



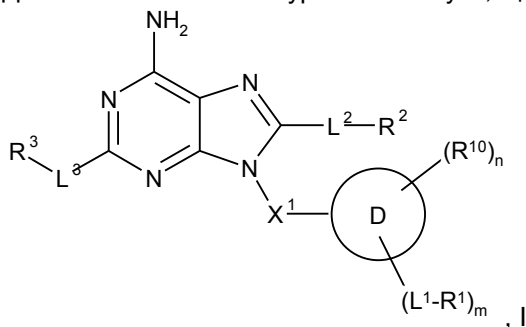
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98334** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 473/18** (2006.01)**A61K 31/52** (2006.01)**A61K 31/522** (2006.01)**A61P 31/12** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

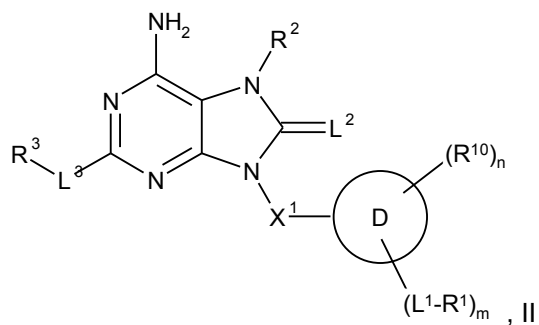
(21) Номер заявки:	а 2009 13908	(72) Винахідник(и):	Граупе Міхаель (AT/US), Хелкомб Рендл Л. (US)
(22) Дата подання заявки:	26.06.2008	(73) Власник(и):	ГІЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.05.2012	(74) Представник:	Дубинський Михайло Іллєч, реєстр. №70
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/937,726, 60/959,714	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO2007034917 A 29.03.2007 WO2007034817 A 29.03.2007 US2006052403 A1 09.03.2006 WO2006117670 A 09.11.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	29.06.2007, 16.07.2007		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.04.2010, Бюл.№ 8		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.05.2012, Бюл.№ 9		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2008/007955, 26.06.2008		

(54) ПУРИНОВІ ПОХІДНІ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК МОДУЛЯТОРІВ ТОЛ-ПОДІБНОГО РЕЦЕПТОРА 7**(57) Реферат:**

Дана заявка включає пуринові сполуки, що відповідають Формулі I або II:

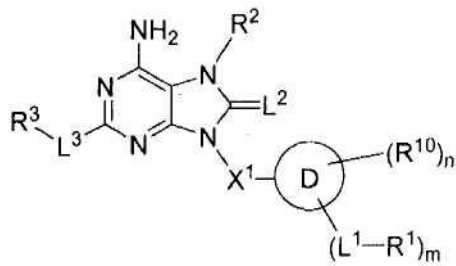
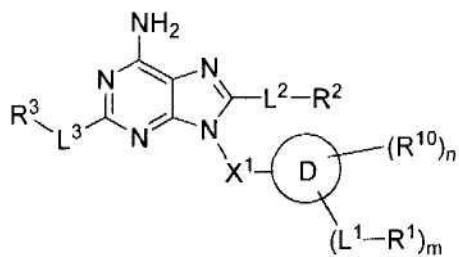


UA 98334 C2



або фармацевтично прийнятну сіль, сольват і/або складний ефір зазначених сполук, композиції, що містять такі сполуки, способи лікування, які включають введення таких сполук, і способи лікування, які включають введення таких сполук щонайменше з одним додатковим активним агентом.

Зазначені сполуки застосовують як модулятори тол-подібного рецептора 7.



Галузь техніки

Дана заявка відноситься в цілому до сполук і фармацевтичних композицій, що селективно активують толл-подібний рецептор 7 (TLR7), і способам їх одержання і застосування.

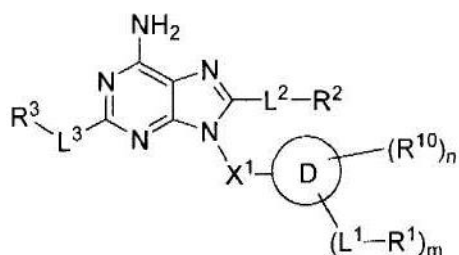
Рівень техніки

Система вродженого імунітету забезпечує організм засобами "першої лінії оборони" проти вторгнення патогенів. При вродженій імунній реакції рецептор, що кодується у зародковій лінії, розпізнає патоген, що впроваджується, при цьому активація зазначеного рецептора ініціює сигнальний каскад, що приводить до індукції експресії цитокінів. Рецептори системи вродженого імунітету мають широку специфічність і здатні розпізнавати молекулярні структури, які високо консервативні у різних патогенів. Одне із сімейств таких рецепторів включає Толл-подібні рецептори (TLR), названі так внаслідок їх гомологічності з Толл-рецепторами, уперше ідентифікованими в дрізофілі. Толл-подібні рецептори присутні в таких клітинах, як макрофаги, дендритні клітини і клітини епітелію.

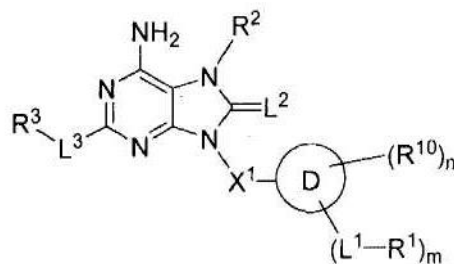
У ссавців існує щонайменше десять різних TLR. Для деяких із цих рецепторів ідентифіковані ліганди і відповідні сигнальні каскади. Наприклад, TLR2 активується ліпопротеїном бактерій (наприклад, *E. coli*), TLR3 активується дволанцюговою РНК, TLR4 активується ліпополісахаридом (тобто ЛПС або ендотоксином) грамнегативних бактерій (наприклад, *Salmonella* і *E. coli* PPO157:H7), TLR5 активується флагеліном рухливих бактерій (наприклад, *Listeria*), TLR7 розпізнає і реагує на іміквімод, а TLR9 активується неметальованими послідовностями CpG ДНК патогену. Стимуляція кожного із цих рецепторів приводить до активації фактора транскрипції NF-κB та інших сигнальних молекул, які беруть участь у регуляції експресії генів цитокінів, включаючи гени, що кодують фактор-альфа некрозу пухлин (ФНО-α), інтерлейкін-1 (ІЛ-1) і деякі хемокини.

Короткий опис винаходу

Даний винахід заснований, зокрема, на виявленні авторами даного винаходу того факту, що деякі невеликі молекули здатні викликати зміни в опосередковуваній TLR-рецепторами передачі імуностимулюючого сигналу. Відповідно, дана заявка відноситься до сполук, фармацевтичних композицій і способів їх застосування при профілактиці або лікуванні захворювань або патологічних станів, пов'язаних з активністю Толл-подібних рецепторів 7 (TLR7) у пацієнтів. Відповідно до одного варіанта реалізації винахід включає сполуку формули I або II:



I



II

або фармацевтично прийнятну сіль зазначених сполук, де:

X¹ являє собою -NH-, -O-, алкілен, заміщений алкілен, алкенілен, заміщений алкенілен, алкінілен, заміщений алкінілен, карбоциклілен, заміщений карбоциклілен, гетероциклілен або заміщений гетероциклілен;

D являє собою карбоциклілен або гетероциклілен;

кожний L¹ являє собою незалежно алкілен або заміщений алкілен;

кожний R¹ являє собою незалежно -NR⁴R⁵;

m являє собою 1 або 2;

L² являє собою ковалентний зв'язок, -NH-, -O- або -S-;

R² являє собою H, галоген, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоциклілалкіл, заміщений карбоциклілалкіл, гетероциклоалкіл, заміщений гетероциклоалкіл,

-C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)OR⁷, -S(O)NR⁷R⁸, -S(O)₂R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂OR⁷ або -S(O)₂NR⁷R⁸;

L³ являє собою -NH-, -O-, -S-, -N(R⁹)C(O)-, -S(O)₂-, -S(O)- або ковалентний зв'язок;

R³ являє собою алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл,

карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл;

R^4 і R^5 кожний незалежно являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)OR^3$ або $-C(O)NR^7R^8$; або

R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл;

R^6 являє собою алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл;

R^7 і R^8 кожний незалежно являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл; або

R^7 і R^8 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл;

R^9 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл;

R^{10} являє собою галоген, ціано, ази́до, нітро, алкіл, заміщений алкіл, гідроксил, аміно, гетероалкіл або заміщений гетероалкіл; і

n являє собою ціле число від 0 до 5; і

за наступної умови:

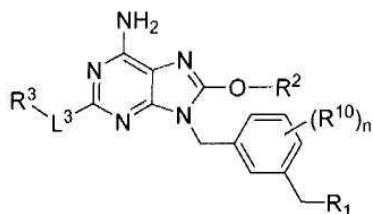
(а) Коли X^1 являє собою $-CH_2-$, D являє собою 1,4-фенілен, R^3-L^3 являє собою $CH_3CH_2CH_2CH_2O-$ або $CH_3-O-CH_2CH_2-O$, $n=0$, $m=1$, то NR^4R^5 не є: (1) 4-заміщеним або 4,4-дизаміщеним піперидином або піперазином, або (2) $-NHCH_3$;

(b) Коли X^1 являє собою $-CH_2-$, D являє собою 1,4-фенілен або 1,4-піперидинілен.

R^3-L^3 являє собою $CH_3-O-CH_2CH_2-O$, $n=0$, $m=1$, то ні R^4 , ні R^5 не є заміщеним алкілом, заміщеним гетероциклілом або заміщеним бензилом; і

(c) Коли X^1 являє собою $-CH_2-$, D являє собою 2,5-піридилен, R^3-L^3 являє собою $CH_3CH_2CH_2CH_2O-$ або $CH_3-O-CH_2CH_2-O$, $n=0$, $m=1$, то NR^4R^5 не є піролілом, піперазилом або $N(CH_3)_2$.

Відповідно до іншого варіанта реалізації, Формулу I можна представити Формулою Ia:



Ia

або фармацевтично прийнятною сіллю зазначеної сполуки, де:

R^1 являє собою $-NR^4R^5$;

R^2 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, арилалкіл, заміщений арилалкіл, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$ або $-S(O)_2NR^7R^8$;

L^3 являє собою $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^9)C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$ або ковалентний зв'язок;

R^3 являє собою алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл;

R^4 і R^5 кожний незалежно являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)OR^3$ або $-C(O)NR^7R^8$; або

R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл;

R^6 являє собою алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл;

R^7 і R^8 кожний незалежно являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл; або

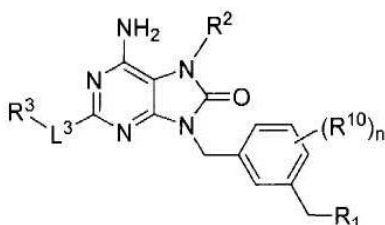
R^7 і R^8 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл;

R^9 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл, або заміщений гетероцикліалкіл, захисну групу або фрагмент проліків;

R^{10} являє собою галоген, ціано, азидо, нітро, алкіл, заміщений алкіл, гідроксил, аміно, гетероалкіл або заміщений гетероалкіл; і

n являє собою ціле число від 0 до 4.

Відповідно до іншого варіанта реалізації, Формулу II можна представити Формулою IIa:



IIa

або фармацевтично прийнятною сіллю зазначеної сполуки, де:

R^1 являє собою $-NR^4R^5$;

R^2 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, арилалкіл, заміщений арилалкіл, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$ або $-S(O)_2NR^7R^8$;

L^3 являє собою $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^9)C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$ або ковалентний зв'язок;

R^3 являє собою алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл;

R^4 і R^5 кожний незалежно являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)OR^3$ або $-C(O)NR^7R^8$; або

R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл;

R^6 являє собою алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл;

R^7 і R^8 кожний незалежно являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл; або

R^7 і R^8 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл;

R^9 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл, захисну групу або фрагмент проліків;

R^{10} являє собою галоген, ціано, азидо, нітро, заміщений алкіл, гідроксил, аміно, гетероалкіл або заміщений гетероалкіл; і

п дорівнює 0, 1, 2 або 3.

Відповідно до іншого варіанта реалізації, у даному винаході запропонована фармацевтична композиція, що містить щонайменше одну сполуку Формули I або II або фармацевтично прийнятну сіль, сольват і/або ефір зазначеної сполуки, і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

Відповідно до іншого варіанта реалізації, у даному винаході запропонована фармацевтична композиція, що містить щонайменше одну сполуку Формули I або II або фармацевтично прийнятну сіль, сольват і/або ефір зазначеної сполуки, щонайменше один додатковий активний агент і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

Відповідно до іншого варіанта реалізації, у даному винаході запропонований спосіб лікування або профілактики вірусної інфекції, що включає введення пацієнтові, який цього потребує, терапевтично ефективного кількості щонайменше однієї сполуки Формули I або II або фармацевтично прийнятної солі, сольвату і/або ефіру зазначеної сполуки.

Відповідно до іншого варіанта реалізації, у даному винаході запропонований комбінований фармацевтичний агент, що містить:

а) першу фармацевтичну композицію, що містить сполуку Формули I або II або фармацевтично прийнятну сіль, сольват і/або ефір зазначеної сполуки; і

б) другу фармацевтичну композицію, що містить щонайменше один додатковий активний агент, вибраний із групи, що включає інтерферони, рибавірин або його аналоги, інгібітори протеази NS3 віруси гепатиту С (HCV), інгібітори альфа-глюкозидази 1, гепатопротектори, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B HCV, ненуклеозидні інгібітори полімерази NS5B HCV, Інгібітори NS5A HCV, агоністи TLR-7, інгібітори циклофіліну, інгібітори IRES HCV, підсилювачі фармакокінетичних характеристик та інші лікарські препарати для лікування вірусу гепатиту С або їх суміші.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Далі наведено докладний опис деяких аспектів даного винаходу, приклади яких проілюстровані за допомогою відповідних структур і формул. Незважаючи на те, що в описі даного винаходу наведені посилання на пронумеровані пункти формули винаходу, варто розуміти, що даний винахід не обмежений лише зазначеними пунктами формули. Навпроти, мається на увазі, що даний винахід включає всі альтернативи, модифікації і еквіваленти, які можна включити у даний винахід, охарактеризований у пунктах формули винаходу.

Зміст кожного з документів, на які наведені посилання у даному описі, включено у даний опис за допомогою посилання у всій повноті для будь-яких цілей.

Визначення

Якщо не зазначено інше, наступні терміни мають наступні значення:

При зазначенні у даному описі торговельного найменування, мається на увазі, що таке зазначення відноситься незалежно як до продукту з таким торговельним найменуванням, так і активного фармацевтичного інгредієнту (інгредієнтам) зазначеного продукту.

Термін "сполука згідно із даним винаходом" або "сполука, що відповідає формулі I або II" означає у даному описі сполуку, що відповідає формулі I або II або фармацевтично прийнятні сіль, сольват, ефір або фізіологічно функціональне похідне зазначеної сполуки. Сполуки відповідно до винаходу також включають відповідні таутомерні форми, наприклад, таутомерні "еноли", зазначені у даному описі. Аналогічно, що стосується виділених проміжних продуктів, таких, наприклад, як сполуки, що відповідають формулі (2), термін "сполука, що відповідає формулі (номер)", позначає сполуку, що відповідає цій формулі і фармацевтично прийнятні солі, сольвати та фізіологічно функціональні похідні зазначеної сполуки.

"Алкіл" позначає вуглеводень, що містить нормальні, вторинні, третинні або циклічні атоми вуглецю. Наприклад, алкільна група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю (тобто, алкіл C₁-C₂₀), від 1 до 10 атомів вуглецю (тобто, алкіл C₁-C₁₀) або від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто, алкіл C₁-C₆). Приклади придатних алкільних груп включають (Me, -CH₃), етил (Et, -CH₂CH₃), 1-пропіл (n-Pr, n-пропіл, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропіл (ізо-Pr, ізо-пропіл, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (n-Bu, n-бутил, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропіл (ізо-Bu, ізо-бутил, -CH₂CH(CH₃)CH₃), 2-бутил (s-Bu, втор-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-метил-2-пропіл (t-Bu, трет-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил (n-пентил, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-метил-1-бутил (-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 1-гексил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-2-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 3-метил-3-пентил (-C(CH₃)(CH₂CH₂CH₂)CH₂CH₃), 2-метил-3-пентил (-

$\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 2,3-диметил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$) і октил ($-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), але не обмежуються ними.

Термін "Алкокси" позначає групу, що відповідає формулі -О-алкіл, у якій алкільна група, визначена вище, приєднана до вихідної молекули через атом кисню. Алкільна частина алкоксигрупи може містити від 1 до 20 атомів вуглецю (тобто, алкокси $\text{C}_1\text{-C}_{20}$), від 1 до 12 атомів вуглецю (тобто, алкокси $\text{C}_1\text{-C}_{10}$) або від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто, алкокси $\text{C}_1\text{-C}_6$). Приклади придатних алкільних груп включають метокси ($-\text{O}-\text{CH}_3$ або $-\text{OMe}$), етокс ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ або $-\text{OEt}$), трет-бутоксигрупу ($-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ або $-\text{OtBu}$) і подібні, але не обмежуються ними.

Термін "Галогеналкіл" позначає алкільну групу, визначену вище, у якій один або більше атомів водню алкільної групи заміщені на атом галогену. Алкільна частина групи галогеналкілу може містити від 1 до 20 атомів вуглецю (тобто, галогеналкіл $\text{C}_1\text{-C}_{20}$), від 1 до 12 атомів вуглецю (тобто, галогеналкіл $\text{C}_1\text{-C}_{10}$) або від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто, алкіл $\text{C}_1\text{-C}_6$). Приклади придатних галогеналкільних груп включають $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CFH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ і подібні, але не обмежуються ними.

"Алкеніл" позначає вуглеводень, що містить нормальні, вторинні, третинні або циклічні атоми вуглецю щонайменше з однією ділянкою ненасичення, тобто вуглець-вуглецевим sp^2 подвійним зв'язком. Наприклад, алкенільна група може містити від 2 до 20 атомів вуглецю (тобто, алкеніл $\text{C}_2\text{-C}_{20}$), від 2 до 12 атомів вуглецю (тобто, алкеніл $\text{C}_2\text{-C}_{12}$) або від 2 до 6 атомів вуглецю (тобто, алкеніл $\text{C}_2\text{-C}_6$). Приклади придатних алкенільних груп включають етилен, вініл ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), аліл ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), циклопентил ($-\text{C}_5\text{H}_7$) і 5-гексиніл ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), але не обмежуються ними.

"Алкініл" позначає вуглеводень, що містить нормальні, вторинні, третинні або циклічні атоми вуглецю щонайменше з однією ділянкою ненасичення, тобто вуглець-вуглецевим sp потрійним зв'язком. Наприклад, алкінільна група може містити від 2 до 20 атомів вуглецю (тобто, алкініл $\text{C}_2\text{-C}_{20}$), від 1 до 12 атомів вуглецю (тобто, алкініл $\text{C}_2\text{-C}_{12}$) або від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто, алкініл $\text{C}_2\text{-C}_6$). Приклади придатних алкінільних груп включають ацетиленову ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), пропаргілову ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) і подібні, але не обмежуються ними.

"Алкілен" позначає насичений вуглеводневий радикал з розгалуженим або прямим ланцюгом або циклічний, що містить два одновалентних радикальних центри, утворених при видаленні двох атомів водню від того самого або двох різних атомів вуглецю вихідного алкана. Наприклад, алкіленова група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю, від 1 до 10 атомів вуглецю або від 1 до 6 атомів вуглецю. Типові алкіленові радикали включають метилен ($-\text{CH}_2-$), 1,1-етил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-етил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-пропіл ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 1,2-пропіл ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,3-пропіл ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) і подібні, але не обмежуються ними.

"Алкенілен" позначає ненасичений вуглеводневий радикал з розгалуженим або прямим ланцюгом або циклічний, що містить два одновалентних радикальних центри, утворених при видаленні двох атомів водню від того самого або двох різних атомів вуглецю вихідного алкену. Наприклад, алкеніленова група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю, від 1 до 10 атомів вуглецю або від 1 до 6 атомів вуглецю. Типові алкеніленові радикали включають 1,2-етилен ($-\text{CH}=\text{CH}-$), але не обмежуються ним.

"Алкінілен" позначає ненасичений вуглеводневий радикал з розгалуженим або прямим ланцюгом або циклічний, що містить два одновалентних радикальних центри, утворених при видаленні двох атомів водню від того самого або двох різних атомів вуглецю вихідного алкіну. Наприклад, алкініленова група може містити від 1 до 20 атомів вуглецю, від 1 до 10 атомів вуглецю або від 1 до 6 атомів вуглецю. Типові алкініленові радикали включають ацетилен ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), пропаргіл ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) і 4-пентиніл ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$), але не обмежуються ним.

"Аміноалкіл" позначає ациклічний алкільний радикал, у якому один з атомів водню, пов'язаних з атомом вуглецю, зазвичай кінцевим або sp^3 атомом вуглецю, заміщений на аміно-радикал.

"Амідоалкіл" позначає ациклічний алкільний радикал, у якому один з атомів водню, пов'язаних з атомом вуглецю, зазвичай кінцевим або sp^3 атомом вуглецю, заміщений на групу $-\text{NR}^a\text{COR}^b$, у якій R^a являє собою водень або алкіл, а R^b являє собою алкіл, заміщений алкіл, арил або заміщений арил, як визначено у даному документі, наприклад, $-(\text{CH}_2)_2\text{-NHC(O)CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-C(O)-CH}_3$ і подібні.

"Арил" позначає одновалентний ароматичний вуглеводневий радикал, утворений при заміщенні одного атома водню в одного атома вуглецю вихідної ароматичної кільцевої системи. Наприклад, арильна група може містити від 6 до 20 атомів вуглецю, від 6 до 14 атомів вуглецю або від 6 до 12 атомів вуглецю. Типові арильні групи включають радикали, утворені з бензолу (наприклад, феніл), заміщеного бензолу, нафталіну, антрацену, біфенілу і подібні, але не обмежуються ними.

"Арилен" позначає арил, як визначено вище, що містить два одновалентних радикальних центри, утворених при видаленні двох атомів водню від того самого або двох різних атомів вуглецю вихідного арилу. Типові ариленові радикали включають фенілен, але не обмежуються ним.

5 "Арилалкіл" позначає ациклічний алкільний радикал, у якому один з атомів водню, пов'язаних з атомом вуглецю, зазвичай кінцевим або sp^3 атомом вуглецю, заміщений на арильний радикал. Типові арилалкільні групи включають бензил, 2-фенилетан-1-іл, нафтилметил, 2-нафтилетан-1-іл, нафтобензил, 2-нафтофенілетан-1-іл і подібні, але не обмежуються ними. Арилалкільна група може містити від 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад, фрагмент алкілу містить від 1 до 6 атомів вуглецю, а фрагмент арилу містить від 6 до 14 атомів вуглецю.

10 "Арилалкеніл" позначає ациклічний алкенільний радикал, у якому один з атомів водню, пов'язаних з атомом вуглецю, зазвичай кінцевим або sp^3 атомом вуглецю, але також і з sp^2 атомом вуглецю, заміщений на арильний радикал. Арильна частина арилалкенілу може включати, наприклад, кожну з арильних груп, зазначених у даному описі, а алкенільна частина може включати, наприклад, кожну з алкенільних груп, зазначених у даному описі. Арилалкенільна група може містити від 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад, фрагмент алкенілу містить від 1 до 6 атомів вуглецю, а фрагмент арилу містить від 6 до 14 атомів вуглецю.

20 "Арилалкініл" позначає ациклічний алкінільний радикал, у якому один з атомів водню, пов'язаних з атомом вуглецю, зазвичай кінцевим або sp^3 атомом вуглецю, але також і з sp атомом вуглецю, заміщений на арильний радикал. Арильна частина арилалкенілу може включати, наприклад, кожну з арильних груп, зазначених у даному описі, а алкінільна частина може включати, наприклад, кожну з алкінільних груп, зазначених у даному описі. Арилалкінільна група може містити від 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад, фрагмент алкінілу містить від 1 до 6 атомів вуглецю, а фрагмент арилу містить від 6 до 14 атомів вуглецю.

25 Термін "заміщений", що вживається стосовно алкілу, алкілену, арилу, арилалкілу, гетероциклілу та ін., наприклад, "заміщений алкіл", "заміщений алкілен", "заміщений арил", "заміщений арилалкіл", "заміщений гетероцикліл" і "заміщений карбоцикліл", позначає алкіл, алкілен, арил, арилалкіл, гетероцикліл, карбоцикліл, відповідно, у якому один або більше атомів водню незалежно заміщений замісником, відмінним від водню. Типові замісники включають -X, -R, -O⁻, =O, -OR, -SR, S⁻-S⁻, -NR₂, -N⁺R₃, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R, -C(=O)NRR, -S(=O)₂O⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NR, -S(=O)R, -OP(=O)(OR)₂, -P(=O)(OR)₂, -P(=O)(O⁻)₂, -P(=O)(OH)₂, -P(O)(OR)(O⁻), -C(=O)R, -C(S)R, -C(O)OR, -C(O)O⁻, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR, -C(=NR)NRR, де X є незалежно галогеном: F, Cl, Br або I; а кожний незалежно є H, алкілом, арилом, арилалкілом, гетероциклом або захисною групою або фрагментом проліків.

Алкіленова, алкеніленова та алкініленова групи також можуть бути заміщені аналогічним чином.

40 Фахівці у даній галузі техніки повинні розуміти, що коли такі фрагменти як "алкіл", "арил", "гетероцикліл" та ін. заміщені одним або декількома замісниками, зазначені фрагменти можуть бути по-іншому позначені як "алкіленовий", "аріленовий", "гетероцикленовий" та ін. фрагменти (тобто вказуючи на те, що щонайменше один з атомів водню у вихідному "алкілі", "арилі", "гетероциклілі" та ін. був заміщений зазначеним замісником(ами)). Коли такі фрагменти як "алкіл", "арил", "гетероцикліл" та ін. позначають у даному описі як "заміщені" або схематично зображують як заміщені (або необов'язково заміщені, наприклад, коли число замісників перебуває в межах від нуля до цілого позитивного числа), то терміни "алкіл", "арил", "гетероцикліл" та ін. є взаємозамінними з термінами "алкілен", "арилін", "гетероциклілен" та ін.

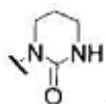
45 Термін "проліків" застосовують у даному описі для позначення сполуки, яка при введенні в біологічну систему утворює лікарську речовину, тобто активний інгредієнт, внаслідок спонтанної хімічної реакції(реакцій), хімічної реакції(реакцій), що ферментативно каталізується, фотолізу і/або метаболічної хімічної реакції(реакцій). Таким чином, проліки являє собою ковалентно модифікований аналог або латентну форму терапевтично активної сполуки.

50 Фахівець у даній галузі техніки повинен розуміти, що замісники та інші фрагменти сполук, що відповідають Формулі I або II, повинні бути вибрані таким чином, щоб одержати сполуку, яка буде досить стабільною для забезпечення фармацевтично придатної сполуки, яку можна вводити до складу прийнятно стабільної фармацевтичної композиції. Сполуки, що відповідають Формулі I або II, які мають таку стабільність, перебувають у рамках даного винаходу.

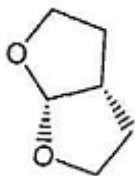
60 "Гетероалкіл" позначає алкільну групу, у якій один або більше атомів вуглецю були заміщені на гетероатом, такий як O, N або S. Наприклад, якщо атом вуглецю алкільної групи, приєднаний до вихідної молекули, заміщений гетероатомом (наприклад, O, N або S), гетероалкільні групи,

що утворюються, відповідно, являють собою алкокси-групу (наприклад, $-\text{OCH}_3$ та ін.), аміногрупу (наприклад, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, та ін.) або тіоалкільну групу (наприклад, $-\text{SCH}_3$). Якщо нетермінальний атом вуглецю алкільної групи, що не приєднаний до вихідної молекули, заміщений гетероатомом (наприклад, O, N або S), гетероалкільні групи, що утворюються, являють собою, відповідно, алкілефір (наприклад, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ та ін.) алкіламін (наприклад, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ та ін.) або тіоалкілефір (наприклад, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$). Якщо термінальний атом вуглецю заміщений гетероатомом (наприклад, O, N або S), гетероалкільні групи, що утворюються, являють собою, відповідно, гідроксиалкільну групу (наприклад, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), аміноалкільну групу (наприклад, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$) або алкілтіогрупу (наприклад, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$). Гетероалкільна група може містити, наприклад, від 1 до 20 атомів вуглецю, від 1 до 10 атомів вуглецю, від 1 до 6 атомів вуглецю. "Гетероалкільна група C_1-C_6 " позначає гетероалкільну групу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю.

Термін "гетероцикл" або "гетероцикліл" у даному документі включає як приклад, але без обмежень, гетероцикли, що описуються в Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), зокрема в Главах 1, 3, 4, 6, 7 і 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), зокрема, у Томах 13, 14, 16, 19 і 28; і в J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Відповідно до одного конкретного варіанту реалізації даного винаходу, термін "гетероцикл" включає "карбоцикл", відповідно до визначення, наведеного у даному описі, у якому один або більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) атомів вуглецю були заміщені гетероатомом (наприклад, O, N або S). Термін "гетероцикл" або гетероцикліл" включає насичені кільця, частково ненасичені кільця і ароматичні кільця (тобто, гетероароматичні кільця). Заміщені гетероцикли включають, наприклад, гетероциклічні кільця, заміщені кожним із замісників, зазначених у даному описі, включаючи карбонільні групи. Необмежуваним прикладом гетероциклу у, заміщеного карбонілом, є:



Приклади гетероциклів включають, наприклад, але без обмежень, піридил, дигідропіридил, тетрагідропіридил (піперидил), тіазоліл, тетрагідротіофеніл, окислений по сірці тетрагідротіофеніл, піримідиніл, фураніл, тієніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензофураніл, тіанафталініл, індоліл, індоленіл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, піперидиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, азетидиніл, 2-піролідоніл, піролініл, тетрагідрофураніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, октагідроізохінолініл, азоциніл, триазиніл, 6H-1,2,5-тіадазиніл, 2H,6H-1,5,2-дитіадазиніл, тієніл, тіантреніл, піраніл, ізобензофураніл, хроменіл, ксантеніл, феноксантиніл, 2H-піроліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піридазиніл, індолізиніл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, 1H-індазоліл, пуриніл, 4H-хінолізиніл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, хінолінініл, птеридиніл, 4aH-карбазоліл, карбазоліл, β -карболініл, фенантридиніл, акрідиніл, піримідиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, фуразаніл, феноксазиніл, ізохроманіл, хроманіл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піперазиніл, індолініл, ізоіндолініл, хінуклідиніл, морфолініл, оксазолідиніл, бензотриазоліл, бензізоксазоліл, охіндоліл, бензоксазолініл, ізатіноіл і біс-тетрагідрофураніл:



Як приклад, але без обмежень, гетероцикли, зв'язані вуглецем, зв'язані за положенням 2, 3, 4, 5, або 6 піридини, у положенні 3, 4, 5 або 6 піридазину, у положенні 2, 3, 4 або 5 фурану, тетрагідрофурану, тіофурану, тіофену, піролу або тетрагідропіролу, у положенні 2, 4 або 5 оксазолу, імідазолу або тіазолу, у положенні 3, 4 або 5 ізоксазолу, піразолу або ізотіазолу, у положенні 2 або 3 азиридину, у положенні 2, 3 або 4 азетидину, у положенні 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 хіноліні або у положенні 1, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 ізохіноліну. Однак ще типовіші гетероцикли,

зв'язані вуглецем, включають 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 5-піридил, 6-піридил, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 5-піридазиніл, 6-піридазиніл, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 6-піримідиніл, 2-піразиніл, 3-піразиніл, 5-піразиніл, 6-піразиніл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл або 5-тіазоліл.

5 Як приклад, але без обмежень, гетероцикли, пов'язані з азотом, зв'язані за положенням 1 азиридину, азетидину, піролу, піролідину, 2-міроліну, 3-піроліну, імідазолу, імідазоліну, 2-імідазоліну, 3-імідазоліну, піразолу, піразоліну, 2-піразоліну, 3-піразоліну, піперидину, піперазину, індолу, індоліну, 1Н-індазолу, у положенні 2 ізоіндолу або ізоіндоліну, у положенні 4 морфоліну і у положенні 9 карбазолу або β-карболіну. Однак ще типовіші гетероцикли, пов'язані з азотом, включають 1-азиридил, 1-азетедил, 1-піроліл, 1-імідазоліл, 1-піразоліл і 1-піперидиніл.

10 Термін "гетероциклілен" позначає гетероцикліл, відповідно до визначення у даному описі, отриманий шляхом заміщення атома водню в атома вуглецю або гетероатома в гетероциклілі, з вільною валентністю. Аналогічно, термін "гетероарилін" позначає ароматичний гетероциклілін.

15 Термін "Гетероцикліалкіл" позначає ациклічний алкільний радикал, у якому один з атомів водню, пов'язаних з атомом вуглецю, зазвичай кінцевим або sp^3 атомом вуглецю, заміщений на гетероциклільний радикал (тобто гетероцикліл-алкіленовий фрагмент). Типово гетероциклільний алкільні групи включають без обмеження гетероцикліл- CH_2 -, 2-(гетероцикліл)етан-1-іл і подібні, де "гетероциклільна" частина включає кожен з гетероциклільних груп, описаних вище, включаючи групи, що описуються в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Фахівець у даній галузі техніки також повинен розуміти, що гетероциклільна група може бути приєднана до алкільної частини гетероцикліл-алкілу за допомогою вуглець-вуглецевого зв'язку або зв'язку вуглець-гетероатом за умови, що група, що утворюється, є хімічно стабільною. Гетероцикліл-алкільна група містить від 2 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкільна частина арилалкільної групи містить від 1 до 6 атомів, а гетероциклільна частина містить від 1 до 14 атомів вуглецю.

20 Приклади гетероцикліл-алкілів включають як приклад, але без обмежень, 5-членні гетероцикли, що містять сірку, кисень і/або азот, такі як тіазолілметил, 2-тіазолілетан-1-іл, імідазолілметил, оксазолілметил, тіадіазолілметил та ін., 6-членні гетероцикли, що містять сірку, кисень і/або азот, такі як піперидинілметил, піперазинілметил, морфолінілметил, піридинілметил, піридізилметил, піримідилметил, піразинілметил та ін.

30 Термін "Гетероцикліалкеніл" позначає ациклічний алкенільний радикал, у якому один з атомів водню, пов'язаних з атомом вуглецю, зазвичай кінцевим або sp^3 атомом вуглецю, але також і з sp^2 атомом вуглецю, заміщений на гетероциклільний радикал (тобто, гетероцикліл-алкеніленовий фрагмент). Гетероциклільна частина гетероцикліл-алкенільної групи включає кожен з гетероциклільних груп, описаних вище, включаючи групи, що описуються в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, а алкенільна частина гетероцикліл-алкенільної групи включає будь-які алкінільні групи, зазначені у даному описі. Фахівець у даній галузі техніки також повинен розуміти, що гетероциклільна група може бути приєднана до алкенільної частини гетероцикліл-алкенілу за допомогою вуглець-вуглецевого зв'язку або зв'язку вуглець-гетероатом за умови, що група, що утворюється, є хімічно стабільною. Гетероцикліл-алкенільна група містить від 2 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкенільна частина гетероцикліл-алкенільної групи містить від 1 до 6 атомів, а гетероциклільна частина містить від 1 до 14 атомів вуглецю.

45 Термін "Гетероцикліалкініл" позначає ациклічний алкінільний радикал, у якому один з атомів водню, пов'язаних з атомом вуглецю, зазвичай кінцевим або sp^3 атомом вуглецю, але також і з sp атомом вуглецю, заміщений на гетероциклільний радикал (тобто, гетероцикліл-алкініленовий фрагмент). Гетероциклільна частина гетероцикліл-алкінільної групи включає кожен з гетероциклільних груп, описаних вище, включаючи групи, що описуються в Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, а алкінільна частина гетероцикліл-алкенільної групи включає будь-які алкінільні групи, зазначені у даному описі. Фахівець у даній галузі техніки також повинен розуміти, що гетероциклільна група може бути приєднана до алкінільної частини гетероцикліл-алкенілу за допомогою вуглець-вуглецевого зв'язку або зв'язку вуглець-гетероатом за умови, що група, що утворюється, є хімічно стабільною. Гетероцикліл-алкінільна група містить від 2 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкінільна частина гетероцикліл-алкінільної групи містить від 1 до 6 атомів, а гетероциклільна частина містить від 1 до 14 атомів вуглецю.

55 Термін "Гетероарил" позначає одновалентний ароматичний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом у кільці. Необмежуючі приклади придатних гетероатомів, які можуть бути включені в ароматичне кільце, включають кисень, сірку і азот. Необмежуючі приклади гетероарильних кілець включають всі кільця, що перераховуються у визначенні "гетероциклілу", включаючи піридиніл, піроліл, оксазоліл, індоліл, ізоіндоліл, пуриніл, фураніл,

тієніл, бензофураніл, бензотіофеніл, карбазоліл, імідазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, піридазил, піримідил, піразил та ін.

Термін "карбоцикл" або "карбоцикліл" позначає насичене, частково ненасичене або ароматичне кільце, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю в складі моноциклу, від 7 до 12 атомів вуглецю в складі біциклу і приблизно до 20 атомів вуглецю у складі поліциклу. Моноциклічні карбоцикли містять від 3 до 6 атомів у кільці, однак більш типово від 5 до 6 атомів у кільці. Біциклічні карбоцикли містять від 7 до 12 атомів у кільці, наприклад, що утворюють біциклічну (4,5), (5,5), (5,6) або (6,6) систему, або 9 або 10 атомів у кільці, що утворюють біциклічну (5,6) або (6,6) систему. Приклади моноциклічних карбоциклів включають циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, 1-циклопент-1-еніл, 1-циклопент-2-еніл, 1-циклопент-3-еніл, циклогексил, 1-циклогекс-і-еніл, і-циклогекс-2-еніл, 1-циклогекс-3-еніл, феніл та ін.

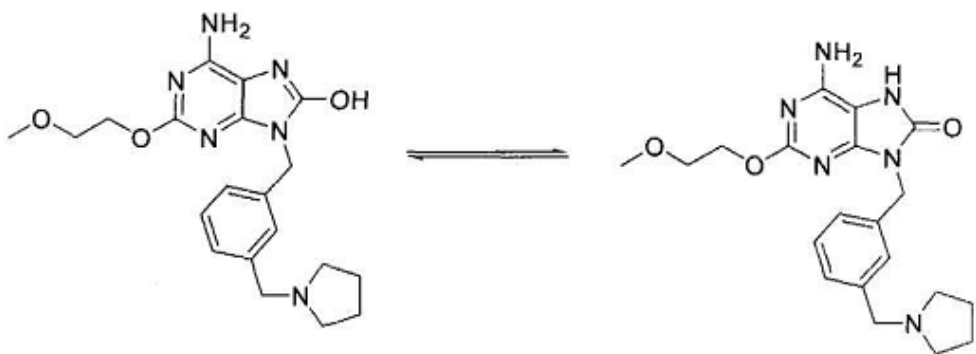
Термін "карбоциклілін" позначає карбоцикліл або карбоцикл відповідно до визначення, наведеного вище, що містить два одновалентних радикальних центри, утворених при видаленні двох атомів водню від того самого або від двох різних атомів вуглецю у вихідному карбоциклілі. Типові карбоциклілінові радикали включають фенілен, але не обмежуються ним.

Термін "арилгетероалкіл" позначає гетероалкіл відповідно до визначення, даного вище, у якому атом водню (який може бути приєднаний або до атома вуглецю, або до гетероатома), був заміщений арильною групою відповідно до визначення, даного вище. Арильні групи можуть бути пов'язані з атомом вуглецю гетероалкільної групи або з гетероатомом гетероалкільної групи за умови, що арилгетероалкільна група, що утворюється, забезпечує утворення хімічно стабільного фрагмента. Наприклад, арилгетероалкільна група може відповідати загальній формулі -алкілен-О-арил, -алкілен-О-алкілен-арил, -алкілен-NH-арил, -алкілен-NH-алкілен-арил, -алкілен-S-арил, алкілен-S-алкілен-арил та ін. Крім того, кожний з алкіленових фрагментів у загальній формулі, зазначеної вище, також може бути заміщений кожним із замісників, визначених вище.

Термін "гетероарилалкіл" позначає алкільну групу відповідно до визначення у даному документі, у якій атом водню був заміщений гетероарильною групою відповідно до визначення, даного у даному описі. Необмежуючі приклади гетероарилалкілів включають -CH₂-піридиніл, -CH₂-піроліл, -CH₂-оксазоліл, -CH₂-індоліл, -CH₂-ізоіндоліл, -CH₂-пуриніл, -CH₂-фураніл, -CH₂-тієніл, -CH₂-бензофураніл, -CH₂-бензотіофеніл, -CH₂-карбазоліл, -CH₂-імідазоліл, -CH₂-тіазоліл, -CH₂-ізоксазоліл, -CH₂-піразоліл, -CH₂-ізотіазоліл, -CH₂-хіноліл, -CH₂-ізохіноліл, -CH₂-піридазил, -CH₂-піримідил, -CH₂-піразил, -CH(CH₃)-піридиніл, -CH(CH₃)-піроліл, -CH(CH₃)-оксазоліл, -CH(CH₃)-індоліл, -CH(CH₃)-ізоіндоліл, -CH(CH₃)-пуриніл, -CH(CH₃)-фураніл, -CH(CH₃)-тієніл, -CH(CH₃)-бензофураніл, -CH(CH₃)-бензотіофеніл, -CH(CH₃)-карбазоліл, -CH(CH₃)-імідазоліл, -CH(CH₃)-тіазоліл, -CH(CH₃)-ізоксазоліл, -CH(CH₃)-піразоліл, -CH(CH₃)-ізотіазоліл, -CH(CH₃)-хіноліл, -CH(CH₃)-ізохіноліл, -CH(CH₃)-піридазил, -CH(CH₃)-піримідил, -CH(CH₃)-піразил та ін.

Термін "можливо заміщений" стосовно до конкретного фрагмента сполуки, що відповідає Формулі I (наприклад, можливо заміщена арильна група) позначає фрагмент, що містить 0, 1, 2 або більше замісників.

"Складний ефір" позначає будь-який складний ефір сполуки, у якому будь-які функціональні групи -COOH у молекулі замінені на функціональну групу -C(O)OR, або в якому будь-які функціональні групи -NH₂ у молекулі замінені на функціональну групу -C(O)OR, у якій фрагмент R складного ефіру є будь-якою групою, що містить вуглець, яка утворює стабільний ефірний фрагмент, включаючи алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, арилалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл і їх заміщені похідні, але не обмежуючись ними. Складні ефіри також можуть включати складні ефіри - як описаний вище - "таутомерних енолів", наприклад, як показано нижче:



Термін "складний ефір (сполуки)" включає фармацевтично прийнятні ефіри зазначеної сполуки, але не обмежується ними.

Термін "хіральний" позначає молекули, які при накладенні не збігаються зі своїм дзеркальним відбиттям, а термін "ахіральний" позначає молекули, які при накладенні збігаються зі своїм дзеркальним відбиттям.

Термін "стереоізомери" позначає сполуки, які мають ідентичну хімічну будову, але розрізняються за розташуванням атомів або груп у просторі.

Термін "диастереомер" позначає стереоізомер із двома або більше центрами хіральності, молекули якого не є дзеркальним відбиттям одна одної. Диастереомери мають різні фізичні властивості, наприклад, температуру плавлення, температуру кипіння, спектральні властивості і реакційну здатність. Суміші диастереомерів можна розділяти за допомогою аналітичних методів з високою роздільною здатністю, таких як електрофорез і хроматографія.

Термін "енантіомери" позначає два стереоізомери сполуки, зображення яких при накладенні не збігаються один з одним.

Стереохімічні визначення і правила, що застосовуються у даному описі, у загальному випадку відповідають S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. i Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Багато органічних сполук існують в оптично активній формі, тобто вони мають здатність обертати площина плоскополяризованого світла. При описі оптично активної сполуки застосовують приставку D або L, або R або S для позначення абсолютної конфігурації молекули відносно її хірального центра (центрів). Приставку d або l, або (+) або (-) застосовують для позначення знака обертання плоскополяризованого світла даною сполукою, причому (-) або l означає, що сполука є лівообертальною. Сполука із приставкою (+) або d є правообертальною. Для заданої хімічної структури такі стереоізомери ідентичні за винятком того, що вони є дзеркальним відображенням один одного. Конкретний стереоізомер можуть також називати енантіомером, а суміш таких ізомерів часто називають енантіомерною сумішшю. Суміш енантіомерів 50:50 називають рацемічною сумішшю або рацематом, що може існувати у випадку, коли в ході хімічної реакції або процесу відсутня стереоселективність або стереоспецифічність. Терміни "рацемічна суміш" і "рацемат" позначають еквімолярну суміш двох видів енантіомерів, що не має оптичної активності.

Захисні групи

У контексті даного винаходу захисні групи включають фрагменти проліків і хімічні захисні групи.

Захисні групи доступні, добре відомі і широко застосовуються і їх можна застосовувати для попередження побічних реакцій за участю групи, що захищається, під час синтезу, тобто шляхів або способів одержання сполук, запропонованих у даному винаході. По більшій частині рішення про те, яку групу захищати, коли це потрібно робити і яка повинна бути природа хімічної захисної групи "ЗГ" буде залежати від хімізму реакції, для запобігання протікання якої здійснюють захист (наприклад, кислотні, основні, окисні, відновлювальні або інші умови) і від передбачуваного напрямку синтезу. Групи ЗГ не повинні бути і зазвичай не є однаковими, якщо сполуку заміщають багатьма ЗГ. У цілому, ЗГ повинні застосовувати для захисту таких функціональних груп, як карбоксильна, гідроксильна, тіо- або аміногрупи, і так, щоб попередити побічні реакції або іншим чином сприяти ефективності синтезу. Порядок видалення захисних груп з одержанням вільних незахищених груп залежить від планованого напрямку синтезу і від умов проведення реакції та може проводитися у будь-якому порядку, визначеному фахівцем у даній галузі техніки.

Можна захищати різні функціональні групи у складі сполук, запропонованих у винаході. Наприклад, захисні групи для груп -ОН (або гідроксил, карбонова кислота, фосфорна кислота або інші функціональні групи) включають "групи, що утворюють ефір або складний ефір". Групи, що утворюють ефір або складний ефір, можуть виступати в якості хімічних захисних груп у схемах синтезу, наведених у даному описі. Однак деякі гідроксил- і тіозахисні групи не є групами, що утворюють ефір або складний ефір, як повинні розуміти фахівці у даній галузі техніки, і відносяться до амідів, що обговорюються нижче.

Дуже велике число гідроксильних захисних груп і амід-утворюючих груп а також відповідні реакції хімічного розщеплення описані в Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Green and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 471-16019-9) ("Green"). Також див. роботу Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), зміст якої повністю включено у даний опис за допомогою посилання. Зокрема, Розділ 1, Protecting Groups: An Overview, стор. 1-20, Розділ 2, Hydroxyl Protecting Groups, стор. 21-94, Розділ 3, Diol Protecting Groups, стор. 95-117, Глава, 4, Carboxyl Protecting Groups, стор.

118-154, Глава, 5, Carbonyl Protecting Groups, стор. 155-184. Для ознайомлення із захисними групами для карбонових кислот, фосфорної кислоти, фосфонату, сульфонові кислоти та інших захисних груп для кислот див. роботу Green, як зазначено нижче. Такі групи включають як приклад, але без обмежень, складні ефіри, аміди, гідразиди і подібне.

5 Групи, що утворюють простий або складний ефір

Групи, що утворюють складний ефір, включають: (1) фосфонатні групи, що утворюють складний ефір, такі як фосфонамідатні складні ефіри, фосфортіоатні складні ефіри, фосфонатні складні ефіри і фосфонбісамідати; (2) карбоксильні групи, що утворюють складний ефір, такі як сульфонат, сульфат і сульфінат.

10 Метаболіти сполук, запропонованих у винаході

Даний винахід також включає продукти метаболізму *in vivo* сполук, запропонованих у даному винаході. Такі продукти можуть утворюватися, наприклад, при окислюванні, відновленні, гідролізі, амідуванні, етерифікації та інших подібних перетвореннях сполуки, що вводиться, переважно внаслідок ферментативних процесів. Відповідно, винахід включає сполуки, що утворюються при процесах, що включають контактування сполуки, запропонованої у даному винаході, з ссавцем протягом періоду часу, достатнього для утворення відповідного метаболічного продукту. Такі продукти зазвичай ідентифікують шляхом одержання радіоактивно міченого (наприклад, C^{14} або H^3) сполуки, запропонованої у винаході, введення зазначеної сполуки парентерально у дозі, що піддається виявленню, (наприклад, більш ніж приблизно 0,5 мг/кг) тварині, такий як пацюк, миша, морська свинка, мавпа, або людині, із забезпеченням достатнього часу для здійснення метаболізму (зазвичай приблизно від 30 секунд до 30 годин), і виділення відповідного продукту перетворення із сечі, крові або інших біологічних проб. Ці продукти легко виділити, оскільки вони мічені (інші виділяють із застосуванням антитіл, здатних зв'язувати епітопи, що збереглися в цьому метаболіті). Структури метаболітів визначають традиційним чином, наприклад, за допомогою МС або ЯМР аналізу. У цілому, аналіз метаболітів проводять тим же способом, що і традиційні дослідження метаболізму лікарських препаратів, добре відомі фахівцям у даній галузі техніки. Продукти перетворення, за умови, що їх іншим способом не виявляють *in vivo*, цінні для діагностичного аналізу терапевтичного дозування сполук, запропонованих у винаході, навіть якщо зазначені продукти самі по собі не мають протиінфекційної активності.

30 Сполуки, що відповідають Формулі I або II

Відповідно до одного варіанту реалізації, у даному винаході запропоновані сполуки, що відповідають Формулі I або II, наведеній у даному описі.

У кожному із представлених у даному описі варіантів реалізації накладають наступні умови, коли це застосовно:

35 (a) Коли X^1 являє собою $-CH_2-$, D являє собою 1,4-фенілен, R^3-L^3- являє собою $CH_3CH_2CH_2CH_2O-$ або $CH_3-O-CH_2CH_2-O$, $n=0$, $m=1$, то NR^4R^5 не являє собою: (1) 4-заміщений або 4,4-дизаміщений піперидин або піперазин (2) $-NHCH_3$;

40 (b) Коли X^1 являє собою $-CH_2-$, D являє собою 1,4-фенілен або 1,4-піперидинілен, R^3-L^3- являє собою $CH_3CH_2CH_2CH_2O-$ або $CH_3-O-CH_2CH_2-O$, $n=0$, $m=1$, то ні R^4 , ні R^5 не є заміщеним алкілом, заміщеним гетероциклілом або заміщеним бензилом;

(c) Коли X^1 являє собою $-CH_2-$, D являє собою 2,5-піридилен, R^3-L^3- являє собою $CH_3CH_2CH_2CH_2O-$ або $CH_3-O-CH_2CH_2-O$, $n=0$, $m=1$, то NR^4R^5 не являє собою піроліл, піперазил або $N(CH_3)_2$.

45 Сполуки, запропоновані у даному винаході, не включають жодну зі сполук, запропонованих у WO 07/034817, WO 07/034917, публікації заявки на патент США 2006/0052403, JP 2005/089334 або US 6 329 381, зміст кожного з яких включено у даний опис за допомогою посилання у всій повноті. Визначення і замісники для різних видів і підвидів даних сполук наведені і проілюстровані у даній заявці. Фахівець у даній галузі техніки повинен розуміти, що будь-яка комбінація визначень і замісників, що описуються вище, не повинна призводити до утворення нереалізованого виду або сполуки.

50 Термін "нереалізований вид або сполука" позначає структури сполук, що суперечать відповідним науковим принципам (такі як, наприклад, атом вуглецю, з'єднаний з більш ніж чотирма ковалентними зв'язками), або сполуки, занадто нестабільні для того, щоб було можливо їх виділити і включити до складу фармацевтично прийнятних лікарських форм. Наприклад, фахівець у даній галузі техніки повинен розуміти, що визначення L^2 як ковалентного зв'язку застосовно тільки до Формули I, але не до Формули II.

Аналогічно, фахівець повинен розуміти, що коли L^2 являє собою $-NH-$, $-O-$ або $-S-$, у Формулі II, L^2 характеризує $=NH$ (імінову), $=O$ (карбонільну) або $=S$ (тіокарбонільну) групу.

Відповідно до одного варіанту реалізації Формули I або II, X^1 являє собою алкілен або заміщений алкілен; де заміщений алкілен містить алкілен, заміщений одним або більше замісниками, обраними із групи, що включає галоген, гідроксил, аміногрупу, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, ціано, азидо, нітро, алкіл, заміщений алкіл і їх комбінації.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I або II, m дорівнює 1.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I або II, L^1 являє собою $-CH_2-$ або $-CH_2CH_2-$.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I або II, R^1 являє собою незалежно - NR^4R^5 ; а R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I або II, R^1 являє собою незалежно - NR^4R^5 ; а R^4 і R^5 , разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл; де гетероцикл являє собою 4-8-членне моноциклічне повністю насичене або частково ненасичене кільце, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O і S; або 12-членне конденсоване біциклічне повністю насичене або частково ненасичене кільце, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O і S.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I або II, R^1 являє собою незалежно - NR^4R^5 ; а R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероарил.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I або II, R^1 являє собою незалежно - NR^4R^5 ; а R^4 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл; а R^5 являє собою арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$ або $-C(O)NR^7R^8$.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I або II, R^1 являє собою незалежно - NR^4R^5 ; R^4 являє собою H або карбоцикліалкіл; а R^5 являє собою алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліалкіл або заміщений карбоцикліалкіл.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I або II, D являє собою арилін або гетероарилін.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I або II, L^2 являє собою -O-.

Відповідно до одного варіанту реалізації Формули I, $-L^2-R^2$ являє собою -OH.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I або II, L^2 являє собою -O-; а R^2 являє собою $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)OR^7$, $-S(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$ або $-S(O)_2NR^7R^8$.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I або II, R^2 являє собою $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I або II, L^2 являє собою -O-; а R^2 являє собою алкіл, заміщений алкіл, цикліалкіл, заміщений цикліалкіл, арил, заміщений арил, арилалкіл, заміщений арилалкіл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I або II, R^2 являє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, циклопропіл, метилциклопропіл, циклопропілметил, бензил або метоксибензил.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I або II, L^3 являє собою -O-.

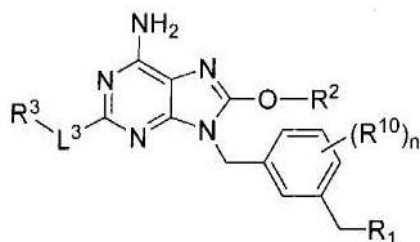
Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I або II, R^3 являє собою алкіл, заміщений алкіл, гетероалкіл або заміщений гетероалкіл.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I або II, $-L^3-R^3$ являє собою -O-алкіл або -O-алкілен-O-алкіл.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I або II, $-L^3-R^3$ являє собою $-OCH_2CH_2OCH_3$ або $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули I, R^4 і R^5 одночасно не є H або алкілом.

Відповідно до іншого варіанту реалізації даного винаходу, Формула I представлена Формулою Ia:



Ia

або фармацевтично прийнятною сіллю зазначеної сполуки, де:

R^1 являє собою $-NR^4R^5$;

5 R^2 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, арилалкіл, заміщений арилалкіл, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$ або $-S(O)_2NR^7R^8$;

L^3 являє собою $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^9)C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$ або ковалентний зв'язок;

10 R^3 являє собою алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл;

15 R^4 і R^5 кожний незалежно являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)OR^3$ або $-C(O)NR^7R^8$; або

R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл;

20 R^6 являє собою алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл;

25 R^7 і R^8 кожний незалежно являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл; або

R^7 і R^8 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл;

30 R^9 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл, захисну групу або фрагмент проліків;

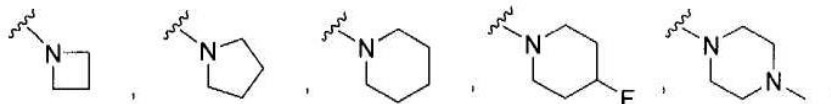
R^{10} являє собою галоген, ціано, азидо, нітро, алкіл, заміщений алкіл, гідроксил, аміно, гетероалкіл або заміщений гетероалкіл; і

n являє собою ціле число від 0 до 4.

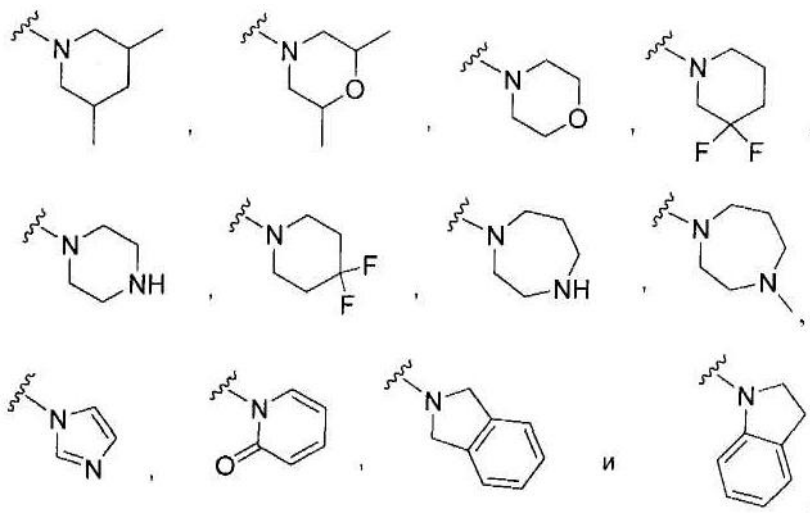
35 Відповідно до одного варіанту реалізації Формули Ia, R^1 являє собою NR^4R^5 ; а R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули Ia, R^1 являє собою NR^4R^5 ; а R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл; де гетероцикл являє собою 4-8-членне моноциклічне повністю насичене, частково ненасичене або гетероарильне кільце, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O і S, або 40 12-членне конденсоване біциклічне повністю насичене або частково ненасичене кільце, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O і S.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули Ia, гетероцикл вибирають із групи, що включає:



45



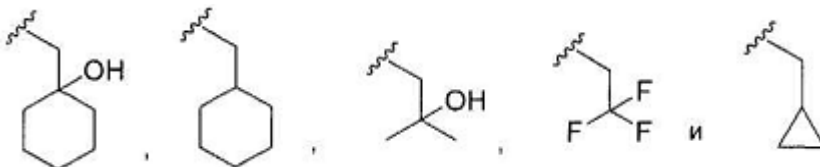
Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули Ia, R^1 являє собою NR^4R^5 ; R^4 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл; а R^5 являє собою карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$ або $-C(O)NR^7R^8$.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули Ia, R^4 являє собою H, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, циклопропіл або циклопропілметиленіл, R^5 являє собою феніл, піридиніл, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$ або $-C(O)OCH_2CH_3$.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули Ia, R^1 являє собою NR^4R^5 ; R^4 являє собою H; а R^5 являє собою алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули Ia, R^1 являє собою незалежно $-NR^4R^5$; R^4 являє собою H; а R^5 являє собою алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліалкіл або заміщений карбоцикліалкіл.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули Ia, R^1 являє собою незалежно $-NR^4R^5$; R^4 являє собою H; а R^5 вибирають із групи, що включає:



Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули Ia, R^2 являє собою H.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули Ia, R^2 являє собою $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)OR^7$, $-S(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$ або $-S(O)_2NR^7R^8$.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули Ia, R^2 являє собою $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$.

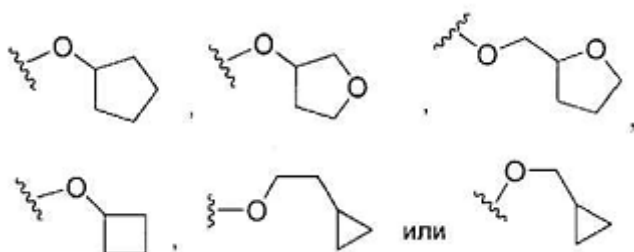
Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули Ia, R^2 являє собою алкіл, заміщений алкіл, цикліалкіл, заміщений цикліалкіл, арил, заміщений арил, арилалкіл, заміщений арилалкіл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули Ia, R^2 являє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, циклопропіл, метилциклопропіл, циклопропілметилен, бензил або метоксибензил.

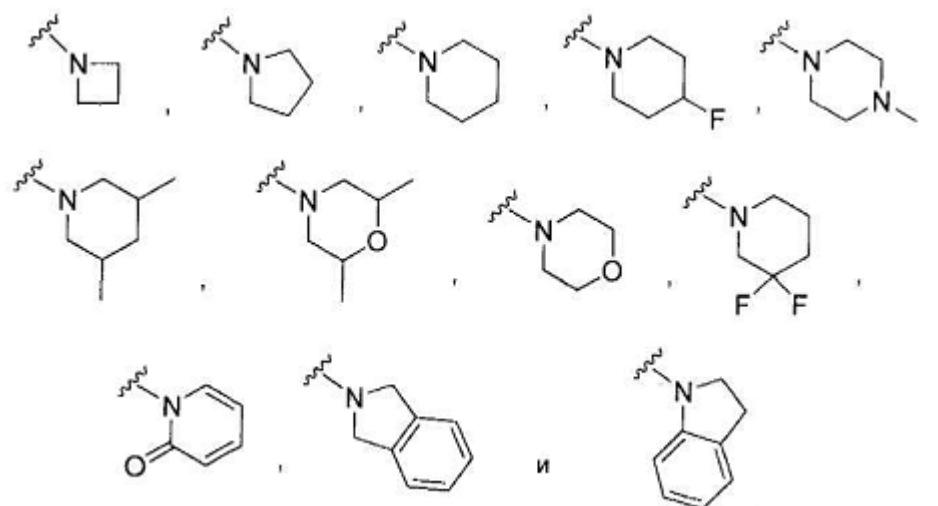
Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули Ia, L^3 являє собою $-O-$.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули Ia, $-L^3-R^3$ являє собою $-O$ -алкіл, $-O$ - (заміщений алкіл), $-O$ -карбоцикліл, $-O$ -гетероцикліл, $-O$ -карбоцикліалкіл, $-O$ -гетероцикліалкіл або $-O$ -алкілен- O -алкіл. Відповідно до цього варіанту реалізації краще, щоб R^2 являв собою H. Також краще, щоб R^1 являв собою NR^4R^5 , а R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворювали гетероцикл, вибраний із групи, що включає:

5



10



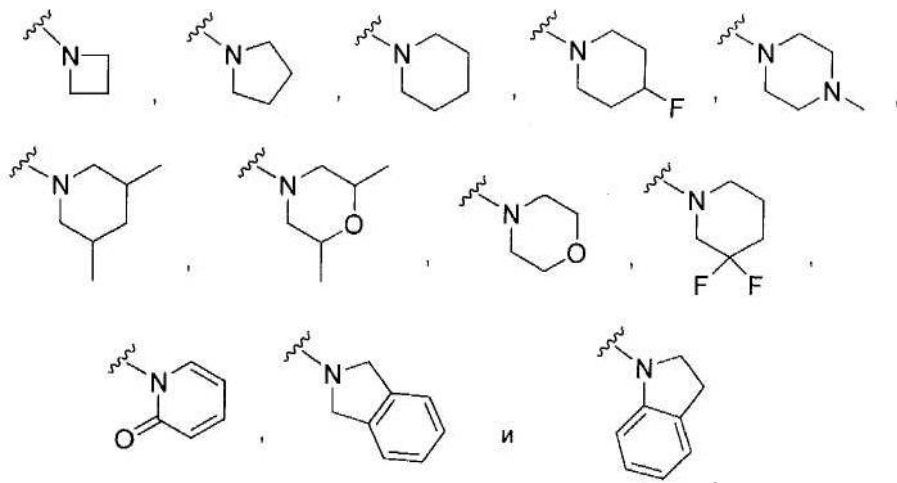
15

разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл.

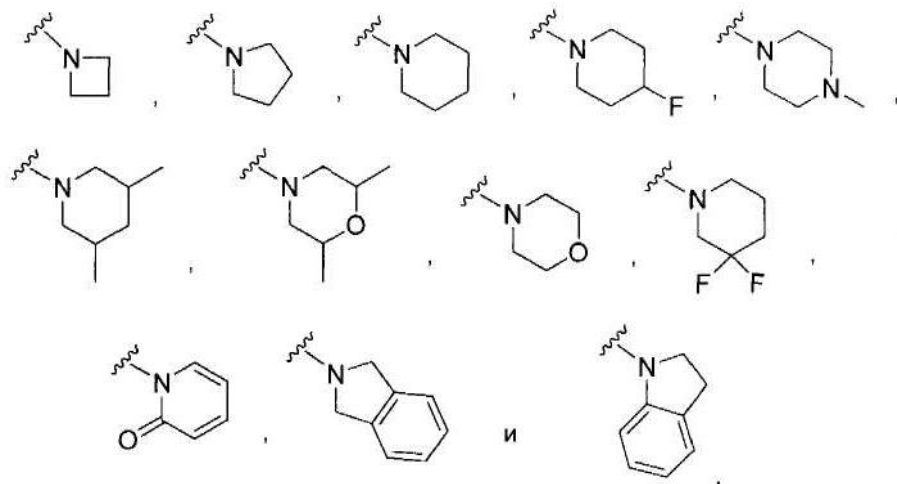
Згідно з іншим варіантом реалізації Формули Ia, R^4 і R^5 не є одночасно H або алкілом.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули Ia, $-L^3-R^3$ являє собою $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-O$ ізо-бутил, $-O$ ц-бутил, $-O$ ц-пентил, $-OCH_2$ ц-пропіл, $-OCH_2$ ц-бутил, $-OCH_2CH_2$ ц-пропіл, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CF_3$ або (тетрагідрофуран-2-іл)метокси.

Згідно з іншим варіантом реалізації Формули Ia, $-L^3-R^3$ являє собою $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-O$ ізо-бутил, $-OCH_2CH_2$ ц-пропіл або $-OCH_2$ ц-пропіл. Згідно ще одного варіанту реалізації, $-L^3-R^3$ є таким, як визначено безпосередньо вище, R^2 являє собою H, R^1 являє собою NR^4R^5 , а R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють гетероцикл, вибраний із групи, що включає:

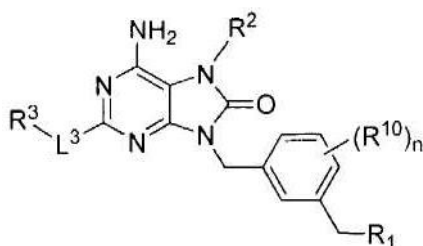


Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули Ia, $-L^3-R^3$ являє собою $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ або $-OCH_2$ ц-пропіл. Згідно ще одного варіанту реалізації, $-L^3-R^3$ є таким, як визначено безпосередньо перед цим, R^2 являє собою H, R^1 представляє собою NR^4R^5 , а R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють гетероцикл, вибраний із групи, що включає:



Відповідно до додаткового варіанту реалізації, $-L^3-R^3$ являє собою $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$.

Відповідно до одного варіанту реалізації даного винаходу, Формула II представлена Формулою IIa:



IIa

або фармацевтично прийнятною сіллю зазначеної сполуки, де:

R^1 являє собою $-NR^4R^5$;

R^2 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, арилалкіл, заміщений арилалкіл, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$ або $-S(O)_2NR^7R^8$;

L^3 являє собою $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^9)C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$ або ковалентний зв'язок;

R^3 являє собою алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкіліл, заміщений алкіліл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл;

R^4 і R^5 кожний незалежно є H, алкілом, заміщеним алкілом, карбоциклілом, заміщеним карбоциклілом, карбоцикліалкілом, заміщеним карбоцикліалкілом, гетероциклілом, заміщеним гетероциклілом, гетероцикліалкілом, заміщеним гетероцикліалкілом, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)OR^3$ або $-C(O)NR^7R^8$; або

R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл;

R^6 являє собою алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкіліл, заміщений алкіліл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл;

R^7 і R^8 кожний незалежно являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл; або

R^7 і R^8 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл;

R^9 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл, захисну групу або фрагмент проліків;

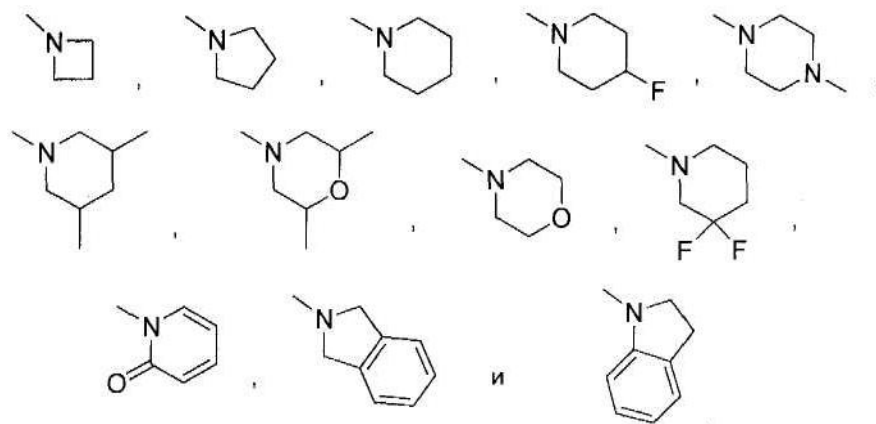
R^{10} являє собою галоген, ціано, ази́до, ні́тро, алкіл, заміщений алкіл, гідроксил, аміно, гетероалкіл або заміщений гетероалкіл; і

n дорівнює 0, 1, 2 або 3.

Відповідно до одного варіанту реалізації Формули IIa, R^1 являє собою NR^4R^5 ; а R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули IIa, R^1 являє собою NR^4R^5 ; а R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл, де гетероцикл являє собою 6-членне моноциклічне повністю насичене або частково ненасичене кільце, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O і S, або 12-членне конденсоване біциклічне повністю насичене або частково ненасичене кільце, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O і S.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули IIa, гетероцикл вибирають із групи, що включає:



Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули IIa, R^1 являє собою NR^4R^5 ; R^4 являє собою Н, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл; а R^5 являє собою карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$ або $-C(O)NR^7R^8$.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули IIa, R^2 являє собою $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)OR^7$, $-S(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$ або $-S(O)_2NR^7R^8$.

Згідно з іншим варіантом реалізації Формули IIa, R^4 являє собою Н, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, циклопропіл або циклопропілметиленіл, R^5 являє собою феніл, піридиніл, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$ або $-C(O)OCH_2CH_3$.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули IIa, R^2 являє собою алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, арил, заміщений арил, арилалкіл, заміщений арилалкіл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули IIa, R^2 являє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, аліл, циклопропіл, метилциклопропіл, циклопропілметилен, бензил або метоксибензил.

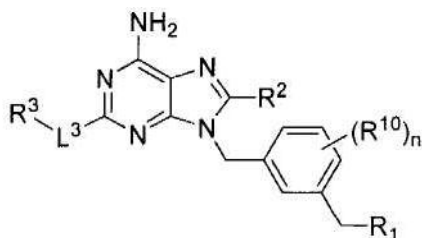
Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули IIa, L^3 являє собою $-O-$.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули IIa, $-L^3-R^3$ являє собою $-O$ -алкіл або $-O$ -алкілен- O -алкіл.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули IIa, $-L^3-R^3$ являє собою $-OCH_2CH_2OCH_3$ або $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$.

Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули IIa, R^1 являє собою $-NR^4R^5$; R^2 являє собою алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, цикліалкіл, заміщений цикліалкіл, цикліалкілалкіл, заміщений цикліалкілалкіл, арил, заміщений арил, арилалкіл, заміщений арилалкіл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл; L^3 являє собою $-O-$; R^3 являє собою алкіл, заміщений алкіл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл; а R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл.

Відповідно до одного варіанту реалізації Формули I, L^2 являє собою ковалентний зв'язок, а R^2 являє собою водень або галоген. Таким чином, Формула I представлена Формулою Ib:



Ib

де:

R^1 являє собою $-NR^4R^5$;

R^2 являє собою Н або галоген;

L^3 являє собою $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^9)C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$ або ковалентний зв'язок;

R^3 являє собою алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл;

5 R^4 і R^5 кожний незалежно являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)OR^3$ або $-C(O)NR^7R^8$; або

10 R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл;

R^6 являє собою алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл;

15 R^7 і R^8 кожний незалежно являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл; або

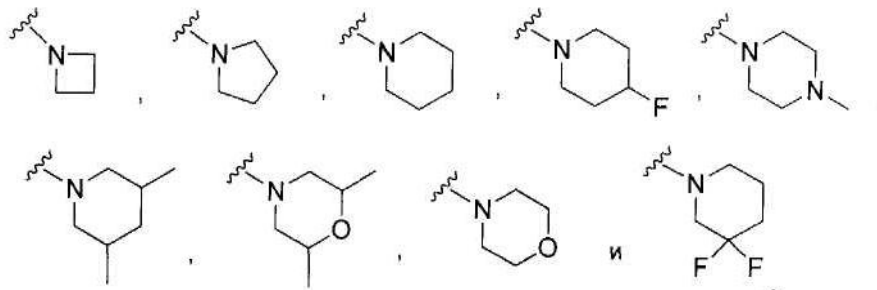
R^7 і R^8 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл;

20 R^9 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероцикліалкіл або заміщений гетероцикліалкіл, захисну групу або фрагмент проліків;

R^{10} являє собою галоген, ціано, ази́до, нітро, алкіл, заміщений алкіл, гідроксил, аміно, гетероалкіл або заміщений гетероалкіл; і

25 n являє собою ціле число від 0 до 4.

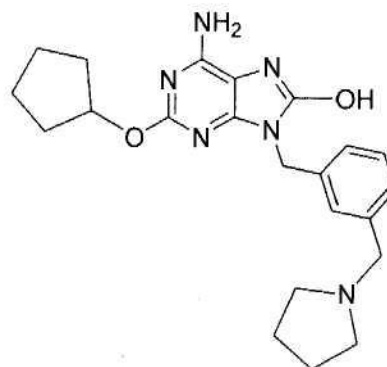
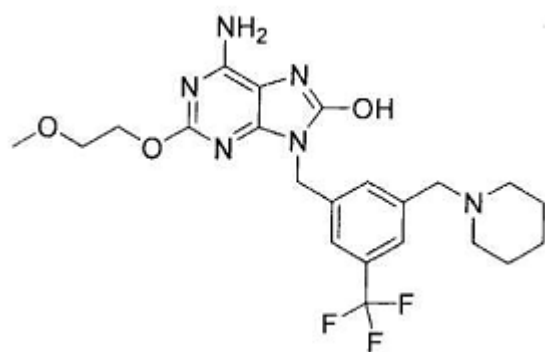
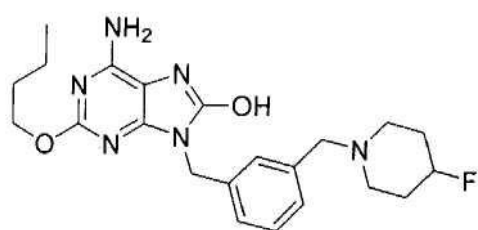
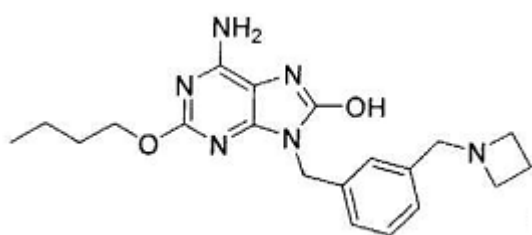
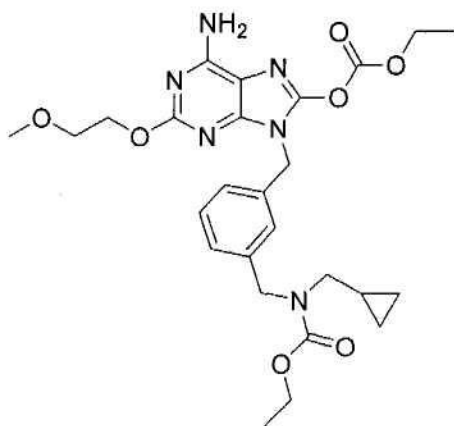
Відповідно до одного варіанту реалізації Формули Ib, R^1 являє собою NR^4R^5 ; а R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл, де гетероцикл являє собою 4-6-членне моноциклічне повністю насичене або частково ненасичене кільце, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O і S. Відповідно до даного варіанту реалізації гетероцикл можна вибрати із групи, що включає:

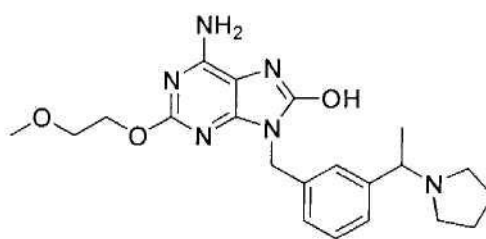
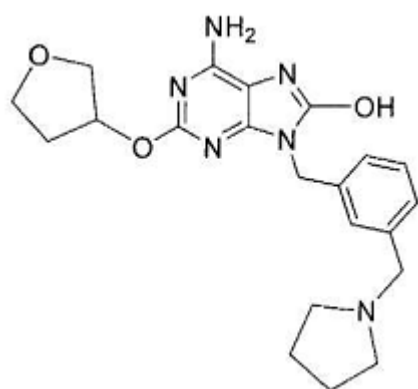
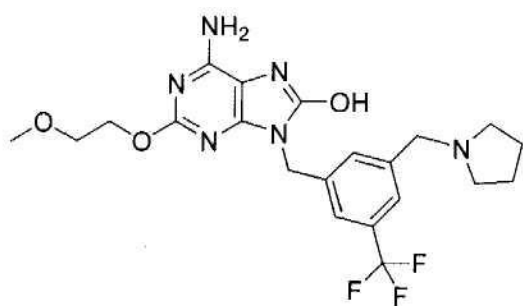
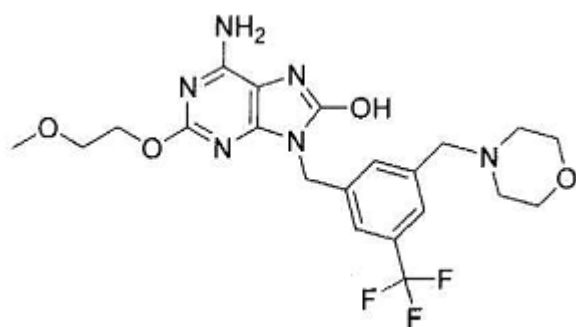


35 Відповідно до одного варіанту реалізації Формули Ib, $-L^3-R^3$ являє собою $-O$ -алкіл або $-O$ -алкілен- O -алкіл. Краще, щоб $-L^3-R^3$ являв собою $-OCH_2CH_2OCH_3$ або $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$.

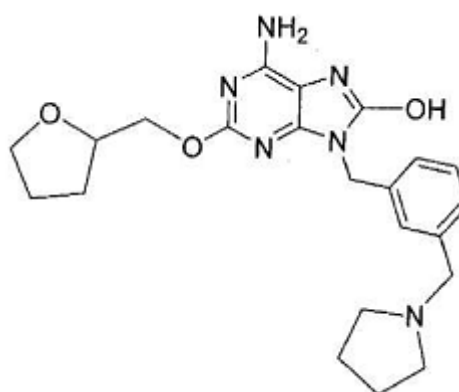
Відповідно до одного варіанту реалізації Формули Ib, R^1 являє собою NR^4R^5 ; $-L^3-R^3$ являє собою $-O$ -алкіл або $-O$ -алкілен- O -алкіл; а R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл; де гетероцикл являє собою 4-6-членне моноциклічне повністю насичене або частково ненасичене кільце, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O і S.

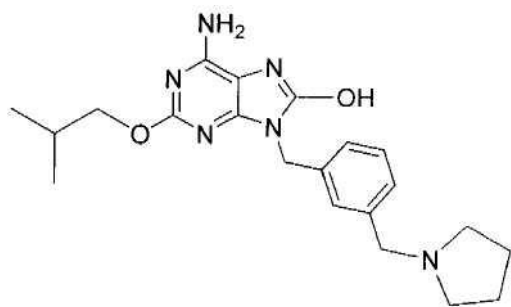
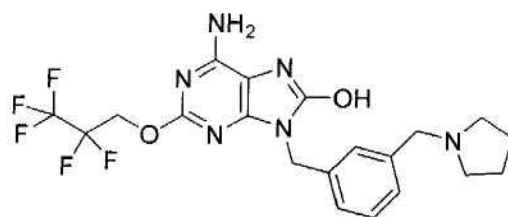
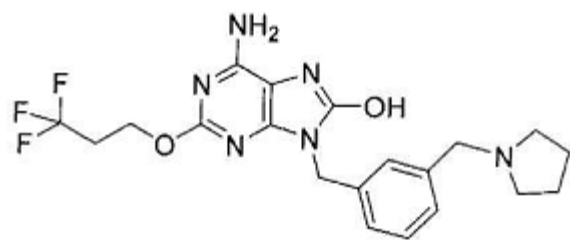
40 Відповідно до іншого варіанту реалізації Формули (I) або (II), сполуку вибирають із групи, що включає:



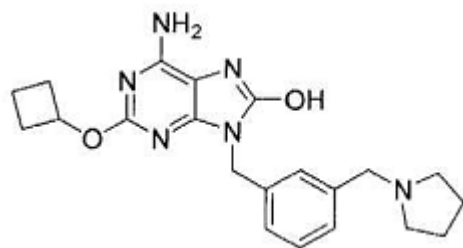
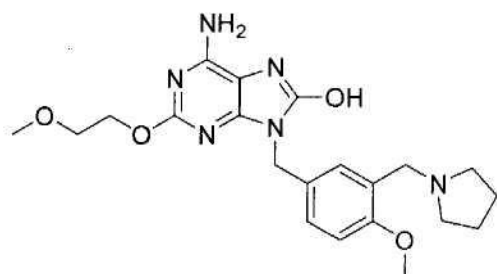


5

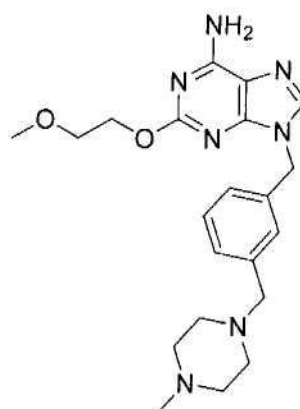
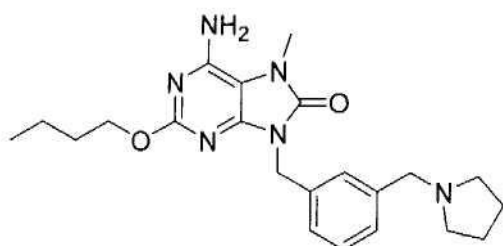
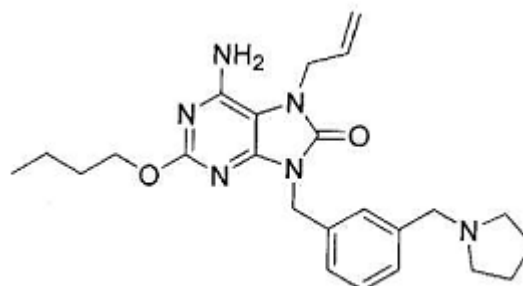
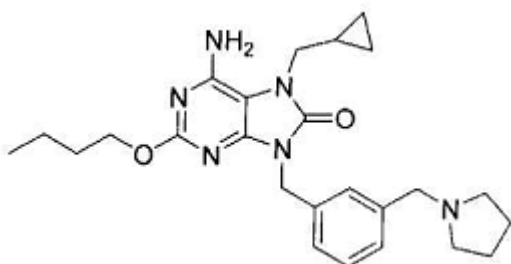
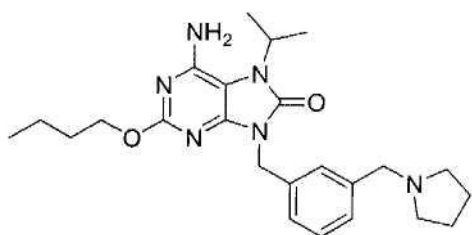




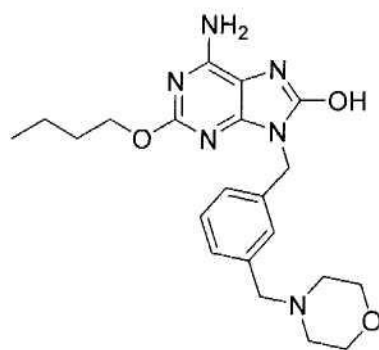
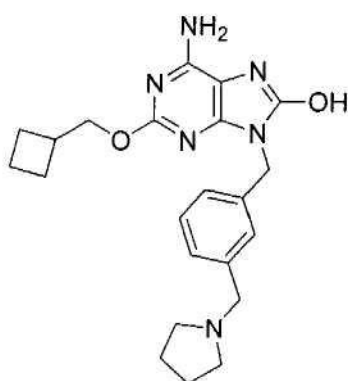
5

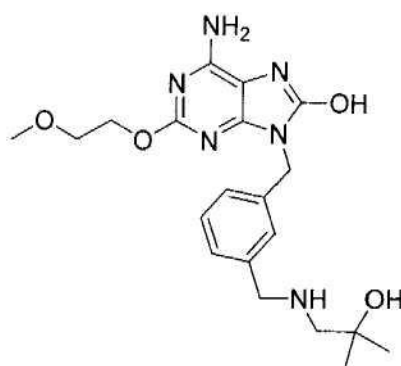
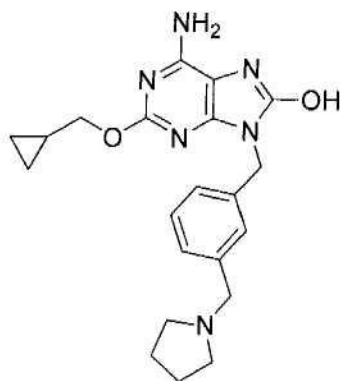
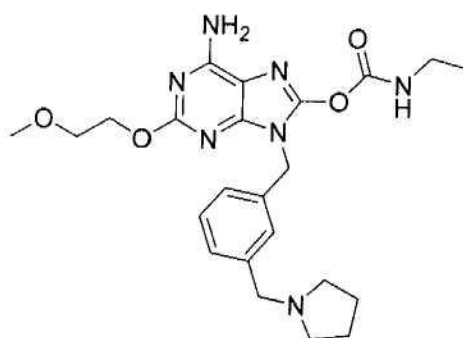
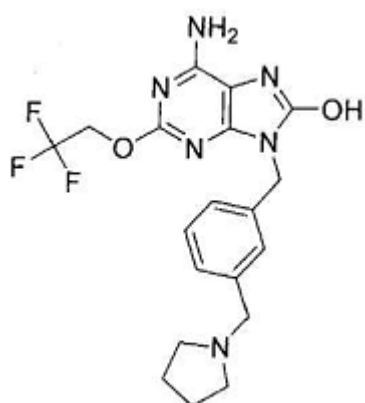
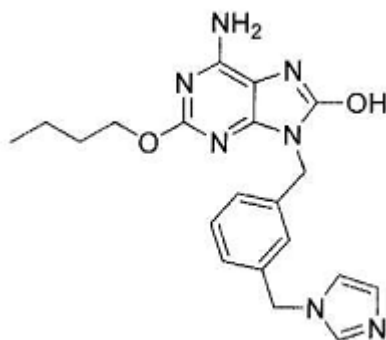
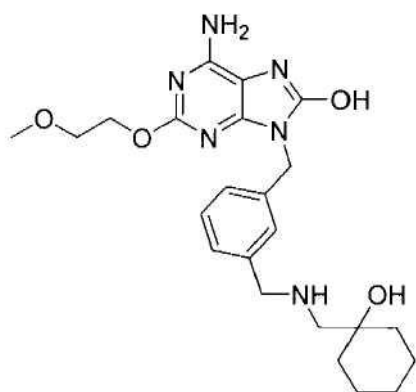


10

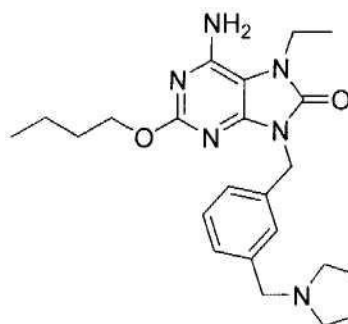
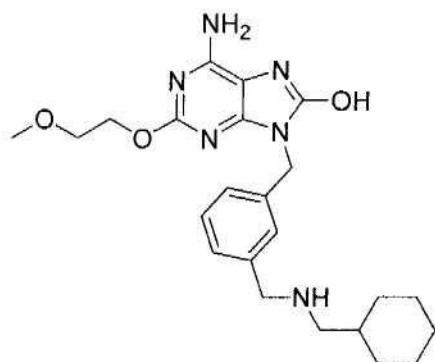


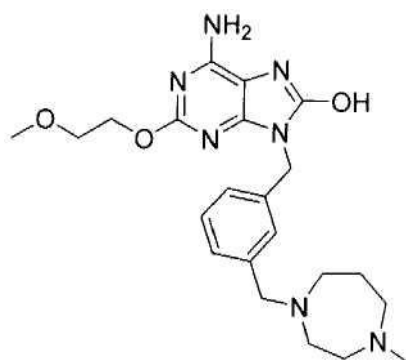
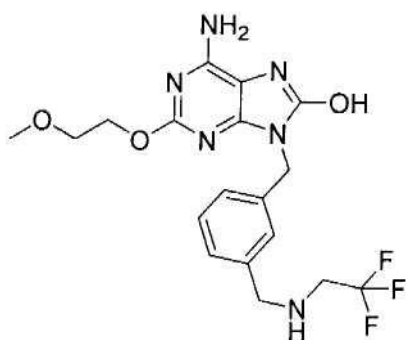
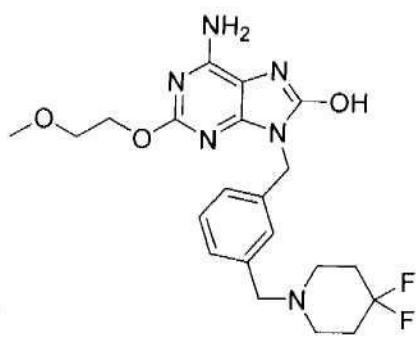
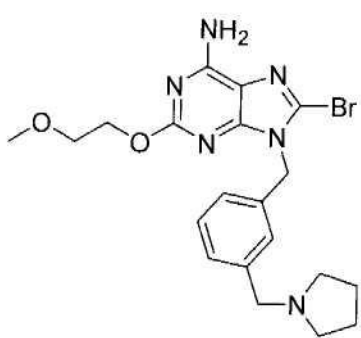
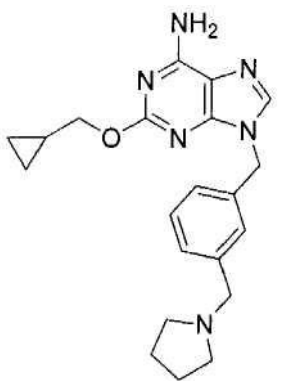
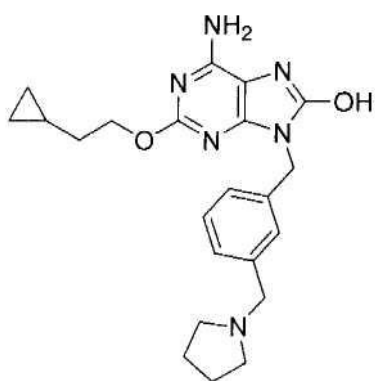
5



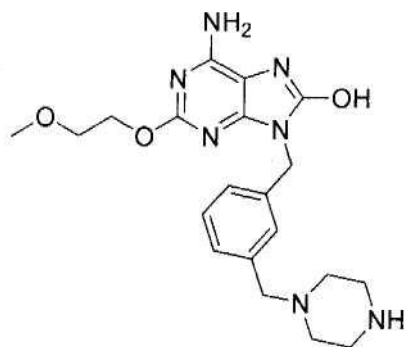
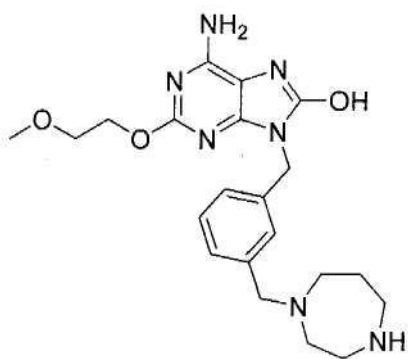


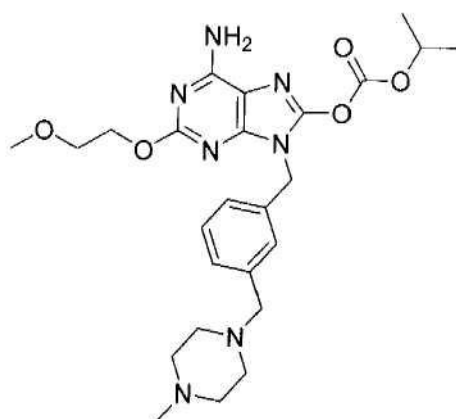
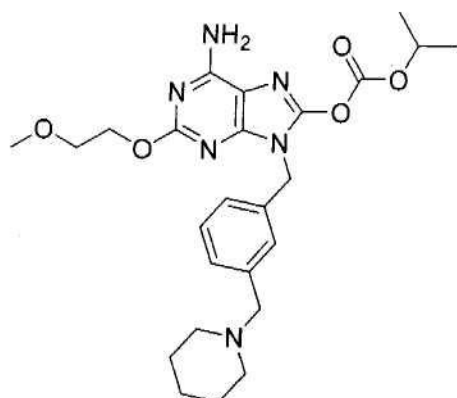
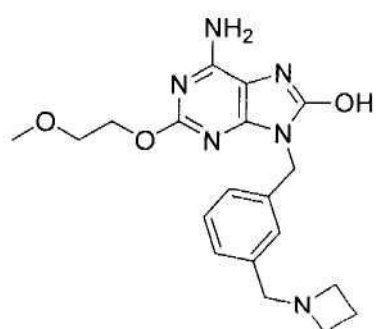
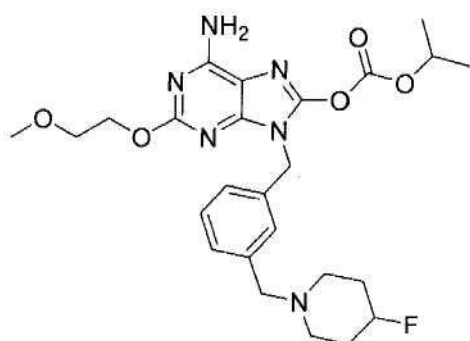
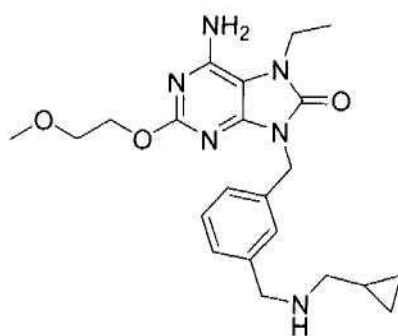
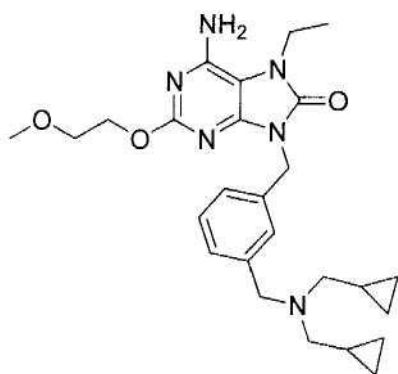
5



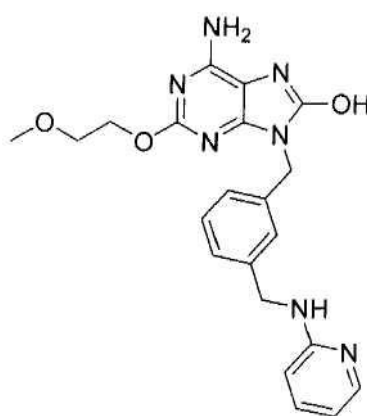
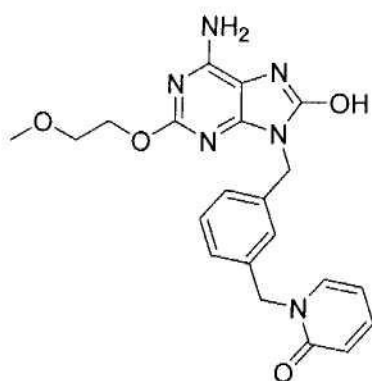


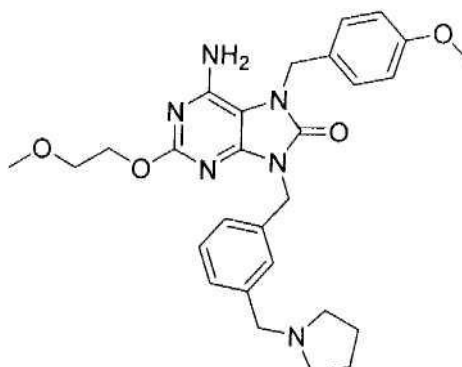
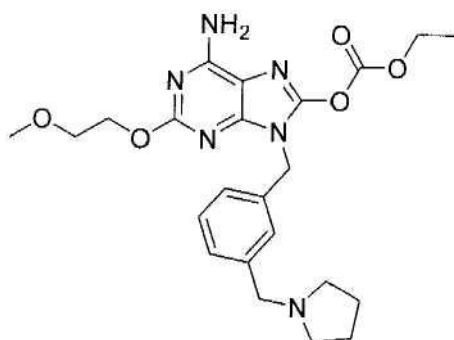
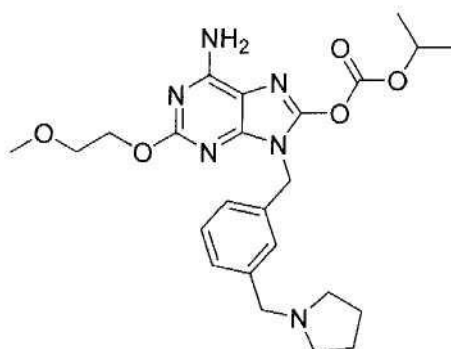
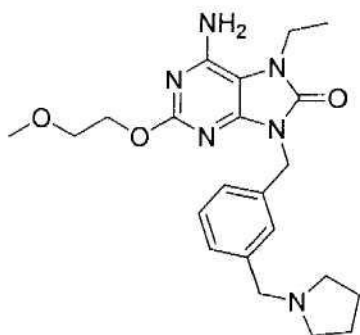
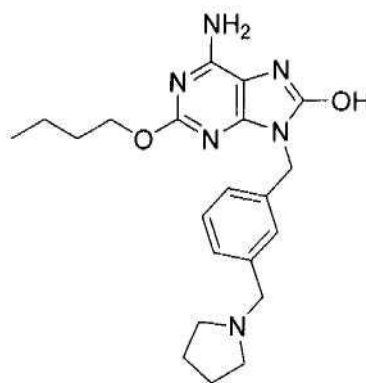
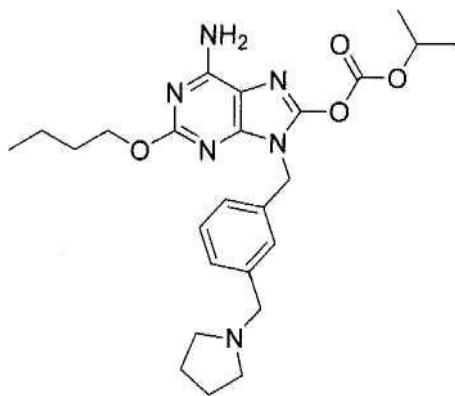
5



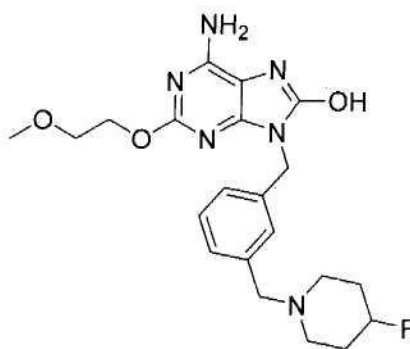
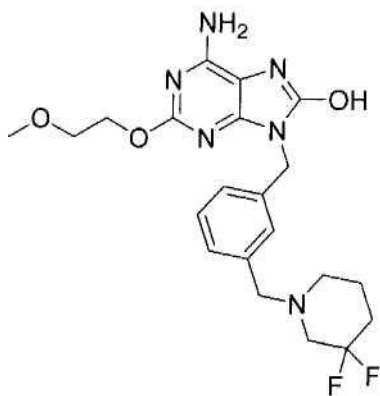


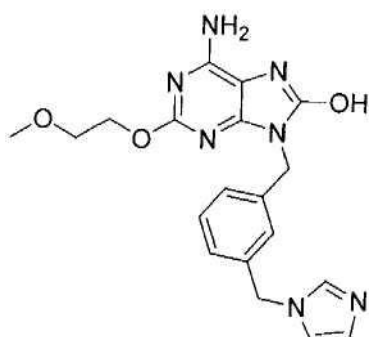
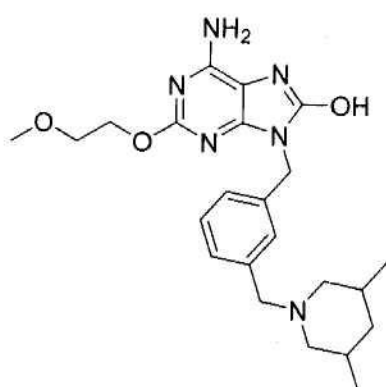
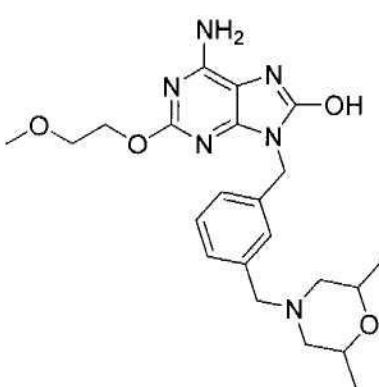
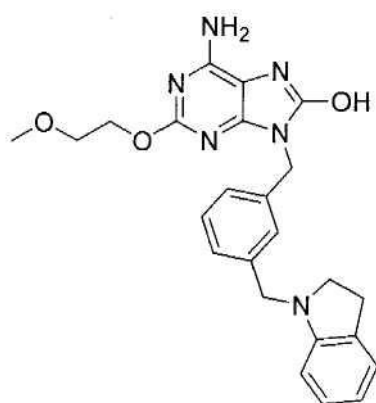
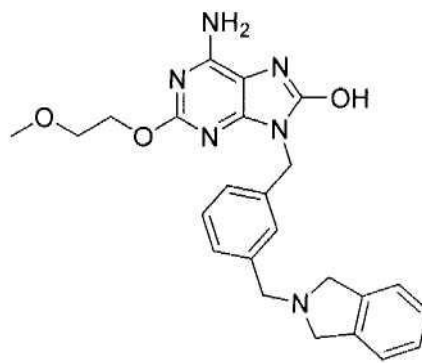
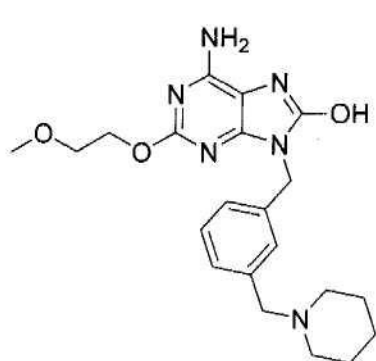
5



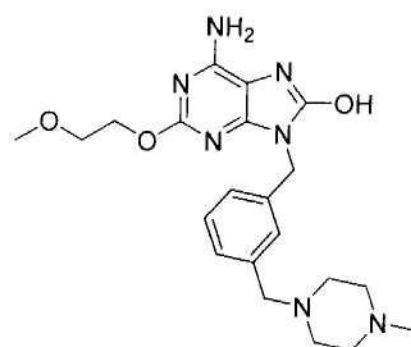
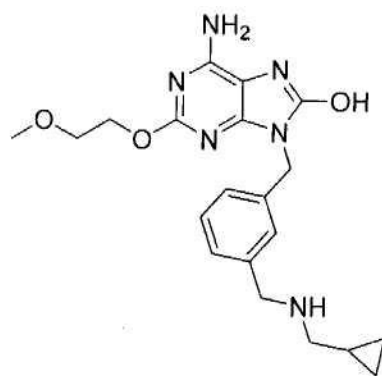


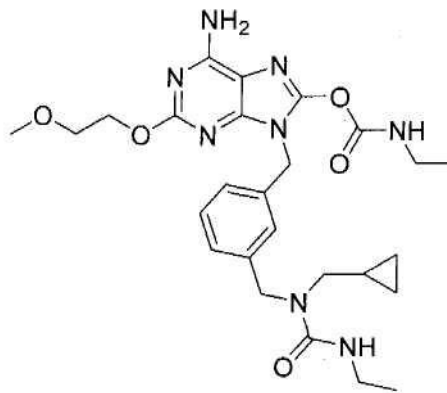
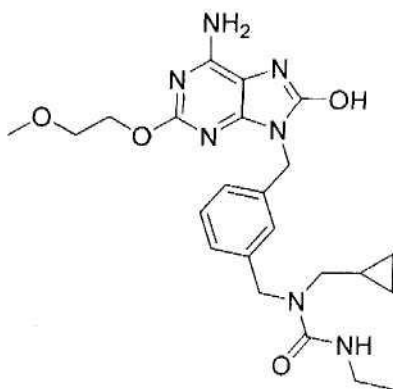
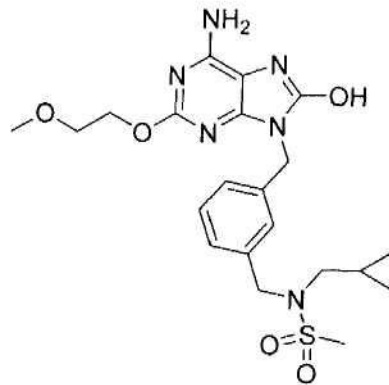
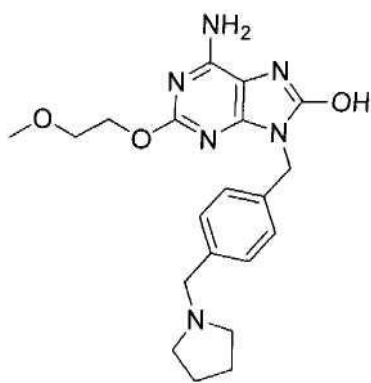
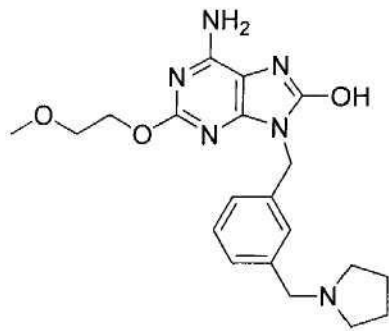
5





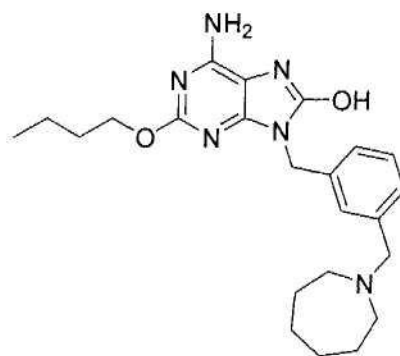
5





5

, i

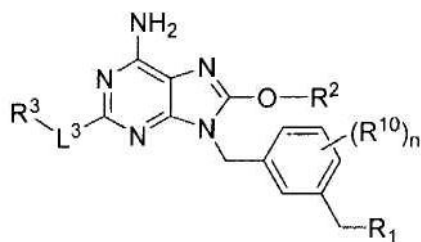


;

або фармацевтично прийнятні солі, сольвати і/або складні ефіри зазначених сполук.

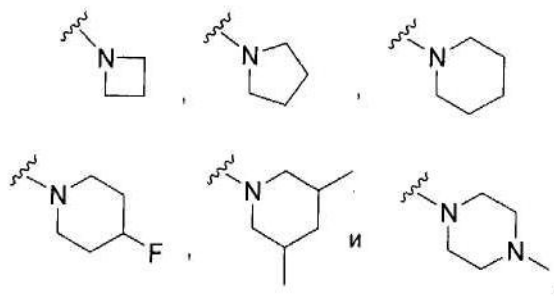
Відповідно до одного варіанту реалізації, у даному винаході запропоновані сполуки, що відповідають Формулі 1a:

10

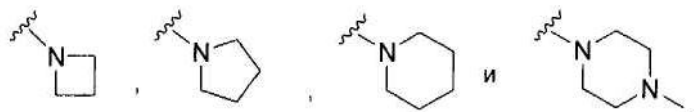


Ia

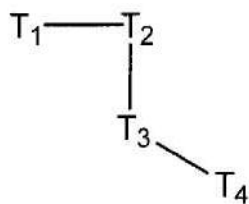
або фармацевтично прийнятні солі, сольвати і/або складні ефіри зазначених сполук, де:
 5 -L³-R³ являє собою -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -Оізо-бутил, -Оц-бутил, -Оц-пентил, -OCH₂ц-пропіл, -OCH₂ц-бутил, -OCH₂CH₂ц-пропіл, -OCH₂CH₂CH₂CH₂OH, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CH₂CF₃ або (тетрагідрофуран-2-іл) метокси;
 R² являє собою H;
 n дорівнює 0;
 10 R¹ являє собою -NR⁴R⁵; а R⁴ і R⁵ разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють гетероцикл, що вибирають із групи, що включає:



15 Відповідно до одного варіанту реалізації Формули Ia, -L³-R³ являє собою -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₂OH, -Оізо-бутил, OCH₂CH₂ц-пропіл або -OCH₂ц-пропіл.
 Відповідно до одного варіанту реалізації Формули Ia, -L³-R³ являє собою -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₂OH або -OCH₂ц-пропіл.
 20 Відповідно до одного варіанту реалізації Формули Ia, -L³-R³ являє собою -OCH₂CH₂CH₂CH₃.
 Відповідно до одного варіанту реалізації Формули Ia, R⁴ and R⁵ разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють гетероцикл, який вибирають із групи, що включає:

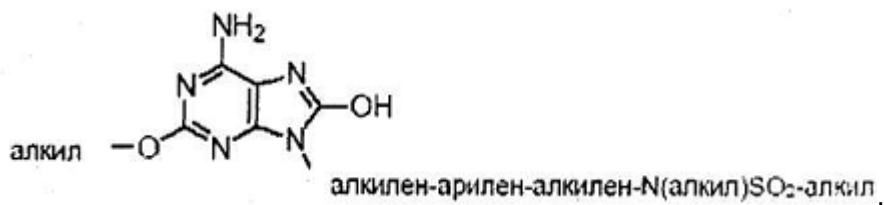


25 Згідно ще одного варіанту реалізації, сполуки, що відповідають Формулі I і II, зазначені нижче в табличній формі (Таблиця 5) як сполуки, що відповідають загальній Формулі III:



Формула III.

- 5 Сполуки, що відповідають загальній Формулі III, зображують у вигляді чотирьох фрагментів T1, T2, T3 і T4, з'єднаних таким чином, як показано вище. У таблицях A-D показані, відповідно, структури фрагментів T1, T2, T3 і T4, із зазначенням місць приєднання сусідніх фрагментів. Кожний фрагмент T1, T2, T3 і T4 у Таблицях A-D представлений за допомогою "коду", що складається з літер і цифр. Кожну структуру сполуки, що відповідає Формулі III, можна позначити в табличній формі, сполучаючи "код", що відображає кожний структурний фрагмент, з використанням наступного синтаксису: T1.T2.T3.T4. Так, наприклад, T1A.T2A.T3A.T4A являє собою наступну структуру:



де терміни "алкілен", "арилін", "алкіл", "циклоалкілалкіл", "гетероарилін", "карбоксициклілін", "карбоцикліл", "гетероцикліл" та ін. відповідають визначенням, наведеним у даному описі.

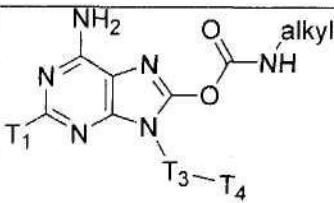
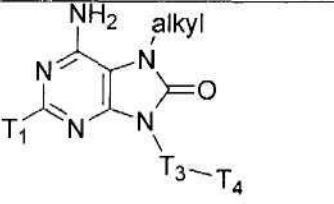
Таблиця 1: Структури T1

Позначення	Структура T1
T1A	-O-алкіл
T1B	-O-алкілен-O-алкіл
T1C	-S-алкіл
T1D	-NH-алкіл (алкіл - заміщений або незаміщений)
T1E	алкіл
T1F	(циклоалкіл)алкіл-O-
T1G	циклоалкіл-O-

Таблиця 2: Структури T2

15

Позначення	Структура T2
T2A	
T2B	

Позначення	Структура T2
T2C	
T2D	

Таблиця 3: Структури T3

Позначення	Структура T3
T3A	-алкілен-арилен-алкілен-T4 (заміщений або незаміщений)
T3B	-алкілен-карбоциклілен-алкілен-T4 (заміщений або незаміщений)
T3C	-алкілен-гетероарилен-алкілен-T4 (заміщений або незаміщений)
T3D	-алкілен-гетероциклілен-алкілен-T4 (заміщений або незаміщений)

Таблиця 4; Структури T4

Позначення	Структура T4
T4A	-N(алкіл)S(O) ₂ -алкіл
T4B	-N(циклоалкілалкіл)C(O)O-алкіл
T4C	-N(циклоалкілалкіл)C(O)N(алкіл) ₂
T4D	-N(циклоалкілалкіл) ₂
T4E	-NH(циклоалкілалкіл)

Позначення	Структура T4
T4F	-NH(карбоцикліл)
T4G	-NH(гетероцикліл)
T4H	гетероцикл, що містить азот, приєднаний по азоту

Таблиця 5

Перелік структур сполук, що відповідають Формулі III

T1A.T2A.T3A.T4A, T1A.T2A.T3A.T4B, T1A.T2A.T3A.T4C, T1A.T2A.T3A.T4D,
 T1A.T2A.T3A.T4E, T1A.T2A.T3A.T4F, T1A.T2A.T3A.T4G, T1A.T2A.T3A.T4H,
 T1A.T2A.T3B.T4A, T1A.T2A.T3B.T4B, T1A.T2A.T3B.T4C, T1A.T2A.T3B.T4D,
 T1A.T2A.T3B.T4E, T1A.T2A.T3B.T4F, T1A.T2A.T3B.T4G, T1A.T2A.T3B.T4H,
 T1A.T2A.T3C.T4A, T1A.T2A.T3C.T4B, T1A.T2A.T3C.T4C, T1A.T2A.T3C.T4D,
 T1A.T2A.T3C.T4E, T1A.T2A.T3C.T4F, T1A.T2A.T3C.T4G, T1A.T2A.T3C.T4H,

T1A.T2A.T3D.T4A, T1A.T2A.T3D.T4B, T1A.T2A.T3D.T4C, T1A.T2A.T3D.T4D,
 T1A.T2A.T3D.T4E, T1A.T2A.T3D.T4F, T1A.T2A.T3D.T4G, T1A.T2A.T3D.T4H,
 T1A.T2B.T3A.T4A, T1A.T2B.T3A.T4B, T1A.T2B.T3A.T4C, T1A.T2B.T3A.T4D,
 T1A.T2B.T3A.T4E, T1A.T2B.T3A.T4F, T1A.T2B.T3A.T4G, T1A.T2B.T3A.T4H,
 T1A.T2B.T3B.T4A, T1A.T2B.T3B.T4B, T1A.T2B.T3B.T4C, T1A.T2B.T3B.T4D,
 T1A.T2B.T3B.T4E, T1A.T2B.T3B.T4F, T1A.T2B.T3B.T4G, T1A.T2B.T3B.T4H,
 T1A.T2B.T3C.T4A, T1A.T2B.T3C.T4B, T1A.T2B.T3C.T4C, T1A.T2B.T3C.T4D,
 T1A.T2B.T3C.T4E, T1A.T2B.T3C.T4F, T1A.T2B.T3C.T4G, T1A.T2B.T3C.T4H,
 T1A.T2B.T3D.T4A, T1A.T2B.T3D.T4B, T1A.T2B.T3D.T4C, T1A.T2B.T3D.T4D,
 T1A.T2B.T3D.T4E, T1A.T2B.T3D.T4F, T1A.T2B.T3D.T4G, T1A.T2B.T3D.T4H,
 T1A.T2C.T3A.T4A, T1A.T2C.T3A.T4B, T1A.T2C.T3A.T4C, T1A.T2C.T3A.T4D,
 T1A.T2C.T3A.T4E, T1A.T2C.T3A.T4F, T1A.T2C.T3A.T4G, T1A.T2C.T3A.T4H,
 T1A.T2C.T3B.T4A, T1A.T2C.T3B.T4B, T1A.T2C.T3B.T4C, T1A.T2C.T3B.T4D,
 T1A.T2C.T3B.T4E, T1A.T2C.T3B.T4F, T1A.T2C.T3B.T4G, T1A.T2C.T3B.T4H,
 T1A.T2C.T3C.T4A, T1A.T2C.T3C.T4B, T1A.T2C.T3C.T4C, T1A.T2C.T3C.T4D,
 T1A.T2C.T3C.T4E, T1A.T2C.T3C.T4F, T1A.T2C.T3C.T4G, T1A.T2C.T3C.T4H,
 T1A.T2C.T3D.T4A, T1A.T2C.T3D.T4B, T1A.T2C.T3D.T4C, T1A.T2C.T3D.T4D,
 T1A.T2C.T3D.T4E, T1A.T2C.T3D.T4F, T1A.T2C.T3D.T4G, T1A.T2C.T3D.T4H,
 T1A.T2D.T3A.T4A, T1A.T2D.T3A.T4B, T1A.T2D.T3A.T4C, T1A.T2D.T3A.T4D,
 T1A.T2D.T3A.T4E, T1A.T2D.T3A.T4F, T1A.T2D.T3A.T4G, T1A.T2D.T3A.T4H,
 T1A.T2D.T3B.T4A, T1A.T2D.T3B.T4B, T1A.T2D.T3B.T4C, T1A.T2D.T3B.T4D,
 T1A.T2D.T3B.T4E, T1A.T2D.T3B.T4F, T1A.T2D.T3B.T4G, T1A.T2D.T3B.T4H,
 T1A.T2D.T3C.T4A, T1A.T2D.T3C.T4B, T1A.T2D.T3C.T4C, T1A.T2D.T3C.T4D,
 T1A.T2D.T3C.T4E, T1A.T2D.T3C.T4F, T1A.T2D.T3C.T4G, T1A.T2D.T3C.T4H,
 T1A.T2D.T3D.T4A, T1A.T2D.T3D.T4B, T1A.T2D.T3D.T4C, T1A.T2D.T3D.T4D,
 T1A.T2D.T3D.T4E, T1A.T2D.T3D.T4F, T1A.T2D.T3D.T4G, T1A.T2D.T3D.T4H,
 T1B.T2A.T3A.T4A, T1B.T2A.T3A.T4B, T1B.T2A.T3A.T4C, T1B.T2A.T3A.T4D,
 T1B.T2A.T3A.T4E, T1B.T2A.T3A.T4F, T1B.T2A.T3A.T4G, T1B.T2A.T3A.T4H,
 T1B.T2A.T3B.T4A, T1B.T2A.T3B.T4B, T1B.T2A.T3B.T4C, T1B.T2A.T3B.T4D,
 T1B.T2A.T3B.T4E, T1B.T2A.T3B.T4F, T1B.T2A.T3B.T4G, T1B.T2A.T3B.T4H,
 T1B.T2A.T3C.T4A, T1B.T2A.T3C.T4B, T1B.T2A.T3C.T4C, T1B.T2A.T3C.T4D,
 T1B.T2A.T3C.T4E, T1B.T2A.T3C.T4F, T1B.T2A.T3C.T4G, T1B.T2A.T3C.T4H,

T1B.T2A.T3D.T4A, T1B.T2A.T3D.T4B, T1B.T2A.T3D.T4C, T1B.T2A.T3D.T4D,
 T1B.T2A.T3D.T4E, T1B.T2A.T3D.T4F, T1B.T2A.T3D.T4G, T1B.T2A.T3D.T4H,
 T1B.T2B.T3A.T4A, T1B.T2B.T3A.T4B, T1B.T2B.T3A.T4C, T1B.T2B.T3A.T4D,
 T1B.T2B.T3A.T4E, T1B.T2B.T3A.T4F, T1B.T2B.T3A.T4G, T1B.T2B.T3A.T4H,
 T1B.T2B.T3B.T4A, T1B.T2B.T3B.T4B, T1B.T2B.T3B.T4C, T1B.T2B.T3B.T4D,
 T1B.T2B.T3B.T4E, T1B.T2B.T3B.T4F, T1B.T2B.T3B.T4G, T1B.T2B.T3B.T4H,
 T1B.T2B.T3C.T4A, T1B.T2B.T3C.T4B, T1B.T2B.T3C.T4C, T1B.T2B.T3C.T4D,
 T1B.T2B.T3C.T4E, T1B.T2B.T3C.T4F, T1B.T2B.T3C.T4G, T1B.T2B.T3C.T4H,
 T1B.T2B.T3D.T4A, T1B.T2B.T3D.T4B, T1B.T2B.T3D.T4C, T1B.T2B.T3D.T4D,
 T1B.T2B.T3D.T4E, T1B.T2B.T3D.T4F, T1B.T2B.T3D.T4G, T1B.T2B.T3D.T4H,
 T1B.T2C.T3A.T4A, T1B.T2C.T3A.T4B, T1B.T2C.T3A.T4C, T1B.T2C.T3A.T4D,
 T1B.T2C.T3A.T4E, T1B.T2C.T3A.T4F, T1B.T2C.T3A.T4G, T1B.T2C.T3A.T4H,
 T1B.T2C.T3B.T4A, T1B.T2C.T3B.T4B, T1B.T2C.T3B.T4C, T1B.T2C.T3B.T4D,
 T1B.T2C.T3B.T4E, T1B.T2C.T3B.T4F, T1B.T2C.T3B.T4G, T1B.T2C.T3B.T4H,
 T1B.T2C.T3C.T4A, T1B.T2C.T3C.T4B, T1B.T2C.T3C.T4C, T1B.T2C.T3C.T4D,
 T1B.T2C.T3C.T4E, T1B.T2C.T3C.T4F, T1B.T2C.T3C.T4G, T1B.T2C.T3C.T4H,
 T1B.T2C.T3D.T4A, T1B.T2C.T3D.T4B, T1B.T2C.T3D.T4C, T1B.T2C.T3D.T4D,
 T1B.T2C.T3D.T4E, T1B.T2C.T3D.T4F, T1B.T2C.T3D.T4G, T1B.T2C.T3D.T4H,
 T1B.T2D.T3A.T4A, T1B.T2D.T3A.T4B, T1B.T2D.T3A.T4C, T1B.T2D.T3A.T4D,
 T1B.T2D.T3A.T4E, T1B.T2D.T3A.T4F, T1B.T2D.T3A.T4G, T1B.T2D.T3A.T4H,
 T1B.T2D.T3B.T4A, T1B.T2D.T3B.T4B, T1B.T2D.T3B.T4C, T1B.T2D.T3B.T4D,
 T1B.T2D.T3B.T4E, T1B.T2D.T3B.T4F, T1B.T2D.T3B.T4G, T1B.T2D.T3B.T4H,
 T1B.T2D.T3C.T4A, T1B.T2D.T3C.T4B, T1B.T2D.T3C.T4C, T1B.T2D.T3C.T4D,
 T1B.T2D.T3C.T4E, T1B.T2D.T3C.T4F, T1B.T2D.T3C.T4G, T1B.T2D.T3C.T4H,
 T1B.T2D.T3D.T4A, T1B.T2D.T3D.T4B, T1B.T2D.T3D.T4C, T1B.T2D.T3D.T4D,
 T1B.T2D.T3D.T4E, T1B.T2D.T3D.T4F, T1B.T2D.T3D.T4G, T1B.T2D.T3D.T4H,
 T1C.T2A.T3A.T4A, T1C.T2A.T3A.T4B, T1C.T2A.T3A.T4C, T1C.T2A.T3A.T4D,
 T1C.T2A.T3A.T4E, T1C.T2A.T3A.T4F, T1C.T2A.T3A.T4G, T1C.T2A.T3A.T4H,
 T1C.T2A.T3B.T4A, T1C.T2A.T3B.T4B, T1C.T2A.T3B.T4C, T1C.T2A.T3B.T4D,
 T1C.T2A.T3B.T4E, T1C.T2A.T3B.T4F, T1C.T2A.T3B.T4G, T1C.T2A.T3B.T4H,
 T1C.T2A.T3C.T4A, T1C.T2A.T3C.T4B, T1C.T2A.T3C.T4C, T1C.T2A.T3C.T4D,
 T1C.T2A.T3C.T4E, T1C.T2A.T3C.T4F, T1C.T2A.T3C.T4G, T1C.T2A.T3C.T4H,
 T1C.T2A.T3D.T4A, T1C.T2A.T3D.T4B, T1C.T2A.T3D.T4C, T1C.T2A.T3D.T4D,
 T1C.T2A.T3D.T4E, T1C.T2A.T3D.T4F, T1C.T2A.T3D.T4G, T1C.T2A.T3D.T4H,

T1C.T2B.T3A.T4A, T1C.T2B.T3A.T4B, T1C.T2B.T3A.T4C, T1C.T2B.T3A.T4D,
 T1C.T2B.T3A.T4E, T1C.T2B.T3A.T4F, T1C.T2B.T3A.T4G, T1C.T2B.T3A.T4H,
 T1C.T2B.T3B.T4A, T1C.T2B.T3B.T4B, T1C.T2B.T3B.T4C, T1C.T2B.T3B.T4D,
 T1C.T2B.T3B.T4E, T1C.T2B.T3B.T4F, T1C.T2B.T3B.T4G, T1C.T2B.T3B.T4H,
 T1C.T2B.T3C.T4A, T1C.T2B.T3C.T4B, T1C.T2B.T3C.T4C, T1C.T2B.T3C.T4D,
 T1C.T2B.T3C.T4E, T1C.T2B.T3C.T4F, T1C.T2B.T3C.T4G, T1C.T2B.T3C.T4H,
 T1C.T2B.T3D.T4A, T1C.T2B.T3D.T4B, T1C.T2B.T3D.T4C, T1C.T2B.T3D.T4D,
 T1C.T2B.T3D.T4E, T1C.T2B.T3D.T4F, T1C.T2B.T3D.T4G, T1C.T2B.T3D.T4H,
 T1C.T2C.T3A.T4A, T1C.T2C.T3A.T4B, T1C.T2C.T3A.T4C, T1C.T2C.T3A.T4D,
 T1C.T2C.T3A.T4E, T1C.T2C.T3A.T4F, T1C.T2C.T3A.T4G, T1C.T2C.T3A.T4H,
 T1C.T2C.T3B.T4A, T1C.T2C.T3B.T4B, T1C.T2C.T3B.T4C, T1C.T2C.T3B.T4D,
 T1C.T2C.T3B.T4E, T1C.T2C.T3B.T4F, T1C.T2C.T3B.T4G, T1C.T2C.T3B.T4H,
 T1C.T2C.T3C.T4A, T1C.T2C.T3C.T4B, T1C.T2C.T3C.T4C, T1C.T2C.T3C.T4D,
 T1C.T2C.T3C.T4E, T1C.T2C.T3C.T4F, T1C.T2C.T3C.T4G, T1C.T2C.T3C.T4H,
 T1C.T2C.T3D.T4A, T1C.T2C.T3D.T4B, T1C.T2C.T3D.T4C, T1C.T2C.T3D.T4D,
 T1C.T2C.T3D.T4E, T1C.T2C.T3D.T4F, T1C.T2C.T3D.T4G, T1C.T2C.T3D.T4H,
 T1C.T2D.T3A.T4A, T1C.T2D.T3A.T4B, T1C.T2D.T3A.T4C, T1C.T2D.T3A.T4D,
 T1C.T2D.T3A.T4E, T1C.T2D.T3A.T4F, T1C.T2D.T3A.T4G, T1C.T2D.T3A.T4H,
 T1C.T2D.T3B.T4A, T1C.T2D.T3B.T4B, T1C.T2D.T3B.T4C, T1C.T2D.T3B.T4D,
 T1C.T2D.T3B.T4E, T1C.T2D.T3B.T4F, T1C.T2D.T3B.T4G, T1C.T2D.T3B.T4H,
 T1C.T2D.T3C.T4A, T1C.T2D.T3C.T4B, T1C.T2D.T3C.T4C, T1C.T2D.T3C.T4D,
 T1C.T2D.T3C.T4E, T1C.T2D.T3C.T4F, T1C.T2D.T3C.T4G, T1C.T2D.T3C.T4H,
 T1C.T2D.T3D.T4A, T1C.T2D.T3D.T4B, T1C.T2D.T3D.T4C, T1C.T2D.T3D.T4D,
 T1C.T2D.T3D.T4E, T1C.T2D.T3D.T4F, T1C.T2D.T3D.T4G, T1C.T2D.T3D.T4H,
 T1D.T2A.T3A.T4A, T1D.T2A.T3A.T4B, T1D.T2A.T3A.T4C, T1D.T2A.T3A.T4D,
 T1D.T2A.T3A.T4E, T1D.T2A.T3A.T4F, T1D.T2A.T3A.T4G, T1D.T2A.T3A.T4H,
 T1D.T2A.T3B.T4A, T1D.T2A.T3B.T4B, T1D.T2A.T3B.T4C, T1D.T2A.T3B.T4D,
 T1D.T2A.T3B.T4E, T1D.T2A.T3B.T4F, T1D.T2A.T3B.T4G, T1D.T2A.T3B.T4H,
 T1D.T2A.T3C.T4A, T1D.T2A.T3C.T4B, T1D.T2A.T3C.T4C, T1D.T2A.T3C.T4D,
 T1D.T2A.T3C.T4E, T1D.T2A.T3C.T4F, T1D.T2A.T3C.T4G, T1D.T2A.T3C.T4H,

T1D.T2A.T3D.T4A, T1D.T2A.T3D.T4B, T1D.T2A.T3D.T4C, T1D.T2A.T3D.T4D,
 T1D.T2A.T3D.T4E, T1D.T2A.T3D.T4F, T1D.T2A.T3D.T4G, T1D.T2A.T3D.T4H,
 T1D.T2B.T3A.T4A, T1D.T2B.T3A.T4B, T1D.T2B.T3A.T4C, T1D.T2B.T3A.T4D,
 T1D.T2B.T3A.T4E, T1D.T2B.T3A.T4F, T1D.T2B.T3A.T4G, T1D.T2B.T3A.T4H,
 T1D.T2B.T3B.T4A, T1D.T2B.T3B.T4B, T1D.T2B.T3B.T4C, T1D.T2B.T3B.T4D,
 T1D.T2B.T3B.T4E, T1D.T2B.T3B.T4F, T1D.T2B.T3B.T4G, T1D.T2B.T3B.T4H,
 T1D.T2B.T3C.T4A, T1D.T2B.T3C.T4B, T1D.T2B.T3C.T4C, T1D.T2B.T3C.T4D,
 T1D.T2B.T3C.T4E, T1D.T2B.T3C.T4F, T1D.T2B.T3C.T4G, T1D.T2B.T3C.T4H,
 T1D.T2B.T3D.T4A, T1D.T2B.T3D.T4B, T1D.T2B.T3D.T4C, T1D.T2B.T3D.T4D,
 T1D.T2B.T3D.T4E, T1D.T2B.T3D.T4F, T1D.T2B.T3D.T4G, T1D.T2B.T3D.T4H,
 T1D.T2C.T3A.T4A, T1D.T2C.T3A.T4B, T1D.T2C.T3A.T4C, T1D.T2C.T3A.T4D,
 T1D.T2C.T3A.T4E, T1D.T2C.T3A.T4F, T1D.T2C.T3A.T4G, T1D.T2C.T3A.T4H,
 T1D.T2C.T3B.T4A, T1D.T2C.T3B.T4B, T1D.T2C.T3B.T4C, T1D.T2C.T3B.T4D,
 T1D.T2C.T3B.T4E, T1D.T2C.T3B.T4F, T1D.T2C.T3B.T4G, T1D.T2C.T3B.T4H,
 T1D.T2C.T3C.T4A, T1D.T2C.T3C.T4B, T1D.T2C.T3C.T4C, T1D.T2C.T3C.T4D,
 T1D.T2C.T3C.T4E, T1D.T2C.T3C.T4F, T1D.T2C.T3C.T4G, T1D.T2C.T3C.T4H,
 T1D.T2C.T3D.T4A, T1D.T2C.T3D.T4B, T1D.T2C.T3D.T4C, T1D.T2C.T3D.T4D,
 T1D.T2C.T3D.T4E, T1D.T2C.T3D.T4F, T1D.T2C.T3D.T4G, T1D.T2C.T3D.T4H,
 T1D.T2D.T3A.T4A, T1D.T2D.T3A.T4B, T1D.T2D.T3A.T4C, T1D.T2D.T3A.T4D,
 T1D.T2D.T3A.T4E, T1D.T2D.T3A.T4F, T1D.T2D.T3A.T4G, T1D.T2D.T3A.T4H,
 T1D.T2D.T3B.T4A, T1D.T2D.T3B.T4B, T1D.T2D.T3B.T4C, T1D.T2D.T3B.T4D,
 T1D.T2D.T3B.T4E, T1D.T2D.T3B.T4F, T1D.T2D.T3B.T4G, T1D.T2D.T3B.T4H,
 T1D.T2D.T3C.T4A, T1D.T2D.T3C.T4B, T1D.T2D.T3C.T4C, T1D.T2D.T3C.T4D,
 T1D.T2D.T3C.T4E, T1D.T2D.T3C.T4F, T1D.T2D.T3C.T4G, T1D.T2D.T3C.T4H,
 T1D.T2D.T3D.T4A, T1D.T2D.T3D.T4B, T1D.T2D.T3D.T4C, T1D.T2D.T3D.T4D,
 T1D.T2D.T3D.T4E, T1D.T2D.T3D.T4F, T1D.T2D.T3D.T4G, T1D.T2D.T3D.T4H,

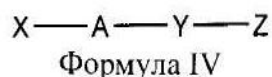
T1E.T2A.T3A.T4A, T1E.T2A.T3A.T4B, T1E.T2A.T3A.T4C, T1E.T2A.T3A.T4D,
 T1E.T2A.T3A.T4E, T1E.T2A.T3A.T4F, T1E.T2A.T3A.T4G, T1E.T2A.T3A.T4H,
 T1E.T2A.T3B.T4A, T1E.T2A.T3B.T4B, T1E.T2A.T3B.T4C, T1E.T2A.T3B.T4D,
 T1E.T2A.T3B.T4E, T1E.T2A.T3B.T4F, T1E.T2A.T3B.T4G, T1E.T2A.T3B.T4H,
 T1E.T2A.T3C.T4A, T1E.T2A.T3C.T4B, T1E.T2A.T3C.T4C, T1E.T2A.T3C.T4D,
 T1E.T2A.T3C.T4E, T1E.T2A.T3C.T4F, T1E.T2A.T3C.T4G, T1E.T2A.T3C.T4H,
 T1E.T2A.T3D.T4A, T1E.T2A.T3D.T4B, T1E.T2A.T3D.T4C, T1E.T2A.T3D.T4D,
 T1E.T2A.T3D.T4E, T1E.T2A.T3D.T4F, T1E.T2A.T3D.T4G, T1E.T2A.T3D.T4H,
 T1E.T2B.T3A.T4A, T1E.T2B.T3A.T4B, T1E.T2B.T3A.T4C, T1E.T2B.T3A.T4D,
 T1E.T2B.T3A.T4E, T1E.T2B.T3A.T4F, T1E.T2B.T3A.T4G, T1E.T2B.T3A.T4H,
 T1E.T2B.T3B.T4A, T1E.T2B.T3B.T4B, T1E.T2B.T3B.T4C, T1E.T2B.T3B.T4D,
 T1E.T2B.T3B.T4E, T1E.T2B.T3B.T4F, T1E.T2B.T3B.T4G, T1E.T2B.T3B.T4H,
 T1E.T2B.T3C.T4A, T1E.T2B.T3C.T4B, T1E.T2B.T3C.T4C, T1E.T2B.T3C.T4D,
 T1E.T2B.T3C.T4E, T1E.T2B.T3C.T4F, T1E.T2B.T3C.T4G, T1E.T2B.T3C.T4H,
 T1E.T2B.T3D.T4A, T1E.T2B.T3D.T4B, T1E.T2B.T3D.T4C, T1E.T2B.T3D.T4D,
 T1E.T2B.T3D.T4E, T1E.T2B.T3D.T4F, T1E.T2B.T3D.T4G, T1E.T2B.T3D.T4H,
 T1E.T2C.T3A.T4A, T1E.T2C.T3A.T4B, T1E.T2C.T3A.T4C, T1E.T2C.T3A.T4D,
 T1E.T2C.T3A.T4E, T1E.T2C.T3A.T4F, T1E.T2C.T3A.T4G, T1E.T2C.T3A.T4H,
 T1E.T2C.T3B.T4A, T1E.T2C.T3B.T4B, T1E.T2C.T3B.T4C, T1E.T2C.T3B.T4D,
 T1E.T2C.T3B.T4E, T1E.T2C.T3B.T4F, T1E.T2C.T3B.T4G, T1E.T2C.T3B.T4H,
 T1E.T2C.T3C.T4A, T1E.T2C.T3C.T4B, T1E.T2C.T3C.T4C, T1E.T2C.T3C.T4D,
 T1E.T2C.T3C.T4E, T1E.T2C.T3C.T4F, T1E.T2C.T3C.T4G, T1E.T2C.T3C.T4H,
 T1E.T2C.T3D.T4A, T1E.T2C.T3D.T4B, T1E.T2C.T3D.T4C, T1E.T2C.T3D.T4D,
 T1E.T2C.T3D.T4E, T1E.T2C.T3D.T4F, T1E.T2C.T3D.T4G, T1E.T2C.T3D.T4H,
 T1E.T2D.T3A.T4A, T1E.T2D.T3A.T4B, T1E.T2D.T3A.T4C, T1E.T2D.T3A.T4D,
 T1E.T2D.T3A.T4E, T1E.T2D.T3A.T4F, T1E.T2D.T3A.T4G, T1E.T2D.T3A.T4H,
 T1E.T2D.T3B.T4A, T1E.T2D.T3B.T4B, T1E.T2D.T3B.T4C, T1E.T2D.T3B.T4D,
 T1E.T2D.T3B.T4E, T1E.T2D.T3B.T4F, T1E.T2D.T3B.T4G, T1E.T2D.T3B.T4H,
 T1E.T2D.T3C.T4A, T1E.T2D.T3C.T4B, T1E.T2D.T3C.T4C, T1E.T2D.T3C.T4D,
 T1E.T2D.T3C.T4E, T1E.T2D.T3C.T4F, T1E.T2D.T3C.T4G, T1E.T2D.T3C.T4H,
 T1E.T2D.T3D.T4A, T1E.T2D.T3D.T4B, T1E.T2D.T3D.T4C, T1E.T2D.T3D.T4D,
 T1E.T2D.T3D.T4E, T1E.T2D.T3D.T4F, T1E.T2D.T3D.T4G, T1E.T2D.T3D.T4H,
 T1F.T2A.T3A.T4A, T1F.T2A.T3A.T4B, T1F.T2A.T3A.T4C, T1F.T2A.T3A.T4D,
 T1F.T2A.T3A.T4E, T1F.T2A.T3A.T4F, T1F.T2A.T3A.T4G, T1F.T2A.T3A.T4H,

T1F.T2A.T3B.T4A, T1F.T2A.T3B.T4B, T1F.T2A.T3B.T4C, T1F.T2A.T3B.T4D,
 T1F.T2A.T3B.T4E, T1F.T2A.T3B.T4F, T1F.T2A.T3B.T4G, T1F.T2A.T3B.T4H,
 T1F.T2A.T3C.T4A, T1F.T2A.T3C.T4B, T1F.T2A.T3C.T4C, T1F.T2A.T3C.T4D,
 T1F.T2A.T3C.T4E, T1F.T2A.T3C.T4F, T1F.T2A.T3C.T4G, T1F.T2A.T3C.T4H,
 T1F.T2A.T3D.T4A, T1F.T2A.T3D.T4B, T1F.T2A.T3D.T4C, T1F.T2A.T3D.T4D,
 T1F.T2A.T3D.T4E, T1F.T2A.T3D.T4F, T1F.T2A.T3D.T4G, T1F.T2A.T3D.T4H,
 T1F.T2B.T3A.T4A, T1F.T2B.T3A.T4B, T1F.T2B.T3A.T4C, T1F.T2B.T3A.T4D,
 T1F.T2B.T3A.T4E, T1F.T2B.T3A.T4F, T1F.T2B.T3A.T4G, T1F.T2B.T3A.T4H,
 T1F.T2B.T3B.T4A, T1F.T2B.T3B.T4B, T1F.T2B.T3B.T4C, T1F.T2B.T3B.T4D,
 T1F.T2B.T3B.T4E, T1F.T2B.T3B.T4F, T1F.T2B.T3B.T4G, T1F.T2B.T3B.T4H,
 T1F.T2B.T3C.T4A, T1F.T2B.T3C.T4B, T1F.T2B.T3C.T4C, T1F.T2B.T3C.T4D,
 T1F.T2B.T3C.T4E, T1F.T2B.T3C.T4F, T1F.T2B.T3C.T4G, T1F.T2B.T3C.T4H,
 T1F.T2B.T3D.T4A, T1F.T2B.T3D.T4B, T1F.T2B.T3D.T4C, T1F.T2B.T3D.T4D,
 T1F.T2B.T3D.T4E, T1F.T2B.T3D.T4F, T1F.T2B.T3D.T4G, T1F.T2B.T3D.T4H,
 T1F.T2C.T3A.T4A, T1F.T2C.T3A.T4B, T1F.T2C.T3A.T4C, T1F.T2C.T3A.T4D,
 T1F.T2C.T3A.T4E, T1F.T2C.T3A.T4F, T1F.T2C.T3A.T4G, T1F.T2C.T3A.T4H,
 T1F.T2C.T3B.T4A, T1F.T2C.T3B.T4B, T1F.T2C.T3B.T4C, T1F.T2C.T3B.T4D,
 T1F.T2C.T3B.T4E, T1F.T2C.T3B.T4F, T1F.T2C.T3B.T4G, T1F.T2C.T3B.T4H,
 T1F.T2C.T3C.T4A, T1F.T2C.T3C.T4B, T1F.T2C.T3C.T4C, T1F.T2C.T3C.T4D,
 T1F.T2C.T3C.T4E, T1F.T2C.T3C.T4F, T1F.T2C.T3C.T4G, T1F.T2C.T3C.T4H,
 T1F.T2C.T3D.T4A, T1F.T2C.T3D.T4B, T1F.T2C.T3D.T4C, T1F.T2C.T3D.T4D,
 T1F.T2C.T3D.T4E, T1F.T2C.T3D.T4F, T1F.T2C.T3D.T4G, T1F.T2C.T3D.T4H,
 T1F.T2D.T3A.T4A, T1F.T2D.T3A.T4B, T1F.T2D.T3A.T4C, T1F.T2D.T3A.T4D,
 T1F.T2D.T3A.T4E, T1F.T2D.T3A.T4F, T1F.T2D.T3A.T4G, T1F.T2D.T3A.T4H,
 T1F.T2D.T3B.T4A, T1F.T2D.T3B.T4B, T1F.T2D.T3B.T4C, T1F.T2D.T3B.T4D,
 T1F.T2D.T3B.T4E, T1F.T2D.T3B.T4F, T1F.T2D.T3B.T4G, T1F.T2D.T3B.T4H,
 T1F.T2D.T3C.T4A, T1F.T2D.T3C.T4B, T1F.T2D.T3C.T4C, T1F.T2D.T3C.T4D,
 T1F.T2D.T3C.T4E, T1F.T2D.T3C.T4F, T1F.T2D.T3C.T4G, T1F.T2D.T3C.T4H,
 T1F.T2D.T3D.T4A, T1F.T2D.T3D.T4B, T1F.T2D.T3D.T4C, T1F.T2D.T3D.T4D,
 T1F.T2D.T3D.T4E, T1F.T2D.T3D.T4F, T1F.T2D.T3D.T4G, T1F.T2D.T3D.T4H,
 T1G.T2A.T3A.T4A, T1G.T2A.T3A.T4B, T1G.T2A.T3A.T4C, T1G.T2A.T3A.T4D,
 T1G.T2A.T3A.T4E, T1G.T2A.T3A.T4F, T1G.T2A.T3A.T4G, T1G.T2A.T3A.T4H,
 T1G.T2A.T3B.T4A, T1G.T2A.T3B.T4B, T1G.T2A.T3B.T4C, T1G.T2A.T3B.T4D,
 T1G.T2A.T3B.T4E, T1G.T2A.T3B.T4F, T1G.T2A.T3B.T4G, T1G.T2A.T3B.T4H,

T1G.T2A.T3C.T4A, T1G.T2A.T3C.T4B, T1G.T2A.T3C.T4C, T1G.T2A.T3C.T4D,
 T1G.T2A.T3C.T4E, T1G.T2A.T3C.T4F, T1G.T2A.T3C.T4G, T1G.T2A.T3C.T4H,
 T1G.T2A.T3D.T4A, T1G.T2A.T3D.T4B, T1G.T2A.T3D.T4C, T1G.T2A.T3D.T4D,
 T1G.T2A.T3D.T4E, T1G.T2A.T3D.T4F, T1G.T2A.T3D.T4G, T1G.T2A.T3D.T4H,
 T1G.T2B.T3A.T4A, T1G.T2B.T3A.T4B, T1G.T2B.T3A.T4C, T1G.T2B.T3A.T4D,
 T1G.T2B.T3A.T4E, T1G.T2B.T3A.T4F, T1G.T2B.T3A.T4G, T1G.T2B.T3A.T4H,
 T1G.T2B.T3B.T4A, T1G.T2B.T3B.T4B, T1G.T2B.T3B.T4C, T1G.T2B.T3B.T4D,
 T1G.T2B.T3B.T4E, T1G.T2B.T3B.T4F, T1G.T2B.T3B.T4G, T1G.T2B.T3B.T4H,
 T1G.T2B.T3C.T4A, T1G.T2B.T3C.T4B, T1G.T2B.T3C.T4C, T1G.T2B.T3C.T4D,
 T1G.T2B.T3C.T4E, T1G.T2B.T3C.T4F, T1G.T2B.T3C.T4G, T1G.T2B.T3C.T4H,
 T1G.T2B.T3D.T4A, T1G.T2B.T3D.T4B, T1G.T2B.T3D.T4C, T1G.T2B.T3D.T4D,
 T1G.T2B.T3D.T4E, T1G.T2B.T3D.T4F, T1G.T2B.T3D.T4G, T1G.T2B.T3D.T4H,
 T1G.T2C.T3A.T4A, T1G.T2C.T3A.T4B, T1G.T2C.T3A.T4C, T1G.T2C.T3A.T4D,
 T1G.T2C.T3A.T4E, T1G.T2C.T3A.T4F, T1G.T2C.T3A.T4G, T1G.T2C.T3A.T4H,
 T1G.T2C.T3B.T4A, T1G.T2C.T3B.T4B, T1G.T2C.T3B.T4C, T1G.T2C.T3B.T4D,
 T1G.T2C.T3B.T4E, T1G.T2C.T3B.T4F, T1G.T2C.T3B.T4G, T1G.T2C.T3B.T4H,
 T1G.T2C.T3C.T4A, T1G.T2C.T3C.T4B, T1G.T2C.T3C.T4C, T1G.T2C.T3C.T4D,
 T1G.T2C.T3C.T4E, T1G.T2C.T3C.T4F, T1G.T2C.T3C.T4G, T1G.T2C.T3C.T4H,
 T1G.T2C.T3D.T4A, T1G.T2C.T3D.T4B, T1G.T2C.T3D.T4C, T1G.T2C.T3D.T4D,
 T1G.T2C.T3D.T4E, T1G.T2C.T3D.T4F, T1G.T2C.T3D.T4G, T1G.T2C.T3D.T4H,
 T1G.T2D.T3A.T4A, T1G.T2D.T3A.T4B, T1G.T2D.T3A.T4C, T1G.T2D.T3A.T4D,
 T1G.T2D.T3A.T4E, T1G.T2D.T3A.T4F, T1G.T2D.T3A.T4G, T1G.T2D.T3A.T4H,
 T1G.T2D.T3B.T4A, T1G.T2D.T3B.T4B, T1G.T2D.T3B.T4C, T1G.T2D.T3B.T4D,
 T1G.T2D.T3B.T4E, T1G.T2D.T3B.T4F, T1G.T2D.T3B.T4G, T1G.T2D.T3B.T4H,
 T1G.T2D.T3C.T4A, T1G.T2D.T3C.T4B, T1G.T2D.T3C.T4C, T1G.T2D.T3C.T4D,
 T1G.T2D.T3C.T4E, T1G.T2D.T3C.T4F, T1G.T2D.T3C.T4G, T1G.T2D.T3C.T4H,
 T1G.T2D.T3D.T4A, T1G.T2D.T3D.T4B, T1G.T2D.T3D.T4C, T1G.T2D.T3D.T4D,
 T1G.T2D.T3D.T4E, T1G.T2D.T3D.T4F, T1G.T2D.T3D.T4G, T1G.T2D.T3D.T4H,

Згідно з ще одним варіантом реалізації, вибрані сполуки, що відповідають Формулі I і II, наведені нижче в табличній формі (Таблиця 10) як сполуки, що відповідають загальній Формулі IV (нижче):

5



де X, A, Y і Z визначені в Таблицях 6-9 нижче. Кожну сполуку позначають у табличній формі, сполучаючи "код", що відображає кожний структурний фрагмент, з використанням наступного синтаксису: X.A.Y.Z. Так, наприклад, X1.A1.Y1.Z1 являє собою наступну структуру:

10

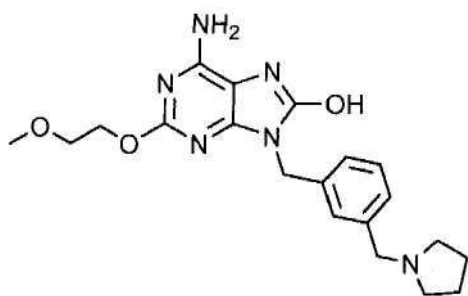


Таблица 6: Структуры "А»

Код	Структура «А»
A1	
A2	
A3	
A4	

Таблица 7: Структуры "X"



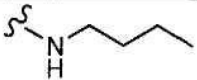
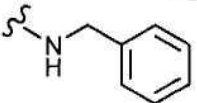

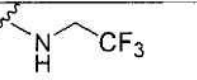
Код	Структура «X»
X1	
X2	
X3	
X4	
X5	
X6	

Таблица 8: Структуры "Y"

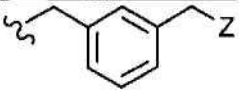
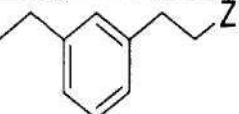
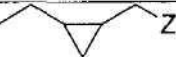
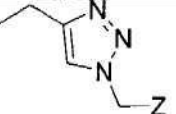
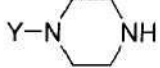
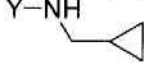
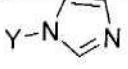
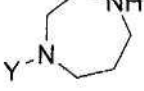
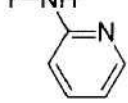
Код	Структура «Y»
Y1	
Y2	
Y3	
Y4	

Таблица 9: Структуры "Z"

Код	Структура «Z»
Z1	
Z2	
Z3	

Код	Структура «Z»
Z4	
Z5	
Z6	
Z7	
Z8	

Перелік структур сполук, що відповідають Формулі III

X1.A1.Y1.Z1, X1.A1.Y1.Z2, X1.A1.Y1.Z3, X1.A1.Y1.Z4, X1.A1.Y1.Z5, X1.A1.Y1.Z6,
 X1.A1.Y1.Z7, X1.A1.Y1.Z8, X1.A1.Y2.Z1, X1.A1.Y2.Z2, X1.A1.Y2.Z3, X1.A1.Y2.Z4,
 X1.A1.Y2.Z5, X1.A1.Y2.Z6, X1.A1.Y2.Z7, X1.A1.Y2.Z8, X1.A1.Y3.Z1, X1.A1.Y3.Z2,
 X1.A1.Y3.Z3, X1.A1.Y3.Z4, X1.A1.Y3.Z5, X1.A1.Y3.Z6, X1.A1.Y3.Z7, X1.A1.Y3.Z8,
 X1.A1.Y4.Z1, X1.A1.Y4.Z2, X1.A1.Y4.Z3, X1.A1.Y4.Z4, X1.A1.Y4.Z5, X1.A1.Y4.Z6,
 X1.A1.Y4.Z7, X1.A1.Y4.Z8, X1.A2.Y1.Z1, X1.A2.Y1.Z2, X1.A2.Y1.Z3, X1.A2.Y1.Z4,
 X1.A2.Y1.Z5, X1.A2.Y1.Z6, X1.A2.Y1.Z7, X1.A2.Y1.Z8, X1.A2.Y2.Z1, X1.A2.Y2.Z2,
 X1.A2.Y2.Z3, X1.A2.Y2.Z4, X1.A2.Y2.Z5, X1.A2.Y2.Z6, X1.A2.Y2.Z7, X1.A2.Y2.Z8,
 X1.A2.Y3.Z1, X1.A2.Y3.Z2, X1.A2.Y3.Z3, X1.A2.Y3.Z4, X1.A2.Y3.Z5, X1.A2.Y3.Z6,
 X1.A2.Y3.Z7, X1.A2.Y3.Z8, X1.A2.Y4.Z1, X1.A2.Y4.Z2, X1.A2.Y4.Z3, X1.A2.Y4.Z4,
 X1.A2.Y4.Z5, X1.A2.Y4.Z6, X1.A2.Y4.Z7, X1.A2.Y4.Z8, X1.A3.Y1.Z1, X1.A3.Y1.Z2,
 X1.A3.Y1.Z3, X1.A3.Y1.Z4, X1.A3.Y1.Z5, X1.A3.Y1.Z6, X1.A3.Y1.Z7, X1.A3.Y1.Z8,
 X1.A3.Y2.Z1, X1.A3.Y2.Z2, X1.A3.Y2.Z3, X1.A3.Y2.Z4, X1.A3.Y2.Z5, X1.A3.Y2.Z6,
 X1.A3.Y2.Z7, X1.A3.Y2.Z8, X1.A3.Y3.Z1, X1.A3.Y3.Z2, X1.A3.Y3.Z3, X1.A3.Y3.Z4,
 X1.A3.Y3.Z5, X1.A3.Y3.Z6, X1.A3.Y3.Z7, X1.A3.Y3.Z8, X1.A3.Y4.Z1, X1.A3.Y4.Z2,
 X1.A3.Y4.Z3, X1.A3.Y4.Z4, X1.A3.Y4.Z5, X1.A3.Y4.Z6, X1.A3.Y4.Z7, X1.A3.Y4.Z8,
 X1.A4.Y1.Z1, X1.A4.Y1.Z2, X1.A4.Y1.Z3, X1.A4.Y1.Z4, X1.A4.Y1.Z5, X1.A4.Y1.Z6,
 X1.A4.Y1.Z7, X1.A4.Y1.Z8, X1.A4.Y2.Z1, X1.A4.Y2.Z2, X1.A4.Y2.Z3, X1.A4.Y2.Z4,
 X1.A4.Y2.Z5, X1.A4.Y2.Z6, X1.A4.Y2.Z7, X1.A4.Y2.Z8, X1.A4.Y3.Z1, X1.A4.Y3.Z2,
 X1.A4.Y3.Z3, X1.A4.Y3.Z4, X1.A4.Y3.Z5, X1.A4.Y3.Z6, X1.A4.Y3.Z7, X1.A4.Y3.Z8,
 X1.A4.Y4.Z1, X1.A4.Y4.Z2, X1.A4.Y4.Z3, X1.A4.Y4.Z4, X1.A4.Y4.Z5, X1.A4.Y4.Z6,
 X1.A4.Y4.Z7, X1.A4.Y4.Z8, X2.A1.Y1.Z1, X2.A1.Y1.Z2, X2.A1.Y1.Z3, X2.A1.Y1.Z4,

X2.A1.Y1.Z5, X2.A1.Y1.Z6, X2.A1.Y1.Z7, X2.A1.Y1.Z8, X2.A1.Y2.Z1, X2.A1.Y2.Z2,
 X2.A1.Y2.Z3, X2.A1.Y2.Z4, X2.A1.Y2.Z5, X2.A1.Y2.Z6, X2.A1.Y2.Z7, X2.A1.Y2.Z8,
 X2.A1.Y3.Z1, X2.A1.Y3.Z2, X2.A1.Y3.Z3, X2.A1.Y3.Z4, X2.A1.Y3.Z5, X2.A1.Y3.Z6,
 X2.A1.Y3.Z7, X2.A1.Y3.Z8, X2.A1.Y4.Z1, X2.A1.Y4.Z2, X2.A1.Y4.Z3, X2.A1.Y4.Z4,
 X2.A1.Y4.Z5, X2.A1.Y4.Z6, X2.A1.Y4.Z7, X2.A1.Y4.Z8, X2.A2.Y1.Z1, X2.A2.Y1.Z2,
 X2.A2.Y1.Z3, X2.A2.Y1.Z4, X2.A2.Y1.Z5, X2.A2.Y1.Z6, X2.A2.Y1.Z7, X2.A2.Y1.Z8,
 X2.A2.Y2.Z1, X2.A2.Y2.Z2, X2.A2.Y2.Z3, X2.A2.Y2.Z4, X2.A2.Y2.Z5, X2.A2.Y2.Z6,
 X2.A2.Y2.Z7, X2.A2.Y2.Z8, X2.A2.Y3.Z1, X2.A2.Y3.Z2, X2.A2.Y3.Z3, X2.A2.Y3.Z4,
 X2.A2.Y3.Z5, X2.A2.Y3.Z6, X2.A2.Y3.Z7, X2.A2.Y3.Z8, X2.A2.Y4.Z1, X2.A2.Y4.Z2,
 X2.A2.Y4.Z3, X2.A2.Y4.Z4, X2.A2.Y4.Z5, X2.A2.Y4.Z6, X2.A2.Y4.Z7, X2.A2.Y4.Z8,
 X2.A3.Y1.Z1, X2.A3.Y1.Z2, X2.A3.Y1.Z3, X2.A3.Y1.Z4, X2.A3.Y1.Z5, X2.A3.Y1.Z6,
 X2.A3.Y1.Z7, X2.A3.Y1.Z8, X2.A3.Y2.Z1, X2.A3.Y2.Z2, X2.A3.Y2.Z3, X2.A3.Y2.Z4,
 X2.A3.Y2.Z5, X2.A3.Y2.Z6, X2.A3.Y2.Z7, X2.A3.Y2.Z8, X2.A3.Y3.Z1, X2.A3.Y3.Z2,
 X2.A3.Y3.Z3, X2.A3.Y3.Z4, X2.A3.Y3.Z5, X2.A3.Y3.Z6, X2.A3.Y3.Z7, X2.A3.Y3.Z8,
 X2.A3.Y4.Z1, X2.A3.Y4.Z2, X2.A3.Y4.Z3, X2.A3.Y4.Z4, X2.A3.Y4.Z5, X2.A3.Y4.Z6,
 X2.A3.Y4.Z7, X2.A3.Y4.Z8, X2.A4.Y1.Z1, X2.A4.Y1.Z2, X2.A4.Y1.Z3, X2.A4.Y1.Z4,
 X2.A4.Y1.Z5, X2.A4.Y1.Z6, X2.A4.Y1.Z7, X2.A4.Y1.Z8, X2.A4.Y2.Z1, X2.A4.Y2.Z2,
 X2.A4.Y2.Z3, X2.A4.Y2.Z4, X2.A4.Y2.Z5, X2.A4.Y2.Z6, X2.A4.Y2.Z7, X2.A4.Y2.Z8,
 X2.A4.Y3.Z1, X2.A4.Y3.Z2, X2.A4.Y3.Z3, X2.A4.Y3.Z4, X2.A4.Y3.Z5, X2.A4.Y3.Z6,
 X2.A4.Y3.Z7, X2.A4.Y3.Z8, X2.A4.Y4.Z1, X2.A4.Y4.Z2, X2.A4.Y4.Z3, X2.A4.Y4.Z4,
 X2.A4.Y4.Z5, X2.A4.Y4.Z6, X2.A4.Y4.Z7, X2.A4.Y4.Z8, X3.A1.Y1.Z1, X3.A1.Y1.Z2,
 X3.A1.Y1.Z3, X3.A1.Y1.Z4, X3.A1.Y1.Z5, X3.A1.Y1.Z6, X3.A1.Y1.Z7, X3.A1.Y1.Z8,
 X3.A1.Y2.Z1, X3.A1.Y2.Z2, X3.A1.Y2.Z3, X3.A1.Y2.Z4, X3.A1.Y2.Z5, X3.A1.Y2.Z6,
 X3.A1.Y2.Z7, X3.A1.Y2.Z8, X3.A1.Y3.Z1, X3.A1.Y3.Z2, X3.A1.Y3.Z3, X3.A1.Y3.Z4,
 X3.A1.Y3.Z5, X3.A1.Y3.Z6, X3.A1.Y3.Z7, X3.A1.Y3.Z8, X3.A1.Y4.Z1, X3.A1.Y4.Z2,
 X3.A1.Y4.Z3, X3.A1.Y4.Z4, X3.A1.Y4.Z5, X3.A1.Y4.Z6, X3.A1.Y4.Z7, X3.A1.Y4.Z8,
 X3.A2.Y1.Z1, X3.A2.Y1.Z2, X3.A2.Y1.Z3, X3.A2.Y1.Z4, X3.A2.Y1.Z5, X3.A2.Y1.Z6,
 X3.A2.Y1.Z7, X3.A2.Y1.Z8, X3.A2.Y2.Z1, X3.A2.Y2.Z2, X3.A2.Y2.Z3, X3.A2.Y2.Z4,
 X3.A2.Y2.Z5, X3.A2.Y2.Z6, X3.A2.Y2.Z7, X3.A2.Y2.Z8, X3.A2.Y3.Z1, X3.A2.Y3.Z2,
 X3.A2.Y3.Z3, X3.A2.Y3.Z4, X3.A2.Y3.Z5, X3.A2.Y3.Z6, X3.A2.Y3.Z7, X3.A2.Y3.Z8,
 X3.A2.Y4.Z1, X3.A2.Y4.Z2, X3.A2.Y4.Z3, X3.A2.Y4.Z4, X3.A2.Y4.Z5, X3.A2.Y4.Z6,
 X3.A2.Y4.Z7, X3.A2.Y4.Z8, X3.A3.Y1.Z1, X3.A3.Y1.Z2, X3.A3.Y1.Z3, X3.A3.Y1.Z4,
 X3.A3.Y1.Z5, X3.A3.Y1.Z6, X3.A3.Y1.Z7, X3.A3.Y1.Z8, X3.A3.Y2.Z1, X3.A3.Y2.Z2,
 X3.A3.Y2.Z3, X3.A3.Y2.Z4, X3.A3.Y2.Z5, X3.A3.Y2.Z6, X3.A3.Y2.Z7, X3.A3.Y2.Z8,

X3.A3.Y3.Z1, X3.A3.Y3.Z2, X3.A3.Y3.Z3, X3.A3.Y3.Z4, X3.A3.Y3.Z5, X3.A3.Y3.Z6,
 X3.A3.Y3.Z7, X3.A3.Y3.Z8, X3.A3.Y4.Z1, X3.A3.Y4.Z2, X3.A3.Y4.Z3, X3.A3.Y4.Z4,
 X3.A3.Y4.Z5, X3.A3.Y4.Z6, X3.A3.Y4.Z7, X3.A3.Y4.Z8, X3.A4.Y1.Z1, X3.A4.Y1.Z2,
 X3.A4.Y1.Z3, X3.A4.Y1.Z4, X3.A4.Y1.Z5, X3.A4.Y1.Z6, X3.A4.Y1.Z7, X3.A4.Y1.Z8,
 X3.A4.Y2.Z1, X3.A4.Y2.Z2, X3.A4.Y2.Z3, X3.A4.Y2.Z4, X3.A4.Y2.Z5, X3.A4.Y2.Z6,
 X3.A4.Y2.Z7, X3.A4.Y2.Z8, X3.A4.Y3.Z1, X3.A4.Y3.Z2, X3.A4.Y3.Z3, X3.A4.Y3.Z4,
 X3.A4.Y3.Z5, X3.A4.Y3.Z6, X3.A4.Y3.Z7, X3.A4.Y3.Z8, X3.A4.Y4.Z1, X3.A4.Y4.Z2,
 X3.A4.Y4.Z3, X3.A4.Y4.Z4, X3.A4.Y4.Z5, X3.A4.Y4.Z6, X3.A4.Y4.Z7, X3.A4.Y4.Z8,
 X4.A1.Y1.Z1, X4.A1.Y1.Z2, X4.A1.Y1.Z3, X4.A1.Y1.Z4, X4.A1.Y1.Z5, X4.A1.Y1.Z6,
 X4.A1.Y1.Z7, X4.A1.Y1.Z8, X4.A1.Y2.Z1, X4.A1.Y2.Z2, X4.A1.Y2.Z3, X4.A1.Y2.Z4,
 X4.A1.Y2.Z5, X4.A1.Y2.Z6, X4.A1.Y2.Z7, X4.A1.Y2.Z8, X4.A1.Y3.Z1, X4.A1.Y3.Z2,
 X4.A1.Y3.Z3, X4.A1.Y3.Z4, X4.A1.Y3.Z5, X4.A1.Y3.Z6, X4.A1.Y3.Z7, X4.A1.Y3.Z8,
 X4.A1.Y4.Z1, X4.A1.Y4.Z2, X4.A1.Y4.Z3, X4.A1.Y4.Z4, X4.A1.Y4.Z5, X4.A1.Y4.Z6,
 X4.A1.Y4.Z7, X4.A1.Y4.Z8, X4.A2.Y1.Z1, X4.A2.Y1.Z2, X4.A2.Y1.Z3, X4.A2.Y1.Z4,
 X4.A2.Y1.Z5, X4.A2.Y1.Z6, X4.A2.Y1.Z7, X4.A2.Y1.Z8, X4.A2.Y2.Z1, X4.A2.Y2.Z2,
 X4.A2.Y2.Z3, X4.A2.Y2.Z4, X4.A2.Y2.Z5, X4.A2.Y2.Z6, X4.A2.Y2.Z7, X4.A2.Y2.Z8,
 X4.A2.Y3.Z1, X4.A2.Y3.Z2, X4.A2.Y3.Z3, X4.A2.Y3.Z4, X4.A2.Y3.Z5, X4.A2.Y3.Z6,
 X4.A2.Y3.Z7, X4.A2.Y3.Z8, X4.A2.Y4.Z1, X4.A2.Y4.Z2, X4.A2.Y4.Z3, X4.A2.Y4.Z4,
 X4.A2.Y4.Z5, X4.A2.Y4.Z6, X4.A2.Y4.Z7, X4.A2.Y4.Z8, X4.A3.Y1.Z1, X4.A3.Y1.Z2,
 X4.A3.Y1.Z3, X4.A3.Y1.Z4, X4.A3.Y1.Z5, X4.A3.Y1.Z6, X4.A3.Y1.Z7, X4.A3.Y1.Z8,
 X4.A3.Y2.Z1, X4.A3.Y2.Z2, X4.A3.Y2.Z3, X4.A3.Y2.Z4, X4.A3.Y2.Z5, X4.A3.Y2.Z6,
 X4.A3.Y2.Z7, X4.A3.Y2.Z8, X4.A3.Y3.Z1, X4.A3.Y3.Z2, X4.A3.Y3.Z3, X4.A3.Y3.Z4,
 X4.A3.Y3.Z5, X4.A3.Y3.Z6, X4.A3.Y3.Z7, X4.A3.Y3.Z8, X4.A3.Y4.Z1, X4.A3.Y4.Z2,
 X4.A3.Y4.Z3, X4.A3.Y4.Z4, X4.A3.Y4.Z5, X4.A3.Y4.Z6, X4.A3.Y4.Z7, X4.A3.Y4.Z8,
 X4.A4.Y1.Z1, X4.A4.Y1.Z2, X4.A4.Y1.Z3, X4.A4.Y1.Z4, X4.A4.Y1.Z5, X4.A4.Y1.Z6,
 X4.A4.Y1.Z7, X4.A4.Y1.Z8, X4.A4.Y2.Z1, X4.A4.Y2.Z2, X4.A4.Y2.Z3, X4.A4.Y2.Z4,
 X4.A4.Y2.Z5, X4.A4.Y2.Z6, X4.A4.Y2.Z7, X4.A4.Y2.Z8, X4.A4.Y3.Z1, X4.A4.Y3.Z2,
 X4.A4.Y3.Z3, X4.A4.Y3.Z4, X4.A4.Y3.Z5, X4.A4.Y3.Z6, X4.A4.Y3.Z7, X4.A4.Y3.Z8,
 X4.A4.Y4.Z1, X4.A4.Y4.Z2, X4.A4.Y4.Z3, X4.A4.Y4.Z4, X4.A4.Y4.Z5, X4.A4.Y4.Z6,
 X4.A4.Y4.Z7, X4.A4.Y4.Z8, X5.A1.Y1.Z1, X5.A1.Y1.Z2, X5.A1.Y1.Z3, X5.A1.Y1.Z4,
 X5.A1.Y1.Z5, X5.A1.Y1.Z6, X5.A1.Y1.Z7, X5.A1.Y1.Z8, X5.A1.Y2.Z1, X5.A1.Y2.Z2,
 X5.A1.Y2.Z3, X5.A1.Y2.Z4, X5.A1.Y2.Z5, X5.A1.Y2.Z6, X5.A1.Y2.Z7, X5.A1.Y2.Z8,
 X5.A1.Y3.Z1, X5.A1.Y3.Z2, X5.A1.Y3.Z3, X5.A1.Y3.Z4, X5.A1.Y3.Z5, X5.A1.Y3.Z6,
 X5.A1.Y3.Z7, X5.A1.Y3.Z8, X5.A1.Y4.Z1, X5.A1.Y4.Z2, X5.A1.Y4.Z3, X5.A1.Y4.Z4,

X5.A1.Y4.Z5, X5.A1.Y4.Z6, X5.A1.Y4.Z7, X5.A1.Y4.Z8, X5.A2.Y1.Z1, X5.A2.Y1.Z2,
 X5.A2.Y1.Z3, X5.A2.Y1.Z4, X5.A2.Y1.Z5, X5.A2.Y1.Z6, X5.A2.Y1.Z7, X5.A2.Y1.Z8,
 X5.A2.Y2.Z1, X5.A2.Y2.Z2, X5.A2.Y2.Z3, X5.A2.Y2.Z4, X5.A2.Y2.Z5, X5.A2.Y2.Z6,
 X5.A2.Y2.Z7, X5.A2.Y2.Z8, X5.A2.Y3.Z1, X5.A2.Y3.Z2, X5.A2.Y3.Z3, X5.A2.Y3.Z4,
 X5.A2.Y3.Z5, X5.A2.Y3.Z6, X5.A2.Y3.Z7, X5.A2.Y3.Z8, X5.A2.Y4.Z1, X5.A2.Y4.Z2,
 X5.A2.Y4.Z3, X5.A2.Y4.Z4, X5.A2.Y4.Z5, X5.A2.Y4.Z6, X5.A2.Y4.Z7, X5.A2.Y4.Z8,
 X5.A3.Y1.Z1, X5.A3.Y1.Z2, X5.A3.Y1.Z3, X5.A3.Y1.Z4, X5.A3.Y1.Z5, X5.A3.Y1.Z6,
 X5.A3.Y1.Z7, X5.A3.Y1.Z8, X5.A3.Y2.Z1, X5.A3.Y2.Z2, X5.A3.Y2.Z3, X5.A3.Y2.Z4,
 X5.A3.Y2.Z5, X5.A3.Y2.Z6, X5.A3.Y2.Z7, X5.A3.Y2.Z8, X5.A3.Y3.Z1, X5.A3.Y3.Z2,
 X5.A3.Y3.Z3, X5.A3.Y3.Z4, X5.A3.Y3.Z5, X5.A3.Y3.Z6, X5.A3.Y3.Z7, X5.A3.Y3.Z8,
 X5.A3.Y4.Z1, X5.A3.Y4.Z2, X5.A3.Y4.Z3, X5.A3.Y4.Z4, X5.A3.Y4.Z5, X5.A3.Y4.Z6,
 X5.A3.Y4.Z7, X5.A3.Y4.Z8, X5.A4.Y1.Z1, X5.A4.Y1.Z2, X5.A4.Y1.Z3, X5.A4.Y1.Z4,
 X5.A4.Y1.Z5, X5.A4.Y1.Z6, X5.A4.Y1.Z7, X5.A4.Y1.Z8, X5.A4.Y2.Z1, X5.A4.Y2.Z2,
 X5.A4.Y2.Z3, X5.A4.Y2.Z4, X5.A4.Y2.Z5, X5.A4.Y2.Z6, X5.A4.Y2.Z7, X5.A4.Y2.Z8,
 X5.A4.Y3.Z1, X5.A4.Y3.Z2, X5.A4.Y3.Z3, X5.A4.Y3.Z4, X5.A4.Y3.Z5, X5.A4.Y3.Z6,
 X5.A4.Y3.Z7, X5.A4.Y3.Z8, X5.A4.Y4.Z1, X5.A4.Y4.Z2, X5.A4.Y4.Z3, X5.A4.Y4.Z4,
 X5.A4.Y4.Z5, X5.A4.Y4.Z6, X5.A4.Y4.Z7, X5.A4.Y4.Z8, X6.A1.Y1.Z1, X6.A1.Y1.Z2,
 X6.A1.Y1.Z3, X6.A1.Y1.Z4, X6.A1.Y1.Z5, X6.A1.Y1.Z6, X6.A1.Y1.Z7, X6.A1.Y1.Z8,
 X6.A1.Y2.Z1, X6.A1.Y2.Z2, X6.A1.Y2.Z3, X6.A1.Y2.Z4, X6.A1.Y2.Z5, X6.A1.Y2.Z6,
 X6.A1.Y2.Z7, X6.A1.Y2.Z8, X6.A1.Y3.Z1, X6.A1.Y3.Z2, X6.A1.Y3.Z3, X6.A1.Y3.Z4,
 X6.A1.Y3.Z5, X6.A1.Y3.Z6, X6.A1.Y3.Z7, X6.A1.Y3.Z8, X6.A1.Y4.Z1, X6.A1.Y4.Z2,
 X6.A1.Y4.Z3, X6.A1.Y4.Z4, X6.A1.Y4.Z5, X6.A1.Y4.Z6, X6.A1.Y4.Z7, X6.A1.Y4.Z8,
 X6.A2.Y1.Z1, X6.A2.Y1.Z2, X6.A2.Y1.Z3, X6.A2.Y1.Z4, X6.A2.Y1.Z5, X6.A2.Y1.Z6,
 X6.A2.Y1.Z7, X6.A2.Y1.Z8, X6.A2.Y2.Z1, X6.A2.Y2.Z2, X6.A2.Y2.Z3, X6.A2.Y2.Z4,
 X6.A2.Y2.Z5, X6.A2.Y2.Z6, X6.A2.Y2.Z7, X6.A2.Y2.Z8, X6.A2.Y3.Z1, X6.A2.Y3.Z2,
 X6.A2.Y3.Z3, X6.A2.Y3.Z4, X6.A2.Y3.Z5, X6.A2.Y3.Z6, X6.A2.Y3.Z7, X6.A2.Y3.Z8,
 X6.A2.Y4.Z1, X6.A2.Y4.Z2, X6.A2.Y4.Z3, X6.A2.Y4.Z4, X6.A2.Y4.Z5, X6.A2.Y4.Z6,
 X6.A2.Y4.Z7, X6.A2.Y4.Z8, X6.A3.Y1.Z1, X6.A3.Y1.Z2, X6.A3.Y1.Z3, X6.A3.Y1.Z4,
 X6.A3.Y1.Z5, X6.A3.Y1.Z6, X6.A3.Y1.Z7, X6.A3.Y1.Z8, X6.A3.Y2.Z1, X6.A3.Y2.Z2,
 X6.A3.Y2.Z3, X6.A3.Y2.Z4, X6.A3.Y2.Z5, X6.A3.Y2.Z6, X6.A3.Y2.Z7, X6.A3.Y2.Z8,
 X6.A3.Y3.Z1, X6.A3.Y3.Z2, X6.A3.Y3.Z3, X6.A3.Y3.Z4, X6.A3.Y3.Z5, X6.A3.Y3.Z6,
 X6.A3.Y3.Z7, X6.A3.Y3.Z8, X6.A3.Y4.Z1, X6.A3.Y4.Z2, X6.A3.Y4.Z3, X6.A3.Y4.Z4,
 X6.A3.Y4.Z5, X6.A3.Y4.Z6, X6.A3.Y4.Z7, X6.A3.Y4.Z8, X6.A4.Y1.Z1, X6.A4.Y1.Z2,
 X6.A4.Y1.Z3, X6.A4.Y1.Z4, X6.A4.Y1.Z5, X6.A4.Y1.Z6, X6.A4.Y1.Z7, X6.A4.Y1.Z8,

X6.A4.Y2.Z1, X6.A4.Y2.Z2, X6.A4.Y2.Z3, X6.A4.Y2.Z4, X6.A4.Y2.Z5, X6.A4.Y2.Z6,
 X6.A4.Y2.Z7, X6.A4.Y2.Z8, X6.A4.Y3.Z1, X6.A4.Y3.Z2, X6.A4.Y3.Z3, X6.A4.Y3.Z4,
 X6.A4.Y3.Z5, X6.A4.Y3.Z6, X6.A4.Y3.Z7, X6.A4.Y3.Z8, X6.A4.Y4.Z1, X6.A4.Y4.Z2,
 X6.A4.Y4.Z3, X6.A4.Y4.Z4, X6.A4.Y4.Z5, X6.A4.Y4.Z6, X6.A4.Y4.Z7, X6.A4.Y4.Z8

Фармацевтичні сполуки

Сполуки, запропоновані у даному винаході, вводять у сполуки лікарських форм із застосуванням традиційних носіїв і наповнювачів, які вибирають відповідно до загальноприйнятої практики. Таблетки містять допоміжні речовини, речовини, що сприяють ковзанню, наповнювачі, зв'язувальні речовини та ін. Водні сполуки готують у стерильній формі і, коли планують їх доставку шляхом, відмінним від перорального, зазвичай одержують їх ізотонічними. Всі сполуки можуть містити наповнювачі, такі як описані в Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986), зміст якої включено у даний опис за допомогою посилання у всій повноті. Наповнювачі включають аскорбінову кислоту та інші антиоксиданти, хелатуючі агенти, такі як ЕДТА, вуглеводи, такі як декстрин, гідроксиалкілцелюлозу, гідроксиалкіл етил целюлозу, стеаринову кислоту та ін. рН зазначених сполук перебуває в діапазоні від 3 до 11, але зазвичай становить приблизно від 7 до 10.

Хоча можливо введення активних інгредієнтів окремо, може бути краще представити їх у вигляді фармацевтичних сполук. Сполуки, запропоновані у даному винаході, як для ветеринарного застосування, так і для застосування у людини, містять щонайменше активний інгредієнт поряд з одним або більше прийнятними носіями і, можливо, іншими терапевтичними інгредієнтами. Носій(і) повинен бути "прийнятним" у тому розумінні, що він повинен бути сумісним з іншими інгредієнтами сполуки і фізіологічно безпечні для реципієнта.

Сполуки відповідно до винаходу включають сполуки, що підходять для вищевказаних шляхів введення. Сполуки можуть бути традиційно представлені у вигляді дозованої лікарської форми і можуть бути отримані за допомогою кожного зі способів, добре відомих в галузі фармації. Методи одержання і сполуки в загальному випадку можна знайти в роботі Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.), зміст якої включено у даний опис за допомогою посилання у всій повноті. Такі способи включають етап об'єднання активного інгредієнта з носієм, що містить один або більше допоміжних інгредієнтів. У цілому, сполуки готують шляхом рівномірного і ретельного об'єднання активного інгредієнта з рідкими носіями або тонко здрібненими твердими носіями або й тим, і іншими, і потім, за необхідності, формування продукту.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, що підходять для перорального введення, можуть бути представлені у формі дискретних одиниць, таких як капсули, саше або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта; у вигляді порошоків або гранул; у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині; або у вигляді рідкої емульсії типу "олія-у-воді" або "вода-в-олії". Активний інгредієнт також можна вводити у вигляді болюсів, електуарію або пасти.

Таблетку одержують шляхом пресування або формування, можливо з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Спресовані таблетки можна готувати шляхом пресування у відповідному апараті активного інгредієнта у вільнотекучій формі, такій як порошок або гранули, можливо у суміші зі зв'язувальною речовиною, змазувальною речовиною, інертним розріджувачем, консервантом, поверхнево-активною речовиною або диспергуючим агентом. Формовані таблетки можна одержувати шляхом формування у відповідному апараті суміші порошкоподібного активного інгредієнта, зволоженого інертним рідким розріджувачем. Таблетки можна покривати оболонкою або наносити на них насічки, при цьому склад зазначених таблеток може бути таким, щоб забезпечувати вповільнене або контрольоване вивільнення активного інгредієнта.

Для введення в око або в інші зовнішні тканини, наприклад, у порожнину рота або на шкіру, зазначені сполуки краще наносять у вигляді місцевих мазей або крему, що містять активні інгредієнт(и) у кількості, наприклад, 0,075-20 % м/м (включаючи активний інгредієнт(и) у діапазоні від 0,1 % до 20 % із кроком 0,1 % 0,1 % м/м, такі як 0,6 % м/м, 0,7 % м/м та ін.), краще від 0,2 до 15 % м/м, а ще краще від 0,5 до 10 % м/м. При одержанні сполуки у вигляді мазі активні інгредієнти можна застосовувати або в сполученні з парафіноюю, або з водорозчинною основою мазей. Як альтернатива, активні інгредієнти можна включати до складу крему, застосовуючи кремову основу типу "олія-у-воді".

Якщо бажано, водна фаза кремової основи може включати, наприклад, щонайменше 30 % м/м багатоатомного спирту, тобто спирту, що містить дві або більше гідроксильні групи, такого як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, манітол, сорбітол, гліцерин і поліетиленгліколь (включаючи ПЕГ 400) і їх суміші. Сполуки для місцевого застосування можуть бажано включати сполуку, що підсилює усмоктування або проникнення активного інгредієнта через шкіру або інші уражені ділянки. Приклади одержати відповідно до будь-якого способу, відомого у даній галузі техніки для виробництва фармацевтичних композицій, при цьому такі композиції можуть містити один або більше агентів, включаючи підсолоджувачі, ароматизатори, барвники і консерванти, для одержання приємного на смак препарату. Також підходять таблетки, що містять активні інгредієнти в суміші з нетоксичним фармацевтично прийнятним наповнювачем, що підходить для одержання таблеток. Такі допоміжні речовини можуть, наприклад, являти собою інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію або натрію, лактоза, моногідрат лактози, натрієва сіль кроскармелози, повідон, фосфат кальцію або натрію; гранулюючі і дезінтегруючі агенти, такі як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальні речовини, такі як целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, желатин або камедь; і речовини, що змазують, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути без оболонки або з покриттям, нанесеним за допомогою відомих способів, включаючи мікроінкапсулювання, щоб сповільнити розпад і усмоктування в шлунково-кишковому тракті і, тим самим, забезпечити тривалу дію протягом ще тривалішого періоду. Наприклад, можна застосовувати речовину, що сповільнює доставку, таку як гліцерилдистеарат, окремо або у сполученні з воском.

Сполуки для перорального застосування також можна одержати у вигляді твердих желатинових капсул, у яких активні інгредієнти змішані із твердим розріджувачем, наприклад, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, у яких активні інгредієнти змішані з водною або олійною основою, такою як кокосова олія, рідкий парафін або маслинова олія.

Водні суспензії, запропоновані у винаході, містять активні речовини в суміші з наповнювачами, що підходять для одержання водних емульсій. Такі наповнювачі включають суспендуєчий агент, такий як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, трагакантова камедь і гуарова камедь, а також диспергуючі або змочувальні агенти, такі як фосфатиди природного походження (наприклад, лецитин), продукт конденсації оксиду алкілену і жирної кислоти (наприклад, поліоксиетиленстеарат), продукт конденсації оксиду етилену і довголанцюгового аліфатичного спирту (наприклад, гептадекаетиленоксикетанол), продукт конденсації оксиду етилену і часткового складного ефіру, отриманого з жирної кислоти і ангідриду гекситолу (наприклад, поліоксиетиленсорбітану моноолеат). Водна суспензія також може містити один або більше консервантів, таких як етил- або н-пропілп-гідроксибензоат, один або більше барвників, один або більше ароматизаторів і один або більше підсолоджувачів, таких як сахароза або сахарин.

Олійні суспензії можна приготувати шляхом суспендування активних інгредієнтів у рослинній олії, такий як арахісова олія, маслинова олія, кунжутна олія або кокосова олія, або в мінеральній олії, такий як рідкий парафін. Суспензії для перорального введення можуть містити загущувачі, такі як віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Можна додавати підсолоджувачі, такі як підсолоджувачі, зазначені у даному описі, і ароматизатори, щоб зробити препарат приємним на смак. Такі композиції можна зберігати шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Порошки й гранули, що диспергуються, запропоновані у винаході, які підходять для приготування водних суспензій шляхом додавання води, забезпечують активний інгредієнт у суміші з диспергуючим або змочувальним агентом, суспендуєчим агентом і з одним або більше консервантами. Приклади придатних диспергуючих або змочувальних агентів наведені вище. Також можуть бути присутні додаткові допоміжні речовини, наприклад, підсолоджувачі, ароматизатори та барвники.

Фармацевтичні композиції, запропоновані у винаході, також можуть бути у формі емульсій типу "олія-у-воді". Олійною фазою може бути рослинна олія, така як маслинова олія або арахісова олія, мінеральна олія, така як рідкий парафін, або їх суміш. Придатні емульгуючі агенти включають природні камеді, такі як гуарова камедь і трагакантова камедь, природні фосфатиди, такі як соєвий лецитин, складні ефіри або часткові ефіри, отримані з жирних кислот і ангідридів гекситолу, таких як сорбітану моноолеат, і продуктів конденсації таких часткових ефірів з оксидом етилену, таких як поліоксиетиленсорбітану моноолеат. Емульсія також може містити підсолоджувачі і ароматизатори. Сиропи та еліксири можна одержувати із застосуванням підсолоджувачів, таких як гліцерин, сорбітол і сахароза. Такі сполуки також можуть містити засіб, що зменшує подразнення, консервант, ароматизатор або барвник.

Фармацевтичні композиції, запропоновані у винаході, можуть бути у формі стерильних ін'єкційних препаратів, таких як стерильні водні або олійні ін'єкційні суспензії. Ці суспензії можна приготувати відповідно до відомих способів із застосуванням таких придатних диспергуючих або змочувальних агентів і суспендуєчих агентів, які зазначені у даному описі. Стерильний ін'єкційний препарат також може бути стерильним розчином для ін'єкції або суспензією в нетоксичному прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, такому як розчин 1,3-бутандіолу, або його готують у вигляді ліофілізованого порошку. Серед прийнятних носіїв і розчинників, які можна застосовувати, - вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелетучі олії можна традиційно застосовувати як розчинник або суспендуєчи середовище. Для даної мети можна застосовувати будь-яку м'яку нелетучу олію, включаючи синтетичні моно- і дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, можна застосовувати подібним чином при приготуванні ін'єкційних форм.

Кількість активного інгредієнта, яку можна сполучити з речовиною носія для одержання форми для однократного введення, може варіюватися залежно від хазяїна, якого лікують, і конкретного способу введення. Наприклад, сполука з контрольованим вивільненням призначена для перорального введення людині, може містити приблизно від 1 до 1000 мг активної речовини, змішаної з відповідною і зручною кількістю речовини носія, яке може варіюватися приблизно від 5 до приблизно 95 % від маси всієї композиції (маса:маса). Фармацевтичну композицію можна приготувати так, щоб забезпечити для введення кількості композиції, що легко вимірюються. Наприклад, водяний розчин, призначений для внутрішньовенного вливання, може містити від 3 до 500 мкг активного інгредієнта на мілілітр розчину таким чином, щоб робити інфузію придатного об'єму при швидкості приблизно 30 мл/год.

Сполуки, що підходять для введення в око, включають очні краплі, у яких активний інгредієнт розчинений або суспендирован у придатному носії, особливо у водному розчиннику для активного інгредієнта. Активний інгредієнт краще присутній у таких сполуках у концентрації 0,5-20 %, краще 0,5-10 %, зокрема приблизно 1,5 % м/м.

Сполуки, що підходять для місцевого введення в ротову порожнину, включають коржі, що містять активний інгредієнт в ароматизованому носії, зазвичай сахарозі або гуаровій або трагакантовій камеді; пастилки, що містять активний інгредієнт в інертному носії, такому як желатин або гліцерин або сахароза і гуарова камедь; і полоскання, що містять активний інгредієнт у придатному рідкому носії.

Сполуки для ректального введення можуть бути представлені у вигляді супозиторіїв з придатною основою, що містить, наприклад, олію какао або саліцилат.

Сполуки, що підходять для внутрішньолегового або назального введення, мають розмір частинок, наприклад, у діапазоні від 0,1 до 500 мкм (включаючи розмір частинок у діапазоні від 0,1 до 5000 мкм із таким кроком, як 0,5 мкм, 1 мкм, 30 мкм, 35 мкм і т.д.), які вводять шляхом швидкої інгаляції через носовий прохід або шляхом інгаляції через рот так, щоб вони досягали альвеолярних мішечків. Придатні сполуки включають водні або олійні розчини активного інгредієнта. Сполуки, що підходять для введення у вигляді аерозолі або сухого порошку, можна приготувати відповідно до традиційних способів і можна доставляти разом з іншими терапевтичними агентами, такими як сполуки, що застосовувалися раніше для лікування або профілактики інфекцій, як зазначено у даному описі.

Сполуки, що підходять для вагінального введення, можуть бути представлені у формі маткових кілець, тампонів, кремів, гелів, паст, пін або спрею, що містять поряд з активним інгредієнтом такі носії, які відомі у даній галузі техніки як придатні.

Сполуки, що підходять для парентерального введення, включають водні і неводні стерильні розчини для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактериостати і розчинені речовини, які надають сполуці ізотонічність стосовно крові передбачуваного реципієнта; і водні та неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендуєчі агенти і загущувачі.

Сполуки представлені у вигляді контейнерів, що містять одну дозу або безліч доз, наприклад, запечатані ампули і флакони, при цьому зазначені сполуки можна зберігати в сублімованому (ліофілізованому) стані, що вимагає тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням. Ін'єкційні розчини, що приготують для негайного введення, і суспензії готують зі стерильних порошоків, гранул і таблеток, таких як описано раніше. Кращі дозовані сполуки являють собою сполуки, що містять добову дозу або одиничну добову субдозу, як зазначено у даному описі раніше, або відповідну частку зазначеної дози або субдозу активного інгредієнта.

Варто розуміти, що крім інгредієнтів, конкретно зазначених вище, сполуки, запропоновані в цьому винаході, можуть включати інші агенти, що традиційно застосовуються у даній галузі

техніки, з огляду на тип розглянутої сполуки; наприклад, сполуки, що підходять для перорального введення, можуть включати ароматизатори.

Відповідно до винаходу також запропоновані ветеринарні композиції, що містять щонайменше один активний інгредієнт, визначений вище, разом з ветеринарним носієм.

5 Ветеринарні носії являють собою речовини, що підходять для введення зазначеної композиції, і вони можуть бути твердими, рідкими або газоподібними речовинами, які в інших відносинах інертні або прийнятні в галузі ветеринарії і сумісні з активним інгредієнтом. Ці ветеринарні композиції можна вводити перорально, парентерально або будь-яким іншим бажаним шляхом.

10 Сполуки, запропоновані у винаході, також можна включати до складу, що забезпечує контрольоване вивільнення активного інгредієнта, що дає можливість менш частого дозування або поліпшує фармакокінетичний або токсичний профіль активного інгредієнта. Відповідно, згідно з винаходом також запропоновані композиції, що містять одну або більше сполук, запропонованих у винаході, де сполука зазначених композицій забезпечує тривале або
15 контрольоване вивільнення.

Ефективна доза активного інгредієнта залежить щонайменше від природи патологічного стану, що піддається лікуванню, токсичності, від того, чи застосовують сполуку для профілактики (ще нижчі дози) або для лікування активного захворювання або патологічного стану, від способу доставки і конкретної фармацевтичної сполуки, при цьому зазначену дозу
20 повинен визначати лікар за допомогою традиційних досліджень із підвищенням дози.

Можна чекати, що ефективна доза буде перебувати в діапазоні від приблизно 0,0001 до 10 мг/кг маси тіла в день, типово від приблизно 0,001 до приблизно 1 мг/кг маси тіла в день, більш типово від приблизно 0,01 до приблизно 1 мг/кг маси тіла в день, ще більш типово від приблизно 0,05 до приблизно 0,5 мг/кг маси тіла в день. Наприклад, можлива добова доза для
25 дорослої людини з масою тіла приблизно 70 кг буде перебувати в діапазоні від приблизно 0,05 мг до приблизно 100 мг, або від приблизно 0,1 мг до приблизно 25 мг, або від приблизно 0,4 мг до приблизно 4 мг, і може приймати форму одноразових або багаторазових доз.

Згідно з ще одним варіантом реалізації у даному винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку, що відповідає Формулі I, Ia, Ib, II, IIa, III або IV, або
30 фармацевтично прийнятну сіль, сольват і/або складний ефір зазначеної сполуки, і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

Згідно з ще одним варіантом реалізації у даному винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку, що відповідає Формулі I, Ia, Ib, II, IIa, III або IV, або фармацевтично прийнятну сіль, сольват і/або складний ефір зазначеної сполуки у сполученні
35 щонайменше з одним додатковим активним агентом і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

Згідно з ще одним варіантом реалізації у даному винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку, що відповідає Формулі I, Ia, Ib, II, IIa, III або IV, або фармацевтично прийнятну сіль, сольват і/або складний ефір зазначеної сполуки у сполученні
40 щонайменше з одним додатковим активним агентом і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач. Приклади додаткового активного агента також включають інтерферони, рибавірин або його аналоги, інгібітори протеази NS3 HCV, інгібітори альфа-глюкозидази-1, гепатопротектори, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B HCV, нунуклеозидні інгібітори полімерази NS5B HCV, інгібітори NS5A HCV, агоністи TLR-7, інгібітори циклофіліну, інгібітори IRES HCV, підсилювачі фармакокінетичних характеристик та інші лікарські препарати для лікування вірусу гепатиту 3 (HCV) або їх суміші.
45

Більш конкретно, одна або більше сполук, запропонованих у даному винаході, можна сполучити з однією або більше сполуками, обраними із групи, що включає:

(1) інтерферони, вибрані із групи, що включає пегільований rIFN-альфа 2b (ПЕГ-інтрон),
50 пегільований rIFN-альфа 2a (Pegasys), rIFN-альфа 2b (Інтрон А), rIFN-альфа 2a (Роферон-А), інтерферон альфа (MOR-22, OPC-18, Альфаферон, Альфанатив, Мультиферон, субалін), інтерферон альфакон-1 (Інферген), інтерферон альфа-n1 (Велферон), інтерферон альфа-n3 (Альферон), інтерферон-бета (Авонекс, DL-8234), інтерферон-омега (омега DUROS, Біомед 510), альбінтерферон альфа-2b (Альбуферон), IFN альфа-2b XL, BLX-883 (Локтерон), DA-3021, глікозильований інтерферон альфа-2b (AVI-005), ПЕГ-інферген, Пегільований інтерферон лямбда-1 (Пегільований IL-29), белерофон і їх суміші;
55

(2) рибавірин і його аналоги, вибрані із групи, що включає рибавірин (Ребетол, Копегус), тарибавірин (Вірамідин) і їх суміші;

(3) інгібітори протеази NS3 HCV, вибрані із групи, що включає боцепревір (SCH-503034, SCH-7), телапревір (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191 і їх суміші;

(4) інгібітори альфа-глюкозидази-1, вибрані із групи, що включає целгозівір (MX-3253), Міглітол, UT-231B і їх суміші;

(5) гепатопротектори, вибрані із групи, що включає IDN-6556, ME 3738, LB-84451, силібілін, MitoQ і їх суміші;

(6) нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B HCV, вибрані із групи, що включає R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, валопіцитабін (NM-283), MK-0608 і їх суміші;

(7) нунуклеозидні інгібітори полімерази NS5B HCV, вибрані із групи, що включає PF-868554, VCFI-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (несбувір), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190 та їх суміші;

(8) інгібітори NS5A HCV, вибрані із групи, що включає AZD-2836 (A-831), A-689 та їх суміші;

(9) агоністи TLR-7, вибрані із групи, що включає ANA-975, SM-360320 та їх суміші;

(10) інгібітори циклофіліну, вибрані із групи, що включає DEBIO-025, SCY-635, NIM811 та їх суміші;

(11) інгібітори IRES HCV, вибрані із групи, що включає MCI-067,

(12) підсилювачі фармакокінетичних характеристик, вибрані із групи, що включає BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, рокситроміцин та їх суміші; та

(13) інші лікарські препарати для лікування вірусу гепатиту С, вибрані із групи, що включає тімозин альфа 1 (Задаксин), нітазоксанид (Алінея, NTZ), BIVN-401 (віростат), PYN-17 (альтірекс), KPE02003002, актілон (CPG-10101), KRN-7000, цивацир, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, тарвацин, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Бавітуксимаб, MDX-1106 (ONO-4538), Оглуфанід, VX-497 (меримеподіб) та їх суміші.

Згідно з ще одним варіантом реалізації у даному винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що містять комбінований фармацевтичний агент, що містить:

а) першу фармацевтичну композицію, що містить сполуку, яка відповідає Формулі I, Ia, Ib, II, IIa, III або IV, або фармацевтично прийнятну сіль, сольват і/або складний ефір зазначеної сполуки; і

б) другу фармацевтичну композицію, що містить щонайменше один додатковий активний агент, вибраний із групи, що включає інтерферони, рибавірин або його аналоги, інгібітори протеази NS3 HCV, інгібітори альфа-глюкозидази-1, гепатопротектори, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B HCV, нунуклеозидні інгібітори полімерази NS5B HCV, інгібітори NS5A HCV, агоністи TLR-7, інгібітори циклофіліну, інгібітори IRES HCV, підсилювачі фармакокінетичних характеристик та інші препарати для лікування вірусу гепатиту С або їх суміші.

Способи введення

Одну або більше сполук, запропонованих у винаході (що позначаються у даному описі як активні інгредієнти) вводять будь-яким шляхом, прийнятним для патологічного стану, що піддається лікуванню. Придатні шляхи введення включають пероральний, ректальний, назальний, місцевий (включаючи буккальний і сублінгвальний), вагінальний і парентеральний (включаючи підшкірний і внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньошкірний, інтратекальний і епідуральний) і подібні. Варто брати до уваги, що кращий шлях введення може варіюватися, наприклад, залежно від конкретного патологічного стану в реципієнта. Перевага сполук, запропонованих у даному винаході, полягає в тому, що зазначені сполуки біодоступні при пероральному введенні та їх можна вводити перорально.

Комбінована терапія

Відповідно до одного варіанту реалізації, сполуки, запропоновані у даному винаході, застосовують у комбінації з іншими активними терапевтичними інгредієнтами або агентами. Комбінації сполук, що відповідають Формулі I, Ia, Ib, II, IIa, III або IV, і додаткових активних агентів можна вибирати для лікування пацієнтів з вірусною інфекцією, наприклад, вірусним гепатитом В, вірусним гепатитом С або ВІЛ інфекцією.

Краще, щоб іншими активними терапевтичними інгредієнтами були інтерферони, рибавірин або його аналоги, інгібітори протеази NS3 HCV, інгібітори альфа-глюкозидази-1, гепатопротектори, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B HCV, нунуклеозидні інгібітори полімерази NS5B HCV, інгібітори NS5A HCV, агоністи TLR-7, інгібітори циклофіліну,

інгібітори IRES HCV, підсилювачі фармакокінетичних характеристик та інші препарати для лікування вірусу гепатиту С або їх суміші.

Комбінації сполук, що відповідають Формулі I, Ia, Ib, II, IIa, III або IV, зазвичай вибирають на підставі патологічного стану, який потрібно лікувати, перехресної взаємодії інгредієнтів і фармакологічних властивостей комбінації. Наприклад, коли лікують інфекцію (наприклад, вірус гепатиту С), композиції, запропоновані у винаході, комбінують із активними агентами (такими як зазначено у даному описі).

Придатні активні агенти або інгредієнти, які можна комбінувати зі сполуками, що відповідають Формулі I, Ia, Ib, II, IIa, III або IV, можуть включати одну або більше сполук, обраних із групи, що включає:

(1) інтерферони, вибрані із групи, що включає пегільований rIFN-альфа 2b (ПЕГ-інтрон), пегільований rIFN-альфа 2a (Pegasys), rIFN-альфа 2b (Інтрон А), rIFN-альфа 2a (Роферон-А), інтерферон альфа (MOR-22, OPC-18, Альфаферон, Альфанатив, Мультиферон, субалін), інтерферон альфакон-1 (Інферген), інтерферон альфа-n1 (Велферон), інтерферон альфа-n3 (Альферон), інтерферон-бета (Авонекс, DL-8234), інтерферон-омега (омега DUROS, Біомед 510), альбінтерферон альфа-2b (Альбуферон), IFN альфа-2b XL, BLX-883 (Локтерон), DA-3021, глікозильований інтерферон альфа-2b (AVI-005), ПЕГ-інферген, Пегільований інтерферон лямбда-1 (Пегільований IL-29), белерофон та їх суміші;

(2) рибавірин і його аналоги, вибрані із групи, що включає рибавірин (Ребетол, Копегус), тарибавірин (Вірамідин) та їх суміш;

(3) інгібітори протеази NS3 HCV, вибрані із групи, що включає бодепревір (SCH-503034, SCH-7), телапревір (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191 та їх суміші;

(4) інгібітори альфа-глюкозидази-1, вибрані із групи, що включає целгозівір (MX-3253), Міглітол, UT-231B та їх суміші;

(5) гепатопротектори, вибрані із групи, що включає IDN-6556, ME 3738, LB-84451, силібілін, Mito та їх суміші;

(6) нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B HCV, вибрані із групи, що включає R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, валопіцитабін (NM-283), MK-0608 та їх суміші;

(7) ненуклеозидні інгібітори полімерази NS5B HCV, вибрані із групи, що включає PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (несбувір), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190 та їх суміші;

(8) інгібітори NS5A HCV, вибрані із групи, що включає AZD-2836 (A-831), A-689 та їх суміші;

(9) агоністи TLR-7, вибрані із групи, що включає ANA-975, SM-360320 та їх суміші;

(10) інгібітори циклофіліну, вибрані із групи, що включає DEBIO-025, SCY-635, NIM811 та їх суміші;

(11) інгібітори IRES HCV, вибрані із групи, що включає MCI-067,

(12) підсилювачі фармакокінетичних характеристик, вибрані із групи, що включає BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, рокситроміцин та їх суміші; і

(13) інші лікарські препарати для лікування вірусу гепатиту С, вибрані із групи, що включає тімозин альфа 1 (Задаксин), нітазоксанид (Алінея, NTZ), BIVN-401 (віростат), PYN-17 (альтірекс), KPE02003002, актілон (CPG-10101), KRN-7000, цивацир, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, тарвацин, ENC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Бавітуксимаб, MDX-1106 (ONO-4538), Оглуфанід, VX-497 (меримеподіб) та їх суміші.

Відповідно до іншого варіанту реалізації, у даному винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку, запропоновану у даному винаході, або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват і/або складний ефір, у комбінації щонайменше з одним додатковим активним агентом і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

Згідно із даним винаходом активний агент, що застосовується у комбінації зі сполукою, запропонованою у даному винаході, може бути будь-яким агентом, що має терапевтичний ефект, коли його застосовують у комбінації зі сполукою, що запропонована у даному винаході. Наприклад, активним агентом, що застосовується у комбінації зі сполукою, запропонованою у даному винаході, можуть бути інтерферони, рибавірин або його аналоги, інгібітори протеази NS3 HCV, інгібітори альфа-глюкозидази-1, гепатопротектори, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B HCV, ненуклеозидні інгібітори полімерази NS5B HCV, інгібітори NS5A HCV, агоністи TLR-7, інгібітори циклофіліну, інгібітори IRES HCV, підсилювачі

фармакокінетичних характеристик та інші препарати для лікування вірусу гепатиту С або їх суміші.

Відповідно до іншого варіанту реалізації, у даному винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку, запропоновану у даному винаході, або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват і/або складний ефір у комбінації щонайменше з одним додатковим активним агентом, обраним із групи, що включає:

(14) інтерферони, вибрані із групи, що включає пегільований rIFN-альфа 2b (ПЕГ-інтрон), пегільований rIFN-альфа 2a (Пегасис), rIFN-альфа 2b (Інтрон А), rIFN-альфа 2a (Роферон-А), інтерферон альфа (MOR-22, OPC-18, Альфаферон, Альфанатив, Мультиферон, субалін), інтерферон альфакон-1 (Інферген), інтерферон альфа-n1 (Велферон), інтерферон альфа-n3 (Альферон), інтерферон-бета (Авонекс, DL-8234), інтерферон-омега (омега DUROS, Біомед 510), альбінтерферон альфа-2b (Альбуферон), IFN альфа-2b XL, BLX-883 (Локтерон), DA-3021, глікозильований інтерферон альфа-2b (AVI-005), ПЕГ-інферген, Пегільований інтерферон лямбда-1 (Пегільований IL-29), белерофон та їх суміші;

(15) рибавірин і його аналоги, вибрані із групи, що включає рибавірин (Ребетол, Копегус), тарибавірин (Вірамідин) та їх суміші;

(16) інгібітори протеази NS3 HCV, вибрані із групи, що включає боцепревір (SCH-503034, SCH-7), телапревір (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191 та їх суміші;

(17) інгібітори альфа-глюкозидази-1, вибрані із групи, що включає целгозівір (MX-3253), Міглітол, UT-231B та їх суміші;

(18) гепатопротектори, вибрані із групи, що включає IDN-6556, ME 3738, LB-84451, силібілін, Mito та їх суміші;

(19) нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B HCV, вибрані із групи, що включає R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, валопіцитабін (NM-283), MK-0608 та їх суміші;

(20) ненуклеозидні інгібітори полімерази NS5B HCV, вибрані із групи, що включає PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (несбувір), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190 та їх суміші;

(21) інгібітори NS5A HCV, вибрані із групи, що включає AZD-2836 (A-831), A-689 та їх суміші;

(22) агоністи TLR-7, вибрані із групи, що включає ANA-975, SM-360320 та їх суміші;

(23) інгібітори циклофіліну, вибрані із групи, що включає DEBIO-025, SCY-635, NIM811 та їх суміші;

(24) інгібітори IRES HCV, вибрані із групи, що включає MCI-067,

(25) підсилювачі фармакокінетичних характеристик, вибрані із групи, що включає BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, рокситроміцин та їх суміші; і

(26) інші лікарські препарати для лікування вірусу гепатиту С, вибрані із групи, що включає тімозин альфа 1 (Задаксин), нітазоксанид (Алінея, NTZ), BIVN-401 (віростат), PYN-17 (альтірекс), KPE02003002, актілон (CPG-10101), KRN-7000, цивацир, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, тарвацин, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Бавітуксимаб, MDX-1106 (ONO-4538), Оглуфанід, VX-497 (меримеподіб) та їх суміші.

Згідно з ще одним варіантом реалізації у даному винаході запропонований комбінований фармацевтичний агент, що містить:

а) першу фармацевтичну композицію, що містить сполуку, запропоновану у даному винаході, або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват і/або складний ефір; і

б) другу фармацевтичну композицію, що містить щонайменше один додатковий активний агент, вибраний із групи, що включає інтерферони, рибавірин або його аналоги, інгібітори протеази NS3 HCV, інгібітори альфа-глюкозидази-1, гепатопротектори, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B HCV, ненуклеозидні інгібітори полімерази NS5B HCV, інгібітори NS5A HCV, агоністи TLR-7, інгібітори циклофіліну, інгібітори IRES HCV, підсилювачі фармакокінетичних характеристик та інші препарати для лікування вірусу гепатиту С або їх суміші.

Також можна сполучити будь-яку сполуку, запропоновану у винаході, з одним або більше активними агентами в дозованій лікарській формі для одночасного або послідовного введення пацієнтові. Комбіновану терапію можна проводити в одночасному або послідовному режимі. При послідовному введенні комбінацію можна вводити у вигляді двох або більше введеннь.

Спільним введенням сполуки, запропонованої у винаході, з одним або більше іншими активними агентами зазвичай називають одночасне або послідовне введення сполуки,

запропонованої у винаході, і одного або більше інших активних агентів таким чином, щоб забезпечити терапевтично ефективні кількості і сполуки, запропонованої у винаході, і одного або більше інших активних агентів в організмі людини.

Спільне введення включає введення дозованих лікарських форм сполук, запропонованих у винаході, перед введенням дозованої лікарської форми одного або більше інших активних агентів або після їх введення, наприклад, введення сполук, запропонованих у винаході протягом декількох секунд, хвилин або годин до або після введення одного або більше інших активних агентів. Наприклад, одну дозу сполуки, запропонованої у винаході, можна вводити спочатку, а після неї вводити одну дозу одного або більше інших активних агентів протягом декількох секунд або хвилин. Як альтернатива, одну дозу одного або більше інших активних агентів можна вводити спочатку, а після неї вводити одну дозу сполуки, запропонованої у винаході, протягом декількох секунд або хвилин. У деяких випадках може бути бажано вводити одну дозу сполуки, запропонованої у винаході, спочатку, а після неї вводити одну дозу одного або більше інших активних агентів через кілька годин (наприклад, 1-12 годин). В інших випадках, може бути бажано вводити одну дозу одного або більше інших активних агентів, а після неї вводити одну дозу сполуки, запропонованої у винаході, через кілька годин (наприклад, 1-12 годин).

Комбінована терапія може забезпечувати "синергію" або "синергічний ефект", тобто ефект, що досягається, коли активні інгредієнти застосовують разом, перевищує суму ефектів, які виникають внаслідок застосування сполук окремо. Синергічного ефекту можна досягти, коли активні інгредієнти: (1) спільно готують у вигляді однієї сполуки і вводять або забезпечують їх доставку одночасно в комбінованій сполуці; (2) доставляють по черзі або паралельно у вигляді окремих сполук; або (3) у якомусь іншому режимі. Якщо доставку здійснюють у ході почергової терапії, синергічного ефекту можна досягти, коли сполуки вводять або забезпечують їх доставку послідовно, наприклад, у різних таблетках або капсулах, або при введенні різних ін'єкцій за допомогою різних шприців. Зазвичай під час почергової терапії ефективну дозу кожного активного інгредієнта вводять послідовно, тобто серійно, а при комбінованій терапії ефективні дози двох або більше активних інгредієнтів вводять разом.

Згідно з ще одним варіантом реалізації, у даному винаході запропоновані способи лікування вірусної інфекції у пацієнта, що включають: введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки, що відповідає Формулі I, Ia, Ib, II, IIa, III або IV або його фармацевтично прийнятної солі, сольвату і/або складного ефіру.

Згідно з ще одним варіантом реалізації, у даному винаході запропоновані способи лікування вірусної інфекції у пацієнта, що включають: введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки, що відповідає Формулі I, Ia, Ib, II, IIa, III або IV або його фармацевтично прийнятної солі, сольвату і/або складного ефіру і щонайменше одного додаткового активного агента.

Згідно з ще одним варіантом реалізації, у даному винаході запропоновані способи лікування вірусного гепатиту С у пацієнта, що включають: введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки, що відповідає Формулі I, Ia, Ib, II, IIa, III або IV або фармацевтично прийнятної солі, сольвату і/або складного ефіру зазначеної сполуки.

Згідно з ще одним варіантом реалізації, у даному винаході запропоновані способи лікування вірусного гепатиту С у пацієнта, що включають: введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки, що відповідає Формулі I, Ia, Ib, II, IIa, III або IV або фармацевтично прийнятної солі, сольвату і/або складного ефіру зазначеної сполуки і щонайменше одного додаткового активного агента.

Згідно з ще одним варіантом реалізації, у даному винаході запропоновані способи лікування вірусного гепатиту С у пацієнта, що включають: введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки, що відповідає Формулі I, Ia, Ib, II, IIa, III або IV або фармацевтично прийнятної солі, сольвату і/або складного ефіру зазначеної сполуки і щонайменше одного додаткового активного агента, обраного із групи, що включає інтерферони, рибавірин або його аналоги, інгібітори протеази NS3 HCV, інгібітори альфа-глюкозидази-1, гепатопротектори, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B HCV, нуклеозидні інгібітори полімерази NS5B HCV, інгібітори NS5A HCV, агоністи TLR-7, інгібітори циклофіліну, інгібітори IRES HCV, підсилювачі фармакокінетичних характеристик та інші лікарські препарати для лікування вірусу гепатиту С або їх суміші.

Згідно з ще одним варіантом реалізації, у даному винаході запропоновано застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату і/або складного ефіру для одержання препарату для лікування вірусної інфекції, наприклад інфекції вірусу гепатиту В/ вірусу гепатиту С.

Згідно з ще одним варіантом реалізації, у даному винаході запропонований спосіб лікування або профілактики вірусної інфекції, що включає спільне введення пацієнтові, що потребує цього, терапевтично ефективного кількості щонайменше однієї сполуки, що відповідає Формулі I, Ia, Ib, II, IIa, III або IV і щонайменше одного додаткового активного агента, обраного із групи, що включає:

(1) інтерферони, вибрані із групи, що включає пегільований rIFN-альфа 2b (ПЕГ-Інtron), пегільований rIFN-альфа 2a (Пегасис), rIFN-альфа 2b (Інtron А), rIFN-альфа 2a (Роферон-А), інтерферон альфа (MOR-22, OPC-18, Альфаферон, Альфанатив, Мультиферон, субалін), Інтерферон альфакон-1 (Інферген), інтерферон альфа-n1 (Велферон), інтерферон альфа-n3 (Альферон), інтерферон-бета (Авонекс, DL-8234), інтерферон-омега (омега DUROS, Біомед 510), альбінтерферон альфа-2b (Альбуферон), IFN альфа-2b XL, BLX-883 (Локтерон), DA-3021, глікозильований інтерферон альфа-2b (AVI-005), ПЕГ-інферген, Пегільований інтерферон лямбда-1 (Пегільований IL-29), белерофон та їх суміші;

(2) рибавірин і його аналоги, вибрані із групи, що включає рибавірин (Ребетол, Копегус), тарібавірин (Вірамідин) та їх суміші;

(3) інгібітори протеази NS3 HCV, вибрані із групи, що включає боцепревір (SCH-503034, SCH-7), телапревір (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191 та їх суміші;

(4) інгібітори альфа-глюкозидази-1, вибрані із групи, що включає целгозивір (MX-3253), Міглітол, UT-231B та їх суміші;

(5) гепатопротектори, вибрані із групи, що включає IDN-6556, ME 3738, LB-84451, силібілін, MitoQ та їх суміші;

(6) нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B HCV, вибрані із групи, що включає R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, валопіцитабін (NM-283), MK-0608 та їх суміші;

(7) ненуклеозидні інгібітори полімерази NS5B HCV, вибрані із групи, що включає PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (несбувір), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190 та їх суміші;

(8) інгібітори NS5A HCV, вибрані із групи, що включає AZD-2836 (A-831), A-689 та їх суміші;

(9) агоністи TLR-7, вибрані із групи, що включає ANA-975, SM-360320 та їх суміші;

(10) інгібітори циклофіліну, вибрані із групи, що включає DEBIO-025, SCY-635, NIM811 та їх суміші;

(11) інгібітори IRES HCV, вибрані із групи, що включає MCI-067,

(12) підсилювачі фармакокінетичних властивостей, вибрані із групи, що включає BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, рокситроміцин та їх суміші; та

(13) інші препарати для лікування вірусу гепатиту С, вибрані із групи, що включає тімозин альфа 1 (Задаксин), нітазоксанид (Алінея, NTZ), BIVN-401 (віростат), PYN-17 (альтірекс), KPE02003002, актілон (CPG-10101), KRN-7000, цивацир, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, тарвацин, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Бавітуксимаб, MDX-1106 (ONO-4538), Оглуфанід, VX-497 (меримеподіб) та їх суміші.

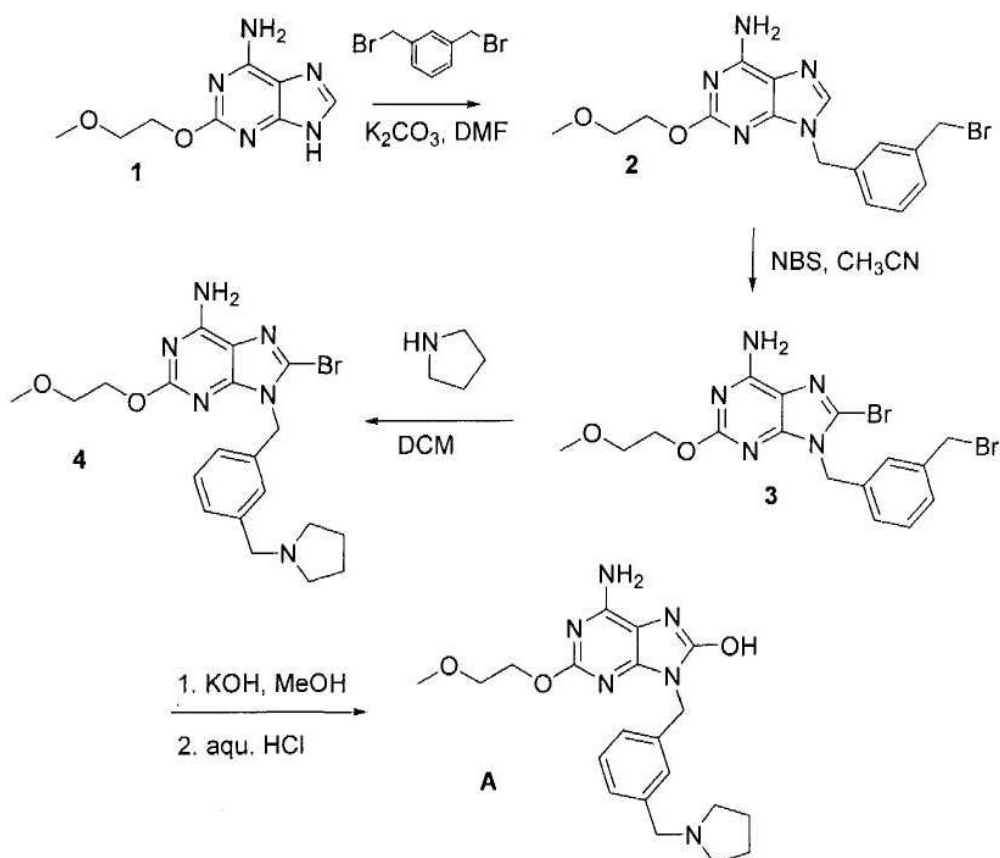
Згідно з ще одним варіантом реалізації, у даному винаході запропонований спосіб модуляції толл-подібного рецептора 7, що включає приведення клітини, що несе толл-подібний рецептор 7, у контакт із ефективною кількістю сполуки, що відповідає Формулі I, Ia, Ib, II, IIa, III або IV або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату і/або складного ефіру. Термін "модулювання" позначає приведення толл-подібного рецептора 7 у контакт зі сполукою, що відповідає Формулі I, Ia, Ib, II, IIa, III або IV, що, наприклад, є агоністом або частковим агоністом толл-подібного рецептора 7.

Згідно з ще одним варіантом реалізації, у даному винаході запропонований спосіб індукування вироблення інтерферону (або IFN-а) у пацієнта, який потребує цього, що включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, що відповідає Формулі I, Ia, Ib, II, IIa, III або IV, або фармацевтично прийнятної солі, сольвату і/або складного ефіру зазначеної сполуки.

Приклади

Синтез Прикладу А:

Схема 1



Сполука 2

2-(2-Метокси-етокси)-9Н-пурин-6-іламін (1 г, 4,78 ммоль) (1), α,α' -дибромо-м-ксилен (2,52 г, 9,56 ммоль) і безводний карбонат калію (1,32 г, 9,56 ммоль) з'єднували в ДМФ (10 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (120 мл), промивали водою (2х), сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з 0-10 % метанолу в етилацетаті як елюенті. Випарювання відповідних фракцій давало 9-(3-Бромометил-бензил)-2-(2-метокси-етокси)-9Н-пурин-6-іламін (2) (1,1 г, 2,80 ммоль, 59 %). МС: 392/394 (MH^+).

Сполука 3

9-(3-Бромометил-бензил)-2-(2-метокси-етокси)-9Н-пурин-6-іламін (2) (1 г, 2,54 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (10 мл). N-бромосукцинімід (1,5 г, 8,4 ммоль) додавали частинами протягом 5 хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім розбавляли етилацетатом (100 мл), промивали 10 % водяним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , і випарювали у вакуумі. Неочищений 8-Бromo-9-(3-бромометил-бензил)-2-(2-метокси-етокси)-9Н-пурин-6-іламін (3) (~1 г) застосовували для наступного етапу без очищення.

Приклад А

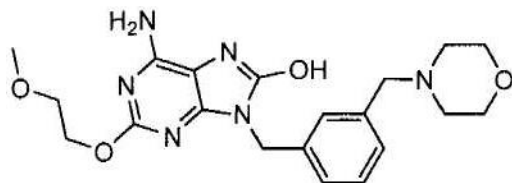
Неочищений 8-бromo-9-(3-бромометил-бензил)-2-(2-метокси-етокси)-9Н-пурин-6-іламін (3) (~1 г) розчиняли в дихлоретані (10 мл) і додавали піролідон (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім випарювали у вакуумі. Залишок (4) розчиняли в метанолі (20 мл), і додавали 50 % водний KOH (2 мл). Суміш нагрівали при зрошенні, поки аналіз за допомогою ВЕРХ не вказував на повне зникнення вихідної речовини (~3 годин). Потім суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і додавали концентровану водну HCl (5 мл). Нагрівання при зрошенні продовжували протягом 1 години, після якого реакційну суміш випарювали до утворення сухої речовини у вакуумі. Твердий залишок екстрагували 3х за допомогою метанолу з метою відділення від солей. Розчин метанолу випарювали у вакуумі, і неочищений продукт очищали за допомогою звернено-фазної ВЕРХ (5-45 % ацетонітрил/40 мМ водна HCl), одержуючи 6-аміно-2-(2-метокси-етокси)-9-(3-

піролідин-1-ілметил-бензил)-9H-пурин-8-ол (Приклад А) (450 мг 1,13 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини у формі солі HCl.

¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 10,09 (s, 1H), 9,78 (br, 1H), 7, 47-7,33 (m, 4H), 6,54 (br, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,32 (d, J=5,1, 2H), 4,23 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,56 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), 3, 38-3,00 (m, 4H), 2, 05-1,75 (m, 4H), МС: 399 (МН⁺).

Приклади В, С, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, і N готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для готування Прикладу А, за винятком того, що піролідин заміняли відповідним аміном у кожному із цих Прикладів.

Приклад В:

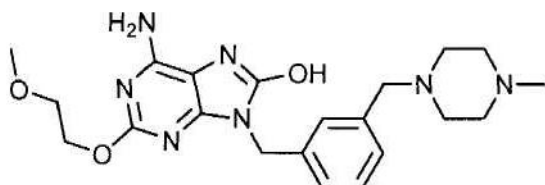


B

6-Аміно-2-(2-метокси-етокси)-9-(3-морфолін-4-ілметил-бензил)-9H-пурин-8-ол

¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 10,08 (s, 1H), 9,85 (br, 1H), 7, 55-7,35 (m, 4H), 6,53 (br, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,23 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3, 98-3,89 (m, 2H), 3, 66-3,52 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3, 25-3,02 (m, 4H), МС: 415 (МН⁺).

Приклад С:



C

6-Аміно-2-(2-метокси-етокси)-9-[3-(4-метил-пиперазин-1-ілметил)-бензил]-9H-пурин-8-ол

¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 11,6 (br, 2H), 10,75 (s, 1H), 7, 59-7,33 (m, 4H), 4,89 (s, 2H), 4, 37-4,28 (m, 4H), 3, 60-3,27 (m, 10H), 3,26 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), МС: 428 (МН⁺).

Приклад D:

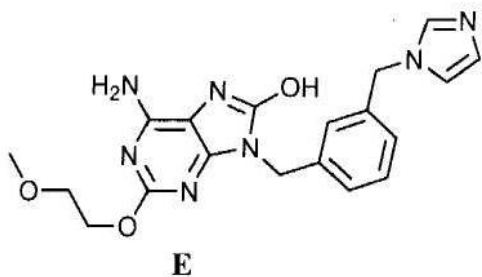


D

6-Аміно-9-{3-[(циклопропілметил-аміно)-метил]-бензил}-2-(2-метокси-етокси)-9H-пурин-8-ол

¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 10,89 (s, 1H), 9,18 (br, 2H), 7, 50-7,32 (m, 4H), 5,58 (br, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,32 (t, J=4 Гц, 2H), 4,09 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,59 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,26 (s, 3H), 2, 80-2,74 (m, 2H), 1, 10-1,03 (m, 1H), 0, 57-0,52 (m, 2H), 0, 34-0,30 (m, 2H), МС: 399 (МН⁺).

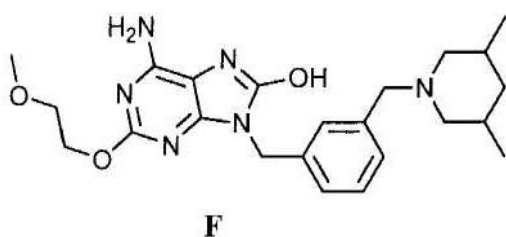
Приклад E:



6-Аміно-9-(3-імідазол-1-ілметил-бензил)-2-(2-метокси-етокси)-9H-пурін-8-ол

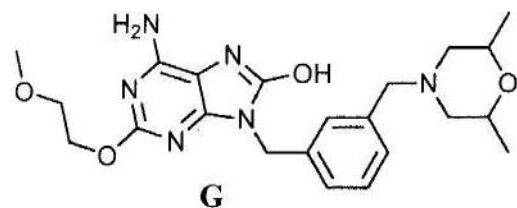
¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 10,85 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7, 40-7,26 (m, 4H), 5,42 (s, 2H), 5,40 (br, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,29 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,59 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,26 (s, 3H), МС: 396 (МН⁺).

Приклад F:



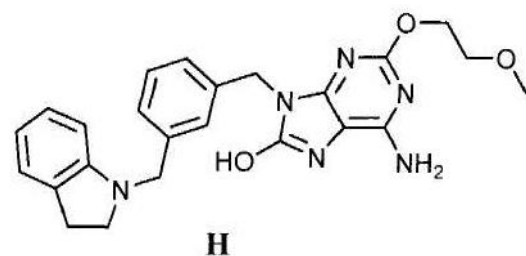
6-аміно-9-[3-(3,5-диметил-піперидин-1-ілметил)-бензил]-2-(2-метокси-етокси)-9H-пурін-8-ол (суміш цис і транс); МС: 441 (МН⁺).

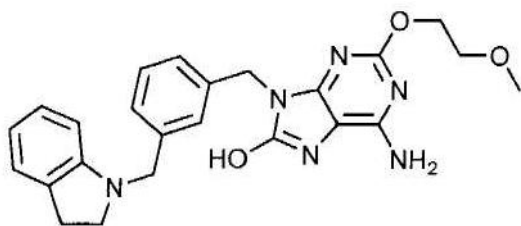
Приклад G:



6-аміно-9-[3-(2,6-диметил-морфолін-4-ілметил)-бензил]-2-(2-метокси-етокси)-9H-пурін-8-ол
¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 11,31 (br, 1H), 10,90 (s, 1H), 7, 60-7,36 (m, 4H), 5,10 (br, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,33 (t, J=4,5 Гц, 2H), 4,26 (m, 2H), 3, 98-3,89 (m, 2H), 3,59 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,18 (d, J=11,7 Гц, 2H), 2, 65-2,50 (m, 2H), 1,07 (d, J=6,3 Гц, 6H), МС: 443 (МН⁺).

Приклад H:

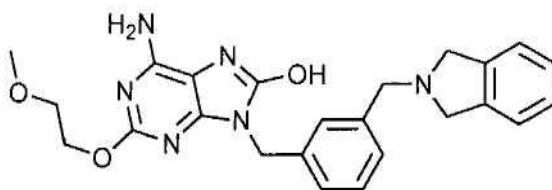


**H**

6-аміно-9-[3-(2,3-дигідро-індол-1-ілметил)-бензил]-2-(2-метокси-етокси)-9H-пурин-8-ол

¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 9,94 (s, 1H), 7, 32-7,15 (m, 4H), 7,01 (d, J=6,9 Гц, 1H), 6,93 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6, 59-6,49 (m, 2H), 6,46 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,23 (t, J=4,5 Гц, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,55 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,19 (t, J=8,4 Гц, 2H), 2,85 (t, J=8,4 Гц, 2H), МС: 447 (МН⁺).

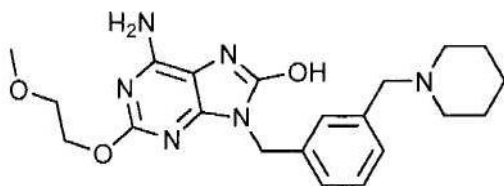
Приклад I:

**I**

6-аміно-9-[3-(1,3-дигідро-ізоіндол-2-ілметил)-бензил]-2-(2-метокси-етокси)-9H-пурин-8-ол

¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 11,31 (br, 1H), 10,42 (s, 1H), 7, 63-7,34 (m, 8H), 6,77 (br, 2H), 4,91 (s, 2H), 4, 60-4,52 (m, 6H), 4,26 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,56 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,24 (s, 3H), МС: 447 (МН⁺).

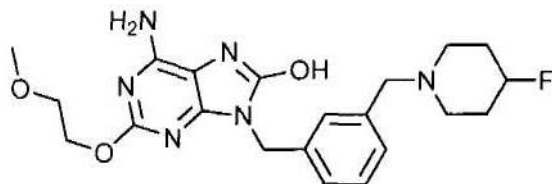
Приклад J:

**J**

6-аміно-2-(2-метокси-етокси)-9-(3-піперидин-1-ілметил-бензил)-9H-пурин-8-ол

¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 10,67 (s, 1H), 10,08 (br, 1H), 7, 51-7,34 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 4,51 (br, 2H), 4, 30-4,20 (m, 4H), 3,57 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), 3, 30-3,20 (m, 2H), 2, 87-2,74 (m, 2H), 1, 80-1,25 (m, 6H), МС: 413 (МН⁺).

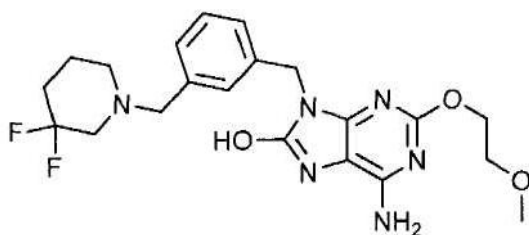
Приклад K:

**K**

6-аміно-9-[3-(4-фторо-піперидин-1-ілметил)-бензил]-2-(2-метокси-етокси)-9H-пурин-8-ол

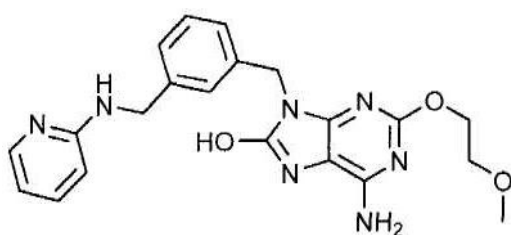
¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 10,90 (s, 1H), 10,85 (br, 1H), 7, 58-7,34 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 4, 30-4,20 (m, 4H), 3,59 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,26 (s, 3H), 3, 30-2,90 (m, 5H), 2, 25-1,95 (m, 4H), МС: 431 (МН⁺).

Приклад L:

**L**

6-аміно-9-[3-(3,3-дифторо-піперидин-1-ілметил)-бензил]-2-(2-метокси-етокси)-9Н-пурин-8-ол
¹Н-ЯМР (ДМСО) δ: 11,05 (br, 1H), 11,00 (s, 1H), 7, 53-7,38 (m, 4H), 4,92 (s, 2H), 4, 38-4,29 (m, 4H), 3,59 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3, 55-3,45 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3, 05-2,90 (m, 2H), 2, 20-1,85 (m, 4H),
 5 МС: 449 (МН⁺).

Приклад М:

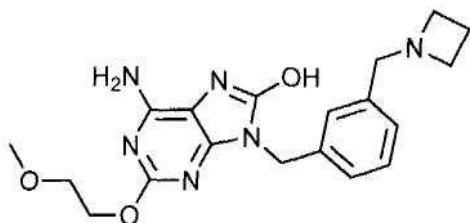
**M**

10

9-(3-((піридин-2-іламіно)метил)бензил)-6-аміно-2-(2-метоксиетокси)-9Н-пурин-8-ол
¹Н-ЯМР (ДМСО) δ: 10,47 (s, 1H), 8,53 (br, 2H), 8,09 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,90 (t, J=7,5 Гц, 1H),
 7,37 (t, J=8 Гц, 1H) 7,28 (d, J=7,5 Гц, 1H) 7, 12-7,03 (m, 3H), 6,91 (t, J=7,5 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H),
 4,84 (s, 2H), 4,25 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,59 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,27 (s, 3H), МС: 422 (МН⁺).

15

Приклад N:

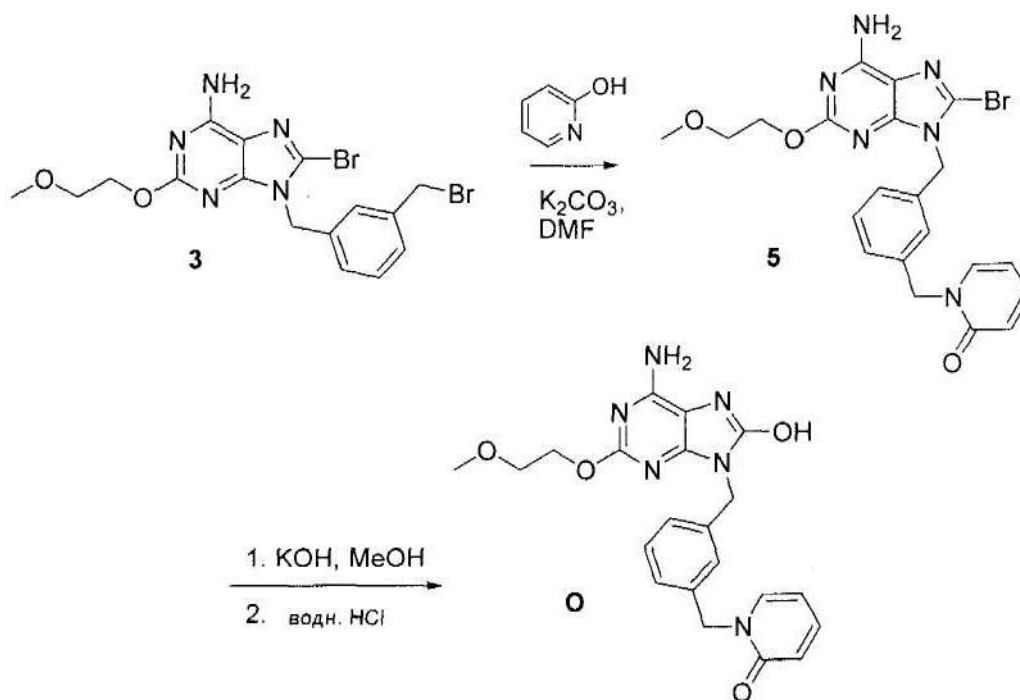
**N**

9-(3-(азетидин-1-ілметил)бензил)-6-аміно-2-(2-метоксиетокси)-9Н-пурин-8-ол
¹Н ЯМР (ДМСО) δ: 2, 17-2,41 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,59 (t, 3H, J=4,5 Гц), 3, 82-4,02 (m, 4H),
 4,28 (d, 2H, J=6 Гц), 4,39 (t, 2H, J=4,5 Гц), 4,90 (s, 2H), 7, 35-7,44 (m, 4H), 11,32 (s, 1H), ЖХ-МС:
 20 m/z для C₁₉H₂₄NO₃⁺ + Н спостережуване 385,2 через 1,61 хвилини 3,5-хвилинного циклу,
 градієнту 5-95 % CH₃CN в H₂O.

25

Синтез Прикладу О:

Схема 2



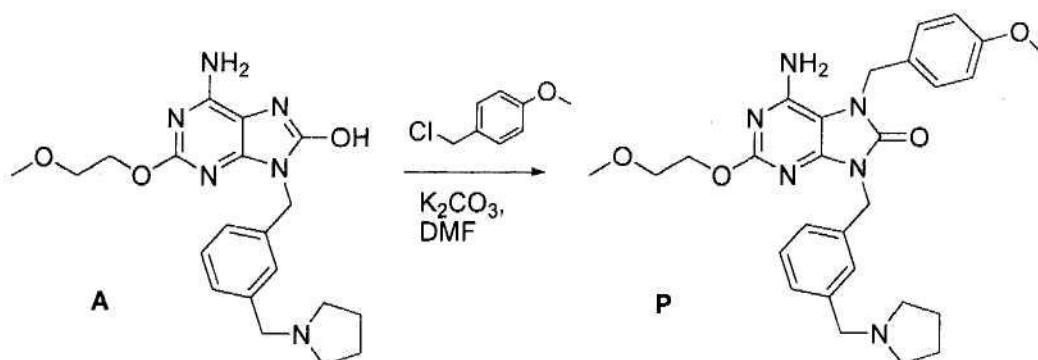
Сполука 5

Неочищений 8-бромо-9-(3-бромометил-бензил)-2-(2-метокси-етокси)-9Н-пурин-6-іламін (-70 мг) розчиняли у ДМФ (2 мл). Додавали 2-гідроксипіридин (100 мг) і безводний карбонат калію (100 мг), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Після розведення етилацетатом (100 мл), розчин промивали водою і сольовим розчином, висушували на Na_2SO_4 і випарювали у вакуумі. Неочищений продукт (5) перетворювали в 1 -((3-((6-аміно-8-гідрокси-2-(2-метоксиетокси)-9Н-пурин-9-іл)метил)феніл)метил)піридин-2(1Н)-он (Приклад О, 41 мг) за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для перетворення Сполуки 4 у Приклад А.

1H -ЯМР (ДМСО) δ : 10,54 (s, 1H), 7,72 (d, $J=7$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J=7$ Гц, 1H), 7,29 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,22-7,11 (m, 3H), 6,38 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,20 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,31 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,60 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,27 (s, 3H), МС: 423 (MH^+).

Синтез Прикладу Р:

Схема 3



Приклад Р

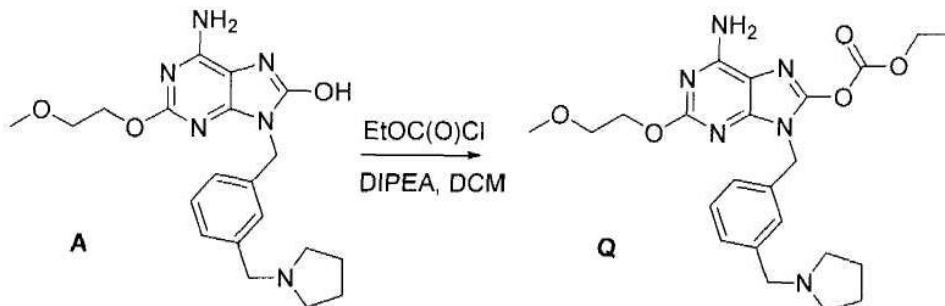
6-аміно-2-(2-метокси-етокси)-9-(3-піролідін-1-ілметил-бензил)-9Н-пурин-8-ол (Приклад А) (31 мг 0,078 ммоль) розчиняли в ДМФ (2 мл). Безводний карбонат калію (50 мг) додавали, після чого додавали п-метоксибензил хлорид (13,7 мкл, 0,101 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали водою і сольовим розчином, висушували на Na_2SO_4 і випарювали у вакуумі. Очищення за

допомогою препаративної ВЕРХ (5-60 % ацетонітрил/40 мМ водна НСІ) давало 6-аміно-7-(4-метокси-бензил)-2-(2-метокси-етокси)-9-(3-піролідин-1-ілметил-бензил)-7,9-дигідро-пурин-8-он (Приклад Р) (6 мг) у вигляді солі НСІ.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ: 12,54 (br, 1H), 7, 85-6,88 (m, 10H), 5,24 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,20 (br, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (br, 2H), 3,58 (br, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,85 (br, 2H), 2, 25-2,00 (m, 4H), МС: 519 (МН⁺).

Синтез Приклад Q:

Схема 4

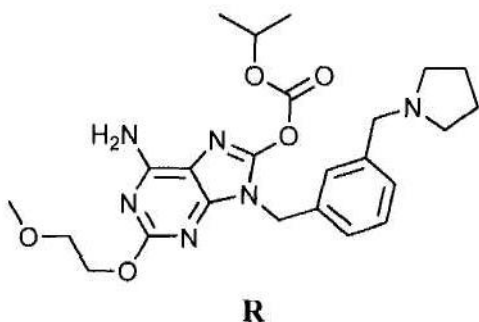


6-аміно-2-(2-метокси-етокси)-9-(3-піролідин-1-ілметил-бензил)-9H-пурин-8-ол (Приклад А) (60 мг, 0,15 ммоль) розчиняли в дихлоретані (2 мл). Додавали N,N-диізопропілетиламін (0,1 мл), і суміш охолоджували до 0 °С. Додавали етилхлорформат (0,04 мл, 0,42 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин, реакцію зупиняли водою і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою препаративної звернено фазної ВЕРХ (5-45 % ацетонітрил/40 мМ водна НСІ) давало 9-(3-піролідин-1-ілметил)бензил)-6-аміно-2-(2-метоксиетокси)-9H-пурин-8-іл-етил карбонат (Приклад Q) (24 мг) у вигляді білої склоподібної твердої речовини, солі НСІ.

¹Н-ЯМР (ДМСО) δ: 9,99 (br, 1H), 7, 45-7,32 (m, 4H), 7,08 (br, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,37 (q, J=6,9 Гц, 2H), 4,29 (t, J=4,5 Гц, 2H), 4,20 (br, 2H), 3,58 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,26 (s, 3H), 3, 15-2,85 (m, 4H), 1, 92-1,78 (m, 4H), 1,31 (t, J=6,9 Гц, 3H), МС: 471 (МН⁺).

Приклади R, S, T, U, і V готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для готування Приклад Q, за винятком того, що етилхлорформат заміняли на ізопропілхлорформат, і відповідну вихідну речовину застосовували для кожного із цих Прикладів.

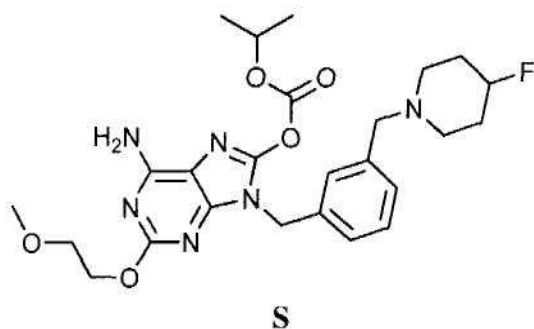
Приклад R:



9-(3-(піролідин-1-ілметил)бензил)-6-аміно-2-(2-метоксиетокси)-9H-пурин-8-іл-ізопропіл карбонат, приготовлений із Прикладу А.

¹Н-ЯМР (ДМСО) δ: 10,65 (br, 1H), 7, 55-7,37 (m, 4H), 7,10 (br, 2H), 5,11 (sept, J=6,3 Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 4, 33-4,25 (m, 4H), 3,58 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3, 36-3,26 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3, 08-2,95 (m, 2H), 2, 05-1,80 (m, 4H), 1,33 (d, J=6,3 Гц, 6H), МС: 485 (МН⁺).

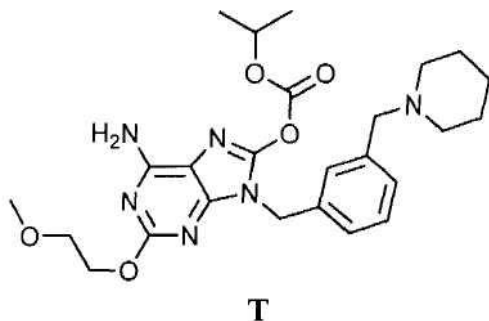
Приклад S:



9-(3-((4-фторопіперидин-1-іл)метил)бензил)-6-аміно-2-(2-метоксиетокси)-9Н-пурин-8-іл-ізопропіл карбонат, приготовлений із Прикладу К.

5 ^1H -ЯМР (ДМСО) δ : 10,95 (br, 1H), 7, 59-7,38 (m, 4H), 7,10 (br, 2H), 5,10 (sept, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 4, 33-4,23 (m, 4H), 3,58 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 3, 36-2,87 (m, 5H), 3,26 (s, 3H), 2, 25-1,95 (m, 4H), 1,33 (d, $J=6,3$ Гц, 6H), МС: 517 (M^+).

Приклад Т:

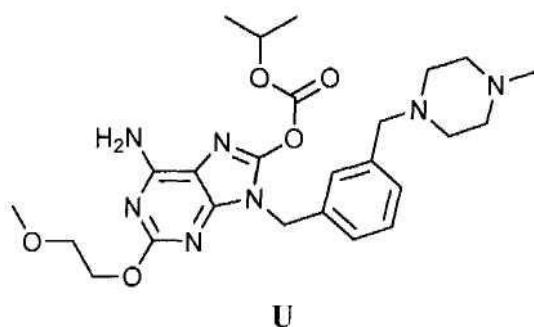


10

9-(3-(піперидин-1-ілметил)бензил)-6-аміно-2-(2-метоксиетокси)-9Н-пурин-8-іл-ізопропіл карбонат, приготовлений із Прикладу J.

15 ^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,43 (d, 6H, $J=6$ Гц), 1, 72-1,97 (m, 6H), 2,95 (t, 4H, $J=9,3$ Гц), 3,38 (s, 3H), 3,75 (t, 2H, $J=4,5$, 9 Гц), 4,28 (s, 2H), 4,62 (t, 2H, $J=4,5$, 9 Гц), 5,11 (s, 2H), 5, 21-5,31 (m, 1H), 7,48 (d, 2H, $J=4,2$ Гц), 7,56 (d, 1H, $J=3,6$ Гц), 7,66 (s, 1H), ЖХ-МС: m/z для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5^+ + \text{H}$ спостережуване 499,2 через 2,31 хвилин 3, 5-хвилинні цикли, градієнт 5-95 % CH_3CN в H_2O .

Приклад U:

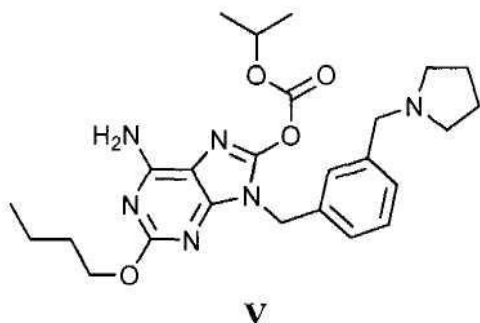


20

9-(3-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)бензил)-6-аміно-2-(2-метоксиетокси)-9Н-пурин-8-іл-ізопропіл карбонат, приготовлений із прикладу Приклад С.

25 ^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,43 (d, 6H, $J=6$ Гц), 3,0 (s, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,77 (t, 2H, $J=4,5$ Гц), 4,49 (s, 2H), 4,63 (t, 2H, $J=4,5$ Гц), 5,11 (s, 2H), 5, 23-5,31 (m, 1H), 7, 46-7,62 (m, 3H), 7,72 (s, 1H). ЖХ-МС: m/z для $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5^+ + \text{H}$ спостережуване 514, через 2,09 хвилини 3, 5-хвилинні цикли, градієнт 5-95 % CH_3CN в H_2O .

Приклад V:

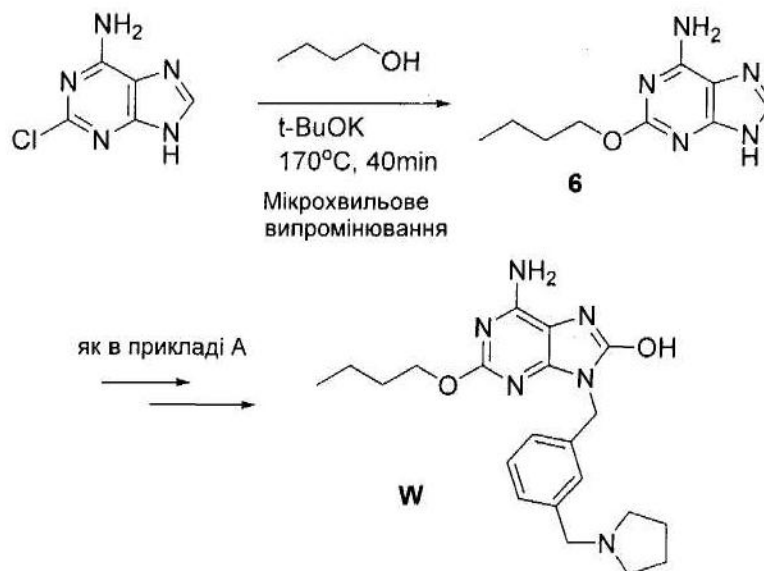


9-(3-(піролідин-1-ілметил)бензил)-6-аміно-2-бутоксипуридин-8-іл-ізопропіл карбонат, приготовлений із Прикладу W.

¹H ЯМР (ДМСО) δ: 0,89 (t, 3H, J=7,2 Гц), 3,17 (d, 6H), 1, 29-42 (m, 2H), 1,62 (q, 2H, J=7,5), 1, 79-2,02 (m, 4H), 2, 91-3,08 (m, 2H), 3,21-3,36 (m, 2H), 4,17 (t, 2H, J=6,6), 4,29 (d, 2H, J=6), 4,89 (s, 2H), 5, 06-5,15 (m, 1H), 7, 38-7,57 (m, 4H), 10,95 (s, 1H). ЖХ-МС: m/z для C₂₅H₃₄N₆O₄⁺ + H спостережуване 483,2 через 2,64 хвилини 3, 5-хвилинні цикли, градієнт 5-95 % CH₃CN в H₂O.

Синтез Прикладу W:

Схема 5



Сполука 6

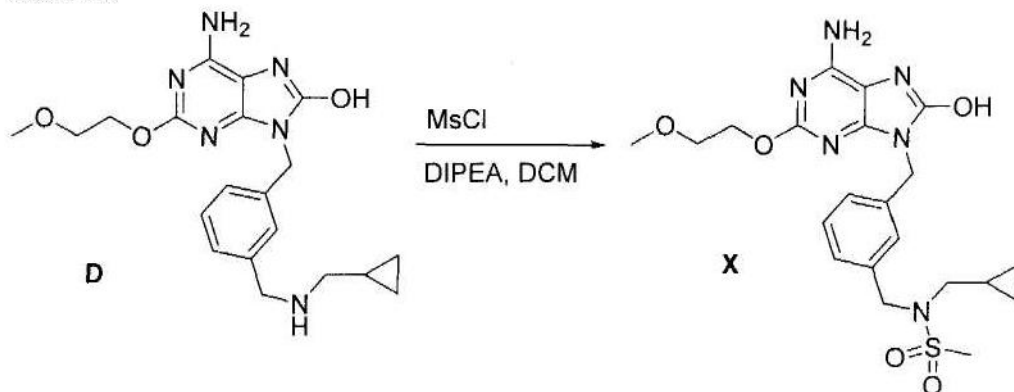
2-хлораденін (1,53 г, 9,03 ммоль) розділяли і розливали в три флакони для мікрохвильової печі (10-20 мл), кожний з яких містив 1-бутанол (10 мл) і t-BuOK (5 мл, 1 М у ТХФ). Кожний флакон нагрівали до 170 °С протягом 40 хвилин. Три реакційні суміші з'єднували, розчинник видаляли за допомогою роторного випарника, а продукт очищали на колонки для відгону легких фракцій, як елюент використовували 10 % метанол в етилацетаті. Випарювання розчину давало 1,33 г (70 %) 2-бутоксипуридин-6-аміну (6) у вигляді брудно-білої твердої речовини. ¹H ЯМР (ДМСО) δ: 0,919 (t, 3H), 1,39 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 4,09 (t, 2H), 6,00 (s, 2H), 7,44 (s, 1H). РХ-МС: m/z для C₉H₁₃N₅O⁺ + H спостережуване 208,1 через 1,34 хвилини 3, 5-хвилинного циклу, градієнт 5-95 % CH₃CN в H₂O.

Приклад W готували зі Сполуки 6 за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу А.

¹H ЯМР (ДМСО) δ: 0,89 (t, 3H, J=7,2 Гц), 1, 29-1,42 (m, 2H), 1,60 (q, 2H, J=7,2), 1, 77-2,04 (m, 4H), 2, 97-3,10 (m, 2H), 3, 26-3,37 (m, 2H), 4,12 (t, 2H, J=7), 4,30 (d, 2H, J=6), 4,89 (s, 2H), 7, 30-7,50 (m, 4H), 10,26 (s, 1H), LCMC: m/z для C₂₁H₂₈N₆O₂⁺ + H спостережуване 397,2 через 2,50 хвилини 3,5 хвилинного циклу, градієнт 5-95 % CH₃CN в H₂O.

Синтез Прикладу X:

Схема 6



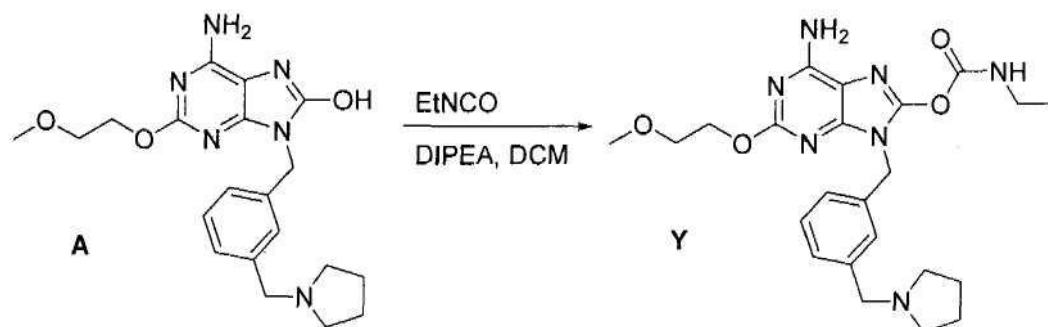
Приклад X

5 Приклад D (40 мг, 0,100 ммоль) розчиняли в дихлоретані (2 мл) і охолоджували до 0 °С. Послідовно додавали діізопропілетиламін (0,1 мл), а потім метансульфоніл хлорид (0,012 мл, 0,154 ммоль). Після перемішування протягом 1 години при 0 °С реакційну суміш гасили водою (1 мл) і випарювали до утворення сухої речовини. Очищення за допомогою звернено-фазної ВЕРХ (5-60 % ацетонітрил/40 мМ водна НСІ) давало Приклад X (23 мг).

10 ^1H -ЯМР (ДМСО) δ : 9,96 (s, 1H), 7, 34-7,18 (m, 4H), 6,45 (br, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,24 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,57 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,91 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 0, 88-0,78 (m, 1H), 0, 35-0,29 (m, 2H), 0, 04-0,00 (m, 2H), МС: 477 (MH^+).

Синтез Прикладу Y:

Схема 7



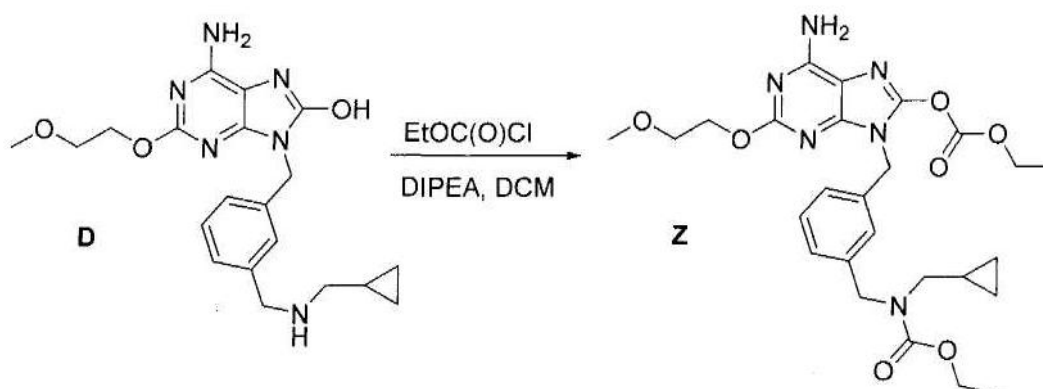
Приклад Y

15 Приклад A (30 мг, 0,075 ммоль) розчиняли в дихлоретані (2 мл). Додавали діізопропілетиламін (0,1 мл), а потім етил ізоціанат (0,05 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш випарювали до утворення сухої речовини у вакуумі. Очищення за допомогою звернено-фазної ВЕРХ (5-60 % ацетонітрил/40 мМ водна НСІ) давало Приклад Y (23 мг) у вигляді білої твердої речовини у формі солі НСІ.

20 ^1H -ЯМР (ДМСО) δ : 10,96 (br, 1H), 8,87 (t, $m=5,7$ Гц, 1H), 7, 57-7,36 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 4, 32-4,25 (m, 4H), 3,58 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), 3, 36-3,25 (m, 4H), 3, 05-2,92 (m, 2H), 2, 02-1,80 (m, 4H), 1,13 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), МС: 470 (MH^+).

25 Синтез Прикладу Z:

Схема 8



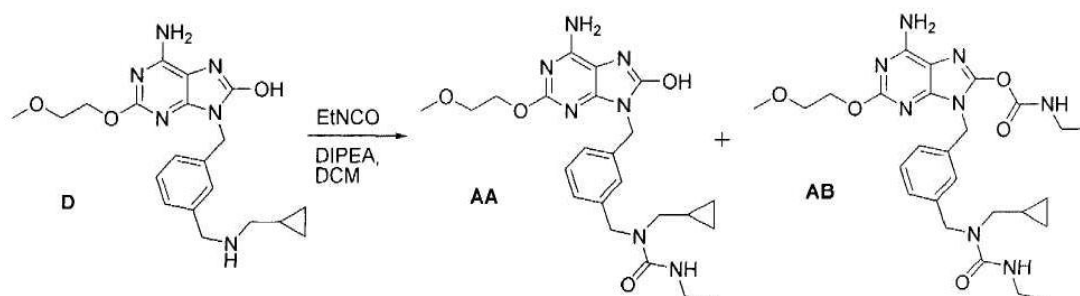
Приклад Z

Приклад D (40 мг, 0,10 ммоль) розчиняли в дихлоретані (2 мл). Додавали N,N-диізопропілетиламін (0,1 мл), і суміш охолоджували до 0°. Додавали етилхлорформат (0,021 мл, 0,22 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин, реакцію гасили водою і концентрували під вакуумом. Очищення за допомогою препаративної звернено-фазної ВЕРХ (5-60 % ацетонітрил/40 мМ водна HCl) давало Приклад Z (17 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 7, 32-7,11 (m, 4H), 7,06 (br, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,36 (q, J=7,5 Гц, 2H), 4,28 (t, J=4,5 Гц, 2H), 4,02 (br, 2H), 3,58 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,26 (s, 3H), 3, 06-2,97 (m, 2H), 1,30 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1, 22-1,02 (m, 3H), 0, 93-0,81 (m, 1H), 0, 38-0,29 (m, 2H), 0, 12-0,05 (m, 2H), МС: 543 (МН⁺).

Синтез Прикладу AA і Прикладу AB:

Схема 9



Приклади AA і AB

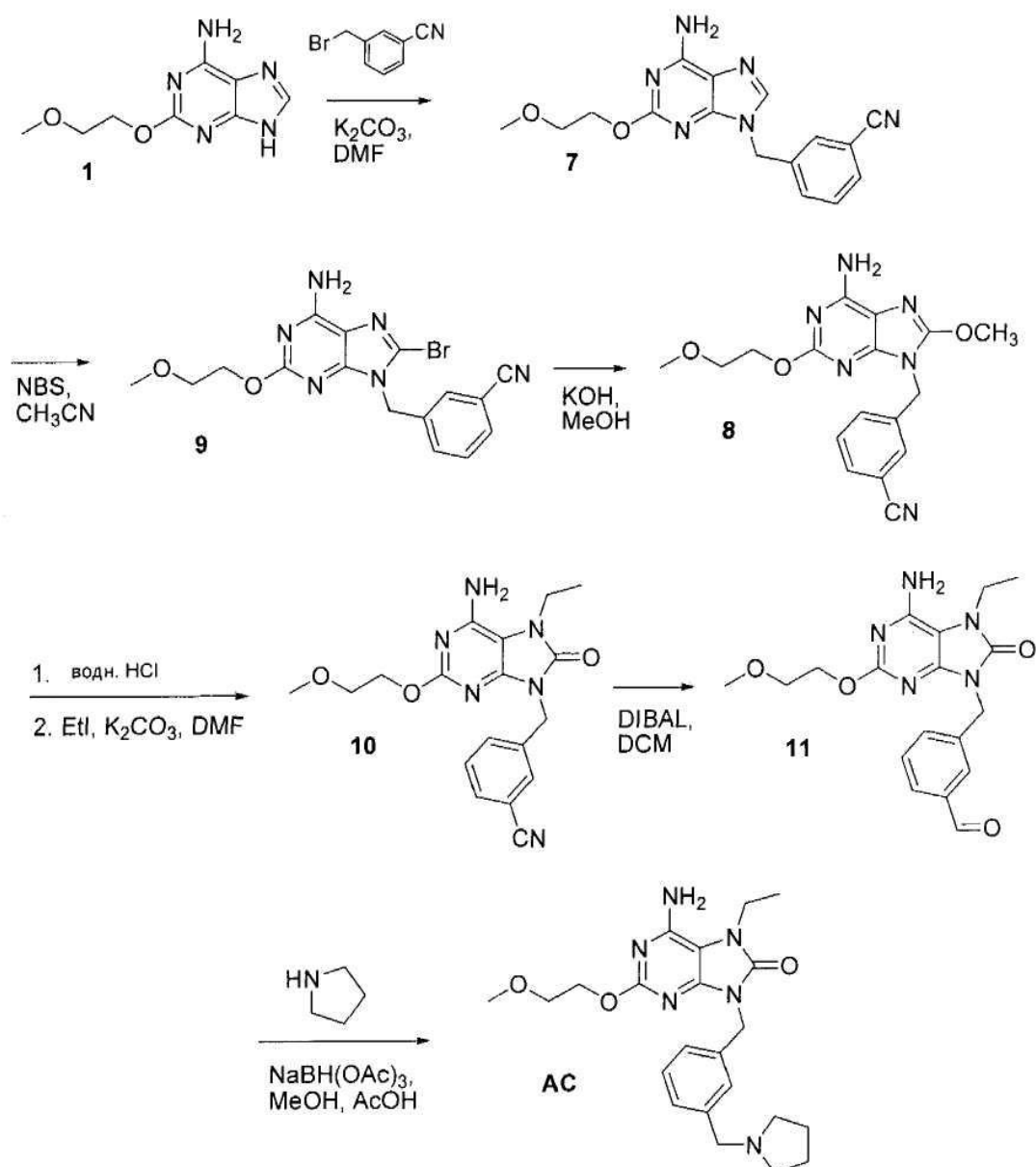
Приклад D (40 мг, 0,10 ммоль) розчиняли в дихлоретані (2 мл). Додавали N,N-диізопропілетиламін (0,1 мл), а потім етилізоціанат (0,05 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, реакційну суміш випарювали до утворення сухої речовини у вакуумі. Очищення за допомогою звернено-фазної ВЕРХ (5-60 % ацетонітрил/40 мМ водна HCl) давало Приклад AA (4 мг) і Приклад AB (6,5 мг) у вигляді білих твердих речовин.

Приклад AA: ¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 9,93 (s, 1H), 7, 30-7,09 (m, 4H), 6,44 (br, 2H), 6,30 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,24 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,57 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,26 (s, 3H), 3, 10-2,94 (m, 4H), 0,96 (t, J=6,9 Гц, 3H), 0, 93-0,81 (m, 1H), 0, 34-0,25 (m, 2H), 0, 08-0,01 (m, 2H), МС: 470 (МН⁺).

Приклад AB: ¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 8,88 (m, 1H), 7, 30-7,05 (m, 4H), 6,29 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,29 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,59 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3, 08-2,94 (m, 4H), 1,13 (t, J=6,9 Гц, 3H), 0,95 (t, J=6,9 Гц, 3H), 0, 90-0,80 (m, 1H), 0, 34-0,25 (m, 2H), 0, 08-0,01 (m, 2H), МС: 541 (МН⁺).

Синтез AC

Схема 10



Сполука 7

2-(2-метоксиетокси)-9H-пурин-6-амін (1) (1,28 г, 6,12 ммоль), δ -бромо-м-толунітрил (1,37 г, 7,0 ммоль) і карбонат калію (0,97 г, 7,0 ммоль) з'єднували в ДМФ (10 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш розбавляли етилацетатом (200 мл), промивали водою і сольовим розчином, висушували на Na_2SO_4 і випарювали у вакуумі. Залишок викристалізовували з етилацетату, одержуючи 3-((6-аміно-2-(2-метоксиетокси)-9H-пурин-9-іл)метил)бензонітрил (7) (1,0 г) у вигляді білої твердої речовини.

Сполука 9

3-((6-аміно-2-(2-метоксиетокси)-9H-пурин-9-іл)метил)бензонітрил (7) (1,0 г) суспендували в ацетонітрилі. N-бромосукцинімід (1,0 г) додавали маленькими порціями протягом 10 хвилин. Після перемішування протягом 1 години, суміш розбавляли етилацетатом, промивали 10 % водяним розчином $Na_2S_2O_3$, насиченим водяним розчином $NaHCO_3$ і сольовим розчином, висушували на Na_2SO_4 і випарювали до утворення сухої речовини у вакуумі. Неочищений 3-((6-аміно-8-бромо-2-(2-метоксиетокси)-9H-пурин-9-іл)метил)бензонітрил (8) розчиняли в метанолі (50 мл), і додавали 50 % водяний розчин KOH (1 мл). Суміш нагрівали при зрошенні протягом 3 годин і потім концентрували у вакуумі. Продукт екстрагували за допомогою етилацетату, об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, висушували на Na_2SO_4 і

випарювали у вакуумі. Очищення за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: 0-10 % MeOH в етилацетаті) давало 3-((6-аміно-8-метокси-2-(2-метоксиетокси)-9H-пурин-9-іл)метил)бензонітрил (9) (0,45 г) у вигляді рожевуватої твердої речовини.

Сполука 10

3-((6-аміно-8-метокси-2-(2-метоксиетокси)-9H-пурин-9-іл)метил)бензонітрил (9) (50 мг) розчиняли в ацетонітрилі (2 мл). Додавали 6N водяний розчин HCl (2 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після випарювання до утворення сухої речовини, залишок розчиняли в ДМФ (1 мл). Додавали карбонат калію (100 мг) і етил йодид (0,02 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Після розведення водою (20 мл) продукт екстрагували за допомогою дихлорметану. Об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, висушували на Na₂SO₄ і випарювали у вакуумі. Очищення за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: 0-10 % MeOH в етилацетаті) давало 3-((6-аміно-7-етил-2-(2-метоксиетокси)-8-оксо-7,8-дигідропурин-9-іл)метил)бензонітрил (10) (35 мг) у вигляді безбарвної склоподібної речовини.

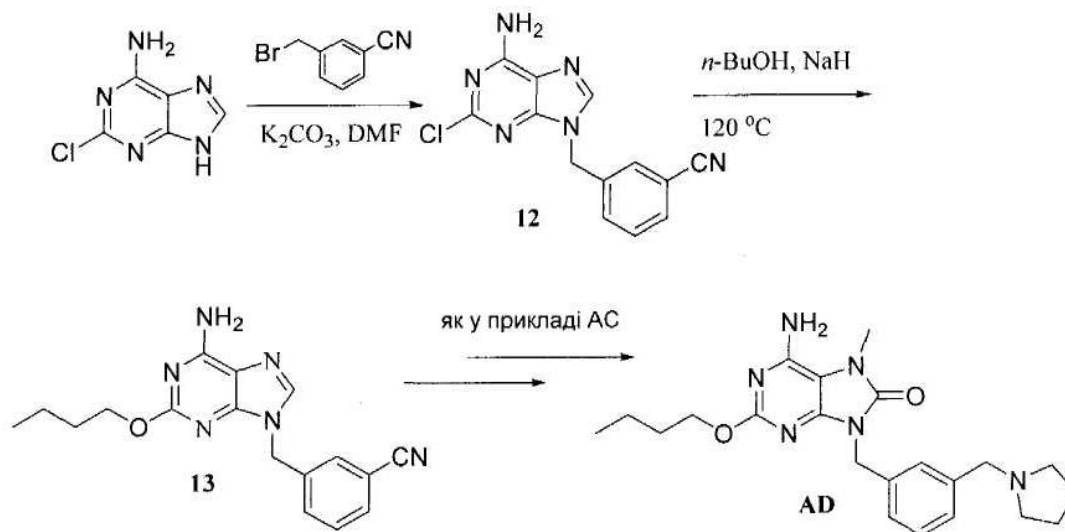
Приклад AC

3-((6-аміно-7-етил-2-(2-метоксиетокси)-8-оксо-7,8-дигідропурин-9-іл)метил)бензонітрил (35 мг) розчиняли в дихлоретані (2 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали 1 M розчин DIBAL (диізобутилалюмінійгідриду) у толуолі (0,5 мл). Після перемішування протягом 1 години, реакцію гасили водою і додавали насичений розчин виннокислого калій-натрію. Після інтенсивного перемішування протягом 30 хвилин, суміш екстрагували за допомогою дихлорметану. Об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, висушували на Na₂SO₄ і випарювали у вакуумі. Неочищений продукт (11) розчиняли в метанолі (1 мл) і оцтовій кислоті (0,5 мл). Додавали піролідин (0,1 мл), а потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (100 мг). Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і потім випарювали до утворення сухої речовини. Залишок розчиняли у водної HCl/ацетонітрилі і очищали за допомогою препаративної звернено-фазної ВЕРХ (5-60 % ацетонітрил/40 мМ водна HCl), яка давала Приклад AC (9 мг) у формі солі HCl у вигляді безбарвної склоподібної речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 10,66 (br, 1H), 7, 54-7,29 (m, 4H), 6,74 (br, 2H), 4,92 (s, 2H), 4, 31-4,25 (m, 4H), 3,97 (m, 2H, under the water peak), 3,58 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,26 (s, 3H), 3, 35-3,25 (m, 2H), 3, 07-2,95 (m, 2H), 2, 05-1,80 (m, 4H), 1,12 (t, J=6,9 Гц, 3H), МС: 427 (МН⁺).

Синтез Прикладу AD:

Схема 11



Сполука 12

До суспензії 2-хлораденіну (1,7 г, 10,18 ммоль) у ДМФ (10 мл) додавали K₂CO₃ (1,4 г, 10,18 ммоль), 2-бромометилбензонітрил (2 г, 10,18 ммоль). Реакція протікала при 80 °C. Після завершення реакції, реакційну суміш розбавляли водою, а потім відбирали осад. Тверду речовину промивали водою, потім ефіром алкоксикислоти. Продукт (12) висушували під високим вакуумом. МС: 285 (МН⁺).

Сполука 13

У посудину з n-BuOH (10 мл), додавали Na (60 %, 840 мг, 21 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. Потім додавали Сполуку 12 (2,4 г, 8,4 ммоль). Суміші давали прореагувати при 120 °С приблизно протягом півгодини. Потім реакційну суміш охолоджували, промивали насиченим розчином

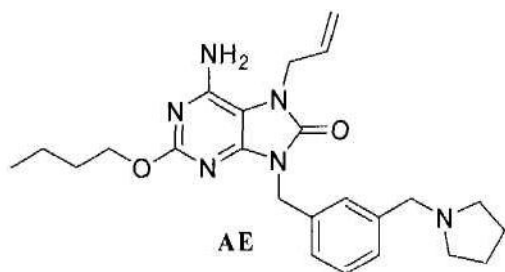
5 NH_4Cl і екстрагували за допомогою ДХМ. Органічні шари висушували на Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували, і залишок (13) очищали на колонці із силікагелем, застосовуючи як розчинник ДХМ/MeOH в.

10 Приклад AD готували зі Сполуки 13 за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу AC за винятком того, що Сполуку 10 заміняли Сполукою 13.

15 ^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 0,99 (t, 3H), 1,46-1,54 (m, 2H), 1,76-1,83 (m, 2H), 2,01-2,11 (m, 2H), 2,15-2,17 (m, 2H), 3,16-3,18 (m, 2H), 3,45-3,47 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,54 (t, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,48-7,60 (m, 4H); МС: 411 (MH^+).

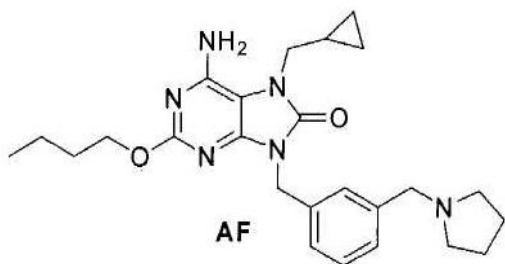
Приклади AE, AF, AG і AH готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Приклад AD за винятком того, що під час етапу 7-N-алкілювання при одержанні відповідних Сполук застосовували відповідний йодид.

Приклад AE



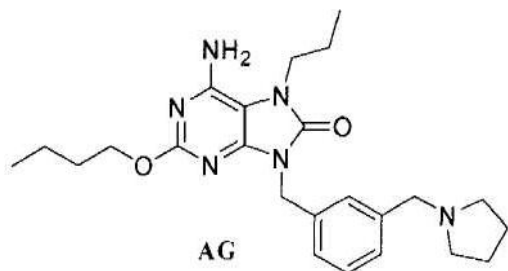
25 ^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 0,99 (t, 3H), 1,47-1,54 (m, 2H), 1,77-1,86 (m, 2H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,10-2,16 (m, 2H), 3,15-3,19 (m, 2H), 3,44-3,47 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 5,08-5,26 (m, 4H), 5,98-6,07 (m, 1H), 7,44-7,63 (m, 4H); МС: 437 (MH^+).

Приклад AF



30 ^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 0,41-0,42 (m, 2H), 0,53-0,56 (m, 2H), 0,99 (t, 3H), 1,53-1,57 (m, 1H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H), 2,14-2,17 (m, 2H), 3,15-3,19 (m, 2H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,97 (d, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,50-7,61 (m, 4H); МС: 451 (MH^+).

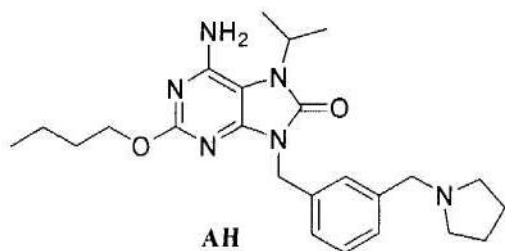
Приклад AG



^1H (CD_3OD) δ : 0, 90-1,01 (m, 6H), 1, 46-1,54 (m, 2H), 1, 69-1,84 (m, 4H), 2, 00-2,04 (m, 2H), 2, 15-2,17 (m, 2H), 3, 16-3,19 (m, 2H), 3, 44-3,47 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,56 (t, 2H), 5,16 (s, 2H), 7, 46-7,61 (m, 2H); MC: 439 (MH^+).

Приклад АН

5

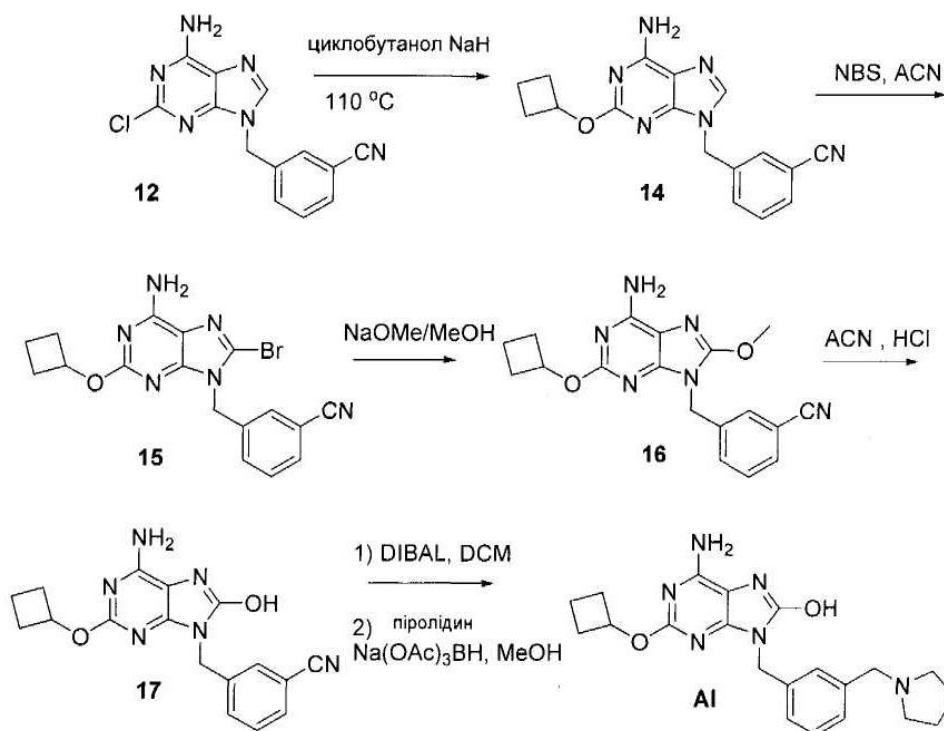


^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 0,99 (t, 3H), 1, 46-1,54 (m, 2H), 1,59 (d, 6H), 1, 77-1,82 (m, 2H), 2, 00-2,04 (m, 2H), 2, 15-2,18 (m, 2H), 3,16-3,20 (m, 2H), 3, 45-3,49 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,55 (t, 3H), 5,11 (s, 2H), 7, 48-7,60 (m, 4H); MC: 439 (MH^+).

10

Синтез Прикладу AI

Схема 12



15

Сполуку 14 готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Сполуки 13 за винятком того, що замість *n*-BuOH застосовували циклобутанол.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1, 61-1,95 (m, 2H), 2, 14-2,44 (m, 4H), 5, 13-5,18 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,94 (s, 2H), 7, 44-7,64 (m, 5H); MC: 321 (MH^+).

20

Приклад AI готували за допомогою процедур, показаних на Схемі 12, і аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу AC. Дані спектрального аналізу проміжних продуктів і Приклад AC показані нижче.

Сполука 15

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1, 62-1,88 (m, 2H), 2, 11-2,45 (m, 4H), 5, 14-5,16 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,23 (s, 2H), 7, 44-7,65 (m, 4H); MC: 399 (MH^+).

25

Сполука 16

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1, 52-1,77 (m, 2H), 1, 96-2,17 (m, 2H), 2, 29-2,38 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 5, 01-5,08 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 7, 32-7,56 (m, 4H); MC: 351 (MH^+).

Сполука 17

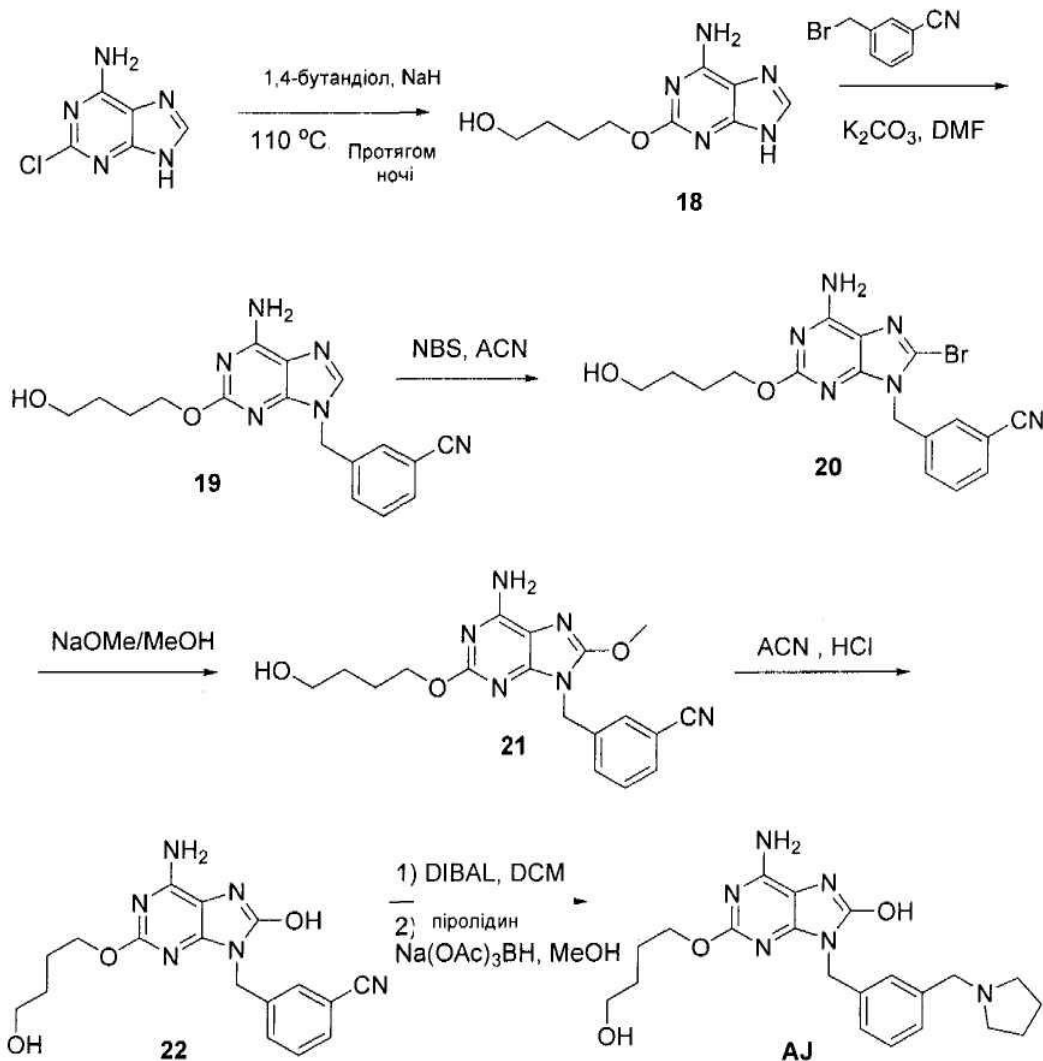
^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1, 68-1,88 (m, 2H), 3, 20-3,37 (m, 4H), 5, 00-5,02 (m, 2H), 5, 19-5,20 (m, 1H), 7, 45-7,68 (m, 4H); МС: 337 (MH^+).

Приклад АІ

5 ^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1, 73-2,28 (m, 8H), 2, 44-2,48 (m, 2H), 3, 15-3,20 (m, 2H), 4, 44-4,48 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,25-5,34 (m, 1H), 7, 49-7,59 (m, 4H); МС: 395 (MH^+).

Синтез Прикладу АІ

Схема 13



10 Приклад АІ готували за допомогою процедур, показаних на Схемі 13, і аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу АС. Дані спектрального аналізу проміжних продуктів і Приклад АІ показані нижче.

Сполука 18

15 ^1H ЯМР (DMCO) δ : 1, 47-1,56 (m, 2H), 1, 64-1,74 (m, 2H), 3, 33-3,43 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 7,05 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 12,55 (bs, 1H); МС: 224 (MH^+).

Сполука 19

20 ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1, 65-1,74 (m, 2H), 1, 81-1,87 (m, 2H), 3,69 (t, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,52 (s, 2H), 7, 39-7,68 (m, 5H); МС: 339 (MH^+).

Сполука 20

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1, 70-1,76 (m, 2H), 1, 82-1,87 (m, 2H), 3,69 (t, 2H), 4,32 (t, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,57 (s, 2H), 7, 39-7,63 (m, 4H); МС: 419 (MH^+).

Сполука 21

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1, 70-1,74 (m, 2H), 1, 81-1,87 (m, 2H), 3,69 (t, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,29 (t, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 7, 37-7,61 (m, 4H); МС: 369 (МН⁺).

Сполука 22

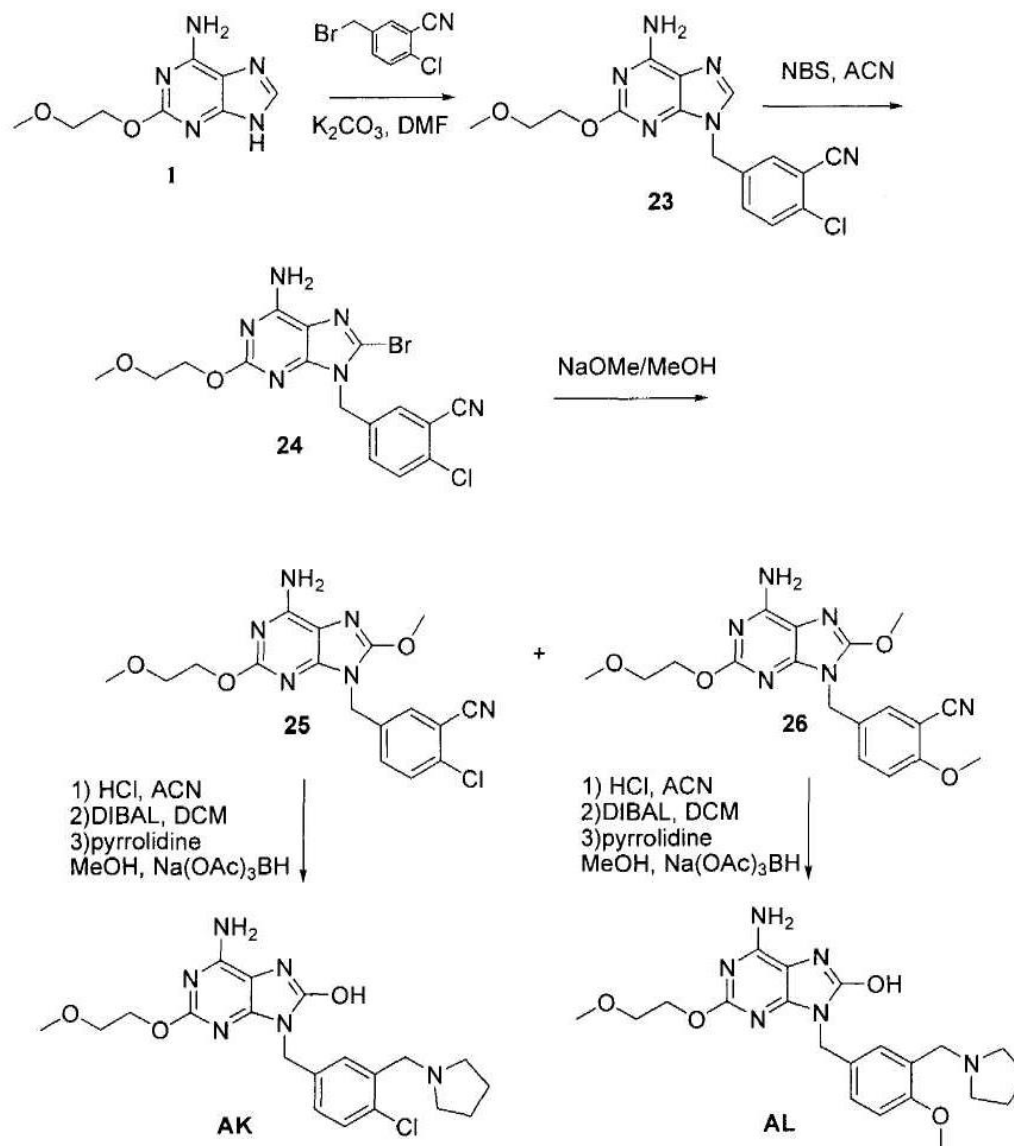
¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1, 69-1,70 (m, 2H), 1, 87-1,91 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 5,11 (s, 2H), 7, 56-7,82 (4H); МС: 355 (МН⁺).

Приклад АJ

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1, 66-1,72 (m, 2H), 1, 87-1,93 (m, 2H), 2, 01-2,04 (m, 2H), 2, 15-2,18 (m, 2H), 3, 15-3,19 (m, 2H), 3, 45-3,49 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 7, 47-7,61 (m, 4H); МС: 413 (МН⁺).

Синтез Прикладу АK і Прикладу АL

Схема 14



Приклад AK і Приклад AL готували за допомогою процедур, показаних на Схемі 14, і аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу AC. Бромід (23), що застосовується на першому етапі, одержували шляхом обробки відповідного бензенметилу Сполуки N-бромсукциніміду в ацетонітрилі при кімнатній температурі або при 40 °C. Дані спектрального аналізу проміжних продуктів, а також Прикладу AK і Прикладу AL перераховані нижче.

Сполука 23

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,43 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,85 (s, 2H), 7, 47-7,65 (m, 4H); МС: 359 (МН⁺).

Сполука 24

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,40 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 7, 58-7,62 (m, 2H), 7,84 (s, 1H); МС: 437 (МН⁺).

Сполука 25

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,41 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,44 (t, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 7, 42-7,61 (m, 3H); МС: 389 (МН⁺).

Сполука 26

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,41 (s, 3H), 3, 72-3,76 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 3, 42-3,47 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 7, 45-7,62 (m, 3H); МС: 385 (МН⁺).

Приклад АК

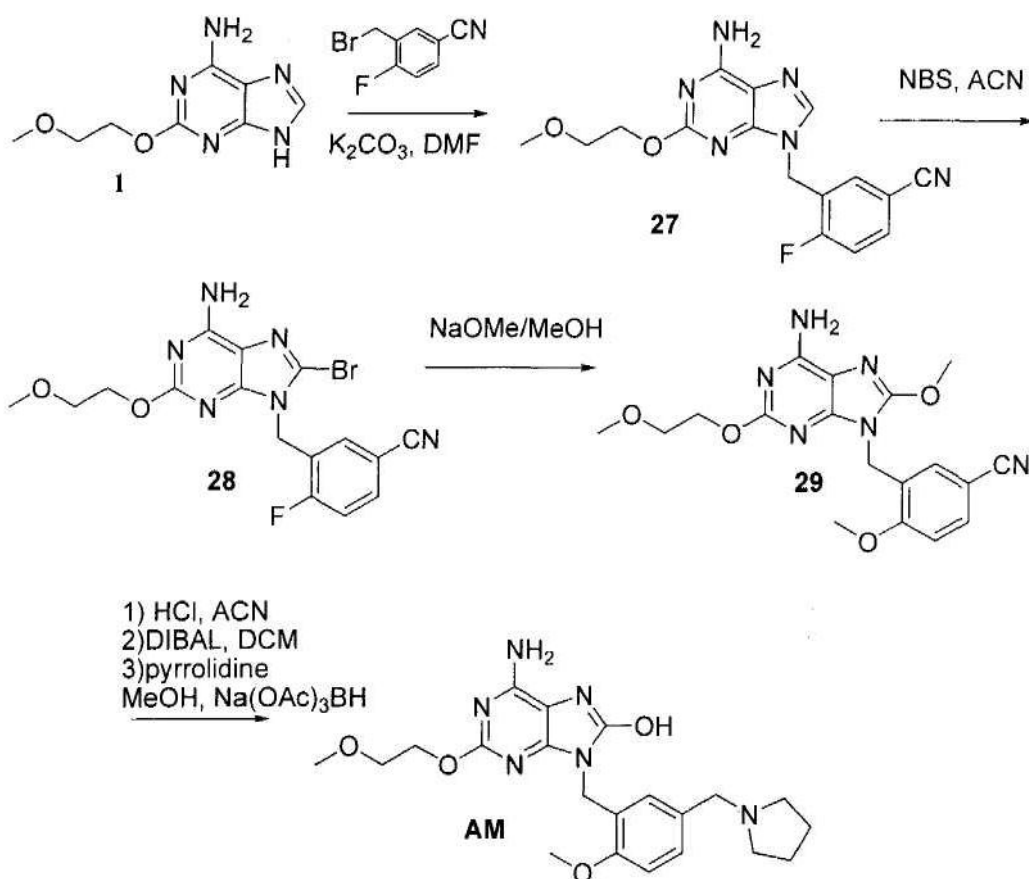
¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 2, 02-2,06 (m, 2H), 2, 20-2,23 (m, 2H), 3, 10-3,16 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3, 54-3,58 (m, 2H), 3,76 (t, 2H), 4,63 (t, 2H), 5,10 (s, 2H), 7, 52-7,59 (m, 2H), 7,74 (s, 1H); МС: 433 (МН⁺).

Приклад AL

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 2, 01-2,03 (m, 2H), 2, 15-2,19 (m, 2H), 3, 18-3,23 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 4, 44-3,49 (m, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,66 (t, 2H), 5,03 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7, 52-7,58 (m, 2H); МС: 429 (МН⁺).

Синтез Прикладу AM

Схема 15



Приклад AM готували за допомогою процедур, показаних на Схемі 15, і аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу AC. Дані спектрального аналізу проміжних продуктів і Прикладу AM перераховані нижче.

Сполука 27

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,39 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,36 (t, 1H), 7, 78-7,87 (m, 2H), 8,01 (s, 1H); МС: 343 (МН⁺).

Сполука 28

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,39 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,37 (t, 1H), 7, 67-7,79 (m, 2H); МС: 421 (MH^+).

Сполука 29

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,40 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 4,46 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H); МС: 385 (MH^+).

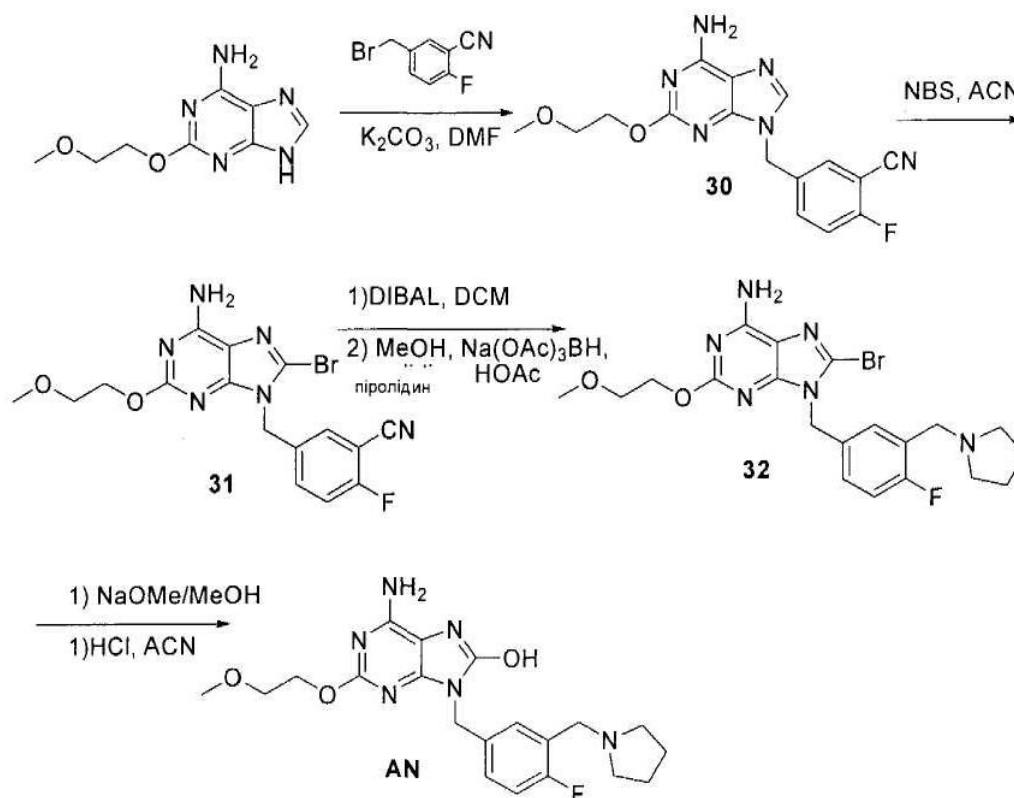
Приклад АМ

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1, 97-1,99 (m, 2H), 2, 13-2,16 (m, 2H), 3, 12-3,17 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3, 38-3,44 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 4,56 (t, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H); МС: 429 (MH^+).

Синтез Прикладу АН

Приклад АН готували за допомогою процедур, показаних на Схемі 16, і аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу АС. Дані спектрального аналізу проміжних продуктів і Прикладу АН перераховані нижче.

Схема 16



Сполука 30

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,40 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,47 (t, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,35 (t, 1H), 7, 72-7,86 (m, 2H), 8,03 (s, 1H); МС: 343 (MH^+).

Сполука 31

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,44 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,11 (bs, 2H), 7, 21-7,27 (m, 2H), 7, 64-7,68 (m, 2H); МС: 421 (MH^+).

Сполука 32

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 2, 00-2,12 (m, 2H), 2, 13-2,17 (m, 2H), 3, 19-3,22 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3, 42-3,54 (m, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,54 (t, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,29 (t, 1H), 7, 52-7,56 (m, 2H); МС: 479 (MH^+).

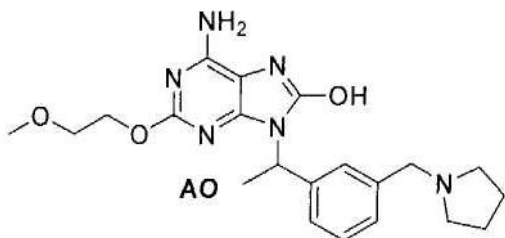
Приклад АН

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 2, 01-2,06 (m, 2H), 2, 18-2,20 (m, 2H), 3, 18-3,24 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3, 51-3,55 (m, 2H), 3, 76-3,79 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4, 66-4,69 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,27 (t, 1H), 7, 61-7,63 (m, 1H), 7, 68-7,72 (m, 1H); МС: 417 (MH^+).

Приклад АО готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для готування Прикладу АМ (Схема 15), що на першому етапі для алкілювання Сполуки 1 застосовували 1-бромо-(3-ціанофеніл)етан. Продукт, отриманий на першому етапі, потім

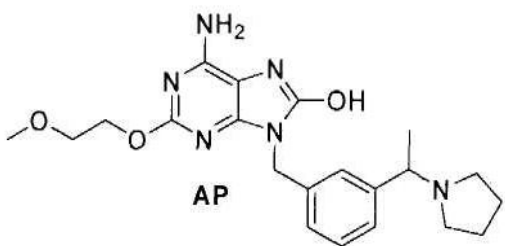
піддавали іншим етапам, описаним на Схемі 15, одержуючи Приклад АО. 1-Бromo-(3-ціанофеніл)етан синтезували за допомогою двоетапної процедури, шляхом початкового відновлення 3-ацетилбензонітрилу до 1-(3-ціанофеніл)-етанолу з наступним перетворенням в 1-бromo-(3-ціанофеніл)етан. Приклади AP, AQ, AR, і AS готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу AN (Схема 16) шляхом застосування відповідного броміду на першому етапі алкілювання. Для Сполуки AP під час відновлювального амінування замість Na(OAc)₃BH застосовували Na(CN)₃BH. Структурні дані та дані спектрального аналізу даних сполук перераховані нижче.

Приклад АО



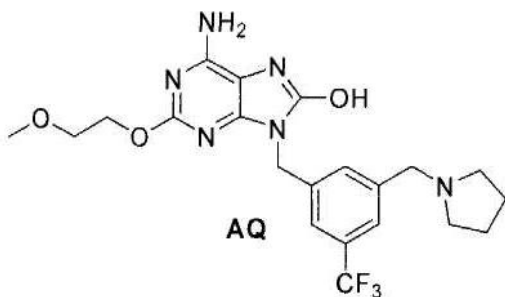
¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 2, 00-2,20 (m, 7H), 3, 12-3,20 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3, 44-3,50 (m, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,39 (s, 2H), 4, 56-4,64 (m, 2H), 5,78 (q, 1H), 7, 48-7,69 (m, 4H); MS: 413 (MH⁺).

Приклад AP



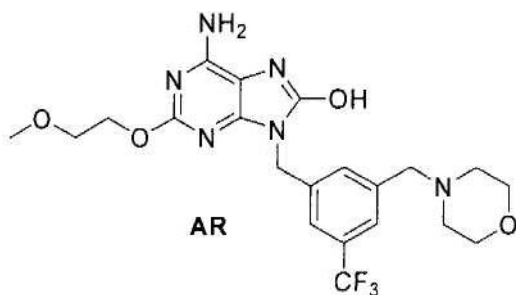
¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,72 (d, 3H), 1, 92-2,18 (m, 4H), 2, 92-3,04 (m, 2H), 3, 19-3,29 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3, 75-3,84 (m, 3H), 4,40 (q, 1H), 4, 64-4,67 (m, 2H), 5, 10-5,13 (m, 2H), 7, 47-7,64 (m, 4H); MS: 413 (MH⁺).

Приклад AQ



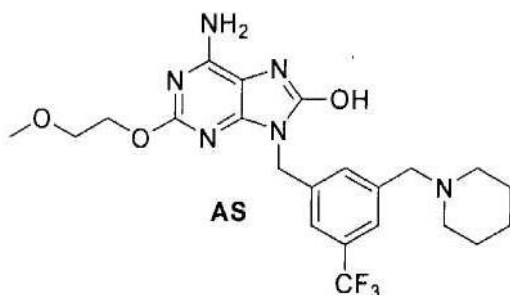
¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 2, 00-2,05 (m, 2H), 2, 08-2,19 (m, 2H), 3, 16-3,21 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3, 47-3,52 (m, 2H), 3, 74-3,77 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,65 (t, 2H), 5,20 (s, 2H), 7, 90-7,92 (m, 3H); MS: 467 (MH⁺).

Приклад AR



¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3, 20-3,35 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3, 75-3,78 (m, 4H), 3, 86-3,87 (m, 2H), 4, 00-4,04 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,65-4,68 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 7, 90-7,97 (m, 3H); МС: 483 (МН⁺).

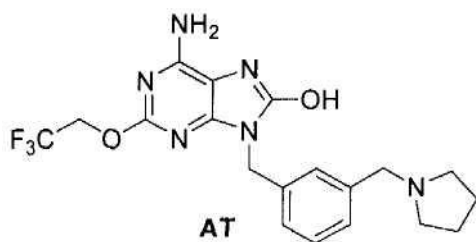
5 Приклад AS



¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1, 54-1,58 (m, 1H), 1, 80-1,90 (m, 5H), 2,99 (t, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,66 (t, 2H), 5,20 (2H), 7, 87-7,93 (m, 3H); МС: 481 (МН⁺).

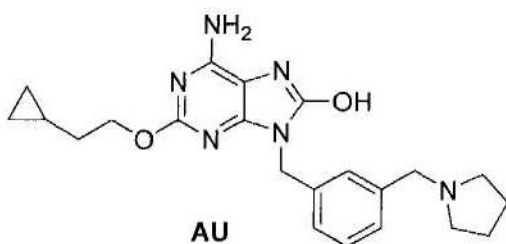
10 Приклади AT, AU, AV, і AW готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу W за винятком того, що як розчинник застосовували N-метилпіролідон, а замість бутанолу застосовували різні спирти. Для Прикладу AT перший етап проводили при 200 °С.

15 Приклад AT



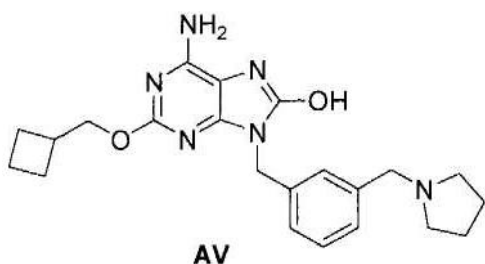
¹H ЯМР (ДМСО) δ: 1, 84-1,97 (m, 4H), 2, 98-3,00 (m, 2H), 3, 27-3,29 (m, 2H), 4,30 (dd, 2H), 4, 80-4,90 (m, 4H), 7, 33-7,54 (m, 4H), 10,70 (s, 1H); МС: 423 (МН⁺).

20 Приклад AU



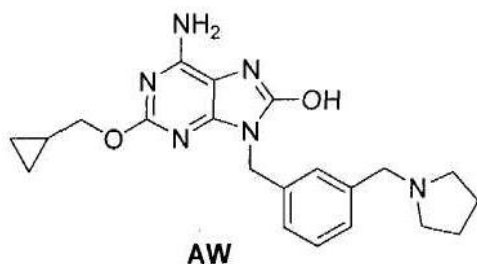
25 ¹H ЯМР (ДМСО) δ: 0, 05-0,07 (m, 2H), 0, 38-0,40 (m, 2H), 0, 73-0,76 (m, 1H), 1, 51-1,58 (m, 2H), 1, 82-1,98 (m, 4H), 2, 97-3,02 (m, 2H), 3, 26-3,30 (m, 2H), 4, 22-4,30 (m, 4H), 10,65 (s, 1H); МС: 409 (МН⁺).

Приклад AV



- 5 ^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1, 92-2,20 (m, 11H), 3, 15-3,21 (m, 2H), 3, 43-3,52 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,50 (d, 2H), 5,12 (s, 2H), 7, 49-7,60 (m, 4H); МС: 409 (MH^+).

Приклад AW

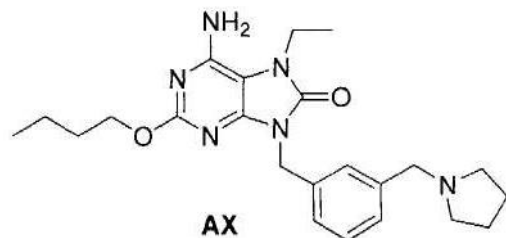


10

- ^1H ЯМР (DMSO) δ : 0, 27-0,31 (m, 2H), 0, 49-0,61 (m, 2H), 1, 64-1,84 (m, 1H), 1, 84-1,98 (m, 4H), 2, 98-3,01 (m, 2H), 3, 27-3,29 (m, 2H), 4, 29-4,31 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 7, 34-7,55 (m, 4H), 10,65 (s, 1H); МС: 395 (MH^+).

Приклад AX

15



Приклад AX готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу AC, за винятком того, що Сполуку 1 заміняли на Сполуку 6.1

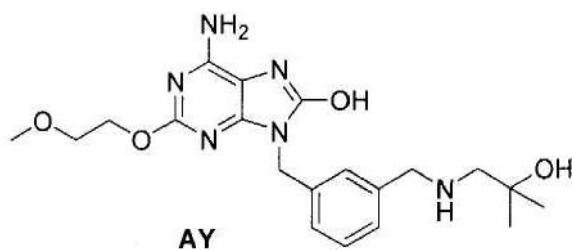
20

- ^1H ЯМР (DMSO) δ : 0,89 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,13 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,35 (sext, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,63 (quint, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,80-2,02 (m, 4H), 2,91-3,04 (m, 2H), 3,20-3,31 (m, 2H), 4,00 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,21-4,30 (m, 4H), 4,94 (s, 2H), 7,00 (br, 2H), 7,30-7,58 (m, 4H), 11,23 (s, 1H); МС: 425 (MH^+).

Приклади AY, AZ і BA готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу A, за винятком того, що піролідін заміняли на відповідний амін. Наприклад, у Прикладі AZ піролідін заміняли на циклогексилметан амін.

25

Приклад AY



^1H ЯМР (ДМСО) δ : 1,13 (s, 6H), 2, 68-2,74 (m, 2 H), 3,25 (s, 3H), 3,57 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 4, 05-4,15 (m, 2H), 4,29 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,10 (br, 2H), 7, 49-7,32 (m, 4H), 8,84 (br, 2H), 10,71 (s, 1H); МС: 417 (МН $^+$).

Приклад AZ

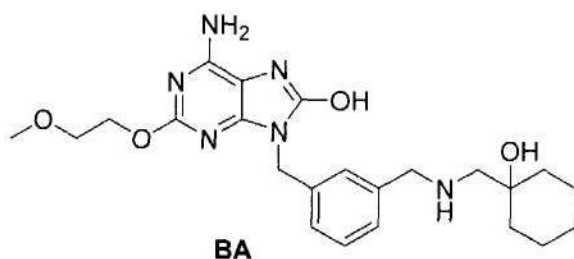
5



^1H ЯМР (ДМСО) δ : 0, 94-0,81 (m, 2H), 1, 08-1,26 (m, 2H), 1, 55-1,77 (m, 6H), 2, 66-2,74 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,57 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 4, 05-4,15 (m, 2H), 4,26 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 4,88 (s, 2H), 6,84 (br, 2H), 7, 32-7,48 (m, 4H), 8,87 (br, 2H), 10,53 (s, 1H); МС: 441 (МН $^+$).

10

Приклад BA



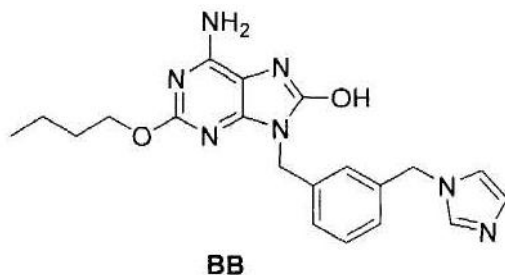
^1H ЯМР (ДМСО) δ : 1, 12-1,57 (m, 10H), 2, 68-2,76 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,59 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 4, 06-4,14 (m, 2H), 4,32 (t, $J=4,5$ Гц, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,30 (br, 2H), 7, 32-7,51 (m, 4H), 8,88 (br, 2H), 10,96 (s, 1H); МС: 457 (МН $^+$).

15

Приклади BB і BC готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу W, за винятком того, що для різних Сполук застосовували відповідні аміни.

20

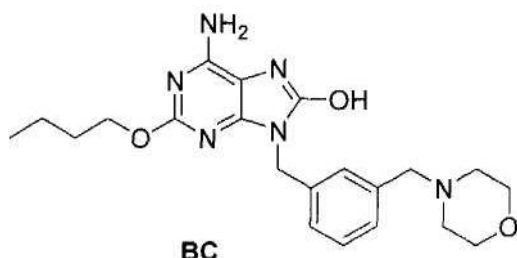
Приклад BB



^1H ЯМР (ДМСО) δ : 0,88 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,36 (sext, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,64 (quint, $J=6,6$ Гц, 2H), 2, 96-3,19 (m, 4H), 3, 72-3,92 (m, 4H), 4, 22-4,34 (m, 4H), 4,92 (s, 2H), 7,30 (br, 2H), 7, 36-7,58 (m, 4H), 11,6 (s, 1H), 11,35 (br, 1H); МС: 314 (МН $^+$).

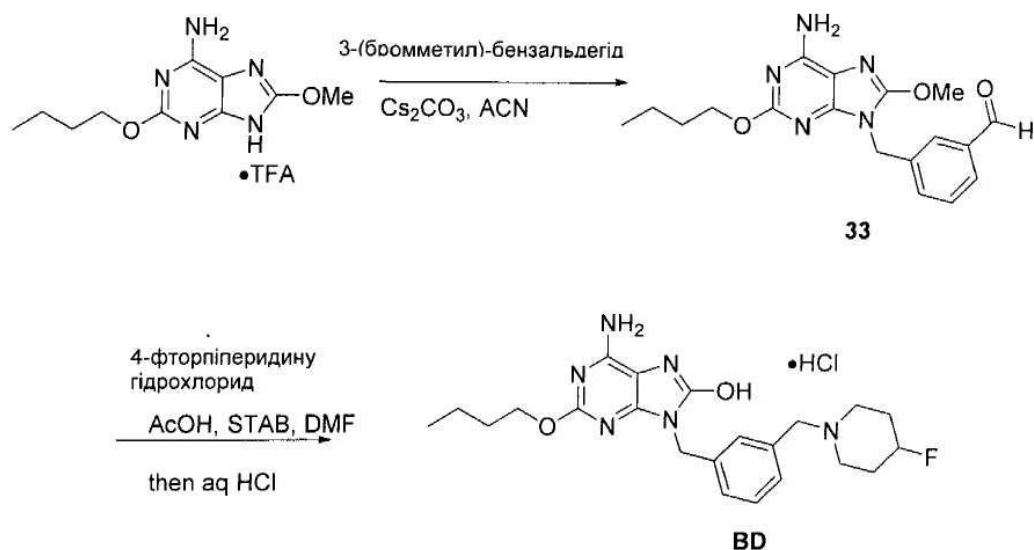
25

Приклад BC



¹H ЯМР (DMCO) δ: 0,88 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,35 (sext, J=7,2 Гц, 2H), 1,62 (quint, J=6,6 Гц, 2H), 4,18 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,87 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,20 (br, 2H), 7, 25-7,40 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (s, H), 8,29 (s, 1H), 10,90 (s, 1H); МС: 394 (МН⁺).
Синтез Прикладу BD:

Схема 17



10 Сполука 33

Зразок солі ТФУ кислоти і 2-бутокс-8-метокси-9H-пурин-6-аміну (7,58 г) розчиняли в CH₃CN (400 мл) і обробляли Cs₂CO₃ (21,1 г) при 23 °С протягом 5 хв. Потім додавали 3-(бромометил)-бензальдегід (4,27 г). Як тільки реакцію оцінювали як завершену на підставі даних РХ-МС і ВЕРХ, суміш фільтрували через шар Na₂SO₄ на склоподібній фриті. Фільтрат концентрували з утворенням твердої речовини жовтогарячого кольору. Для розчинення твердої речовини застосовували мінімальну кількість підігрітої крижаної АсОН (30 мл) при перемішуванні на олійній лазні при 80 °С. Повільно додавали H₂O (54 мл) при легкому перемішуванні. Мутність зберігалася, тому реакції давали охолонути до 23 °С на олійній лазні. Жовтогаряча олія починала осаджуватися із залишкового розчину. Додавали ще АсОН (5 мл), але олію не реабсорбували у залишковий розчин. Залишковий розчин зливали, і майже відразу починали виростати білі кристали. Було показано, що ці кристали на 95 % були чистою Сполукою 33 (~1,5 г), які відбирали шляхом фільтрації. Жовтогарячу затверділу олію можна було очистити на силікагелі (ДХМ:MeOH, 98:2, ізократичний градієнт), одержуючи 33 із чистотою 90 % (вихід не визначали).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,97 (t, 3H), 1, 46-1,55 (m, 2H), 1, 73-1,81 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,31 (t, 2H), 5,18 (d, 4H), 7, 47-7,60 (m, 2H), 7, 79-7,86 (m, 2H), 9,99 (s, 1H); МС: 356 (МН⁺).

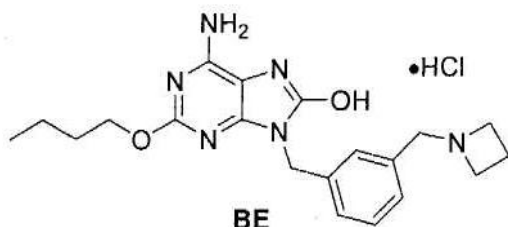
25 Приклад BD

До розчину альдегіду 33 (90 мг) у ДМФ (1,5 мл) додавали 4-фторпіперидин гідрохлорид (106 мг). Вводили крижаний АсОН (90 мкл) і NaBH(OAc)₃ (270 мг), і реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 1,5 год. Як тільки реакцію оцінювали як завершену на підставі даних РХ-МС і ВЕРХ, додавали 12 М водну HCl (300 мкл). Наступного дня, додавали водну 1,0 М HCl (1,0 мл), щоб полегшити перетворення. Як тільки реакція досягала завершення, всю реакційну суміш безпосередньо очищали на колонці C-18 для звернено-фазної ВЕРХ (елюент: 0.5 % м/о водна HCl+CH₃CN; 5/90 до 100:0), одержуючи амін BD (85,5 мг, вихід 81 %) у вигляді жовтої смоли

після ліофілізації. ^1H ЯМР (ДМСО) δ : 0,89 (t, 3H), 1, 32-1,38 (m, 2H), 1, 57-1,63 (m, 2H), 1, 90-2,12 (m, 5H), 3, 07-3,21 (m, 4H), 4,12 (t, 2H), 4, 28-4,32 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 7, 36-7,44 (m, 4H), 10,04 (bs, 1H), 10,28 (s, 1H); МС: 429 (MH^+).

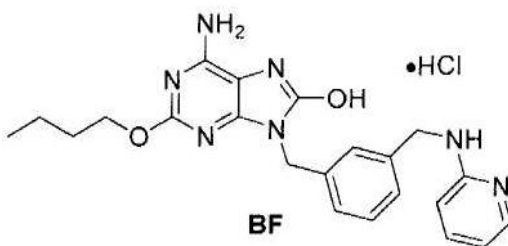
Приклади BE і BF готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу BD, за винятком того, що для різних Прикладів застосовували відповідний амін, і що етап відновлювального амінування для одержання Прикладу BF проводили при 80 °С.

Приклад BE



^1H ЯМР (ДМСО) δ : 0,88 (t, 3H), 1, 33-1,40 (m, 2H), 1, 59-1,68 (m, 2H), 2, 26-2,38 (m, 2H), 3, 87-3,99 (m, 4H), 4,28 (t, 2H), 4,91 (s, 2H), 7, 30-7,42 (m, 4H), 11,01 (bs, 1H), 11,13 (s, 1H); МС: 383 (MH^+).

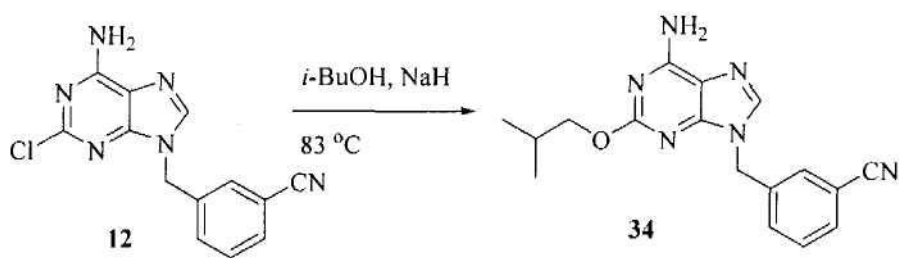
Приклад BF



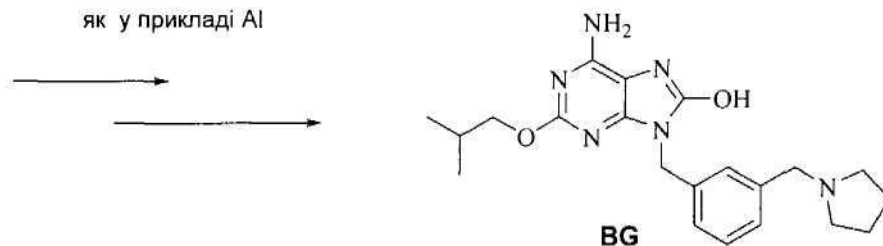
^1H ЯМР (ДМСО) δ : 0,89 (t, 3H), 1, 35-1,42 (m, 2H), 1, 58-1,62 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,86 (s, 2H), 6, 49-7,97 (m, 7H), 10,02 (s, 1H); МС: 420 (MH^+).

Синтез Прикладу BG:

Схема 18



як у прикладі AI



Сполука 34

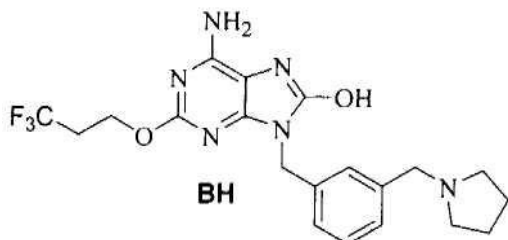
Гідрид натрію (170 мг) додавали до надлишку ізобутанолу (10 мл), поки він повністю не розчинявся. Додавали нітрil 12 (1,26 г), і суміш перемішували при 83 °С протягом ночі. Суміш заливали в крижану воду з 2 мл крижаної HOAc і перемішували протягом 5 хвилин. Екстракт, отриманий за допомогою EtOAc (3×100 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували.

Хроматографія на силікагелі із застосуванням ISCO combiflash на колонці 40G із твердим завантаженням і елюентом DCM/20 % MeOH в DCM, що проводиться при градієнті 4-40 % протягом 10 об'ємів колонки, давала ізобутиловий ефір 34 (333 мг). (Продукт являв собою суміш із відповідним ефіром, отриманим при відновленні нітрилу, що переносили і видаляли пізніше в послідовності реакцій). МС: 323 (M⁺).

Приклад BG готували зі Сполуки 34 за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу AI.

¹H ЯМР (300 МГц, d⁶ ДМСО) δ: 0, 91-0,93 (d J=6,6 Гц, 6H); 1, 81-2,04 (m, 5H); 3,00 (m, 2H); 3,28 (m, 2H); 3, 98-4,01 (d J=6,6 Гц, 2H); 4, 28-4,31 (d J=6,3 Гц, 2H); 4,91 (s, 2H); 7, 34-7,45 (m, 3H); 7, 51-7,53 (d J=7,2 Гц, 1H) 10,75, (bs, 1H); 10,92 (s, 1H), МС: 397 (M⁺).

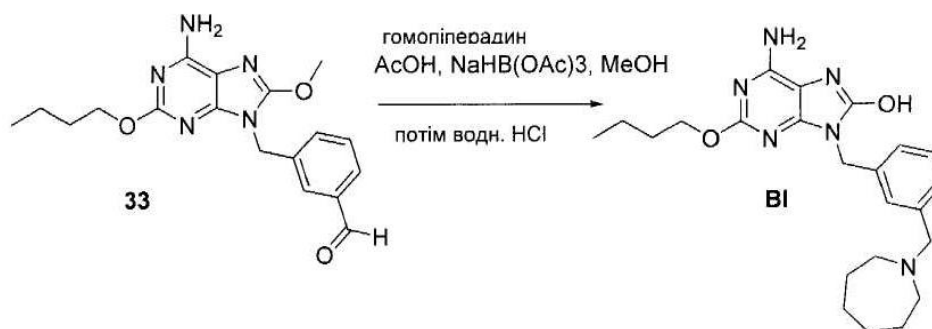
Приклад BH готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу BG, за винятком того, що на першому етапі застосовували 3,3,3-трифторпропан-1-ол, і що суміші давали реагувати в запечатаній пробірці при 94 °С протягом 2,5 год.



¹H ЯМР (300 МГц, d⁶ ДМСО) δ: 1,82-1,98 (bd, 8H); 2,68-2,76 (m, 2H); 3,02 (bm, 2H); 3,29 (bm, 2H); 4,29-4,37(ddd, 4H); 4,90 (s, 2H), 7,36-7,50 (m, 4H); 10,40 (bs, 1H); 10,53 (s, 1H); МС: 437 (M⁺).

Синтез Прикладу BI:

Схема 19

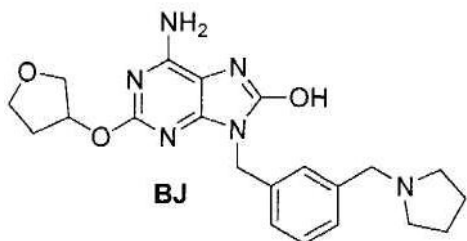


До розчину альдегіду 33 (230 мг) в MeOH (~10 мл) додавали гомопіперидин (акагексаметиленімін) (270 мкл). Вводили крижаний AcOH (100 мкл) і NaHB(OAc)₃ (307 мг), і реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 12 год. Як тільки на підставі аналізу РХ-МС і ВЕРХ визначали, що реакція завершена, неочищену Шиффову основу очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Всі фракції продукту з'єднували, нейтралізовували надлишком K₂CO₃, концентрували, видаляючи ацетонітрil, і екстрагували за допомогою EtOAc (3×30 мл).

Об'єднані органічні екстракти висушували на Na₂SO₄ і концентрували до одержання твердої речовини під вакуумом. Тверду речовину, що утворилася, розчиняли в мінімумі CH₃CN і додавали конц. HCl (900 мкл), перемішували при 23 °С протягом 30 хвилин, потім всю реакційну суміш безпосередньо очищали за допомогою препаративної звернено-фазної ВЕРХ на колонці C-18 (елюент: 0.5 % м/о водна HCl+CH₃CN; 1-40 % CH₃CN у воді протягом 20 хвилин), одержуючи амін Прикладу BI (18 мг) у формі ліофілізованої солі HCl. ¹H ЯМР (300 МГц, d⁶ ДМСО) δ: 0,89 (t, 3H), 1, 32-1,40 (m, 2H), 1, 54-1,64 (m, 6H), 1, 75-1,77 (m, 4H), 2, 98-3,03 (m, 2H),

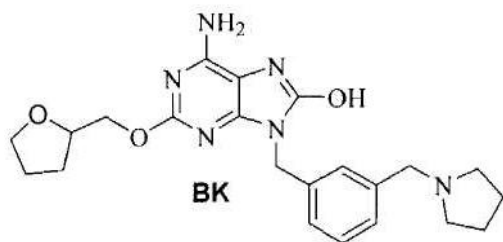
3, 21-3,26 (m, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,27 (d, 2H), 7, 35-7,54 (m, 4H), 10,22 (bs, 1H), 10,71 (s, 1H); МС: 425 (МН⁺).

Приклад ВJ готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу ВG, за винятком того, що на першому етапі застосовували тетрагідрофуран-3-ол, і реакційна суміш реагувала при 94 °С протягом 2 год.



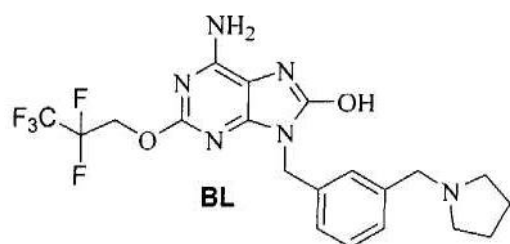
¹H ЯМР (300 МГц, d⁶ ДМСО) δ: 1,81-1,98 (bd, 8H); 2,09-2,21 (m, 2H); 3,01 (bm, 2H); 3,31 (bm, 2H); 3,66-3,88 (m, 4H); 4,29-4,31 (d J=6,0 Гц, 2H); 4,89, (s, 2H); 5,27 (bm, 1H); 7,35-7,50 (m, 4H); 10,45 (bs, 1H); 10,59 (s, 1H); МС: 410 (МН⁺).

Приклад ВK готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу ВG, за винятком того, що на першому етапі застосовували (тетрагідрофуран-2-іл)метанол, і що реакційна суміш реагувала в запаяній пробірці при 94 °С протягом 2 год.



¹H ЯМР (300 МГц, d⁶ ДМСО) δ: 1, 58-2,01 (m, 8H), 2, 87-3,17 (m, 2H), 3, 37-3,35 (m, 2H), 3, 60-3,77 (m, 2H), 4, 04-4,14 (m, 3H), 4,30 (d, 2H), 4,90 (s, 2H), 7, 24-7,50 (m, 4H), 10,20 (bs, 1H), 10,39 (s, 1H); МС: 425 (МН⁺).

Приклад ВL готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу ВG, за винятком того, що на першому етапі застосовували 2,2,3,3,3-пентафторпропанол, і що реакційна суміш реагувала в запаяній пробірці при 95 °С протягом 9 год.



¹H ЯМР (300 МГц, d⁶ ДМСО) δ: 1, 80-1,99 (m, 4H), 3, 01-3,18 (m, 2H), 3, 27-3,32 (m, 2H), 4,30 (d, 2H), 4, 91-4,99 (m, 4H), 7, 33-7,52 (m, 4H), 10,48 (bs, 1h), 10,69 (s, 1H); МС: 472 (МН⁺).

Приклад ВМ готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу ВG, за винятком того, що на першому етапі застосовували циклопентанол.



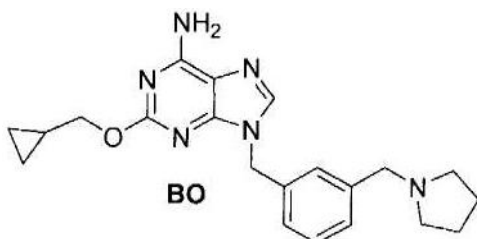
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ: 1, 54-1,67 (m, 6H), 1, 82-1,98 (m, 6H), 3,01 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 4, 29-4,31 (d, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,32 (m, 1H), 7, 35-7,56 (m, 4H), 10,49 (bs, 1H), 10,63 (s, 1H); МС: 409 (МН⁺).

Приклад ВМ готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу А, за винятком того, що Сполука 2 реагувала безпосередньо з 1-метилпіперазином (тобто, бромовання у 8-му положенні пуринового кільця не проводили).



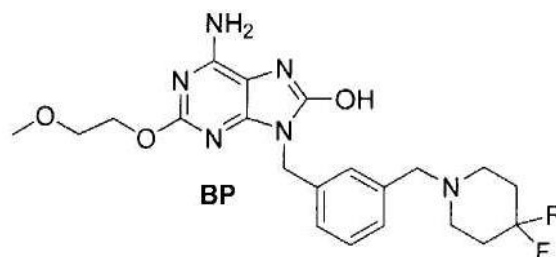
¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 8,04 (s, 1H), 7, 33-7,17 (m, 6H), 5,24 (s, 2H), 4,31 (t, J=4,5Гц, 2H), 3,60 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2, 75-2,30 (m, 8H), 2,40 (s, 3H), МС: 412 (МН⁺)

Аналогічно, Приклад ВО готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу А, за винятком того, що Сполука 2 реагувала безпосередньо з піролідіном (і бромовання у 8-му положенні пуринового кільця не проводили).

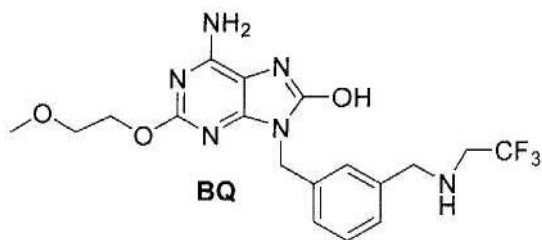


¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 0, 33-0,34 (m, 2H), 0, 51-0,55 (m, 2H), 1, 20-1,23 (m, 1H), 1, 81-1,96 (m, 4H), 2, 96-3,01 (m, 2H), 3, 25-3,28 (m, 2H), 4, 15-4,29 (m, 4H), 5,37 (s, 2H), 7, 40-7,59 (m, 4H), 8,54 (s, 1H); МС: 379 (МН⁺).

Приклади ВР, ВQ, ВR, ВS, і ВТ готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу А за винятком того, що піролідін заміняли на відповідний амін для кожного із цих Прикладів.



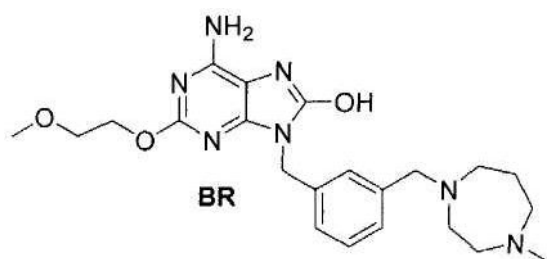
¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 11,23 (br, 1H), 10,69 (s, 1H), 7, 54-7,36 (m, 4H), 7,10 (br, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,27 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,56 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3, 40-3,30 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3, 12-3,01 (m, 2H), 2, 50-2,22 (m, 4H), МС: 449 (МН⁺)



5

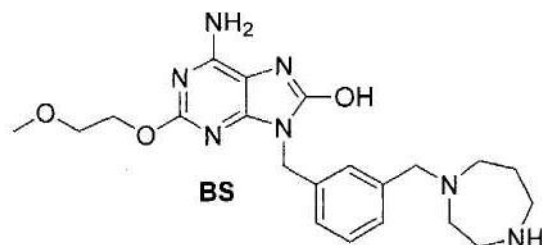
¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 10,63 (s, 1H), 9,94 (br, 2H), 7, 49-7,34 (m, 4H), 6,94 (br, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,27 (t, J=4,5 Гц, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,99 (q, J=18,9 Гц, 2H), 3,57 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), МС: 427 (МН⁺)

10



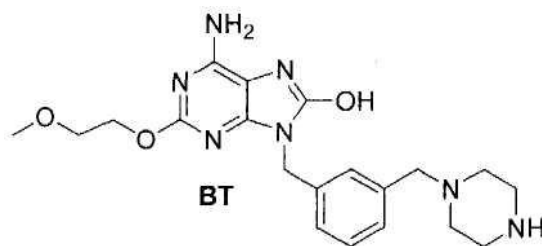
¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 10,80 (s, 1H), 9,79 (br, 2H), 7, 56-7,43 (m, 4H), 7,05 (br, 2H), 4,92 (s, 2H), 4, 68-4,58 (m, 2H), 4,28 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3, 83-3,45 (m, 8H), 3,27 (s, 3H), 3, 22-3,13 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2, 20-2,12 (m, 2H), МС: 442 (МН⁺)

15



¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 11,41 (br, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,58 (br, 1H), 9,42 (br, 1H), 7, 60-7,34 (m, 4H), 7,10 (br, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,30 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,58 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3, 68-3,10 (m, 8H), 3,26 (s, 3H), 2, 18-2,10 (m, 2H), МС: 428 (МН⁺)

20

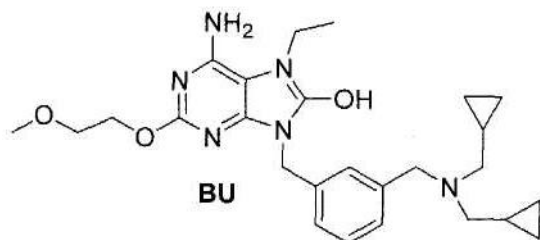


¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 11,95 (br, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,69 (br, 2H), 7, 60-7,35 (m, 4H), 7,20 (br, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,32 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,59 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3, 55-3,10 (m, 8H), 3,26 (s, 3H), МС: 414 (МН⁺)

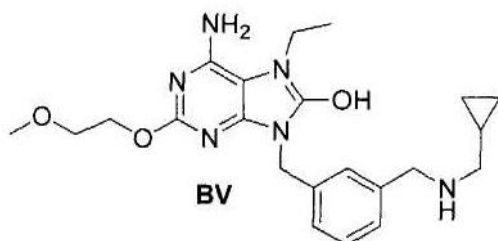
25

Приклади BU і BV готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу AC за винятком того, що замість піролідину застосовували біс(циклопропілметил)амін або циклопропілметанамін.

30

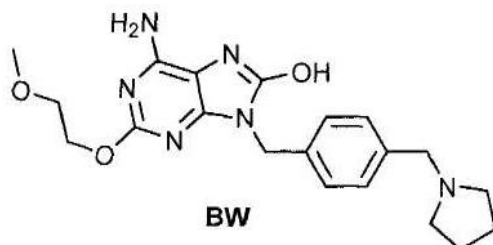


¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 10,46 (br, 1H), 7,60-7,33 (m, 4H), 6,80 (br, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,39 (d, J=4,5 Гц, 2H), 4,29 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,98 (q, J=6,6 Гц, 2H), 3,58 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,05-2,84 (m, 4H), 1,12 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,20-1,05 (m, 2H), 0,62-0,53 (m, 4H), 0,38-0,28 (m, 4H), МС: 481 (МН⁺)



¹H-ЯМР (ДМСО) δ: 9,14 (br, 2H), 7, 50-7,28 (m, 4H), 6,71 (br, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,27 (t, J=4,5 Гц, 2H), 4, 05-3,93 (m, 4H), 3,58 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,26 (s, 3H), 2, 82-2,72 (m, 2H), 1,13 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1, 15-1,00 (m, 1H), 0, 58-0,51 (m, 2H), 0, 35-0,29 (m, 2H), МС: 427 (МН⁺)

Приклад BW готували за допомогою процедур, аналогічних тим, які застосовували для приготування Прикладу AC за винятком того, що для алкілювання Сполуки 1 замість 3-(бромометил)бензонітрил застосовували 4-(бромометил)бензонітрил, і згодом, відповідний аналог Сполуки 8 гідролізували до 4-((6-аміно-8-гідрокси-2-(2-метоксиетокси)-9H-пурин-9-іл)метил)бензонітрилу, не проводячи реакцію з етилом йодидом, а відповідний 4-((6-аміно-8-гідрокси-2-(2-метоксиетокси)-9H-пурин-9-іл)метил)бензальдегід реагував з піролідином.



¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ: 1, 82-1,99 (m, 4H), 3, 01-3,03 (m, 2H), 3, 24-3,28 (m, 5H), 3,59 (t, 2H), 4, 28-4,31 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 7, 34-7,55 (m, 4H), 10,59 (bs, 2H); МС: 399 (МН⁺).

Протокол аналізу за геном-репортером TLR7

А. Аналіз HEK293

1. Культура клітин:

Клітини HEK293, стійко трансфекційовані геном TLR7 людини і плазмідой-репортером індукційно люциферази рNiFty™ NF-κB одержували від компанії "Invivogen" (Сан-Дієго, Каліфорнія). Середовище DMEM/F12, фетальний бичачий альбумін (FBS), Пеніцилін-Стрептоміцин (Pen-Strep), Бластицидин і Зеоцин одержували від компанії "Invivogen" (Карлсбад, Каліфорнія). Лінію клітин HEK293/TLR7/люцифераза конструювали шляхом стійкої трансфекції клітин HEK293/TLR7 плазмідой рNiFty. Клітини вирощували на середовищі DMEM/F12 з 10 % FBS, що інактивується при нагріванні, доповненої 1X Pen-Strep, 10 мкг/мол Бластицидину і 5 мкг/мл Зеоцину.

2. Процедура аналізу:

Для визначення значень EC₅₀ і E_{max} агоністів TLR7 в аналізі за геном-репортером, 20 мкл 2X тестову концентрацію в серійних розведеннях сполуки в культуральному середовищі клітин додавали в кожну лунку білого, із прозорим дном 384-ямкового планшета для культур клітин від

компанії "Corning" (Corning, Нью-Йорк). У цей планшет у кожен лунку розподіляли клітинне культуральне середовище, що містить 12 000 клітин HEK293/TLR7/Люцифераза. Потім планшет поміщали в інкубатор (37 °C і 5 % CO₂) і інкубували протягом 2 днів. Після інкубації в кожен лунку розподіляли по 40 мкл попереднього змішаного літичного буфера/розчину субстрату люциферази. Літичний буфер (5X) і субстрат люциферази одержували від компанії "Promega" (Медісон, Вісконсин), та їх змішували в співвідношенні 2:3 (о/о) безпосередньо перед застосуванням. Після 10 хвилин інкубації при кімнатній температурі вимірювали сигнал люмінесценції за допомогою планшетного зчитувача (Perkin Elmer, Уелслі, Масачусетс) з часом інтеграції 0,1 секунди на пробу.

Аналіз даних проводили за допомогою програмного забезпечення "Prism" від компанії "GraphPad" (Сан Дієго, Каліфорнія) із застосуванням алгоритму зв'язування в одній ділянці. Максимальний сигнал від кожної тестової Сполуки (E_{max}) нормували на максимальний сигнал від кожного тестового контролю, Резиквімоду, на кожному планшеті. Концентрацію сполуки, яка відповідала 50 % від максимального сигналу, визначали як EC₅₀.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, мали значення EC₅₀ HCV (мкМ) у діапазоні приблизно від 0,01 до приблизно 1000 або приблизно від 0,1 до приблизно 500, або приблизно від 0,1 до приблизно 300, або приблизно від 0,1 до приблизно 200, або приблизно від 0,1 до приблизно 100, або приблизно від 0,1 до приблизно 50, або менше ніж приблизно 500, або менше ніж приблизно 400, або менше ніж приблизно 300, або менше ніж приблизно 200, або менше ніж приблизно 100, або менше ніж приблизно 50, або менше ніж приблизно 20, або менше ніж приблизно 10.

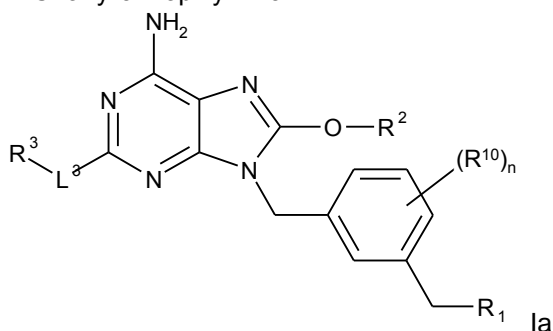
В. Аналіз МПК

Аналіз проводили з метою визначення стимуляції цитокінів через 24 години, отриманих з мононуклеарів периферичної крові (МПК) людини при застосуванні сполук, запропонованих у даному винаході. Аналіз проводили у двох паралелях із застосуванням 8-точкових напівлогарифмічних кривих розведення. Сполуки, запропоновані у даному винаході розбавляли, починаючи з 10 мкМ розчину ДМСО. Кондиціоноване середовище клітин аналізували безпосередньо на наявність IFN α , і її розведення 1:10 на IFN α . Аналіз проводили аналогічно тому, як описано в Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 4559, (2006). Зокрема, МПК, що зберігаються замороженими, розморожували і розподіляли за планшетами з 96 лунками по 750 000 клітин на лунку з вмістом клітинного середовища 190 мкл на лунку. Потім МПК інкубували протягом 1 години при 37 °C при 5 % CO₂. Потім сполуки, запропоновані у даному винаході, додавали в 100 мкл клітинного середовища із застосуванням 8-точкового напівлогарифмічного титрування. Планшети інкубували при 37 °C і 5 % CO₂ протягом 24 годин і потім обертали на центрифугу при 1200 об/хв протягом 10 хв, після чого відбирали надосадову рідину і зберігали так само при -80 °C. Секрецію цитокінів аналізували за допомогою многоканальних наборів "Luminex" і "Upstate", застосовуючи аналітичний прилад "Luminex". За значення EC_{max} IFN для сполуки приймали концентрацію, при якій сполука стимулювала максимальне вироблення IFN α , що визначалася за допомогою способу аналізу, описаного вище.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, мали значення EC_{max} IFN (нМ) у діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 10 000 або від приблизно 0,1 до приблизно 1 000, або від приблизно 0,1 до приблизно 300, або від приблизно 0,1 до приблизно 100, або від приблизно 0,1 до приблизно 10, або від приблизно 0,1 до приблизно 5, від приблизно 0,1 до приблизно 1, або менше ніж приблизно 5000, або менше ніж приблизно 3000, або менше ніж приблизно 1000, або менше ніж приблизно 500, або менше ніж приблизно 400, або менше ніж приблизно 300, або менше ніж приблизно 200, або менше ніж приблизно 100, або менше ніж приблизно 50, або менше ніж приблизно 20, або менше ніж приблизно 10, або менше ніж приблизно 5, або менше ніж приблизно 1. Приклади A, C, D, F, J, N, R, W, Y, AI, AJ, AQ, AS, AU, AV, AW, AZ, BE, BG, BH і BM мають значення EC_{max} IFN (нМ) менше ніж приблизно 5.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули Ia:



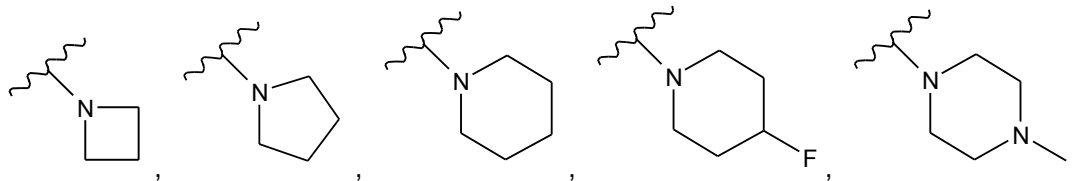
- 5 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій:
 R^1 являє собою $-NR^4R^5$;
 R^2 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоциклілалкіл, заміщений карбоциклілалкіл, арилалкіл, заміщений арилалкіл, гетероциклілалкіл, заміщений гетероциклілалкіл, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)OR^7$, $-S(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$ або $-S(O)_2NR^7R^8$;
 L^3 являє собою $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^9)C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$ або ковалентний зв'язок;
 R^3 являє собою алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоциклілалкіл, заміщений карбоциклілалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероциклілалкіл або заміщений гетероциклілалкіл;
 R^4 і R^5 незалежно являють собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоциклілалкіл, заміщений карбоциклілалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероциклілалкіл, заміщений гетероциклілалкіл, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)OR^3$ або $-C(O)NR^7R^8$; або
 R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл;
 R^6 являє собою алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоциклілалкіл, заміщений карбоциклілалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероциклілалкіл або заміщений гетероциклілалкіл;
кожний з R^7 і R^8 незалежно являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоциклілалкіл, заміщений карбоциклілалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероциклілалкіл або заміщений гетероциклілалкіл; або
 R^7 і R^8 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл;
 R^9 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоциклілалкіл, заміщений карбоциклілалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероциклілалкіл або заміщений гетероциклілалкіл, захисну групу або фрагмент проліків;
 R^{10} являє собою галоген, ціано, азидо, нітро, алкіл, заміщений алкіл, гідроксил, аміно, гетероалкіл або заміщений гетероалкіл; і n являє собою ціле число від 0 до 4.

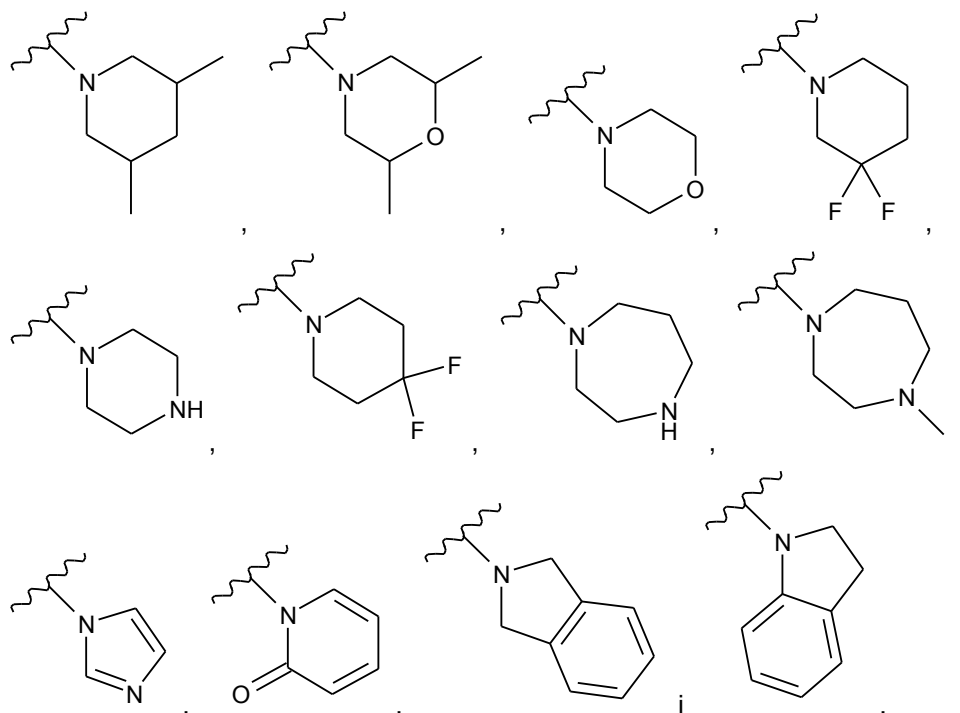
2. Сполука за п. 1, у якій:

R^1 являє собою NR^4R^5 ; і

- R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл; при цьому зазначений гетероцикл являє собою 4-6-членне моноциклічне повністю насичене, частково ненасичене або гетероарильне кільце, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O і S, або 10-12-членне конденсоване біциклічне повністю насичене або частково ненасичене кільце, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O і S.

3. Сполука за п. 2, у якій гетероцикл є вибраним із групи, що включає:





4. Сполука за п. 1, у якій:

5 R^1 являє собою NR^4R^5 ;

R^4 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліалкіл або заміщений карбоцикліалкіл; і R^5 являє собою алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоцикліалкіл, заміщений карбоцикліалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикліалкіл, заміщений гетероцикліалкіл, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$ або $-C(O)NR^7R^8$.

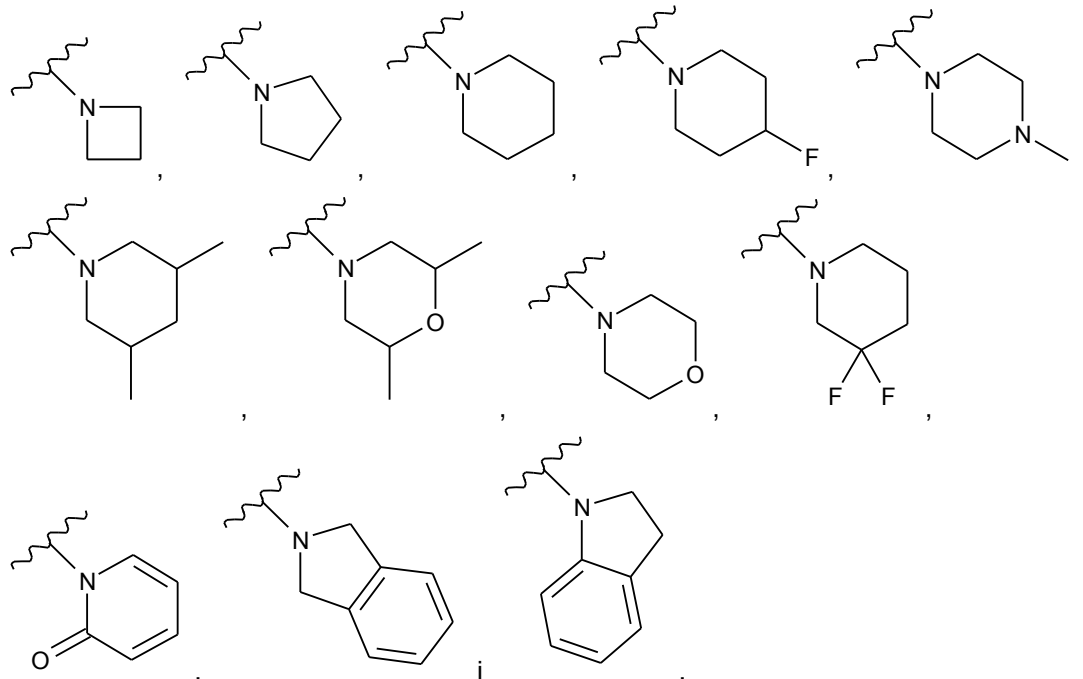
10 5. Сполука за кожним з пп. 1-4, у якій:

R^2 являє собою H, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)OR^7$, $-S(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$ або $-S(O)_2NR^7R^8$.

6. Сполука за кожним з пп. 1-4, у якій:

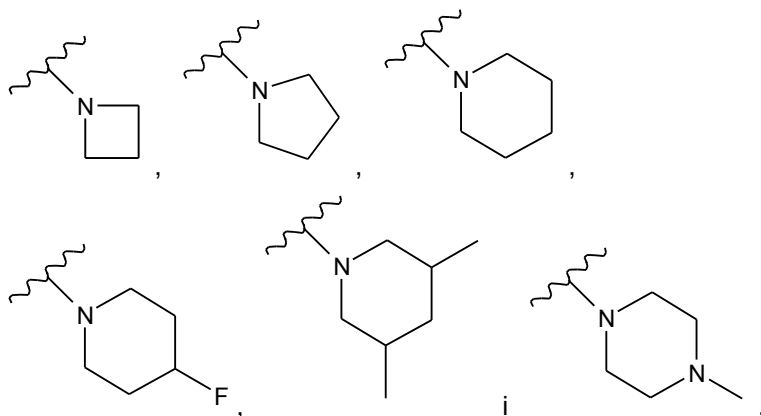
15 $-L^3-R^3$ являє собою -O-алкіл, -O-(заміщений алкіл), -O-карбоцикліл, -O-гетероцикліл, -O-карбоцикліалкіл, -O-гетероцикліалкіл або -O-алкілен-O-алкіл; і R^2 являє собою H.

7. Сполука за кожним з пп. 1-3, у якій R^1 являє собою NR^4R^5 , а R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють гетероцикл, вибраний із групи, що включає:



20

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або 6, у якій R^1 являє собою NR^4R^5 , а R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють гетероцикл, вибраний із групи, що включає:



9. Сполука за п. 1, у якій: R^1 являє собою $-NR^4R^5$, R^2 являє собою H, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$ або $-S(O)_2NR^7R^8$; L^3 являє собою $-O-$; R^3 являє собою алкіл, заміщений алкіл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, карбоцикліл, гетероцикліл, карбоциклілалкіл, гетероциклілалкіл; і

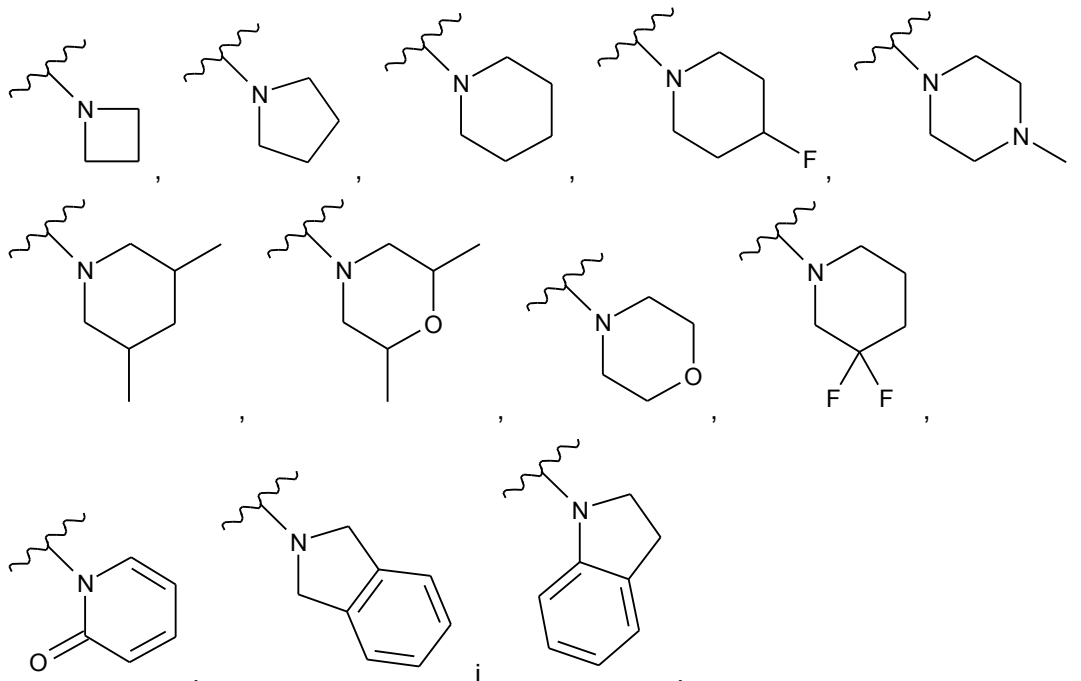
кожний з R^4 і R^5 незалежно являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, карбоцикліл, заміщений карбоцикліл, карбоциклілалкіл, заміщений карбоциклілалкіл, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероциклілалкіл, заміщений гетероциклілалкіл, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)OR^3$ або $-C(O)NR^7R^8$; або

R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл.

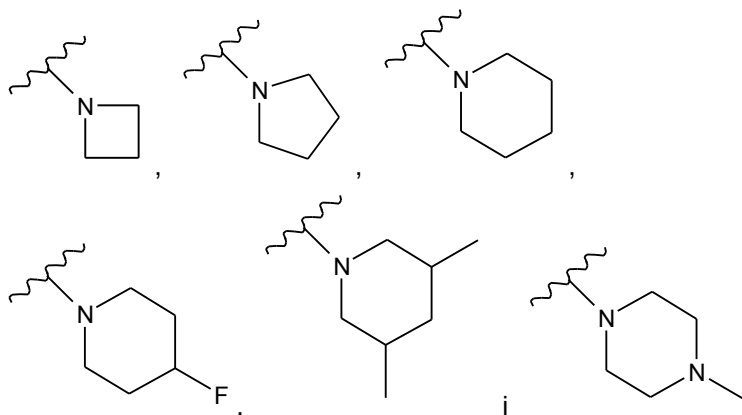
10. Сполука за п. 1, у якій $-L^3-R^3$ являє собою $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-O$ -ізобутил, $-O$ -циклобутил, $-O$ -циклопентил, $-OCH_2$ -циклопропіл, $-OCH_2$ -циклобутил, $-OCH_2CH_2$ -циклопропіл, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CF_3$ або (тетрагідрофуран-2-іл)метокси; і

R^2 являє собою H.

11. Сполука за п. 10, у якій R^1 являє собою NR^4R^5 , а R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють гетероцикл, вибраний із групи, що включає:

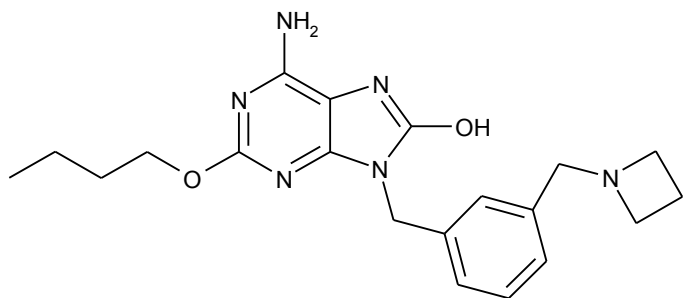
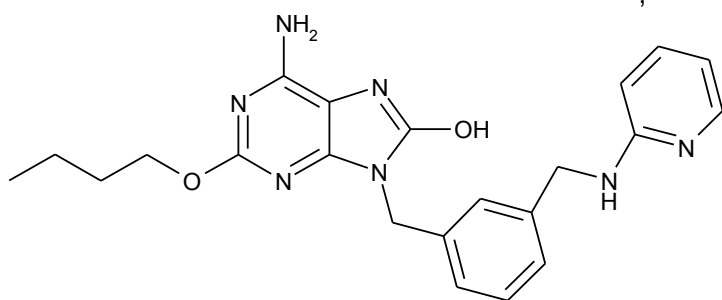
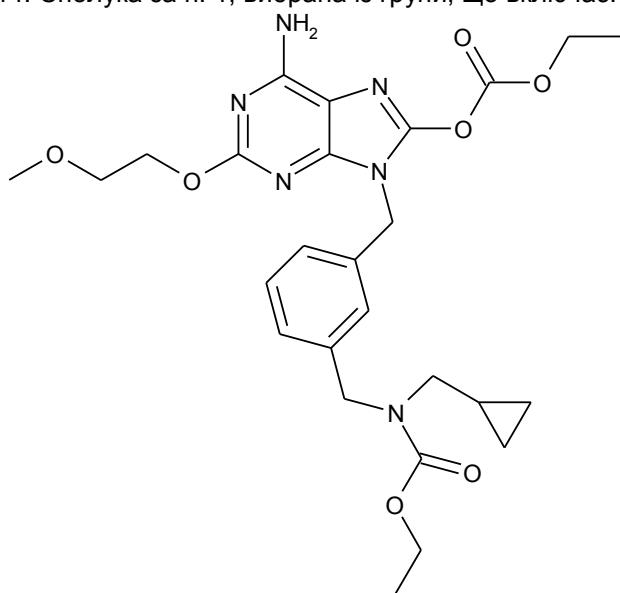


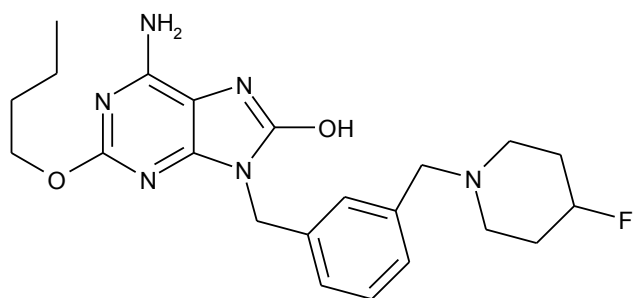
12. Сполука за п. 10, у якій R^1 являє собою NR^4R^5 , а R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють гетероцикл, вибраний із групи, що включає:



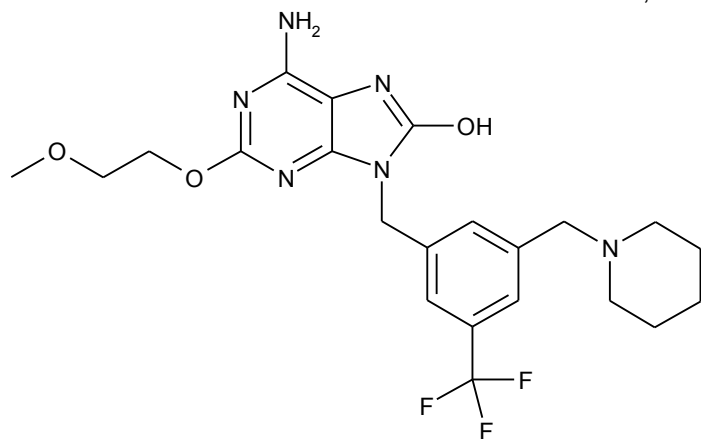
13. Сполука за п. 12, у якій $-L^3-R^3$ являє собою $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ або $-\text{OCH}_2$ -циклопропіл.

5 14. Сполука за п. 1, вибрана із групи, що включає:

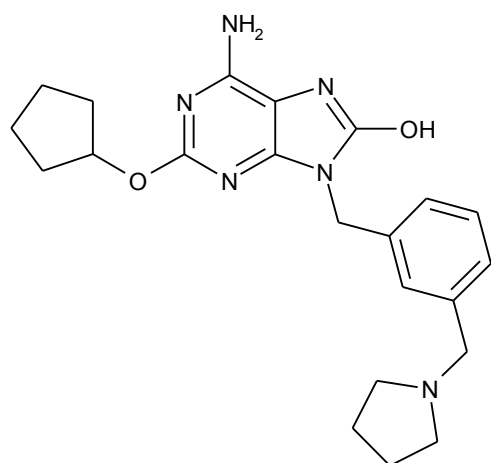




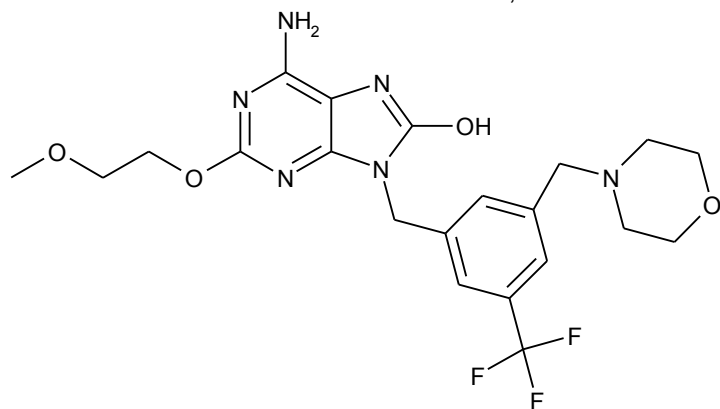
,



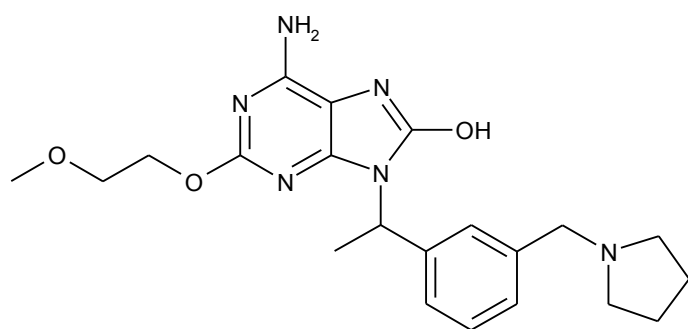
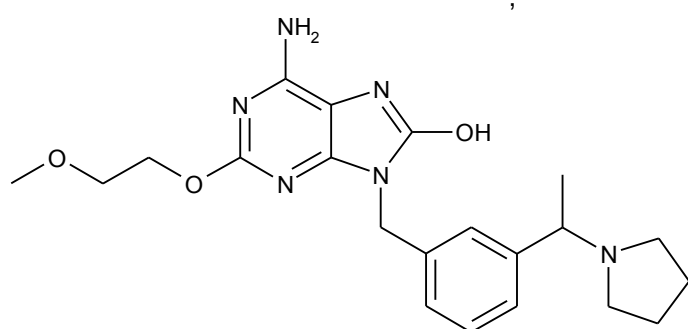
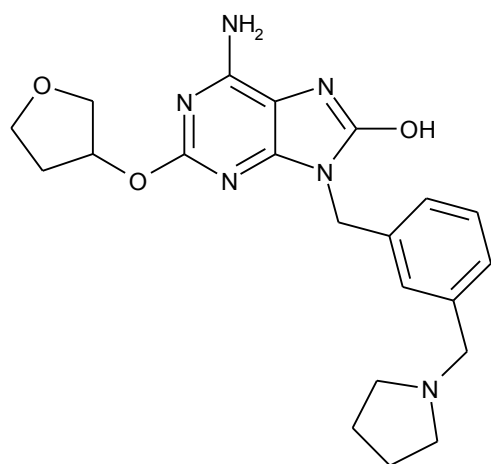
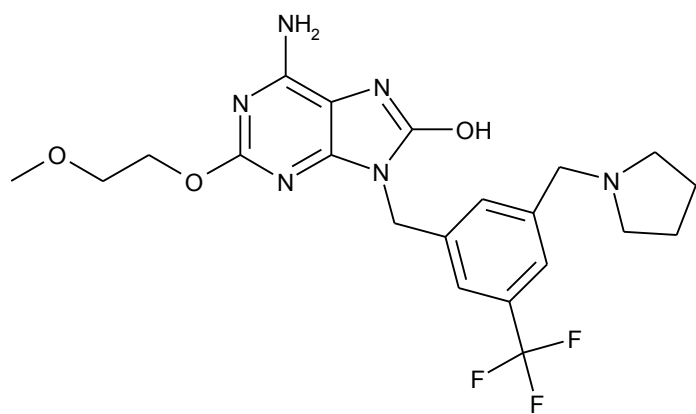
,

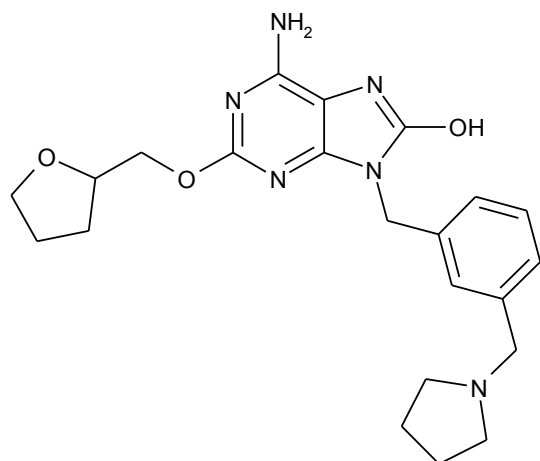


,

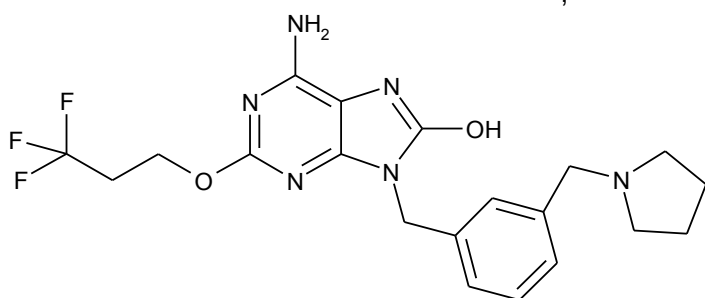


,

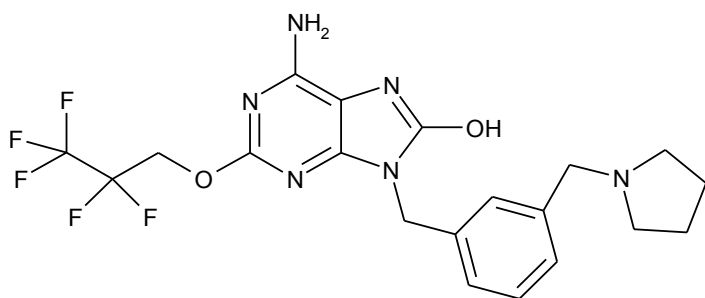




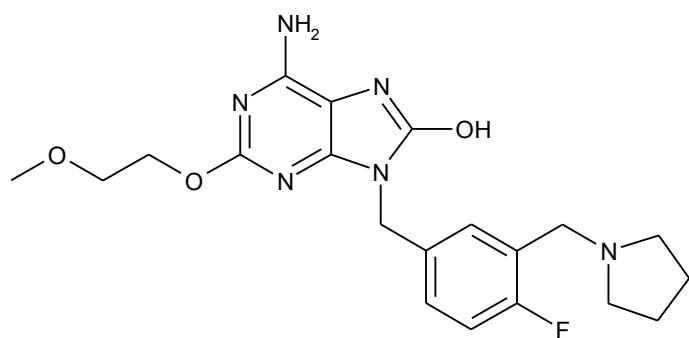
,



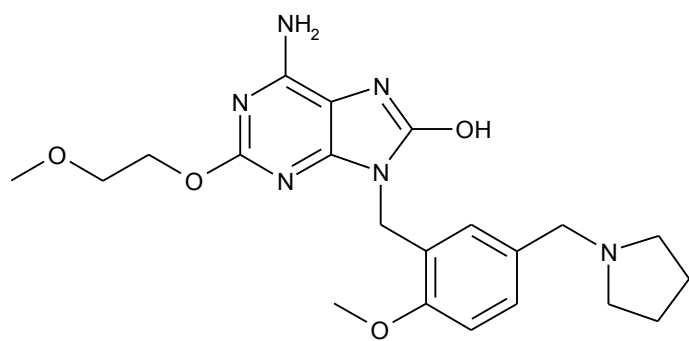
,



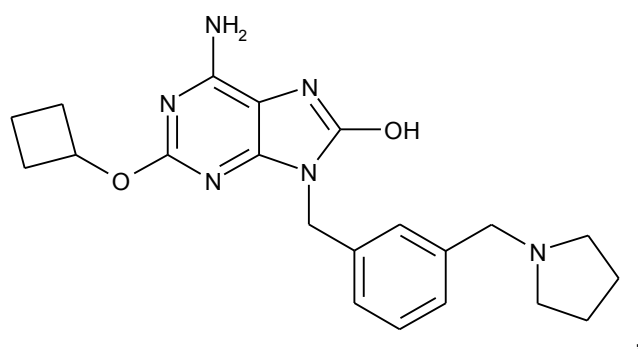
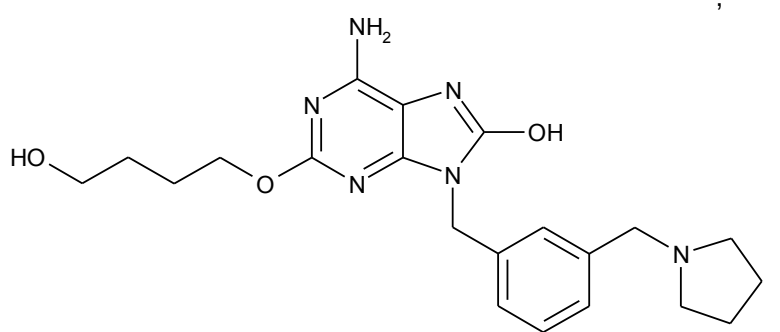
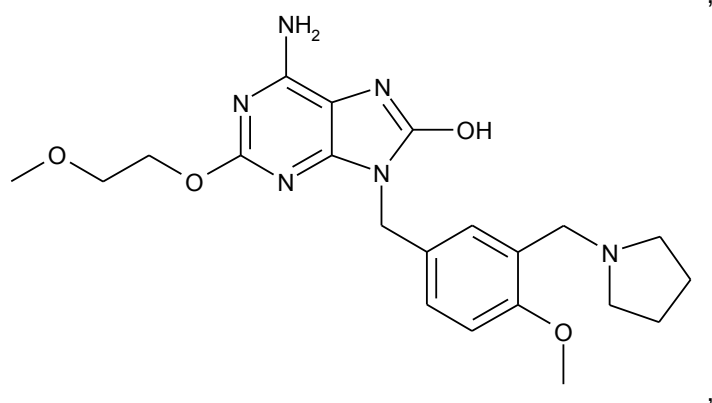
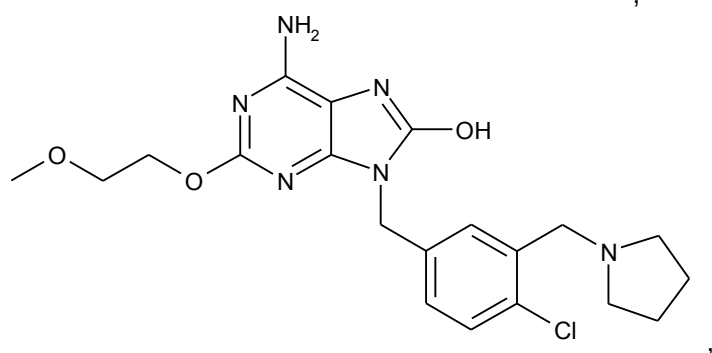
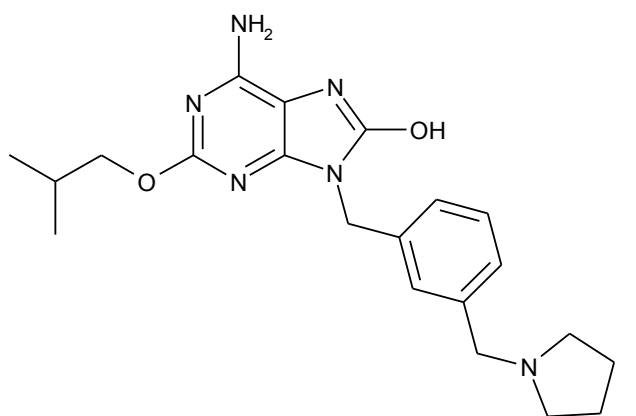
,

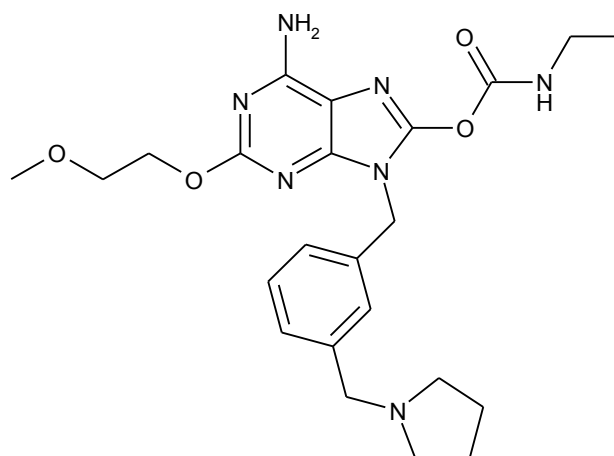
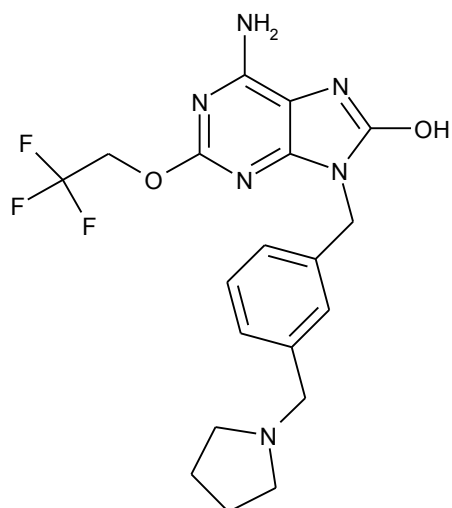
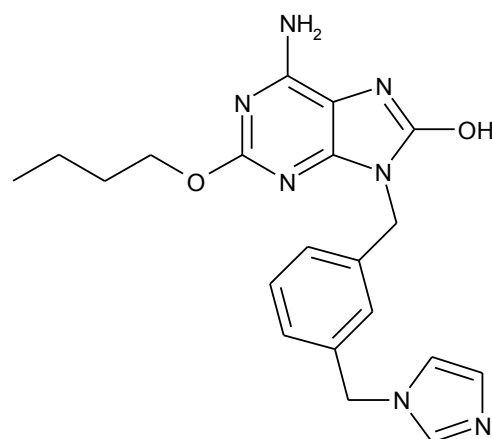
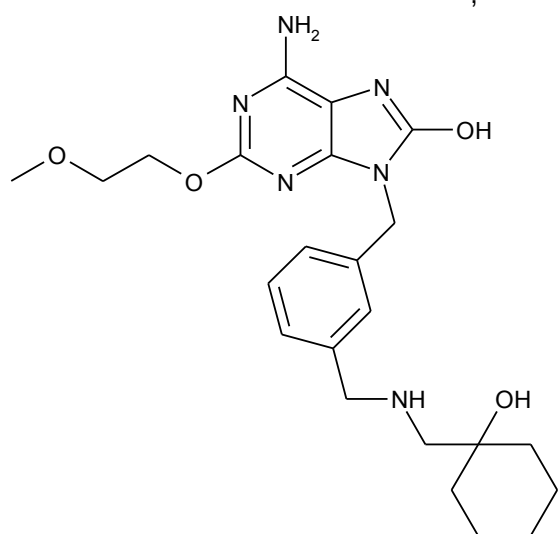
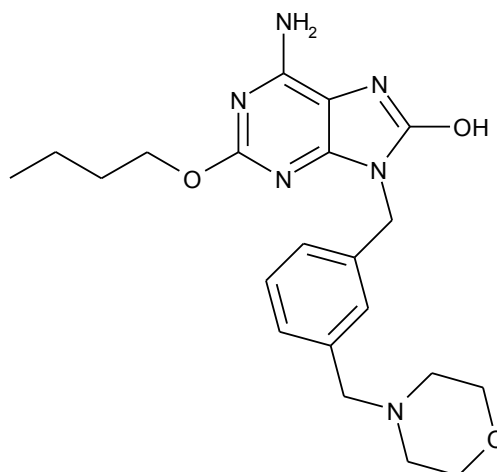
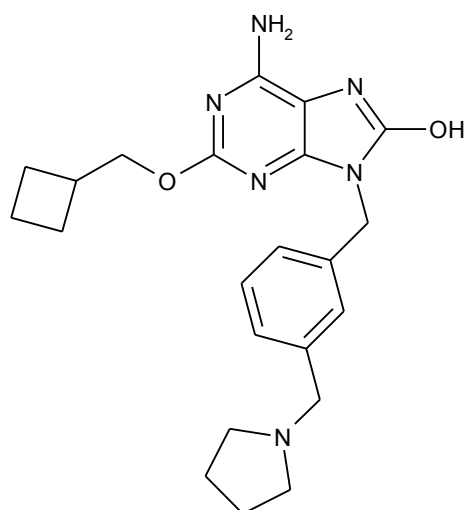


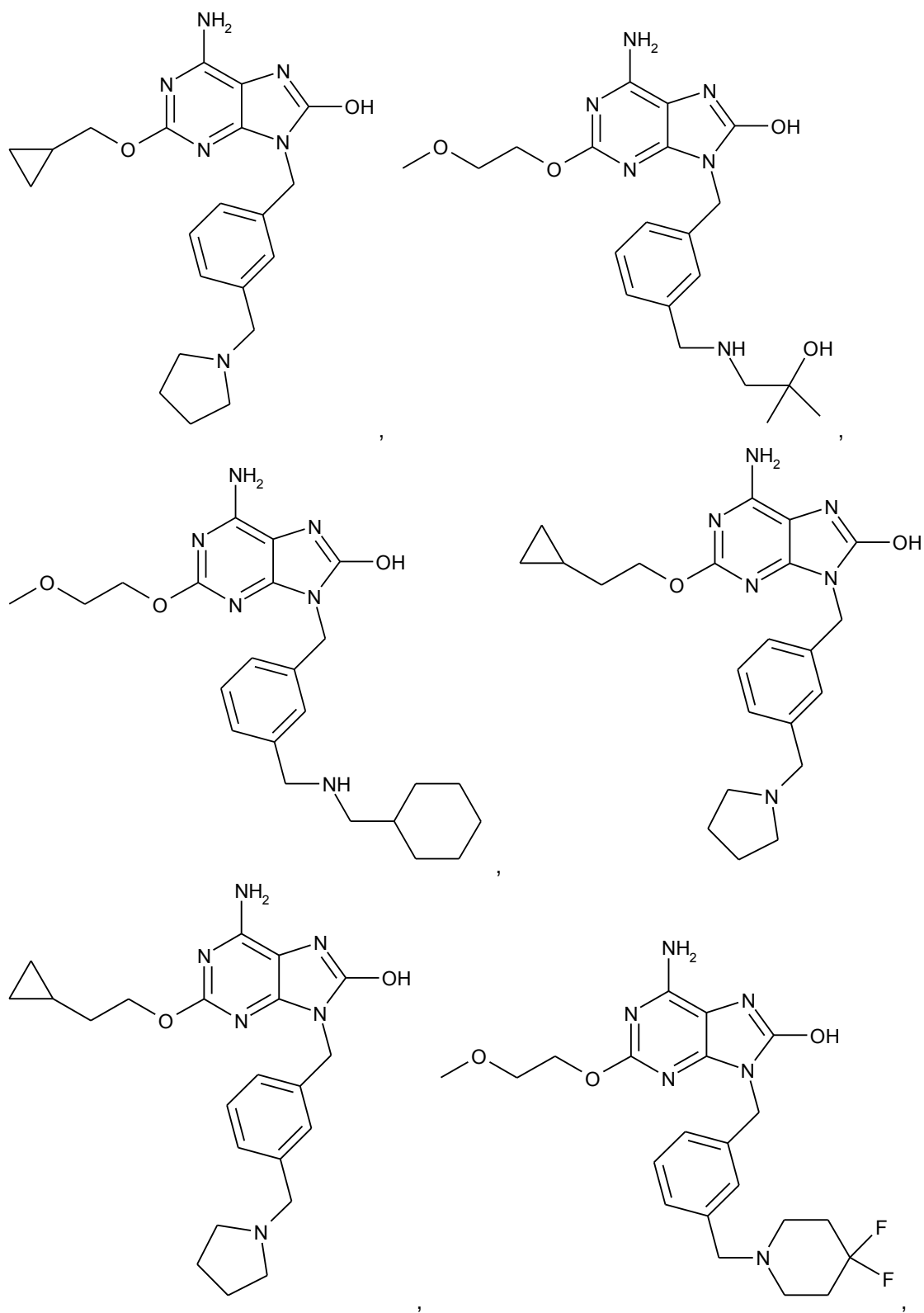
,

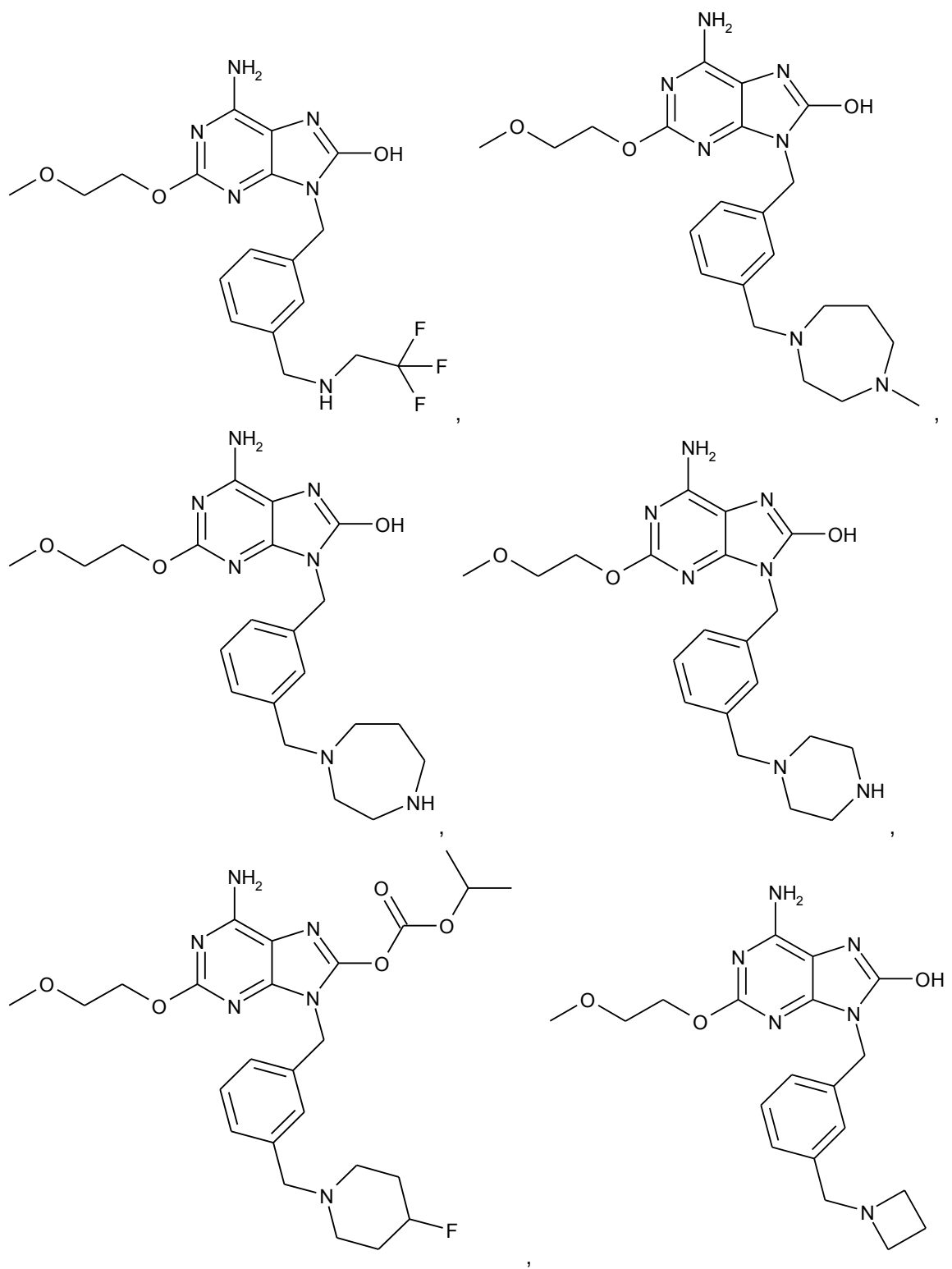


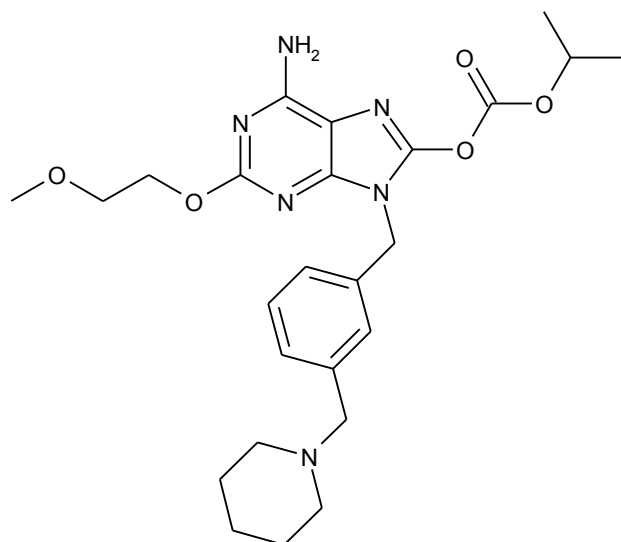
,



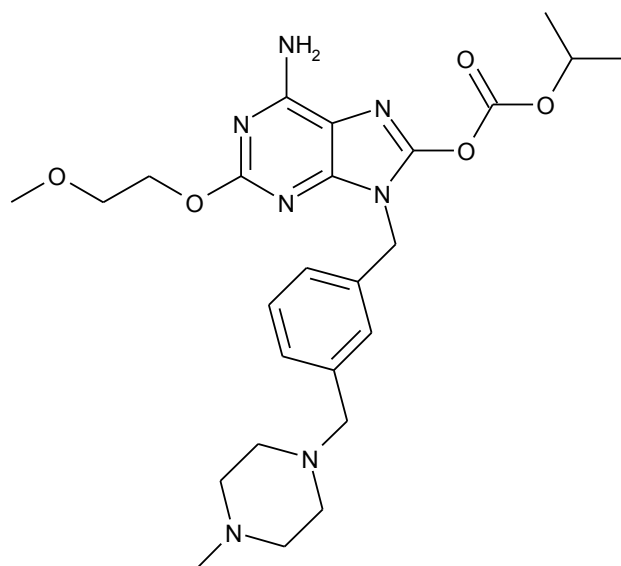




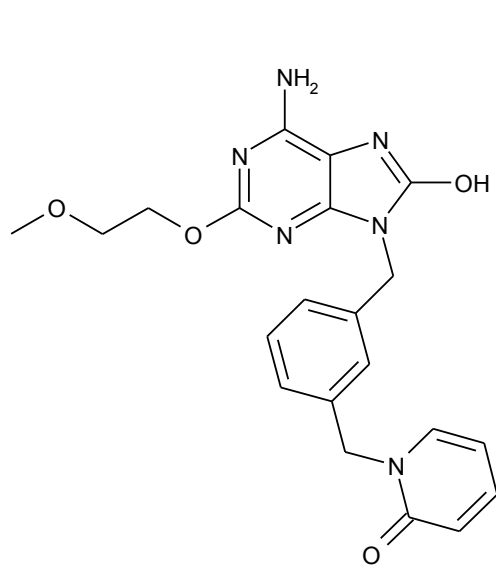




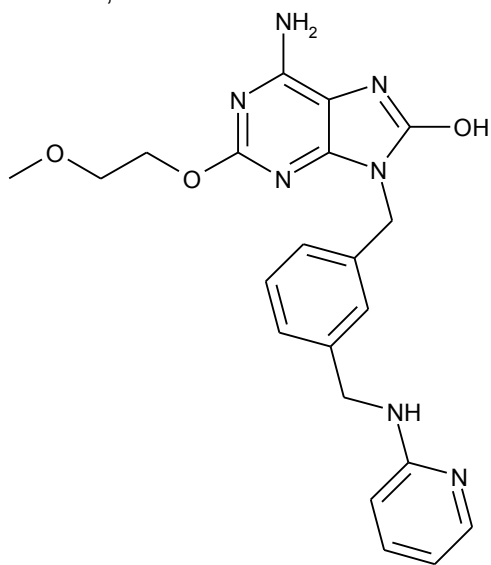
,



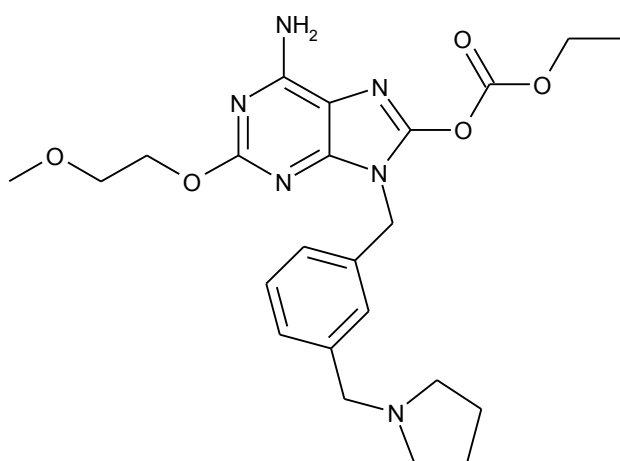
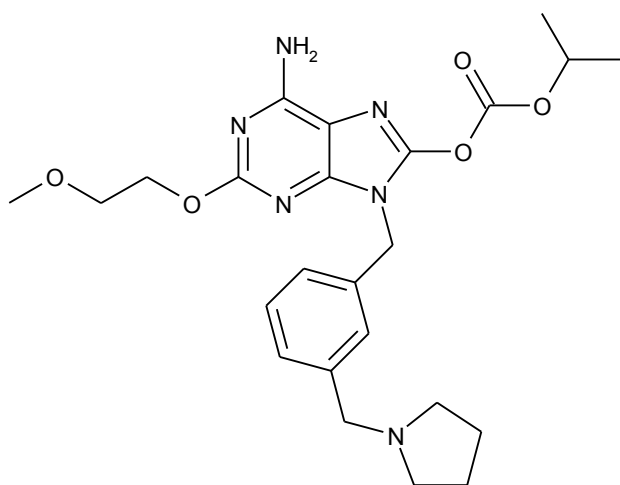
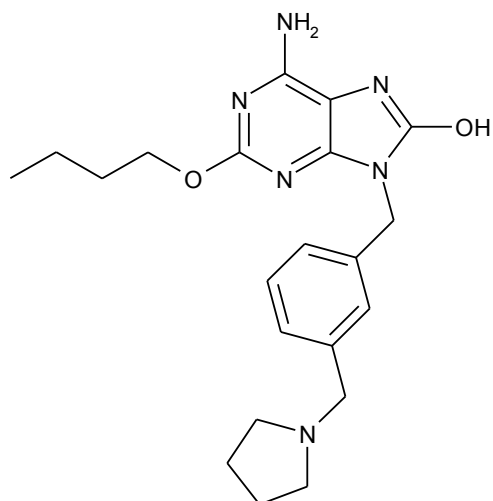
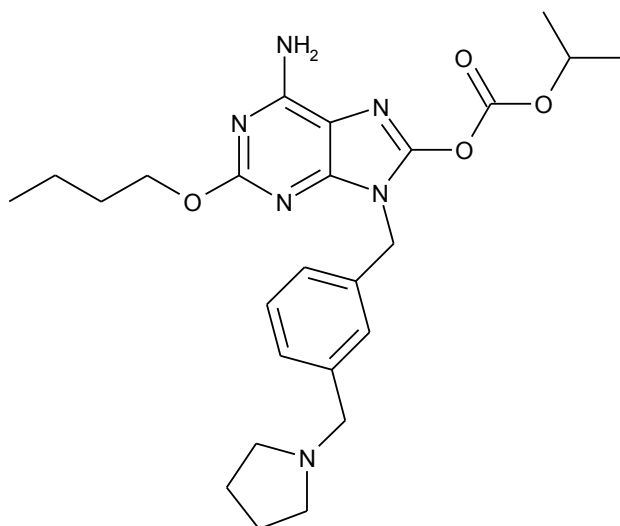
,

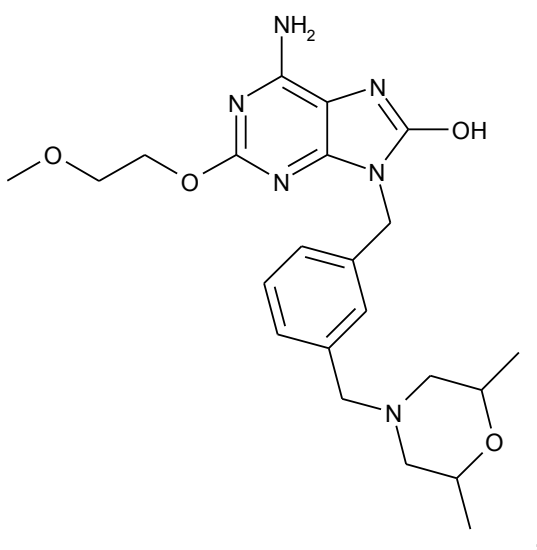
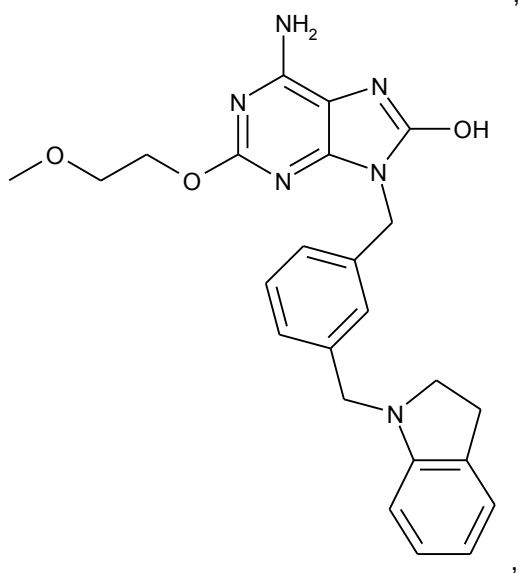
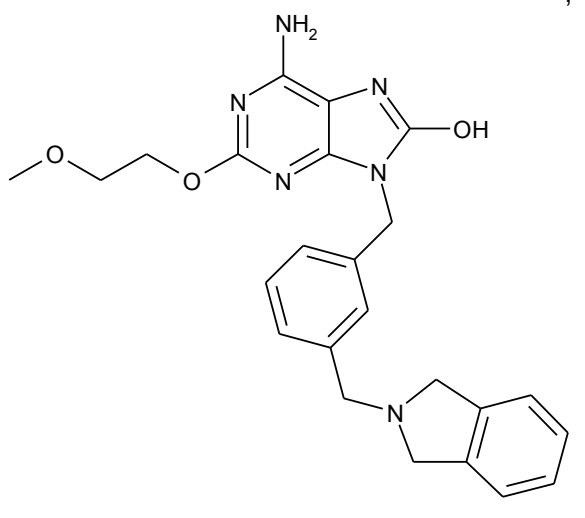
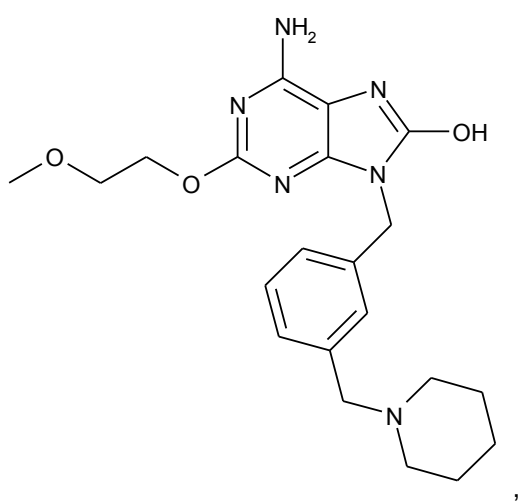
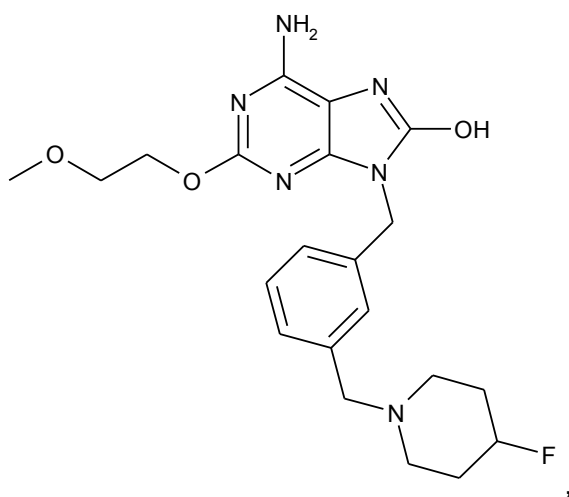
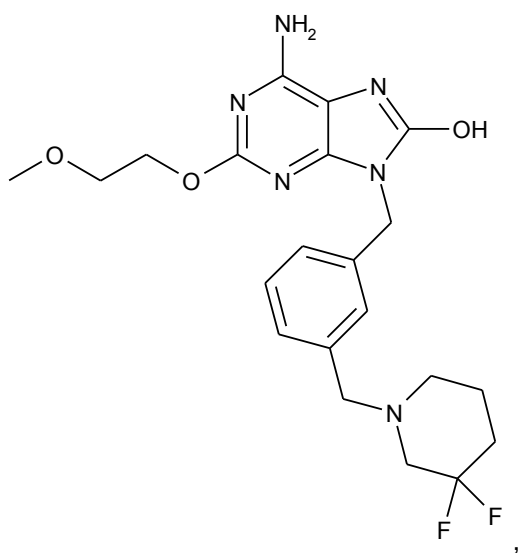


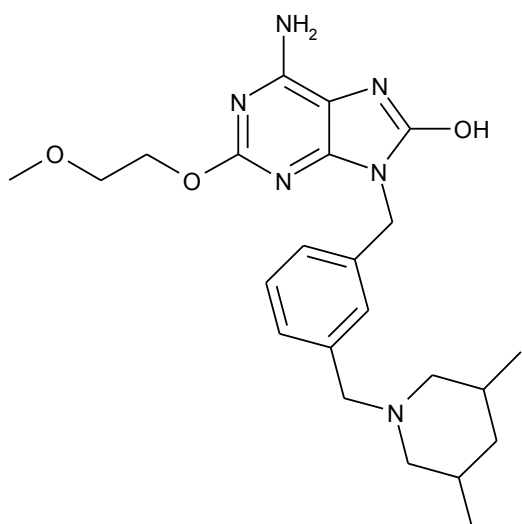
,



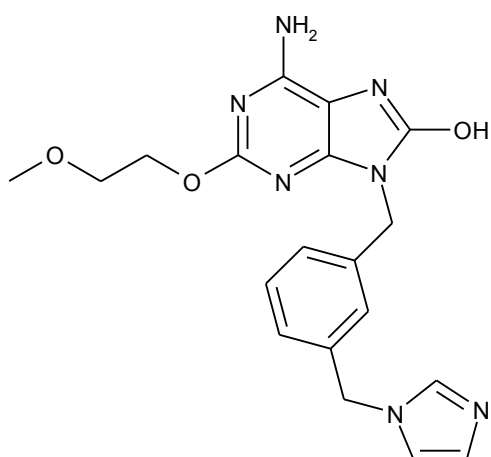
,



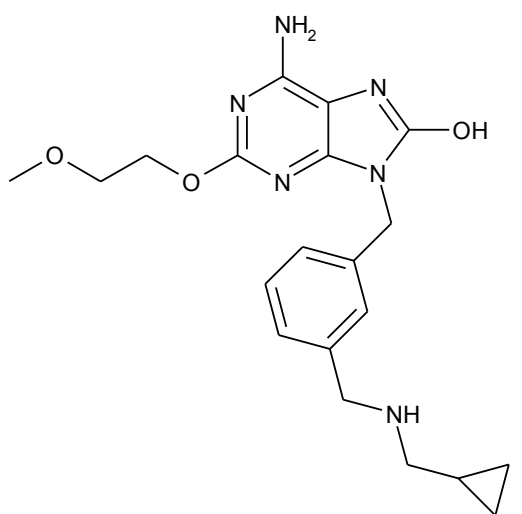




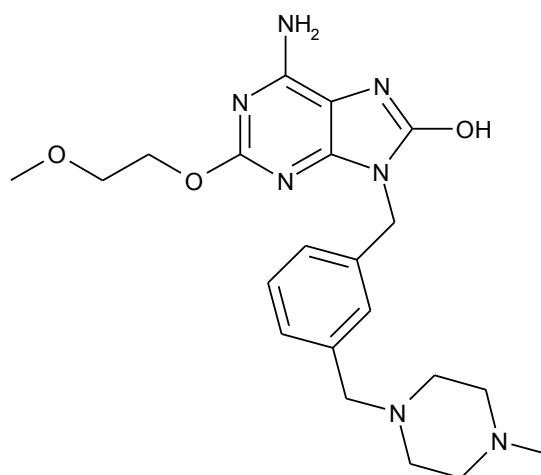
,



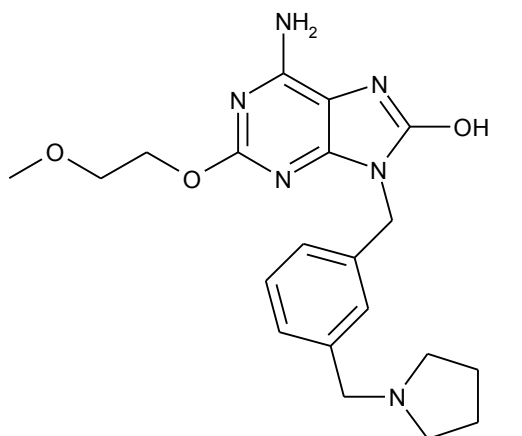
,



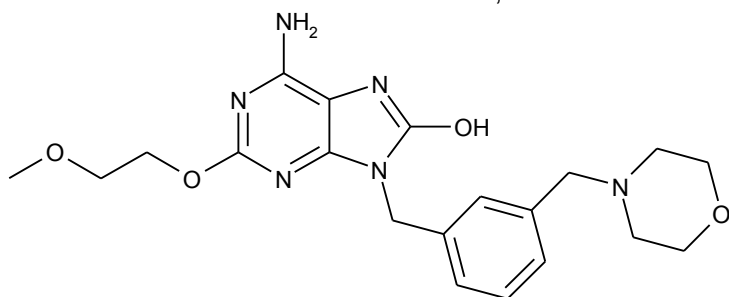
,



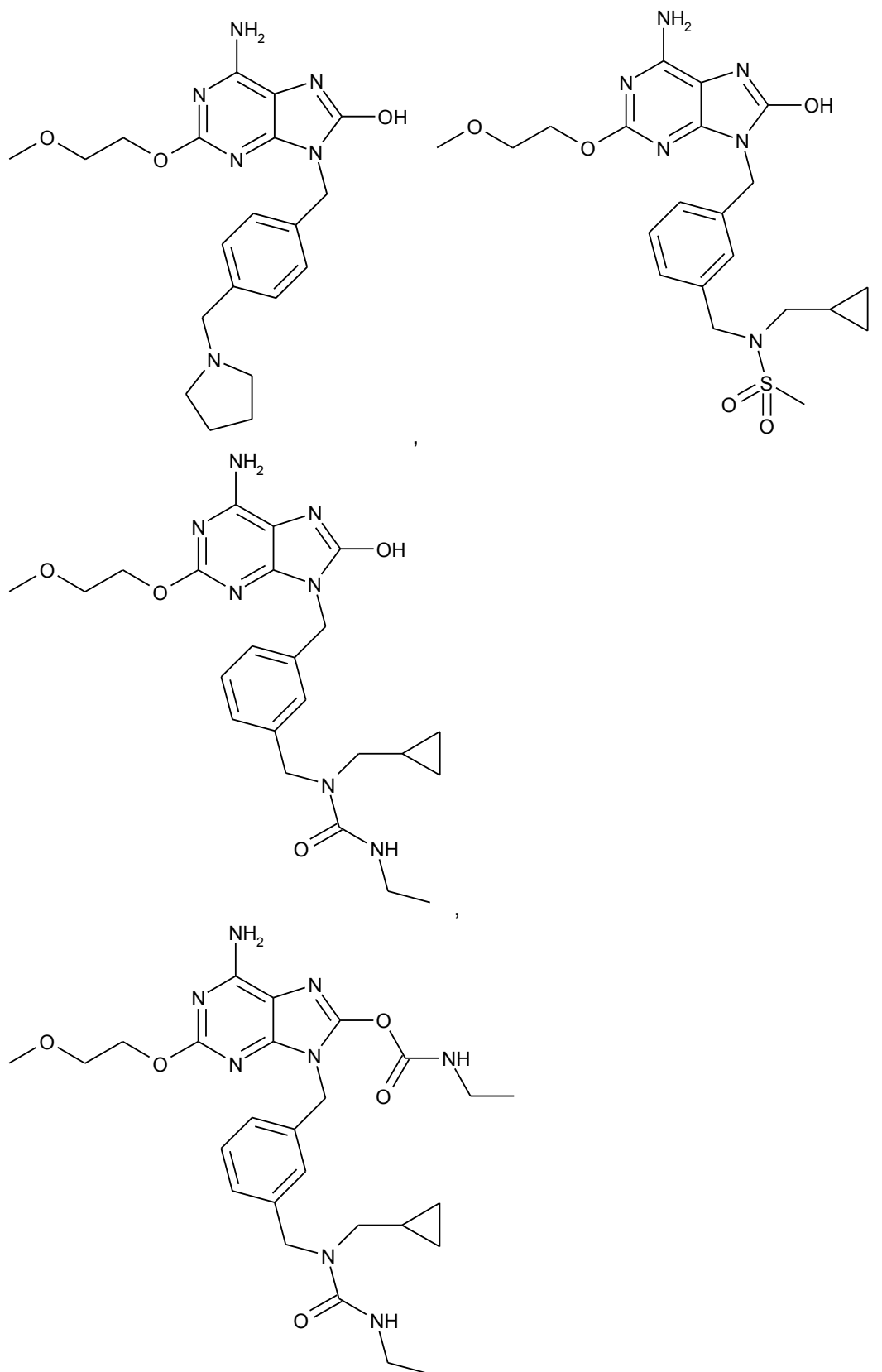
,

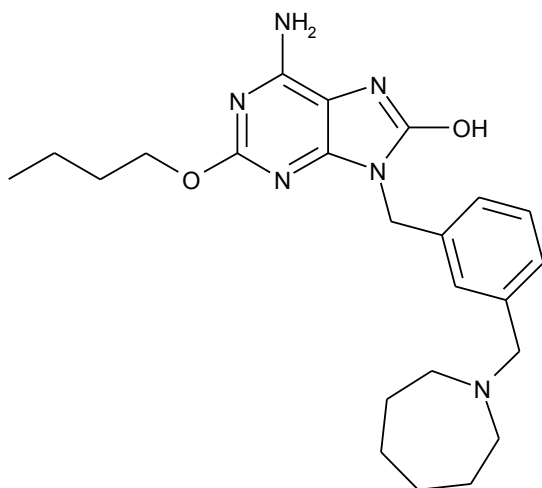


,



,



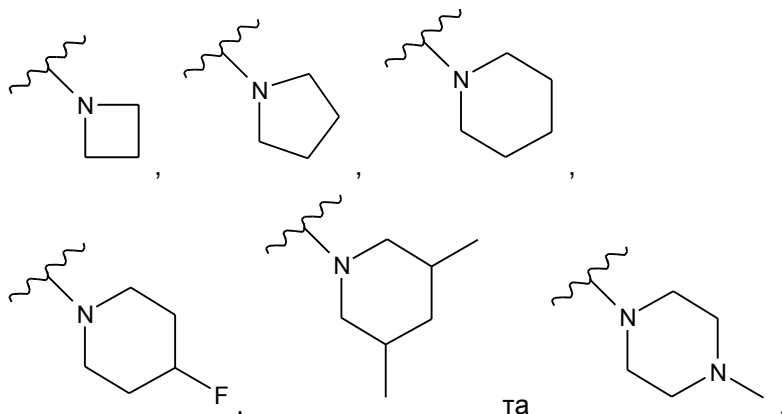


та

або фармацевтично прийнятні солі, сольвати і/або складні ефіри зазначених сполук.

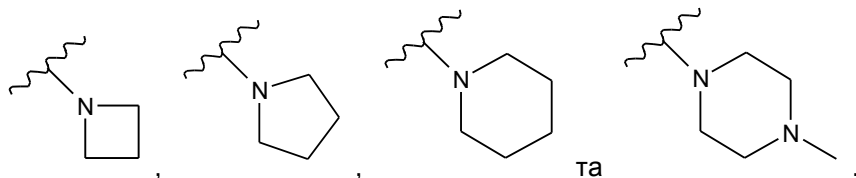
15. Сполука за п. 1, у якій:

- 5 $-L^3-R^3$ являє собою $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-O$ -ізобутил, $-O$ -циклобутил, $-O$ -циклопентил, $-OCH_2$ -циклопропіл, $-OCH_2$ -циклобутил, $-OCH_2CH_2$ -циклопропіл, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CF_3$ або (тетрагідрофуран-2-іл)метокси;
 R^2 являє собою H;
 п дорівнює 0;
 10 R^1 являє собою $-NR^4R^5$; і R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють гетероцикл, вибраний із групи, що включає:



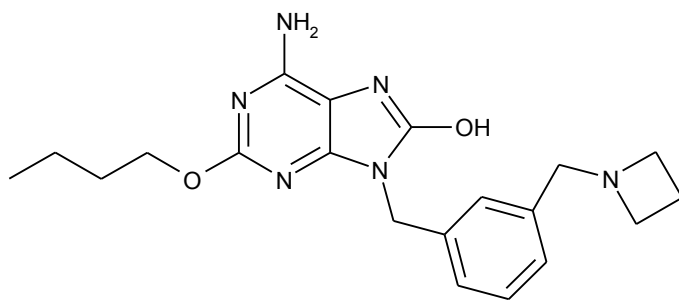
та

16. Сполука за п. 15, у якій $-L^3-R^3$ являє собою $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ або $-OCH_2$ -циклопропіл.
 17. Сполука за п. 16, у якій $-L^3-R^3$ являє собою $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$.
 18. Сполука за будь-яким з пп. 15-17, у якій R^4 і R^5 разом з азотом, до якого вони обидва приєднані, утворюють гетероцикл, вибраний із групи, що включає:

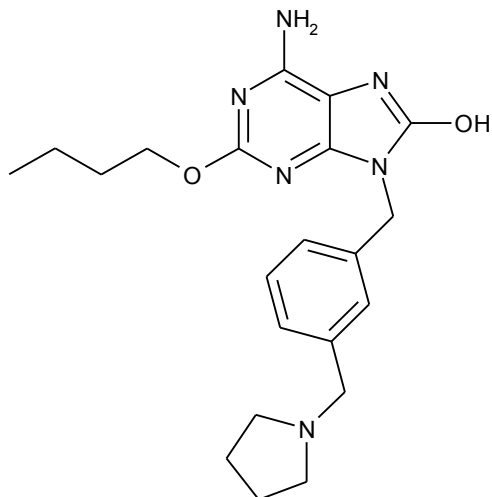


та

- 20 19. Сполука за п. 1, вибрана із групи, що включає:



та



або фармацевтично прийнятна сіль, сольват і/або складний ефір зазначеної сполуки.

20. Фармацевтична композиція, що містить щонайменше одну сполуку за будь-яким з пп. 1-19 або фармацевтично прийнятну сіль, сольват і/або складний ефір зазначеної сполуки і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

21. Фармацевтична композиція за п. 20, що додатково містить щонайменше один додатковий активний агент.

22. Фармацевтична композиція за п. 21, у якій зазначений щонайменше один додатковий активний агент вибраний із групи, що включає інтерферони, рибавірин або його аналоги, інгібітори протеази NS3 вірусу гепатиту С (HCV), інгібітори альфа-глюкозидази-1, гепатопротектори, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B HCV, ненуклеозидні інгібітори полімерази NS5B HCV, інгібітори NS5A HCV, агоністи TLR-7, інгібітори циклофіліну, інгібітори IRES HCV, підсилювачі фармакокінетичних характеристик та інші препарати для лікування вірусу гепатиту С або їх суміш.

23. Фармацевтична композиція за п. 22, у якій зазначений щонайменше один додатковий активний агент вибраний із групи, що включає:

(1) інтерферони, вибрані із групи, що включає пегільований rIFN-альфа 2b (ПЕГ-інтрон), пегільований rIFN-альфа 2a (Пегасис), rIFN-альфа 2b (Інтрон А), rIFN-альфа 2a (Роферон-А), інтерферон альфа (MOR-22, OPC-18, Альфаферон, Альфанатив, Мультиферон, субалін), інтерферон альфакон-1 (Інферген), інтерферон альфа-n1 (Велферон), інтерферон альфа-n3 (Альферон), інтерферон-бета (Авонекс, DL-8234), інтерферон-омега (омега DUROS, Біомед 510), альбінтерферон альфа-2b (Альбуферон), IFN альфа-2b XL, BLX-883 (Локтерон), DA-3021, глікозильований інтерферон альфа-2b (AVI-005), ПЕГ-інферген, пегільований інтерферон лямбда-1 (Пегільований IL-29), белерофон та їх суміші;

(2) рибавірин і його аналоги, вибрані із групи, що включає рибавірин (Ребетол, Копегус), тарибавірин (Вірамідин) та їх суміш;

(3) інгібітори протеази NS3 HCV, вибрані із групи, що включає боцепревір (SCH-503034, SCH-7), телапревір (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191 та їх суміші;

(4) інгібітори альфа-глюкозидази-1, вибрані із групи, що включає целгозівір (MX-3253), Міглітол, UT-231В та їх суміші;

(5) гепатопротектори, вибрані із групи, що включає IDN-6556, ME 3738, LB-84451, силібілін, MitoQ та їх суміші;

- (6) нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B HCV, вибрані із групи, що включає R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, валопіцитабін (NM-283), МК-0608 та їх суміші;
- 5 (7) ненуклеозидні інгібітори полімерази NS5B HCV, вибрані із групи, що включає PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, МК-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (несбувір), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190 та їх суміші;
- (8) інгібітори NS5A HCV, вибрані із групи, що включає AZD-2836 (A-831), A-689 та їх суміші;
- (9) агоністи TLR-7, вибрані із групи, що включає ANA-975, SM-360320 та їх суміші;
- 10 (10) інгібітори циклофіліну, вибрані із групи, що включає DEBIO-025, SCY-635, NIM811 та їх суміші;
- (11) інгібітори IRES HCV, вибрані із групи, що включає MCI-067,
- (12) підсилювачі фармакокінетичних характеристик, вибрані із групи, що включає BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, рокситроміцин та їх суміші; і
- 15 (13) інші препарати для лікування вірусу гепатиту С, вибрані із групи, що включає тимозин альфа 1 (Задаксин), нітазоксанид (Алінея, NTZ), BIVN-401 (віростат), PYN-17 (альтирекс), KPE02003002, актилон (CPG-10101), KRN-7000, цивацир (civacir), GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, тарвацин, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Бавітуксимаб, MDX-1106 (ONO-4538), Оглуфанід, VX-497
- 20 (меримеподиб) та їх суміші.
24. Спосіб забезпечення агоністичного впливу на тол-подібний рецептор 7, що включає: приведення клітини, що несе тол-подібний рецептор 7, у контакт із ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-19 або фармацевтично прийнятої солі, сольвату і/або складного ефіру зазначеної сполуки.
- 25 25. Комбінований фармацевтичний агент, що містить:
- а) першу фармацевтичну композицію, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-19 або фармацевтично прийнятну сіль, сольват або складний ефір зазначеної сполуки; і
- б) другу фармацевтичну композицію, що містить щонайменше один додатковий активний агент, вибраний із групи, що включає інтерферони, рибавірин або його аналоги, інгібітори протеази
- 30 NS3 HCV, інгібітори альфа-глюкозидази-1, гепатопротектори, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B HCV, ненуклеозидні інгібітори полімерази NS5B HCV, інгібітори NS5A HCV, агоністи TLR-7, інгібітори циклофіліну, інгібітори IRES HCV, підсилювачі фармакокінетичних характеристик та інші препарати для лікування вірусу гепатиту С або їх суміші.
- 35 26. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 як терапевтична речовина.
27. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-19 для одержання лікарського засобу для лікування вірусної інфекції у пацієнта.
28. Застосування за п. 27, при якому зазначений лікарський засіб містить додатково щонайменше один додатковий активний агент.
- 40 29. Застосування за п. 28, при якому зазначений щонайменше один додатковий активний агент вибраний із групи, що включає:
- один або більше інтерферонів, рибавірин або його аналоги, інгібіторів протеази NS3 HCV, інгібіторів альфа-глюкозидази-1, гепатопротекторів, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів полімерази NS5B HCV, ненуклеозидних інгібіторів полімерази NS5B HCV, інгібіторів NS5A HCV,
- 45 агоністів TLR-7, інгібіторів циклофіліну, інгібіторів IRES HCV, підсилювачів фармакокінетичних характеристик та інших лікарських препаратів для лікування вірусу гепатиту С або їх суміші.
30. Застосування за п. 29, при якому зазначений щонайменше один додатковий активний агент вибраний із групи, що включає:
- (1) інтерферони, вибрані із групи, що включає пегільований rIFN-альфа 2b (ПЕГ-інтрон),
- 50 пегільований rIFN-альфа 2a (Пегасис), rIFN-альфа 2b (Інтрон А), rIFN-альфа 2a (Роферон-А), інтерферон альфа (MOR-22, OPC-18, Альфаферон, Альфанатив, Мультиферон, субалін), інтерферон альфакон-1 (Інферген), інтерферон альфа-n1 (Велферон), інтерферон альфа-n3 (Альферон), інтерферон-бета (Авонекс, DL-8234), інтерферон-омега (омега DUROS, Біомед 510), альбінтерферон альфа-2b (Альбуферон), IFN альфа-2b XL, BLX-883 (Локтерон), DA-3021,
- 55 глікозильований інтерферон альфа-2b (AVI-005), ПЕГ-інферген, пегільований інтерферон лямбда-1 (Пегильований IL-29), белерофон та їх суміші;
- (2) рибавірин і його аналоги, вибрані із групи, що включає рибавірин (Ребетол, Копегус), тарибавірин (Вірамідин) та їх суміші;

- (3) інгібітори протеази NS3 HCV, вибрані із групи, що включає боцепревір (SCH-503034, SCH-7), телапревір (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191 та їх суміші;
- 5 (4) інгібітори альфа-глюкозидази-1, вибрані із групи, що включає целгозівір (MX-3253), Міглітол, UT-231B та їх суміші;
- (5) гепатопротектори, вибрані із групи, що включає IDN-6556, ME 3738, LB-84451, силіблін, MitoQ та їх суміші;
- 10 (6) нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази NS5B HCV, вибрані із групи, що включає R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, валопіцитабін (NM-283), MK-0608 та їх суміші;
- (7) ненуклеозидні інгібітори полімерази NS5B HCV, вибрані із групи, що включає PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (несбувір), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190 та їх суміші;
- 15 (8) інгібітори NS5A HCV, вибрані із групи, що включає AZD-2836 (A-831), A-689 та їх суміші;
- (9) агоністи TLR-7, вибрані із групи, що включає ANA-975, SM-360320 та їх суміші;
- (10) інгібітори циклофіліну, вибрані із групи, що включає DEBIO-025, SCY-635, NIM811 та їх суміші;
- (11) інгібітори IRES HCV, вибрані із групи, що включає MCI-067,
- 20 (12) підсилювачі фармакокінетичних характеристик, вибрані із групи, що включає BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, рокситроміцин та їх суміші; та
- (13) інші лікарські препарати для лікування вірусу гепатиту С, вибрані із групи, що включає тимозин альфа 1 (Задаксин), нітазоксанид (Алінея, NTZ), BIVN-401 (віростат), PYN-17 (альтирекс), KPE02003002, актилон (CPG-10101), KRN-7000, цивацир, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, тарвацин, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702,
- 25 AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Бавітуксимаб, MDX-1106 (ONO-4538), Оглуфанід, VX-497 (меримеподиб) та їх суміші.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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