



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 105759

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2010 04117	(73) Власник(и):	ММВ МЕДІСІНС ФОР МЕЛЕРІЕ ВЕНЧЕ, 20 Route De Pre-Bois, ICC, CH-1215 Geneva, Switzerland (CH)
(22) Дата подання заявки:	08.10.2008	(74) Представник:	Шляховецький Олександр Михайлович, реєстр. №21
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.06.2014	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 4 033 962 A, 05.07.1977 US 2004/0180913 A1, 16.09.2004 US 4 232 023 A, 04.11.1980 GB 2 086 386 A, 12.05.1982 US 4 179 562 A, 18.12.1979 WO 94/12032 A1, 09.06.1994 EP 1 180 369 A1, 20.02.2002 BOWDEN K. ET AL.: "Interactions between inhibitors of dihydrofolate reductase", BIOCHEMICAL JOURNAL, THE BIOCHEMICAL SOCIETY, GB, vol. 258, no. 2, 1 January 1989 (1989-01-01), pages 335-342, XP008146435, ISSN: 0306-3275 BOWDEN KEITH ET AL.: "Structure-activity relations. Part 8. Some novel designed 2,4- diaminopyridine inhibitors of dihydrofolic acid reductase", JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH, SCIENCE REVIEWS LTD, GB, no. 7, 1 January 1991 (1991-01-01), pages 184-185, XP008146434, ISSN: 0308-2342 HILL J.: "The activity of drug combinations against established infections of rodent malaria", PARASITOLOGY, CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, LONDON, GB, vol. 95, no. 1, 1 January 1987 (1987-01-01), pages 17- 23, XP008146418, ISSN: 0031-1820
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/978,375		
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08.10.2007		
(33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.06.2010, Бюл.№ 11		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.06.2014, Бюл.№ 12		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2008/079210, 08.10.2008		
(72) Винахідник(и):	Тарнчомпу Бонгкоч (ТН), Ютхавонг Йонгіют (ТН), Вілаїван Тірают (ТН), Чітнумсуб Пенчіт (ТН), Тонгпанчанг Чавані (ТН), Камчонвонгпайсан Сумалі (ТН), Меттьюз Дейвід (US), Вівас Лівія (GB), Юваніяма Джірундон (ТН), Чарман Сьюзан (AU), Чарман Уільям (AU), Катіяр Санджай Бабу (US)		

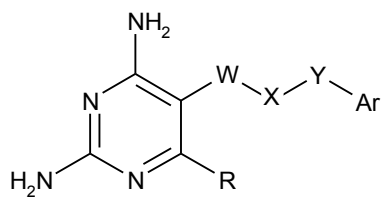
(54) 2,4-ДІАМІНОПІРИМІДИНИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇХ МІСТИТЬ, ТА СПОСІБ
ЛІКУВАННЯ МАЛЯРІЇ

(57) Реферат:

Цей винахід стосується нових сполук, які є інгібіторами природних та мутантних дигідрофолатредуктаз (DHFR) Plasmodium falciparum, корисних для лікування малярії. Винахід стосується також способів одержання та застосування таких сполук. Протималярійні сполуки за

UA 105759 C2

цим винаходом є малотоксичними для організму-хазяїна, інфікованого малярійним паразитом, та є ефективними при вживанні у складі фармацевтичних композицій.



Перехресне посилання на споріднену заявку

[0001] Ця заявка претендує на пріоритет за попередньою патентною заявкою США № 60/978,375, поданою 8 жовтня 2007 р.

Галузь винаходу

5 [0002] Цей винахід стосується протималярійних сполук або антифолатів для лікування малярії та способів одержання та застосування цих сполук.

Передумови створення винаходу

10 [0003] Малярія - це захворювання, яке переноситься комарами і є причиною понад 2,7 мільйонів смертельних випадків на рік, згідно з оцінками Всесвітньої Організації охорони здоров'я (ВООЗ, WHO). Малярія є потенційно фатальним захворюванням крові, причиною якого є паразит, що переноситься в організми людей та тварин комаром виду анофелес (*Anopheles*). Існує чотири види паразитів, які уражають людей, в тому числі *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium malariae* (*P. malariae*) та *Plasmodium ovale* (*P. ovale*), причому більшість смертельних випадків у людей спричиняє *P. falciparum*. *P. falciparum* є небезпечним не тільки тому, що він перетравлює гемоглобін червоних кров'яних тілець (еритроцитів), але й тому, що він змінює адгезивні властивості клітини, яку він інфікував, що спричиняє зчеплення клітин зі стінками кровоносних судин. Таке явище стає небезпечним, коли інфіковані клітини крові прилипають до кровоносних судин, утруднюючи кровотік.

20 [0004] Життєвий цикл малярійного паразита в організмі людини або тварини починається, коли заражений комар вводить малярійні спорозоїти в організм нового хазяїна під час всмоктування крові. Спорозоїти рухаються до печінки, де вони проникають у гепатоцити (клітини печінки) і зазнають стадії реплікації, яка спричиняє вивільнення у кровотік тисяч мерозоїтів, що відбувається приблизно через два тижні. Потім вивільнені мерозоїти проникають в еритроцити, де відбувається внутрішньоеритроцитний цикл їх розвитку. На протязі перших 48 год. після зараження еритроцита паразит проходить кілька стадій розвитку. Першою стадією є циклічна стадія, під час якої паразит починає розкладати гемоглобін. Наступною стадією є трофозоїтна стадія, під час якої паразит споживає більшу частину гемоглобіну, збільшується в розмірі та готується до продукування більшої кількості паразитів. Нарешті, паразит зазнає нестатевого поділу і утворює багатоядерний шизонт. Наприкінці циклу еритроцит розривається, і вивільнені мерозоїти заражають нові еритроцити (дивись *MicroWorlds™ electronic science magazine*; Lawrence Berkeley National Laboratory, University of California). Коли паразит досягає зрілості всередині еритроцита, він змінює адгезивні властивості клітини в її оточенні, що стає особливо небезпечним, оскільки ці заражені кров'яні клітини прилипають до стінок капілярів головного мозку, заважаючи кровотоку та викликаючи стан, що зветься церебральною малярією. Крім того, безперервне руйнування заражених та незаражених еритроцитів (останнє явище є результатом механізму, опосередкованого імунною системою), у сполученні з послабленням продукування нових еритроцитів кістковим мозком (дисеритропоез) неминуче призводить до анемії.

40 [0005] Резистентна до лікарських засобів малярія стала однією з найважливіших проблем у галузі боротьби з малярією. Є відомості про клінічну резистентність *in vivo* щодо всіх протималярійних лікарських засобів, за винятком артемініну та його похідних. Рекомендації ВООЗ щодо лікування резистентних до лікарських засобів інфекцій включають застосування артемінінів у комбінації з іншими класами протималярійних засобів. Однак доступність цих засобів для бідних країн обмежена їхньою високою вартістю. У деяких регіонах світу артемінінові ліки складають першочергову групу лікувальних засобів і масово застосовуються як засоби монотерапії при самолікуванні підозрюваної неускладненої малярії, що, у свою чергу, збільшує ризик розвитку резистентності мікроорганізмів до лікарського засобу. Проблему резистентності мікроорганізмів до лікарського засобу можна пояснити передусім підвищеним селективним впливом, зокрема, на *P. falciparum* внаслідок нерозбірливого застосування ліків при самолікуванні та незавершення такого лікування. Резистентність *P. falciparum* до хлорохіну, вперше зафіксована у Таїланді в 1961 р., на цей час поширена у більшості ендемічних малярійних країн. Резистентність до антифолатів - піриметаміну та циклогуанілу - швидко виникла після розгортання їх застосування як протималярійних засобів. Віднайдення сульфасполук уможливило створення комбінацій лікарських засобів, ефективних проти резистентних до лікарських засобів паразитів, однак внаслідок застосування таких комбінацій також виникла резистентність. Зміни чутливості малярійних паразитів до лікарських засобів можуть викликатися кількома механізмами, наприклад, фізіологічною адаптацією як наслідком негенетичних змін, селекцією існуючих резистентних до лікарських засобів паразитів зі змішаної популяції під впливом лікарських засобів, спонтанними мутаціями, мутацією внутрішньоядерних

генів або наявністю плазмідоподібних факторів.

[0006] Важливим механізмом виявилася селекція мутантів під впливом самих лікарських засобів. В навколишньому середовищі, де присутні протималярійні засоби у субтерапевтичних концентраціях, паразити, резистентні до лікарських засобів внаслідок своєї природної варіативності або внаслідок мутацій, набувають значної біологічної переваги. Це означає, що навіть якщо резистентні до лікарських засобів штами спочатку становлять незначну меншість, безперервне пригнічення міжвидової конкуренції з боку нерезистентних до лікарських засобів штамів під впливом лікарських засобів забезпечує досягнення чисельної переваги організмів резистентних до лікарських засобів штамів, тобто розвиток та поширення резистентності до звичайних протималярійних засобів, наприклад, хлорохіну та сульфадоксин-піриметаміну (SP). У Південно-східній Азії, Південній Америці та в Африці переважають види малярії, спричинені резистентним до багатьох лікарських засобів паразитом *P. Falciparum*. Африка, що є континентом, найбільш обтяженим цим захворюванням, відрізняється також підвищеною смертністю від нього (дивись Roll Back Malaria, Facts on ACTs, WHO, January 2006). Більшість досліджень свідчить, що у виникненні резистентної до лікарських засобів малярії слід звинувачувати селекцію паразитів під впливом лікарських засобів. При генетично визначеній резистентності має місце передача гаметоцитів від популяцій резистентних до лікарських засобів паразитів, яка сприяє поширенню резистентних до лікарських засобів штамів. Паразити *Plasmodium* мають дуже складні геноми, і легкість їх перебудови залежно від мікрооточення в організмах різних хазяїв та необхідних змін метаболізму ілюструє складність дослідження точних способів впливу протималярійних засобів на метаболізм паразитів (дивись The Biology of Malaria Parasites: Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series, 1987). Прикладами протималярійних засобів, які пов'язують із резистентністю паразитів до лікарських засобів, є антибіотик доксициклін, деякі антифолати, наприклад, прогуаніл, піриметамін та сульфаміди, хіноліни, такий як хлорохін, мефлохін та хінін, та нафтохінони, такі як атовахон.

[0007] Деякі сполуки, такі як 1,2-дигідротриазини, 2,4-діамінопіримідини та 2,4-діамінохіназоліни, широко досліджувалися як інгібітори дигідрофолатредуктази (DHFR), яка є ключовим ферментом у процесі підтримання загальної кількості редукованих фолатів. В організмі малярійних паразитів DHFR є складовою частиною біфункціонального ферменту дигідрофолатредуктази-тимідилатсинтази (DHFR-TS) та діє шляхом перетворення дигідрофолату в тетрагідрофолат, який потім перетворюється у 5,10-метилентетрагідрофолат. Цей кофактор використовується тимідилатсинтазою (TS) для продукування деокситимідилату - компонента ДНК, який має істотне значення для синтезу ДНК та росту клітин. Результатом інгібування DHFR є інгібування синтезу ДНК та смерть паразита. Отже ці інгібітори, відомі також під назвою антифолатів, є потенційно корисними лікарськими засобами проти інфекційних агентів за умови, що вони здатні селективно інгібувати DHFR паразита-мішені без помітного впливу на клітини організму-хазяїна.

[0008] До інгібіторів DHFR, загальновідомих під назвами антифолатів або антифолів, у яких було виявлено високу протималярійну ефективність, належать циклогуаніл (Суг) - 1,2-дигідротриазин, та піриметамін (Пур) - 2,4-діамінопіримідин, а також їх похідні з різними замісниками у положеннях 1 та 2 дигідротриазину та у положеннях 5 та 6 діамінопіримідину. Деякі сполуки цих класів є також ефективними інгібіторами бактеріальної DHFR і мають антибактеріальну активність. Циклогуаніл, піриметамін та інші описані похідні 1,2-дигідротриазину, 2,4-діамінопіримідину та 2,4-діамінохіназоліну ефективні проти природних типів малярійних паразитів, однак вони при пероральному вживанні не є ефективними *in vivo* проти резистентних до антифолатів паразитів, щодо яких показано наявність мутацій у DHFR та дигідрооптероатсинтазі (DHPS). Ступінь резистентності, як правило, зростає з кількістю мутацій DHFR, стимулюючи потребу у нових лікарських засобах, ефективних як проти нерезистентних, так і резистентних штамів малярійних паразитів. Оскільки в організмі людини-хазяїна також присутня DHFR, такі лікарські засоби мають бути селективними щодо DHFR паразита у порівнянні з відповідним ферментом організму-хазяїна або інгібувати його значно слабше, оскільки в іншому разі вони можуть бути токсичними для організму-хазяїна. Інші властивості лікарських засобів також не повинні спричиняти токсичність для організму-хазяїна. Бажано також, щоб такі лікарські засоби не мали значної антибактеріальної дії, оскільки вони мають призначатися для частого вживання у малярійно-ендемичних регіонах для лікування повторних малярійних інфекцій, отже, бажано виключити розвиток резистентних штамів співіснуючих мікроорганізмів під час протималярійного лікування.

[0009] Відомо, що певні похідні 1,2-дигідротриазину, такі як WR99210, та його проліки PS-15 є ефективними інгібіторами деяких резистентних до лікарських засобів штамів малярії *in vitro*, однак вони також виявляють токсичність у тваринних моделях (дивись Найт та ін. - Knight et al.,

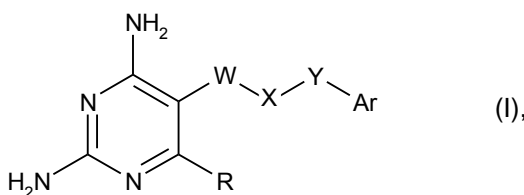
Ann. Trop. Med. Parasitol. (1982) 76:1-7), та їх виготовлення включає утворення високотоксичного побічного продукту TCDD, концентрація якого має жорстко підтримуватися на рівні млрд⁻¹. Синтезовано кілька сполук, аналогічних PS-15, і деякі з них проходили клінічні випробування (Йенсен та ін. - Jensen et al., J. Med. Chem. (2001) 44:3925-3931; патент США № 5,322,858 (1994); та Ширер та ін. - Shearer et al., J. Med. Chem. (2005) 48:2805-2813). Припускалося, що WR99210 зв'язується з DHFR, однак реальні подробиці такого з'єднання лишалися невідомими до публікації повідомлення про кристалічну структуру комплексу фермент-інгібітор, де було виявлено молекулярну взаємодію між WR99210 та DHFR *Plasmodium falciparum* (Юваніяма та ін. - Yuvaniyama et al., Nat. Struct. Biol. (2003) 10:357-365). Незважаючи на високу активність *in vitro* проти нерезистентних та резистентних до антифолатів штамів *P. falciparum*, лишається неясним, чи будуть коли-небудь на основі таких сполук створені ефективні засоби лікування малярії, у зв'язку з їхньою низькою біодоступністю при пероральному застосуванні.

[0010] Внаслідок зростаючої смертності, пов'язаної з малярією, існує потреба в удосконалених та більш ефективних способах боротьби із цим захворюванням. Зокрема, існує потреба у удосконалених та більш ефективних способах лікування та профілактики резистентної до лікарських засобів малярії, тобто у засобах, які є ефективними інгібіторами багатомутантної дигідрофолатредуктази *Plasmodium falciparum*. Цей винахід спрямований на задоволення цієї потреби, а також інших потреб.

Суть винаходу

[0011] Цей винахід стосується протималярійних сполук або антифолатів для лікування та профілактики малярії та способів одержання та застосування таких сполук. Ці антифолати діють як нові інгібітори дигідрофолатредуктази (DHFR) *Plasmodium falciparum* при лікуванні малярії, в тому числі нерезистентної та резистентної до лікарських засобів малярії.

[0012] Цей винахід пропонує сполуку Формули I, показаної нижче:



де R - водень або C₁₋₄-алкіл,

W-O або CH₂,

X - (CH₂)₂₋₄, факультативно заміщений однією або кількома гідроксильними групами, та

Y-CH₂, O, S, N(Z), де Z-H або факультативно заміщений ацил, алкіл чи арил або їх похідне; і

Ar - факультативно заміщений арил або гетероарил або їх похідне;

або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки.

[0013] За одним із варіантів здійснення цього винаходу Ar - факультативно заміщений ароматичний цикл, такий як заміщений феніл або нафтил, або факультативно заміщений гетероароматичний цикл, факультативно вибраний з групи, до якої входять хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, піридил, індоліл, триазоліл, бензоксазоліл, бензimidазоліл, індолініл та бензотриазоліл. Якщо Ar - ароматичний цикл, то він факультативно заміщений щонайменше одним замісником, вибраним з групи, до якої входять ацил, бензоксазоліл, нітрогрупа, карбоксил, карбокси-C₁₋₃-алкіл, карбокси-C₁₋₃-алкілоксигрупа, C₁₋₃-алкілоксикарбоніл-C₁₋₃-алкіл, C₁₋₃-алкілоксикарбоніл-C₁₋₃-алкілоксигрупа, тетразоліл, тетразоліл-C₁₋₃-алкіл та тетразоліл-C₁₋₃-алкілоксигрупа. Ar факультативно заміщений додатковими замісниками. За іншим варіантом здійснення цього винаходу Ar заміщений при одному або кількох заміщуваних положеннях щонайменше одним замісником, вибраним з групи, до якої входять алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, трифторметил, арил, заміщений арил, галоген, аміногрупа, заміщена аміногрупа, алкоксигрупа, арилоксигрупа, гідроксил та нітрогрупа.

[0014] За одним із варіантів здійснення цього винаходу R-C₁₋₄-алкіл. За іншим варіантом здійснення цього винаходу R - етил.

[0015] За одним із варіантів здійснення цього винаходу сукупністю W-X-Y є група O(CH₂)₂₋₄O. За іншим варіантом здійснення цього винаходу W-X-Y є група O(CH₂)₂₋₄S. За ще одним варіантом здійснення цього винаходу W-X-Y є O(CH₂)₂₋₄NZ. За подальшим варіантом здійснення цього винаходу W-X-Y є група O(CH₂)₂₋₄ або (CH₂)₃₋₅O.

[0016] Крім того, цей винахід охоплює спосіб лікування пацієнта, який потребує лікування від малярії, причому згаданий спосіб включає введення в організм пацієнта ефективної кількості

сполуки I або її похідних. За одним із варіантів здійснення цього винаходу, пацієнт потребує лікування від резистентного до лікарських засобів або нерезистентного штаму малярії. За іншим варіантом здійснення цього винаходу резистентним до лікарських засобів (наприклад, резистентним до антифолатів) штамом малярії є штам, резистентний до щонайменше одного лікарського засобу (наприклад, засобу проти DHFR). До таких антифолатних лікарських засобів належать (але без обмеження поданим нижче переліком) циклогуаніл, хлорциклогуаніл та піриметамін. За одним із варіантів здійснення цього винаходу, якому віддається перевага, резистентний до антифолатів штам малярії містить у протеїновій послідовності своєї DHFR щонайменше одну мутацію, в тому числі 16(Ala→Val), 51(Asn→Ile), 59(Cys→Arg), 108(Ser→Asn), 108(Ser→Thr) та 164(Ile→Leu). За іншим варіантом здійснення цього винаходу, якому віддається перевага, резистентним до антифолатів штамом малярії є штам малярії, який містить у протеїновій послідовності своєї DHFR щонайменше дві мутації, в тому числі 16(Ala→Val), 51(Asn→Ile), 59(Cys→Arg), 108(Ser→Asn), 108(Ser→Thr) та 164(Ile→Leu). За іншим варіантом здійснення цього винаходу, якому віддається перевага, резистентним до антифолатів штамом малярії є штам малярії, який містить у протеїновій послідовності своєї DHFR щонайменше дві мутації, в тому числі 16(Ala→Val) та 108(Ser→Thr). Лікування неускладненої малярії, в тому числі переміжне та/або запобіжне лікування, за варіантом, якому віддається перевага, виконується шляхом перорального введення лікарських засобів. Лікування ускладненої або тяжкої малярії за варіантом, якому віддається перевага, виконується шляхом парентерального введення. Однак мається на увазі можливість інших форм застосування лікарських засобів.

Короткий опис фігур

[0017] Найкраще розуміння цього винаходу досягається при читанні цього опису з фігурами, що додаються, які призначені для ілюстрування варіантів здійснення винаходу, яким віддається перевага. Однак слід мати на увазі, що винахід не обмежується конкретними варіантами здійснення, показаними на фігурах. Хімічні структури, показані на фігурах, додатково обговорюються у Прикладі 1 цього опису.

[0018] На Фіг. 1 показано хімічну структуру сполуки P113.

[0019] На Фіг. 2 показано хімічну структуру сполуки P149.

[0020] На Фіг. 3 показано хімічну структуру сполуки P153.

[0021] На Фіг. 4 показано хімічну структуру сполуки P154.

[0022] На Фіг. 5 показано хімічну структуру сполуки P157.

[0023] На Фіг. 6 показано хімічну структуру сполук P135 (R=H) та P217 (R=Et).

[0024] На Фіг. 7 показано хімічну структуру сполук P195 (R=Et) та P218 (R=H).

[0025] На Фіг. 8 показано хімічну структуру сполук P169 (R=H) та P219 (R=Et).

[0026] На Фіг. 9 показано концентрацію сполуки P218 у плазмі самців мишей Swiss Outbred після внутрішньовенного введення сполуки P218 (вільної кислоти) та перорального введення сполуки P195 (складноефірних проліків).

Детальний опис винаходу

i) Загальний огляд

[0027] Цей винахід пропонує нові інгібітори, ефективні проти малярії, зокрема, проти резистентної до антифолатів малярії, яка є наслідком мутацій у дигідрофолатредуктазі (DHFR) *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*). Відомі штами *P. falciparum*, резистентні до антифолатів, мають мутації у положеннях 108 (заміна серину на аспарагін), 51 (заміна аспарагіну на ізолейцин), 59 (заміна цистеїну на аргінін) та/або 164 (заміна ізолейцину на лейцин). Інший резистентний до антифолатів штам *P. falciparum* має мутації у положеннях 16 (заміна аланіну на валін) та 108 (заміна серину на треонін). Можливо, що вони впливають не тільки на дигідрофолатредуктазу, але й на інші мішені в організмі малярійного паразита або на реакції організму-хазяїна, які спричиняють ефективне знищення паразитів. Протималярійні сполуки за цим винаходом є відносно низькотоксичними для хазяїна-савця та мають достатню ефективність при вживанні у складі фармацевтичних композицій. Значною перевагою цього винаходу є те, що нові сполуки мають незначну антибактеріальну дію або взагалі не мають такої дії і, отже, дуже мало ймовірно, що вони можуть сприяти розвитку резистентних до лікарських засобів штамів бактерій.

ii) Визначення

[0028] Терміни "антифолати", "антифолі" та "інгібітори DHFR" в цьому описі є взаємозамінними і для цілей цього винаходу означають сполуки, які можуть бути застосовані для лікування або профілактики малярії. Ці сполуки є ефективними інгібіторами мутантної та природної дигідрофолатредуктази (DHFR) *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*).

[0029] Терміни "*Plasmodium falciparum*" та "*P. falciparum*" в цьому описі є взаємозамінними та стосуються паразита, який передається хазяям - людям та тваринам, внаслідок чого хазяїн

виявляє один або кілька симптомів малярії. Більш конкретно, *P. falciparum* є представником найпростіших, який викликає малярію.

[0030] Термін "ацил" у значенні, вживаному в цьому описі, означає групу формули $R'C(=O)-$, де R' є, наприклад, H , C_{1-6} -алкіл, арил, C_{1-6} -алкоксигрупа, OH , NH_2 , NHR' або $N(R')_2$, де R' - C_{1-6} -алкіл або арил.

[0031] У значенні, вживаному в цьому описі, терміни "алкіл", "алкеніл" та "алкініл" охоплюють одновалентні вуглеводневі радикали нерозгалуженої, розгалуженої та циклічної структури та їх комбінації, які містять тільки атоми C та H , якщо вони є незаміщеними. Їх прикладами є метил, етил, ізобутил, циклогексил, циклопентилетил, 2-пропеніл, 3-бутиніл тощо. Загальна кількість вуглецевих атомів у кожній з таких груп подекуди вказується в цьому описі; наприклад, якщо група може містити до 10 атомів вуглецю, вона може бути представлена як 1-10C або як C_1-C_{10} , або C_{1-10} . Якщо можливою є заміна атомів вуглецю гетероатомами (у типових випадках N , O та S), наприклад, у гетероалкільних групах, то числа, які характеризують групу, хоч і записуються, наприклад, як C_1-C_6 , означають суму кількості вуглецевих атомів у групі та кількості таких гетероатомів, які замінюють вуглецеві атоми у циклі або ланцюжку, який описується.

[0032] У типових випадках алкільні, алкенільні та алкінільні замісники містять 1-10C (алкіли) або 2-10C (алкеніли або алкініли). Відповідно до варіантів здійснення винаходу, яким віддається перевага, вони містять 1-8C (алкіли) або 2-8C (алкеніли або алкініли). У деяких випадках вони містять 1-4C (алкіли) або 2-4C (алкеніли або алкініли). Окрема група може містити кілька типів кратних зв'язків або кілька кратних зв'язків; такі групи охоплюються терміном "алкеніл", якщо вони містять щонайменше один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок, та охоплюються терміном "алкініл", якщо вони містять щонайменше один потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок.

[0033] Алкільні, алкенільні та алкінільні групи часто є заміщеними до такої міри, в якій таке заміщення має хімічний сенс. До типових замісників належать (але без обмеження поданим нижче переліком) галоген, $=O$, $=N-CN$, $=N-OR$, $=NR$, OR , NR_2 , SR , SO_2R , SO_2NR_2 , $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, $NRCOOR$, $NRCOR$, CN , $COOR$, $CONR_2$, $OOOR$, COR та NO_2 , де кожний R незалежно від інших є H , C_1-C_8 -алкіл, C_2-C_8 -гетероалкіл, C_1-C_8 -ацил, C_2-C_8 -гетероацил, C_2-C_8 -алкеніл, C_2-C_8 -гетероалкеніл, C_2-C_8 -алкініл, C_2-C_8 -гетероалкініл, C_6-C_{10} -арил або C_5-C_{10} -гетероарил, і кожний R факультативно заміщений такими замісниками: галоген, $=O$, $=N-CN$, $=N-OR'$, $=NR'$, OR' , NR'_2 , SR' , SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN , $COOR'$, $CONR'_2$, $OOOR'$, COR' та NO_2 , причому кожний R' незалежно від інших є H , C_1-C_8 -алкіл, C_2-C_8 -гетероалкіл, C_1-C_8 -ацил, C_2-C_8 -гетероацил, C_6-C_{10} -арил або C_5-C_{10} -гетероарил. Алкільні, алкенільні та алкінільні групи можуть також бути заміщені такими замісниками: C_1-C_8 -ацил, C_2-C_8 -гетероацил, C_6-C_{10} -арил або C_5-C_{10} -гетероарил, кожний з яких може бути заміщений замісниками, які відповідають конкретній групі.

[0034] В той час як термін "алкіл" у значенні, вживаному в цьому описі, охоплює циклоалкільні та циклоалкілалкільні групи, термін "циклоалкіл" може вживатися для позначення карбоциклічної неароматичної групи, яка приєднана до решти молекули через вуглецевий атом циклу, а термін "циклоалкілалкіл" може вживатися для позначення карбоциклічної неароматичної групи, яка приєднана до решти молекули через алкільну з'єднувальну ланку. Аналогічно, термін "гетероцикліл" може вживатися для позначення циклічної неароматичної групи, яка містить як член циклу щонайменше один гетероатом та приєднана до решти молекули через атом циклу, який може бути атомом C або N ; а термін "гетероциклілалкіл" може вживатися для позначення такої групи, яка приєднана до решти молекули через з'єднувальну ланку. Розміри та замісники, придатні для циклоалкільних, циклоалкілалкільних, гетероциклільних та гетероциклілалкільних груп, є такими самими, як описано вище для алкільних груп. У значенні, вживаному в цьому описі, ці терміни охоплюють також цикли, які містять один або два подвійні зв'язки, за умови, що такий цикл не є ароматичним.

[0035] Термін "ароматична група" або "арильна група" ("арил") означає моноциклічну або конденсовану біциклічну групу, яка має добре відомі ознаки ароматичності; прикладами таких груп є феніл та нафтил. Аналогічно, терміни "гетероароматичний" та "гетероарил" означають таку моноциклічну або конденсовану біциклічну систему, яка містить як члени циклу один або декілька гетероатомів, вибраних із групи, до якої входять O , S та N . Включення гетероатома надає ароматичності 5-членним циклам, а також 6-членним циклам. До типових гетероароматичних систем належать моноциклічні C_5-C_6 ароматичні групи, такі як піридил, піримідил, піразиніл, тієніл, фураніл, піроліл, піразоліл, тіазоліл, оксазоліл та імідазоліл, та згадані конденсовані біциклічні групи, утворені в результаті конденсації однієї з вищезгаданих моноциклічних груп із фенільним циклом або з будь-якою гетероароматичною моноциклічною групою з утворенням біциклічної групи C_8-C_{10} , якою може бути, наприклад, індоліл, бензимидазоліл, індазоліл, бензотріазоліл, ізохіноліл, хіноліл, бензотіазоліл, бензофураніл,

піразолопіридил, хіназолініл, хіноксалініл, цинолініл тощо. Це визначення охоплює будь-яку моноциклічну або конденсовану біциклічну систему, яка має ознаки ароматичності з точки зору розподілу електронів по циклічній системі. Воно охоплює також біциклічні групи, де щонайменше один цикл, безпосередньо приєднаний до решти молекули, має ознаки ароматичності. У типових випадках циклічні системи містять 5-12 атомів - членів циклів. Перевага віддається моноциклічним гетероарилам, які містять 5-6 членів циклу, та біциклічним гетероарилам, які містять 8-10 членів циклів.

[0036] Арильні та гетероарильні групи можуть бути заміщені різноманітними замісниками, до яких належать, наприклад, C₁-C₈-алкіл, C₂-C₈-алкеніл, C₂-C₈-алкініл, C₅-C₁₂-арил, C₁-C₈-ацил та гетероформи цих груп, кожна з яких може мати додаткові замісники; до інших замісників арильних та гетероарильних груп належать галоген, OR, NR₂, SR, SO₂R, SO₂NR₂, NRSO₂R, NRCONR₂, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, CONR₂, OOCR, COR та NO₂, де кожний R незалежно від інших є H, C₁-C₈-алкіл, C₂-C₈-гетероалкіл, C₂-C₈-алкеніл, C₂-C₈-гетероалкеніл, C₂-C₈-алкініл, C₂-C₈-гетероалкініл, C₆-C₁₀-арил, C₅-C₁₀-гетероарил, C₇-C₁₂-арилалкіл або C₆-C₁₂-гетероарилалкіл, і кожний R факультативно заміщений, як описано вище для алкільних груп. Замісники при арильній або гетероарильній групі можуть, звичайно, бути додатково заміщені групами, описаними вище як придатні для кожного типу таких замісників або для кожного компонента замісника. Таким чином, наприклад, арилалкільний замісник може бути заміщений при арильному фрагменті замісниками, описаними в цьому документі як типові для арильних груп, і може бути додатково заміщений при алкільному фрагменті замісниками, описаними в цьому документі як типові або придатні для алкільних груп.

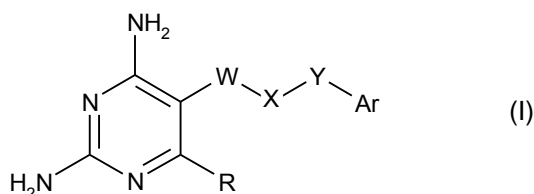
[0037] Термін "факультативно заміщений" у значенні, вживаному в цьому описі, вказує, що конкретна описана група або групи можуть не мати інших замісників, окрім атомів водню, або ця група чи групи можуть мати один або кілька відмінних від атомів водню замісників. Якщо не зазначено інше, загальна кількість таких замісників, які можуть бути присутніми, дорівнює кількості атомів H, присутніх у незаміщеній формі описуваної групи. У випадку, коли факультативний замісник приєднаний через подвійний зв'язок, як, наприклад, карбонільний кисень (=O), то така група займає дві наявні валентності, отже, загальна кількість замісників, які можуть бути приєднані, зменшується відповідно до кількості наявних валентностей.

[0038] Термін "штам" означає конкретний генетичний варіант конкретного організму. Стосовно до хіміотерапії мікроорганізми можуть бути охарактеризовані як резистентні або нерезистентні до лікарських засобів штами, залежно від їх чутливості до конкретного лікарського засобу або способу терапії. Резистентний до лікарських засобів штам часто має одну або кілька генетичних мутацій. Нерезистентним до лікарських засобів штамом є штам, який за нормальних умов повною мірою реагує на конкретний лікарський засіб або спосіб терапії. Такий штам може мати або не мати генетичні мутації. Резистентним штамом є штам, який меншою мірою ніж нерезистентний штам реагує на той самий лікарський засіб або спосіб терапії.

[0039] Терміни "нерезистентний" та "природний" в цьому описі є взаємозамінними та стосуються штамів паразита, які за нормальних умов повною мірою реагують на конкретний лікарський засіб або спосіб терапії.

iii) Протималярійні сполуки

[0040] Згідно з одним з аспектів цей винахід пропонує серію нових протималярійних сполук, ефективних як проти природної, так і резистентної до лікарських засобів, в тому числі резистентної до антифолатів, малярії, спричиненої *Plasmodium falciparum* (P. falciparum). Ці сполуки належать до класу інгібіторів дигідрофолатредуктази. Нові сполуки мають загальну формулу I, показану нижче:



[0041] R у сполуках формули (I) - H або C₁₋₄-алкіл, у деяких варіантах здійснення цього винаходу він є C₁₋₄-алкіл. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R - етил або метил, іноді перевага віддається етилу.

[0042] W іноді є O, а іноді - CH₂. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, яким віддається перевага, W є O.

[0043] Y часто є CH_2 , O, S або NZ.

[0044] X - алкіленовий ланцюг, який містить від 2 атомів до 4 атомів вуглецю, $(\text{CH}_2)_{2-4}$, який може бути заміщений гідроксильною групою.

[0045] Ar іноді, відповідно до варіантів здійснення цього винаходу, яким віддається перевага, - гетероциклічна ароматична група, така як хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл або хіноксалініл. Відповідно до деяких варіантів здійснення цього винаходу, яким віддається перевага, Ar - хінолініл, а в конкретних варіантах здійснення - 4-хінолініл.

[0046] Якщо Ar є ароматичним циклом, а не гетероароматичною групою, то він має бути заміщеним щонайменше однією групою, і відповідно до деяких варіантів він заміщений щонайменше одним замісником, вибраним з групи, до якої входять ацил, бензоксазоліл, нітрогрупа, карбоксил, карбокси- C_{1-3} -алкіл, карбокси- C_{1-3} -алкілоксигрупа, C_{1-3} -алкілоксикарбоніл- C_{1-3} -алкіл, C_{1-3} -алкілоксикарбоніл- C_{1-3} -алкілоксигрупа, тетразоліл, тетразоліл- C_{1-3} -алкіл та тетразоліл- C_{1-3} -алкілоксигрупа; і Ar факультативно заміщений додатковими замісниками; або мова йде про фармацевтично прийнятну сіль описаної сполуки. Відповідно до деяких варіантів здійснення цього винаходу Ar заміщений щонайменше одним замісником, вибраним з групи, до якої входять $\text{CO}_2\text{R}'$, $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COOR}'$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COOR}'$, тетразоліл, $(\text{CH}_2)_{1-3}$ -тетразоліл та $\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$ -тетразоліл, де R' - H або C_{1-4} -алкіл. За іншим варіантом здійснення цього винаходу Ar може бути додатково заміщений при одному або кількох заміщуваних положеннях факультативним замісником, вибраним із групи, до якої входять алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, трифторметил, арил, заміщений арил, галоген, аміногрупа, заміщена аміногрупа, алкоксигрупа, арилоксигрупа, гідроксил, нітрогрупа тощо. До факультативних замісників Ar, яким віддається перевага, належать галоген, CF_3 , метоксигрупа та метил, і Ar у типових випадках має 0-2 такі факультативні замісники, а у варіантах здійснення цього винаходу, яким віддається перевага, - 0 або 1 такий факультативний замісник.

[0047] Якщо Ar - гетероароматичний цикл, то він може бути заміщений при одному або кількох заміщуваних положеннях замісником, вибраним із групи, до якої входять алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, трифторметил, арил, заміщений арил, галоген, аміногрупа, заміщена аміногрупа, алкоксигрупа, арилоксигрупа, гідроксил, нітрогрупа тощо. Серед замісників при Ar, якщо він є гетероароматичним циклом, перевага віддається галогену, CF_3 , метоксигрупі та метилу, а у деяких варіантах здійснення цього винаходу гетероароматична група, позначена Ar, є незаміщеною.

[0048] До протималярійних сполук за цим винаходом належать також їхні таутомери та фармацевтично прийнятні солі. Винахід охоплює також фармацевтичні композиції, які містять щонайменше одну сполуку формули (I) у суміші із щонайменше одним фармацевтично прийнятним наповнювачем. У варіантах здійснення цього винаходу, яким віддається перевага, наповнювач не є водою. У випадках, коли у сполуці формули (I) присутній хіральний центр, цей винахід охоплює кожний індивідуальний енантіомер або діастереомер сполуки, а також суміші енантіомерів або діастереомерів, в тому числі рацемічні суміші.

[0049] Цей винахід охоплює також проліки, які легко перетворюються *in vivo* у сполуки формули (I). До прикладів таких проліків належать заміщені похідні, в яких азот аміногрупи заміщений ацилом, у типових випадках C_1 - C_6 -ацилом, який може бути заміщеним, та сполуки, в яких карбоксильна група естерифікована з утворенням C_1 - C_6 -алкоксикарбонільної групи. Пролікам, заміщеним при N ацилом, який являє собою C_1 - C_4 -ацил або ацил, що походить від амінокислоти, такої як гліцин, аланін, серин, глутамін, валін, лейцин, ізолейцин, глутамат, аспартат тощо, або дипептидів чи трипептидів, які містять ці амінокислоти, часто віддається перевага, оскільки вони легко деацилюються ендogenous амідазами та естеразами.

[0050] Крім того, винахід охоплює синтетичні способи одержання вищезгаданих сполук. Синтетичні способи одержання 5-алкокси-6-заміщених 2,4-діамінопіримідинів у деяких варіантах здійснення цього винаходу включають O-алкілювання 5-гідрокси-6-заміщеного 2,4-діамінопіримідину галогеналкілом або алкілмезилатом у присутності основи.

[0051] За іншим аспектом цей винахід пропонує способи застосування згаданих сполук для лікування малярії, в тому числі нерезистентних та резистентних до лікарських засобів штамів малярії. Відповідно до варіанта здійснення цього винаходу, якому віддається перевага, запропоновані сполуки є ефективними інгібіторами як природної, так і резистентної до лікарських засобів дигідрофолатредуктази *Plasmodium falciparum* (pf DHFR). Крім того, мається на увазі застосування описаних сполук або фармацевтичних композицій чи солей таких сполук при лікуванні резистентної до лікарських засобів малярії, викликаній *Plasmodium falciparum*, який містить природну або мутантну дигідрофолатредуктазу (pf DHFR), наприклад, мутантних штамів, описаних у цьому документі, які мають щонайменше одну мутацію у протеїновій послідовності DHFR, або інших штамів, які мають щонайменше одну з точкових мутацій,

описаних у цьому документі, і більша перевага віддається мутантним штамам, які мають щонайменше дві мутації, описані у цьому документі.

iv) Синтез протималарійних сполук

[0052] Змінюваний бічний ланцюг сполук, де Ag - гетероароматична група, за варіантом, якому віддається перевага, створюється шляхом проведення реакції алкілювання Ag або AgOH алкілювальним засобом, як показано нижче на Схемі 1.

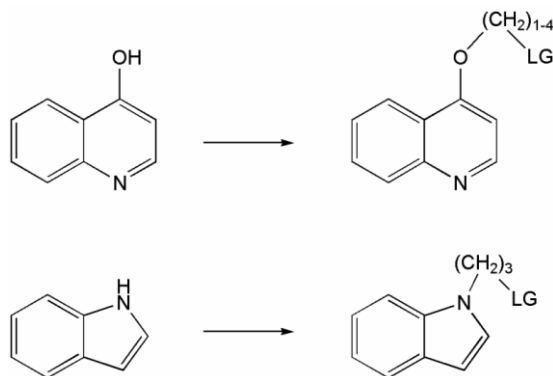


Схема 1

[0053] Прийнятні алкілювальні засоби, які забезпечують одержання алкілованих сполук, корисних при синтезі сполук формули (I), добре відомі. Наприклад, у реакціях, показаних вище, можна застосувати 1,3-дибромпропан або 1-бром-3-хлорпропан для одержання сполук, які мають формулу $\text{Ag}-(\text{CH}_2)_3-\text{Br}$ або $\text{Ag}-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{Br}$. Ці проміжні продукти прийнятні для алкілювання 5-гідроксильної групи 2,4-діамінопіримідину з одержанням сполук формули (I). До прийнятних відщеплюваних груп LG належать (однак без обмеження поданим нижче переліком), наприклад, хлорид, бромід, йодид, мезилат, бензолсульфонат, тозилат та трифлат. Різновиди реакцій цього типу є очевидними для фахівця у галузі. До прийнятних нуклеофілів належать (однак без обмеження поданим нижче переліком) феноли, інші арил- та гетероарилзаміщені спирти, арил- та гетероарилзаміщені тіоли, тіофенол, арил- та гетероарилзаміщені аміни та гетероароматичні сполуки, які легко піддаються алкілюванню при атомах циклів, такі як індоли, триаколи, імідаколи та їх заміщені похідні та спряжені основи.

[0054] Якщо селективне моноалкілювання є більш складним процесом, то можна також застосовувати як вихідні сполуки замість біс-електрофілів ω -галогеновані спирти, такі як 2-брометанол, 3-бромпропанол або 3-хлорпропанол. В такому разі OH-групу проміжного спирту слід замінити відщеплюваною групою з підвищеною реакційною здатністю за умови, що вона є сумісною зі структурами інших частин молекули. Наприклад, бромовання можна здійснювати із застосуванням PBr_3 , водного розчину HBr , Ph_3PBr_2 , $\text{CBr}_4/\text{Ph}_3\text{P}$, $\text{NBS}/\text{Ph}_3\text{P}$, тоді як для мезилування можна застосовувати $\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}$. За альтернативним варіантом реакція Міцунобу ($\text{DEAD}/\text{Ph}_3\text{P}$ або $\text{DIAD}/\text{Ph}_3\text{P}$) між галогенованим спиртом та нуклеофільною сполукою (ArYH) забезпечує прямий синтез необхідного проміжного продукту, який містить приєднаний до Ag реакційноздатний бічний ланцюг.

[0055] Після синтезу Ag, який містить реакційноздатний бічний ланцюг, подальше алкілювання молекули $\text{Ag}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{LG}$ 5-гідрокси-6-заміщеними 2,4-діамінопіримідинами у присутності основи уможливорює одержання сполук за цим винаходом. 5-гідрокси-6-заміщені 2,4-діамінопіримідини наявні на ринку. Основу можна вибрати з групи, до якої входять LiH , LiOH , KOH , NaNH та K_2CO_3 , при цьому найбільша перевага серед основ віддається LiOH . Основу можна додавати в кількості 1-10 екв. відносно гідроксипіримідину. Перевага віддається проведенню реакції в інертному розчиннику, серед розчинників перевага віддається N, N-диметилформаміду. Реакцію можна проводити при температурі від приблизно 25°C до 80°C , але перевага віддається температурі $25-30^\circ\text{C}$. Більш детальний опис реакції подано у нижчезгаданих патентах та публікаціях, включених до цього опису у повному обсязі шляхом посилання (а саме у патентах США № 4,179,562 та № 4,374,136; у патенті Великої Британії № 2086386). Інші способи одержання сполук вищезазначеної загальної структури добре відомі в галузі, і досвідченому практику неважко адаптувати їх до одержання згаданих сполук.

[0056] Кінцеві продукти можна виділяти та очищати звичайними способами, такими як випарювання, екстрагування, кристалізація та/або колонкова хроматографія. Гідрохлориди та інші фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) легко одержати шляхом змішування сполуки з прийнятною кислотою, яка відповідає бажаній солі, як добре відомо в галузі. Кислоту

часто додають до розчину або суспензії сполуки формули (I) у розчиннику, який містить воду, метанол та/або етанол, з подальшим випарюванням для видалення небажаного розчинника. Діамінопіридини часто перетворюють у двозаміщені солі, такі як дигідрохлориди.

v) Фармацевтичні композиції та лікарські форми протималярійних сполук

[0057] Протималярійні сполуки або антифолати можуть бути виготовлені у формі фармацевтичних препаратів для застосування у способах за цим винаходом. Така композиція або сполука може стимулювати біологічну реакцію, пов'язану зі зв'язуванням протималярійної сполуки з природною або мутантною (наприклад, одномутантною, багатомутантною) дигідрофолатредуктазою (DHFR) *P. falciparum* при резистентній до лікарських засобів та нерезистентній малярії та може застосовуватися згідно з винаходом як фармацевтичний препарат. Приклади загальних подробиць способів виготовлення та застосування детально описані у науковій літературі (дивись Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co., Easton, Pa.). Антифолатні фармацевтичні препарати можна виготовляти за будь-яким способом, відомим у галузі виробництва фармацевтичних засобів. Антифолати, які застосовуються у способах за цим винаходом, можна виготовляти у вигляді лікарських форм, призначених для вживання будь-яким прийнятним звичайним шляхом, в тому числі для перорального та парентерального застосування. При лікуванні неускладненої малярії перевага віддається пероральному застосуванню, в той час як для лікування ускладненої (тяжкої) малярії перевага віддається парентеральному введенню. Ілюстративні приклади подано нижче.

Таблиця 1

Протималярійна активність та біодоступність триазинів при пероральному введенні у порівнянні з піримідином

	IC ₅₀ проти <i>P. falciparum</i> in vitro (мкМ)		ED ₉₀ <i>P. chabaudi</i> AS (мг/кг)		Пероральна біодоступність у пацієнтів (%)
	Природний	Резистентний мутант	підшкірно	перорально	
WR99210	0,0006	0,018	1,1	74,2	<1
Циклогуаніл	0,037	>100	3,7	6,2	59,3
Піриметамін	0,079	>100	0,25	0,88	~100

[0058] Таблиця 1 ілюструє протималярійну активність та біодоступність відомих дигідротриазинів при пероральному введенні у порівнянні з відомим піримідином. Не дивлячись на те, що WR99210 є активною проти нерезистентних та резистентних до піриметаміну штамів паразитів *P. falciparum* in vitro та in vivo після підшкірного введення мишам, інфікованим *P. chabaudi* AS, її ефективність є значно нижчою, якщо сполуку вводять пероральним шляхом (тобто вона має високе значення ED₉₀). З'ясовано, що це зниження зумовлене низькою біодоступністю WR99210 при пероральному введенні у порівнянні з циклогуанілом та піриметаміном.

Таблиця 2

Антибактеріальна активність нових сполук - похідних 2,4-діамінопіримідину у порівнянні з триметопримом та піриметаміном

Сполуки	Мінімальна інгібувальна концентрація (мкМ)	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
Триметоприм	1<MIC<10	1<MIC<10
Піриметамін	>50	>50
P135	>50	>50
P149	1<MIC<10	10<MIC<50
P153	10<MIC<50	10<MIC<50
P154	>50	10<MIC<50
P157	>25	>25
P171	>50	>50

Примітка: MIC - мінімальна інгібувальна концентрація

[0059] У Таблиці 2 подані для порівняння характеристики антибактеріальної активності нових сполук - похідних 2,4-діамінопіримідину за цим винаходом. Ці вибрані сполуки є неактивними відносно *S. aureus* та *E. Coli*, і повне інгібування росту мікроорганізмів на агарових пластинах вимагає їх дуже високих мікромолярних концентрацій, в той час як інші похідні 2,4-діамінопіримідину, такі як триметоприм, є клінічно ефективними антибіотиками.

[0060] Фармацевтичні препарати та лікарські форми для перорального вживання можуть бути виготовлені із застосуванням фармацевтично прийнятних носіїв, добре відомих у галузі, у дозованих формах, придатних для перорального застосування. Такі носії уможливають виготовлення фармацевтичних препаратів у вигляді дозованих одиниць, таких як таблетки, пілюлі, порошки, капсули, рідини, пастилки, гелі, сиропи, зависі, суспензії тощо, придатних для перорального вживання пацієнтом. Фармацевтичні препарати для перорального застосування можна виготовляти шляхом змішування антифолатних сполук із твердим наповнювачем, факультативного подрібнення одержаної суміші та оброблення гранульованої суміші (після додання в разі бажання прийнятних додаткових сполук) для одержання таблеток або пілюль. Прийнятними твердими наповнювачами є вуглеводні або протеїнові наповнювачі, до яких належать (проте без обмеження поданим нижче переліком) цукри, в тому числі лактоза, сахароза, маніт або сорбіт; крохмаль, одержаний з кукурудзи, пшениці, рису, картоплі або інших рослин; целюлоза, така як метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза або натрієва карбоксиметилцелюлоза; та камеді, в тому числі аравійська камедь та трагакантова камедь; а також протеїни, такі як желатин та колаген. В разі бажання до композиції можуть додаватися розпушувачі або солюбілізатори, такі як поперечно-зшитий полівінілпіролідон, агар, альгінова кислота або її сіль, така як альгінат натрію.

[0061] До лікарських форм за цим винаходом, які також можуть вживатися перорально, належать, наприклад, тверді капсули, виготовлені з желатину, а також м'які герметичні капсули, виготовлені з желатину та матеріалу покриття, такого як гліцерин або сорбіт. Тверді капсули можуть містити антифолат, змішаний із наповнювачем або в'язучими, такими як лактоза та крохмаль, змащувальними матеріалами, такими як тальк або стеарат магнію, та факультативно стабілізаторами. У м'яких капсулах антифолатні сполуки можуть бути розчинені або суспендовані у відповідних рідинах, таких як жирні олії, вазелінове масло або рідкий поліетіленгліколь, з домішками стабілізаторів або без них.

[0062] Водні суспензії за цим винаходом містять антифолат у суміші з допоміжними речовинами, придатними для виготовлення водних суспензій. До таких речовин належать суспензатори, такі як натрієва карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та аравійська камедь, та диспергатори або змочувачі, такі як природні фосфатиди (наприклад, лецитин), продукти конденсації оксиду алкілену із жирними кислотами (наприклад, поліоксіетиленстеарат), продукти конденсації оксиду етилену з вищими аліфатичними спиртами (наприклад, гептадекаетиленоксидетанол), продукти конденсації оксиду етилену з неповними складними ефірами - похідними жирних кислот та гекситу (наприклад, поліоксіетиленсорбітмоноолеат) або продукти конденсації оксиду етилену з неповними складними ефірами - похідними жирних кислот та гекситового ангідриду (наприклад, поліоксіетиленсорбітанмоноолеат). Водна суспензія може містити також один або кілька консервантів, таких як етил- або н-пропіл-п-гідроксибензоат, одну або кілька забарвлювальних речовин, один або кілька ароматизаторів та один або кілька підсолоджувачів, таких як сахароза, аспартам або сахарин. Осмолярність лікарських форм може регулюватися.

[0063] Масляні суспензії можуть виготовлятися шляхом суспендування антифолату у рослинній олії, такій як арахісова олія, оливкова олія, кунжутна олія або кокосова олія, або у мінеральному маслі, такому як вазелінове масло. Масляні суспензії можуть містити загусники, такі як бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для зручності перорального вживання можуть бути додані підсолоджувачі. Ці лікарські форми можуть консервуватися шляхом додання антиоксидантів, таких як аскорбінова кислота.

[0064] Дисперсні порошки та гранули за цим винаходом, придатні для виготовлення водних суспензій шляхом додавання води, можна виготовляти з антифолатів із домішками диспергатора, суспензатора та/або змочувача, а також одного або кількох консервантів. Прикладами прийнятних диспергаторів або змочувачів та суспензаторів можуть бути продукти того самого призначення, згадані вище. У препаратах можуть бути присутні також додаткові допоміжні речовини, наприклад, підсолоджувачі, ароматизатори та барвники.

[0065] Фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть мати також форму емульсій типу "масло у воді". Масляною фазою може бути рослинна олія, така як оливкова олія або арахісова

олія, мінеральне масло, таке як вазелінове масло, або їх суміш. До прийнятних емульгаторів належать природні камеді, такі як аравійська камедь та трагакантова камедь, природні фосфатиди, такі як соєвий лецитин, складні ефіри або неповні складні ефіри - похідні жирних кислот та гекситових ангідридів, такі як сорбітанмоноолеат, та продукти конденсації таких

5 часткових складних ефірів з оксидом етилену, такі як поліоксіетиленсорбітанмоноолеат. Емульсія може містити також підсолоджувачі та ароматизатори. Сиропи та еліксири можуть виготовлятися з застосуванням підсолоджувачів, таких як гліцерин, сорбіт або сахароза. Такі лікарські форми можуть містити також пом'якшувальні засоби, консерванти, ароматизатори або барвники.

10 [0066] Якщо лікарські засоби вводяться внутрішньовенно або іншим парентеральним шляхом із застосуванням ін'єкції, антифолатні фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть мати форму стерильних препаратів для ін'єкцій, таких як стерильні водні розчини для ін'єкцій. Стерильним препаратом для ін'єкцій може також бути стерильний розчин для ін'єкцій у нетоксичному придатному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику. Крім

15 того, як розчинники або суспендувальні середовища можуть звичайним способом застосовуватися стерильні нелеткі олії. Для цієї мети можна застосовувати неподразнюючі нелеткі олії, в тому числі синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, при виготовленні препаратів для ін'єкцій можна використовувати жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

vi) Приклади

20 [0067] Подані нижче приклади пропонуються для ілюстрування винаходу, але не призначені для обмеження його обсягу. Інші варіанти винаходу є очевидними для фахівця у галузі та охоплюються формулою винаходу, що додається. Усі публікації, патенти та заявки на патенти, згадані в цьому документі, включено до нього у повному обсязі шляхом посилання.

Приклад 1: 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(хінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин (P113) (дивись

25 Фіг. 1)

[0068] Нижче подано типову методику одержання дигідрохлориду 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(хінолін-4-ілокси)пропокси)піримідину:

a) 3-(хінолін-4-ілокси)пропан-1-ол:

[0069] Суспензію хінолін-4-олу (1,35 г, 9,30 ммоль), безводного карбонату калію (3,73 г, 26 ммоль) та йодиду калію (4,23 г) у безводному DMF (8 мл) перемішували при 25°C протягом 30 хв. Додавали 3-хлорпропанол (2,93 г, 31 ммоль), і перемішували реакційну суміш до повного вичерпання вихідного матеріалу. Розводили реакційну суміш дихлорметаном та екстрагували водою. Після випарювання дихлорметанового шару одержували продукт у вигляді жовтуватої твердої речовини (0,5298 г, 28 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,09 (2H, m), 3,93 (2H, t, J=5,6 Гц), 4,10 (2H, t, J=5,6 Гц), 4,51 (1H, s), 6,25 (1H, d, J=5,5 Гц), 7,32 (1H, t, J=7,4 Гц), 7,56 (1H, t, J=8,2 Гц), 7,90 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,93 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,36 (1H, d, J=5,3 Гц).

35

b) 3-(хінолін-4-ілокси)пропілмезилат:

[0070] Розчин 3-(хінолін-4-ілокси)пропан-1-олу, одержаного на стадії a) (0,5298 г, 2,6 ммоль), обробляли триетиламіном (0,60 мл) та метансульфонілхлоридом (0,55 г, 4,8 ммоль) у дихлорметані (5 мл). Після вичерпання вихідного матеріалу реакційну суміш розводили дихлорметаном, промивали водою, водним розчином NaHCO₃, і випарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці з SiO₂, та елюювали етилацетатом. Одержували продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,3868 г, 53 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,43 (2H, m), 3,00 (3H, s), 4,38 (2H, t, J=5,8 Гц), 4,55 (2H, t, J=5,8 Гц), 6,80 (1H, d, J=5,5 Гц), 7,55 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,75 (1H, ddd, J=1,2, 7,0, 8,2 Гц), 8,20 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,13 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,77 (1H, d, J=5,3 Гц).

45

c) 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(хінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин:

[0071] 2,4-діаміно-6-етил-5-гідроксипіримідин (0,3963 г, 2,6 ммоль) додавали до перемішаного розчину моногідрату гідроксиду літію (497,2 мг, 11,8 ммоль) у DMF (2 мл), і перемішували реакційну суміш протягом 1 год. Повільно додавали розчин 3-(хінолін-4-ілокси)пропілмезилату (0,3868 г, 1,37 ммоль) у DMF (1 мл), і реакційну суміш залишали при перемішуванні при 25°C протягом ночі. Розводили реакційну суміш дихлорметаном, та екстрагували водою. Дихлорметановий шар випарювали, після чого кристалізували залишок з водного розчину метанолу. Одержували продукт у вигляді жовтуватої твердої речовини (0,4677 г, 53 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 0,87 (3H, t, J=7,0 Гц), 2,24 (2H, q, J=7,0 Гц), 2,30 (2H, m), 3,85 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,43 (2H, t, J=5,5 Гц), 5,53 (2H, s), 6,11 (2H, s), 7,06 (1H, d, J=5,2 Гц), 7,54 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,72 (1H, ddd, J=1,4 Гц, 6,9 Гц, 8,3 Гц), 7,93 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,15 (1H, d, J=8,5 Гц), 8,72 (1H, d, J=5,2 Гц).

55

d) дигідрохлорид 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(хінолін-4-ілокси)пропокси)-піримідину:

60

[0072] 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(хінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин (0,1740 г, 0,51 ммоль) суспендували у метанолі (1 мл), і додавали 2 екв. концентрованої HCl. Вказану в заголовку сполуку одержували після випарювання та розтирання залишку з ацетонітрилом у вигляді злегка забарвленої кристалічної речовини (0,2004 г, 95 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 1,04 (3H, t, J=7,6 Гц), 2,42 (2H, m), 2,45 (2H, t, J=7,0 Гц), 3,97 (2H, t, J=5,9 Гц), 4,72 (2H, t, J=5,9 Гц), 7,56 (2H, bs), 7,61 (1H, d, J=6,7 Гц), 7,87 (1H, t, J=7,8 Гц), 7,97 (1H, s), 8,11 (1H, ddd, J=1,0 Гц, 7,3 Гц, 8,2 Гц), 8,35-8,40 (3H, m), 9,18 (1H, d, J=6,6 Гц), 12,86 (1H, s).

[0073] Інші сполуки, які виявляють антибактеріальну активність *in vitro* та *in vivo*, в тому числі вільні основи та гідрохлориди, перелічені нижче, були одержані за методикою, аналогічною описаній у Прикладі 1 стосовно до сполуки P113. При синтезі таких сполук вихідними матеріалами є прийнятні 4-хіноліноли, відомі в галузі, які перетворюють у сполуки формули (I) шляхом застосування згаданих способів, адаптованих очевидним для фахівців чином. Приклади таких сполук подано нижче.

Приклад 2: 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-хлорхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин (P149) (дивись Фіг. 2)

а) 6-хлорхінолін-4-ол:

[0074] Суміш 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону (кислота мелдрама (Meldrum's acid), 21,62 г, 0,15 моль) та триметилортоформіату (150 мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником і витримували при слабкому кипінні в атмосфері азоту протягом 1 год. Одержаний червоний розчин охолоджували (80°C), і додавали частинами 4-хлоранілін (19,14 г, 0,15 моль), при цьому утворювалася жовта тверда речовина. Реакційну суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником, інтенсивно перемішували ще протягом 1 год., а потім охолоджували до 25°C (дивись Ryan et al., (2006) Org. Lett. 8:2779-2782.; Madrid et al., (2005) Bioorg. Med. Chem. Lett. 15:1015-1018). Одержану тверду речовину відділяли фільтруванням, і промивали охолодженим ацетоном, одержуючи єнамін (29,58 г, 70 %, т.пл. 214-214,5°C (з розкладом)) у вигляді жовтої твердої речовини, охарактеризованої ¹H ЯМР. До розчину дифенілового простого ефіру (20 мл) при 240°C додавали невеликими порціями єнамін (5 г, 17,75 ммоль), причому інтенсивно виділявся газ, нагрівали реакційну суміш до кипіння зі зворотним холодильником і витримували при цій температурі протягом 30 хв в атмосфері азоту. Давали реакційній суміші охолотитися до 80°C, осад відділяли фільтруванням, і промивали ацетоном та гексаном до одержання безбарвного фільтрату. Коричневу тверду речовину очищали шляхом промивання діетиловим ефіром з подальшою дистиляцією під зниженим тиском, одержуючи 6-хлорхінолін-4-ол у вигляді світло-жовтої твердої речовини з виходом 55 % (1,7533 г, т.пл. 281-282,5°C (дивись Riegel et al., (1946) J. Am. Chem. Soc. 68:1264-1266, т.пл. 274-275°C). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 6,07 (1H, d, J=7,4 Гц), 7,59 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,68 (1H, dd, J=8,8 Гц, 2,5 Гц), 7,95 (1H, d, J=7,4 Гц), 8,01 (1H, d, J=2,4 Гц), 11,92 (1H, bs).

б) 3-(6-хлорхінолін-4-ілокси)пропілбромід:

[0075] До суспензії розчину 6-хлорхінолін-4-олу (2,16 г, 12 ммоль), трифенілфосфіну (3,78 г, 14,4 ммоль, 1,2 екв.) та 3-бром-1-пропанолу (1,30 мл, 14,4 ммоль, 1,2 екв.) у безводному тетрагідрофурані (40 мл) додавали протягом 20 хв в атмосфері азоту при 25°C діетилазодикарбоксилат (2,51 г, 14,4 ммоль, 1,2 екв.), і залишали реакційну суміш при перемішуванні ще протягом 1 год. Додавали бромистоводневу кислоту (1,36 мл, 12 ммоль, 48 % водний розчин, 1,0 екв.), при цьому одержували відповідний гідробромід у вигляді білої твердої речовини. Цю білу сіль відділяли фільтруванням, та тричі промивали діетиловим ефіром. Білу сіль нейтралізували водним розчином карбонату калію, та екстрагували дихлорметаном. Після випарювання дихлорметанових шарів одержували неочищений продукт, який очищали хроматографією на колонці (силікагель, елюент 2 % метанолу в CH₂Cl₂), і одержували бромовану сполуку у вигляді білої твердої речовини (2,52 г, 70 %, т.пл. 102-103,5°C (з розкладом)). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 2,50 (2H, m), 3,70 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,36 (2H, t, J=5,8 Гц), 6,79 (1H, d, J=5,3 Гц), 7,64 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,4 Гц), 7,99 (1H, d, J=9,0 Гц), 8,14 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,75 (1H, d, J=5,2 Гц).

с) 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-хлорхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин:

[0076] 2,4-діаміно-6-етил-5-гідроксипіримідин (1,39 г, 9 ммоль) додавали до перемішаного розчину моногідрату гідроксиду літію (1,32 г, 31,50 ммоль) у DMF (5 мл), і перемішували реакційну суміш протягом 1 год. при 25°C. Додавали розчин 3-(6-хлорхінолін-4-ілокси)пропілброміду (2,71 г, 9 ммоль) у DMF (3 мл), і реакційну суміш залишали при перемішуванні при 25°C протягом ночі. DMF частково видаляли під зниженим тиском, одержуючи залишок. Цей залишок промивали дихлорметаном, і фільтрували, одержуючи білу тверду речовину. Після перекристалізації з водного метанолу та гарячої води одержували цільовий діамінопіримідин у вигляді білої твердої речовини (1,85 г, 55 %, т.пл. 230-231°C (з

розкладом)). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 0,91 (3H, t, $J=7,6$ Гц), 2,26 (2H, q, $J=7,6$ Гц), 2,31 (2H, m), 3,86 (2H, t, $J=6$ Гц), 4,45 (2H, t, $J=5,9$ Гц), 5,59 (2H, s), 6,17, (2H, s), 7,15 (1H, d, $J=5,3$ Гц), 7,76 (1H, dd, $J=9,0$ Гц, 2,4 Гц), 7,98 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 8,14 (1H, d, $J=2,4$ Гц), 8,77 (1H, d, $J=5,2$ Гц).

д) дигідрохлорид 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-хлорхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідину:

5 [0077] До суспензії 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-хлорхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідину (0,5608 г, 1,5 ммоль) у метанолі (1 мл) додавали 2 екв. концентрованої HCl . Вказану в заголовку сполуку одержували після розтирання реакційної суміші з діетиловим ефіром у вигляді злегка забарвленої кристалічної речовини (0,6366 г, 95 %). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 1,09 (3H, t, $J=7,7$ Гц), 2,43 (2H, m), 2,48 (2H, m), 3,99 (2H, t, $J=6,2$ Гц), 4,70 (2H, t, $J=5,9$ Гц), 7,55 (2H, bs), 7,64 (1H, d, $J=6,6$ Гц), 7,95 (1H, s), 8,15 (1H, dd, $J=9,1$ Гц, 2,4 Гц), 8,37 (2H, m), 8,41 (1H, d, $J=9,1$ Гц), 9,22 (1H, d, $J=6,5$ Гц), 12,80 (1H, s).

10 Приклад 3: 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-фторхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин (P153) (дивись Фіг. 3)

а) гідробромід 3-(6-фторхінолін-4-ілокси)пропілбромід:

15 [0078] До суспензії розчину 6-фторхінолін-4-олу (3,67 г, 22,5 ммоль) (синтезованого із загальним виходом 32 % з 4-фтораніліну та діетилетоксиметиленамалонату за описаною в літературі методикою (дивись Price et al., Organic Syntheses, Coll. Vol. 3, p. 272; Vol. 28, p. 38), трифенілфосфіну (6,56 г, 25 ммоль) та 3-бром-1-пропанолу (2,3 мл, 25 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (30 мл) додавали протягом 30 хв в атмосфері азоту при 25°C діізопропілазодикарбоксилат (4,9 мл, 25 ммоль), і залишали реакційну суміш при перемішуванні ще протягом 1 год. Додавали бромистоводневу кислоту (2,8 мл 48 % водного розчину, 25 ммоль), при цьому вказана в заголовку сполука випадала в осад. Продукт відділяли шляхом фільтрування з відсмоктуванням, промивали THF, ацетоном та діетиловим ефіром, і одержували світло-жовту кристалічну тверду речовину (4,17 г, 51 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 2,45 (2H, m), 3,82 (2H, t, $J=6,5$ Гц), 4,61 (2H, t, $J=5,7$ Гц), 7,64 (1H, d, $J=6,6$ Гц), 8,40 (1H, dt, $J=8,5$ Гц, 2,7 Гц), 7,90 (m, 1H), 8,27 (1H, dd, $J=9,4$ Гц, 4,8 Гц), 9,24 (1H, d, $J=6,6$ Гц).

25 б) 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-фторхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин:

[0079] 2,4-діаміно-6-етил-5-гідроксипіримідин (3,00 г, 19,5 ммоль) додавали до перемішаного розчину моногідрату гідроксиду літію (1,74 г, 41,50 ммоль) у DMF (5 мл), і перемішували реакційну суміш протягом 1 год. при 25°C . Додавали розчин 3-(6-фторхінолін-4-ілокси)пропілброміду [одержаного з кількісним виходом шляхом оброблення гідроброміду 3-(6-фторхінолін-4-ілокси)пропілброміду (4,17 г, 11,4 ммоль, стадія б) надлишком насиченого водного розчину NaHCO_3 з подальшою екстракцією дихлорметаном та випарюванням] у DMF (5 мл), і реакційну суміш залишали при перемішуванні при 25°C протягом ночі. Після додавання води продукт випадав в осад, і його відділяли фільтруванням. Після перекристалізації із суміші $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ одержували вільну основу сполуки у вигляді світло-жовтої кристалічної твердої речовини (3,23 г, 79 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0,88 (3H, t, $J=7,6$ Гц), 2,25 (2H, q, $J=7,6$ Гц), 2,29 (2H, m), 3,84 (2H, t, $J=5,8$ Гц), 4,43 (2H, t, $J=5,7$ Гц), 5,54 (2H, s), 6,11 (2H, s), 7,10 (1H, d, $J=5,2$ Гц), 7,63 (1H, dt, $J=8,7$ Гц, 2,6 Гц), 7,78 (1H, dd, $J=9,6$ Гц, 2,7 Гц), 8,01 (1H, dd, $J=9,2$ Гц, 5,4 Гц), 8,71 (1H, d, $J=5,2$ Гц).

40 с) дигідрохлорид 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-фторхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідину:

[0080] До суспензії 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-фторхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідину (10,02 г, 28 ммоль) у метанолі (40 мл) додавали 5,3 мл концентрованої HCl . Вказана в заголовку сполука майже одразу ж випадала в осад, і після фільтрування з відсмоктуванням, промивання ацетоном та висушування на повітрі її одержували у вигляді білої кристалічної твердої речовини (11,81 г, 98 %, т.пл. $212-214^\circ\text{C}$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,05 (3H, t, $J=7,4$ Гц), 2,40 (2H, m), 2,48 (2H, m), 3,98 (2H, t, $J=5,8$ Гц), 4,68 (2H, t, $J=5,5$ Гц), 7,50 (bs, 2H), 7,60 (1H, d, $J=6,5$ Гц), 7,90 (1H, s), 8,04 (1H, dt, $J=9,0$ Гц, 2,6 Гц), 8,10 (1H, dd, $J=8,9$ Гц, 2,3 Гц), 8,33 (1H, s), 8,43 (1H, dd, $J=9,3$ Гц, 4,8 Гц), 9,17 (1H, d, $J=6,4$ Гц), 12,70 (1H, s).

50 Приклад 4: 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин (P154) (дивись Фіг. 4)

а) 3-(2-метилхінолін-4-ілокси)пропілбромід:

[0081] Суміш 2-метилхінолін-4-олу (1,59 г, 10 ммоль) (синтезованого з аніліну та ацетооцтового складного ефіру за методикою, відомою в галузі: дивись Leonard et al., (1946) J. Am. Chem. Soc. 68:1279-1281), 1,3-дибромпропану (8,08 г, 40 ммоль) та карбонату калію (1,659 г, 12 ммоль) в ацетоні (50 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником до повного вичерпання вихідного матеріалу. Реакційну суміш фільтрували, і після випарювання розчинника залишок очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюент - суміш 1 % MeOH та 99 % CH_2Cl_2). Продукт одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини (1,793 г, 64 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 2,48 (2H, m), 2,69 (3H, s), 3,69 (2H, t, $J=6,3$ Гц), 4,33 (2H, t, $J=5,8$ Гц), 6,6 (1H, s), 7,43 (1H,

t, J=7,5 Гц), 7,66 (1H, t, J=7,8 Гц), 7,95 (1H, d, J=8,5 Гц), 8,12 (1H, d, J=8,3 Гц).

b) 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин:

[0082] Суміш 2,4-діаміно-6-етил-5-гідроксипіримідину (0,539 г, 3,5 ммоль) та моногідрату гідроксиду літію (0,294 г, 7,0 ммоль) у DMF (10 мл) перемішували при 25°C протягом 1 год., після чого додавали до реакційної суміші 3-(2-метилхінолін-4-ілокси)пропілбромід (0,980 г, 3,5 ммоль), і залишали реакційну суміш при перемішуванні при 25°C протягом ночі. Випарювали дві третини DMF у вакуумі, реакційну суміш виливали у воду, тверду речовину відділяли фільтруванням, і сушили у сушильній шафі при 80°C. Неочищений продукт очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюент - суміш 4 % MeOH та 96 % CH₂Cl₂), і одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,5814 г, 47 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 0,90 (3H, t, J=7,6 Гц), 2,30 (4H, m), 2,60 (3H, s), 3,86 (2H, t, J=5,9 Гц), 4,41 (2H, t, J=5,9 Гц), 5,59 (2H, s), 6,16 (2H, s), 6,97 (1H, s), 7,46 (1H, t, J=7,7 Гц), 7,67 (1H, t, J=7,7 Гц), 7,84 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,09 (1H, d, J=8,2 Гц).

c) моногідрохлорид 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідину:

[0083] До перемішуваної суспензії 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідину (0,353 г, 1 ммоль) у метанолі (10 мл) додавали при 25°C 1 екв. хлористоводневої кислоти. Після випарювання розчинника та розтирання залишку з діетиловим ефіром одержували продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,3587 г, 92 %). Т.пл.: 194-196°C (з розкладом). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 0,99 (3H, t, J=7,5 Гц), 2,36 (2H, m), 2,44 (2H, q, J=7,5 Гц), 2,65 (3H, s), 3,97 (2H, t, J=6,0 Гц), 4,45 (2H, t, J=5,6 Гц), 7,09 (1H, s), 7,40 (2H, bs), 7,54 (2H, t, J=7,5 Гц), 7,75 (1H, t, J=7,8 Гц), 7,93 (2H, m), 8,14 (2H, m), 12,55 (1H, bs).

Приклад 5: 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(7-фтор-2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин (P157) (дивись Фіг. 5)

a) 7-фтор-2-метилхінолін-4-ол:

[0084] До перемішуваного розчину 3-фтораніліну (4,44 г, 40 ммоль) та ацетooцтового складного ефіру (5,20 г, 40 ммоль) додавали при 25°C каталітичну кількість (2 краплі) розведеної хлористоводневої кислоти; через 10 хв починалося відділення води, та виділялася незначна кількість тепла. Реакційну суміш залишали відстоюватися при 25°C протягом ночі; розводили реакційну суміш дихлорметаном (150 мл), промивали послідовно 0,5 н HCl (2×50 мл), 0,5 н NaOH (2×50 мл) та водою, і сушили над безводним сульфатом натрію. Дихлорметан випарювали, і маслянистий залишок додавали до киплячого дифенілового ефіру (40 мл) протягом 5 хв, продовжували кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 1 год., після чого реакційну суміш охолоджували до 25°C, відділяли тверду речовину фільтруванням, промивали діетиловим ефіром для видалення забарвлених домішок. Одержували продукт у вигляді жовтої твердої речовини (2,3388 г, 33 % в розрахунку на 3-фторанілін) у формі суміші ізомерів 5- та 7-фтор-2-метилхінолін-4-олів, яку використовували на наступній стадії без очищення.

b) 3-(7-фтор-2-метилхінолін-4-ілокси)пропілбромід:

[0085] Суміш 5- та 7-фтор-2-метилхінолін-4-олів (2,12 г, 12 ммоль), 1,3-дибромпропану (9,70 г, 48 ммоль) та безводного карбонату калію (1,99 г, 14,4 ммоль) в ацетоні (60 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником до зникнення вихідного матеріалу. Реакційну суміш фільтрували, і після випарювання розчинника залишок очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюент - суміш 1 % MeOH та 99 % CH₂Cl₂). 3-(7-фтор-2-метилхінолін-4-ілокси)пропілбромід виділяли у вигляді жовтуватої твердої речовини (1,25 г, 35 %), залишок сполуки одержували у формі суміші ізомерів (0,89 г, 25 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,47 (2H, m), 2,68 (3H, s), 3,67 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,33 (2H, t, J=5,8 Гц), 6,62 (1H, s), 7,20 (1H, dt, J=8,6 Гц, 2,4 Гц), 7,57 (1H, dd, J=10,5 Гц, 2,4 Гц), 8,10 (1H, dd, J=9,1 Гц, 6,2 Гц).

c) 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(7-фтор-2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин:

[0086] Суміш 2,4-діаміно-6-етил-5-гідроксипіримідину (0,5395 г, 3,5 ммоль) та моногідрату гідроксиду літію (0,294 г, 7,0 ммоль) у DMF (10 мл) перемішували при 25°C протягом 1 год., після чого додавали до реакційної суміші 3-(7-фтор-2-метилхінолін-4-ілокси)пропілбромід (1,043 г, 3,5 ммоль), і залишали реакційну суміш при перемішуванні при 25°C протягом ночі. Випарювали дві третини DMF у вакуумі, реакційну суміш виливали у воду, тверду речовину відділяли фільтруванням, і сушили у сушильній шафі при 80°C. Неочищений продукт очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюент - суміш 4 % MeOH та 96 % CH₂Cl₂). Продукт одержували у вигляді білої кристалічної речовини (0,6629 г, 51 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 0,89 (3H, t, J=7,5 Гц), 2,28 (4H, m), 2,60 (3H, s), 3,85 (2H, t, J=5,9 Гц), 4,42 (2H, t, J=5,9 Гц), 5,57 (2H, s), 6,15 (2H, s), 6,99 (1H, s), 7,39 (1H, dt, J=8,8 Гц, 2,5 Гц), 7,57 (1H, dd, J=10,8 Гц, 2,5 Гц), 8,15 (1H, dd, J=9,1 Гц, 6,4 Гц).

d) моногідрохлорид 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(7-фтор-2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідину:

[0087] До перемішуваної суспензії 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(7-фтор-2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідину (0,3714 г, 1 ммоль) у метанолі (10 мл) додавали при 25°C 1 екв. хлористоводневої кислоти. Після випарювання розчинника та розтирання залишку з діетиловим ефіром одержували продукт у вигляді білої кристалічної речовини (0,3834 г, 94 %). Т.пл. >200°C, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 0,99 (3H, t, J=7,6 Гц), 2,35 (2H, m), 2,44 (2H, q, J=7,6 Гц), 2,64 (3H, s), 3,97 (2H, t, J=5,8 Гц), 4,45 (2H, t, J=5,5 Гц), 7,07 (1H, s), 7,45 (3H, m), 7,64 (1H, d, J=10,5 Гц), 7,90 (1H, bs), 8,19 (1H, dd, J=8,9 Гц, 6,3 Гц), 8,33 (1H, bs), 12,30 (1H, bs).

Приклад 6: моногідрохлорид 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(1-індоліл)пропокси)піримідину

[0088] Нижче описано типову методику одержання моногідрохлориду 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(1-індоліл)пропокси)піримідину:

а) 1-(3-бромпропіл)індол:

[0089] Розчин індолу (1,17 г, 10 ммоль) у безводному DMF (5 мл) при 0°C додавали до суспензії гідриду натрію (0,48 г, 11 ммоль, 55 %) у безводному DMF (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 30 хв. Додавали 1-3-дибромпропан (2,04 мл, 20 ммоль) при 0°C, і реакційну суміш перемішували при 0°C до повного вичерпання вихідного матеріалу. Нейтралізували реакційну суміш розведеною HCl, екстрагували етилацетатом, і випарювали. Неочищений продукт очищали хроматографією на колонці із SiO₂ при елююванні сумішшю 10 % етилацетату в гексані. Продукт одержували у вигляді світло-жовтого масла (0,9048 г, 38 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,38 (2H, m), 3,34 (2H, t, J=6,1 Гц), 4,37 (2H, t, J=6,3 Гц), 6,57 (1H, d, J=3,0 Гц), 7,19 (2H, m), 7,28 (1H, m), 7,43 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,69 (1H, d, J=7,8 Гц).

б) 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(1-індоліл)пропокси)піримідин:

[0090] 2,4-діаміно-6-етил-5-гідроксипіримідин (0,4625 г, 3 ммоль) додавали до перемішаного розчину моногідрату гідроксиду літію (0,3147 г, 7,5 ммоль) у DMF (2 мл), і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Додавали до реакційної суміші розчин 1-(3-бромпропіл)індолу (0,7144 г, 3 ммоль) у DMF (1 мл), і залишали реакційну суміш при перемішуванні при 25°C протягом ночі. Розводили реакційну суміш дихлорметаном, і екстрагували водою. Дихлорметановий шар випарювали, і залишок перекристалізовували з водно-метанольної суміші. Продукт одержували у вигляді жовтуватої твердої речовини (0,4484 г, 48 %). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 1,02 (3H, t, J=7,5 Гц), 2,20 (2H, m), 2,32 (2H, q, J=7,5 Гц), 3,60 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,34 (2H, t, J=7,2 Гц), 5,56 (2H, s), 6,07 (2H, s), 6,43 (1H, d, J=3,1 Гц), 7,01 (1H, m), 7,13 (1H, m), 7,40 (1H, d, J=3,1 Гц), 7,50 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,54 (1H, d, J=7,8 Гц).

с) моногідрохлорид 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(1-індоліл)пропокси)піримідину:

[0091] 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(1-індоліл)пропокси)піримідин (0,1557 г, 0,5 ммоль) суспендували у метанолі (1 мл), і додавали 1 екв. концентрованої HCl. Вказану в заголовку сполуку одержували після випарювання та розтирання залишку з ацетонітрилом у вигляді злегка забарвленої кристалічної речовини (0,1670 г, 96 %). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 1,09 (3H, t, J=7,5 Гц), 2,26 (2H, m), 2,44 (2H, q, J=7,5 Гц), 3,71 (2H, t, J=6,4 Гц), 4,33 (2H, t, J=7,1 Гц), 6,45 (1H, d, J=2,8 Гц), 7,02 (1H, m), 7,14 (1H, m), 7,40 (2H, m), 7,50 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,55 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,82 (1H, s), 8,32 (1H, s), 12,33 (1H, s).

Приклад 7: 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(3-карбоксипропокси)феноксипропокси)піримідин (P135) та його етиловий складний ефір (P217) (дивись Фіг. 6)

а) Етил-4-(2-гідроксифеноксипропокси)бутаноат:

[0092] До розчину пірокатехіну (5,51 г, 50 ммоль) у безводному DMF (30 мл) повільно додавали гідрид натрію (1,2 г, 50 ммоль) при 0°C. Після перемішування протягом 4 год. при 25°C реакційну суміш витримували при 65-70°C протягом 1 год., після чого додавали етил-4-бромбутират (10,7 мл, 75 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 6 год. Після гасіння водою, екстрагування дихлорметаном та випарювання одержували неочищений продукт, який очищали хроматографією на колонці, елюючи сумішшю 87 % гексану, 10 % CH₂Cl₂ та 3 % EtOAc. Після перекристалізації з гексану одержували білу тверду речовину з виходом 55 % (6,17 г, т.пл. 37,2-38,4°C). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,26 (3H, t, J=7,1 Гц), 2,17 (2H, m), 2,52 (2H, t, J=7,0 Гц), 4,09 (2H, t, J=6,0 Гц), 4,16 (2H, q, J=7,1 Гц), 6,81-6,89 (3H, m), 6,92-6,94 (1H, m).

б) Етил-4-(2-(3-бромпропокси)феноксипропокси)бутаноат:

[0093] До перемішаного розчину етил-4-(2-гідроксифеноксипропокси)бутаноату (5,61 г, 25 ммоль) у DMF (25 мл) при 0°C повільно додавали гідрид натрію (0,6 г, 25 ммоль), після чого розчин залишали при перемішуванні при 0°C протягом 4 год. До перемішаного розчину при 65-70°C додавали 1,3-дибромпропан (3,80 мл, 37,5 ммоль). Одержаний розчин продовжували перемішувати при 65-70°C протягом 3 год. Після звичайного оброблення та очищення хроматографією на колонці із силікагелем одержували бромовану сполуку у вигляді білої твердої речовини з виходом 60 % (5,18 г, т.пл. 31-32,6°C, CH₂Cl₂/гексан). ¹H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3): 1,25 (3H, t, $J=7,1$ Гц), 2,13 (2H, m), 2,34 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,3$ Гц), 3,64 (2H, t, $J=6,4$ Гц), 4,04 (2H, t, $J=6,2$ Гц), 4,10-4,15 (4H, m), 6,99-6,93 (4H, m).

с) 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(3-карбоксипропокси)фенокси)пропокси)піримідин:

[0094] 2,4-діаміно-6-етил-5-гідроксипіримідин (0,4625 г, 3 ммоль) додавали до перемішаного розчину моногідрату гідроксиду літію (0,4406 г, 10,5 ммоль) у DMF (4 мл), і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при 25°C. Додавали розчин етил-4-(2-(3-бромпропокси)фенокси)бутаноату (1,0357 г, 3 ммоль) у DMF (1 мл), і залишали реакційну суміш при перемішуванні при 25°C протягом ночі. DMF частково видаляли під зниженим тиском, одержуючи залишок. Цей залишок розводили водою та екстрагували дихлорметаном. Водний шар нейтралізували розведеною HCl, і одержували білу тверду речовину. Після перекристалізації з ацетону одержували цільовий діамінопіримідин у вигляді білої твердої речовини (0,6911 г, 59 %, т.пл. 204-206°C). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 1,10 (3H, t, $J=7,5$ Гц), 1,91 (2H, m), 2,14 (2H, m), 2,31-2,39 (4H, m), 3,78 (2H, t, $J=6,1$ Гц), 3,96 (2H, t, $J=6,4$ Гц), 4,13 (2H, t, $J=6,1$ Гц), 5,60 (2H, s), 6,09 (2H, s), 6,86-6,90 (2H, m), 6,95-7,01 (2H, m).

d) гідрохлорид 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(3-карбоксипропокси)-фенокси)пропокси)піримідину:

[0095] До суспензії 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(3-карбоксипропокси)-фенокси)пропокси)піримідину (0,3904 г, 1 ммоль) у воді (1 мл) додавали 1 екв. концентрованої HCl. Вказану в заголовку сполуку одержували після розтирання реакційної суміші з діетиловим ефіром у вигляді білої кристалічної речовини (0,4055 г, 95 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 1,09 (3H, t, $J=7,5$ Гц), 1,90 (2H, m), 2,18 (2H, m), 2,38 (2H, t, $J=7,3$ Гц), 2,48 (2H, q, $J=7,5$ Гц), 3,89 (2H, t, $J=6,1$ Гц), 3,95 (2H, t, $J=6,4$ Гц), 4,12 (2H, t, $J=6,0$ Гц), 6,86-6,90 (2H, m), 6,95-7,02 (2H, m), 7,81 (1H, bs), 8,14 (1H, bs), 8,18 (1H, bs), 12,34 (1H, bs).

е) 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(3-етоксикарбонілпропокси)-фенокси)пропокси)піримідин:

[0096] До розчину 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(3-карбоксипропокси)-фенокси)пропокси)піримідину (0,3904 г, 1 ммоль) та каталітичної кількості концентрованої H_2SO_4 в EtOH (4 мл) додавали триетилортоформіат (2 мл), і розчин залишали при перемішуванні при 25°C на 8 год. Реакційну суміш нейтралізували K_2CO_3 та випарювали досуха. Неочищений продукт розводили водою, та екстрагували CH_2Cl_2 . Після випарювання досуха одержували бажаний складний ефір у вигляді напівтвердої речовини (0,2720 г, 65 %). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 0,99 (3H, t, $J=7,5$ Гц), 1,15 (3H, t, $J=7,1$ Гц), 1,93 (2H, m), 2,13 (2H, m), 2,33 (2H, q, $J=7,5$ Гц), 2,45 (2H, t, $J=7,3$ Гц), 3,78 (2H, t, $J=6,0$ Гц), 3,95 (2H, t, $J=6,3$ Гц), 4,03 (2H, q, $J=7,1$ Гц), 4,13 (2H, t, $J=6,0$ Гц), 5,54 (2H, s), 6,07 (2H, s), 6,87-6,90 (2H, m), 6,95-7,01 (2H, m).

f) гідрохлорид 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(3-етоксикарбонілпропокси)-фенокси)пропокси)піримідину:

[0097] До суспензії 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(3-етоксикарбонілпропокси)фенокси)пропокси)піримідину (0,4185 г, 1 ммоль) в EtOH (1 мл) додавали 1 екв. концентрованої HCl. Вказану в заголовку сполуку одержували після розтирання реакційної суміші з діетиловим ефіром у вигляді білої кристалічної речовини (0,4322 г, 95 %). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 1,09 (3H, t, $J=7,6$ Гц), 1,15 (3H, t, $J=7,1$ Гц), 1,93 (2H, m), 2,18 (2H, m), 2,44 (2H, t, $J=7,4$ Гц), 2,49 (2H, q, $J=7,7$ Гц), 3,89 (2H, t, $J=6,1$ Гц), 3,95 (2H, t, $J=6,3$ Гц), 4,04 (2H, q, $J=7,1$ Гц), 4,12 (2H, t, $J=5,7$ Гц), 6,87-6,90 (2H, m), 6,95-7,01 (2H, m), 7,43 (2H, bs), 7,83 (1H, s), 8,33 (1H, s), 12,39 (1H, s).

Приклад 8: 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(2-карбоксіетил)фенокси)пропокси)-піримідин (P218) та його етиловий складний ефір (P195) (дивись Фіг. 7)

а) Метил-3-(2-гідроксифеніл)пропаноат:

[0098] До перемішаного розчину дигідрокумарину (10 мл, 78,9 ммоль) додавали безводний метанол (300 мл) з каталітичною кількістю концентрованої H_2SO_4 , після чого реакційну суміш витримували при 55°C протягом 8 год. Метанол випарювали досуха, і одержували неочищений продукт, який нейтралізували K_2CO_3 . Залишок розводили водою, та екстрагували дихлорметаном. Після очищення неочищеного продукту хроматографією на колонці (елюент - суміш 20 % CH_2Cl_2 , 3 % EtOAc та 77 % гексану) одержували цільовий складний ефір у вигляді безбарвного масла (12,80 г, 90 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 2,71 (3H, t, $J=6,4$ Гц), 2,89 (2H, t, $J=6,4$ Гц), 3,67 (3H, s), 6,83-6,87 (2H, m), 7,06-7,12 (2H, m).

б) Метил-3-(2-(3-бромпропокси)феніл)пропаноат:

[0099] До розчину метил-3-(2-гідроксифеніл)пропаноату (1,80 г, 10 ммоль), трифенілфосфіну (3,15 г, 12 ммоль) та 3-бром-1-пропанолу (1,1 мл, 12 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (30 мл) додавали дізопропілазодикарбоксилат (2,4 мл, 12 ммоль) при 25°C на протязі 20 хв в атмосфері азоту, і залишали реакційну суміш при перемішуванні ще на 2 год. Після випарювання тетрагідрофуранового шару одержували неочищений продукт, який очищали

хроматографією на колонці із силікагелем при елюванні сумішшю гексан:CH₂Cl₂:EtOAc (8:1,7:0,3). Бромовану сполуку одержували у вигляді жовтого масла (2,26 г, 75 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,33 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,92 (2H, t, J=7,8 Гц), 3,61 (2H, t, J=6,4 Гц), 3,65 (3H, s), 4,10 (2H, t, J=5,7 Гц), 6,84 (1H, d, J=8,4 Гц), 6,88 (1H, d, J=7,3 Гц), 7,13-7,19 (2H, m).

5 с) 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(2-карбоксіетил)фенокси)пропокси)піримідин:

[00100] 2,4-діаміно-6-етил-5-гідроксипіримідин (0,4625 г, 3 ммоль) додавали до перемішаного розчину моногідрату гідроксиду літію (0,4406 г, 10,5 ммоль) у DMF (4 мл), і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при 25°C. Додавали розчин метил-3-(2-(3-бромпропокси)феніл)пропаноату (0,9035 г, 3 ммоль) у DMF (1 мл), і залишали реакційну суміш при перемішуванні при 25°C протягом ночі. DMF частково видаляли під зниженим тиском, одержуючи залишок. Цей залишок розводили водою та екстрагували дихлорметаном. Водний шар нейтралізували розведеною HCl, і одержували білу тверду речовину. Після перекристалізації з ацетону одержували цільовий діамінопіримідин у вигляді білої твердої речовини (0,6271 г, 58 %, т.пл. 155,5-157,5 °C). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 1,04 (3H, t, J=7,6 Гц), 2,19 (2H, m), 2,39 (2H, q, J=7,5 Гц), 2,46 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,78 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,83 (2H, t, J=6,1 Гц), 4,15 (2H, t, J=5,9 Гц), 6,29 (2H, bs), 6,85 (1H, t, J=7,4 Гц), 6,96 (2H, bs), 6,98 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,14-7,19 (2H, m).

d) гідрохлорид 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(2-карбоксіетил)фенокси)пропокси)піримідину:

[00101] До суспензії 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(2-карбоксіетил)фенокси)пропокси)піримідину (0,3604 г, 1 ммоль) у воді (1 мл) додавали 1 екв. концентрованої HCl. Вказану в заголовку сполуку одержували після розтирання реакційної суміші з діетиловим ефіром у вигляді білої кристалічної речовини (0,3770 г, 95 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 1,12 (3H, t, J=7,5 Гц), 2,22 (2H, t, J=5,8 Гц), 2,44-2,52 (4H, m), 2,78 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,89 (2H, t, J=5,9 Гц), 4,14 (2H, t, J=5,5 Гц), 6,85 (1H, t, J=7,3 Гц), 6,98 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,14-7,19 (2H, m), 7,41 (2H, s), 7,85 (1H, s), 8,31 (1H, s), 12,11 (1H, bs), 12,54 (1H, s).

e) 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(2-етоксикарбонілетил)фенокси)пропокси)піримідин

[00102] До розчину 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(2-карбоксіетил)фенокси)пропокси)піримідину (0,3604 г, 1 ммоль) та каталітичної кількості концентрованої H₂SO₄ в EtOH (4 мл) додавали триетилортоформіат (2 мл), і залишали при перемішуванні при 25°C на 8 год. Реакційну суміш нейтралізували K₂CO₃ та випарювали досуха. Неочищений продукт розводили водою та екстрагували CH₂Cl₂. Після випарювання досуха одержували бажаний складний ефір у вигляді білої твердої речовини (0,3496 г, 90 %, т.пл. 124,5-125,5°C). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 1,24 (3H, t, J=7,3 Гц), 1,26 (3H, t, J=7,7 Гц), 2,26 (2H, m), 2,59 (2H, q, J=7,7 Гц), 2,62 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,95 (2H, t, J=7,7 Гц), 3,98 (2H, t, J=6,0 Гц), 4,13 (2H, q, J=7,1 Гц), 4,27 (2H, t, J=5,7 Гц), 5,17 (2H, bs), 5,28 (2H, bs), 6,90 (1H, d, J=8,2 Гц), 6,93 (1H, t, J=7,5 Гц), 7,17 (1H, dd, J=7,4 Гц, 1,4 Гц), 7,22 (1H, dt, J=7,8 Гц, 1,5 Гц).

f) гідрохлорид 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(2-етоксикарбонілетил)фенокси)пропокси)піримідину:

[00103] До суспензії 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(2-етоксикарбонілетил)фенокси)пропокси)піримідину (0,3885 г, 1 ммоль) в EtOH (1 мл) додавали 1 екв. концентрованої HCl. Після розтирання реакційної суміші з діетиловим ефіром одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної речовини (0,4037 г, 95 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 1,10 (3H, t, J=7,8 Гц), 1,13 (3H, t, J=7,1 Гц), 2,22 (2H, m), 2,47-2,55 (m, 4H), 2,81 (2H, t, J=7,6 Гц), 3,89 (2H, t, J=6,2 Гц), 4,02 (2H, q, J=7,1 Гц), 4,15 (2H, t, J=5,8 Гц), 6,85 (1H, t, J=7,4 Гц), 6,99 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,14 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,18 (1H, t, J=7,5 Гц), 7,38 (2H, s), 7,85 (1H, bs), 8,14 (1H, s), 12,32 (1H, s).

Приклад 9: 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-(3-карбоксипропокси)-2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин (P169) та його етиловий складний ефір (P219) (дивись Фіг. 8)

a) 6-(3-етоксикарбонілпропокси)-2-метилхінолін-4-ол:

[00104] До перемішаної суміші етил-4-(4-амінофенокси)бутаноату (3,12 г, 14 ммоль) та ацетооцтового складного ефіру (1,82 г, 14 ммоль) додавали каталітичну кількість хлористоводневої кислоти, і проводили реакцію замикання циклу в дифеніловому ефірі при кип'ятінні зі зворотним холодильником, як описано у Прикладі 5a. Одержували продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини (1,70 г, 42 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 1,32 (3H, t, J=7,1 Гц), 2,15 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,62 (2H, t, J=7,3 Гц), 4,21 (4H, m), 6,09 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J=9,0 Гц, 2,7 Гц), 7,58 (1H, d, J=2,7 Гц), 7,65 (1H, d, J=9,0 Гц), 11,8 (1H, s).

b) 3-(6-(3-етоксикарбонілпропокси)-2-метилхінолін-4-ілокси)пропілбромід:

[00105] Реакцію між 6-(3-етоксикарбонілпропокси)-2-метилхінолін-4-олом (1,157 г, 4 ммоль), 1,3-дибромпропаном (3,230 г, 16 ммоль) та безводним карбонатом калію (0,663 г, 4,8 ммоль) в ацетоні виконували, як описано у Прикладі 5b. Одержували очікувану сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,903 г, 55 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,25 (3H, t, J=7,2 Гц), 2,18 (2H, m),

2,56 (4H, m), 2,65 (3H, s), 3,67 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,14 (4H, m), 4,31 (2H, t, J=5,8 Гц), 6,61 (s, 1H), 7,29 (1H, dd, J=9,1 Гц, 2,6 Гц), 7,36 (1H, d, J=2,6 Гц), 7,85 (1H, d, J=9,1 Гц).

с) 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-(3-етоксикарбонілпропокси)-2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин:

5 [00106] Суміш 2,4-діаміно-6-етил-5-гідроксипіримідину (0,308 г, 2,0 ммоль), гідроксиду калію (0,123 г, 2,2 ммоль) та 3-(6-(3-етоксикарбонілпропокси)-2-метилхінолін-4-ілокси)пропілброміду (0,821 г, 2,0 ммоль) у DMF перемішували при 25°C протягом ночі. DMF випарювали досуха, і залишок очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюент - суміш 4 % MeOH та 96 % CH₂Cl₂). Продукт одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,3578 г, 37 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 0,90 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,16 (3H, t, J=7,1 Гц), 2,08 (2H, m), 2,28 (4H, m), 2,48 (2H, t, J=7,0 Гц), 2,56 (3H, s), 3,86 (2H, t, J=5,8 Гц), 4,06 (4H, m), 4,41 (2H, t, J=5,8 Гц), 5,53 (2H, s), 6,11 (2H, s), 6,93 (1H, s), 7,31 (1H, dd, J=9,1 Гц, 2,6 Гц), 7,37 (1H, d, J=2,6 Гц), 7,76 (1H, d, J=9,1 Гц).

15 d) 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-(3-карбоксипропокси)-2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин:

[00107] Суспензію етилового складного ефіру, одержаного на стадії (с) (0,314 г, 0,65 ммоль), та водного розчину KOH (10 екв.) перемішували при 25°C протягом ночі. Розчин нейтралізували додаванням розведеної HCl. Осад, що утворився, відділяли фільтруванням, і сушили у сушильній шафі при 80°C, одержуючи світло-жовту тверду речовину (0,2487 г, 84 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 0,91 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,98 (2H, m), 2,29 (4H, m), 2,41 (2H, t, J=7,2 Гц), 2,56 (3H, s), 3,86 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,05 (2H, t, J=5,9 Гц), 4,40 (2H, t, J=5,3 Гц), 5,67 (2H, s), 6,24 (2H, s), 6,94 (1H, s), 7,33 (2H, m), 7,75 (1H, d, J=9,1 Гц).

е) моногідрохлорид 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-(3-етоксикарбонілпропокси)-2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідину:

25 [00108] До перемішуваної суспензії 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-(3-етоксикарбонілпропокси)-2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідину, одержаного на стадії (с) (0,179 г, 0,37 ммоль), в етанолі (0,5 мл) додавали при 25°C 1 екв. хлористоводневої кислоти. Після випарювання розчинника та розтирання залишку з ацетоном одержували продукт у вигляді білої кристалічної речовини (0,117 г, 61 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 0,90 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,15 (3H, t, J=7,0 Гц), 2,00 (2H, m), 2,35 (4H, m), 2,40 (2H, m), 2,70 (3H, s), 3,85 (2H, t, J=6,0 Гц), 4,02 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,10 (2H, t, J=6,0 Гц), 4,52 (2H, m), 7,25 (s, 1H), 7,42 (3H, m), 7,90 (1H, bs), 8,00 (1H, d, J=10 Гц), 8,30 (1H, bs).

f) моногідрохлорид 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-(3-карбоксипропокси)-2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідину

35 [00109] Сполука була синтезована аналогічно стадії (е). Після випарювання розчинника та розтирання залишку з ацетоном одержували продукт у вигляді білої кристалічної речовини з кількісним виходом. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 1,00 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,99 (2H, m), 2,37 (2H, m), 2,41 (4H, m), 2,63 (3H, s), 3,97 (2H, t, J=6,0 Гц), 4,02 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,08 (2H, t, J=6,0 Гц), 4,45 (2H, t, J=5,3 Гц), 7,07 (s, 1H), 7,40 (3H, m), 7,86 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,90 (1H, bs), 8,00 (1H, d, J=10 Гц), 8,25 (1H, bs).

Приклад 10: Принцип проектування сполук

[00110] Сполуки проектувалися методом послідовних наближень на основі розгляду таких властивостей сполук: взаємодія з модельованим із застосуванням експериментально виявлених кристалічних структур ферментом-мішенню (тобто з DHFR плазмодію), протималарійна активність *in vitro* та *in vivo*, стійкість в процесі метаболізму, біодоступність при пероральному застосуванні та фармакокінетичні властивості. Структури конкретних сполук, комплексованих з природним та чотирьохмутаційним ферментом, визначалися рентгенодифракційним методом за відомою методикою (дивись Yuvaniyama et al., (2003) Nat. Struct. Biol. 10:357-365). Цей процес забезпечує інформацію про просторові та електронні характеристики активної ділянки DHFR, яка була використана при проектуванні та оптимізації хімічних сполук із високою спорідненістю та специфічністю відносно природного та чотирьохмутаційного ферменту DHFR *P. falciparum*. Застосування ітеративних циклів уможливило синтез нових запроєктованих інгібіторів, їх спільну кристалізацію з ферментом DHFR та дослідження рентгенодифракційним методом для забезпечення експериментального визначення точних характеристик зв'язування кожної сполуки з активною ділянкою DHFR. На основі цих даних можна було визначити подальше структурне модифікування інгібіторів, спрямоване на покращення зв'язування з ферментом-мішенню. Ця інформація забезпечила зрозуміння основних вимог, необхідних для ефективного зв'язування розроблених сполук з активною ділянкою ферменту, тобто природного та резистентного до лікарських засобів мутантного ферменту, як описано нижче у Прикладі 11. Спорідненість сполук із природним та

мутантним ферментом кількісно визначалися та характеризувалися значеннями K_i (дивись Приклад 12). Інгібувальна активність стосовно до *Plasmodium falciparum* вимірювалася способом *in vitro* (дивись Приклад 13). Крім того, вимірювалася цитотоксичність сполук, а також визначалися сполуки, для яких цей показник був мінімальним (дивись Приклад 14).

5 Вимірювалися також показники активності сполук *in vivo* стосовно до *P. chabaudi* AS та ASP (тобто відповідно до чутливих та резистентних до піриметаміну штамів) після перорального введення (дивись Приклад 15). Біодоступність сполук для пацюків та мишей вимірювалася у Прикладі 16. Потім одержані результати розглядалися у комплексі з метою оптимізації властивостей сполук: високої спорідненості зв'язування з природним та мутантним ферментами

10 DHFR (низькі значення K_i), ефективною протималярійної дії як на *P. falciparum in vitro*, зокрема, на резистентні до антифолатів паразити (низькі значення IC_{50}), так і на *P. chabaudi in vivo* (низькі значення ED_{90}), та високої біодоступності сполук при пероральному застосуванні.

Приклад 11: Основні вимоги до ефективних сполук

[00111] Сполуки проектувалися таким чином, що вони мають загальну формулу Het-X-R (I), де -X-R є змінюваний бічний ланцюг гетероциклічної системи, вибраної з групи, до якої входять піримідин, 1,3,5-триазин, хіназолін та їх насичені або частково насичені аналоги. Змінюваність необхідна для того, щоб уникнути будь-якої стеричної утрудненості між згаданим бічним ланцюгом та мутантним залишком при позиції 108 (заміна серину на аспарагін) мутантного ферменту. Крім того, інші мутації спричиняли подальші зміни в активній ділянці, які вимагали

20 подальшої оптимізації бічного ланцюга. З'ясовано, що сполуки із задовільною спорідненістю до мішеней (дивись Приклад 3 та Приклад 8) є активними як *in vitro*, так і *in vivo*, і, крім того, є достатньо біодоступними.

Приклад 12: Активність інгібування ферментів

[00112] Цей винахід пропонує сполуки - похідні 2,4-діамінопіримідину та їх фармацевтично прийнятні солі для інгібування дигідрофолатредуктаз (DHFR) *P. falciparum*, в тому числі ферментів природного типу (WT), подвійних мутантів (C59R+S108N), потрійних мутантів (N51I+C59R+S108N, C59R+S108N+I164L), та чотирикратних мутантів (N51I+C59R+S108N+I164L). WT, подвійні, потрійні та чотирикратні мутанти були одержані за допомогою системи експресії *E. coli* (*E. coli* BL21(DE3)pLysS), яка містила відповідні гени.

30 Активність ферментів визначалася спектрофотометричним методом при 25°C. Реакційна суміш (1 мл) містила 1×DHFR буфер (50 мМ TES, pH 7,0, 75 мМ β-меркаптоетанол, 1 мг/мл бичачого сироваткового альбуміну), по 100 мкМ дигідрофолатного субстрату та кофактора NADPH та відповідну кількість афінно-очищеного ферменту для ініціювання реакції (0,001-0,005 одиниць у фосфатному буфері із вмістом 50 мМ KCl).

[00113] Інгібування різних ферментів (наприклад, вищезгаданих WT, подвійних, потрійних та чотирикратних мутантів) сполуками за цим винаходом досліджувалася у 96-лунковому планшеті із застосуванням 200 мкл вищезазначеної суміші у присутності антифолатів. Кінетику контролювали на довжині хвилі 340 нм. Значення K_i інгібіторів стосовно до природних та мутантних ферментів визначали із застосуванням поданого нижче рівняння:

40 [00114] $IC_{50} = K_i (1 + ([S]/K_m))$, де IC_{50} - концентрація інгібітора, яка забезпечує інгібування 50 % активності ферменту у стандартних умовах випробування, а K_m - константа Міхаеліса (Michaelis) для субстрату гідрофолату.

[00115] Константи інгібування (K_i) сполук для природних та мутантних ферментів дигідрофолатредуктаз (DHFR) *Plasmodium falciparum* (Pf DHFR) подано нижче в Таблиці 3. Низькі значення K_i вказують на ефективне зв'язування, яке відповідає визначенням рентгеноструктурним аналізом структурам комплексних кристалів, які свідчать про оптимальну взаємодію між досліджуваними сполуками та активними ділянками ферментів, в тому числі за участю гідрофобних, ван-дер-Ваальсових, полярних сил та взаємодії між зарядами. Наприклад, введення карбоксилвмісного бічного ланцюга забезпечує додаткове зв'язування сполуки R122 з

50 активною ділянкою, що призводить до зниження значення K_i у порівнянні зі сполукою порівняння, яка не містить карбоксильного бічного ланцюга.

Таблиця 3

Константи інгібування (K_i) похідних 2,4-діамінопіримідину для зв'язування з природними та мутантними Pf DHFR

Приклади	K_i -Pf DHFR (нМ)				
	WT	C59R+S108N	N51I+C59R+S108N	C59R+S108N+I164L	N51I+C59R+S108N+I164L
Піриметамін	0,6±0,2	53,9±6,5	67,1±4,2	112,37±17,49	385,0±163,0
P65	0,49±0,1	3,15±0,13	2,61±0,22	4,21±0,23	5,59±0,1
P111	0,92±0,13	1,23±0,12	1,20±0,05	5,02±0,44	4,07±0,72
P112	1,49±0,13	2,22±0,37	3,27±0,21	2,86±0,62	4,61±0,38
P113	1,21±0,17	1,86±0,11	1,82±0,17	3,06±0,21	4,33±0,28
P134	1,19±0,12	nd	nd	nd	3,04±0,27
P138	1,05±0,07	1,45±0,23	1,62±0,13	1,96±0,17	2,66±0,46
P139	1,07±0,14	1,61±0,41	1,67±0,17	1,59±0,22	2,47±0,33
P140	0,92±0,11	1,74±0,03	3,10±0,38	4,12±0,19	4,44±0,66
P141	1,07±0,07	1,31±0,06	1,63±0,06	2,46±0,16	3,90±0,22
P142	1,24±0,10	2,50±0,19	2,03±0,10	3,86±0,31	4,29±0,48
P144	0,84±0,05	3,22±0,54	2,04±0,21	2,44±0,31	3,26±0,58
P145	1,04±0,03	2,30±0,31	2,37±0,19	3,52±0,62	3,81±0,03
P147	0,88±0,10	2,19±0,15	2,25±0,22	3,16±0,21	4,68±0,33
P149	1,05±0,18	2,37±0,16	3,40±0,15	3,66±0,48	4,23±1,06
P153	1,41±0,13	nd	nd	nd	3,41±0,27
P154	1,29±0,14	nd	nd	nd	4,80±0,36
P155	1,17±0,08	nd	nd	nd	3,39±0,08
P156	1,00±0,15	nd	nd	nd	2,83±0,16
P157	1,26±0,24	nd	nd	nd	3,95±0,06
P163	0,47±0,06	nd	nd	nd	1,89±0,35
P164	0,65±0,09	nd	nd	nd	2,60±0,43
P165	0,76±0,03	nd	nd	nd	1,72±0,11
P166	0,42±0,06	nd	nd	nd	1,98±0,09
P167	0,44±0,04	nd	nd	nd	1,11±0,12
P168	0,29±0,02	nd	nd	nd	0,51±0,06
P170	0,25±0,07	nd	nd	nd	0,42±0,04
P171	0,30±0,07	nd	nd	nd	0,62±0,11
P172	0,26±0,03	nd	nd	nd	0,85±0,03
P135	0,72±0,03	0,98±0,003	1,20±0,05	2,54±0,04	3,47±0,09
P217	0,69±0,10	nd	nd	nd	3,30±0,52
P218	0,43±0,07	nd	nd	nd	0,54±0,12
P195	0,26±0,02	nd	nd	nd	1,88±0,13
P169	0,15±0,04	nd	nd	nd	0,36±0,01
P219	0,52±0,08	nd	nd	nd	1,25±0,22

nd=не визначалося

Приклад 13: Активність in vitro проти *P. falciparum*

- [00116] Цей винахід пропонує похідні 2,4-діамінопіримідину для лікування малярії, в тому числі нерезистентної та резистентної до лікарських засобів малярії. Ці сполуки можуть застосовуватися окремо або у комбінації із сульфонамідами, які діють на фермент DHPS у процесі біосинтезу фолатів, та/або з іншими засобами, які здатні діяти за антифолатним механізмом. Штами *P. falciparum* безперервно зберігалися в людських еритроцитах при 37°C в атмосфері 3 % CO₂ у стандартних культивувальних середовищах RPMI 1640, доповнених 25 мМ HEPES, pH 7,4, 0,2 % NaHCO₃, 40 мкг/мл гентаміцину та 10 % людської сироватки (Trager et al., (1976) Science 193: 673-675). Протималярійна активність in vitro визначалася із застосуванням способу інкорпорації [³H]-гіпоксантину (Desjardins et al., (1979) Antimicrob. Agents Chemother. 16:710-718), згідно з яким ріст паразитів вимірюється за накопиченням метаболічного попередника - гіпоксантину. Досліджувані сполуки спочатку розчиняли у DMSO та розводили

тим самим стандартним культивувальним середовищем. Аліквотні кількості (25 мкл) лікарських засобів різних концентрацій вносили у 96-лункові планшети, і додавали 200 мкл 1,5 % суспензії уражених паразитами еритроцитів із паразитемією 1-2 %. Кінцева концентрація DMSO (0,1 %) не впливала на ріст паразитів. Суміші інкубували в інкубаторі з атмосферою 3 % CO₂ при 37°C. Після 24 год. інкубування у кожну лунку додавали 25 мкл (0,25 мкКюрі) [³H]-гіпоксантину. Культури паразитів додатково інкубували в тих самих умовах протягом 18-20 год. ДНК паразитів збирали на фільтрувальний папір зі скляного волокна. Згаданий фільтрувальний папір сушили на повітрі, і додавали 20 мкл рідкого сцинтилятора. Потім вимірювали радіоактивність фільтрувального паперу, застосовуючи сцинтиляційний лічильник для мікропланшетів. Концентрацію інгібітора, яка інгібувала 50 % росту паразитів (IC₅₀), визначали із сигмоїдної кривої, одержаної шляхом побудови графіка залежності між інкорпорацією [³H]-гіпоксантину (у відсотках) та концентрацією лікарського засобу. Приклади сполук цього ряду, які виявляють протималарійну активність стосовно до природної DHFR і, зокрема, до паразитів, які мають одну, дві, три або чотири мутації в ферментах DHFR, подані вище у Таблиці 3.

[00117] У Таблиці 4 показано результати, одержані при дослідженні на таких мутантних штаммах: K1CB1 (C59R+S108N), W2 (N51I+C59R+S108N), Csl-2 (C59R+S108N+I164L) та V1/S (N51I+C59R+S108N+I164L).

Таблиця 4

Протиплазмодійна активність (IC₅₀) похідних 2,4-діамінопіримідину відносно *P. falciparum*, що містять різні типи DHFR: TM4/8.2 (природний), K1CB1 (C59R+S108N), W2 (N51I+C59R+S108N), Csl-2 (C59R+S108N+I164L) та V1/S (N51I+C59R+S108N+I164L)

Сполука	IC ₅₀ - <i>P. falciparum</i> (мкМ)				
	TM4/8.2 (WT)	K1CB1	W2	Csl-2	V1/S
Хлорохін	0,027	0,37	0,32	0,40	0,38
Дигідроар-темізинін (нМ)	1,69±0,39	1,0±0,57	0,59	1,1±0,4	1,4
Pyq	0,058±0,03	>50	39,88	nd	>100
P065	0,35±0,08	2,63±0,98	1,43±0,73	3,10	5,05±0,47
P111	0,025±0,018	0,4±0,08	2,28±0,9	nd	4,83±0,18
P112	0,0013±0,000	0,02±0,01	0,021±0,01	nd	0,07±0,02
P113	0,004±0,003	0,026±0,01	0,013±0,01	nd	0,050±0,01
P134	0,0050±0,001	0,038±0,01	0,042±0,01	0,23±0,10	0,41±0,43
P138	0,007±0,003	0,018±0,001	0,033±0,02	0,028±0,01	0,024±0,002
P139	0,0022±0,001	0,015±0,003	0,011±0,01	0,011±0,01	0,0049±0,003
P140	0,0027±0,001	0,015±0,01	0,024±0,01	0,042±0,005	0,055±0,02
P141	0,0003±0,000	0,00064±0,0003	0,0042±0,003	0,0037±0,0016	0,0055±0,004
P142	0,0023±0,001	0,0040±0,0003	0,005±0,0036	0,0046±0,003	0,0068±0,003
P144	0,0017±0,0008	0,039±0,01	0,058±0,02	0,31±0,18	0,33±0,14
P145	0,0051±0,003	0,061±0,02	0,18±0,07	0,36±0,12	0,23±0,13
P147	0,0027±0,002	0,0065±0,003	0,011±0,0004	0,01±0,005	0,019±0,008
P149	0,0032±0,0007	0,0040±0,0026	0,011±0,01	0,028±0,02	0,018±0,007
P153	0,00025±0,0001	0,00065±0,0001	0,0012±0,0003	0,0014±0,0001	0,0046±0,0005
P154	0,002±0,008	0,0057±0,002	0,0069±0,002	0,028±0,02	0,023±0,0045
P155	0,0037±0,001	0,025±0,01	0,016±0,003	0,038±0,01	0,057±0,005
P156	0,0022±0,001	0,0062±0,002	0,0069±0,003	0,021±0,002	0,019±0,009
P157	0,0024±0,0007	0,031±0,01	0,007±0,001	0,027±0,01	0,036±0,01
P163	0,0056±0,001	0,040±0,03	0,089±0,06	0,11±0,04	0,23±0,11
P164	0,0030±0,0008	0,024±0,01	0,017±0,01	0,026±0,002	0,068±0,03
P165	0,0017±0,0004	0,033±0,01	0,027±0,0005	0,34±0,26	0,16±0,08
P166	0,0008±0,00004	0,023±0,02	0,034±0,01	0,20±0,12	0,14±0,07
P167	0,0054±0,001	0,0053±0,002	0,0038±0,002	0,0022±0,001	0,005±0,002
P168	0,022±0,01	0,026±0,03	0,033±0,004	nd	0,032±0,01
P169	0,00022±0,00006	0,002±0,0008	0,00085±0,0002	nd	0,0031±0,002
P170	0,043±0,01	0,066±0,02	0,042±0,02	nd	0,056±0,018
P171	<0,001	0,0033±0,001	0,0022±0,0005	nd	0,017±0,005
P172	0,0043±0,001	0,052±0,01	0,021±0,02	nd	0,275±0,04
P135	0,0016±0,0006	0,0034±0,001	0,005±0,001	0,024±0,02	0,038±0,02
P217	0,004	nd	nd	nd	nd
P218	0,006	nd	nd	nd	nd
P195	0,0025±0,0007	0,003±0,0005	0,001±0,0005	0,014±0,007	0,068±0,017
P169	0,0003±0,0001	0,002±0,0008	0,003±0,001	0,002±0,0005	0,003±0,001
P219	<0,01	nd	nd	nd	nd

nd=не визначалося

[00118] У Таблиці 4 охарактеризовано різні похідні 2,4-діамінопіримідину. Помітно, що ці сполуки мають дуже високу активність щодо резистентних до піриметаміну штамів паразитів. Значення IC_{50} цих прикладів є значно нижчими від показника для піриметаміну стосовно до мутантних штамів.

5 Приклад 14. Визначення цитотоксичності у клітинах ссавців (IC_{50})

[00119] Випробування цитотоксичності сполук виконувалися на клітинах ниркових фібробластів африканської зеленої мавпи (Vero) за методикою, описаною Скеганом та ін. (Skehan et al., (1990) J. Natl. Cancer Inst. 82:1107-1112). Ці сполуки виявляють селективність до малярійних паразитів при різній цитотоксичній дії на лінію клітин ссавців, про що свідчить

10 Таблиця 5. Сполуки, які містять кислотні та складноефірні групи, мають кращу селективність щодо клітин Vero, ніж сполуки з іншими функціональними групами.

Таблиця 5

Цитотоксичність похідних 2,4-діамінопіримідину щодо клітин ссавців

Приклад	Цитотоксичність щодо клітин Vero, IC_{50} (мкМ)	Відношення IC_{50}	
		Vero/TM4	Vero/V1/S
Pyg	32	549	<0,3
P113	0,119	32	2
P153	0,037	149	8
P154	0,094	38	4
P157	0,100	42	3
P135	>10	>6000	>260
P217	5,33	1380	nd
P218	>10	>1620	nd
P195	1,25	500	18
P169	0,42	1405	134

nd=не визначалося

Приклад 15. Активність in vivo у моделях малярії на гризунах

15 [00120] Протималярійна активність досліджуваних сполук in vivo оцінювалася із застосуванням моделей *Plasmodium chabaudi* та *Plasmodium berghei* шляхом виконання стандартного 4-добового тесту Петерса (Peters) при використанні в кожному експерименті піриметаміну як лікарського засобу порівняння. За загальною методикою, самців мишей лінії CD1 з масою тіла 20 г (Charles Rivers, UK) витримували у спеціальних безпатогенних умовах

20 при вільному доступі до корму. Для перорального введення досліджувані сполуки розчиняли у стандартному суспендувальному середовищі (SSV) [0,5 % натрієвої карбоксиметилцелюлози, 0,5 % бензилового спирту, 0,4 % Tween 80, 0,9 % NaCl (усі реактиви виробництва Sigma)], а для внутрішньоочеревинного або підшкірного введення - у суміші 0,5 % (маса/об'єм) гідроксипропілметилцелюлози, 0,4 % (об'ємн.) Tween 80, 0,5 % (об'ємн.) бензилового спирту у

25 деіонізованій воді. Мишей інфікували внутрішньовенним введенням 4×10^6 інфікованих еритроцитів і лікували перорально (р.о.) 0,2 мл розчину випробовуваних сполук через 2 год. (у день 0) та у 1, 2 та 3 дні після інфікування. Паразитемію визначали шляхом мікроскопічного дослідження плівок крові, забарвлених за Гімза (Giemsa), проби для яких брали на 4-й день. Мікроскопічні підрахунки показників для плівок крові від кожної миші обробляли із

30 застосуванням програми GraphPad Prism 4 (GraphPad Software, Inc., Каліфорнія, США) та виражали у відсотках інгібування середньоарифметичних показників паразитемії для кожної групи у порівнянні з необробленою групою. При початковому скринінгу сполуки випробовувалися у дозах 30 мг/кг на добу проти штаму *P. chabaudi* AS (нерезистентного) протягом вищезазначеного періоду з обчисленням відсотків інгібування відносно

35 необроблюваних контрольних груп. Сполуки, які давали інгібування 80 % або більше, потім випробовували на тій самій моделі у певному діапазоні доз на протязі вищезгаданого періоду для визначення кривих доза-реакція та обчислення значень ED_{50} та ED_{90} . Сполуки, які давали значення ED_{90} на рівні сполуки порівняння або нижче (Таблиця 6), потім відбирали для тестування на *P. chabaudi* ASP (резистентному до піриметаміну штамі) та на летальному штамі *P. berghei* ANKA (нерезистентному). Результати випробувань in vivo на *P. chabaudi* AS показано

40 в Таблиці 7. Із одержаних значень ED_{90} видно, що деякі сполуки виявляють у цьому випробуванні найвищу активність, і вони випробовувалися також на штамх *P. chabaudi* ASP та

P. berghei ANKA.

[00121] Як видно з Таблиці 6, низка цих сполук має значення ED_{90} у 2-90 разів нижче ($ED_{90}=0,01-0,36$ мг/кг), ніж відомий лікарський засіб піриметамін, який має значення ED_{90} відносно P. chabaudi AS 0,88 мг/кг. У Таблиці 7 показано ефективність деяких описаних сполук у трьох різних моделях малярії на гризунах, в тому числі викликаних P. chabaudi ASP та летальним P. berghei ANKA. У порівнянні з піриметаміном, який має у 15 разів нижчу ефективність ($ED_{90}=13,5$ мг/кг) щодо резистентного до піриметаміну штаму P. chabaudi ASP, сполука P113 зберігає свою ефективність щодо цього штаму ($ED_{90}=0,01$ мг/кг) та щодо летального P. berghei ANKA ($ED_{90}=0,03$ мг/кг).

Таблиця 6

Протималярійна активність сполук щодо P. chabaudi AS при пероральному застосуванні у стандартному 4-добовому тесті Петерса

Номер сполуки	P. chabaudi AS (мг/кг)	
	ED_{50} *	ED_{90} *
P65	0,9	1,5
P111	0,03	7,3
P113	0,006	0,01
P112 (99,9 % інгібування при дозі 30 мг/кг)	nd	nd
P134	0,025	0,076
P135	2	5,2
P136	0,3	3,4
P138	0,7	1,3
P139	0,8	2,8
P140 (99,9 % інгібування при дозі 30 мг/кг)	nd	nd
P141	0,06	0,65
P142 (97,9 % інгібування при дозі 30 мг/кг)	nd	nd
P144	0,54	3,08
P145	0,03	0,12
P146	3,8	28,8
P147	1,96	11,8
P148	2,21	14,1
P149	0,01	0,02
P153	0,006	0,013
P154	0,006	0,043
P155 (99,9 % інгібування при дозі 30 мг/кг)	nd	nd
P156	0,14	0,36
P157	0,008	0,012
P163	0,17	1,4
P164	0,03	0,08
P165	0,39	2,33
P166	1,78	9,57
P167 (48,3 % інгібування при дозі 30 мг/кг)	nd	nd
P168 (48,3 % інгібування при дозі 30 мг/кг)	nd	nd
P169	>29	>29
P170 (48,3 % інгібування при дозі 30 мг/кг)	nd	nd
P171	0,16	0,9
P172	0,22	1,74
P173	>10	>10
P195	0,21	0,69
P217	<0,63	<0,63
P218	<0,63	<0,63
P219	>5	>5
Піриметамін	0,25	0,88

* $ED_{50/90}$: доза, необхідна для зниження паразитемії на 50 %/90 %.
nd=не визначалося

Таблиця 7

Короткі дані про протималярійну активність досліджуваних сполук
у різних моделях малярії гризунів

	P. chabaudi AS (мг/кг)		P. chabaudi ASP (мг/кг)		P. berghei ANKA (мг/кг)	
	ED ₅₀ *	ED ₉₀ *	ED ₅₀	ED ₉₀	ED ₅₀	ED ₉₀
P65	0,9	1,5	0,7	1,5	1,4	18
P113	0,006	0,01	0,003	0,01	0,01	0,03
P111	0,03	7,3	nt	nt	nt	nt
P135	2,0	5,2	nt	nt	nt	nt
P195	0,21	0,69	nt	nt	nt	nt
P217	<0,63	<0,63	nt	nt	nt	nt
P218	<0,63	<0,63	nt	nt	nt	nt
Піриметамін	0,25	0,88	1,8	13,5	0,5	3,2

* ED_{50/90}: доза, необхідна для зниження паразитемії на 50 %/90 %.

nd=не визначалося

Приклад 16. Біодоступність

- [00122] Для оцінювання біодоступності при пероральному введенні та фармакокінетики випробовуваних сполук вводили голодним самцям пацюків лінії Sprague Dawley з масою тіла 270-300 г (дивись Таблицю 8). Пацюки мали вільний доступ до води до та після введення, а доступ до їжі поновлювався через 4 год. після введення. Випробовуваних сполук вводили внутрішньовенно (1,0 мл кожній тварині) шляхом інфузії з постійною швидкістю на протязі 5 хв та перорально шляхом згодовування (1,0 мл кожній тварині). Препарати для внутрішньовенного вливання у типових випадках являли собою буферні водні розчини, які в разі необхідності містили додатковий розчинник для солюбілізації. Препарати для перорального введення виготовлялися у вигляді суспензій у гідроксипропілметилцелюлозі або у карбоксиметилцелюлозі, в кожному випадку з домішкою Tween 80 та бензилового спирту. Проби артеріальної крові та загальну кількість сечі збирали протягом 24 год. після введення. Артеріальну кров відбирали безпосередньо у пробірки з боросилікатного скла (при 4°C), які містили гепарин, суміш інгібіторів протеази, фторид натрію та EDTA для мінімізації можливості розкладу випробовуваних сполук *ex vivo* у пробах крові та плазми. Після відбирання проби крові центрифугували, надосадову плазму відділяли та зберігали при мінус 20°C, та концентрації випробовуваних сполук у плазмі визначали методом рідинної хроматографії з мас-спектрометрією (LCMS).

Таблиця 8

Фармакокінетичні параметри вибраних сполук, визначені після внутрішньовенного та перорального дозування самцям пацюків Sprague Dawley

Сполука	Внутрішньовенно, CL _(плазма) (мл/хв/кг)	Внутрішньовенно, t _{1/2} (год.)	V _D (л/кг)	Перорально, біодоступність (% дози)
P111	51,4	1,7	7,4	18,5
P113	Не визначено	Не визначено	Не визначено	<2,0
P134	Не визначено	Не визначено	Не визначено	14,6
P135	49,1	Не визначено	1,6	7,0
P149	66,3	24,3	51,2	10
P153	69,6	15,7	17,3	26
P154	84,1	3,2	8,8	9,3
P157	74,7	17,6	15,2	25,5
P164	218,3	0,6	11,6	1,0

[00123] Дані, наведені в Таблиці 8, вказують на відмінності у фармакокінетичних профілях та характеристиках біодоступності різних сполук. Біодоступність при пероральному введенні,

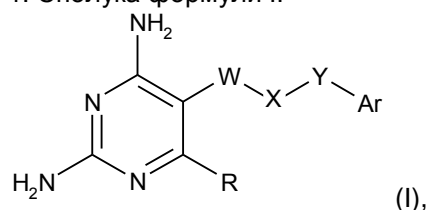
кліренс, $t_{1/2}$ та V_D окремих сполук лежать у межах певних діапазонів.

[00124] В окремому дослідженні на мишах визначалася біодоступність при пероральному введенні сполуки P195 (складноефірних проліків P218), яка містить бічний ланцюг із карбоною кислотою. Самцям мишей Swiss Outbred вводили сполуку P218 (вільну кислоту) внутрішньовенно шляхом ін'єкції ударної дози у хвостову вену при номінальній дозі 5 мг/кг, а сполуку P195 (складноефірні проліки) перорально шляхом згодовування при номінальній дозі 20 мг/кг. Форми препаратів були аналогічні застосованим у дослідженнях на пацюках, описаних вище. Проби крові (по одній для кожної миші) відбирали шляхом серцевої пункції, використовуючи двох мишей у кожний момент часу на протязі 16 год. після введення. Розділення проб крові та аналіз плазми методом LCMS виконували, як описано вище. Залежність концентрації у плазмі від часу для P218 після внутрішньовенного введення P218 та після перорального введення проліків P195 показані на Фіг. 9. Концентрації P218 у плазмі залишалися вище нижчої межі кількісного визначення ($LLQ=0,0014$ мкМ) протягом 7,5 год. після внутрішньовенного введення. Після перорального введення складноефірних проліків концентрація кислоти P218 залишалася вище LLQ протягом 16 год. після дозування, і біодоступність P218 становила приблизно 50 % (визначено шляхом порівняння нормалізованого на дозу значення площі під кривою (AUC) для P218 після перорального введення P195 з AUC для P218 після внутрішньовенного введення P218). Максимальна концентрація у плазмі (C_{max}) P218 після перорального введення P195 спостерігалася в момент відбирання першої проби крові (15 хв), а концентрації у плазмі проліків P195 були нижче від нижчої межі кількісного визначення ($0,0014$ мкМ) у всі моменти часу. Ці результати вказують на швидке поглинання та розщеплення складноефірних проліків після перорального введення з вивільненням кислоти P218.

[00125] Для фахівців у галузі є очевидними різноманітні модифікації та видозміни цього винаходу без відходу від обсягу та суті винаходу. Винахід описано у зв'язку з конкретними варіантами здійснення, яким віддається перевага, але слід розуміти, що заявлений винахід не може бути законно обмежений такими конкретними варіантами. Таким чином, різноманітні модифікації описаних способів здійснення винаходу, зрозумілі для фахівців у галузі, охоплюються обсягом формули винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I:



де R - водень або C_{1-4} -алкіл;

W-X-Y - $O(CH_2)_{2-4}O$;

Ar - ароматичний цикл, вибраний з-посеред заміщеного фенілу та факультативно заміщеного нафтилу, або факультативно заміщений гетероароматичний цикл, вибраний з групи, до якої входять хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, піридил, індоліл, триазоліл,

бензоксазоліл, бензімідазоліл, індолініл та бензотриазоліл;

причому, якщо Ar - ароматичний цикл, то термін "заміщений" означає групи, заміщені щонайменше одним замісником, вибраним з групи, до якої входять ацил, бензоксазоліл, карбоксил, карбокси- C_{1-3} -алкіл, карбокси- C_{1-3} -алкілоксигрупа, C_{1-3} -алкілоксикарбоніл- C_{1-3} -алкіл, C_{1-3} -алкілоксикарбоніл- C_{1-3} -алкілоксигрупа, тетразоліл, тетразоліл- C_{1-3} -алкіл та тетразоліл- C_{1-3} -алкілоксигрупа; та, якщо Ar - факультативно заміщений гетероароматичний цикл, то термін "заміщений" означає групи, заміщені одним або кількома замісниками, вибраними з групи, яку складають алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, трифторметил, арил, заміщений арил, галоген, аміногрупа, заміщена аміногрупа, алкоксигрупа, арилоксигрупа, гідроксил та нітрогрупа;

або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R - C_{1-4} -алкіл.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, яка відрізняється тим, що R - етил.

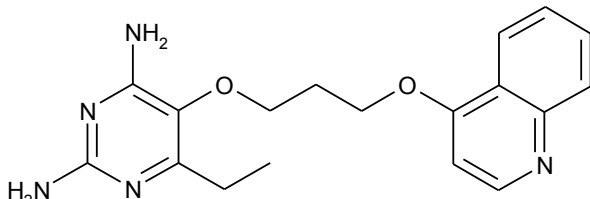
4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де Ar - феніл, заміщений щонайменше одним замісником, вибраним з групи, до якої входять ацил, бензоксазоліл, карбоксил, карбокси- C_{1-3} -

алкіл, карбокси- C_{1-3} -алкілоксигрупа, C_{1-3} -алкілоксикарбоніл- C_{1-3} -алкіл, C_{1-3} -алкілоксикарбоніл- C_{1-3} -алкілоксигрупа, тетразоліл, тетразоліл- C_{1-3} -алкіл та тетразоліл- C_{1-3} -алкілоксигрупа.

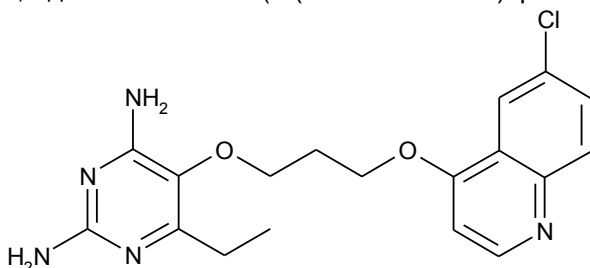
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де Ar - 4-хінолініл або заміщений 4-хінолініл, де термін "заміщений" означає один або кілька замісників, вибраних з групи, яку складають алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, трифторметил, арил, заміщений арил, галоген, аміногрупа, заміщена аміногрупа, алкоксигрупа, арилоксигрупа, гідроксил та нітрогрупа.

6. Сполука за п. 1, де R - етил, W-X-Y - $O(CH_2)_3O$, та Ar - хінолініл або заміщений 4-хінолініл, де термін "заміщений" означає один або кілька замісників, вибраних з групи, яку складають алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, трифторметил, арил, заміщений арил, галоген, аміногрупа, заміщена аміногрупа, алкоксигрупа, арилоксигрупа, гідроксил та нітрогрупа.

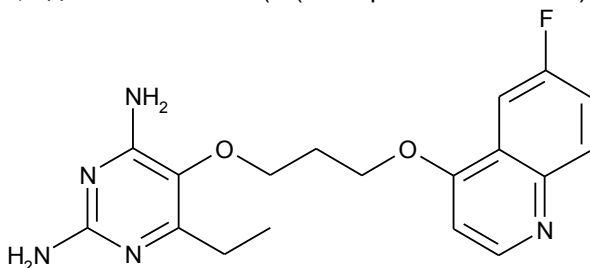
7. Сполука за п. 1, вибрана з групи, яку складають:



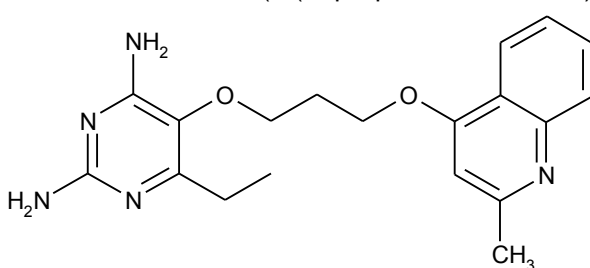
15 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(хінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин (P113);



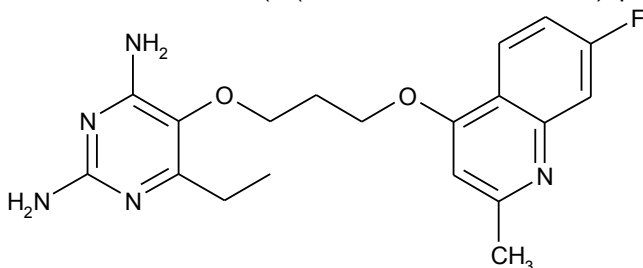
2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-хлорхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин (P149);



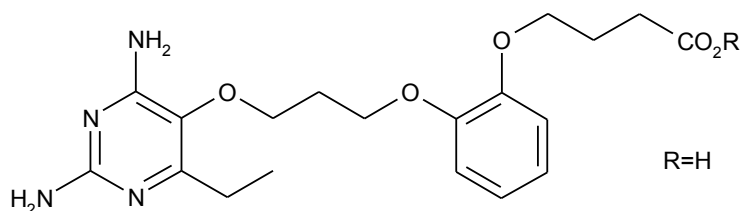
2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-фторхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин (P153);



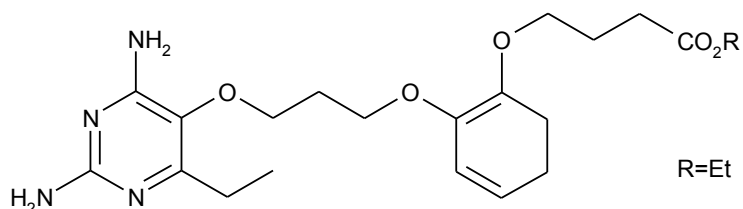
20 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин (P154);



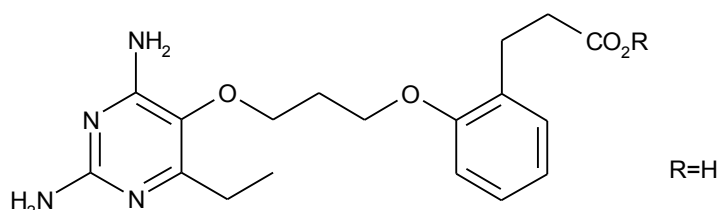
2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(7-фтор-2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин (P157);



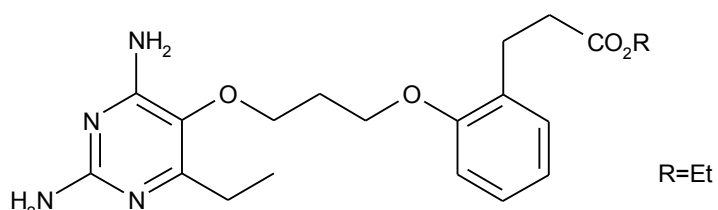
2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(3-карбоксипропокси)фенокси)пропокси)піримідин (P135);



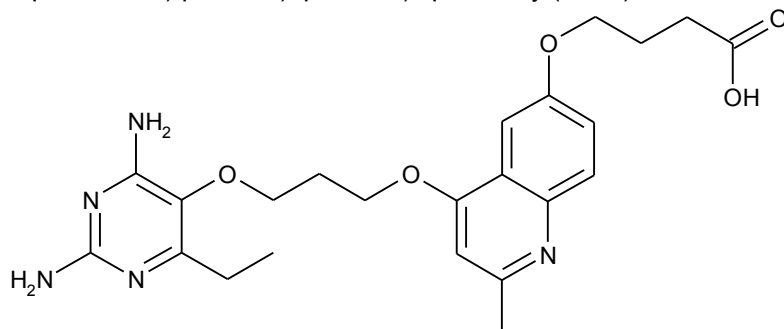
5 етиловий складний ефір 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(3-карбоксипропокси)фенокси)пропокси)піримідину (P217);



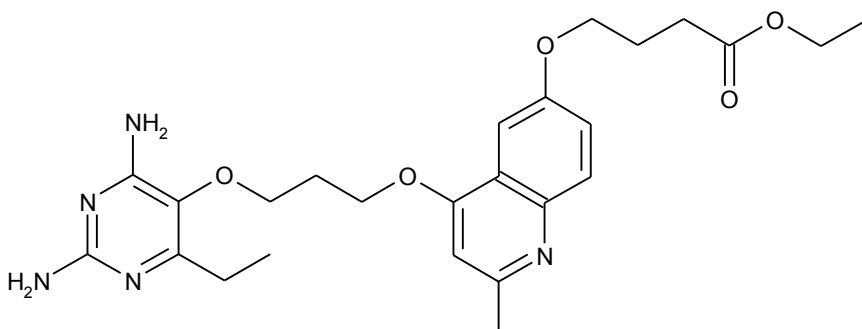
2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(2-карбоксіетил)фенокси)пропокси)піримідин (P218);



10 етиловий складний ефір 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(2-карбоксіетил)фенокси)пропокси)піримідину (P195);



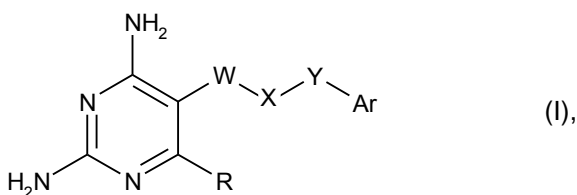
2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-(3-карбоксипропокси)-2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідин (P169); та



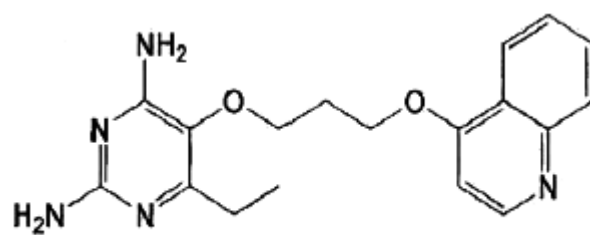
етиловий складний ефір 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(6-(3-карбоксипропокси)-2-метилхінолін-4-ілокси)пропокси)піримідину (P219);

або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки.

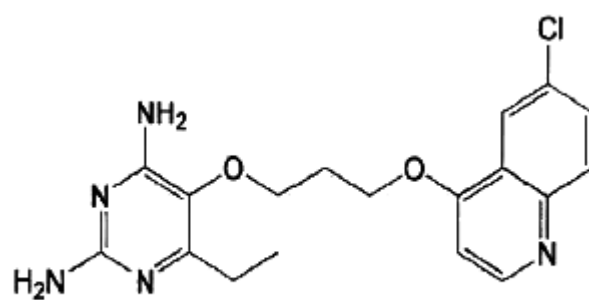
- 5 8. Сполука за п. 1, якою є сполука P195 або її фармацевтично прийнятна сіль.
9. Сполука за п. 1, якою є сполука P218 або її фармацевтично прийнятна сіль.
10. Сполука за п. 9, якою є гідрохлорид 2,4-діаміно-6-етил-5-(3-(2-(2-карбоксіетил)фенокси)пропокси)піримідину (сіль P218).
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 для застосування як лікарського засобу.
- 10 12. Фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одну сполуку за будь-яким з пп. 1-10 у поєднанні із щонайменше одним фармацевтично прийнятним наповнювачем.
13. Спосіб лікування малярії, який включає введення сполуки за формулою I



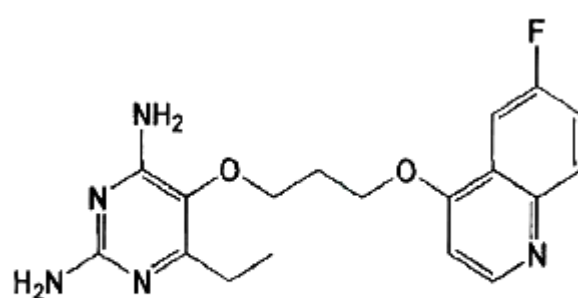
- 15 де R - водень або C₁₋₄-алкіл;
W-X-Y - O(CH₂)₂₋₄O;
Ar - ароматичний цикл, вибраний з-посеред заміщеного фенілу та факультативно заміщеного нафтілу, або факультативно заміщений гетероароматичний цикл, вибраний з групи, до якої входять хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, піридил, індоліл, триазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індолініл та бензотриазоліл;
- 20 причому, якщо Ar — ароматичний цикл, то термін “заміщений” означає групи, заміщені щонайменше одним замісником, вибраним з групи, до якої входять ацил, бензоксазоліл, нітрогрупа, карбоксил, карбокси-C₁₋₃-алкіл, карбокси-C₁₋₃-алкілоксигрупа, C₁₋₃-алкілоксикарбоніл-C₁₋₃-алкіл, C₁₋₃-алкілоксикарбоніл-C₁₋₃-алкілоксигрупа, тетразоліл, тетразоліл-C₁₋₃-алкіл та тетразоліл-C₁₋₃-алкілоксигрупа; та, якщо Ar — факультативно заміщений гетероароматичний цикл, то термін “заміщений” означає групи, заміщені одним або кількома замісниками, вибраними з групи, яку складають алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, трифторметил, арил, заміщений арил, галоген, аміногрупа, заміщена аміногрупа, алкоксигрупа, арилоксигрупа, гідроксил та нітрогрупа;
- 25 або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки.
- 30 14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що сполука вибрана з-посеред сполук за будь-яким з пп. 7-10.
15. Спосіб за п. 13 або 14, який **відрізняється** тим, що штам малярії є резистентним до щонайменше одного антифолатного лікарського засобу.
- 35 16. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що резистентний до антифолатного лікарського засобу штам малярії є резистентним до щонайменше одного антифолатного лікарського засобу, вибраного з групи, до якої входять циклогуаніл, хлорциклогуаніл, піриметамін та інші інгібітори DHFR.
17. Спосіб за будь-яким з пп. 13-16, який **відрізняється** тим, що сполуку вводять перорально.



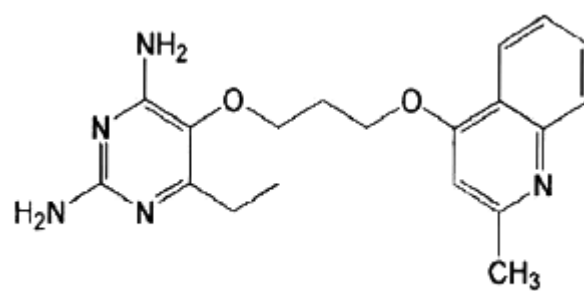
Φir. 1



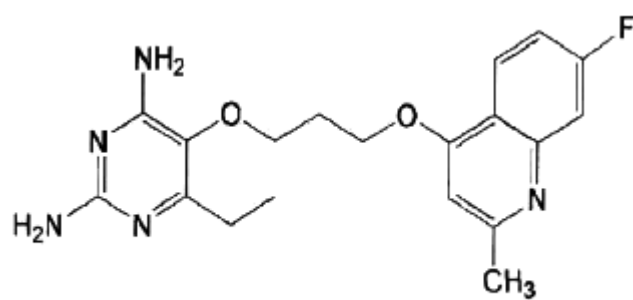
Φir. 2



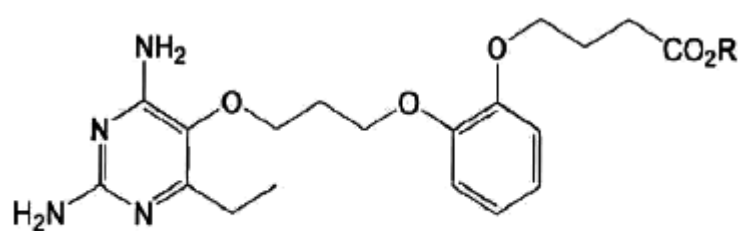
Φir. 3



Φir. 4

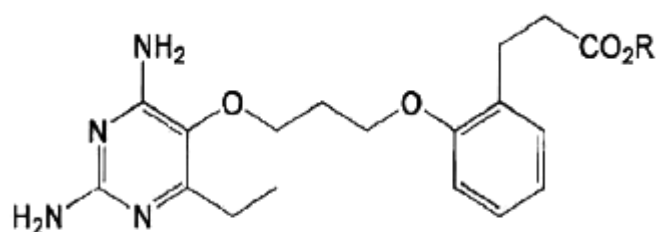


Φir. 5



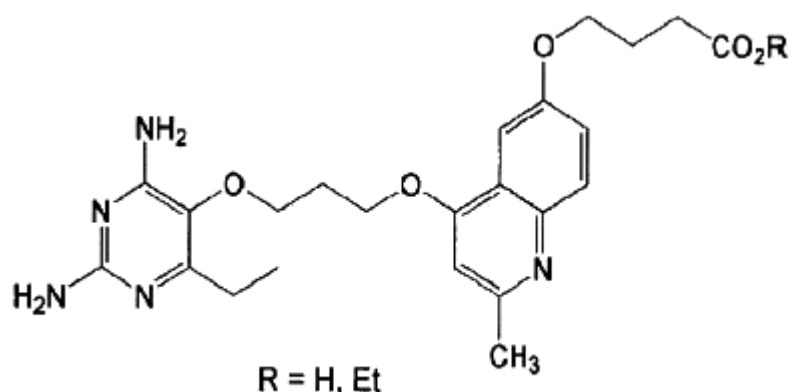
R = H, Et

Φir. 6



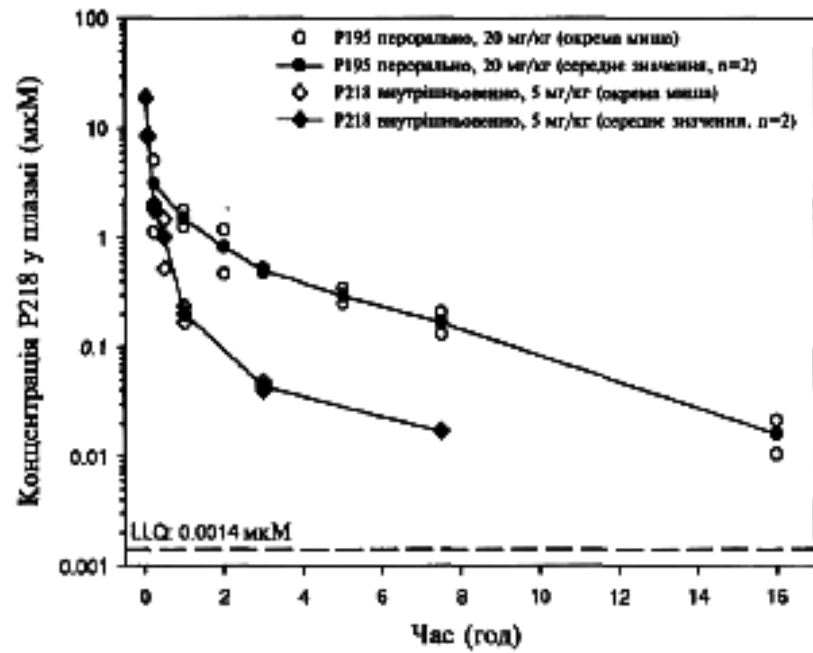
R = H, Et

Φir. 7



R = H, Et

Φir. 8



Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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