

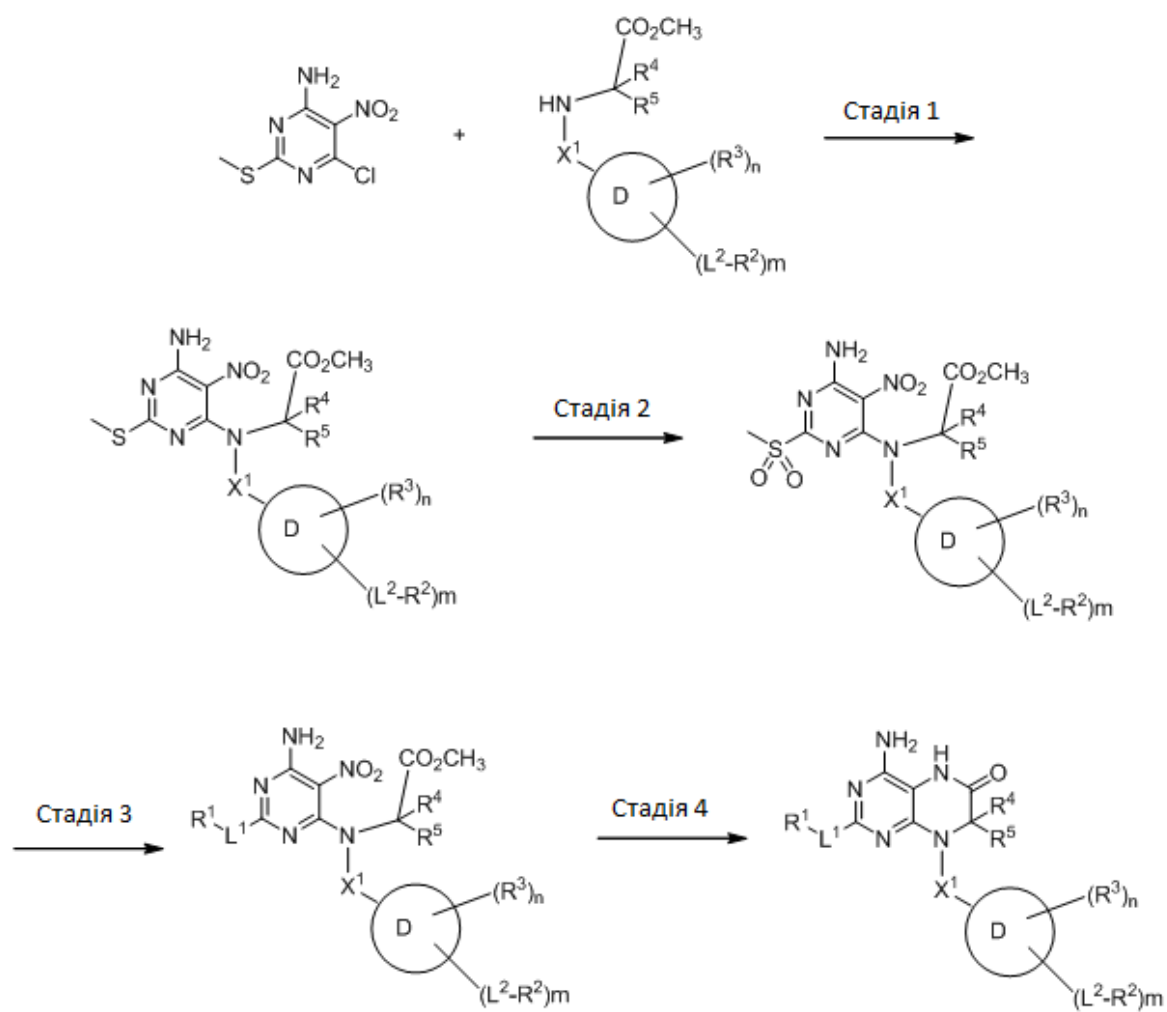
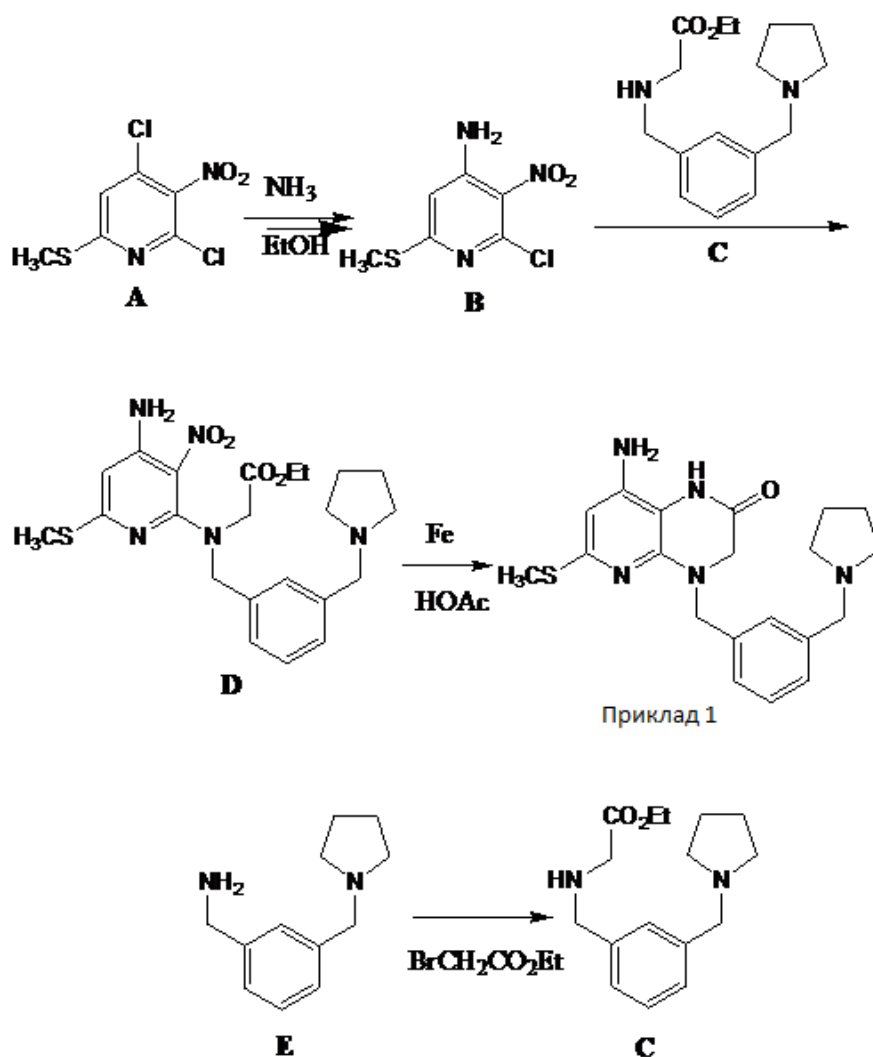


Схема 1



Приклад 1

5 Сполука В

До розчину сполуки А (2,46 г, 10,2 ммоль) в ТГФ (34 мл) при $-20\text{ }^\circ\text{C}$ додавали Et_3N (3,14 мл, 22,5 ммоль), потім розчин NH_3 (2,0М розчин в MeOH , 5,4 мл, 11 ммоль). Суміш перемішували при нагріванні до $0\text{ }^\circ\text{C}$ впродовж 1,5 години (дані РХ/МС показували вичерпування вихідних речовин). Реакційну суміш застосовували далі без обробки.

10 Сполука С

До розчину 3-((1-піролідінілметил)феніл)метанаміну Е (1,95 г, 10,2 ммоль) в ТГФ (34 мл) при $0\text{ }^\circ\text{C}$ додавали Et_3N (3,14 мл, 22,5 ммоль), потім по краплях - метил бромацетат (1,04 мл, 22,3 ммоль). Перемішували реакційну суміш до вичерпування вихідних речовин, що визначили за допомогою РХ/МС, впродовж приблизно 2 годин. Суміш застосовували далі для синтезу сполуки D без обробки.

15 Сполука D

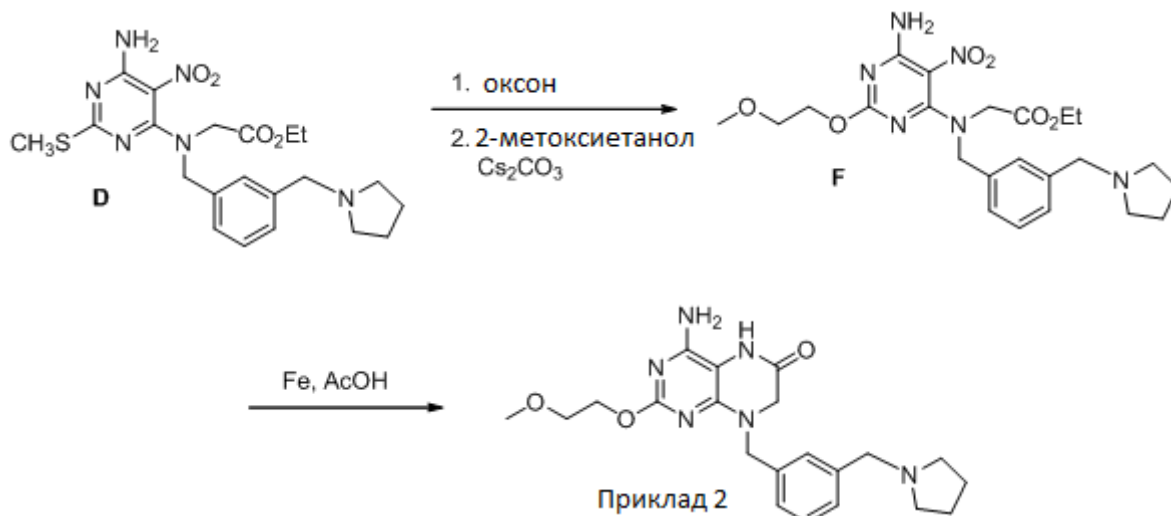
Отриману раніше реакційну суміш, що містить сполуку С, при $0\text{ }^\circ\text{C}$ додавали до реакційної суміші, що містить сполуку В. Перемішували реакційну суміш до вичерпування сполуки В, що визначили за допомогою РХ/МС, впродовж приблизно 45 хвилин. Додавали насичений розчин NH_4Cl (50 мл). Розділяли шари та екстрагували водний шар в EtOAc (2×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі приводило до одержання 2,11 г (46 % зі сполуки А) сполуки D. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,32-7,16 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 4,19 (q, $J=7$ Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,23 (t, 3 H, $J=7$ Гц). РХ-МС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 461,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 461,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25 Приклад 1

Розчин сполуки 4 (50 мг) та залізних ошурок (117 мг) в AcOH (2 мл) перемішували при КТ

впродовж 13 годин. Реакційну суміш фільтрували через Celite та очищали за допомогою ВЕРХ на колонці С18, елюючи з градієнтом 2-98 % ацетонітрилу у H_2O з одержанням сполуки згідно з Прикладом 1 з виходом 13 %. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,40-7,22 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 4H); МС: 385,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Схеми 2



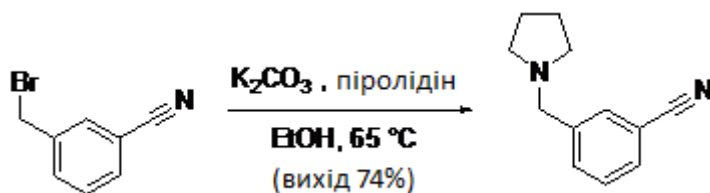
Сполука F

Сполуку D розчиняли у метанолі (2 мл), до отриманого розчину додавали розчин оксону (1,08 г) в H_2O (3 мл). Суміш перемішували впродовж 30 хвилин, після чого окиснення по суті закінчувалося. Суміш додавали у воду та екстрагували в CH_2Cl_2 . Сушили органічну фазу Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням потрібної сульфонові проміжної сполуки, яку застосовували на наступній стадії. Поміщали сульфон та Cs_2CO_3 (384 мг) в CH_2Cl_2 (4 мл), до зазначеної суміші по краплях додавали 2-метоксиетанол (880 мкл). Після перемішування впродовж однієї години, залишалась деяка кількість вихідної речовини, що було визначено за допомогою РХ/МС, додатково додавали 200 мкл 2-метоксиетанолу та реакційну суміш додатково перемішували впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 та промивали водою. Органічний шар сушили Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 20 % MeOH в CH_2Cl_2 , з одержанням сполуки F з виходом 40 %. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,40-7,15 (m, 4H), 4,69 (br s, 2H), 4,33 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,17 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,03 (t, $J=4,2$ Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,60 (s, 4H), 1,81 (s, 4H), 1,24 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); МС: 489,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 2

Суміш сполуки F (33 мг), залізних ошурок (56 мг) та оцтової кислоти (1 мл) перемішували при КТ впродовж 4 годин. За зазначений час конверсія проходила не до кінця, тому додавали додаткову порцію залізних ошурок (20 мг) та реакційну суміш додатково перемішували впродовж 6 годин. Додавали третю порцію залізних ошурок (30 мг) та додатково перемішували суміш впродовж 12 годин. Суміш фільтрували через силікагель та видаляли розчинник у вакуумі. Продукт очищали від решти речовин за допомогою препаративної ВЕРХ на колонці С18, елюючи з градієнтом 2-98 % ацетонітрилу у H_2O , з одержанням сполуки згідно з Прикладом 2. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,62 (s, 1H), 7,50 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,60-4,53 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,95-3,67 (m, 2H), 3,60-3,42 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,23-1,95 (m, 4H); МС: 413,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схеми 3

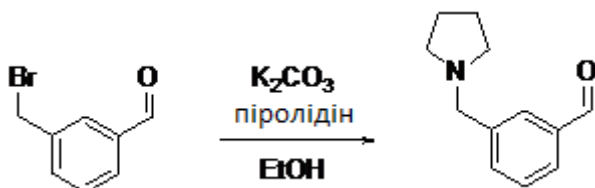


35

Спосіб I: 3-(піролідин-1'-іл)метилбензонітрил: До розчину 3-(бромметил)бензонітрилу (30,0 г, 1,00 екв.) в абсолютному EtOH (600 мл) додавали піролідин (13,3 мл, 1,00 екв.), потім K_2CO_3

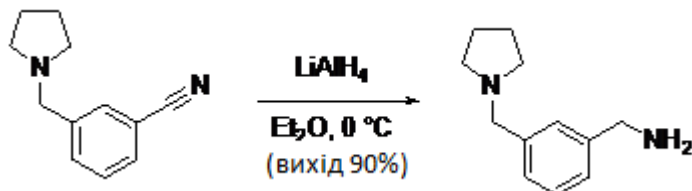
(безводний 63,5 г, 3,00 екв.). Реакційну суміш інтенсивно перемішували при 65 °С до закінчення вичерпування броміду (реакцію контролювали на пластинках для ТШХ Merck 254 нм, покритих оксидом кремнію, із застосуванням комбінації EtOAc/гексан як елюенту). Реакційну суміш (яка може бути помаранчевого кольору) охолоджували до 23 °С та фільтрували через великопористі скляні фрїти, фільтрат концентрували. Отриманий залишок розділяли у H₂O та EtOAc (по 300 мл кожного розчинника), збирали органічну фазу. Водний шар екстрагували (2 × 200 мл EtOAc). Всі отримані органічні шари об'єднували, сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням титульного нітрилу (21,1 г, вихід 74 %) у вигляді помаранчевого залишку. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ (ppm) 7,65 (s, 1H), 7,59 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,54 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=7,7 Гц, 7,6 Гц, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,81 (m, 4H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₂H₁₅N₂: 187,1 (M+H⁺); експериментальна: 187,1 (M+H⁺).

Схема 4



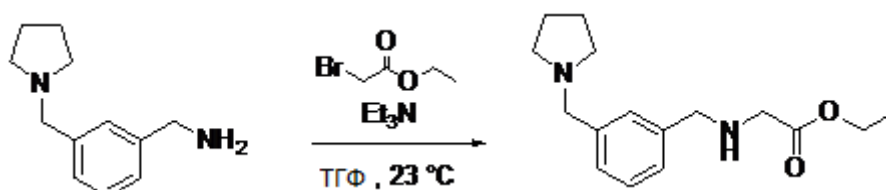
Спосіб II: 3-(піролідин-1'-іл)метилбензальдегід: Суспензію K₂CO₃ (2,09 г, 15,2 ммоль, 3,00 екв.) в абсолютному етанолі (20 мл) обробляли піролідіном (439 мкл, 5,05 ммоль, 1,00 екв.). Додавали 3-(бромметил)бензальдегід (1,00 г, 5,05 ммоль, 1,00 екв.) та нагрівали реакційну суміш до 65 °С впродовж 1 години. Реакційну суміш охолоджували та фільтрували. Осад промивали додатковою кількістю етанолу. Концентрували фільтрат з одержанням мутної маслянистої рідини та розділяли в ДХМ (50 мл) та 2 % (мас./об.) водному розчині NaHCO₃ (50 мл). Збирали органічну фазу, водний шар екстрагували в ДХМ (2 × 50 мл). Об'єднували всі органічні шари, сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували з одержанням 3-(піролідин-1-ілметил)бензальдегіду (846 мг, вихід 88 %), у вигляді світло-жовтої маслянистої рідини, яку застосовували без додаткового очищення. ¹H ЯМР: 300 МГц, (CDCl₃) δ: 10,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,62 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=7,6 Гц, 7,6 Гц, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,79 (m, 4H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₂H₁₆NO: 190,1 (M+H⁺); експериментальна: 190,1 (M+H⁺).

Схема 5



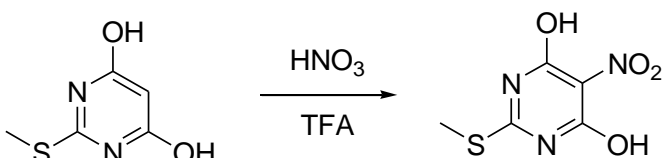
Спосіб III: 3-(піролідин-1'-іл)метилбензиламін: В круглодонну колбу місткістю 1 літр завантажували LiAlH₄ (7,55 г) та безводний Et₂O (230 мл). Після охолодження до 0 °С повільно впродовж 5 хвилин додавали 3-(піролідин-1-ілметил)бензонітрил (18,55 г) в ТГФ (30 мл). Колір реакційної суміші змінювався з помаранчевого на зелений. Після закінчення реакції (визначеного за допомогою ТШХ із застосуванням пластин Merck 254 нм, покритих оксидом кремнію з елюентом ДХМ/MeOH/водн. NH₄OH або за допомогою РХМС), реакційну суміш повільно обробляли спочатку H₂O (7,5 мл) впродовж часу, достатнього для припинення виділення газу, потім (через 5 хвилин після закінчення виділення газу) 15 % (мас./об.) водним розчином NaOH (7,5 мл) (знову до закінчення виділення газу, з наступною паузою, рівною 5 хвилинам) та, нарешті, додатковою кількістю H₂O (26,5 мл). Фільтрували реакційну суміш через скляні фрїти для видалення всіх твердих речовин, що містяться в ній, осад промивали Et₂O (100 мл). Сушили фільтрат великою кількістю MgSO₄, фільтрували та концентрували з одержанням титульного аміну (17,0 г, вихід 90 %) у вигляді маслянистої рідини. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ (ppm) 7,32-7,17 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,61 (s, шир., 2H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₂H₁₉N₂: 191,1 (M+H⁺); експериментальна: 191,0 (M+H⁺).

Схема 6



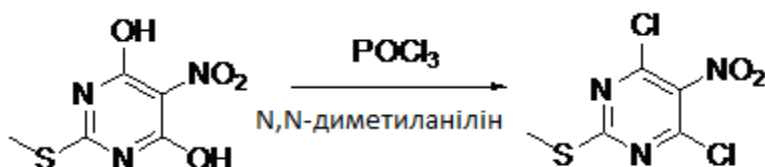
Спосіб IV: етил-N α -[3-(піролідинг-1'-ілметил)бензил]гліцинат: Розчин 3-(піролідин-1-ілметил)бензиламіну (17,0 г, 1,00 екв.) в ТГФ (160 мл) обробляли Et₃N (27,4 мл, 2,20 екв.). До зазначеного розчину при 23 °С по краплях впродовж 10 хвилин додавали етил-бромацетат (9,90 мл, 1,00 екв.). Через 24 години реакційну суміш розбавляли H₂O (600 мл) та екстрагували в EtOAc (3 × 150 мл). Об'єднували органічні шари, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували з одержанням титульного продукту у вигляді жовтої маслянистої рідини (21,2 г, 86 %). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ (ppm) 7,32-7,18 (m, 4H), 4,19 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,28 (t, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₆H₂₅N₂O₂: 277,2 (M+H⁺); експериментальна: 277,1 (M+H⁺).

Схема 7



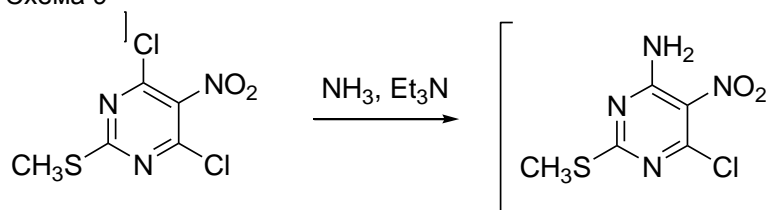
Спосіб V: 4,6-дигідрокси-2-метилтіо-5-нітропіримідин: Розчин 4,6-дигідрокси-2-метилтіопіримідину (42 г, 0,257 моль) у трифтороцтовій кислоті (91 мл, 1,186 моль) перемішували при 23 °С та нагрівали до розчинення всіх твердих речовин. Реакційну суміш перемішували впродовж п'яти годин при 23 °С. Потім при 0 °С впродовж 25 хвилин частинами додавали азотну HNO₃, що димить, (15 мл, 350 ммоль). Перемішували реакційну суміш впродовж двадцяти годин при 23 °С, обробляли H₂O (при 23 °С) до досягнення 80 % конверсії (згідно з даними РХ-МС). Збирали твердий осад за допомогою фільтрування з одержанням 4,6-дигідрокси-2-метилтіо-5-нітропіримідину у вигляді рудуватої твердої речовини. Переганяли тверду речовину в азеотропі з толуолом з одержанням 35 г світло-коричневої порошкової твердої речовини. ¹H ЯМР: 300 МГц, (CD₃OD, 300 МГц) δ (ppm) 2,63 (s, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₅H₄N₃O₄S: 202,0 (M-H⁻); експериментальна: 202,0 (M-H⁻).

Схема 8



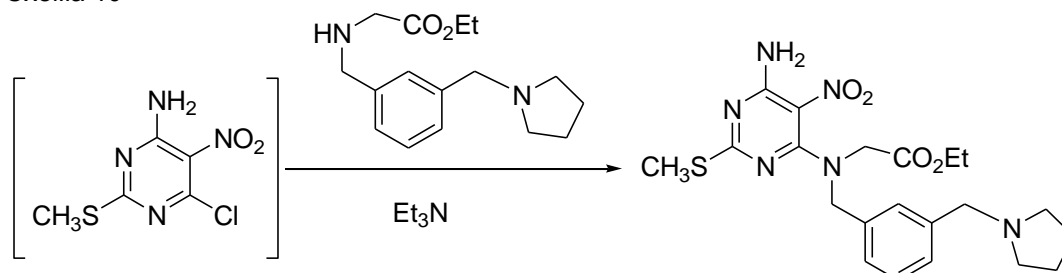
Спосіб VI: 4,6-дихлор-2-метилтіо-5-нітропіримідин: У круглодонну колбу місткістю 500 мл поміщали POCl₃ (89,5 мл, 0,960 моль, 5,00 екв.) та N, N-диметиланілін (73,0 мл, 0,576 моль, 3,00 екв.). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С та частинами, контролюючи виділення тепла, додавали 4,6-дигідрокси-2-метилтіо-5-нітропіримідин (39,0 г, 0,192 моль, 1,00 екв.). Після зниження виділення тепла реакційну суміш обережно нагрівали до 100 °С впродовж 2 годин. Потім переносили реакційну суміш у верхню камеру екстрактора безперервної дії для фаз з більш низькою густиною та безперервно екстрагували гарячим гексаном, який виливали у нижню камеру. Впродовж екстракції підтримували температуру нижньої камери, рівною 140 °С. Після досягнення мінімуму УФ-активності (254 нм) гексанової фази верхньої камери систему охолоджували. Концентрували гексанову фазу у вакуумі з одержанням маслянистої рідини. Очищали залишок за допомогою хроматографії на силікагелі (1 г залишку/3 г оксиду кремнію) (елюент: ДХМ). У процесі перенесення у колонку (для досягнення текучості до залишку додавали 20 мл ДХМ) спостерігали невелике виділення тепла. Після хроматографії отримували кристалічний 4,6-дихлор-2-метилтіо-5-нітропіримідин (34,9 г, вихід 76 %). ¹H ЯМР: 300 МГц, (CDCl₃) δ (ppm): 2,62 (s, 3H). РХМС-ІЕР⁺: сполука не іонізувалася.

Схема 9



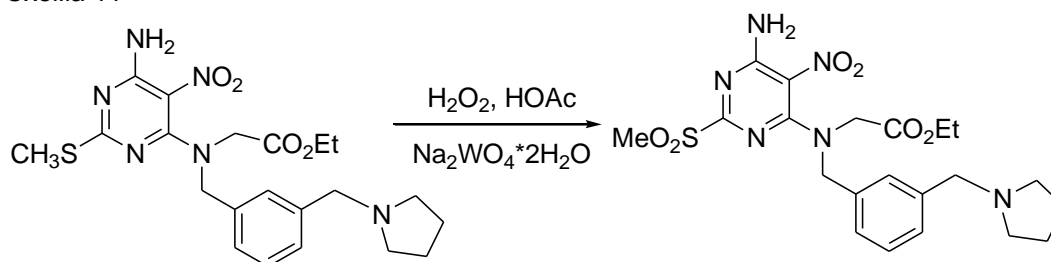
Спосіб VII, Стадія 1: 4-аміно-6-хлор-2-метилтіо-5-нітропіримідин: До розчину отриманого раніше дихлориду (2,46 г, 10,2 ммоль) в ТГФ (34 мл) при -20°C додавали Et_3N (3,14 мл, 22,5 ммоль), потім розчин NH_3 (2,0М розчин в MeOH, 5,4 мл, 11 ммоль). Перемішували суміш при нагріванні до 0°C впродовж 1,5 години (дані РХ/МС показували вичерпування вихідних речовин. Спостерігали незначне проходження біс-додавання). Реакційну суміш застосовували далі без обробки.

Схема 10



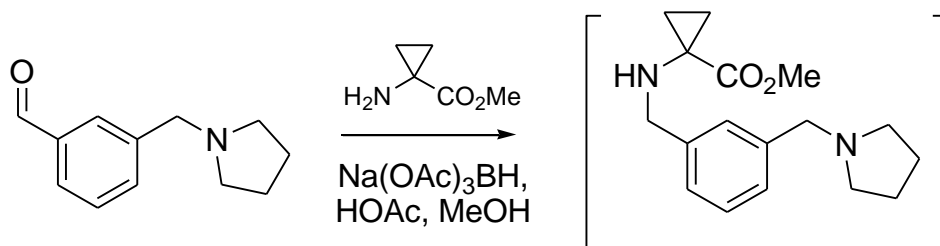
Спосіб VII, Стадія 2: етил- N_α -[4-аміно-2-метилтіо-5-нітропіримідин-6-іл], N_α -[3'-(піролідин-1"-ілметил)бензил]гліцинат: До отриманої раніше реакційної суміші при 0°C впродовж 5 хвилин додавали вторинний амін (2,82 г, 10,2 ммоль) в ТГФ (10 мл). Перемішували реакційну суміш до вичерпування вихідних речовин, визначеного за допомогою РХ/МС, впродовж приблизно 30 хвилин. Фільтрували реакційну суміш через скляні фрїти; промивали осад EtOAc . Концентрували фільтрат та розділяли в EtOAc (30 мл) та 5 % водному розчині Na_2CO_3 (30 мл). Збирали органічну фазу, водну фазу двічі екстрагували в EtOAc (кожен раз в 30 мл). Сушили об'єднані органічні шари MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Потім при 70°C додавали абсолютний EtOH (~12 мл), потім залишали розчин поступово охолоджуватися до 23°C . Відфільтровували кристали через скляні фрїти та промивали гексаном, потім сушили у вакуумі. Продукт являв собою жовтувато-зелену тверду речовину. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ (ppm) 7,32-7,16 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 4,19 (q, J=7 Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,23 (t, 3 H, J=7 Гц). PXMС-IEP^+ : розрахована для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 461,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 461,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 11



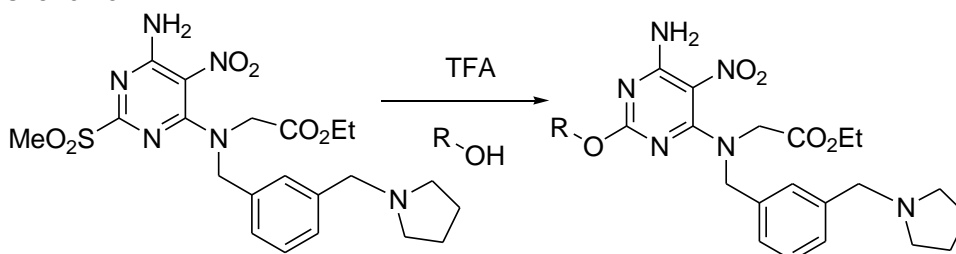
Спосіб VIII: етил- N_α -[4-аміно-2-метансульфоніл-5-нітропіримідин-6-іл], N_α -[3'-(піролідин-1"-ілметил)бензил]гліцинат: До розчину (суспензії) сульфїду (3,68 г, 8,00 ммоль) в EtOH (40 мл) при 0°C послїдовно додавали дигїдрат вольфрамату натрію (792 мг, 2,40 ммоль), оцтову кислоту (4,6 мл, 80 ммоль) та пероксид водню (3,4 мл, ~40 ммоль, 35 % мас./мас. в H_2O). Через 3 години додатково додавали оцтову кислоту (4,6 мл) та пероксид водню (3,4 мл). Підтримували температуру реакційної суміші, що дорівнювала 0°C , впродовж 16 годин. Обережно при 0°C додавали насичений розчин Na_2SO_3 (50 мл), потім CH_2Cl_2 (75 мл). Розділяли шари, водний шар екстрагували в CH_2Cl_2 (4 \times 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі, потім застосовували без додаткового очищення.

Схема 12



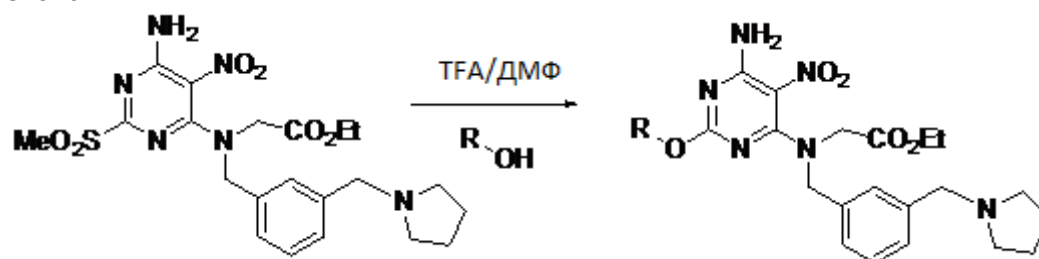
Спосіб IX: метил- α,α -(1''',2'''-етиліден), N_α -[3-(піролідин-1'-ілметил)бензил]гліцинат: До розчину 3-(піролідин-1'-ілметил)бензальдегіду (284 мг, 1,50 ммоль) в MeOH (5 мл) послідовно додавали оцтову кислоту (258 мкл, 4,50 ммоль), триацетоксиборгідрид натрію (636 мг, 3,00 ммоль) та метил-1-гідрохлорид аміноциклопропанкарбоксилату (250 мг, 1,65 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, потім виливали в сольовий розчин (15 мл) та CH_2Cl_2 (15 мл). Розділяли шари та екстрагували водний шар в CH_2Cl_2 (3×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували у вакуумі, зазначений у заголовку продукт застосовували без додаткового очищення, як показано в Способі XV, на Стадіях 1 та 2 (далі). $\text{P}_{\text{XMC}}\text{-IEP}^+$: розрахована для $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: 289,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 289,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Схема 13



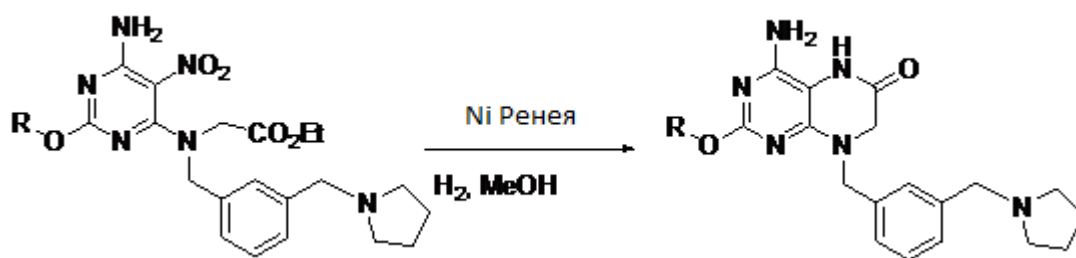
Спосіб X: До розчину сульфону (1,0 г, 2,0 ммоль) в спирті (R-OH) (10 мл) додавали ТФО (470 мкл, 6,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100°C впродовж 1 години. Виливали реакційну суміш в насичений розчин NaHCO_3 (20 мл) та CH_2Cl_2 (30 мл). Розділяли шари, водний шар екстрагували в CH_2Cl_2 (30 мл). Об'єднані органічні шари сушили MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Проводили очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (1 г субстрату/10 г SiO_2) (2-15 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

Схема 14



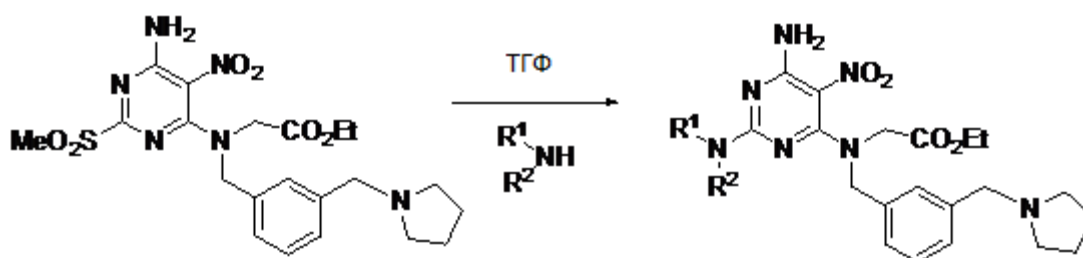
Спосіб XI: До розчину сульфону (1,0 г, 2,0 ммоль) в спирті (R-OH) (10 мл) додавали ДМФ (1,0 мл) та ТФО (470 мкл, 6,1 ммоль). Перемішували реакційну суміш при $90\text{-}100^\circ\text{C}$ впродовж 1 години. Виливали реакційну суміш в насичений розчин NaHCO_3 (20 мл) та CH_2Cl_2 (30 мл). Розділяли шари, водний шар екстрагували в CH_2Cl_2 (30 мл). Об'єднані органічні шари сушили MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Проводили очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (1 г субстрату/10 г SiO_2) (2-15 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

Схема 15



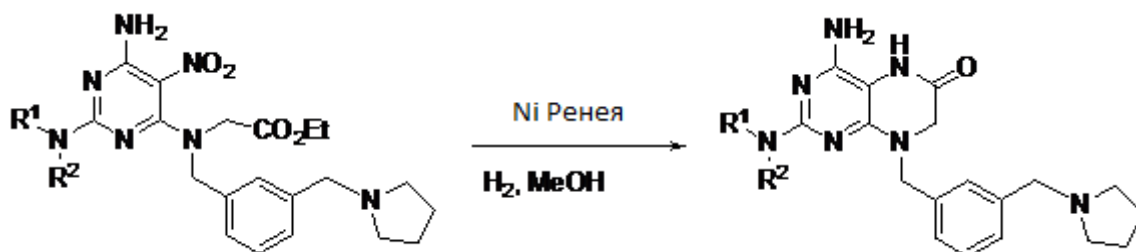
Спосіб XII: До розчину нітросполуки (730 мг, 1,5 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали нікель Ренея (~200 мкл, суспензія у H₂O). Продували реакційну посудину H₂, потім перемішували в атмосфері H₂ впродовж 1,5 години. Фільтрували суміш через Celite з CH₂Cl₂ та MeOH (1:1). Концентрували фільтрат у вакуумі та залишали в ліофілізаторі на ніч. Отримували зазначений у заголовку продукт у вигляді вільної основи, що являє собою білу тверду речовину.

Схема 16



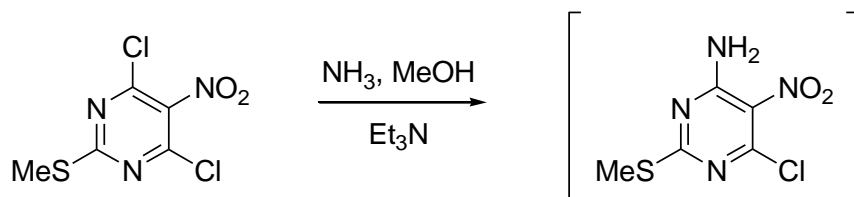
Спосіб XIII: Суспензію сульфону (50 мг), TGF (1,0 мл) та аміну (R¹R²NH) (100 мкл) нагрівали до 60 °C впродовж 3 годин. Охолоджували реакційну суміш до 23 °C та безпосередньо поміщали в C18-колонку з оберненою фазою (50 мг/4 г наповнювача) та очищали за допомогою PX (елюент: нейтральна суміш H₂O/CH₃CN 95:5 → 0:100 → нейтральна суміш CH₃CN/MeOH 100:0 → 50:50) з одержанням продукту.

Схема 17



Спосіб XIV: Розчин нітросполуки (50 мг) в MeOH (4,0 мл) обробляли нікелем Ренея (~200 мкл, суспензія в H₂O). Реакційну посудину продували H₂, потім перемішували в атмосфері H₂ впродовж 1,5 години. Фільтрували суміш через Celite з CH₂Cl₂ та MeOH (1:1). Фільтрат концентрували та сушили у вакуумі з одержанням продукту у вигляді вільної основи. За необхідності перед концентруванням до фільтрату додавали 1,0M водний розчин HCl (200 мкл), що приводило до одержання солі HCl, яка має більш виражені резонанси ¹H ЯМР.

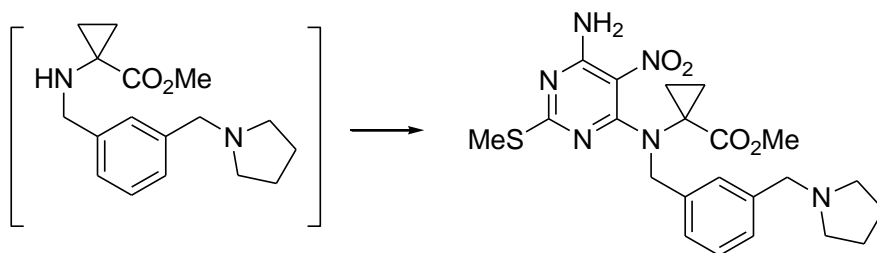
Схема 18



Спосіб XV, Стадія 1: 4-аміно-6-хлор-2-метилтіо-5-нітропіримідин: До розчину 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-5-нітропіримідину (327 мг, 1,36 ммоль) в TGF (5,4 мл) при -10 °C додавали Et₃N (474 мкл, 3,40 ммоль, потім розчин NH₃ (2,0M розчин в MeOH, 750 мкл, 1,5 ммоль). Суміш перемішували при нагріванні до 0 °C впродовж 1,5 години (дані PX/MC показували

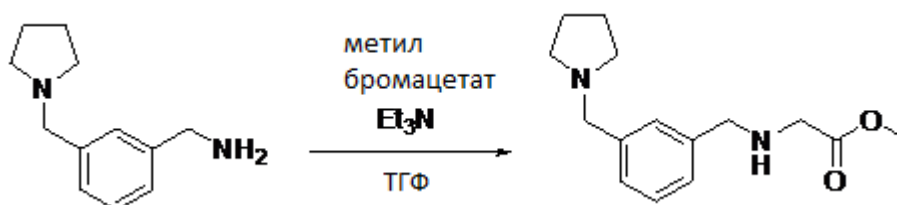
вичерпування вихідних речовин). Реакційну суміш застосовували далі без обробки.

Схема 19



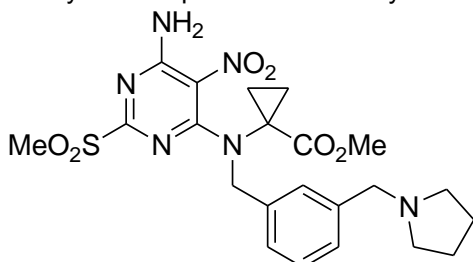
Спосіб XV, Стадія 2: метил- α,α -(1''',2'''-етиліден), N_α -[4-аміно-2-метилтіо-5-нітропіримідин-6-іл], N_α -[3'-(піролідін-1''-ілметил)бензил]гліцинат: До отриманої раніше суміші при 0 °С додавали неочищений вторинний амін (~1,5 ммоль) в ТГФ (1,5 мл). Перемішували реакційну суміш при КТ впродовж 18 годин, потім при 60 °С впродовж 6 годин. Додавали насичений розчин NH_4Cl (10 мл). Розділяли шари, водний шар екстрагували в EtOAc (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (~1 г субстрату/15 г SiO_2) (2-20 % MeOH/ДХМ) приводило до одержання продукту. РХМС-ESI⁺: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 473,6 (M+H⁺); експериментальна: 473,1 (M+H).

Схема 20



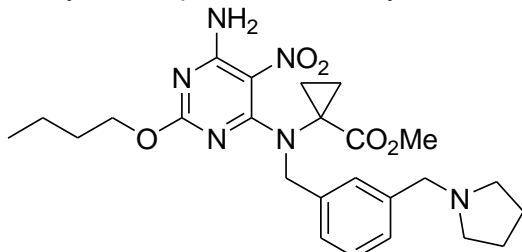
Спосіб XVI: До розчину 3-((1-піролідинілметил)феніл)метанаміну (1,95 г, 10,2 ммоль) в ТГФ (34 мл) при 0 °С додавали Et_3N (3,14 мл, 22,5 ммоль), потім по краплях - метил бромацетат (1,04 мл, 22,3 ммоль). Перемішували реакційну суміш до вичерпування вихідних речовин, визначеного за допомогою РХ/МС, впродовж приблизно 2 годин. Суміш, що містить продукт, застосовували далі без додаткової обробки. РХМС-IEP⁺: розрахована для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$: 263,4 (M+H⁺); експериментальна: 263,1 (M+H).

Сполука G: Отримана із застосуванням способу VIII



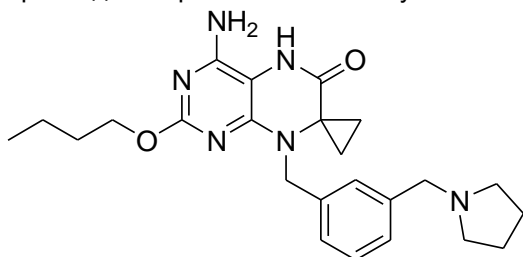
Метил- α,α -(1''',2'''-етиліден), N_α -[4-аміно-2-метансульфоніл-5-нітропіримідин-6-іл], N_α -[3'-(піролідін-1''-ілметил)бензил]гліцинат: РХМС-IEP⁺: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 505,6 (M+H⁺); експериментальна: 505,2 (M+H).

Сполука H: Отримана із застосуванням способу X



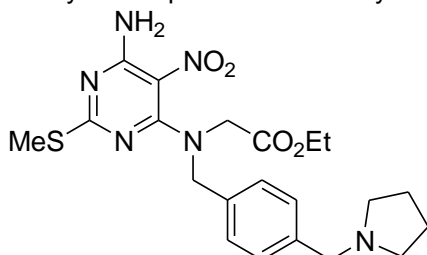
Метил- α,α -(1''',2'''-етилидін), N_α -[4-аміно-2-н-бутокс-5-нітропіримідин-6-іл], N_α -[3'-(піролідін-1''-ілметил)бензил]гліцинат: РХМС-IEP⁺: розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$: 499,6 (M+H⁺); експериментальна: 499,2 (M+H).

Приклад 3: Отриманий із застосуванням способу XII



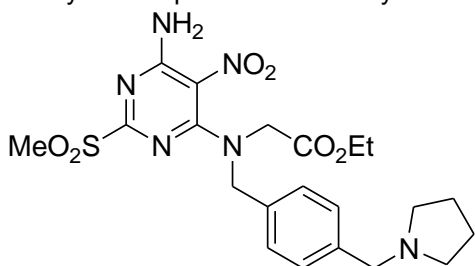
4-аміно-2-н-бутокси-7-(1'',2''-етиліден)-8-[3'-(піролідин-1''-ілметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідроптеридин-6-он: ^1H ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD) δ : 7,39-7,60 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 4,30-4,41 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,79-0,98 (m, 7H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 437,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 437,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Сполука І: Отримана із застосуванням способу XV, Стадій 1 та 2



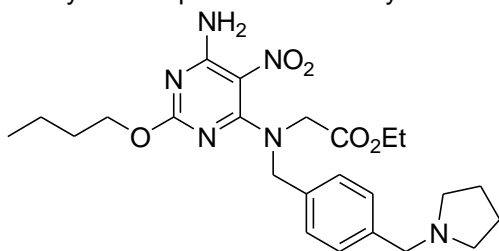
Етил- N_α -[4-аміно-2-метилтіо-5-нітропіримідин-6-іл], N_α -[4'-(піролідин-1''-ілметил)бензил]гліцинат: ^1H ЯМР: 300 МГц, ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,22-7,25 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (m, 4H), 1,66 (m, 4H), 1,16 (t, $J=7$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 461,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 461,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Сполука J: Отримана із застосуванням способу VIII



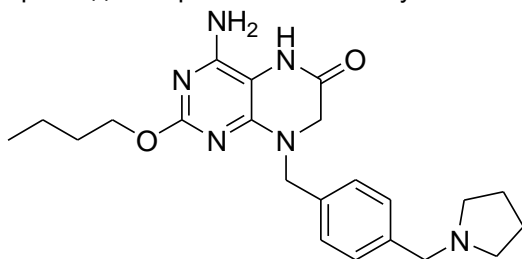
Етил- N_α -[4-аміно-2-метансульфоніл-5-нітропіримідин-6-іл], N_α -[4'-(піролідин-1''-ілметил)бензил]гліцинат: РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 493,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 493,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Сполука К: Отримана із застосуванням способу X:



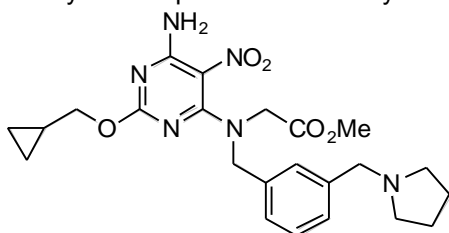
Етил- N_α -[4-аміно-2-н-бутокси-5-нітропіримідин-6-іл], N_α -[4'-(піролідин-1''-ілметил)бензил]гліцинат: ^1H ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD) δ : 7,32 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,13-4,24 (m, 6H), 3,67 (s, 2H), 2,59 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,25 (t, $J=7$ Гц, 3H), 0,92 (m, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$: 487,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 487,3 ($\text{M}+\text{H}$).

Приклад 4: Отриманий із застосуванням способу XII:



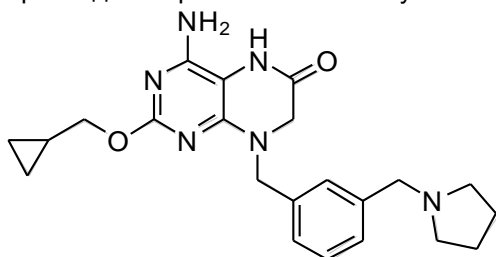
4-аміно-2-н-бутокс-8-[4'-(піролідин-1"-ілметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідроптеридин-6-он: ^1H ЯМР: 300 МГц, (CD_3OD) δ : 7,47-4,62 (m, 4H), 4,94 (s, 2H), 4,38-4,46 (m, 4H), 4,13 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,94 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 411,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 411,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Сполука L: Отримана із застосуванням способу X:



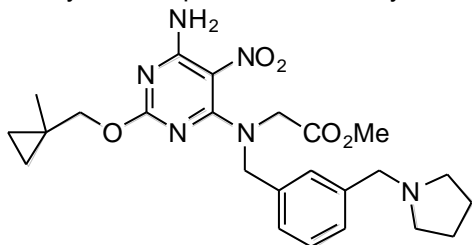
Метил- N_α -[4-аміно-2-((циклопропіл)метокси)-5-нітропіримідин-6-іл], N_α -[3'-(піролідин-1"-ілметил)бензил]гліцинат: ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,22-7,32 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,02 (d, J=7 Гц, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,16 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,28 (m, 2H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_5$: 471,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 471,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 5: Отриманий із застосуванням способу XII:



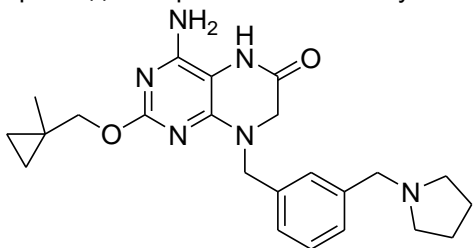
4-аміно-2-((циклопропіл)метокси)-8-[3'-(піролідин-1"-ілметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідроптеридин-6-он: ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,64 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,26 (d, J=7 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,13 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,34 (m, 2H) - [сіть HCl]. РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2$: 409,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 409,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Сполука M: Отримана із застосуванням способу X:



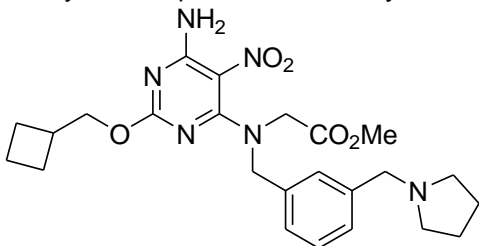
Метил- N_α -[4-аміно-2-((1"-метилциклопроп-1"-іл)метокси)-5-нітропіримідин-6-іл], N_α -[3'-(піролідин-1"-ілметил)бензил]гліцинат: ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,25-7,33 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,57 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,16 (s, 3H), 0,48 (m, 2H), 0,39 (m, 2H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 485,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 485,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 6: Отриманий із застосуванням способу XII:



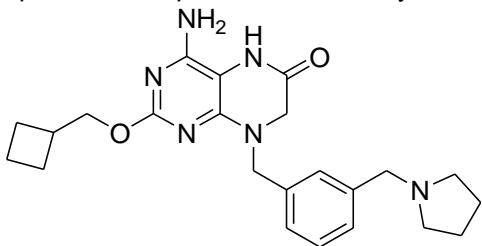
4-аміно-2-{{1'''-метилциклопроп-1'''-іл)метокси}-8-[3'-(піролідин-1''-ілметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідропіримідин-6-он: ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,63 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 0,56 (m, 2H), 0,43 (m, 2H) - [сіть HCl]. РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$: 423,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 423,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Сполука N: Отримана із застосуванням способу X:



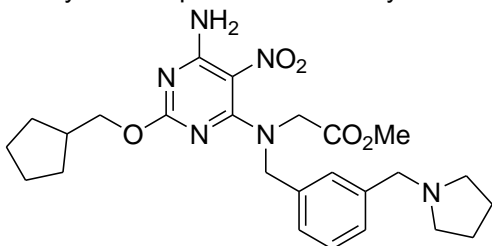
Метил- N_α -[4-аміно-2-{{циклобутил)метокси}-5-нітропіримідин-6-іл], N_α -[3'-(піролідин-1''-ілметил)бензил]гліцинат: ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,22-7,32 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,16 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,54 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 6H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 485,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 485,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 7: Отриманий із застосуванням способу XII:



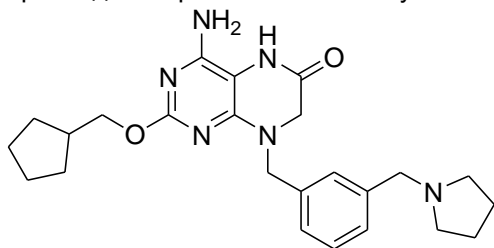
4-аміно-2-{{циклобутил)метокси}-8-[3'-(піролідин-1''-ілметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідропіримідин-6-он: ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,63 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,39 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 1,85-2,17 (m, 11H) - [сіть HCl]. РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 423,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 423,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Сполука O: Отримана із застосуванням способу X:



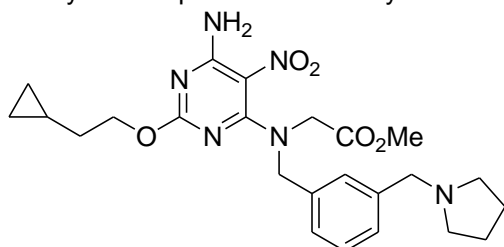
Метил- N_α -[4-аміно-2-{{циклопентил)метокси}-5-нітропіримідин-6-іл], N_α -[3'-(піролідин-1''-ілметил)бензил]гліцинат: ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,21-7,31 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,06 (d, $J=7$ Гц, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,26 (m, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,58 (m, 4H), 1,29 (m, 4H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$: 499,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 499,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 8: Отриманий із застосуванням способу XII:



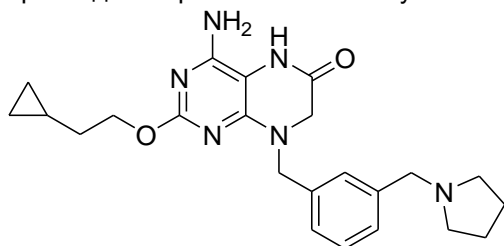
4-аміно-2-{{циклопентил}метокси}-8-[3'-(піролідин-1''-ілметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідроптеридин-6-он: ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,31 (d, $J=7$ Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,33 (m, 2H) - [сіть HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 437,6 (M+H⁺); експериментальна: 437,2 (M+H⁺).

Сполука Р: Отримана із застосуванням способу X:



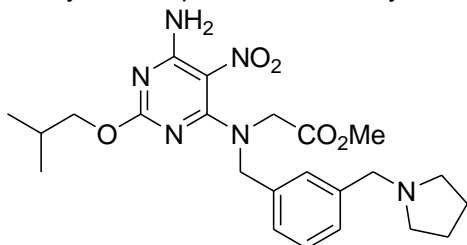
Метил-N α -[4-аміно-2-{2''-(циклопропіл)етокси}-5-нітропіримідин-6-іл],N α -[3'-(піролідин-1''-ілметил)бензил]гліцинат: ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,21-7,31 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,26 (t, $J=7$ Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,56 (q, 2 H, 7 Гц), 0,76 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,08 (m, 2H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 485,6 (M+H⁺); експериментальна: 485,2 (M+H⁺).

Приклад 9: Отриманий із застосуванням способу XII:



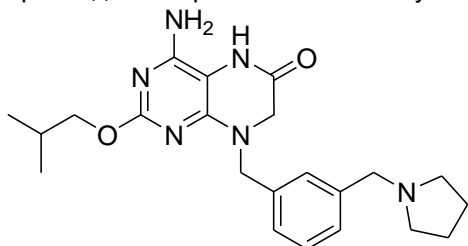
4-аміно-2-{2''-(циклопропіл)етокси}-8-[3'-(піролідин-1''-ілметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідроптеридин-6-он: ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,67 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,50 (t, $J=7$ Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,63 (q, $J=7$ Гц, 2H), 0,80 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,05 (m, 2H) - [сіть HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 423,5 (M+H⁺); експериментальна: 423,2 (M+H⁺).

Сполука Q: Отримана із застосуванням способу X:



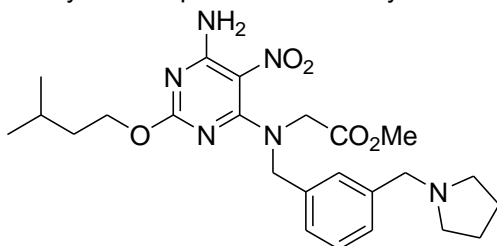
^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,32-7,39 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,96 (d, $J=7$ Гц, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,81 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,92 (m, 4H), 0,95 (d, 6 H, $J=7$ Гц). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 473,5 (M+H⁺); експериментальна: 473,2 (M+H⁺).

Приклад 10: Отриманий із застосуванням способу XII:



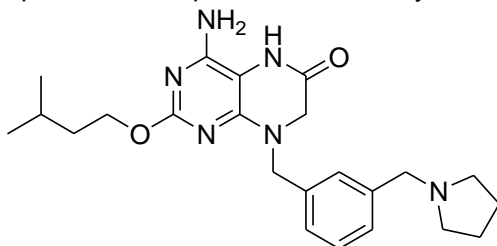
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,64 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,20 (d, J=7 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 0,97 (d, 6 H, J=6 Гц) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₂H₃₁N₆O₂: 411,5 (M+H⁺); експериментальна: 411,2 (M+H⁺).

Сполука R: Отримана із застосуванням способу X:



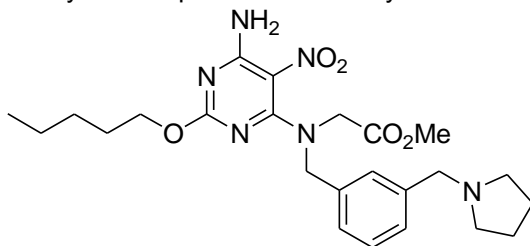
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,22-7,32 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,22 (t, J=7 Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,56 (q, J=7 Гц, 2H), 0,92 (d, 6 H, J=7 Гц). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₅N₆O₅: 487,6 (M+H⁺); експериментальна: 487,2 (M+H⁺).

Приклад 11: Отриманий із застосуванням способу XII:



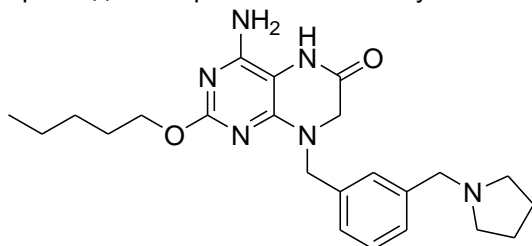
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,67 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,46 (t, J=7 Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,64 (q, J=7 Гц, 2H), 0,91 (d, 6 H, J=7 Гц) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,5 (M+H⁺); експериментальна: 425,3 (M+H⁺).

Сполука S: Отримана із застосуванням способу X:



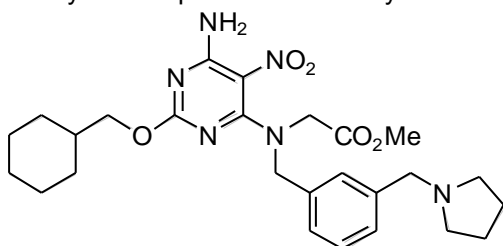
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,25-7,33 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,16-4,22 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,37 (m, 4H), 0,92 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₅N₆O₅: 487,6 (M+H⁺); експериментальна: 487,2 (M+H⁺).

Приклад 12: Отриманий із застосуванням способу XII:



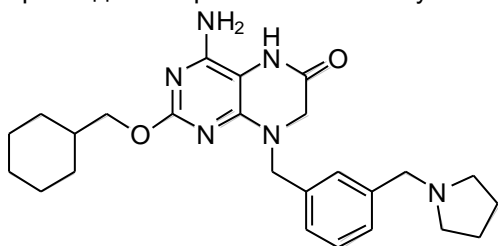
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,40 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,36 (m, 4H), 0,91 (t, J=7 Гц, 3H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,5 (M+H⁺); експериментальна: 425,3 (M+H⁺).

Сполука Т: Отримана із застосуванням способу Х:



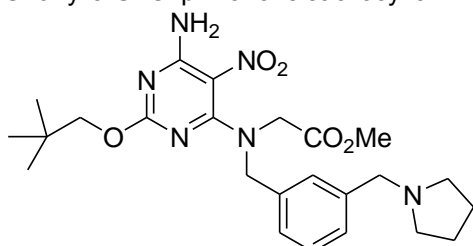
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,24-7,32 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,99 (d, J=7 Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,67-1,82 (m, 9H), 1,25 (m, 4H), 1,00 (m, 2H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₆H₃₇N₆O₅: 513,6 (M+H⁺); експериментальна: 513,2 (M+H⁺).

Приклад 13: Отриманий із застосуванням способу XII:



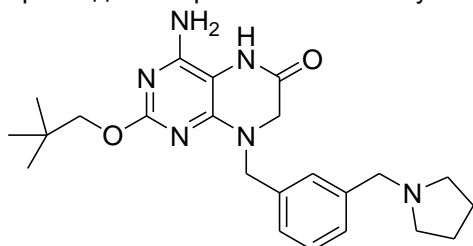
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,22 (d, J=7 Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,76 (m, 5H), 1,23 (m, 4H), 1,04 (m, 2H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₅H₃₅N₆O₂: 451,6 (M+H⁺); експериментальна: 451,3 (M+H⁺).

Сполука U: Отримана із застосуванням способу Х:



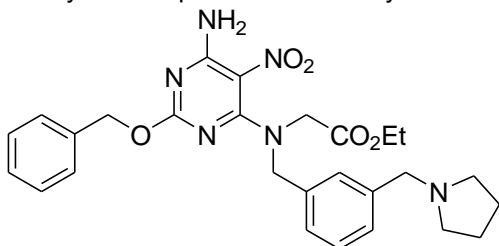
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,27-7,34 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 0,97 (s, 9H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₄N₆O₅: 487,6 (M+H⁺); експериментальна: 487,2 (M+H⁺).

Приклад 14: Отриманий із застосуванням способу XII:



^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,00 (s, 9H) - [сіть HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 (M+H⁺); експериментальна: 425,2 (M+H⁺).

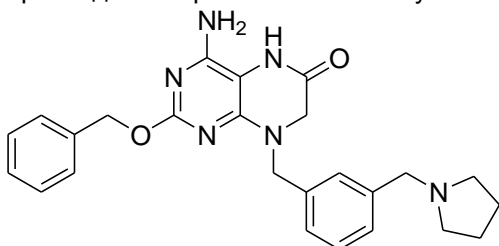
Сполука V: Отримана із застосуванням способу X:



5

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): [всі резонанси були відносно широкими] δ 7,33 (9H), 5,26 (2H), 4,78 (2H), 4,17 (4H), 3,94 (2H), 2,86 (4H), 1,90 (4H), 1,23 (3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 521,6 (M+H⁺); експериментальна: 521,2 (M+H⁺).

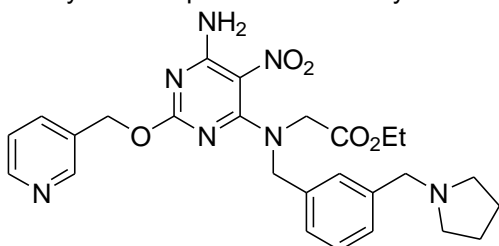
Приклад 15: Отриманий із застосуванням способу XII:



10

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,31-7,59 (m, 9H), 5,46 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,00 (m, 2H) - [сіть HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2$: 445,5 (M+H⁺); експериментальна: 445,2 (M+H⁺).

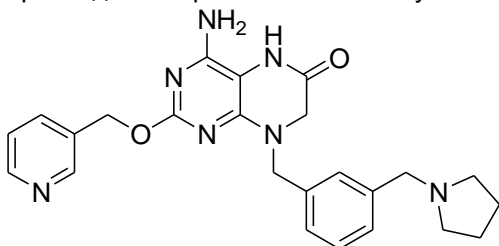
Сполука W: Отримана із застосуванням способу X:



15

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): [всі резонанси були відносно широкими] δ 8,54 (2H), 7,87 (1H), 7,43 (1H), 7,27 (4H), 5,33 (2H), 4,77 (2H), 4,15 (4H), 3,64 (2H), 2,54 (4H), 1,79 (4H), 1,23 (3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_5$: 522,6 (M+H⁺); експериментальна: 522,2 (M+H⁺).

Приклад 16: Отриманий із застосуванням способу XII:

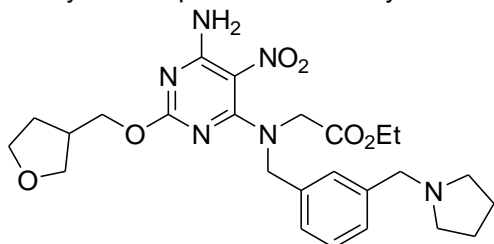


20

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): [всі резонанси були відносно широкими] δ 9,04 (1H), 8,78 (2H), 8,06 (1H), 7,62 (1H), 7,48 (3H), 5,77 (2H), 4,91 (2H), 4,38 (2H), 4,12 (2H), 3,45 (2H), 3,16 (2H), 2,14 (2H), 2,01 (2H) - [сіть HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$: 446,5 (M+H⁺); експериментальна: 446,2 (M+H⁺).

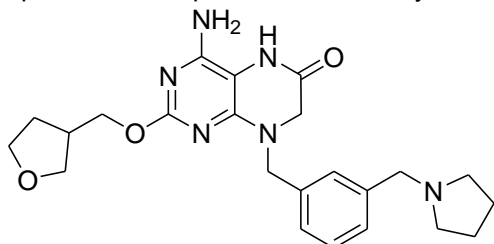
25

Сполука X: Отримана із застосуванням способу X:



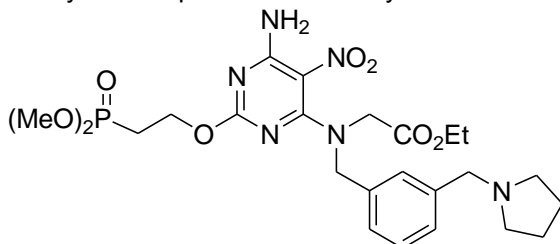
- ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,35 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 4,16 (m, 6H), 3,81 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,65 (m, 5H), 2,04 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 1,24 (m, 3H).
 5 РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₅H₃₅N₆O₆: 515,6 (M+H⁺); експериментальна: 515,2 (M+H⁺).

Приклад 17: Отриманий із застосуванням способу XII:



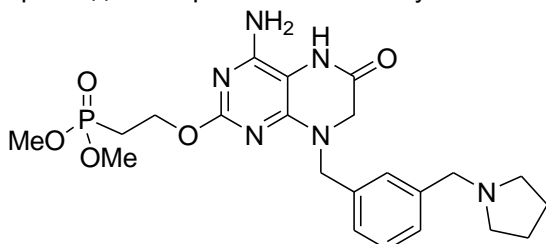
- ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,68 (s, 1H), 7,48 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 4,39 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,63-3,82 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,01-2,14 (m, 5H), 1,68 (m, 1H) - [сіть HCl].
 10 РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₁N₆O₃: 439,5 (M+H⁺); експериментальна: 439,3 (M+H⁺).

Сполука Y: Отримана із застосуванням способу X:



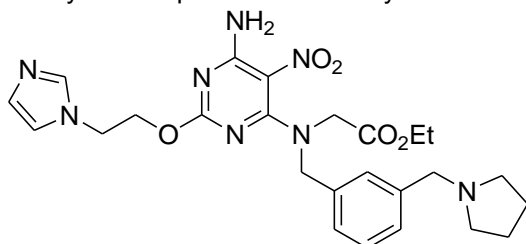
- ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,37 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,18 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,75 (m, 3H), 3,35 (m, 3H), 2,74 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,26 (m, 3H).
 15 РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₆N₆O₈P: 567,5 (M+H⁺); експериментальна: 567,2 (M+H⁺).

Приклад 18: Отриманий із застосуванням способу XII:



- ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,69 (s, 1H), 7,49 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,71 (d, 6 H, J=11 Гц), 3,48 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H) - [сіть HCl].
 20 РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₂H₃₂N₆O₅P: 491,5 (M+H⁺); експериментальна: 491,2 (M+H⁺).

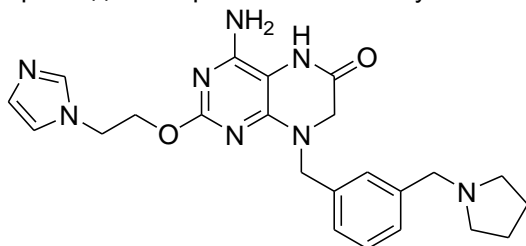
Сполука Z: Отримана із застосуванням способу X:



- ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,66 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,96 (s, 1H),

4,77 (s, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,18 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,24 (m, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₅H₃₃N₈O₅: 525,6 (M+H⁺); експериментальна: 525,2 (M+H⁺).

Приклад 19: Отриманий із застосуванням способу XII:

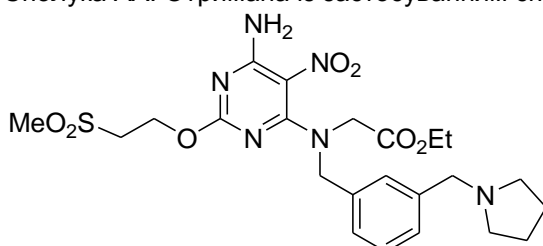


5

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 9,17 (s, шир., 1H), 7,63-7,80 (m, 3H), 7,49 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 4,73 (s, шир., 2H), 4,39 (m, шир., 4H), 4,15 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,02 (m, 2H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₂₈N₈O₂: 449,5 (M+H⁺); експериментальна: 449,2 (M+H⁺).

10

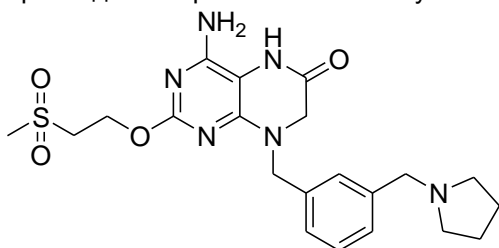
Сполука AA: Отримана із застосуванням способу X:



¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,40-7,47 (m, 4H), 4,81 (s, шир., 2H), 4,61 (s, 2H), 4,19 (m, шир., 6H), 3,50 (s, шир., 2H), 3,12 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,01 (m, 4H), 1,26 (m, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₃N₆O₇S: 537,6 (M+H⁺); експериментальна: 537,2 (M+H⁺).

15

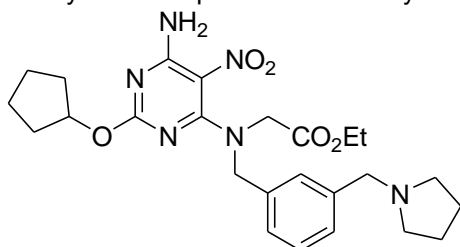
Приклад 20: Отриманий із застосуванням способу XII:



¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,74 (s, 1H), 7,48 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,39 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 3,61 (m, шир., 2H), 3,48 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,01 (m, 2H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₁H₂₉N₆O₄S: 461,6 (M+H⁺); експериментальна: 461,2 (M+H⁺).

20

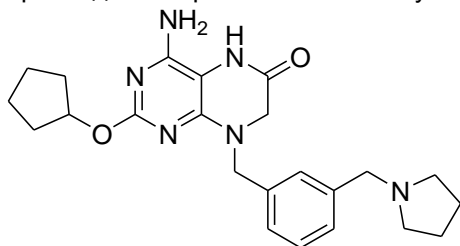
Сполука AB: Отримана із застосуванням способу X:



¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,23-7,34 (m, 4H), 5,20 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (q, J=7 Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,58 (m, 4H), 1,73-1,87 (m, 10H), 1,60 (m, 2H), 1,26 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₅H₃₅N₆O₅: 499,6 (M+H⁺); експериментальна: 499,2 (M+H⁺).

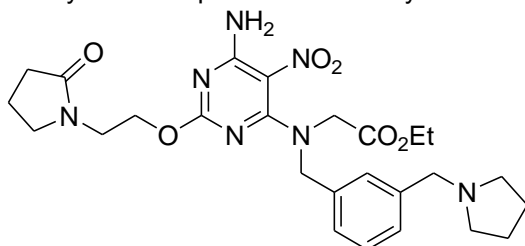
25

Приклад 21: Отриманий із застосуванням способу XII:



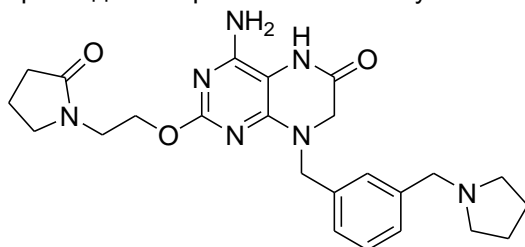
5 ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,60 (s, 1H), 7,47 (m, 3H), 5,40 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,86 (m, 4H), 1,62-1,75 (m, 3H) - [сіть HCl]. РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 423,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 423,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Сполука AC: Отримана із застосуванням способу X:



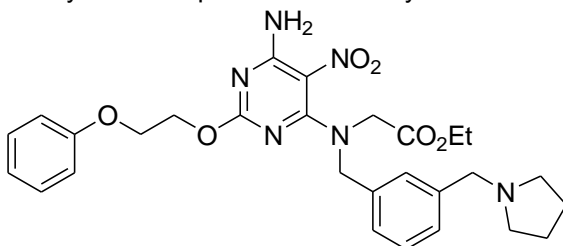
10 ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,40 (s, 2H), 7,33 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,36 (t, $J=5$ Гц, 2H), 4,21 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 3,54 (m, 4H), 2,81 (m, 4H), 2,36 (t, $J=8$ Гц, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,26 (t, $J=7$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_6$: 542,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 542,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 22: Отриманий із застосуванням способу XII:



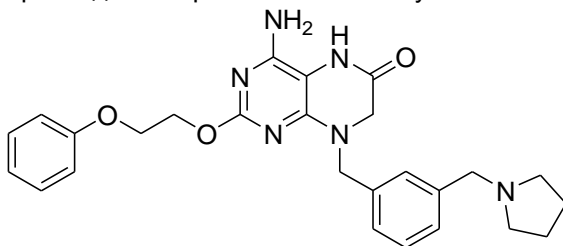
15 ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,64 (s, 1H), 7,47 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,54 (t, 2 H, $J=5$ Гц), 3,45 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,37 (t, $J=6$ Гц, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,02 (m, 4H) - [сіть HCl]. РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$: 466,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 466,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Сполука AD: Отримана із застосуванням способу X:



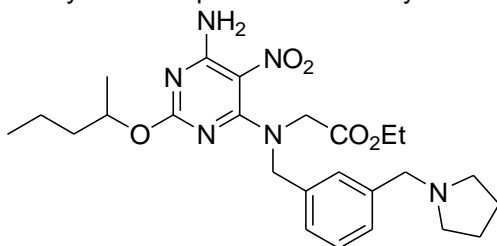
20 ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,47 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,27 (t, 2 H, $J=8$ Гц), 6,92 (m, 3H), 4,80 (s, 2H), 4,54 (t, $J=5$ Гц, 2H), 4,12-4,22 (m, 8H), 3,07 (m, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,25 (t, $J=7$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_6$: 551,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 551,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 23: Отриманий із застосуванням способу XII:



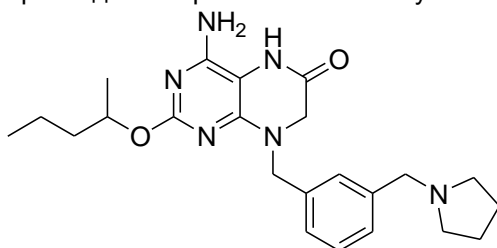
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,63 (s, 1H), 7,46 (s, 3H), 7,24 (t, 2 H, J=6 Гц), 6,92 (t, J=6 Гц, 1H), 6,86 (d, J=6 Гц, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,76 (s, шир., 2H), 4,33 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) - [сіть HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₆H₃₀N₆O₃: 475,6 (M+H⁺); експериментальна: 475,2 (M+H⁺).

Сполука AE: Отримана із застосуванням способу X:



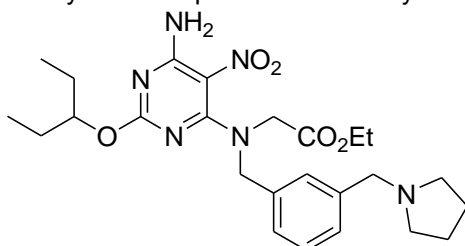
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,26-7,37 (m, 4H), 4,99 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₅H₃₇N₆O₅: 501,6 (M+H⁺); експериментальна: 501,2 (M+H⁺).

Приклад 24: Отриманий із застосуванням способу XII:



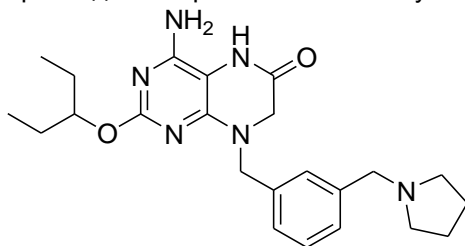
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,64 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 5,16 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,32 (m, 5H), 0,87 (t, J=7 Гц, 3H) - [сіть HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,5 (M+H⁺); експериментальна: 425,2 (M+H⁺).

Сполука AF: Отримана із застосуванням способу X:



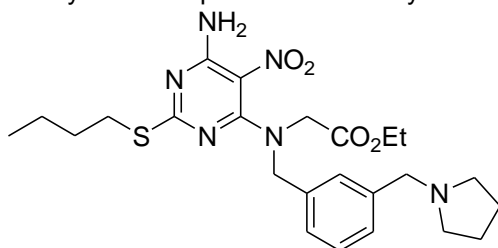
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,29-7,37 (m, 4H), 4,83 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,19 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,67 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,27 (t, J=7 Гц, 3H), 0,88 (t, 6 H, J=7 Гц). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₅H₃₇N₆O₅: 501,6 (M+H⁺); експериментальна: 501,2 (M+H⁺).

Приклад 25: Отриманий із застосуванням способу XII:



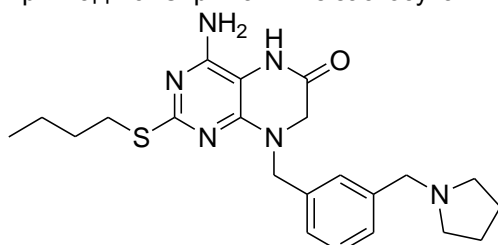
^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,60 (s, шир., 1H), 7,49 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, шир., 2H), 4,20 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 0,89 (m, шир., 6H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Сполука AG: Отримана із застосуванням способу X (відмічені зміни):



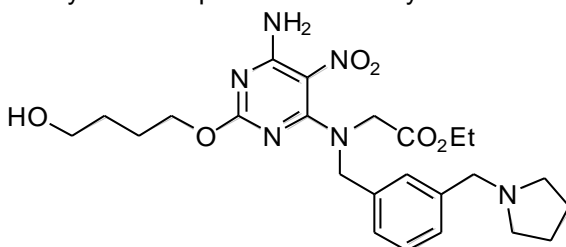
Реакцію проводили в CH_2Cl_2 за відсутності ТФО при 40°C в герметичній ампулі. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,20-7,32 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,20 (q, J=7 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,96 (t, 2H, J=7 Гц), 2,54 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,26 (t, J=7 Гц, 3H), 0,90 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 503,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 503,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 Приклад 26: Отриманий із застосуванням способу XII:



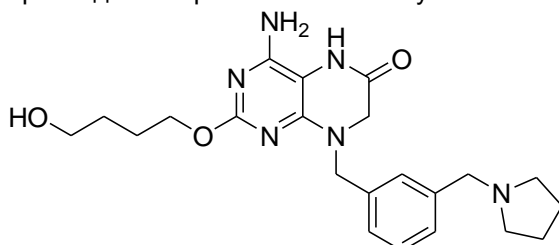
15 ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,61 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,78 (t, J=7 Гц, 3H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 427,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 427,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Сполука AH: Отримана із застосуванням способу X:



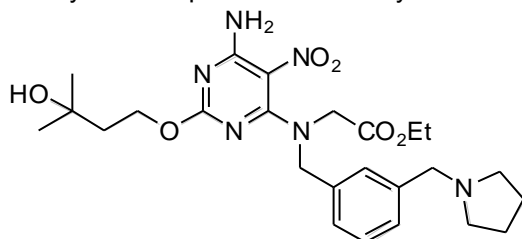
20 ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,29-7,36 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,16-4,25 (m, 6H), 3,77 (s, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,26 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_6$: 503,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 503,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 27: Отриманий із застосуванням способу XII:

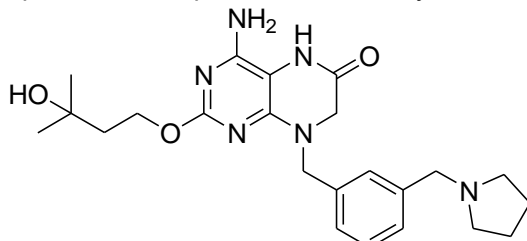


25 ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,45-7,60 (m, шир., 4H), 4,96 (s, шир., 2H), 4,44 (m, шир., 2H), 4,19 (s, шир., 2H), 3,55 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,31 (s, шир., 2H), 3,18 (m, шир., 2H), 2,15 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,58 (m, 2H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3$: 427,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 427,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Сполука AI: Отримана із застосуванням способу X:

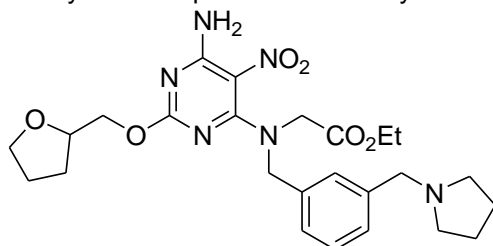


- ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,27-7,34 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,35 (t, J=7 Гц, 2H), 4,20 (q, J=7 Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,59 (m, 4H), 1,82-1,89 (m, 6H), 1,26 (t, J=7 Гц, 3H), 1,22 (s, 6H).
 5 РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₅H₃₇N₆O₆: 517,6 (M+H⁺); експериментальна: 517,2 (M+H⁺).
 Приклад 28: Отриманий із застосуванням способу XII:

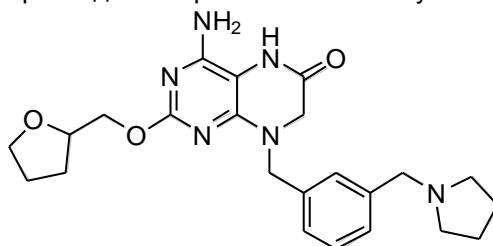


- ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,47-7,64 (m, шир., 4H), 4,94 (s, шир., 2H), 4,57 (m, шир., 2H), 4,41 (m, 2H), 4,19 (s, шир., 2H), 3,48 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,19 (s, 6H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₃N₆O₃: 441,5 (M+H⁺); експериментальна: 441,2 (M+H⁺).
 10

Сполука AJ: Отримана із застосуванням способу X:

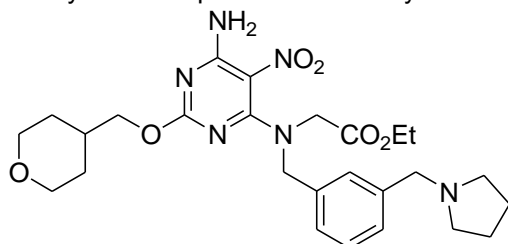


- ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,26-7,36 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,13-4,23 (m, 5H), 3,73-3,95 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,81-2,02 (m, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,27 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₅H₃₅N₆O₆: 515,6 (M+H⁺); експериментальна: 515,2 (M+H⁺).
 15 Приклад 29: Отриманий із застосуванням способу XII:



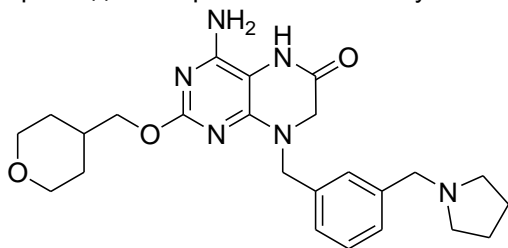
- ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,66 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,37-4,47 (m, 4H), 4,18 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,70 (m, 2H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₁N₆O₃: 439,5 (M+H⁺); експериментальна: 439,2 (M+H⁺).
 20

Сполука АК: Отримана із застосуванням способу X:



¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,24-7,34 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (q, J=7 Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,05 (d, J=7 Гц, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,61 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,24-1,36 (m, 5H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₆H₃₇N₆O₆: 529,6 (M+H⁺); експериментальна: 529,2 (M+H⁺).

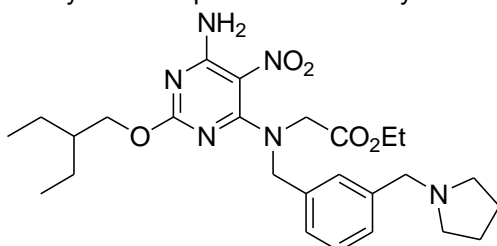
5 Приклад 30: Отриманий із застосуванням способу XII:



¹H ЯМР (CD₃OD, 300МГц): δ 7,67 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,40 (s, шир., 2H), 4,29 (d, J=6 Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,34 (m, 2H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₃N₆O₃: 453,6 (M+H⁺); експериментальна: 453,2 (M+H⁺).

10 453,6 (M+H⁺); експериментальна: 453,2 (M+H⁺).

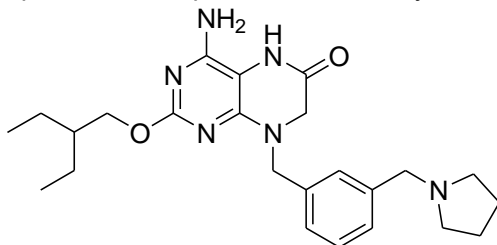
Сполука AL: Отримана із застосуванням способу X:



¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,23-7,33 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (q, 2 H, J=7 Гц), 4,16 (s, 2H), 4,11 (d, J=6 Гц, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,58 (m, 1H), 1,41 (m, 4H), 1,28 (t, J=7 Гц, 3H), 0,90 (t, J=7 Гц, 6H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₆H₃₈N₆O₅: 515,6 (M+H⁺); експериментальна: 515,2 (M+H⁺).

15 Гц, 3H), 0,90 (t, J=7 Гц, 6H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₆H₃₈N₆O₅: 515,6 (M+H⁺); експериментальна: 515,2 (M+H⁺).

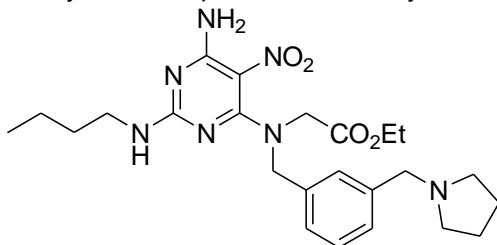
Приклад 31: Отриманий із застосуванням способу XII:



¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,66 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,34-4,39 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,42 (m, 4H), 0,90 (t, J=7 Гц, 6H) - [сіть НСІ]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₄N₆O₂: 439,6 (M+H⁺); експериментальна: 439,2 (M+H⁺).

20 2H), 3,48 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,42 (m, 4H), 0,90 (t, J=7 Гц, 6H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₄N₆O₂: 439,6 (M+H⁺); експериментальна: 439,2 (M+H⁺).

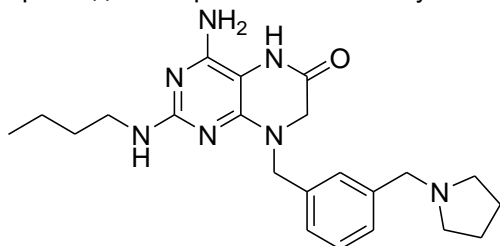
Сполука АМ: Отримана із застосуванням способу ХІІІ:



¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,34-7,20 (m, 4H), 4,74 (s, 2H), 4,17 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,05-3,98 (m, шир., 2 лінії, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,23 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,56-1,34 (m, 4H), 1,24 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,89 (t, J=7,4 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₆N₇O₄: 486,3 (M+H⁺); експериментальна: 486,2 (M+H⁺), 243,7 ((M+2H⁺)/2).

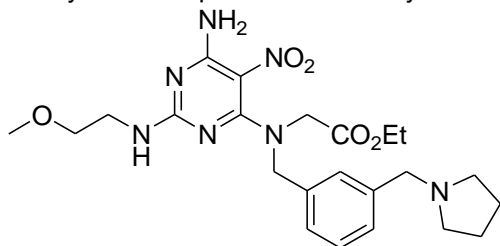
25 ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,34-7,20 (m, 4H), 4,74 (s, 2H), 4,17 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,05-3,98 (m, шир., 2 лінії, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,23 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,56-1,34 (m, 4H), 1,24 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,89 (t, J=7,4 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₆N₇O₄: 486,3 (M+H⁺); експериментальна: 486,2 (M+H⁺), 243,7 ((M+2H⁺)/2).

Приклад 32: Отриманий із застосуванням способу XIV:



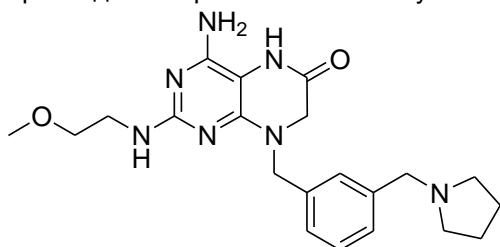
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,56 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,86 (t, J=7 Гц, 3H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₂H₃₂N₇O: 410,5 (M+H⁺); експериментальна: 410,3 (M+H⁺).

Сполука AN: Отримана із застосуванням способу XIII:



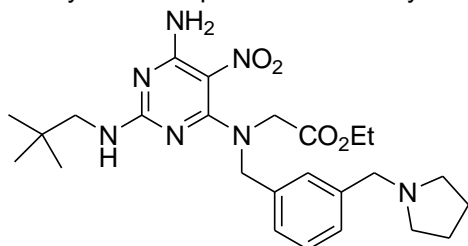
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,34-7,19 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,10-3,95 (m, шир., 2 лінії, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,52 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,24 (t, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₃N₇O₅: 488,3 (M+H⁺); експериментальна: 488,0 (M+H⁺), 244,6 ((M+2H⁺)/2).

Приклад 33: Отриманий із застосуванням способу XIV:



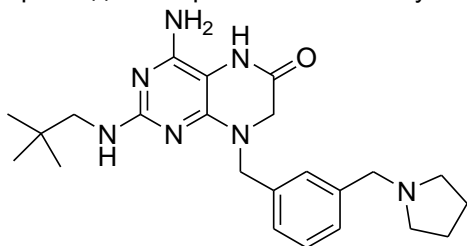
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,57 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,48 (m, 4H), 3,32 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,00 (m, 2H) - [сіль HCl], РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₁H₃₀N₇O₂: 412,5 (M+H⁺); експериментальна: 412,2 (M+H⁺).

Сполука AO: Отримана із застосуванням способу XIII:

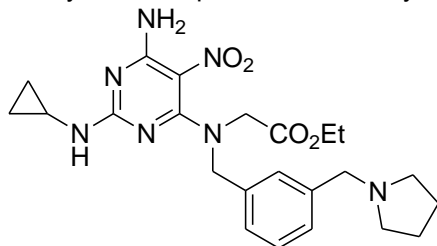


¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,34-7,19 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,15-3,96 (m, шир., 2 лінії, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,41-3,16 (m, шир., 2 лінії, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,25 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,96-0,62 (m, 2 лінії, шир., 9H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₅H₃₈N₇O₄: 500,3 (M+H⁺); експериментальна: 500,1 (M+H⁺), 250,7 ((M+2H⁺)/2).

Приклад 34: Отриманий із застосуванням способу XIV:

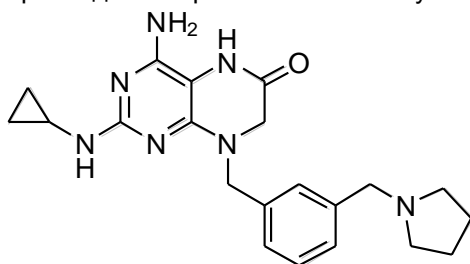


¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,56 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 0,87 (s, 9H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₄N₇O: 424,6 (M+H⁺); експериментальна: 424,3 (M+H⁺).
5 Сполука AP: Отримана із застосуванням способу XIII:



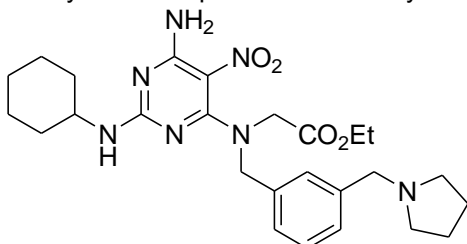
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,36-7,20 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,17 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,07 (app. s, шир., 2H), 3,62 (s, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,53 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,23 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,67 (m, 2H), 0,48 (m, 2H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₂N₇O₄: 470,3 (M+H⁺); експериментальна: 470,0 (M+H⁺), 235,6 ((M+2H⁺)/2).
10

Приклад 35: Отриманий із застосуванням способу XIV:



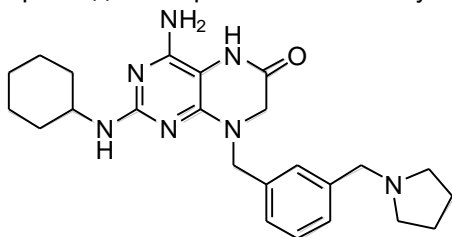
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 3H), 4,89 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,64 (m, 2H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₁H₂₈N₇O: 394,5 (M+H⁺); експериментальна: 394,2 (M+H⁺).
15

Сполука AQ: Отримана із застосуванням способу XIII:



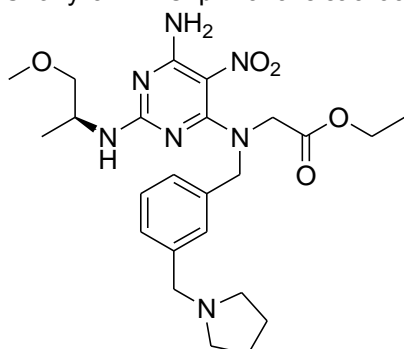
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,34-7,20 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,18-3,95 (m, шир., 2 лінії, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,51 (m, 5H), 1,83-1,53 (m, 6H), 1,79 (m, 4H), 1,39-1,09 (m, 7H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₆H₃₈N₇O₄: 512,3 (M+H⁺); експериментальна: 512,1 (M+H⁺), 256,7 ((M+2H⁺)/2).
20

Приклад 36: Отриманий із застосуванням способу XIV:



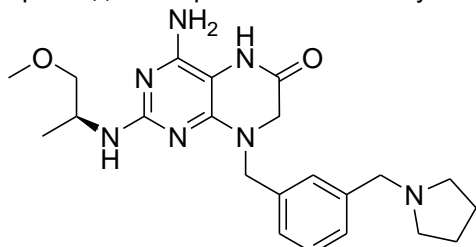
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,55 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 4,87 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,25 (m, 6H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₄N₇O: 436,6 (M+H⁺); експериментальна: 436,3 (M+H⁺).

Сполука AR: Отримана із застосуванням способу XIII:



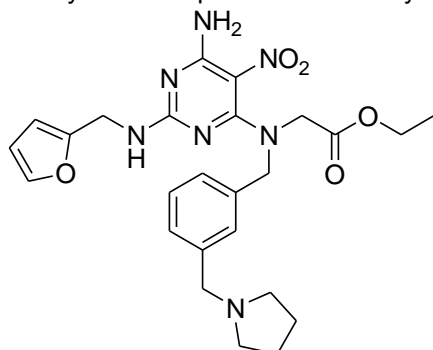
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,38-7,21 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,14-3,96 (m, шир., 2 лінії, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,40-3,25 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,24 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,09 (d, J=6,4 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₆N₇O₅: 502,3 (M+H⁺); експериментальна: 502,1 (M+H⁺), 251,6 ((M+2H⁺)/2).

Приклад 37: Отриманий із застосуванням способу XIV:



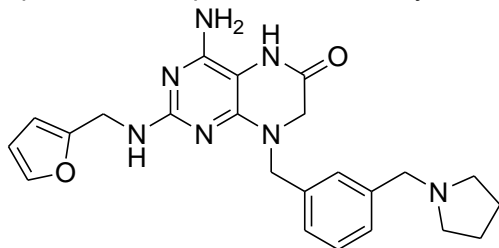
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,55-7,40 (m, 4H), 4,91 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,42-3,29 (m, 1H), 3,37 (d, J=4,9 Гц, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₂H₃₂N₇O₂: 426,3 (M+H⁺); експериментальна: 426,2 (M+H⁺), 213,6 ((M+2H⁺)/2).

Сполука AS: Отримана із застосуванням способу XIII:



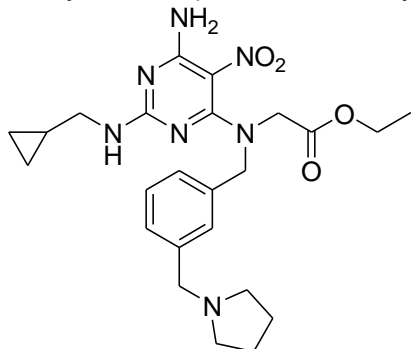
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,60-7,36 (m, 4H), 6,49 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,44 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,40-6,26 (m, 1H), 4,80-4,73 (m, шир., 2 лінії, 2H), 4,60-4,35 (m, 2H), 4,17 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,25 (t, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₅H₃₂N₇O₅: 510,2 (M+H⁺); експериментальна: 510,1 (M+H⁺), 255,6 ((M+2H⁺)/2).

Приклад 38: Отриманий із застосуванням способу XIV:



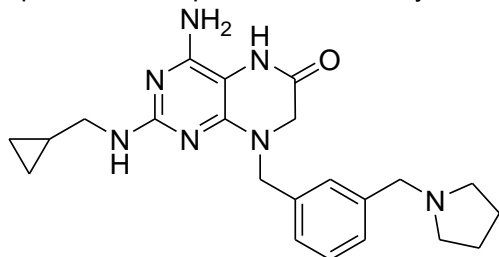
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,60-7,40 (m, 4H), 6,40 (m, 1H), 6,26 (app. d, J=2,2 Гц, 1H), 6,15 (app. d, J=2,8 Гц, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₂₈N₇O₂: 434,2 (M+H⁺); експериментальна: 434,2 (M+H⁺), 217,5 ((M+2H⁺)/2).

Сполука АТ: Отримана із застосуванням способу XIII:



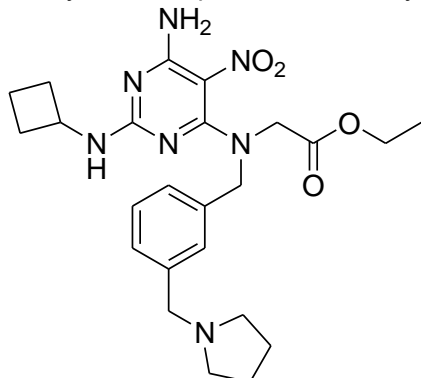
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,36-7,19 (m, 4H), 4,71 (s, 2H), 4,17 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,06-3,85 (m, шир., 2 лінії, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 0,90 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,13 (m, 2H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₄N₇O₄: 484,3 (M+H⁺); експериментальна: 484,1 (M+H⁺), 242,7 ((M+2H⁺)/2).

Приклад 39: Отриманий із застосуванням способу XIV:



¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,54-7,44 (m, 4H), 4,91 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,18 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,06-0,97 (m, 1H), 0,48 (app. d, J=7,6 Гц, 2H), 0,19 (app. d, J=5,5 Гц, 2H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₂H₃₀N₇O: 408,3 (M+H⁺); експериментальна: 408,2 (M+H⁺), 204,7 ((M+2H⁺)/2).

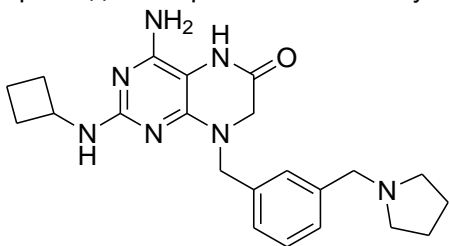
Сполука АУ: Отримана із застосуванням способу XIII:



¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,34-7,19 (m, 4H), 4,71 (s, 2H), 4,17 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,15-3,99 (m, шир., 2 лінії, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,50 (квінтет, J=6,4 Гц, 1H), 2,53 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,23 (t, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₄N₇O₄:

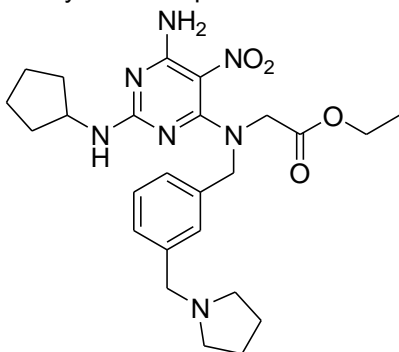
484,3 ($M+H^+$); експериментальна: 484,2 ($M+H^+$), 242,7 ($(M+2H^+)/2$).

Приклад 40: Отриманий із застосуванням способу XIV:



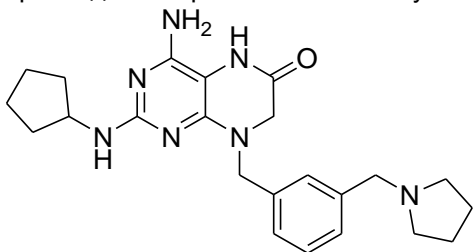
5 1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,50-7,40 (m, 4H), 4,80 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,22 (квінтет, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,03-1,88 (m, 4H), 1,68 (квінтет, $J=8,9$ Гц, 2H) - [сіть HCl]. РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $C_{22}H_{30}N_7O$: 408,3 ($M+H^+$); експериментальна: 408,2 ($M+H^+$), 204,7 ($(M+2H^+)/2$).

Сполука AV: Отримана із застосуванням способу XIII:



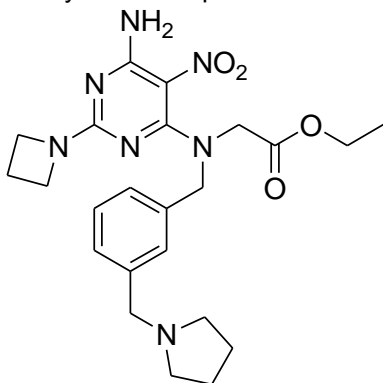
10 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,34-7,19 (m, 4H), 4,71 (s, 2H), 4,20 (квінтет, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,17 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,15-3,96 (m, шир., 2 лінії, 2H), 3,75-3,62 (m, шир., 2 лінії, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,98-1,58 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,24 (m, 4H), 1,23 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $C_{25}H_{36}N_7O_4$: 498,3 ($M+H^+$); експериментальна: 498,2 ($M+H^+$), 249,8 ($(M+2H^+)/2$).

Приклад 41: Отриманий із застосуванням способу XIV:



15 1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,51-7,40 (m, 4H), 4,92 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,08-1,86 (m, 4H), 1,79-1,63 (m, 2H), 1,63-1,45 (m, 4H) - [сіть HCl]. РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $C_{23}H_{32}N_7O$: 422,2 ($M+H^+$); експериментальна: 422,2 ($M+H^+$), 211,7 ($(M+2H^+)/2$).

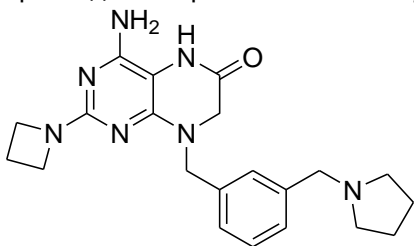
20 Сполука AW: Отримана із застосуванням способу XIII:



1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,40-7,20 (m, 4H), 4,76-4,71 (m, шир., 2 лінії, 2H), 4,20-3,96 (m, 4H), 4,18 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,73-3,65 (m, шир., 2 лінії, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,30 (квінтет, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,25 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $C_{23}H_{31}N_7O_4$: 470,3

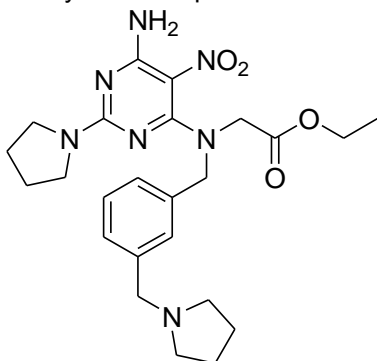
($M+H^+$); експериментальна: 470,1 ($M+H^+$), 235,6 ($(M+2H^+)/2$).

Приклад 42: Отриманий із застосуванням способу XIV:



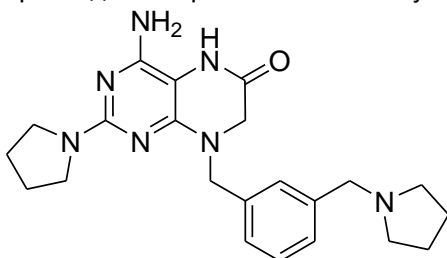
5 1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,50-7,40 (m, 4H), 4,94 (s, 0,5H), 4,37 (s, 1H), 4,21 (app. t, $J=7,3$ Гц, 2H), 4,09 (s, 0,5H), 4,05 (s, 1H), 3,60-3,48 (m, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $C_{21}H_{28}N_7O$: 394,2 ($M+H^+$); експериментальна: 394,2 ($M+H^+$), 197,7 ($(M+2H^+)/2$).

Сполука АХ: Отримана із застосуванням способу XIII:



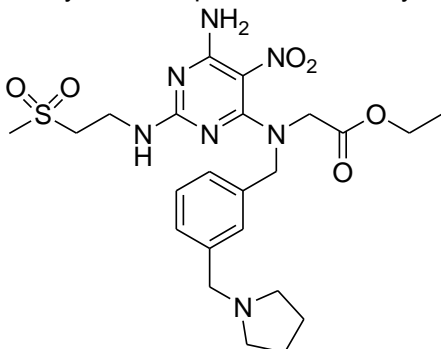
10 1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,36-7,19 (m, 4H), 4,72 (s, 2H), 4,17 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,91 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,24 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $C_{24}H_{34}N_7O_4$: 484,3 ($M+H^+$); експериментальна: 484,1 ($M+H^+$), 242,7 ($(M+2H^+)/2$).

Приклад 43: Отриманий із застосуванням способу XIV:



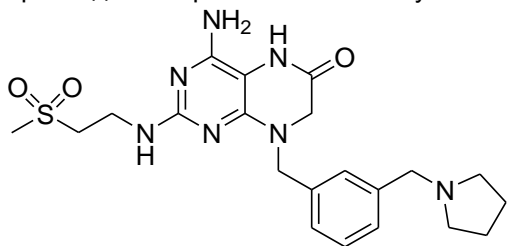
15 1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,58-7,43 (m, 4H), 4,99 (s, 0,5H), 4,89 (s, 0,5H), 4,35 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,62-3,45 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,15-1,80 (m, 6H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $C_{22}H_{30}N_7O$: 408,3 ($M+H^+$); експериментальна: 408,2 ($M+H^+$), 204,7 ($(M+2H^+)/2$).

20 Сполука АУ: Отримана із застосуванням способу XIII:



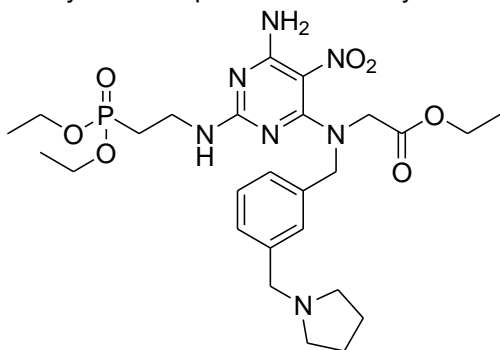
1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,36-7,19 (m, 4H), 4,80-4,70 (m, шир., 2 лінії, 2H), 4,17 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,14-3,95 (m, шир., 2 лінії, 2H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,62 (s, шир., 2H), 3,44-3,16 (m, 2H), 3,02-2,86 (m, шир., 2 лінії, 3H), 2,53 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,23 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺:

розрахована для $C_{23}H_{34}N_7O_6S$: 536,2 ($M+H^+$); експериментальна: 536,1 ($M+H^+$), 268,5 ($(M+2H^+)/2$).
Приклад 44: Отриманий із застосуванням способу XIV:



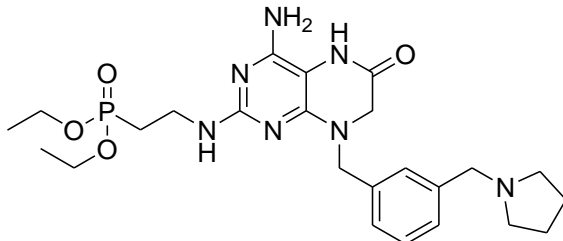
5 1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,60-7,40 (m, 4H), 4,92 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,81 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,40-3,26 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,99 (m, 2H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $C_{21}H_{30}N_7O_3S$: 460,2 ($M+H^+$); експериментальна: 460,2 ($M+H^+$), 230,7 ($(M+2H^+)/2$).

Сполука AZ: Отримана із застосуванням способу XIII:



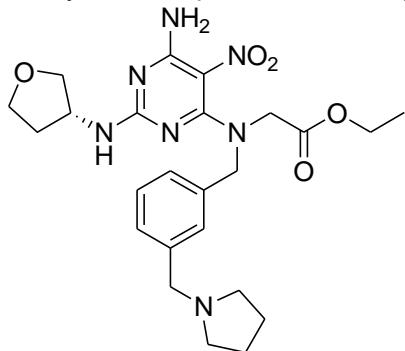
10 1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,36-7,19 (m, 4H), 4,80-4,68 (m, шир., 2 лінії, 2H), 4,17 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,05 (q, $J=7,0$ Гц, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,20-1,93 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,26 (t, $J=7,0$ Гц, 6H), 1,23 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $C_{26}H_{41}N_7O_7P$: 594,3 ($M+H^+$); експериментальна: 594,2 ($M+H^+$), 297,6 ($(M+2H^+)/2$).

Приклад 45: Отриманий із застосуванням способу XIV:



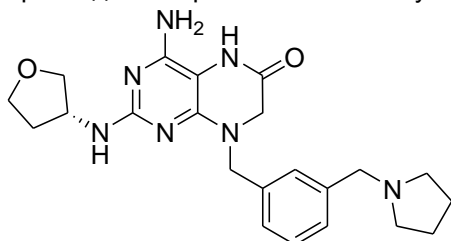
15 1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,60-7,40 (m, 4H), 5,03 (s, 0,5H), 4,93 (s, 0,5H), 4,36 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,07-3,92 (m, 4H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,30-1,90 (m, 6H), 1,34-1,19 (m, 6H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $C_{24}H_{37}N_7O_4P$: 518,3 ($M+H^+$); експериментальна: 518,2 ($M+H^+$), 259,7 ($(M+2H^+)/2$).

20 Сполука BA: Отримана із застосуванням способу XIII:



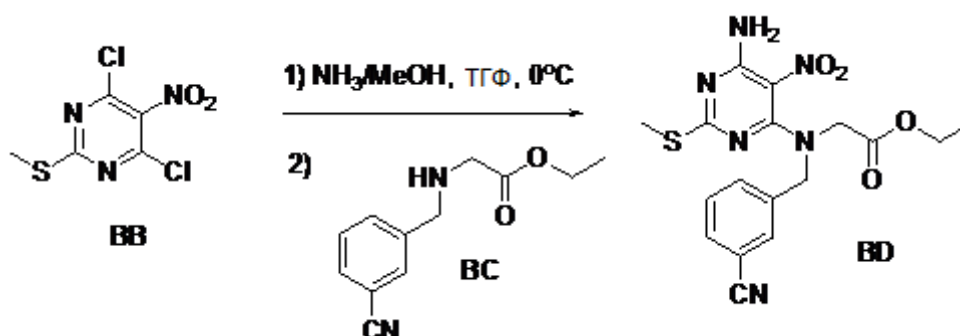
25 1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,38-7,21 (m, 4H), 4,74 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,17 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,08-3,96 (m, шир., 2 лінії, 2H), 3,93-3,80 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,54-3,48 (m, 1H), 2,53 (m, 4H), 2,22-2,06 (m, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,24 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $C_{24}H_{34}N_7O_5$: 500,3 ($M+H^+$); експериментальна: 500,1 ($M+H^+$), 250,7 ($(M+2H^+)/2$).

Приклад 46: Отриманий із застосуванням способу XIV:



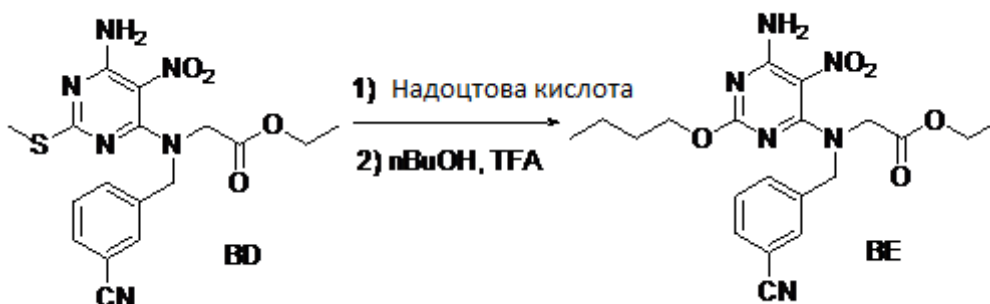
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,60-7,40 (m, 4H), 4,95 (s, 0,5H), 4,37 (s, 1,5H), 4,10 (s, 1,0H), 3,91 (app. q, J=7,3 Гц, 1H), 3,81-3,73 (m 2H), 3,65 (app. dd, J=7,3 Гц, 2,2 Гц, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,20-3,08 (m, 3H), 2,25-1,85 (m, 6H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₂H₃₀N₇O₂: 424,2 (M+H⁺); експериментальна: 424,2 (M+H⁺), 212,7 ((M+2H⁺)/2).

Схема 21



Спосіб XVII: Розчиняли сполуку BB (2,4 г, 10 ммоль) в безводному ТГФ (40 мл), перемішували в атмосфері N₂(газ) в льодяній бані. По краплях впродовж 5-10 хвилин додавали 7Н розчин NH₃ в MeOH (1,6 мл, 11 ммоль). Перемішували реакційну суміш впродовж 60 хвилин. Розчиняли сполуку BC (2,2 г, 10 ммоль) в безводному ТГФ (4 мл) та частинами впродовж 5-10 хвилин додавали до реакційної суміші. Частинами впродовж 5-10 хвилин до реакційної суміші додавали DIPEA (1,7 мл, 10 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували впродовж 16 годин при кімнатній температурі. Розбавляли реакційну суміш EtOAc та промивали насиченим розчином NaHCO₃(водн.) (2x), потім насиченим розчином NaCl(водн.). Органічний екстракт сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок повторно розчиняли в невеликій кількості EtOAc та додавали гексан з одержанням твердої речовини, яку збирали та сушили у глибокому вакуумі з одержанням сполуки BD (3,7 г, 9,2 ммоль). ¹H ЯМР: 300 МГц, (DMSO-d₆) δ: 8,05 (s, шир., 2H), 7,78-7,52 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17-4,08 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,17 (t, J=6,9 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₇H₁₈N₆O₄S: 403,1 (M+H⁺); експериментальна: 403,0 (M+H⁺).

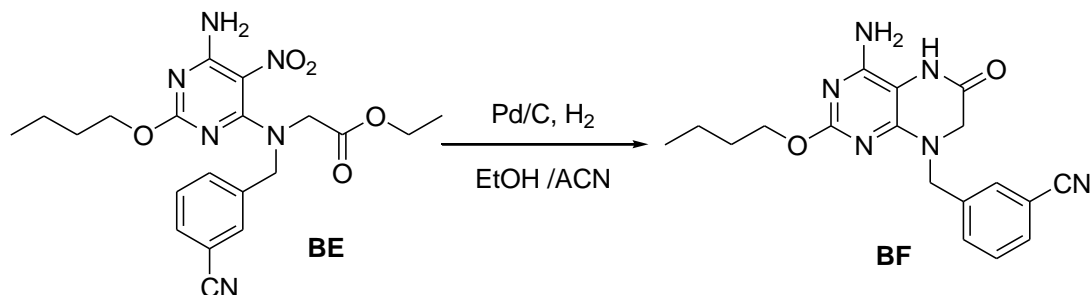
Схема 22



Спосіб XVIII: Розчиняли сполуку BD (1 г, 2,5 ммоль) в безводному ацетонітрилі (25 мл) та перемішували в атмосфері N₂(газ.) на льодяній бані. По краплях впродовж 10 хвилин додавали 32 % розчин надцтової кислоти (2,1 мл, 10 ммоль). Перемішували впродовж 2 годин. Додавали насичений розчин Na₂S₂O₃(водн.) та перемішували впродовж 5-10 хвилин. Екстрагували в EtOAc. Потім промивали органічний екстракт насиченим розчином NaCl(водн.), сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Перемішували отриманий залишок з nBuOH (15 мл) та ТФО (963 мкл, 12,5 ммоль) та потім перемішували при 100 °C впродовж 2-3 годин. Концентрували при зниженому тиску. Розчиняли в EtOAc та промивали насиченим

розчином NaHCO_3 (водн.) (2х), потім насиченим розчином NaCl (водн.). Органічний екстракт сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Очищали на колонці Combiflash з силікагелем (0-40 % EtOAc в гексані) з одержанням сполуки BE (830 мг, 1,95 ммоль). ^1H ЯМР: 300 МГц, (CDCl_3) δ : 7,68-7,47 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,25-4,17 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,29 (t, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,94 (t, $J=7,5$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5$: 429,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 429,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 23



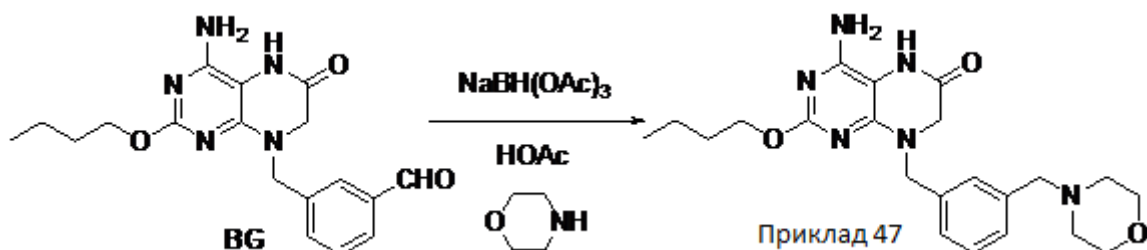
Спосіб XIX: Розчиняли сполуку BE (650 мг, 4,54 ммоль) в EtOH та ацетонітрилі. Додавали 10 % Pd/C та перемішували в атмосфері H_2 (газ.) впродовж 18 годин. Додавали 0,5М розчин HCl (водн.) (5 мл) та фільтрували через Celite. Концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки BF (585 мг, 1,5 ммоль). Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. ^1H ЯМР: 300 МГц, (DMCO-d_6) δ : 9,70 (s, 1H), 7,78-7,54 (m, 4H), 6,23 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,04 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,89 (s, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 0,85 (t, $J=7,5$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$: 353,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 353,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 24



Спосіб XX: Розчиняли сполуку BF (176 мг, 0,5 ммоль) в мурашиній кислоті (2 мл). Додавали Ni Ренея та перемішували при 80 °С впродовж 90 хвилин. Фільтрували через Celite та промивали мурашиною кислотою. Розбавляли фільтрат EtOAc та промивали водою (2х), насиченим розчином NaHCO_3 (водн.) (2х), потім насиченим розчином NaCl (водн.). Органічний екстракт сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Очищали на колонці Combiflash з силікагелем (0-10 % MeOH в ДХМ) з одержанням сполуки BG (40 мг, 0,11 ммоль). ^1H ЯМР: 300 МГц, (DMCO-d_6) δ : 9,99 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,84-7,57 (m, 4H), 6,23 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,07 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,85 (t, $J=7,5$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$: 356,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 356,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

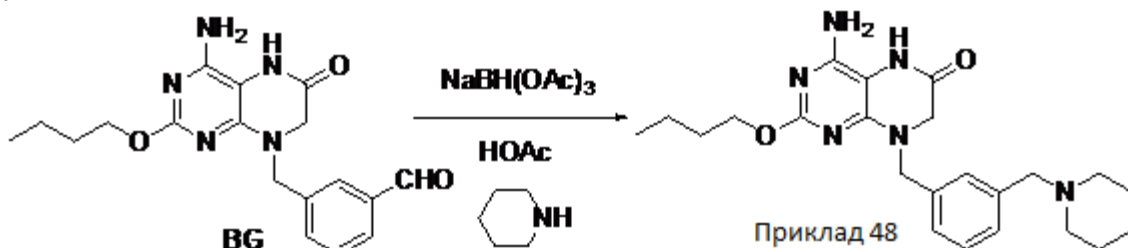
Схема 25



Спосіб XXI: Змішували сполуку BG (20 мг, 0,056 ммоль) та безводний ацетонітрил (500 мкл). Додавали морфолін (15 мкл, 0,169 ммоль) та HOAc (10 мкл, 0,169 ммоль) та перемішували впродовж 15 хвилин. Додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (36 мг, 0,169 ммоль) та перемішували впродовж 3 годин. Додатково додавали морфолін (15 мкл, 0,169 ммоль) та $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (36 мг, 0,169 ммоль) та перемішували впродовж 16 годин. Додавали MeOH та перемішували впродовж 5-10 хвилин.

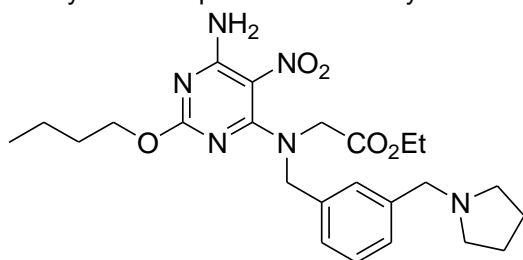
Розбавляли EtOAc та промивали насиченим розчином NaHCO_3 (водн.) (2x), потім насиченим розчином NaCl (водн.). Сушили органічний екстракт Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням сполуки згідно з Прикладом 47 (15 мг, 0,035 ммоль). ^1H ЯМР: 300 МГц, (метанол- d_4) δ : 7,72 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,46 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,05-3,82 (m, 4H), 3,35-3,15 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$: 427,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 427,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 26
Приклад 48



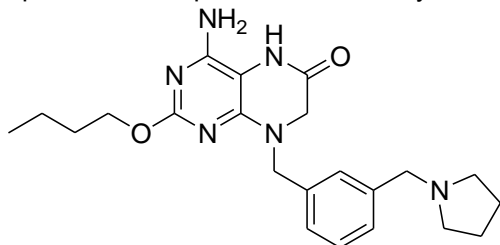
Змішували сполуку BG (20 мг, 0,056 ммоль) та безводний ацетонітрил (5 мл). Додавали піперидин (55 мкл, 0,56 ммоль) та HOAc (16 мкл, 0,28 ммоль) та перемішували впродовж 15 хвилин. Додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (59 мг, 0,28 ммоль) та перемішували впродовж 3 годин. Додатково додавали піперидин (55 мкл, 0,56 ммоль) та $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (59 мг, 0,28 ммоль) та перемішували впродовж 48 годин. Додавали MeOH та 0,5M розчин HCl (водн.). Концентрували при зниженому тиску. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки згідно з Прикладом 48 (13,8 мг, 0,033 ммоль). ^1H ЯМР: 300 МГц, (метанол- d_4) δ : 7,51-7,45 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,18 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,14 (s, шир., 4H), 1,82-1,67 (m, 8H), 1,44 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Сполука BH: Отримана із застосуванням способу X:



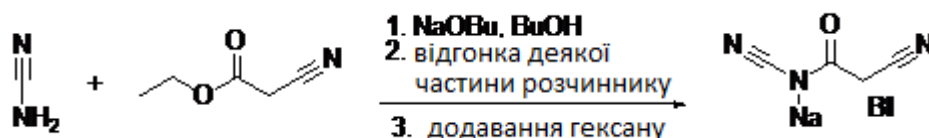
Етил- N_α -[4-аміно-2-н-бутоксипіримідин-6-іл], N_α -[3'-(піролідин-1''-ілметил)-бензил]гліцинат: ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,24-7,31 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,14-4,23 (m, 6H), 3,62 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,26 (t, $J=7$ Гц, 3H), 0,94 (t, $J=7$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$: 487,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 487,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 49: Отриманий із застосуванням способу XII:



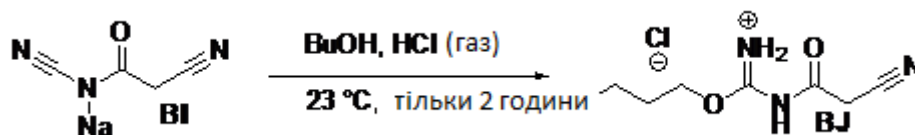
4-аміно-2-н-бутоксипіримідин-6-он-8-[3'-(піролідин-1''-ілметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідроптеридин-6-он: ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,44 (t, $J=7$ Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,02-2,17 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (t, $J=7$ Гц, 3H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 411,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 411,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 27



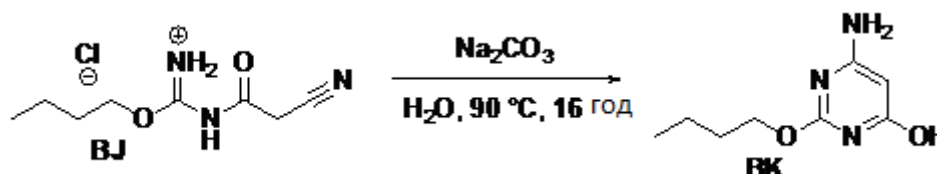
Спосіб XXII: Ціаноацетилціанамід, моноватрієва сіль (Сполука VI). У круглодонній 1-горлій колбі місткістю 3,0 л розчин ціанаміду (50,0 г, 1,19 моль), етилціаноацетату (126,4 мл, 1,19 моль) та безводного n-BuOH (1,00 л) обробляли 20 % (мас./мас.) розчином NaOBu/BuOH (571 мл, 1,19 ммоль) при 23 °C. Реакційну суміш інтенсивно перемішували, яка ставала мутною та густою. Через 12-16 годин на колбу з реакційною сумішшю встановлювали обладнання для перегонки. У бічний отвір обладнання для перегонки встановлювали довгий зворотний холодильник (у якому циркулювала вода). До кінця холодильнику приєднували насадку Кляйзена, яка вела в приймальну колбу (2,0 л, круглодонна, охолоджували на льодяній бані). Всі місця з'єднання з притертого скла змащували та щільно закріплювали. Систему вакуумували при 23 °C та тиску, рівному 10 мм рт.ст. або менше (спостерігали незначне кипіння. Для захоплення неконденсованих парів застосовували уловлювач із сумішшю сухий лід/ацетон в посудині Дьюара). Після мінімізації кипіння реакційну суміш підігрівали зовні до 45-60 °C (на масляній або водній бані) та відганяли розчинник (1,1 л). Припиняли вакуумування та, поки система залишалась гарячою, додавали гексан (2,0 л). Залишали систему охолоджуватися до 23 °C та спостерігали випадіння осаду. Фільтрували суспензію через великопористі скляні фрїти для збирання твердої речовини. Промивали осад на фільтрі гексаном при відключеному вакуумуванні (2 × 250 мл; кожен раз перемішували суміш осад/гексан, потім відновлювали вакуумування). Потім сушили осад у вакуумованій сушильній шафі при 40-45 °C впродовж ночі з одержанням моноватрієвої солі ціаноацетилціанаміду (128,14 г, вихід 82 %) у вигляді вільнотекучого, злегка гігроскопічного порошку. Порошок відразу ж поміщали в скляну посудину та зберігали в екзикаторі.

Схема 28



Спосіб XXIII: N-ціаноацетилбутилїзоуронію хлорид (Сполука VII). Суспензію моноватрієвої солі ціаноацетилціанаміду VI (20,0 г, 153 ммоль) в n-BuOH (300 мл) обробляли HCl (4,0 М розчин в діоксані, 100 мл, 400 ммоль). В процесі додавання суспензія ставала більш колоїдною, спостерігали невелике виділення тепла до внутрішньої температури, рівної 35 °C, потім реакційна суміш переходила в більш густий стан. Через 2 години обережно (через бурне закипання) додавали 10 % (мас./об.) водний розчин NaHCO_3 (200 мл) до досягнення значення pH водної фази, рівного 7,5. Збирали органічний шар, сушили (Na_2SO_4) та фільтрували через скляні фрїти, потім переносили в 500 мл круглодонну колбу. Проводили відгонку 330 мл розчиннику осушеної органічної фази із застосуванням способу, описаного вище (стадія 1, тиск ~10 мм рт.ст., температура бані 60 °C). Густий сиропоподібний залишок, що містив неочищений N-ціаноацетилбутилїзоуронію хлорид, VII, який є нестабільним, відразу застосовували для наступної взаємодії.

Схема 29

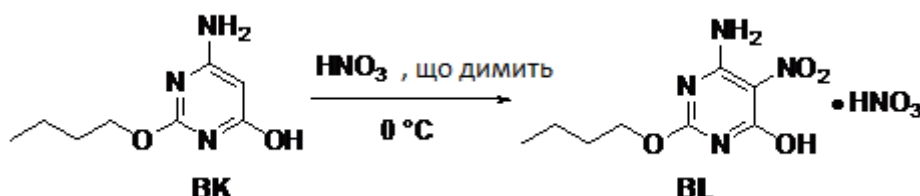


Спосіб XXIV: 4-аміно-2-бутоксипіримідин (Сполука VK). Емульсію, що містить весь неочищений N-ціаноацетилбутилїзоуронію хлорид VII (33,35 г, 153 ммоль) в суміші діоксану та n-BuOH (~70 мл) обробляли 10 % (мас./об.) водним розчином Na_2CO_3 (200 мл) та інтенсивно перемішували при 90 °C впродовж 16 годин. Потім залишали реакційну суміш охолоджуватися до 23 °C впродовж години. Утворювався білий напівкристаличний осад. Потім охолоджували систему до 0 °C впродовж 3 годин, збирали біло-коричневий осад на великопористі скляні фрїти.

фріти. Осад промивали гексаном (2 × 50 мл) та сушили в вакуумованій сушильній шафі при 40 °С з одержанням цільового продукту, сполуки ВК (14,1 г, вихід 50 %, отриманий в 2 стадії). Потім екстрагували нейтралізовану водну фазу в CH₂Cl₂ (3 × 50 мл). Об'єднували екстракти, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували з одержанням коричневої маслянистої рідини.

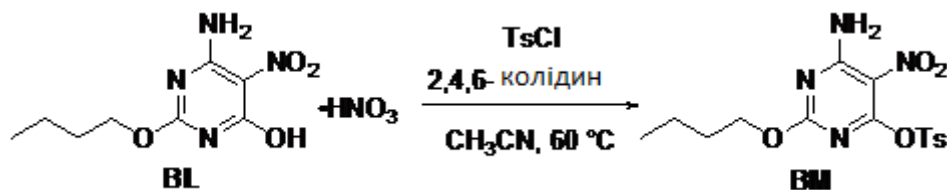
Після витримування при 23 °С впродовж ночі масляниста рідина затвердівала. Клейку тверду речовину розтирали в гексані (50 мл) та фільтрували. Підтверджували одержання додаткової кількості продукту у вигляді твердої речовини (1,17 г, вихід 4 %). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (ppm) 11,16 (s, шир., 1H), 6,29 (s, шир., 2H), 4,73 (s, 1H), 4,23 (t, J=7 Гц, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 2H), 0,92 (t, J=7 Гц, 3H).

Схема 30



Спосіб XXV: 4-аміно-2-бутокси-5-нітро-6-гідроксипіримідин, BL (нітратна сіль та вільна основа). В колбу місткістю 50 мл, що містить водну HNO₃, що димить, (18 мл) при 0 °С через воронку для сипучих речовин в атмосфері N₂ додавали 4-аміно-2-бутокси-6-гідроксипіримідин ВК (8,00 г). Піримідин додавали зі швидкістю, рівною приблизно 266 мг на хвилину, впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш змінювала колір з жовтого на темно-червоний. Після закінчення додавання реакційну суміш додатково перемішували при 0 °С впродовж 2 годин. Потім реакційну суміш повільно при 0 °С додавали до суміші CH₂Cl₂ та H₂O (по 100 мл). Після закінчення додавання розведену реакційну суміш залишали перемішуватися впродовж 30 хвилин. Утворився рожевий осад, який збирали за допомогою вакуумного фільтрування. Дані аналізу РХМС та ¹H ЯМР в ДМСО (ідентичні представленим нижче значенням) показували, що сполука являла собою мононітратну сіль продукту (6,63 г, вихід 52 %). Збирали органічний шар. Водний шар ретельно екстрагували в CH₂Cl₂ (100 порції) до зникнення слідів продукту у водному шарі. Об'єднували всі органічні фази, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Очищали залишок за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂:MeOH від 100/0 до 80/20, лінійний градієнт) з одержанням цільового продукту BL у вигляді вільної основи (2,02 г, вихід 20 %) (жовтий порошок). ¹H ЯМР (вільна основа або нітратна сіль, ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (ppm) 12,07 (s, шир., 1H), 8,83 (s, шир., 1H), 8,77 (s, шир., 1H), 4,36 (t, J=7 Гц, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H), 0,94 (t, J=7 Гц, 3H).

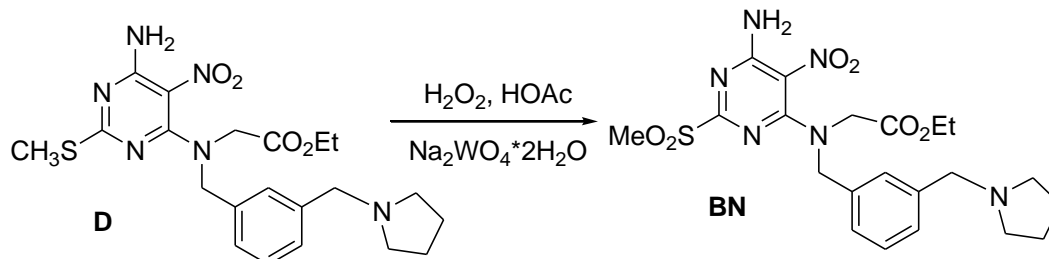
Схема 31



Спосіб XXVI: 4-аміно-2-бутокси-5-нітро-6-(пара-толуолсульфонілокси)піримідин (BM). Розчин 4-аміно-2-бутокси-5-нітро-6-гідроксипіримідину BL (у вигляді нітратної солі, 8,00 г, 27,5 ммоль, 1,00 екв., див. примітку нижче) в ацетонітрилі (80,0 мл) обробляли 2,4,6-колідіном (перегнаним у вакуумі для видалення NaN, 10,90 мл, 82,4 ммоль, 3,00 екв.), потім TsCl (26,21 г, 0,138 моль, 5,00 екв.). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин при 60 °С. До зазначеного часу спостерігали 95 % конверсію вихідної сполуки в продукт із застосуванням РХ-МС як способу аналізу (вода/ацетонітрил (зі слідами AcOH) 95:5 – 2:98 на колонці Gemini C18). Реакційну суміш по краплях додавали до охолодженої до 0 °С суміші H₂O (400 мл) та CH₂Cl₂ (200 мл). Через 10 хвилин екстрагували суміш (3 × 200 мл CH₂Cl₂). Об'єднували всі органічні шари, сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували до досягнення загального об'єму, рівного 50 мл. Неочищений розчин продукту очищали за допомогою перенесення безпосередньо зазначеного розчину в колонку з 330 г силікагелю, потім проведення хроматографії (елюент: гексан/EtOAc 9:1 → 0:100) з одержанням напівочищеної сполуки BM, забрудненої 2,4,6-колідіном. Маслянисту тверду речовину поміщали в гексан (50 мл) та перемішували, потім фільтрували через скляні фріти. Осад промивали декількома 30 мл порціями гексану до видалення колідину з одержанням чистого продукту BM (5,44 г, вихід 52 %). Проводили ¹H ЯМР аналіз в CDCl₃.

разом з аналізом РХМС. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ (ppm) 7,99 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,95 (s, шир., 1H), 7,39 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,19 (s, шир., 1H), 4,26 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,73 (app. квінтет, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,43 (app. sextet, $J=7,4$ Гц, 2H), 0,96 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

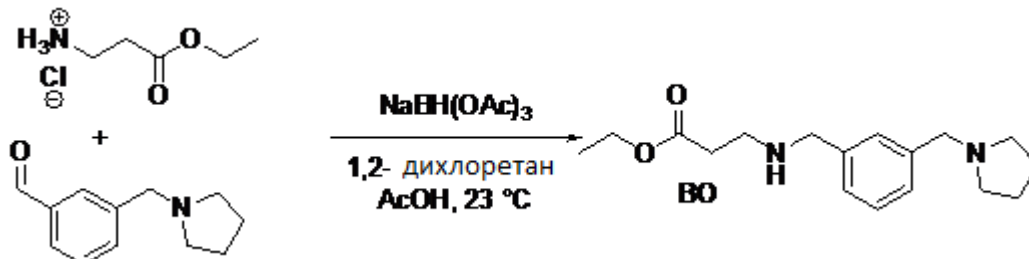
Схема 32



5

Спосіб XXVII: етил- N_α -[4-аміно-2-метансульфоніл-5-нітропіримідин-6-іл], N_α -[3'-(піролідин-1'-ілметил)бензил]гліцинат (BN). До суспензії сульфиду D (100 мг, 0,217 ммоль) в EtOH (2,0 мл) додавали льодяну AcOH (124 мкл, 2,17 ммоль) та дигідрат вольфраму натрію (21,5 мг, 65,1 мкмоль). Реакційну суміш охолоджували до 0°C та по краплях впродовж 2 хвилин додавали 30 % водний розчин пероксиду водню (245 мкл, 2,17 ммоль). Через 9 годин реакційну суміш додавали до охолодженого до 0°C 10 % (мас./об.) водного розчину $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (6 мл). Через 5 хвилин реакційну суміш екстрагували в CH_2Cl_2 (7×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням жовтого порошку, що містить сульфон BN та відповідний сульфоксид у вигляді суміші 1:1 (45,5 мг, вихід сульфону 43 %). У всіх наступних хімічних реакціях сульфоксид та сульфон мають однакові властивості. ^1H ЯМР (сульфон, CDCl_3 , 300 МГц): δ (ppm) 7,50-7,24 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 4,21 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 4H), 2,02-1,91 (m, 4H), 1,28 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ (сульфон): 493,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 493,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

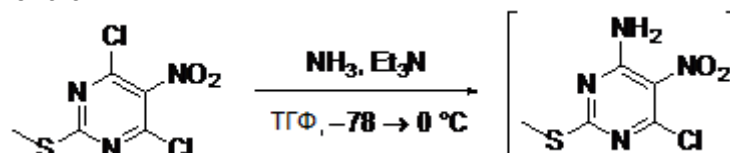
Схема 33



20

Спосіб XXVIII: етил- N_β -[3-(піролідин-1'-ілметил)бензил]- β -аланіноат (BO). До суспензії гідрохлориду етил- β -аланіноату (890 мг, 6,39 ммоль, 1,1 екв.), 3-(піролідин-1'-ілметил)бензальдегіду (1,10 г, 5,81 ммоль, 1,0 екв.), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,46 г, 11,6 ммоль, 2,0 екв.) та 1,2-дихлоретану (7,0 мл) при 23°C додавали льодяну AcOH (830 мкл, 5,81 ммоль, 1,0 екв.). Для збільшення текучості додатково додавали 1,2-дихлоретан (500 мкл). Через 75 хвилин реакційну суміш обережно гасили 0,1M водний розчином HCl до досягнення значення pH ~ 3 . Потім додавали насичений водний розчин Na_2CO_3 до досягнення значення pH ~ 8 . Екстрагували реакційну суміш в CH_2Cl_2 (3×150 мл). Об'єднували всі органічні шари, сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували з одержанням світло-жовтої маслянистої рідини, сполуки BO (740 мг, вихід 44 %). ^1H ЯМР (CDCl_3 , МГц): δ (ppm) 7,30-7,21 (m, 4H), 4,16 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,99 (s, шир., 1H), 2,91 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,58-2,48 (m, 4H), 2,53 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,85-1,76 (m, 4H), 1,26 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$: 291,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 291,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 34

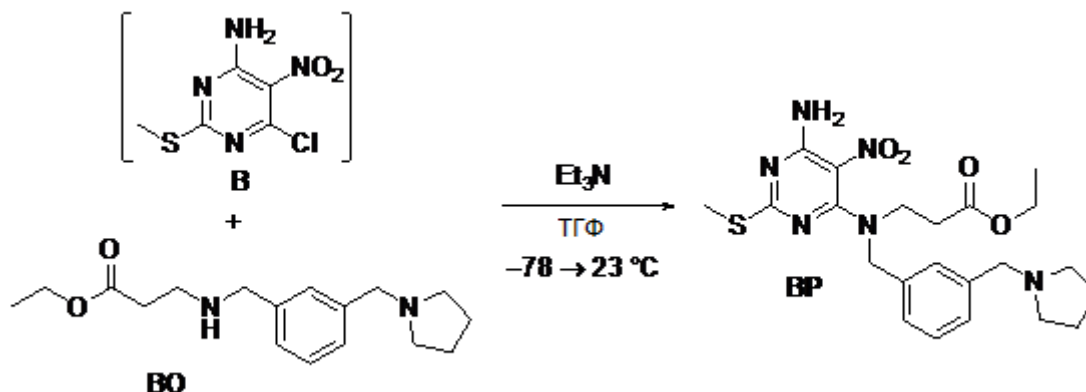


35

Спосіб XXIX: 4-аміно-6-хлор-2-метилтіо-5-нітропіримідин (B). До розчину 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-5-нітропіримідину (3,53 г, 14,7 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C додавали Et_3N (3,75 мл, 27,0 ммоль), потім NH_3 (7N розчин в MeOH, 1,80 мл, 12,86 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали до 0°C та перемішували впродовж 1 години. Неочищений продукт B відразу застосовували для проведення наступної реакції (Схема 35).

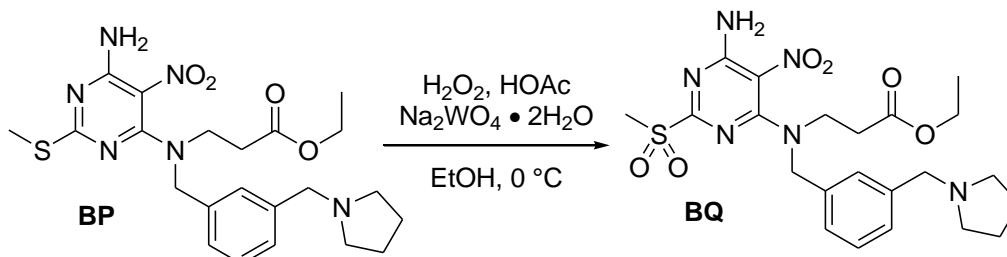
40

Схема 35



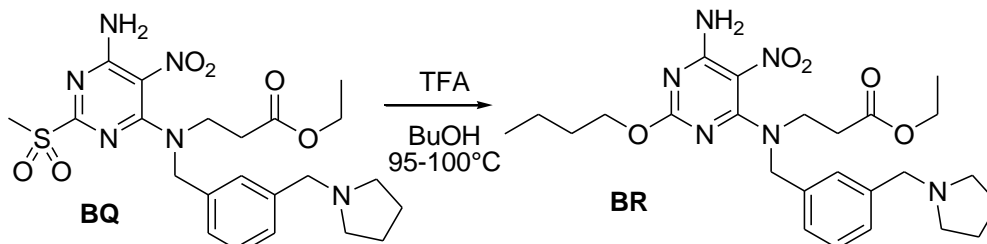
Спосіб XXX: Сполука BP. До розчину 4-аміно-6-хлор-2-(метилтіо)-5-нітропіримідину (отриманого в результаті представленої вище реакції) при -78°C додавали Et_3N (3,75 мл, 27,0 ммоль) та етил-N-[3-(піролідин-1'-ілметил)бензил]-β-аланіноат (3,56 г, 12,3 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до 23°C на ніч. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (надлишок) та екстрагували в EtOAc (2x). Об'єднували всі органічні шари, сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Очищали залишок на силікагелі із застосуванням 20 % суміші $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (в ізократичному режимі) як елюенту, з одержанням продукту BP (6,5 г, вихід не визначали у зв'язку з присутністю деякої кількості розчинника). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ (ppm) 7,26-7,16 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 4,11 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,74 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,64 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,54-2,45 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,22 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$: 475,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 475,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 36



Спосіб XXXI: Сполука BQ. До розчину сульфиду BP (869 мг, 1,83 ммоль) в абсолютному EtOH (20 мл) при 0°C додавали дигідрат вольфрамату натрію (180 мг, 0,550 ммоль), потім льодяну AcOH (590 мкл, 18,3 ммоль). Нарешті, по краплях додавали 30 % (мас./об.) водний розчин H_2O_2 (2,77 мл, 18,3 ммоль). Після закінчення реакції реакційну суміш по краплях додавали до суміші 10 % (мас./об.) водного розчину $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (в надлишку по відношенню до H_2O_2) та CH_2Cl_2 . Потім суміш декілька разів екстрагували в CH_2Cl_2 . Об'єднували всі органічні екстракти, сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували з одержанням жовтої твердої речовини (3,0 г, вихід не визначали, так як була присутньою деяка кількість льодяної AcOH та CH_2Cl_2). Неочищену тверду речовину BQ застосовували в наступній реакції без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 507,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 507,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

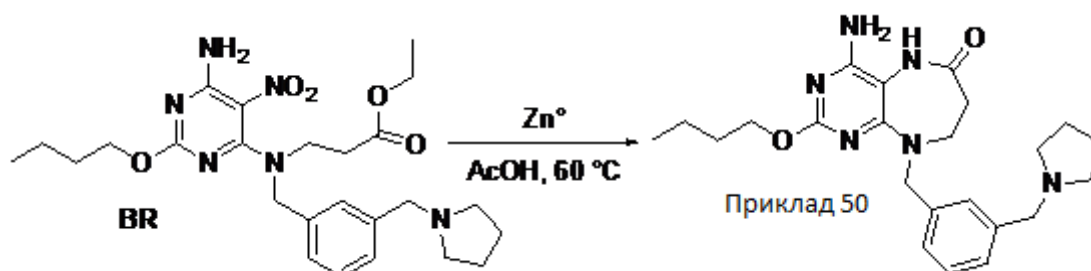
Схема 37



Спосіб XXXII: Сполука BR. Розчин сульфону BQ (неочищеного, отриманого вище, маса нетто 927 мг) в н-бутанолі (15 мл) обробляли ТФО (420 мкл) та перемішували при 95°C . Через 2,5 години додатково додавали ТФО (280 мкл), реакційну суміш нагрівали до 100°C . Через 3

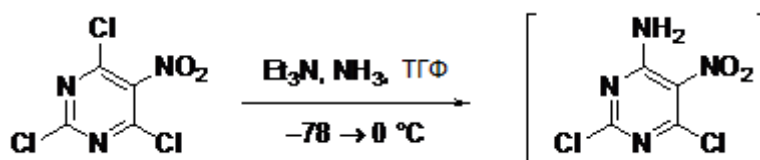
години гасили реакційну суміш насиченим водним розчином NaHCO_3 . Екстрагували суміш в CH_2Cl_2 (8х), об'єднували всі органічні шари, сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Очищали залишок на силікагелі із застосуванням 20 % суміші MeOH в CH_2Cl_2 (в ізократичному режимі) як елюенту. Об'єднували напівочищені фракції, що містять продукт, та очищали на колонці C-18 з оберненою фазою (перший елюент: $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 100:0 \rightarrow 0:100; другий елюент $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ 100:0 \rightarrow 0:100) з одержанням очищеного продукту BR (59 мг, вихід не визначали). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ (ppm) 7,26-7,06 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,24 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,11 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,71 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,64 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,52-2,43 (m, 4H), 1,81-1,74 (m, 4H), 1,74-1,56 (m, 2H), 1,50-1,33 (m, 2H), 1,22 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,93 (t, $J=7,3$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 501,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 38: Приклад 50



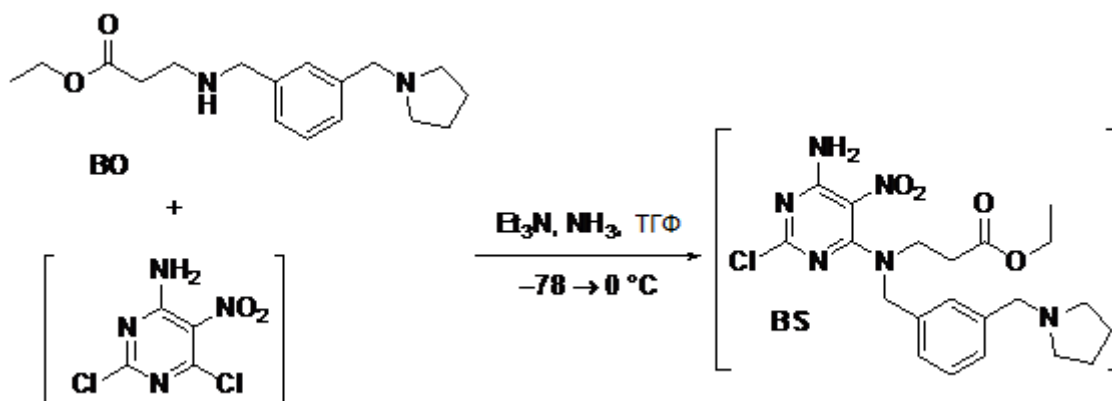
Спосіб XXXIII: Приклад 50. Суспензію нітросполуки BR (5,0 мг) та порошкового цинку (6,5 мг) в льодяній AcOH (500 мкл) нагрівали до 60 °C. Через 1 годину додатково додавали порошковий цинк (6,5 мг) та продовжували нагрівання. Через 2 години розбавляли реакційну суміш H_2O (500 мкл) та безпосередньо очищали на колонці з оберненою фазою з 4,3 г Sep-Pak (0,05 % (мас./об.) водний розчин $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{CN}$ 100:0 \rightarrow 0:100) з одержанням сполуки згідно з Прикладом 50 (3,9 мг, вихід 78 %) у вигляді подвійної солі HCl . ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,57-7,39 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,28 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,20-3,09 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,24-2,08 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,64 (app. Квінтет, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,34 (app. septet, $J=7,0$ Гц, 2H), 0,87 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 425,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 39



Спосіб XXXIV, Стадія 1: 6-аміно-2,4-дихлор-5-нітропіримідин. Розчин 2,4,6-трихлор-5-нітропіримідину (94 мг, 0,413 ммоль) в ТГФ (5 мл) охолоджували до -78 °C та обробляли Et_3N (110 мкл, 0,757 ммоль), потім NH_3 (7Н розчин в MeOH , 50 мкл, 0,344 ммоль). Нагрівали реакційну суміш до 0 °C. Після підтвердження повного вичерпування вихідних речовин за допомогою ТШХ розчин неочищеного продукту відразу застосовували в представленій далі реакції (Схема 40).

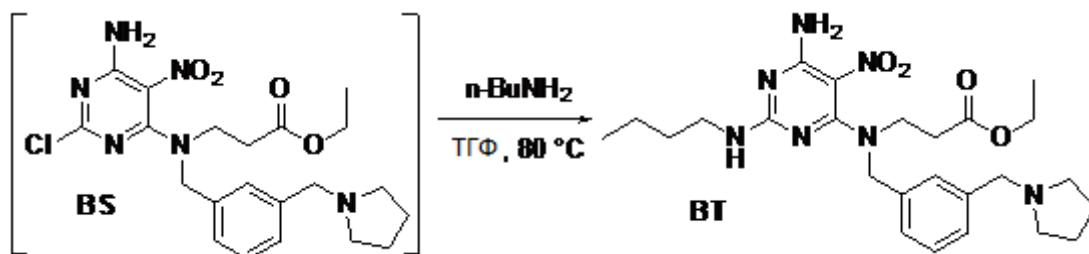
Схема 40



Спосіб XXXIV, Стадія 2: Сполука BS. Неочищений розчин 6-аміно-2,4-дихлор-5-

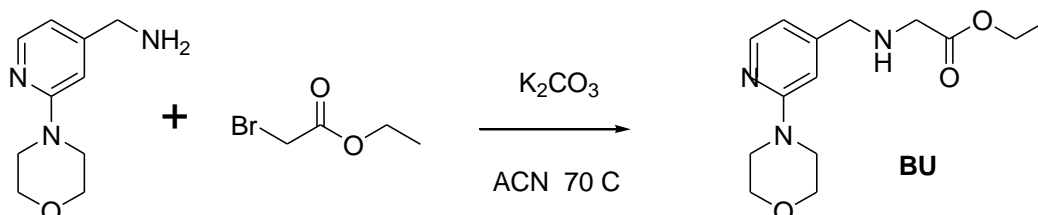
нітропіримідину (отриманий в результаті представленої вище реакції) охолоджували до -78°C та додавали Et_3N (110 мкл, 0,757 ммоль), потім розчин етил- N_β -[3-(піролідин-1'-ілметил)бензил]- β -аланіноату (100 мг, 0,344 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Нагрівали реакційну суміш до 0°C . Через 80 хвилин підтверджували повну конверсію реакційної суміші у сполуку BS. Аліквоту аналізували за допомогою РХМС. Решту розчину відразу застосовували в представленій далі реакції. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClN}_6\text{O}_4$: 463,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 463,1 ($\text{M}+\text{H}^+$ для ^{35}Cl) та 465,1 ($\text{M}+\text{H}^+$ для ^{37}Cl).

Схема 41



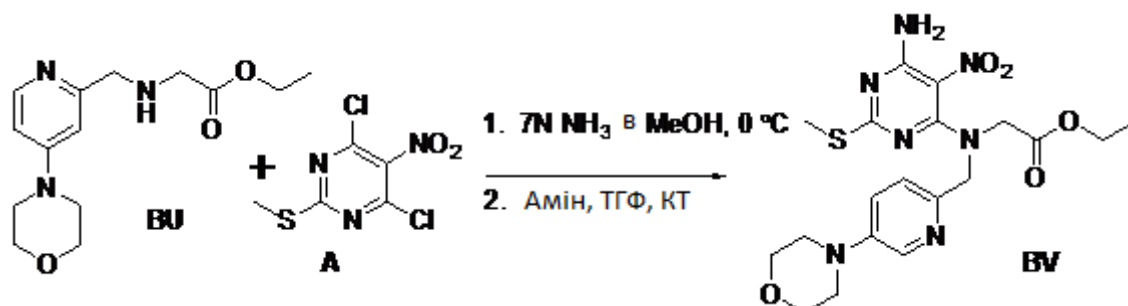
Спосіб XXXIV, Стадія 3: Сполука BT. Розчин неочищеного хлорпіримідину BS (отриманого в результаті представленої вище реакції) в ТГФ обробляли н-бутиламином (170 мкл) та нагрівали до 80°C . Через 2,5 години для покращення текучості додавали H_2O (100 мкл) та продовжували нагрівання. Після закінчення реакції безпосередньо реакційну суміш поміщали в колонку C-18 з оберненою фазою та проводили хроматографію (елюент: 0,1 % (мас./об. водний розчин ТФО/ CH_3CN 100:0 \rightarrow 0:100), з одержанням продукту BT (23,5 мг, вихід 14 % за підсумками 3 стадій). ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,32-7,14 (m, 4H), 4,64-4,61 (app. d, шир., $J=5,5$ Гц, 2H), 4,07 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 4H), 1,84-1,73 (m, 4H), 1,69-1,24 (m, 4H), 1,20 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$: 500,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 500,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 42



Спосіб XXXV: Сполука BU. (2-Морфолінопіридин-4-іл)метиламін (900 мг, 4,657 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі та змішували з твердим карбонатом калію (2,52 г, 18,23 ммоль), потім нагрівали до 70°C . Через 10-15 хвилин додавали етил-2-бромацетат (566 мкл, 5,114 ммоль) та продовжували перемішування суміші при 70°C впродовж 45 хвилин, після чого спостерігали витрачання вихідних речовин за допомогою ВЕРХ. Забирали суміш від джерела нагрівання, залишали охолоджуватися до КТ та розбавляли EtOAc (100 мл) та H_2O . Промивали реакційну суміш сольовим розчином (3х) та сушили Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Отримували цільовий продукт з виходом 84,4 % та застосовували без додаткового очищення.

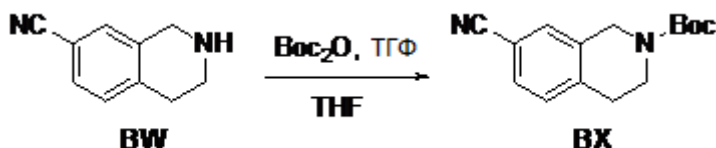
Схема 43



Спосіб XXXVI: Сполука BV. Дихлорпіримідин A (1,0715 г, 4,502 ммоль) розчиняли в 25 мл ТГФ та охолоджували до 0°C . Додавали NH_3 (3,5 екв.) та залишали перемішуватися суміш на холоді впродовж 1 години. Потім впродовж 10-15 хвилин по краплях додавали аміноскладний ефір (1,22 г, 4,37 ммоль) у вигляді розчину в 10 мл ТГФ, отриману суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Через 3 години гасили реакційну суміш за допомогою додавання води, розбавляли EtOAc , доводили рН до 8 із застосуванням твердого K_2CO_3 . Промивали суміш

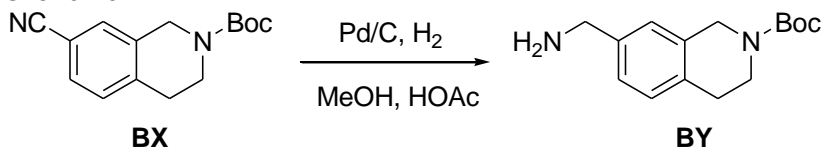
водою, промивали сольовим розчином, потім сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Потім хроматографували неочищений продукт на оксиді кремнію з градієнтом від CH_2Cl_2 до 20 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ після проходження 10-15 об'ємів колонки з одержанням сполуки BV.

5 Схema 44



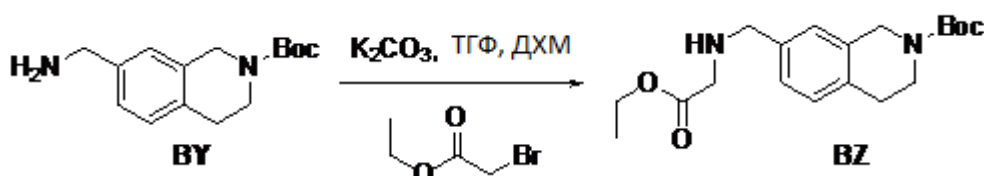
Спосіб XXXVII: Сполука BX. До ТГФ (15 мл) додавали сполуку BW (500 мг, 3,16 ммоль). До отриманої суміші додавали триетиламін (659 мкл, 4,74 ммоль). Частинами додавали розчин Boc ангідриду (759 мг, 3,48 ммоль) в ТГФ. Суміш перемішували впродовж 2 годин, після чого розбавляли реакційну суміш EtOAc та промивали насиченим розчином NaHCO_3 (водн.) (2x), потім 5 % розчином лимонної кислоти (водн.), потім насиченим розчином NaCl (водн.). Органічний екстракт сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Очищали продукт за допомогою хроматографії на силікагелі (0-20 % EtOAc в гексані) з одержанням сполуки BX (751 мг, 2,9 ммоль). ^1H ЯМР: (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,44-7,25 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,67 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,89 (t, J=6,0 Гц, 2H), 1,50 (s, 9H).

15 Схema 45



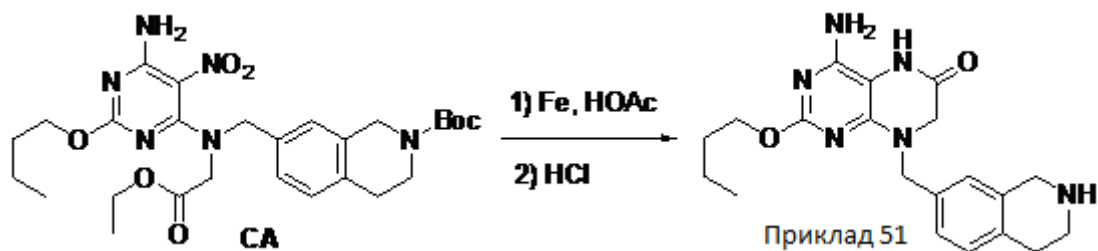
Спосіб XXXVIII: Сполука BY. Сполуку BX (751 мг, 2,9 ммоль) розчиняли в MeOH. До отриманого розчину додавали HOAc (300 мкл) та 10 % Pd/C. Суміш перемішували в атмосфері H_2 під тиском, рівним 1 атм., впродовж 6 годин. Фільтрували суміш через Celite, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Розчиняли залишок в EtOAc та промивали насиченим розчином NaHCO_3 (водн.) (2x), потім насиченим розчином NaCl (водн.). Органічний екстракт сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки BY (474 мг, 1,47 ммоль). ^1H ЯМР: (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,13 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$: 206,1 (M-tBu+H $^+$); експериментальна: 206,8 (M-tBu+H $^+$).

25 Схema 46



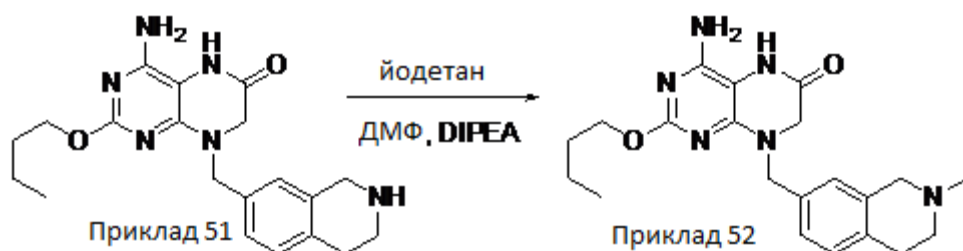
Спосіб XXXIX: Сполука BZ. В безводний ТГФ (15 мл) додавали сполуку BY (474 мн, 1,47 ммоль). До отриманої суміші додавали карбонат калію та перемішували реакційну суміш в атмосфері N_2 на льодяній бані. По краплях додавали розчин етил-бромацетату в безводному ТГФ. До отриманої суміші додавали безводний CH_2Cl_2 (5 мл), перемішували суміш впродовж 48 годин. Розбавляли реакційну суміш EtOAc та промивали насиченим розчином NaHCO_3 (водн.) (2x), потім насиченим розчином NaCl (водн.). Органічний екстракт сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Очищали продукт за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням сполуки BZ (180 мг, 0,52 ммоль). ^1H ЯМР: (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,12 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,29 (t, J=7,2 Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$: 349,2 (M+H $^+$); експериментальна: 348,9 (M+H $^+$)

Схема 47: Приклад 51



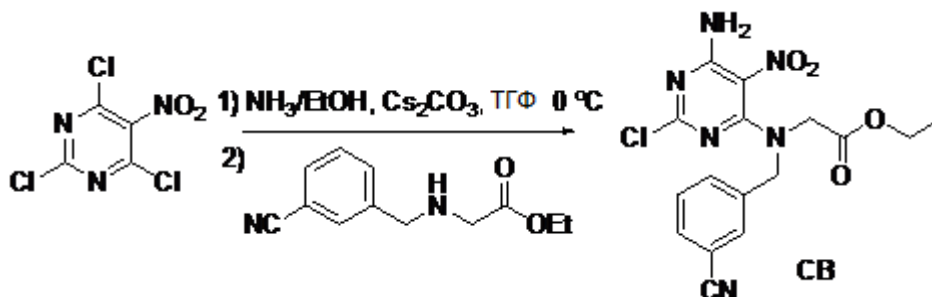
Спосіб XL: Приклад 51. Сполуку СА розчиняли в HOAc (6 мл). До отриманого розчину додавали порошок заліза та реакційну суміш перемішували при 60 °С впродовж 3 годин. Суміш фільтрували та промивали HOAc. Суміш концентрували при зниженому тиску. Очищали Вос- захищений лактам за допомогою хроматографії на силікагелі (0-5 % MeOH в CH₂Cl₂). Потім речовину розчиняли в MeOH, до отриманого розчину додавали 4Н розчин HCl в діоксані. Перемішували суміш впродовж 30-60 хвилин, концентрували при зниженому тиску, потім очищали на колонці Phenomenex Gemini 5u C₁₈ для препаративної ВЕРХ та елюювали з лінійним градієнтом 5-100 % ацетонітрилом, що містить 0,1 % ТФО з одержанням сполуки згідно з Прикладом 51 (109 мг, 0,28 ммоль). ¹H ЯМР: (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,30-7,22 (m, 3H), 4,88 (s, 2H), 4,45 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,51 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,96 (t, J=7,5 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₀H₂₇N₆O₂: 383,2 (M+H⁺); експериментальна: 383,0 (M+H⁺).

Схема 48: Приклад 52



Спосіб XLI: Приклад 52. Приклад 51 (20 мг, 0,0417 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (1 мл). До отриманого розчину додавали йодетан (3,7 мкл, 0,0459 ммоль) та DIPEA (16 мкл, 0,0917 ммоль). Перемішували суміш впродовж 14 годин. Очищали продукт за допомогою колонки Phenomenex Gemini 5u C₁₈ для препаративної ВЕРХ та елюювали з лінійним градієнтом 5-100 % ацетонітрилом, що містить 0,1 % ТФО з одержанням сполуки згідно з Прикладом 52 (6,4 мг, 0,0156 ммоль). ¹H ЯМР: (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,32-7,25 (m, 3H), 4,65 (m, 1H), 4,46 (t, J=6,9 Гц, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,39-3,19 (m, 8H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (m, 5H), 0,97 (t, J=7,5 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₂H₃₁N₆O₂: 411,2 (M+H⁺); експериментальна: 411,1 (M+H⁺).

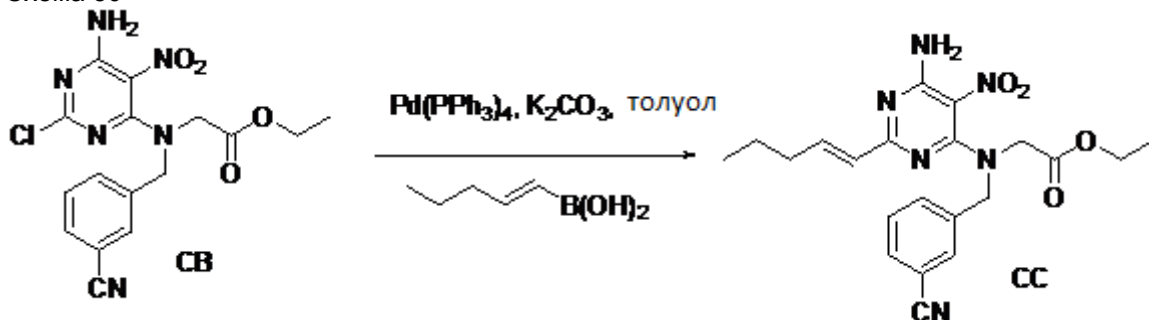
Схема 49



Спосіб XLII: Сполука СВ. До розчину 2,4,6-трихлор-5-нітропіримідину (200 мг, 0,88 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0 °С додавали Cs₂CO₃ (286 мг, 0,88 ммоль) та по краплях розчин NH₃ в EtOH (2М, 540 мкл, 1,08 ммоль). Перемішували реакційну суміш впродовж 30 хвилин. Після вичерпування 2,4,6-трихлор-5-нітропіримідину до реакційної суміші при 0 °С додавали розчин 3-((2-етокси-2-оксоетиламіно)метил)бензонітрилу (190 мг, 0,88 ммоль) в ТГФ (2 мл). потім залишали реакційну суміш нагріватися до кімнатної температури та перемішували впродовж 2 годин. Промивали реакційну суміш насиченим розчином NaHCO₃ (водн.) та екстрагували в CH₂Cl₂ (x3). Об'єднували органічні фази, сушили Na₂SO₄, фільтрували та концентрували.

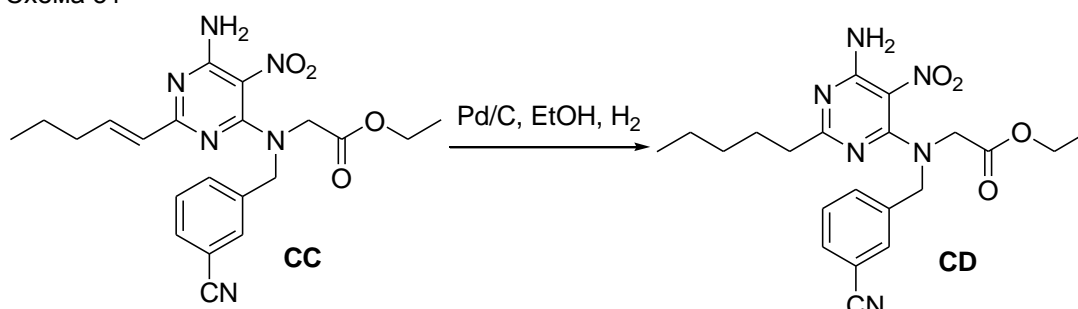
Очищали залишок на колонці з силікагелем (0-50 % EtOAc в гексані) з одержанням сполуки СВ. ^1H ЯМР: (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,65-7,43 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,23-4,19 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 1,28 (t, $J=6,9$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_6\text{O}_4$: 391,8 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 391,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Схема 50



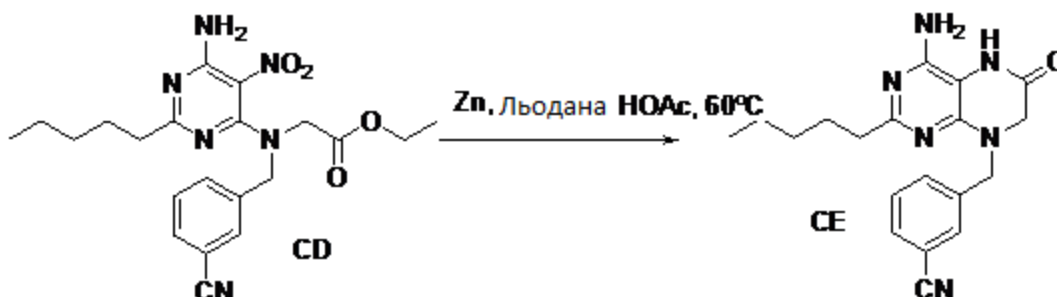
Спосіб XLIII: Сполука CC. До розчину сполуки СВ в толуолі додавали пент-1-енілборонову кислоту (420 мг, 3,04 ммоль), K_2CO_3 (350 мг, 3,07 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (353 мг, 0,30 ммоль). Реакційну суміш піддавали взаємодії при 100 °C впродовж 4 годин. Охолоджували реакційну суміш, промивали насиченим розчином NaHCO_3 (водн.) та екстрагували в CH_2Cl_2 (x3). Об'єднували органічні фази, сушили над Na_2SO_4 та фільтрували. Концентрували фільтрат та очищали на колонці з силікагелем (0-50 % EtOAc в гексані) з одержанням сполуки CC. ^1H ЯМР: (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,70-7,44 (m, 4H), 7,14-6,99 (m, 1H), 6,18 (d, $J=15,3$ Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,27-4,19 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,59-1,14 (m, 2H), 1,28 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,98-0,91 (m, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_4$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 425,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 51



Спосіб XLIV: Сполука CD. До розчину сполуки CC (200 мг, 0,47 ммоль) в EtOH (5 мл) додавали Pd/C (100 мг). Продували реакційну посудину H_2 , потім перемішували в атмосфері H_2 впродовж 20 хвилин. Потім додатково додавали Pd/C (30 мг) та додатково перемішували впродовж 10 хвилин. Фільтрували реакційну суміш через Celite та концентрували з одержанням сполуки CD, яку застосовували без очищення. РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_4$: 427,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 427,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

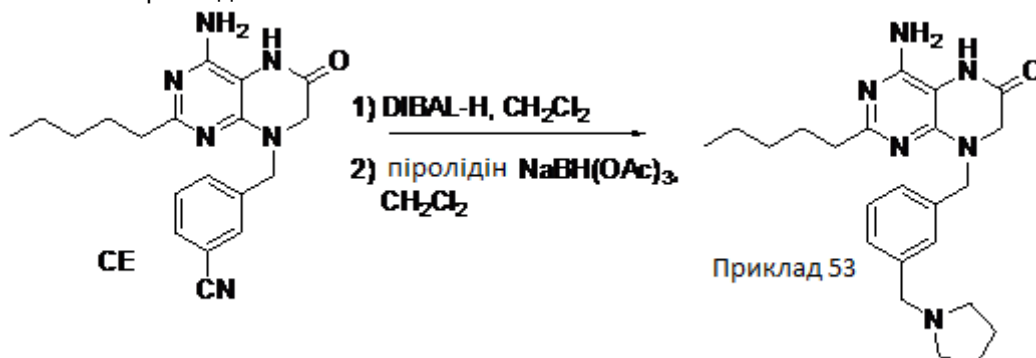
Схема 52



Спосіб XLV: Сполука CE. До розчину сполуки CD (120 мг, 0,28 ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (3 мл) додавали порошок цинку (370 мг, 5,7 ммоль). Перемішували реакційну суміш при 60 °C впродовж 3 годин. Видаляли розчинник досуха при зниженому тиску. Промивали залишок насиченим розчином NaHCO_3 (водн.) та екстрагували в CH_2Cl_2 (x3). Об'єднували органічні фази, сушили Na_2SO_4 та фільтрували. Концентрували фільтрат та очищали на колонці з силікагелем (0-100 % EtOAc в гексані) з одержанням сполуки CE. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,80-7,52 (m,

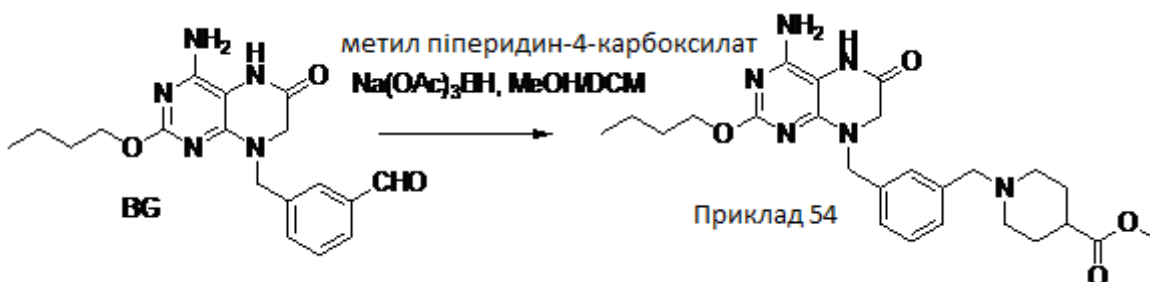
4H), 4,79 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 1,69-1,29 (m, 6H), 0,90-0,86 (m, 3H). PXMC-IEP⁺: розрахована для C₁₉H₂₃N₆O: 351,4 (M+H⁺); експериментальна: 351,2 (M+H⁺).

Схема 53: Приклад 53



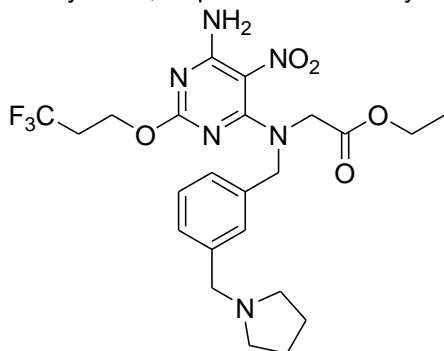
Спосіб XLVI: Приклад 53. До розчину сполуки CE (50 мг, 0,14 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) при 0 °C по краплях додавали DIBAL-H (1М розчин в толуолі, 710 мкл, 0,71 ммоль). Перемішували реакційну суміш при 0 °C впродовж 15 хвилин. Гасили реакційну суміш водою. Екстрагували суміш в CH₂Cl₂ (x3). Об'єднували органічні фази, сушили Na₂SO₄ та фільтрували. Фільтрат концентрували. Розчиняли залишок в суміші CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 2 мл), до отриманого розчину при 0 °C додавали піролідін (60 мкл, 0,72 ммоль), триацетоксиборгідрид натрію (75 мг, 0,35 ммоль). Перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 1 години. Гасили реакційну суміш за допомогою додавання крапель 1Н розчину HCl, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (5-100 % ацетонітрил в H₂O) з одержанням сполуки згідно з Прикладом 53. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄): δ 7,49-7,47 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,72 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,20-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,36-1,34 (m, 4H), 0,90 (t, J=6,6 Гц, 3H). PXMC-IEP⁺: розрахована для C₂₃H₃₃N₆O: 409,5 (M+H⁺); експериментальна: 409,1 (M+H⁺).

Схема 54: Приклад 54



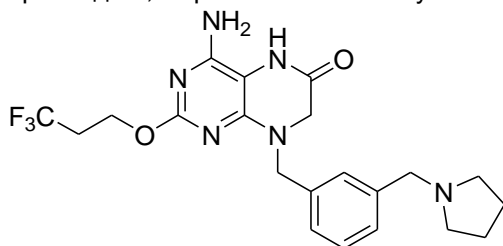
Спосіб XLVII: Приклад 54. До розчину альдегіду BG (20 мг, 0,056 ммоль) в MeOH/CH₂Cl₂ (1:1, 3 мл) додавали метил піперидин-4-карбоксилат (40 мг, 0,28 ммоль) та триацетоксиборгідрид натрію (30 мг, 0,14 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 днів. Гасили реакційну суміш за допомогою додавання крапель 1Н HCl, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (5-100 % ацетонітрил в H₂O) з одержанням сполуки згідно з Прикладом 54. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,53-7,48 (m, 4H), 4,92 (s, 2H), 4,39-4,33 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,70-2,66 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,8 Гц, 3H). PXMC-IEP⁺: розрахована для C₂₅H₃₅N₆O₄: 483,6 (M+H⁺); експериментальна: 483,3 (M+H⁺).

Сполука CF, Отримана із застосуванням способу XI:



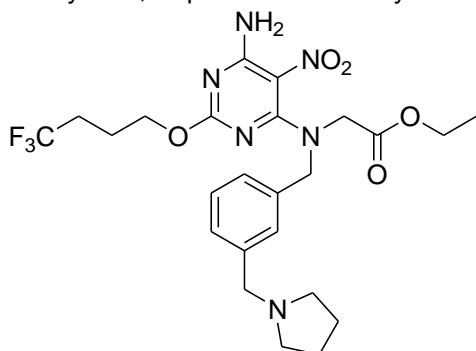
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,52-7,36 (m, 4H), 4,78 (s, 1H), 4,39 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,17 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,60 (qt, J_{FH}=8,5 Гц, J_{HH}=6,3 Гц, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,25 (t, J=7,0 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD, 282 МГц): δ -66,8 (t, J_{FH}=8,5 Гц, 3F). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₀F₃N₆O₅: 527,2 (M+H⁺); експериментальна: 527,2 (M+H⁺).

Приклад 55, Отриманий із застосуванням способу XII:



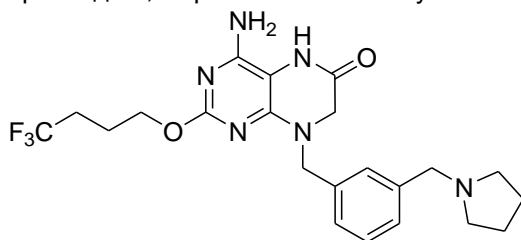
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,40-7,20 (m, 4H), 4,77 (s, 1H), 4,40 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,50 (m, 4H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,78 (m, 4H) [вільна основа]. ¹⁹F ЯМР (CD₃OD, 282 МГц): δ -66,8 (m, 3F). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₁H₂₆F₃N₆O₂: 451,2 (M+H⁺); експериментальна: 451,2 (M+H⁺).

Сполука VI, Отримана із застосуванням способу XI:



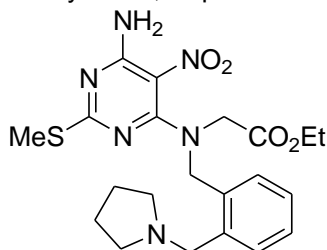
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,40-7,25 (m, 4H), 4,76 (s, 1H), 4,26 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,17 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,63 (m, 4H), 2,28 (qt, J_{FH}=11,4 Гц, J_{HH}=6,3 Гц, 2H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,25 (t, J=7,0 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD, 282 МГц): δ -68,5 (t, J_{FH}=11,4 Гц, 3F). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₂F₃N₆O₅: 541,2 (M+H⁺); експериментальна: 541,2 (M+H⁺).

Приклад 56, Отриманий із застосуванням способу XII:



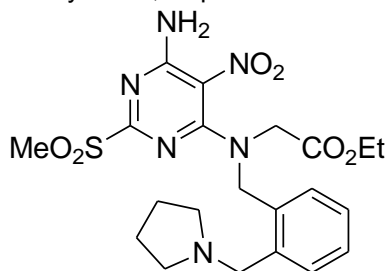
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,40-7,20 (m, 4H), 4,79 (s, 1H), 4,27 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,69 (m, 4H), 2,34-2,18 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,85 (m, 4H) [вільна основа]. ¹⁹F ЯМР (CD₃OD, 282 МГц): δ -68,5 (m, 3F). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₁H₂₈F₃N₆O₂: 465,2 (M+H⁺); експериментальна: 465,2 (M+H⁺).

Сполука CG, Отримана із застосуванням способу XV, стадій 1 та 2:



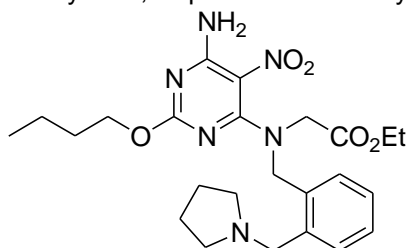
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,25-7,37 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,12 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), 1,20 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₁H₂₉N₆O₄S: 461,6 (M+H⁺); експериментальна: 461,2 (M+H).

Сполука CH, Отримана із застосуванням способу VIII:



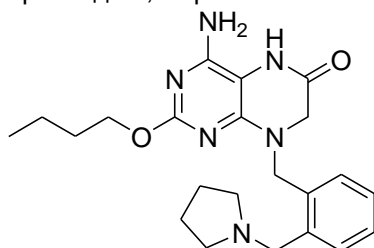
Етил-N_α-[4-аміно-2-метансульфоніл-5-нітропіримідин-6-іл],N_α-[2'-(піролідин-1"-ілметил)бензил]гліцинат: РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₁H₂₉N₆O₆S: 493,6 (M+H⁺); експериментальна: 493,2 (M+H).

Сполука CI, Отримана із застосуванням способу X:



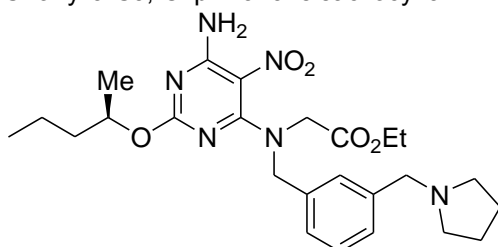
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,26-7,34 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,07-4,23 (m, 6H), 3,53 (s, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,22 (t, J=7 Гц, 3H), 0,94 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₅N₆O₅: 487,6 (M+H⁺); експериментальна: 487,2 (M+H⁺).

Приклад 57, Отриманий із застосуванням способу XII:



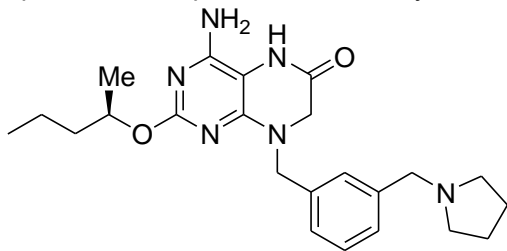
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,37-7,67 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,39 (t, J=7 Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,90 (t, J=7 Гц) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₂H₃₁N₆O₂: 411,5 (M+H⁺); експериментальна: 411,2 (M+H⁺).

Сполука CJ, Отримана із застосуванням способу XI:



^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,26-7,37 (m, 4H), 4,99 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, $J=7$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,6 (M+H $^+$); експериментальна: 501,2 (M+H $^+$).

Приклад 58, Отриманий із застосуванням способу XII:

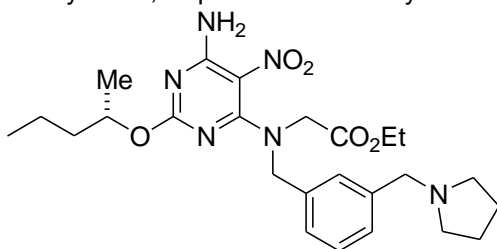


5

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,64 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 5,16 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,32 (m, 5H), 0,87 (t, $J=7$ Гц, 3H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 (M+H $^+$); експериментальна: 425,2 (M+H $^+$).

10

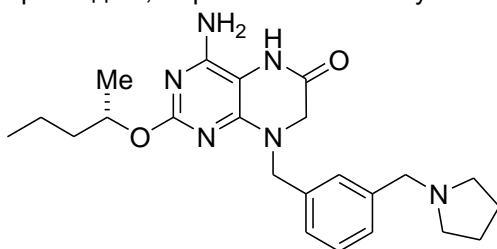
Сполука СК, Отримана із застосуванням способу XI:



^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,26-7,37 (m, 4H), 4,99 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, $J=7$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,6 (M+H $^+$); експериментальна: 501,2 (M+H $^+$).

15

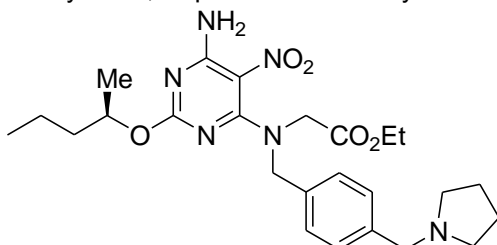
Приклад 59, Отриманий із застосуванням способу XII:



^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,64 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 5,16 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,32 (m, 5H), 0,87 (t, $J=7$ Гц, 3H) - [сіль HCl]. РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 (M+H $^+$); експериментальна: 425,2 (M+H $^+$).

20

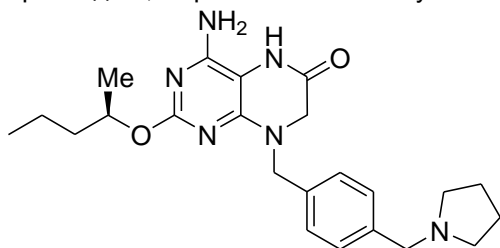
Сполука CL, Отримана із застосуванням способу XI:



^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,31 (m, 4H), 5,00 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,19 (q, $J=7$ Гц, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, $J=7$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,6 (M+H $^+$); експериментальна: 501,2 (M+H $^+$).

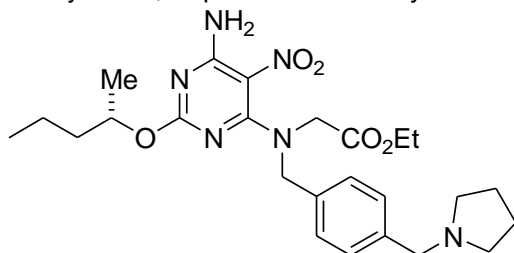
25

Приклад 60, Отриманий із застосуванням способу XII:



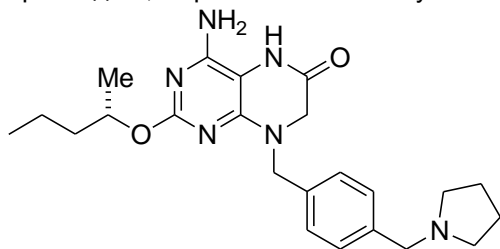
5 ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,47-7,58 (m, 4H), 5,12 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,36 (m, 5H), 0,87 (t, $J=7$ Гц, 3H) - [сіть HCl]. РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Сполука CM, Отримана із застосуванням способу XI:



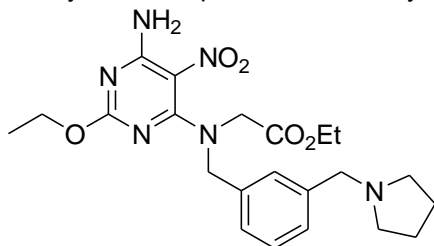
10 ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,31 (m, 4H), 5,00 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,19 (q, $J=7$ Гц, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, $J=7$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 501,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 61, Отриманий із застосуванням способу XII:



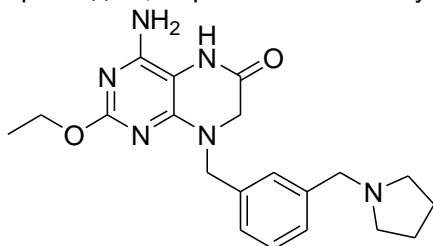
15 ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,47-7,58 (m, 4H), 5,12 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,36 (m, 5H), 0,87 (t, $J=7$ Гц, 3H) - [сіть HCl]. РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Сполука CN, Отримана із застосуванням способу X:

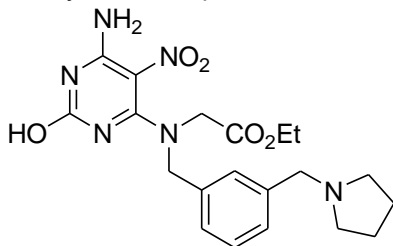


20 ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,22-7,32 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,14-4,29 (m, 6H), 3,63 (s, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,28 (m, 6H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_5$: 459,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 459,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

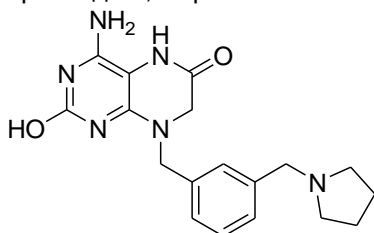
Приклад 62, Отриманий із застосуванням способу XII:



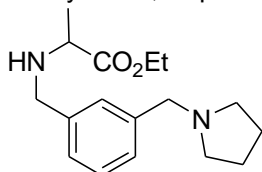
- ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,68 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,48 (q, J=7 Гц, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,37 (t, J=7 Гц, 3H).
 5 РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₀H₂₇N₆O₂: 383,5 (M+H⁺); експериментальна: 383,1 (M+H⁺).
 Сполука CM, Отримана із застосуванням способу X:



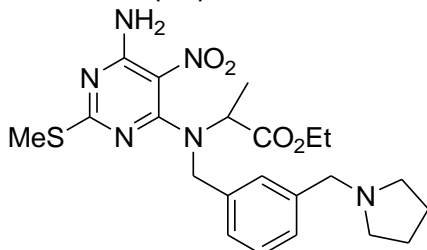
- ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,42-7,56 (m, 4H), 4,81 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,21 (q, J=7 Гц, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,25 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₀H₂₇N₆O₅: 431,5 (M+H⁺); експериментальна: 431,2 (M+H⁺).
 10 Приклад 63, Отриманий із застосуванням способу XII:



- ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,64 (s, 1H), 7,45-7,53 (m, 3H), 4,85 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,01 (m, 2H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₈H₂₃N₆O₂: 355,4 (M+H⁺); експериментальна: 355,1 (M+H⁺).
 15 Сполука CN, Отримана із застосуванням способу IV та способу VII, стадій 1 та 2:

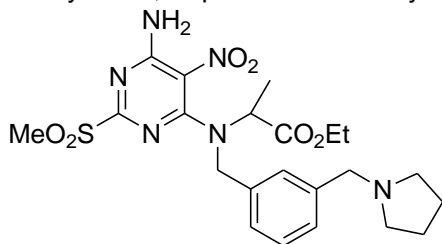


РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₂H₂₇N₂O₂: 291,4 (M+H⁺); експериментальна: 291,2 (M+H).



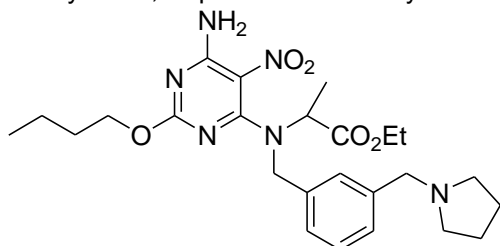
- ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,27 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 4,78 (d, J=16 Гц, 1H), 4,63 (q, J=7 Гц, 1H), 4,55 (d, J=16 Гц, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,76 (m, 4H), 1,63 (d, J=7 Гц, 3H), 1,25 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₂H₃₁N₆O₄S: 475,6 (M+H⁺); експериментальна: 475,2 (M+H).

Сполука CO, Отримана із застосуванням способу VIII:



РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₂H₃₁N₆O₆S: 507,6 (M+H⁺); експериментальна: 507,2 (M+H).

Сполука CP, Отримана із застосуванням способу X:

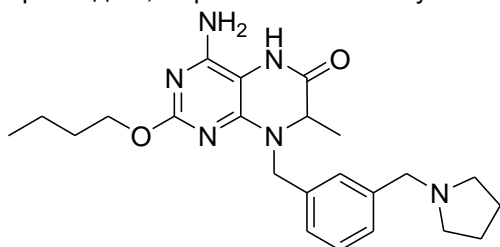


5

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,30 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 4,80 (d, J=16 Гц, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,12-4,25 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 1,76 (m, 4H), 1,62 (m, 5H), 1,44 (m, 2H), 1,24 (t, J=7 Гц, 3H), 0,96 (t, J=7 Гц). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₅H₃₇N₆O₅: 501,6 (M+H⁺); експериментальна: 501,2 (M+H).

10

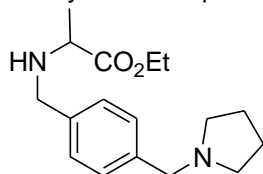
Приклад 64, Отриманий із застосуванням способу XII:



¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,66 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 5,34 (d, J=16 Гц, 1H), 4,64 (d, J=16 Гц, 1H), 4,40 (m, 4H), 4,22 (q, J=7 Гц, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,44 (m, 5H), 0,93 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,5 (M+H⁺); експериментальна: 425,2 (M+H).

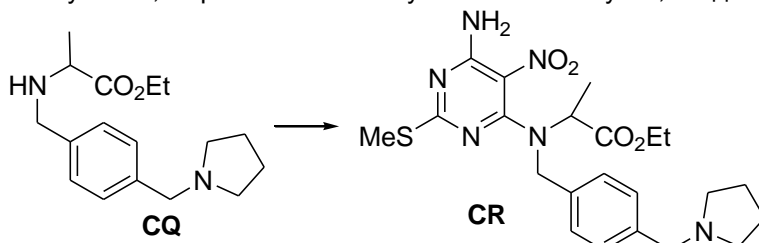
15

Сполука CQ: Отримана із застосуванням способу IV:



РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₂H₂₇N₂O₂: 291,4 (M+H⁺); експериментальна: 291,1 (M+H).

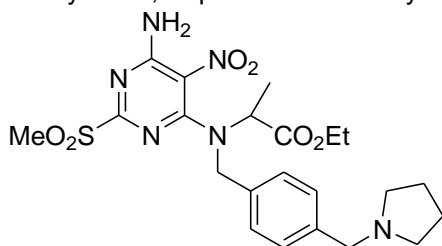
Сполука CR, Отримана із застосуванням способу VII, стадій 1 та 2:



20

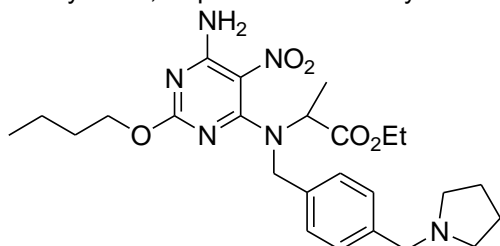
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,21-7,30 (m, 4H), 4,76 (d, J=16 Гц, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,62 (d, J=7 Гц, 3H), 1,25 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₂H₃₁N₆O₄S: 475,6 (M+H⁺); експериментальна: 475,2 (M+H).

Сполука CS, Отримана із застосуванням способу VIII:



РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₂H₃₁N₆O₆S: 507,6 (M+H⁺); експериментальна: 507,2 (M+H).

Сполука СТ, Отримана із застосуванням способу X:

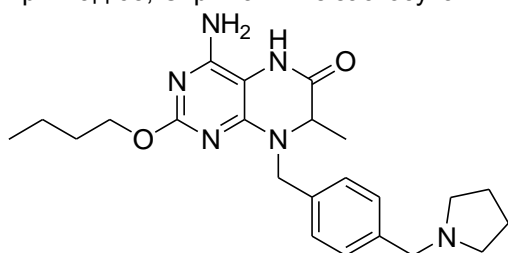


5

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,23-7,31 (m, 4H), 4,78 (d, J=16 Гц, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,11-4,22 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,62 (m, 5H), 1,43 (m, 2H), 1,25 (t, J=7 Гц, 3H), 0,95 (t, J=7 Гц). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₅H₃₇N₆O₅: 501,6 (M+H⁺); експериментальна: 501,2 (M+H).

10

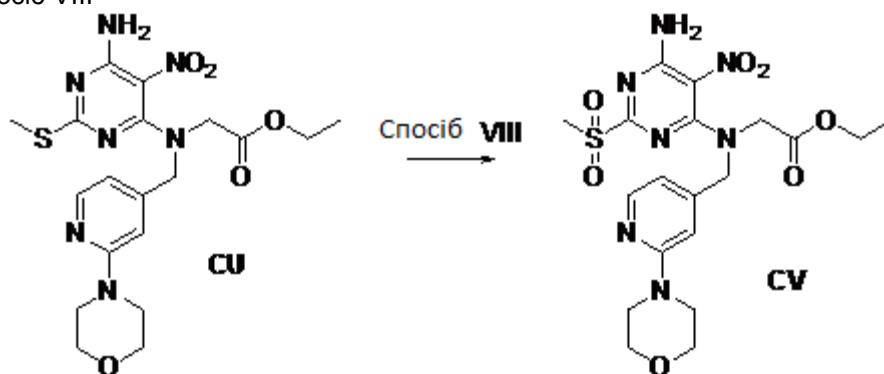
Приклад 65, Отриманий із застосуванням способу XII:

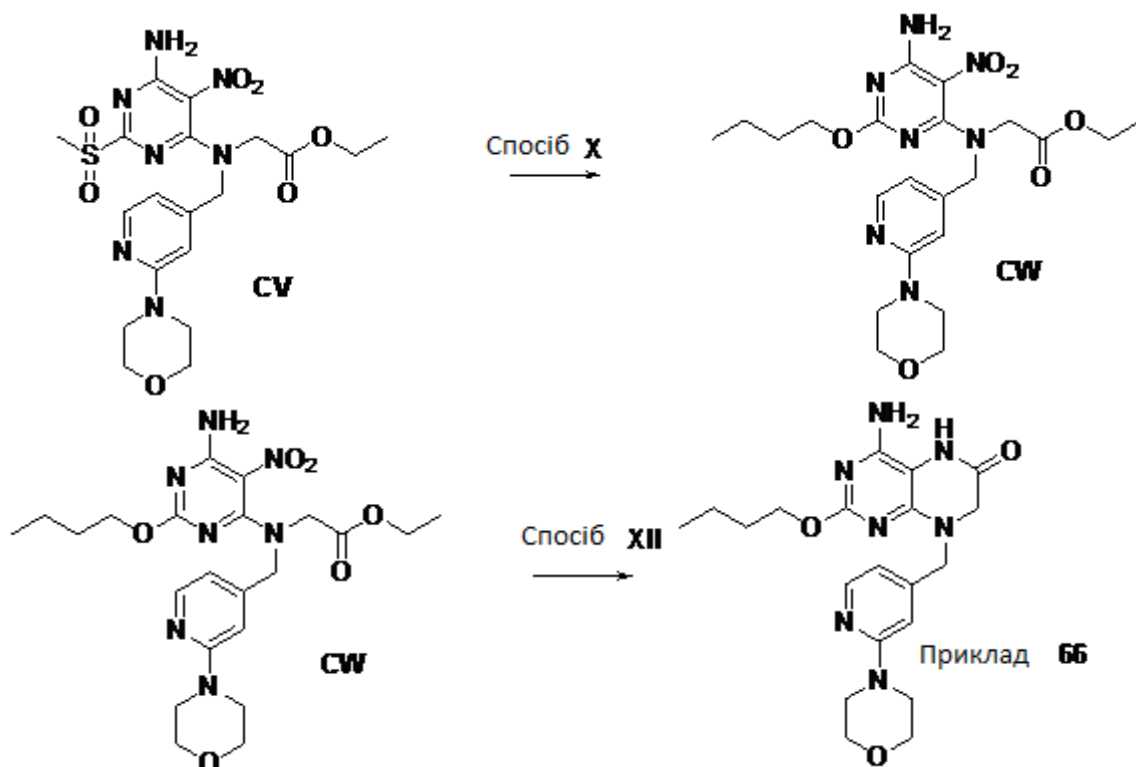


¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,61 (d, J=8 Гц, 2H), 7,49 (d, J=8 Гц, 2H), 5,32 (d, J=16 Гц, 1H), 4,65 (d, J=16 Гц, 1H), 4,40 (m, 4H), 4,22 (q, J=7 Гц, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 5H), 0,94 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,5 (M+H⁺); експериментальна: 425,2 (M+H).

15

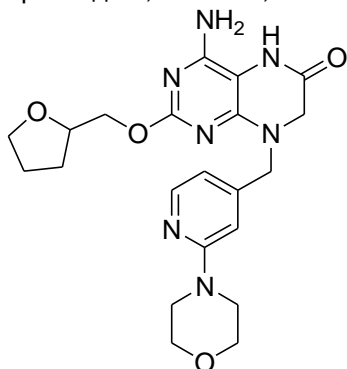
Схема 55: Приклад 66, спосіб VIII, потім спосіб X, потім спосіб XII
Спосіб VIII





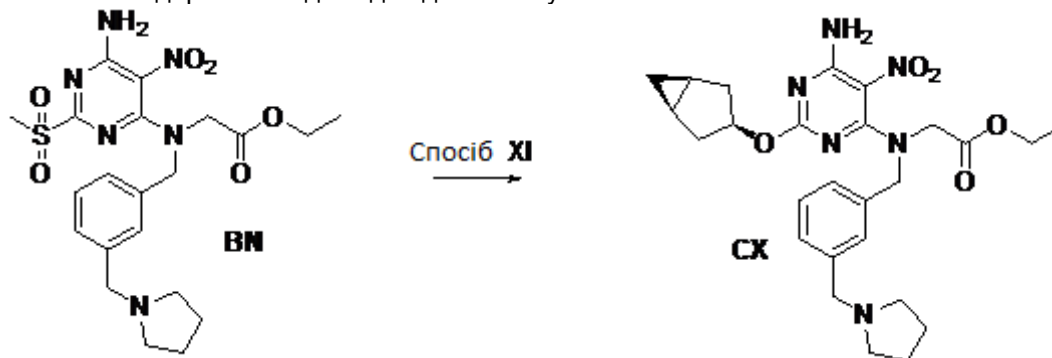
Сполука CU, яку отримували зі сполуки BU із застосуванням способу, аналогічного способу одержання сполуки D, перетворювали у сполуку CV із застосуванням способу VIII, потім приєднували бутоксигрупу із застосуванням способу X з одержанням сполуки CW. Зрештою, кінцевий продукт, сполуку згідно з Прикладом 66, отримували відповідно до способу XII. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 9,70 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,58 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,22 (s, шир., 2H), 4,56 (s, 2H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,67-3,66 (m, 4H), 3,41-3,37 (m, 4H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,35-1,17 (m, 2H), 0,88-0,83 (m, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₀H₂₈N₇O₃: 413,47 (M+H⁺); експериментальна: 414,1 (M+H⁺).

Приклад 67, спосіб X, потім спосіб XII



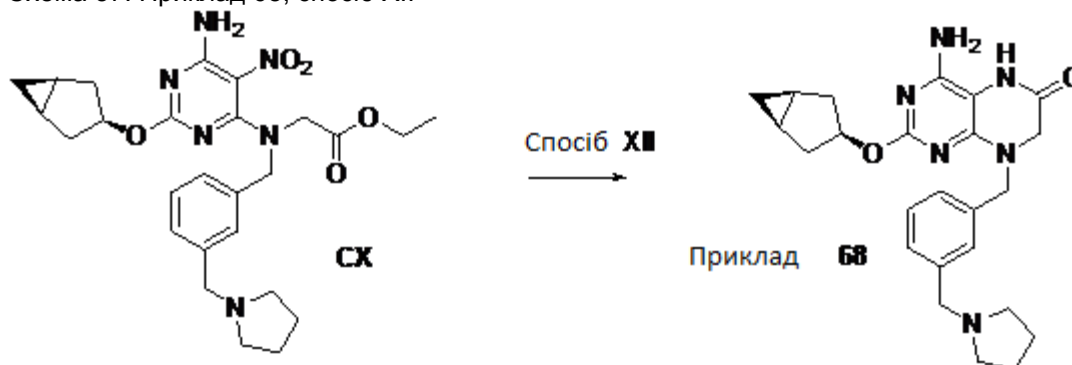
Зазначену сполуку отримували з відповідного сульфону/сульфоксиду відповідно до способу X із застосуванням тетрагідрофурфурулу як спирту. Потім для одержання кінцевого продукту застосовували спосіб XII. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 9,71 (s, шир., 1H), 8,05 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,54 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6,23 (s, шир., 2H), 4,56 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,71-3,58 (m, 7H), 3,46-3,39 (m, 4H), 1,93-1,75 (m, 4H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₁H₂₈N₇O₄: 441,48 (M+H⁺); експериментальна: 442,1 (M+H⁺).

Схема 56: Одержання відповідно до способу XI



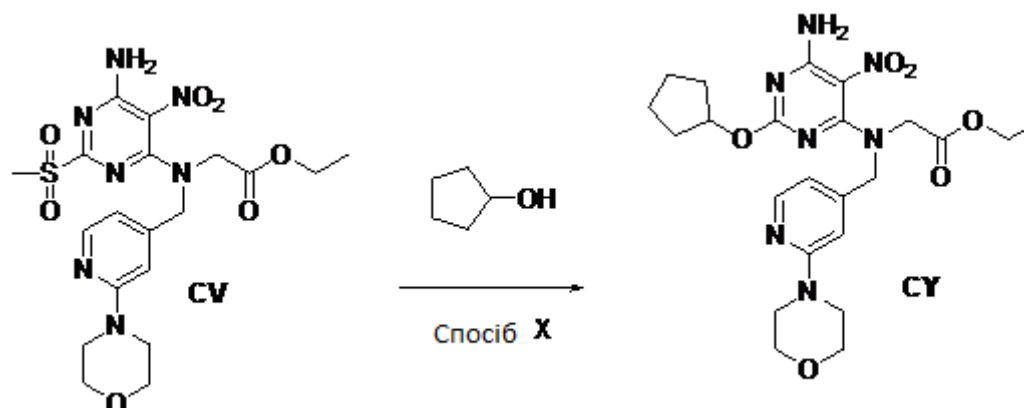
Отримували сполуку CX відповідно до способу XI із застосуванням відповідного сульфону BN (125 мг) та (1S, 3R, 5R)-біцикло[3.1.0]гексан-3-олу (440 мг) з 2,5 мл ДМФ як співрозчиннику та 4 крапель ТФО при 102 °С впродовж 2 годин. Гасили суміш водою, розбавляли EtOAc, доводили значення pH до 8 із застосуванням твердого K₂CO₃. Розділяли суміш в EtOAc, сушили органічний шар Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі із застосуванням CH₂Cl₂ та MeOH/CH₂Cl₂ як елюенту приводила до одержання 23 мг цільової сполуки CX. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₆H₃₅N₆O₅: 510,59 (M+H⁺); експериментальна: 511,1 (M+H⁺).

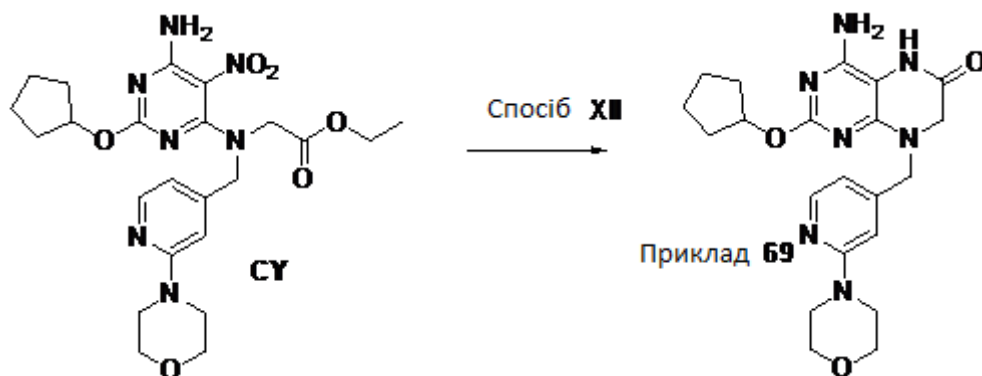
Схема 57: Приклад 68, спосіб XII



Неочищену речовину CX, отриману раніше, піддавали представленим далі операціям: Спосіб XII в MeOH та перемішуванню впродовж 3 годин до вичерпування вихідних речовин, визначеного за допомогою ВЕРХ/РХМС. Суміш розбавляли CH₂Cl₂, фільтрували через невелику колонку з Celite, промивали Celite надлишком суміші метанол: CH₂Cl₂ (50-50) та концентрували фільтрат. Залишок перерозчиняли в ацетонітрилі, фільтрували через фільтр з порами 0,2 мікрони для видалення залишкового Celite. Додавали воду, суміш заморозували та ліофілізували. Отримували 4,7 мг сполуки згідно з Прикладом 68. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 11,37 (s, шир., 1H), 10,23-10,17 (m, 1H), 7,54-7,39 (m, 4H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,29-4,28 (m, 2H), 4,05 (m, 3H), 3,28 (s, шир., 2H), 2,98 (s, шир., 2H), 2,14-1,46 (m, 9H), 1,38-1,16 (m, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₁N₆O₂: 434,53 (M+H⁺); експериментальна: 435,1 (M+H⁺).

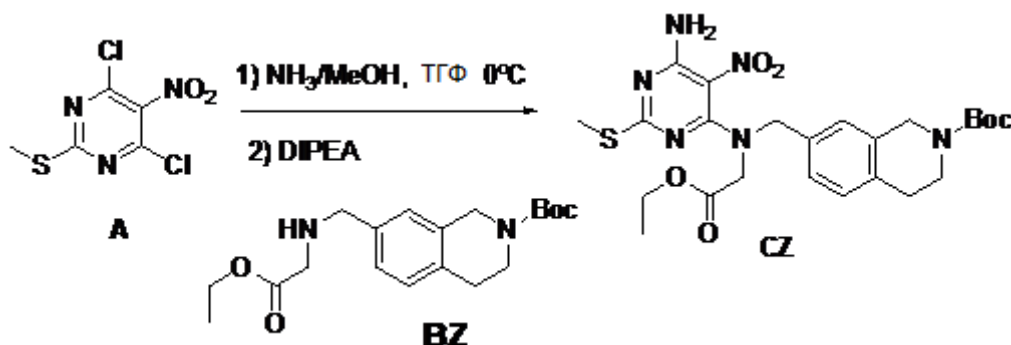
Схема 58: Приклад 69, спосіб X, потім спосіб XII





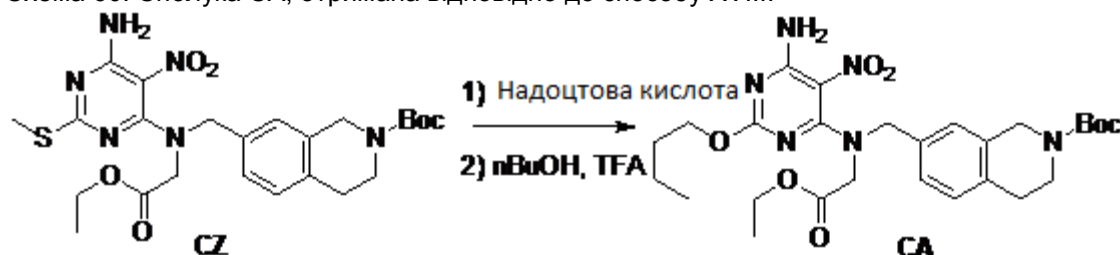
Застосовуючи як вихідну речовину сполуку CV, реалізовували спосіб X для включення функціональної групи цикlopентокси в піримідинове кільце з одержанням сполуки CY. Зазначену проміжну сполуку потім застосовували відповідно до способу XII з одержанням сполуки згідно з Прикладом 69. ^1H ЯМР: (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 9,70 (s, шир., 1H), 8,04 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,19 (s, шир., 2H), 5,08 (s, шир., 2H), 4,55 (s, шир., 2H), 3,85 (s, шир., 1H), 3,66 (s, шир., 4H), 3,38 (s, шир., 4H), 1,78-1,22 (m, шир., 8H). PXMC-IEP $^+$: розрахована для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_3$: 425,48 (M+H $^+$); експериментальна: 426,1 (M+H $^+$).

Схема 59: Одержання відповідно до способу XVII:



Сполуку A (224 мг, 0,844 ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (10 мл), перемішували суміш в атмосфері N_2 (газ.) на льодяній бані. По краплях впродовж 3 хвилин додавали 7Н розчин NH_3 в MeOH (131 мкл, 0,92 ммоль) в ТГФ (1 мл). Перемішували реакційну суміш впродовж 30 хвилин, після чого додатково додавали 7Н розчин NH_3 в MeOH (40 мкл, 0,36 ммоль) та додатково перемішували суміш впродовж 30 хвилин. До реакційної суміші додавали розчин сполуки BZ (267 мг, 0,767 ммоль) в безводному ТГФ (2 мл), потім DIPEA (267 мкл, 1,53 ммоль). Потім перемішували реакційну суміш впродовж 2 годин при кімнатній температурі, розбавляли реакційну суміш EtOAc та промивали насиченим розчином NaHCO_3 (водн.) (2x), потім насиченим розчином NaCl (водн.). Органічний екстракт сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-30 % EtOAc в гексані) приводило до одержання сполуки CZ (353 мг, 0,663 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,11-7,04 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,27 (t, J=7,2 Гц, 3H).

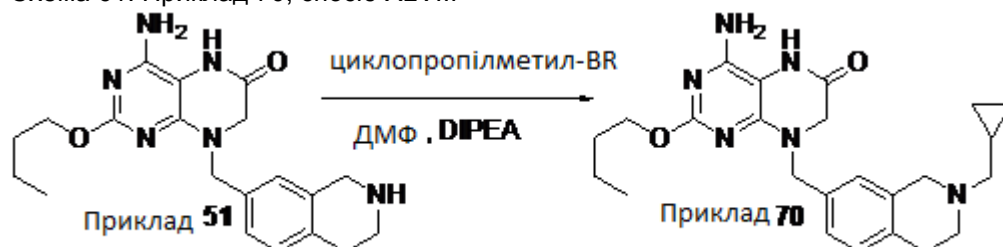
Схема 60: Сполука CA, отримана відповідно до способу XVIII:



Сполуку CZ (353 мг, 0,663 ммоль) розчиняли в безводному ацетонітрилі (13 мл) та перемішували в атмосфері N_2 (газ.) на льодяній бані. Додавали 32 % розчин надоцтової кислоти (700 мкл, 3,22 ммоль) та перемішували суміш впродовж 4-5 годин. До отриманої суміші

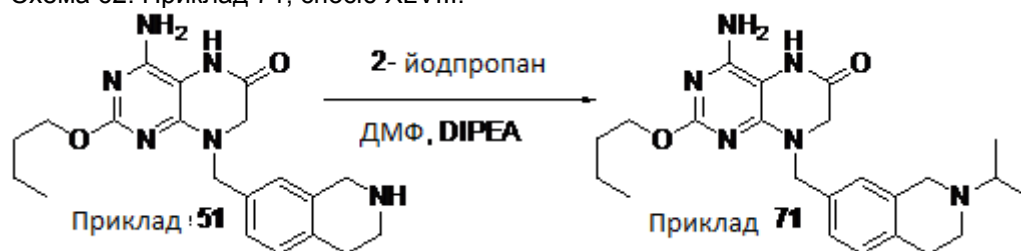
додавали насичений розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (водн.) та EtOAc та перемішували суміш впродовж 5 хвилин. Потім промивали органічний екстракт розчином NaHCO_3 (водн.), потім насиченим розчином NaCl (водн.), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Проміжну речовину додавали в n-BuOH (10 мл) та ТФО (204 мкл, 2,65 ммоль), потім перемішували при 100 °С впродовж 7 годин. Концентрували суміш при зниженому тиску з одержанням сполуки СА, яку застосовували без очищення.

Схема 61: Приклад 70, спосіб XLVIII



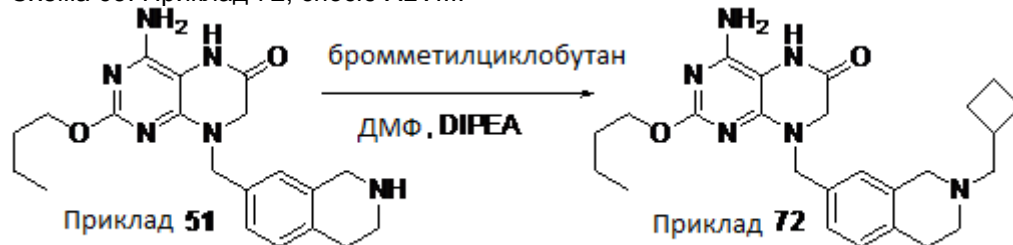
Сполуку згідно з Прикладом 51 (20 мг, 0,0417 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (1 мл). До отриманого розчину додавали бромметилциклопропан (4,5 мкл, 0,0459 ммоль) та DIPEA (16 мкл, 0,0917 ммоль) та перемішували суміш впродовж 14 годин. Очищення на колонці Phenomenex Gemini 5u C_{18} для препаративної ВЕРХ з елюванням з лінійним градієнтом 5-100 % ацетонітрилом, що містить 0,1 % ТФО, приводило до одержання сполуки згідно з Прикладом 70 (8,2 мг, 0,0188 ммоль). ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,32-7,26 (m, 3H), 4,73 (m, 1H), 4,42 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,43-3,19 (m, 8H), 1,77 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,26 (m, 1H), 0,96 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,83 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,52 (d, $J=4,5$ Гц, 2H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 437,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 437,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 62: Приклад 71, спосіб XLVIII:



Сполуку згідно з Прикладом 51 (20 мг, 0,0417 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (1 мл). До отриманого розчину додавали 2-йодпропан (4,6 мкл, 0,0459 ммоль) та DIPEA (16 мкл, 0,0917 ммоль) та перемішували суміш впродовж 14 годин. Очищення на колонці Phenomenex Gemini 5u C_{18} для препаративної ВЕРХ з елюванням з лінійним градієнтом 5-100 % ацетонітрилом, що містить 0,1 % ТФО, приводило до одержання сполуки згідно з Прикладом 71 (5,5 мг, 0,0130 ммоль). ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,30-7,28 (m, 3H), 5,52 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,45 (m, 4H), 3,78 (m, 2H), 3,38-3,15 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (m, 8H), 0,97 (t, $J=7,5$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

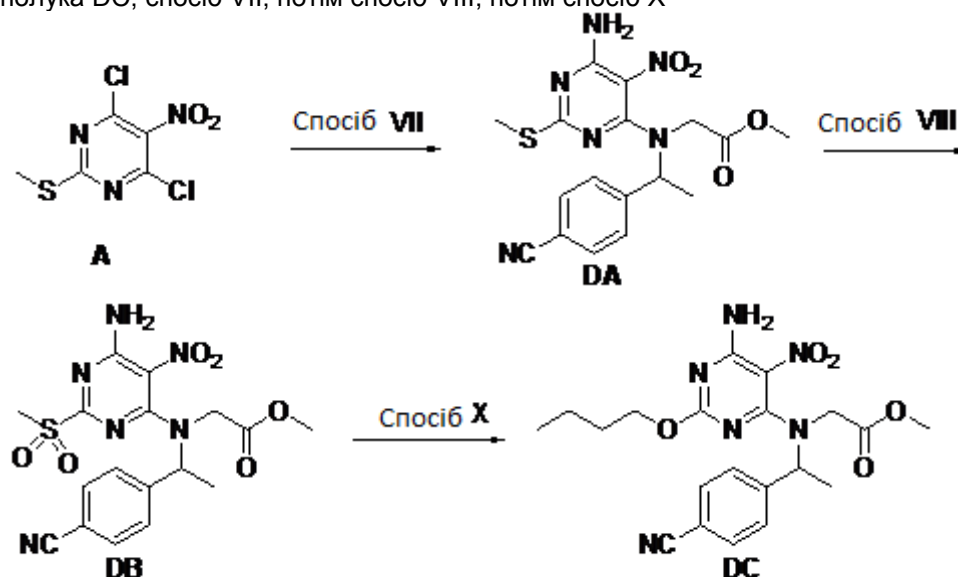
Схема 63: Приклад 72, спосіб XLVIII:



Сполуку згідно з Прикладом 51 (20 мг, 0,0417 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (1 мл). До отриманого розчину додавали бромметилциклобутан (5,2 мкл, 0,0459 ммоль) та DIPEA (16 мкл, 0,0917 ммоль), суміш перемішували впродовж 14 годин. Очищення на колонці Phenomenex Gemini 5u C_{18} для препаративної ВЕРХ з елюванням з лінійним градієнтом 5-100 % ацетонітрилом, що містить 0,1 % ТФО, приводило до одержання сполуки згідно з Прикладом 72 (8,4 мг, 0,0186 ммоль). ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,35-7,20 (m, 3H), 5,43 (m, 1H), 4,41 (m, 4H), 3,70 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 7H), 3,13 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (t, $J=7,5$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 451,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 451,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

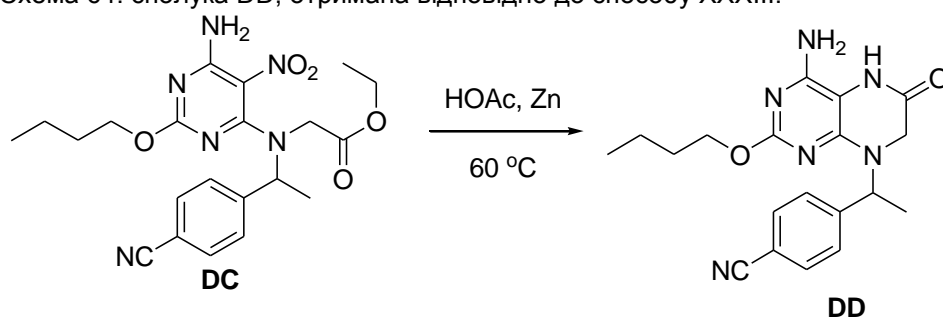
експериментальна: 451,2 (M+H⁺).

Сполука DC, спосіб VII, потім спосіб VIII, потім спосіб X



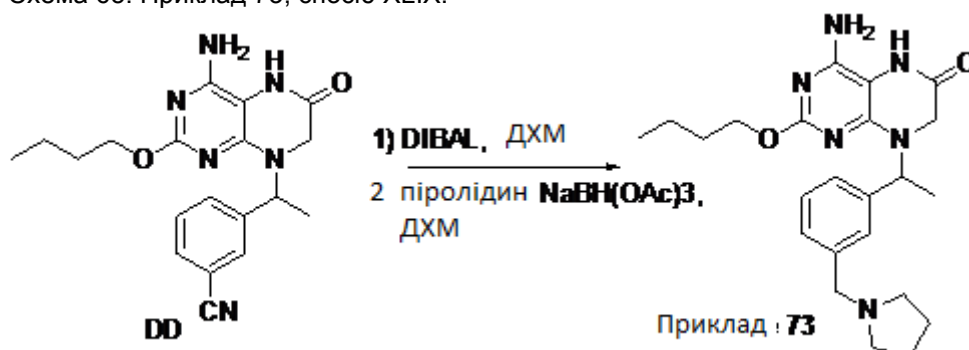
- 5 Сполука DA, отримана із застосуванням способу VII: PXMC-IEP⁺: розрахована для C₁₈H₂₀N₆O₄S: 417,4 (M+H⁺); експериментальна: 417,0 (M+H⁺). В результаті способу VIII: сполука DB: PXMC-IEP⁺: розрахована для C₁₈H₂₀N₆O₆S: 449,4 (M+H⁺); експериментальна: 448,8 (M+H⁺). В результаті реалізації способу X: сполука DC: ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,68-7,48 (m, 4H), 5,10-4,90 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 4H), 3,91 (d, J=4,8 Гц, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,29-1,19 (m, 6H), 0,95 (t, J=7,5 Гц, 3H). PXMC-IEP⁺: розрахована для C₂₁H₂₇N₆O₅: 443,5 (M+H⁺); експериментальна: 443,1 (M+H⁺).

Схема 64: сполука DD, отримана відповідно до способу XXXIII:



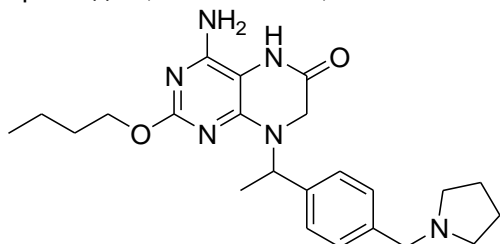
- 15 Сполуку DD отримували відповідно до способу, аналогічним способу одержання сполуки CE. PXMC-IEP⁺: розрахована для C₁₉H₂₃N₆O₂: 367,4 (M+H⁺); експериментальна: 367,1 (M+H⁺).

Схема 65: Приклад 73, спосіб XLIX:



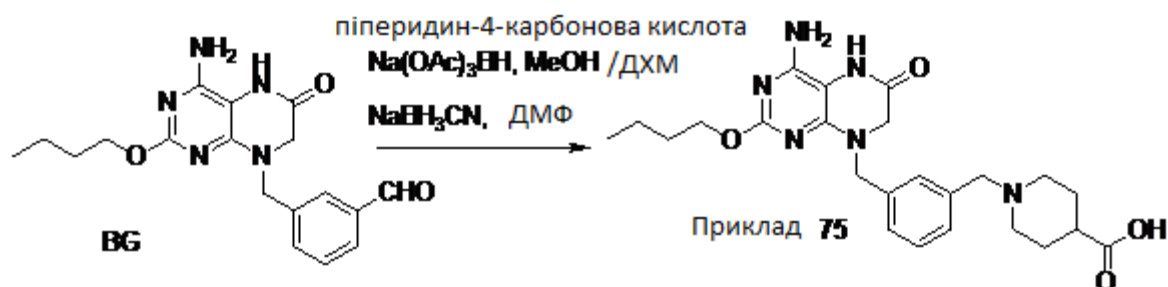
- 20 ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,60-7,50 (m, 4H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 4H), 4,13 (d, J=16,8 Гц, 1H), 3,60 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 5H), 1,52-1,42 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,5 Гц, 3H). PXMC-IEP⁺: розрахована для C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,5 (M+H⁺); експериментальна: 425,3 (M+H⁺).

Приклад 74, спосіб XXXIII, потім спосіб XLIX:



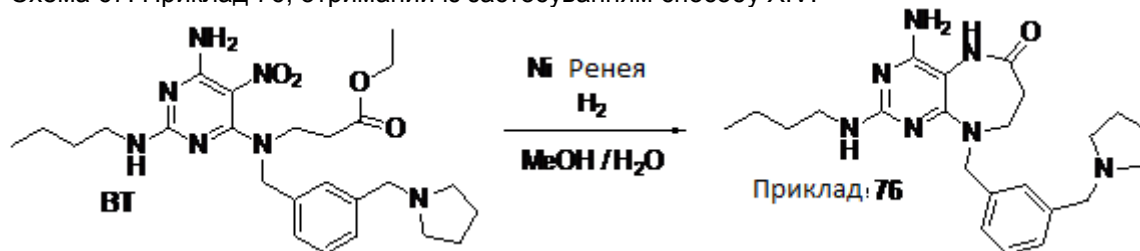
¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,58-7,48 (m, 4H), 6,22-6,18 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 4H), 4,12 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,58 (d, J=16,8 Гц, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,80-1,45 (m, 7H), 0,98 (t, J=7,5 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,5 (M+H⁺); експериментальна: 425,2 (M+H⁺).

Схема 66: Приклад 75, спосіб L:



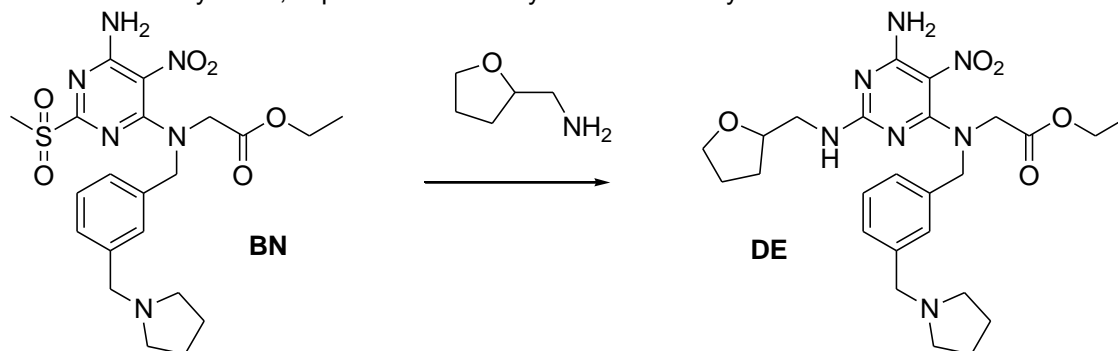
До розчину сполуки BG (20 мг, 0,056 ммоль) в MeOH/CH₂Cl₂ (1:1, 3 мл) при 0 °C додавали піперидин-4-карбонову кислоту (33 мг, 0,25 ммоль) та триацетоксиборгiдрид натрію (30 мг, 0,14 ммоль). Перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 2 днів. Потім видаляли розчинник та перерозчиняли залишок в ДМФ (2 мл). До суміші додавали ціаноборгiдрид натрію (15 мг, 0,24 ммоль). Перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 1 дня. Гасили реакційну суміш 1Н розчином HCl, розбавляли суміш MeOH, фільтрували та очищали за допомогою обернено фазової ВЕРХ (5-100 % ацетонітрилу в H₂O) з одержанням сполуки згідно з Прикладом 75. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ 7,53-7,49 (m, 4H), 4,93 (s, 2H), 4,39-4,33 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,26-2,21 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,5 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₃N₆O₄: 469,5 (M+H⁺); експериментальна: 469,2 (M+H⁺).

Схема 67: Приклад 76, отриманий із застосуванням способу XIV:



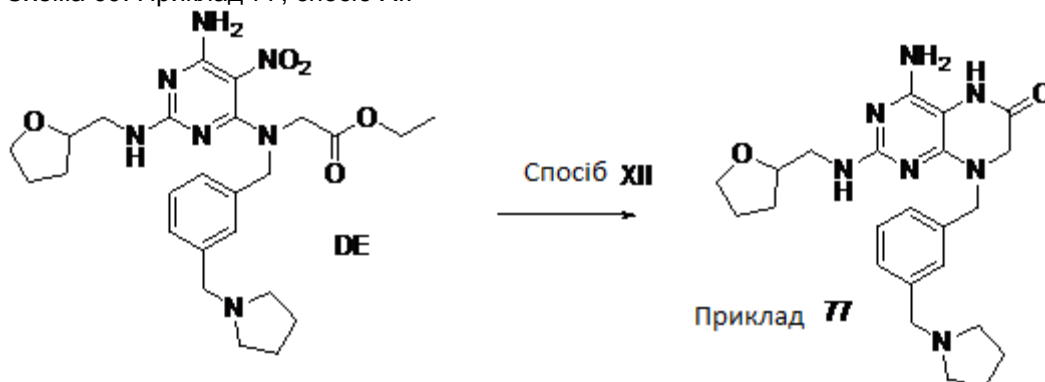
Приклад 76. В колбу, що містить розчин сполуки BT (23,0 мг) в MeOH (4,0 мл) додавали водну суспензію 50 % (мас./об.) нікелю Ренея (1 мл). Систему декілька разів продували/заповнювали H₂/створювали вакуум, потім інтенсивно перемішували в атмосфері балонного H₂ при 23 °C впродовж 4 днів. Фільтрували реакційну суміш через Celite із застосуванням суміші MeOH/CH₂Cl₂. Концентрували фільтрат з одержанням сполуки згідно з Прикладом 76 у вигляді жовтої твердої речовини (20 мг, вихід 99 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ (ppm) 7,31-7,17 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,17 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,54-2,47 (m, 4H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,38-1,18 (m, 2H), 0,83 (t, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₄N₇O: 424,3 (M+H⁺); експериментальна: 424,2 (M+H⁺).

Схема 68: сполука DE, отримана із застосуванням способу XIII



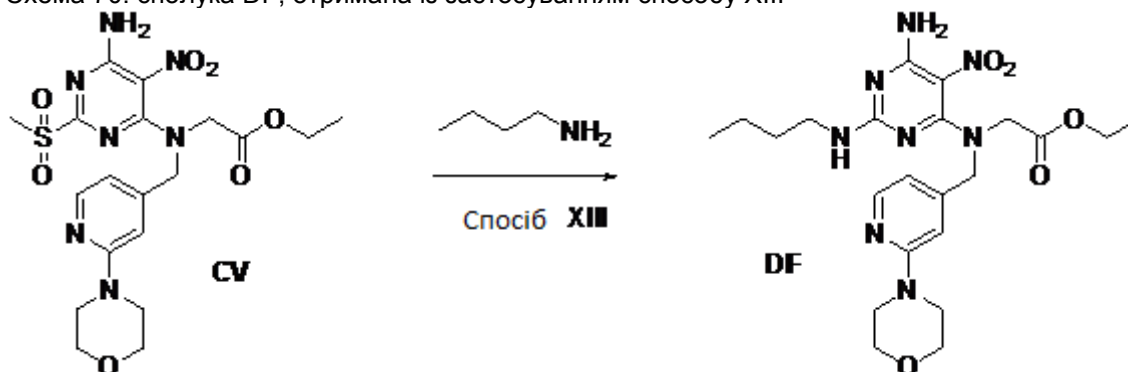
Сульфон BN (74,3 мг) розчиняли в 1,5 мл ТГФ, додавали 300 мкл тетрагідрофурфуриламину. Суміш нагрівали до 60 °С впродовж однієї години, потім гасили за допомогою додавання води, розбавляли EtOAc. Після промивання органічного шару водою, потім сольовим розчином сушили органічні екстракти сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищали продукт DE за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю MeOH/CH₂Cl₂ з одержанням 35,3 г зазначеної сполуки. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₅H₃₅N₇O₅: 513,59 (M+H⁺); експериментальна: 514,0 (M+H⁺), 257,6 (M+2H⁺)/2).

Схема 69: Приклад 77, спосіб XII



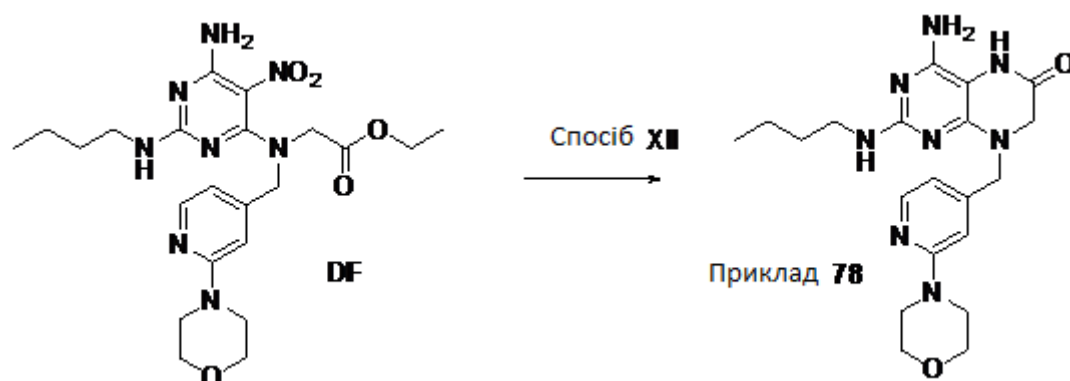
Сполуку DE застосовували відповідно до способу XII з одержанням сполуки згідно з Прикладом 77. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 9,52 (s, шир., 1H), 7,27-7,21 (m, 4H), 5,85 (s, шир., 2H), 4,67 (s, 2H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,64-3,45 (m, 3H), 3,35-3,08 (m, 3H), 2,49 (s, шир., 4H), 1,89-1,64 (m, 6H), 1,58-1,41 (m, 2H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₂N₇O₂: 437,54 (M+H⁺); експериментальна: 438,2 (M+H⁺).

Схема 70: сполука DF, отримана із застосуванням способу XIII



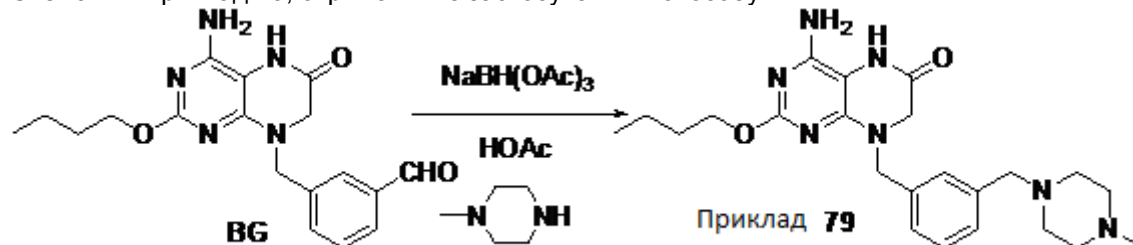
Застосовували спосіб XIII із застосуванням сполуки CV та бутиламіну як вихідних речовин. Після очищення на силікагелі, елюючи з градієнтом CH₂Cl₂ та 20 % сумішшю MeOH/CH₂Cl₂, отримували сполуку DF. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₂N₇O₂: 488,54 (M+H⁺); експериментальна: 489,1 (M+H⁺), 245,0 ((M+2H⁺)/2).

Схема 71: Приклад 78, спосіб XII



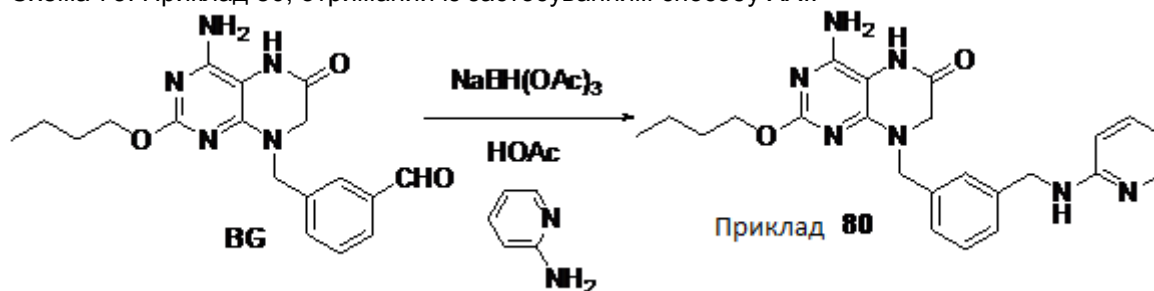
Сполуку DF застосовували відповідно до способу XII з одержанням сполуки згідно з Прикладом 78. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 10,05 (s, 1H), 7,80 (s, шир., 1H), 7,51 (d, шир., $J=5,7$ Гц, 1H), 7,39 (s, шир., 2H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,72 (s, шир., 4H), 3,58 (s, шир., 4H), 3,16-3,14 (m, 2H), 1,38-1,16 (m, 4H), 0,78 (t, $J=7$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$: 412,49 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 413,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 72: Приклад 79, отриманий із застосуванням способу XXI:



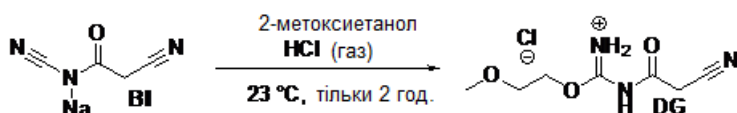
Сполуку BG (23 мг, 0,066 ммоль) додавали до безводного NMP (1 мл). До отриманої суміші додавали метилпіперазин (73 мкл, 0,66 ммоль) та HOAc (19 мкл, 0,33 ммоль) та перемішували суміш впродовж 5 хвилин. До отриманої суміші додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 мг, 0,66 ммоль) та перемішували суміш впродовж 16 годин. Розбавляли суміш MeOH та очищали на колонці Phenomenex Gemini 5u C_{18} для препаративної ВЕРХ та елюювали з лінійним градієнтом 5-100 % ацетонітрилом, що містить 0,1 % ТФО з одержанням сполуки згідно з Прикладом 79 (16 мг, 0,036 ммоль). ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 7,48-7,45 (m, 4H), 4,44 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,52 (bs, 4H), 3,32 (bs, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,95 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$: 440,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 440,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 73: Приклад 80, отриманий із застосуванням способу XXI:



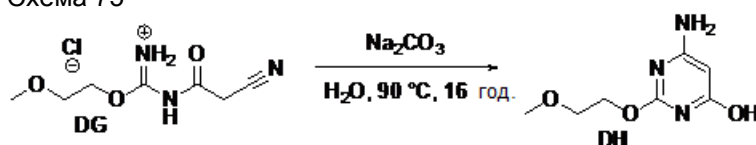
До безводного NMP (1 мл) додавали сполуку BG (23 мг, 0,066 ммоль). До отриманої суміші додавали 2-амінопіридин (62 мг, 0,66 ммоль) та HOAc (19 мкл, 0,33 ммоль) та перемішували суміш впродовж 5 хвилин. До отриманої суміші потім додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 мг, 0,66 ммоль) та перемішували суміш впродовж 16 годин. Розбавляли суміш MeOH та очищали на колонці Phenomenex Gemini 5u C_{18} для препаративної ВЕРХ та елюювали з лінійним градієнтом 5-100 % ацетонітрилом, що містить 0,1 % ТФО з одержанням сполуки згідно з Прикладом 80 (6 мг, 0,014 ммоль). ^1H ЯМР (CD_3OD , 300МГц): δ 7,93 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 4H), 7,09 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,93 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,39 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,94 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$: 434,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 434,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 74



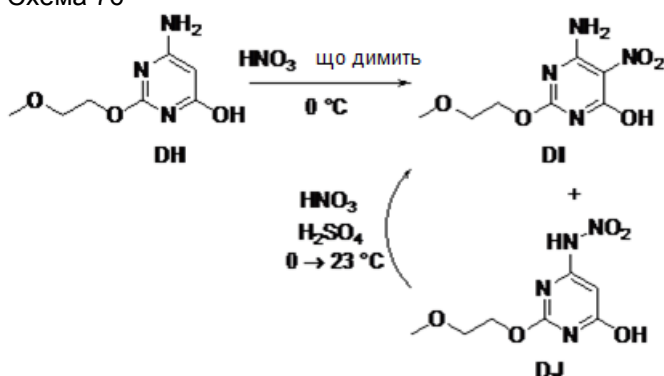
Спосіб LI: N-ціаноацетил-(2-метоксиетоксил)ізоуронію хлорид (сполука DG). Суспензію мононатрієвої солі ціаноацетилціанаміду BI (20,0 г, 153 ммоль) в 2-метоксиетанолі (100 мл) обробляли HCl (4,0 М розчин в діоксані, 100 мл, 400 ммоль). В процесі додавання суспензії ставала більш колоїдною, також спостерігали виділення тепла, яке приводило до внутрішньої температури, рівної 52 °C. Через 3 години обережно (через бурне закипання) додавали 10 % (мас./об.) водний розчин NaHCO₃ (140 мл) до досягнення значення pH водної фази, рівного 8,0. Збирали органічні шари та екстрагували водну фазу (2 × 100 мл EtOAc). Об'єднували всі органічні шари, сушили (Na₂SO₄) та фільтрували через скляні фрїти та концентрували до об'єму ~10 мл. Густий сиропоподібний осад, що містить неочищений N-ціаноацетил-(2-метоксиетоксил)ізоуронію хлорид, DG, який є нестабільним, відразу застосовували в наступній реакції. PXMC-IEP⁺: розрахована для C₇H₁₂N₃O₃: 186,1 (M+H⁺); експериментальна: 186,0 (M+H⁺).

Схема 75



Спосіб LII: 4-аміно-2-(2'-метоксиетоксил)-6-гідроксипіримідин (Сполука DH). Емульсією всього неочищеного N-ціаноацетилізоуронію хлориду DG (28,4 г, 153 ммоль) в суміші діоксану та 2-метоксиетанолу (~10 мл) обробляли 10 % (мас./об.) водним розчином Na₂CO₃ (120 мл) та інтенсивно перемішували при 90 °C впродовж 18 годин. Потім залишали реакційну суміш охолоджуватися до 23 °C впродовж однієї години. Екстрагували реакційну суміш в декількох порціях EtOAc. Нейтралізували водний шар до pH = 7,0 концентрованим водним розчином HCl та концентрували до напівтвердого стану. Об'єднували органічні шари та отриману водного шару напівтверду речовину та розтирали з гарячою сумішшю MeOH/EtOAc. Охолоджували систему до 23 °C та фільтрували. Концентрували фільтрат та очищали залишок за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: ДХМ/MeOH 100:0 → 80:20) з одержанням напівочищеного продукту, сполуки DH у вигляді маслянистої твердої речовини. Розтирали тверду речовину з ДХМ та в результаті фільтрування отримували білі кристали чистої сполуки DH (584 мг, вихід 2 % за 2 стадії). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ (ppm) 11,22 (s, шир., 1H), 10,43 (s, шир., 1H), 7,40 (s, шир., 1H), 6,39 (s, 1H), 4,36 (t, J=4,6 Гц, 2H), 3,61 (t, J=4,6 Гц, 2H), 3,30 (s, 3H). PXMC-IEP⁺: розрахована для C₇H₁₂N₃O₃: 186,1 (M+H⁺); експериментальна: 186,0 (M+H⁺).

Схема 76

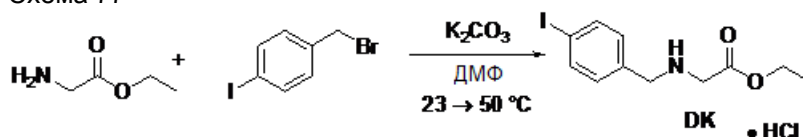


Спосіб LIII: 4-аміно-2-(2'-метоксиетоксил)-5-нітро-6-гідроксипіримідин, DJ. У колбу, що містить водну HNO₃, що димить, (1,0 мл), при 0 °C частинами впродовж 10 хвилин додавали 4-аміно-2-(2'-метоксиетокси)-6-гідроксипіримідин DH (500 мг). Темно-червону реакційну суміш обробляли додатковою кількістю HNO₃, що димить, (200 мкл). Через 2 години реакційну суміш по краплях при 0 °C додавали в H₂O (10 мл). Доводили pH до 11,0 за допомогою додавання, порціями, твердого Na₂CO₃ при 0 °C. Потім по краплях додавали 1,0 М водний розчин HCl до досягнення pH, рівного 3,0. Видаляли осаджену рожеву тверду речовину за допомогою фільтрування, залишали фільтрат на відкритому повітрі на ніч. Колір розчину змінювався з

темно-червоного на жовтий. Потім безпосередньо фільтрат поміщали в 50-грамову колонку C18 Teledyne Isco "gold" та проводили флеш-хроматографію (елюент: 0,05 % (мас./об.) водна HCl/CH₃CN 95:5 → 0:100) з одержанням суміші сполук DI та DJ. Вказану суміш розчиняли в мінімальній кількості ДМСО та безпосередньо поміщали в 15-грамову колонку Teledyne Isco "gold" та проводили флеш-хроматографію (елюент: 0,05 % (мас./об.) водна HCl/CH₃CN 95:5 → 0:100) з одержанням розділених продуктів DI (продукт з більшою полярністю) (175 мг, вихід 28 %) та DJ (продукт з меншою полярністю) (44,2 мг, вихід 7 %). Дані сполуки DI (продукт з більшою полярністю): ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ (ppm) 12,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 4,50 (t, J=4,6 Гц, 2H), 3,66 (t, J=4,6 Гц, 2H), 3,31 (s, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₇H₁₁N₄O₅: 231,1 (M+H⁺); експериментальна: 230,9 (M+H⁺). Дані для DJ (продукт з меншою полярністю): ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ (ppm) 12,40 (s, шир., 1H), 6,38 (s, 1H), 4,43 (t, J=4,6 Гц, 2H), 3,66 (t, J=4,6 Гц, 2H), 3,31 (s, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₇H₁₁N₄O₅: 231,1 (M+H⁺); експериментальна: 230,8 (M+H⁺).

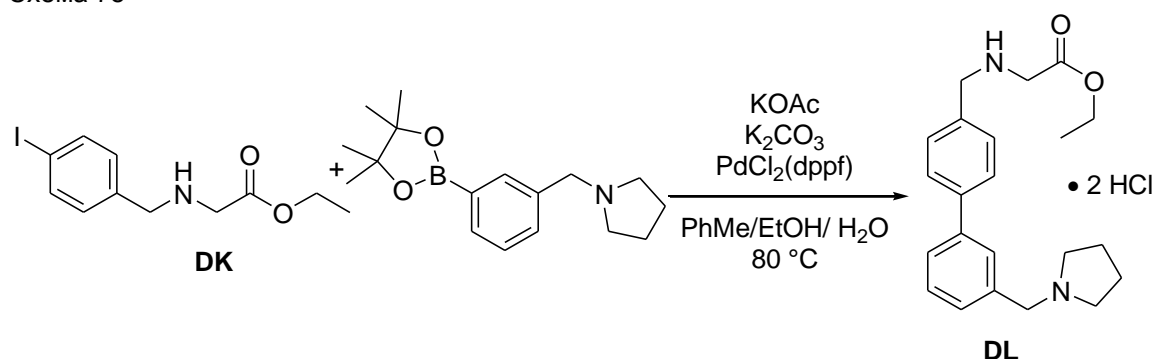
Аналітично чистий зразок сполуки DI (36,3 мг) при 0 °C обробляли HNO₃, що димить, (500 мкл). Потім по краплях впродовж 3 хвилин додавали концентрований водний розчин H₂SO₄ (500 мкл). Через 5 хвилин реакційну суміш додавали по краплях в льодяну суспензію NaHCO₃ (2,52 г) в H₂O (10 мл). Залишали суміш нагріватися до 23 °C. Безпосередньо гомогенний розчин поміщали в 15-грамову колонку Teledyne Isco "gold" та проводили флеш-хроматографію (елюент: 0,05 % (мас./об.) водна HCl/CH₃CN 95:5 → 0:100) з одержанням сполуки DJ (16,2 мг, вихід 45 %), що має дані аналізу, представлені вище.

Схема 77



Спосіб LIV: етил N_α-(4'-йодбензил)гліцинату гідрохлорид, сполука DK. Суспензію гідрохлориду етилгліцинату (944 мг) в ДМФ (6,0 мл) перемішували впродовж 5 хвилин. Додавали пара-йодбензилбромід (2,00 г). Нагрівали гетерогенну систему до 50 °C та перемішували впродовж 5 хвилин, впродовж яких розчинялась більшість твердих речовин. Безперервно впродовж 5 хвилин додавали K₂CO₃ (2,80 г, в гранулах). Через 2 години охолоджували реакційну суміш до 23 °C. Додавали концентровану водну HCl (3,3 мл), потім H₂O (7,0 мл). Перемішували гетерогенну суміш впродовж 15 хвилин та фільтрували (промивали осад CH₃CN (4 × 5 мл)). Отриманий фільтрат концентрували до повного видалення CH₃CN. Розчин неочищеного продукту фільтрували через 0,45 мікронний фільтр Teflon та безпосередньо поміщали в 100-грамову колонку Teledyne Isco "gold" та проводили флеш-хроматографію (елюент: 0,05 % (мас./об.) водна HCl/CH₃CN 95:5 → 0:100) з одержанням сполуки DK (688 мг, вихід 29 %) у вигляді солі HCl. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ (ppm) 9,78 (s, 2H), 7,84 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,36 (d, J=7,8 Гц, 2H), 4,23 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 1,25 (t, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₁H₁₅INO₂: 320,0 (M+H⁺); експериментальна: 319,9 (M+H⁺).

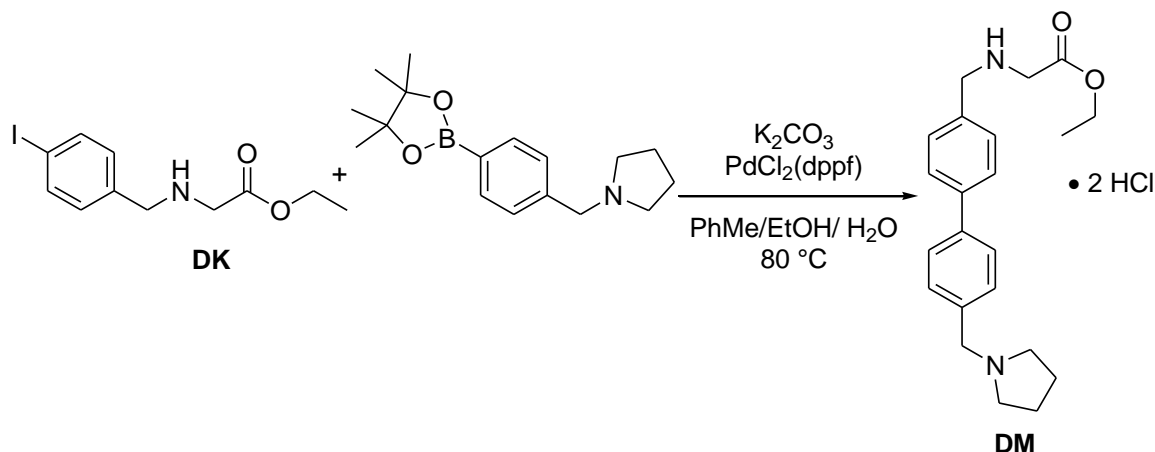
Схема 78



Спосіб LV: сполука DL. Суспензію N_α-(4'-йодбензил)гліцинату гідрохлориду (DK) (200 мг), складного ефіру 3-(піролідин-1'-ілметил)бензолборонової кислоти та пінаколіну (162 мг), KOAc (166 мг), H₂O (1,0 мл), абсолютного EtOH (1,0 мл) та PhMe (2,0 мл) дегазували аргоном через голку впродовж 5 хвилин. Додавали PdCl₂(dppf) (12 мг) та реакційну суміш нагрівали до 80 °C. Через 12 годин перетворення не відбувалося, тому додавали K₂CO₃ (233 мг), потім через 2 години додаткову кількість PdCl₂(dppf) (12 мг). Після закінчення реакції реакційну суміш охолоджували до 23 °C та розділяли в 10 % розчині Na₂CO₃ та EtOAc. Збирали органічну фазу,

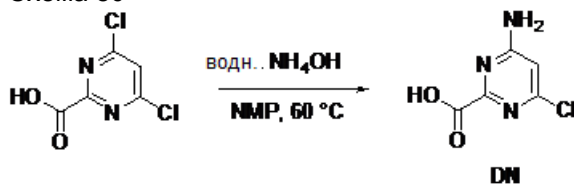
сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Залишок обробляли 1,0 М водним розчином HCl та CH_3CN (мінімальна кількість для одержання розчину) та безпосередньо поміщали в 50-грамову колонку Teledyne Isco "gold" та проводили флеш-хроматографію (елюент: 0,05 % (мас./об.) водна $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{CN}$ 95:5 \rightarrow 0:100) з одержанням сполуки DL (185,2 мг, вихід 77 %) у вигляді білої твердої речовини (у вигляді дигідрохлориду). ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,65 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,33 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,33 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$: 353,2 (M+H $^+$); експериментальна: 353,1 (M+H $^+$).

Схема 79



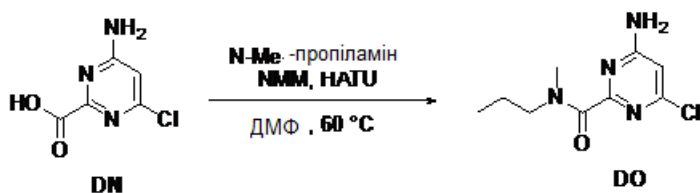
Спосіб LVI: сполука DM. Суспензію етил N_α -(4'-йодбензил)гліцинату гідрохлориду (DK) (200 мг), дискладного ефіру 4-(піролідин-1'-ілметил)бензолборонової кислоти та пінаколіну (162 мг), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (24 мг) та K_2CO_3 (233 мг) в PhMe (2,0 мл), абсолютному EtOH (1,0 мл) та H_2O (1,0 мл) дегазували аргоном через голку впродовж 2 хвилин. Потім реакційну суміш нагрівали до 80 °C впродовж 16 годин. Охолоджували реакційну суміш до 23 °C та доводили pH до 1,0 із застосуванням 1,0М водного розчину HCl (~4,0 мл). Концентрували реакційну суміш для видалення PhMe та EtOH, додавали H_2O разом з CH_3CN (мінімальна кількість для розчинення). Поміщали розчин в 50-грамову колонку Teledyne Isco "gold" та проводили флеш-хроматографію (елюент: 0,05 % (мас./об.) водна $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{CN}$ 95:5 \rightarrow 0:100) з одержанням сполуки DM (187 мг, вихід 78 %) у вигляді білої твердої речовини (у вигляді дигідрохлориду). ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,891 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,890 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,67 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,62 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,32 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,24-2,11 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,32 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$: 353,2 (M+H $^+$); експериментальна: 353,0 (M+H $^+$).

Схема 80



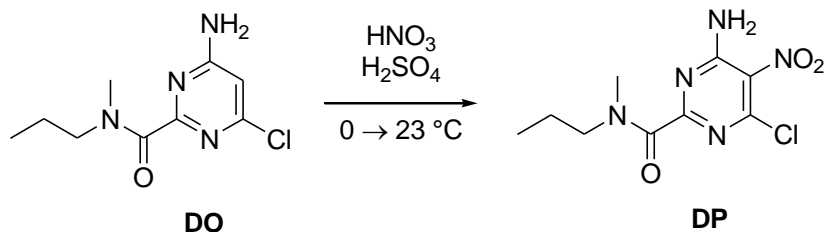
Спосіб LVII: сполука DN. До розчину 2-карбокси-4,6-дихлорпіримідину (1,00 г) в NMP (10 мл) при 23 °C по краплях додавали конц. водний NH_4OH (2,0 мл). Після перетворення бурного закипання реакційну суміш повільно нагрівали до 60 °C та витримували суміш при зазначеній температурі впродовж 4 годин. Охолоджували реакційну суміш до 23 °C та додавали H_2O (10 мл) з одержанням мутної суспензії. По краплях додавали конц. водну HCl (2,0 мл). Через 30 хвилин фільтрували суспензію та сушили осад у вакуумній печі при 45 °C з одержанням сполуки DN (537 мг, 61 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ (ppm) 13,40 (s, шир., 1H), 7,58 (app. s, шир., 2H), 6,58 (s, 1H). РХМС-ІЕР: сполука не іонізується.

Схема 81:



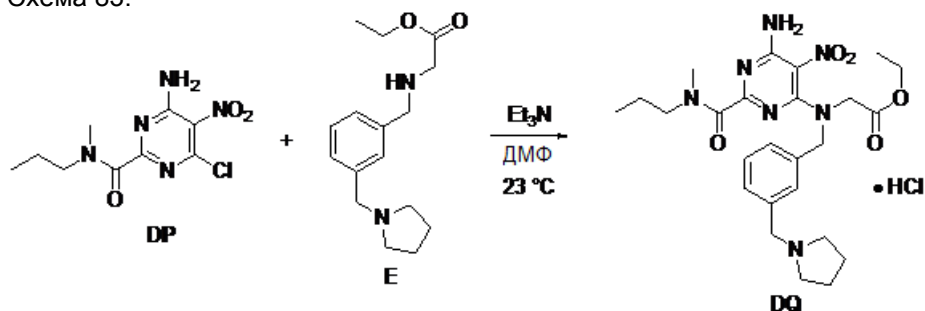
Спосіб LVIII: сполука DO: Суспензію 4-аміно-2-карбокси-6-хлорпіримідину (535 мг), ДМФ (3,0 мл) та N-метилморфоліну (1,72 мл) нагрівали до 60 °С. Додавали N-метилпропіламін (642 мкл) та додаткову кількість ДМФ (1,0 мл для покращення текучості). Потім додавали HATU (1,19 г). Після закінчення реакції реакційну суміш концентрували при 60 °С для видалення летких амінів. Охолоджували реакційну суміш до 23 °С та додавали 1,0М водний розчин HCl (2,0 мл). Безпосередньо розчин поміщали в 50-грамову колонку Teledyne Isco "gold" та проводили флеш-хроматографію (елюент: 0,05 % (мас./об.) водн. HCl/CH₃CN 95:5 → 0:100) з одержанням сполуки DO (618 мг, 87 %) у вигляді помаранчевої маслянистої рідини, яка затвердівала при стоянні. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) (при 23 °С сполука існує у вигляді суміші двох амідних поворотних ізомерів, що містять деяку кількість асоційованих протонів, що мають характерні резонанси): δ (ppm) 7,50 (app. s, шир., 2H), 6,49 (s, 1H), 3,36 (t, J=7,6 Гц, 1,5 H, один з поворотних ізомерів), 3,06 (t, J=7,6 Гц, 1,5 H, один з поворотних ізомерів), 2,93 (s, 1,5 H, один з поворотних ізомерів), 2,80 (s, 1,5H, один з поворотних ізомерів), 1,56 (app. qt, J=7,6 Гц, 7,6 Гц, 2H, обидва поворотні ізомери), 0,91 (t, J=7,6 Гц, 1,5H, один з поворотних ізомерів), 0,76 (t, J=7,6 Гц, 1,5H, один з поворотних ізомерів). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₉H₁₄ClN₄O: 229,1 (M+H⁺) та 231,1 (M+2+H⁺); експериментальна: 229,1 (M+H⁺) та 231,1 (M+2+H⁺).

Схема 82



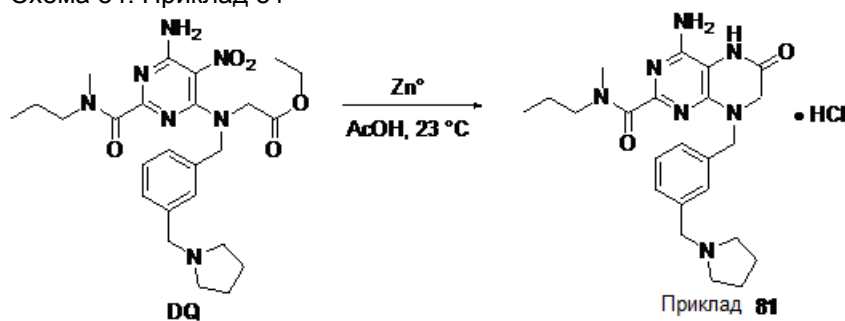
Спосіб LIX: сполука DP. Колбу, що містить піримідин DO (538 мг), охолоджували до 0 °С. Додавали HNO₃, що димить, (1,0 мл). Після зниження початкового виділення тепла впродовж 3 хвилин вводили конц. водну H₂SO₄ (1,0 мл). Потім залишали реакційну суміш нагріватися до 23 °С. Через 45 годин реакційну суміш по краплях додавали в льодяну суспензію NaHCO₃ (5,0 г) в H₂O (20 мл). Утворювався жовтий осад. Гашену реакційну суміш потім обробляли CH₃CN (4,5 мл) та ДМФ (1,5 мл). Безпосередньо отриманий гомогенний розчин поміщали в 50-грамову колонку Teledyne Isco "gold" та проводили флеш-хроматографію (елюент: 0,05 % (мас./об.) водна HCl/CH₃CN 95:5 → 0:100) з одержанням сполуки DP (180,4 мг, вихід 28 %) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) (при 23 °С сполука існує у вигляді суміші двох амідних поворотних ізомерів, що містять деяку кількість асоційованих протонів, що мають характерні резонанси): δ (ppm) 7,91 (app. s, шир., 2H), 3,50 (t, J=7,6 Гц, 1H, єдиний поворотний ізомер), 3,17 (t, J=7,6 Гц, 1H, єдиний амідний поворотний ізомер), 3,10 (s, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 2,98 (s, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 1,68 (app. qt, J=7,6 Гц, 7,6 Гц, 2H, обидва поворотні ізомери), 0,97 (t, J=7,6, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 0,85 (t, J=7,6 Гц, 1,5H, єдиний поворотний ізомер). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₉H₁₃ClN₅O₃: 274,1 (M+H⁺) та 276,1 (M+2+H⁺); експериментальна: 274,0 (M+H⁺) та 276,0 (M+2+H⁺).

Схема 83:



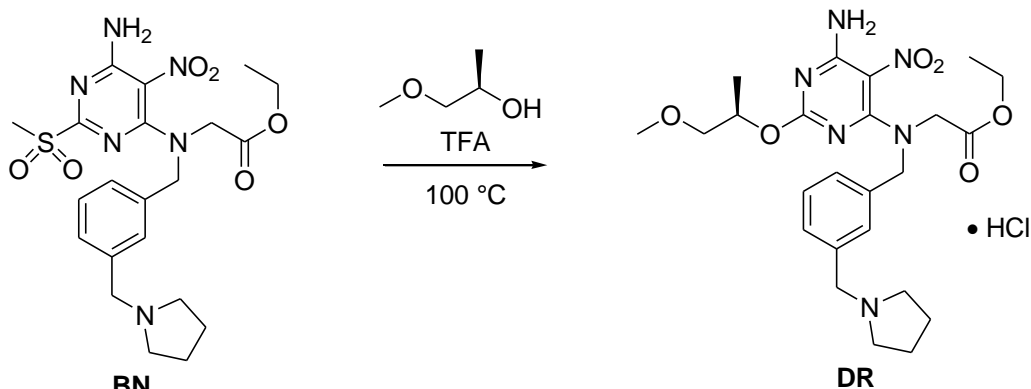
Спосіб LX: сполука DQ. Розчин сполуки E (30 мг) в ДМФ (500 мкл) додавали в ампулу, що містить піримідин DP (30 мг). Потім при 23 °C додавали Et₃N (31 мкл). Через 2 години реакція закінчилася. Додавали 1,0М водний розчин HCl (300 мкл) та CH₃CN (50 мкл). Безпосередньо реакційну суміш поміщали в 5,5-грамову колонку Teledyne Isco "gold" та проводили флеш-хроматографію (елюент: 0,05 % (мас./об.) водна HCl/CH₃CN 95:5 → 0:100) з одержанням сполуки DQ (16,4 мг, вихід 27 %) у вигляді моногідрохлоридної солі. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) (при 23 °C сполука існує у вигляді суміші двох амідних поворотних ізомерів, що містять деяку кількість асоційованих протонів, що мають характерні резонанси): δ (ppm) 12,65 (s, шир., 1H), 7,71 (app. s, шир., 2H), 7,44-7,26 (m, 4H), 4,83 (s, 2H), 4,30-4,02 (m, 4H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,43 (t, J=7,6 Гц, 1H, єдиний поворотний ізомер), 3,17 (t, J=7,6 Гц, 1H, єдиний поворотний ізомер), 3,02 (s, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 3,01-2,79 (m, 4H), 2,92 (s, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,61 (app. qt, J=7,6 Гц, 7,6 Гц, 2H, обидва поворотних ізомери), 1,27 (t, J=6,8 Гц, 3H), 0,93 (t, J=7,6 Гц, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 0,85 (t, J=7,6 Гц, 1,5H, єдиний поворотний ізомер). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₅H₃₆N₇O₅: 514,3 (M+H⁺); експериментальна: 514,2 (M+H⁺).

Схема 84: Приклад 81



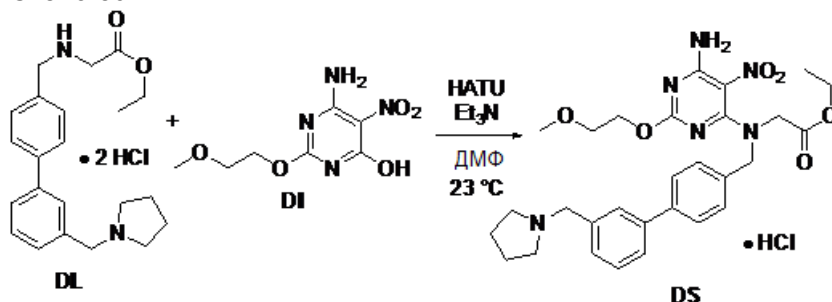
Спосіб LXI: Приклад 81. Розчин аміду DQ (16,4 мг) в льодяній AcOH (1,64 мл) при 23 °C обробляли порошковим цинком (48 мг). Після закінчення реакції (3 години) реакційну суміш розбавляли H₂O (300 мкл) та поміщали в 5,5-грамову колонку Teledyne Isco "gold" та проводили флеш-хроматографію (елюент: 0,05 % (мас./об.) водна HCl/CH₃CN 95:5 → 0:100) з одержанням сполуки згідно з Прикладом 81 (1,8 мг, вихід 14 %) у вигляді білої твердої речовини у вигляді моногідрохлориду. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) (при 23 °C сполука існує у вигляді суміші двох амідних поворотних ізомерів, що містять деяку кількість асоційованих протонів, що мають характерні резонанси): δ (ppm) 7,60-7,42 (m, 4H), 5,50 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (app. s, 1H, єдиний поворотний ізомер), 4,16 (app. s, 1H, єдиний поворотний ізомер), 3,55-3,41 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 2H), 3,14 (s, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 3,07 (s, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 2,22-2,08 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 2H, обидва поворотних ізомери), 0,97 (t, J=7,6 Гц, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 0,75 (t, J=7,6 Гц, 1,5H, єдиний поворотний ізомер). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₂N₇O₂: 438,3 (M+H⁺); експериментальна: 438,2 (M+H⁺) та 219,7 ((M+2H⁺)/2).

Схема 85



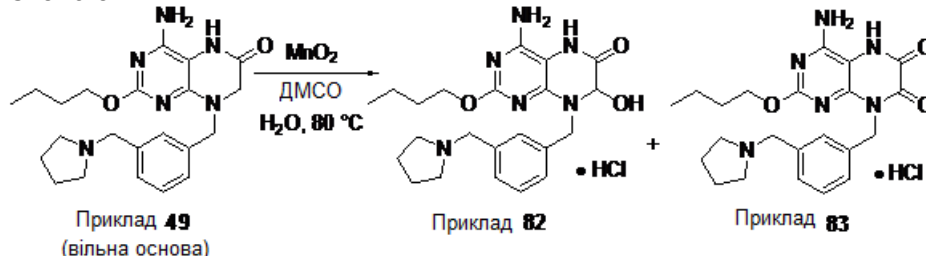
Спосіб LXII: сполука DR. Суспензію сульфону (BN) (15,8 мг), (R)-1-метокси-2-пропанолу (300 мкл) та ТФО (10 мкл) нагрівали до 100 °С впродовж 17,5 годин. Охолоджували реакційну суміш до 23 °С, розбавляли H₂O (600 мкл) та поміщали безпосередньо в 5,5-грамову колонку Teledyne Isco "gold" та проводили флеш-хроматографію (елюент: 0,05 % (мас./об.) водна HCl/CH₃CN 95:5 → 0:100) з одержанням сполуки DR (13 мг, вихід 76 %) у вигляді моногідрохлоридної солі. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ (ppm) 12,64 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,49-7,20 (m, 4H), 5,27 (s, шир., 2H), 4,87 (s, 2H), 4,40-4,08 (m, 5H), 3,67-3,30 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,35-1,18 (m, 6H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₄H₃₅N₆O₆: 503,3 (M+H⁺); експериментальна: 503,2 (M+H⁺).

Схема 86



Спосіб LXIII: сполука DS. Суспензію нітропіримідину (DI) (15,3 мг), складного ефіру амінокислоти (DL) (31,4 мг) та ДМФ (589 мкл) обробляли Et₃N (37 мкл). Вводили HATU (33 мг), потім додаткову кількість ДМФ (589 мкл) для покращення текучості. Через 1 годину прореаговану реакційну суміш обробляли 1,0М водним розчином HCl (300 мкл), потім CH₃CN (100 мкл). Безпосередньо реакційну суміш поміщали в 15-грамову колонку Teledyne Isco "gold" та проводили флеш-хроматографію (елюент: 0,05 % (мас./об.) водна HCl/CH₃CN 95:5 → 0:100) з одержанням сполуки DS (31,1 мг, вихід 78 %) у вигляді моногідрохлоридної солі. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ (ppm) 12,74 (s, шир., 1H), 8,96 (s, шир., 1H), 8,24 (s, шир., 1H), 8,07 (s, 1H), 7,72-7,40 (m, 5H), 7,35 (d, J=7,0 Гц, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,30-4,10 (m, 6H), 3,62-3,51 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,94-2,70 (m, 2H), 2,29-2,12 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₉H₃₇N₆O₆: 565,3 (M+H⁺); експериментальна: 565,3 (M+H⁺).

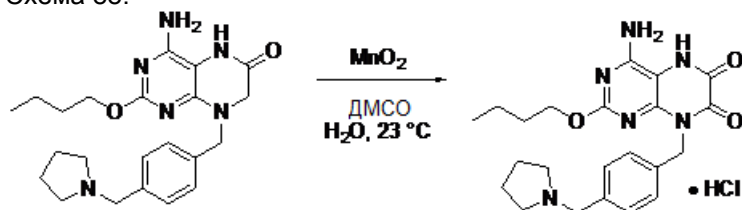
Схема 87



Спосіб LXIV: Приклади 82 та 83: Розчин сполуки згідно з Прикладом 49 (вільна основа, 10,2 мг) в ДМСО (800 мкл) та H₂O (200 мкл) нагрівали до 80 °С та обробляли MnO₂ (85 %, активований, виробник Sigma-Aldrich, 21 мг). Через 45 хвилин реакційну суміш швидко охолоджували до 23 °С та фільтрували через 0,45-мікронний фільтр Teflon. Безпосередньо фільтрат поміщали в 5,5-грамову колонку Teledyne Isco "gold" та проводили флеш-хроматографію (елюент: 0,05 % (мас./об.) водна HCl/CH₃CN 95:5 → 0:100) з одержанням

сполуки згідно з Прикладом 82 (1,0 мг, вихід 8,7 %, продукт з більшою полярністю) у вигляді моногідрохлоридної солі. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,60-7,39 (m, 4H), 5,48 (app. s, 1H), 5,38 (app. d, $J=15,2$ Гц, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,36-4,34 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,32-3,10 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 4H), 1,69 (tt, $J=7,6$ Гц, 7,6 Гц, 2H), 1,41 (qt, 7,6 Гц, 7,6 Гц, 2H), 0,93 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3$: 427,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) та розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2$: 409,2 ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$; експериментальна: 409,1 ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$. На додаток, отримували сполуку згідно з Прикладом 83 (5,7 мг, вихід 50 %, продукт з меншою полярністю) у вигляді моногідрохлоридної солі. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,60-7,39 (m, 4H), 5,50 (s, 2H), 4,34 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,20-3,04 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,70 (tt, $J=7,6$ Гц, 7,6 Гц, 2H), 1,42 (qt, $J=7,6$ Гц, 7,6 Гц, 2H), 0,93 (t, $J=7,6$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3$: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 88:

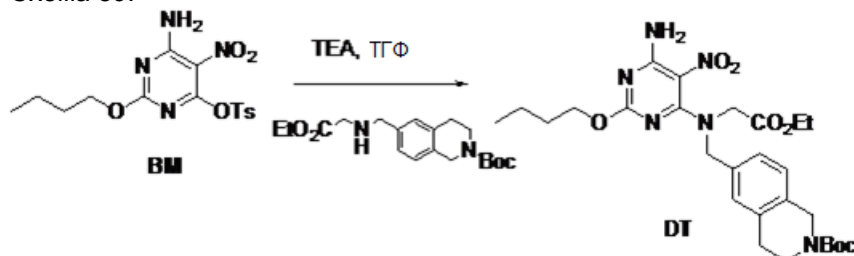


Приклад 4
(вільна основа)

Приклад 84

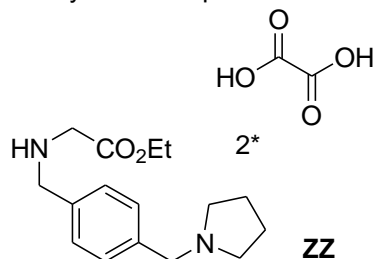
Спосіб LXV: Приклад 84. Розчин сполуки згідно з Прикладом 4 (вільна основа, 9,9 мг) в ДМСО (2,4 мл) обробляли H_2O (600 мкл), потім MnO_2 (85 %, активований, виробник Sigma-Aldrich, 104 мг) при 23 °C. Після закінчення реакції реакційну суміш фільтрували через 0,45-мікронний фільтр Teflon. Безпосередньо фільтрат поміщали у 5,5-грамову колонку Teledyne Isco "gold" та проводили флеш-хроматографію (елюент: 0,05 % (мас./об.) водна $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{CN}$ 95:5 \rightarrow 0:100) з одержанням сполуки згідно з Прикладом 84 (3,0 мг, вихід 27 %) у вигляді моногідрохлоридної солі. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,53 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,46 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,32 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,70 (tt, $J=7,6$ Гц, 7,6 Гц, 2H), 1,45 (qt, $J=7,6$ Гц, 7,6 Гц, 2H), 0,94 (t, $J=7,6$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3$: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 425,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 89:



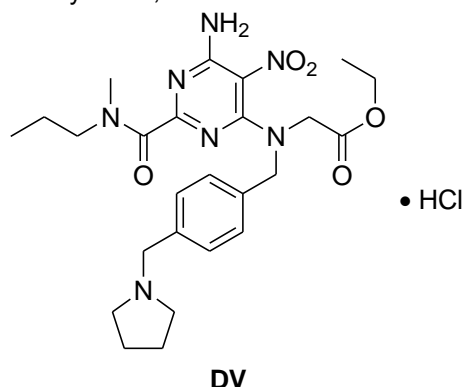
Спосіб LXVI: сполука DT: До розчину сполуки BM (220 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ додавали триетиламін (160 мкл, 1,14 ммоль), трет-бутил 6-((2-етокси-2-оксоетиламіно)метил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат (200 мг, 0,57 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Після закінчення реакції розбавляли реакційну суміш EtOAc , обробляли насиченим водним розчином NaHCO_3 та екстрагували в EtOAc (3 x). Об'єднували органічні шари, сушили MgSO_4 , фільтрували, концентрували та очищали на колонці з силікагелем. (Елюент: 0 \rightarrow 100 % EtOAc в гексані) з одержанням сполуки DT. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ (ppm) 7,30-7,06 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,21-4,10 (m, 4H), 4,03 (s, 2H), 3,62-3,34 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,28-1,22 (m, 3H), 0,96-0,89 (m, 3H).

Сполука DU: Отримана із застосуванням способу I:



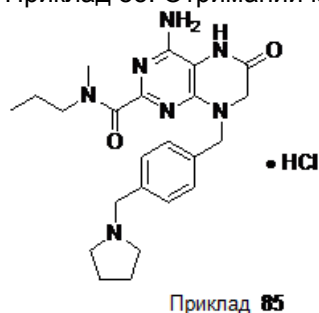
Сполуку DU отримували відповідно до способу I: (Форму вільної основи сполуки DU перетворювали в діоксалілову сіль за допомогою суспендування з 2,0 екв. оксаліловою кислотою в теплому абсолютному EtOH. Осад після фільтрування сушили у вакуумній печі). ¹H ЯМР (D₂O, 300 МГц): δ 7,46 (s, 4H), 4,29 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,16 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,15 (t, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₆H₂₅N₂O₂: 277,4 (M+H⁺); експериментальна: 277,1 (M+H⁺).

Сполука DV, спосіб LX



Сполуку DV отримували зі сполуки DU та сполуки DP відповідно до способу LX: вихід 11 %; сполука являє собою моногідрохлоридну сіль. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) (при 23 °С сполука існує у вигляді суміші двох амідних поворотних ізомерів, що містять деяку кількість асоційованих протонів, що мають характерні резонанси): δ (ppm) 12,75 (s, 1H), 7,66 (app. s, шир., 2H), 7,38 (app. s, шир., 2H), 4,76 (s, 2H), 4,33-4,27 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,16 (t, J=7,6 Гц, 1H, єдиний поворотний ізомер), 3,02 (t, J=7,6 Гц, 1H, єдиний поворотний ізомер), 2,91 (s, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,84 (s, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,64 (app. qt, J=7,6 Гц, 7,6 Гц, 2H, обидва поворотних ізомери), 1,24 (t, J=6,8 Гц, 3H), 0,97 (t, J=7,6 Гц, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 0,87 (t, J=7,6 Гц, 1,5H, єдиний поворотний ізомер). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₅H₃₆N₇O₅: 514,3 (M+H⁺); експериментальна: 514,2 (M+H⁺).

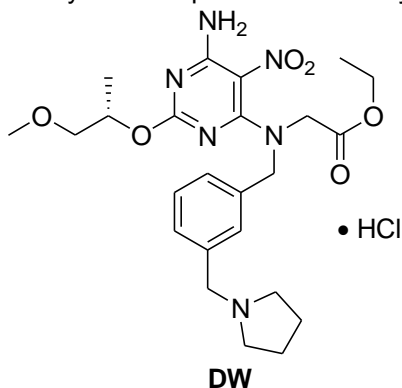
Приклад 85: Отриманий із застосуванням способу LXI:



Сполуку згідно з Прикладом 85 отримували з виходом 20 % у вигляді білої твердої речовини у вигляді моногідрохлоридної солі. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) (при 23 °С сполука існує у вигляді суміші двох амідних поворотних ізомерів, що містять деяку кількість асоційованих протонів, що мають характерні резонанси): δ (ppm) 7,62-7,53 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,19 (app. s, 1H, єдиний поворотний ізомер), 4,15 (app. s, 1H, єдиний поворотний ізомер), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 2H), 3,20 (s, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 3,09 (s, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 2,30-1,95 (m, 4H), 1,69-1,65 (m, 2H, обидва поворотних ізомери), 0,96 (t, J=7,6 Гц, 1,5 H, єдиний поворотний ізомер), 0,76 (t, J=7,6 Гц, 1,5H,

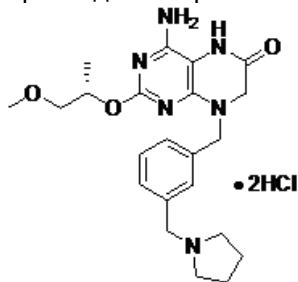
єдиний поворотний ізомер). PXMC-IEP⁺: розрахована для C₂₃H₃₂N₇O₂: 438,3 (M+H⁺); експериментальна: 438,2 (M+H⁺) та 219,7 ((M+2H⁺)/2).

Сполука 86: Отримана із застосуванням способу LXII:



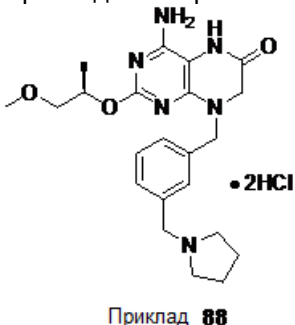
5 Сполуку DW отримували з виходом 38 % у вигляді моногідрохлоридної солі. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ (ppm) 12,63 (s, 1H), 7,75-7,30 (m, 4H), 5,24-5,06 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,32-4,16 (m, 5H), 3,66-3,35 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 6H). PXMC-IEP⁺: розрахована для C₂₄H₃₅N₆O₆: 503,3 (M+H⁺); експериментальна: 503,2 (M+H⁺).

10 Приклад 87: Отриманий із застосуванням способу LXI:



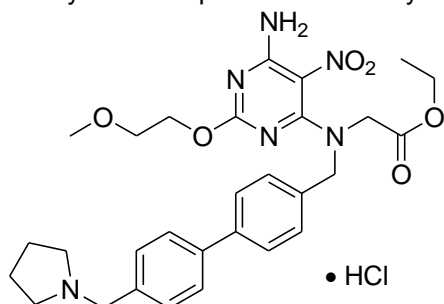
Сполуку згідно з Прикладом 87 отримували з виходом 43 % у вигляді дигідрохлоридної солі. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ (ppm) 7,56 (s, 1H), 7,54-7,50 (m, 3H), 5,38-5,30 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,60-3,48 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,32 (d, J=6,4 Гц, 3H). PXMC-IEP⁺: розрахована для C₂₂H₃₁N₆O₃: 427,2 (M+H⁺); експериментальна: 427,2 (M+H⁺), 214,2 ((M+2H⁺)/2).

Приклад 88: Отриманий із застосуванням способу LXI:



Сполуку згідно з Прикладом 88 отримували з виходом 18 % у вигляді дигідрохлоридної солі. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ (ppm) 7,54 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 3H), 5,37-5,29 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,58-3,45 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,27-1,96 (m, 4H), 1,31 (d, J=6,4 Гц, 3H). PXMC-IEP⁺: розрахована для C₂₂H₃₁N₆O₃: 427,2 (M+H⁺); експериментальна: 427,2 (M+H⁺), 214,2 ((M+2H⁺)/2).

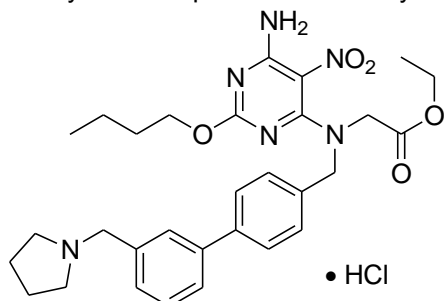
Сполука DX: Отримана із застосуванням способу LXIII:



DX

Сполуку DX отримували з виходом 54 % у вигляді моногідрохлоридної солі. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,76 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,66 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,63 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,48 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,48 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,23 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,65 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,27 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_6$: 565,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 565,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

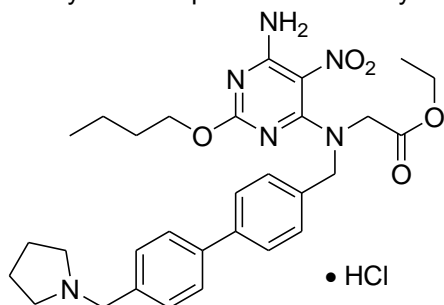
Сполука DY: отримана із застосуванням способу LXIII:



DY

Сполуку DY отримували з виходом 75 % у вигляді моногідрохлоридної солі. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ (ppm) 12,76 (s, шир., 1H), 8,85 (s, шир., 1H), 8,21 (s, шир., 1H), 8,07 (s, 1H), 7,72-7,40 (m, 5H), 7,40-7,33 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,37-4,10 (m, 6H), 3,73-3,59 (m, 2H), 2,94-2,79 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2,14-1,96 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,27 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,91 (t, $J=7,3$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_5$: 563,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 563,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

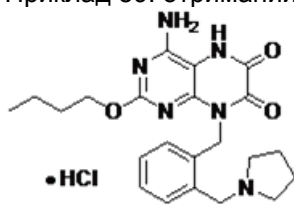
Сполука DZ: отримана із застосуванням способу LXIII:



DZ

Сполуку DZ отримували з виходом 54 % у вигляді моногідрохлоридної солі. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,75 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,66 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,63 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,47 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,39 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,22 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,30-3,16 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,71 (tt, $J=7,6$ Гц, 7,6 Гц, 2H), 1,45 (qt, $J=7,6$ Гц, 7,6 Гц, 2H), 1,27 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,93 (t, $J=7,6$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_5$: 563,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 563,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

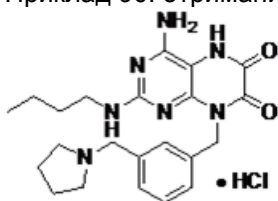
Приклад 89: отриманий із застосуванням способу LXV:



Приклад 89

5 Сполуку згідно з Прикладом 89 отримували з виходом 35 % у вигляді моногідрохлоридної солі. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,55-7,38 (m, 4H), 5,58 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,31 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 2H), 1,71 (tt, J=7,6 Гц, 7,6 Гц, 2H), 1,42 (qt, J=7,6 Гц, 7,6 Гц, 2H), 0,94 (t, J=7,6 Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3$: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

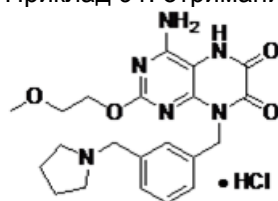
Приклад 90: отриманий із застосуванням способу LXV:



Приклад 90

10 Сполуку згідно з Прикладом 90 отримували з виходом 14 % у вигляді моногідрохлоридної солі. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,70-7,40 (m, 4H), 4,36 (q, J=7,6 Гц, 2H), 3,60-3,20 (m, 4H), 2,25-1,95 (m, 4H), 1,60-1,20 (m, 4H), 0,94 (t, J=7,6 Гц, 2H); інші резонанси були надто широкими або з дуже поганим розділенням для точного визначення. РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$: 424,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 424,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

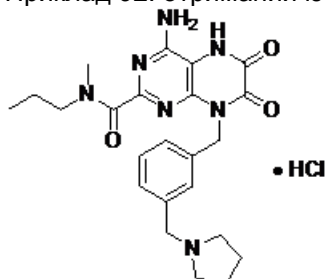
15 Приклад 91: отриманий із застосуванням способу LXV:



Приклад 91

20 Сполуку згідно з Прикладом 91 отримували з виходом 80 % у вигляді моногідрохлоридної солі. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,60-7,35 (m, 4H), 5,52 (s, 2H), 4,40-4,36 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,60-3,23 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_4$: 427,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 427,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 92: отриманий із застосуванням способу LXV

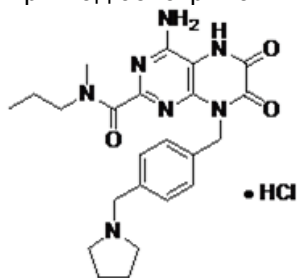


Приклад 92

25 Сполуку згідно з Прикладом 92 отримували з виходом 9 % у вигляді моногідрохлоридної солі. Для досягнення повної конверсії додатково застосовували 100 екв. MnO_2 . ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) (при 23 °C сполука існує у вигляді суміші двох амідних поворотних ізомерів, що містять деяку кількість асоційованих протонів, що мають характерні резонанси): δ (ppm) 7,60-7,40 (m, 4H), 5,52 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,80-3,25 (m, 6H), 3,08 (s, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 2,93 (s, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,47 (app. t, J=8,4 Гц, 1H,

єдиний поворотний ізомер), 1,05 (app. t, J=8,4 Гц, 1H, єдиний поворотний ізомер), 0,98-0,86 (m, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 0,85-0,78 (m, 1,5H, єдиний поворотний ізомер). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₀N₇O₃: 452,2 (M+H⁺); експериментальна: 452,2 (M+H⁺).

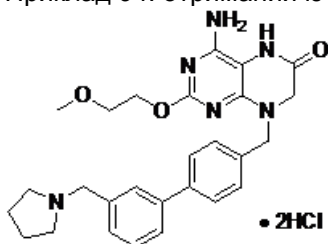
Приклад 93: отриманий із застосуванням способу LXV



Приклад 93

Сполуку згідно з Прикладом 93 отримували з виходом 16 % у вигляді моногідрохлоридної солі. Для досягнення повної конверсії додатково додавали 100 екв. MnO₂. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) (при 23 °С сполука існує у вигляді суміші двох амідних поворотних ізомерів, що містять деяку кількість асоційованих протонів, що мають характерні резонанси): δ (ppm) 7,60-7,40 (m, 4H), 5,52 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,80-3,25 (m, 6H), 3,05 (s, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 2,88 (s, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,47 (app. t, J=8,4 Гц, 1H, єдиний поворотний ізомер), 0,95 (app. t, J=8,4 Гц, 1H, єдиний поворотний ізомер), 0,92-0,86 (m, 1,5H, єдиний поворотний ізомер), 0,82-0,70 (m, 1,5H, єдиний поворотний ізомер). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₃H₃₀N₇O₃: 452,2 (M+H⁺); експериментальна: 452,2 (M+H⁺).

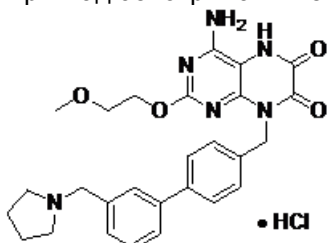
Приклад 94: отриманий із застосуванням способу LXI



Приклад 94

Сполуку згідно з Прикладом 94 отримували з виходом 87 % у вигляді дигідрохлоридної солі. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ (ppm) 7,89 (s, 1H), 7,79-7,70 (m, 3H), 7,61-7,43 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 4,61 (t, J=4,7 Гц, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,73 (t, J=4,7 Гц, 2H), 3,60-3,43 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 2H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₇H₃₃N₆O₃: 489,3 (M+H⁺); експериментальна: 489,2 (M+H⁺), 245,2 ((M+2H⁺)/2).

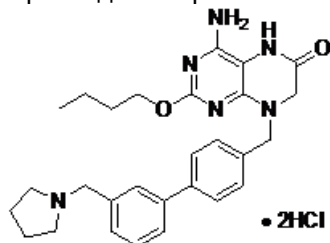
Приклад 95: отриманий із застосуванням способу LXV



Приклад 95

Сполуку згідно з Прикладом 95 отримували з виходом 97 % у вигляді моногідрохлоридної солі. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ (ppm) 7,80-7,46 (m, 8H), 5,53 (s, 2H), 4,46 (t, J=4,5 Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,68 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,58-3,42 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,35-3,21 (m, 2H), 2,28-2,10 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₇H₃₁N₆O₄: 503,2 (M+H⁺); експериментальна: 503,2 (M+H⁺).

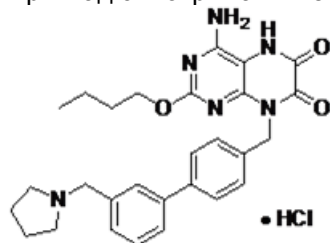
Приклад 96: отриманий із застосуванням способу LXI



Приклад 96

Сполуку згідно з Прикладом 96 отримували з виходом 87 % у вигляді дигідрохлоридної солі. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,89 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,61-7,44 (m, 4H), 4,97 (s, 2H), 4,49 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,31-3,19 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,77 (tt, $J=7,6$ Гц, 7,6 Гц, 2H), 1,48 (qt, $J=7,6$ Гц, 7,6 Гц, 2H), 0,95 (t, $J=7,6$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 487,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 487,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) та 244,2 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

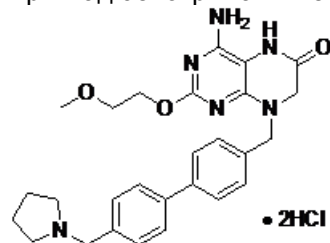
Приклад 97: отриманий із застосуванням способу LXV



Приклад 97

Сполуку згідно з Прикладом 97 отримували з виходом 21 % у вигляді моногідрохлоридної солі. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,80-7,43 (m, 8H), 5,54 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,32 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,21-1,87 (m, 4H), 1,76 (tt, $J=7,6$ Гц, 7,6 Гц, 2H), 1,47 (qt, $J=7,6$ Гц, 7,6 Гц, 2H), 0,95 (t, $J=7,6$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$: 501,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 501,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

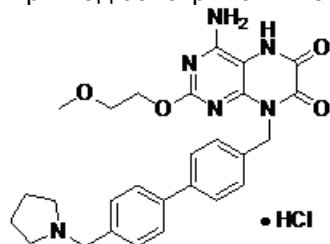
Приклад 98: отриманий із застосуванням способу LXI



Приклад 98

Сполуку згідно з Прикладом 98 отримували з кількісним виходом у вигляді дигідрохлоридної солі. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,77 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,64 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,50 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,62 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,72 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,26-2,12 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$: 489,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 489,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) та 245,2 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Приклад 99: отриманий із застосуванням способу LXV

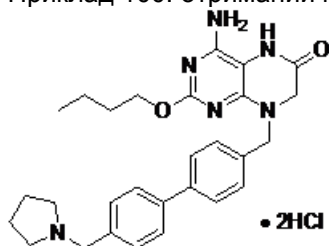


Приклад 99

Сполуку згідно з Прикладом 99 отримували з виходом 20 % у вигляді моногідрохлоридної солі. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,74 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,62-7,50 (m, 6H), 5,53 (s, 2H),

4,43 (t, J=4,4 Гц, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,66 (t, J=4,4 Гц, 2H), 3,58-3,44 (m, 2H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₇H₃₁N₆O₄: 503,2 (M+H⁺); експериментальна: 503,1 (M+H⁺).

Приклад 100: отриманий із застосуванням способу LXI



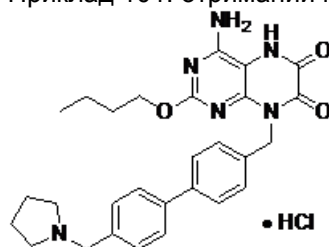
Приклад 100

5

Сполуку згідно з Прикладом 100 отримували з виходом 86 % у вигляді дигідрохлоридної солі. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ (ppm) 7,77 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,70 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,64 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,49 (d, J=7,8 Гц, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,49 (t, J=7,6 Гц, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,27-3,19 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,76 (tt, J=7,6 Гц, 7,6 Гц, 2H), 1,46 (qt, J=7,6 Гц, 7,6 Гц, 2H), 0,95 (t, J=7,6 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₈H₃₅N₆O₂: 487,3 (M+H⁺); експериментальна: 487,1 (M+H⁺) та 244,2 ((M+2H⁺)/2).

10

Приклад 101: отриманий із застосуванням способу LXV

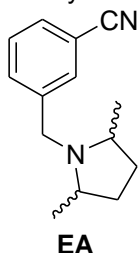


Приклад 101

15

Сполуку згідно з Прикладом 101 отримували з виходом 23 % у вигляді моногідрохлоридної солі. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): δ (ppm) 7,74 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,62-7,50 (m, 6H), 5,54 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,29 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,56-3,41 (m, 2H), 3,38-3,26 (m, 2H), 2,27-2,10 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,69 (tt, J=7,6 Гц, 7,6 Гц, 2H), 1,45 (qt, J=7,6 Гц, 7,6 Гц, 2H), 0,96 (t, J=7,6 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₈H₃₃N₆O₃: 501,3 (M+H⁺); експериментальна: 503,1 (M+H⁺).

Сполука EA: отримана із застосуванням способу I

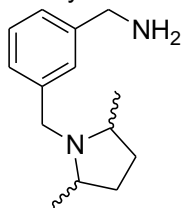


20

Сполуку EA отримували із застосуванням ТГФ при 23 °С в результаті проведення реакції впродовж 2 годин. Реакційну суміш гасили водою та хроматографували на колонці ISCO з оксидом кремнію (елюент: 0 → 40 %В А=ДХМ В=MeOH/ДХМ 1:4). Продукт EA отримували у вигляді вільної основи. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ (ppm) 7,74-7,73- (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 1H), 3,81-3,55 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,82-1,73, (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 2H), 0,92-0,90 (d, J=14,4 Гц, 6H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₄H₁₉N₂: 215,3 (M+H⁺); експериментальна: 215,1 (M+H⁺).

25

Сполука ЕВ: отримана із застосуванням способу III

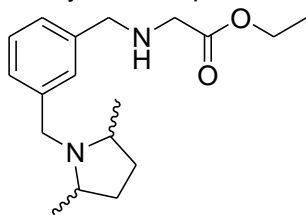


ЕВ

Сполуку ЕВ отримували в ТГФ в результаті проведення реакції впродовж 100 годин. Неочищену речовину застосовували далі без додаткового очищення та отримували у вигляді вільної основи. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₄H₂₃N₂: 219,3 (M+H⁺); експериментальна: 219,2 (M+H⁺).

5

Сполука ЕС: отримана із застосуванням способу IV



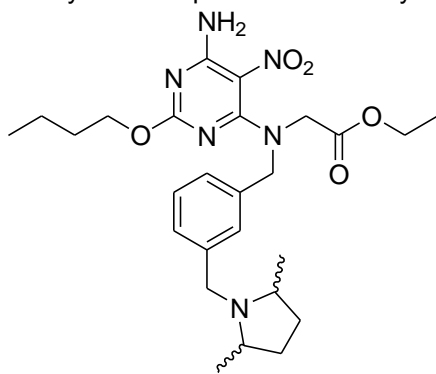
ЕС

Сполуку ЕС отримували в результаті проведення реакції впродовж 3 годин та гасіння водою. Після хроматографії на колонці ISCO з оксидом кремнію (елюент: 0 → 40 % В впродовж 15 хвилин; А=ДХМ, В=MeOH/ДХМ 1:4) отримували сполуку ЕС у вигляді вільної основи. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ (ppm) 7,26-7,12 (m, 4H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,78-3,74 (d, J=20,0 Гц, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,62 (s, шир., 1H), 3,47-3,42 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,27-3,26 (d, J=3,6 Гц, 2H), 2,96-2,90 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,34-1,24 (m, 2H), 1,20-1,16 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,94-0,90 (m, 6H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₈H₂₉N₂O₂: 305,4 (M+H⁺); експериментальна: 305,2 (M+H⁺).

10

15

Сполука ED: отримана із застосуванням способу LXVI



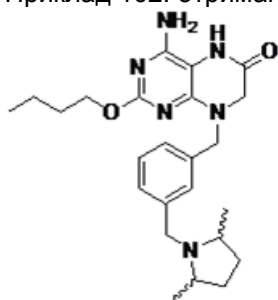
ED

Сполуку ED отримували в результаті проведення реакції впродовж 3,5 годин. Продукт хроматографували на 12-грамовій колонці ISCO з оксидом кремнію (елюент: 0 → 30 % В лінійний градієнт впродовж 5 хвилин. А=ДХМ В=MeOH/ДХМ 1:4). Отримували сполуку ED у вигляді вільної основи. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ (ppm) 7,97 (s, шир., 2H), 7,26-7,09 (m, 4H), 4,67 (s, 2H), 4,10-4,06 (m, 6H), 3,76-3,71 (d, J=14,1 Гц, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,44-3,39 (d, J=14,1 Гц, 1H), 2,87 (s, шир., 1H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,70 (s, шир., 1H), 1,6-1,51 (m, 2H), 1,37-1,14 (m, 7H), 0,90-0,84 (m, 9H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₆H₃₉N₆O₅: 514,6 (M+H⁺); експериментальна: 515,3 (M+H⁺).

20

25

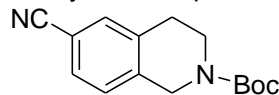
Приклад 102: отриманий із застосуванням способу XIV



Приклад **102**

- 5 Сполуку згідно з Прикладом 102 отримували в результаті проведення реакції впродовж 2 годин. Сполуку згідно з Прикладом 102 отримували у вигляді вільної основи. ^1H ЯМР (ДМСО d_6 , 300 МГц): δ (ppm) 11,06 (s, шир., 1H), 10,60 (s, шир., 1H), 10,29 (s, шир., 1H), 7,76-7,71 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 4,31-4,17 (m, 4H), 4,07-4,04 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 2,28-2,00 (m, шир., 3H), 1,71-1,53 (m, 4H), 1,36-1,16 (m, 7H), 1,13-1,04 (m, 2H), 0,85-0,80 (t, $J=7,6$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 438,6 (M+H $^+$); експериментальна: 439,3 (M+H $^+$).

Сполука EE: отримана із застосуванням способу XXXVII

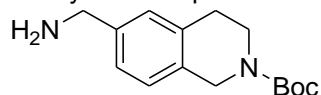


EE

10

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ (ppm) 7,48-7,45 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 4,62 (s, 2H), 3,67 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,87 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 1,50 (s, 9H).

Сполука EF: отримана із застосуванням способу XXXVIII

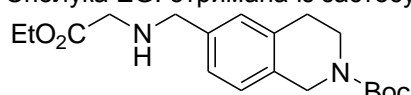


EF

15

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ (ppm) 7,14-7,03 (m, 3H), 4,74 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,57 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,78 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 1,48 (s, 9H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$: 263,3 (M+H $^+$); експериментальна: 262,9 (M+H $^+$).

Сполука EG: отримана із застосуванням способу XXXIX

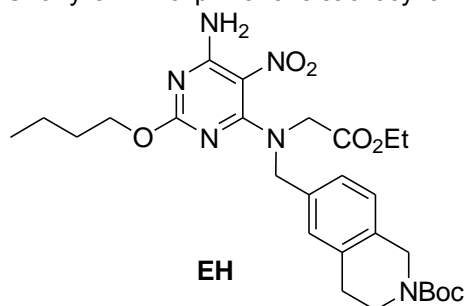


EG

20

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ (ppm) 7,18-7,07 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,24-4,17 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,83 (t, 2H, $J=6,3$ Гц), 1,50 (s, 9H), 1,28 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$: 349,4 (M+H $^+$); експериментальна: 349,0 (M+H $^+$).

Сполука EH: отримана із застосуванням способу LXVI

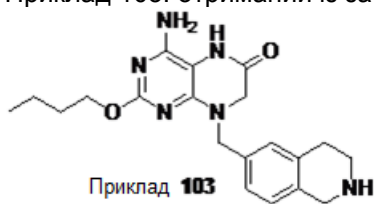


EH

25

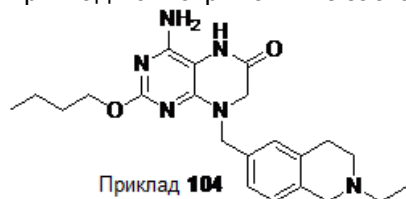
^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ (ppm) 7,30-7,06 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,10-4,21 (m, 4H), 4,032 (s, 2H), 3,62-3,34 (m, 2H), 2,79-2,81 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,43-1,48 (m, 2H), 1,22-1,28 (m, 3H), 0,89-0,96 (m, 3H); РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_7$: 559,6 (M+H $^+$); експериментальна: 559,0 (M+H $^+$).

Приклад 103: отриманий із застосуванням способу XL



Сполуку згідно з Прикладом 103 отримували відповідно до способу XL. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,26-7,22 (m, 3H), 4,86 (s, 2H), 4,43-4,36 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 3,50 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,12 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 2H), 0,95 (t, $J=7,5$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2$: 383,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 383,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 104: отриманий із застосуванням способу XLI



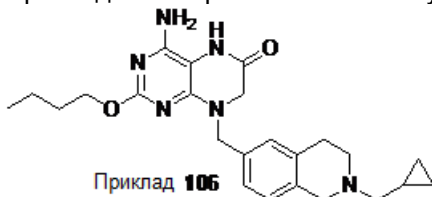
Сполуку згідно з Прикладом 104 отримували відповідно до способу XLI. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,32-7,24 (m, 3H), 4,58-4,56 (m, 2H), 4,38 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,26-4,24 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 2H), 0,96 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 411,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 411,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 105: отриманий із застосуванням способу XLVIII



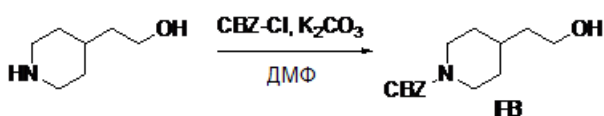
Сполуку згідно з Прикладом 105 отримували відповідно до способу XLVIII. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,29-7,26 (m, 3H), 4,46-4,35 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,23-3,21 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,47-1,44 (m, 8H), 0,96 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 106: отриманий із застосуванням способу XLVIII



Сполуку згідно з Прикладом 106 отримували із застосуванням способу XLVIII. ^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,30-7,26 (m, 3H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 3H), 4,04-4,02 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,34-3,20 (m, 4H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,24-1,20 (m, 1H), 0,99-0,94 (m, 3H), 0,82 (t, $J=6$ Гц, 2H), 0,45 (m, 2H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 437,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 437,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

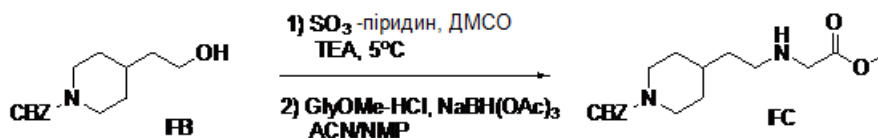
Схема 90



Спосіб XLIX: сполука FB. 2-(піперидин-4-іл)етанол (520 мг, 4 ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (8 мл), до отриманого розчину додавали K_2CO_3 та перемішували суміш в атмосфері N_2 на льодяної бані. До отриманої суміші по краплях додавали бензилхлорформіат (623 мкл, 4,4 ммоль). Залишали реакційну суміш нагріватися до кімнатної температури, потім

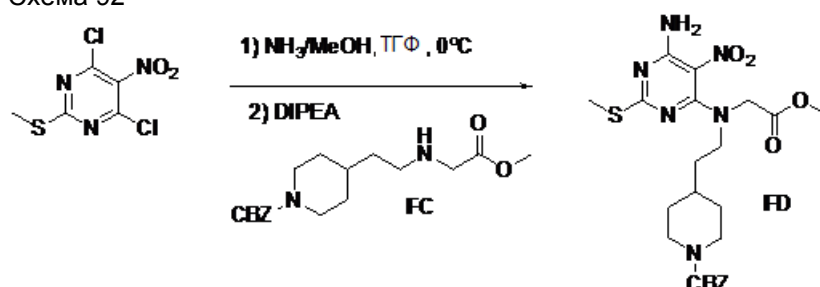
додатково перемішували впродовж 90 хвилин. Розбавляли реакційну суміш EtOAc та промивали насиченим розчином NaHCO_3 (водн.) (2х), потім насиченим розчином NaCl (водн.). Органічний екстракт сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (20-80 % EtOAc в гексані) з одержанням сполуки FB (0,99 г, 3,76 ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ (ppm) 7,36 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,18 (bs, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,73-1,52 (m, 5H), 1,27-1,18 (m, 3H).

Схема 91



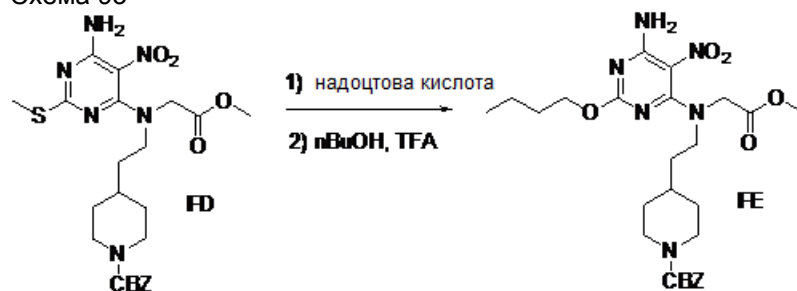
Спосіб XLX: Сполука FC. Сполуку FB (989 мг, 3,76 ммоль) розчиняли в безводному ДМСО (12 мл) та перемішували в атмосфері N_2 при 5 °С. Додавали триетиламін (1,3 мл, 9,4 ммоль), потім комплекс триоксиду сірки та піридину (1,5 г, 9,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0-5 °С впродовж 90 хвилин. До реакційної суміші додавали лід та EtOAc, потім перемішували впродовж декількох хвилин. Збирали органічний шар та промивали насиченим розчином NaHCO_3 (водн.) (2х), потім насиченим розчином NaCl (водн.). Органічний екстракт сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Отриману маслянисту рідину розчиняли в безводному ацетонітрилі (10 мл) та NMP (3 мл). До отриманого розчину додавали гліцинметиловий ефір соляної кислоти (708 мг, 5,64 ммоль), потім перемішували впродовж 15 хвилин. Додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,59 г, 7,52 ммоль) та перемішували реакційну суміш впродовж 16 годин. Потім додавали MeOH та перемішували суміш впродовж 5 хвилин. Розбавляли реакційну суміш EtOAc та промивали насиченим розчином NaHCO_3 (водн.) (2х), потім насиченим розчином NaCl (водн.). Органічний екстракт сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очищали залишок за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10 % MeOH в CH_2Cl_2) з одержанням сполуки FC (142 мг, 0,43 ммоль).

Схема 92



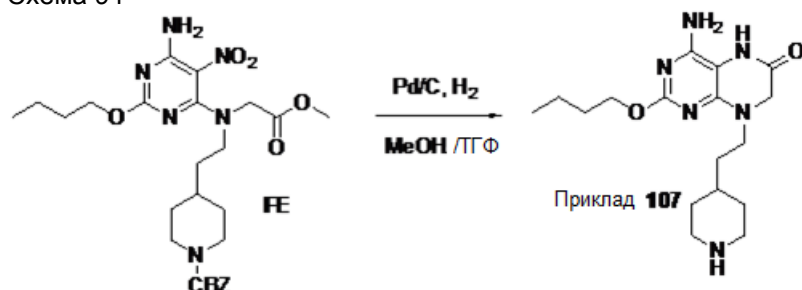
Спосіб XLXI: Сполука FD. 4,6-дихлор-5-нітро-2-метилтіопіримідин (124 мг, 0,468 ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (5 мл) та перемішували в атмосфері N_2 (газ.) на льодяній бані. По краплях впродовж 2-3 хвилин додавали 7Н розчин NH_3 в MeOH (73 мкл, 0,51 ммоль) в ТГФ (500 мкл). Реакційну суміш перемішували впродовж 60 хвилин. Додатково додавали 7Н розчин NH_3 в MeOH (73 мкл, 0,51 ммоль) та суміш додатково перемішували впродовж 60 хвилин. До реакційної суміші додавали розчин сполуки FC (142 мг, 0,42 ммоль) в безводному ТГФ (0,5 мл). Додавали DIPEA (89 мкл, 0,51 ммоль). Потім перемішували реакційну суміш впродовж 16 годин при кімнатній температурі, розбавляли EtOAc та промивали насиченим розчином NaHCO_3 (водн.) (2х), потім насиченим розчином NaCl (водн.). Органічний екстракт сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Очищали продукт за допомогою хроматографії на силікагелі (20-50 % EtOAc в гексані) з одержанням сполуки FD (150 мг, 0,29 ммоль). ^1H ЯМР: (CDCl_3 , 300 МГц): δ (ppm) 7,36 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,12 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,67 (m, 4H), 1,45 (m, 1H), 1,20 (m, 2H). PXMC-IEP⁺: розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 519,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); експериментальна: 519,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Схема 93



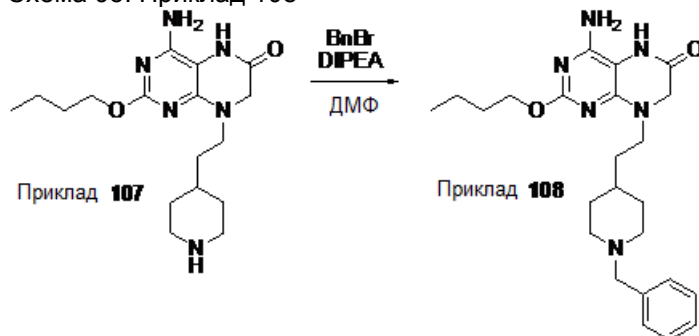
Спосіб XLXII: Сполука FE. Сполуку FE (150 мг, 0,29 ммоль) розчиняли в безводному ацетонітрилі (10 мл) та перемішували в атмосфері N_2 (газ.) на льодяній бані. Додавали водний 32 % розчин надощтової кислоти (244 мкл, 1,16 ммоль) та суміш перемішували впродовж 2 годин. Додавали насичений розчин $Na_2S_2O_3$ (водн.) та суміш перемішували впродовж 5 хвилин. Екстрагували суміш в EtOAc. Промивали органічний екстракт розчином $NaHCO_3$ (водн.), потім насиченим розчином NaCl (водн.), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок додавали до n-BuOH (5 мл) та ТФО (90 мкл, 1,16 ммоль), потім перемішували при 100 °C впродовж 2-3 годин. Концентрували суміш при зниженому тиску, розчиняли в EtOAc та промивали насиченим розчином $NaHCO_3$ (водн.) (2x), потім насиченим розчином NaCl (водн.). Органічний екстракт сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Очищали продукт за допомогою хроматографії на силікагелі (20-50 % EtOAc в гексані) з одержанням сполуки FE (108 мг, 0,20 ммоль). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 7,36 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,22-4,10 (m, 6H), 3,76 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,71 (m, 6H), 1,45 (m, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,95 (t, J=7,2 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $C_{26}H_{37}N_6O_7$: 545,3 (M+H⁺); експериментальна: 545,1 (M+H⁺).

Схема 94



Спосіб XLXIII: Приклад 107. Сполуку FE (108 мг, 0,20 ммоль) розчиняли в ТГФ (4 мл) та MeOH (15 мл). До отриманого розчину додавали 10 % Pd/C та перемішували суміш в атмосфері H_2 (газ.) під тиском, рівним 1 атмосфері, впродовж 16 годин. Фільтрували реакційну суміш через Celite. Концентрування при зниженому тиску приводило до одержання сполуки згідно з Прикладом 107 (60 мг, 0,17 ммоль). 1H ЯМР: ($CDCl_3$, 300 МГц): δ (ppm) 5,15 (s, 2H), 3,97 (t, J=6,9 Гц, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,65-1,05 (m, 13H), 0,95 (t, J=7,2 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для $C_{17}H_{29}N_6O_2$: 349,2 (M+H⁺); експериментальна: 349,1 (M+H⁺).

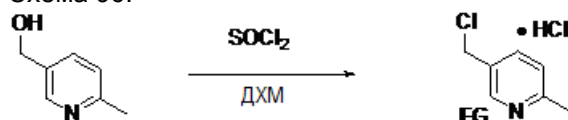
Схема 95: Приклад 108



Спосіб XLXIV: Приклад 108: Сполуку згідно з Прикладом 107 (20 мг, 0,057 ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (0,5 мл). До отриманого розчину додавали діізопропілетиламін, DIPEA, (15 мкл, 0,086 ммоль) та бензилбромід (8 мкл, 0,068 ммоль). Перемішували реакційну суміш впродовж 16 годин. Безпосередньо реакційну суміш очищали на колонці Phenomenex Gemini 5u

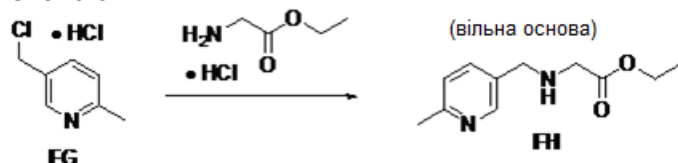
C_{18} для препаративної ВЕРХ та елюювали з лінійним градієнтом 5-100 % ацетонітрилом, що містить 0,1 % ТФО з одержанням сполуки згідно з Прикладом 108 (11,2 мг, 0,025 ммоль). 1H ЯМР: (CD_3OD , 300 МГц): δ (ppm) 7,50 (s, 5H), 4,42 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,80-1,46 (m, 9H), 0,98 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $C_{24}H_{35}N_6O_2$: 439,3 ($M+H^+$); експериментальна: 439,2 ($M+H^+$).

Схема 96:



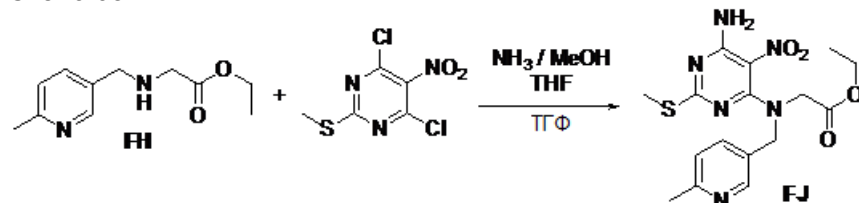
Спосіб XLXV: сполука FG: До вихідної речовини - (2-метилпіридин-5-іл)метанолу (5,07 г), в CH_2Cl_2 (50,0 мл) додавали 4 екв. $SOCl_2$ (12,0 мл) при 23 °C. Суміш залишали перемішуватися на ніч, потім концентрували у вакуумі з одержанням сполуки FG у вигляді моногідрохлоридної солі, яку застосовували без очищення. 1H ЯМР: ($DMCO-d_6$, 300 МГц): δ 8,84 (s, 1H), 8,44 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,1 (s, 3H).

Схема 97



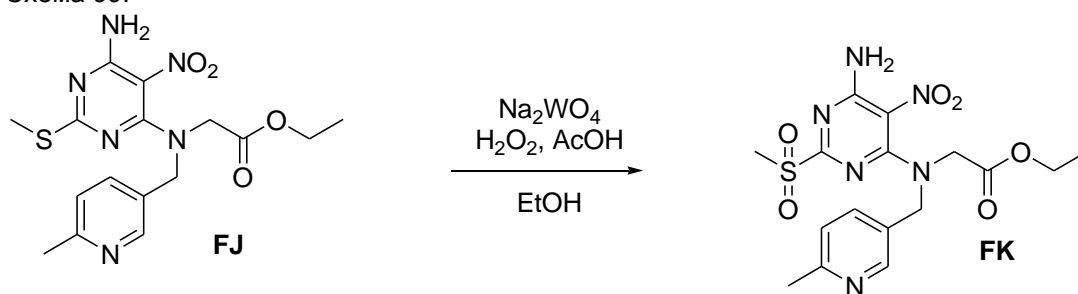
Спосіб XLXVI: сполука FH. Гідрохлорид етилгліцилату (113 мг) суспендували в ДМФ (3,0 мл) з K_2CO_3 (270 мг) та неочищеним піридинілхлоридом (FG) (110 мг). Суміш нагрівали до 40 °C та залишали перемішуватися на ніч. Гасили реакційну суміш за допомогою додавання води та розбавляли EtOAc. Суміш промивали 5 % розчином LiCl (3×5 мл) для видалення ДМФ, потім сольовим розчином, органічні екстракти сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Хроматографія на оксиді кремнію із застосуванням CH_2Cl_2 та 20 % MeOH/ CH_2Cl_2 як елюенту приводила до одержання цільового продукту, аміноскладного ефіру піридилу (55 мг). 1H ЯМР: ($DMCO-d_6$, 300 МГц): δ 8,42 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,25 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,73 (d, $J=11,7$ Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,30 (t, $J=7$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $C_{11}H_{17}N_2O_2$: 208,26 ($M+H^+$); експериментальна: 208,9 ($M+H^+$).

Схема 98



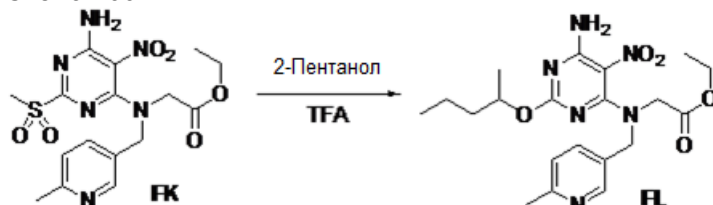
Спосіб XLXVII: Сполука FJ. 4,6-дихлор-5-нітро-2-метилмеркаптопурин (1,0715 г, 4,502 ммоль) розчиняли в 25 мл ТГФ та охолоджували до 0 °C. Додавали $NH_3/MeOH$ (3,5 екв.) та залишали перемішуватися охолоджену суміш впродовж 1 години. Потім по краплях впродовж 10-15 хвилин додавали аміноскладний ефір (1,22 г, 4,37 ммоль) у вигляді розчину в 10 мл ТГФ, отриману суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Через 3 години реакційну суміш гасили за допомогою додавання води, розбавляли EtOAc та доводили pH до 8 із застосуванням твердого K_2CO_3 . Промивали суміш водою, промивали сольовим розчином, потім сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Потім неочищений продукт хроматографували на оксиді кремнію із застосуванням градієнтного елюювання CH_2Cl_2 та 20 % MeOH/ CH_2Cl_2 через 10-15 об'ємів колонки. Іноді як продукти отримували суміші 6-хлорпіримідину та 6-амінопіримідину (1,02 г), які послідовно обробляли надлишком NH_3 в MeOH в ТГФ впродовж 45 хвилин при кімнатній температурі, а потім повторно хроматографували, як описано вище, з одержанням чистого 6-амінопіримідинового продукту (716 мг). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $C_{16}H_{21}N_6O_4S$: 392,43 ($M+H^+$); експериментальна: 393,0 ($M+H^+$).

Схема 99:



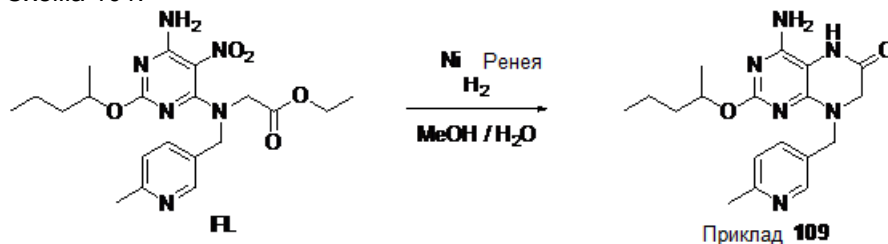
Спосіб XLXVIII: сполука FK. До розчину (суспензії) сульфиду FJ (3,68 г, 8,00 ммоль) в EtOH (40 мл) при 0 °С послідовно додавали дигідрат вольфрамату натрію (792 мг, 2,40 ммоль), оцтову кислоту (4,6 мл, 80 ммоль) та пероксид водню (3,4 мл, ~40 ммоль, 35 % мас./мас. в H₂O). Через 3 години додатково додавали оцтову кислоту (4,6 мл) та пероксид водню (3,4 мл). Підтримували температуру реакційної суміші, рівну 0 °С, впродовж 16 годин. При 0 °С обережно додавали насичений розчин Na₂SO₃ (50 мл), потім CH₂Cl₂ (75 мл). Шари розділяли та водний шар екстрагували в CH₂Cl₂ (4 × 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням сполуки FK, яку застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для сульфоксиду C₁₆H₂₀N₆O₅S: 408,43 (M+H⁺); експериментальна: 409,0 (M+H⁺). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для сульфону C₁₆H₂₁N₆O₆S: 424,43 (M+H⁺); експериментальна: 425,1 (M+H⁺).

Схема 100:



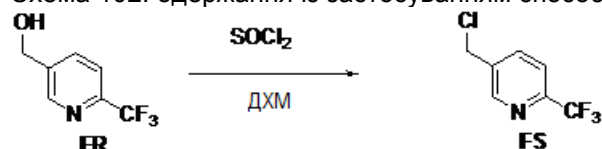
Спосіб XLXIX: сполука FL. До розчину сульфону FK (1,0 г, 2,0 ммоль) в рацемічному 2-пентанолі (10 мл) додавали ТФО (470 мкл, 6,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С впродовж 1 години. Виливали реакційну суміш в насичений розчин NaHCO₃ (20 мл) та CH₂Cl₂ (30 мл). Розділяли шари, водний шар екстрагували в CH₂Cl₂ (30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення проводили за допомогою хроматографії на силікагелі (1 г субстрату/10 г SiO₂) (2-15 % MeOH/CH₂Cl₂). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₀H₂₉N₆O₅: 432,47 (M+H⁺); експериментальна: 433,1 (M+H⁺).

Схема 101:



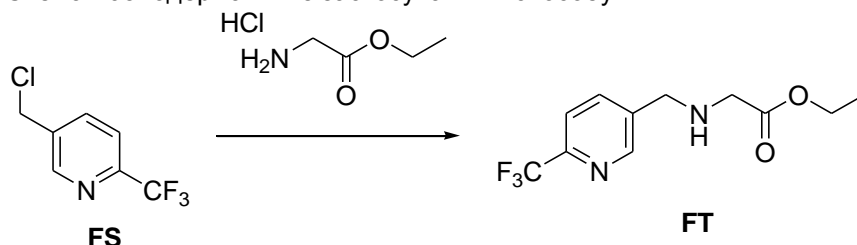
Спосіб XLXX: Приклад 109. До розчину нітросполуки (730 мг, 1,5 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали нікель Реня (~200 мкл, суспензія в H₂O). Продували реакційну посудину H₂, потім перемішували в атмосфері H₂ впродовж 1,5 години. Фільтрували суміш через Celite з CH₂Cl₂ та MeOH (1:1). Концентрували фільтрат у вакуумі та залишали в ліофілізаторі на ніч. Отримували зазначений у заголовку продукт у вигляді вільної основи. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ 9,66 (s, шир., 0,78H), 8,40 (s, 1H), 7,59 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,18 (s, шир., 1,5H), 5,60-5,56 (m, шир., 0,78H), 4,96-4,85 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,53-1,04 (m, 7H), 0,83 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₈H₂₅N₆O₂: 356,42 (M+H⁺); експериментальна: 356,9 (M+H⁺).

Схема 102: одержання із застосуванням способу XLXV:



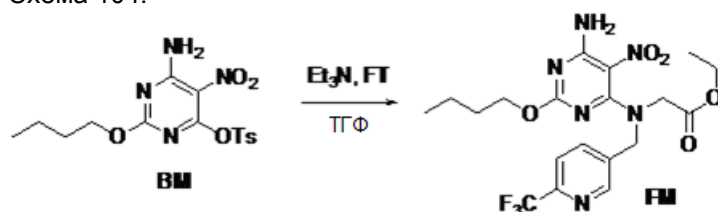
¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,84 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,82 (s, 2H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₇H₆ClF₃N: 195,57 (M+H⁺); експериментальна: для ³⁵Cl 195,9 (M+H⁺) та ³⁷Cl 197,9 (M+H⁺).

Схема 103: одержання із застосуванням способу XLXVI:



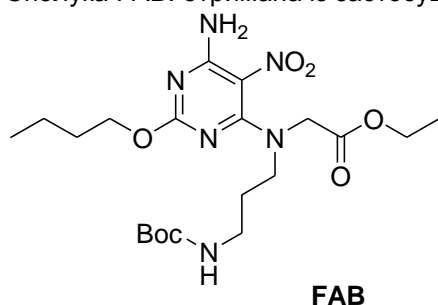
¹⁹F ЯМР (ДМСО-d₆, 282 МГц): δ -66,69. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): 8,69 (s, 1H), 8,02 (dd, J=7,8 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,08 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,82 (bs, 1H), 1,15-1,19 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₁H₁₃F₃N₂O₂: 262,23 (M+H⁺); експериментальна: 262,9 (M+H⁺).

Схема 104:



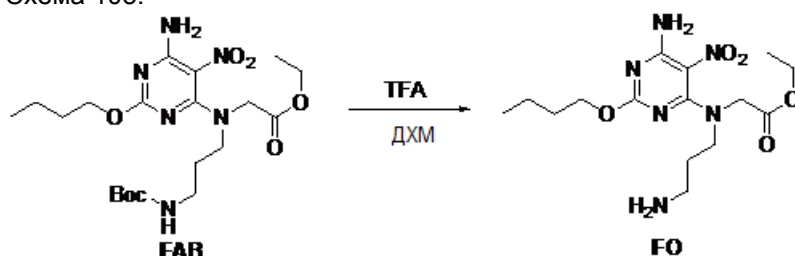
Спосіб XLXXI: сполука FM. Сполуку FT (6,5 мг, 0,025 ммоль) розчиняли в ТГФ (1 мл), до отриманого розчину додавали сполуку BM (9,6 мг, 0,025 ммоль). Потім додавали триетиламін (10 мкл, 0,075 ммоль) та суміш перемішували впродовж 12 годин. Суміш додавали в EtOAc та промивали насиченим розчином NaHCO₃(водн.), потім насиченим розчином NaCl (водн.). Сушили органічний екстракт над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очищали продукт на колонці Phenomenex Gemini 5u C₁₈ для препаративної ВЕРХ, елюювали з лінійним градієнтом 25-100 % ацетонітрилом, що містить 0,1 % ТФО. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₉H₂₄F₃N₆O₅: 472,42 (M+H⁺); експериментальна: 473,1 (M+H⁺).

Сполука FAB: отримана із застосуванням способу XLXXI



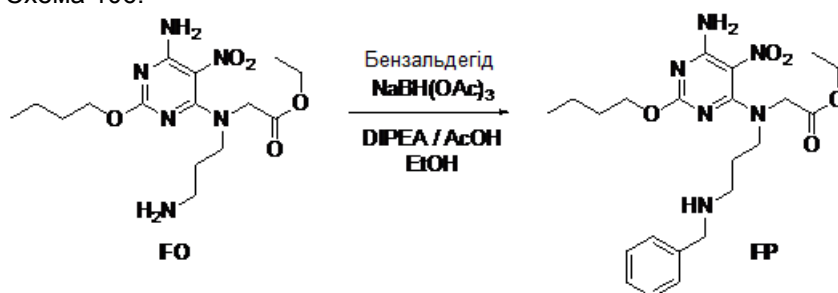
Сполука FAB отримували зі комерційного етилового ефіру N-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропіл]гліцину відповідно до способу XLXXI. До перемішаного розчину тозилату (BM) (648,6 мг) в 30 мл ТГФ додавали етиловий ефір N-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропіл]гліцину (475 мг), отриманий розчин ставав жовтим впродовж декількох секунд. Додавали Et₃N (500 мкл) та суміш залишали перемішуватися на ніч при 23 °С. Після гасіння водою суміш розбавляли на 100 % EtOAc та розділяли в насиченому сольовому розчині. Збирали органічний шар, сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. В результаті хроматографії на силікагелі (елюент: ДХМ → MeOH/ДХМ 1:4) отримували чисту сполуку FAB у вигляді вільної основи (852 мг) з виходом 98 %. ¹H ЯМР (ДМСО d⁶, 300 МГц): δ (ppm): 7,98 (s, шир., 2H); 6,79 (m, шир., 1H); 4,18-4,06 (m, 6H); 3,29 (m, 2H); 2,93-2,85 (m, 2H); 1,79-1,70 (m, 2H); 1,66-1,57 (m, 2H); 1,42-1,32 (m, 11H); 1,22 (t, J=7,0 Гц, 3H); 0,90 (t, J=7,6 Гц,

3Н). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₀H₃₅N₆O₇: 471,52 (M+H⁺); експериментальна: 471,1 (M+H⁺).
Схема 105:



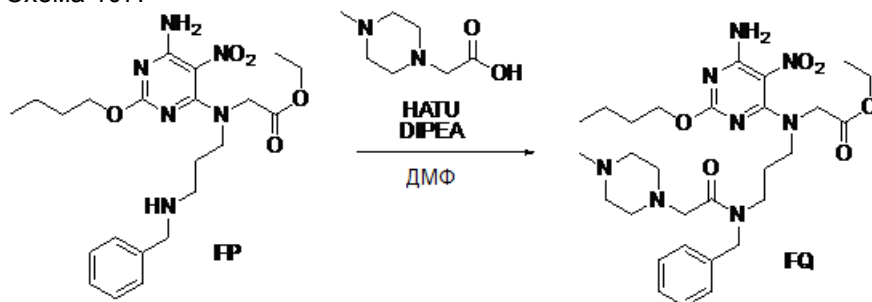
Спосіб XLXXII: сполука FO. Субстрат FAB (400 мг) розчиняли в ДХМ (25 мл) та охолоджували до 0 °С. Додавали ТФО (2 мл). Через одну годину при 0 °С спостерігали уповільнення проходження реакції, додавали додаткову кількість ТФО (1 мл) та суміш продовжували перемішувати на охолоджуючій бані без додавання додаткової кількості льоду. Через 2 години температура становила за спостереженнями 6,8 °С, суміш за спостереженнями містила продукт та вихідні речовини у співвідношенні 60:40. Видаляли охолоджуючу баню та залишали суміш поступово нагріватися до 23 °С. Через ~7,5 годин реакція проходила на 95 %, що підтверджували дані ВЕРХ. Додавали воду та залишали суміш перемішуватися при 23 °С на ніч. Нейтралізували суміш до рН=8 насиченим розчином NaHCO₃ та екстрагували в EtOAc. Сушили органічну фазу сульфатом натрію та концентрували з одержанням сироподібної рідини. Неочищену речовину не очищали. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₅H₂₇N₆O₅: 371,4 (M+H⁺); експериментальна: 371,1 (M+H⁺).

Схема 106:



Спосіб XLXXIII: сполука FP. Сполуку FO (у вигляді вільної основи) (200 мг) розчиняли в EtOH та обробляли бензальдегідом (65 мкл). DIPEA (100 мкл) та 1 краплю HOAc, щоб рН суміші дорівнював приблизно 5,8. Через декілька хвилин перемішування додавали NaBH(OAc)₃ (344 мг, 3 екв. відносно чистого FO) та суміш перемішували при 23 °С впродовж ночі. Після розведення одним об'ємом EtOAc відносно об'єму застосовуваного раніше EtOH, суміш промивали водою, потім насиченим сольовим розчином. Сушили органічну фазу сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. В результаті флеш-хроматографії послідовно виходили суміш непрореагованих вихідних речовин, цільовий продукт та продукт подвійного відновного амінування. Таким чином, для одержання невеликих кількостей очищеного цільового продукту FP у вигляді вільної основи потрібно було неодноразове проведення "гравітаційної" колонкової хроматографії на силікагелі із застосуванням 5 % MeOH в ДХМ. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₂H₃₂N₆O₅: 461,53 (M+H⁺); експериментальна: 461,2 (M+H⁺).

Схема 107:

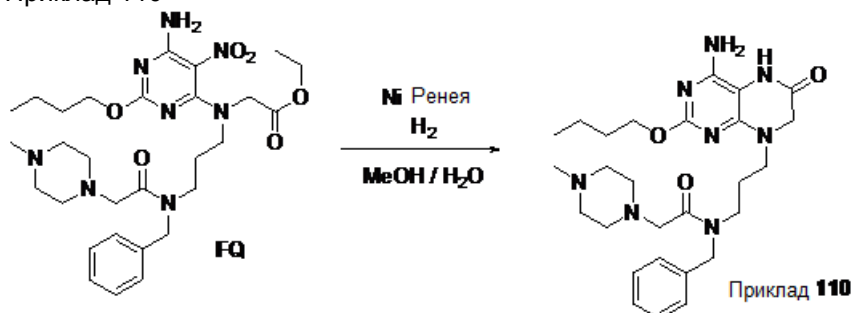


Спосіб XLXXIV: сполука FQ. До перемішаного розчину бензиламіну FP (47 мг) в ДМФ (3 мл) додавали 2-(4-метилпіперазин-1-іл)оцтову кислоту (21 мг), потім HATU (51,3 мг). Перемішували суміш впродовж декількох хвилин. Потім додавали DIPEA (100 мкл) та отриману суміш залишали перемішуватися при 23 °С. Через 45 хвилин спостерігали вичерпування

вихідних речовин, підтверджене даними ВЕРХ, реакційну суміш гасили водою та розбавляли EtOAc (30 мл). Промивали суміш 5 % (мас./об.) водним розчином LiCl (3 × 20 мл), потім промивали насиченим сольовим розчином. Сушили органічну фазу сульфатом натрію та фільтрували. Після концентрування у вакуумі неочищений продукт хроматографували на колонці ISCO з силікагелем (елюент: 0 → 20 % В з лінійним градієнтом впродовж 20 хвилин: А = ДХМ, розчинник В=MeOH/ДХМ 1:4) з одержанням цільового продукту FQ (60 мг) у вигляді вільної основи. ^1H ЯМР (MeOH- d_4 , 300 МГц): δ (ppm) 7,36-7,23 (m, 5H); 4,71-4,36 (m, 2H); 4,28-4,10 (m, 6H); 4,01 (s, 1H); 3,50-3,47 (m, 2H); 3,38-3,17 (m, 4H); 2,59 (app. s, шир., 8H); 2,43-2,36 (m, 3H); 2,10-1,78 (m, 2H); 1,69 (m, шир., 2H); 1,48-1,38 (m, шир., 2H); 1,31-1,22 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,99-0,93 (t, $J=7,6$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_8\text{O}_6$: 601,71 (M+H $^+$); експериментальна: 602,3 (M+H $^+$).

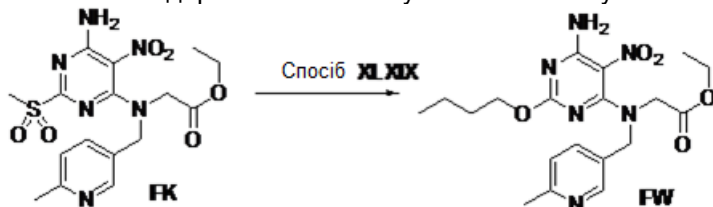
Схема 108: Приклад 110: спосіб XLXX:

Приклад 110



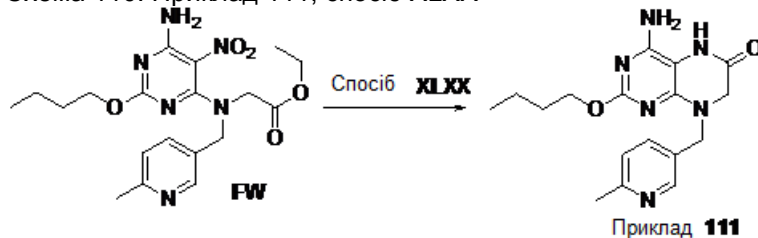
Сполука згідно з Прикладом 110 отримували відповідно до способу XLXX. Для виділення цільової сполуки згідно з Прикладом 110 у вигляді вільної основи застосовували препаративну ВЕРХ (елюент: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ градієнт). ^1H ЯМР (DMCO- d_6 , 300 МГц): δ (ppm) 9,64-9,62 (d, шир., $J=6,9$ Гц, 1H); 7,72-7,64 (m, шир., 1H); 7,36-7,15 (m, 5H); 6,12 (s, 2H); 4,67 (s, 1H); 4,51 (d, $J=49,8$ Гц, 2H); 4,04-3,87 (m, 4H); 3,50-3,23 (m, 2H); 3,12 (s, 2H); 2,37-2,27, (d, шир., $J=30,3$ Гц, 8H); 2,13 (s, 3H); 1,85 (m, 2H); 1,75-1,50 (m, шир., 4H); 1,36-1,14 (m, 2H); 0,89-0,80 (t, $J=7,6$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_8\text{O}_3$: 525,74 (M+H $^+$); експериментальна: 525,3 (M+H $^+$).

Схема 109: одержання із застосуванням способу XLXIX



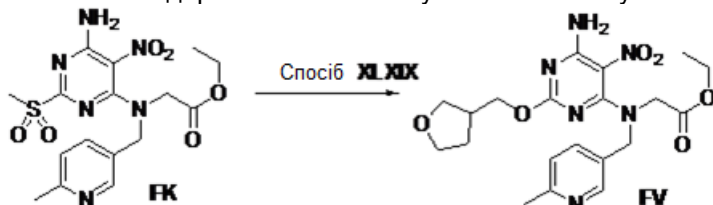
Суміш сульфоксиду/сульфону (FK) застосовували відповідно до способу XLXIX для приєднання (S)-(+)-2-пентанольного бічного ланцюгу. РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_5$: 418,45 (M+H $^+$); експериментальна: 419,1 (M+H $^+$).

Схема 110: Приклад 111, спосіб XLXX



Застосовували спосіб XLXX для одержання кінцевого продукту. ^1H ЯМР (DMCO- d_6 , 300 МГц): δ 9,67 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 7,61 (d, $J=7,8$ Гц, 1H); 7,20 (d, $J=7,8$ Гц, 1H); 6,22 (s, шир., 2H); 4,62 (s, 2H); 4,10-4,06 (m, 2H); 3,83 (s, 2H); 2,43 (s, 3H); 1,63-1,53 (m, 2H); 1,40-1,30 (m, 2H); 0,88 (t, $J=7$ Гц, 3H). РХМС-ІЕР $^+$: розрахована для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2$: 342,4 (M+H $^+$); експериментальна: 343,2 (M+H $^+$).

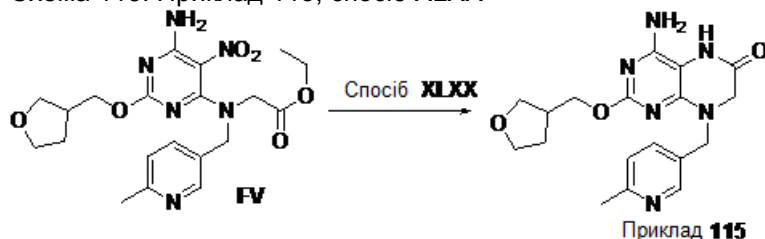
Схема 114: одержанням із застосуванням способу XLXIX



Суміш сульфоксиду/сульфону (FK) застосовували відповідно до способу XLXIX із застосуванням тетрагідрофуран-3-метанолу для приєднання алкоксильного бічного ланцюгу.

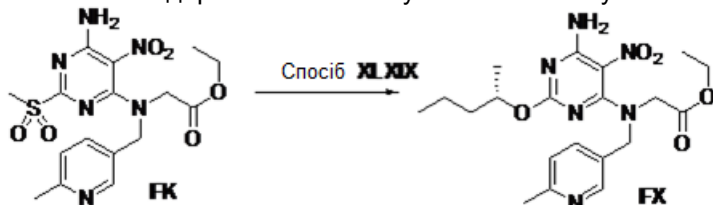
5 РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₀H₂₇N₆O₆: 446,46 (M+H⁺); експериментальна: 447,1 (M+H⁺).

Схема 115: Приклад 115, спосіб XLXX



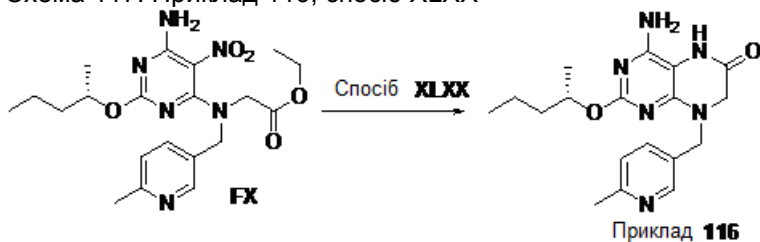
Для одержання кінцевого продукту застосовували спосіб XLXX. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 9,69 (s, шир., 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,19-7,22 (d J=7,5 Гц, 1H), 6,25 (s, шир., 2H), 4,62 (s, 2H), 4,1-3,95 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,75-3,69 (m, 3H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,22 (s, шир., 1H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₈H₂₃N₆O₃: 370,41 (M+H⁺); експериментальна: 371,0 (M+H⁺).

Схема 116: одержанням із застосуванням способу XLXIX



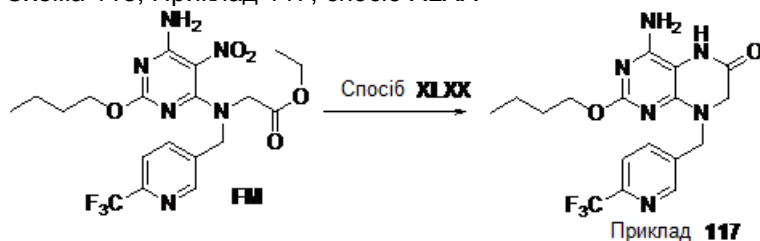
15 Для приєднання хірального 2-пентоксильного бічного ланцюгу до вихідної суміші сульфону/сульфоксиду (FK), застосовували спосіб XLXIX. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₀H₂₇N₆O₅: 432,47 (M+H⁺); експериментальна: 433,2 (M+H⁺).

Схема 117: Приклад 116, спосіб XLXX



20 Для одержання кінцевого продукту застосовували спосіб XLXX. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 9,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,18 (s, шир., 2H), 4,94-4,87 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,58-1,07 (m, 7H), 0,84 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺ розрахована для C₂₀H₂₇N₆O₅: 356,42 (M+H⁺); експериментальна: 357,1 (M+H⁺).

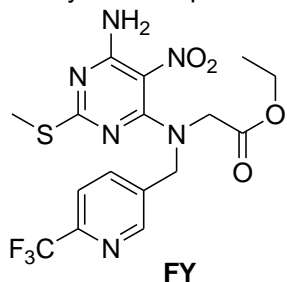
Схема 118, Приклад 117, спосіб XLXX



Кінцеву сполуку отримували із застосуванням способу XLXX. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ

9,70 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,01-7,98 (s, J=7,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,25 (s, шир., 2H), 4,75 (s, 2H), 4,00 (m, 5H), 1,54-1,51 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 4H), 0,84-0,86 (t, J=7 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₇H₂₀F₃N₆O₂: 396,37 (M+H⁺); експериментальна: 397,1 (M+H⁺).

Сполука FY: отримана із застосуванням способу XLXVII

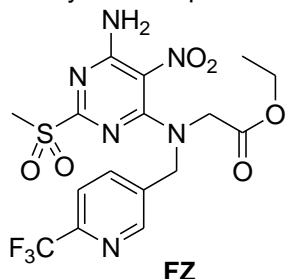


5

Сполука FY отримували зі сполуки FT та виділяли у вигляді вільної основи. ¹H ЯМР (ДМСО d₆, 300 МГц): δ (ppm) 8,71 (s, 1H), 8,53-8,41 (d, шир., J=38,1 Гц, 1H); 8,22 (s, шир., 2H), 8,04-8,01 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,89-7,76 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,15-4,08 (m, 2H); 2,27 (s, 3H), 1,19-1,15 (t, J=7,0 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₆H₁₈F₃N₆O₄S: 447,4 (M+H⁺); експериментальна: 446,9 (M+H⁺).

10

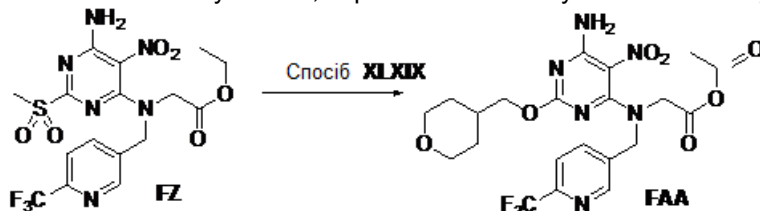
Сполука FZ: отримана із застосуванням способу XLXVIII



Сполука FZ отримували зі сполуки FY відповідно до способу XLXVIII. МС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₆H₁₈F₃N₆O₆S: 478,4 (M+H⁺); експериментальна: 478,9 (M+H⁺).

15

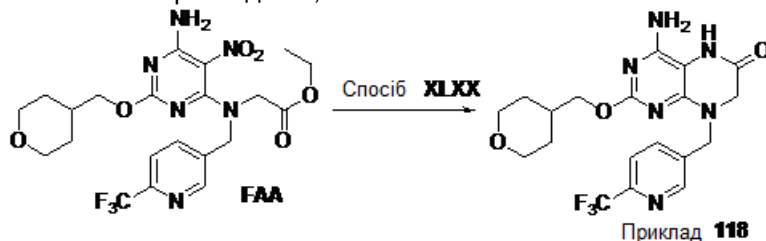
Схема 119: сполука FAA, отримана із застосуванням способу XLXIX



Суміш сульфоксиду/сульфону (FZ) застосовували відповідно до способу XLXIX із застосуванням тетрагідропіран-4-метанолу для приєднання алкоксильного бічного ланцюгу сполуки FAA. РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₂₀H₂₇N₆O₆: 446,46 (M+H⁺); експериментальна: 447,1 (M+H⁺).

20

Схема 120: Приклад 118, спосіб XLXX



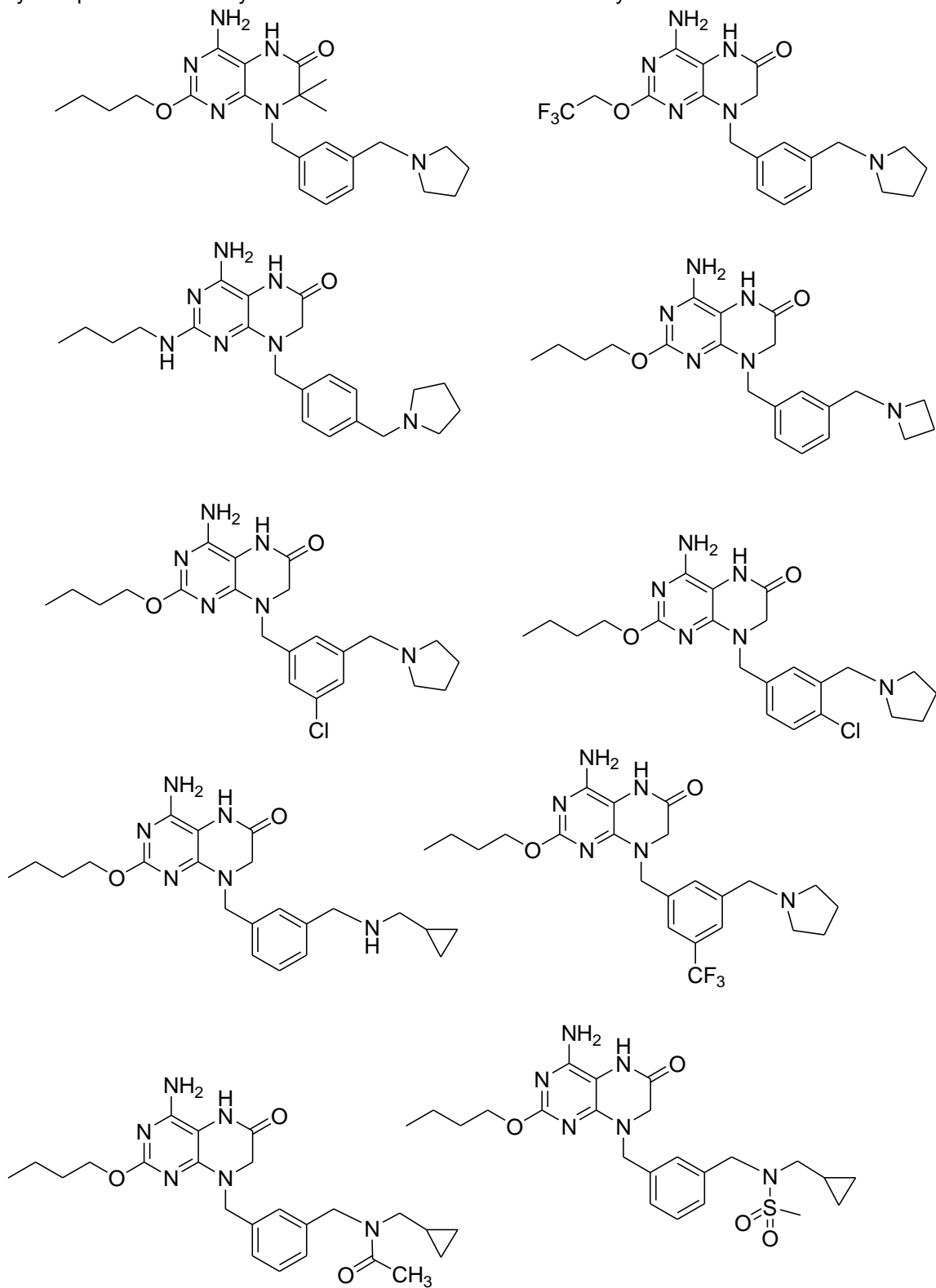
Для одержання кінцевого продукту застосовували спосіб XLXX. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 9,73 (s, шир., 1H), 8,71 (d, J=13,8 Гц, 1H), 8,00-7,82 (m, 2H), 6,27 (s, 2H), 5,73 (s, шир., 1H), 4,75 (s, 2H), 4,58 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 3H), 1,26-1,08 (m, 2H). РХМС-ІЕР⁺: розрахована для C₁₉H₂₂F₃N₆O₃: 438,4 (M+H⁺); експериментальна: 439,0 (M+H⁺).

25

Приклади можливого застосування

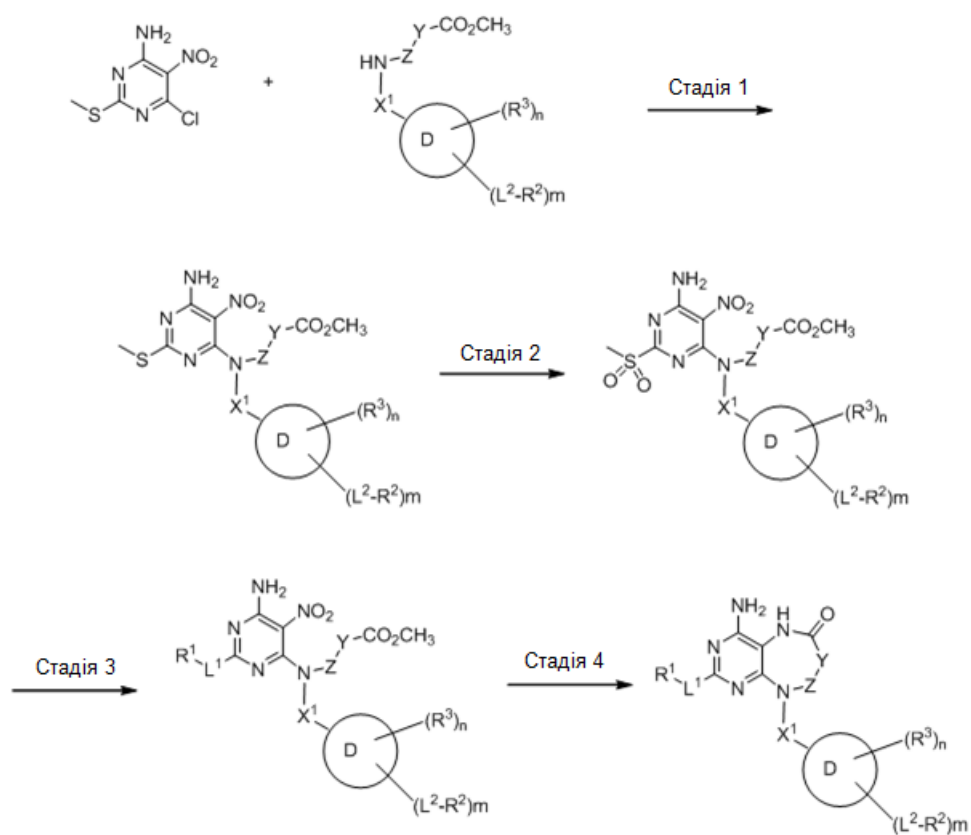
Поряд з прикладами, представленими в даному описі, представлені далі сполуки можуть

бути отримані із застосуванням аналогічних способів синтезу:



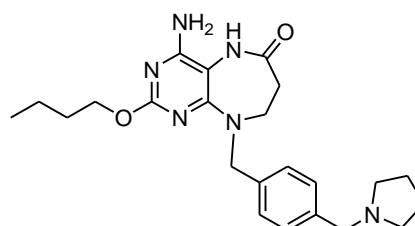
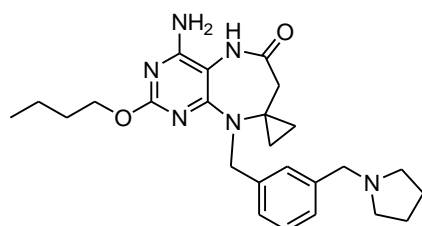
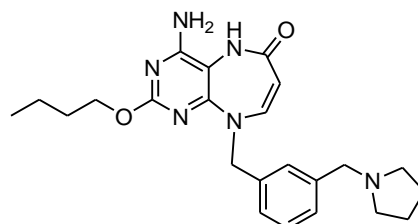
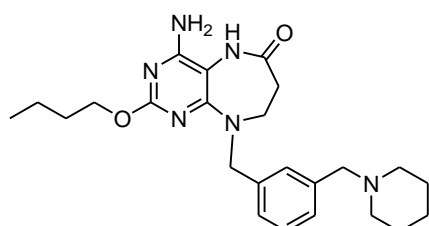
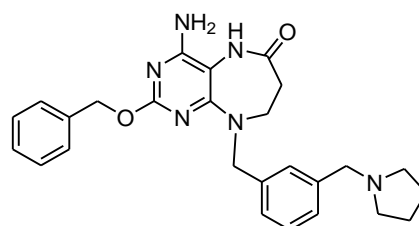
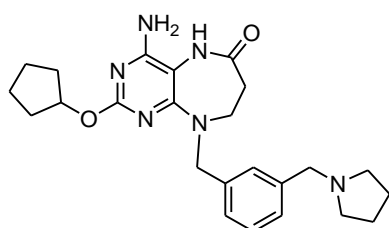
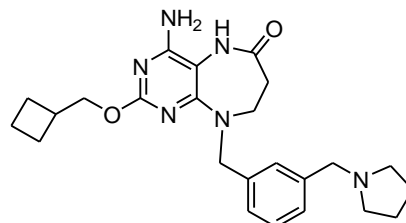
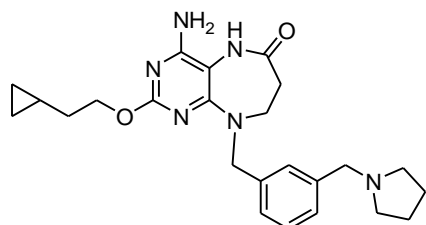
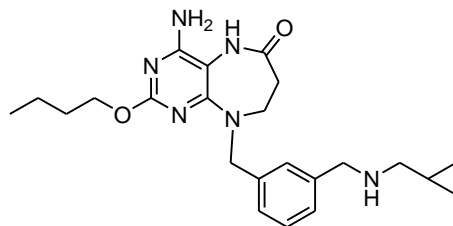
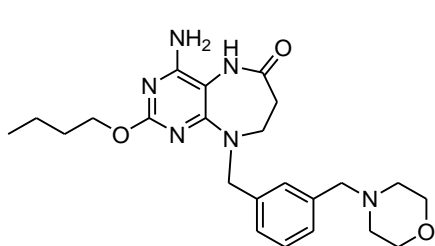
5

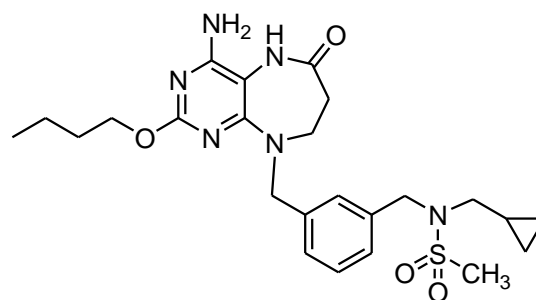
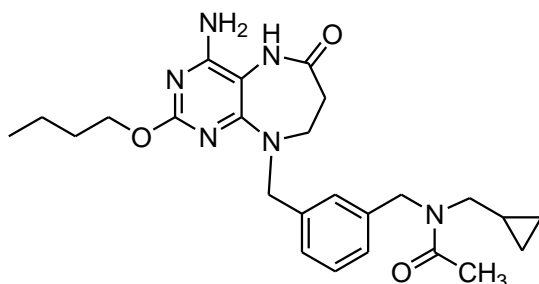
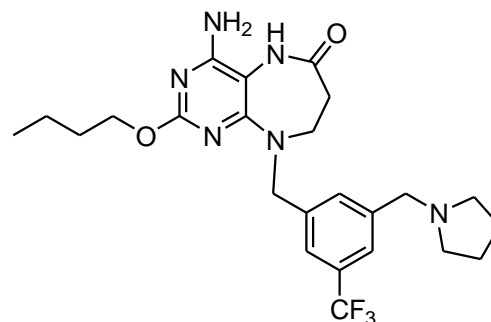
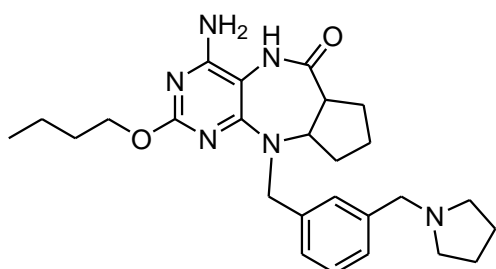
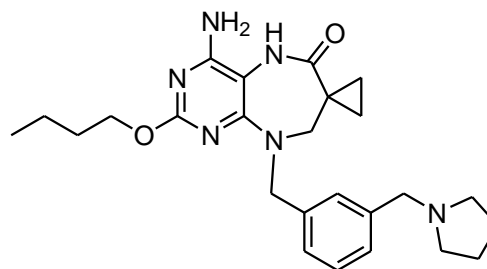
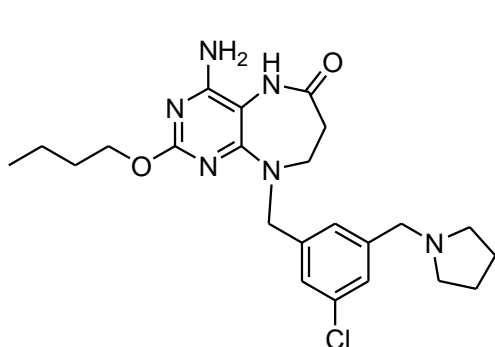
Загальна схема синтезу похідних піримідинодіазепінону



Приклади можливого застосування

Представлені далі сполуки можна одержати із застосуванням аналогічних способів синтезу:





Біологічні приклади

Дані дослідження МКПК

- 5 Проводили дослідження для визначення стимулювання цитокінів впродовж 24 годин людських мононуклеарних клітин периферичної крові (МКПК) із застосуванням сполук згідно з даним винаходом. Дослідження проводили у двох повторях та характеризували кривими, що містять 8 значень для напівлогарифмічних розведень (в $10^{0.5}$ разів). Сполуки згідно з даним винаходом розбавляли з 10 мМ розчину в ДМСО. Клітинні супернатанти досліджували
- 10 безпосередньо на ІФН α , а в розведенні 1:10 - на TNF α . Дослідження проводили способом, аналогічним способу, описаному в Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 4559, (2006). Зокрема, кріозбережені МКПК розморожували та поміщали в 96-лункові планшети в кількості, рівній 750000 клітин/лунку, в 190 мкл/лунку клітинного середовища. Потім МКПК інкубували впродовж
- 15 1 години при 37 °C у 5 % CO $_2$. Потім додавали сполуки згідно з даним винаходом в 10 мкл клітинного середовища в 8 точках, що відповідають напівлогарифмічним розведенням. Планшети інкубували при 37 °C та 5 % CO $_2$ впродовж 24 годин, потім обертали зі швидкістю 1200 об./хвил. впродовж 10 хвилин, потім збирали надосадову рідину та зберігали при -80 °C. Досліджували секрецію цитокінів за допомогою багатофункціональних наборів Luminex та Upstate із застосуванням аналітичного устаткування Luminex. Значення МЕК сполуки для
- 20 продукування ІФН- α являло собою найменшу концентрацію, при якій сполука стимулювала продукування ІФН- α , щонайменше в 3 рази перевищує фонове значення, визначене із застосуванням представленого вище способу дослідження.

- Для сполук згідно з даним винаходом значення МЕК продукування ІФН- α (мкМ) знаходилися в діапазоні > 0,03 мкМ або = 0,03 мкМ. Згідно з одним з варіантів реалізації, для сполук згідно з
- 25 даним винаходом значення МЕК продукування ІФН- α становили < 0,01 мкМ. У Таблиці 1 представлені значення МЕК продукування ІФН для сполук, описаних у Прикладах 1-118 даної

заявки.

Таблиця 1

Приклад	МЕК ІФН
1	$> 0,03$
2	$\leq 0,03$
3	$> 0,03$
4	$\leq 0,03$
5	$> 0,03$
6	$> 0,03$
7	$> 0,03$
8	$> 0,03$
9	$\leq 0,03$
10	$> 0,03$
11	$> 0,03$
12	$> 0,03$
13	$> 0,03$
14	$> 0,03$
15	$> 0,03$
16	$> 0,03$
17	$> 0,03$
18	$> 0,03$
19	$> 0,03$
20	$> 0,03$
21	$\leq 0,03$
22	$> 0,03$
23	$> 0,03$
24	$\leq 0,03$
25	$\leq 0,03$
26	$> 0,03$
27	$> 0,03$
28	$> 0,03$
29	$> 0,03$
30	$\leq 0,03$
31	$\leq 0,03$
32	$> 0,03$
33	$> 0,03$
34	$> 0,03$
35	$> 0,03$
36	$> 0,03$
37	$\leq 0,03$
38	$\leq 0,03$
39	$\leq 0,03$
40	$\leq 0,03$
41	$\leq 0,03$
42	$> 0,03$
43	$\leq 0,03$
44	$> 0,03$
45	$> 0,03$
46	$> 0,03$
47	$> 0,03$
48	$\leq 0,03$
49	$\leq 0,03$
50	$> 0,03$
51	$\leq 0,03$
52	$\leq 0,03$

Таблиця 1

Приклад	МЕК ІФН
53	> 0,03
54	> 0,03
55	≤ 0,03
56	≤ 0,03
57	> 0,03
58	> 0,03
59	≤ 0,03
60	> 0,03
61	≤ 0,03
62	> 0,03
63	> 0,03
64	> 0,03
65	≤ 0,03
66	> 0,03
67	> 0,03
68	≤ 0,03
69	> 0,03
70	≤ 0,03
71	≤ 0,03
72	≤ 0,03
73	> 0,03
74	> 0,03
75	> 0,03
76	> 0,03
77	> 0,03
78	> 0,03
79	≤ 0,03
80	> 0,03
81	> 0,03
82	≤ 0,03
83	≤ 0,03
84	≤ 0,03
85	> 0,03
86	≤ 0,03
87	≤ 0,03
88	≤ 0,03
89	≤ 0,03
90	> 0,03
91	> 0,03
92	> 0,03
93	≤ 0,03
94	≤ 0,03
95	≤ 0,03
96	≤ 0,03
97	≤ 0,03
98	≤ 0,03
99	≤ 0,03
100	≤ 0,03
101	> 0,03
102	≤ 0,03
103	≤ 0,03
104	≤ 0,03
105	≤ 0,03
106	> 0,03

Таблиця 1

Приклад	МЕК ІФН
108	> 0,03
109	> 0,03
110	≤ 0,03
111	> 0,03
112	> 0,03
113	≤ 0,03
114	> 0,03
115	> 0,03
116	> 0,03
117	> 0,03
118	> 0,03

Конкретні спостережувані фармакологічні відповіді можуть змінюватися відповідно до, або залежно від, конкретної обраної активної сполуки або від наявності фармацевтичних носіїв, а також від типу сполуки та застосовуваного способу введення, причому зазначені очікувані зміни або відмінності в результатах є очікуваними при застосуванні даного винаходу.

Пригнічення репліконів ВГС ексудатами, що складаються, головним чином, з лейкоцитів, оброблених зазначеними сполуками, потім може бути виміряне за допомогою способу, описаного Томасом зі співавторами (Thomas, et al). (Antimicrob. Agents Chemother. 2007, 51, 2969-2978), вміст якого включено в даний опис за допомогою посилання. Як альтернатива, ефективність пригнічення репліконів ВГС зазначеними сполуками в присутності МКПК та ПДК можна визначити за допомогою способу, описаного Голдчайлдом зі співавторами (Goldchild, et al.) (J. Biomol. Screen. 2009, 14, 723-730), вміст якого включено в даний опис за допомогою посилання.

Сполуки Формули Ia, II або IIa також можна досліджувати на здатність індукувати експресію імунomodуючих цитокінів у яванських макак (Приклад В3), мишей (Приклад В4) та здорових бабаків (Приклад В5). Більше того, відповідно до опису Прикладу В6 сполуки Формули Ia, II або IIa також можна досліджувати на здатність викликати конверсію сироватки проти вірусу гепатиту бабаків (WHV) у хронічно інфікованих східних бабаків (*Marmota monax*), який є відомою в даній галузі техніки моделлю інфекції ВГВ у людини (див., наприклад, Б.К. Теннант (Tennant, B. C.), Animal models of hepatitis B virus infection, Clin. Liver Dis. 3:241–266 (1999); С. Менне та П.Дж. Коут (Menne, S., and P. J. Cote), The woodchuck as an animal model for pathogenesis and therapy of chronic hepatitis B virus infection, World J.Gastroenterol. 13:104–124 (2007); та Б.Е. Корба із співавторами (Korba BE, et al.), Treatment of chronic WHV infection in the Eastern woodchuck (*M. monax*) with nucleoside analogues is predictive of therapy for chronic hepatitis B virus infection in man, Hepatology, 31: 1165–1175 (2000)).

Приклад В3: Індукція інтерферону альфа сполуками в яванських макак (*Cynomolgus Monkeys*)

Дозу сполуки Формули II вводили перорально або внутрішньовенно яванським макакам (3 або більше тварин на групу дозування) та збирали сироватку через 4 години та 8 годин після дозування. Зразки сироватки досліджували на вміст інтерферону-альфа за допомогою ELISA. Перед дозуванням вміст інтерферону-альфа в сироватці, як правило, приблизно дорівнює межі виявлення або нижче зазначеної межі для кожної тварини. Межа кількісного визначення (МКВ) ІФН-α з урахуванням стандартного вмісту ІФН-α у яванських макак становить приблизно 625 пг/мл.

Крім того, яванським макакам можна вводити кілька доз сполуки та вимірювати при цьому концентрацію інтерферону-альфа.

Приклад В4: Індукція цитокінів сполуками у мишей

Сполуку Формули II можна дозувати один або більше разів на день впродовж 14 днів, як правило, за допомогою примусового перорального введення в концентрації 0,5 мг/кг або 2,5 мг/кг мишам лінії CD-1. Зразки сироватки мишей збирали в 1 та 14 день та визначали вміст цитокінів у сироватці із застосуванням наступного способу. Зразки розморожували та дворазово розбавляли в застосовуваному в дослідженні розріджувачі. Проводили дослідження на інтерферон-альфа за допомогою ELISA (Verikine™ Mouse Interferon Alpha (Mu-ifn-α) ELISA Kit, Product Number: 42100-1, PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, New Jersey), інші цитокіни сироватки досліджували за допомогою наборів мікросфер Luminex та Milliplex. Вміст цитокінів

визначали із застосуванням нелінійної параметричної кривої, побудованої по п'ятьох токах, для інтерполяції даних із застосуванням наближення $= (A + ((B-A)/(1 + (((B-E)/(E-A))^((x/C)^D))))))$.

Приклад B5: Індукція цитокінів сполуками у здорових бабаків

Сполуку Формули II можна вводити перорально дорослим, WHF-негативним бабакам в одній або більше різних дозах. Трьом самцям бабаків вводили сполуку Формули II у дозі, що становить від приблизно 0,1 до приблизно 0,05 мг/кг, а трьом іншим самцям бабаків - у більш високих дозах. Зразки крові (4 мл) збирали у кожного з бабаків перед дозуванням, T0, потім через 4, 8, 12 та 24 години після введення дози із застосуванням пробірки для збору зразків, що містить ЕДТА.

Індукцію імунної відповіді у бабаків після введення сполуки визначали за допомогою вимірювання експресії мРНК цитокінів та індукованих інтерфероном генів у зразках цільної крові, зібраних у різний час. Усю РНК виділяли із застосуванням QIAamp RNA Blood Mini Kit (Qiagen) згідно з інструкцією виробника. РНК елюювали в 40 мкл води, що не містить нуклеазу, та зберігали при -70 °C. Визначали концентрацію РНК, спектрофотометрично визначаючи оптичну щільність при 260 нм. Два мкг РНК обробляли ДНКазою I (Invitrogen) та назад транскрибували в кДНК за допомогою зворотної транскриптази Multiscribe Reverse Transcriptase (Applied Biosystems) із застосуванням випадкових гексамерів. Триплікати 2 мкл кДНК ампліфікували за допомогою ПЛР у режимі реального часу на встаткування ABI PRISM 7000 Sequence Detection (Applied Biosystems) із застосуванням SYBR GREEN Master Mix (Applied Biosystems) та праймерів, специфічних для бабаків. Ампліфіковані цільові гени включають IFN- α , IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-6, IL-10 IL-12, 2'5'-OAS, IDO та MxA. Експресію мРНК β -актину бабаків застосовували для нормалізації експресії цільового гену. Рівні транскрипції цитокінів та індукованих інтерфероном генів у бабаків представлені формулою $2^{\Delta Ct}$, де ΔCt являє собою різницю граничних циклів експресії β -актину та цільового гену. Результати також можуть бути представлені у вигляді кратних змін рівня транскрипції відносно T0.

Приклад B6: Конверсія сироватки у бабаків, хронічно інфікованих вірусом гепатиту бабаків (WHV)

Сполуку Формули II або плацебо вводили перорально групам по п'ять бабаків, які були хронічними носіями вірусу гепатиту бабаків (WHV). Сполуку можна вводити в дозі, рівній приблизно від 1 до приблизно 0,5 мг/кг/день, впродовж 28 днів. Збирали зразки крові перед дозуванням та в різний час впродовж та після 28-денного періоду дозування. Протівірусну активність сполуки визначали за допомогою порівняння ДНК WHV, що міститься у сироватці, бабаків-носіїв WHV, що приймали лікування, та контрольної групи бабаків-носіїв WHV, що приймали носій. Здатність сполуки викликати конверсію сироватки у хронічно інфікованих тварин визначали за допомогою порівняння вмісту в сироватці антитіл проти поверхневого антигену вірусу гепатиту бабаків (анти-WHsAg) у інфікованих тварин та вмісту антитіл анти-WHsAg у тварин, що приймали лікування плацебо.

Бабаки, що застосовувалися в зазначеному дослідженні, були народжені WHV-негативними самками, бабаків вирощували в лабораторних умовах з контрольованими властивостями навколишнього середовища. Бабаків у віці 3 днів заражали інфекційною дозою, що містить 5 мільйонів часток у стандартизованих інокулятах WHV (сWHV7P1 або WHV7P2). У обраних для дослідження бабаків розвивалася сироваткова антигенемія до поверхневого антигену WHV (WHsAg), бабаки ставали хронічними носіями WHV. Статус хронічних носіїв зазначених бабаків підтверджували перед початком лікування лікарським засобом.

Концентрації ДНК WHV у сироватці вимірювали перед початком лікування, впродовж лікування та впродовж періоду спостереження після лікування із частими інтервалами. Віремію WHV у зразках сироватки визначали за допомогою дот-блот-гібридизації із застосуванням трьох повторних об'ємів (10 мкл) нерозбавленої сироватки (чутливість, $1,0 \times 10^7$ еквівалентів геному(ег) WHV на мл [WHVeg/мл]) у порівнянні із серіями стандартних розведень плазмід рекомбінантних ДНК WHV (pWHV8).

Вміст поверхневого антигену вірусу гепатиту бабаків (WHsAg) антитіл проти WHsAg (анти-WHs) визначали перед лікуванням, впродовж лікування та впродовж періоду спостереження після лікування з короткими інтервалами із застосуванням WHV-специфічних ферментативних імунологічних досліджень.

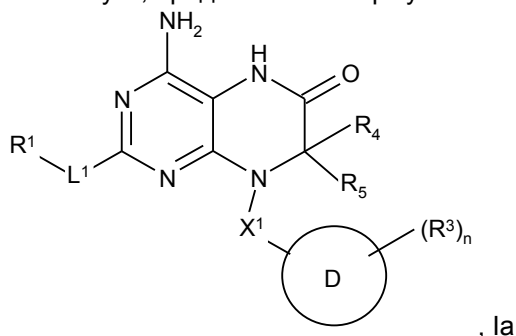
Протівірусну активність сполуки Формули II визначали за допомогою порівняння ДНК WHV у сироватці та нуклеїнових кислот гепатичного WHV бабаків-носіїв WHV, що приймали лікування, та контрольної групи бабаків-носіїв WHV, що приймали носій.

Імуностимулюючу активність сполуки, необхідну для виникнення конверсії сироватки, визначали за допомогою порівняння вмісту в сироватці WHsAg та антитіл проти WHsAg (анти-WHsAg).

- Незважаючи на те, що в даному описі проілюстровані та докладно описані конкретні варіанти реалізації даного винаходу, винахід не обмежується зазначеними прикладами. Представлені вище докладні описи запропоновані як приклади даного винаходу та не повинні розглядатися як обмежуючі даний винахід. Фахівцям у даній галузі техніки очевидні модифікації даного винаходу, причому передбачається, що модифікації, які не виходять за рамки даного винаходу, входять в обсяг прикладеної формули винаходу.

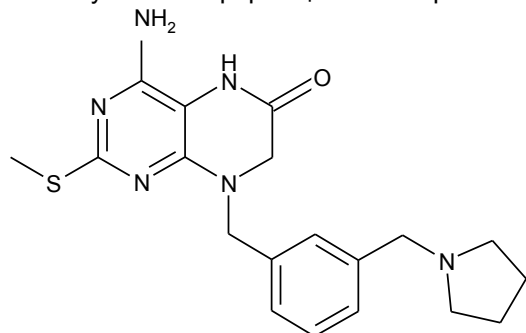
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

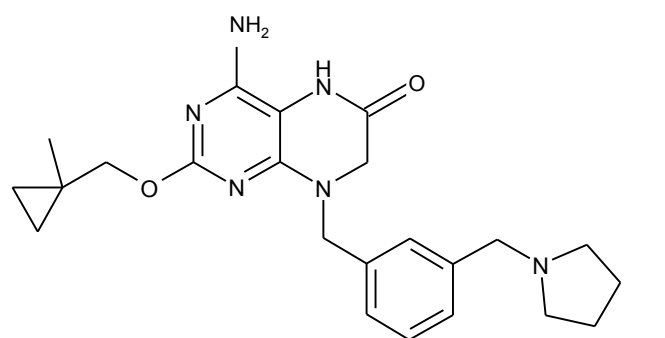
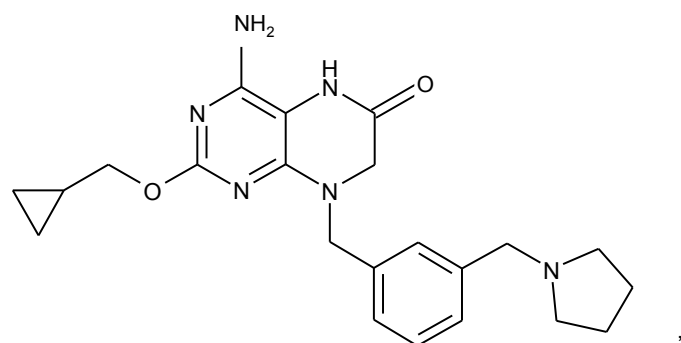
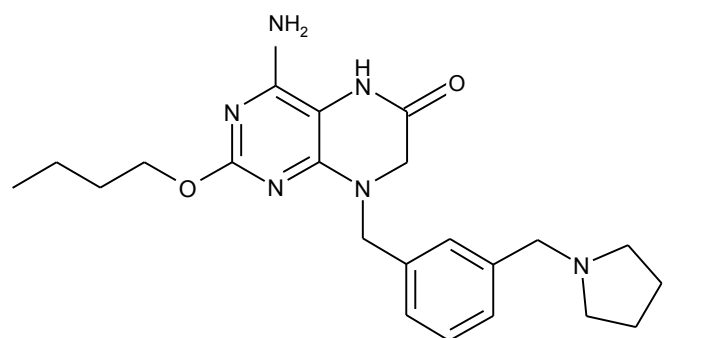
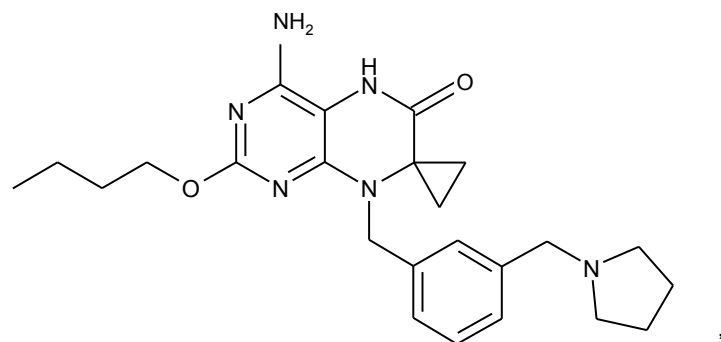
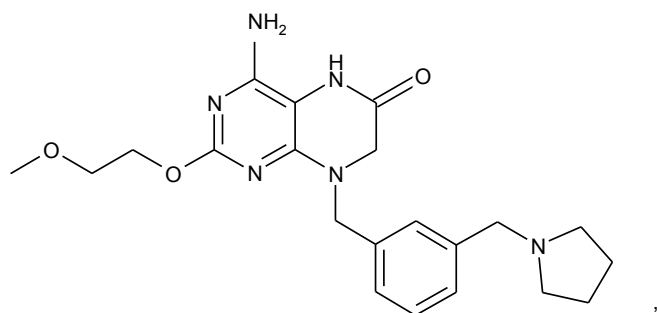
1. Сполука, представлена Формулою Ia:

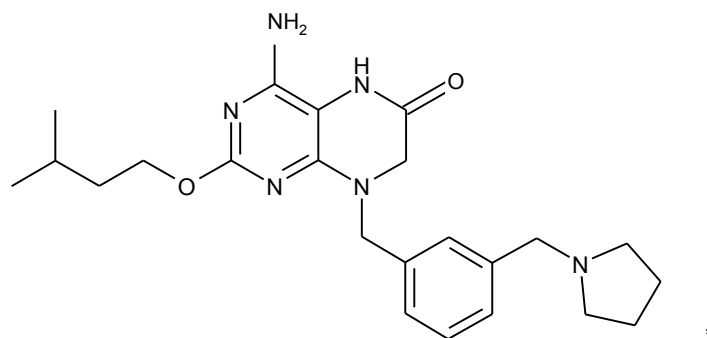
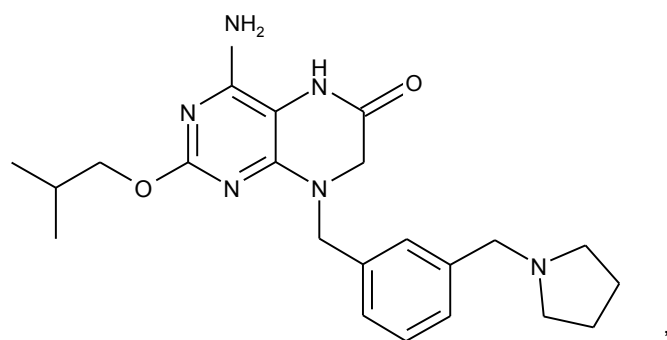
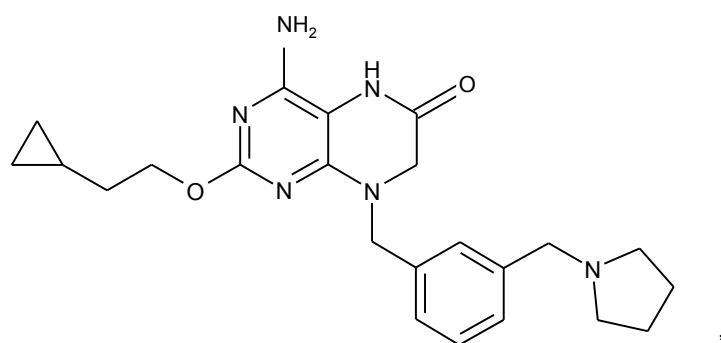
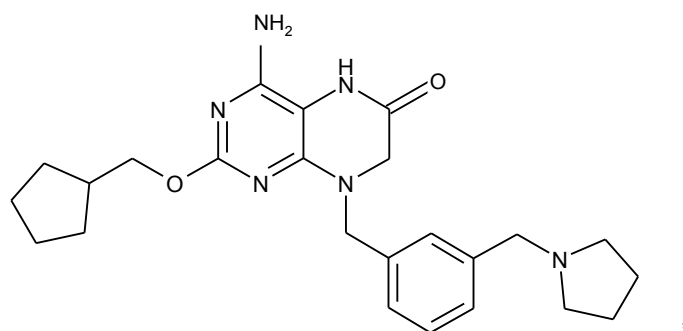
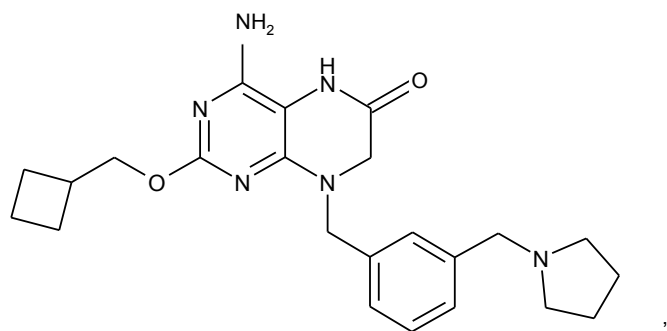


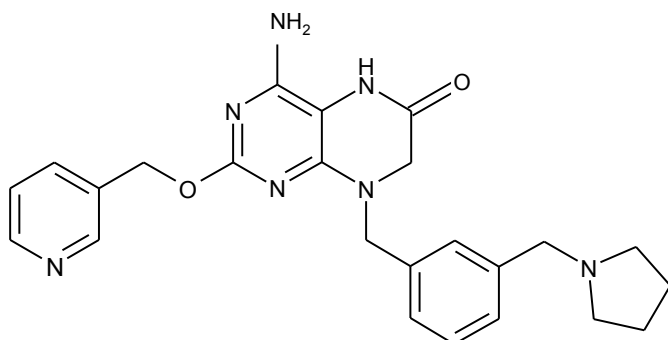
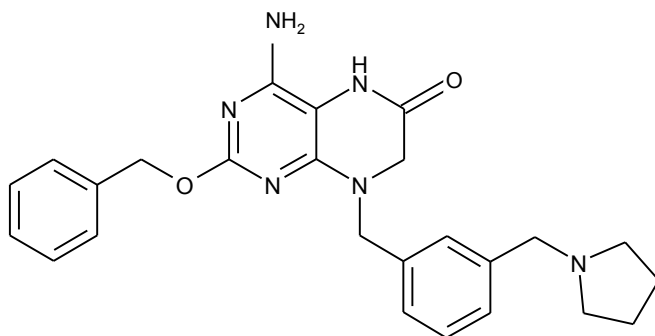
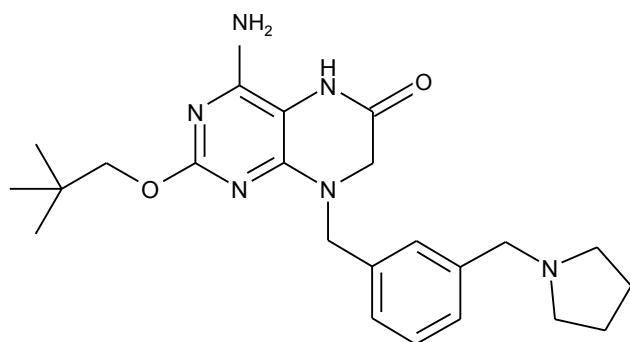
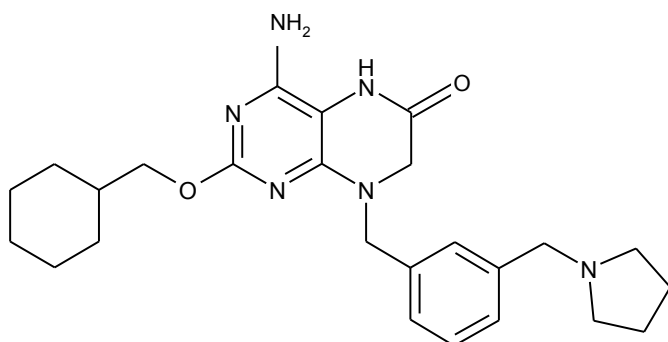
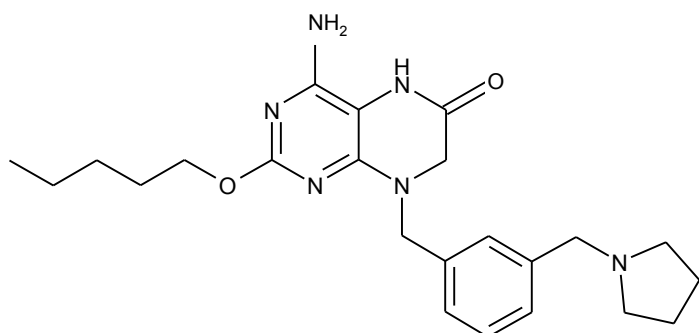
або її фармацевтично прийнятна сіль,
у якій:

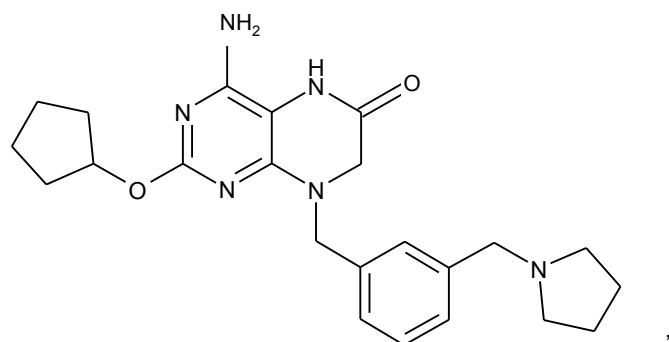
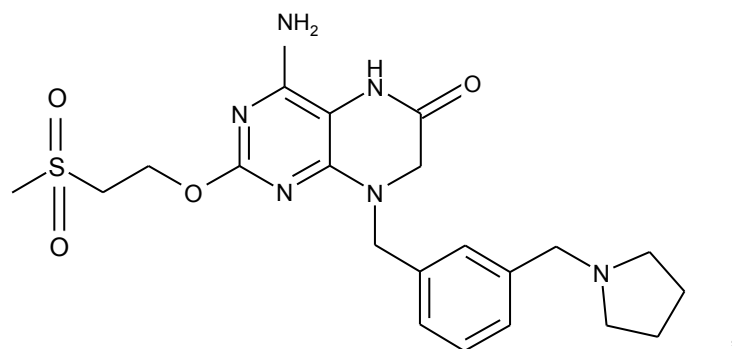
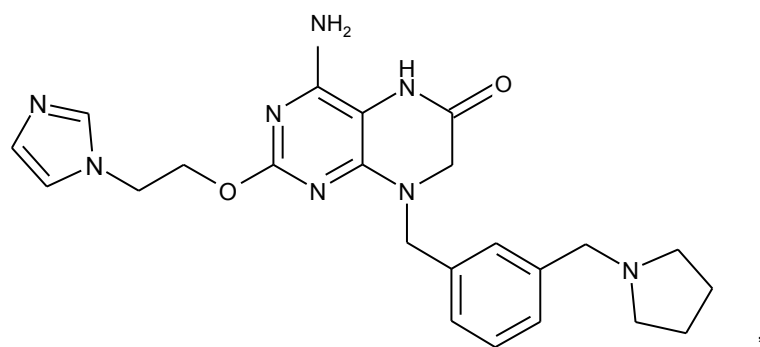
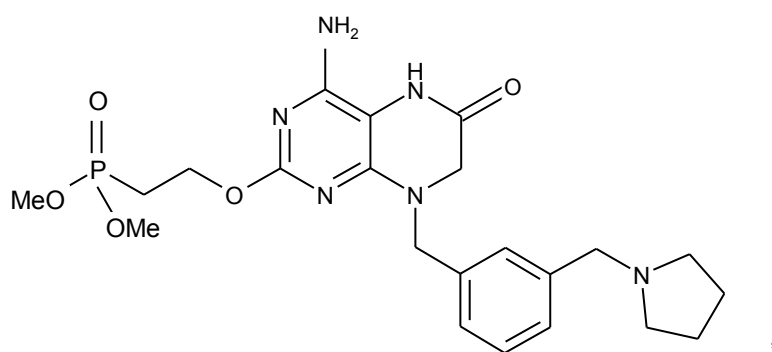
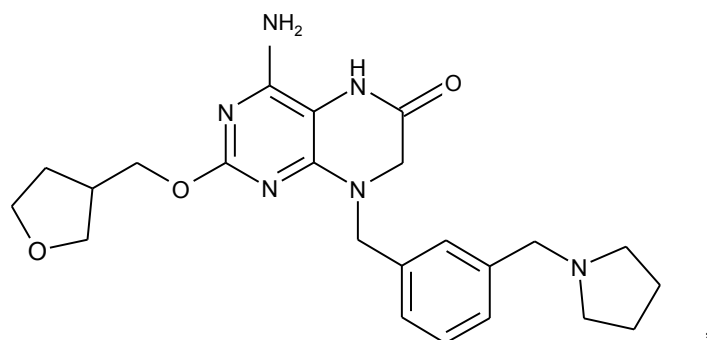
- L^1 являє собою -NH- або -O-;
 R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 гетероалкіл, C_3 - C_{20} гетероцикліалкіл або C_4 - C_{20} карбоцикліалкіл, де гетероцикліальна група включає від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O та S;
кожен з R^4 та R^5 незалежно являє собою H або C_1 - C_6 алкіл, або R^4 та R^5 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, являють собою -C(O)-;
 X^1 являє собою C_1 - C_6 алкілен або C_1 - C_6 гетероалкілен;
D являє собою феніл, біфеніл або піридиніл, причому зазначені феніл, біфеніл або піридиніл заміщені за допомогою - L^2 - NR^6R^7 ; або
D являє собою піридиніл, піперидиніл, піперазиніл або 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл;
n дорівнює 0;
 L^2 являє собою C_1 - C_6 алкілен або ковалентний зв'язок;
кожен з R^6 та R^7 незалежно являє собою H або C_1 - C_6 алкіл; або
 R^6 та R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщений 4-6-членний гетероцикл, що містить від 0 до 2 гетероатомів, вибраних з N, O та S.
2. Сполука за п. 1, у якій X^1 являє собою -CH₂-.
3. Сполука за п. 1 або п. 2, у якій D являє собою феніл або біфеніл.
4. Сполука за п. 1 або п. 2, у якій D являє собою піридиніл.
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, у якій L^2 являє собою -CH₂-.
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, у якій L^1 являє собою -O-.
7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи, що складається з:

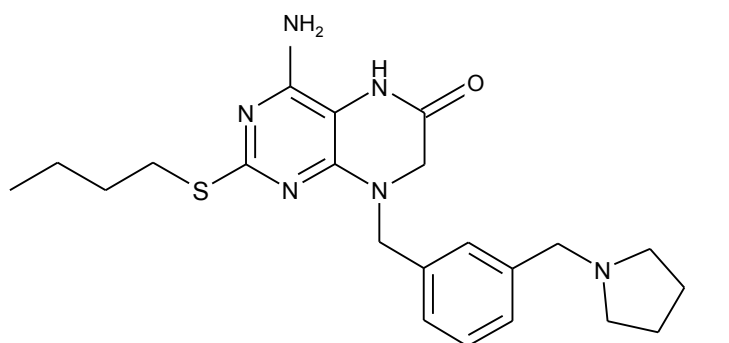
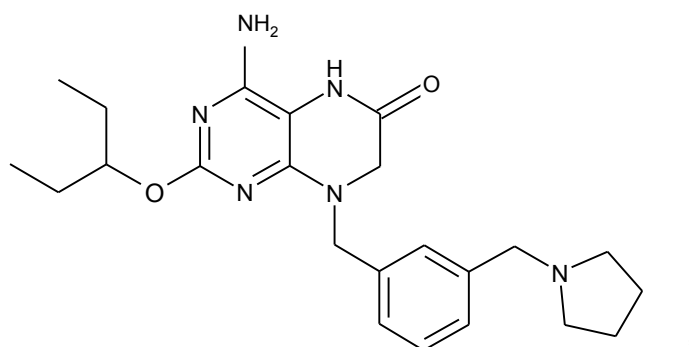
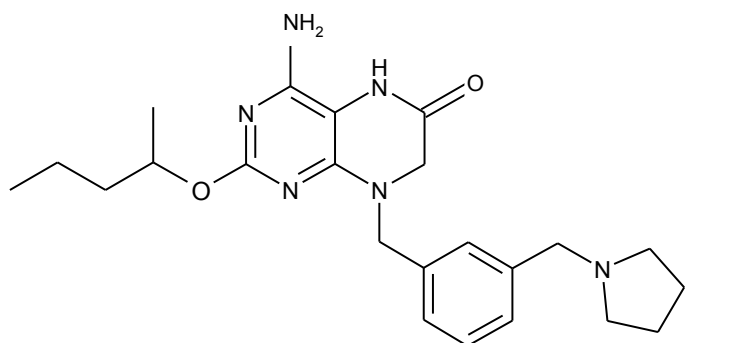
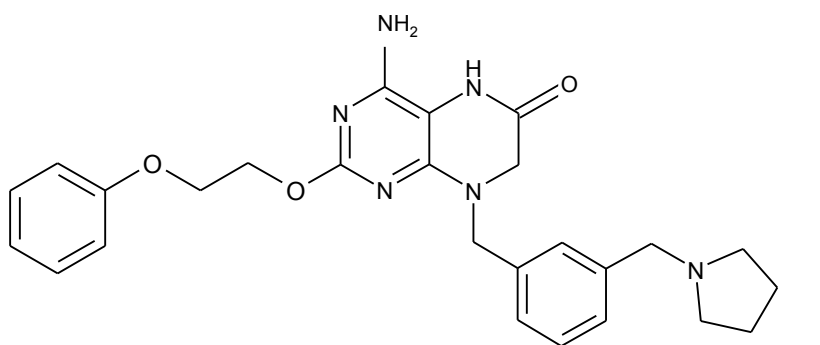
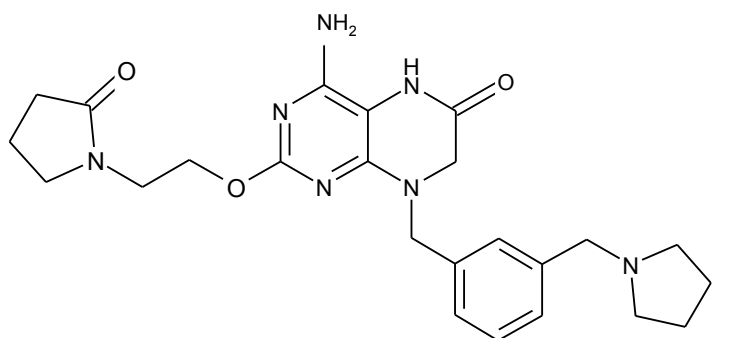


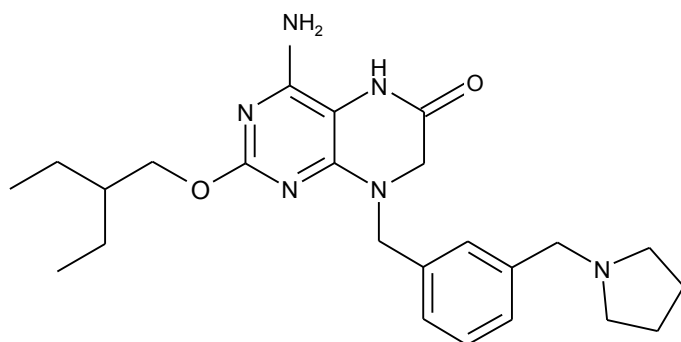
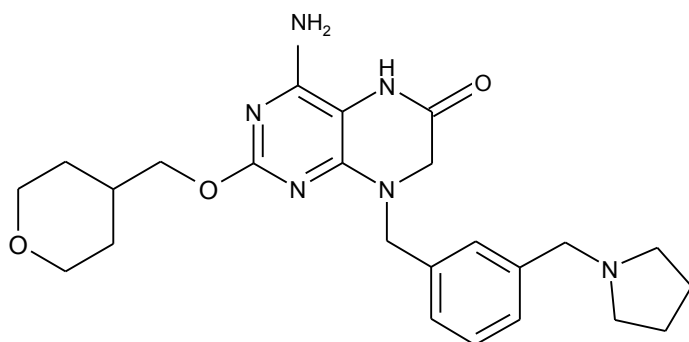
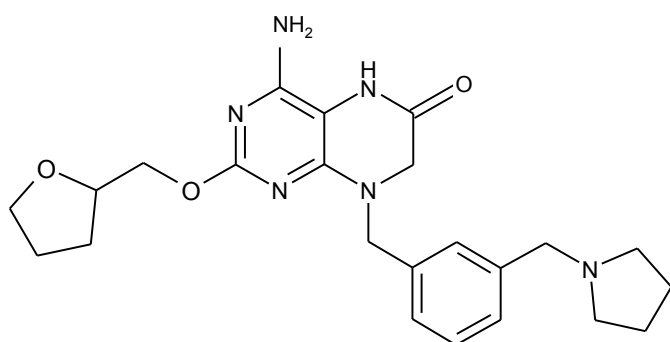
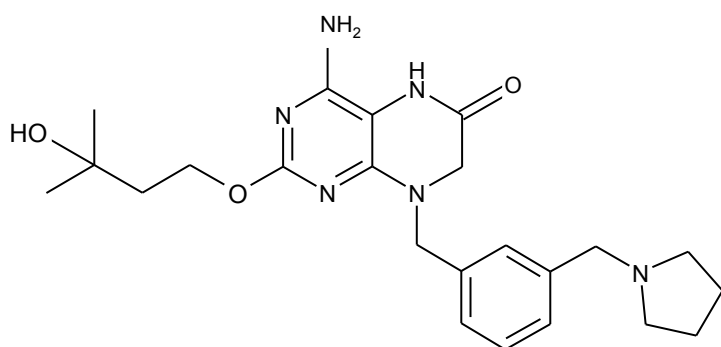
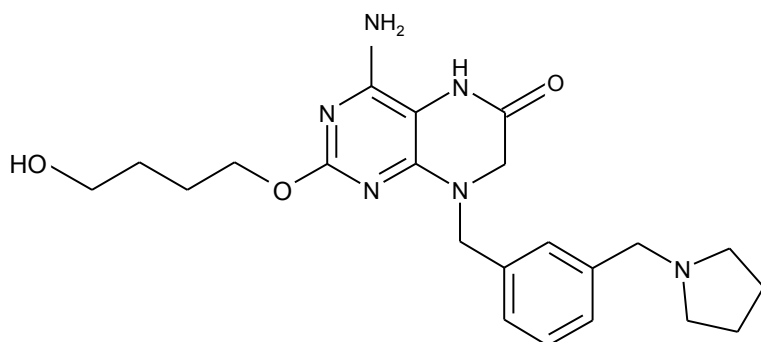


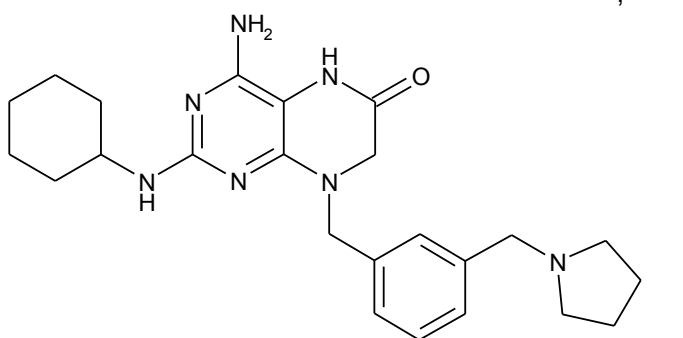
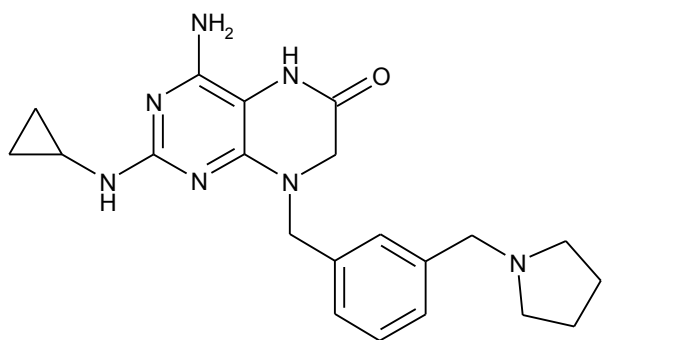
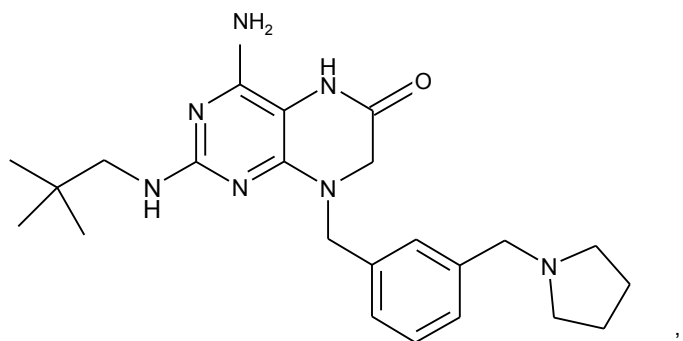
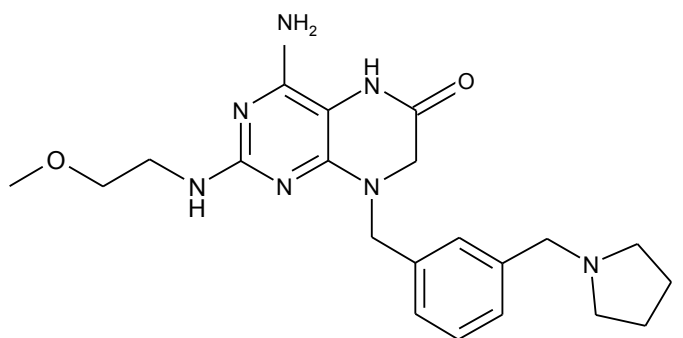
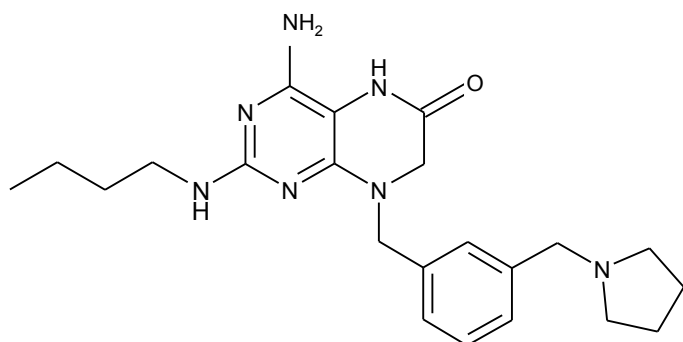


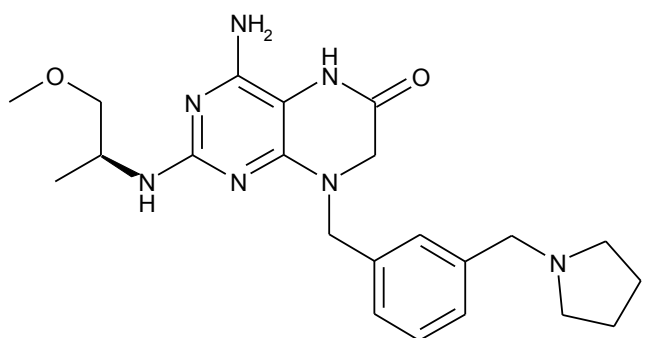




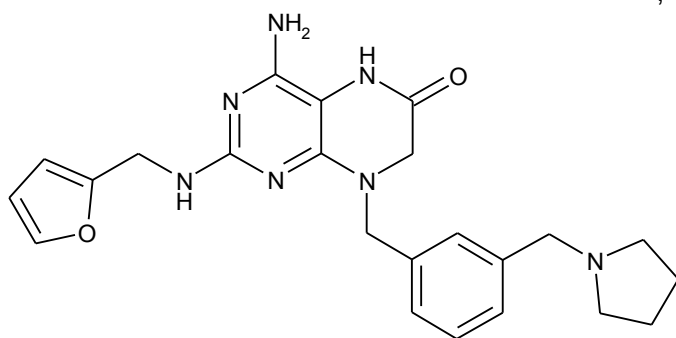




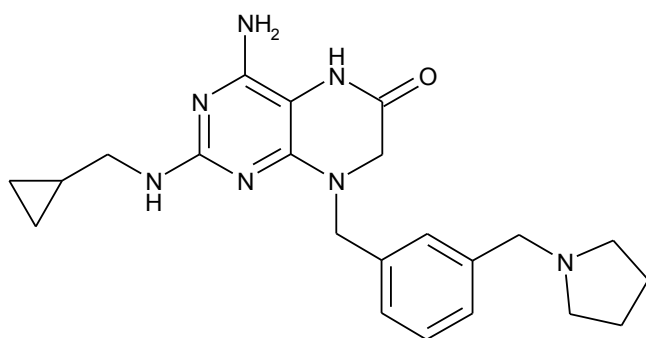




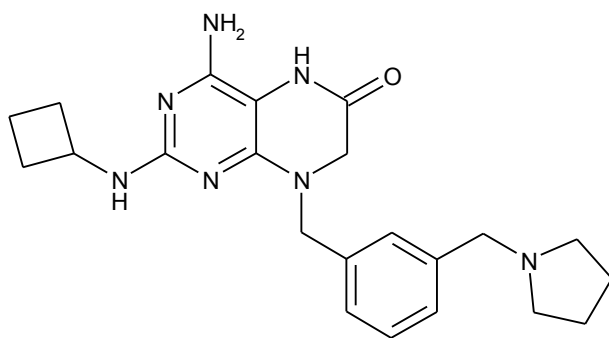
,



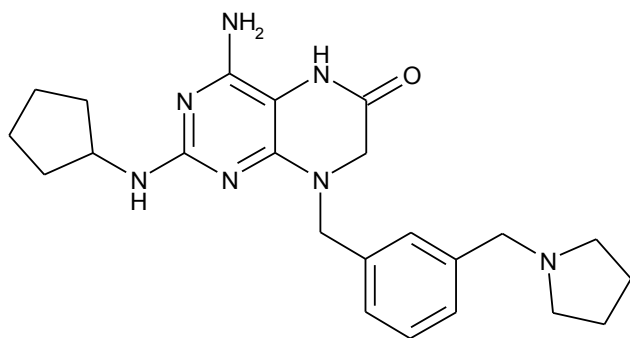
,



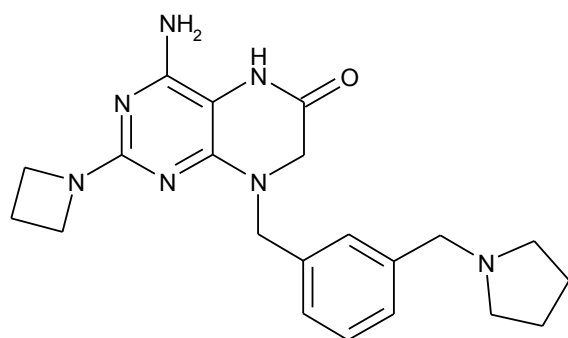
,



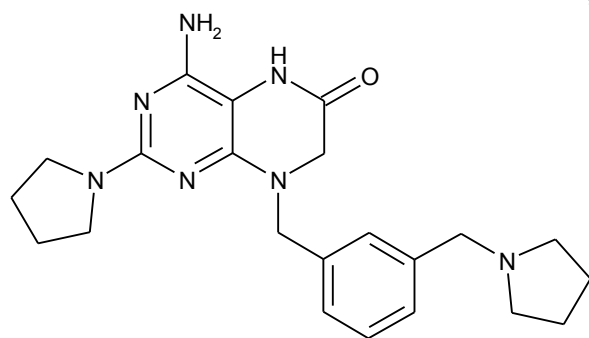
,



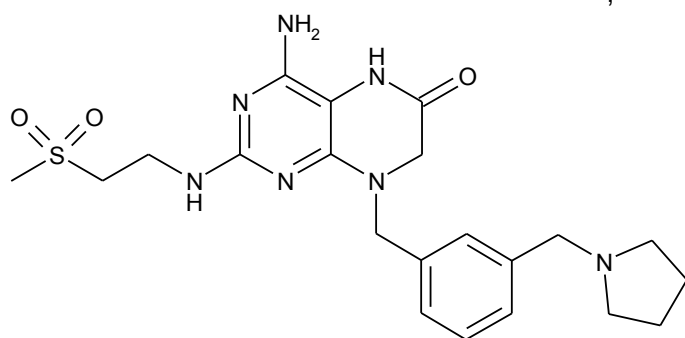
,



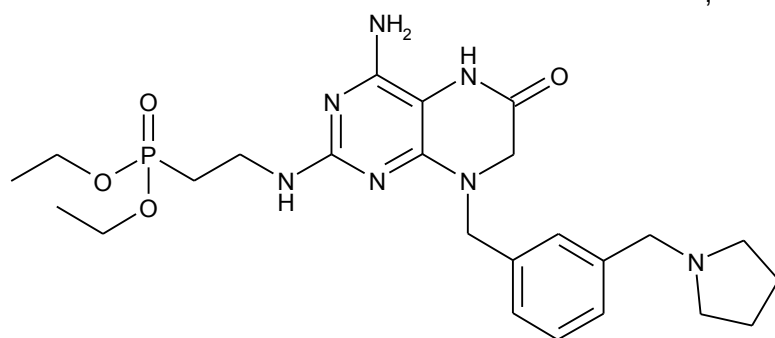
,



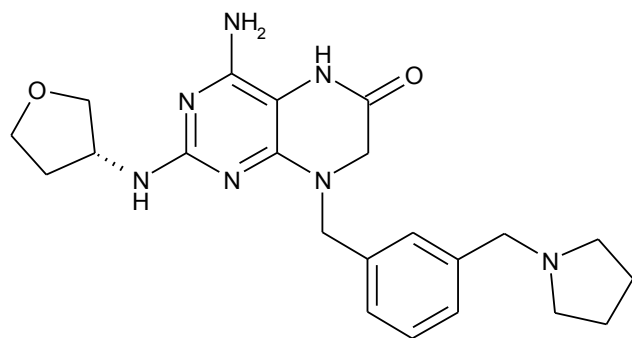
,



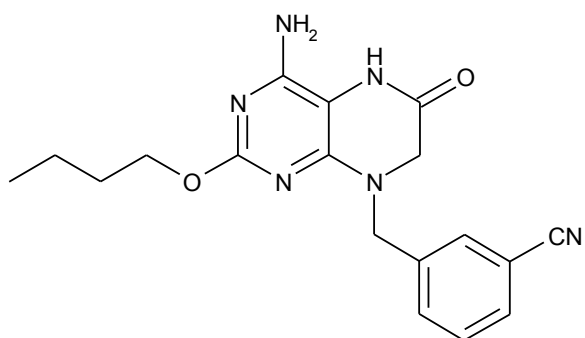
,



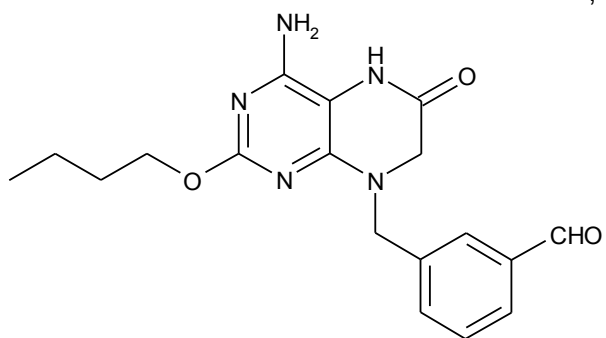
,



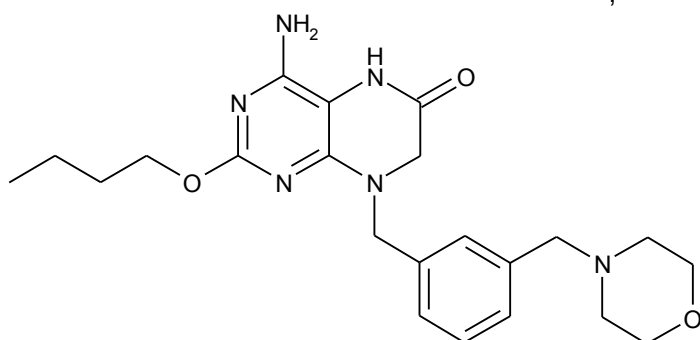
,



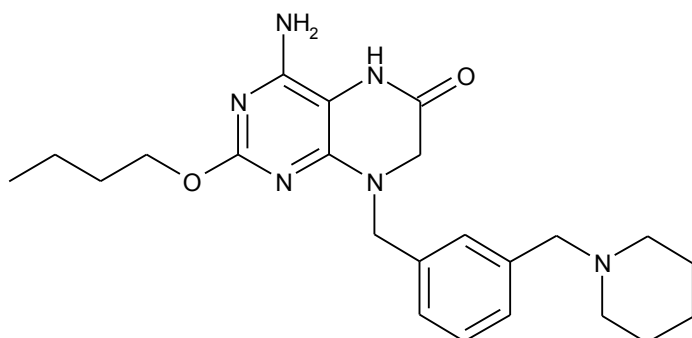
,



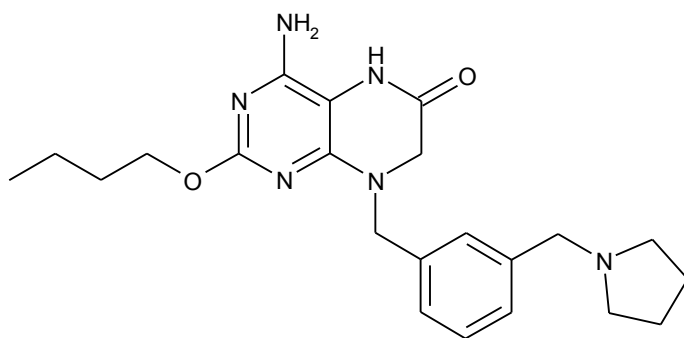
,



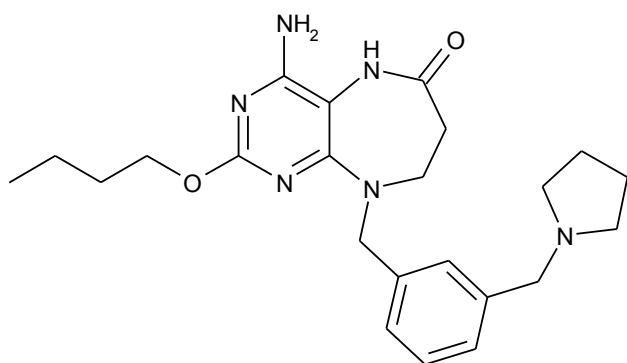
,



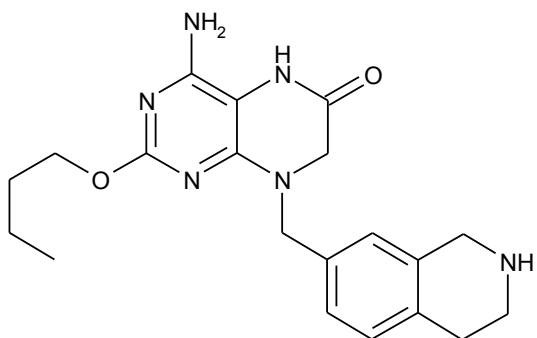
,



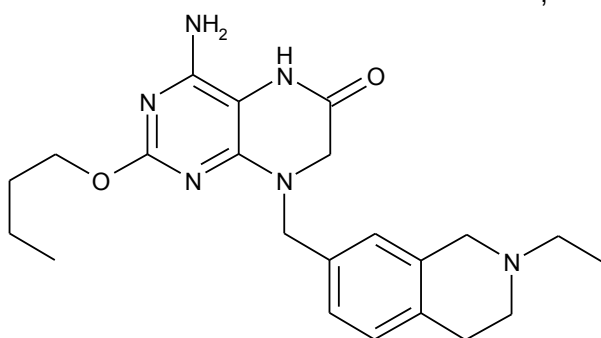
,



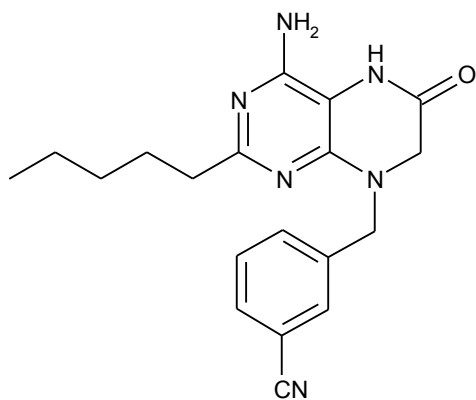
,



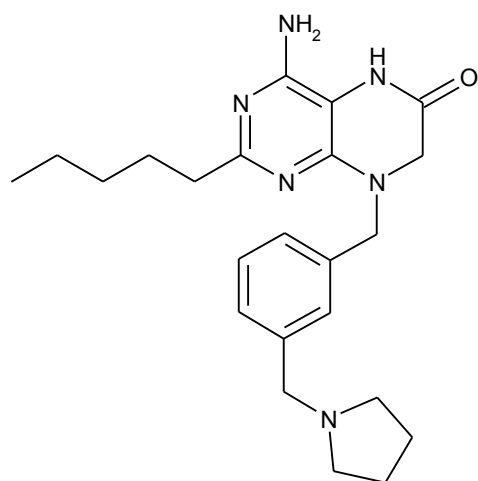
,



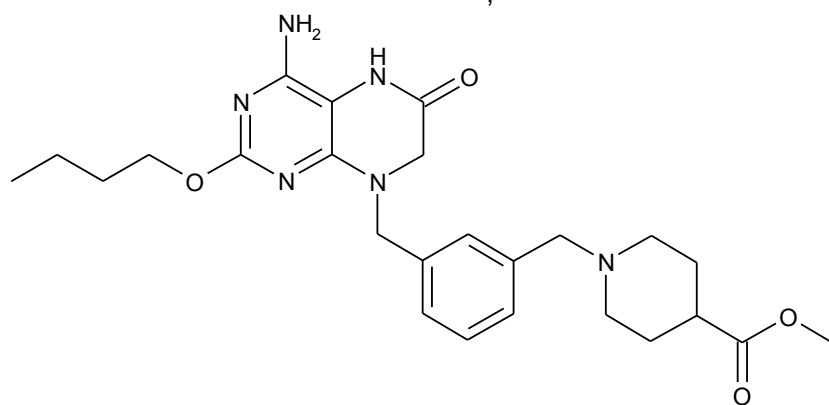
,



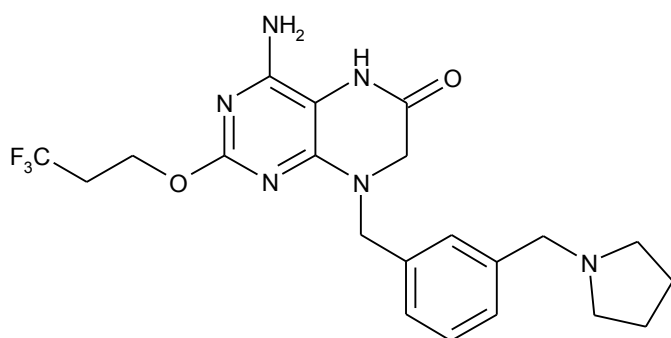
,



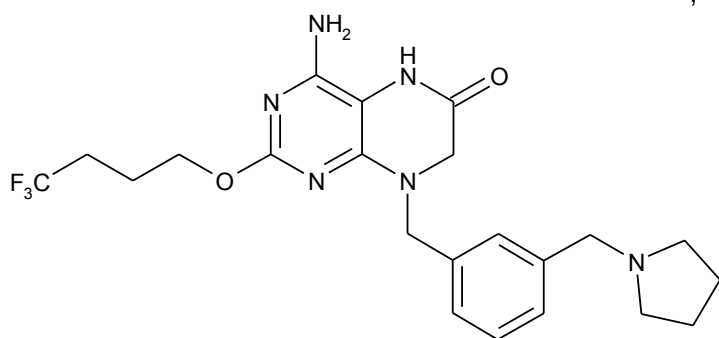
,



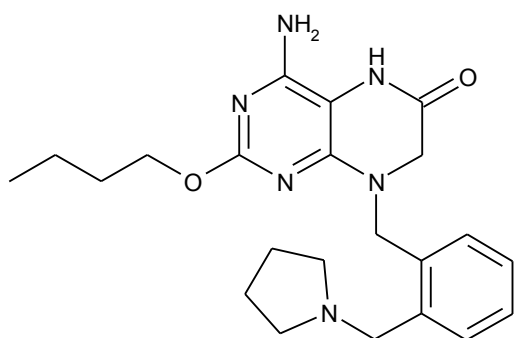
,



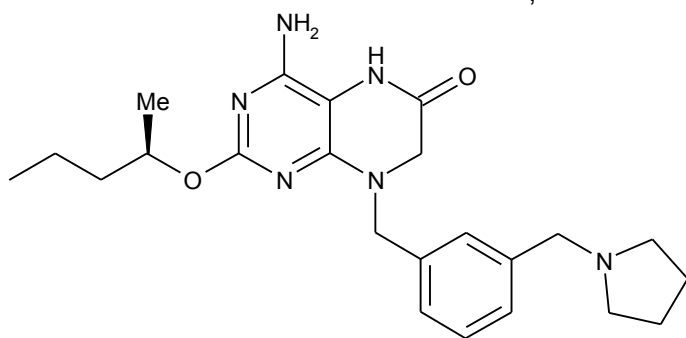
,



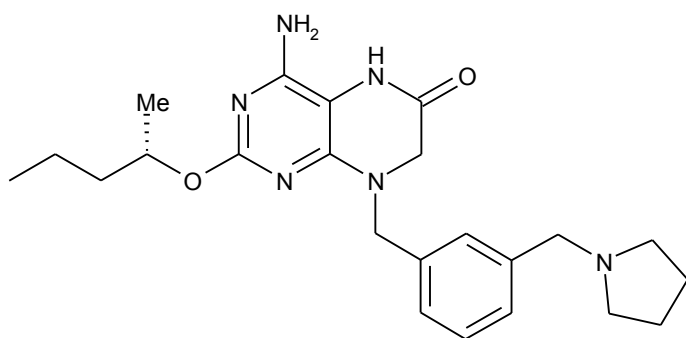
,



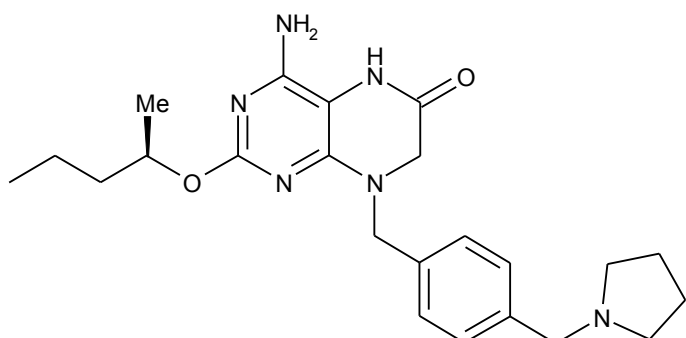
,



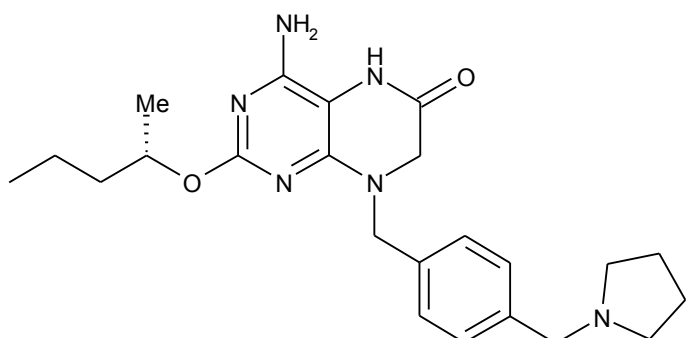
,



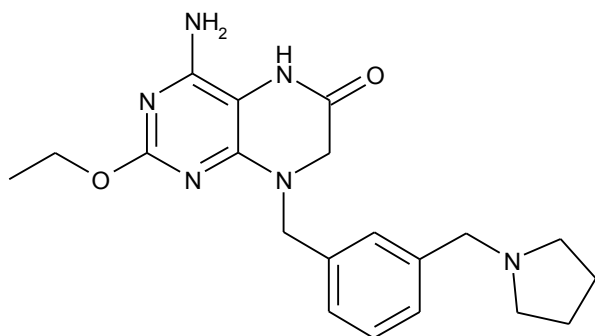
,



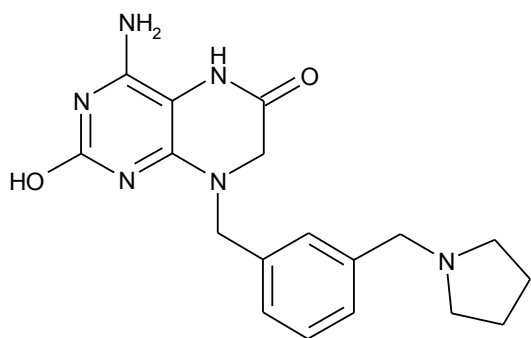
,



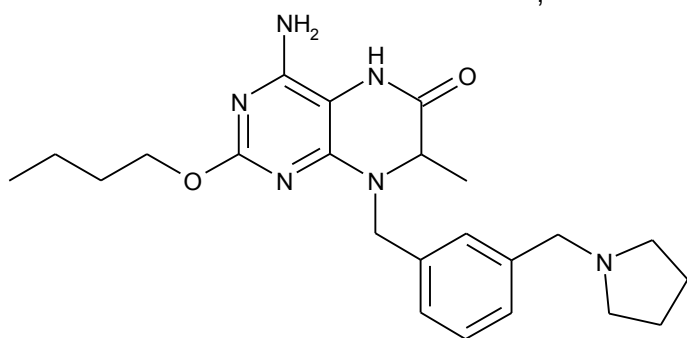
,



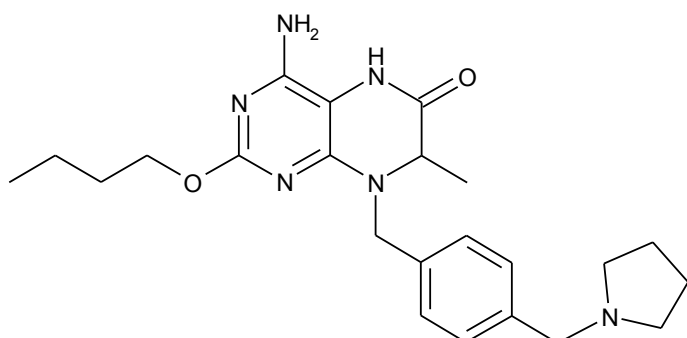
,



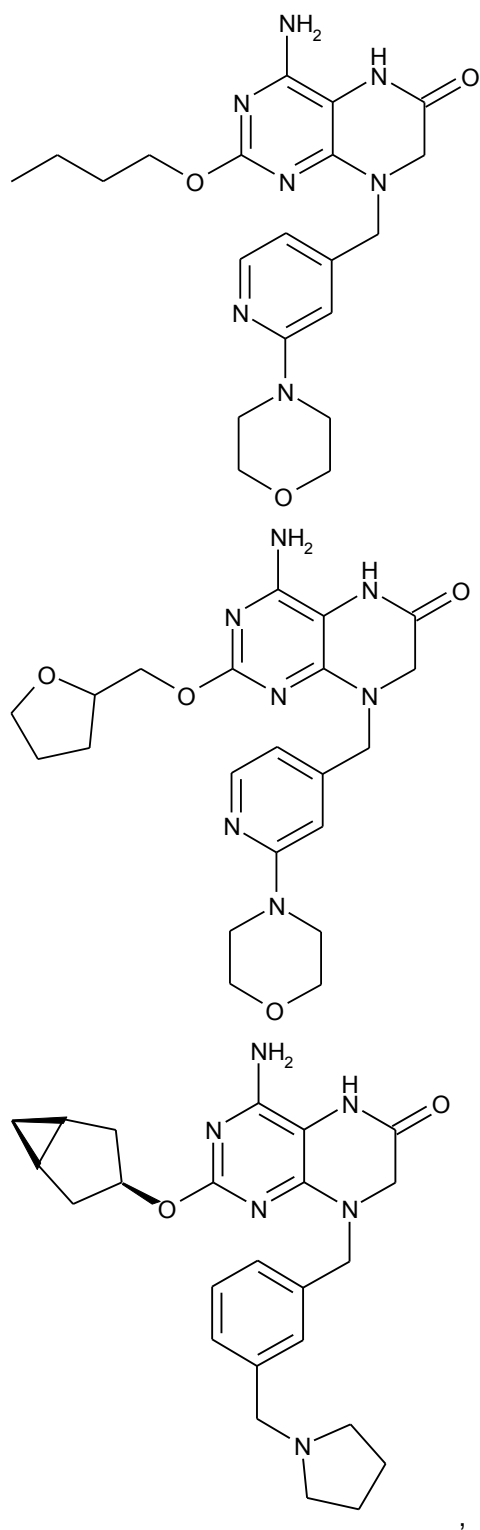
,

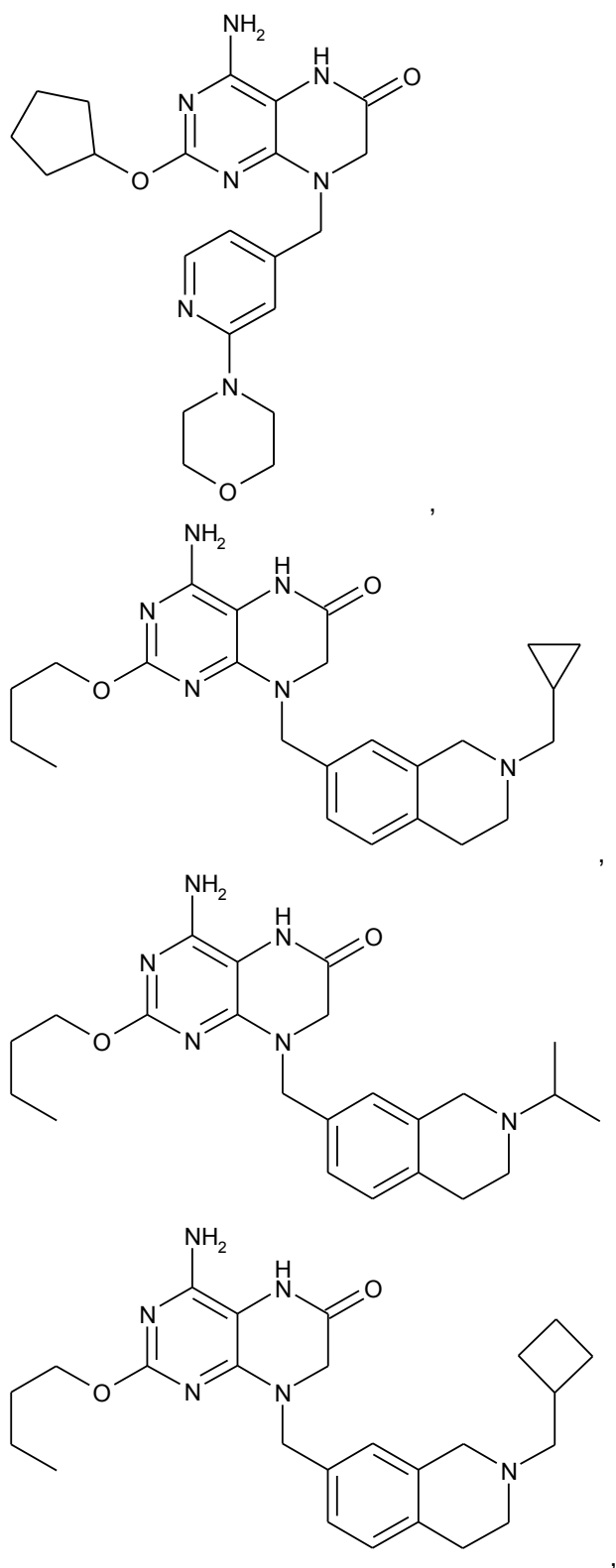


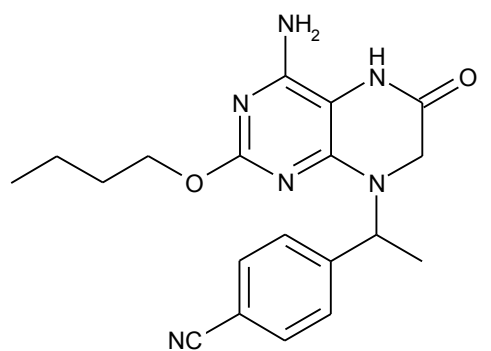
,



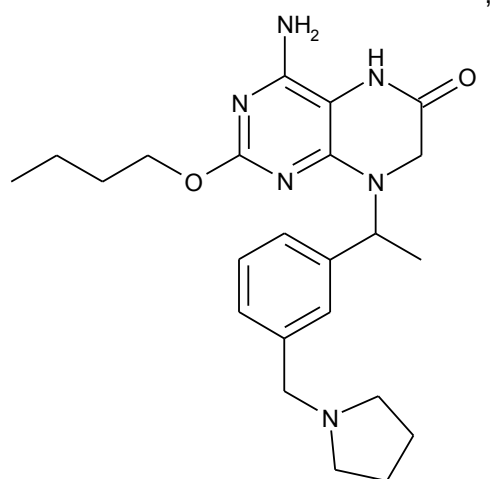
,



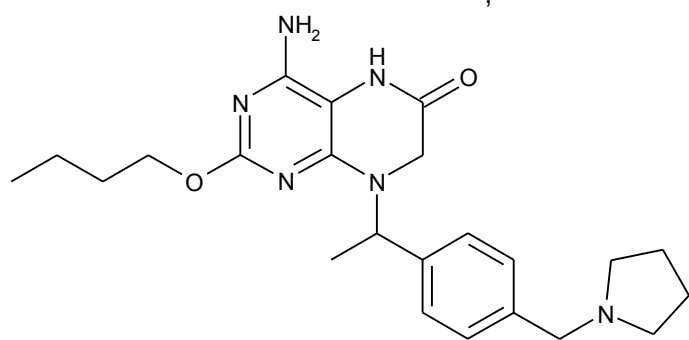




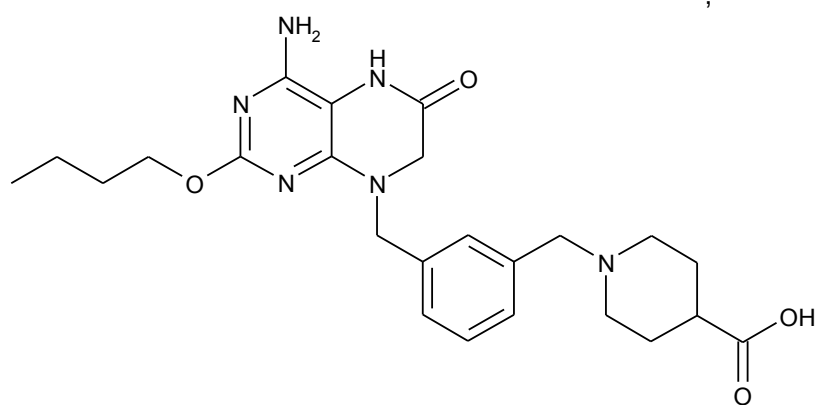
,



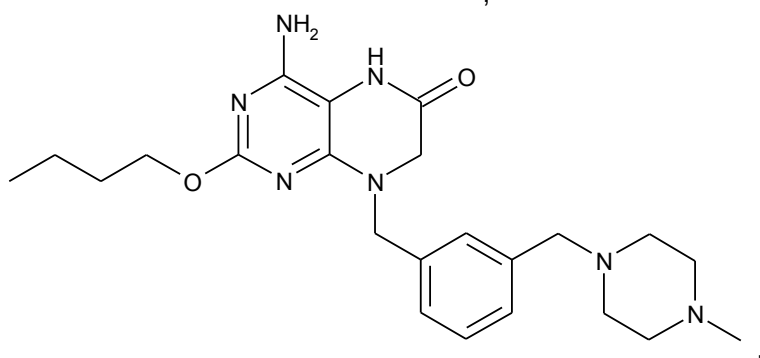
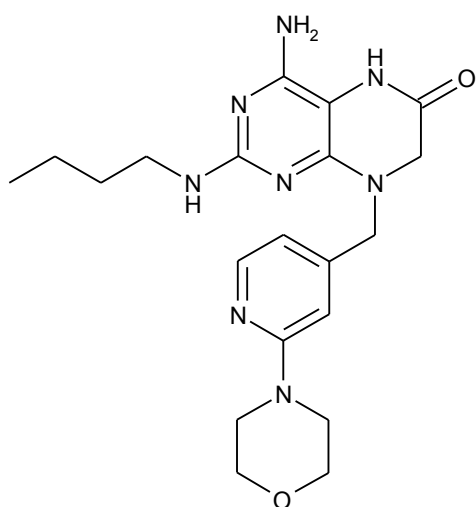
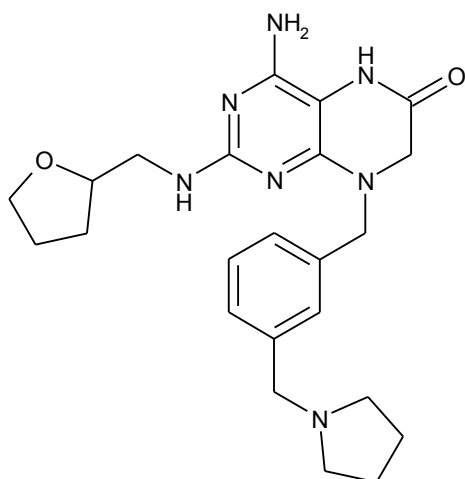
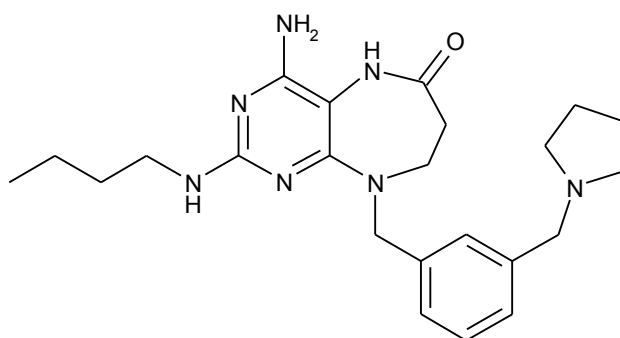
,

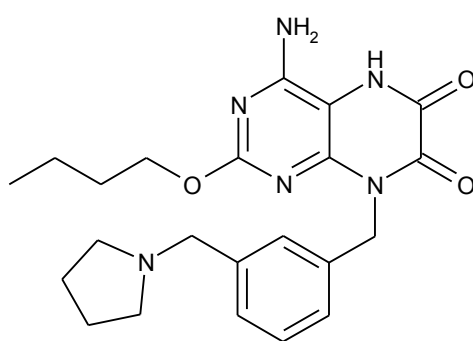
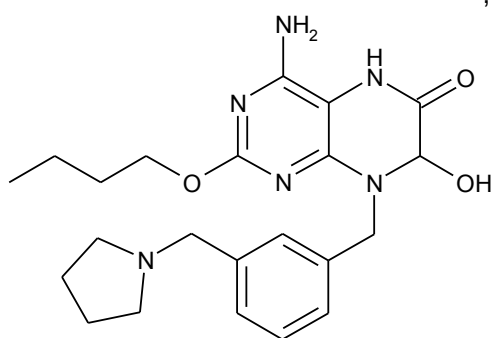
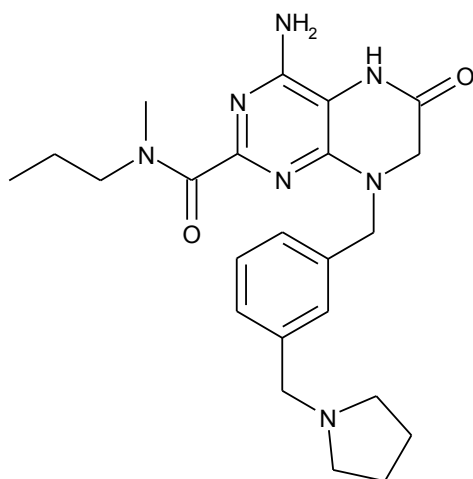
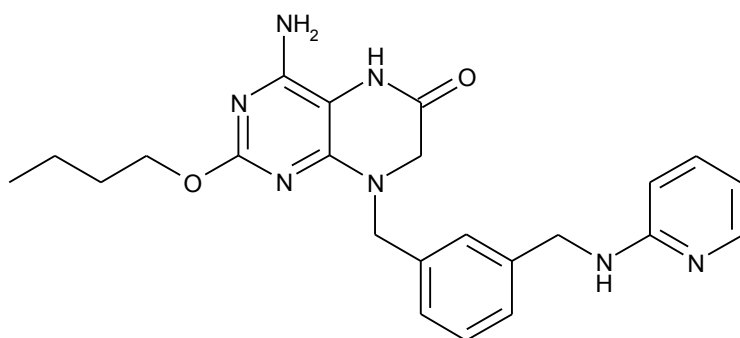


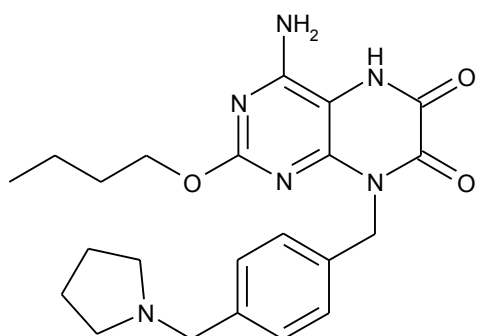
,



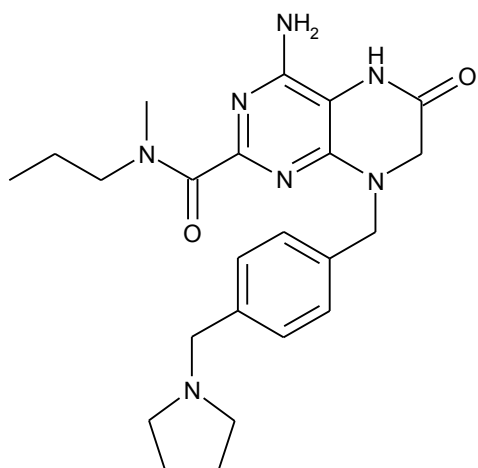
,



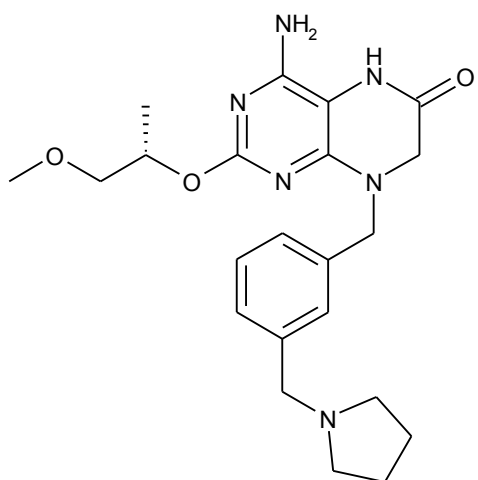




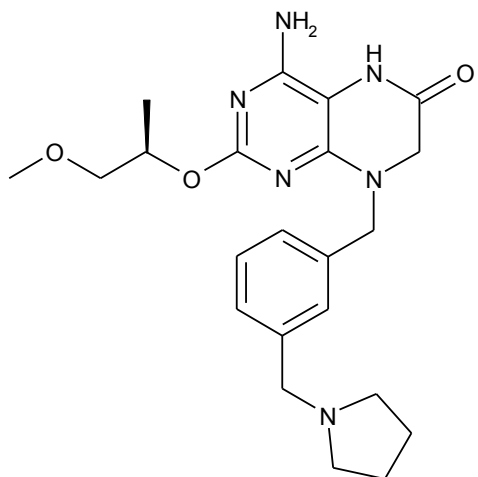
,



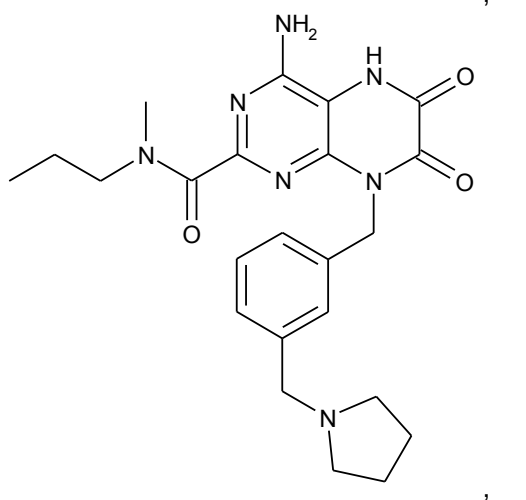
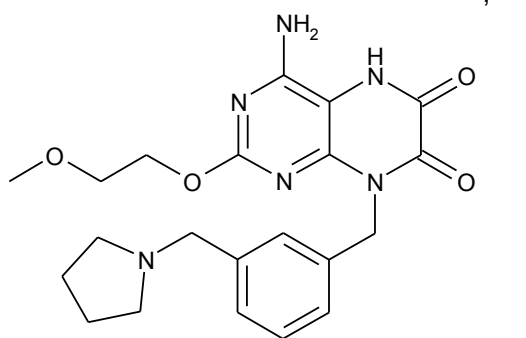
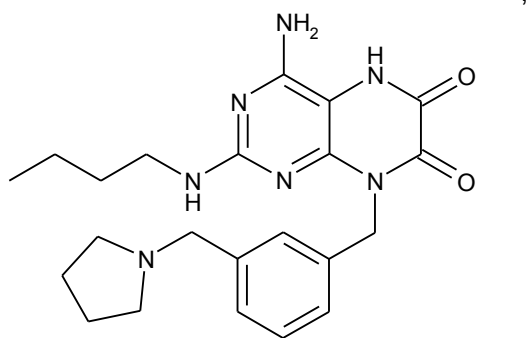
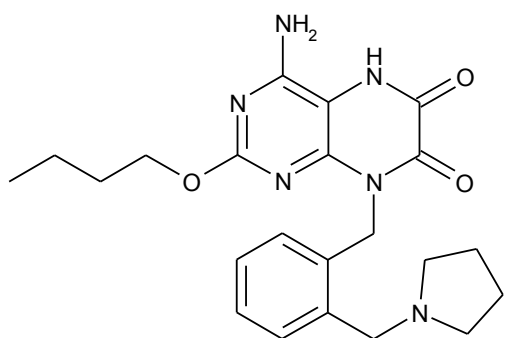
,

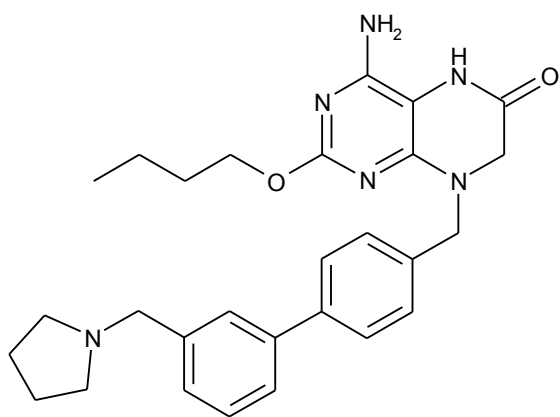
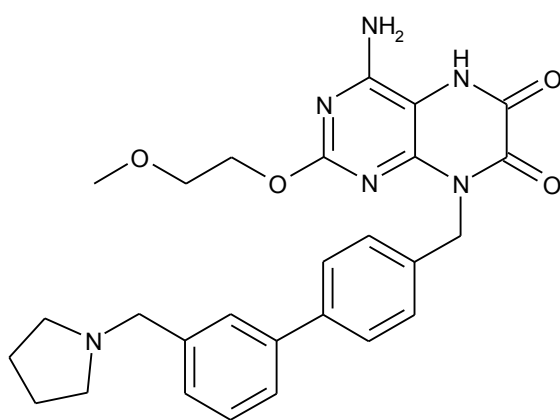
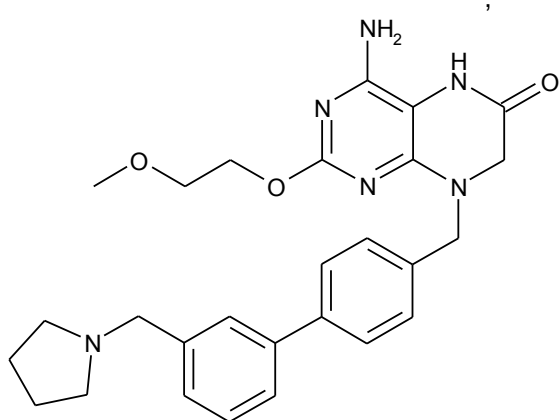
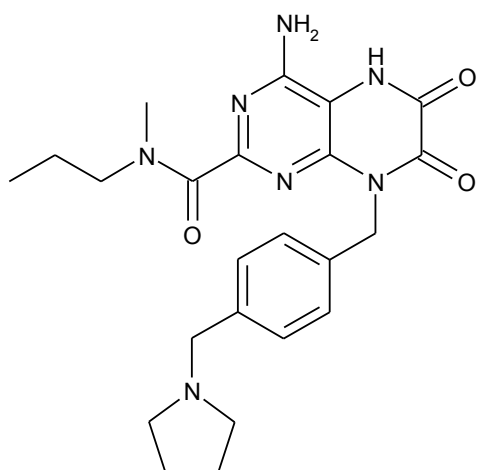


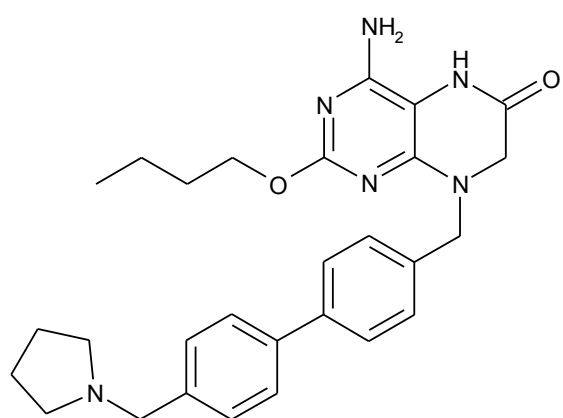
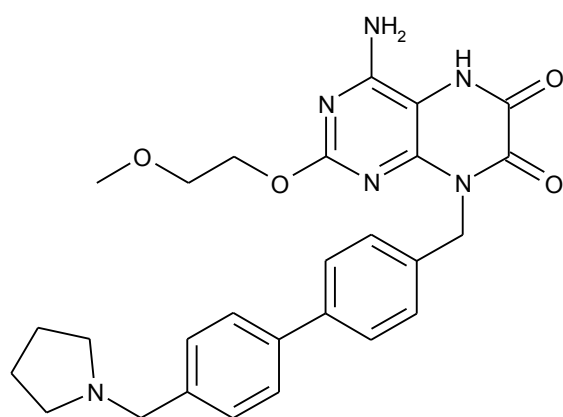
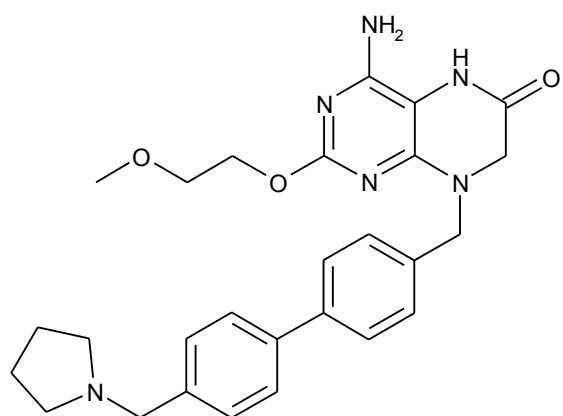
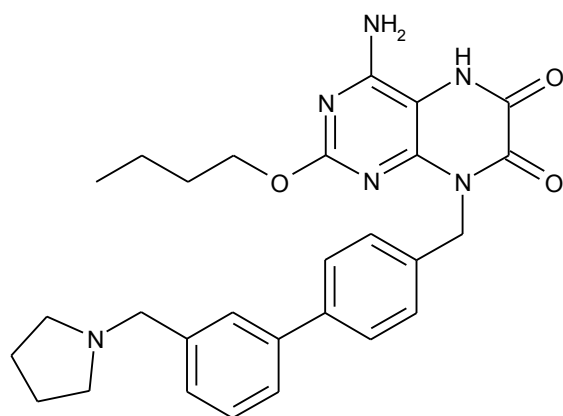
,



,





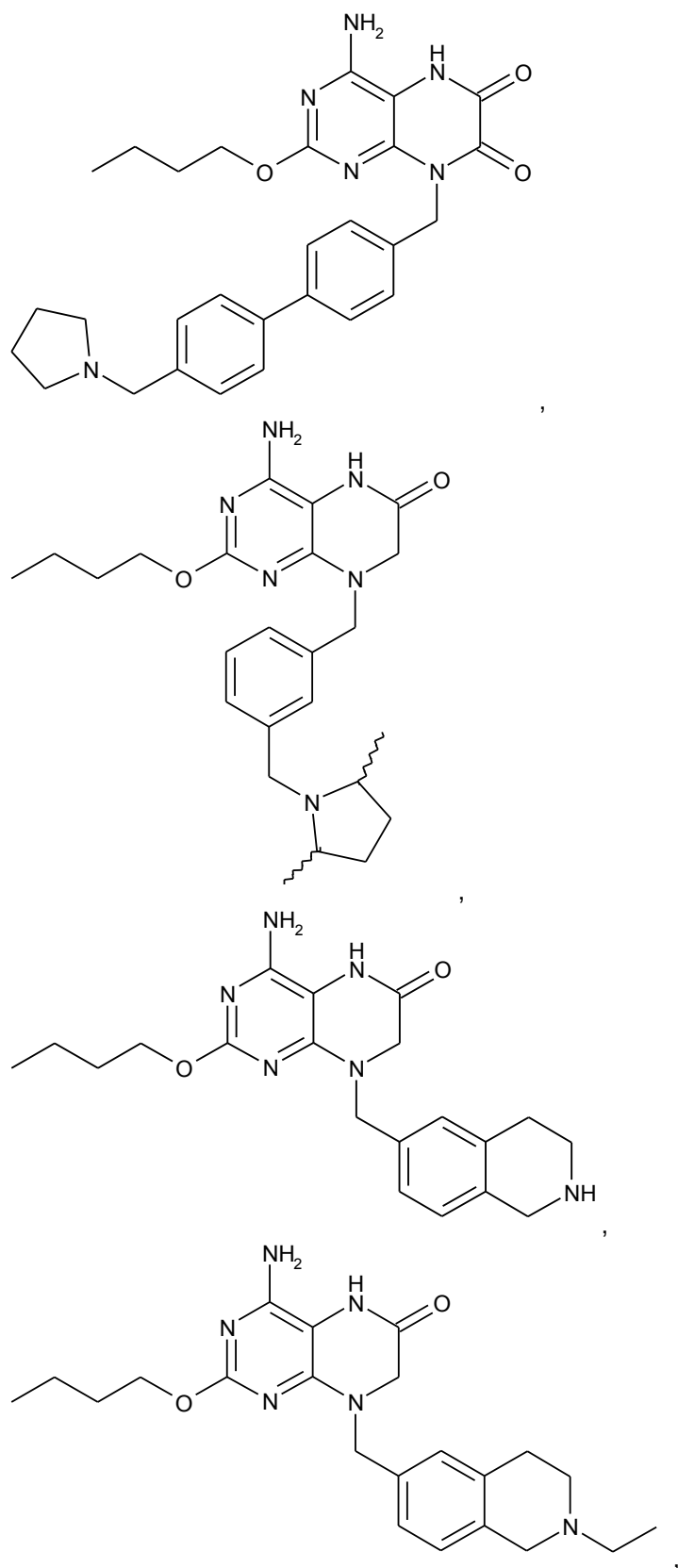


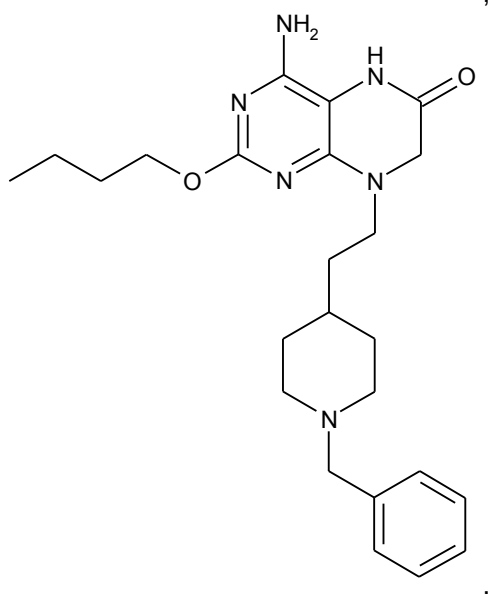
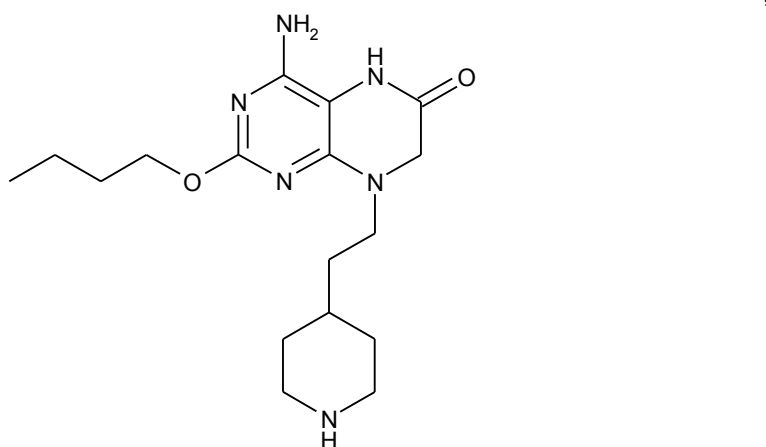
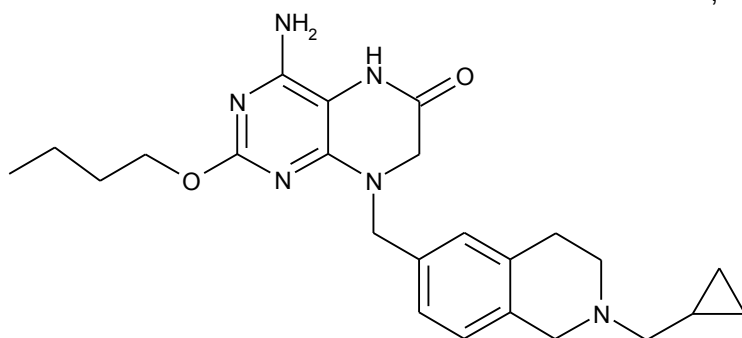
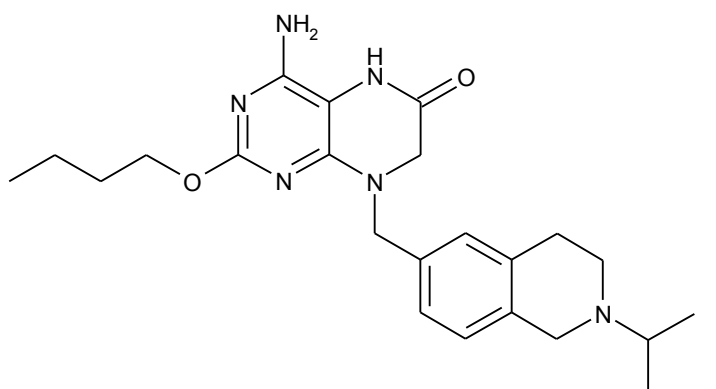
,

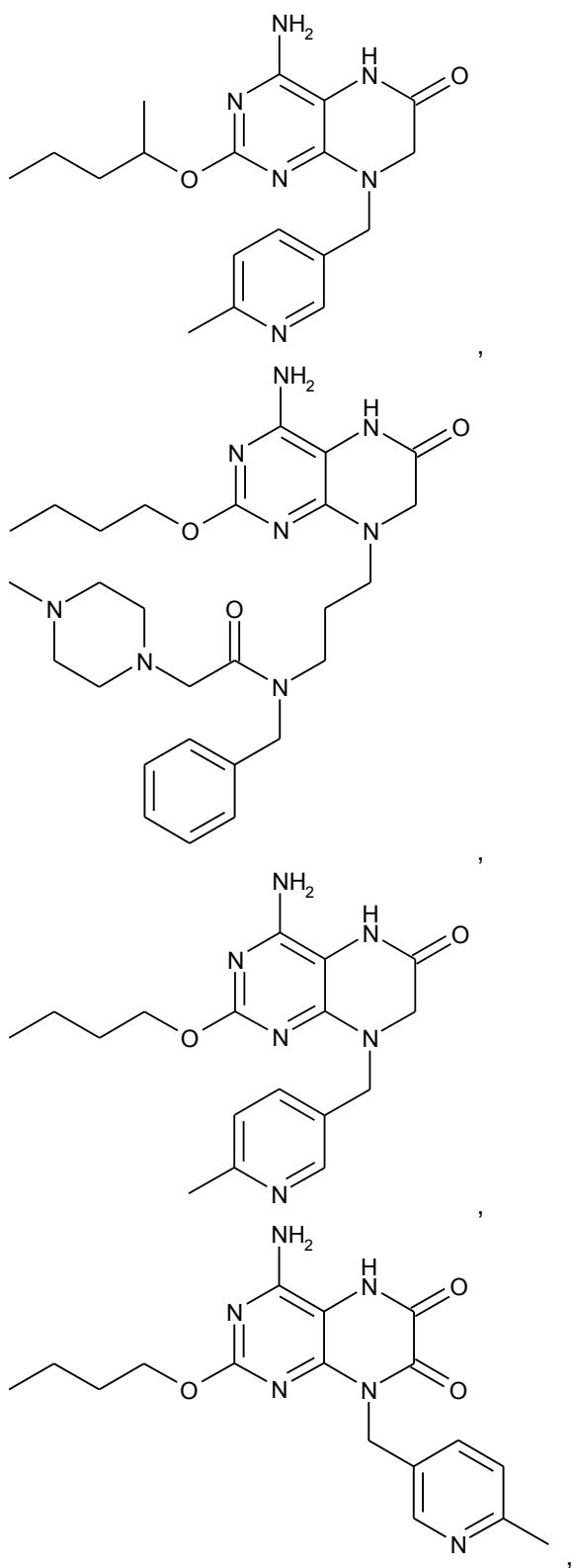
,

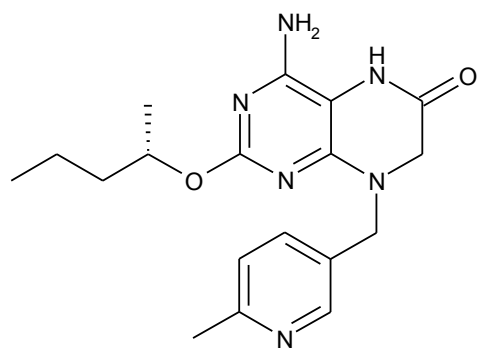
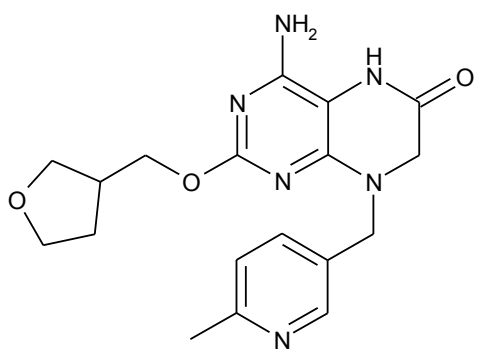
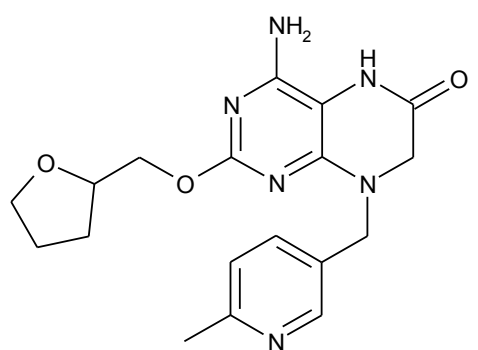
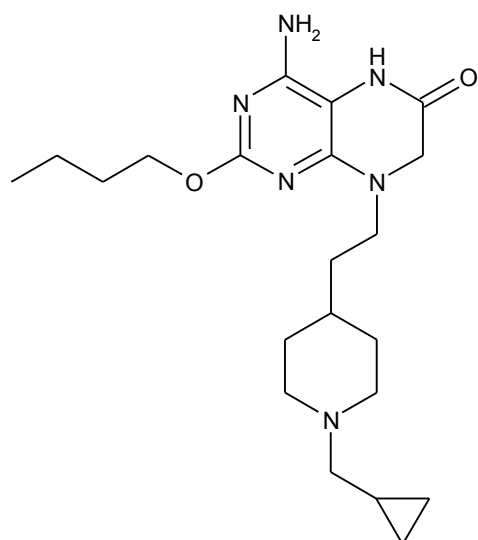
,

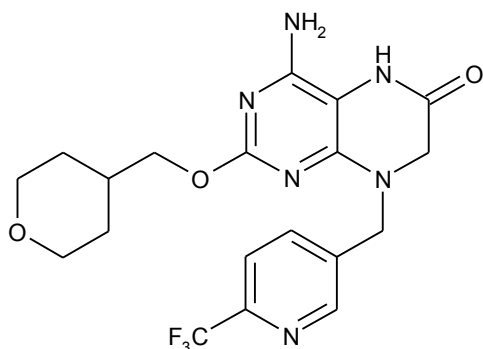
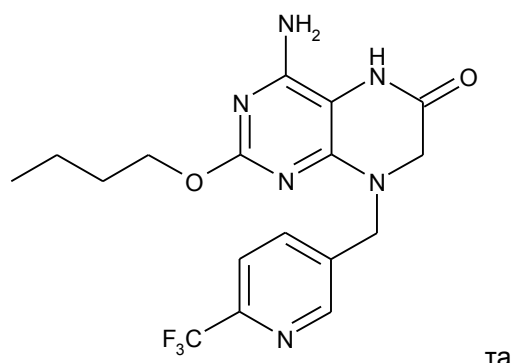
,



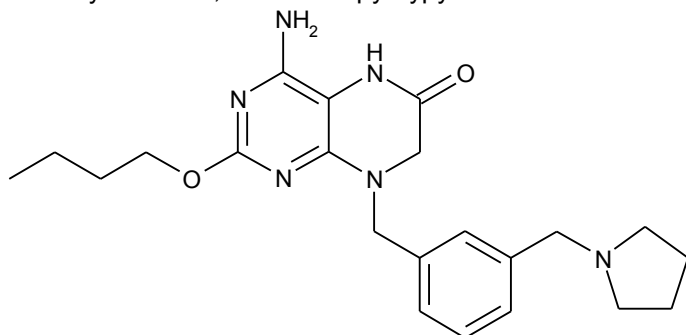








8. Сполука за п. 7, яка має структуру:



5

або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-8 та фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

10. Фармацевтична композиція за п. 9, 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 та інших лікарських засобів для лікування ВГС або їх суміші.

11. Спосіб лікування вірусної інфекції, що викликається вірусом, вибраним 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-Луї, вірусу омської геморагічної лихоманки, вірусу діареї великої рогатої худоби, вірусу Зіка та вірусу гепатиту С, що включає введення ссавцю, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-8.

12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція викликана вірусом гепатиту С.

13. Спосіб за п. 11 або п. 12, який додатково включає введення щонайменше одного додаткового 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.

14. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-8 для одержання лікарського засобу для лікування вірусної інфекції, що викликається Flaviviridae.

5 15. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 для лікування вірусної інфекції, що викликається Flaviviridae.

16. Спосіб лікування вірусної інфекції гепатиту В, що включає введення людині, інфікованій вірусом гепатиту В, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-8.

17. Спосіб за п. 16, що додатково включає введення людині додаткового терапевтичного агента.

10 18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що додатковий терапевтичний агент вибирають з групи, що складається з ламівудину, адефовіру, тенофовіру, телбівудину, ентекавіру, інтерферону альфа-2b, пегільованого інтерферону альфа-2a, інтерферону альфа 2a, інтерферону альфа N1, преднізону, преднізолону, тималфазину (Thymalfasin®), агоністів рецептору ретиноевої кислоти, 4-метилумбеліферону, аламіфовіру (Alamifovir®), метакавіру (Metacavir®), альбуферону (Albuperon®), цитокінів та агоністів TLR.

15 19. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-8 для одержання лікарського засобу для лікування вірусної інфекції гепатиту В.

20. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 для застосування у лікуванні вірусної інфекції гепатиту В.

20 21. Спосіб лікування меланоми, недрібноклітинної карциноми легенів, печінковоклітинної карциноми, базальноклітинної карциноми, нирково-клітинного раку, мієломи, алергійного риніту, астми, хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ), неспецифічного виразкового коліту, фіброзу печінки, вірусу гепатиту В (ВГВ), вірус гепатиту С (ВГС), вірусу папіломи людини (ВПЛ), респіраторно-синцитіального вірусу (РСВ), важкого гострого респіраторного синдрому (ВГРС), ВІЛ або грипу, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-8 ссавцю, який цього потребує.

25 22. Застосування сполуки будь-яким з пп. 1-8 для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики меланоми, недрібноклітинної карциноми легенів, печінковоклітинної карциноми, базальноклітинної карциноми, нирково-клітинного раку, мієломи, алергійного риніту, астми, ХОЗЛ, неспецифічного виразкового коліту, фіброзу печінки, ВГВ, ВГС, ВПЛ, РСВ, ВГРС, ВІЛ або грипу.

30 23. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 для застосування у лікуванні або попередженні меланоми, недрібноклітинної карциноми легенів, печінковоклітинної карциноми, базальноклітинної карциноми, нирково-клітинного раку, мієломи, алергійного риніту, астми, ХОЗЛ, неспецифічного виразкового коліту, фіброзу печінки, ВГВ, ВГС, ВПЛ, РСВ, ВГРС, ВІЛ або грипу.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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

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