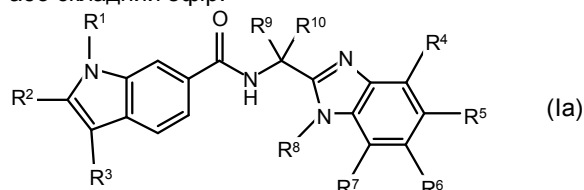


UA⁽¹⁹⁾

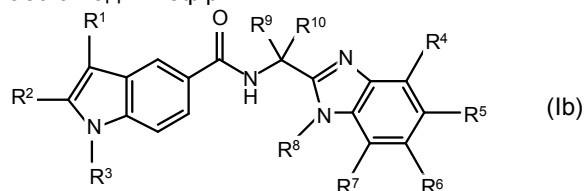
R^4 вибраний із H і галогену; R^7 означає H; один з R^5 і R^6 вибраний із Het і (C_2-C_6) алкенілу, де зазначені Het і (C_2-C_6) алкеніл, кожний, необов'язково заміщені за допомогою R^{50} ; де R^{50} вибраний із (C_1-C_6) алкілу, $-COOH$, оксогрупи, гідроксигрупи та NH_2 ; та інший з R^5 і R^6 вибраний із H, (C_1-C_6) алкілу і (C_1-C_6) алкоксигрупи; R^8 означає (C_1-C_6) алкіл; R^9 і R^{10} разом з атомом C, до якого вони приєднані, зв'язані так, що утворюють (C_3-C_7) циклоалкіл; де зазначений циклоалкіл у кожному випадку необов'язково заміщений (C_1-C_4) алкілом; де Het визначається, як 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, який містить від 1 до 4 гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний із O, N та S, та який може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним, або 8-, 9-, 10- або 11-членний гетеробіцикл, який містить від 1 до 5 гетероатомів, якщо це можливо, кожний з яких незалежно вибраний із O, N та S, та який може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним.

2. Сполука за п. 1 формули (Ia) або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір:



у якій R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 та R^{10} є такими, як визначено в п. 1.

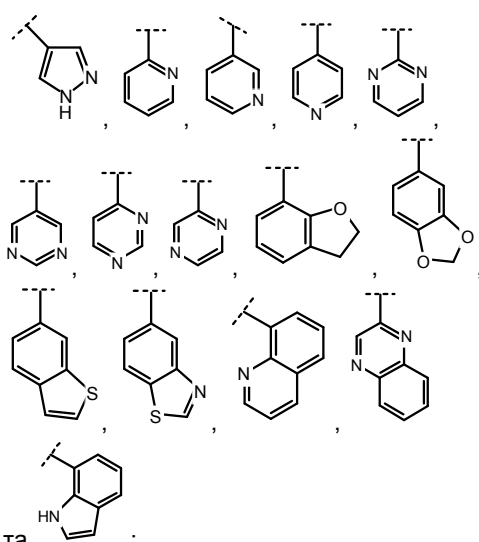
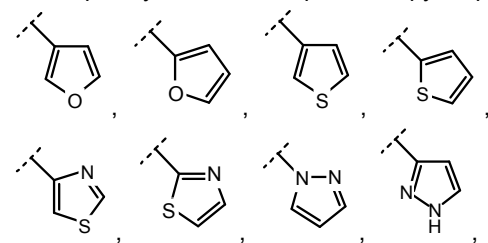
3. Сполука за п. 1 формули (Ib) або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір:



у якій R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 та R^{10} є такими, як визначено в п. 1.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, у якій R^1 вибраний із H, метилу і етилу.

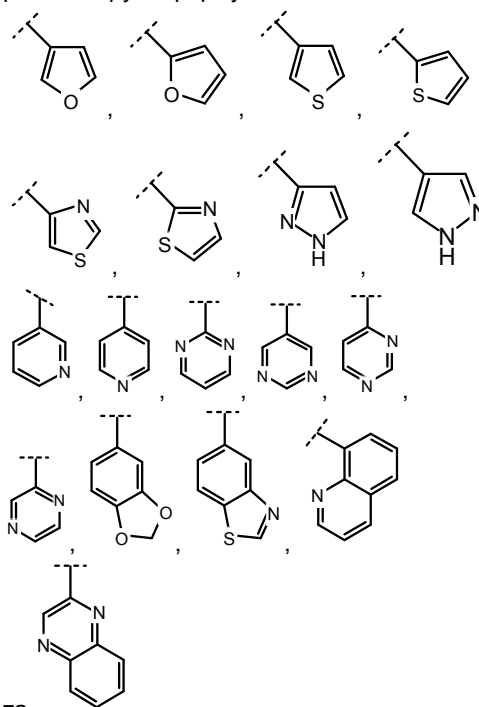
5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, у якій R^2 вибраний із фенілу і Het, що вибраний із групи формул:



та

де зазначені феніл і Het є незаміщеними або заміщені за допомогою R^{21} , де R^{21} є таким, як визначено в п. 1.

6. Сполука за п. 5 або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, у якій R^2 вибраний з фенілу та Het, що вибраний із групи формул:



та

де зазначені феніл і Het є незаміщеними або заміщені за допомогою R^{21} .

7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, у якій R^{21} означає 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із галогену і (C_1-C_4) алкілу.

8. Сполука за п. 7 або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, у якій R^{21} означає 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із фтору, хлору, бром, метилу, етилу, пропілу та 1-метилетилу.

9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, у якій R^3 означає циклопентил або циклогексил.

10. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, у якій R^4 означає H або Cl та R^7 означає H.

11. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, у якій один з R^5 та R^6 вибраний із:

a) (C_2-C_4) алкенілу, заміщеного за допомогою CO-OH, та

b) Het, необов'язково заміщеного за допомогою замісника, вибраного з:

i. COOH;

ii. (C_1-C_3) алкілу та

iii. $-NH_2$;

де Het означає 5- або 6-членний моноциклічний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний із O, N та S;

та інший з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає H, (C_1-C_3) алкіл і (C_1-C_3) алкоксигрупу.

12. Сполука за п. 11 або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, у якій один з R^5 і R^6 вибраний із:

a) (C_2-C_4) алкенілу, заміщеного за допомогою CO-OH, і

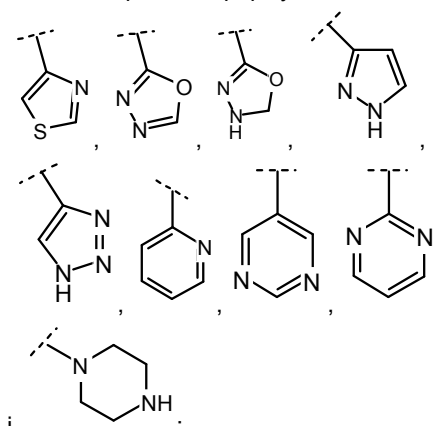
b) Het, необов'язково заміщеного за допомогою замісника, вибраного з:

i. COOH;

ii. (C_1-C_3) алкілу і

iii. $-NH_2$;

де Het вибраний з формул:



та інший з R^5 і R^6 вибраний із H, метилу, метоксигрупи та етоксигрупи.

13. Сполука за п. 12 або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, у якій один з R^5 та R^6 вибраний із:

a) $-CH=CH-COOH$ та

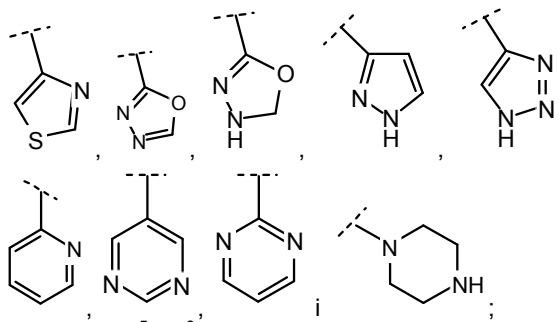
b) Het, необов'язково заміщеного за допомогою замісника, вибраного з:

i. COOH;

ii. метилу або етилу та

iii. $-NH_2$;

де Het вибраний з формул:



та інший з R^5 і R^6 вибраний із H, метилу, метоксигрупи та етоксигрупи.

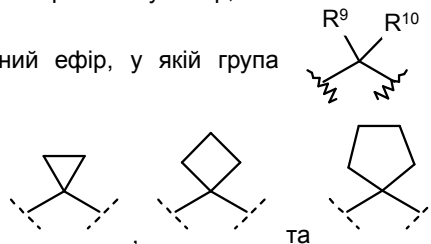
14. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, у якій R^8 вибраний із (C_1-C_5) алкілу.

15. Сполука за п. 14 або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, у якій R^8 вибраний із метилу, етилу, пропілу, 1-метилетилу, 2-метилпропілу та 3-метилбутилу.

16. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, у якій R^9 і R^{10} разом з атомом C, до якого вони приєднані, зв'язані так, що утворюють (C_3-C_6) циклоалкіл, де зазначений циклоалкіл необов'язково заміщений (C_1-C_4) алкілом.

17. Сполука за п. 16 або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або склад-

ний ефір, у якій група



вибрана із:

18. Сполука за п. 1 або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, у якій

один з A або B означає N, а інший B або A означає C, де ---- між двома атомами C означає подвійний зв'язок і ---- між атомом C і атомом N означає одинарний зв'язок; і

R^1 означає H або (C_1-C_6) алкіл;

R^2 означає арил або Het; зазначені арил і Het необов'язково заміщені за допомогою R^{21} ;

де R^{21} означає 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із галогену та (C_1-C_6) алкілу;

R^3 означає (C_5-C_6) циклоалкіл;

R^4 і R^7 кожний означає H;

один з R^5 і R^6 вибраний із Het і (C_2-C_4) алкенілу, де Het та (C_2-C_4) алкеніл, кожний, необов'язково заміщені за допомогою R^{50} ;

де R^{50} означає замісник, вибраний із (C_1-C_6) алкілу, $-COOH$ та $-NH_2$;

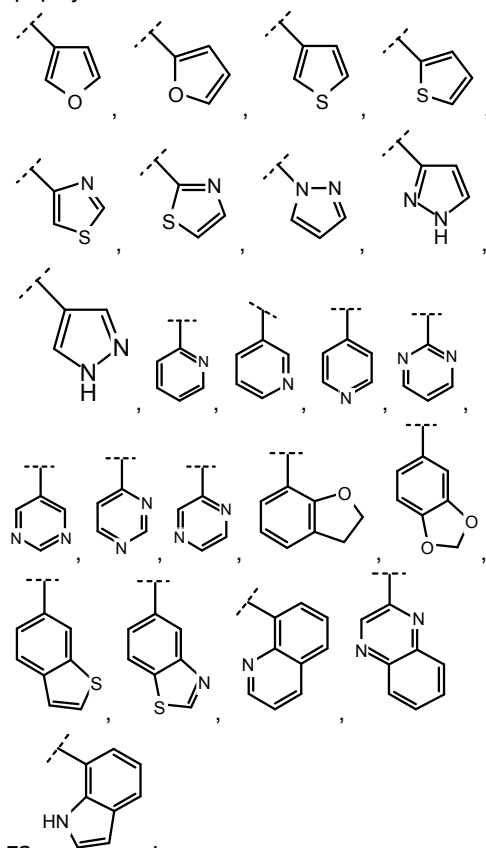
та інший з R^5 і R^6 вибраний із H, (C_1-C_3) алкілу та (C_1-C_3) алкоксигрупи;

R^8 означає (C_1-C_3) алкіл;

R^9 і R^{10} разом з атомом C, до якого вони приєднані, зв'язані так, що утворюють (C_3-C_7) циклоалкіл;

де Het визначається як 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, який містить від 1 до 4 гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний із O, N та S, та який може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним, або 8-, 9-, 10- або 11-членний гетеробіцикл, який містить від 1 до 5 гетероатомів, якщо це можливо, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S, та який може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним;
19. Сполука за п. 1 або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, у якій

R^1 вибраний із групи, яка включає H, метил і етил;
 R^2 вибраний із фенілу і Het, що вибраний із групи формул:



та
де зазначені феніл і Het є незаміщеними або заміщені за допомогою R^{21} , де R^{21} означає 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із галогену та (C_1-C_4) алкілу;

R^3 означає циклопентил або циклогексил;

R^4 означає H або галоген і R^7 означає H;

один з R^5 і R^6 вибраний із:

a) (C_2-C_4) алкенілу, заміщеного за допомогою COOH, та

b) Het, необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний із:

i. COOH;

ii. (C_1-C_3) алкілу та

iii. $-NH_2$;

де Het означає 5- або 6-членний моноциклічний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S;

та інший з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає H, (C_1-C_3) алкіл і (C_1-C_3) алкоксигрупу,

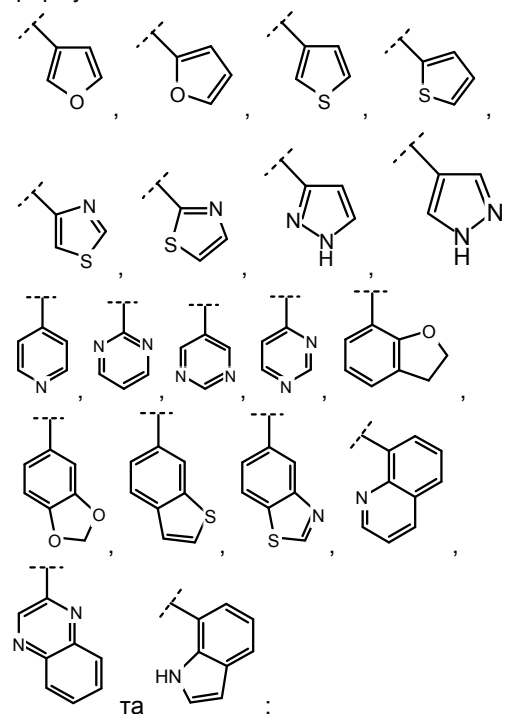
R^8 означає (C_1-C_5) алкіл, та

R^9 і R^{10} разом з атомом C, до якого вони приєднані, зв'язані так, що утворюють (C_3-C_6) циклоалкіл; де зазначений циклоалкіл необов'язково заміщений (C_1-C_4) алкілом.

20. Сполука за п. 1 або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, у якій

R^1 вибраний із групи, яка включає H, метил і етил;

R^2 вибраний із фенілу і Het, що вибраний із групи формул:



де зазначені феніл і Het є незаміщеними або заміщені за допомогою R^{21} , де R^{21} означає 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із: фтору, хлору, броду, метилу, етилу, пропілу та 1-метилетилену;

R^3 означає циклопентил або циклогексил;

R^4 означає H або галоген і R^7 означає H;

один з R^5 і R^6 вибраний із:

a) (C_2-C_4) алкенілу, заміщеного за допомогою COOH, та

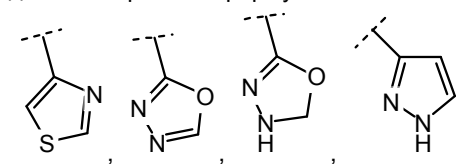
b) Het, необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний із:

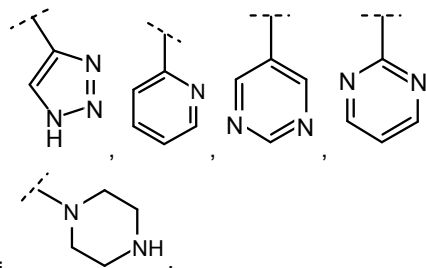
i. COOH;

ii. (C_1-C_3) алкілу та

iii. $-NH_2$;

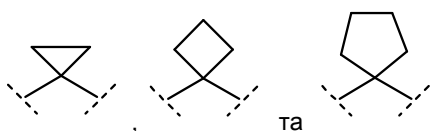
де Het вибраний з формул:





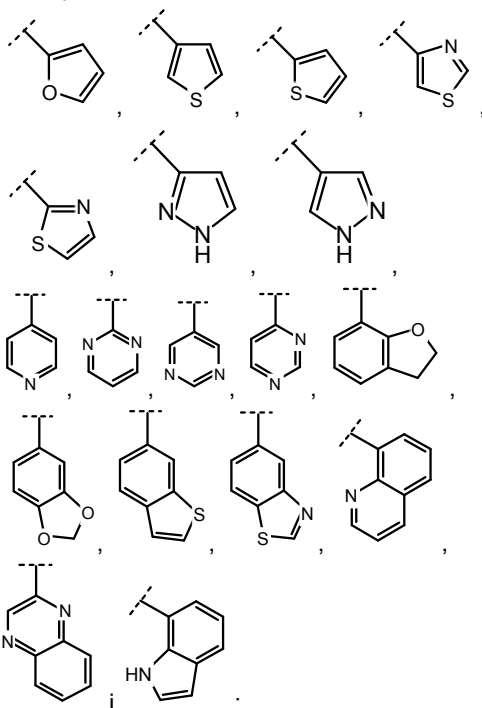
i та інший з R^5 і R^6 вибраний із H, метилу, метоксигрупи та етоксигрупи;
 R^8 вибраний із метилу, етилу, пропілу, 1-метилетила, 2-метилпропілу та 3-метилбутилу; та

група вибрана із:



21. Сполука за п. 1 або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, у якій

R^1 вибраний із групи, яка включає H, метил і етил;
 R^2 вибраний із фенілу і Het, що вибраний із групи формул:



де зазначені феніл і Het є незаміщеними або заміщени за допомогою R^{21} , де R^{21} означає 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із: фтору, хлору, бром, метилу, етилу, пропілу та 1-метилетила;

R^3 означає циклопентил або циклогексил;

R^4 означає H або Cl і R^7 означає H;

один з R^5 і R^6 вибраний із:

a) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ та

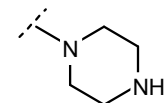
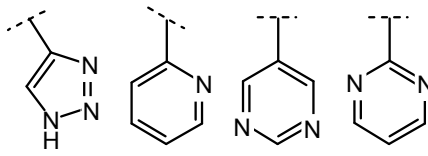
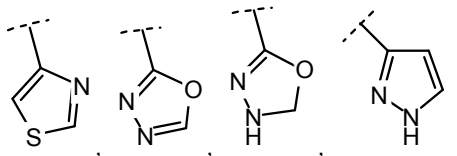
b) Het, необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний із:

i. COOH ;

ii. метилу або етилу та

iii. $-\text{NH}_2$;

де Het вибраний з формул:



i та інший з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає H, метил, метоксигрупу, етоксигрупу;

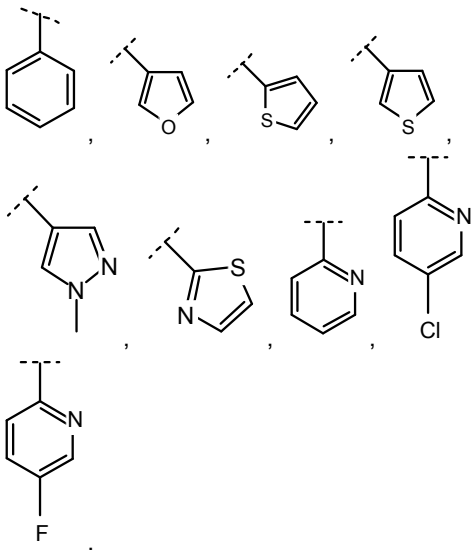
R^8 вибраний із метилу, етилу, пропілу, 1-метилетила, 2-метилпропілу та 3-метилбутилу; та

група вибрана із: та

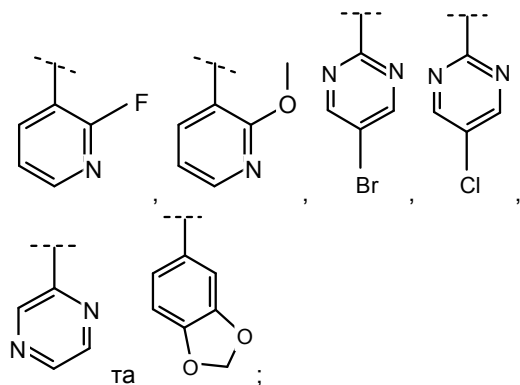


22. Сполука або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, яка являє собою сполуку формули (Ia), як визначено у пункті 2, або формули (Ib), як визначено у пункті 3, у якій

R^1 вибраний із групи, яка включає H, метил і етил;
 R^2 вибраний із:

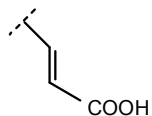


11

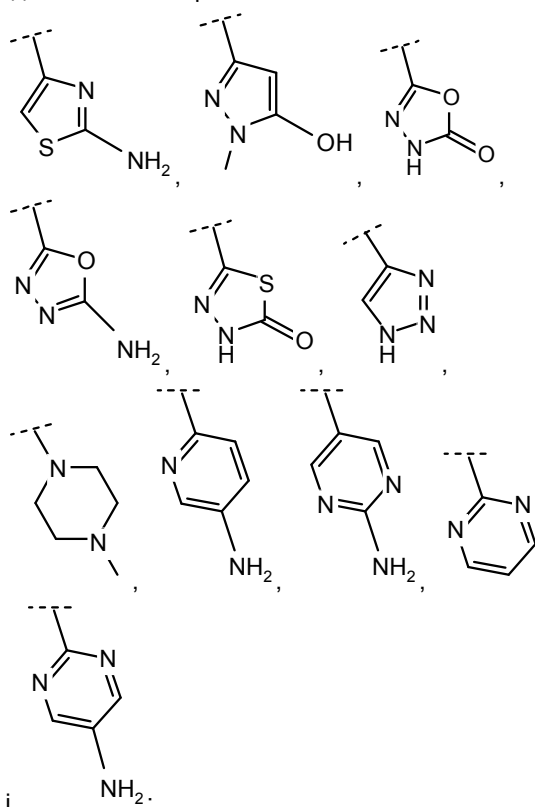
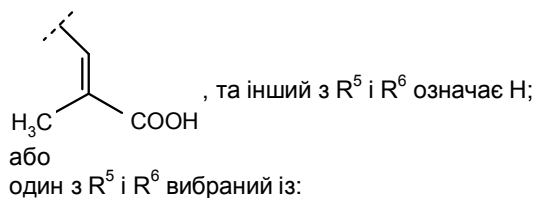


R³ означає цикlopентил або циклогексил;
R⁴ означає H і R⁷ означає H;

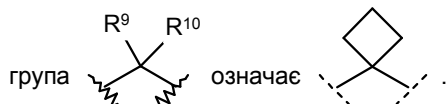
один з R⁵ і R⁶ означає



або



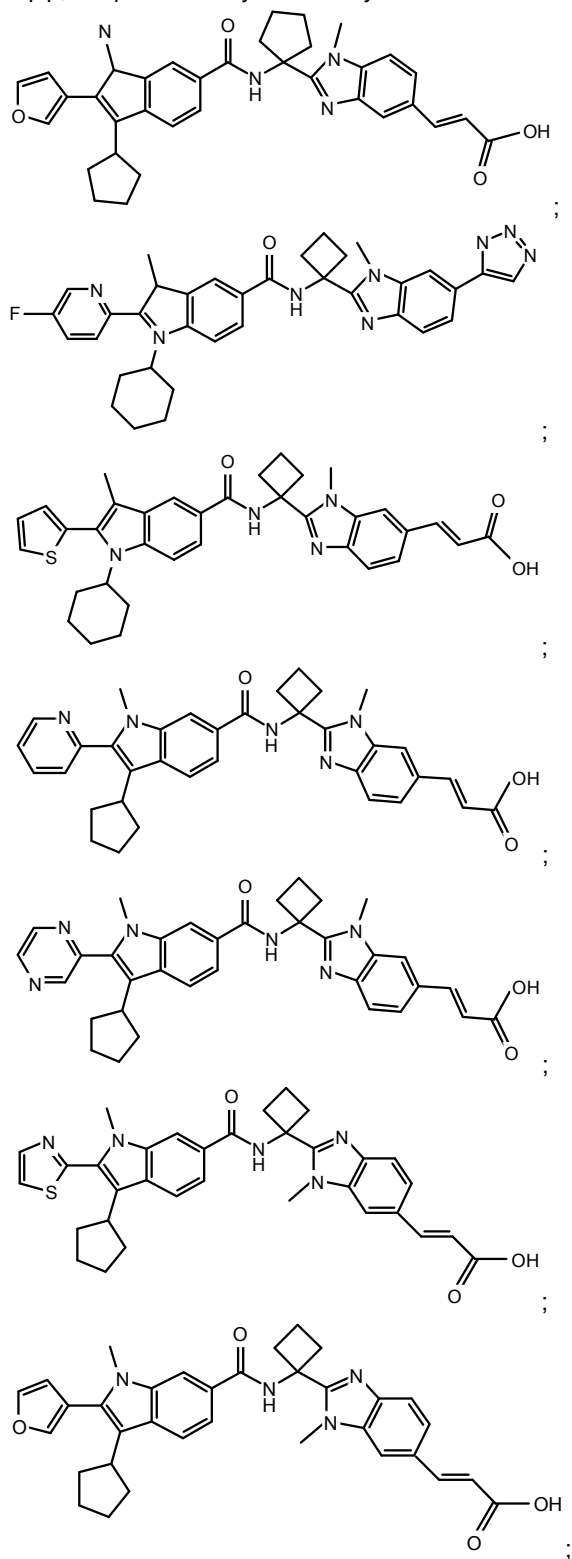
і
та інший з R⁵ і R⁶ означає H;
R⁸ вибраний із метилу, етилу, пропілу, 1-метилетила, 2-метилпропілу та 3-метилбутилу; та



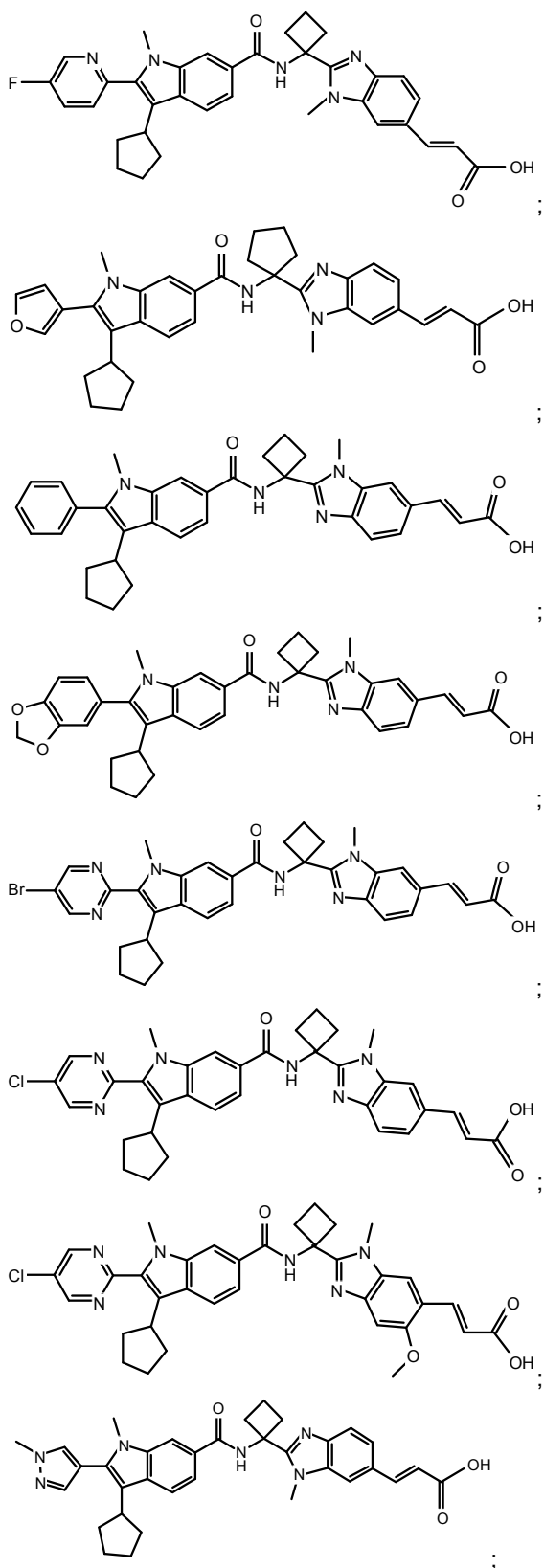
86962

12

23. Сполука або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, вибрана з наступних сполук:

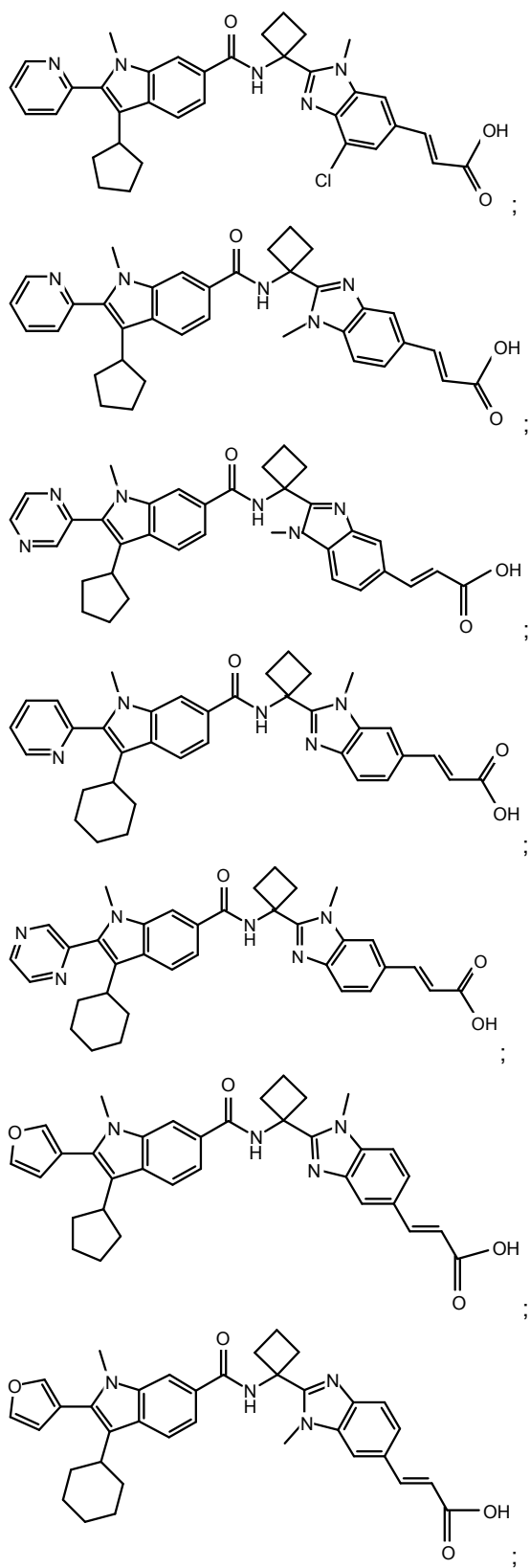


13

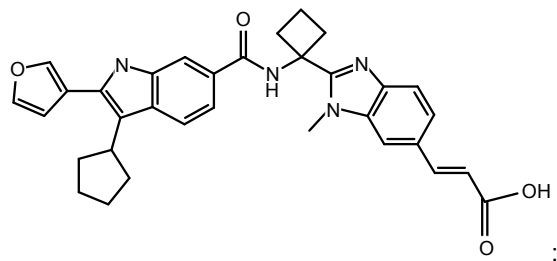


86962

14

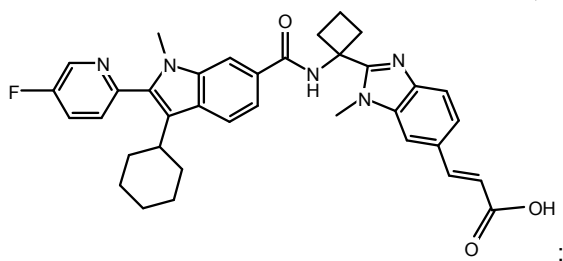
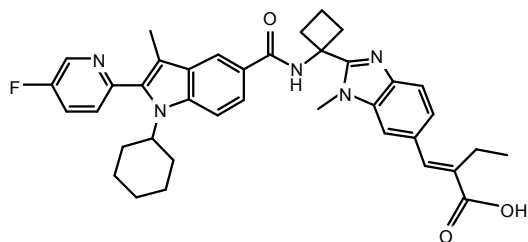
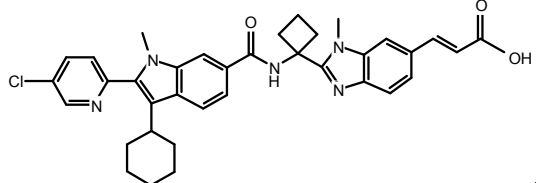
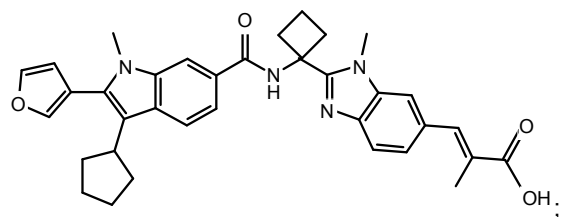
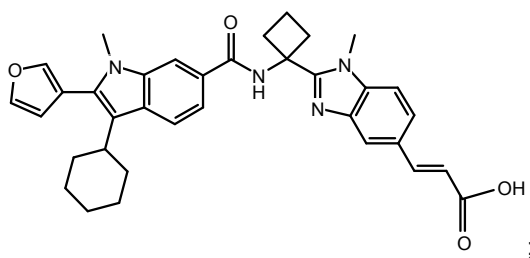
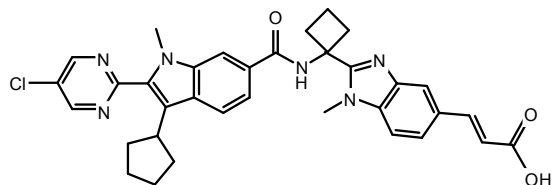
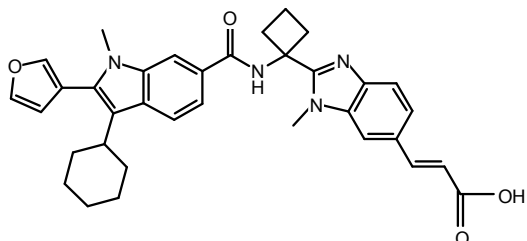
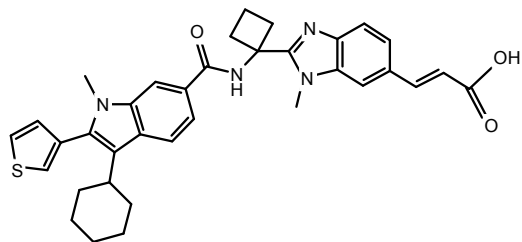


15

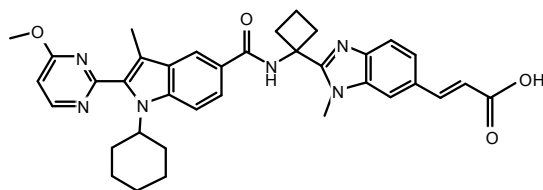
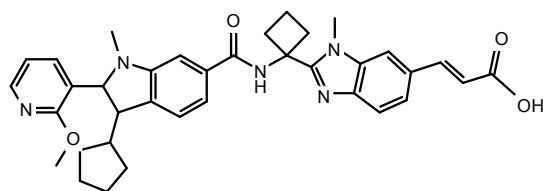
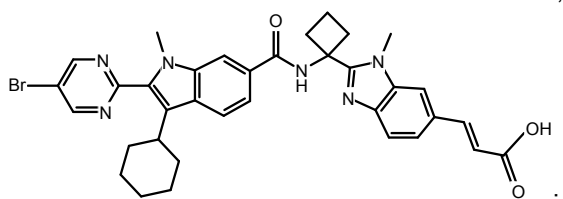
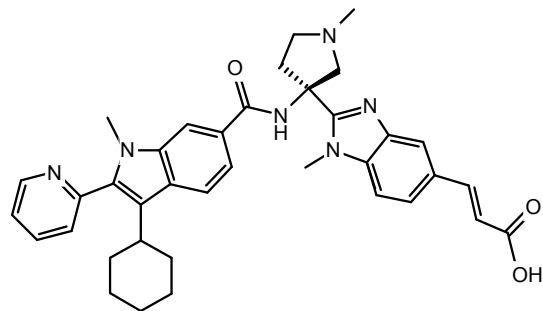
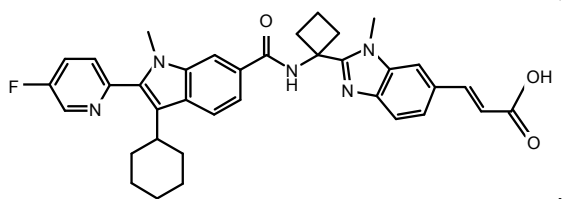


86962

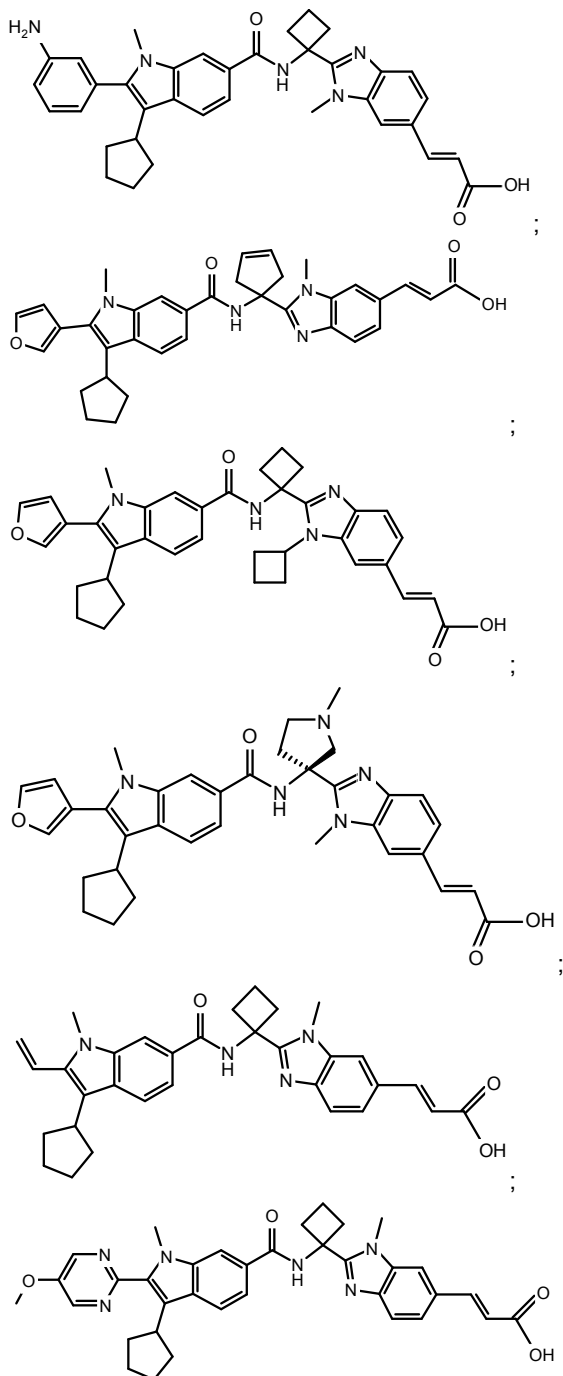
16



24. Сполука або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, вибрана з наступних сполук:

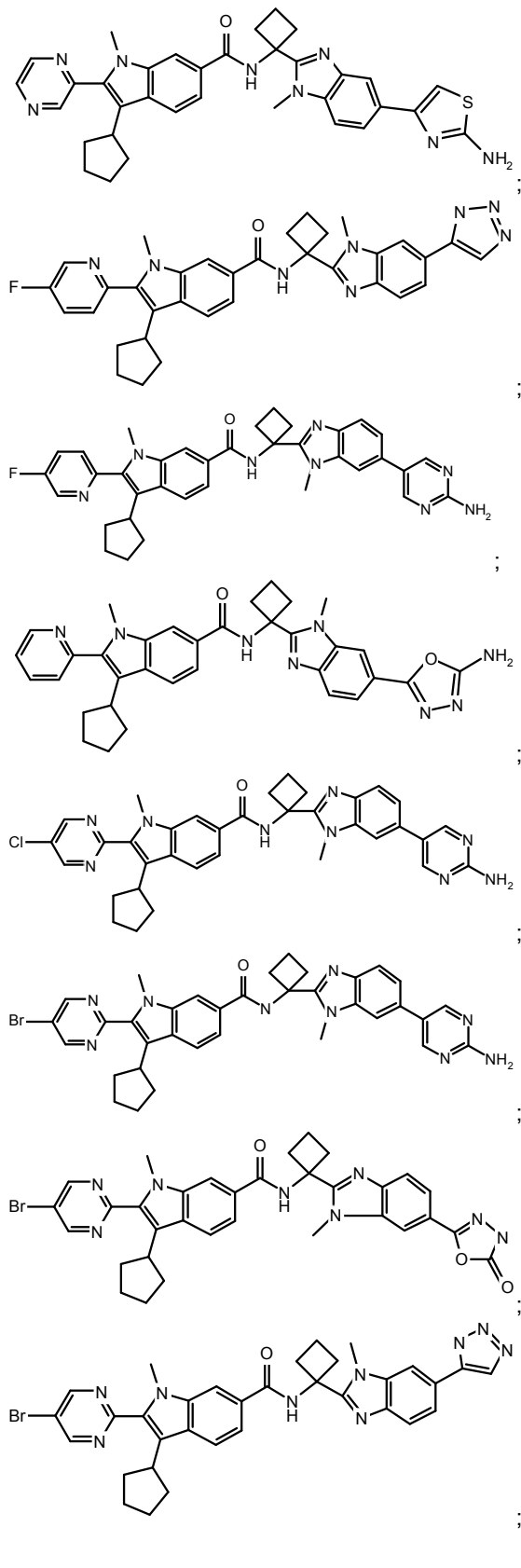


17

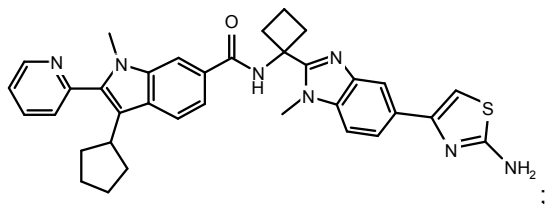


86962

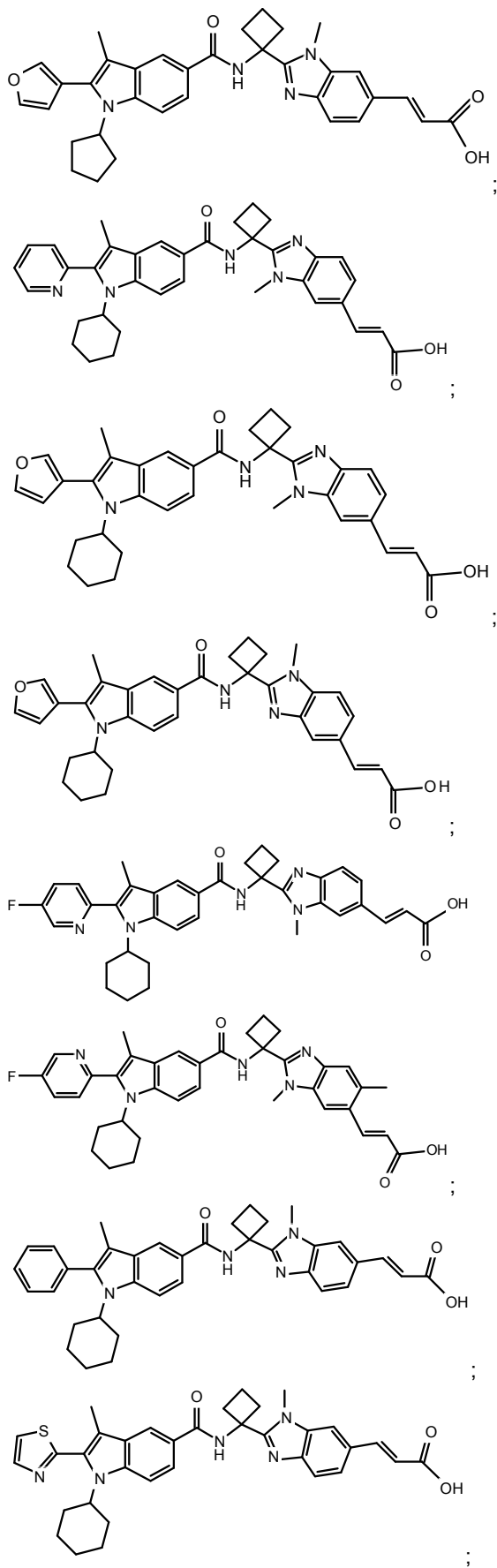
18



25. Сполука або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, вибрана з наступних сполук:

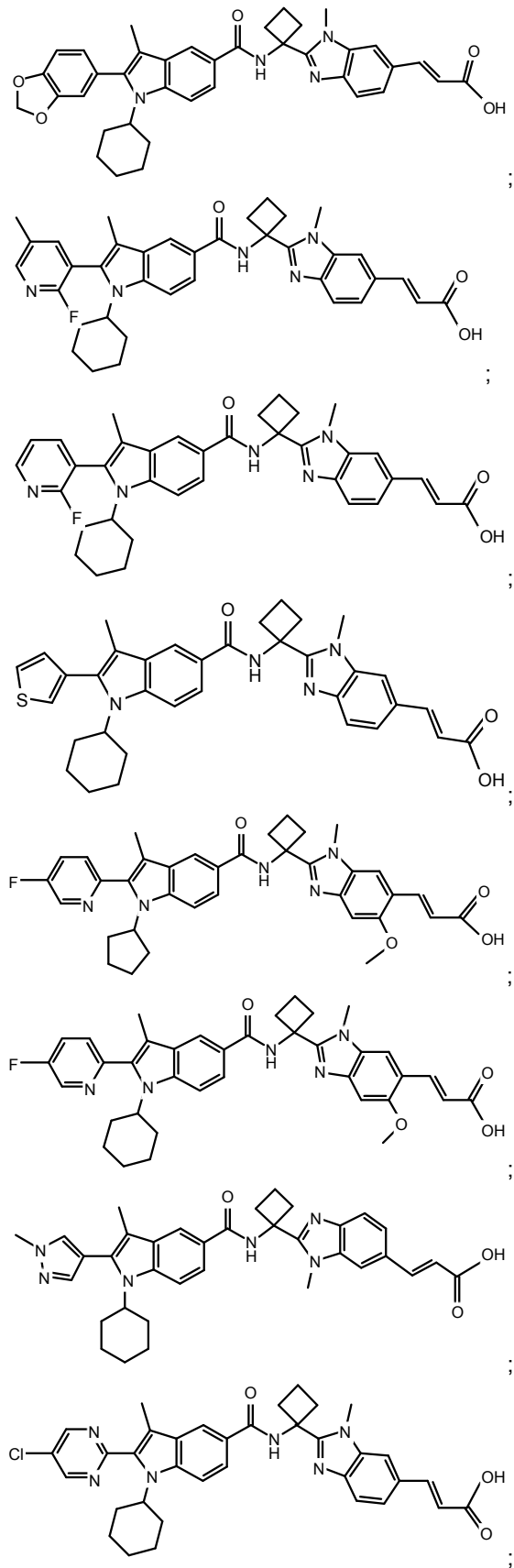


19

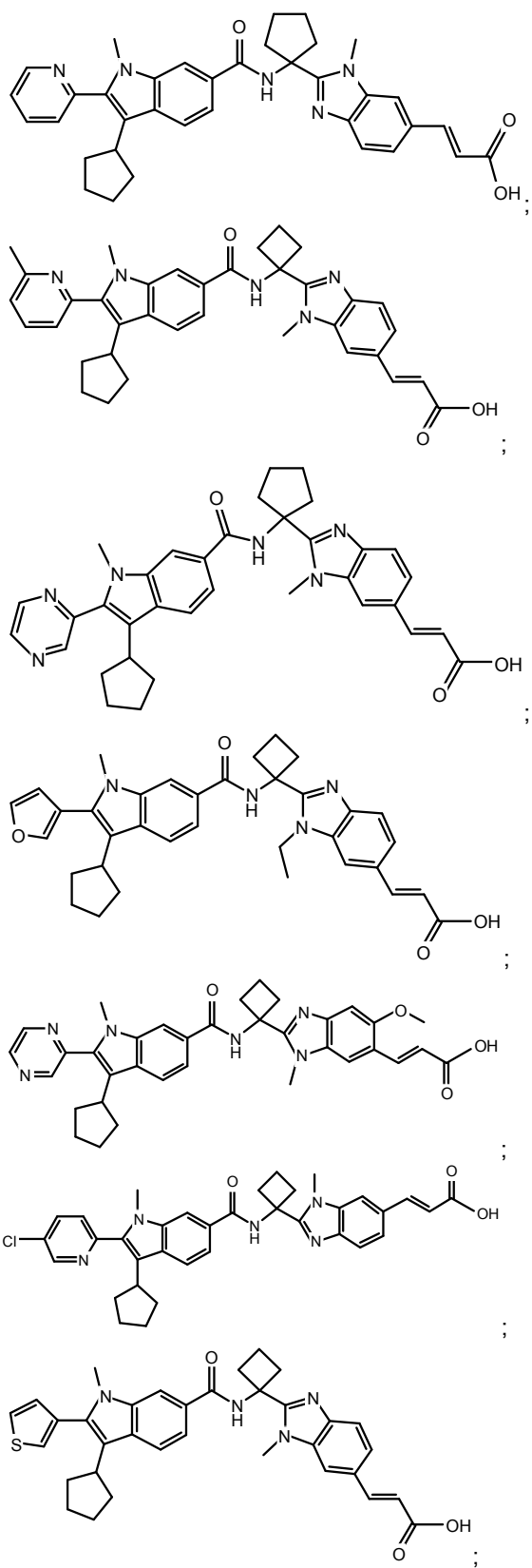


86962

20

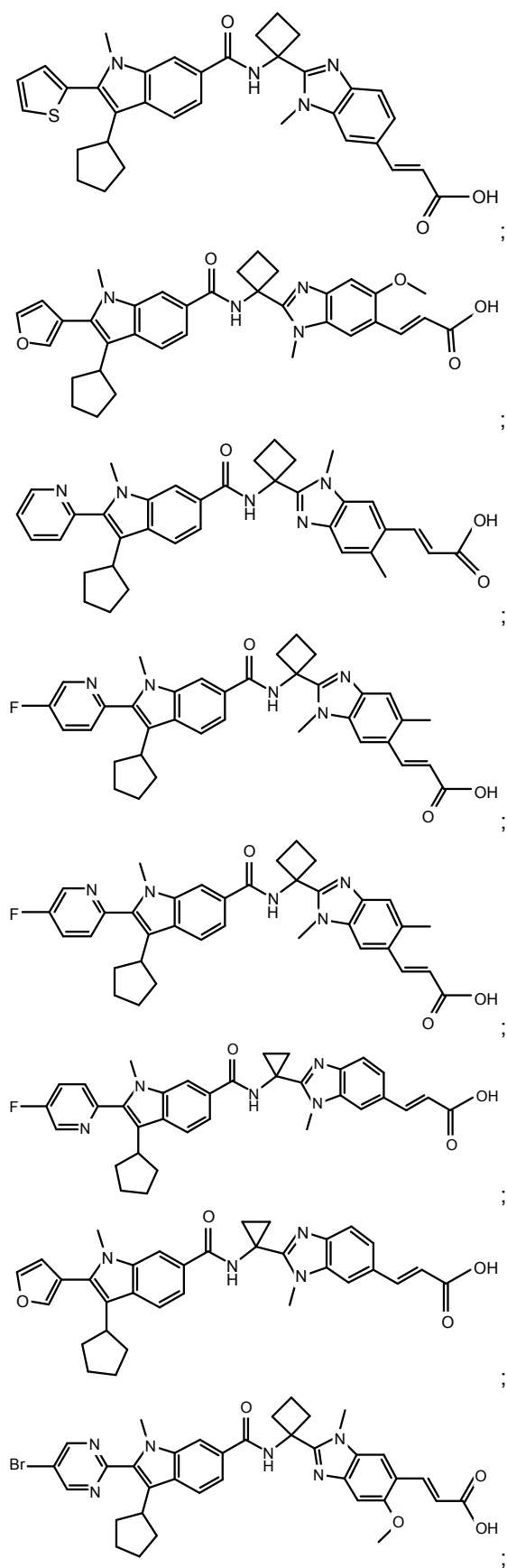


21

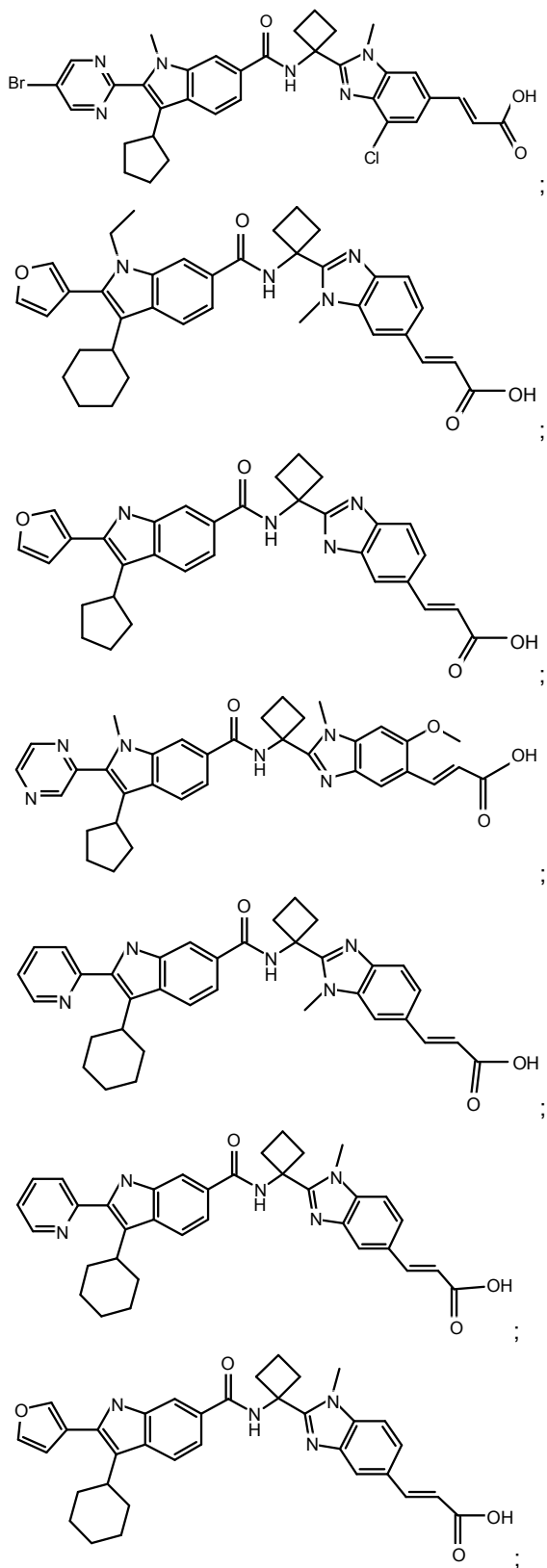


86962

22

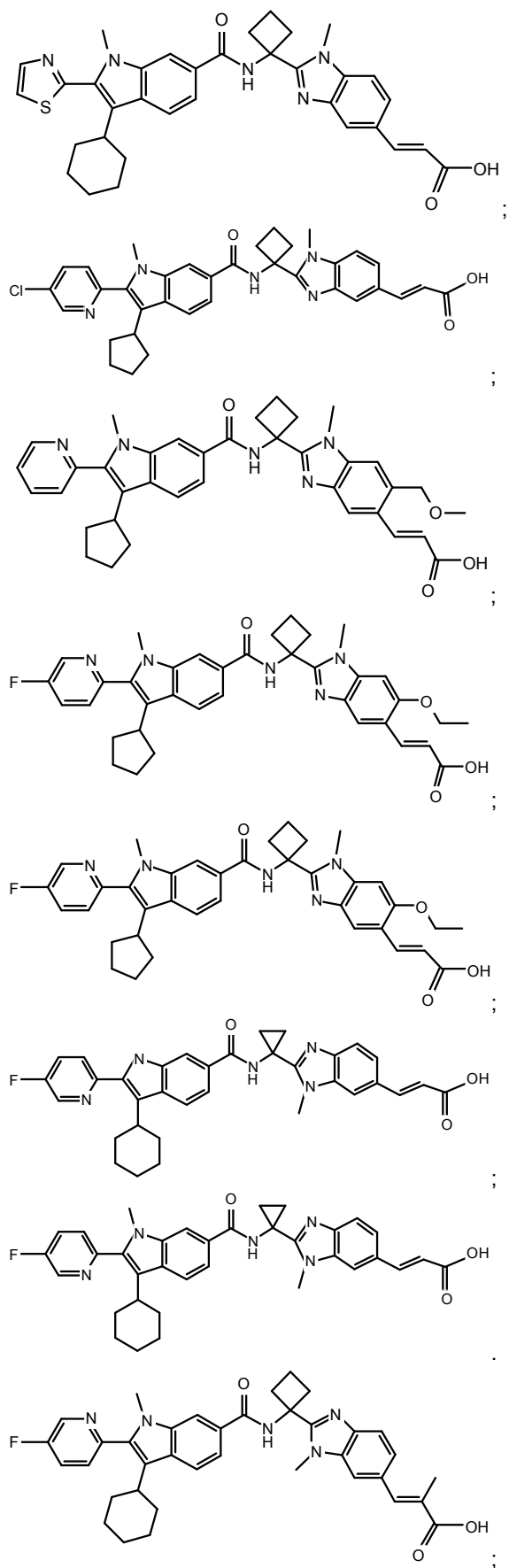


23

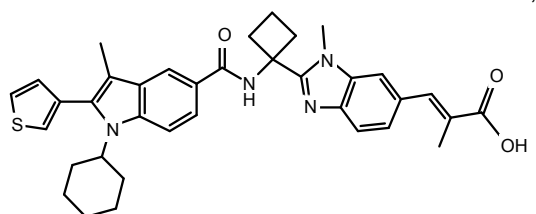
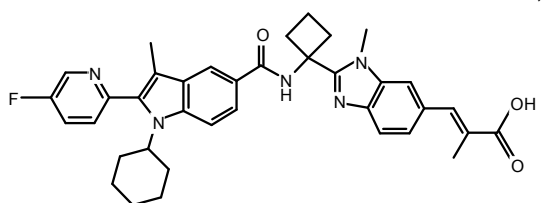
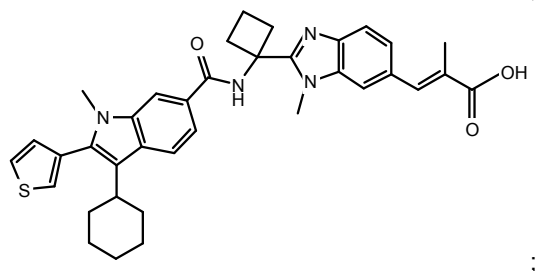
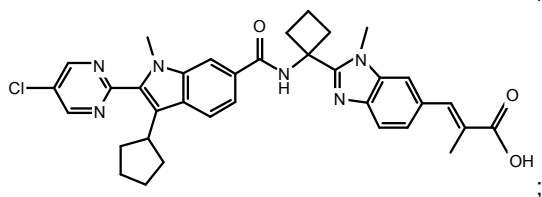
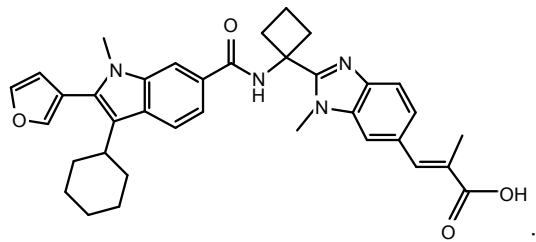
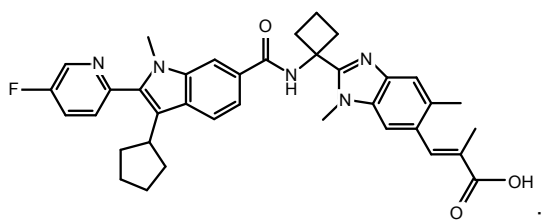


86962

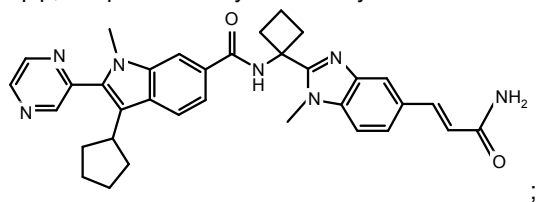
24



25

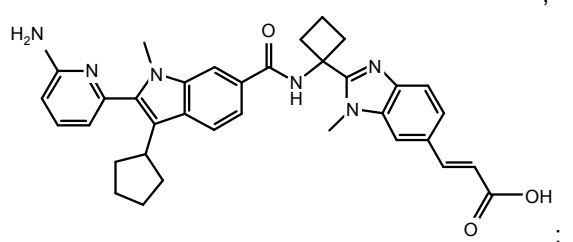
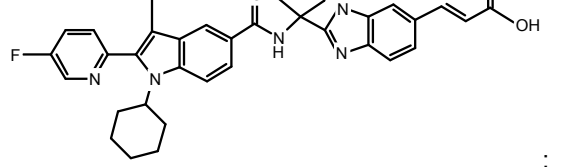
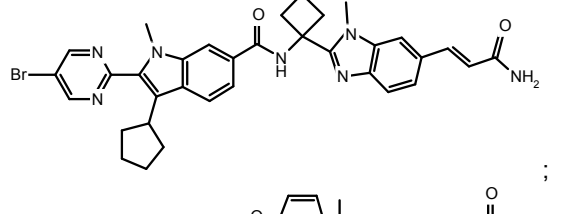
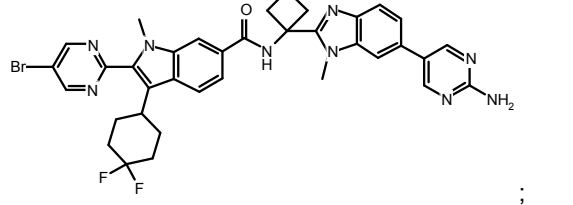
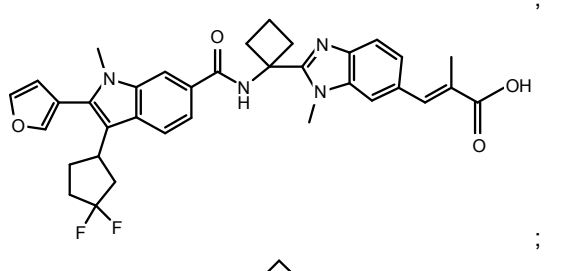
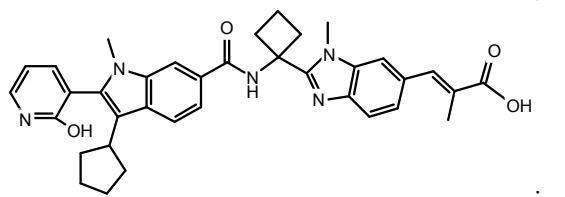
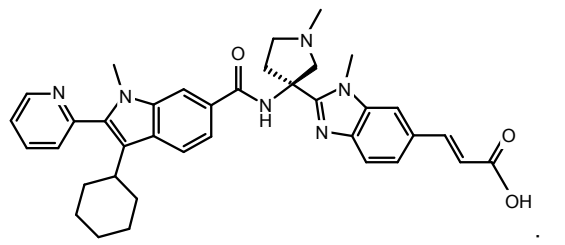
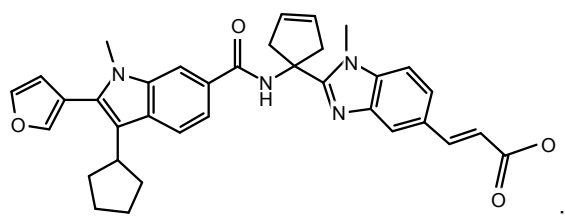


26. Сполука або її енантіомер, діастереоізомер або таутомер, включаючи її сіль або складний ефір, вибрана з наступних сполук:

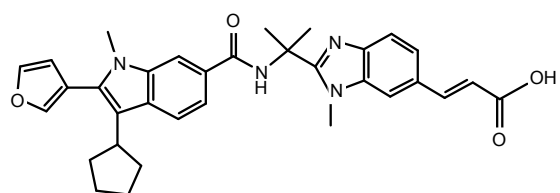


86962

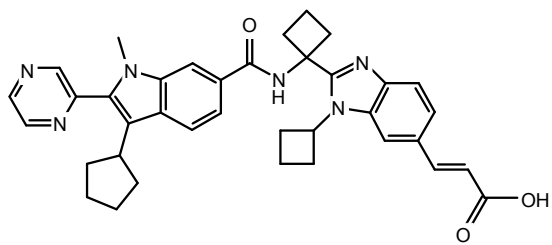
26



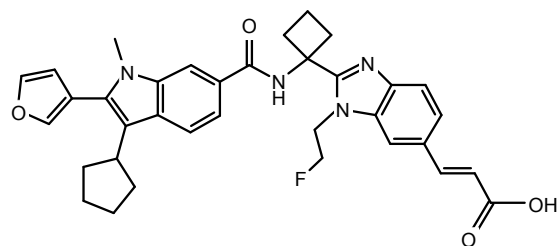
27



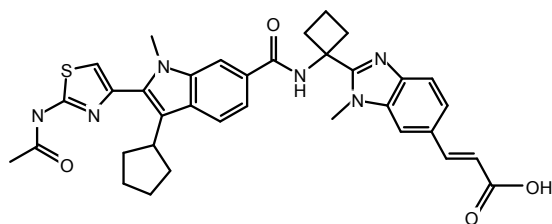
;



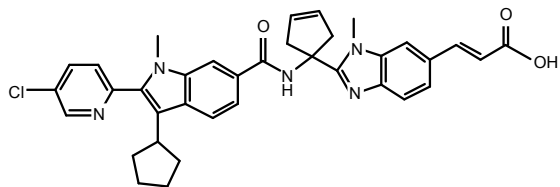
;



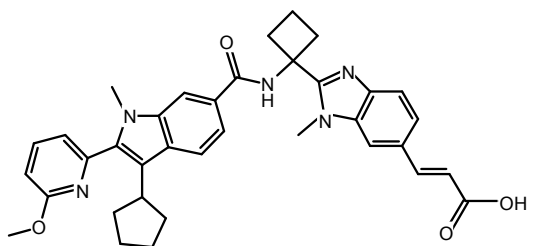
;



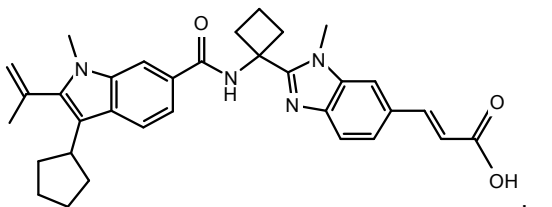
;



;



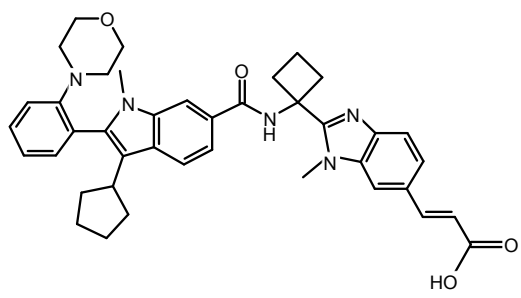
;



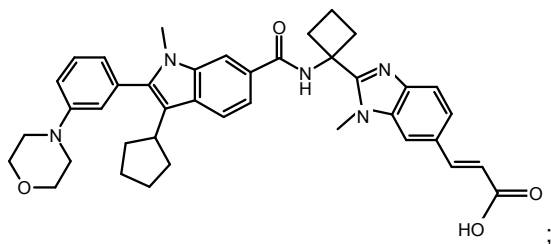
;

86962

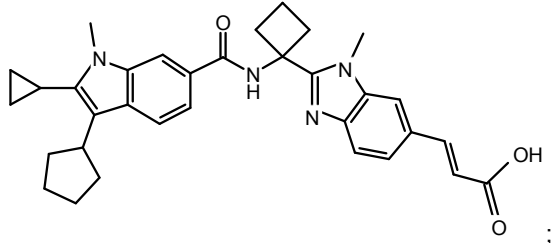
28



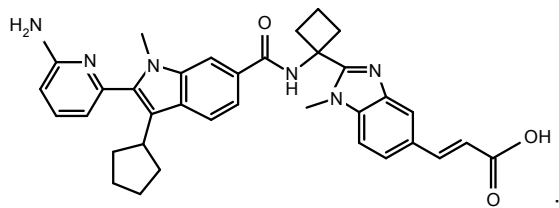
;



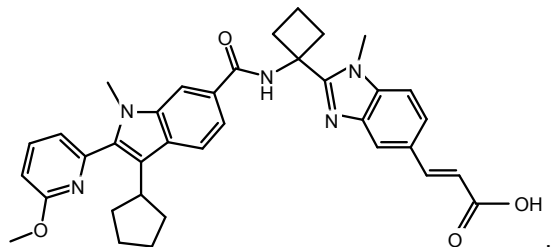
;



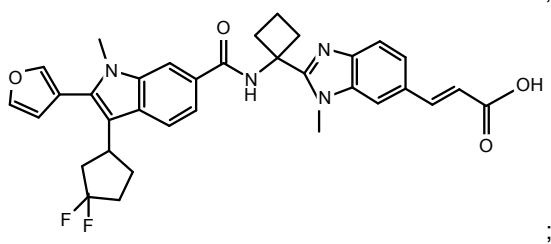
;



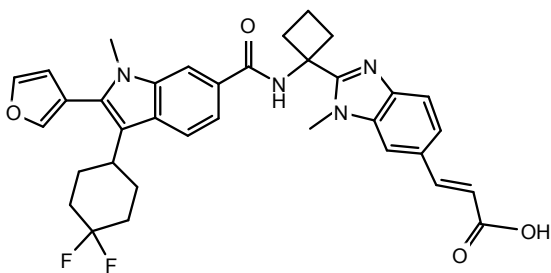
;



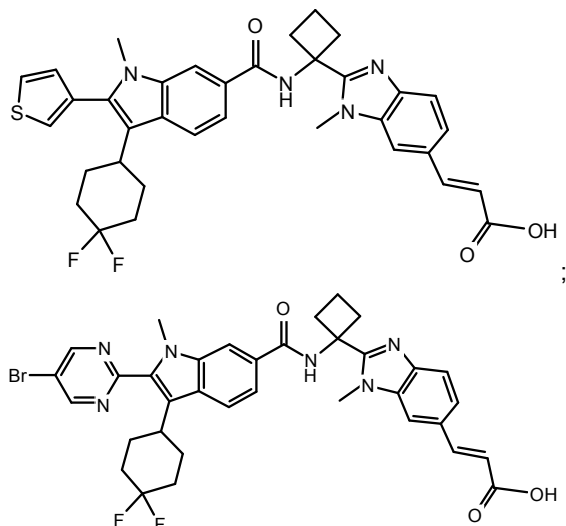
;



;



;



27. Фармацевтична композиція, призначена для лікування або попередження інфекції ВГС, яка включає ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-26 або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру і фармацевтично прийнятний носій.

28. Композиція за п. 27, яка додатково включає терапевтично ефективну кількість одного або більшої кількості протівірусних засобів.

29. Композиція за п. 28, у якій зазначений протівірусний засіб вибраний із групи, яка включає: рибавірин і амантадин.

30. Композиція за п. 28, у якій протівірусний засіб є іншим анти-ВГС засобом.

31. Фармацевтична композиція за п. 30, у якій іншим анти-ВГС засобом є імуномодуючий засіб, вибраний із групи, яка включає α -, β -, δ - γ -, τ - та ω -інтерферон та їх пегільовані форми.

32. Композиція за п. 30, у якій іншим анти-ВГС засобом є інший інгібітор ВГС полімерази.

33. Композиція за п. 30, у якій іншим анти-ВГС засобом є інгібітор ВГС NS3 протеази.

34. Композиція за п. 30, у якій іншим анти-ВГС засобом є інгібітор іншої мішені циклу перетворення ВГС.

35. Композиція за п. 34, у якій зазначений інгібітор іншої мішені циклу перетворення ВГС вибирають із засобу, що інгібує мішень, вибрану з групи, яка включає ВГС геліказу, ВГС NS2/3 протеазу та ВГС ААСР і засіб, що здійснює перешкоджаючий вплив на функцію білка NS5A.

36. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-26 або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції як інгібітора ВГС полімерази.

37. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-26 або її фармацевтично прийнятної солі або склад-

ного ефіру, або її композиції як інгібітора активності РНК-залежної РНК-полімерази ферменту NS5B, що кодується ВГС.

38. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-26 або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції як інгібітора реплікації ВГС.

39. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-26 або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції для попередження або лікування інфекції ВГС у ссавця.

40. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-26 або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції для попередження або лікування інфекції ВГС у ссавця в комбінації з іншим протівірусним засобом.

41. Спосіб інгібування РНК-залежної РНК-полімеразної активності ферменту NS5B, що кодується ВГС, який включає вплив на фермент NS5B ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-26 за умов, при яких інгібується РНК-залежна РНК-полімеразна активність ферменту NS5B.

42. Спосіб інгібування реплікації ВГС, який включає вплив на клітину, інфіковану ВГС, ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-26 за умов, при яких інгібується реплікація ВГС.

43. Спосіб лікування або попередження інфекції ВГС у ссавця, який включає введення ссавцю ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-26 або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції.

44. Спосіб лікування або попередження інфекції ВГС у ссавця, який включає введення ссавцю ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-26 або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції, у комбінації з іншим протівірусним засобом.

45. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-26 або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції для виготовлення лікарського засобу, призначеного для лікування і/або попередження вірусної інфекції Flaviviridae.

46. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-26 або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції для виготовлення лікарського засобу, призначеного для лікування і/або попередження інфекції ВГС.

47. Готовий виріб, який включає композицію, ефективну для лікування інфекції ВГС або інгібування NS5B полімерази ВГС, і пакувальний матеріал, що включає етикетку, яка вказує, що композицію можна застосовувати для лікування інфекції вірусу гепатиту С, у якому зазначена композиція включає сполуку за будь-яким з пп. 1-26 або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір.

Даний винахід стосується інгібіторів РНК-залежних РНК-полімераз, переважно - вірусних полімераз сімейства Flaviviridae, більш переважно - ВГС полімерази.

За оцінками щорічно в США відбувається приблизно 30000 випадків нових інфікувань вірусом гепатиту С (ВГС) [Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; J. Virol. 74: 2046-

2051]. ВГС не легко знищується системою імунного захисту хазяїна; до 85% людей, інфікованих ВГС, стають хронічно інфікованими. Багато які з цих стійких інфекцій приводять до хронічного захворювання печінки, включаючи цироз і печінково-клітинний рак [Hoofnagle, J.H.; 1997; *Hepatology* 26: 15S-20S]. За оцінками в усьому світі є 170млн носіїв ВГС і пов'язана із ВГС термінальна стадія захворювання печінки в цей час є основною причиною трансплантації печінки. Тільки в США гепатит С щорічно приводить до смерті 8000-10000 чоловік. За наступні 10-20 років за відсутності ефективного втручання ця кількість може потроїтися. Немає вакцини, яка попереджає інфікування за допомогою ВГС.

У цей час єдиним затвердженим до застосування способом лікування пацієнтів, хронічно інфікованих за допомогою ВГС, є лікування інтерфероном або комбінацією інтерферону з рибавирином. У деяких країнах для лікування хронічного інфікування гепатитом С нещодавно були дозволені до продажу та застосування пегільовані варіанти інтерферону (пегінтерферон альфа-2a (PegasysTM, Roche) і пегінтерферон альфа-2b (ПЕГ-IntronTM, Schering)), окремо та у комбінації з рибавирином. Однак повідомляють, що ці лікарські засоби приводять до стійкої реакції менш ніж в 60% випадків.

ВГС належить до сімейства *Flaviviridae*, під *hepacivirus*, який включає три види невеликих оболонкових РНК-вірусів з "плюс-ланцюгом" [Rice, CM.; 1996; "Flaviviridae: the viruses and their replication"; pp. 931-960 in *Fields Virology*; Fields, B.N.; Knipe, D.M.; Howley, P.M. (eds.); Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia Pa.]. Геном ВГС, що має 9,6тпн (тисяч пар нуклеотидів), містить довгу відкриту рамку зчитування (ВРЗ) оточену 5'- і 3'-нетрансльованими ділянками (НТД). ВГС 5' НТД включає 341 нуклеотид і виступає як внутрішній рибосомний аміноацильний центр для незалежної від кеп-групи ініціювання трансляції [Lemon, S.H.; Honda, M.; 1997; *Semin. Virol.* 8: 274-288]. Поліпротеїн ВГС до та після трансляції розщеплюється принаймні на 10 окремих поліпептидів [Reed, K.E.; Rice, CM.; 1999; *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 242: 55-84]. Структурні білки утворюються із сигнальних пептидаз на N-кінцевій ділянці поліпротеїну. Дві вірусні протеази опосередковують розщеплення в прямому напрямку з одержанням неструктурних (NS) білків, які виступають як компоненти ВГС РНК реплікази. NS2-3 протеаза охоплює C-кінцеву половину NS2 та N-кінцеву третину NS3 і каталізує цис-розщеплення сайту NS2/3. Та ж ділянка NS3 також кодує каталітичний домен NS3-4A серинпротеази, яка проводить розщеплення чотирьох сайтів у прямому напрямку. C-кінцеві дві третини NS3 є значно консервативними із числа ізолятів ВГС і мають активність щодо РНК-зв'язувальної, РНК-стимульованої НТФази та розплітання РНК. Хоча фосфопротеїни NS4B і NS5A також, ймовірно, є компонентами реплікази, їх специфічна роль не встановлена. Продукт C-кінцевого розщеплення білка, NS5B, є подовжувальною суб'єдинцею ВГС реплікази, що має РНК-залежну РНК-полімеразну (RdRp) активність [Behrens, S.E.; Tomei, L.; DeFrancesco, R.; 1996; *EMBO J.* 15: 12-22; and

Lohmann, V.; Korner, F.; Herian, U.; Bartenschlager, R.; 1997; *J. Virol.* 71: 8416-8428]. Недавно при дослідженнях на шимпанзе показано, що мутації, які порушують активність NS5B, усувають інфекційність РНК [Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, CM.; 2000; *J. Virol.* 74: 2046-2051].

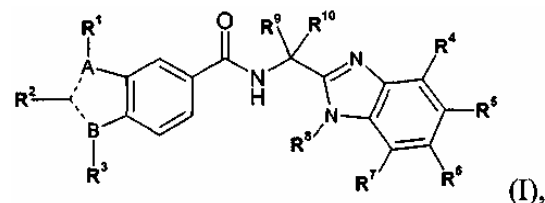
Розробка нових і специфічних анти-ВГС лікарських засобів є високопріоритетним завданням і специфічні щодо вірусів функції, важливі для реплікації, є найбільш привабливими об'єктами при розробці лікарських препаратів. Відсутність РНК-залежних РНК-полімераз у ссавців і той факт, що цей фермент, очевидно, важливий для реплікації вірусів, приводить до припущення, що NS5B полімераза є ідеальним об'єктом для анти-ВГС лікування. В [WO 01/47883, WO 02/04425, WO 03/000254, WO 03/007945, WO 03/010140, WO 03/026587, WO 03/101993, WO 04/005286, WO 2004/064925, WO 2004/065367 та WO 2004/087714] описані інгібітори NS5B, пропонувані для боротьби з ВГС.

Індольні інгібітори NS5B полімерази ВГС розкриті в [WO 03/010141]. Однак інгібітори, пропонувані в даному винаході, відрізняються від розкритих в [WO 03/010141] тим, що вони несподівано добре інгібують активність при клітинному аналізі реплікації ВГС РНК.

Даний винахід стосується нової серії сполук, які мають хорошу та дуже хорошу інгібуючу активність відносно до ВГС полімерази і/або несподівано хорошу активність при клітинному аналізі реплікації ВГС РНК.

Інші об'єкти даного винаходу будуть зрозумілі спеціалісту в даній галузі техніки з наведеного нижче опису та прикладів.

У першому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки, що описується формулою I, або її енантіомеру, діастереоізомеру або таутомеру, включаючи її сіль або складний ефір:



у якій:

один з А або В означає N, а інший В або А означає С, де ----- між двома атомами С означає подвійний зв'язок і ----- між атомом С і атомом N означає одинарний зв'язок і;

R¹ означає H або (C₁-C₆)алкіл;

R² вибраний із групи, яка включає галоген, ціаногрупу, (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₃-C₇)циклоалкіл, арил і Het; зазначені арил і Het необов'язково заміщені за допомогою R²¹;

де R²¹ означає 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає -OH, -CN, -N(R^{N2})R^{N1}, галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупу, (C₁-C₆)алкілтіогрупу, Het та -CO-N(R^{N2})R^{N1};

де зазначені (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа та (C₁-C₆)алкілтіогрупа всі необов'язково заміщені 1, 2 або 3 атомами галогенів;

R³ означає (C₅-C₆)циклоалкіл, необов'язково заміщений 1-4 атомами галогенів;

R⁴ і R⁷ всі незалежно вибрані із групи, яка включає H, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупу, (C₁-C₆)алкілтіогрупу, -NH₂, -NH(C₁-C₆)алкіл, -N((C₁-C₆)алкіл)₂ і галоген;

один з R⁵ і R⁶ вибраний із групи, яка включає -COOH, -CO-N(R^{N2})R^{N1}, арил, Het і (C₂-C₆)алкеніл, де арил, Het, (C₂-C₆)алкеніл і R^{N1} або будь-який гетероцикл, утворений між R^{N2} і R^{N1}, всі необов'язково заміщені за допомогою R⁵⁰;

де R⁵⁰ означає 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає (C₁-C₆)алкіл, -COOH, -OH, оксогрупу, -N(R^{N2})R^{N1}, -CO-N(R^{N2})R^{N1} і галоген, де (C₁-C₆)алкіл необов'язково заміщений арилом або -N(R^{N2})R^{N1};

та інший з R⁵ і R⁶ вибраний із групи, яка включає H, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупу, (C₁-C₆)алкілтіогрупу та N(R^{N2})R^{N1};

R⁸ означає (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл або (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкіл;

де зазначені алкіл, циклоалкіл і циклоалкілалкіл всі необов'язково заміщені за допомогою 1, 2 або 3 замісників, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, (C₁-C₆)алкоксигрупу та (C₁-C₆)алкілтіогрупу;

R⁹ і R¹⁰ всі незалежно вибрані із групи, яка включає (C₁-C₆)алкіл; або R⁹ і R¹⁰ разом з атомом C, до якого вони приєднані, зв'язані так, що утворюють (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₅-C₇)циклоалкеніл або 4-, 5- або 6-членний гетероцикл, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S;

де зазначені циклоалкіл, циклоалкеніл або гетероцикл у кожному випадку необов'язково містять як замісники (C₁-C₄)алкіл;

R^{N1} вибраний із групи, яка включає H, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкіл, -CO-(C₁-C₆)алкіл, -CO-O-(C₁-C₆)алкіл і Het;

де алкільні та циклоалкільні фрагменти кожного із зазначених (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, -CO-(C₁-C₆)алкілу та -CO-O-(C₁-C₆)алкілу всі необов'язково заміщені за допомогою 1, 2 або 3 замісників, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, (C₁-C₆)алкоксигрупу та (C₁-C₆)алкілтіогрупу; і

R^{N2} означає H або (C₁-C₆)алкіл, або

R^{N2} і R^{N1} разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть бути зв'язані так, що утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений, ненасичений або ароматичний N-вмісний гетероцикл або 8-, 9-, 10- або 11-членний N-вмісний насичений, ненасичений або ароматичний бігетероцикл, кожний з яких незалежно додатково містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S;

де гетероцикл або бігетероцикл, який утворюють R^{N2} і R^{N1}, необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупу та (C₁-C₆)алкілтіогрупу;

де Het визначається, як 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, який містить від 1 до 4 гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S, що може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним, або 8-, 9-, 10- або 11-членний бігетероцикл, який містить від 1 до 5 гетероатомів, якщо це можливо, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S, що може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним.

В обсяг даного винаходу включені сполуки формули (I), описані вище в даному винаході, з якими зв'язана принаймні одна з наступних: "розпізнавальна мітка", "мітка спорідненості" і "фотохімічно реакційноздатна група".

Сполуки, пропоновані в даному винаході, звичайно мають інгібуючу активність відносно ВГС полімерази. Зокрема, сполуки, пропоновані в даному винаході, інгібують синтез РНК РНК-залежною РНК-полімеразою ВГС, переважно - ферменту NS5B, який кодується ВГС. Крім того, сполуки, пропоновані в даному винаході, несподівано добре інгібують активність при клітинному аналізі реплікації ВГС РНК. Іншою перевагою сполук, пропонованих у даному винаході, є їх дуже низька або низька активність відносно до інших полімераз.

У другому варіанті здійснення даний винахід стосується застосування сполуки формули I, пропонованої у даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції як інгібітора ВГС полімерази, переважно - як інгібітора активності РНК-залежної РНК-полімерази ферменту NS5B, який кодується ВГС.

У третьому варіанті здійснення даний винахід стосується застосування сполуки формули I, пропонованої у даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції як інгібітора реплікації ВГС.

У четвертому варіанті здійснення даний винахід стосується застосування сполуки формули I, пропонованої в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції для попередження або лікування інфекції ВГС у ссавця.

У п'ятому варіанті здійснення даний винахід стосується способу інгібування РНК-залежної РНК-полімеразної активності ферменту NS5B, який кодується ВГС, який включає вплив на фермент NS5B ефективною кількістю сполуки формули I за умов, при яких інгібується РНК-залежна РНК-полімеразна активність ферменту NS5B.

У шостому варіанті здійснення даний винахід стосується способу інгібування реплікації ВГС, який включає вплив на клітину, інфіковану ВГС, ефективною кількістю сполуки формули I за умов, при яких інгібується реплікація ВГС.

У сьомому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження інфекції ВГС у ссавця, який включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки формули I, пропонованої в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції.

У восьмому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження

інфекції ВГС у ссавця, який включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції в комбінації принаймні з одним іншим противірусним засобом.

У дев'ятому варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або попередження інфекції ВГС, яка включає ефективну кількість сполуки формули I, пропонуваної в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, та фармацевтично прийнятний носій.

Відповідно до кращого варіанта здійснення фармацевтична композиція, пропонувана в даному винаході, додатково включає терапевтично ефективну кількість одного або більшої кількості противірусних засобів. Приклади противірусних засобів включають, але не обмежуються тільки ними, рибавірин і амантадин.

Відповідно до іншого кращого варіанта здійснення фармацевтична композиція, пропонувана в даному винаході, додатково включає принаймні один інший анти-ВГС засіб як противірусний засіб.

Відповідно до більше кращого варіанта здійснення фармацевтична композиція, пропонувана в даному винаході, включає додатково імуномодуючий засіб як інший анти-ВГС засіб. Приклади додаткових імуномодуючих засобів включають, але не обмежуються тільки ними, α -, β -, δ -, γ -, τ - та ω -інтерферони та їх пегільовані форми.

Відповідно до іншого більш кращого варіанта здійснення фармацевтична композиція, пропонувана в даному винаході, додатково включає принаймні один інший інгібітор ВГС полімерази як інший анти-ВГС засіб.

Відповідно до іншого більш кращого варіанта здійснення фармацевтична композиція, пропонувана в даному винаході, додатково включає принаймні один інгібітор ВГС NS3 протеази як інший анти-ВГС засіб.

Відповідно до ще одного більш кращого варіанта здійснення фармацевтична композиція, пропонувана в даному винаході, додатково включає принаймні один інгібітор іншої мішені циклу перетворення ВГС як інший анти-ВГС засіб. Приклади таких інгібіторів інших мішеней включають, але не обмежуються тільки ними, засоби, які інгібують мішень, вибрану із групи, яка включає ВГС геліказу, ВГС NS2/3 протеазу та ВГС AACPR, і засоби, які здійснюють перешкоджаючий вплив на функції інших вірусних мішеней, включаючи, але не обмежуючись тільки ним, білок NS5A.

У десятому варіанті здійснення даний винахід стосується застосування сполуки формули I, пропонуваної в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції, для виготовлення лікарського засобу, призначеного для лікування і/або попередження вірусної інфекції Flaviviridae, переважно - інфекції ВГС.

В одинадцятому варіанті здійснення даний винахід стосується препарату, який включає композицію, ефективну для лікування або попередження інфекції ВГС або інгибування NS5B полімерази ВГС, і пакувальний матеріал, який включає етикетку, яка вказує, що композицію можна застосовува-

ти для лікування інфекції вірусом гепатиту С, у якому зазначена композиція включає сполуку формули (I), пропонувану в даному винаході, або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір.

Визначення

Якщо не зазначене інше, то застосовуються наступні визначення:

При використанні в даному винаході термін " (C_1-C_n) алкіл", де n є цілим числом, окремо або в комбінації з іншим радикалом, означає ациклічні алкільні радикали, які мають лінійний або розгалужений ланцюг та містять від 1 до n атомів вуглецю відповідно. Приклади таких радикалів включають, але не обмежуються тільки ними, метил, етил, n -пропіл, 1-метилетил (ізопропіл), n -бутил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, 1,1-диметилетил (трет-бутил), n -пентил і т.п. Нижче позначення Me означає метильну групу.

Якщо алкільна група заміщена галогеном, то краще, якщо вона є моно-, ди- або тризаміщеною фтором або монозаміщеною хлором або бромом.

При використанні в даному винаході термін " (C_2-C_n) алкеніл", де n є цілим числом, окремо або в комбінації з іншим радикалом, означає ненасичений ациклічний радикал, який має лінійний або розгалужений ланцюг та містить від 2 до n атомів вуглецю, принаймні два з яких зв'язані один з одним подвійним зв'язком. Приклади таких радикалів включають, але не обмежуються тільки ними, етеніл (вініл), 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-бутеніл і т.п. Термін включає цис- і транс-ізмери та суміші (C_2-C_n) алкенільного радикала. (C_2-C_n) Алкенільний радикал може бути заміщений за будь-якої кількості його атомів вуглецю, до яких в іншому випадку приєднаний атом водню.

При використанні в даному винаході термін " (C_2-C_n) алкініл", де n є цілим числом, окремо або в комбінації з іншим радикалом, означає ациклічний радикал, який має лінійний або розгалужений ланцюг та містить від 2 до n атомів вуглецю, принаймні два з яких зв'язані один з одним потрійним зв'язком. Приклади таких радикалів включають, але не обмежуються тільки ними, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл і 1-бутініл. (C_2-C_n) Алкінільний радикал може бути заміщений за будь-якої кількості його атомів вуглецю, до яких в іншому випадку приєднаний атом водню.

При використанні в даному винаході термін " (C_3-C_n) циклоалкіл", де n є цілим числом, окремо або в комбінації з іншим радикалом, означає циклоалкільний радикал, який містить від 3 до n атомів вуглецю. Приклади таких радикалів включають, але не обмежуються тільки ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

При використанні в даному винаході термін " (C_5-C_n) циклоалкеніл", де n є цілим числом, окремо або в комбінації з іншим радикалом, означає ненасичений циклічний радикал, який містить від 5 до n атомів вуглецю. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, циклопентеніл і циклогексеніл.

При використанні в даному винаході термін " (C_3-C_m) циклоалкіл- (C_1-C_n) алкіл-", де n і m є цілими числами, окремо або в комбінації з іншим радика-

лом, означає алкільний радикал, який має лінійний або розгалужений ланцюг та містить від 1 до n атомів вуглецю, з яким ковалентно зв'язаний циклоалкільний радикал, який містить від 3 до m атомів вуглецю. Приклади (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу- включають, але не обмежуються тільки ними, циклопропілметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, 1-циклопропілетил, 2-циклопропілетил, 1-циклобутилметил, 2-циклобутилметил, 1-циклопентилметил, 2-циклопентилметил, 1-циклогексилметил, 2-циклогексилметил і т.п.

При використанні в даному винаході термін "захисна група" означає захисні групи, які можна використати при синтетичних перетвореннях, приклади яких наведені в [публікації Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley та Sons, New York (1981) and "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, New York (1981)].

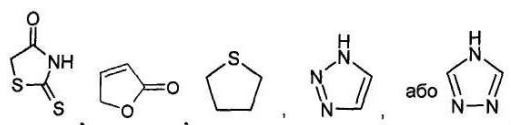
Карбоксильна група звичайно є захищеною з утворенням складного ефіру, який можна розщепити та одержати карбонову кислоту. Захисні групи, які можна використати, включають, але не обмежуються тільки ними: 1) алкільні складноєфірні, такі, що містять метил, етил, триметилсилілетил і трет-бутил, 2) арилалкільні складноєфірні, такі, що містять бензил і заміщений бензил, або 3) складні ефіри, які можна розщепити обробкою м'якими основами або м'якими відновлювальними реагентами, такі як трихлоретильний і фенацильний складні ефіри.

При використанні в даному винаході термін "арил", окремо або в комбінації з іншим радикалом, означає 6- або 10-членний арил, тобто ароматичний радикал, який містить 6 або 10 атомів вуглецю. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, феніл, 1-нафтил і 2-нафтил.

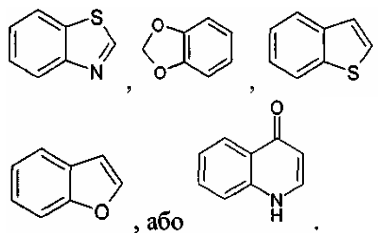
При використанні в даному винаході термін "Het" означає 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, який містить від 1 до 4 гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S, який може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним, або 8-, 9-, 10- або 11-членний бігетероцикл, який містить від 1 до 5 гетероатомів, якщо це можливо, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S, що може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним, якщо не зазначене інше.

При використанні в даному винаході термін "гетероатом" означає O, S або N.

При використанні в даному винаході термін "гетероцикл", окремо або в комбінації з іншим радикалом, означає одновалентний радикал, одержаний видаленням атома водню від 5-, 6- або 7-членного насиченого або ненасиченого (включаючи ароматичний) гетероциклу, який містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних із групи, яка включає азот, кисень і сірку. Приклади таких гетероциклів включають, але не обмежуються тільки ними, азетидин, піролідин, тетрагідрофуран, тіазолідин, пірол, тіофен, підантоїн, діазепин, 1H-імідазол, ізоксазол, тіазол, тетразол, піперидин, піперазин, гомопіперидин, гомопіперазин, 1,4-діоксан, 4-морфолін, 4-тіоморфолін, піридин, піридин-N-оксид і піримідин, і наступні гетероцикли:



При використанні в даному винаході термін "9- або 10-членний бігетероцикл" або "бігетероцикл", окремо або в комбінації з іншим радикалом, означає гетероцикл, визначений вище, сконденсований з одним або більшою кількістю інших циклів. Приклади таких бігетероциклів включають, але не обмежуються тільки ними, індол, бензімідазол, тіазоло[4,5-*b*]-піридин, хінолін і кумарин, і наступні:



При використанні в даному винаході термін "галоген" означає атом галогену та включає фтор, хлор, бром і йод.

При використанні в даному винаході термін "OH" означає гідроксигрупу. Спеціалісту в даній галузі техніки добре відомо, що гідроксигрупи можуть бути замінені еквівалентами функціональних груп. Приклади таких еквівалентів функціональних груп, які входять у даний винахід, включають, але не обмежуються тільки ними, прості ефіри, сульфгідрили, прості тіоефіри та первинні, вторинні і третинні аміни.

При використанні в даному винаході термін "SH" означає сульфгідрильну групу. Відповідно до обсягу даного винаходу передбачається, що, якщо міститься група "SH" або "SR", то її також можна замінити групою з будь-яким іншим придатним станом окиснення, такою як SOR, SO₂R або SO₃R.

При використанні в даному винаході термін " (C_1-C_n) алкоксигрупа" означає атом кисню, додатково зв'язаний з (C_1-C_n) алкільним радикалом. Приклади (C_1-C_6) алкоксигруп включають, але не обмежуються тільки ними, метокси- (CH_3O-), етоксигрупа (CH_3CH_2O-), *n*-пропокси- ($CH_3CH_2CH_2O-$), 1-метилетоксигрупа (ізопропокси-; $(CH_3)_2CHO-$), 1,1-диметилетоксигрупу (трет-бутоксигрупу; $(CH_3)_3CO-$) і т.п. Якщо (C_1-C_n) алкоксигрупа є заміщеною, передбачається, що вона заміщена за своїм (C_1-C_n) алкільним фрагментом.

При використанні в даному винаході термін " (C_1-C_n) алкілтіогрупа" означає атом сірки, додатково зв'язаний з (C_1-C_n) алкільним радикалом. Приклади (C_1-C_6) алкілтіогруп включають, але не обмежуються тільки ними, метилтіо- (CH_3S-), етилтіо- (CH_3CH_2S-), *n*-пропілтіо- ($CH_3CH_2CH_2S-$), 1-метилетилтіо- (ізопропілтіо-; $(CH_3)_2CHS-$), 1,1-диметилетилтіогрупу (трет-бутилтіогрупу $(CH_3)_3CS-$) і т.п. Якщо (C_1-C_n) алкілтіогрупа є заміщеною, передбачається, що вона заміщена за своїм (C_1-C_n) алкільним фрагментом.

Термін "оксогрупа" при використанні в даному винаході означає атом кисню, як замісник приєднаний до атома вуглецю за допомогою подвійного зв'язку (=O).

Передбачається, що, якщо термін "заміщений" стосується радикала, який містить більше одного фрагмента, такого як (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкіл-, таке заміщення стосується обох фрагментів, тобто алкіл або циклоалкіл або вони обидва можуть бути заміщені замісниками, що входять до визначення.

При використанні в даному винаході термін "COOH" означає карбоксигрупу. Спеціалісту в даній галузі техніки добре відомо, що карбоксигрупи можуть бути замінені еквівалентами функціональних груп, які входять у даний винахід, включають, але не обмежуються тільки ними, складні ефіри, аміди, іміди, боронові кислоти, фосфонові кислоти, сульфонові кислоти, тетразоли, триазоли, N-ацилсульфонілдіаміди (RCONHSO₂NR₂) та N-ацилсульфонаміди (RCONHSO₂R).

При використанні в даному винаході термін "еквівалент функціональної групи" означає елемент або групу або його заміщену похідну, яка може бути замінена іншим елементом або групою або його заміщеною похідною, що має аналогічні електронні характеристики, характеристики гібридизації або зв'язування.

Значки ---- та ~~~~ у фрагментах формул використовуються взаємозамінним чином для позначення зв'язку або, у випадку спіроциклічної групи, атома, які зв'язані з іншою частиною молекули зазначеним чином.

При використанні в даному винаході термін "розпізнавальна мітка" означає будь-яку групу, яка може бути зв'язана з полімеразою або зі сполукою, пропонованою в даному винаході, так що, коли сполука асоціюється з полімеразою-мішенню, така мітка забезпечує розпізнавання, пряме або опосередковане, сполуки, так що її можна виявити, досліджувати та кількісно визначити. Приклади таких "міток" включають, але не обмежуються тільки ними, флуоресцентні мітки, хемілюмінесцентні мітки, колориметричні мітки, ферментні маркери, радіоактивні ізотопи та мітки спорідненості, такі як біотин. Такі мітки приєднують до сполуки або полімеразі відповідно до відомих методик.

При використанні в даному винаході термін "мітка спорідненості" означає ліганд (що може бути зв'язана з полімеразою або зі сполукою, пропонованою в даному винаході), сильну спорідненість якої щодо рецептора можна використати для вилучення з розчину об'єкта, до якого приєднаний ліганд. Приклади таких лігандів включають, але не обмежуються тільки ними, біотин та його похідні, гістидиновий поліпептид, поліаргінін, амілозний фрагмент цукру або певний епітоп, що розпізнається специфічним антитілом. Такі мітки спорідненості приєднують до сполуки або полімеразі відповідно до відомих методик.

При використанні в даному винаході термін "фотохімічно реакційноздатна група" означає групу, яка при активації світлом перетворюється з інертної групи в реакційноздатну частинку, таку як вільний радикал. Таку групу можна використати,

наприклад, як мітку фотоспорідненості. Приклади таких груп включають, але не обмежуються тільки ними, бензофенони, азиди і т.п.

Термін "її сіль" означає будь-яку молекулярну сіль із кислотою і/або основою сполуки, пропонованої в даному винаході; переважно - її фармацевтично прийнятну сіль.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль сполуки формули (I), яка відповідно до ретельної медичної оцінки придатна для застосування при взаємодії із тканинами людини та нижчих тварин без небажаної токсичності, прояву подразнення, алергічної реакції і т.п., відповідно до розумного відношення ризик/користь, звичайно розчинну або здатну до диспергування у воді або маслі та ефективну для призначеного застосування. Термін включає фармацевтично прийнятні молекулярні солі з кислотами та фармацевтично прийнятні молекулярні солі з основами. Приклади таких придатних солей наведені, наприклад, у публікації S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19].

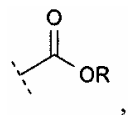
Термін "фармацевтично прийнятна молекулярна сіль з кислотою" означає такі солі, які зберігають біологічну ефективність і характеристики вільних основ і які не є біологічно або в іншому відношенні небажаними та утворені з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т.п., і з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, трифтороцтова кислота, адипінова кислота, аскорбінова кислота, аспартамова кислота, бензолсульфонова кислота, бензойна кислота, масляна кислота, камфорна кислота, камфорсульфонова кислота, корична кислота, лимонна кислота, диглюконова кислота, етансульфонова кислота, глютамінова кислота, гліколева кислота, гліцерофосфорна кислота, гемісульфінова кислота, гексанова кислота, мурашина кислота, фумарова кислота, 2-гідроксіетансульфонова кислота (ізетіонова кислота), молочна кислота, гідроксималеїнова кислота, яблучна кислота, малінова кислота, мигдальна кислота, мезитиленсульфонова кислота, метансульфонова кислота, нафталінсульфонова кислота, ніотинова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, щавлева кислота, памоева кислота, пектинова кислота, феніл оцтова кислота, 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, пропіонова кислота, піровиноградна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, бурштинова кислота, сульфанілова кислота, виннокам'яна кислота, п-толуолсульфонова кислота, ундеканова кислота і т.п.

Термін "фармацевтично прийнятна молекулярна сіль із основою" означає такі солі, які зберігають біологічну ефективність і характеристики вільних кислот і які не є біологічно або в іншому відношенні небажаними та утворені з неорганічними основами, такими як аміак або гідроксид, карбонат або бікарбонат амонію або катіону металу, такого як натрій, калій, літій, кальцій, магній, залізо, цинк, мідь, марганець, алюміній і т.п. Особливо кращими є солі амонію, калію, натрію, кальцію та магнію. Солі, одержані з фармацевтично прийнятних нетоксичних органічних основ вклю-

чають солі первинних, вторинних і третинних амінів, четвертинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічних амінів і основних іонообмінних смол, таких як метиламін, диметиламін, триметиламін, етиламін, діетиламін, триетиламін, ізопропіламін, трипропіламін, трибутиламін, етаноламін, діетаноламін, 2-диметиламіноетанол, 2-діетиламіноетанол, дициклогексиламін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, метилглюкамін, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин, тетраметиламонієві сполуки, тетраетиламонієві сполуки, піридин, N,N-диметиланілін, N-метилпіперидин, N-метилморфолін, дициклогексиламін, дибензиламін, N,N-добензилфенетиламін, 1-ефенамін, N,N'-добензилетилендіамін, поліамідні смоли і т.п. Особливо кращими органічними нетоксичними основами є ізопропіламін, діетиламін, етаноламін, триметиламін, дициклогексиламін, холін і кофеїн.

Термін "її складний ефір" означає будь-який складний ефір сполуки, у якому кожна з карбоксигруп молекули замінена алкоксикарбоксильною групою, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, їх фармацевтично прийнятні складні ефіри.

При використанні в даному винаході термін "фармацевтично прийнятний складний ефір", окремо або в комбінації з іншим замісником, означає складні ефіри, такі як сполуки формули (I), у яких кожна з карбоксигруп молекули, але переважно - кінцева карбоксигрупа, замінена алкоксикарбоксильною групою:



у якій фрагмент R складного ефіру вибраний із групи, яка включає алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, трет-бутил, н-бутил); алкоксіалкіл (наприклад, метоксиметил); алкоксіацил (наприклад, ацетоксиметил); арилалкіл (наприклад, бензил); арилоксіалкіл (наприклад, феноксиметил); арил (наприклад, феніл), необов'язково заміщений галогеном, (C₁-C₄)алкіл або (C₁-C₄)алкоксигрупу. Інші придатні складні ефіри наведені в [публікації Design of prodrugs, Bundgaard, H. Ed. Elsevier (1985)]. Такі фармацевтично прийнятні складні ефіри звичайно гідролізуються *in vivo* при ін'єкціях ссавцю та перетворюються у форму кислоти сполуки формули (I). В описаних вище складних ефірах, якщо не зазначене інше, краще, щоб будь-який алкільний фрагмент, що міститься, включав від 1 до 16 атомів вуглецю, більш краще від 1 до 6 атомів вуглецю. Бажано, щоб будь-який арильний фрагмент, який міститься в таких складних ефірах, включав фенільну групу. Кращі складні ефіри можуть являти собою (C₁-C₁₆)алкіловий складний ефір, незаміщений бензиловий складний ефір або бензиловий складний ефір, заміщений принаймні одним галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₆)алкоксигрупою, нітрогрупою або трифторметилом.

Термін "противірусний засіб" при використанні в даному винаході означає засіб (сполуку або біо-

логічну речовину), яка ефективно інгібує утворення і/або реплікацію вірусу в ссавця. Вони включають засоби, які здійснюють перешкоджаючий вплив на механізми хазяїна або вірусу, необхідні для утворення і/або реплікації вірусу в ссавця. Противірусні засоби включають, але не обмежуються тільки ними, рибавірин, амантадин, VX-497 (меримеподиб, Vertex Pharmaceuticals), VX-498 (Vertex Pharmaceuticals), левовірин, вірамідин, цеппен (максамін), XTL-001 TaXTL-002 (XTL Biopharmaceuticals).

Термін "інший анти-ВГС засіб" при використанні в даному винаході означає такі засоби, які ефективні для послаблення або попередження прогресування пов'язаних з гепатитом С симптомів захворювання. Такі засоби можна вибрати із групи, яка включає: імуномодуючі засоби, інгібітори ВГС NS3 протеази, інші інгібітори ВГС полімерази або інгібітори іншої мішені циклу перетворення ВГС.

Термін "імуномодуючий засіб" при використанні в даному винаході означає такі засоби (сполуки або біологічні речовини), які ефективні для посилення або активації реакції імунної системи у ссавця. Імуномодуючі засоби включають, але не обмежуються тільки ними, інтерферони класу I (такі як α-, β-, δ- та δ-інтерферони, τ-інтерферони, консенсусні інтерферони та азиало-інтерферони), інтерферони класу II (такі як γ-інтерферони) та їх пегільовані форми.

Термін "інгібітор ВГС NS3 протеази" при використанні в даному винаході означає засіб (сполуку або біологічну речовину), яка ефективно інгібує функцію ВГС NS3 протеази у ссавця. Інгібітори ВГС NS3 протеази включають, але не обмежуються тільки ними, сполуки, описані в [WO 99/07733, WO 99/07734, WO 00/09558, WO 00/09543, WO 00/59929, WO 02/060926, US 2002/0177725, WO 03/053349, WO 03/062265, WO 03/064416, WO 03/064455, WO 03/064456, WO 03/099316, WO 03/099274, WO 2004/032827, WO 2004/037855, WO 2004/043339, WO 2004/072243, WO 2004/093798, WO 2004/094452, WO 2004/101602, WO 2004/101605, WO 2004/103996], запропоновану фірмою Boehringer Ingelheim для клінічних випробувань сполуку, позначену як BILN 2061, і запропоновану фірмою Vertex для клінічних випробувань сполуку, позначену як VX-950.

Термін "інший інгібітор ВГС полімерази" при використанні в даному винаході означає засіб (сполуку або біологічну речовину), яка ефективно інгібує функцію ВГС полімерази у ссавця, причому цей засіб має структуру, що відрізняється від структури сполуки, запропоновані в даному винаході, і бажано зв'язується із центром ВГС центру, на який впливають сполуки, запропоновані в даному винаході. Інші інгібітори ВГС полімерази включають нуклеозиди, наприклад, сполуки, описані в: [WO 2004/087714 (IRBM), WO 04/005286 (Gilead), WO 04/002977 (Pharmacia), WO 04/002944 (Pharmacia), WO 04/002940 (Pharmacia), WO 03/101993 (Neogenesis), WO 03/099824 (Wyeth), WO 03/099275 (Wyeth), WO 03/099801 (GSK), WO 03/097646 (GSK), WO 03/095441 (Pfizer), WO 03/090674 (Viropharma), WO 03/084953 (BiC Biopharm), WO 03/082265 (Fujisawa), WO

03/082848 (Pfizer), WO 03/062211 (Merck), WO 03/059356 (GSK), EP 1321463 (Shire), WO 03/040112 (Rigel), WO 03/037893 (GSK), WO 03/037894 (GSK), WO 03/037262 (GSK), WO 03/037895 (GSK), WO 03/026587 (BMS), WO 03/002518 (Dong Wha), WO 03/000254 (Japan Tobacco), WO 02/100846 A1 (Shire), WO 02/100851 A2 (Shire), WO 02/098424 A1 (GSK), WO 02/079187 (Dong Wha), WO 03/02/20497 (Shionogi), WO 02/06246 (Merck), WO 01/47883 (Japan Tobacco), WO 01/85172 A1 (GSK), WO 01/85720 (GSK), WO 01/77091 (Tularik), WO 00/18231 (Viropharma), WO 00/13708 (Viropharma), WO 01/10573 (Viropharma), WO 00/06529 (Merck), EP 1256628 A2 (Agouron), WO 02/04425 (Boehringer Ingelheim), WO 03/007945 (Boehringer Ingelheim), WO 03/010140 (Boehringer Ingelheim), WO 03/010141 (Boehringer Ingelheim), WO 2004/064925 (Boehringer Ingelheim) та WO 2004/065367 (Boehringer Ingelheim)]. Крім того, інші інгібітори ВГС полімерази також включають нуклеозидні аналоги, наприклад, сполуки, описані в: [WO 04/007512 (Merck/Isis), WO 04/003000 (Idenix), WO 04/002999 (Idenix), WO 04/0002422 (Idenix), WO 04/003138 (Merck), WO 03/105770 (Merck), WO 03/105770 (Merck), WO 03/093290 (Genelabs), WO 03/087298 (Biocryst), WO 03/062256 (Ribapharm), WO 03/062255 (Ribapharm), WO 03/061385 (Ribapharm), WO 03/026675 (Idenix), WO 03/026589 (Idenix), WO 03/020222 (Merck), WO 03/000713 (Glaxo), WO 02/100415 (Hoffmann-La Roche), WO 02/1094289 (Hoffmann-La Roche), WO 02/051425 (Mitsubishi), WO 02/18404 (Hoffmann-La Roche), WO 02/069903 (Biocryst Pharmaceuticals Inc.), WO 02/057287 (Merck/Isis), WO 02/057425 (Merck/Isis), WO 01/90121 (Idenix), WO 01/60315 (Shire) та WO 01/32153 (Shire)].

Термін "інгібітор іншої мішені циклу перетворення ВГС" при використанні в даному винаході означає засіб (сполуку або біологічну речовину), яка ефективно інгібує утворення і/або реплікацію ВГС у ссавця не шляхом інгібування РНК-залежної РНК-полімерази ВГС. Вони включають засоби, які здійснюють перешкоджаючий вплив на механізми хазяїна або ВГС вірусу, необхідні для утворення і/або реплікації ВГС у ссавця. Інгібітори іншої мішені циклу перетворення ВГС включають, але не обмежуються тільки ними, засоби, які інгібують мішень, вибрану із групи, яка включає ВГС геліказу, ВГС NS2/3 протеазу та ВГС ААСР, і засоби, які здійснюють перешкоджаючий вплив на функції інших вірусних мішеней, включаючи, але не обмежуючись тільки ними білок NS5A.

Термін "інгібітор ВІЛ (вірусу імунодефіциту людини)" при використанні в даному винаході означає засіб (сполуку або біологічну речовину), що ефективно інгібує утворення і/або реплікацію ВІЛ у ссавця. Вони включають засоби, які здійснюють перешкоджаючий вплив на механізми хазяїна або вірусу, необхідні для утворення і/або реплікації ВІЛ у ссавця. Інгібітори ВІЛ включають, але не обмежуються тільки ними, нуклеозидні інгібітори, нуклеотидні інгібітори, інгібітори протеази, інгібітори злиття та інгібітори інтегрази.

Термін "інгібітор ВГА (вірусу гепатиту А)" при використанні в даному винаході означає засіб (сполуку або біологічну речовину), що ефективно

інгібує утворення і/або реплікацію ВГА в ссавця. Вони включають засоби, які здійснюють перешкоджаючий вплив на механізми хазяїна або вірусу, необхідні для утворення і/або реплікації ВГА в ссавця. Інгібітори ВГА включають, але не обмежуються тільки ними, вакцини гепатиту А, наприклад, харвікс® (GlaxoSmithKline), VAQTA® (Merck) і аваксим® (Aventis Pasteur).

Термін "інгібітор ВГВ (вірусу гепатиту В)" при використанні в даному винаході означає засіб (сполуку або біологічну речовину), яка ефективно інгібує утворення і/або реплікацію ВГВ у ссавця. Вони включають засоби, які здійснюють перешкоджаючий вплив на механізми хазяїна або вірусу, необхідні для утворення і/або реплікації ВГВ у ссавця. Інгібітори ВГВ включають засоби, які інгібують ВГВ вірусну ДНК полімеразу, і вакцини ВГВ. Конкретні приклади інгібіторів ВГВ включають, але не обмежуються тільки ними, ламувідин (епівір-ВГВ®), адефовір дипівоксил, ентекавір, FTC (ковірацил®), DAPD (DXG), L-FMAU (клевудин®), AM365 (Amrad), Ldt (телбувідин), monoval-Ld (валторци-табін), ACH-126,443 (L-Fd4C) (Achillion), MCC478 (Eli Lilly), Racivir (RCV), фтор-L- та -D-нуклеозиди, робустафлавіон, ICN 2001-3 (ICN), Bam 205 (Novelos), XTL-001 (XTL), іміноцукри (Nonyl-DNJ) (Synergy), HepBzyme; та імуномодулюючі продукти, такі як: інтерферон-альфа-2b, HE2000 (Hollis-Eden), терадигм (Epimmune), EHT899 (Enzo Biochem), тимосин-альфа-1 (задаксин®), вакцину ВГВ ДНК (PowderJect), вакцину ВГВ ДНК (Jefferson Center), антиген ВГВ (OraGen), BayHep B® (Bayer), Nabi-HB® (Nabi) і засіб проти гепатиту В (канген); і вакцини ВГВ, такі як наступні: енергікс В, рекомбі-вакс HB, GenHevac B, гепакар, Bio-Hep B, TwinRix, комвакс, гексавак.

Термін "інтерферон класу I" при використанні в даному винаході означає інтерферон, вибраний із групи інтерферонів, які зв'язуються з рецептором типу I. До них належать натуральні та одержані синтетично інтерферони класу I. Приклади інтерферонів класу I включають, але не обмежуються тільки ними, α -, β -, δ -, ω -інтерферони, τ -інтерферони, консенсусні інтерферони, азіало-інтерферони та їх пегільовані форми.

Термін "інтерферон класу II" при використанні в даному винаході означає інтерферон, вибраний із групи інтерферонів, які зв'язуються з рецептором типу II. Приклади інтерферонів класу II включають, але не обмежуються тільки ними, γ -інтерферони та їх пегільовані форми.

Як показано вище, в обсяг даного винаходу входить комбінована терапія, при якій сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір вводять спільно принаймні з одним засобом, вибраним із групи, яка включає: протіві-русний засіб, імуномодулюючий засіб, інгібітор ВГС NS3 протеази, інший інгібітор ВГС полімерази, інгібітор іншої мішені циклу перетворення ВГС, інгібітор ВІЛ, інгібітор ВГА та інгібітор ВГВ. Приклади таких засобів наведені вище в розділі Визначення. Конкретні кращі приклади таких засобів наведені нижче:

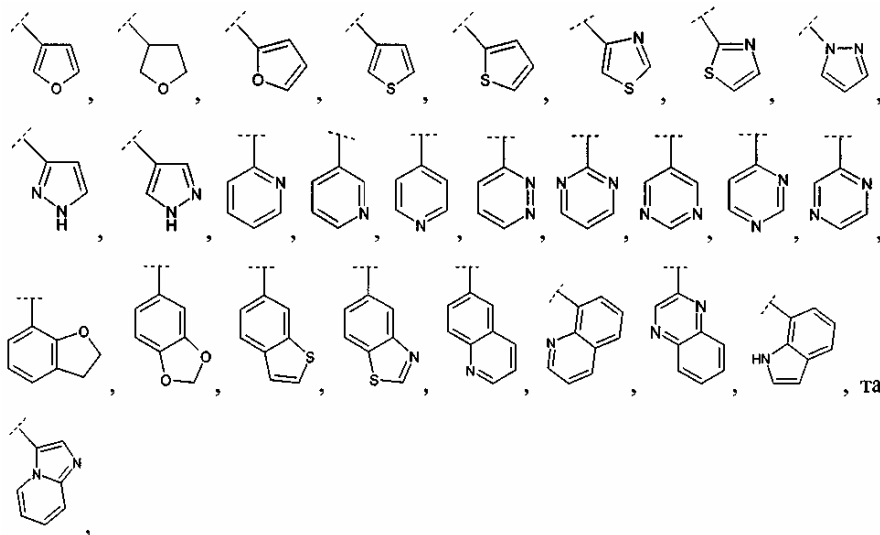
- протівірусні засоби: рибавірин і амантадин;

- імунomodуючі засоби: інтерферони класу I, інтерферони класу II та їх пегільовані форми;
- інгібітори ВГС NS3 протеази;
- інші інгібітори ВГС полімерази: нуклеозидні, нуклеозидні інгібітори;
- інгібітори іншої мішені циклу перетворення ВГС, які інгібують мішень, вибрану із групи, яка включає: NS3 геліказу, ВГС NS2/3 протеазу та аміноацильний сайт рибосом (AACP), або засоби, які здійснюють перешкоджаючий вплив на функцію білка NS5A;
- інгібітори ВІЛ: нуклеозидні інгібітори, нуклеозидні інгібітори, інгібітори протеази, інгібітори злиття та інгібітори інтегрази; або

Ці додаткові засоби можна комбінувати зі сполуками, пропонованими в даному винаході, з утворенням єдиної фармацевтичної дозувальної форми. Альтернативно, ці додаткові засоби можна вводити пацієнту окремо як частину множинної дозувальної форми, наприклад, з використанням набору засобів. Такі додаткові засоби можна вводити пацієнту до, одночасно або після введення сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру.

При використанні в даному винаході термін "лікування" означає введення сполуки або композиції, запропонованої в даному винаході, для полегшення або усунення симптомів гепатиту С і/або для зменшення вірусного навантаження пацієнта.

При використанні в даному винаході термін "попередження" означає введення сполуки або композиції, пропонованої в даному винаході, після впливу вірусу на індивідуума, але до прояву симптомів захворювання, і/або до виявлення вірусу в крові, для попередження появи симптомів захворювання і/або попередження появи в крові рівнів вірусу, що виявляються.

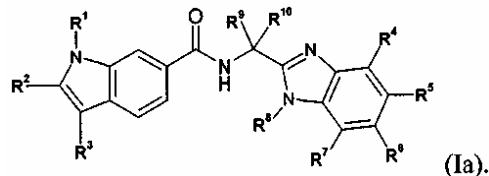


де зазначені феніл і Het є незаміщеними або заміщені за допомогою R^{21} , де R^{21} є таким, як визначено в даному винаході.

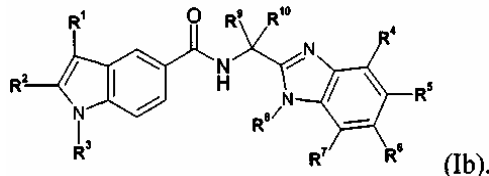
Якщо не зазначено інше, всі групи та замісники, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{21} , R^{50} , R^{N1} , R^{N2} , A, B та Het мають значення, зазначеними вище й нижче в даному винаході. Нижче описані кращі варіанти здійснення груп і замісників, пропонованих у даному винаході.

Ядро:

Даний винахід стосується сполук формули Ia:



Альтернативно, даний винахід стосується сполук формули Ib:

 $R^1:$

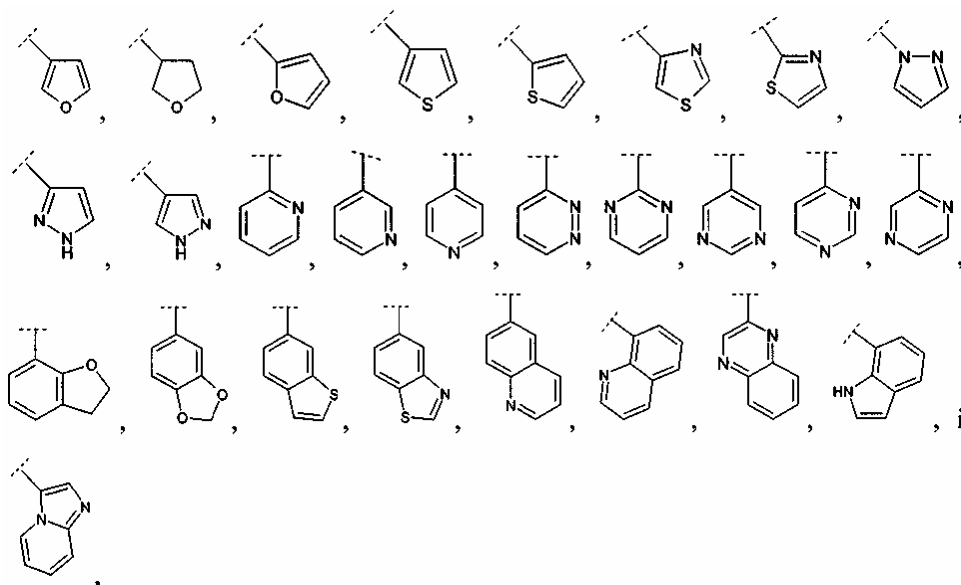
Відповідно до кращого варіанта здійснення даного винаходу R¹ вибраний із групи, яка включає Н, метил і етил.

Більш краще, якщо R^1 означає метил.

 R^2

Краще, якщо R² вибраний із групи, яка включає галоген, ціаногрупу, (C₁-C₄)алкіл, (C₂-C₄)алкеніл, (C₂-C₄)алкініл, (C₃-C₆)циклоалкіл, феніл, і Het вибраний із групи формул:

Більш краще, якщо R^2 вибраний із групи, яка включає Br, Cl, ціаногрупу, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, етеніл, 1-метилетеніл, етиніл, циклопропіл, феніл, і Het вибраний із групи формул:



де зазначені феніл і Het є незаміщеними або заміщені за допомогою R^{21} , де R^{21} є таким, як визначено в даному винаході.

R^{21} :

Краще, якщо R^{21} означає 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає:

- 1-3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає галоген; і
- 1-2 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає:

a) гідроксигрупу, (C_1-C_4) алкіл або (C_1-C_4) алкоксигрупу; де зазначені алкіл і алкоксигрупа всі необов'язково заміщені 1, 2 або 3 атомами галогенів;

b) $-NR^{N2}R^{N1}$ де

R^{N1} вибраний із групи, яка включає H, (C_1-C_3) алкіл, $-CO-(C_1-C_3)$ алкіл, $-CO-O-(C_1-C_3)$ алкіл і Het;

де алкільні фрагменти кожного із зазначених (C_1-C_3) алкілу, $-CO-(C_1-C_3)$ алкілу та $-CO-O-(C_1-C_3)$ алкілу необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, вибраних із групи,

яка включає галоген та (C_1-C_6) алкоксигрупу; і де зазначений Het означає 5- або 6-членний моноциклічний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, який містить 1 або 2 гетероатоми, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає N, O та S;

R^{N2} означає H або (C_1-C_3) алкіл;

c) $-CONR^{N2}R^{N1}$, де R^{N2} та R^{N1} всі незалежно вибрані із групи, яка включає H і (C_1-C_3) алкіл; і

d) Het, де зазначений Het означає 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який містить 1, 2 або 3 гетероатоми, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає N, O та S.

Більш краще, якщо R^{21} означає 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає:

- 1-2 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає фтор, хлор і бром; і
- 1-2 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає:

a) гідроксигрупу, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, метокси-, етокси-, пропокси- та 1-метилетоксигрупу; де зазначені метил, етил, пропіл, 1-метилетил, метокси-, етокси-, пропокси- та 1-метилетоксигрупа всі необов'язково заміщені 1, 2 або 3 атомами галогенів;

b) $-N(CH_3)_2$ або $-NHR^{N1}$, де

R^{N1} вибраний із групи, яка включає H, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, $-CO-CH_3$, 2-піридил, 3-піридил і 4-піридил;

де зазначені метил, етил, пропіл і 1-метилетил всі необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає галоген та (C_1-C_3) алкоксигрупу;

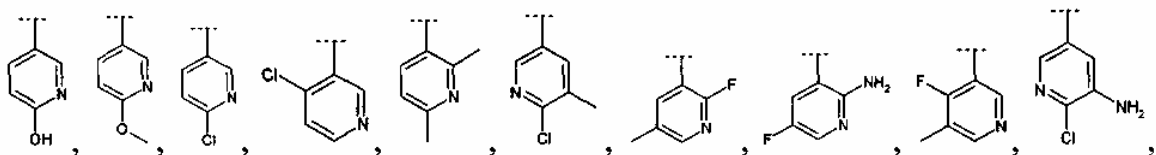
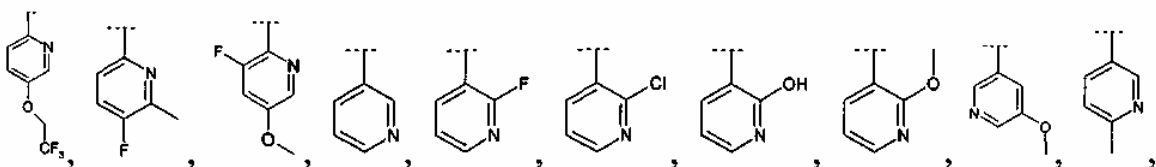
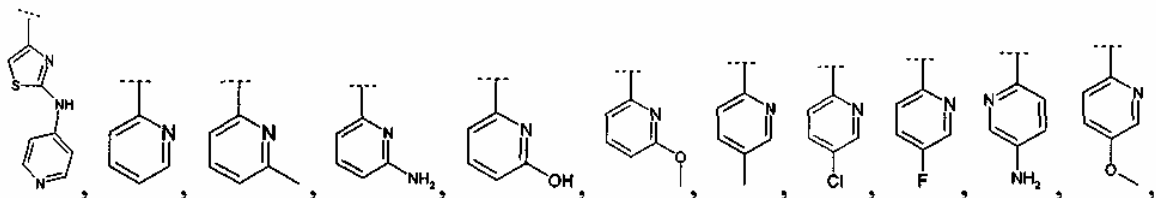
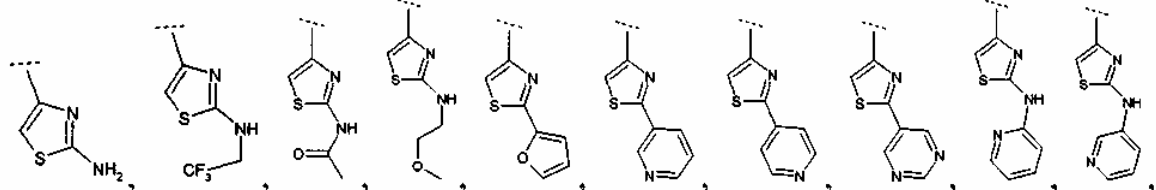
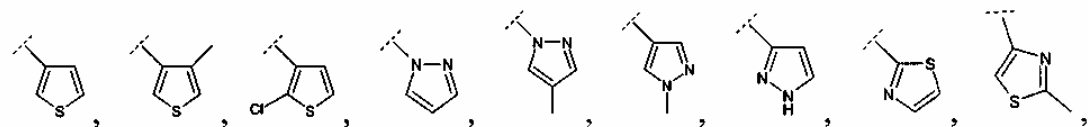
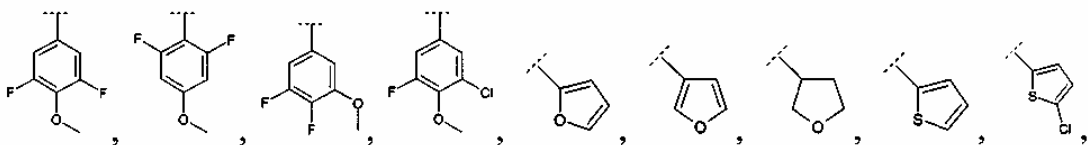
c) $-CONH_2$; і

d) 3-піридил, 4-піридил, 5-піримідиніл, 2-фурил, 1-піроліл і 1-морфолінову групу.

Тому краще, якщо R^2 вибраний із групи, яка включає Br, Cl, ціаногрупу, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, циклопропіл, етеніл, 1-метилетеніл, етиніл,

Chemical structures of various substituted benzene rings used in the study, including: unsubstituted benzene, methoxybenzene (anisole), aniline, N,N-dimethylaniline, N-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)aniline, N-(2-morpholino)aniline, 3-methoxyaniline, 3-aminobenzonitrile, and N-(2-morpholino)aniline.

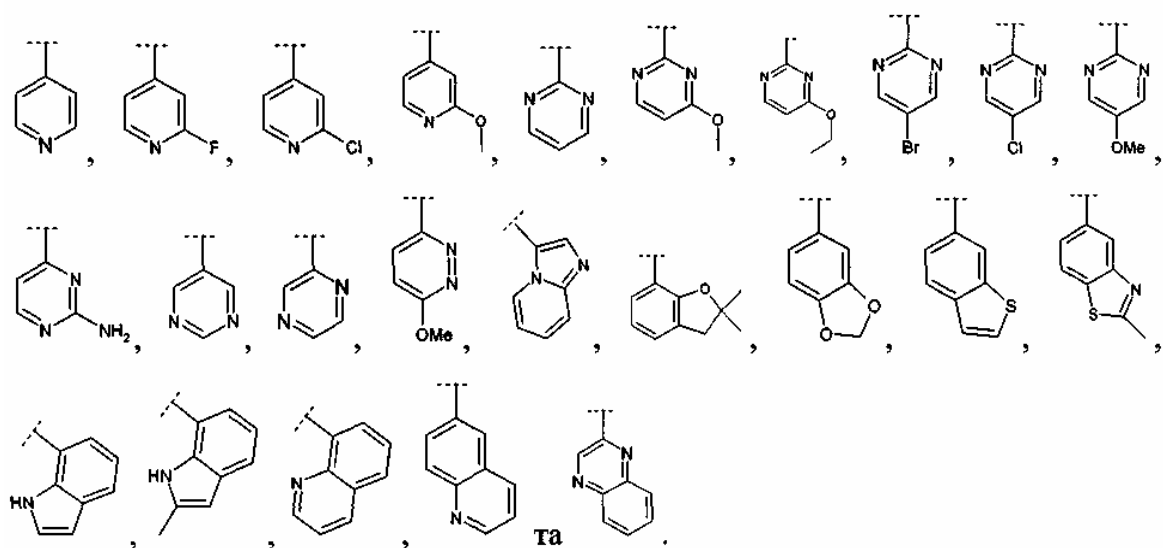
Chemical structures of various substituted benzene rings, labeled 1 through 10, are shown. These structures represent different substituents used in the synthesis of the compounds described in the text.



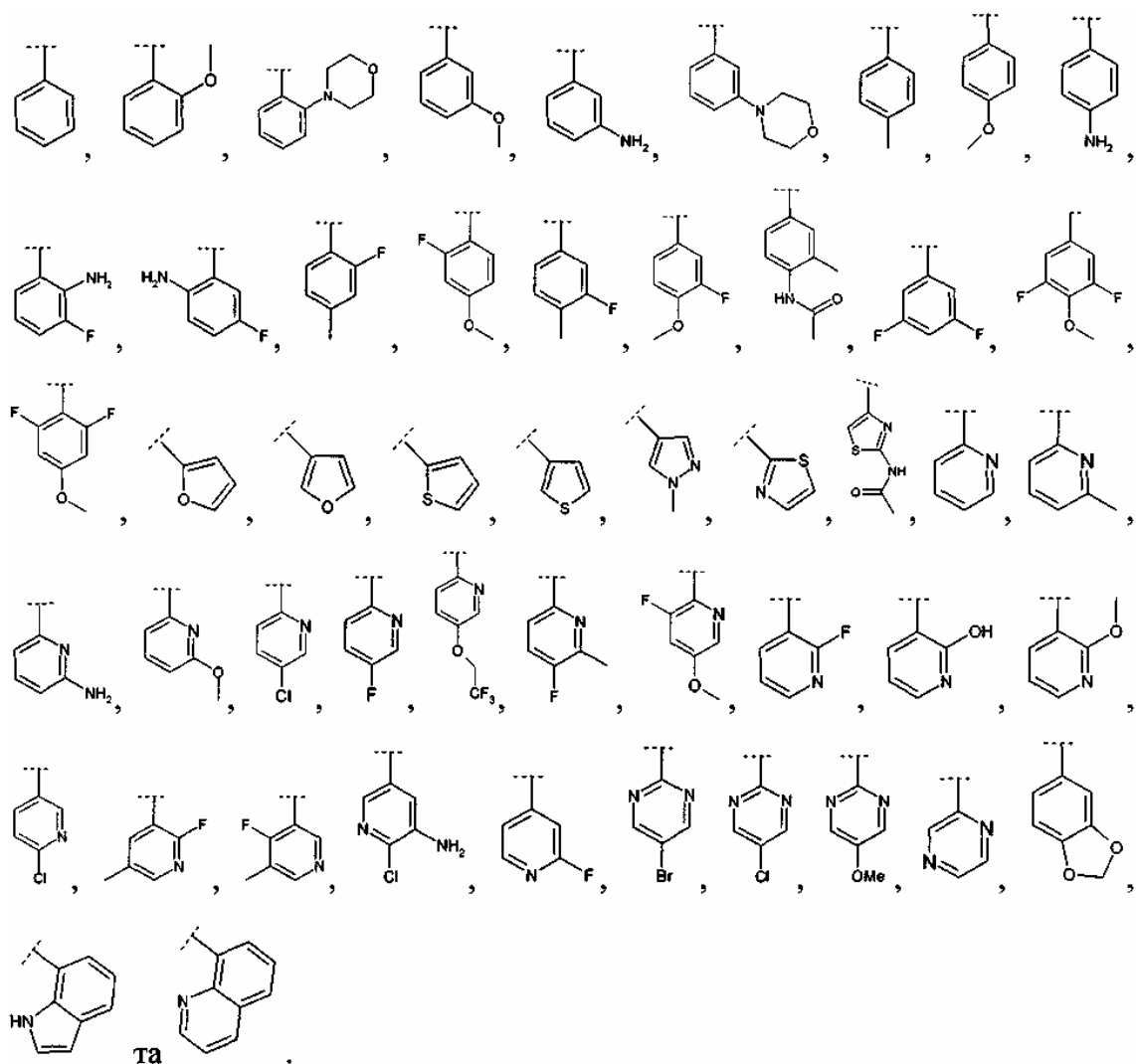
51

86962

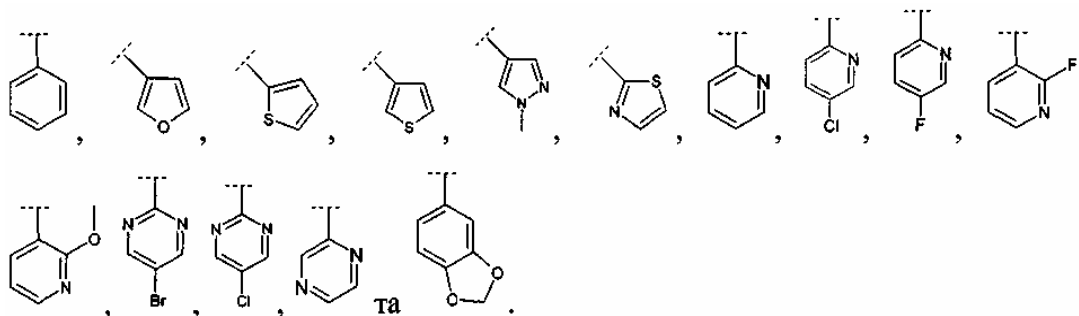
52



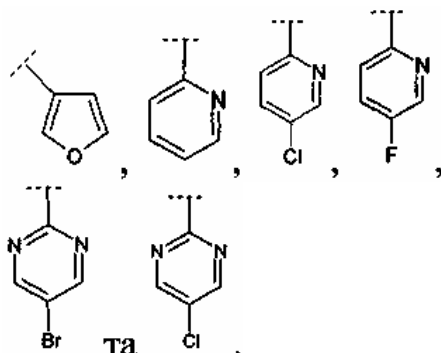
Більш краще, якщо R² вибраний із групи, яка включає циклопропіл, етеніл, 1-метилетеніл,



Ще більш краще, якщо R² вибраний із групи, яка включає:



Найбільш краще, якщо R^2 вибраний із групи, яка включає:



R^3 :

Краще, якщо R^3 означає цикlopентил або циклогексил, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 атомами фтору.

Більш краще, якщо R^3 означає цикlopентил або циклогексил.

R^4 і R^7 :

Краще, якщо R^4 означає H або галоген і R^7 означає H.

Більш краще, якщо R^4 означає H або Cl і R^7 означає H.

Найбільш краще, якщо R^4 і R^7 обидва означають H.

R^5 і R^6 :

Краще, якщо один з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає:

а) (C_2-C_4) алкеніл, заміщений за допомогою $COOH$ або $CONHR^{N1}$, де R^{N1} вибраний із групи, яка включає H і (C_1-C_3) алкіл, зазначений алкеніл необов'язково додатково містить 1 або 2 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає (C_1-C_3) алкіл і галоген;

б) феніл або Het, кожний з яких необов'язково додатково містить 1 або 2 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає:

i. $-OH$, оксогрупу, $COOH$;

ii. (C_1-C_3) алкіл, необов'язково заміщений за допомогою фенілу або $-N(R^{N2})R^{N1}$, де R^{N1} і R^{N2} всі незалежно вибрані із групи, яка включає H і (C_1-C_3) алкіл або R^{N1} і R^{N2} разом з атомом N, до якого вони приєднані, зв'язані так, що утворюють 5- або 6-членний моноциклічний, насичений, ненасичений або ароматичний N-вмісний гетероцикл, який необов'язково додатково містить 1 або 2 гетероатоми, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S; і

iii. $-N(R^{N2})R^{N1}$; де R^{N1} вибраний із групи, яка включає H, (C_1-C_3) алкіл і $-CO(C_1-C_3)$ алкіл, і R^{N2} означає H або (C_1-C_3) алкіл;

де Het означає 5- або 6-членний моноциклічний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S; і

с) $COOH$;

та інший з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає H, NHR^{N1} , (C_1-C_3) алкіл, і (C_1-C_3) алкоксигрупу, де R^{N1} вибраний із групи, яка включає H та $-CO-O-(C_1-C_6)$ алкіл.

Більш краще, якщо один з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає:

а) (C_2-C_4) алкеніл, який заміщений за допомогою $COOH$ або $-CONH_2$ і необов'язково додатково містить 1 або 2 замісники, вибраних із групи, яка включає (C_1-C_3) алкіл і галоген; і

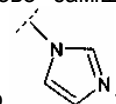
б) феніл або Het, кожний з яких необов'язково додатково містить 1 або 2 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає:

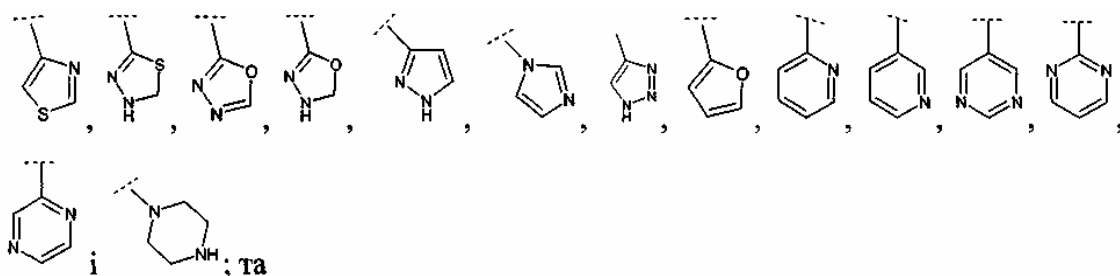
i. $-OH$, оксогрупу, $COOH$;

ii. (C_1-C_3) алкіл, необов'язково заміщений за

допомогою фенілу, $-N(CH_3)_2$ або

iii. $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$ та $-NHCOCH_3$; де Het вибраний з формул:





с) COOH ;
та інший з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає H , метил, метоксигрупу, етоксигрупу, $-\text{NH}_2$ та $-\text{NHCO}-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$.

Ще більш краще, якщо один з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає:

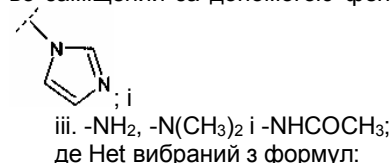
а) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ або $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}_2$, кожний з яких необов'язково містить 1 або 2 замісники, вибраних із групи, яка включає метил, етил і фтор; та

б) феніл, що необов'язково заміщений за допомогою NH_2 , або Het , що необов'язково містить 1

або 2 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає:

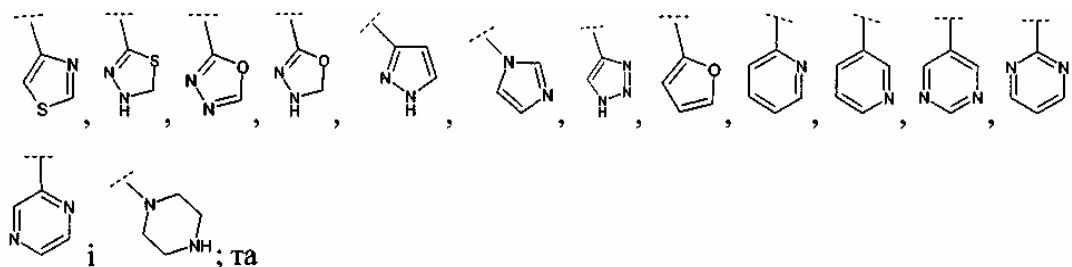
i. $-\text{OH}$, оксигрупу, COOH ;

ii. метил або етил, кожний з яких необов'язково заміщений за допомогою фенілу, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ або



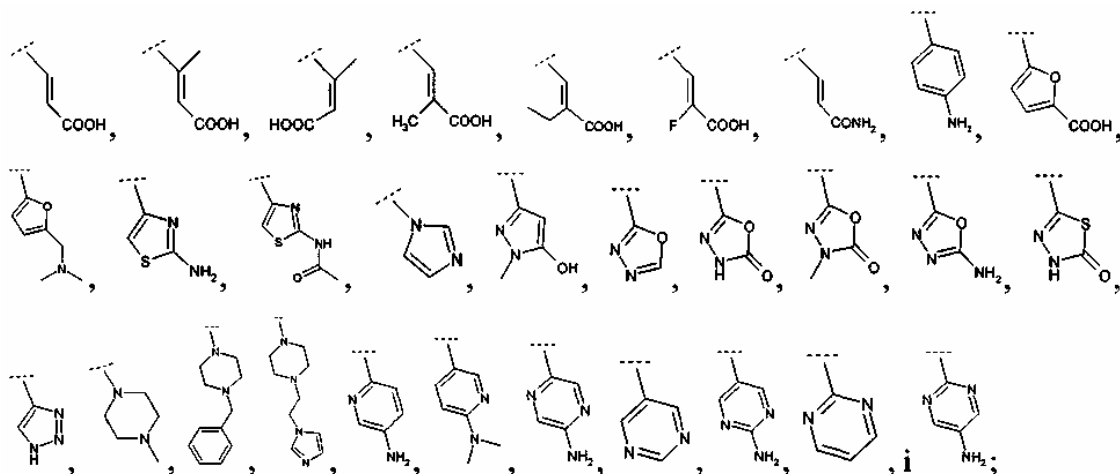
iii. $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ і $-\text{NHCOCH}_3$;

де Het вибраний з формул:



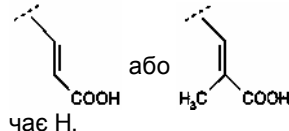
с) COOH ;
та інший з R^5 та R^6 вибраний із групи, яка включає H , метил, метоксигрупу, етоксигрупу, $-\text{NH}_2$ та $-\text{NHCO}-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$.

Ще більш краще, якщо один з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає $-\text{COOH}$,



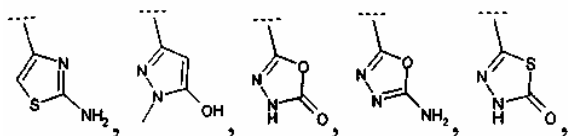
та інший з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає H , метил, метоксигрупу, етоксигрупу, $-\text{NH}_2$ та $-\text{NHCO}-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$.

Найбільш краще, якщо один з R^5 і R^6 означає



або та інший з R^5 та R^6 означає H .

Альтернативно, найбільш краще, якщо один з



та інший з R^5 та R^6 означає Н.

R^8 :


Краще, якщо R^8 вибраний із групи, яка включає (C_1-C_5) алкіл, (C_4-C_6) циклоалкіл і (C_3-C_4) циклоалкіл- (C_1-C_3) алкіл, де (C_1-C_5) алкіл необов'язково заміщений (C_1-C_3) алкоксигрупою або 1-3 атомами фтору.

Більш краще, якщо R^8 вибраний із групи, яка включає метил, етил, пропіл, 1-метилетил, 2-метилпропіл, 3-метилбутил, циклобутил, циклопропілметил, 2-фторетил, 2,2,2-трифторетил і 2-метоксietил.

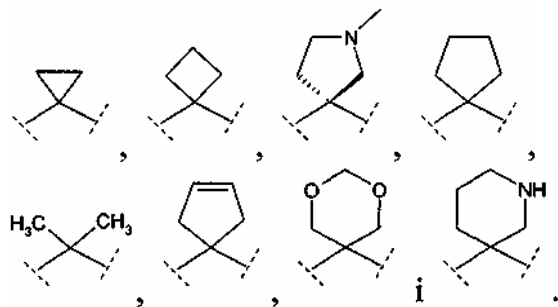
Найбільш краще, якщо R^8 означає метил.

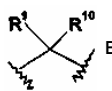
R^9 і R^{10} :

Краще, якщо R^9 і R^{10} всі незалежно вибрані із групи, яка включає (C_1-C_3) алкіл, або R^9 і R^{10} разом з атомом С, до якого вони приєднані, зв'язані так, що утворюють (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_5-C_6) циклоалкеніл або 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який містить від 1 до 2 гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає О і N; де зазначені циклоалкіл, циклоалкеніл або гетероцикл кожний необов'язково заміщений (C_1-C_4) алкілом.

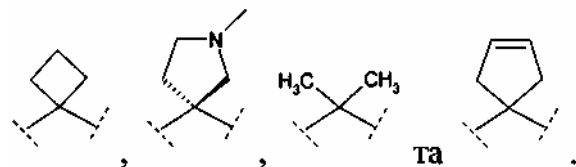
Більш краще, якщо група  вибрана із

групи, яка включає:

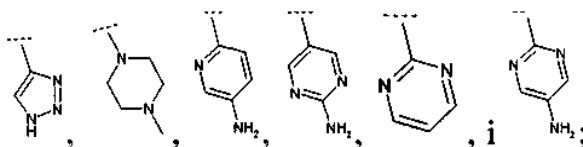


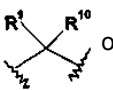
Ще більш краще, якщо група  вибрана

із групи, яка включає:



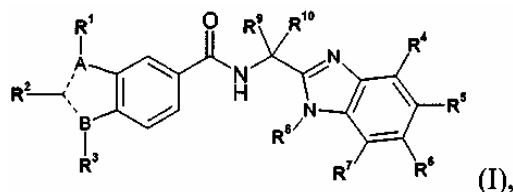
R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає:



Найбільш краще, якщо група  означає



В обсяг даного винаходу входять сполуки формули I:



у якій:

один з А або В означає N, а інший В або А означає С, де ---- між двома атомами С означає подвійний зв'язок і - - - між атомом С і атомом N означає одинарний зв'язок і;

R^1 означає Н або (C_1-C_6) алкіл;

R^2 означає галоген, арил або Het; зазначені арил і Het необов'язково заміщені за допомогою R^{21} ;

де R^{21} означає 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає -OH, -CN, $-N(R^{N2})R^{N1}$, галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкоксигрупу, (C_1-C_6) алкілтіогрупу, Het та $-CO-N(R^{N2})R^{N1}$;

де зазначені алкіл, алкоксигрупа та алкілтіогрупа всі необов'язково заміщені 1, 2 або 3 атомами галогенів;

R^3 означає (C_5-C_6) циклоалкіл, необов'язково заміщений 1-4 атомами галогенів;

R^4 і R^7 всі незалежно вибрані із групи, яка включає Н, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкоксигрупу, (C_1-C_6) алкілтіогрупу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкіл, $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$ і галоген;

один з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає $COOH$, $-CO-N(R^{N2})R^{N1}$, Het і (C_2-C_6) алкеніл, де Het, (C_2-C_6) алкеніл і R^{N1} або будь-який гетероцикл, утворений між R^{N2} та R^{N1} , всі необов'язково заміщені за допомогою R^{50} ;

де R^{50} означає 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає (C_1-C_6) алкіл, $-COOH$, $-N(R^{N2})R^{N1}$, $-CO-N(R^{N2})R^{N1}$, і галоген;

та інший з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає Н, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкоксигрупу, (C_1-C_6) алкілтіогрупу та $N(R^{N2})R^{N1}$;

R^8 означає (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_7) циклоалкіл або (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкіл;

де зазначені алкіл, циклоалкіл і циклоалкілалкіл всі необов'язково заміщені за допомогою 1, 2 або 3 замісників, кожний з яких незалежно вибрано

ний із групи, яка включає галоген, (C₁-C₆)алкоксигрупу та (C₁-C₆)алкілтіогрупу;

R⁹ і R¹⁰ всі незалежно вибрані із групи, яка включає (C₁-C₆)алкіл; або R⁹ і R¹⁰ разом з атомом C, до якого вони приєднані, зв'язані так, що утворюють (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₅-C₇)циклоалкеніл або 4-, 5- або 6-членний гетероцикл, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S;

де зазначені циклоалкіл, циклоалкеніл або гетероцикл всі необов'язково заміщені (C₁-C₄)алкілом;

R^{N1} вибраний із групи, яка включає H, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкіл-, -CO-(C₁-C₆)алкіл, -CO-O-(C₁-C₆)алкіл і Het;

де всі із зазначених алкілів і циклоалкілів необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, (C₁-C₆)алкоксигрупу та (C₁-C₆)алкілтіогрупу; і

R^{N2} означає H або (C₁-C₆)алкіл, або

R^{N2} і R^{N1} разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть бути зв'язані так, що утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членний насичений або ненасичений N-вмісний гетероцикл або 8-, 9-, 10- або 11-членний N-вмісний гетероцикл, кожний з яких до-

датково містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S;

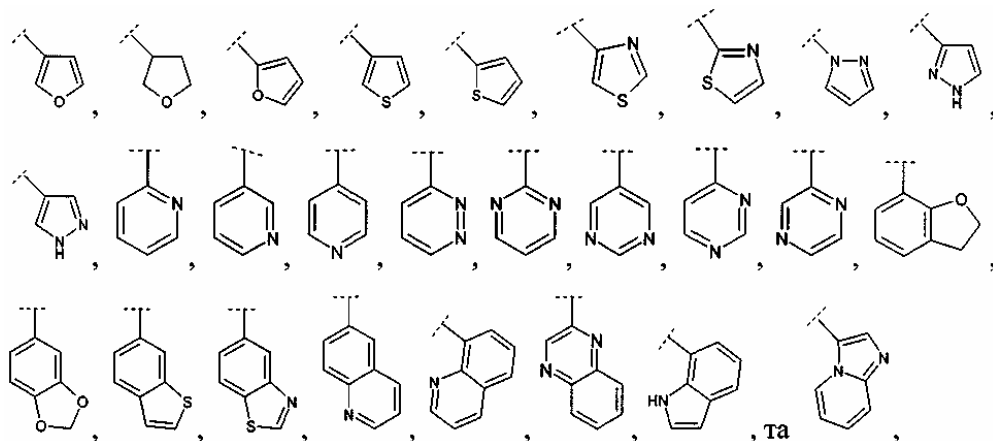
де гетероцикл або бігетероцикл, який утворюють R^{N2} і R^{N1}, необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупу та (C₁-C₆)алкілтіогрупу;

де Het визначається, як 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, який містить від 1 до 4 гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S, що може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним, або 8-, 9-, 10- або 11-членний бігетероцикл, який містить від 1 до 5 гетероатомів, якщо це можливо, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S, що може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним; або їх сіль.

В обсяг даного винаходу також входять сполуки формули I, переважно -формули Ia або Ib, у якій:

R¹ вибраний із групи, яка включає H, метил і етил;

R² вибраний із групи, яка включає галоген, ціаногрупу, (C₁-C₄)алкіл, (C₂-C₄)алкеніл, (C₂-C₄)алкініл, (C₃-C₆)циклоалкіл, феніл, і Het вибраний із групи формул:



де зазначені феніл і Het є незаміщеними або заміщені за допомогою R²¹, де R²¹ означає 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає:

- 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає галоген; і

- 1 або 2 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає:

a) гідроксигрупу, (C₁-C₄)алкіл або (C₁-C₄)алкоксигрупу; де зазначені алкіл і алкоксигрупа всі необов'язково заміщені 1, 2 або 3 атомами галогенів;

b) -NR^{N2}R^{N1}, де

R^{N1} вибраний із групи, яка включає H, (C₁-C₃)алкіл, -CO-(C₁-C₃)алкіл, -CO-O-(C₁-C₃)алкіл і Het;

де алкільні фрагменти кожного із зазначених (C₁-C₃)алкілу, -CO-(C₁-C₃)алкілу та -CO-O-(C₁-C₃)алкілу необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, вибраних із групи, яка включає галоген та (C₁-C₆)алкоксигрупу; і де зазначений Het означає 5-

або 6-членний моноциклічний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, який містить 1 або 2 гетероатоми, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає N, O та S; і

R^{N2} означає H або (C₁-C₃)алкіл;

c) -CONR^{N2}R^{N1}, де R^{N2} і R^{N1} всі незалежно вибрані із групи, яка включає H та (C₁-C₃)алкіл; і

d) Het, де зазначений Het означає 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який містить 1, 2 або 3 гетероатоми, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає N, O та S;

R³ означає циклопентил або циклогексил, кожний з яких незалежно заміщений 1-4 атомами фтору;

R⁴ означає H або галоген і R⁷ означає H;

один з R⁵ і R⁶ вибраний із групи, яка включає:

a) (C₂-C₄)алкеніл, заміщений за допомогою COOH або CONHR^{N1}, де R^{N1} вибраний із групи, яка включає H і (C₁-C₃)алкіл, зазначений алкеніл необов'язково додатково містить 1 або 2 замісники,

кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає (C₁-C₃)алкіл і галоген;

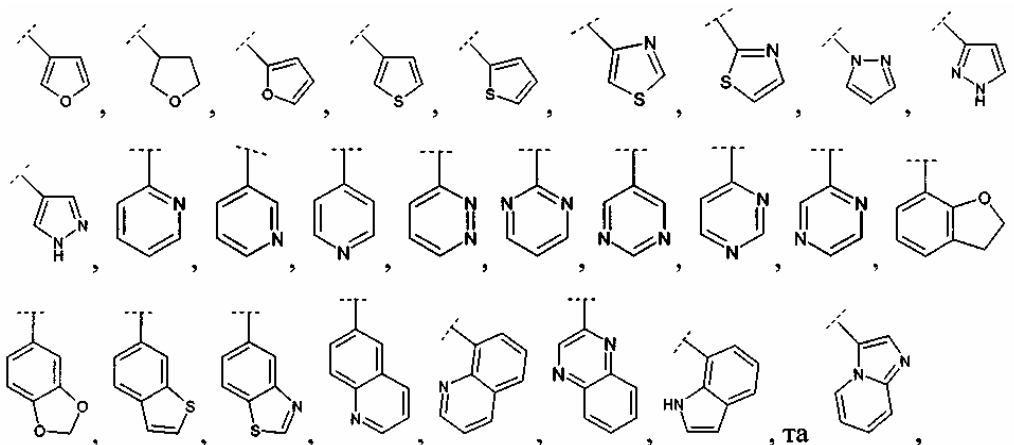
б) феніл або Het, кожний з яких необов'язково додатково містить 1 або 2 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає:

i. -OH, оксогрупу, COOH;

ii. (C₁-C₃)алкіл, необов'язково заміщений за допомогою фенілу або -N(R^{N2})R^{N1}, де R^{N1} і R^{N2} всі незалежно вибрані із групи, яка включає H і (C₁-C₃)алкіл або R^{N1} і R^{N2} разом з атомом N, до якого вони приєднані, зв'язані так, що утворюють 5- або 6-членний моноциклічний, насичений, ненасичений або ароматичний N-вмісний гетероцикл, що необов'язково додатково містить 1 або 2 гетероатоми, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S; і

iii. -N(R^{N2})R^{N1}, де R^{N1} вибраний із групи, яка включає H, (C₁-C₃)алкіл і -CO(C₁-C₃)алкіл, і R^{N2} означає H або (C₁-C₃)алкіл;

де Het означає 5- або 6-членний моноциклічний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S; і



де зазначені феніл і Het є незаміщеними або заміщени за допомогою R²¹, де R²¹ означає 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає:

- 1-2 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає фтор; хлор та бром; і

- 1-2 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає:

а) гідроксигрупу, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, метокси-, етокси-, пропокси- та 1-метилетоксигрупу; де зазначені метил, етил, пропіл, 1-метилетил, метокси-, етокси-, пропокси- та 1-метилетоксигрупа всі необов'язково заміщені 1, 2 або 3 атомами галогенів;

б) -N(CH₃)₂ або -NHR^{N1}, де

R^{N1} вибраний із групи, яка включає H, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, -CO-CH₃, 2-піридил, 3-піридил і 4-піридил;

де зазначені метил, етил, пропіл і 1-метилетил всі необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає галоген та (C₁-C₃)алкоксигрупу;

с) -CONH₂; та

с) COOH;

та інший з R⁵ і R⁶ вибраний із групи, яка включає H, NHR^{N1}, (C₁-C₃)алкіл і (C₁-C₃)алкоксигрупу, де R^{N1} вибраний із групи, яка включає H та -CO-O-(C₁-C₆)алкіл;

R⁸ вибраний із групи, яка включає (C₁-C₅)алкіл, (C⁴-C₆)циклоалкіл, і (C₃-C₄)циклоалкіл-(C₁-C₃)алкіл, де (C₁-C₅)алкіл необов'язково заміщений (C₁-C₃)алкоксигрупою або 1-3 атомами фтору; і

R⁹ і R¹⁰ всі незалежно вибрані із групи, яка включає (C₁-C₃)алкіл, або R⁹ і R¹⁰ разом з атомом C, до якого вони приєднані, зв'язані так, що утворюють (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₅-C₆)циклоалкеніл або 5- або 6-членний гетероцикл, який містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних із групи, яка включає O і N; де зазначені циклоалкіл, циклоалкеніл або гетероцикл необов'язково заміщені (C₁-C₄)алкілом.

Більш краще, якщо R¹ вибраний із групи, яка включає H, метил і етил;

R² вибраний із групи, яка включає Br, Cl, ціаногрупу, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, етеніл, 1-метилетеніл, етиніл, циклопропіл, феніл, і Het вибраний із групи формул:

d) 3-піридил, 4-піридил, 5-піримідиніл, 2-фурил, 1-піроліл і 1-морфолінову групу;

R³ означає циклопентил або циклогексил, кожний з яких незалежно заміщений одним або двома атомами фтору;

R⁴ означає H або галоген і R⁷ означає H;

один з R⁵ і R⁶ вибраний із групи, яка включає:

а) (C₂-C₄)алкеніл, який заміщений за допомогою COOH або -CONH₂ і необов'язково додатково містить 1 або 2 замісники, вибраних із групи, яка включає (C₁-C₃)алкіл і галоген; і

б) феніл або Het, кожний з яких необов'язково додатково містить 1 або 2 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає:

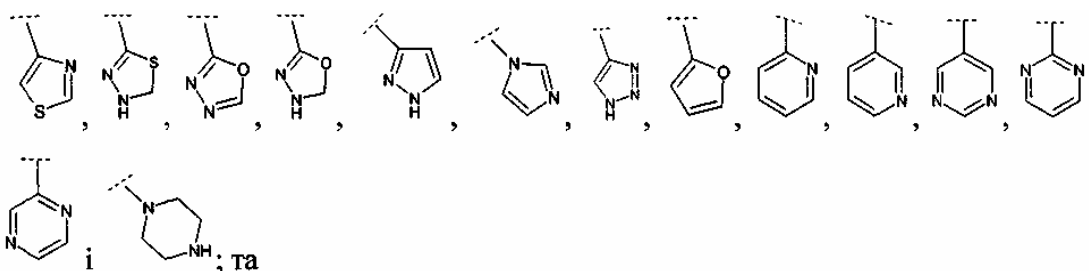
i. -OH, оксогрупу, COOH;

ii. (C₁-C₃)алкіл, необов'язково заміщений за

допомогою фенілу, -N(CH₃)₂ або та

iii. -NH₂, -N(CH₃)₂ та -NHCOCH₃;


де Het вибраний з формул:

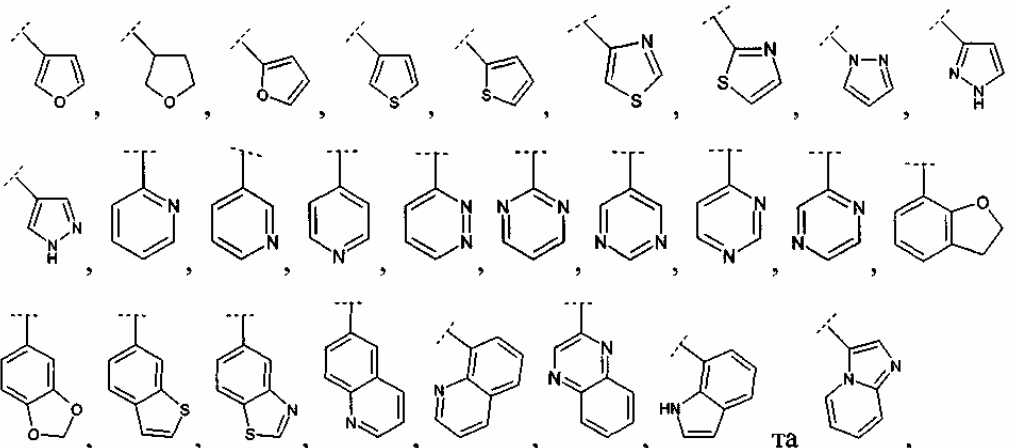
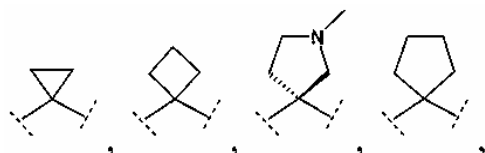


с) COOH ;

та інший з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає H , метил, метоксигрупу, етоксигрупу, $-\text{NH}_2$ та $-\text{NHCO}-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$;

R^8 вибраний із групи, яка включає метил, етил, пропіл, 1-метилетил, 2-метилпропіл, 3-метилбутил, циклобутил, циклопропілметил, 2-фторетил, 2,2,2-трифторетил і 2-метоксіетил; і

група  вибрана із групи, яка включає:



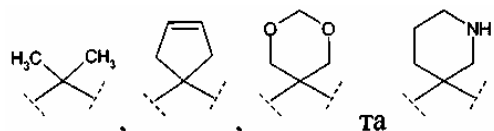
де зазначені феніл і Het є незаміщеними або заміщені за допомогою R^{21} , де R^{21} означає 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає:

- 1-2 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає фтор; хлор та бром; і
- 1-2 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає:

а) гідроксигрупу, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, метокси-, етокси-, пропокси- та 1-метилетоксигрупу; де зазначені метил, етил, пропіл, 1-метилетил, метокси-, етокси-, пропокси- та 1-метилетоксигрупа всі необов'язково заміщені 1, 2 або 3 атомами галогенів;

б) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ або $-\text{NHR}^{N1}$, у якому

R^{N1} вибраний із групи, яка включає H , метил, етил, пропіл, 1-метилетил, $-\text{CO}-\text{CH}_3$, 2-піридил, 3-піридил і 4-піридил;



Ще більш краще, якщо

R^1 вибраний із групи, яка включає H , метил і етил;

R^2 вибраний із групи, яка включає Br , Cl , ціаногрупу, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, етеніл, 1-метилетеніл, етиніл, циклопропіл, феніл, і Het вибраний із групи формул:

де зазначені метил, етил, пропіл і 1-метилетил всі необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає галоген та (C_1-C_3) алкоксигрупу;

с) $-\text{CONH}_2$; та

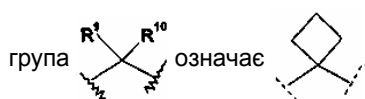
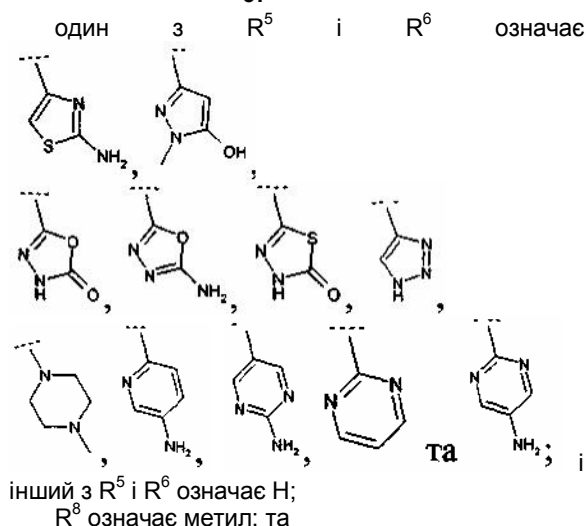
д) 3-піридил, 4-піридил, 5-піримідиніл, 2-фурил, 1-піроліл і 1-морфолінову групу; R^3 означає цикlopентил або циклогексил, кожний з яких незалежно заміщений одним або двома атомами фтору;

R^4 означає H або Cl і R^7 означає H ;

один з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає:

а) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ або $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}_2$, кожний з яких необов'язково містить 1 або 2 замісники, вибраних із групи, яка включає метил, етил і фтор; та

б) феніл необов'язково заміщений за допомогою NH_2 , або



В обсяг даного винаходу входить кожна окрема сполука формули I, наведена в таблицях 1-4.

Активність полімерази

Здатність сполук формули (I) інгібувати синтез РНК-залежними РНК-полімеразами ВГС можна продемонструвати за допомогою аналізу, у якому можна виміряти РНК-залежну РНК-полімеразну активність ВГС. Придатна методика аналізу описана в прикладах.

Специфічність щодо РНК-залежної РНК-полімеразної активності

Щоб продемонструвати, що сполуки, пропонувані в даному винаході, впливають шляхом специфічного інгібування ВГС полімерази, інгібуючу активність сполук можна досліджувати за допомогою аналізу, у якому вимірюється активність РНК-залежної РНК-полімерази, яка не є ВГС полімеразою, або за допомогою аналізу ДНК-залежної РНК-полімерази.

Клітинна активність реплікації ВГС РНК

Здатність сполук, пропонувані у даному винаході, інгібувати реплікацію ВГС РНК у клітинах можна продемонструвати за допомогою дослідження інгібуючої активності шляхом клітинного аналізу реплікації ВГС РНК. Придатна методика аналізу описана в прикладах.

Якщо сполука формули (I) або одна з її терапевтично прийнятних солей застосовується як противірусний засіб, її можна вводити перорально, місцево або системно ссавцям, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, людей, велику рогату худобу, свиней, собак, кішок, кроликів і мишей, у розріджувачі, який містить один або більшу кількість фармацевтично прийнятних носіїв, відносний вміст яких визначається розчинністю та хімічною природою сполуки, вибраним шляхом введення та стандартною біологічною практикою.

Для перорального введення сполуку або її терапевтично прийнятну сіль можна приготувати у вигляді разових дозувальних форм, таких як капсули або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь задану кількість активного інгредієнта, що ста-

новить від приблизно 1 до приблизно 500мг, у фармацевтично прийнятному носії.

Для місцевого застосування сполуку можна приготувати у фармацевтично прийнятних носіях при вмісті активного інгредієнта, що дорівнює від приблизно 0,1 до приблизно 5%, краще - від приблизно 0,5 до приблизно 5%. Такі композиції можуть являти собою розчин, крем або лосьон.

При системному введенні сполуку формули (I) можна вводити шляхом внутрішньовенної, підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції в композиціях з фармацевтично прийнятними розріджувачами або носіями. Для введення шляхом ін'єкції краще використовувати сполуки в розчині в стерильному водному розріджувачі, що також може містити інші розчинені речовини, такі як буфери або консерванти, а також достатні кількості фармацевтично прийнятних солей або глюкози, щоб зробити розчин ізотонічним.

Придатні розріджувачі та носії, які можна використати в зазначені вище композиціях, описані у фармацевтичній літературі, наприклад, у [публікаціях "Remington's The Science and Practice of Pharmacy", 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995, та "Pharmaceutical Dosage Forms And Drugs Delivery Systems", 6th ed., H.C. Ansel et al., Eds., Williams i Wilkins, Baltimore, Maryland, 1995].

Дозування сполуки буде змінюватися залежно від форми введення та конкретного вибраного активного засобу. Крім того, воно буде змінюватися залежно від конкретного суб'єкта, що піддається лікуванню. Звичайне лікування починають із використанням невеликих доз, які збільшують до того, поки не буде досягнутий оптимальний для даних обставин ефект. Звичайно сполуку формули I краще за все призначати в концентраціях, які звичайно приводять до ефективного противірусного впливу без прояву яких-небудь шкідливих впливів і несприятливих побічних ефектів.

При пероральному введенні сполуку або її терапевтично прийнятну сіль можна вводити в діапазоні від приблизно 0,01 до приблизно 200мг/(кг маси тіла) на день, а кращий діапазон становить від приблизно 0,05 до приблизно 100мг/кг.

При системному введенні сполуку формули (I) можна вводити в дозі, що становить від приблизно 0,01мг до приблизно 100мг/(кг маси тіла) на день, хоча будуть відбуватися зазначені вище зміни. Для досягнення ефективних результатів краще за все використовувати дозування в діапазоні від приблизно 0,05мг до приблизно 50мг/(кг маси тіла) на день.

Якщо композиції, пропонувані в даному винаході, включають комбінацію сполуки формули I і одного або більшої кількості додаткових профілактичних або терапевтичних засобів, то сполука та додатковий засіб повинні міститися в дозах приблизно від 10 до 100%, а більш краще - приблизно від 10 до 80% у перерахунку на дозу, що вводиться у режимі монотерапії.

Якщо ці сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі приготовлені разом з фармацевтично прийнятним носієм, то одержану композицію можна вводити in vivo ссавцям, таким як людина, для інгібування ВГС полімерази або лікування або по-

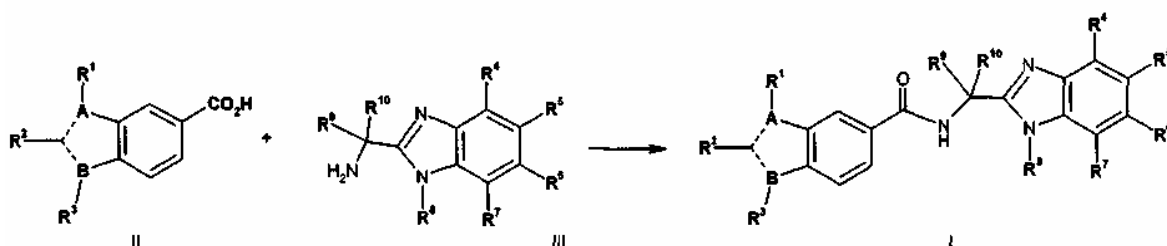
передження інфекції вірусом ВГС. Таке лікування також можна здійснювати шляхом застосування сполук, пропонувані у даному винаході, у комбінації із засобами, які включають, але не обмежуються тільки ними: імуномодуючі засоби, включаючи, але не обмежуючись тільки ними α -, β -, γ -, τ - та ω -інтерферони та їх пегільовані форми; інші противірусні засоби, такі як рибавірин, амантадин; інші інгібітори ВГС NS5B полімерази; інгібітори інших мішеней циклу перетворення ВГС, які включають, але не обмежуються тільки ними, засоби, які інгібують мішень, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, ВГС геліказу, ВГС NS2/3 протеази, ВГС NS3 протеази та ВГС AACP і засо-

би, які здійснюють перешкоджаючий вплив на функції інших вірусних мішеней, включаючи, але не обмежуючись тільки ними білок NS5A; або їх комбінації. Додаткові засоби можна комбінувати зі сполуками, пропонувані в даному винаході, з одержанням одиничної дозувальної форми. Альтернативно, ці додаткові засоби можна вводити ссавцю окремо як частину багатокомпонентної дозувальної форми.

Методологія та синтез

Синтез сполук, пропонувані у даному винаході, краще проводити за описаною загальною методикою, що представлена нижче на схемі 1.

Схема 1

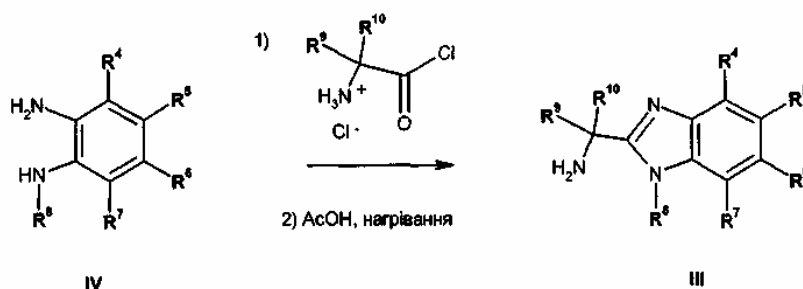


Сполуки формули I, у якій R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 та R^{10} є такими, як визначено вище в даному винаході, краще одержувати за реакцією сполучення карбонових кислот загальної формули II з амінами загальної формули III, як це показано на представлений вище схемі 1, з використанням реагентів, які активують карбоксил, що добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки. Такі реагенти включають, але не обмежуються тільки ними, ТУТБ, ТУГА, БОФ, BrOP, ЕДАК, ДЦК, ізобутилхлорформіат і т.п. Альтернативно, карбонові кислоти загальної формули II можна перетворити у відповідні хлорангідриди кислот за допомогою стандартних реагентів, потім ввести у реакцію сполучення з аминними похідними загальної

формули III. У випадку, якщо R^5 або R^6 містить захищений шляхом утворення складного ефіру фрагмент карбонової кислоти, проводять реакцію омилення (з використанням методик, які добре спеціалістам у даній галузі техніки) і одержують кінцевий продукт - продукт у вигляді вільної карбонової кислоти.

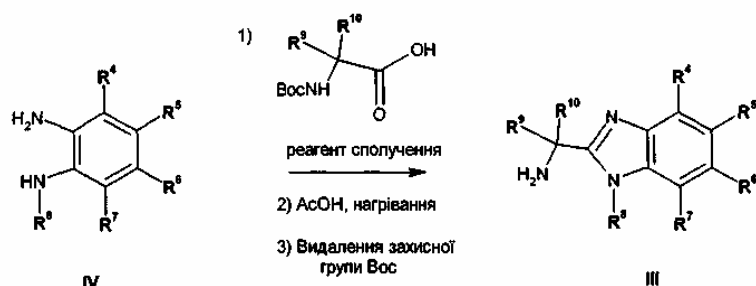
Проміжні карбонові кислоти формули II можна одержати відповідно до методик, що описані в [WO 03/010141], або відповідно до методик, що описані у наведених нижче прикладах. Амінні проміжні продукти формули III можна одержати відповідно до описаних загальних методик, що представлені нижче на схемах 2 і 3.

Схема 2



Амінні проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, можна одержати з відповідних діамінних попередників загальної формули IV за реакцією сполучення з придатними α, α -дизаміщеними гідрохлоридами хлорангідридів амінокислот. Одержання придатних α, α -дизаміщених гідрохлоридів хлорангідридів амінокислот з відповідних α, α -дизаміщених амінокис-

лот можна виконати так, як це описано в [WO 03/007945 або WO 03/010141], або за методикою, або її модифікацією, що описана в [публікації E. S. Uffelman et al. (Org. Lett. 1999, 1, 1157)]. Амідний проміжний продукт, який утворився за реакцією сполучення, потім циклізують шляхом нагрівання з оцтовою кислотою та одержують амінні проміжні продукти загальної формули III.

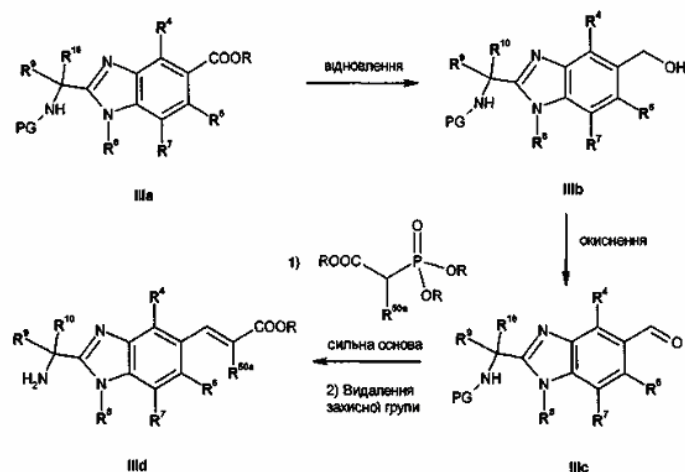


Альтернативно, аминні проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, можна одержати з відповідних діамінних попередників загальної формули IV за реакцією сполучення з придатними α, α -дизаміщеними амінокислотами, які містять захисну групу Boc, як це представлено на схемі 3, з використанням реагентів реакції сполучення, які добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки, таких як TUTB, TUGA, BOF, BrOP, EDAK, ДЦК, ізобутилхлорформіат і т.п. Придатні α, α -дизаміщені амінокислоти, що містять захисну групу Boc, можна одержати з вільних α, α -дизаміщених амінокислот відповідно до стандартних методик, які добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки, таких як реакція з Boc_2O (дитрет-бутилкарбонат) у присутності третинного аміну, такого як триетиламін і т.п. Амідний проміжний продукт, який утворився за реакцією сполучення, потім циклізують шляхом нагрівання з оцтовою кислотою. Видалення групи Boc з одержанням амінного проміжного продукту загальної формули III, представленого на схемі 1, проводять із використанням стандартних реагентів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки. Такі реагенти включають, але не обмежуються тільки ними, трифтороцтову кислоту, розчин HCl у діоксані і т.п.

Одержання діамінових попередників загальної формули IV, що представлені вище на схемах 2 та 3, краще проводити відповідно до методик, які описані у прикладах, включаючи будь-які модифікації цих методик і/або проведення додаткових стадій синтезу, добре відомих спеціалісту в даній галузі техніки.

Аминні проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, де один з R^5 і R^6 означає $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$, де R^{50a} вибраний із групи, яка включає H, (C_1-C_6) алкіл та галоген, і де R означає, наприклад, метил або етил, можна одержати з відповідних амінових проміжних продуктів загальної формули III, або їх відповідним чином захищених похідних, де один з R^5 і R^6 означає $-\text{COOR}$, де R означає, наприклад, метил або етил, відповідно до методик, що представлені нижче на схемі 4. Хоча схема 4 описує одержання конкретних амінових проміжних продуктів загальної формули III, у якій R^5 означає $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$, спеціаліст у даній галузі техніки повинен розуміти, що, якщо R^6 означає $-\text{COOR}$, то представлені методики або їх модифікації приводять до продукту, у якому R^6 означає $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$. Крім того, спеціаліст у даній галузі техніки повинен розуміти, що методики, представлені на схемі 4, або їх модифікації також можна використовувати для перетворення діамінового попередника загальної формули IV, представленого вище на схемах 2 і 3, або його відповідним чином захищеної похідної, або придатного проміжного продукту при його одержанні, у якому один з R^5 і R^6 означає $-\text{COOR}$, у діаміновий попередник загальної формули IV, або його відповідним чином захищену похідну, або придатний проміжний продукт при його одержанні, у якому один з R^5 і R^6 означає $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$, де R^{50a} і R є такими, як визначено вище в даному винаході.

Схема 4



Відповідним чином амінний проміжний продукт загальної формули IIIa, представлений вище на схемі 4, можна перетворити в проміжний спирт загальної формули IIIb шляхом обробки придатним відновлювальним реагентом, таким як ДІ-БАЛ-Г і т.п. Придатні захисні групи (ЗГ) включають, але не обмежуються тільки ними, карбаматні захисні групи, такі як Вос (трет-бутоксикарбоніл) і т.п. Одержання захищених аміних проміжних продуктів загальної формули IIIa з аміних проміжних продуктів загальної формули III, представлених вище на схемі 1, можна виконати за допомогою стандартних методик, добре відомих спеціалісту в даній галузі техніки.

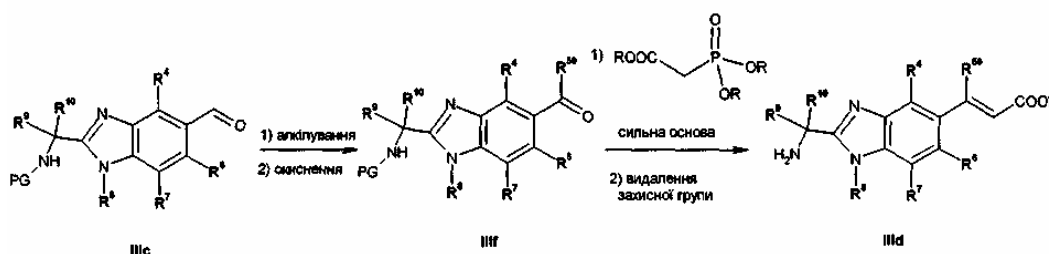
Проміжний спирт IIIb можна перетворити в альдегідний проміжний продукт IIIc з використанням стандартних окисних реагентів, добре відомих спеціалістам у даній галузі техніки, таких як 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он (також відомий, як перйодинан Десса-Мартіна) і т.п.

Альдегідний проміжний продукт IIIc можна перетворити в амінний проміжний продукт загальної формули IIId відповідно до стандартної методики Хорнера-Еммонса або відповідно до аналогічних методик, таких як методика Віттига, і т.п., які добре відомі спеціалісту у даній галузі техніки, з наступним видаленням ЗГ відповідно до відомих стандартних методик. У випадку, коли ЗГ являє собою групу Вос, такі методики включають, але не обмежуються тільки ними, обробку

кислотою, такою як трифтороцтова кислота, розчин HCl у діоксані і т.п.

Амінні проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, де один з R^5 і R^6 означає $-C(R^{50})=CH-COOR$, де R^{50} означає (C_1-C_6) алкіл і де R означає, наприклад, метил або етил, можна одержати із проміжного продукту IIIc, представленого вище на схемі 4, відповідно до методик, які представлені нижче на схемі 5. Хоча схема 5 описує одержання конкретних аміних проміжних продуктів загальної формули III, у якій R^5 означає $-C(R^{50})=CH-COOR$, спеціаліст у даній галузі техніки повинен розуміти, що, якщо R^6 означає $-CHO$, представлені методики або їх модифікації приводять до продукту, у якому R^6 означає $-C(R^{50})=CH-COOR$. Крім того, спеціаліст у даній галузі техніки повинен розуміти, що методики, представлені на схемі 5, або їх модифікації також можна використати для перетворення діамінового попередника загальної формули IV, представленого вище на схемах 2 і 3, або його відповідним чином захищеної похідної, або придатного проміжного продукту при його одержанні, у якому один з R^5 і R^6 означає $-CHO$, у діаміновий попередник загальної формули IV, або його відповідним чином захищеної похідної, або придатний проміжний продукт при його одержанні, у якому один з R^5 і R^6 означає $-C(R^{50})=CH-COOR$, де R^{50} і R є такими, як визначено вище в даному винаході.

Схема 5



Альдегідний проміжний продукт IIIc (на схемі 4) можна перетворити в кетон загальної формули IIIf шляхом алкілювання придатним нуклеофільним алкілювальним реагентом, добре відомим спеціалістам у даній галузі техніки, таким як алкіллітії і т.п., з наступним окисненням проміжного вторинного спирту в кетон за допомогою окисних реагентів, добре відомих спеціалісту в даній галузі техніки, таких як 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он (також відомий, як перйодинан Десса-Мартіна) і т.п. Потім кетон IIIf можна перетворити в амінний проміжний продукт загальної формули IIId відповідно до стандартної методики Хорнера-Еммонса або аналогічних методик, таких як методика Віттига, і т.п., які добре відомі спеціалісту в даній галузі техніки, з наступним видаленням ЗГ відповідно до відомих стандартних методик. У випадку, коли ЗГ являє собою групу Вос, такі методики включають, але не обмежуються тільки ними, обробку

кислотою, такою як трифтороцтова кислота, розчин HCl у діоксані і т.п.

Альтернативно, амінні проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, де один з R^5 і R^6 означає $-CH=C(R^{50a})-COOR$, де R^{50a} вибраний із групи, яка включає H, (C_1-C_6) алкіл і галоген, і де R означає (C_1-C_6) алкіл, можна одержати з відповідних аміних проміжних продуктів загальної формули III або їх відповідним чином захищених похідних, у яких один з R^5 і R^6 означає X, де X означає групу, що відщеплюється, таку як атом галогену, сульфатний складний ефір і т.п., за типових умов проведення реакції Хека, як представлено на схемі 6 і додатково описано в наведених нижче прикладах. Хоча схема 6 описує одержання конкретних аміних проміжних продуктів загальної формули III, у якій R^5 означає $-CH=C(R^{50a})-COOR$, спеціаліст у даній галузі техніки повинен розуміти, що, якщо R^6 означає X, то представлені методики або їх модифікації приводять до продукту, у якому R^6 означає -

$\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$. Крім того, спеціаліст у даній галузі техніки повинен розуміти, що методики, представлені на схемі 6, або їх модифікації також можна використати для перетворення діамінового попередника загальної формули IV, представленого вище на схемах 2 та 3, або його відповідним чином захищеної похідної, або придатного

Схема 6



Приклади

Даний винахід більш докладно ілюструється наведеними нижче прикладами, що не обмежують обсяг винаходу. Як добре відомо спеціалісту в даній галузі техніки, якщо необхідно захистити компоненти реакції від впливу повітря або вологи, то реакції проводять в атмосфері азоту або аргону. Температури наведені в градусах Цельсія. Флеш-хроматографію проводять на силікагелі. Виражені у відсотках концентрації в розчинах або відношення є об'ємними, якщо не зазначене

проміжного продукту при його одержанні, у якому один з R^5 і R^6 означає X, у діаміновий попередник загальної формули IV, або його відповідним чином захищену похідну, або придатний проміжний продукт при його одержанні, у якому один з R^5 і R^6 означає $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$, де R^{50a} і R є такими, як визначено вище в даному винаході.

інше. Мас-спектроскопічні дослідження проводять за допомогою мас-спектрометрії з іонізацією електророзпиленням. Аналіз за допомогою ВЕРХ проводять за стандартних умов на колонці Combiscreen ODS-AQ C18 з оберненою фазою, YMC, 50x4,6мм внутрішній діаметр, 5мкм, 120Å при 220нМ, при елюванні в лінійному градієнтному режимі так, як це описано в представлений нижче таблиці (розчинник А являє собою 0,1% ТФК в H_2O ; розчинник В являє собою 0,1% ТФК в CH_3CN):

Час (хв)	Швидкість потоку (мл/хв)	Розчинник А (%)	Розчинник В (%)
0	3,0	95	5
0,5	3,0	95	5
6,0	3,0	50	50
10,5	3,5	0	100

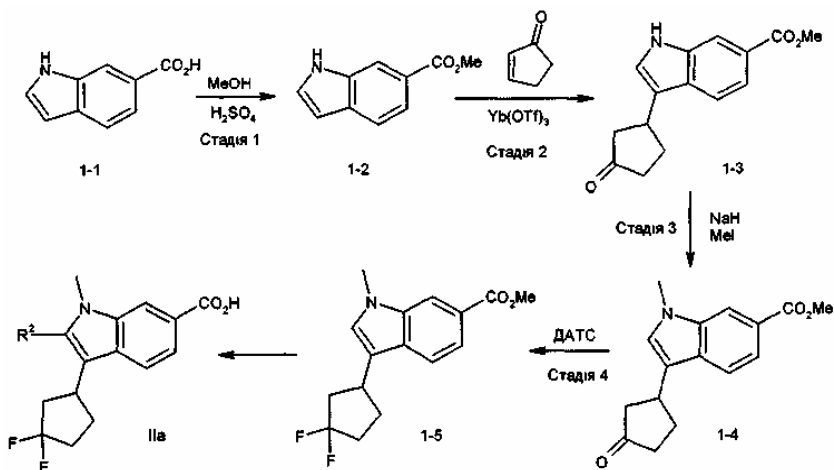
Вище та нижче в даному винаході використується наступні аббревіатури та позначення:

АсОН: оцтова кислота;
Ас₂О: оцтовий ангідрид;
Вос або Вос: трет-бутоксикарбоніл;
БОФ: бензотриазол-1-ілоксит-рис(диметиламіно)фосфонігексафторфосфат;
БроФ: бром-трис(диметиламіно)фосфонігексафторфосфат;
Ву: бутил;
ІМС: імпульсів за секунду;
ДАТС: (діетиламіно)трифторид сірки;
dba: дибензиліденацетон;
ДЦК: 1,3-дициклогексилкарбодіімід;
ДХМ: дихлорметан;
ДЦМА: дициклогексилметиламін;
ДІБАЛ-Г: діізобутилалюмінійгідрид;
МІСД: модифіковане Іглом середовище Дульбекко;
ДМФ: N,N-диметилформамід;
ДМСО: диметилсульфоксид;
ЕС₅₀: 50% ефективна концентрація;
ЕДАК: те ж, що й ЕДК;
ЕДК: 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідгідрохлорид;
ІЕ⁻: електророзпилення (негативна іонізація);
ІЕ⁺: електророзпилення (позитивна іонізація);
Et: етил;
Et₂O: діетиловий ефір;

EtOAc: етилацетат;
EtOH: етанол;
ФБС: фетальна бичача сироватка;
Fmoc: 9-флуоренілметоксикарбоніл;
ТУГА: O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронігексафторфосфат;
ТУГБ: O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуронігексафторфосфат;
ГОАТ: 1-гідрокси-7-азабензотриазол;
ГОБТ: 1-гідроксибензотриазол;
ВЕРХ: високоефективна рідинна хроматографія;
ⁱPr або i-Pr: ізопропіл;
Me: метил;
MeCN: ацетонітрил;
MeOH: метанол;
МС (ІЕ): мас-спектрометрія з електророзпиленням;
ЯМР: спектроскопія ядерного магнітного резонансу;
ЗФФ: забуферений фосфатом фізіологічний розчин;
Ph: фенол;
ЗГ: захисна група;
ПВДФ: полівініліденфторид;
КТ: кімнатна температура (приблизно 25°C);
ТБМЕ: трет-бутилметиловий ефір;
ТУТБ: 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронігексафторборат;
tBu: трет-бутил;

Tf: трифторметилсульфоніл;
TfO: трифторметилсульфонат;
ТФК: трифтороцтова кислота;
ТГФ: тетрагідрофуран;
ТШХ: тонкошарова хроматографія;

ТМС: триметилсиліл;
Тгос: трихлоретоксикарбоніл.
Приклад 1
Метилловий ефір 3-(3,3-дифторциклопентил)-
1-метил-1H-індол-6-карбонової кислоти



Стадія 1:

Індол-6-карбонову кислоту 1-1 (5,0г, 31,0ммоль) розчиняли в MeOH (100мл), додавали каталітичну кількість H₂SO₄ (1,0мл) і реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16год. Невелика кількість твердого K₂CO₃ додавали для нейтралізації надлишку H₂SO₄ і перемішування продовжували при КТ протягом 1год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі для видалення MeOH, розбавляли за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃ (~50мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (~200мл). Органічний шар промивали розсолем (100мл), сушили над безводним MgSO₄ і концентрували досуха. Одержаний залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці, використовуючи 30% EtOAc у гексані як елюент, і одержували чистий метиловий ефір 1-2 (4,78г, вихід 88%).

Стадія 2:

Метиловий ефір 1-2, одержаний на стадії 1 (3,31г, 18,9ммоль), розчиняли в MeCN (50мл) і додавали каталітичну кількість Yb(OTf)₃ (586мг, 0,95ммоль). Додавали 2-циклопентен-1-он (7,76мл, 94,5ммоль) і реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16год. Розчинник MeCN видаляли у вакуумі, залишок повторно розчиняли в EtOAc (~200мл) і екстрагували насиченим водним розчином NaHCO₃ (~100мл), H₂O (50мл) і розсолем (50мл). Органічний шар сушили над безводним MgSO₄ і концентрували досуха у вакуумі. Після очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії на колонці, використовуючи 40% EtOAc у гексані як розчинник у градієнтному режимі, цільовий циклопентаноновий аддукт 1-3 виділяли у вигляді порошкоподібної речовини бежевого кольору (3,4г, вихід 70%).

Стадія 3:

До розчину проміжного циклопентанонowego аддукту 1-3, одержаного на стадії 2 (3,81г, 14,8ммоль), у безводному ДМФ (150мл) при 0°C

повільно додавали NaH (60% дисперсія в маслі, 770мг, 19,2ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 5хв, потім по краплях додавали MeI (1,2мл, 19,2ммоль) і перемішування продовжували при 0°C протягом 3год. Суміші давали нагрітися до КТ і реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину NH₄Cl (200мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2x500мл) і органічний шар промивали насиченим водним розчином NH₄Cl (2x200мл), H₂O (200мл) і розсолем (200мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним MgSO₄, випарювали досуха і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (використовуючи 30% EtOAc у гексані як елюент) і виділяли N-метиліндолільний проміжний продукт 1-4 у вигляді бежевої твердої речовини (3,1г, вихід 77%).

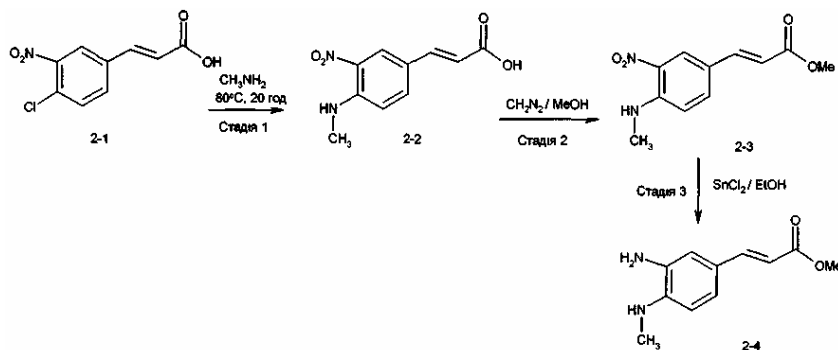
Стадія 4:

У запаяній трубці N-метиліндолільний проміжний продукт 1-4, одержаний на стадії 3 (1,4г, 5,16ммоль), і DATC (2,7мл, 20,6ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (50мл) і перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 днів. Суміш повільно виливали в насичений водний розчин NaHCO₃ (~50мл) і після припинення виділення CO₂ суміш екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ (2x100мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (50мл), сушили над безводним MgSO₄ і концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (з використанням розчинника в градієнтному режимі від 10% до 20% EtOAc у гексані) і виділяли метиловий ефір 3-(3,3-дифторциклопентил)-1-метил-1H-індол-6-карбонової кислоти 1-5 (750мг, вихід 50%).

Метиловий ефір 3-(3,3-дифторциклопентил)-1-метил-1H-індол-6-карбонової кислоти 1-5 перетворювали в проміжні карбонові кислоти формули IIa, у якій R² є таким, як визначено вище в даному винаході, відповідно до методик, що описані в [WO 03/010141]. Ці проміжні продукти можна перетворити в сполуки загальної формули I від-

повідно до методик, які представлені вище на схемі 1 і описані в [WO 03/010141].

Приклад 2



Стадія 1:

Суміш 4-хлор-3-нітрокоричної кислоти 2-1 (500мг, 2,2ммоль) і розчин метиламіну в ТГФ (2М, 8мл, 16ммоль) нагрівали в запайній трубці при 80°C протягом 20год. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували в жовтогогарячу тверду речовину 2-2, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що інші діамінові проміжні продукти загальної формули IV, представлені вище на схемах 2 та 3, де R⁸ не означає метил, можна одержати шляхом заміни метиламіну (CH₃NH₂) на наведеній вище стадії 1 на відповідний R⁸-NH₂.

Стадія 2:

Неочищену проміжну 4-метиламіно-3-нітрокоричну кислоту 2-2, одержану на стадії 1 (488мг, 2,2ммоль), розчиняли в метанолі (20мл) і додавали ефірний розчин діазометану, поки аналіз за допомогою ВЕРХ не вказував на повне перетворення кислоти в метиловий ефір. Розчин концентрували досуха та одержували 540мг ме-

Метиловий ефір (Е)-3-(3-аміно-4-метиламінофеніл)акрилової кислоти

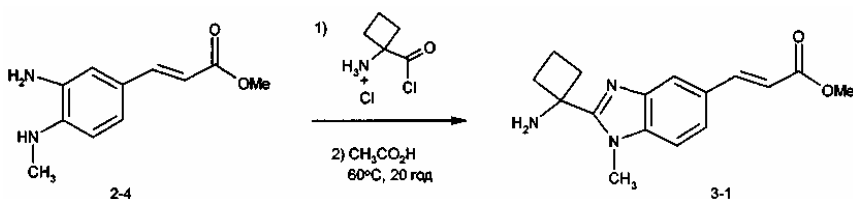
тилового ефіру 2-3 у вигляді жовтогогарячої твердої речовини, яку використовували на стадії 3 без додаткового очищення.

Стадія 3:

Неочищений метиловий ефір 2-3, одержаний на стадії 2 (540мг, ~2,2ммоль) і дигідрат SnCl₂ (2,25г, 10ммоль) розчиняли в етанолі (20мл) і суміш перемішували при 80°C протягом 4год. Після цього періоду суміш охолоджували до кімнатної температури і повільно додавали до насиченого водного розчину NaHCO₃. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом (100мл), органічний шар сушили над безводним MgSO₄ і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці, використовуючи градієнтний режим гексану в етилацетаті (від 50% до 30%) і одержували метиловий ефір (Е)-3-(3-аміно-4-метиламінофеніл)акрилової кислоти 2-4 у вигляді жовтої твердої речовини (245мг).

Приклад 3

Метиловий ефір (Е)-3-[2-(1-аміноциклобутил)-1-метил-1Н-бензімідазол-5-іл]акрилової кислоти



Метиловий ефір (Е)-3-(3-аміно-4-метиламінофеніл)акрилової кислоти 2-4, одержаний у прикладі 2 (40мг, 0,194ммоль), суспендували в CH₂Cl₂ (3мл) і додавали гідрохлорид хлорангідриду 1-аміноциклобутанкарбонової кислоти, одержаної з 1-аміноциклобутанкарбонової кислоти за зміненою методикою, яка описана в [публікації E. S. Uffelman et al. (Org. Lett. 1999, 7, 1157)], (31мг, 0,18ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. і потім концентрували і одержували білу тверду речовину. Потім тверду речовину розчиняли в оцтовій кислоті (5мл) і нагрівали при 60°C протягом 20год. Неочищену реакційну суміш розбав-

ляли насиченим водним розчином NaHCO₃, екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ (2x50мл) і розсол, органічний шар сушили над безводним MgSO₄ і розчинник видаляли при зниженому тиску та одержували метиловий ефір (Е)-3-[2-(1-аміноциклобутил)-1-метил-1Н-бензімідазол-5-іл]акрилової кислоти 3-1 у вигляді світло-коричневої спіненої речовини (53мг).

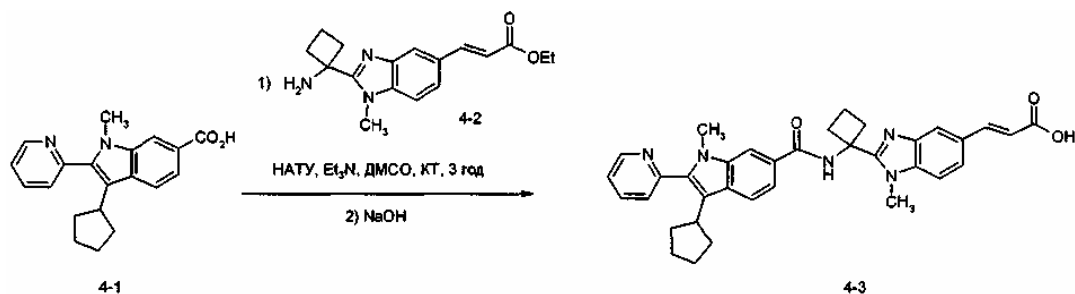
Приклад 4

(Е)-3-(2-{1-[(3-Циклопентил-1-метил-2-піридин-2-іл-1Н-індол-6-карбоніл)аміно]циклобутил}-1-метил-1Н-бензімідазол-5-іл)акрилова кислота

81

86962

82



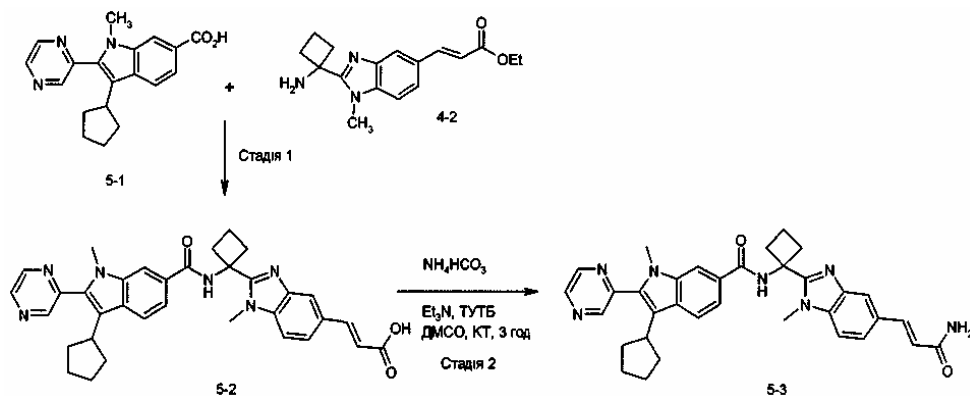
Розчин 3-циклопентан-1-метил-2-піридин-2-іл-1Н-індол-6-карбонової кислоти 4-1, одержаної відповідно до методик, що описані в [WO 03/010141] (31,1мг, 0,97ммоль), метиловий ефір (Е)-3-[2-(1-аміноциклобутил)-1-метил-1Н-бензімідазол-5-іл]акрилової кислоти 4-2, одержаний з етилового ефіру аналога сполуки 2-4 за методикою, яка аналогічна описаній в прикладі 3 (27,7мг, 0,97ммоль), ТУГА (47,9мг, 0,126ммоль) та Et₃N (58мкл, 0,42ммоль) у ДМСО (2мл) перемішували при КТ протягом 3год. Після цього періоду додавали NaOH (280мкл, 2,5н.) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 16год. Реакційну суміш нейтралізували шляхом додавання декількох крапель оцтової кислоти та очищали на напівпрепаративній колонці для ВЕРХ, що містить обернену фазу C₁₈, (з використанням розчинників в градієнтному режимі від 5% до 100% MeCN у H₂O (всі розчинники містили 0,1% трифтороцтової кислоти)) і виділяли кінцевий інгібітор (Е)-3-(2-[1-[(3-циклопентил-1-метил-2-піридин-2-іл-1Н-індол-6-

карбоніл)аміно]циклобутил}-1-метил-1Н-бензімідазол-5-іл)акрилової кислоти 4-3 (сполука 4001, таблиця 4) у вигляді білої аморфної твердої речовини, яка має чистоту >95% (45мг, вихід 78%).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО): δ 1,48-1,58 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 6H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,69-2,76 (m, 2H), 2,98-3,10 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,59 (d, J=16Гц, 1H), 7,42 (dd, J=0,8 та 5,7Гц, 1H), 7,51 (d, J=7,7Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,5Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,5Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,76 (d, J=16Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,92 (ddd, J=1,6 та 7,8Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,73 (d, J=4,1Гц, 1H), 9,45 (s, 1H).

Приклад 5

{1-[5-((Е)-2-Карбамоїлетеніл)-1-метил-1Н-бензімідазол-2-іл]циклобутил]амід 3-циклопентил-1-метил-2-піразин-2-іл-1Н-індол-6-карбонової кислоти



Стадія 1:

3-циклопентил-1-метил-2-піразин-2-іл-1Н-індол-6-карбонову кислоту 5-1 [одержану відповідно до методик, що описані в WO 03/010141] і етиловий ефір (Е)-3-[2-(1-аміноциклобутил)-1-метил-1Н-бензімідазол-5-іл]акрилової кислоти 4-2 вводили в реакцію сполучення з наступним омиленням етилового ефіру відповідно до методик, що аналогічні описаним у прикладі 4, і одержували (Е)-3-(2-[1-[(3-циклопентил-1-метил-2-піразин-2-іл-1Н-індол-6-карбоніл)аміно]циклобутил]-1-метил-1Н-бензімідазол-5-іл)акрилової кислоти 5-2 (сполука 4003, таблиця 4).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 1,50-1,58 (m, 2H), 1,78-1,20 (m, 7H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,97-3,10 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,81 (s,

3H), 6,57 (d, J=16,0Гц, 1H), 7,55 (dd, J=1,0 та 8,4Гц, 1H), 7,68 (2d, J=8,4Гц, 2H), 7,75 (d, J=16,0Гц, 1H), 7,78 (d, J=11,0Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,68 (d, J=2,3Гц, 1H), 8,78 (d, J=1,2Гц, 1H), 8,82 (dd, J=0,8 та 2,2, 1H), 9,44 (brs, 1H).

Стадія 2:

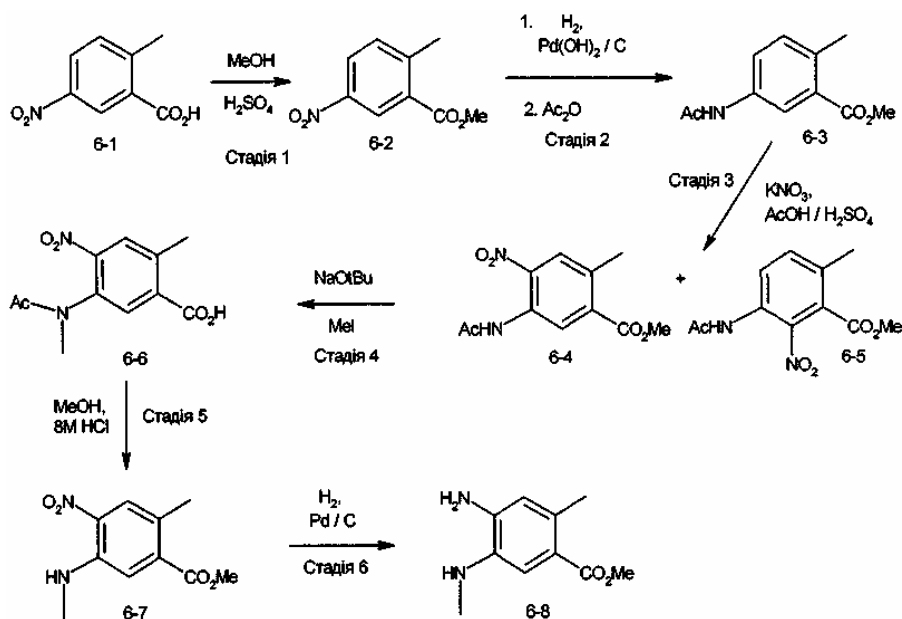
Розчин (Е)-3-(2-[1-[(3-циклопентил-1-метил-2-піразин-2-іл-1Н-індол-6-карбоніл)аміно]циклобутил]-1-метил-1Н-бензімідазол-5-іл)акрилової кислоти 5-2 (сполука 4003, таблиця 4; 60мг, 0,087ммоль), ТУТБ (68мг, 0,18ммоль), гідрокарбонат амонію (20мг, 0,26ммоль) та Et₃N (36мкл, 0,26ммоль) у ДМСО (3мл) перемішували при КТ протягом 3год. Реакційну суміш нейтралізували шляхом додавання декількох крапель оцтової кислоти та очищали на

напівпрепаративній колонці для ВЕРХ, яка містить обернену фазу C₁₈, (з використанням розчинників в градієнтному режимі від 5% до 100% MeCN в H₂O (всі розчинники містили 0,1% трифтороцтової кислоти)) і виділяли інгібітор, {1-[5-((E)-2-карбамоїлетеніл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-іл]циклобутил}амід 3-циклопентил-1-метил-2-піразин-2-іл-1H-індол-6-карбонової кислоти 5-3 (сполука 1005, таблиця 1) у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини, що має чистоту >95% (17мг, 34% вихід).

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 1,65-1,75 (m, 2H), 1,92-2,15 (m, 8H), 2,73-2,82 (m, 2H), 3,04-3,10 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,65 (d, J=15,8Гц, 1H), 7,06 (brs, 1H), 7,53 (brs, 3H), 7,61 (d, J=15,7Гц, 1H), 7,68 (dd, J=1,0 та 8,4Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,80 (d, J=2,5Гц, 1H), 8,91 (d, J=1,2Гц, 1H), 8,95 (dd, J=2,1 та 3,7, 1H), 9,23 (s, 1H).

Приклад 6

Метилловий ефір 4-аміно-2-метил-5-(метиламіно)бензойної кислоти



Стадія 1:

Розчин 2-метил-5-нітробензойної кислоти 6-1 (10,0г, 55,2ммоль) в MeOH (200мл) та H₂SO₄ (1,0мл) перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ~3 днів. Розчинник випарювали у вакуумі і залишок повторно розчиняли в EtOAc (~200мл), промивали холодною H₂O (~50мл), холодним насиченим водним розчином NaHCO₃ (~50мл) і холодним розсолон (~50мл). Органічний шар потім сушили над безводним MgSO₄ і концентрували досуха та одержували метиловий ефір 6-2 у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без очищення на стадії 2.

Стадія 2:

До розчину неочищеного метилового ефіру 6-2, одержаного на стадії 1 (~55,2ммоль), в MeOH (200мл), додавали каталізатор Перлмана (20% гідроксид паладію на вугіллі, 1,0г) і суміш перемішували в атмосфері H₂ протягом 20год. при КТ. Суміш фільтрували через целіт і концентрували досуха. Залишок повторно розчиняли в ТГФ (200мл), додавали Ac₂O (6,2мл, 66ммоль) і розчин перемішували при КТ протягом 3год. Реакційну суміш концентрували досуха у вакуумі й залишок повторно розчиняли в мінімальному об'ємі трет-бутилметилового ефіру (~150мл). Ефірну суспензію перемішували при КТ протягом 1год., а потім додавали гексан (~100мл) і осаджували цільовий ацетильований проміжний продукт у вигляді білої твердої речовини. Тверду речови-

ну промивали гексаном та сушили й одержували ацетильовану сполуку 6-3 високої чистоти (10,1г, вихід 88%).

Стадія 3:

Розчин ацетильованого складного ефіру 6-3, одержаного на стадії 2 (8,42г, 40,6ммоль), і нітрату калію (5,0г, 50ммоль) в AcOH:H₂SO₄ (співвідношення 1:1, 200мл) перемішували при КТ протягом 2год. і при 40°C протягом ще 2год. Неочищену реакційну суміш потім повільно виливали на лід (~1л) і перемішували протягом 20хв. Осад, який утворився, відфільтровували та промивали декілька разів за допомогою H₂O і одержували суміш в основному двох продуктів, цільового 4-нітроізомеру 6-4 і небажаного 6-нітроізомеру 6-5 (співвідношення 1:2), які розділяли після флеш-хроматографії на колонці використовуючи 30% EtOAc у гексані як елюент. Чистий 4-нітроізомер 6-4 виділяли у вигляді жовтої твердої речовини (2,05г, вихід 20%).

Стадія 4:

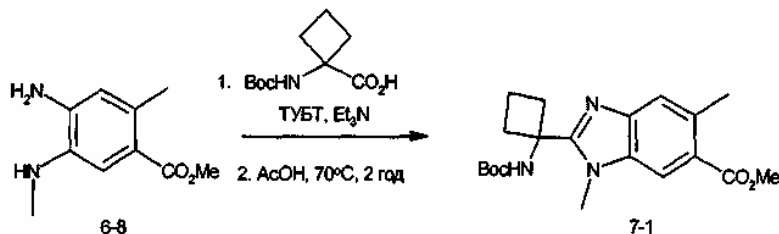
Проміжний 4-нітропродукт 6-4, одержаний на стадії 3 (2,05г, 8,13ммоль), розчиняли в ТГФ (50мл) і розчин охолоджували до 0°C, а потім повільно додавали MeI (2,51мл, 40,6ммоль) і t-BuONa (4,46г, 46,4ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 15год., додавали H₂O (~50мл) і водну суміш промивали трет-бутилметиловим ефіром (~20мл). Водний шар підкисляли до pH 3 за допомогою 1N HCl і потім екстрагували за допомогою EtOAc (~100мл). Ор-

ганічний шар промивали розсолем (~50мл), сушили над безводним MgSO_4 і концентрували досуха та одержували N-метильовану сполуку 6-6 у вигляді смолоподібної спіненої речовини, яку використовували безпосередньо на стадії 5 без очищення.

Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що інші діамінові проміжні продукти загальної формули IV, представлені вище на схемах 2 та 3, у яких R^8 не означає метил, можна одержати шляхом заміни метилйодиду (CH_3I) на наведений вище стадії 4 на відповідний $\text{R}^8\text{-X}$, де X означає групу, яка відщеплюється, таку як Cl, Br, I, метансульфонат (мезилат), п-толуолсульфонат (тозилат), трифторметансульфонат (трифлат) і т.п.

Стадія 5:

Розчин метильованої похідної 6-6, одержаної на стадії 4 (~8ммоль), в MeOH (10мл) та HCl (8н., 15мл) перемішували при 70°C протягом 20год. Розчинник випарювали у вакуумі і залишок піддавали розподілу між насиченим водним розчином NaHCO_3 (20мл) і EtOAc (50мл). Органічний



1-((1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно)циклобутанкарбонової кислоти (1,40г, 6,5ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (45мл) і вводили в реакцію з TUBT у присутності Et_3N протягом періоду часу, що дорівнює 30хв для попередньої активації кислоти. Розчин метилового ефіру 4-аміно-2-метил-5-(метиламіно)бензойної кислоти 6-8, одержаної в прикладі 6 (1,33г, 6,85ммоль), в CH_2Cl_2 (10мл) повільно додавали протягом 30хв та перемішування реакційної суміші продовжували протягом 20год. Реакційну суміш концентрували досуха, і залишок повторно розчиняли в AcOH (10,0мл) і перемішували при 70°C протягом 2год. для забезпечення циклізації бензімідазольного кільця. Реакційну суміш концентрували досуха і залишок розчиняли в EtOAc (~250мл), екстрагували за допомогою насиченого водного розчину NaHCO_3 (2x100мл) і розсолу (100мл). Органічний шар сушили над безводним MgSO_4 і випарювали досуха. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (з використанням розчинників у градієнтному режимі, від 40% до 50% EtOAc у гексані) і одержували чистий метиловий ефір 2-(1-трет-

шар промивали розсолем, сушили над безводним MgSO_4 і концентрували та одержували метиловий ефір 6-7 у вигляді жовтогогарячої твердої речовини (1,54г), яку використовували на стадії 6 без очищення.

Стадія 6:

Розчин неочищеного метилового ефіру 6-7, одержаного на стадії 5 (1,54г, 6,7ммоль), в MeOH (30мл) обробляли за умов каталітичного гідронування з використанням Pd/C (10%, 150мг) в атмосфері H_2 при КТ протягом 2год. Реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували та одержували метиловий ефір 4-аміно-2-метил-5-(метиламіно)бензойної кислоти 6-8 у вигляді пурпурної твердої речовини (1,33г), яка була досить чистою (підтверджено за допомогою ЯМР), щоб її можна було використовувати без додаткового очищення.

Приклад 7

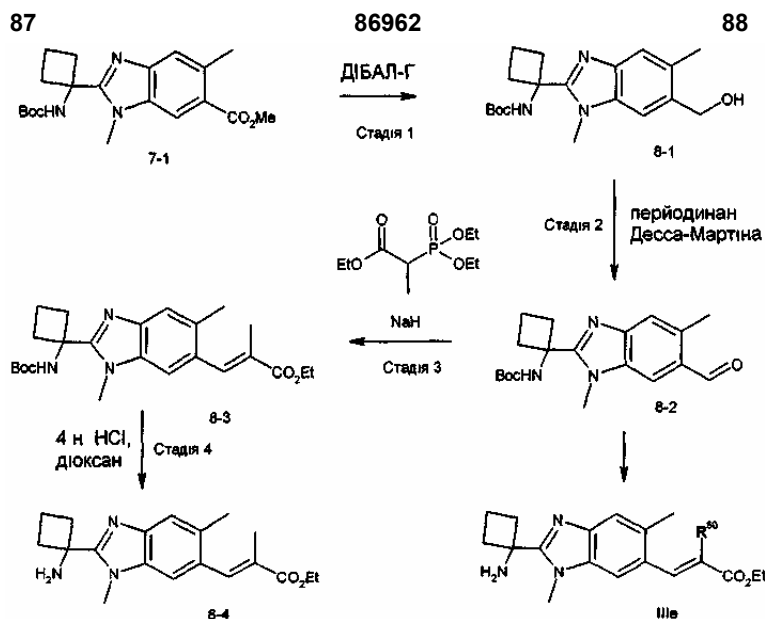
Метиловий ефір 2-(1-трет-бутоксикарбоніламіноциклобутил)-3,6-диметил-3Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти

бутоксикарбоніламіноциклобутил)-3,6-диметил-3Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти 7-1 у вигляді бежевої твердої речовини (1,41г, вихід 55%) і вилучали деяку кількість вихідного діаміну, що не прореагував.

Метиловий ефір 2-(1-трет-бутоксикарбоніламіноциклобутил)-3,6-диметил-3Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти 7-1 можна перетворити в амінний проміжний продукт загальної формули III, представлений на схемі 1, з використанням стандартних реагентів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки. Такі реагенти включають, але не обмежуються тільки ними, трифтороцтову кислоту, розчин HCl у діоксані і т.п. Відповідний амінний проміжний продукт загальної формули III, представлений на схемі 1, потім можна перетворити в інгібітори загальної формули I, представлені на схемі 1, з використанням методики, що наведена в прикладі 4.

Приклад 8

Етиловий ефір (E)-3-[2-(1-аміноциклобутил)-3,6-диметил-3Н-бензімідазол-5-іл]-2-метилакрилової кислоти



Стадія 1:
Метилловий ефір 2-(1-трет-бутоксикарбоніламіноциклобутил)-3,6-диметил-3Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти 7-1, одержаний у прикладі 7 (1,41г, 3,8ммоль), розчиняли в ТГФ (40мл) і розчин охолоджували до 0°C. Повільно додавали Розчин ДІБАЛ-Г (18мл, 1М у ТГФ, 18ммоль) і реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1год. і потім при 50°C протягом 4год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, дуже повільно додавали розчин калій-натрійтартрату (1М, 50мл) і перемішування продовжували протягом 1год. при КТ. Розчин концентрували у вакуумі для видалення більшої частини ТГФ і екстрагували за допомогою EtOAc (~200мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (50мл) і розсолем (50мл), сушили над безводним MgSO₄ і концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці, використовуючи розчинники в градієнтному режимі від 50% EtOAc у гексані до чистого EtOAc і потім до 3% MeOH в EtOAc, і одержували чистий спирт 8-1 у вигляді жовтої твердої речовини (1,09г, вихід 84%).

Стадія 2:
Розчин спирту 8-1, одержаного на стадії 1 (1,09г, 3,16ммоль), та періодинан Десса-Мартіна (1,70г, 4,0ммоль) в CH₂Cl₂ (40мл) перемішували при КТ протягом 2год. Розчинник випарювали у вакуумі та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці, використовуючи EtOAc:гексан (1:1 співвідношення), і одержували чистий альдегід 8-2 (605мг, вихід 56%).

Стадія 3:
Розчин триетил-2-фосфонопропіонату (0,228мл, 1,06ммоль) в ТГФ (5,4мл) охолоджували до 0°C і додавали NaNH (42,5мг, 60% у маслі, 1,06ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 30хв, а потім повільно додавали розчин альде-

гідиду 8-2, одержаного на стадії 2 (300мг в 3мл ТГФ, 0,874ммоль), і перемішування продовжували при КТ протягом 20год. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc (~100мл) і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (2x30мл) і розсолем (30мл). Органічний шар сушили над безводним MgSO₄, і концентрували в коричневий залишок, який потім очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці, використовуючи розчинники в градієнтному режимі від 40% до 60% EtOAc у гексані, та одержували складний ефір 8-3, що містить захисну групу N-Boc, у вигляді жовтої спіненої речовини (85мг, 23% вихід).

Стадія 4:

Гідроліз захисної групи Boc проводили кількісно шляхом додавання 4н. HCl у діоксані (2мл) і перемішування розчину при КТ протягом 1год. Після випарювання розчинника у вакуумі виділяли чистий етиловий ефір (Е)-3-[2-(1-аміноциклобутил)-3,6-диметил-3Н-бензімідазол-5-іл]-2-метилакрилової кислоти 8-4 у вигляді жовтої твердої речовини (79мг).

Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що триетил-2-фосфонопропіонат, використаний на стадії 3 цієї методики, можна замінити на відповідним чином заміщені похідні та одержати аналоги загальної формули IIIe, представлені вище на схемі, де R⁵⁰ є таким, як визначено вище в даному винаході. Крім того, метилові ефіри також можна одержати аналогічним чином з використанням відповідного реагенту.

Сполука 8-4 та її аналоги загальної формули IIIe, наведеної вище, потім можна перетворити в інгібітори загальної формули I, представлені на схемі 1, з використанням методики, що наведена в прикладі 4.

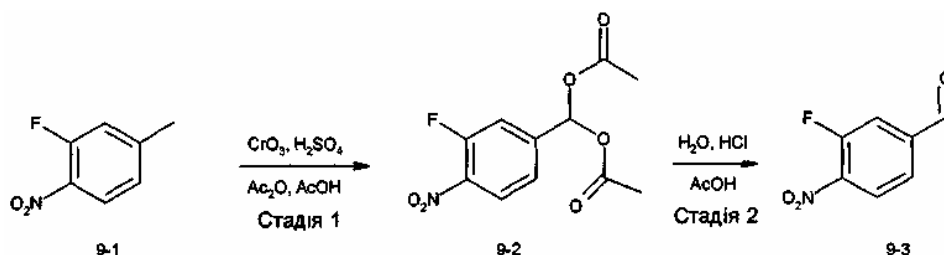
Приклад 9

3-фтор-4-нітробензальдегід

89

86962

90



Стадія 1:

У двогорлу колбу (обладнану внутрішнім термометром) поміщали льодяну оцтову кислоти AcOH (252мл), оцтовий ангідрид (252,0мл) і 2-фтор-4-метил-1-нітробензол 9-1 (25,0г, 161ммоль) при -10°C . При охолодженні до розчину протягом 5хв по краплях додавали концентровану сірчану кислоту (40мл), а потім дуже повільно додавали оксид хрому(VI) (45г, 450ммоль); швидкість додавання повинна бути дуже низькою (~1,5год.), так щоб підтримувати температуру нижче 10°C . Після додавання CrO_3 прозорий безбарвний розчин набував бурштинового забарвлення, а наприкінці додавання ставав темно-коричневим. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували протягом ще 45хв (аналіз за допомогою ВЕРХ показував, що реакція пройшла на ~70%). Смолоподібну суспензію частинок виливали на лід (1,6л), і одержану масу розбавляли за допомогою H_2O до об'єму, що дорівнює 3л, і до цього моменту продукт починав осаджуватися. Після фільтрування бежеву тверду речовину промивали холодною H_2O та одержували білу тверду речовину. Тверду речовину потім суспендували в холодному 2% NaHCO_3 (250мл), фільтрували і повторно промивали хо-

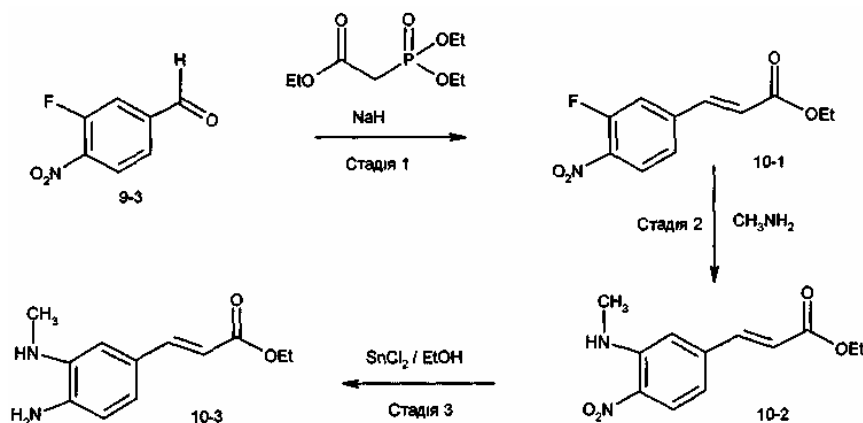
лодною H_2O і одержували діацетат 9-2 (22г, також містить деяку кількість вихідної речовини, що не прореагувала) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без обробки на стадії 2.

Стадія 2:

У флаконі із гвинтовою пробкою діацетат 9-2, одержаний на стадії 1 (1,0г, 3,7ммоль), розчиняли в льодяній оцтовій кислоті (10,0мл), а потім додавали H_2O (1,0мл) і концентровану HCl (1,0мл). Одержану частково розчинну суміш нагрівали при 115°C протягом 45хв. Більшу частину розчинників видаляли у вакуумі і одержували смолоподібний залишок, кислоту, що залишилася, та H_2O двічі видаляли за допомогою азеотропної перегонки із сумішшю CH_2Cl_2 -гексан і одержували цільовий напівочищений 3-фтор-4-нітробензальдегід 9-3 у вигляді жовтої твердої речовини (600мг). Цю сполуку додатково очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (використовуючи 20% EtOAc у гексанах як елюент) для видалення невеликих кількостей 2-фтор-4-метил-1-нітробензолу 9-1, що не прореагував (повний вихід ~35%).

Приклад 10

Етиловий ефір (Е)-3-(4-аміно-3-(метиламіно)феніл)акрилової кислоти



Стадія 1:

До розчину триетилфосфоноацетату (1,37мл, 6,90ммоль) у ТГФ (13мл) при 0°C додавали NaH (60% дисперсія в маслі, 314мг, 7,84ммоль) і суміш перемішували протягом 30хв. Після цього періоду додавали 3-фтор-4-нітробензальдегід 9-3, одержаний у прикладі 9 (1,06г, 6,27ммоль), і перемішування продовжували при КТ протягом 16год. Реакцію зупиняли шляхом додавання H_2O (20мл) і продукт екстрагували за допомогою EtOAc (2x100мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над безводним MgSO_4 і концентрували та одержували коричневий склад-

ний ефір 10-1 у вигляді світло-жовтогарячої твердої речовини, яку використовували на стадії 2 без очищення.

Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що аналоги, які містять різні замісники біля цинаматного подвійного зв'язку, можна одержати шляхом заміни триетилфосфоноацетату, використовованого в цій методиці, на відповідним чином заміщені похідні або шляхом заміни альдегіду 9-3 на відповідний кетон. Крім того, цинаматні метилові ефіри також можна одержати аналогічним чином з використанням відповідного реагенту.

Стадія 2:

Цинаматний складний ефір 10-1, одержаний на стадії 1 (~6,27ммоль), і метиламін (2М у ТГФ, 6,3мл, 12,5ммоль) розчиняли в ДМСО (6мл) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 2год. Після цього періоду суміш розбавляли за допомогою EtOAc (100мл) і органічний шар промивали за допомогою H₂O (3x30мл) і розсолу (50мл), сушили над безводним MgSO₄ і концентрували та одержували неочищений метиламіновий проміжний продукт 10-2 у вигляді жовтогарячої твердої речовини. Цей продукт використовували на стадії 3 без очищення.

Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що інші діамінові проміжні продукти загальної формули IV, представлені вище на схемах 2 та 3, де R⁸ не означає метил, можна одержати шляхом заміни метиламіну (CH₃NH₂) на наведений вище стадії 2 на відповідний R⁸-NH₂.

Стадія 3:

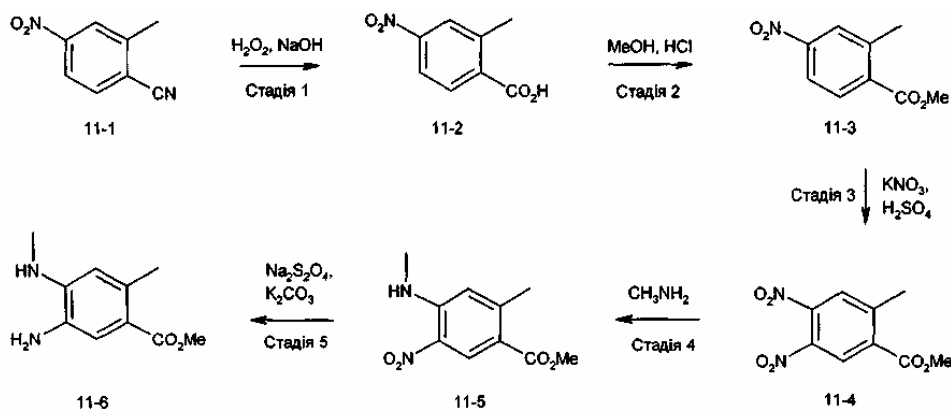
3-Метиламіно-4-нітроцінаматний складний ефір 10-2, одержаний на стадії 2 (2-2, ~150мг), і дигідрат SnCl₂ (950мг, 4,2ммоль) розчиняли в етанолі (10мл) і суміш перемішували при 80°C протягом 20год. Суміш охолоджували до кімнат-

ної температури і концентрували досуха. Залишок розчиняли в етилацетаті (100мл) і повільно додавали до насиченого водного розчину NaHCO₃ і перемішували протягом 30хв. Органічний шар потім екстрагували охолодженим льодом розсолем, сушили над безводним MgSO₄ і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (з використанням градієнта від 70% до 60% гексану в етилацетаті) і одержували етиловий ефір (Е)-3-(4-аміно-3-(метиламіно)феніл)акрилової кислоти 10-3 у вигляді жовтої твердої речовини (100мг).

Етиловий ефір (Е)-3-(4-аміно-3-(метиламіно)феніл)акрилової кислоти можна перетворити в аміні похідні загальної формули III, представлені на схемі 1, відповідно до методик, які наведені у прикладах 3 або 7, і потім перетворити в інгібітори загальної формули I, представлені на схемі 1, з використанням методики, що наведена в прикладі 4.

Приклад 11

Метилловий ефір 5-аміно-2-метил-4-метиламінобензойної кислоти



Стадія 1:

Розчин 2-метил-4-нітробензонітрилу 11-1 (2,53г, 15,6ммоль) у водному розчині NaOH (10%, 31,0мл) і водному розчині H₂O₂ (10%, 16мл) перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2,5год. Циркуляцію води в холодильнику зупиняли на 5-10хв (щоб забезпечити видалення розчиненого аміаку) і потім потік води відновляли та кип'ятіння зі зворотним холодильником продовжували протягом ще 1,5год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, додавали по краплях HCl (концентровану) до встановлення значення pH на ~3, і в цей момент карбонова кислота 11-2 осаджувалася у вигляді жовтогарячої твердої речовини (3,60г). Карбонову кислоту використовували на стадії 2 без очищення.

Стадія 2:

Розчин кислоти 11-2, одержаної на стадії 1 (3,60г, 15,6ммоль), в MeOH (30мл) і HCl (4н. HCl у діоксані, 2,0мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 48год. Розчинник випарювали досуха у вакуумі і одержаний залишок повторно розчиняли в EtOAc (200мл). Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (100мл) і

розсолем (100мл), сушили над безводним MgSO₄ і випарювали досуха та одержували проміжний складний ефір 11-3 у вигляді жовтої твердої речовини (2,38г). Цю речовину використовували на стадії 3 без очищення.

Стадія 3:

До розчину складного ефіру 11-3, одержаного на стадії 2 (1,27г, 6,5ммоль) в H₂SO₄ (концентрована, 13,0мл), попередньо охолодженого до 0°C, дуже повільно додавали KNO₃ (760мг, 7,5ммоль). Через декілька хвилин перемішування баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 20год. Потім реакційну суміш повільно виливали на лід (~50мл) і перемішували до плавлення льоду та цільовий динітропродукт 11-4 осаджували і фільтрували (~1,55г світло-жовтої та трошки вологої твердої речовини). Цю сполуку використовували без обробки на стадії 4.

Стадія 4:

До розчину проміжного динітропродукту 11-4, одержаного на стадії 3 (1,55г, 6,45ммоль) у ТГФ (15,0мл) при 0°C, додавали розчин метиламіну (2М у ТГФ, 15,2мл, 32,3ммоль), баню з льодом видаляли та реакційну суміш перемішували при

КТ протягом 1,5 год. Розчин концентрували для видалення частини ТГФ і потім розбавляли за допомогою EtOAc (~100мл). Органічний шар промивали за допомогою H₂O (~50мл) і розсолу (~50мл), сушили над безводним MgSO₄ і концентрували та одержували метиламіновий проміжний продукт 11-5 у вигляді жовтогарячої твердої речовини (1,26г). Сполуку використовували на стадії 5 без додаткового очищення.

Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що інші діамінові проміжні продукти загальної формули IV, представлені вище на схемах 2 та 3, де R⁸ не означає метил, можна одержати шляхом заміни метиламіну (CH₃NH₂) на наведений вище стадії 4 на відповідний R⁸-NH₂.

Стадія 5:

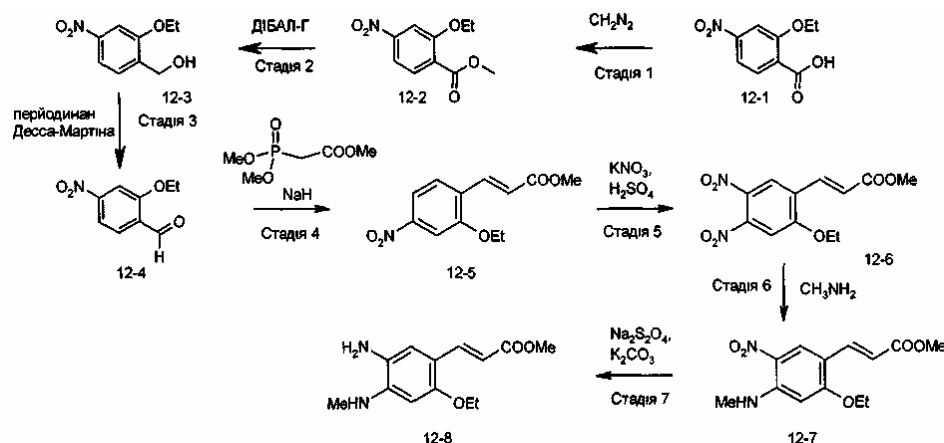
До розчину метиламінової похідної 11-5, одержаної на стадії 4 (1,25г, 5,58ммоль), в EtOH-H₂O (110мл, 1:1 співвідношення), додавали K₂CO₃ (4,62г, 33,5ммоль) та Na₂S₂O₄ і суміш перемішували при КТ протягом 3 год. Додавали додаткову кількість H₂O (~30мл) і суміш концентрували у вакуумі для видалення більшої частини EtOH. Потім реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (~200мл) і органічний шар відокремлювали

та екстрагували розсолем. Органічний шар сушили над безводним MgSO₄ і концентрували у вакуумі та одержували метиловий ефір 5-аміно-2-метил-4-(метиламіно)бензойної кислоти 11-6 (927мг, вихід 86%) у вигляді коричневої твердої речовини.

Сполуку 11-6 можна перетворити у відповідні аміні проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, на якій R⁶ означає CH₃ та R⁵ означає -COOCH₃, відповідно до методик, наведених у прикладах 3 або 7. Ці аміні проміжні продукти потім можна перетворити в аміні проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, на якій R⁶ означає CH₃ і R⁵ означає -CH=C(R⁵⁰)-COOR, за методикою, що наведена у прикладі 8. Всі ці аміні проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, потім можна перетворити в інгібітори загальної формули I, представлені на схемі 1, з використанням методики, що наведена в прикладі 4.

Приклад 12

Метиловий ефір (Е)-3-(5-аміно-2-етокси-4-(метиламіно)феніл)акрилової кислоти



Стадія 1:

2-Етокс-4-нітробензойну кислоту 12-1 (1,56г; 7,38ммоль) розчиняли в метанолі (15мл) і одержаний розчин перемішували при 0°C. Повільно додавали розчин діазометану в етиловому ефірі, поки зберігалось жовте забарвлення, і перемішували протягом ще 20хв. Розчинники випарювали та одержували метиловий ефір 12-2 у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1,66г, кількісний вихід), яку використовували на стадії 2 без додаткового очищення.

Стадія 2:

Складний ефір 12-2, одержаний на стадії 1 (1,60г; 7,10ммоль), розчиняли в сухому толуолі та розчин охолоджували до -78°C в атмосфері азоту. Додавали розчин діізобутилалюмінійгідриду в тетрагідрофурані (1М; 8мл; 8ммоль) і реакційній суміші давали нагрітись до температури навколишнього середовища. Через 1 год. і ще через 1,5 год. у такий же спосіб додавали ще дві порції ДІБАЛ-Г (7 та 10мл). Через 0,5 год. після останнього додавання реакційну суміш охолоджували до 0°C і повільно додавали 1н. HCl (25мл) і суміш

енергійно перемішували протягом 0,5 год. Потім органічні розчинники випарювали та водний залишок екстрагували етилацетатом (2x50мл) і промивали водою (50мл) і розсолем (50мл). Об'єднані екстракти потім сушили над MgSO₄ і випарювали та одержували спирт 12-3 у вигляді блідо-жовтої волокнистої твердої речовини (1,40г; кількісний вихід), яку використовували без обробки на стадії 3.

Стадія 3:

Мутний розчин 1,1,1-трис(ацетилокси-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3-(1Н)-ону (періодинану Десса-Мартіна) (2,32г; 5,47ммоль) в дихлорметані (40мл+5мл для промивання) при перемішуванні додавали до розчину спирту 12-3, одержаного на стадії 2 (0,98г; 4,97ммоль), у ДХМ (40мл) і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту. Через 4 год. додавали суміш насичений розчин NaHCO₃/10% Na₂S₂O₃ (1:1, 160мл) і суміш енергійно перемішували, поки фази не ставали прозорими (приблизно 0,5 год.). Органічну фазу відокремлювали та водну фазу екстрагували ди-

хлорметаном (50мл) і промивали насиченим розчином NaHCO_3 (2x150мл). Об'єднані органічні фази потім сушили над MgSO_4 і випарювали та одержували альдегід 12-4 у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (960мг; 99%), яку використовували без обробки на стадії 4.

Стадія 4:

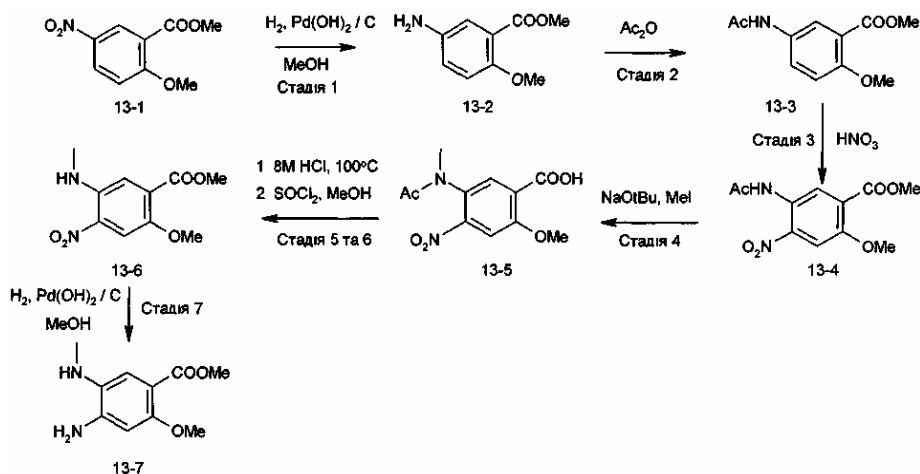
Гідрид натрію (95% сухий порошок; 158мг; 6,25ммоль) суспендували в безводному ТГФ (10мл) і при 0°C в атмосфері азоту по краплях додавали триметилфосфоноацетат (0,945мл; 5,84ммоль), що приводило до утворення твердої білої маси, яку було неможливо перемішувати. Потім по краплях додавали розчин альдегіду 12-4, одержаного на стадії 3 (950мг; 4,87ммоль), у ТГФ (7мл+3мл промивання), що приводило до забарвлення в жовтий колір та повільного розчинення білої твердої маси. Після закінчення додавання реакційної суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища. Через 15год. мутну реакційну суміш випарювали з одержанням блідо-жовтої твердої речовини, яку екстрагували етилацетатом (2x50мл) і промивали насиченим розчином NaHCO_3 (3x75мл). Об'єднані екстракти сушили над MgSO_4 та випарювали й одержували цинаматний складний ефір 12-5 у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1,212г; 99%), яку використовували на стадії 5 без додаткового очищення.

Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що триметилфосфоноацетат, використовуваний у цій методиці, можна замінити на відповідним чином заміщені похідні та одержати аналоги, що містять різні замісники біля цинаматного подвійного зв'язку.

Стадія 5:

4-Нітро-2-етоксицинамат 12-5, одержаний на стадії 4 (303мг, 1,206ммоль), розчиняли в концентрованій сірчаній кислоті (3мл) і розчин охолоджували до 0°C . Додавали нітрат калію (128мг, 1,27ммоль) і суміш перемішували протягом 3,5год. при кімнатній температурі. Після закінчення реакційну суміш виливали на лід і осаджену тверду речовину збирали фільтруванням. Неочищений продукт 12-6 промивали водою, сушили у вакуумі та використовували без очищення на стадії 6 (390мг).

Стадія 6:



Динітропохідну 12-6, одержану на стадії 5 (390мг), розчиняли в ТГФ (3мл) і додавали метиламін у ТГФ (3,02мл 2М розчин в ТГФ). Після перемішування протягом 30хв леткої речовини видаляли при зниженому тиску та жовтогарячу тверду речовину 12-7 використовували без обробки на стадії 7.

Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що інші діамінові проміжні продукти загальної формули IV, представлені вище на схемах 2 та 3, де R^8 не означає метил, можна одержати шляхом заміни метиламіну (CH_3NH_2) на наведений вище стадії 6 на відповідний $\text{R}^8\text{-NH}_2$.

Стадія 7:

Нітроарен 12-7, одержаний на стадії 6, суспендували в суміші EtOH (12мл) і води (12мл) та додавали K_2CO_3 (1,00г, 6 еквівалентів), а потім гідросульфід натрію (1,26г, 6 еквівалентів). Суміш перемішували протягом 4год. при кімнатній температурі та EtOH видаляли при зниженому тиску. Залишок екстрагували за допомогою EtOAc і органічну фазу промивали розсолем і сушили (MgSO_4). Видалення розчинника та очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії (від 50 до 75% EtOAc у гексані) приводило до метилового ефіру (E)-3-(5-аміно-2-етокси-4-(метиламіно)феніл)акрилової кислоти 12-8 (162мг).

Метильний ефір (E)-3-(5-аміно-2-етокси-4-(метиламіно)феніл)акрилової кислоти 12-8 можна перетворити в амінні проміжні продукти загальної формули III, зазначені в прикладі 1, відповідно до методик, які описані у прикладах 3 або 7, і потім перетворити в інгібітори загальної формули I, представлені на схемі 1 з використанням методики, що наведена в прикладі 4.

Спеціалісту в даній галузі техніки також повинно бути зрозуміло, що інгібітори загальної формули I, представлені на схемі I, де R^6 означає $-\text{OCH}_3$ і R^5 означає $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50})-\text{COOR}$, можна одержати з використанням методики, що наведена в прикладі 12, але з використанням як вихідної речовини попередника, ідентичного сполуці 12-1, але із заміною етоксигрупи на метоксигрупу.

Приклад 13

Метильний ефір 4-аміно-2-метокси-5-(метиламіно)бензойної кислоти

Стадія 1:

Метил-2-метокси-5-нітробензоат 13-1 (6,21г, 29,4ммоль) суспендували в MeOH (100мл) і додавали 20% Pd(OH)₂/C (500мг). Суміш перемішували в атмосфері водню (1атм.) протягом 18год. Каталізатор видаляли фільтруванням і розчинник випарювали при зниженому тиску та одержували залишок - сполуку 13-2 (5,256г), яку використовували без обробки на стадії 2.

Стадія 2:

Анілін 13-2, одержаний на стадії 1 (5,23г), розчиняли в ТГФ (50мл) і додавали оцтовий ангідрид (2,984г). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Білу суспензію концентрували при зниженому тиску та одержували білу пасту, додавали трет-бутилметиловий ефір (ТБМЕ, 20мл) і при перемішуванні повільно додавали гексан (100мл). Потім суспензію перемішували протягом ще 2год. і тверду речовину збирали фільтруванням. Продукт 13-3 промивали гексаном і сушили на повітрі (6,372г).

Стадія 3:

90% Азотну кислоту (9мл) розбавляли водою (9мл) і охолоджували до 0°C. Анілід 13-3, одержаний на стадії 2 (5,905г), додавали однією порцією та суміш перемішували протягом 30хв на бані з води з льодом. Потім реакційну суміш по краплях додавали до води з льодом (700мл) і осаджену жовту тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою та сушили на повітрі. Жовтогаряча тверда речовина (5,907г) за даними ¹H ЯМР являла собою суміш сполук у співвідношенні 2:1. Екстракція одержаного при цьому водного фільтрату за допомогою EtOAc давала ще 1г речовини, яку поєднували з першою порцією та очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі використовуючи 15% EtOAc в CHCl₃ як елюент. Одержували жовтогарячу тверду речовину 13-4 (4,11г) (один ізомер).

Стадія 4:

Нітроанілід 13-4, одержаний на стадії 3 (3,580г), розчиняли в ТГФ (50мл) і розчин охолоджували льодом. Двома порціями з інтервалом в 3,5год. додавали йодметан (4,155мл, 66,7ммоль, 5 еквівалентів) і трет-бутоксид натрію (6,414г, 66,7ммоль, 5 еквівалентів). Перемішування при кімнатній температурі продовжували протягом ще 20год. після другого додавання. ТГФ випарювали при зниженому тиску та додавали воду (100мл). Темно-червоний розчин промивали за допомогою ТБМЕ (100мл). Водну фазу підкисляли концентрованою HCl і екстрагували за допомогою EtOAc (2x100мл). Об'єднані органічні екстракти сушили й концентрували та одержували сполуку 13-5 у вигляді темно-червоної порошкоподібної речовини (3,78г), яку використовували без обробки на стадії 5.

Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що інші діамінові проміжні продукти загальної формули IV, представлені вище на схемах 2 і 3, де R⁸ не означає метил, можна одержати шляхом заміни метилйодиду (CH₃I) на наведений вище стадії 4 на відповідний R⁸-X, де X означає групу, яка відщеплюється, таку як Cl, Br, I, метансульфонат (мезилат), п-толуолсульфонат

(тозилат), трифторметансульфонат (трифлат) і т.п.

Стадія 5:

Вільну карбонову кислоту 13-5, одержану на стадії 4 (3,75г), суспендували в 8M HCl (100мл) і суміш перемішували при 100°C протягом 8год. Після охолодження до кімнатної температури леткі речовини випарювали у вакуумі та залишок 3 рази випарювали разом з MeOH.

Стадія 6:

Залишок, одержаний на стадії 5, повторно суспендували в MeOH (100мл) і охолоджували водою з льодом. По краплях додавали тіонілхлорид (5,10мл, 5 еквівалентів) і суспензію перемішували при 65°C протягом 4год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску та залишок 13-6 двічі випарювали разом з MeOH (100мл) і потім з толуолом (2x100мл).

Стадія 7:

Залишок 13-6, одержаний на стадії 6, потім розчиняли в MeOH (200мл), додавали 20% Pa(OH)г/C (500мг) і суміш перемішували протягом ночі при тиску газоподібного водню, що дорівнює 1атм. Потім каталізатор видаляли фільтруванням і розчин випарювали досуха. Залишок розчиняли в EtOAc і розчин промивали водним розчином NaHCO₃ і сушили (MgSO₄). Видалення розчинників давало тверду речовину, яку суспендували в ТБМЕ (50мл) і нагрівали при 60°C протягом 30хв. Потім до гарячого розчину повільно додавали рівний об'єм гексану та осаджений метиловий ефір 4-аміно-2-метокси-5-(метиламіно)бензойної кислоти 13-7 збирали фільтруванням, промивали за допомогою ТБМЕ-гексан і сушили (2,00г).

Метиловий ефір 4-аміно-2-метокси-5-(метиламіно)бензойної кислоти 13-7 можна перетворити у відповідні амінові проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, відповідно до методик, що наведені у прикладах 3 або 7. Ці амінові проміжні продукти потім можна перетворити в амінові проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, на якій R⁵ означає -OCH₃ і R⁶ означає -CH=C(R⁵⁰)-COOR, за методикою, що наведена у прикладі 8. Всі ці амінові проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, потім можна перетворити в інгібітори загальної формули I, представлені на схемі 1, з використанням методики, що наведена в прикладі 4.

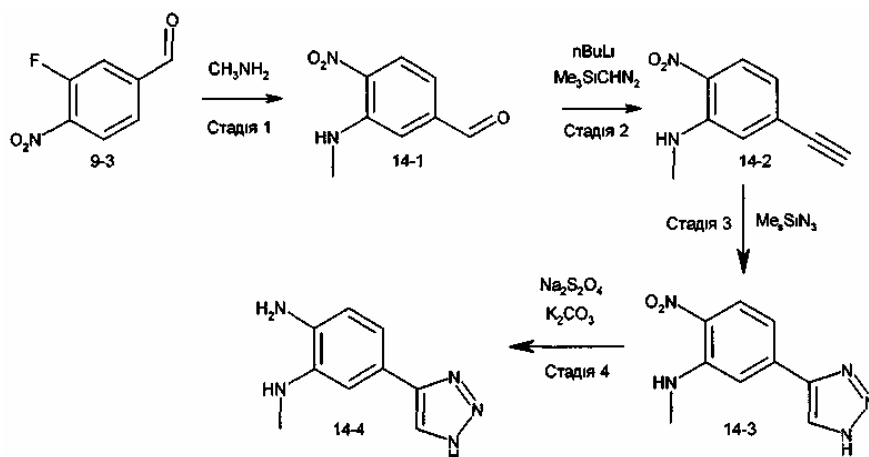
Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що методику, описану в прикладі 13, можна застосувати до сполуки 12-2, одержаній у прикладі 12, або до її аналога, у якому етоксигрупа замінена на метоксигрупу, і одержати діамінові попередники загальної формули IV, представлені на схемі 2 або 3, у якій R⁶ означає OCH₃ або OEt. Такі діамінові попередники також можна перетворити в амінові проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, відповідно до методик, що наведені у прикладах 3 або 7, і потім перетворити в інгібітори загальної формули I, представлені на схемі 1, з використанням методики, що наведена в прикладі 4.

Приклад 14

99
N²-Метил-4-(1H-[1,2,3]триазол-4-іл)бензол-

86962
1,2-діамін

100



Стадія 1:

3-Фтор-4-нітробензальдегід 9-3, одержаний у прикладі 9 (2,0г, 11,8ммоль), розчиняли в ТГФ (30мл) і додавали надлишок метиламіну (2М у ТГФ, ~21мл, 42ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ, поки аналіз за допомогою ВЕРХ не підтверджував повне перетворення (~2-3год.). Потім мутний розчин випарювали з одержанням жовтогарячої твердої речовини, яку екстрагували етилацетатом (2х50мл) і промивали за допомогою 1н. НСІ (струшували до зникнення темно-коричневого забарвлення; 100мл), водою (100мл) і розсолем (60мл). Об'єднані екстракти сушили над безводним MgSO₄ та випарювали й одержували метиламіновий проміжний продукт 14-1 у вигляді жовтогарячої порошкоподібної речовини, яку використовували на стадії 2 без додаткового очищення.

Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що інші діамінові проміжні продукти загальної формули IV, представлені вище на схемах 2 та 3, де R⁸ не означає метил, можна одержати шляхом заміни метиламіну (CH₃NH₂) на наведеній вище стадії 1 на відповідний R⁸-NH₂.

Стадія 2:

Розчин n-BuLi (2,5М у ТГФ, 14,4мл, 36,0ммоль) у безводному ТГФ (60мл) повільно додавали до розчину ТМС-діазометану (10% у гексані, 18мл, 36,0ммоль) при -78°C. Суміш перемішували при -78°C протягом 30хв, а потім повільно додавали розчин метиламінового проміжного продукту 14-1, одержаного на стадії 1 (2,16г, 12,0ммоль, розчинений в 2мл ТГФ). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1год. і потім їй давали нагрітися до КТ і перемішували протягом ще 3год., а потім реакцію зупиняли шляхом додавання H₂O. Неочищену суміш піддавали розподілу між насиченим водним розчином NaHCO₃ (30мл) і EtOAc (60мл), водний шар повторно екстрагували за допомогою EtOAc (2х60мл) і об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над безводним MgSO₄ і концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (використо-

вуючи 20% EtOAc у гексані як елюент) і одержували цільовий алкін 14-2 у вигляді світло-коричневої твердої речовини (445мг, ~21% вихід).

Стадія 3:

У товстостінній пробірці високого тиску алкін 14-2, одержаний на стадії 2 (260мг, 1,48ммоль), розчиняли в сухому ДМСО (6,0мл) і додавали ТМС-азид (0,392мл, 2,96ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 140°C протягом 2год., потім охолоджували та екстрагували за допомогою EtOAc (50мл) і промивали розсолем (2х50мл). Органічний шар сушили над безводним MgSO₄ і випарювали та одержували неочищений триазол 14-3 у вигляді жовто-коричневої твердої речовини, яку використовували на стадії 4 без додаткового очищення.

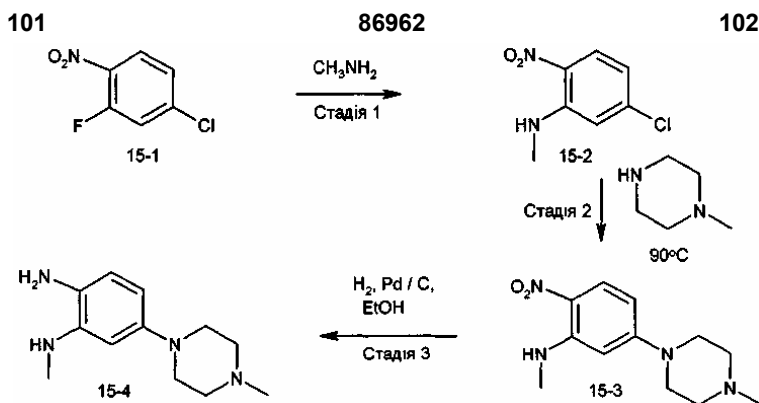
Стадія 4:

Неочищений триазоловий проміжний продукт 14-3, одержаний на стадії 3 (~1,10ммоль), розчиняли в EtOH (10мл) і H₂O (6мл), що приводило до невеликого осадження вихідної речовини, додавали K₂CO₃ (0,91г, 6,58ммоль) і гідросульфід натрію (1,15г, 6,58ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 2год. при КТ. Потім реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (50мл), органічний шар промивали за допомогою H₂O (50мл) і розсолем (30мл), сушили над безводним MgSO₄ і випарювали з одержанням коричневої смоли, яка містила N²-метил-4-(1H-[1,2,3]триазол-4-іл)бензол-1,2-діамін 14-4 (поряд з іншими побічними продуктами).

Неочищений N²-метил-4-(1H-[1,2,3]триазол-4-іл)бензол-1,2-діамін можна перетворити, без додаткового очищення у відповідні амінові проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, відповідно до методик, що наведені у прикладах 3 або 7, і потім перетворити в інгібітори загальної формули I, представлені на схемі 1, з використанням методики, що наведена у прикладі 4.

Приклад 15

N²-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)бензол-1,2-діамін



Стадія 1:

До розчину 4-хлор-2-фтор-1-нітробензолу 15-1 (1,18г, 6,72ммоль) у ДМСО (7мл) додавали розчин метиламіну (2М у ТГФ, 13,6мл, 26,9ммоль) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 24год. Розчин розбавляли за допомогою EtOAc (~300мл), органічний шар промивали за допомогою H_2O (3x50мл) і розсолом (50мл), сушили над безводним MgSO_4 і концентрували у вакуумі та одержували метиламінову похідну 15-2 у вигляді жовтої твердої речовини (1,19г). Неочищену речовину використовували на стадії 2 без очищення.

Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що інші діамінові проміжні продукти загальної формули IV, представлені вище на схемах 2 та 3, де R^8 не означає метил, можна одержати шляхом заміни метиламіну (CH_3NH_2) на наведеній вище стадії 1 на відповідний $\text{R}^8\text{-NH}_2$.

Стадія 2:

Суміш метиламінової похідної 15-2, одержаної на стадії 1 (105мг, 0,56ммоль), і N-метилпіперазину (0,5мл) при перемішуванні нагрівали при 90°C протягом 3год. і потім при КТ протягом ще 15год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (~50мл) і органічний шар промивали за допомогою H_2O (3x10мл) і розсолом (20мл), сушили над безводним MgSO_4 і концентрували у вакуумі та одержували похідну піперазину 15-3 у вигляді жовтої твердої речовини (140мг), яку використовували на стадії 3 без очищення.

Спеціаліст у даній галузі техніки повинен легко зрозуміти, що замість N-метилпіперазину на наведеній вище стадії 2 легко можна використати похідні піперазину, які містять інші замісники, і одержати проміжні продукти, що приводять до інших сполук формули (I).

Стадія 3:

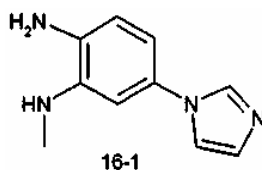
До розчину похідної піперазину 15-3, одержаної на стадії 2 (140мг, в EtOH (6мл) додавали

Pd/C (10%, 25мг) і суміш перемішували в атмосфері H_2 при КТ протягом 15год. Реакційну суміш фільтрували і розчинник випарювали та одержували досить чистий зразок цільового продукту, N²-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)бензол-1,2-діаміну 15-4, у вигляді пурпурного масла (133мг).

N²-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)бензол-1,2-діамін 15-4 без додаткового очищення перетворювали у відповідні амінові проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, відповідно до методик, що наведені у прикладах 3 або 7, і потім перетворювали в інгібітори загальної формули I, представлені на схемі 1, з використанням методики, що наведена в прикладі 4.

Приклад 16

4-Імідазол-1-іл-N²-метилбензол-1,2-діамін

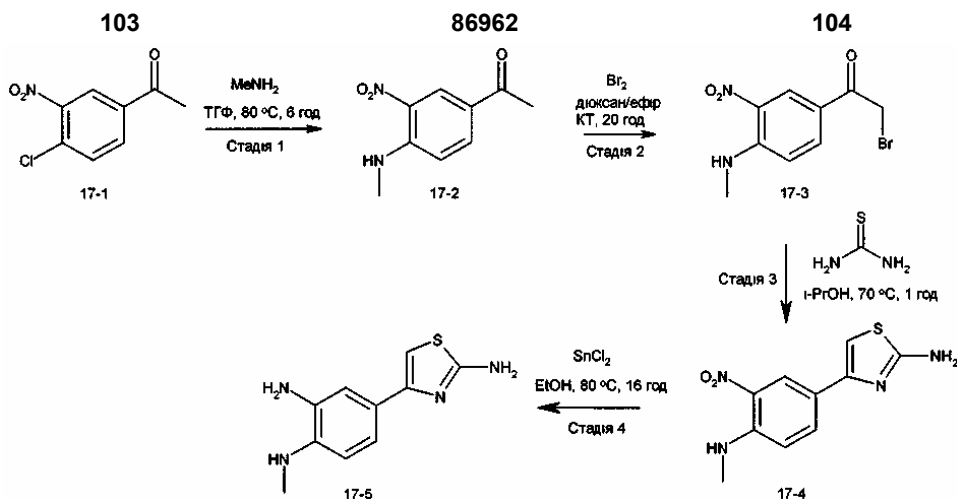


4-Імідазол-1-іл-N²-метилбензол-1,2-діамін 16-1 одержували з використанням методики, що наведена в прикладі 15, за тим виключенням, що на стадії 2 використовували імідазол замість N-метилпіперазину,

4-Імідазол-1-іл-N²-метилбензол-1,2-діамін 16-1 можна перетворити у відповідні амінові проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, відповідно до методик, що наведені у прикладах 3 або 7, і потім перетворити в інгібітори загальної формули I, представлені на схемі 1, з використанням методики, що наведена в прикладі 4.

Приклад 17

4-(2-Амінотіазол-4-іл)-N¹-метилбензол-1,2-діамін



Стадія 1:

Суміш 4-хлор-3-нітроацетофенону 17-1 (3,00г, 15,0ммоль) і метиламіну (15,0мл, 2М у ТГФ, 30,0ммоль) поміщали в запаяну пробірку високого тиску та перемішували при 80°C протягом 6год. і при КТ протягом 20год. Реакційну суміш концентрували досуха і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (з використанням 20-30% гексану в EtOAc) і виділяли цільовий чистий продукт 17-2 у вигляді жовтогарячої твердої речовини (980мг, вихід 34%).

Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що інші діамінові проміжні продукти загальної формули IV, які представлені вище на схемах 2 і 3, де R⁸ не означає метил, можна одержати шляхом заміни метиламіну (CH₃NH₂) на наведений вище стадії 1 на відповідний R⁸-NH₂.

Стадія 2:

До розчину 4-метиламіно-3-нітроацетофенонного проміжного продукту 17-2, одержаного на стадії 1 (700мг, 3,6ммоль) у суміші діоксан:ефір (10мл, співвідношення 1:1) повільно додавали Br₂ (0,20мл, 3,96ммоль) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 20год. Реакційну суміш концентрували досуха та залишок повторно розчиняли в EtOAc (200мл). Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (2x100мл) і розсол (100мл), сушили над безводним MgSO₄ і концентрували досуха й одержували неочищений бромкетонний проміжний продукт 17-3 (1,0г), який використовували на стадії 3 без очищення.

Стадія 3:

Розчин бромкетонного проміжного продукту 17-3, одержаного на стадії 2 (1,0г), і тіомочевини (548мг, 7,2ммоль) в i-PrOH (30мл) перемішували при 70°C протягом 1год. Суміш охолоджували до КТ, і осад, що утворився, відфільтровували, промивали діетиловим ефіром і сушили та одержували цільовий амініотіазоловий проміжний продукт 17-4 у вигляді жовтогарячої твердої речовини (~10г). Цю сполуку використовували на стадії 4 без очищення.

Стадія 4:

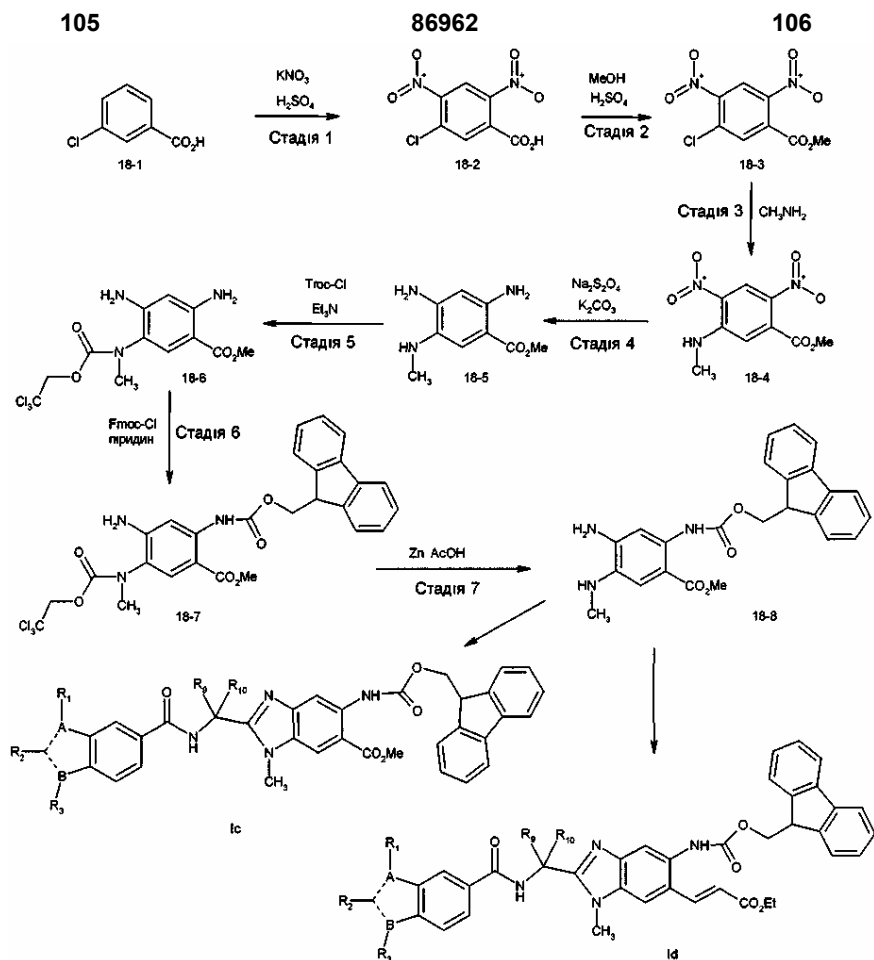
Розчин проміжного нітропродукту 17-4, одержаного на стадії 3 (500мг, ~2ммоль), і дигідрат SnCl₂ (2,25г, 10ммоль) в EtOH (15мл) перемішували при 80°C протягом 16год. Суміш повільно виливали в NaHCO₃ і перемішували енергійно протягом 30хв. Суміш екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ (2x200мл) і об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (з використанням розчинників в градієнтному режимі, від 30% гексану в EtOAc до 100% EtOAc і потім до 3% MeOH в EtOAc) і виділяли невелику кількість вихідної речовини, яка не прореагувала, та чистий діаміновий продукт, 4-(2-амінотіазол-4-іл)-N¹-метилбензол-1,2-діамін 17-5 (167мг, вихід 38%).

4-(2-амінотіазол-4-іл)-N¹-метилбензол-1,2-діамін 17-5 перетворювали у відповідні амінові проміжні продукти загальної формули III, представлених на схемі 1, відповідно до методик, що наведені у прикладах 3 або 7, і потім перетворювали в інгібітори загальної формули I, представлені на схемі 1, з використанням методики, що наведена в прикладі 4.

Вільний аміновий фрагмент амініотіазольного замісника інгібітора загальної формули I, представленої на схемі 1, або придатний проміжний продукт для його одержання можна алкілувати відповідно до методик, які добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки, або ацетилювати відповідно до методик, які добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки, таких як обробка оцтовим ангідридом, ацетилхлоридом і т.п. Альтернативно, при заміні тіомочевини на наведеній вище стадії 3 на відповідним чином N-заміщену тіомочевину одержують проміжні продукти, в яких вільний аміновий фрагмент є заміщеним.

Приклад 18

Метильний ефір 4-аміно-2-(9H-флуорен-9-ілметоксикарбоніламіно)-5-(метиламіно)бензойної кислоти



Стадія 1:

До розчину м-хлорбензойної кислоти 18-1 (12,5г, 79,8ммоль) у сірчаній кислоті (100мл) при 40°C порціями при перемішуванні повільно додавали нітрат калію (приблизно половину всієї кількості; 22,0г, 218ммоль) (температуру підтримували нижче 70°C). Потім розчин повільно нагрівали до 105°C та повільно додавали KNO_3 , що залишився (температуру підтримували нижче 110°C), і на закінчення розчин нагрівали при 130°C протягом 15хв, давали йому охолонути до КТ і виливали на лід (~500мл). Жовту тверду речовину, яка утворилася, відфільтровували, промивали водою (50мл), сушили на повітрі протягом 2год. і одержували 13,25г (67%) суміші сполук - цільового продукту 18-2 і невідомого побічного продукту у співвідношенні 2:1. Суміш використовували без обробки на стадії 2.

Стадія 2:

Неочищену динітрокарбонову кислоту 18-2 (~13г), одержану на стадії 1, розчиняли в метанолі (100мл) і дуже повільно додавали сірчану кислоту (13,0мл), оскільки реакція є сильно екзотермічною. Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18год. Розчин виливали на лід (~500мл) і продукт екстрагували за допомогою EtOAc (2x100мл). Органічні шари промивали за допомогою 5% водного розчину NaHCO_3 (3x100мл), сушили над безводним MgSO_4 і випарювали та одержували цільовий проміжний продукт - динітрометилловий ефір 18-3 (9,54г, вихід 69%).

Стадія 3:

До розчину одержаного вище динітроарилхлориду 18-3 (9,5г, 36,5ммоль) у ДМФ (20мл) при 0°C при перемішуванні додавали метиламін (2М у ТГФ, 39,2мл, 74,7ммоль). Через декілька хвилин утворювалася кристалічна тверда речовина, суспензії давали нагрітися до КТ і перемішування продовжували протягом 2год. Реакційну суміш піддавали розподілу між H_2O (200мл) і EtOAc (100мл). Органічний розчин промивали за допомогою 5% водного розчину NaHCO_3 (100мл), розсолом (3x100мл), сушили над безводним MgSO_4 і розчинник випарювали досуха та одержували цільовий продукт 18-4 у вигляді жовто-жовтогарячої твердої речовини (7,09г, вихід 76%).

Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що інші діамінові проміжні продукти загальної формули IV, представлені вище на схемах 2 і 3, де R^8 не означає метил, можна одержати шляхом заміни метиламіну (CH_3NH_2) на наведений вище стадії 3 на відповідний $\text{R}^8\text{-NH}_2$.

Стадія 4:

До суспензії одержаної вище динітроанілінового проміжного продукту 18-4 в $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (100мл, співвідношення 1:1) при енергійному перемішуванні додавали K_2CO_3 (10,3г, 74,5ммоль), а потім порціями додавали гідросульфід натрію (13,0г, 74,5ммоль). Жовта суспензія ставала криваво-червоною, а потім чорною, ставала більше однорідною (слабко екзотермічна реакція), потім двофазовою та утворювався білий осад. Після 30хв перемішування при КТ частково випарювали

EtOH і залишок розбавляли за допомогою H₂O (100мл). Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2x75мл), об'єднані органічні шари сушили над безводним MgSO₄ і випарювали та одержували чорну аморфну тверду речовину 18-5 (1,26г, 55%), яку використовували без обробки на стадії 5.

Стадія 5:

При перемішуванні до охолодженого льодом розчину одержаного вище трианіліну 18-5 (400мг, 2,05ммоль) в ацетонітрилі (5мл) в атмосфері азоту додавали триетиламін (0,57мл), а потім по краплях додавали TrosCl (0,282мл, 2,05ммоль). Темно-пурпурний розчин перемішували і йому давали нагріватися до КТ протягом 2год. Розчинник випарювали, залишок розчиняли в EtOAc (30мл), промивали за допомогою 5% водного розчину NaHCO₃ (2x20мл) і розсолем (20мл), сушили над безводним MgSO₄ і розчинник випарювали досуха. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (з використанням силікагелю для ТШХ і розчинників у градієнтному режимі, від 30% до 60% EtOAc у гексані) і одержували цільовий продукт 18-6 у вигляді бежевої аморфної твердої речовини (459мг, вихід 60%).

Стадія 6:

При перемішуванні до розчину одержаної вище Tros-похідної (100мг, 0,27ммоль) аніліну 18-6, яка містить захисну групу, в CH₂Cl₂ (1мл) додавали піридин (0,032мл, 0,4ммоль), а потім Fmoc-Cl (80мг, 0,31ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 2год. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc (30мл), суспензію промивали за допомогою 5% водного розчину NaHCO₃ (2x10мл), сушили над безводним MgSO₄ і випарювали досуха. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (з використанням силікагелю для ТШХ і елюювали розчинниками в градієнтному режимі від 20% до 30% EtOAc у гексані) та одержували два зразки цільового продукту 18-7, що містить захисну групу Fmoc; 47мг дуже чистого продукту та 100мг продукту ненабагато гіршої чистоти.

Стадія 7:

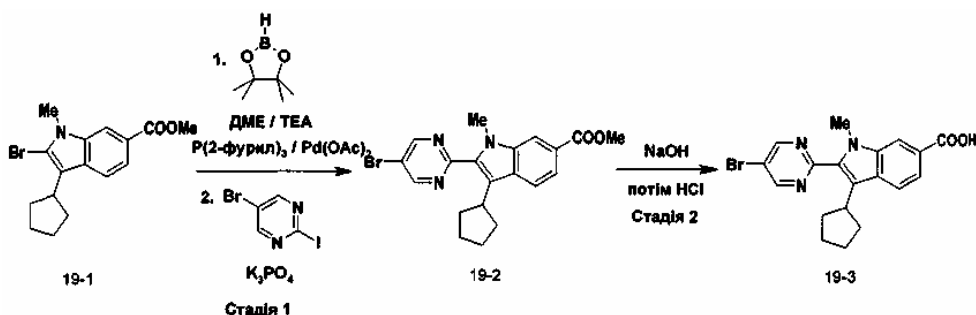
Похідну аніліну 18-7 (100мг, ~0,17ммоль), яка містить 2 захисні групи (захисні групи Tros і Fmoc), розчиняли в ТГФ (1мл) і додавали оцтову кислоту (0,25мл), а потім свіжоактивованій цинк (20,0мг, 0,31ммоль). Реакційну суміш енергійно перемішували при КТ в атмосфері азоту протя-

гом 2год. За протіканням реакції стежили за допомогою ВЕРХ і через 2год. виявляли ступінь перетворення, що дорівнює лише ~30%, додавали додаткову кількість цинку (15мг) і перемішування продовжували при 60°C протягом 4год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (30мл), фільтрували через целіт і фільтрат охолоджували в бані з льодом і промивали за допомогою 5% водного розчину NaHCO₃ (20мл); необхідно дотримуватися обережності для виключення надмірного підйому тиску. Органічний шар промивали розсолем, сушили над безводним MgSO₄, і розчинник випарювали та одержували проміжний продукт, що містить одну захисну групу, метиловий ефір 4-аміно-2-(9Н-флуорен-9-ілметоксикарбоніламіно)-5-(метиламіно)бензойної кислоти 18-8 у вигляді білої кристалічної твердої речовини (68мг, вихід 96%).

Сполуку 18-8 перетворювали у відповідні аміні проміжні продукти загальної формули III, які містять захисну групу Fmoc та представлені на схемі 1, відповідно до методик, що наведені у прикладах 3 або 7, і потім перетворювали в інгібітори загальної формули Ic, наведеної вище, які містять захисну групу Fmoc, з використанням методики, що наведена в прикладі 4. Ці інгібітори загальної формули Ic, які містять захисну групу Fmoc, або відповідні аміні проміжні продукти, які містять захисну групу Fmoc та які використовуються для їх синтезу, також можна перетворити в інгібітори загальної формули Id, наведеної вище, які містять захисну групу Fmoc, відповідно до методик стадій 1, 2 та 3 прикладу 8. В обох випадках видалення захисної групи Fmoc можна виконати шляхом обробки піперидином, що добре відомо спеціалісту в даній галузі техніки, і омилення складноефірної групи можна виконати в лужному середовищі (відповідно до протоколів, що добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки) та одержати інгібітори, такі як сполуки 1032 (таблиця 1) і 3060 (таблиця 3). Вільний амінний фрагмент цих інгібіторів потім можна ввести в реакцію з реагентами, які добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки, такими як ізопропілхлорформіат і т.п., та одержати інгібітори, такі як сполука 1033 (таблиця 1).

Приклад 19

2-(5-бромпіридин-2-іл)-3-циклопентил-1-метил-1Н-індол-6-карбонова кислота



Стадія 1:

Броміндол 19-1 [одержаний так, як описано в прикладі 12 в WO 03/010141] (3,0г, 8,9ммоль,

1екв.) розчиняли в безводному ДМЕ (диметиловий ефір) (20мл) і додавали три-(2-фурил)фосфін (260мг, 1,1ммоль, 0,12екв.), триетиламін (3,0мл, 21,5ммоль, 2,4екв.) та $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (65мг, 0,28ммоль, 0,03екв.). Суміш продували за допомогою Ag протягом 10хв і шприцом додавали пінаколборан (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан; 3,0мл, 20ммоль, 2,2екв.). Одержану темно-коричневу суміш перемішували при 68°C протягом 16год. в атмосфері аргону. Потім реакційну суміш охолоджували до КТ та додавали 5-бром-2-йодпіримідин (3,0г, 10,5ммоль, 1,18екв.) у вигляді твердої речовини, а потім обережно повільно додавали охолоджену суспензію K_3PO_4 (10,5г, 47,1ммоль, 5,4екв.) у воді (7мл). Альтернативно, додавання K_3PO_4 можна проводити до додавання 5-бром-2-йодпіримідину. Потім темно-коричневу реакційну суміш нагрівали при 80°C в атмосфері аргону протягом 24год. Реакційну суміш охолоджували до КТ і виливали в 10% водний розчин NaCl (100мл). Коричневу суспензію екстрагували за допомогою EtOAc (150мл). Екстракт промивали водою (2x50мл) і розсоллом (100мл), сушили та концентрували до 50мл. Охолодження в холодильнику протягом 2год. приводило до бежевого осаду, який збира-

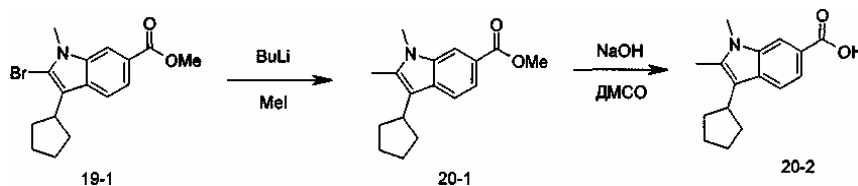
ли фільтруванням, промивали невеликою кількістю EtOAc і сушили. Фільтрат концентрували у вакуумі та залишок диспергували в ацетоні (20мл), нагрівали до кипіння й охолоджували в холодильнику протягом ночі. Тверду речовину відфільтровували і об'єднані тверді речовини додатково очищали за допомогою хроматографії з використанням CHCl_3 як розчинника і одержували цільовий складний ефір індолу 19-2 у вигляді бежевої твердої речовини з виходом 77%.

Стадія 2:

Складний ефір 19-2 (300мг, 0,72ммоль) суспендували в DMSO (10мл) і суспензію обережно нагрівали для розчинення твердої речовини. Невеличкий жовтий розчин охолоджували і перемішували та одночасно додавали 2,5н. NaOH (2,0мл, 5,0ммоль, 8,6екв.) і перемішування продовжували протягом 4год. при КТ. Суміш повільно виливали в 0,5н. HCl (200мл). Жовтий осад збирали фільтруванням, промивали водою і сушили та одержували сполуку 19-3 (273мг, вихід 94%, чистота 100%).

Приклад 20

3-Циклопентил-1,2-диметил-6-індолкарбонова кислота.

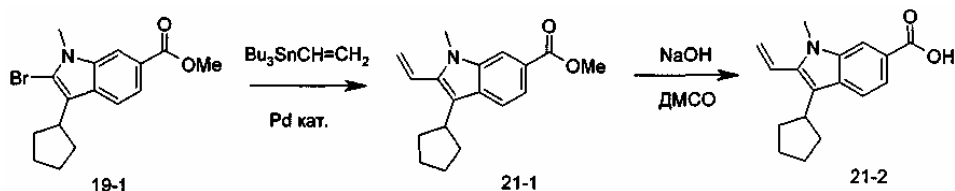


Похідну 2-броміндолу 19-1 [1,009г, 3,00ммоль, одержану так, як описано в прикладі 12 в WO 03/010141] розчиняли в безводному ТГФ (25мл) в атмосфері аргону та розчин охолоджували до -78°C . По краплях додавали $n\text{-BuLi}$ (2,0М у гексані, 1,60мл, 3,20ммоль) і суміш перемішували протягом 15хв. MeI (0,37мл, 2,00ммоль) додавали та перемішування продовжували протягом ще 30хв. Потім реакційну суміш нагрівали до КТ і леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ТБМЕ (100мл) і розчин промивали розсоллом (2x25мл). Екстракт су-

шили (MgSO_4), концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії використовуючи 0-15% EtOAc у гексані як елюент. Цільову похідну 2-метиліндолу 20-1 одержували у вигляді воскоподібної твердої речовини (0,658г, вихід 80%): МС-ІЕ m/z 272,1 (MH^+). Метилловий ефір 20-1 омилювали звичайним чином (NaOH/DMSO) і одержували відповідну карбонову кислоту 20-2 з виходом 96%: МС-ІЕ m/z 258,1 (MH^+).

Приклад 21

3-Циклопентил-2-етеніл-1-індолкарбонова кислота. -метил-6-



2-Броміндол 19-1 [одержаний так, як описано в прикладі 12 в WO 03/010141] (5,000г, 14,87ммоль) розчиняли в сухому діоксані (50мл) і додавали вінілтрибутилолово (4,82мл, 16,50ммоль). Розчин дегазували шляхом продування N_2 протягом 15хв. Додавали біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (0,350г, 0,50ммоль) і суміш нагрівали при 100°C протягом ночі в атмосфері азоту. Додавали додаткову кількість каталізатора (0,350г, 0,50ммоль), нагрівання продовжували протягом ще 48год., і в цей час

аналіз за допомогою ТШХ показував, що реакція майже завершилася. Реакційну суміш охолоджували до КТ і фільтрували через невеликий шар силікагелю з використанням ТГФ для промивання. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії використовуючи 5-15% EtOAc у гексані як елюент. Цільовий складний ефір 2-вініліндолу 21-1 одержували у вигляді коричневої твердої речовини (2,92г, вихід 69%): МС-ІЕ m/z 284,1 (MH^+). Метилловий ефір 21-1 омилюва-

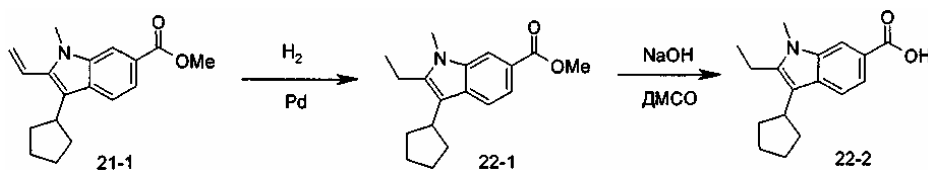
111

86962

112

ли звичайним чином (NaOH/ДМСО) і одержували відповідну карбонову кислоту 21-2 з виходом 93%: МС-ІЕ m/z 270,1 (МН⁺).

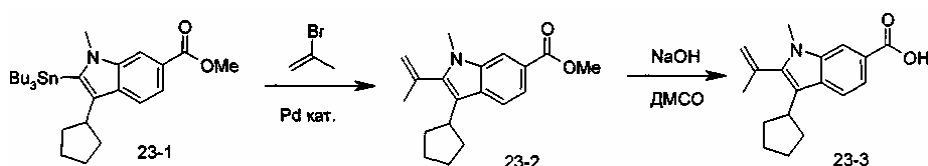
Приклад 22
3-Циклопентил-2-етил-1-метил-6-індолкарбонова кислота.



Складний ефір 2-вініліндолу 21-1 (приклад 21) (0,250г, 0,88ммоль) розчиняли в MeOH (15мл) і розчин гідрували (при тиску газоподібного H₂, що дорівнює 1атм.) над 10% Pd(OH)₂/C (50мг) протягом 18год. Потім каталізатор видаляли фільтруванням і фільтрат випарювали при зниженому тиску та одержували неочищений складний

ефір 22-1. Залишок розчиняли в ДМСО й омилювали за допомогою NaOH звичайним чином і одержували цільову похідну 2-етиліндолу 22-2 у вигляді білої твердої речовини (0,211г, вихід 88%): МС-ІЕ m/z 272,1 (МН⁺).

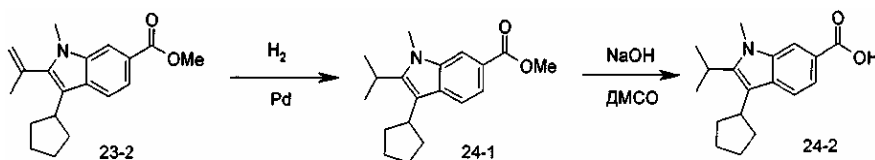
Приклад 23
3-Циклопентил-2-(2-пропеніл)-1-метил-6-індолкарбонова кислота.



2-Станіліндол 23-1 [1,280г, 2,34ммоль; одержаний відповідно до методик, що описані в WO 03/010141], трифенілфосфін (0,065г, 0,25ммоль), CuI (0,045г, 0,24ммоль), LiCl (0,200г, 4,72ммоль) і 2-бромпропен (0,444мл, 5,00ммоль) розчиняли в ДМФ (6мл) і суспензію дегазували шляхом продування за допомогою Ar протягом 20хв. Додавали Pd₂(dba)₃ (0,035г, 0,034ммоль) і після дегазування протягом ще 10хв реакційну суміш нагрівали при 100°C впродовж ночі. Потім суспензію розбавляли за допомогою ТБМЕ (100мл) і промивали розсолон (2x25мл). Екстракт сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску та

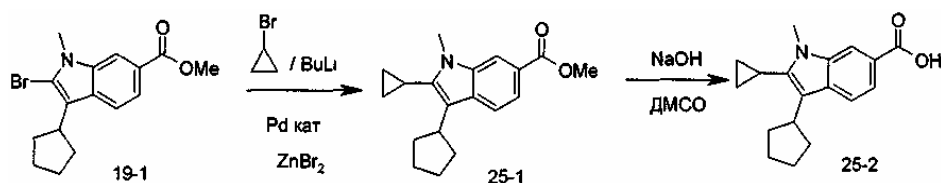
одержували залишок, який очищали за допомогою флеш-хроматографії використовуючи 5-10% EtOAc у гексані як елюент. Цільовий 2-(2-пропеніл)індол 23-2 одержували у вигляді бежевої твердої речовини (0,57г, вихід 81%): МС-ІЕ m/z 298,1 (МН⁺). Метилловий ефір 23-2 омилювали звичайним чином (NaOH/ДМСО) і одержували відповідну карбонову кислоту 23-3 з виходом 96%: МС-ІЕ m/z 284,1 (МН⁺).

Приклад 24
3-Циклопентил-2-ізопропіл-1-метил-6-індолкарбонова кислота.



За методикою, що аналогічна описаній у прикладі 22 для 2-етилового аналога, похідну 2-ізопропіліндолу 24-2 одержували у вигляді білої твердої речовини (88% вихід): МС-ІЕ m/z 286,1 (МН⁺).

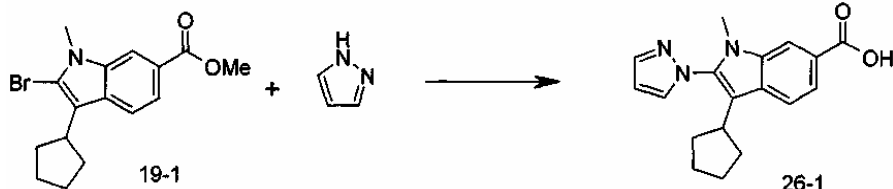
Приклад 25
3-Циклопентил-2-циклопропіл-1-метил-6-індолкарбонова кислота.



Циклопропілбромід (0,471г, 3,90ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (20мл) і розчин охолоджували до -78°C в атмосфері Ar. Додавали nBuLi (1,0М у гексані, 3,60мл, 3,60ммоль) та суміш перемішували протягом 15хв. Потім додавали ZnBr₂ (0,878г, 3,90ммоль) у ТГФ (15мл), суміші

давали нагрітися до КТ і реакційну суміш перемішували протягом 15хв. Додавали 2-броміндол 19-1 [одержаний так, як описано у прикладі 12 в WO 03/010141] (1,009г, 3,00ммоль) у ТГФ (15мл), а потім тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,289г, 0,25ммоль). Суміш перемішували 24год.

при кип'ятінні зі зворотним холодильником і в цей час ще містилася вихідна речовина, але реакцію зупиняли шляхом додавання AcOH (2мл). Леткі речовини видаляли при зниженому тиску та залишок розчиняли в ТБМЕ (100мл). Екстракт промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і сушили (MgSO₄). Випарювання при зниженому тиску приводило до залишку, який очищали за допомогою флеш-хроматографії використовуючи 0-15% EtOAc у гексані як елюент і одержували



2-Броміндол 19-1 [одержаний так, як описано у прикладі 12 в WO 03/010141] (1,00г, 2,97ммоль) і піразол (2,00г, 20,4ммоль, 9,9екв.) поміщали в запаяну трубку та суміш нагрівали при 160°C протягом 72год. Потім реакційну суміш охолоджували до КТ і завантажували в колонку для флеш-хроматографії. Продукт елюювали використовуючи 40-100% EtOAc у гексані як елюент. Виділену речовину (1,60г), що була забруднена піразолом, розчиняли в суміші ТГФ/MeOH/вода та підлговували за допомогою 1н. NaOH. Потім органічні речовини випарювали при зниженому

цільовий складний ефір 2-циклопропіліндолу 25-1 у вигляді світло-зеленої твердої речовини (0,540г, 60% вихід): МС-ІЕ m/z 298,1 (МН⁺). Метилловий ефір 25-1 омилювали звичайним чином (NaOH/ДМСО) і одержували відповідну карбонову кислоту 25-2 з виходом 80%: МС-ІЕ m/z 284,1 (МН⁺).

Приклад 26

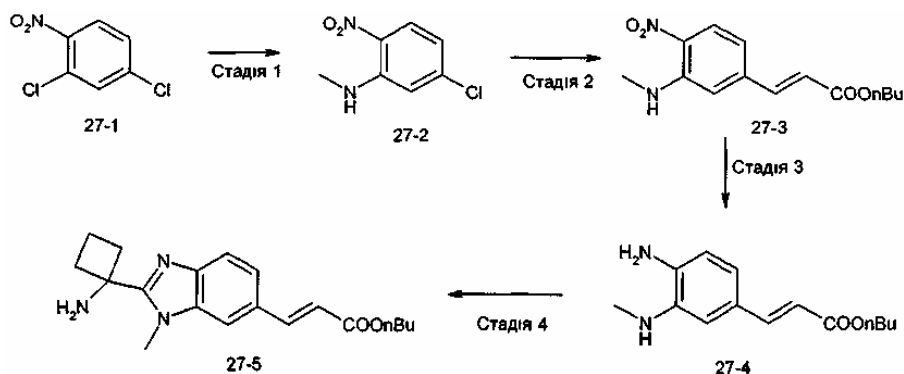
3-Циклопентил-1-метил-2-(1-піразоліл)-6-індолкарбонова кислота.

тиску та залишок обробляли концентрованою HCl, і осаджувалася цільова 2-піразоліліндолкарбонова кислота 26-1 (0,400г, вихід 43%).

Аналоги, які містять інші зв'язані з атомом N гетероциклічні замісники біля атома С-2 індольного кільця, одержували аналогічним чином, з використанням азотовмісних гетероциклів, таких як імідазоли та триазоли, як вихідних речовин.

Приклад 27

Метилловий ефір (Е)-3-[2-(1-аміноциклобутил)-3-метил-3Н-бензімідазол-5-іл]акрилової кислоти



Стадія 1:

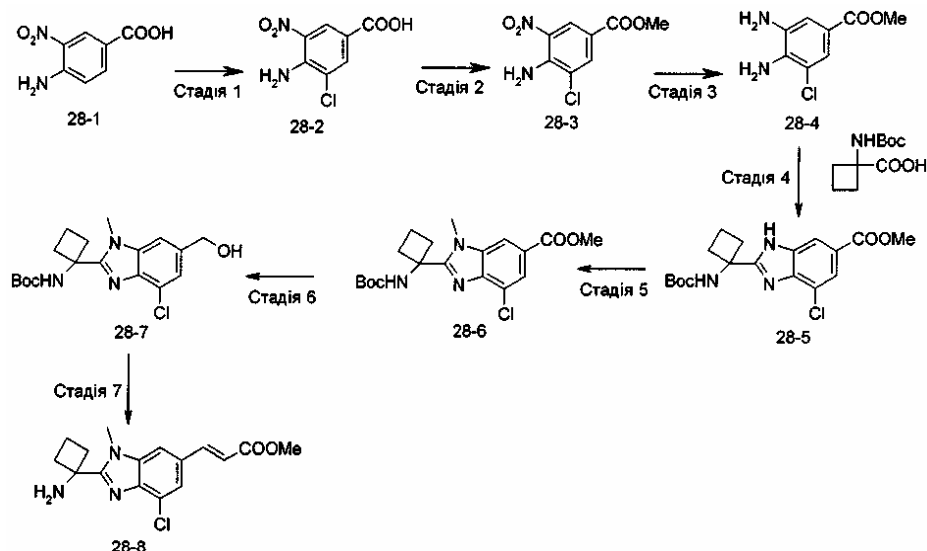
2,4-Динітрохлорбензол (27-1) (61г, 0,32 моль), триетиламін (68мл, 0,48 моль), і 2,0М метиламін у ТГФ (500мл, 1,0моль) змішували в 3-літрової круглодонної колбі, обладнаній холодильником Грехема, під тиском аргону. Потім розчин нагрівали при 40°C при перемішуванні та починала утворюватися біла тверда речовина (Et₃NH⁺Cl⁻). Після нагрівання протягом ~6год. ТШХ (в 20% етилацетаті у гексані) показувала, що реакція пройшла на ~60%. Додавали ще 2 еквіваленти розчину метиламіну в ТГФ (330мл) і суміш нагрівали при 40°C при перемішуванні протягом ще 16год. ТШХ показувала, що вся вихідна речовина витратилася. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та білу тверду речовину видаляли фільтруванням і ретельно промивали за допомогою ТГФ. Фільтрат концентрували при зниженому тиску й повторно розчиняли в 800мл дихлорметану, промивали

водою та розсолем і сушили над Na₂SO₄. Розчинники видаляли у вакуумі та одержували сполуку 27-2 у вигляді жовтогарячої твердої речовини (59,5г, кількісний вихід), яка була досить чистою для використання на наступній стадії.

Стадія 2:

У суху пробірку високого тиску поміщали сполуку 27-2 (2,88г, 15ммоль), Pd₂(dba)₃ (414мг, 0,45ммоль), P(t-Bu)₃ (0,1М розчин у діоксані, 18мл, 1,8ммоль) і N,N-дициклогексилметиламін (3,6мл, 16,5ммоль) в атмосфері аргону, n-Бутилакрилат (2,4мл, 16,5ммоль) дегазували аргонном протягом 35хв і потім додавали до суміші. Після цього пробірку закривали і суміш нагрівали при 110°C при перемішуванні протягом вихідних днів. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та розбавляли етилацетатом (200мл). Твердий залишок видаляли фільтруванням суміші через шар силікагелю й промивали етилацетатом (700мл).

Фільтрат концентрували у вакуумі й тричі випарювали разом з гексаном. Потім червону тверду речовину перемішували з гексанами (40мл) при 60°C. Суміш охолоджували до 0°C протягом 15хв і червону тверду речовину збирали фільтруванням і промивали гексанами та додатково сушили у високому вакуумі (3,4г, вихід 81%). За даними ЯМР продукт 27-3 мав чистоту, що дорівнює приблизно 90%. Додаткову кількість продукту можна одержати з фільтрату шляхом очищення на флеш-колониці.



Стадія 1:

4-Аміно-3-нітробензойну кислоту 28-1 (15,00г, 82ммоль) розчиняли в АсОН (200мл) і додавали сульфурилхлорид (6,62мл, 82ммоль). Суміш перемішували протягом 2год. при КТ, а потім для завершення реакції додавали додаткову кількість сульфурилхлориду (1,5мл). Після перемішування протягом ще 1год. при КТ реакційну суміш виливали на лід і осаджену тверду речовину збирали фільтруванням. Продукт 28-2 промивали водою, сушили на повітрі та використовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 2:

Неочищений продукт 28-2 розчиняли в MeOH (300мл) і додавали концентровану H_2SO_4 (1мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 днів і до цього моменту ступінь перетворення становила ~75%. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску та залишок піддавали розподілу між EtOAc і водою. Суміш підлугували шляхом повільного додавання насиченого водного розчину Na_2CO_3 і органічну фазу відокремлювали. Екстракт промивали розсолем, сушили (Na_2SO_4) і концентрували та одержували 28-3 у вигляді бежевої твердої речовини (12,32г), яку використовували без обробки на наступній стадії.

Стадія 3:

Нітроанілін 28-3 (11,32г, 49ммоль), гідросульфід натрію (35,54г, 204ммоль) і $NaHCO_3$ (17,15г, 204ммоль) розчиняли в суміші EtOH - вода складу 3:2 (600мл). Жовтогарячу суміш перемішували протягом 20год. при КТ. Потім EtOH

Стадія 3:

Сполуку 27-3 перетворювали в сполуку 27-4 за методикою, що описана в прикладі 11, стадія 5.

Стадія 4:

Сполуку 27-4 перетворювали в сполуку 27-5 за методикою, що описана в прикладі 3.

Приклад 28

Метильовий ефір (E)-3-[2-(1-аміноциклобутил)-7-хлор-3-метил-3H-бензімідазол-5-іл]акрилової кислоти.

видаляли при зниженому тиску та продукт екстрагували за допомогою EtOAc. Екстракт промивали водою й розсолем, сушили (Na_2SO_4) і випарювали та одержували сполуку 28-4 у вигляді коричневої твердої речовини (4,60г, 46% вихід), яку використовували без очищення на наступній стадії.

Стадія 4:

Діамін 28-4 (1,00г, 5,0ммоль), N-Boc-1-аміноциклобутанкарбонову кислоту (1,07г, 5,0ммоль), ТУГА (2,20г, 5,8ммоль) та Et_3N (2,10мл, 15,0ммоль) розчиняли в ДМФ (30мл) і суміш перемішували протягом 2 днів при КТ. Реакційну суміш виливали на лід і осаджену тверду речовину збирали фільтруванням. Речовину промивали водою, розчиняли в EtOAc і екстракт промивали розсолем. Потім розчин сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в АсОН і нагрівали при 80°C протягом 3год. Аналіз за допомогою ВЕРХ указував на повне перетворення в цільову похідну бензімідазолу. АсОН видаляли при зниженому тиску, залишок розчиняли в EtOAc і розчин промивали водним розчином $NaHCO_3$ і розсолем. Після сушіння ($MgSO_4$) видалення розчинника давало сполуку 28-5 у вигляді жовтогарячої твердої речовини (563мг), яку використовували без обробки на наступній стадії.

Стадія 5:

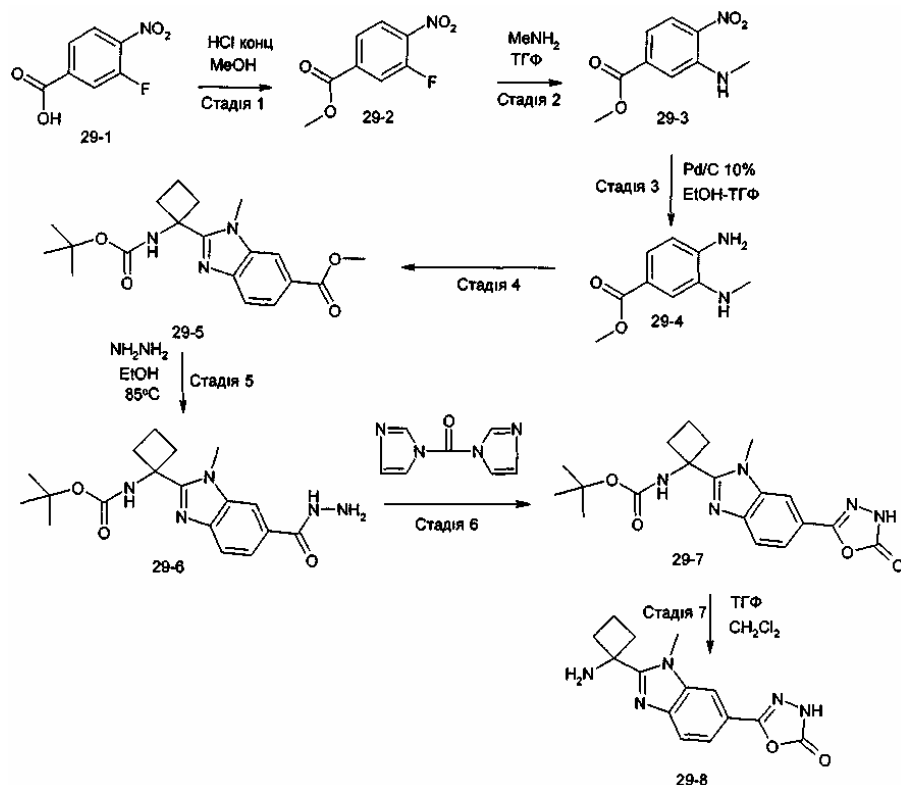
Бензімідазол 28-5 (1,63г, 4,29ммоль) і K_2CO_3 (2,96г, 21,45ммоль) суспендували в ДМФ (10мл) та додавали йодметан (0,27мл, 4,30ммоль). Суміш перемішували протягом 3год. при КТ. Потім

реакційну суміш виливали на лід і осаджену тверду речовину збирали фільтруванням. Речовину промивали водою, розчиняли в EtOAc і розчин двічі промивали за допомогою 5% водного розчину лимонної кислоти та розсоллом. Після сушіння (MgSO_4) і видалення летких речовин при зниженому тиску одержували сполуку 28-6 у вигляді коричневої твердої речовини (1,44г), яку використовували без обробки на наступній стадії.

Стадія 6:

Метилловий ефір 28-6 (1,22г, 3,10ммоль) розчиняли в ТГФ (30мл) і невеликими порціями при КТ додавали LiBH_4 (0,243г, 11,14ммоль). Потім суміш перемішували при 40°C протягом 16год. Оскільки перетворення ще не було повним, додавали додаткову кількість LiBH_4 (0,100г, 4,6ммоль) і суміш перемішували протягом ще 3год. при 70°C. Реакційну суміш охолоджували до КТ і залишок розбавляли за допомогою EtOAc. Обережно додавали воду та органічну фазу відокремлювали. Екстракт промивали водою й розсоллом та сушили (MgSO_4). Неочищений спирт 28-7 (961мг) поєднували з іншими порціями й очищали за допомогою флеш-хроматографії.

Стадія 7:



Стадія 1:

10н. HCl (2мл) додавали до розчину 3-фтор-4-нітробензойної кислоти (29-1) (10г, 54,0ммоль) в 300мл MeOH і розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 15год. Потім суміш концентрували, залишок розбавляли за допомогою EtOAc і органічну фазу двічі промивали водою та насиченим водним розчином NaHCO_3 , сушили (MgSO_4), фільтрували й випарювали та одержу-

вали 10,45г (вихід 97%) сполуку 29-2 у вигляді білої твердої речовини. Сполуку використовували без обробки в наступній реакції.

Приклад 29

5-[2-(1-Аміноциклобутил)-3-метил-3Н-бензімідазол-5-іл]-3Н-[1,3,4]оксадіазол-2-он

вали 10,45г (вихід 97%) сполуку 29-2 у вигляді білої твердої речовини. Сполуку використовували без обробки в наступній реакції.

Стадія 2:

Метиламін (80мл 2н. розчину в ТГФ) по краплях додавали до розчину сполуку 29-2 (10г, 50,2ммоль) в 100мл ТГФ при 0°C. Суміш додатково перемішували при 0°C протягом 20хв, потім при кімнатній температурі протягом 15год. Потім

леткі речовини випарювали та залишок розбавляли за допомогою EtOAc і органічну фазу двічі промивали водою, насиченим водним розчином NaHCO_3 , сушили (MgSO_4), фільтрували й випарювали та одержували 10,21г (вихід 96%) сполуки 29-3 у вигляді жовтогарячої твердої речовини. Сполуку використовували без обробки в наступній реакції.

Стадія 3:

Паладій (10% на деревному вугіллі, 1г) додавали до розчину сполуки 29-3 (10г, 47,6ммоль) в 400мл суміші складу 1/1 ТГФ-абсолютний EtOH. Суміш перемішували в атмосфері водню протягом 16год., потім розчин фільтрували для видалення каталізатора та концентрували й одержували 8,5г (вихід 99%) сполуки 29-4 у вигляді майже білої твердої речовини. Сполуку використовували без обробки в наступній реакції.

Стадія 4:

Сполуку 29-4 перетворювали в сполуку 29-5 за методикою, що описана в прикладі 7.

Стадія 5:

Суміш сполуки 29-5 (730мг, 2,03ммоль) і гідразинмоногідрату (500мкл, 10,3ммоль) в 5мл етанолу нагрівали у флаконі із гвинтовою пробкою при 85°C протягом 72год. Потім розчин концентрували, розбавляли за допомогою CH_2Cl_2 і органічний шар промивали водою. Органічний

шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували та випарювали й одержували 642мг (88%) сполуки 29-6 у вигляді сірувато-білої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без обробки.

Стадія 6:

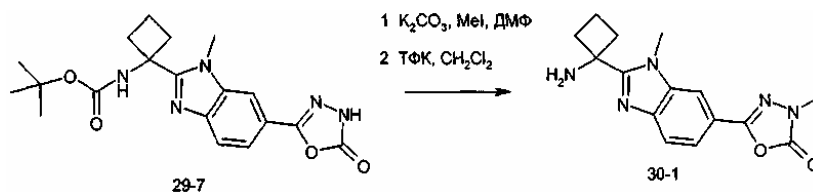
Триетиламін (190мкл, 1,36ммоль) додавали до розчину сполуки 29-6 (350мг, 0,97ммоль) і 1, 1'-карбонілдіімідазолу (190мг, 1,17ммоль) у ТГФ (5мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15год. Леткі речовини видаляли та залишок розбавляли за допомогою EtOAc, промивали водою, розсолем і органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували й випарювали та одержували 318мг (85% вихід) сполуки 29-7 у вигляді воскоподібної білої твердої речовини, яку використовували без обробки на наступній стадії.

Стадія 7:

ТФК (3мл) по краплях додавали до суспензії сполуки 29-7 (150мг, 0,39ммоль) в дихлорметані (10мл) і одержаний розчин перемішували протягом 1год. Леткі речовини випарювали та одержували 150мг (кількісний вихід) трифторацетату цільової сполуки 29-8 у вигляді бежевої твердої речовини.

Приклад 30

5-[2-(1-Аміноциклобутил)-3-метил-3Н-бензімідазол-5-іл]-3-метил-3Н-1,3,4-оксадіазол-2-он



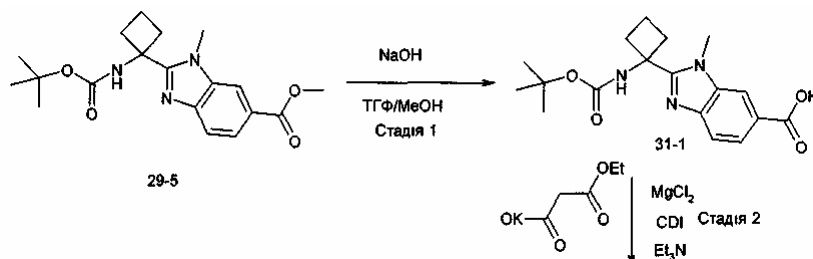
Карбонат калію (32мг, 0,23ммоль) додавали до розчину сполуки 29-7 (80мг, 0,21ммоль) у ДМФ (1мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 15хв. Потім додавали йодметан (12,5мкл, 0,2ммоль) і суміш перемішували протягом 3год. при кімнатній температурі. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc, промивали водою (3х), розсолем, потім органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували та випарювали і одержували 67мг (вихід 81%) бежевої твердої речовини. Обробка за допомогою ТФК така, як описана в

прикладі 29, стадія 7, давала 57мг (кількісний вихід) трифторацетату цільової сполуки 30-1 у вигляді бежевої твердої речовини.

Сполуку 30-1 можна ввести у реакцію сполучення з індольними проміжними продуктами загальної формули II і одержати сполуки формули I, відповідно до методик, що описані у прикладах 4 та 34, стадія 1.

Приклад 31

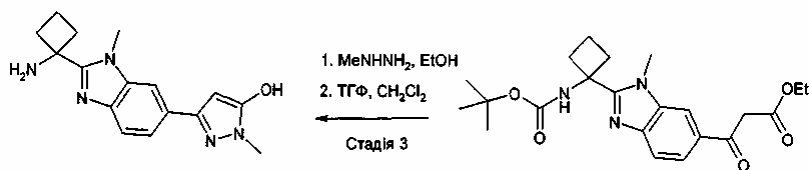
5-[2-(1-Аміноциклобутил)-3-метил-3Н-бензімідазол-5-іл]-2-метил-2Н-піразол-3-ол



121

86962

122



31-3

31-2

Стадія 1:

NaOH (10н., 11мл, 110ммоль) додавали до розчину сполуки 29-5 (5,0г, 13,9ммоль) у суміші складі 3:2:1 ТГФ, MeOH і води (180мл) і розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім суміш концентрували, значення рН встановлювали на 4 за допомогою 1н. HCl і суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали розсолон, сушили (MgSO₄), фільтрували та випарювали і одержували сполуку 31-1 (3,94г, вихід 82%) у вигляді білої твердої речовини. Сполуку використовували без обробки в наступній реакції.

Стадія 2:

1,1'-Карбонілдіімідазол (702мг, 4,33ммоль) додавали до розчину сполуки 31-1 (1г, 2,90ммоль) у ТГФ (24мл). Розчин перемішували протягом 15год. і потім при 0°C по краплях додавали до розчину малонатного аніона (одержаного шляхом додавання Et₃N (0,81мл, 5,80ммоль) і MgCl₂ (690мг, 7,25ммоль) до розчину моноетилмалонату калію (1г, 5,96ммоль) в ацетонітрилі (10мл) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 2,5год.). Потім одержану суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом усього 48год. Суміш концентрували та додавали толуол. Суміш охолоджували до 10-15°C і повільно гідролізували шляхом додавання 1М HCl до встановлення

значення рН на 3-4. Потім шари розділяли та органічний шар розбавляли за допомогою EtOAc, промивали водою, сушили та випарювали й одержували жовте масло. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (елюент: гексан:AcOEt 4:6) і одержували 885мг (вихід 74%) сполуки 31-2 у вигляді білої твердої речовини.

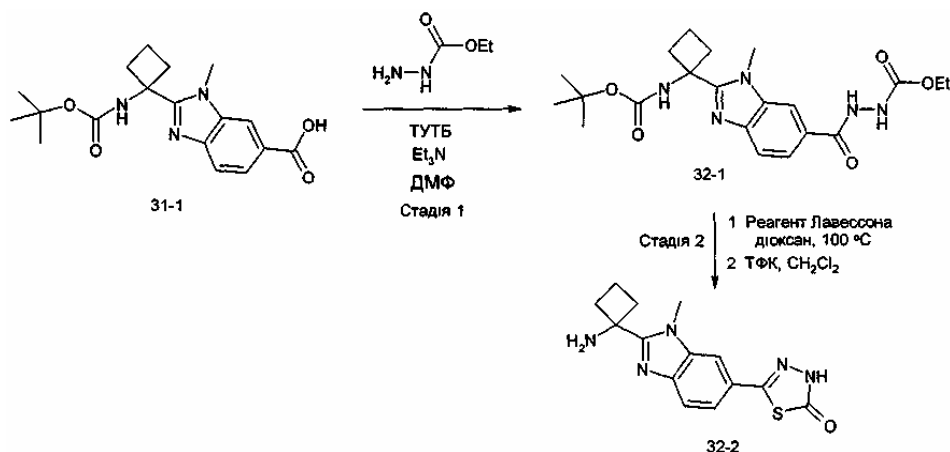
Стадія 3:

Метилгідразин (29мкл, 0,55ммоль) додавали до розчину сполуки 31-2 (100мг, 0,24ммоль) в EtOH (2,5мл). Суміш перемішували при 80°C протягом 15год. Потім суміш концентрували та додавали воду, потім додавали 1н. HCl для доведення значення рН до 6-7. Водний шар екстрагували 3 рази за допомогою EtOAc і органічну фазу сушили (MgSO₄) і концентрували та одержували 94мг (вихід 98%) блідо-жовтої твердої речовини. Обробка за допомогою ТФК у дихлорметані така, як описана в прикладі 29, стадія 7, давала 93мг (кількісний вихід) трифторацетату сполуки 31-3.

Сполуку 31-3 можна ввести у реакцію сполучення з індольними проміжними продуктами загальної формули II і одержати сполуки формули I відповідно до методик, які описані у прикладах 4 і 34, стадія 1.

Приклад 32

5-[2-(1-Аміноциклобутил)-3-метил-3Н-бензімідазол-5-іл]-3Н-1,3,4-тиадіазол-2-он



Стадія 1:

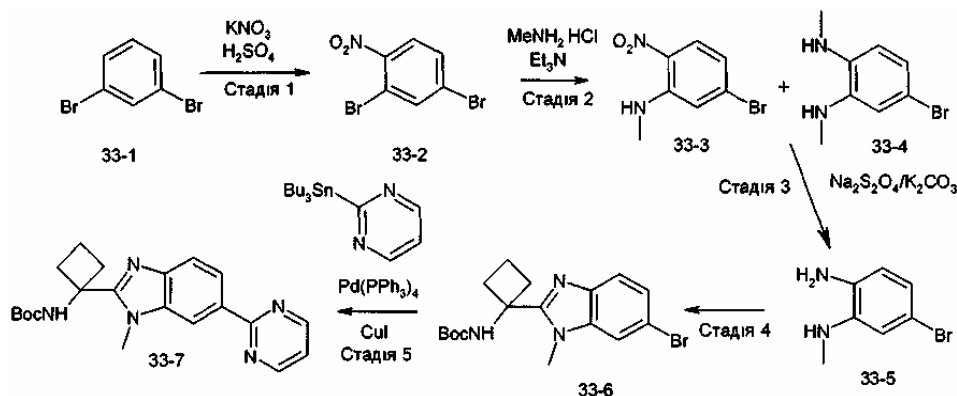
ТУТБ (380мг, 1,18ммоль) і триетиламін (380мкл, 2,73ммоль) додавали до розчину сполуки 31-1 (350мг, 1,01ммоль) і етилкарбазату (120мг, 1,15ммоль) у ДМФ (5мл). Суміш перемішували протягом 15год. при кімнатній температурі та потім розбавляли за допомогою EtOAc. Одержану органічну суспензію двічі промивали водою і 1 раз насиченим водним розчином

NaHCO₃. Потім до органічного шару додавали ТГФ і одержували розчин, який сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Залишок розтирали з EtOAc і одержували 290мг (66%) сполуки 32-1 у вигляді бежевої твердої речовини. Сполуку використовували без обробки в наступній реакції.

Стадія 2:

Реагент Лавессона (70мг, 0,17ммоль) додавали до розчину сполуки 32-1 (150мг, 0,35ммоль)

у діоксані (10мл) при 100°C. Одержану суміш перемішували при 100°C протягом 8год. і потім при 140°C протягом 4год. Потім суміш охолоджували до 100°C і додавали ще одну порцію реагенту Лавессона (70мг, 0,17ммоль). Потім розчин нагрівали при 100°C протягом 15год. Суміш концентрували досуха та твердий залишок розтирали з EtOAc і фільтрували. Одержану бежеву тверду речовину (100мг) обробляли за допомогою ТФК так, як описано в прикладі 29, стадія 7, і одержували 93мг трифторацетату сполуки 32-2.



Стадія 1:

Наявний у продажу 1,3-дибромбензол 33-1 (4,1мл, 33,9ммоль) розчиняли в концентрованій сірчаній кислоті (35мл), яку охолоджували в бані з льодом. Повільно додавали нітрат калію (3,4г, 33,9ммоль) (невеликими порціями), так щоб підтримувати температуру реакційної суміші нижче 10°C. Реакційну суміш перемішували протягом ще 30хв і потім виливали віл льоду. Жовтий осад, який утворився (33-2) відфільтровували та промивали водою, сушили при зниженому тиску і використовували на наступній стадії без обробки.

Стадія 2:

Суміш сполуки 33-2 (6,3г, 22,4ммоль) і метиламінгідрохлориду (3,0г, 44,8ммоль) у ДМФ (50мл) охолоджували до 0°C. Додавали триетиламін (9,4мл, 67ммоль) і суміш перемішували при КТ протягом 3,5год., потім нагрівали при 70°C протягом ночі. Суміш виливали у воду та одержаний осад відфільтровували. Фільтрат екстрагували за допомогою EtOAc (3х) і екстракт промивали водою (3х) і насиченим розчином NaCl, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували й одержували суміш сполук 33-3 і 33-4 у вигляді жовтогарячої твердої речовини (4,8г), яку використовували на наступній стадії без обробки.

Стадія 3:

Відновлення нітросполуки 33-3 за допомогою Na₂S₂O₄/K₂CO₃ проводили за методикою, що описана в прикладі 11, стадія 5. Сполуку 33-5 (1,5г, вихід за 3 стадії -20%) виділяли з реакційної суміші після хроматографії на колонці, використовуючи в градієнтному режимі розчинники - EtOAc у гексанах від 17% до 25%.

Стадія 4:

Діанілін 33-5 перетворювали в сполуку 33-6, за методикою, що описана в прикладі 7.

Сполуку 32-2 можна ввести в реакцію сполучення з індольними проміжними продуктами загальної формули II і одержати формули I відповідно до методик, що описані у прикладах 4 і 34, стадія 1.

Приклад 33

Трет-бутиловий ефір[1-(1-метил-6-піримідин-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]циклобутил]карбамінової кислоти

Стадія 5:

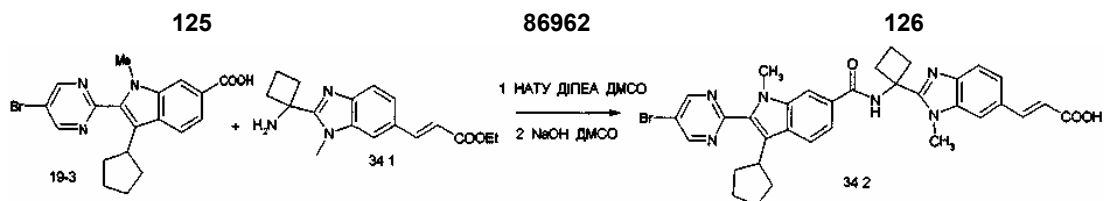
Аргон продували через суміш сполуки 33-6 (300мг, 0,79ммоль), хлориду літію (67мг, 1,6ммоль), PPh₃ (31мг, 0,12ммоль) та 2-трибутилстанілпіримідину (365мг, 0,99ммоль) у ДМФ (6,0мл) протягом 15хв. Додавали Pd(PPh₃)₄ (91мг, 0,079ммоль) та CuI (15мг, 0,079ммоль) і суміш нагрівали при 100°C протягом 24год. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc і органічну фазу промивали водою та розсоллом, потім сушили (MgSO₄) і концентрували та одержували жовте масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії (гексан:EtOAc від 3:7 до 2:8) і одержували сполуку 33-7 у вигляді жовтої твердої речовини (100мг, 24%).

Від сполуки 33-7 захисні групи можна відщепити за стандартних умов, як це описано в прикладі 29, стадія 7, і одержаний амін вводили в реакцію сполучення з індольними проміжними продуктами загальної формули II і сполуки формули I одержували відповідно до методик, які описані у прикладах 4 та 34, стадія 1.

Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що одержання аналогічних проміжних продуктів, які містять аналогічні гетероароматичні або ароматичні фрагменти, можна провести за допомогою цієї методики або її модифікацій. Альтернативно, реакцію сполучення на стадії 5 можна виконати за умов, типових для добре відомої реакції Судзуки [A. Suzuki, Pure Appl. Chem. (1994) 66, 213; N. Miyaura and A. Suzuki, Chem. Rev. (1995) 95, 2457].

Приклад 34

(E)-3-[2-(1-{[2-(5-Бромпіридин-2-іл)-3-циклопентил-1-метил-1H-індол-6-карбоніл]-аміно}-циклобутил)-3-метил-3H-бензімідазол-5-іл]-акрилова кислота



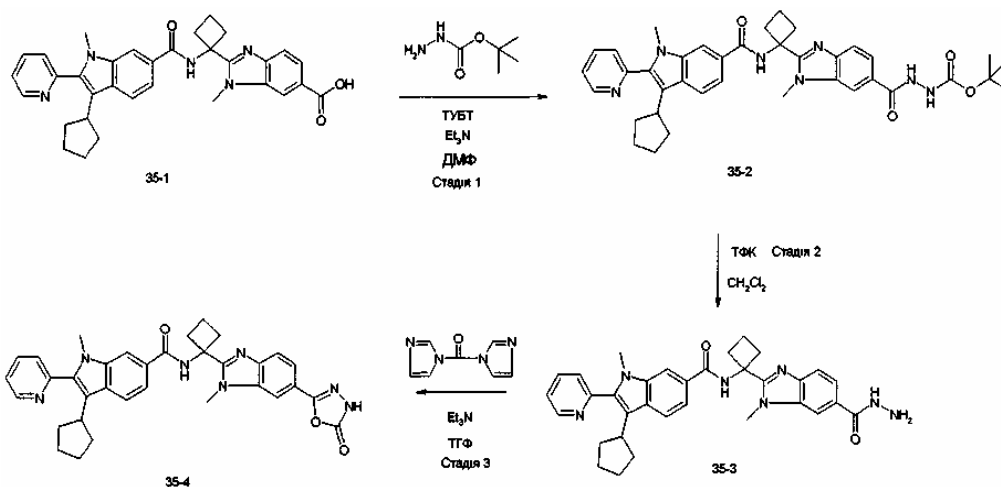
Сполуку 19-3 (приклад 19) і сполуку 34-1 (одержану зі сполуки 10-2 з використанням методики, що наведена в прикладі 3) вводили в реакцію сполучення за методикою, що описана в прикладі 4, і одержували сполуку 34-2 (сполука 3085, таблиця 3) у вигляді темно-жовтої твердої речовини (9,3%).

^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6), δ 1,63 (bs, 2H), 1,80-1,95 (m, 6H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,70 (ddd, $J=9,3$ і 10,6Гц, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 1H),

3,76 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,54 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 9,20 (s, 1H), 12,25 (s, 1H).

Приклад 35

{1-[1-метил-6-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-циклобутил}-амід 3-циклопентил-1-метил-2-піридин-2-іл-1H-індол-6-карбонової кислоти



Стадія 1:

ТУТБ (350мг, 1,09ммоль) і триетиламін (380мл, 2,73ммоль) додавали до розчину сполуки 35-1 (сполука 1025, таблиця 1) (487мг, 0,89ммоль) і трет-бутилкарбазату (130мг, 0,98ммоль) у ДМФ (8мл). Суміш перемішували протягом 2год. при кімнатній температурі та потім розбавляли за допомогою EtOAc. Одержану органічну суспензію двічі промивали водою і 1 раз насиченим водним розчином NaHCO_3 . Потім до органічного шару додавали ТГФ та одержаний розчин сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували. Залишок розтирали з EtOAc та одержували 421мг (72%) сполуки 35-2 у вигляді бежевої твердої речовини. Сполуку використовували без обробки в наступній реакції.

Стадія 2:

ТФК (3мл) по краплях додавали до розчину сполуки 35-2 (200мг, 0,3ммоль) у дихлорметані (3мл) і одержаний розчин перемішували протягом 2год. Леткі речовини випарювали та одержували 170мг (кількісний вихід) трифторацетату сполуки 35-3, яку використовували без додаткового очищення.

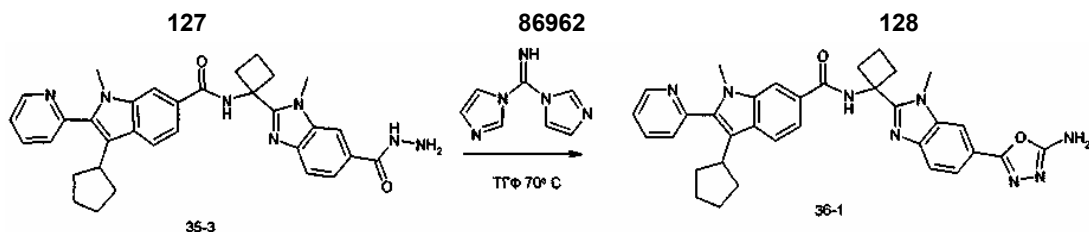
Стадія 3:

1,1'-Карбонілдіімідазол (25мг, 0,15ммоль) однією порцією додавали до розчину сполуки 35-3 (100мг, 0,13ммоль) і триетиламіну (80мл, 0,57ммоль) в 2мл ТГФ і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4год. Потім суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли за допомогою 4мл ДМСО та безпосередньо очищали на напівпрепаративній колонці для ВЕРХ, яка містить обернену фазу C_{18} , (з використанням розчинників у градієнтному режимі, від 5% H_2O в MeCN до 100% MeCN) і виділяли сполуку 35-4 (сполука 1128, таблиця 1) у вигляді жовтої аморфної твердої речовини, яка має чистоту >95% (29мг, 39% вихід).

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО): δ 1,54-1,68 (m, 2H), 1,79-1,93 (m, 6H), 1,94-2,05 (m, 1H), 2,09-2,21 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,05-3,25 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,57-7,72 (m, 3H), 7,82-7,92 (m, 2H), 7,94-8,02 (m, 1H), 8,06-8,15 (m, 2H), 8,78 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 9,45 (s, 1H), 12,62 (s, 1H).

Приклад 36

{1-[6-(5-Аміно-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-іл]циклобутил}-амід 3-циклопентил-1-метил-2-піридин-2-іл-1H-індол-6-карбонової кислоти

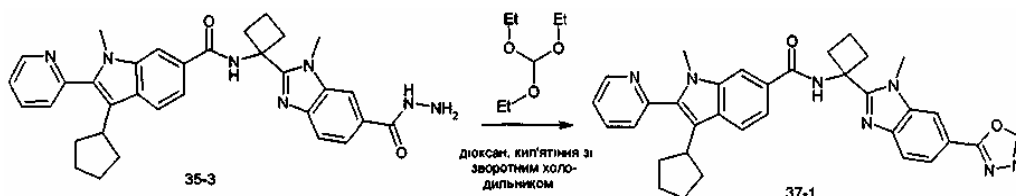


С-(Діімідазол-1-іл)-метиленамін (25мг, 0,16ммоль) однією порцією додавали до розчину сполуки 35-3 (приклад 35) (80мг, 0,14ммоль) у ТГФ (4мл). Одержаний розчин нагрівали при 70°C протягом 16год., після чого виявлявся білий осад. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розчиняли в 4мл ДМСО та безпосередньо очищали на напівпрепаративній колонці для ВЕРХ, яка містить обернену фазу C_{18} (з використанням розчинників у градієнтному режимі, від 5% H_2O в MeCN до 100% MeCN), і виділяли сполуку 36-1 (сполука 1129, таблиця 1) у вигляді жовтої аморфної твердої речовини, яка має чистоту >95% (19мг, 23% вихід).

1H ЯМР (400МГц, ДМСО): δ 1,54-1,67 (m, 2H), 1,79-1,94 (m, 6H), 1,95-2,06 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 1H), 2,74-2,84 (m, 2H), 3,19-3,05 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,49 (dd, $J=1,8$ і 5,7Гц, 1H), 7,59-7,71 (m, 3H), 7,86-7,92 (m, 2H) 7,96-8,01 (m, 1H), 8,06-8,10 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,78 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 9,51 (s, 1H).

Приклад 37

{1-(1-Метил-6-1,3,4-оксадіазол-2-іл-1H-бензімідазол-2-іл)циклобутил}амід 3-циклопентил-1-метил-2-піридин-2-іл-1H-індол-6-карбонової кислоти

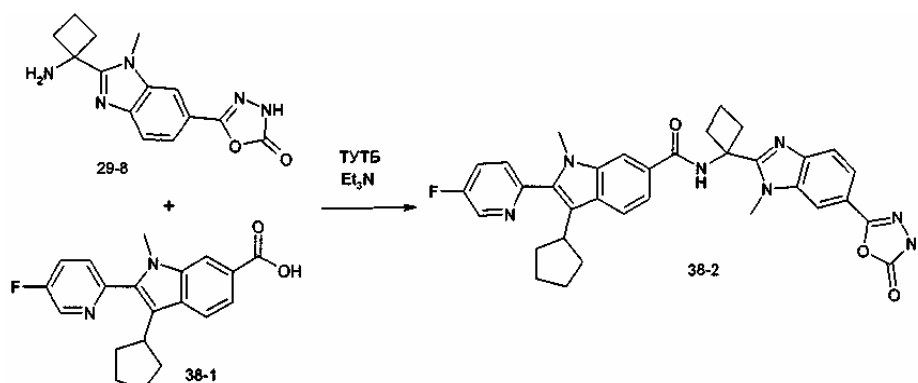


Суспензію сполуки 35-3 (приклад 27) (50мг, 0,09ммоль) і триетилортоформіату (1мл, 6ммоль) у діоксані (3мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18год. Одержаний майже чистий розчин випарювали досуха та залишок розчиняли в ДМСО (1мл) і очищали на напівпрепаративній колонці для ВЕРХ, яка містить обернену фазу C_{18} (з використанням розчинників у градієнтному режимі, від 5% H_2O в MeCN до 100% MeCN), і виділяли сполуку 37-1 (сполука 1130, таблиця 1) у вигляді жовтої аморфної твердої речовини, яка має чистоту >95% (27мг, 53% вихід).

1H ЯМР (400МГц, ДМСО): δ 1,55-1,68 (m, 2H), 1,79-1,93 (m, 6H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,49 (dd, $J=2,2$ і 5,3Гц, 1H), 7,56-7,73 (m, 3H), 7,93-8,05 (m, 3H), 8,11 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,79 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

Приклад 38

{1-[1-Метил-6-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-циклобутил}амід 3-циклопентил-2-(5-фторпіридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-6-карбонової кислоти



ТУТБ (45мг, 0,14ммоль) і триетиламін (49мл, 0,35ммоль) додавали до розчину сполуки 38-1 [одержаної відповідно до методик, що описані в WO 03/010141] (45мг, 0,13ммоль) та сполуки 29-8 (приклад 29) (45мг, 0,11ммоль) у ДМФ. Розчин перемішували протягом 15год. і безпосередньо

очищали на напівпрепаративній колонці для ВЕРХ, що містить обернену фазу C_{18} (з використанням розчинників у градієнтному режимі, від 5% H_2O в MeCN до 100% MeCN), і виділяли сполуку 38-2 (сполука 1143, таблиця 1) у вигляді жо-

втої аморфної твердої речовини, яка має чистоту >95% (23мг, вихід 34%).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО): δ 1,54-1,68 (m, 2H), 1,79-1,93 (m, 6H), 1,93-2,04 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 2H), 3,00-3,15 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,57-7,72 (m, 3H), 7,79-7,95 (m, 3H), 8,10 (s, 2H), 8,80 (d, J=2,9Гц, 1H), 9,45 (s, 1H), 12,63 (s, 1H).

Приклад 39

Інгібування РНК-залежної РНК-полімеразної активності NS5B

Сполуки, пропонувані в даному винаході, досліджені стосовно інгібуючої активності щодо РНК-залежної полімерази (NS5B) вірусу гепатиту С за протоколом, що описаний у [WO 03/010141].

Приклад 40

Специфічність інгібування РНК-залежної РНК-полімерази NS5B

Сполуки, пропонувані в даному винаході, досліджені стосовно інгібуючої активності щодо РНК-залежних РНК-полімераз вірусу поліомієліту за схемою, що описана для полімерази ВГС, за тим виключенням, що замість ВГС NS5B полімерази використовували полімеразу вірусу поліомієліту, як це описано в [WO 03/010141]. За описаною раніше схемою також досліджена здатність цих сполук інгібувати ДНК-залежну РНК-полімеразу II вилочкової залози теляти [McKercher et al., 2004 Nucleic Acids Res. 32: 422-431].

Приклад 41

Клітинний люцефераза-репортерний аналіз реплікації ВГС РНК

Культура клітин:

Клітини Huh-7 зі стабільним субгеномним ВГС репліконом, що кодує модифікований репортерний ген люциферази (що експресується у вигляді гена злиття люциферазо-FMDV2A-неоміцинфосфотрансферази) приготували, як це описано раніше [Lohman et al., 1999. Science 285: 110-113; Vrolijk et al., 2003 J.Virol Methods 110:201-209], за тим виключенням, що клітини, які реплікують, вибирали за допомогою 0,25мг/мл G418. Кількість люциферази, що експресується відібраними клітинами, лінійно корелює зі ступенем реплікації ВГС. Ці клітини, які позначаються як клітини MP-1, тримають в модифікованому Іглом середовищі Дульбекко (МІСД) з додаванням 10% ФБС і 0,25мг/мл неоміцину (стандартне середовище). Ці клітини пасують шляхом триптинізації та заморожують в 90% ФБС/10% ДМСО. Під час аналізу використовують середовище МІСД із додаванням 10% ФБС, що містить 0,5% ДМСО та не містить неоміцину (середовище для аналізу). У дні аналізу клітини MP-1 триптинізують і розводять до концентрації до 100000клітин/мл у середовищі для аналізу. У кожну лунку 96-ямкового планшета ViewPlate (Packard) поміщають по 100мкл. Потім планшети протягом 2год. інкубують при 37°C в атмосфері, що містить 5% CO₂.

Реагенти та матеріали

Продукт	Фірма	№ за каталогом	Умови зберігання
МІСД	Wisent Inc.	10013CV	4°C
ДМСО	Sigma	D-2650	КТ
ЗФФ середовище Дульбекко	Gibco-BRL	14190-136	КТ
Фетальна бичача сироватка	Bio-Whittaker	14-901F	-20°C/4°C
Генектин (G418)	Gibco-BRL	10131-027	-20°C/4°C
Trypsin-EDTA	Gibco-BRL	25300-054	-20°C/4°C
ViewPlate™-96, чорна	Packard	6005182	КТ
Підкладкова стрічка, чорна	Packard	6005189	КТ
Фільтруючий блок ПВДФ 0,22мкм	Millipore	SLGV025LS	КТ
Поліпропіленовий планшет для титрування із глибокими лунками	Beckman	267007	КТ

Приготування досліджуваної сполуки:

Досліджувану сполуку в 100% ДМСО спочатку розводять у середовищі для аналізу до кінцевої концентрації ДМСО, що дорівнює 0,5%. Розчин обробляють ультразвуком протягом 15хв та фільтрують за допомогою 0,22мкм фільтруючого блоку Millipore. У ряд лунок 3 поліпропіленового планшета для титрування із глибокими лунками відповідний об'єм поміщають у середовище для аналізу та одержують вихідну досліджувану концентрацію (2х). У ряди лунок 2 та 4-12 додають по 200мкл середовища для аналізу (яке містить 0,5% ДМСО). Серійні розведення (1/2) приготують шляхом переносу 200мкл із ряду 3 у ряд 4, потім з ряду 4 у ряд 5 і послідовно до ряду 11. Ряди 2 і 12 являють собою контрольні зразки, які не містять інгібітора.

Додавання досліджуваної сполуки до клітин:

З кожної лунки планшета із серійними розведеннями рівний 100мкл об'єм переносять у відповідну лунку планшета із клітинми (два ряди лунок використовують як "контрольні зразки, які не містять інгібітора"; десять [10] рядів використовують для визначення залежності реакції від дози). Планшет з культурами клітин інкубують протягом 72год. при 37°C в атмосфері, що містить 5% CO₂.

Аналіз люциферази:

Після інкубації протягом 72год. із 96-ямкового планшета для аналізу відсмоктують середовище та у кожну лунку додають рівний 100мкл об'єм лізувального буфера 1X Glo (Promega), попередньо нагрітого до кімнатної температури. Планшет інкубують при кімнатній температурі протягом 10хв при періодичному струшуванні. На дно планшета наклеюють чорну стрічку. У кожну лунку додають рівний 100мкл об'єм субстрату люци-

ферази Bright-Glo (Promega), попередньо нагрітого до кімнатної температури, і потім обережно перемішували. Люмінесценцію визначали за допомогою приладу Packard Topcount у режимі обробки даних за люмінесценцією (IMC) при затримці підрахунку, що дорівнює 1хв, і тривалості підрахунку, що дорівнює 2с.

Продукт	Фірма	№ за каталогом	Умови зберігання
Лізувальний буфер Glo	Promega	E266A	4°C
Система аналізу люциферази Bright-Glo	Promega	E2620	-20°C

Інтенсивність люмінесценції (IMC) для кожної лунки культурального планшета була мірою реплікації ВГС РНК у присутності інгібіторів у різних концентраціях. Виражене у % інгібування розраховували за наступним рівнянням: Інгібування, % = $100 - [\text{IMC (зразок з інгібітором)} / \text{IMC (контрольний зразок)}] \times 100$.

Для обробки залежності Інгібування - концентрація використовували нелінійну апроксимацію кривої за Хіллом та 50% ефективну концентрацію

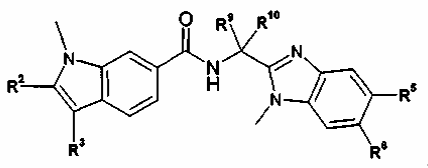
(EC₅₀) розраховували за допомогою програмного забезпечення SAS (Statistical Software; SAS Institute, Inc. Cary, N.C.).

Таблиці сполук

Виявлено, що всі сполуки, зазначені в наведених нижче таблицях 1-4, мають несподівано гарну активність при клітинному аналізі реплікації ВГС РНК, що описаний в прикладі 41.

Часи утримання (t_R) для кожної сполуки визначали за допомогою аналізу за допомогою ВЕРХ за стандартних умов, що описані у прикладах. Як добре відомо спеціалісту в даній галузі техніки, значення часу утримання чутливі щодо конкретних умов вимірювання. Тому, якщо використовуються ідентичні розчинник, швидкість потоку, лінійний градієнт і т.п., то значення часу утримання можуть розрізнятися, наприклад, при використанні різних приладів для ВЕРХ. Навіть при дослідженні на одному і тому самому приладі, значення можуть змінюватися, наприклад, при використанні різних колонок для ВЕРХ або при використанні того одного і того самого приладу та однієї і тієї ж конкретної колонки значення можуть розрізнятися, наприклад, для різних досліджень, проведених у різних випадках.

ТАБЛИЦЯ 1




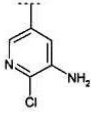

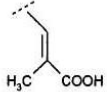

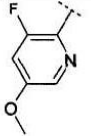

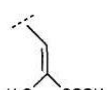

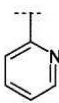

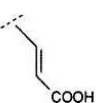
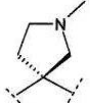
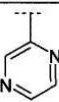

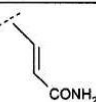

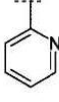



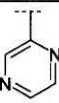

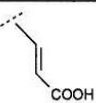

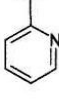

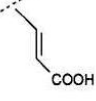
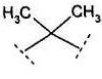
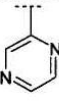



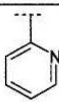

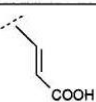

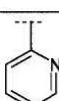

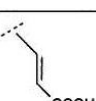

де R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^9 та R^{10} наведені у таблиці.

Сполука №	R^2	R^3	R^5	R^6	R^9 R^{10}	t_R (хв)	МС (M+H) ⁺
1001			H			6,6	640,3

133

86962

134

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (xВ)	MC (M+H) ⁺
1002			H			5,2	638,2
1003			H			5,3	636,2
1004				H		5,1	617,3
1005				H		5,5	574,3
1006				H		4,6	602,3
1007				H		5,6	590,4
1008				H		5,0	576,3
1009				H		5,1	603,3
1010				H		4,9	588,3
1011				H		4,8	586,3

135

86962






































136

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁹ R ¹⁰	t _R (xВ)	MC (M+H) ⁺
1012				H		5,7	645,2
1013			H			4,9	588,3
1014				H		4,6	603,3
1015				H		6,5	577,2
1016				H		4,5	601,3
1017				H		6,4	575,3
1018				H		5,5	587,2
1019				H		6,2	551,2
1020			H			6,0	577,2
1021			H			4,7	588,3
1022			H			4,8	588,3

137

86962




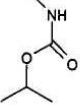



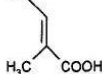



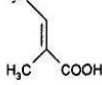













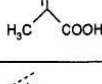



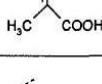



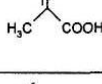



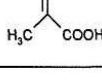

138

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (xВ)	MC (M+H) ⁺
1023			H			4,7	617,4
1024			H			4,0	570,3
1025			H	COOH		4,4	548,2
1026				H		6,4	621,3
1027			H			6,1	622,3
1028			H			5,8	606,3
1029			COOH			6,0	581,2
1030			COOH	H		5,9	537,3
1031			COOH	H		5,5	566,3
1032			NH ₂	COOH		6,3	552,2

139

86962




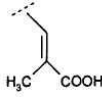



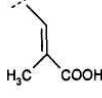

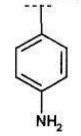

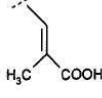

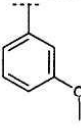

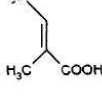

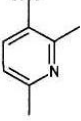

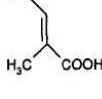

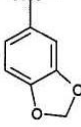

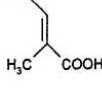

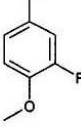

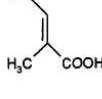

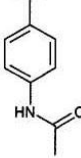

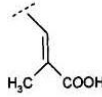

140

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (xB)	MC (M+H) ⁺
1033				COOH		7,2	638,3
1034			H			5,3	594,2
1035			H			4,2	603,3
1036			COOH	CH ₃		5,9	551,3
1037			-OCH ₃	COOH		6,3	567,3
1038			H			4,4	571,2
1039			H			5,0	630,3
1040			H			6,0	617,2
1041			H			6,4	601,2
1042			H			6,2	623,2

141

86962


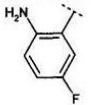

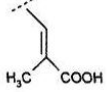



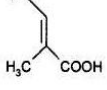

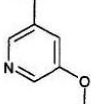

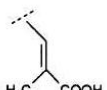

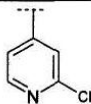

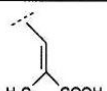

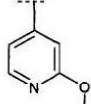



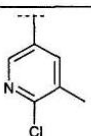

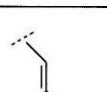



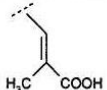



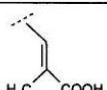

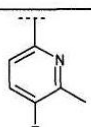

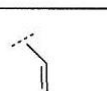



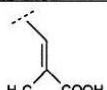

142

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (xВ)	MC (M+H) ⁺
1043			H			4,5	630,3
1044			H			6,0	617,2
1045			H			4,1	602,2
1046			H			6,0	617,2
1047			H			3,6	616,3
1048			H			6,0	631,2
1049			H			6,0	635,2
1050			H			4,9	644,2

143

86962




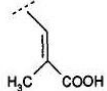

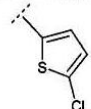

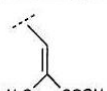

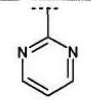

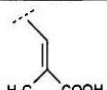

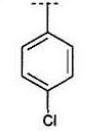



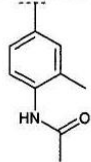



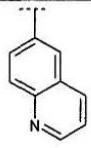





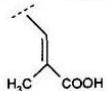

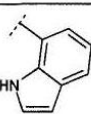

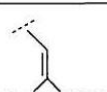

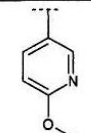

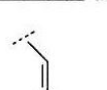

144

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
1051			H			5,5	620,2
1052			H			5,8	620,2
1053			H			4,2	618,2
1054			H			5,6	622,2
1055			H			5,3	618,2
1056			H			5,9	636,2
1057			H			5,2	606,2
1058			H			5,6	618,2
1059			H			5,6	620,2
1060			H			6,2	607,2

145

86962


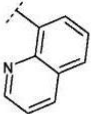

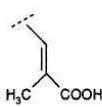



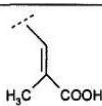



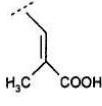



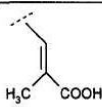

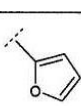

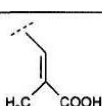



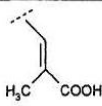

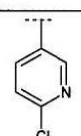

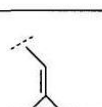

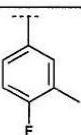

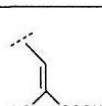

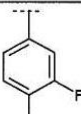

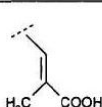

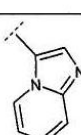

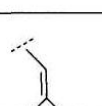

146


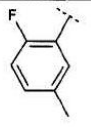

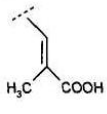

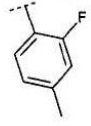

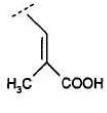

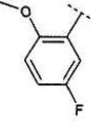

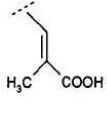

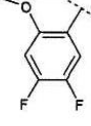

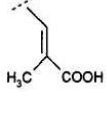

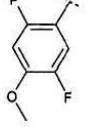

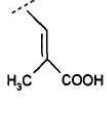

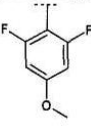

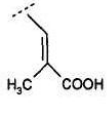

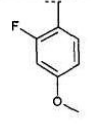

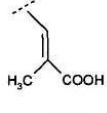

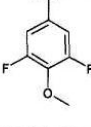

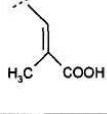

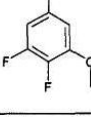

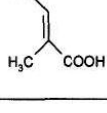

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (xВ)	MC (M+H) ⁺
1061			H			6,2	627,2
1062			H			6,6	627,1
1063			H			4,7	589,2
1064			H			6,5	621,2
1065			H			4,9	658,3
1066			H			4,2	638,2
1067			H			5,4	602,2
1068			H			6,2	626,2
1069			H			5,6	618,2

147

86962

148

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
1070			H			4,7	638,2
1071			H			3,8	588,2
1072			H			5,9	593,2
1073			H			6,0	593,2
1074			H			5,7	577,2
1075			H			6,0	587,2
1076			H			5,7	622,2
1077			H			6,5	619,2
1078			H			6,4	619,2
1079			H			3,6	627,2

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (xВ)	MC (M+H) ⁺
1080			H			6,3	619,2
1081			H			6,3	619,2
1082			H			6,0	635,2
1083			H			6,2	653,2
1084			H			6,0	653,2
1085			H			6,0	653,2
1086			H			6,1	635,2
1087			H			6,2	653,2
1088			H			6,3	653,2

151

86962

152

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁹ R ¹⁰	t _R (xВ)	MC (M+H) ⁺
1089			H			6,5	669,2
1090			COOH	-OCH ₃		5,7	567,1
1091			-OCH ₃			6,3	636,3
1092			H			5,9	620,3
1093			H			3,8	602,3
1094			H			6,2	700,3
1095			H			5,9	589,3
1096			H			4,5	592,3
1097			CH ₃			5,7	620,3

153

86962

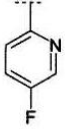

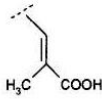
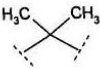
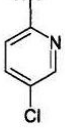

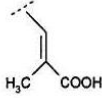
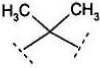
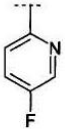



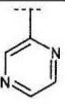

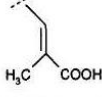


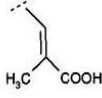



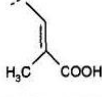



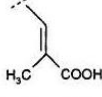


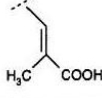



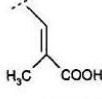



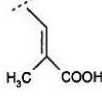

154

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁸ R ¹⁰	t _R (xВ)	MC (M+H) ⁺
1098			H			6,2	610,3
1099			H			5,4	604,3
1100			H			5,9	667,2
1101			H			5,4	604,3
1102			H			5,9	632,4
1103			H			5,7	620,3
1104			H			4,8	620,2
1105			H			4,3	591,3
1106			H			6,0	565,2

155

86962

156

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁹ R ¹⁰	t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
1107			H			5,7	594,3
1108			H			6,0	610,2
1109			H			5,1	696,3
1110			H			5,0	589,2
1111	CH ₃		H			6,1	525,3
1112			H			6,4	539,3
1113			H			6,6	553,3
1114	Br		H			5,8	589,2 591,2
1115			H			5,4	613,3
1116			H			6,0	591,3

157

86962


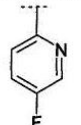

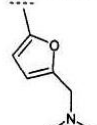







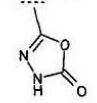



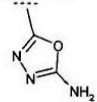



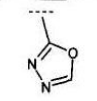

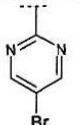
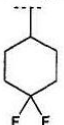
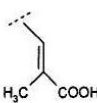

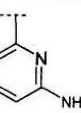

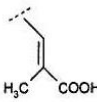

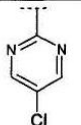

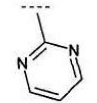

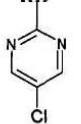

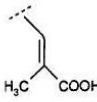

158

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁹ R ¹⁰	t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
1117	Br		H			6,1	605,2 603,2
1118			H			5,6	627,3
1119			H			5,6	627,4
1120			H			5,5	632,3
1121			H			5,3	656,4
1122			H			5,0	615,3
1123	CH ₃		H			5,0	534,3
1124			H			5,4	600,3
1125			H			5,9	642,3

159

86962


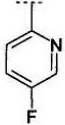



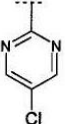

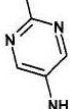

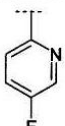

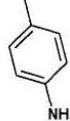

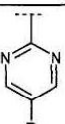

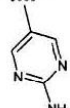

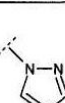

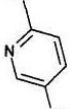

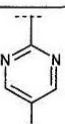

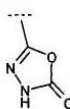

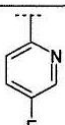

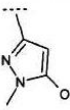

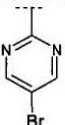

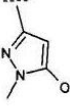

160

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
1126			H			4,9	645,3
1127			H			5,7	643,2
1128			H			4,7	588,3
1129			H			4,4	587,3
1130			H			4,6	572,3
1131			H			5,7	719,2
1132			H			4,0	653,3
1133			H			6,6	618,2
1134			H			6,4	623,3

161

86962


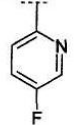

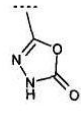

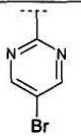

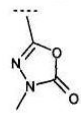

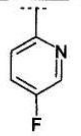

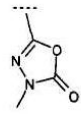



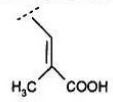

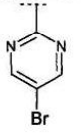

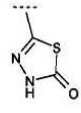



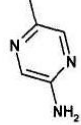



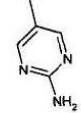

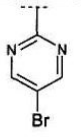

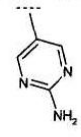

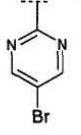

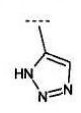

162


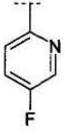

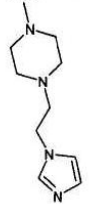

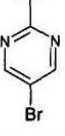

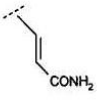

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
1135			H			6,3	600,4
1136			H			5,2	632,4
1137			H			4,9	613,4
1138			H			5,3	676,3 678,3
1139			H			5,0	585,5
1140			H			6,3	667,3 669,3
1141			H			5,7	618,5
1142			H			6,1	679,4 681,4

163

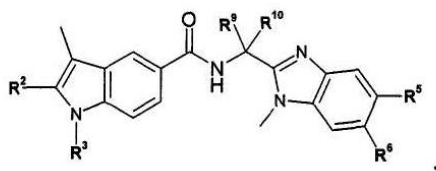
86962

164




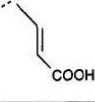



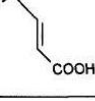



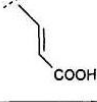



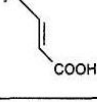

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
1143			H			5,8	606,4
1144			H			6,5	681,4 683,4
1145			H			6,1	620,5
1146			H			7,0	607,5
1147			H			6,4	683,3 685,3
1148			H			5,2	586,4
1149			H			5,4	586,4
1150			H			5,8	726,3 728,3
1151			H			6,4	650,0 652,0

165		86962				166	
Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (хв)	МС (M+H) ⁺
1152			H			4,8	700,2
1153			H			6,1	654,2

ТАБЛИЦЯ 2















































де R², R³, R⁵, R⁶, R⁹ та R¹⁰ наведені у таблиці.

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (хв)	МС (M+H) ⁺
2001				H		4,3	574,3
2002				H		6,2	563,1
2003			H			6,5	563,2
2004			H			4,2	574,3

167

86962


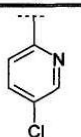
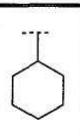
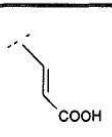

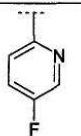
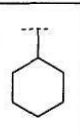
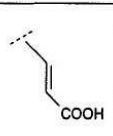

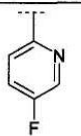
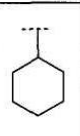
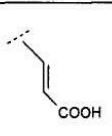
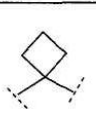
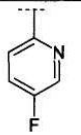
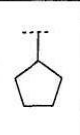
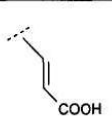

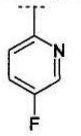
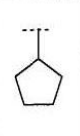
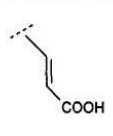

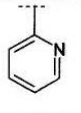
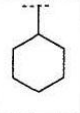
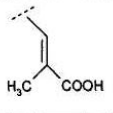

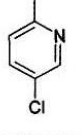
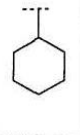
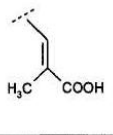

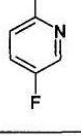

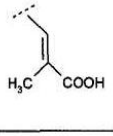



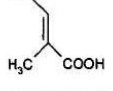

168

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁹ R ¹⁰	t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
2005			H			6,1	575,3
2006				H		6,2	575,3
2007				H		4,5	588,4
2008			H			4,5	588,4
2009			H			5,3	589,4
2010				H		5,4	589,4
2011			H			6,2	577,4
2012				H		6,2	577,4
2013			H			4,6	600,3
2014			H			6,2	589,3
2015			H			6,4	622,3

169

86962


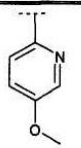
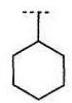
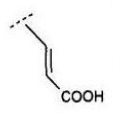

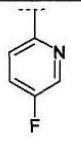
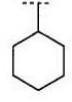
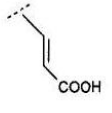

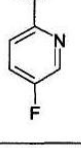
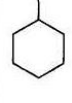
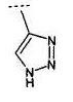

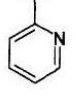
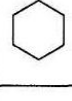
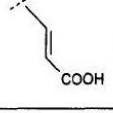

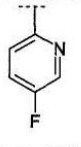
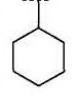
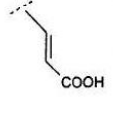

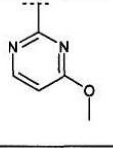

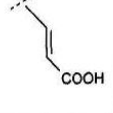

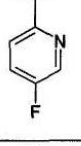
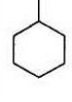
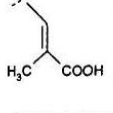

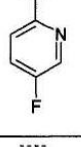

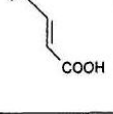

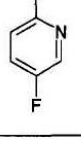
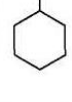
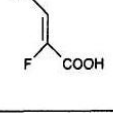

170

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (xВ)	MC (M+H) ⁺
2016				H		6,4	622,3
2017			H			5,6	606,3
2018				H		6,0	606,3
2019				H		5,5	592,3
2020			H			5,4	592,3
2021			H			4,5	602,3
2022			H			6,2	636,3
2023			H			5,9	620,3
2024			H			6,1	591,2

171

86962

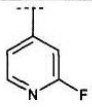
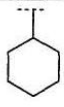
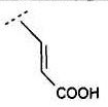



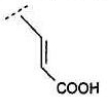



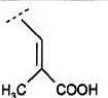



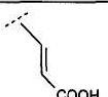



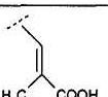







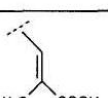



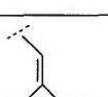







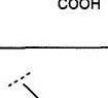

172

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
2025			H			5,0	618,3
2026				CH ₃		5,9	620,3
2027			H			6,0	603,3
2028			CH ₃			4,5	602,3
2029			CH ₃			5,7	620,3
2030			H			5,8	619,3
2031			CH ₃			5,8	634,4
2032			H			6,3	618,3
2033			H			6,4	624,4

173

86962

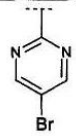

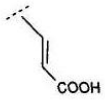

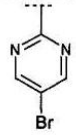

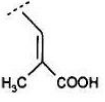

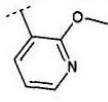



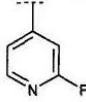

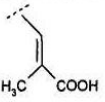

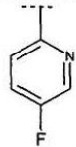

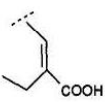

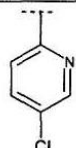

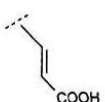

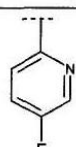

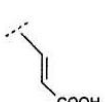

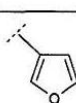

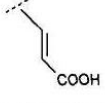

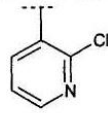

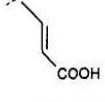

174

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁹ R ¹⁰	t _R (xВ)	MC (M+H) ⁺
2034			H			5,2	606,3
2035			H			6,1	587,3
2036			H			6,3	601,3
2037			H			5,2	594,3
2038			H			5,4	608,3
2039			H			6,0	593,3
2040			H			6,2	607,3
2041			H			6,1	607,3
2042			H			5,9	631,3
2043			H			6,1	645,3

175

86962

176

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁹ R ¹⁰	t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
2044			H			5,8	667,2
2045			H			6,0	681,2
2046			H			5,5	618,3
2047			H			5,4	620,3
2048			H			5,9	634,3
2049			H			6,2	610,3 612,3
2050			H			5,7	594,3
2051			H			6,0	565,3
2052			H			4,0	622,3

177

86962



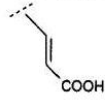



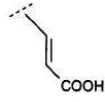



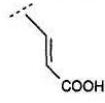



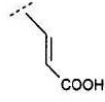



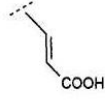



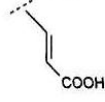

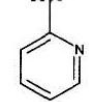
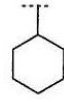
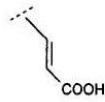

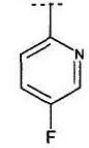
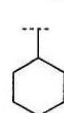
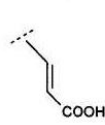

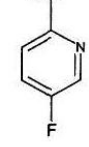

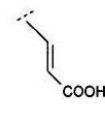

178


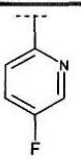

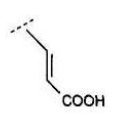

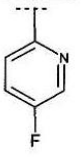

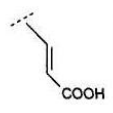

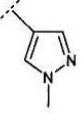

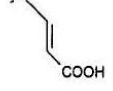

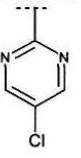

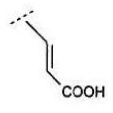

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁹ R ¹⁰	t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
2053			H			3,8	622,3
2054			H			2,8	616,3
2055			H			3,2	621,3
2056			H			4,2	620,4
2057			H			4,0	620,4
2058			H			5,7	551,1
2059			H			5,9	608,3
2060			H			5,2	606,2
2061			H			5,6	606,2

179

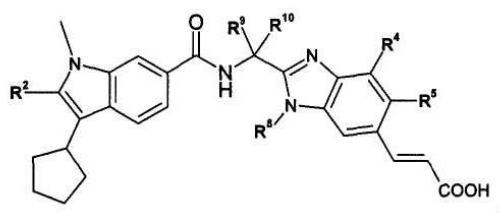
86962

180


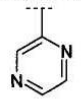


Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁸ R ¹⁰	t _R (xВ)	MC (M+H) ⁺
2062			H			6,4	575,3
2063			H			6,3	581,3
2064			H			6,0	593,3
2065			H			5,8	577,3
2066			H			6,4	539,3
2067			H			6,7	553,3
2068			H			4,6	574,3
2069			H			6,2	592,3
2070			H			5,9	578,3

181		86962			182		
Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (хв)	МС (M+H) ⁺
2071			-OCH ₃			6,0	622,3
2072			-OCH ₃			6,3	636,4
2073			H			5,6	591,3
2074			H			6,5	623,4 625,4

ТАБЛИЦЯ 3



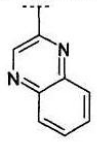

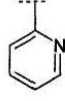

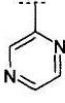

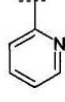


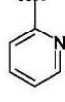


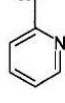
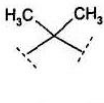
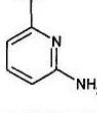

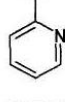





де R², R⁴, R⁵, R⁸, R⁹ та R¹⁰ наведені у таблиці.

Сполу- ка №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸		t _R (хв)	МС (M+H) ⁺
3001		H	H			5,8	629,3

183

86962


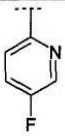





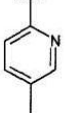

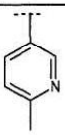

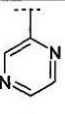


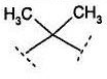

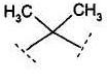


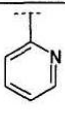

184

Сполу- ка №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸	R ⁹ R ¹⁰	t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
3002		H	H	CH ₃		5,4	625,4
3003		H	H	CH ₃		4,9	574,3
3004		H	H	CH ₃		5,2	575,2
3005		H	H			5,0	588,3
3006		H	H			4,9	602,2
3007		H	H	CH ₃		4,7	562,4
3008		H	H	CH ₃		4,2	589,2
3009		H	H	CH ₃		4,9	588,4
3010		H	H	CH ₃		5,1	580,2
3011		H	H	CH ₃		6,0	563,2

185

86962































186

Сполу- ка №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸		t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
3012		H	H	CH ₃		5,6	592,2
3013		H	H	CH ₃		4,4	588,3
3014		H	H	CH ₃		4,6	588,3
3015		H	H	CH ₃		4,8	588,3
3016		H	H	CH ₃		4,2	588,3
3017		H	H	CH ₃		5,5	589,2
3018		H	H	CH ₃		4,2	577,2
3019		H	H	CH ₃		6,1	551,2
3020		H	H	CH ₃		6,3	577,2
3021		H	H	CH ₃		4,7	586,2

187

86962




















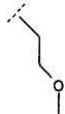













188

Сполу- ка №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸	R ⁹ R ¹⁰	t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
3022		H	H	CH ₃		5,4	587,2
3023		H	H	CH ₃		6,3	575,3
3024		H	H	CH ₃		4,6	606,2
3025		H	H			5,1	614,2
3026		H	H			4,9	606,2
3027		H	H			5,0	618,2
3028		H	H			5,2	614,2
3029		H	H			5,7	615,2
3030		H	H			5,5	603,2
3031		H	H			5,4	589,2
3032		H	H			5,7	615,2

189

86962

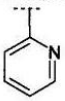
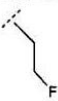




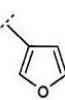
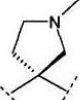
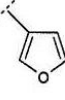


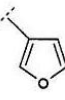
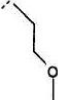
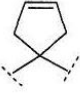
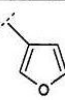






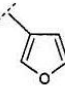

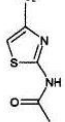

190

Сполу- ка №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸	R ⁹ R ¹⁰	t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
3033		H	H			5,5	603,3
3034		H	H			6,7	603,3
3035		H	H			6,5	591,3
3036		H	H			7,2	631,2
3037		H	H			6,8	605,3
3038		H	H			6,4	595,2
3039		H	H			6,4	607,2
3040		H	H			7,0	619,3
3041		H	H			6,4	577,2
3042		H	H			6,6	603,3
3043		H	H			5,4	628,3

191

86962

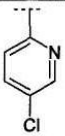




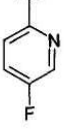

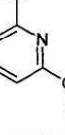







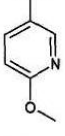



192

Сполу- ка №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸	R ⁹ R ¹⁰	t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
3044		H	H			5,1	620,3
3045		H	H			5,1	602,3
3046		H	H	CH ₃		5,7	592,3
3047		H	H			6,4	589,3
3048		H	H			6,3	619,3
3049		H	H			6,4	607,3
3050		H	H	CH ₃		4,4	603,3
3051		H	-OCH ₃	CH ₃		5,3	605,3
3052		H	H	CH ₃		5,7	592,3
3053		H	H	CH ₃		5,5	637,3

193

86962





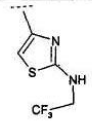







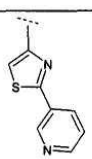

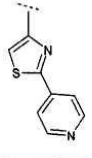

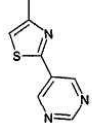

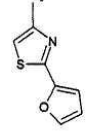

194

Сполу- ка №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸	R ⁹ R ¹⁰	t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
3054		H	H	CH ₃		6,4	620,3
3055		H	H	CH ₃		6,3	608,3
3056	Br	H	H	CH ₃		6,2	577,1
3057		H	H	CH ₃		5,9	604,3
3058		H	H	CH ₃		6,9	604,3
3059		H	H	CH ₃		4,0	574,3
3060		H	-NH ₂	CH ₃		6,3	578,3
3061		H	H	CH ₃		4,2	574,3
3062		H	H	CH ₃		5,9	604,2
3063		H	H	CH ₃		6,2	579,3

195

86962

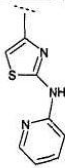

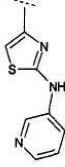

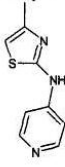

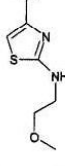

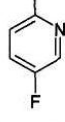

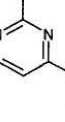



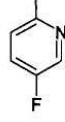

196

Сполу- ка №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸	R ⁹ R ¹⁰	t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
3064		H	H	CH ₃		4,2	595,2
3065		H	H	CH ₃		5,6	594,2
3066		H	H	CH ₃		5,9	677,2
3067		H	H	CH ₃		5,9	579,2
3068		H	-OCH ₃	CH ₃		6,6	593,3
3069		H	-OCH ₃	CH ₃		5,0	604,3
3070		H	H	CH ₃		5,1	657,2
3071		H	H	CH ₃		4,7	657,1
3072		H	H	CH ₃		6,1	658,1
3073		H	H	CH ₃		6,5	646,1

197

86962

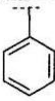



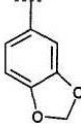

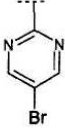

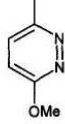

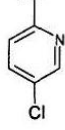
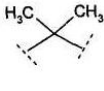
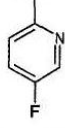
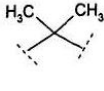





198






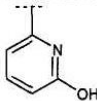

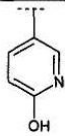




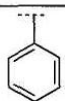
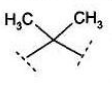
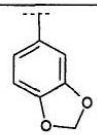
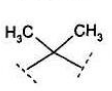

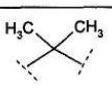

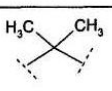
Сполу- ка №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸	R ⁹ R ¹⁰	t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
3074		H	H	CH ₃		5,2	672,2
3075		H	H	CH ₃		4,8	672,2
3076		H	H	CH ₃		4,7	672,2
3077		H	H	CH ₃		4,6	653,3
3078		H	-OCH ₃	CH ₃		6,2	622,2
3079		H	H	CH ₃		5,8	605,3
3080		H	CH ₃	CH ₃		4,6	588,3
3081		H	CH ₃	CH ₃		5,6	606,3

199

86962

200






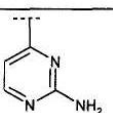

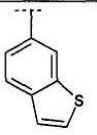

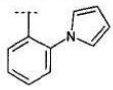

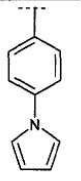

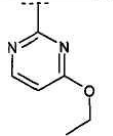

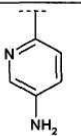



Сполу- ка №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸	R ⁹ R ¹⁰	t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
3082		H	H	CH ₃		6,0	573,3
3083		H	H	CH ₃		5,2	592,3
3084		H	H	CH ₃		5,9	617,3
3085		H	H	CH ₃		5,7	653,2
3086		H	H	CH ₃		5,3	605,3
3087		H	H	CH ₃		6,0	596,3
3088		H	H	CH ₃		5,6	580,2
3089	CH ₃	H	H	CH ₃		6,0	511,2
3090		H	H	CH ₃		6,3	523,2
3091		H	H	CH ₃		6,4	525,2

201		86962			202		
Сполу- ка №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸		t _R (xВ)	MC (M+H) ⁺
3092		H	H	CH ₃		6,6	537,2
3093		H	H	CH ₃		6,6	539,2
3094		H	H	CH ₃		5,0	590,2
3095		H	H	CH ₃		4,8	590,2
3096	Cl	H	H	CH ₃		6,0	531,1 533,1
3097	-C≡CH	H	H	CH ₃		5,8	521,1
3098	-C≡N	H	H	CH ₃		5,5	522,1
3099		H	H	CH ₃		6,3	561,3
3100		H	H	CH ₃		6,2	605,3
3101		H	H	CH ₃		6,2	567,2
3102		H	H	CH ₃		6,3	567,2

203

86962

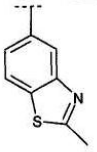





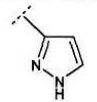







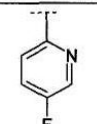





204


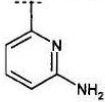

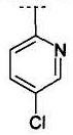

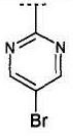

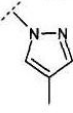

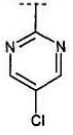

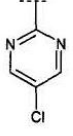



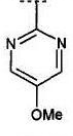




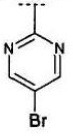



Сполу- ка №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸		t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
3103		H	H	CH ₃		5,6	563,3
3104		H	H	CH ₃		5,4	567,3
3105		H	H	CH ₃		4,5	590,3
3106		H	H	CH ₃		6,2	629,3
3107		H	H	CH ₃		6,2	638,4
3108		H	H	CH ₃		6,4	638,4
3109		H	H	CH ₃		5,4	619,4
3110		H	H	CH ₃		3,4	--
3111		H	H	CH ₃		6,3	643,4

205

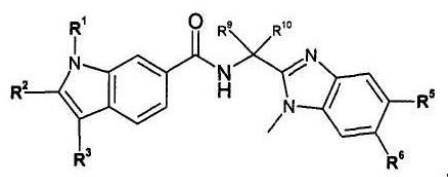
86962

206

Сполу- ка №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸	R ⁹ R ¹⁰	t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
3112		H	H	CH ₃		5,7	644,4
3113		H	H	CH ₃		5,4	658,4
3114		H	H	CH ₃		5,4	658,5
3115		H	H	CH ₃		5,3	563,3
3116		H	H	CH ₃		6,6	539,3
3117		H	H	CH ₃		5,6	560,3
3118		H	H	CH ₃		6,4	537,3
3119		H	H	CH ₃		6,1	578,2
3120		H	H	CH ₃		6,4	549,2
3121		H	H	CH ₃		5,4	561,3















































Сполу- ка №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸		t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
3122		H	H	CH ₃		4,4	575,3
3123		H	H	CH ₃		6,5	594,2 596,2
3124		H	-OCH ₃	CH ₃		6,6	683,3 685,3
3125		H	H	CH ₃		5,8	577,3
3126		H	H	CH ₃		6,2	609,2
3127		H	-OCH ₃	CH ₃		6,5	639,3
3128		H	H	CH ₃		5,6	577,3
3129		H	H	CH ₃		5,7	605,4
3130		Cl	H	CH ₃		5,4	608,3 610,3
Сполу- ка №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸		t _R (XB)	MC (M+H) ⁺
3131		Cl	H	CH ₃		7,1	689,3 687,6
3132		H	H	CH ₃		5,2	575,3

ТАБЛИЦЯ 4



де R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^9 та R^{10} наведені у таблиці.














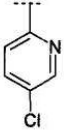



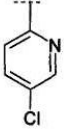



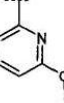








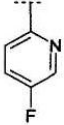









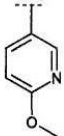



Сполу- ка №	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6	R^9 R^{10}	t_R (хв)	МС (МН) ⁺
4001	CH ₃				H		4,7	574,3
4002	CH ₃				H		4,4	589,4
4003	CH ₃				H		5,4	575,4
4004	CH ₃			H			5,4	588,3
4005	CH ₃			H			5,8	589,3

211		86962				212		
Сполу- ка №	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (XB)	MC (MH) ⁺
4006	CH ₃				H		3,3	563,1
4007				H			6,6	591,4
4008	H			H			6,1	563,3
4009	H			H			5,9	549,3
4010	H				H		5,8	549,3
4011	CH ₃			H			6,4	577,4
4012	CH ₃				H		6,5	577,4
4013	CH ₃				OCH ₃		5,4	605,3
4014	H			H			4,8	574,3
4015	H				H		4,9	574,3
4016	H				H		6,2	561,3

213

86962


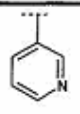

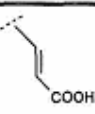

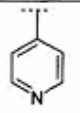

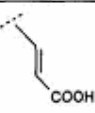

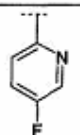
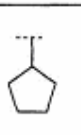
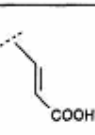

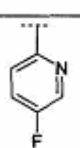
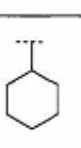
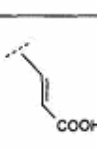

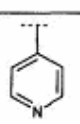
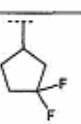
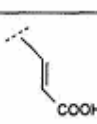

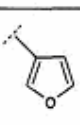
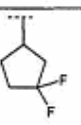
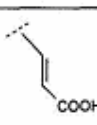

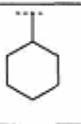
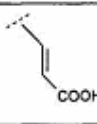

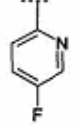
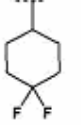
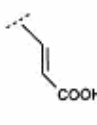

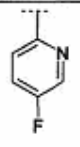
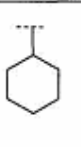
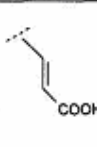

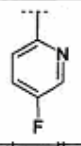
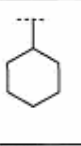
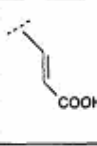

214


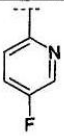
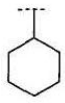
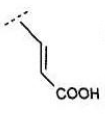

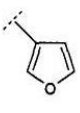

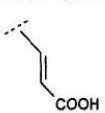

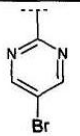
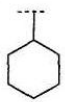
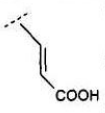

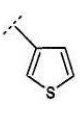

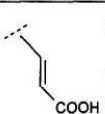

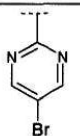
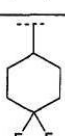


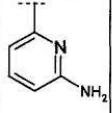
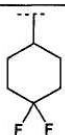
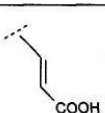

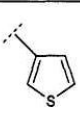
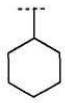
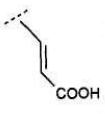

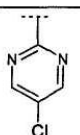
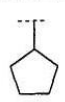
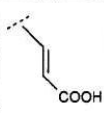

Сполу- ка №	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (XB)	MC (MH) ⁺
4017	H			H			4,4	560,3
4018	H				H		4,5	560,3
4019	CH ₃				H		5,6	580,2
4020	CH ₃				H		6,3	608,2
4021	CH ₃			H			6,5	622,3
4022	CH ₃				H		7,0	604,3
4023	CH ₃						5,1	618,3
4024	CH ₃						6,1	636,3
4025	CH ₃						6,3	607,3
4026	CH ₃				H		6,0	604,3

215

86962

216

Сполу- ка №	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (xВ)	MC (MH) ⁺
4027	CH ₃				H		4,2	574,3
4028	CH ₃				H		4,1	574,3
4029	CH ₃				CH ₃		5,8	606,3
4030	CH ₃			H			5,7	606,4
4031	CH ₃			H			3,8	610,3
4032	CH ₃			H			5,4	599,3
4033	H	Br		H			6,1	575,2 577,2
4034	CH ₃			H			5,2	642,3
4035	H			H			6,4	592,3
4036	H			H			6,4	578,2

217		86962				218		
Сполу- ка №	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (хв)	МС (МН) ⁺
4037	CH ₃			H			6,3	592,2
4038	CH ₃			H			5,4	613,2
4039	CH ₃			H			6,7	667,2 669,2
4040	CH ₃			H			5,6	629,3
4041	CH ₃			H			6,2	703,3
4042	CH ₃			H			3,9	639,3
4043	CH ₃			H			6,9	593,4
4044	CH ₃				H		6,4	609,4