

**УКРАЇНА**

(19) **UA** (11) **102677** (13) **C2**  
(51) МПК  
**A01N 43/60** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)

**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**

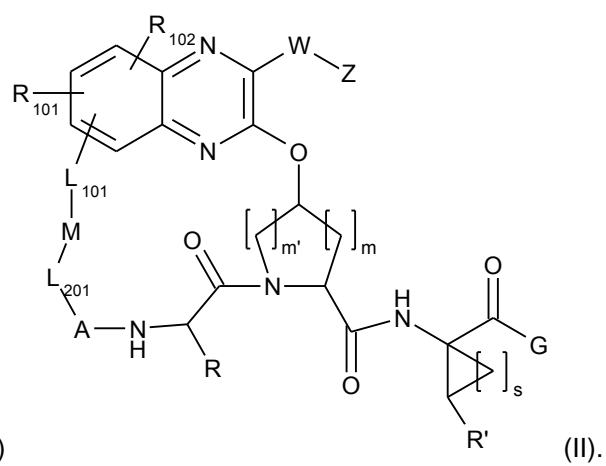
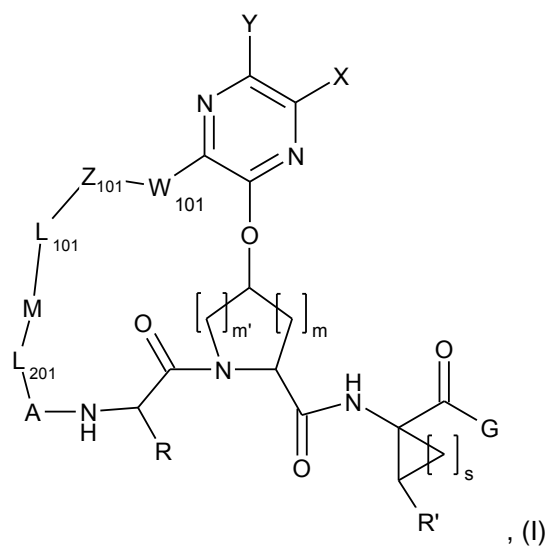
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2010 07220</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Гай Юнхуа (US), Ор Ят Сунь (US), Ван Чже (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>14.11.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ЕНАНТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 500 Arsenal Street, Watertown, MA 02472, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>12.08.2013</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>60/987,958, 61/025,458</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>US 20040106559 A1, 03.06.2004 US 20070060510 A1, 15.03.2007 US 20070054842 A1, 08.03.2007</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>14.11.2007, 01.02.2008</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US, US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.09.2010, Бюл.№ 17</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>12.08.2013, Бюл.№ 15</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2008/083541, 14.11.2008</b>		

**(54) ХІНОКСАЛІНВМІСНІ СПОЛУКИ ЯК ІНГІБІТОРИ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С****(57) Реферат:**

Даний винахід розкриває сполуки формул I і II або їх фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри або проліки, які інгібують активність серинпротеази, зокрема активність протеази NS3-NS4A вірусу гепатиту С (HCV). Внаслідок цього, сполуки за даним винаходом порушують життєвий цикл вірусу гепатиту С і можуть також застосовуватися як противірусні засоби. Крім того, даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що включають згадані вище сполуки, для введення суб'єкту, страждаючому від HCV-інфекції. Винахід також стосується способів лікування HCV-інфекції у суб'єкта шляхом введення фармацевтичної композиції, що включає сполуки за даним винаходом.

**UA 102677 C2**



## СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Дана заявка вимагає пріоритет попередньої заявки на патент США № 60/987958, поданої 14 листопада 2007 року, і попередньої заявки на патент США № 61/025458, поданої 1 лютого 2008 року. Зміст згаданих вище заявок наводиться тут шляхом посилання на них.

## 5 ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Даний винахід стосується нових сполук-інгібіторів протеази вірусу гепатиту С (HCV), які мають противірусну активність відносно HCV і застосовуються при лікуванні HCV-інфекцій. Більш конкретно, винахід стосується хіноксалінвмісних сполук, композицій, які включають такі сполуки, і способів їх застосування, а також способів одержання таких сполук.

## 10 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

HCV є основною причиною не-А і не-В гепатиту і стає все більш і більш серйозною проблемою для охорони здоров'я як розвинених країн, так і країн, що розвиваються. За оцінками, у всьому світі вірусом інфіковано понад 200 мільйонів чоловік, що більше приблизно в п'ять разів, ніж кількість людей, інфікованих вірусом імунodefіциту людини (HIV). Внаслідок того, що висока частка людей уражена хронічними інфекціями, для пацієнтів, інфікованих HCV, існують підвищений ризик розвитку цирозу печінки, подальшої злосликої гепатоми і смертельного захворювання печінки. У західному світі HCV є найпоширенішою причиною гепатоцелюлярного раку і приводом для пересадки печінки пацієнтам.

Існують значні перешкоди для розробки лікарських препаратів проти HCV, які включають, але цим не обмежуються, персистенцію вірусу, генетичну різноманітність вірусу в процесі реплікації в організмі-хазяїні, високе число випадків розвитку мутантів вірусу, резистентних до лікарських засобів, і нестачу у відтворюваних інфекційних культуральних системах і моделях дрібних тварин для реплікації HCV і патогенезу. У більшості випадків, при м'якому перебігу інфекційної хвороби і враховуючи складну біологію печінки, потрібно ретельно вибирати

25 антивірусні лікарські засоби, які, ймовірно, можуть мати значні побічні ефекти. На даний час у використанні є тільки два апробованих методи лікування інфекції HCV. Основна схема лікування звичайно включає 3-12 місячний курс внутрішньовенного введення інтерферону-α (IFN-α), в той час як нещодавно випробувана терапія другого покоління включає спільний прийом препаратів IFN-α і загальних противірусних нуклеозидних імітаторів, таких як

30 рибавірин. Недоліком цих двох способів терапії є наявність пов'язаних з інтерфероном побічних ефектів, а також низька ефективність відносно HCV-інфекції. Тому, внаслідок поганої переносимості і незадовільної ефективності застосовуваних в даний час способів лікування, існує необхідність в розробці ефективних противірусних засобів для лікування HCV-інфекції. Для групи хворих, в якій більшість людей є хронічно інфікованими і не виявляють симптомів захворювання, і прогнози невідомі, ефективний лікарський засіб повинен, відповідно, мати значно менші побічні ефекти, ніж доступні на даний час способи лікування. Неструктурний білок-3 вірусу гепатиту С (NS3) є протеолітичним ферментом, який необхідний для процесування вірусного поліпротеїну і, отже, вірусної реплікації. Незважаючи на величезне

40 число вірусних варіантів, пов'язаних з HCV-інфекцією, активний центр NS3 протеази залишається практично незмінним, внаслідок чого його інгібування може являти собою перспективний метод впливу. Нещодавнє досягнення в терапії HIV шляхом застосування інгібіторів протеази підтверджує ідею про те, що основною метою в боротьбі проти HCV є інгібування NS3.

HCV є РНК-вмісним вірусом сімейства Flaviridae. HCV геном поміщений в оболонку і містить молекулу одноланцюжкової РНК, що складається з приблизно 9600 пар основ. Він кодує поліпептид, що складається з приблизно 3010 амінокислот.

50 HCV поліпротеїн процесується вірусною пептидазою і пептидазою організму-хазяїна в 10 дискретних пептидів, які виконують цілий ряд функцій. Є три структурних білки, С, Е1 і Е2. Білок Р7 виконує невідому функцію і складається з послідовності, що сильно змінюється. Є шість неструктурних білків. NS2 є цинкзалежною металопротеїназою, яка функціонує спільно з частиною NS3 білка. NS3 включає дві каталітичні функції (окремо від його асоціації з NS2): серинпротеазу на N-кінці, яка вимагає NS4A як кофактор, і функцію АТФаза-залежної гелікази на карбоксильному кінці. NS4A є міцно зв'язаним, але не ковалентно, кофактором серинпротеази.

55 NS3-NS4A протеаза є відповідальною за розщеплення чотирьох центрів вірусного поліпротеїну. NS3-NS4A розщеплення є автокаталітичним, яке відбувається в цис-положенні. Три реакції гідролізу, що залишилися, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A і NS5A-NS5B, всі відбуваються в транс-положенні. NS3 є серинпротеазою, яка структурно класифікується як хімотрипсинподібна протеаза. У той час як NS серинпротеаза сама по собі має протеолітичну

60 активність, фермент протеази HCV не є ефективним ферментом з точки зору каталізу

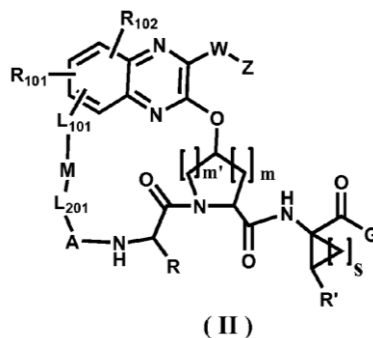
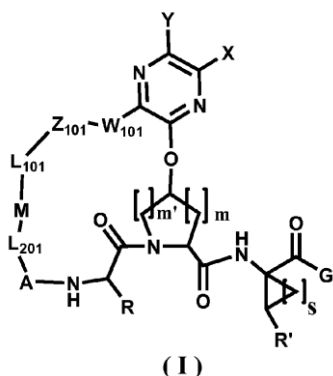
розщеплення поліпротеїну. Було показано, що для цього посилення потрібна центральна гідрофобна область NS4A білка. Для актів процесування, мабуть, необхідне утворення комплексу NS3 білка з NS4A, що посилює протеолітичну ефективність на всіх центрах.

Загальною стратегією при розробці протівірусних засобів є інактивація ферментів, кодованих вірусом, включаючи NS3, які є необхідними для реплікації вірусу. Дослідження, що проводяться на даний момент, направлені на пошук інгібіторів NS3 протеази, були розглянуті в огляді S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Nature Rev. Drug Discov. 1, 867-881 (2002).

#### СУТЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується хіноксалінвмісних сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, складних ефірів або проліків, і способів їх застосування для лікування інфекції гепатиту С у суб'єкта, якому необхідна така терапія. Сполуки за даним винаходом порушують життєвий цикл вірусу гепатиту С, і їх також застосовують як протівірусні засоби. Крім того, даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які включають згадані вище сполуки, солі, складні ефіри або проліки, для введення суб'єкту, що страждає від інфекції HCV. Даний винахід додатково характеризує фармацевтичні композиції, які включають сполуку за даним винаходом (або її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки) і інший анти-HCV засіб, такий як інтерферон (наприклад, альфа-інтерферон, бета-інтерферон, консенсусний інтерферон, пегільований інтерферон або альбумін або інший спряжений інтерферон), рибавірин, амантадин, інший інгібітор HCV протеази або HCV полімерази, гелікази або інгібітор ділянки внутрішньої посадки рибосоми. Винахід також стосується способів лікування HCV-інфекції у суб'єкта шляхом введення суб'єкту фармацевтичної композиції за даним винаходом. Даний винахід додатково стосується фармацевтичних композицій, які включають сполуки за даним винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри або проліки в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

У одному варіанті здійснення даного винаходу розкриваються сполуки, представлені формулами I або II, або їх фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри або проліки:



де

A відсутній або його вибирають з  $-(C=O)-$ ,  $-S(O)_2$ ,  $-C=N-OR_1$  або  $-C(=N-CN)$ ;

$L_{201}$  відсутній або його вибирають з  $-C_1-C_8$ -алкілену,  $-C_2-C_8$ -алкенілену або  $-C_2-C_8$ -алкінілену, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; заміщеного  $-C_1-C_8$ -алкілену, заміщеного  $-C_2-C_8$ -алкенілену або заміщеного  $-C_2-C_8$ -алкінілену, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N;  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкілену або заміщеного  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкілену, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N;  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкенілену або заміщеного  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкенілену, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N;

M відсутній або його вибирають з O, S, SO,  $SO_2$  або  $NR_1$ ; де  $R_1$  вибирають при кожній його появі з групи, яка складається з:

(i) водню;

(ii) арилу; заміщеного арилу; гетероарилу; заміщеного гетероарилу;

(iii) гетероциклоалкілу або заміщеного гетероциклоалкілу;

(iv)  $-C_1-C_8$ -алкілу,  $-C_2-C_8$ -алкенілу або  $-C_2-C_8$ -алкінілу, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; заміщеного  $-C_1-C_8$ -алкілу, заміщеного  $-C_2-C_8$ -алкенілу або заміщеного  $-C_2-C_8$ -алкінілу, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N;  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкілу або заміщеного  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкілу;  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкенілу або заміщеного  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкенілу;



$L_{101}$  відсутній або його вибирають з  $-C_1-C_8$ -алкілену,  $-C_2-C_8$ -алкенілену або  $-C_2-C_8$ -алкінілену, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; заміщеного  $-C_1-C_8$ -алкілену, заміщеного  $-C_2-C_8$ -алкенілену або заміщеного  $-C_2-C_8$ -алкінілену, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N;  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкілену або заміщеного  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкенілену, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N;

$Z_{101}$  відсутній або його вибирають з арилу, заміщеного арилу, гетероарилу або заміщеного гетероарилу;

$W_{101}$  відсутній або його вибирають з  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR_1-$ ,  $-C(O)-$  або  $-C(O)NR_1-$ ;

X і Y, взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють карбоциклічний фрагмент або гетероциклічний фрагмент. Карбоциклічний фрагмент або гетероциклічний фрагмент може бути вибраний з арилу, заміщеного арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, гетероциклу або заміщеного гетероциклу;

або X і Y разом можуть утворювати  $C_2-C_8$ -алкіленову групу або  $C_2-C_8$ -гетероалкіленову групу;

$R_{101}$  і  $R_{102}$  незалежно вибирають з групи, яка складається з:

(i) водню, галогену, CN,  $CF_3$ ,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,  $OR_1$ ,  $SR_1$ ,  $SO_2R_2$ ,  $-NHS(O)_2-R_2$ ,  $-NH(SO_2)NR_3R_4$ ,  $NR_3R_4$ ,  $CO_2R_1$ ,  $COR_1$ ,  $CONR_1R_2$ ,  $N(R_1)COR_2$ ;

(ii) арилу; заміщеного арилу; гетероарилу; заміщеного гетероарилу;

(iii) гетероциклоалкілу або заміщеного гетероциклоалкілу;

(iv)  $-C_1-C_8$ -алкілу,  $-C_2-C_8$ -алкенілу або  $-C_2-C_8$ -алкінілу, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; заміщеного  $-C_1-C_8$ -алкілу, заміщеного  $-C_2-C_8$ -алкенілу або заміщеного  $-C_2-C_8$ -алкінілу, кожний з яких містить 0, 1, 2 і 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N;  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкілу або заміщеного  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкілу;  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкенілу або заміщеного  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкенілу;

R і R' кожний незалежно вибирають з групи, яка складається з:

(i)  $-C_1-C_8$ -алкілу,  $-C_2-C_8$ -алкенілу або  $-C_2-C_8$ -алкінілу, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; заміщеного  $-C_1-C_8$ -алкілу, заміщеного  $-C_2-C_8$ -алкенілу або заміщеного  $-C_2-C_8$ -алкінілу, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N;  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкілу або заміщеного  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкілу;  $-C_4-C_{12}$ -алкілциклоалкілу або заміщеного  $-C_4-C_{12}$ -алкілциклоалкілу;  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкенілу або заміщеного  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкенілу;  $-C_4-C_{12}$ -алкілциклоалкенілу або заміщеного  $-C_4-C_{12}$ -алкілциклоалкенілу;

(ii) арилу; заміщеного арилу; гетероарилу; заміщеного гетероарилу;

(iii) гетероциклоалкілу або заміщеного гетероциклоалкілу;

(iv) водню; дейтерію;

або R' є  $C_1-C_8$ -алкілом, заміщеним одним або більше атомами галогену, переважно одним або більше атомами фтору, хлору або бром. Переважно, щоб R' був  $-CHQ_1Q_2$ , де  $Q_1$  і  $Q_2$  незалежно вибирають з галогену; переважно F, Cl і Br;

G вибирають з  $-OH$ ,  $-NHS(O)_2-R_2$ ,  $-NH(SO_2)NR_3R_4$  і  $NR_3R_4$ ;

$R_2$  вибирають з:

(i) арилу; заміщеного арилу; гетероарилу; заміщеного гетероарилу;

(ii) гетероциклоалкілу; заміщеного гетероциклоалкілу;

(iii)  $-C_1-C_8$ -алкілу,  $-C_2-C_8$ -алкенілу або  $-C_2-C_8$ -алкінілу, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N, заміщеного  $-C_1-C_8$ -алкілу, заміщеного  $-C_2-C_8$ -алкенілу або заміщеного  $-C_2-C_8$ -алкінілу, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N;  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкілу або заміщеного  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкілу;  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкенілу або заміщеного  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкенілу; гетероциклу; заміщеного гетероциклу;

$R_3$  і  $R_4$  незалежно вибирають з:

(i) водню;

(ii) арилу; заміщеного арилу; гетероарилу; заміщеного гетероарилу;

(iii) гетероциклоалкілу або заміщеного гетероциклоалкілу;

(iv)  $-C_1-C_8$ -алкілу,  $-C_2-C_8$ -алкенілу або  $-C_2-C_8$ -алкінілу, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; заміщеного  $-C_1-C_8$ -алкілу, заміщеного  $-C_2-C_8$ -алкенілу або заміщеного  $-C_2-C_8$ -алкінілу, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N;  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкілу або заміщеного  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкілу;  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкенілу або заміщеного  $-C_3-C_{12}$ -циклоалкенілу; гетероциклу або заміщеного гетероциклу;

або альтернативно  $R_3$  і  $R_4$ , взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл або заміщений гетероцикл;

Z вибирають з групи, яка складається з:

(i) водню;

(ii) CN;

(iii) N<sub>3</sub>;

5 (iv) галогену;

(v) -NH-N=CHR<sub>1</sub>;

(vi) арилу, заміщеного арилу;

(vii) гетероарилу, заміщеного гетероарилу;

10 (viii) -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілу, заміщеного -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілу, гетероциклоалкілу, заміщеного гетероциклоалкілу;

(ix) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, що містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з галогену, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу або заміщеного гетероарилу;

15 (x) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, що містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з галогену, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу або заміщеного гетероарилу;

(xi) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, що містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з галогену, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу або заміщеного гетероарилу;

20 W відсутній або його вибирають з алкілену, алкенілену, алкінілену, -O-, -S-, -NR<sub>1</sub>-, -C(O)NR<sub>1</sub>- або -C(O)-;

m є 0, 1, 2 або 3, переважно 1;

m' є 0, 1, 2 або 3, переважно 1; i

s є 1, 2, 3 або 4, переважно 1.

25 У одній підгрупі сполук формул I і II:

M відсутній або його вибирають з O або NR<sub>1</sub>;

Z<sub>101</sub> є арилом, заміщеним арилом, гетероарилом або заміщеним гетероарилом;

W<sub>101</sub> відсутній або його вибирають з -O-, -S-, -NH-, -N(Me)-, -C(O)NH- або -C(O)N(Me)-;

30 X і Y, взяті разом з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, утворюють циклічний фрагмент, який вибирають з арилу, заміщеного арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, гетероциклу або заміщеного гетероциклу;

R<sub>101</sub> і R<sub>102</sub> незалежно вибирають з групи, яка складається з:

(i) водню, галогену, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OR<sub>1</sub>, SR<sub>1</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>, -NH(SO<sub>2</sub>)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, COR<sub>1</sub>, CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, N(R<sub>1</sub>)COR<sub>2</sub>;

35 (ii) арилу; заміщеного арилу; гетероарилу; заміщеного гетероарилу;

(iii) гетероциклоалкілу або заміщеного гетероциклоалкілу;

40 (iv) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкілу, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенілу або -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкінілу, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; заміщеного -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкілу, заміщеного -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенілу або заміщеного -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкінілу, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілу або заміщеного -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілу; -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкенілу або заміщеного -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкенілу;

R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> незалежно вибирають з:

(i) водню;

(ii) арилу; заміщеного арилу; гетероарилу; заміщеного гетероарилу;

45 (iii) гетероциклоалкілу або заміщеного гетероциклоалкілу;

50 (iv) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкілу, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенілу або -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкінілу, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; заміщеного -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкілу, заміщеного -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенілу або заміщеного -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкінілу, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілу або заміщеного -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілу; -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкенілу або заміщеного -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкенілу; гетероциклу або заміщеного гетероциклу;

W відсутній або його вибирають з алкілену, алкенілену, алкінілену, -O-, -S-, -NH-, -N(Me)-, -C(O)NH- або -C(O)N(Me)-;

m=0, 1 або 2;

m' = 1 або 2; i

55 s є 1.

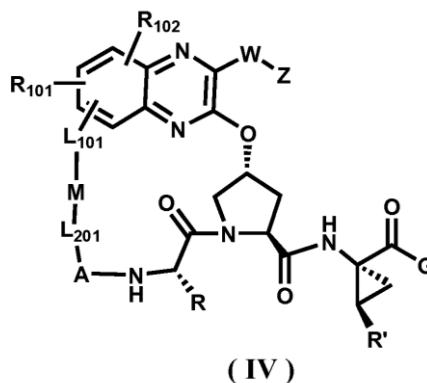
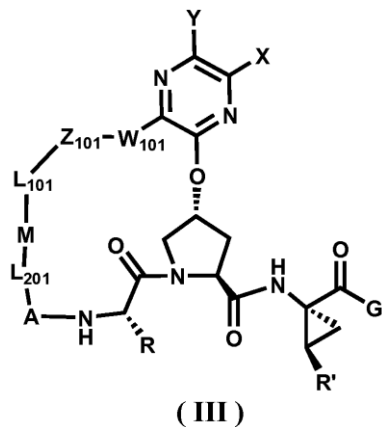
У іншому варіанті здійснення даний винахід характеризує фармацевтичні композиції, які включають сполуку за винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки. У ще одному варіанті здійснення даного винаходу розкриваються фармацевтичні композиції, які включають терапевтично ефективну кількість сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або проліків, в комбінації з фармацевтично

прийнятним носієм або ексципієнтом. У ще одному варіанті здійснення винаходу розкриваються способи лікування інфекції гепатиту С у пацієнта, який потребує такого лікування, за допомогою вказаних фармацевтичних композицій.

Докладний опис винаходу

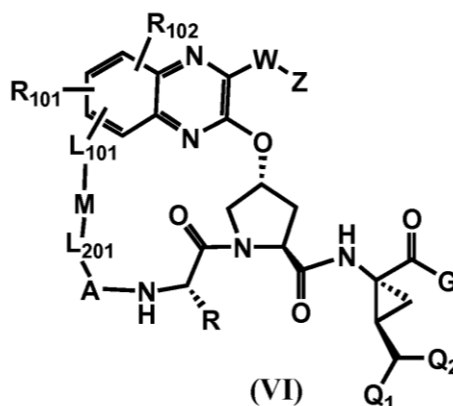
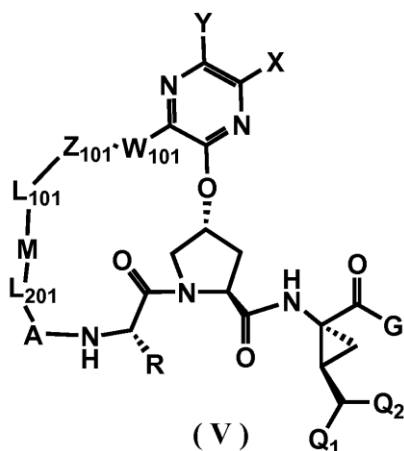
- 5 Першим варіантом здійснення винаходу є сполука, представлена описаними вище формулою I або формулою II, або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки, сама по собі або в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

Іншими варіантами здійснення винаходу є сполуки, представлені формулою III або IV:



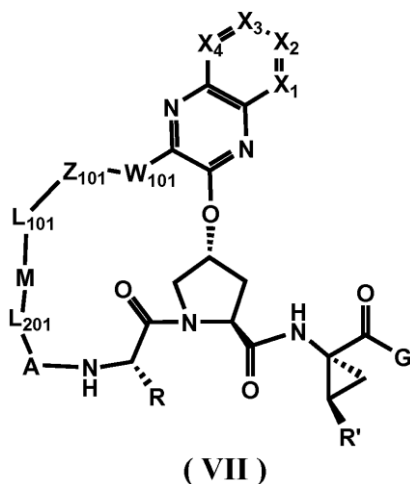
або їх фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки, самі по собі або в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом, де R, R', A, L<sub>201</sub>, M, L<sub>101</sub>, Z<sub>101</sub>, W<sub>101</sub>, X, Y, R<sub>101</sub>, R<sub>102</sub>, W, Z і G визначені вище.

- 15 Іншими варіантами здійснення винаходу є сполуки, представлені формулою V або VI:



- 20 або їх фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки, самі по собі або в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом, де Q<sub>1</sub> і Q<sub>2</sub> є незалежно фтором, хлором або бромом, і де R, A, L<sub>201</sub>, M, L<sub>101</sub>, Z<sub>101</sub>, W<sub>101</sub>, X, Y, R<sub>101</sub>, R<sub>102</sub>, W, Z і G визначені вище. У особливо переважних варіантах здійснення, Q<sub>1</sub> і Q<sub>2</sub> є обидва фтором.

Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука, представлена формулою VII:



або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки, сама по собі або в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом, де  $X_1$ - $X_4$  незалежно вибирають з  $-CR_5$  і N, де  $R_5$  незалежно вибирають з:

(i) водню; галогену;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $N_3$ ;  $CF_3$ ;

(ii)  $-M-R_4$ ,  $M \in O, S, NH$ ;

(iii)  $NR_3R_4$ ;

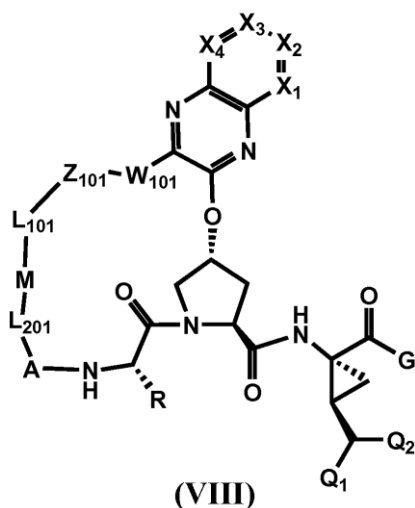
(iv)  $-C_1$ - $C_8$ -алкілу,  $-C_2$ - $C_8$ -алкенілу або  $-C_2$ - $C_8$ -алкінілу, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; заміщеного  $-C_1$ - $C_8$ -алкілу, заміщеного  $-C_2$ - $C_8$ -алкенілу або заміщеного  $-C_2$ - $C_8$ -алкінілу, кожний з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N;  $-C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілу або заміщеного  $-C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілу;  $-C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкенілу або заміщеного  $-C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкенілу;

(v) арилу; заміщеного арилу; гетероарилу; заміщеного гетероарилу;

(vi) гетероциклоалкілу або заміщеного гетероциклоалкілу;

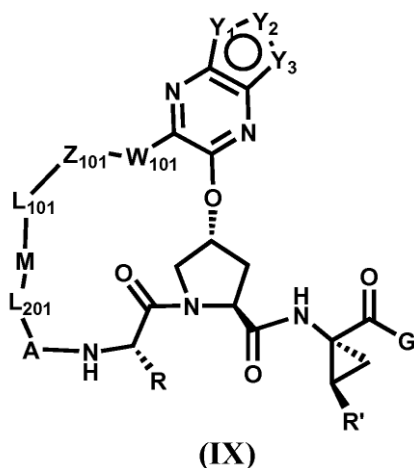
де  $R_3$ ,  $R_4$ , R,  $R'$ , A,  $L_{201}$ , M,  $L_{101}$ ,  $Z_{101}$ ,  $W_{101}$  і G визначені вище.

Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука, представлена формулою VIII:

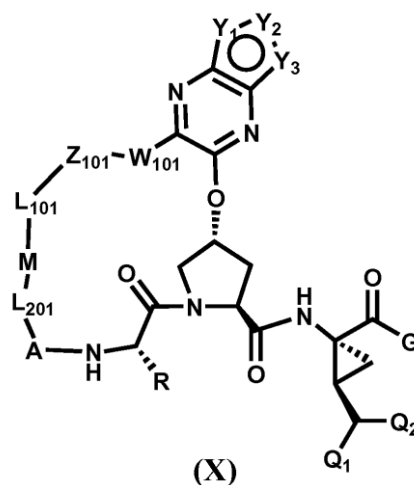


або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки, сама по собі або в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом, де  $X_1$ - $X_4$  визначені для формули VII, і R, A,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $L_{201}$ , M,  $L_{101}$ ,  $Z_{101}$ ,  $W_{101}$  і G визначені вище.

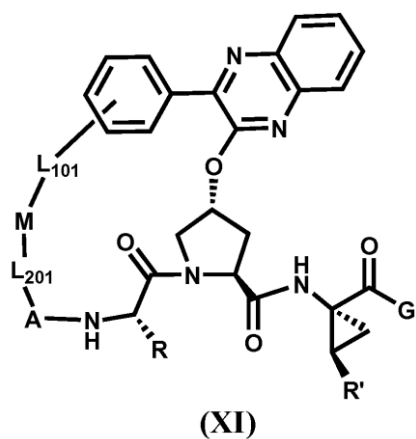
Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука, представлена формулою IX:



- або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки, сама по собі або в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом, де  $Y_1$ - $Y_3$  незалежно вибирають з  $CR_5$ , N,  $NR_5$ , S і O; де  $R_5$ , R, R', A,  $L_{201}$ , M,  $L_{101}$ ,  $Z_{101}$ ,  $W_{101}$  і G визначені вище.
- Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука, представлена формулою X:



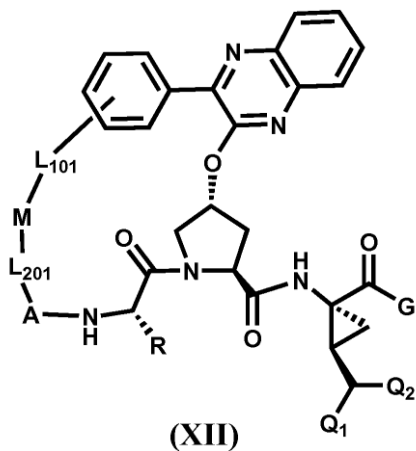
- її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки, сама по собі або в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом, де  $Y_1$ - $Y_3$  визначені для формули IX, і R,  $Q_1$ ,  $Q_2$ , A,  $L_{201}$ , M,  $L_{101}$ ,  $Z_{101}$ ,  $W_{101}$  і G визначені вище.
- Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука, представлена формулою XI:



або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки, сама по собі або в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом, де R, R', A, L<sub>201</sub>, M, L<sub>101</sub> і G визначені вище.

Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука, представлена формулою XII:

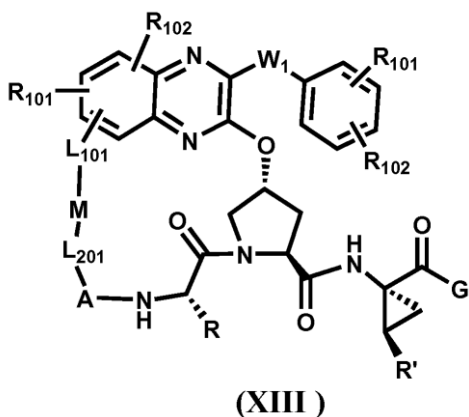
5



її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки, сама по собі або в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом, де R, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, A, L<sub>201</sub>, M, L<sub>101</sub> і G визначені вище.

10

Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука, представлена формулою XIII:

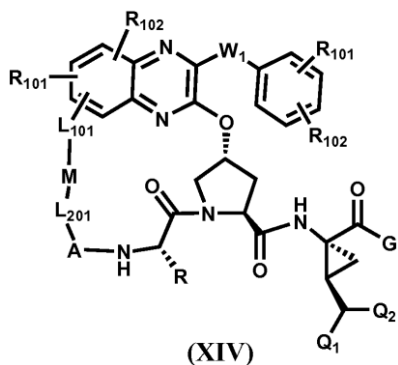


або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки, сама по собі або в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом, де W<sub>1</sub> відсутній або його вибирають з C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілену, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенілену, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкінілену; де R, R', A, L<sub>201</sub>, M, L<sub>101</sub>, R<sub>101</sub>, R<sub>102</sub> і G визначені вище.

15

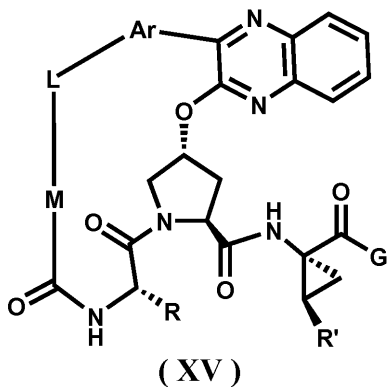
Іншим варіантом здійснення винаходу є сполука, представлена формулою XIV:

20




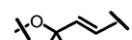
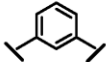



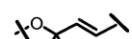
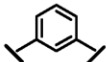




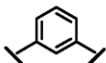




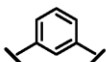




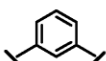




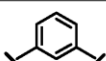



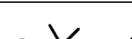
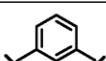



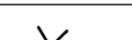
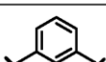



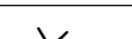
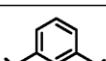



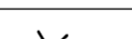
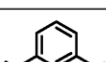




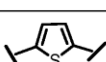




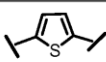



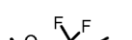
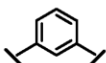



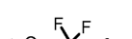
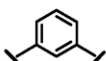



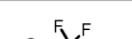
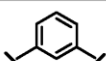


її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або проліки, сама по собі або в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом, де  $W_1$  визначений для формули XIII, і  $R$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $A$ ,  $L_{201}$ ,  $M$ ,  $L_{101}$ ,  $R_{101}$ ,  $R_{102}$  і  $G$  визначені вище.

Характерні сполуки винаходу включають, але цим не обмежуючись, наступні сполуки (таблиця 1) відповідно до формули XV, де  $R$ ,  $M-L$ ,  $Ar$ ,  $R'$  і  $G$  визначені для кожного прикладу в таблиці 1.


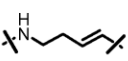
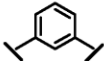



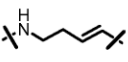
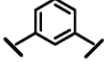



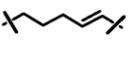
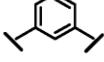



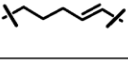
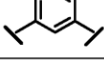



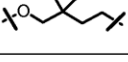
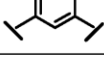



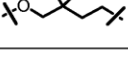
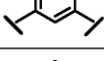



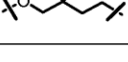
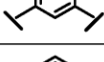



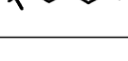




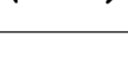
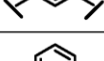



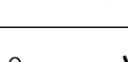
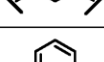



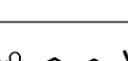




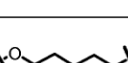




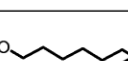
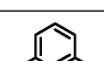



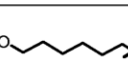
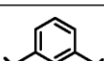










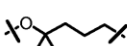
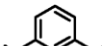




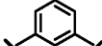



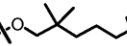
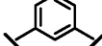




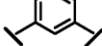



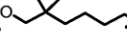
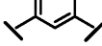



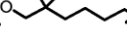
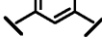



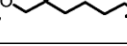
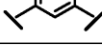



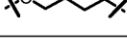
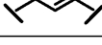



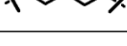




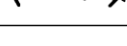
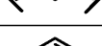



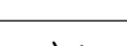



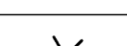
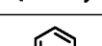



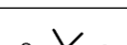
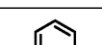












Таблиця 1

Приклад №	R	M-L	Ar	R'	G
1.					OH
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
11.					
12.					
13.					

14.					
15.					
16.					
17.					
18.					
19.					
20.					
21.					
22.					
23.					
24.					
25.					
26.					
27.					
28.					


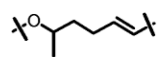
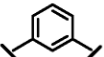

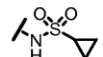

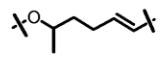
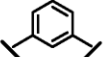

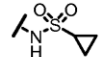

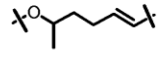
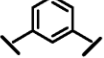

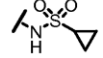

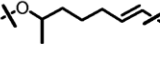
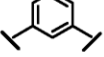

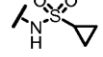

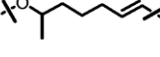
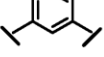

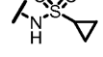

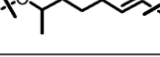
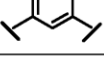

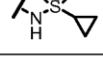

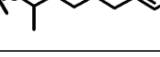
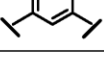

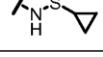

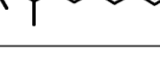
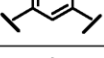

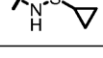


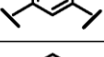

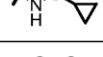

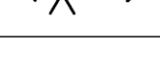


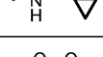

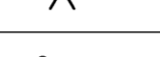


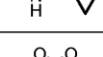

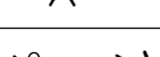
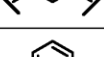

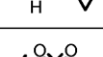

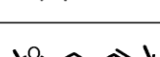
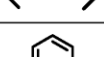

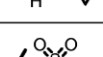

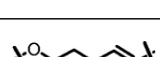


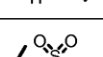







29.					
30.					
31.					
32.					
33.					
34.					
35.					
36.					
37.					
38.					
39.					
40.					
41.					
42.					
43.					

44.					
45.					
46.					
47.					
48.					
49.					
50.					
51.					
52.					
53.					
54.					OH
55.					
56.					
57.					
58.					


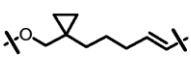
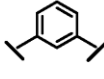



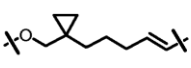
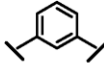



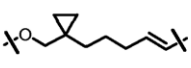
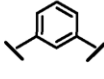



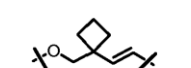
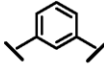




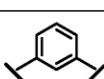




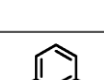



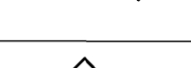
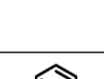



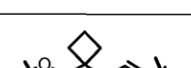
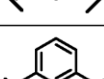



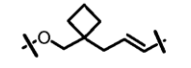
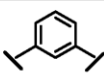



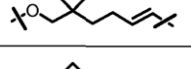
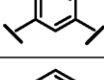



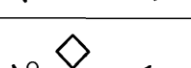
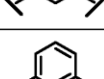







59.					
60.					
61.					
62.					
63.					
64.					
65.					
66.					
67.					
68.					
69.					
70.					

71.					
72.					
73.					
74.					
75.					
76.					
77.					
78.					
79.					
80.					
81.					
82.					
83.					
84.					
85.					


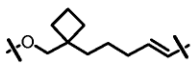
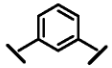

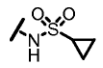

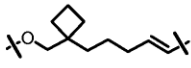
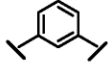

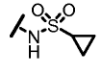

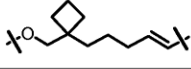
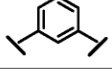

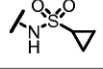

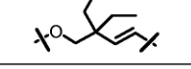
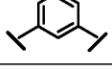

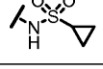

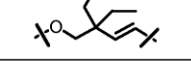
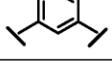

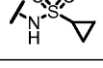

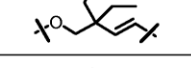
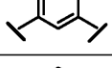

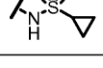

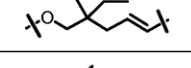
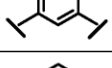

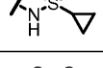

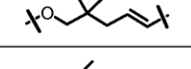
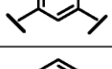

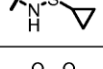

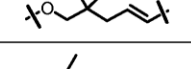
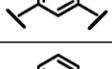

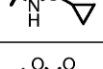

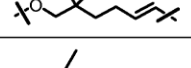
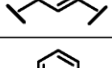

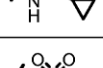

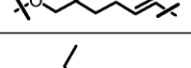
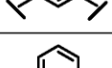

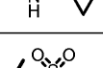

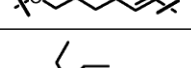
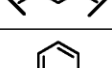

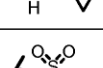

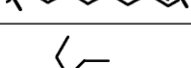
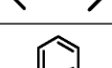

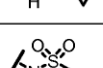

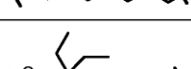
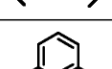

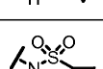

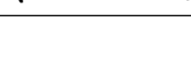
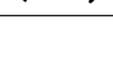

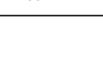
86.					
87.					
88.					
89.					
90.					
91.					
92.					
93.					
94.					
95.					
96.					
97.					
98.					
99.					
100.					


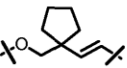
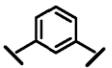



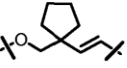
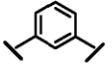



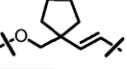
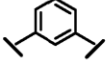



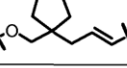
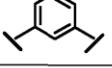



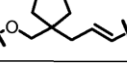
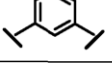



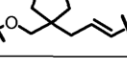
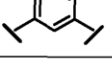



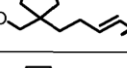
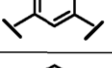



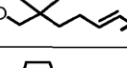
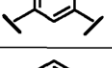



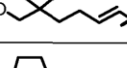
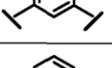



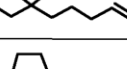
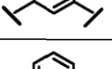



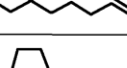
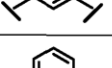



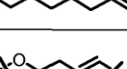
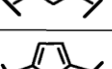



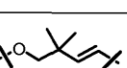
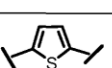



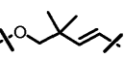
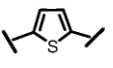







101.					
102.					
103.					
104.					
105.					
106.					
107.					
108.					
109.					
110.					
111.					
112.					
113.					
114.					
115.					


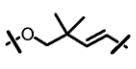
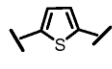

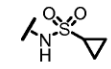

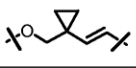
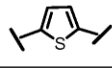

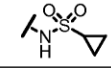

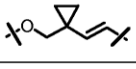
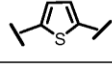

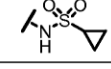

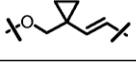
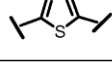

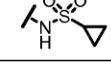

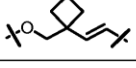
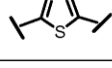

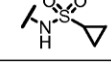

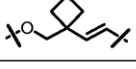
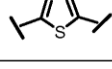

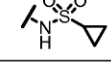

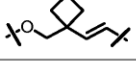
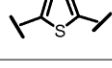

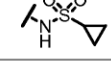

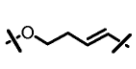
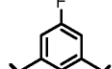

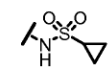

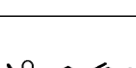
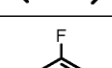

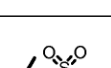

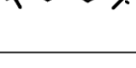
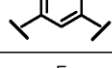

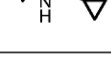

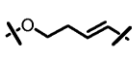
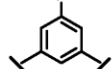

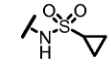

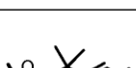
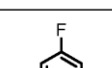

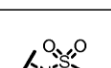

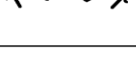
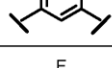

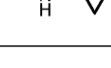
116.					
117.					
118.					
119.					
120.					
121.					
122.					
123.					
124.					
125.					
126.					
127.					
128.					

129.					
130.					
131.					
132.					
133.					
134.					
135.					
136.					
137.					
138.					
139.					
140.					


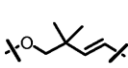
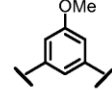

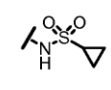

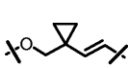
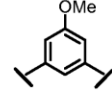

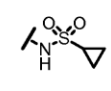

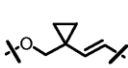
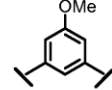

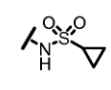

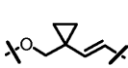
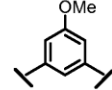

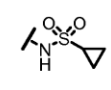

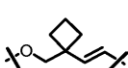
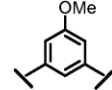

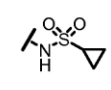

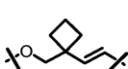
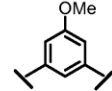

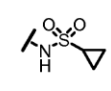

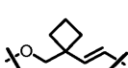
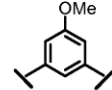

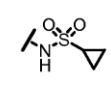

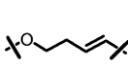
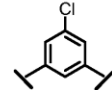

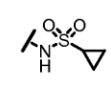

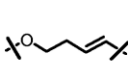
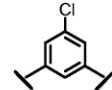

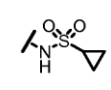

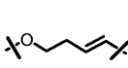
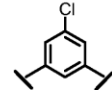

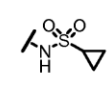

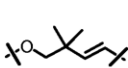
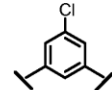

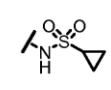



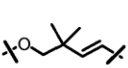
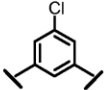



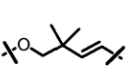
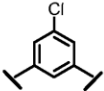



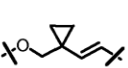
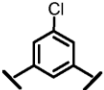



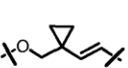
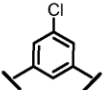



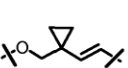
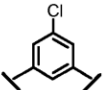



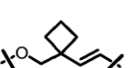
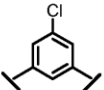



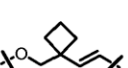
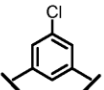



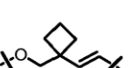
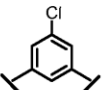



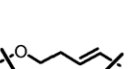
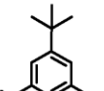



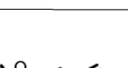
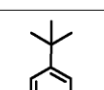


141.					
142.					
143.					
144.					
145.					
146.					
147.					
148.					
149.					
150.					
151.					
152.					
153.					
154.					
155.					


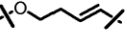
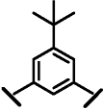



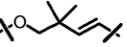
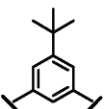



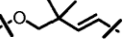
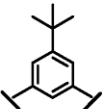



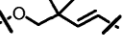
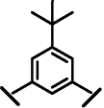



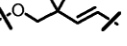
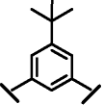



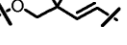
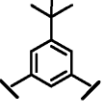



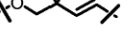
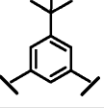



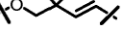
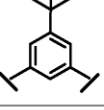



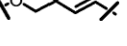
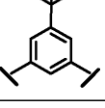


156.					
157.					
158.					
159.					
160.					
161.					
162.					
163.					
164.					
165.					
166.					
167.					
168.					
169.					
170.					


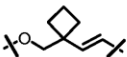
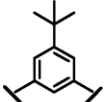



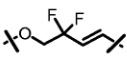
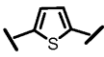



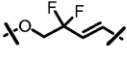
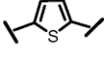



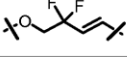
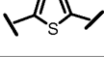



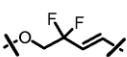
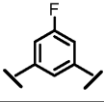



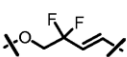
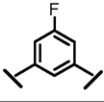



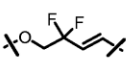
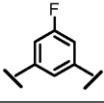



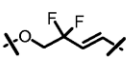
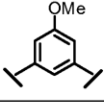



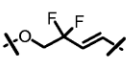
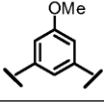



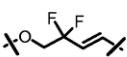
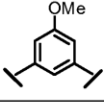



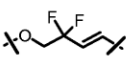
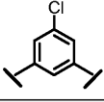



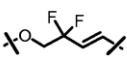
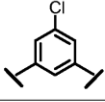


171.					
172.					
173.					
174.					
175.					
176.					
177.					
178.					
179.					
180.					
181.					
182.					
183.					

184.					
185.					
186.					
187.					
188.					
189.					
190.					
191.					
192.					
193.					
194.					


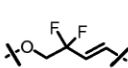
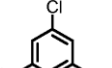

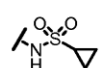

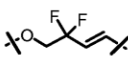
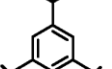

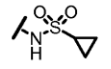

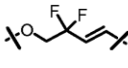
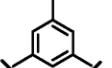

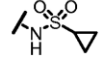

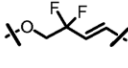
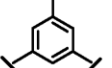

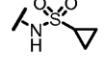

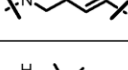
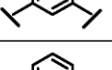

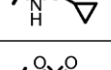

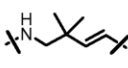
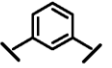

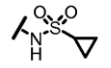


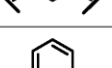

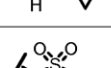

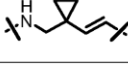
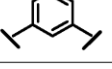

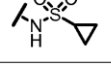


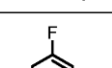

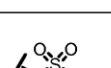















195.					
196.					
197.					
198.					
199.					
200.					
201.					
202.					
203.					
204.					
205.					


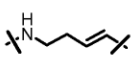
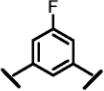



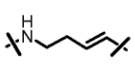
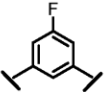



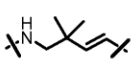
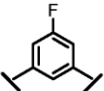



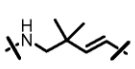
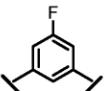



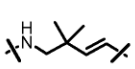
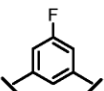



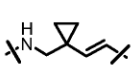
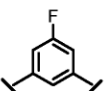



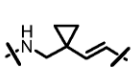
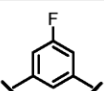



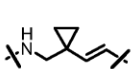
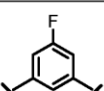



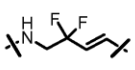
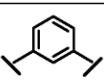



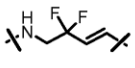
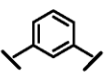



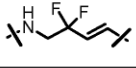
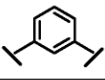


206.					
207.					
208.					
209.					
210.					
211.					
212.					
213.					
214.					
215.					


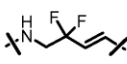
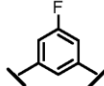



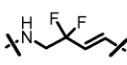
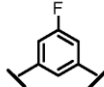



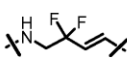
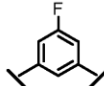



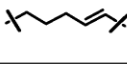
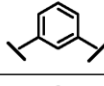



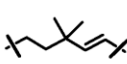
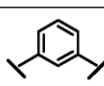



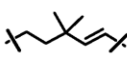
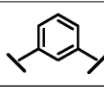



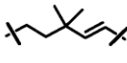
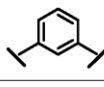



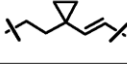
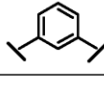



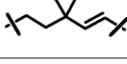
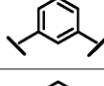



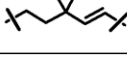
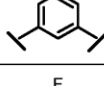



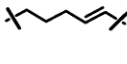
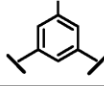



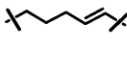
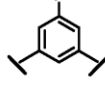


216.					
217.					
218.					
219.					
220.					
221.					
222.					
223.					
224.					



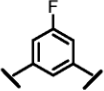




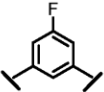




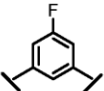




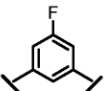




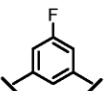




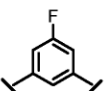




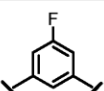




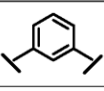




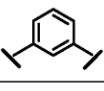




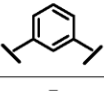




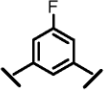


225.					
226.					
227.					
228.					
229.					
230.					
231.					
232.					
233.					
234.					
235.					
236.					


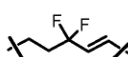
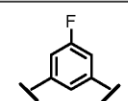

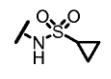

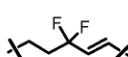
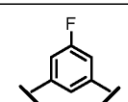

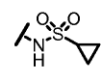

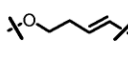
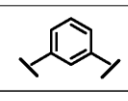

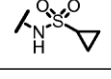


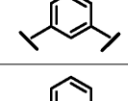

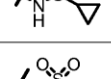

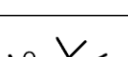
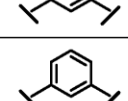

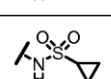

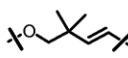
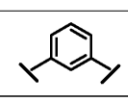

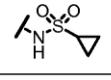

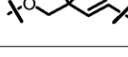
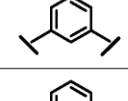

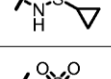

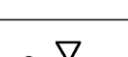
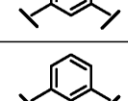

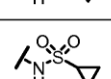

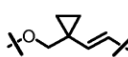
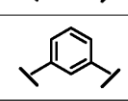

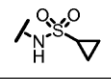

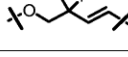
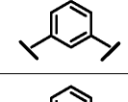

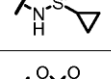

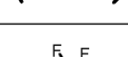
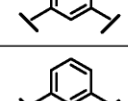

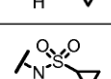


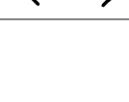















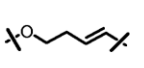
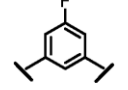



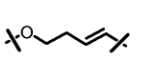
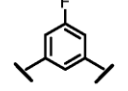



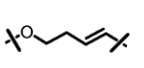
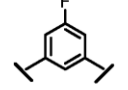



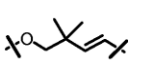
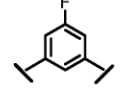



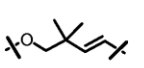
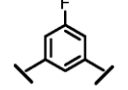



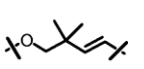
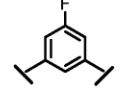



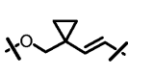
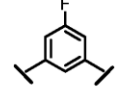



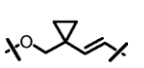
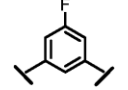



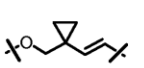
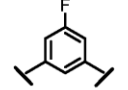



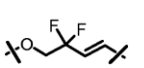
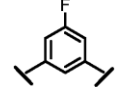



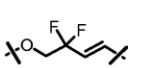
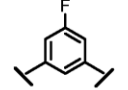


237.					
238.					
239.					
240.					
241.					
242.					
243.					
244.					
245.					
246.					
247.					
248.					


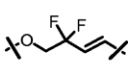
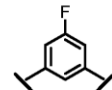

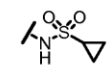

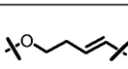
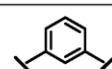

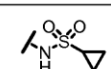

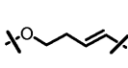
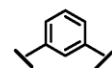

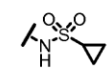

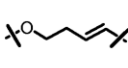
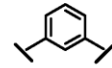

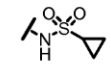

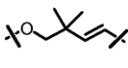
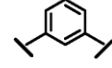

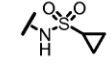

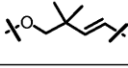
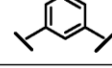

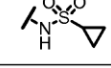

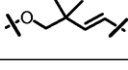
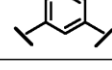

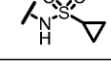

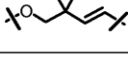
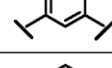

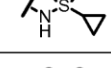

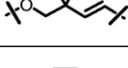
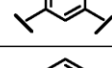

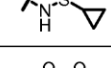

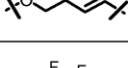
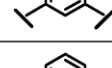

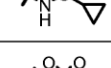

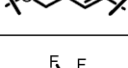
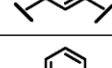

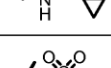

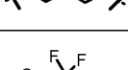


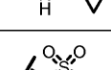

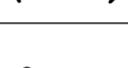
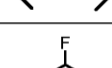

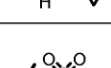


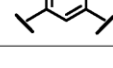

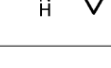
249.					
250.					
251.					
252.					
253.					
254.					
255.					
256.					
257.					
258.					
259.					

260.					
261.					
262.					
263.					
264.					
265.					
266.					
267.					
268.					
269.					
270.					
271.					

272.					
273.					
274.					
275.					
276.					
277.					
278.					
279.					
280.					
281.					
282.					


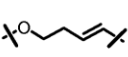
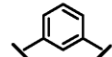


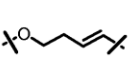
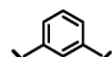


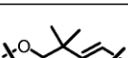
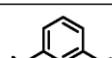


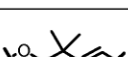
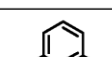



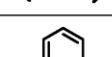



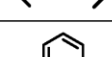


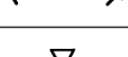
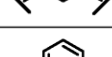


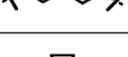



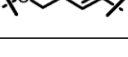
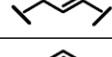


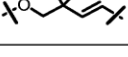
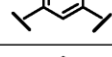


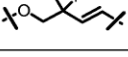
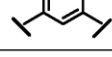


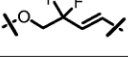
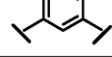


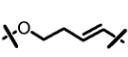
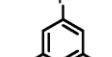

283.					
284.					
285.					
286.					
287.					
288.					
289.					
290.					
291.					
292.					
293.					
294.					
295.					
296.					


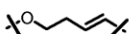
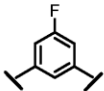



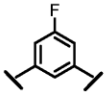



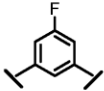



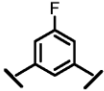



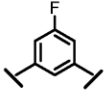



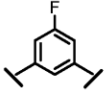



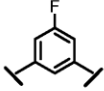



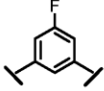



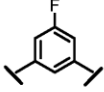


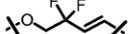
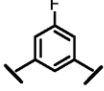


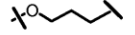
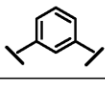

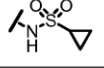
297.					
298.					
299.					
300.					
301.					
302.					
303.					
304.					
305.					
306.					
307.					


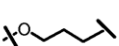
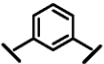



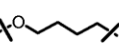
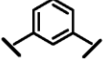



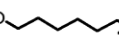
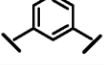



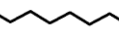
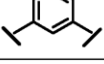



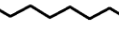
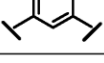



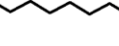
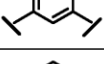



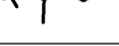
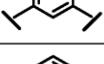



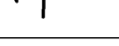
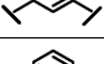



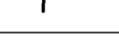
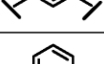



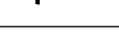
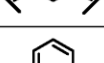




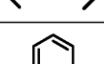



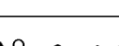
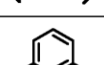




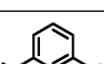



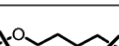
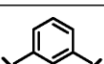







308.					
309.					
310.					
311.					
312.					
313.					
314.					
315.					
316.					
317.					
318.					
319.					
320.					
321.					

322.					
323.					
324.					
325.					
326.					
327.					
328.					
329.					
330.					
331.					
332.					




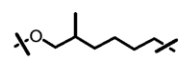
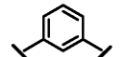

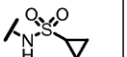

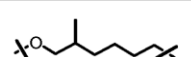
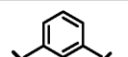
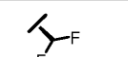
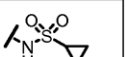

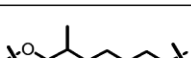
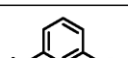
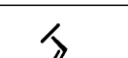
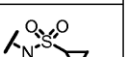

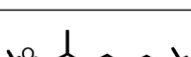
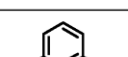
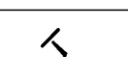
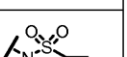

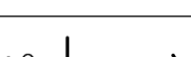
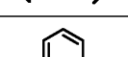
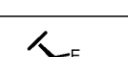
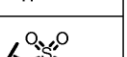

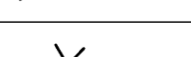
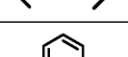
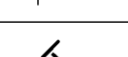
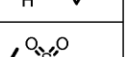

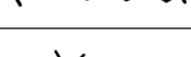
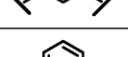
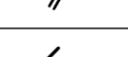
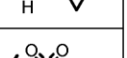

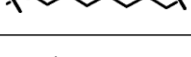

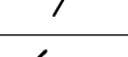
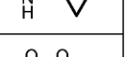

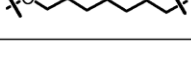
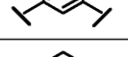
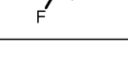
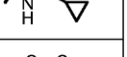

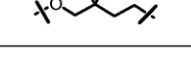
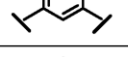
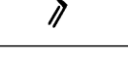
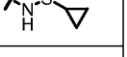

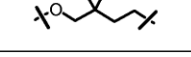
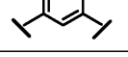
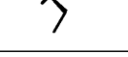
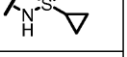

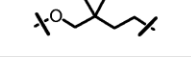
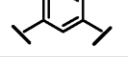
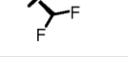


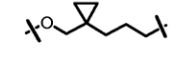
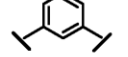

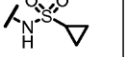

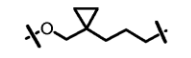
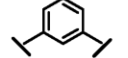

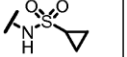

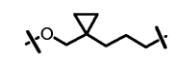
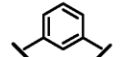
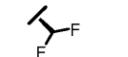
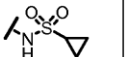
333.					OH
334.					OH
335.					OH
336.					OH
337.					OH
338.					OH
339.					OH
340.					OH
341.					OH
342.					OH
343.					OH
344.					OH
345.					OH

346.					OH
347.					OH
348.					OH
349.					OH
350.					OH
351.					OH
352.					OH
353.					OH
354.					OH
355.					OH
356.					


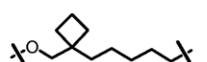
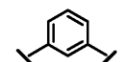

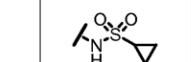


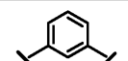

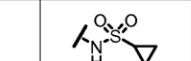


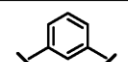

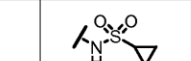

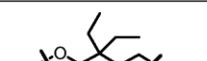
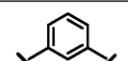

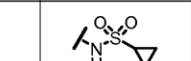

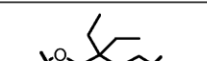
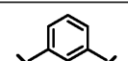

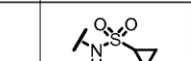

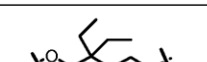
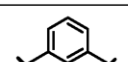

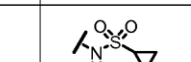

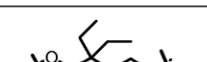
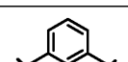

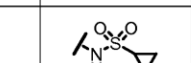

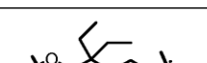
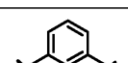

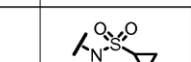

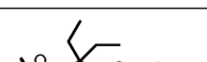
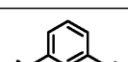

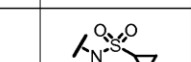

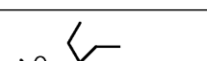
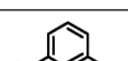

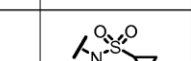

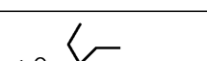
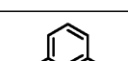

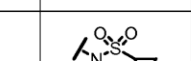

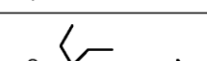
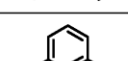

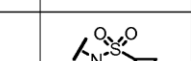

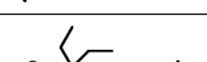
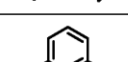

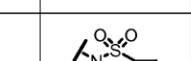

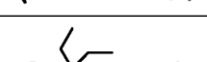
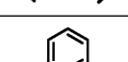

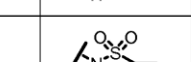

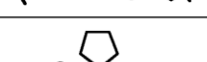


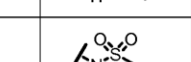
357.					
358.					
359.					
360.					
361.					
362.					
363.					
364.					
365.					
366.					
367.					
368.					
369.					
370.					
371.					

372.					
373.					
374.					
375.					
376.					
377.					
378.					
379.					
380.					
381.					
382.					
383.					
384.					
385.					
386.					

387.					
388.					
389.					
390.					
391.					
392.					
393.					
394.					
395.					
396.					
397.					
398.					
399.					
400.					
401.					


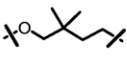
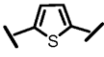



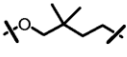
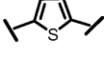



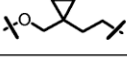
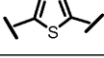



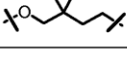
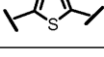



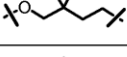
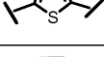



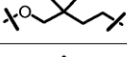
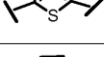




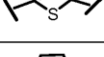



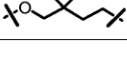
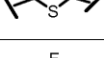



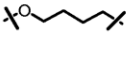
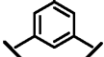



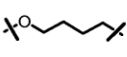
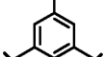



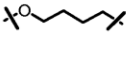
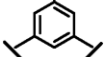



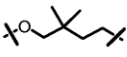
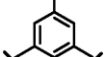



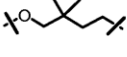
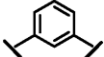


402.					
403.					
404.					
405.					
406.					
407.					
408.					
409.					
410.					
411.					
412.					
413.					
414.					
415.					
416.					

417.					
418.					
419.					
420.					
421.					
422.					
423.					
424.					
425.					
426.					
427.					
428.					
429.					
430.					
431.					


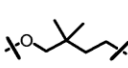
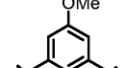

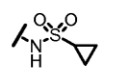

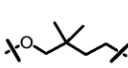
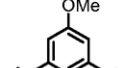

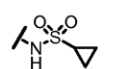

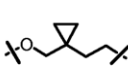
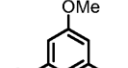

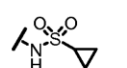

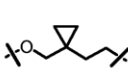
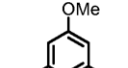

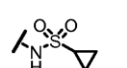

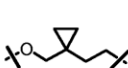
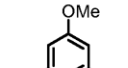

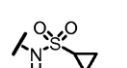


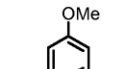

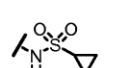


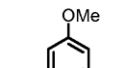

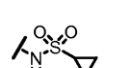


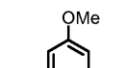

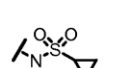

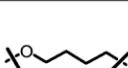
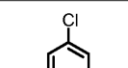

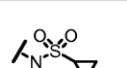

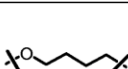
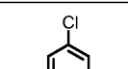

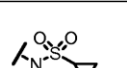

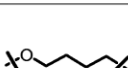
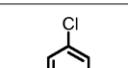

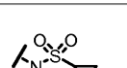
432.					
433.					
434.					
435.					
436.					
437.					
438.					
439.					
440.					
441.					
442.					
443.					
444.					
445.					
446.					


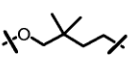
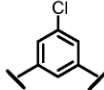



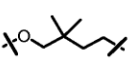
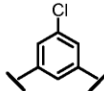



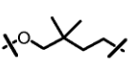
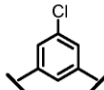



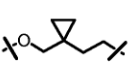
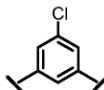



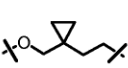
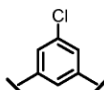



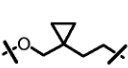
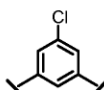



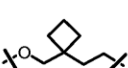
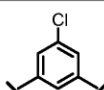




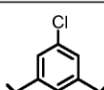




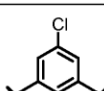



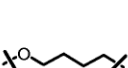
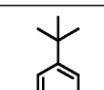






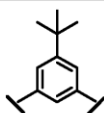




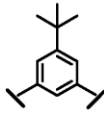




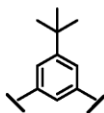




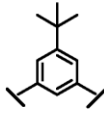




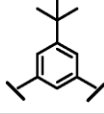



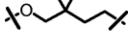
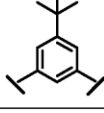




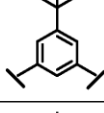



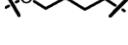
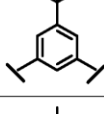



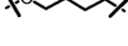
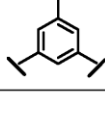


447.					
448.					
449.					
450.					
451.					
452.					
453.					
454.					
455.					
456.					
457.					
458.					
459.					
460.					
461.					

462.					
463.					
464.					
465.					
466.					
467.					
468.					
469.					
470.					
471.					
472.					
473.					
474.					

475.					
476.					
477.					
478.					
479.					
480.					
481.					
482.					
483.					
484.					
485.					

486.					
487.					
488.					
489.					
490.					
491.					
492.					
493.					
494.					
495.					
496.					


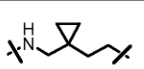
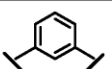



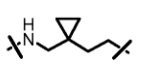
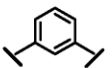



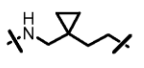
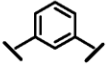



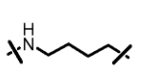
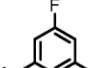



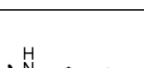
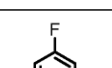



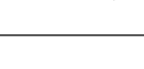
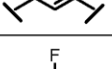



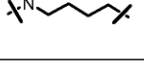
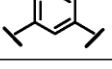



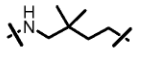
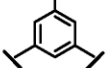



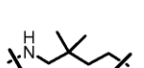
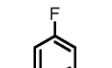



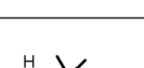
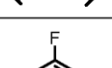



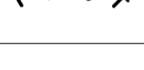
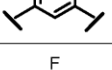


497.					
498.					
499.					
500.					
501.					
502.					
503.					
504.					
505.					
506.					

507.					
508.					
509.					
510.					
511.					
512.					
513.					
514.					
515.					


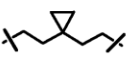
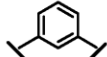



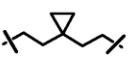
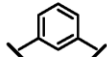



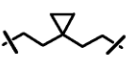
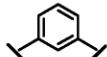



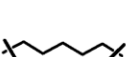
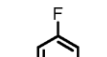



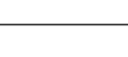
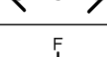



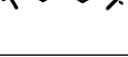
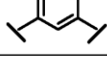



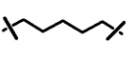
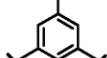




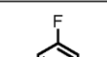



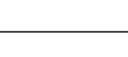
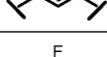



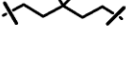
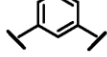



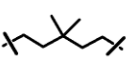
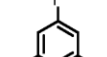


516.					
517.					
518.					
519.					
520.					
521.					
522.					
523.					
524.					
525.					
526.					


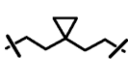
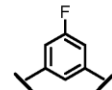

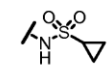

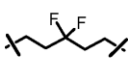
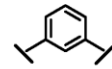

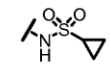

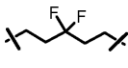
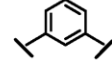

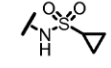

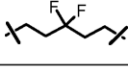
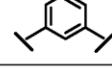

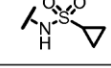

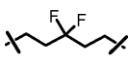
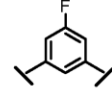

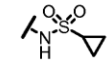

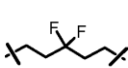
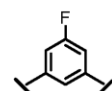

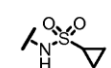

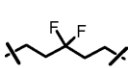
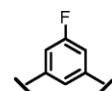

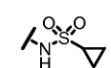

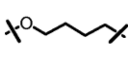
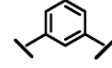

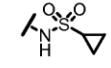

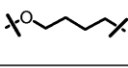
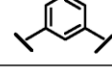

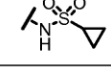

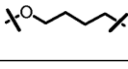
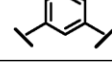

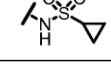

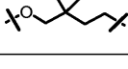
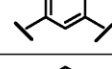

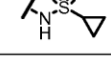

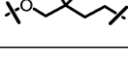
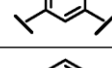

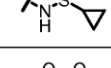

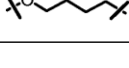
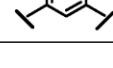

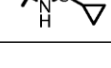
527.					
528.					
529.					
530.					
531.					
532.					
533.					
534.					
535.					
536.					
537.					
538.					


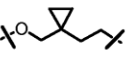
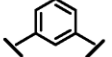



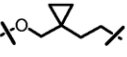
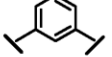




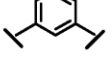



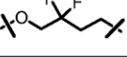
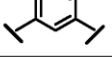



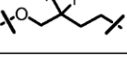
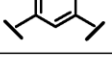



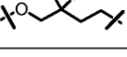
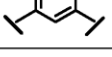



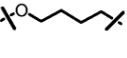
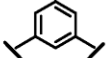



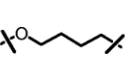
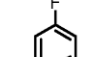













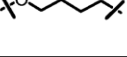
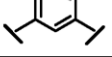



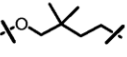
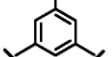





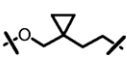
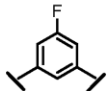



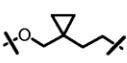
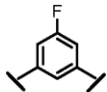



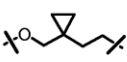
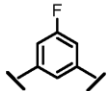



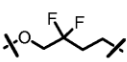
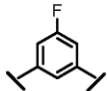



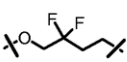
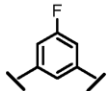



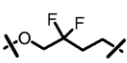
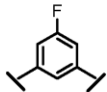



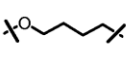
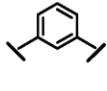



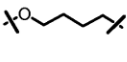
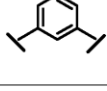



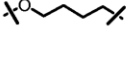
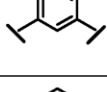



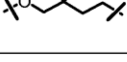
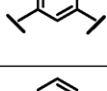



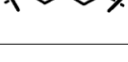
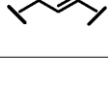


539.					
540.					
541.					
542.					
543.					
544.					
545.					
546.					
547.					
548.					
549.					

550.					
551.					
552.					
553.					
554.					
555.					
556.					
557.					
558.					
559.					
560.					
561.					
562.					

563.					
564.					
565.					
566.					
567.					
568.					
569.					
570.					
571.					
572.					
573.					

574.					
575.					
576.					
577.					
578.					
579.					
580.					
581.					
582.					
583.					
584.					
585.					
586.					


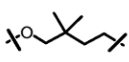
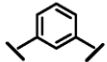


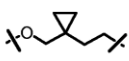
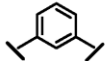


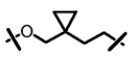
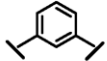


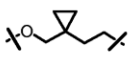
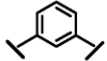


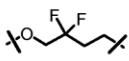
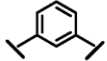


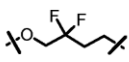
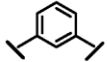


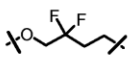
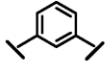


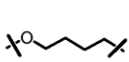
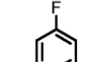



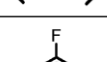



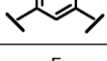


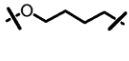
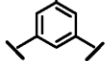


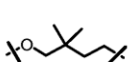
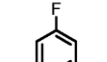

587.					
588.					
589.					
590.					
591.					
592.					
593.					
594.					
595.					
596.					
597.					
598.					


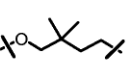
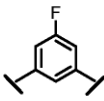


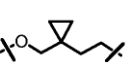
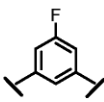


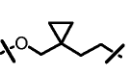
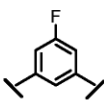


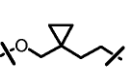
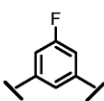


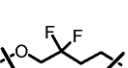
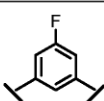


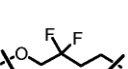
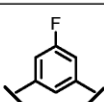


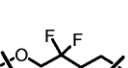
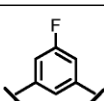


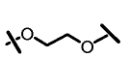
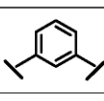



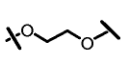
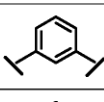



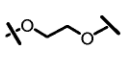
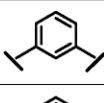



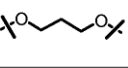
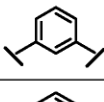



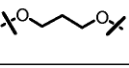
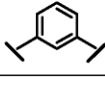


599.					
600.					
601.					
602.					
603.					
604.					
605.					
606.					
607.					
608.					
609.					



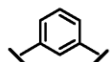




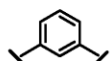




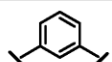




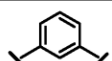




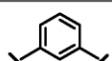




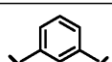




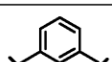




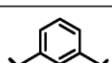




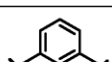




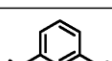




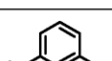




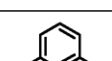




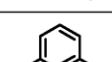




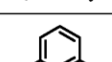




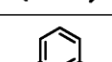


610.					
611.					
612.					
613.					
614.					
615.					
616.					
617.					
618.					
619.					
620.					


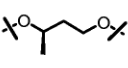
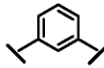



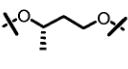
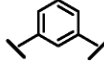



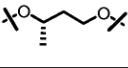
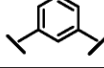



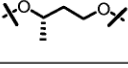
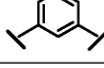



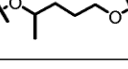
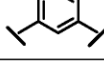



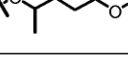
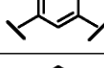



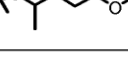
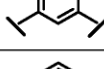



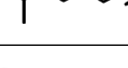
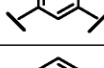




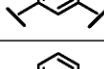



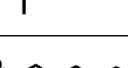
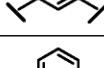



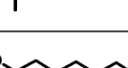
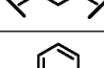



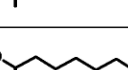
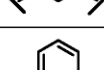



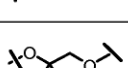
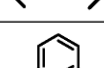



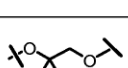
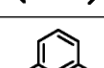



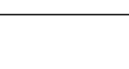
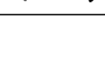


621.					
622.					
623.					
624.					
625.					
626.					
627.					
628.					
629.					OH
630.					OH
631.					OH
632.					OH


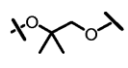
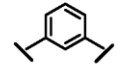
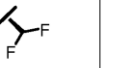


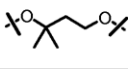
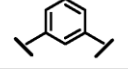



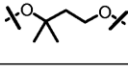
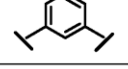
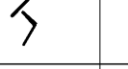


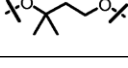
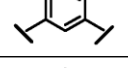
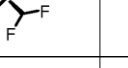



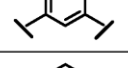
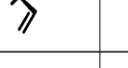


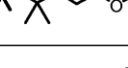
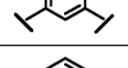
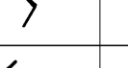


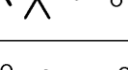
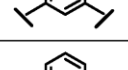
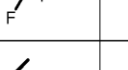


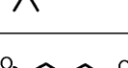
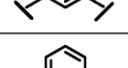
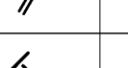


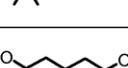
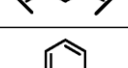
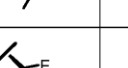
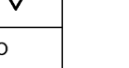

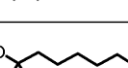




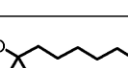
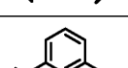
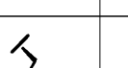


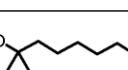
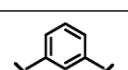
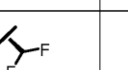


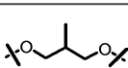
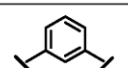
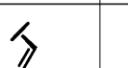


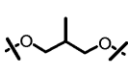
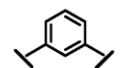









633.					OH
634.					OH
635.					OH
636.					OH
637.					OH
638.					OH
639.					OH
640.					OH
641.					OH
642.					OH
643.					OH
644.					OH

645.					OH
646.					OH
647.					OH
648.					OH
649.					OH
650.					OH
651.					OH
652.					
653.					
654.					
655.					
656.					


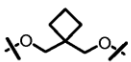
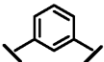



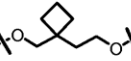
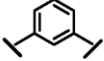



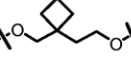
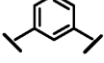



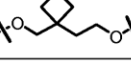
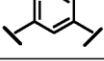



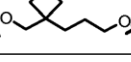
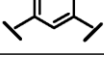



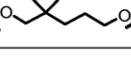
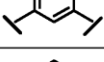



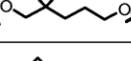
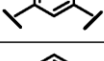



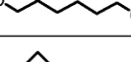





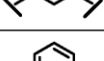



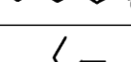
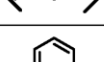



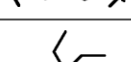




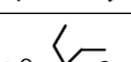
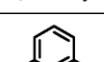



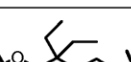
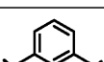



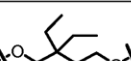
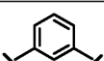







657.					
658.					
659.					
660.					
661.					
662.					
663.					
664.					
665.					
666.					
667.					
668.					
669.					
670.					
671.					

672.					
673.					
674.					
675.					
676.					
677.					
678.					
679.					
680.					
681.					
682.					
683.					
684.					
685.					
686.					


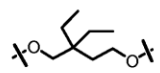
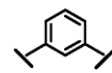

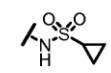

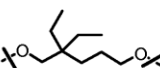
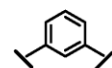

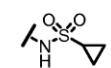

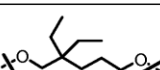
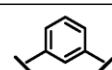

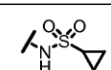

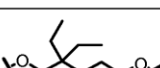
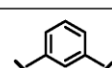

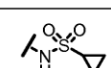

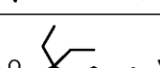
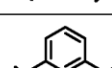

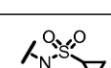

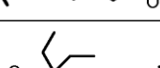
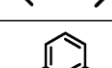

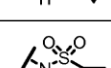

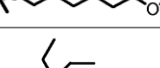
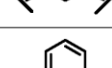

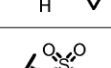

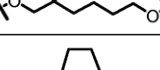
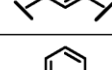

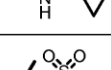

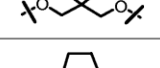
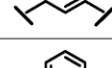

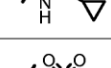

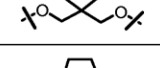
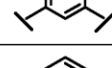

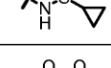

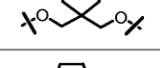
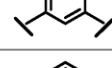

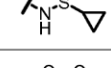

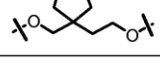
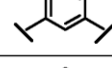

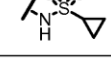

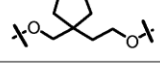
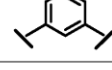

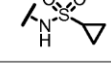

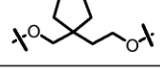
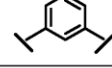

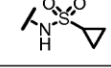
687.					
688.					
689.					
690.					
691.					
692.					
693.					
694.					
695.					
696.					
697.					
698.					
699.					
700.					
701.					

702.					
703.					
704.					
705.					
706.					
707.					
708.					
709.					
710.					
711.					
712.					
713.					
714.					
715.					
716.					



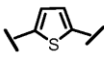



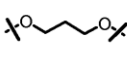
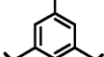



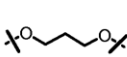
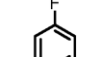



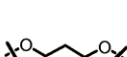
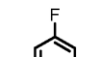




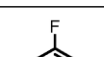




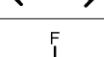



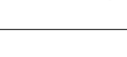
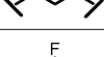



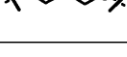
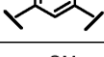



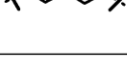
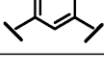



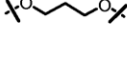
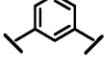



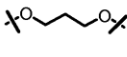
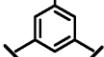


717.					
718.					
719.					
720.					
721.					
722.					
723.					
724.					
725.					
726.					
727.					
728.					
729.					
730.					
731.					


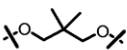
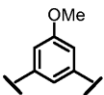



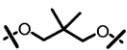
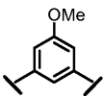




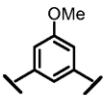



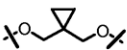
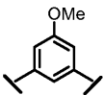



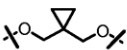
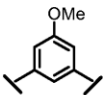




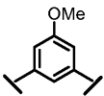




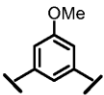




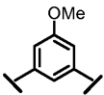



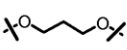
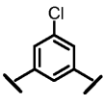



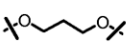
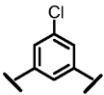



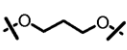
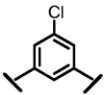


732.					
733.					
734.					
735.					
736.					
737.					
738.					
739.					
740.					
741.					
742.					
743.					
744.					
745.					
746.					


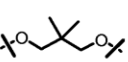
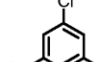



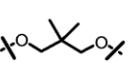
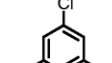



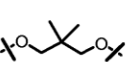
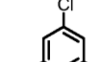



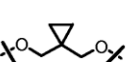
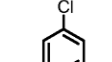



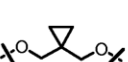
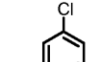



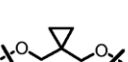
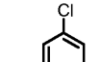




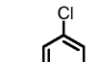




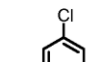




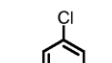










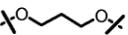
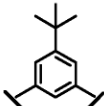




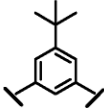




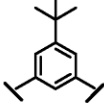




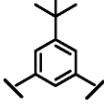



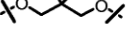
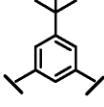




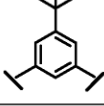




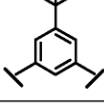




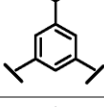




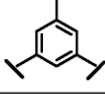


747.					
748.					
749.					
750.					
751.					
752.					
753.					
754.					
755.					
756.					
757.					
758.					
759.					
760.					

761.					
762.					
763.					
764.					
765.					
766.					
767.					
768.					
769.					
770.					
771.					
772.					
773.					
774.					
775.					
776.					

777.					
778.					
779.					
780.					
781.					
782.					
783.					
784.					
785.					
786.					
787.					

788.					
789.					
790.					
791.					
792.					
793.					
794.					
795.					
796.					
797.					
798.					

799.					
800.					
801.					
802.					
803.					
804.					
805.					
806.					
807.					
808.					


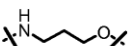
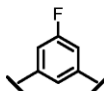



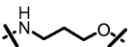
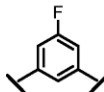




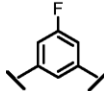




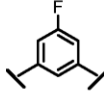




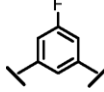




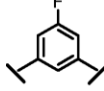




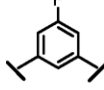




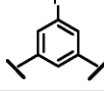



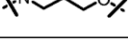
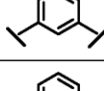



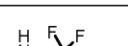
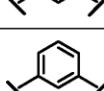







809.					
810.					
811.					
812.					
813.					
814.					
815.					
816.					
817.					


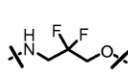
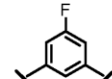



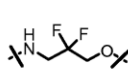
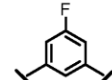



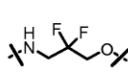
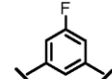



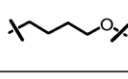
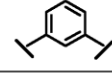



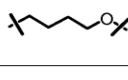
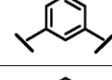



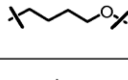
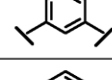



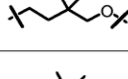
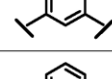



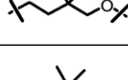
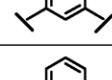



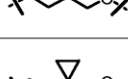
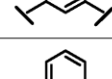



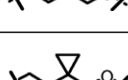
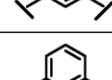



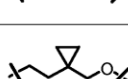
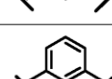



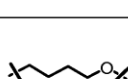
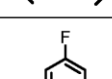




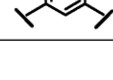


818.					
819.					
820.					
821.					
822.					
823.					
824.					
825.					
826.					
827.					
828.					

829.					
830.					
831.					


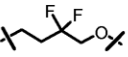
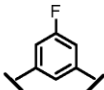



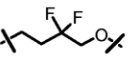
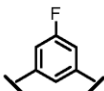



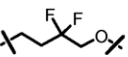
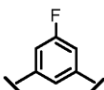



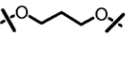
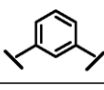




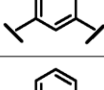



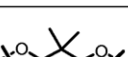
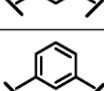



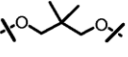
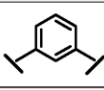



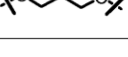
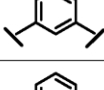



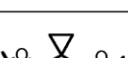
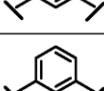



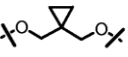
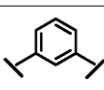



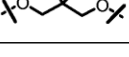
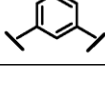












832.					
833.					
834.					
835.					
836.					
837.					
837.					
839.					
840.					
841.					
842.					
843.					
844.					


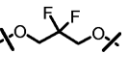
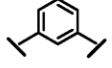

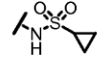

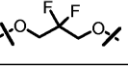
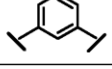

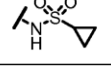

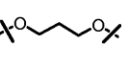
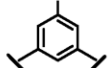

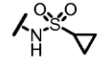

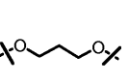
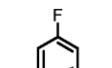

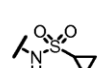


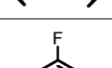

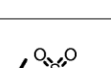


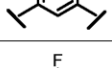

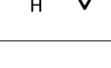

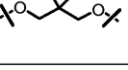
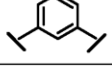

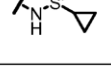

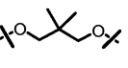
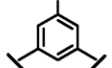

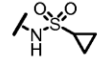

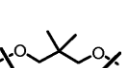
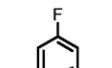

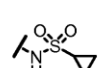

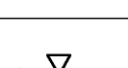
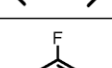

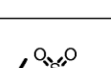


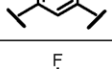

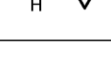



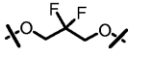
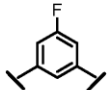



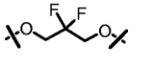
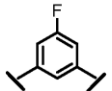



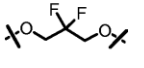
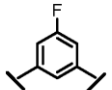



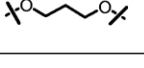
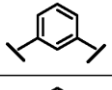



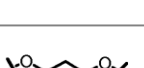
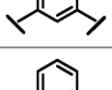



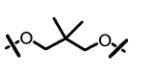
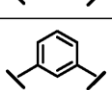



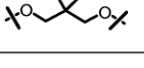
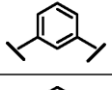



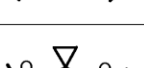
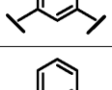



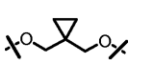
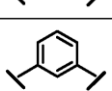



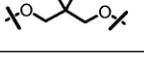
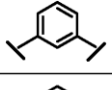



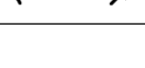
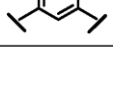












845.					
846.					
847.					
848.					
849.					
850.					
851.					
852.					
853.					
854.					
855.					

856.					
857.					
858.					
859.					
860.					
861.					
862.					
863.					
864.					
865.					
866.					
867.					
868.					


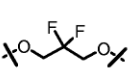
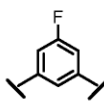



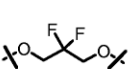
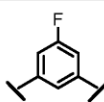



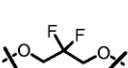
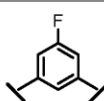



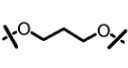
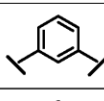


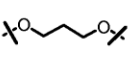
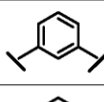


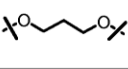
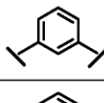


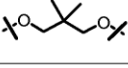
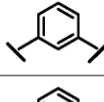


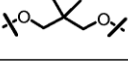
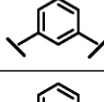


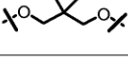
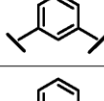


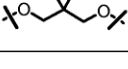
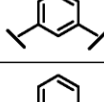


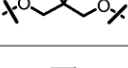
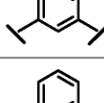


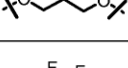
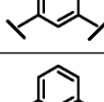


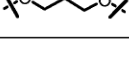
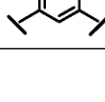

869.					
870.					
871.					
872.					
873.					
874.					
875.					
876.					
877.					
878.					
879.					

880.					
881.					
882.					
883.					
884.					
885.					
886.					
887.					
888.					
889.					
890.					
891.					
892.					


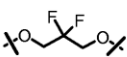
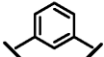


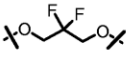
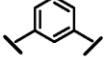


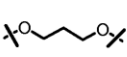
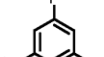



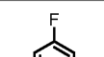



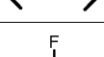



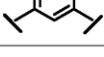


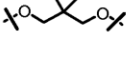
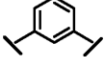


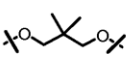
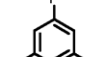



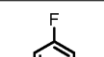


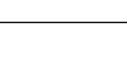
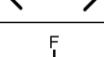


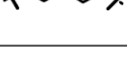
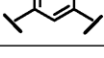

893.					
894.					
895.					
896.					
897.					
898.					
899.					
900.					
901.					
902.					
903.					

904.					
905.					
906.					
907.					
908.					
909.					
910.					
911.					
912.					
913.					
914.					
915.					
916.					


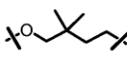




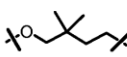
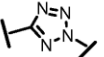


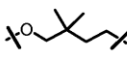
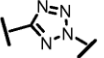



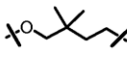
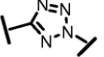


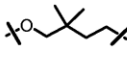
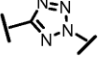



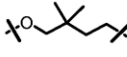
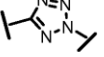


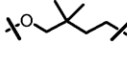
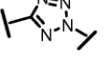



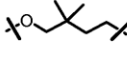



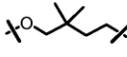




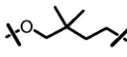



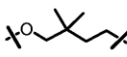




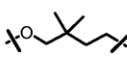



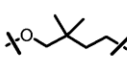




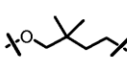
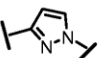


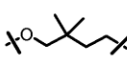
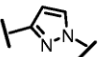



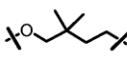
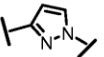

917.					
918.					
919.					
920.					
921.					
922.					
923.					
924.					
925.					
926.					
927.					


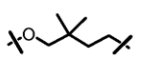
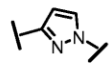

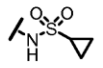

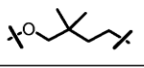
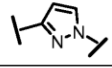


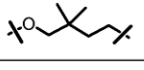
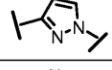

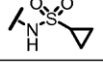

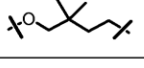
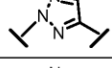


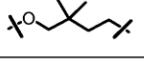
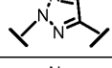

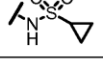

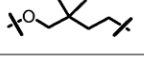
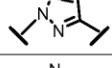


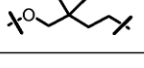
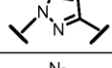

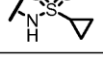

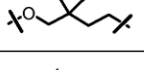
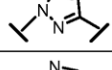


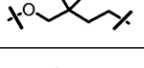
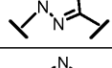

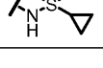

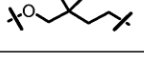
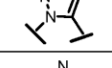


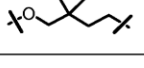
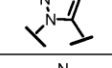

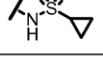

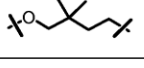
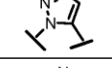


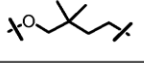
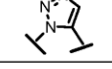

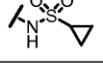

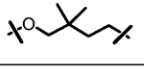
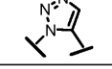


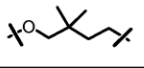
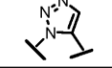

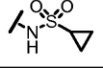

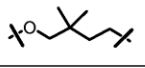
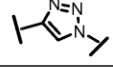

928.					
929.					
930.					
931.					OH
932.					OH
933.					OH
934.					OH
935.					OH
936.					OH
937.					OH
938.					OH
939.					OH
940.					OH


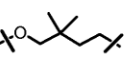
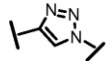

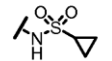

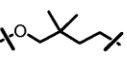
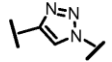


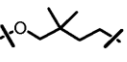
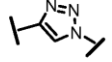

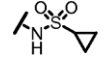

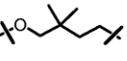
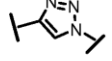


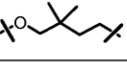
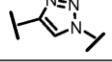

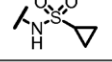

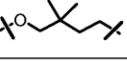
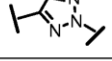


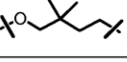
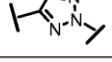

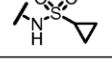

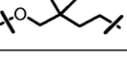
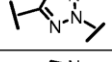


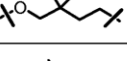
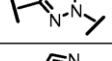

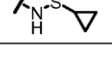

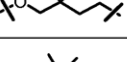
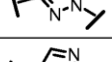


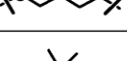
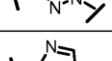

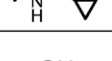

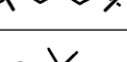
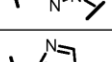



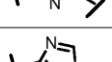

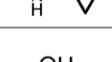

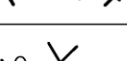
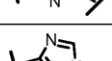


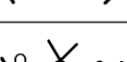
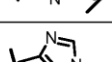

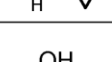


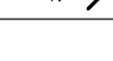




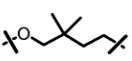
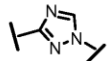



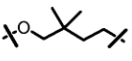
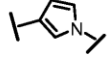


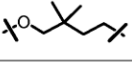
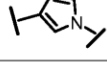



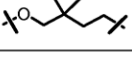
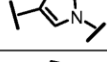


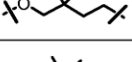
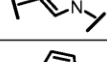







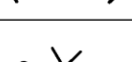
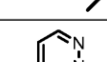



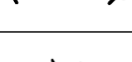
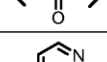


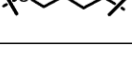
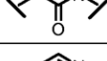



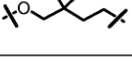
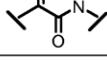


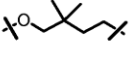
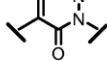



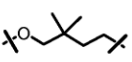
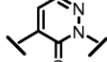


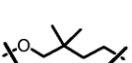
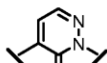




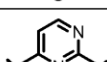


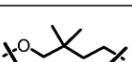
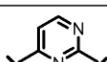


941.					OH
942.					OH
943.					OH
944.					OH
945.					OH
946.					OH
947.					OH
948.					OH
949.					OH
950.					OH
951.					OH


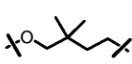
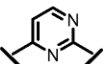


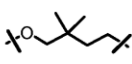
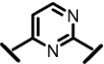



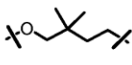
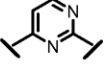


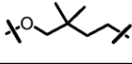
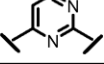



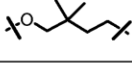
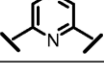


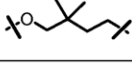
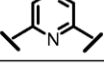



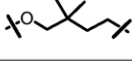
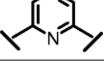


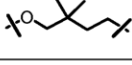
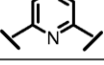



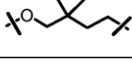
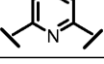


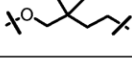
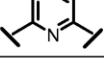



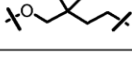
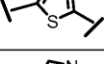


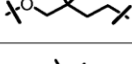
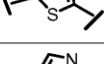



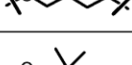
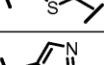


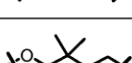
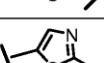



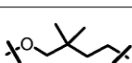
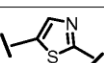






952.					OH
953.					OH
954.					OH
955.					OH
956.					
957.					OH
958.					
959.					OH
960.					
961.					OH
962.					
963.					OH
964.					
965.					OH


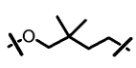
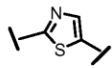


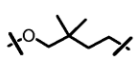
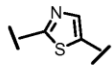

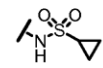

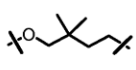
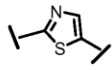


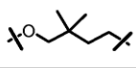
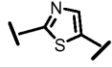

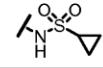

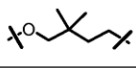
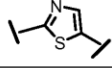


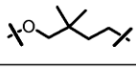
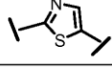

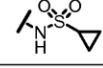

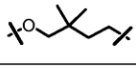
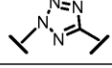


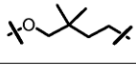
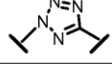

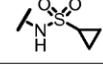

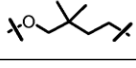
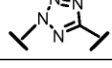


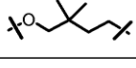
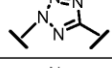

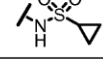

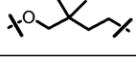
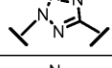


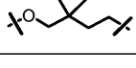
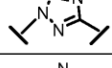

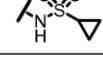

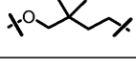
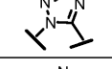


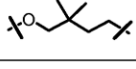
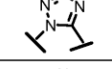

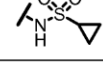

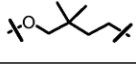
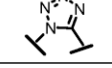


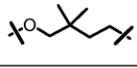
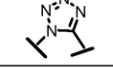

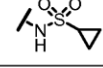
966.					
967.					OH
968.					
969.					OH
970.					
971.					OH
972.					
973.					OH
974.					
975.					OH
976.					
977.					OH
978.					
979.					OH
980.					
981.					OH

982.					
983.					OH
984.					
985.					OH
986.					
987.					OH
988.					
989.					OH
990.					
991.					OH
992.					
993.					OH
994.					
995.					OH
996.					
997.					OH


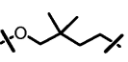



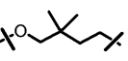




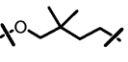



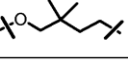




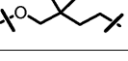



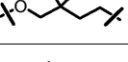




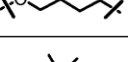



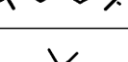




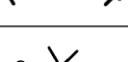



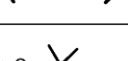




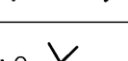



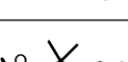




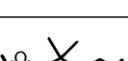



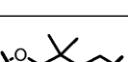







998.					
999.					OH
1000.					
1001.					OH
1002.					
1003.					OH
1004.					
1005.					OH
1006.					
1007.					OH
1008.					
1009.					OH
1010.					
1011.					OH
1012.					
1013.					OH


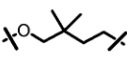
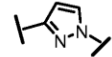

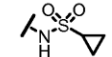

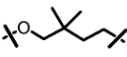
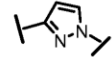


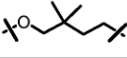
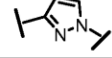

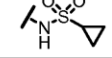

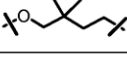
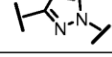


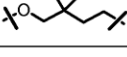
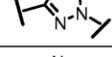

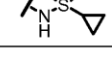

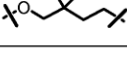
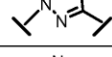


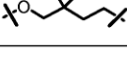
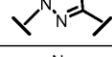

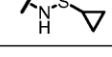

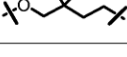
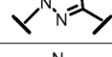


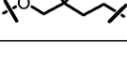
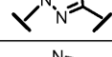

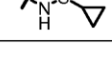

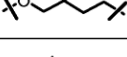
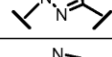


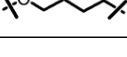
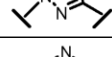

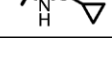

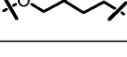
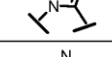


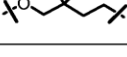
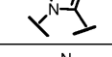

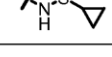

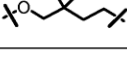
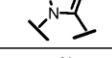


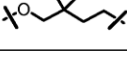
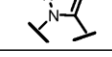

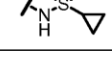

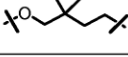
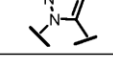

1014.					
1015.					OH
1016.					
1017.					OH
1018.					
1019.					OH
1020.					
1021.					OH
1022.					
1023.					OH
1024.					
1025.					OH
1026.					
1027.					OH
1028.					


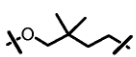




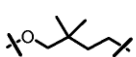



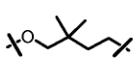




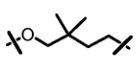



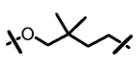




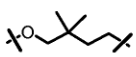



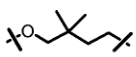




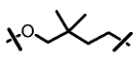



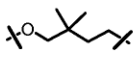




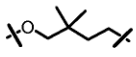



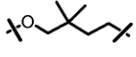




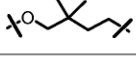



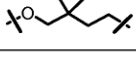




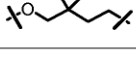



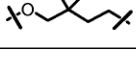




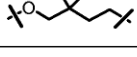


1029.					OH
1030.					
1031.					OH
1032.					
1033.					OH
1034.					
1035.					OH
1036.					
1037.					OH
1038.					
1039.					OH
1040.					
1041.					OH
1042.					
1043.					OH
1044.					


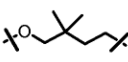
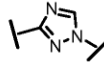



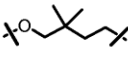
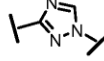


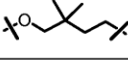
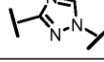




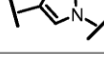


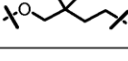
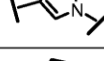



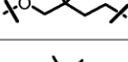



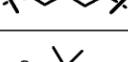




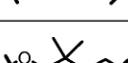
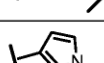


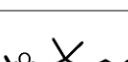
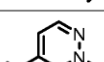



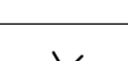
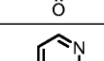


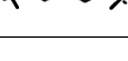
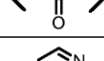



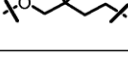
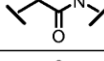


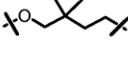
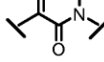



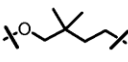
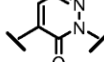


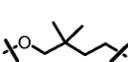
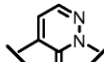


1045.					OH
1046.					
1047.					OH
1048.					
1049.					OH
1050.					
1051.					OH
1052.					
1053.					OH
1054.					
1055.					OH
1056.					
1057.					OH
1058.					
1059.					OH
1060.					


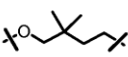
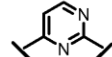


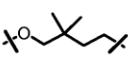
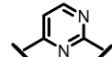

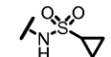

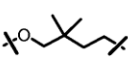
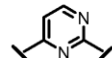


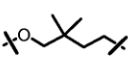
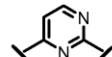

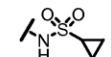

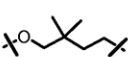
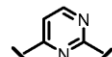


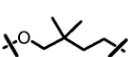
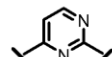

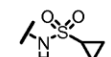

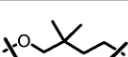
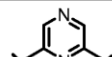



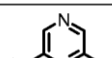

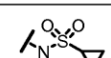

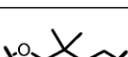
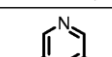


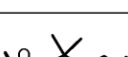
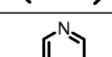

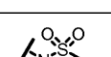


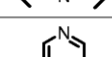


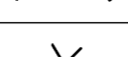
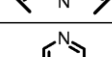

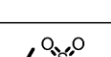

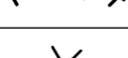
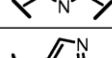


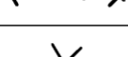
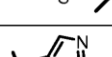

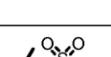

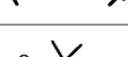
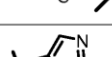




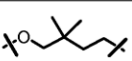
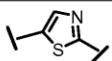



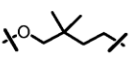
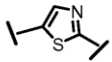


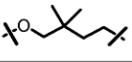
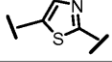



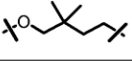
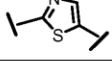


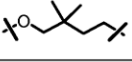
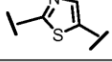



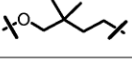
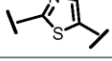


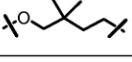
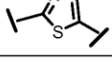




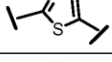



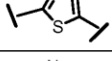



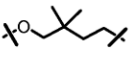
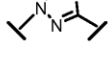


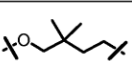
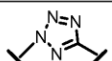



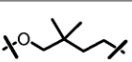
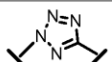


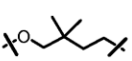
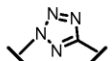



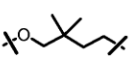
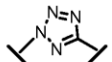


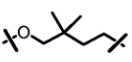
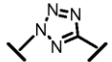



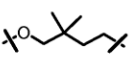
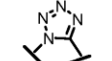

1061.					OH
1062.					
1063.					OH
1064.					
1065.					OH
1066.					
1067.					OH
1068.					
1069.					OH
1070.					
1071.					OH
1072.					
1073.					OH
1074.					
1075.					OH


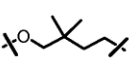




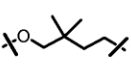



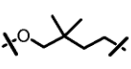




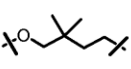



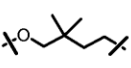




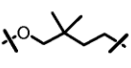



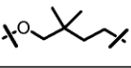




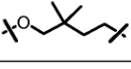



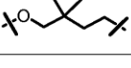




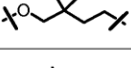



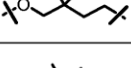




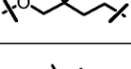



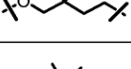




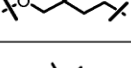



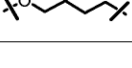



1076.					
1077.					OH
1078.					
1079.					OH
1080.					
1081.					OH
1082.					
1083.					OH
1084.					
1085.					OH
1086.					
1087.					OH
1088.					
1089.					OH
1090.					
1091.					OH

1092.					
1093.					OH
1094.					
1095.					OH
1096.					
1097.					OH
1098.					
1099.					OH
1100.					
1101.					OH
1102.					
1103.					OH
1104.					
1105.					OH
1106.					
1107.					OH

1108.					
1109.					OH
1110.					
1111.					OH
1112.					
1113.					OH
1114.					
1115.					OH
1116.					
1117.					OH
1118.					
1119.					OH
1120.					
1121.					OH
1122.					


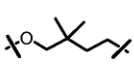



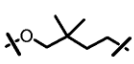




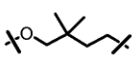



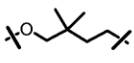




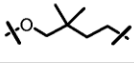



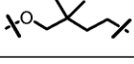




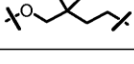



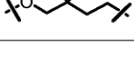




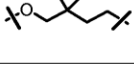



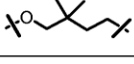




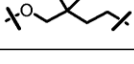



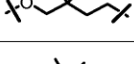




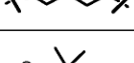



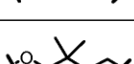







1123.					OH
1124.					
1125.					OH
1126.					
1127.					OH
1128.					
1129.					OH
1130.					
1131.					OH
1132.					
1133.					OH
1134.					
1135.					OH
1136.					
1137.					OH

1138.					
1139.					OH
1140.					
1141.					OH
1142.					
1143.					OH
1144.					
1145.					OH
1146.					
1147.					OH
1148.					
1149.					OH
1150.					
1151.					OH
1152.					
1153.					OH


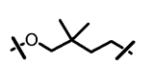
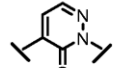


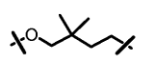
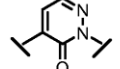



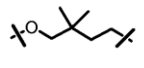
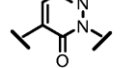


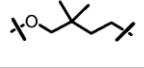
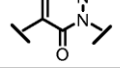



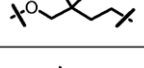
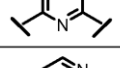


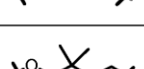
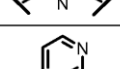



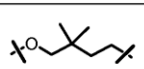
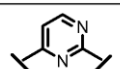


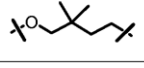
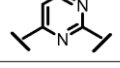



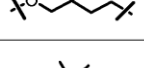
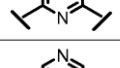


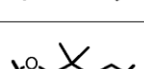
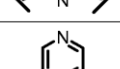



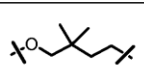
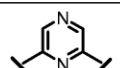


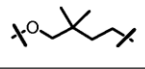
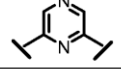











1154.					
1155.					OH
1156.					
1157.					OH
1158.					
1159.					OH
1160.					
1161.					OH
1162.					
1163.					OH
1164.					
1165.					OH
1166.					
1167.					OH
1168.					

1169.					OH
1170.					
1171.					OH
1172.					
1173.					OH
1174.					
1175.					OH
1176.					
1177.					OH
1178.					
1179.					OH
1180.					
1181.					OH
1182.					
1183.					OH
1184.					



1185.					OH
1186.					
1187.					OH
1188.					
1189.					OH
1190.					
1191.					OH
1192.					
1193.					OH
1194.					
1195.					OH
1196.					
1197.					OH
1198.					
1199.					OH


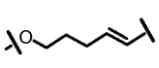
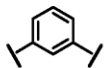



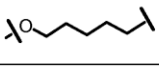
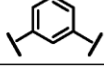



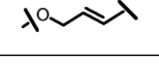
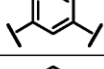



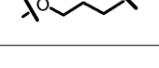
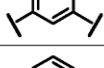



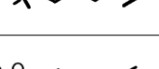
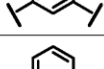



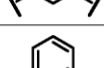



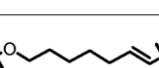
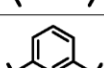



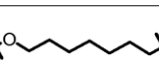
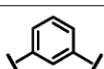



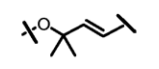
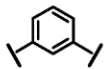



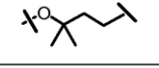
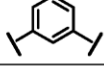



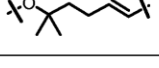
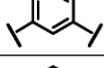



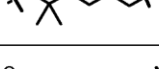
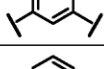



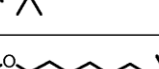
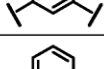



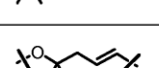
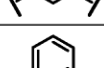



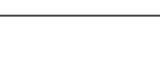
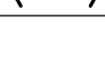






1200.					
1201.					OH
1202.					
1203.					OH
1204.					
1205.					OH
1206.					
1207.					OH
1208.					
1209.					OH
1210.					
1211.					OH
1212.					
1213.					OH
1214.					


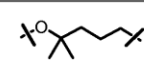
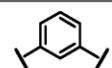


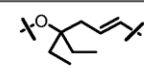
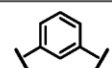

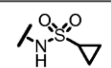

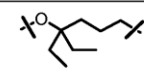
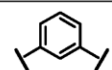

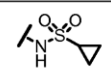

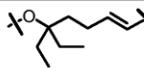
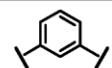


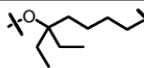
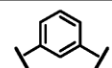


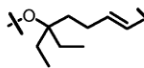
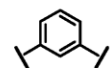

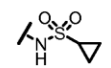

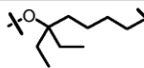
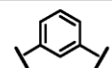

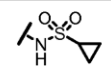

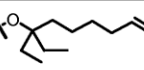
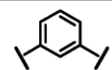

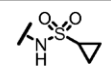

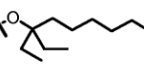
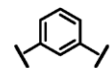

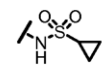

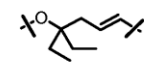
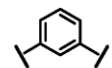


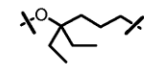
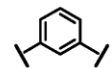


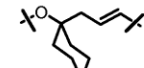
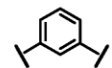

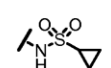

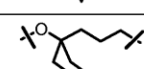
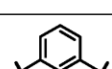

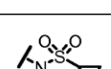

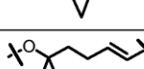
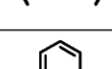

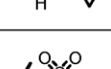


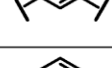


1215.					OH
1216.					
1217.					OH
1218.					
1219.					OH
1220.					
1221.					OH
1222.					
1223.					OH
1224.					
1225.					OH
1226.					
1227.					OH
1228.					

1229.					OH
1230.					
1231.					OH
1232.					
1233.					OH
1234.					
1235.					OH
1236.					
1237.					OH
1238.					
1239.					OH
1240.					
1241.					OH
1242.					
1243.					OH
1244.					OH


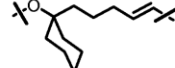
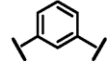




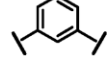




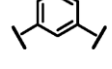



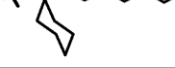
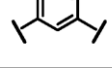




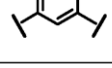



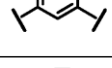


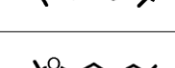
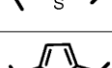



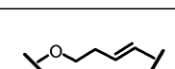
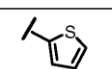



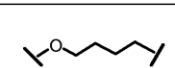
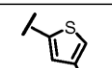



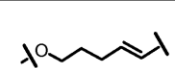
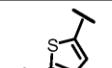



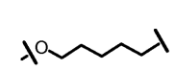
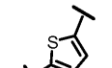



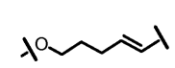
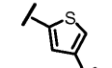







1245.					
1246.					
1247.					OH
1248.					OH
1249.					
1250.					
1251.					
1252.					
1253.					OH
1254.					OH
1255.					
1256.					
1257.					
1258.					

1259.					
1260.					
1261.					
1262.					
1263.					OH
1264.					OH
1265.					
1266.					
1267.					
1268.					
1269.					
1270.					
1271.					OH

1272.					
1273.					
1274.					
1275.					
1276.					OH
1277.					
1278.					
1279.					
1280.					
1281.					
1282.					
1283.					
1284.					
1285.					
1286.					
1287.					OH

1288.					OH
1289.					
1290.					
1291.					OH
1292.					OH
1293.					
1294.					
1295.					
1296.					
1297.					OH
1298.					OH
1299.					
1300.					
1301.					
1302.					


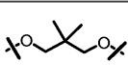
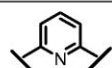

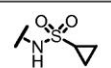

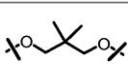
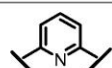

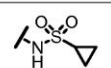

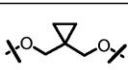
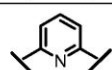

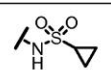

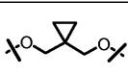
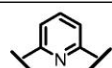

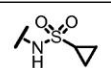

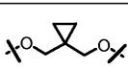
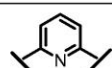

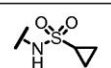

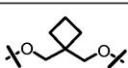
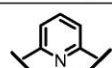

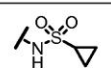

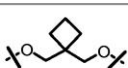
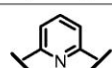

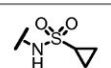

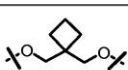
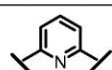

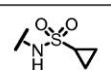

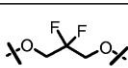
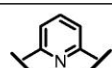

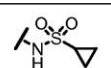

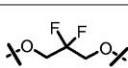
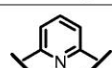

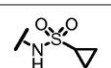

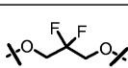
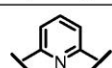

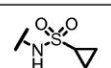

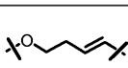
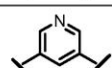

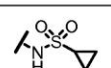

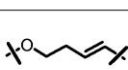
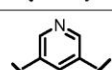

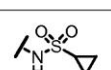

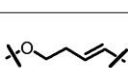
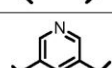

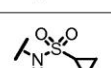


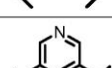

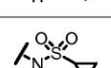



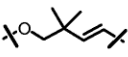
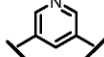



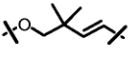
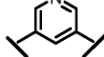



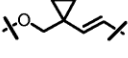
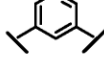



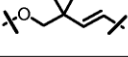
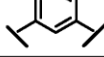



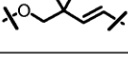
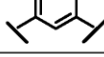



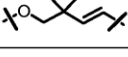
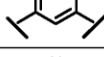



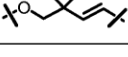
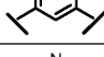



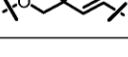
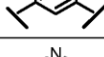




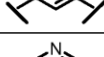



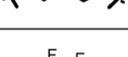
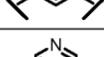



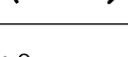
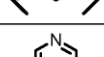



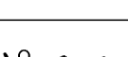
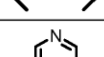




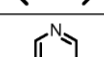



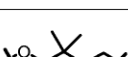
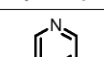







1303.					
1304.					
1305.					
1306.					
1307.					OH
1308.					OH
1309.					
1310.					
1311.					
1312.					
1313.					
1314.					
1315.					


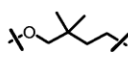
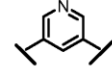

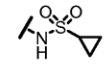

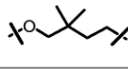
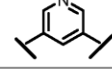

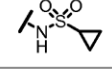

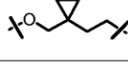
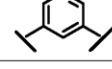

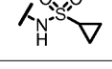

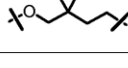
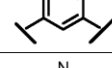

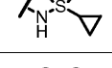

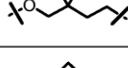
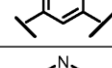

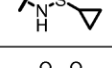

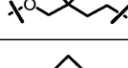
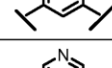

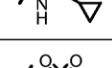

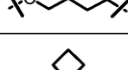
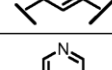

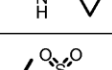

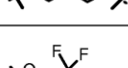
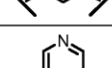

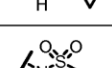

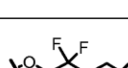
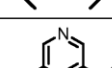

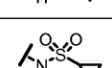

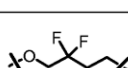
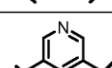

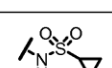

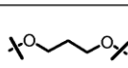
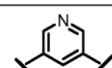

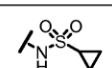

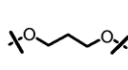
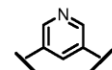

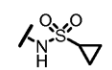

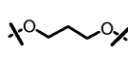
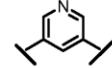

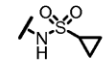

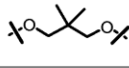
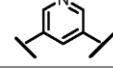

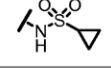





1316.					
1317.					
1318.					
1319.					
1320.					
1321.					
1322.					
1323.					
1324.					
1325.					
1326.					
1327.					
1328.					
1329.					
1330.					

1331.					
1332.					
1333.					
1334.					
1335.					
1336.					
1337.					
1338.					
1339.					
1340.					
1341.					
1342.					
1343.					
1344.					
1345.					

1346.					
1347.					
1348.					
1349.					
1350.					
1351.					
1352.					
1353.					
1354.					
1355.					
1356.					
1357.					
1358.					
1359.					
1360.					


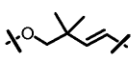
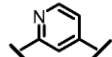



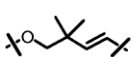
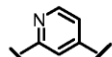




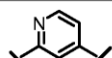




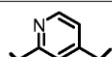




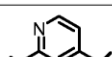




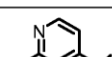




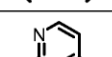




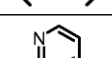



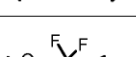
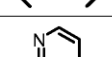



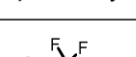
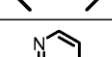



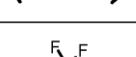
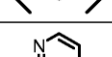



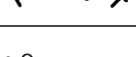
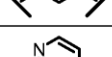



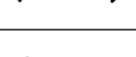
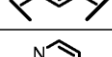




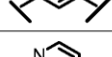



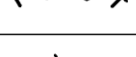
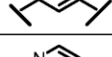


1361.					
1362.					
1363.					
1364.					
1365.					
1366.					
1367.					
1368.					
1369.					
1370.					
1371.					
1372.					
1373.					
1374.					
1375.					

1376.					
1377.					
1378.					
1379.					
1380.					
1381.					
1382.					
1383.					
1384.					
1385.					
1386.					
1387.					
1388.					
1389.					
1390.					

1391.					
1392.					
1393.					
1394.					
1395.					
1396.					
1397.					
1398.					
1399.					
1400.					
1401.					
1402.					
1403.					
1404.					
1405.					

1406.					
1407.					
1408.					
1409.					
1410.					
1411.					
1412.					
1413.					
1414.					
1415.					
1416.					
1417.					
1418.					
1419.					
1420.					



1421.					
1422.					
1423.					
1424.					
1425.					
1426.					
1427.					
1428.					
1429.					
1430.					
1431.					
1432.					
1433.					
1434.					
1435.					

1436.					
1437.					
1438.					
1439.					
1440.					
1441.					
1442.					
1443.					
1444.					
1445.					
1446.					
1447.					
1448.					
1449.					
1450.					

1451.					
1452.					
1453.					
1454.					
1455.					
1456.					
1457.					
1458.					
1459.					
1460.					
1461.					
1462.					
1463.					
1464.					
1465.					

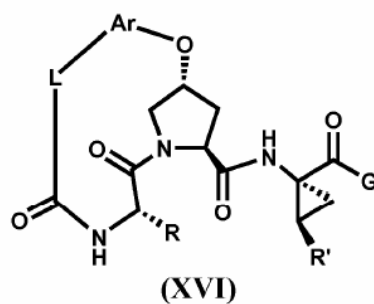
1466.					
1467.					
1468.					
1469.					
1470.					
1471.					
1472.					
1473.					
1474.					
1475.					
1476.					
1477.					
1478.					
1479.					
1480.					

1481.					
1482.					
1483.					
1484.					
1485.					
1486.					
1487.					
1488.					
1489.					
1490.					
1491.					
1492.					
1493.					
1494.					
1495.					

1496.					
1497.					
1498.					
1499.					
1500.					
1501.					
1502.					
1503.					
1504.					
1505.					
1506.					


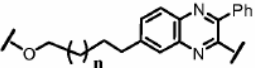



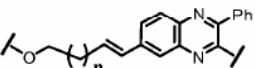



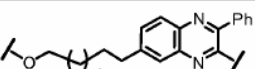



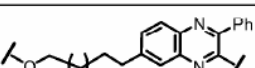



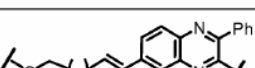


Характерні сполуки винаходу також включають, але цим не обмежуючись, наступні сполуки (таблиця 2) відповідно до формули XVI, де R, L-Ar, n, R' і G визначені для кожного прикладу в таблиці 2.


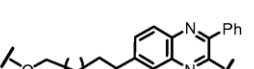



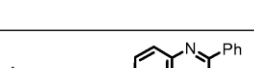



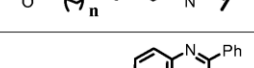



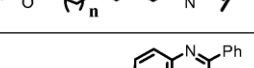



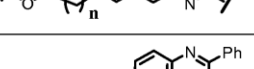



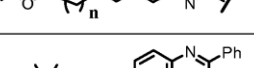



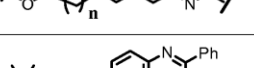



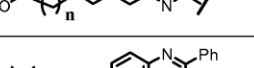



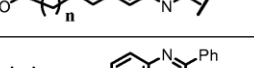



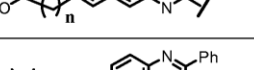



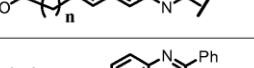



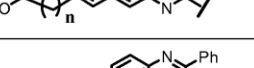


5


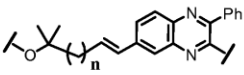



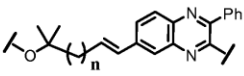



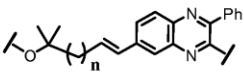



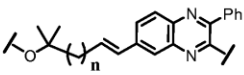



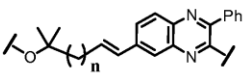



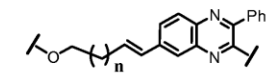



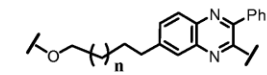



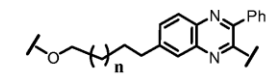



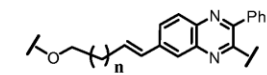



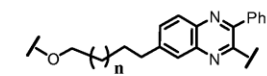



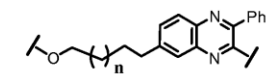



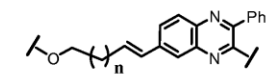




Таблиця 2


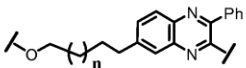



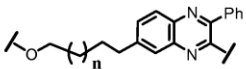



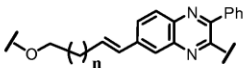



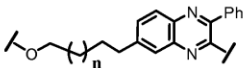



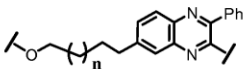



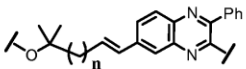



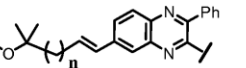



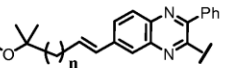



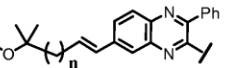



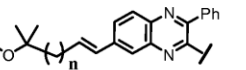



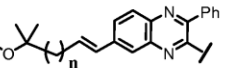



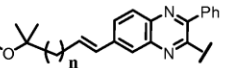


Приклад №	R	L-Ar	n	R'	G
1507.			4		
1508.			4		


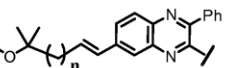



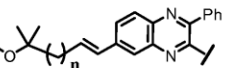



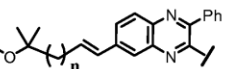



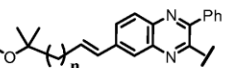



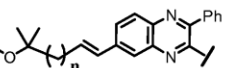


1509.			4		
1510.			3		
1511.			3		
1512.			3		
1513.			2		

1514.			2		
1515.			2		
1516.			1		
1517.			1		
1518.			1		
1519.			4		
1520.			4		
1521.			4		
1522.			3		
1523.			3		
1524.			3		
1525.			2		

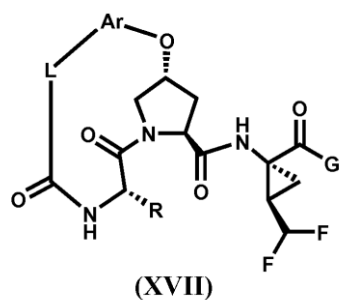
1526.			<b>2</b>		
1527.			<b>2</b>		
1528.			<b>1</b>		
1529.			<b>1</b>		
1530.			<b>1</b>		
1531.			<b>4</b>		
1532.			<b>4</b>		
1533.			<b>4</b>		
1534.			<b>3</b>		
1535.			<b>3</b>		
1536.			<b>3</b>		
1537.			<b>2</b>		



1538.			<b>2</b>		
1539.			<b>2</b>		
1540.			<b>1</b>		
1541.			<b>1</b>		
1542.			<b>1</b>		
1543.			<b>4</b>		
1544.			<b>4</b>		
1545.			<b>4</b>		
1546.			<b>3</b>		
1547.			<b>3</b>		
1548.			<b>3</b>		
1549.			<b>2</b>		


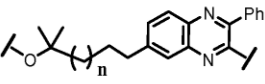


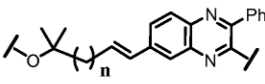


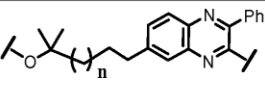


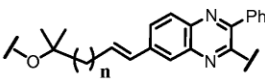


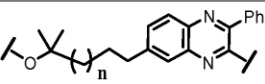


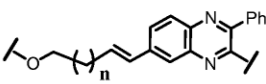


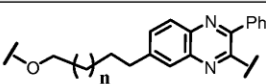


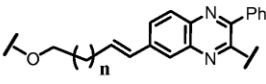


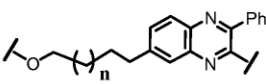


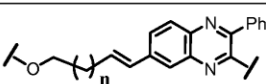


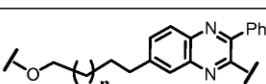


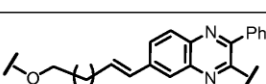


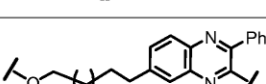

1550.			<b>2</b>		
1551.			<b>2</b>		
1552.			<b>1</b>		
1553.			<b>1</b>		
1554.			<b>1</b>		


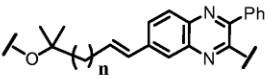


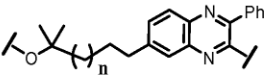


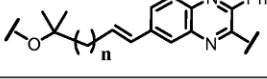


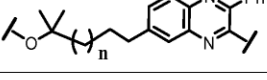


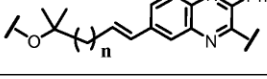


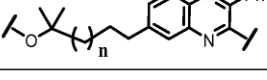


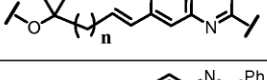


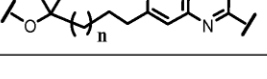

5 Характерні сполуки винаходу також включають, але цим не обмежуючись, наступні сполуки (таблиця 3) відповідно до формули XVII, де R, L-Ar, n і G визначені для кожного прикладу в таблиці 3.



Таблиця 3

Приклад №	R	L-Ar	n	G
1555.			4	
1556.			4	
1557.			3	
1558.			3	
1559.			2	
1560.			2	
1561.			1	
1562.			1	
1563.			4	
1564.			4	
1565.			3	

1566.			<b>3</b>	
1567.			<b>2</b>	
1568.			<b>2</b>	
1569.			<b>1</b>	
1570.			<b>1</b>	
1571.			<b>4</b>	
1572.			<b>4</b>	
1573.			<b>3</b>	
1574.			<b>3</b>	
1575.			<b>2</b>	
1576.			<b>2</b>	
1577.			<b>1</b>	
1578.			<b>1</b>	

1579.			<b>4</b>	
1580.			<b>4</b>	
1581.			<b>3</b>	
1582.			<b>3</b>	
1583.			<b>2</b>	
1584.			<b>2</b>	
1585.			<b>1</b>	
1586.			<b>1</b>	

Даний винахід характеризує також фармацевтичні композиції, які включають сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки.

Сполуки за даним винаходом можуть бути введені як єдиний активний фармацевтичний засіб або використовуватися в комбінації з одним або більше засобами для лікування або запобігання інфекціям гепатиту С або симптомам, пов'язаним з HCV-інфекцією. Інші засоби, які можуть бути введені в комбінації із сполукою або в комбінації із сполуками за винаходом, включають лікарські засоби для лікування захворювання, викликаного HCV-інфекцією, які пригнічують реплікацію HCV вірусу на основі прямого або непрямого механізмів. Вони включають такі засоби, як імуномодулятори для організму-хазяїна (наприклад, інтерферон-альфа, пегільований інтерферон-альфа, інтерферон-бета, інтерферон-гамма, CpG олігонуклеотиди і інші подібні імуномодулятори) або противірусні сполуки, які інгібують клітинні функції в організмі-хазяїні, такі як інозинмонофосфатдегідрогеназа (наприклад, рибавірин і інші подібні сполуки). Крім того, вони включають цитокіни, які модулюють імунну функцію. Вони також включають вакцини, які містять HCV антигени або допоміжні комбінації антигенів, направлені проти HCV. Крім того, вони включають засоби, які взаємодіють з клітинними компонентами організму-хазяїна з блокуванням синтезу білка вірусу шляхом інгібування стадії трансляції реплікації вірусу HCV, ініційованої ділянкою внутрішньої посадки рибосоми (IRES) або з блокуванням дозрівання і вивільнення вірусної частинки за допомогою засобів, направлених на сімейство віропорину мембранних білків, таких як, наприклад, HCV P7, і інші подібні засоби. Інші засоби, які можуть бути введені в комбінації із сполукою за даним винаходом, включають будь-який засіб або комбінацію засобів, що інгібує реплікацію HCV шляхом направленої впливу на білки вірусного геному, залученого до вірусної реплікації. Ці засоби включають, але цим не обмежуючись, інші інгібітори HCV РНК-залежної РНК-полімерази, такі як, наприклад, інгібітори полімерази нуклеозидного типу, описані в патентних документах WO 0190121(A2) або патенті США № 6348587B1 або WO 0160315, або WO 0132153, або нуклеозидні інгібітори, такі як, наприклад, бензімідазольні інгібітори полімерази, описані в патентних документах EP 1162196A1 або WO 0204425, або інгібітори HCV протеази, такі як, наприклад, інгібітори типу пептидоміметика, такі як BILN2061 і інші подібні пептидоміметики, або інгібітори HCV гелікази.

Інші засоби, які можуть бути введені в комбінації із сполукою за даним винаходом, включають будь-який засіб або комбінацію засобів, що інгібує реплікацію інших вірусів у людей, заражених різними вірусами. Ці засоби включають, але цим не обмежуючись, медичні препарати для захворювання, викликаного інфекцією гепатитом В (HBV), такі як, наприклад,

адефовір, ламівудин і тенофовір, або медичні препарати для захворювання, викликаного інфекцією вірусом імунодефіциту людини (HIV), такі як, наприклад, інгібітори протеази: ритонавір, лопінавір, індинавір, нелфінавір, саквінавір, ампренавір, атазанавір, типранавір, ТМС-114, фосампренавір; інгібітори зворотної транскриптази: зидовудин, ламівудин, диданозин, ставудин, тенофовір, залцитабін, абакавір, ефавіренз, невірапін, делавірдин, ТМС-125; інгібітори інтенгрази: L-870812, S-1360, або інгібітори входу: енфувіртид (Т-20), Т-1249.

Відповідно, один аспект винаходу стосується способу лікування або запобігання інфекції, викликаній РНК-вмісним вірусом, який включає спільне введення пацієнту, при необхідності такого лікування, одного або більше засобів, вибраних з групи, яка складається з імуномодулятора організму-хазяїна і другого противірусного засобу або їх комбінації, з терапевтично ефективною кількістю сполуки або комбінації сполук за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера, таутомеру, проліків, солі проліків або їх комбінації. Прикладами імуномодулятора організму-хазяїна є, але цим не обмежуючись, інтерферон-альфа, пегільований інтерферон-альфа, інтерферон-бета, інтерферон-гамма, цитокін, вакцина і вакцина, що включає антиген і ад'ювант, і вказаний другий противірусний засіб інгібує реплікацію HCV або шляхом інгібування клітинних функцій організму-хазяїна, пов'язаних з вірусною реплікацією, або шляхом направлено впливу на білки вірусного геному.

Додатковий аспект винаходу стосується способу лікування або запобігання інфекції, викликаній РНК-вмісним вірусом, який включає спільне введення пацієнту, при необхідності такого лікування, засобу або комбінацій засобів, які застосовують для лікування або полегшення симптомів HCV-інфекції, включаючи цироз і запалення печінки, з терапевтично ефективною кількістю сполуки або комбінації сполук за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера, таутомеру, проліків, солі проліків або їх комбінації. Ще один аспект винаходу пропонує спосіб лікування або запобігання інфекції, викликаній РНК-вмісним вірусом, який включає спільне введення пацієнту, при необхідності такого лікування, одного або більше засобів, які застосовують для лікування пацієнтів від захворювання, викликаного інфекцією гепатиту В (HBV), з терапевтично ефективною кількістю сполуки або комбінації сполук за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера, таутомеру, проліків, солі проліків або їх комбінації. Засобом, який застосовують для лікування пацієнтів від захворювання, викликаного інфекцією гепатиту В (HBV), може бути, наприклад, але цим не обмежуючись, L-дезокситимідин, адефовір, ламівудин або тенофовір або будь-яка їх комбінація. Приклад РНК-вмісного вірусу включає, але цим не обмежуючись, вірус гепатиту С (HCV).

Інший аспект винаходу пропонує спосіб лікування або запобігання інфекції, викликаній РНК-вмісним вірусом, який включає спільне введення пацієнту, при необхідності такого лікування, одного або більше засобів, які застосовують для лікування пацієнтів від захворювання, викликаного інфекцією вірусом імунодефіциту людини (HIV), з терапевтично ефективною кількістю сполуки або комбінації сполук за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера, таутомеру, проліків, солі проліків або їх комбінації. Засіб, який застосовують для лікування пацієнтів від захворювання, викликаного інфекцією вірусом імунодефіциту людини (HIV), може включати, але цим не обмежуючись, ритонавір, лопінавір, індинавір, нелфінавір, саквінавір, ампренавір, атазанавір, типранавір, ТМС-114, фосампренавір, зидовудин, ламівудин, диданозин, ставудин, тенофовір, залцитабін, абакавір, ефавіренз, невірапін, делавірдин, ТМС-125, L-870812, S-1360, енфувіртид (Т-20) або Т-1249 або будь-яку їх комбінацію. Приклад РНК-вмісного вірусу включає, але цим не обмежуючись, вірус гепатиту С (HCV). Крім того, даний винахід пропонує застосування сполуки або комбінації сполук за винаходом або її терапевтично прийнятної сольової форми, стереоізомера або таутомеру, проліків, солі проліків або їх комбінації і одного або більше засобів, вибраних з групи, яка складається з імуномодулятора організму-хазяїна і другого противірусного засобу або їх комбінації, для одержання лікарського препарату для лікування інфекції, викликаній РНК-вмісним вірусом, у пацієнта, зокрема вірусом гепатиту С. Прикладами імуномодулятора організму-хазяїна є, але цим не обмежуючись, інтерферон-альфа, пегільований інтерферон-альфа, інтерферон-бета, інтерферон-гамма, цитокін, вакцина і вакцина, що включає антиген і ад'ювант, і вказаний другий противірусний засіб інгібує реплікацію HCV або шляхом інгібування клітинних функцій організму-хазяїна, пов'язаних з вірусною реплікацією, або шляхом направлено впливу на білки вірусного геному.

При застосуванні для наведених вище або інших терапій, комбінація сполуки або сполук за винаходом разом з визначеними тут вище одним або більше засобами може бути використана в чистій формі або, коли такі форми існують, в фармацевтично прийнятній сольовій формі, формі проліків, солі проліків або їх комбінації. Альтернативно така комбінація терапевтичних

засобів може бути введена у вигляді фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки, що представляє інтерес, або комбінації сполук або їх фармацевтично прийнятної сольової форми, проліків або солей проліків, в комбінації з визначеним вище одним або більше засобами і фармацевтично прийнятним носієм. Такі

фармацевтичні композиції можуть бути використані для інгібування реплікації РНК-вмісного вірусу, зокрема вірусу гепатиту С (HCV), шляхом контактування вказаного вірусу з вказаною фармацевтичною композицією. Крім того, такі композиції можуть застосовуватися для лікування або запобігання інфекції, викликаній РНК-вмісним вірусом, зокрема вірусом гепатиту С (HCV).

Тому додатковий аспект винаходу стосується способу лікування або запобігання інфекції,

викликаній РНК-вмісним вірусом, зокрема вірусом гепатиту С (HCV), який включає введення

пацієнту, при необхідності такого лікування, фармацевтичної композиції, що включає сполуку

або комбінацію сполук за винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер або

таутомер, проліки, сіль проліків або їх комбінацію, один або більше визначених вище засобів і

фармацевтично прийнятний носій.

При введенні у вигляді комбінації, терапевтичні засоби можуть бути приготовані у вигляді окремих композицій, які вводять одночасно або протягом попереднього встановленого періоду часу, або терапевтичні засоби можуть вводитися у вигляді однієї одиничної дозованої форми.

Противірусні засоби, пропонувані для використання в такій комбінованій терапії, включають засоби (сполуки або біологічні препарати), які є ефективними при інгібуванні утворення і/або реплікації вірусу у ссавця, включаючи, але цим не обмежуючись, засоби, які перешкоджають або протіканню механізмів в організмі-хазяїні, або протіканню вірусних механізмів, необхідних для утворення і/або реплікації вірусу у ссавця. Такі засоби можуть бути вибрані з ще одного анти-HCV засобу, інгібітору HIV, інгібітору HAV і інгібітору HBV.

Інші анти-HCV засоби включають ті засоби, які є ефективними для зменшення або запобігання розвитку симптомів або захворювання, пов'язаних з гепатитом С. Такі засоби включають, але цим не обмежуючись, імуномодуючі речовини, інгібітори HCV NS3 протеази, інші інгібітори HCV полімерази, інгібітори іншої мішені в життєвому циклі HCV і інші анти-HCV засоби, включаючи, але цим не обмежуючись, рибавірин, амантадин, левовірин і вірамідин.

Імуномодуючі речовини включають ті засоби (сполуки або біологічні препарати), які є ефективними для посилення або потенціювання реакції імунної системи у ссавця. Імуномодуючі речовини включають, але цим не обмежуючись, інгібітори інозинмонофосфатдегідрогенази, такі як VX-497 (меримеподиб, Vertex Pharmaceuticals), інтерферони класу I, інтерферони класу II, консенсусні інтерферони, асіало-інтерферони, пегільовані інтерферони і кон'юговані інтерферони, включаючи, але цим не обмежуючись, інтерферони, кон'юговані з іншими білками, включаючи, але цим не обмежуючись, людський альбумін. Інтерферони класу I є групою інтерферонів, які всі пов'язані з рецептором типу I, включаючи як природні, так і синтетично одержані інтерферони класу I, в той час як інтерферони класу II всі пов'язані з рецептором типу II. Приклади інтерферонів класу I включають, але цим не обмежуючись, [альфа]-, [бета]-, [дельта]-, [омега]- і [тау]-інтерферони, в той час як приклади інтерферонів класу II включають, але цим не обмежуючись, [гамма]-інтерферони.

Інгібітори HCV NS3 протеази включають засоби (сполуки або біологічні препарати), які є ефективними для інгібування функції HCV NS3 протеази у ссавця. Інгібітори HCV NS3 протеази включають, але цим не обмежуючись, ті сполуки, які описані в патентних документах WO 99/07733, WO 99/07734, WO 00/09558, WO 00/09543, WO 00/59929, WO 03/064416, WO 03/064455, WO 03/064456, WO 2004/030670, WO 2004/037855, WO 2004/039833, WO 2004/101602, WO 2004/101605, WO 2004/103996, WO 2005/028501, WO 2005/070955, WO 2006/000085, WO 2006/007700 і WO 2006/007708 (всі від Boehringer Ingelheim), WO 02/060926, WO 03/053349, WO 03/099274, WO 03/099316, WO 2004/032827, WO 2004/043339, WO 2004/094452, WO 2005/046712, WO 2005/051410, WO 2005/054430 (всі від BMS), WO 2004/072243, WO 2004/093798, WO 2004/113365, WO 2005/010029 (всі від Enanta), WO 2005/037214 (Intermune) і WO 2005/051980 (Schering), і кандидати, позначені як VX-950, ITMN-191 і SCH 503034.

Інгібітори HCV полімерази включають засоби (сполуки або біологічні препарати), які є ефективними для інгібування функції HCV полімерази. Такі інгібітори включають, але цим не обмежуючись, нуклеозидні і нуклеозидні інгібітори HCV NS5B полімерази. Приклади інгібіторів HCV полімерази включають, але цим не обмежуючись, ті сполуки, які описані в патентних документах: WO 02/04425, WO 03/007945, WO 03/010140, WO 03/010141, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2005/080388 і WO 2006/007693 (всі від Boehringer Ingelheim), WO 2005/049622 (Japan Tobacco), WO 2005/014543 (Japan Tobacco), WO 2005/012288

(Genelabs), WO 2004/087714 (IRBM), WO 03/101993 (Neogenesis), WO 03/026587 (BMS), WO 03/000254 (Japan Tobacco) і WO 01/47883 (Japan Tobacco), і клінічні кандидати XTL-2125, HCV 796, R-1626 і NM 283.

Інгібітори іншого об'єкта в HCV життєвому циклі включають засоби (сполуки або біологічні препарати), які є ефективними для інгібування утворення і/або реплікації HCV, а не шляхом інгібування функції HCV NS3 протеази. Такі засоби можуть перешкоджати механізмам або організму-хазяїна, або HCV вірусним механізмам, необхідним для утворення і/або реплікації HCV. Інгібітори іншого об'єкта в HCV життєвому циклі включають, але цим не обмежуючись, інгібітори входу, засоби, які інгібують об'єкт, вибраний з гелікази, NS2/3 протеази і ділянки внутрішньої посадки рибосоми (IRES), і засоби, які перешкоджають функції інших вірусних об'єктів, включаючи, але цим не обмежуючись, NS5A білок і NS4B білок.

Може так статися, що пацієнт заражений вірусом гепатиту С і одним або декількома іншими вірусами, включаючи, але цим не обмежуючись, вірус імунодефіциту людини (HIV), вірус гепатиту А (HAV) і вірус гепатиту В (HBV). Тому передбачається також комбінована терапія для лікування таких заражень різними вірусами шляхом спільного введення сполуки згідно з даним винаходом щонайменше з одним з інгібіторів HIV, інгібіторів HAV і інгібіторів HBV.

Згідно з ще одним варіантом здійснення, фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть додатково включати інгібітор (інгібітори) інших мішеней життєвого циклу HCV, включаючи, але цим не обмежуючись, геліказу, полімерази, металопротеазу і ділянку внутрішньої посадки рибосоми (IRES).

Згідно з іншим варіантом здійснення, фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть додатково включати інший противірусний, антибактеріальний, протигрибковий або протираковий засіб, або імуномодулятор, або інший терапевтичний засіб.

Згідно з ще одним варіантом здійснення, даний винахід включає способи лікування вірусної інфекції, такої як, але цим не обмежуючись, гепатит С, у суб'єкта, при необхідності такого лікування, шляхом введення вказаному суб'єкту ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або проліків.

Згідно з іншим варіантом здійснення, даний винахід включає способи лікування інфекцій гепатиту С у суб'єкта, при необхідності такого лікування, шляхом введення вказаному суб'єкту ефективної відносно вірусу кількості анти-HCV або ефективної з точки зору інгібування кількості фармацевтичної композиції за даним винаходом.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу включає способи обробки біологічних зразків шляхом контактування біологічних зразків із сполуками за даним винаходом.

Ще одним аспектом даного винаходу є спосіб одержання будь-якої з описаних тут сполук, використовуючи будь-який з описаних тут методів синтезу.

Передбачається, що використовуваний в цьому винаході інгібітор цитохром Р-450 монооксигенази інгібує метаболізм сполук за винаходом. Тому, інгібітор цитохром Р-450 монооксигенази повинен бути присутнім в кількості, ефективній для інгібування метаболізму інгібітору протеази. Відповідно, інгібітор CYP вводять в такій кількості, щоб підвищувалася біодоступність інгібітору протеази в порівнянні з біодоступністю за відсутності інгібітору CYP.

В одному варіанті здійснення, винахід пропонує способи поліпшення фармакокінетики сполук винаходу. Переваги поліпшення фармакокінетики лікарських засобів відомі в техніці (US 2004/0091527; US 2004/0152625; US 2004/0091527). Відповідно, один варіант здійснення цього винаходу пропонує спосіб введення інгібітору CYP3A4 і сполуки за винаходом. Інший варіант здійснення цього винаходу пропонує спосіб введення сполуки за винаходом і інгібітору ізоферменту 3A4 (CYP3A4), ізоферменту 2C19 (CYP2C19), ізоферменту 2D6 (CYP2D6), ізоферменту 1A2 (CYP1A2), ізоферменту 2C9 (CYP2C9) або ізоферменту 2E1 (CYP2E1). У переважному варіанті здійснення, переважно, щоб інгібітор CYP інгібував CYP3A4. Будь-який інгібітор CYP, який поліпшує фармакокінетику відповідної NS3/4A протеази, може бути використаний в способі за цим винаходом. Ці інгібітори CYP включають, але цим не обмежуючись, ритонавір (WO 94/14436), кетоконазол, тролеандоміцин, 4-метилпіразол, циклоспорин, клOMETІАЗОЛ, циметидин, ітраконазол, флуконазол, міконазол, флувоксамін, флуоксетин, нефазодон, сертралін, індинавір, нелфінавір, ампренавір, фосампренавір, саквінавір, лопінавір, делавірдин, еритроміцин, VX-944 і VX-497. Переважні інгібітори CYP включають ритонавір, кетоконазол, тролеандоміцин, 4-метилпіразол, циклоспорин і клOMETІАЗОЛ.

Потрібно мати на увазі, що бажаною додатковою характерною рисою цього винаходу є введення описуваної у винаході комбінації пацієнту у вигляді однієї упаковки або упаковок з кожним препаратом, всередині яких вкладений інформаційний вкладиш для пацієнта по правильному застосуванню комбінації за винаходом.

Згідно з додатковим аспектом винаходу, упаковка включає щонайменше сполуку за винаходом і інгібітор CYP за винаходом і інформаційний вкладиш, що містить інструкції по використанню комбінації за винаходом. У альтернативному варіанті здійснення цього винаходу, фармацевтична упаковка додатково включає один або більше з описаних тут додаткових засобів. Додатковий засіб або засоби можуть пропонуватися в одній і тій же упаковці або в роздільних упаковках.

Іншим аспектом цього винаходу є скомплектований для пацієнта набір для застосування при лікуванні HCV-інфекції або для запобігання HCV-інфекції, що включає: один або множину фармацевтичних препаратів кожного фармацевтичного компонента; контейнер, що містить фармацевтичний препарат (препарати) на час зберігання і перед введенням; і інструкції по введенню лікарського засобу способом, який є ефективним для лікування або запобігання HCV-інфекції.

Відповідно, цей винахід пропонує набори для одночасного або послідовного введення інгібітору NS3/4A протеази за винаходом і CYP інгібітору (і, необов'язково, додаткового засобу) або їх похідних, які одержують традиційним способом. Звичайно такий набір може включати, наприклад, композицію кожного інгібітору і, необов'язково, додатковий засіб (засоби) в фармацевтично прийнятному носії (і в одному або у множині фармацевтичних препаратів) і письмові інструкції для одночасного або послідовного введення.

У іншому варіанті здійснення пропонується скомплектований набір, який містить одну або більше дозованих форм для самостійного введення; контейнер, переважно герметичний, для утримання дозованих форм під час зберігання і до використання; і інструкції для пацієнта по введенню лікарського засобу. Інструкціями можуть звичайно бути письмові інструкції на листі-вкладиші в упаковці, на наклейці і/або на інших компонентах набору, а дозованою формою або формами є описані тут дозовані форми. Кожна дозована форма може бути індивідуально поміщена, як, наприклад, в лист ламінату з металевої фольги і пластику, при цьому кожна дозована форма ізольована від інших форм в індивідуальних комірках або порожнистих мікросферах, або дозовані форми можуть бути поміщені в одному контейнері, як наприклад, в пластмасовій пляшці. Дані набори можуть також звичайно включати пакувальні засоби для індивідуальних компонентів набору, тобто дозованих форм, контейнерів, і письмові інструкції по використанню. Такі пакувальні засоби можуть мати форму картонної або паперової коробки, мішечка з пластмаси або фольги і так далі.

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Нижче наводиться список визначень для різних термінів, використовуваних при описі цього винаходу. Ці визначення застосовні до термінів в міру того, як вони використовуються протягом всього цього опису і в пунктах формули винаходу, якщо інше не обмежує їх в конкретних випадках, або індивідуально, або як частина більш великої групи.

Термін "вірусна інфекція" стосується проникнення вірусу в клітини або тканини, наприклад, вірусу гепатиту С (HCV). Звичайно проникнення вірусу також пов'язане з реплікацією. Вірусна інфекція може бути визначена шляхом вимірювання титру вірусного антитіла в зразках біологічної рідини, такої як кров, за допомогою, наприклад, імуноферментного аналізу. Інші придатні діагностичні методи включають методики на молекулярному рівні, такі як RT-PCR (полімеразна ланцюгова реакція із зворотною транскрипцією), прямий метод уловлювання гібридів, ампліфікація, основана на послідовності нуклеїнових кислот, і інші подібні методи. Вірус може інфікувати орган, наприклад, печінку, і викликати захворювання, наприклад, гепатит, цироз, хронічне захворювання печінки і злоякісну гепатому.

Термін "протираковий засіб" стосується сполуки або лікарського засобу, здатного запобігати або інгібувати поширення злоякісного новоутворення. Приклади таких засобів включають цисплатин, актиноміцин D, доксорубіцин, вінкрестин, вінбластин, етопозид, амсакрин, мітоксантрон, теніпозид, таксол, колхіцин, циклоспорин А, фенотіазини або тіоксантери.

Термін "протигрибковий засіб" потрібно використовувати для опису сполуки, яка може бути використана для лікування грибової інфекції, але не є сполуками 3-AP, 3-AMP, проліками 3-AP і 3-AMP згідно з даним винаходом. Протигрибкові засоби згідно з даним винаходом включають, наприклад, тербінафін, флуконазол, ітраконазол, посаконазол, клотримазол, гризеофулвін, ністатин, толнафтат, каспофунгін, амфотерицин В, ліпосомальний амфотерицин В і ліпідний комплекс амфотерицину В.

Термін "антибактеріальний засіб" стосується як природних антибіотиків, продукованих мікроорганізмами для пригнічення росту інших мікроорганізмів, так і засобів, синтезованих або модифікованих в лабораторії, які мають або бактерицидну, або бактериостатичну активність, наприклад, β-лактамі антибактеріальні засоби, глікопептиди, макроліди, хінолони, тетрацикліни і аміноглікозиди. Звичайно, якщо антибактеріальний засіб є бактериостатичним,



це означає, що засіб головним чином зупиняє ріст бактеріальної клітини (але не вбиває бактерії); якщо засіб є бактерицидним, це означає, що засіб вбиває бактеріальні клітини (і може зупиняти їх ріст перед знищенням бактерій).

Термін "імуномодулятор" стосується будь-якої речовини, призначеної для зміни функціонування гуморальної або клітинної імунної системи суб'єкта. Такі імуномодулятори включають інгібітори запалення, опосередкованого тучними клітинами, інтерферони, інтерлейкіни, простагландини, стероїди, кортикостероїди, колонієстимулюючі фактори, хемотаксичні фактори і так далі.

Використовуваний тут термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл" або "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкіл" стосується насичених, лінійних або розгалужених вуглеводневих радикалів, що містять від одного до шести або від одного до восьми вуглецевих атомів, відповідно. Приклади C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільних радикалів включають, але цим не обмежуючись, метильний, етильний, пропільний, ізопропільний, н-бутильний, трет-бутильний, неопентильний, н-гексильний радикали; і приклади C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкільних радикалів включають, але цим не обмежуючись, метильний, етильний, пропільний, ізопропільний, н-бутильний, трет-бутильний, неопентильний, н-гексильний, гептильний, октильний радикали.

Використовуваний тут термін "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл" або "C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкеніл" означає групу, одержану з вуглеводневого фрагмента, де вуглеводневий фрагмент має щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець і містить від двох до шести або від двох до восьми вуглецевих атомів, відповідно. Алкенільні групи включають, але цим не обмежуючись, наприклад, етеніл, пропеніл, бутеніл, 1-метил-2-бутен-1-іл, гептеніл, октеніл і інші подібні групи.

Використовуваний тут термін "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл" або "C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкініл" означає групу, одержану з вуглеводневого фрагмента, де вуглеводневий фрагмент має щонайменше один потрійний зв'язок вуглець-вуглець і містить від двох до шести або від двох до восьми вуглецевих атомів, відповідно. Характерні алкінільні групи включають, але цим не обмежуючись, наприклад, етиніл, 1-пропініл, 1-бутиніл, гептиніл, октиніл і інші подібні групи.

Використовуваний тут термін "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл" або "C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл" означає групу, одержану з моноциклічного або поліциклічного насиченого карбоциклічного кільця, де сполука з насиченого карбоциклічного кільця має від 3 до 8 або від 3 до 12 атомів в кільці, відповідно. Приклади C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкілу включають, але цим не обмежуючись, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентил і циклооктил; і приклади C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілу включають, але цим не обмежуючись, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, біцикло[2.2.1]гептил і біцикло[2.2.2]октил.

Використовуваний тут термін "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкеніл" або "C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкеніл" означає групу, одержану із сполуки з моноциклічним або поліциклічним карбоциклічним кільцем, що має щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, де сполука з карбоциклічним кільцем має від 3 до 8 або від 3 до 12 атомів в кільці, відповідно. Приклади C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкенілу включають, але цим не обмежуючись, циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл і інші подібні сполуки; і приклади C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкенілу включають, але цим не обмежуючись, циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл і інші подібні сполуки.

Використовуваний тут термін "арил" стосується моно- або біциклічної карбоциклічної кільцевої системи, яка має одне або два ароматичних кільця, що включають, але цим не обмежуючись, феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл, іденіл і інші подібні кільця.

Використовуваний тут термін "арилалкіл" стосується C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільного або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільного залишку, приєднаного до арильного кільця. Приклади включають, але цим не обмежуючись, бензил, фенетил і інші подібні групи.

Використовуваний тут термін "гетероарил" стосується моно-, бі- або трициклічного ароматичного радикала або кільця, що має від п'яти до десяти атомів в кільці, з яких щонайменше один атом в кільці вибирають з S, O і N; де будь-який N або S, що міститься в кільці, може бути необов'язково окисленим. Гетероарил включає, але цим не обмежуючись, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізооксазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тіофеніл, фураніл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензооксазоліл, хіноксалініл і інші подібні гетероарили.

Використовуваний тут термін "гетероарилалкіл" стосується C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільного або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільного залишку, приєднаного до гетероарильного кільця. Приклади включають, але цим не обмежуючись, піридинілметил, піримідинілетил і інші подібні гетероарилалкіли.

Використовуваний тут термін "заміщений" стосується незалежної заміни одного, двох, трьох або більше атомів водню в сполученні на замісники, що включають, але цим не обмежуючись, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, заміщений гідрокси, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, заміщений аміно, алкокси, тіоалкокси, оксо, -галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкіл, -галоген-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкеніл, -галоген-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкініл, -

галоген- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -NH- $C_1-C_{12}$ -алкіл, -NH- $C_2-C_{12}$ -алкеніл, -NH- $C_2-C_{12}$ -алкініл, -NH- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -NH-арил, -NH-гетероарил, -NH-гетероциклоалкіл, -діалкіламіно, -діариламіно, -дигетероариламіно, -O- $C_1-C_{12}$ -алкіл, -O- $C_2-C_{12}$ -алкеніл, -O- $C_2-C_{12}$ -алкініл, -O- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -O-арил, -O-гетероарил, -O-гетероциклоалкіл, -C(O)- $C_1-C_{12}$ -алкіл, -C(O)- $C_2-C_{12}$ -алкеніл, -C(O)- $C_2-C_{12}$ -алкініл, -C(O)- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил, -C(O)-гетероциклоалкіл, -CONH<sub>2</sub>, -CONH- $C_1-C_{12}$ -алкіл, -CONH- $C_2-C_{12}$ -алкеніл, -CONH- $C_2-C_{12}$ -алкініл, -CONH- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -CONH-арил, -CONH-гетероарил, -CONH-гетероциклоалкіл, -OCO<sub>2</sub>- $C_1-C_{12}$ -алкіл, -OCO<sub>2</sub>- $C_2-C_{12}$ -алкеніл, -OCO<sub>2</sub>- $C_2-C_{12}$ -алкініл, -OCO<sub>2</sub>- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -OCO<sub>2</sub>-арил, -OCO<sub>2</sub>-гетероарил, -OCO<sub>2</sub>-гетероциклоалкіл, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONH- $C_1-C_{12}$ -алкіл, -OCONH- $C_2-C_{12}$ -алкеніл, -OCONH- $C_2-C_{12}$ -алкініл, -OCONH- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -OCONH-арил, -OCONH-гетероарил, -OCONH-гетероциклоалкіл, -NHC(O)- $C_1-C_{12}$ -алкіл, -NHC(O)- $C_2-C_{12}$ -алкеніл, -NHC(O)- $C_2-C_{12}$ -алкініл, -NHC(O)- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -NHC(O)-арил, -NHC(O)-гетероарил, -NHC(O)-гетероциклоалкіл, -NHSO<sub>2</sub>- $C_1-C_{12}$ -алкіл, -NHSO<sub>2</sub>- $C_2-C_{12}$ -алкеніл, -NHSO<sub>2</sub>- $C_2-C_{12}$ -алкініл, -NHSO<sub>2</sub>- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -NHSO<sub>2</sub>-арил, -NHSO<sub>2</sub>-гетероарил, -NHSO<sub>2</sub>-гетероциклоалкіл, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH- $C_1-C_{12}$ -алкіл, -NHC(O)NH- $C_2-C_{12}$ -алкеніл, -NHC(O)NH- $C_2-C_{12}$ -алкініл, -NHC(O)NH- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -NHC(O)NH-арил, -NHC(O)NH-гетероарил, -NHC(O)NH-гетероциклоалкіл, -NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH- $C_1-C_{12}$ -алкіл, -NHC(S)NH- $C_2-C_{12}$ -алкеніл, -NHC(S)NH- $C_2-C_{12}$ -алкініл, -NHC(S)NH- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -NHC(S)NH-арил, -NHC(S)NH-гетероарил, -NHC(S)NH-гетероциклоалкіл, -NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)NH- $C_1-C_{12}$ -алкіл, -NHC(NH)NH- $C_2-C_{12}$ -алкеніл, -NHC(NH)NH- $C_2-C_{12}$ -алкініл, -NHC(NH)NH- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -NHC(NH)NH-арил, -NHC(NH)NH-гетероарил, -NHC(NH)NH-гетероциклоалкіл, -NHC(NH)- $C_1-C_{12}$ -алкіл, -NHC(NH)- $C_2-C_{12}$ -алкеніл, -NHC(NH)- $C_2-C_{12}$ -алкініл, -NHC(NH)- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -NHC(NH)-арил, -NHC(NH)-гетероарил, -NHC(NH)-гетероциклоалкіл, -C(NH)NH- $C_1-C_{12}$ -алкіл, -C(NH)NH- $C_2-C_{12}$ -алкеніл, -C(NH)NH- $C_2-C_{12}$ -алкініл, -C(NH)NH- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -C(NH)NH-арил, -C(NH)NH-гетероарил, -C(NH)NH-гетероциклоалкіл, -S(O)- $C_1-C_{12}$ -алкіл, -S(O)- $C_2-C_{12}$ -алкеніл, -S(O)- $C_2-C_{12}$ -алкініл, -S(O)- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -S(O)-арил, -S(O)-гетероарил, -S(O)-гетероциклоалкіл, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH- $C_1-C_{12}$ -алкіл, -SO<sub>2</sub>NH- $C_2-C_{12}$ -алкеніл, -SO<sub>2</sub>NH- $C_2-C_{12}$ -алкініл, -SO<sub>2</sub>NH- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -SO<sub>2</sub>NH-арил, -SO<sub>2</sub>NH-гетероарил, -SO<sub>2</sub>NH-гетероциклоалкіл, -NHSO<sub>2</sub>- $C_1-C_{12}$ -алкіл, -NHSO<sub>2</sub>- $C_2-C_{12}$ -алкеніл, -NHSO<sub>2</sub>- $C_2-C_{12}$ -алкініл, -NHSO<sub>2</sub>- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -NHSO<sub>2</sub>-арил, -NHSO<sub>2</sub>-гетероарил, -NHSO<sub>2</sub>-гетероциклоалкіл, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -арил, -арилалкіл, -гетероарил, -гетероарилалкіл, -гетероциклоалкіл, - $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, поліалкоксіалкіл, поліалкокси, -метоксиметокси, -метоксіетокси, -SH, -S- $C_1-C_{12}$ -алкіл, -S- $C_2-C_{12}$ -алкеніл, -S- $C_2-C_{12}$ -алкініл, -S- $C_3-C_{12}$ -циклоалкіл, -S-арил, -S-гетероарил, -S-гетероциклоалкіл, метилтіометил або -L'-R', де L' є  $C_1-C_6$ -алкіленом,  $C_2-C_6$ -алкеніленом або  $C_2-C_6$ -алкініленом, і R' є арилом, гетероарилом, гетероциклом,  $C_3-C_{12}$ -циклоалкілом або  $C_3-C_{12}$ -циклоалкенілом. Потрібно мати на увазі, що арили, гетероарили, алкіли і інші подібні групи можуть бути додатково заміщені. У деяких випадках кожний замісник в заміщеному фрагменті додатково необов'язково заміщений однією або більше групами, при цьому кожну групу незалежно вибирають з -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN або -NH<sub>2</sub>. Коли має місце щонайменше дві заміни атомів водню замісниками, два замісники можуть бути взяті разом з утворенням циклоалкільного, циклоалкенільного або гетероциклічного кільця.

Відповідно до винаходу будь-який з описаних тут арилів, заміщених арилів, гетероарилів і заміщених гетероарилів може бути будь-якою ароматичною групою. Ароматичні групи можуть бути заміщеними або незаміщеними.

Потрібно мати на увазі, що будь-який описаний тут алкільний, алкенільний, алкінільний, циклоалкільний і циклоалкенільний фрагмент може також бути аліфатичною групою, аліциклічною групою або гетероциклічною групою. "Аліфатична група" є неароматичним фрагментом, який може містити будь-яку комбінацію вуглецевих атомів, водневих атомів, атомів галогену, кисню, азоту або інших атомів і необов'язково містити одну або більше одиниць ненасиченості, наприклад, подвійні і/або потрійні зв'язки. Аліфатична група може бути лінійною, розгалуженою або циклічною і переважно містити від приблизно 1 до приблизно 24 вуглецевих атомів, більш типово від приблизно 1 до приблизно 12 вуглецевих атомів. На доповнення до аліфатичних вуглеводневих груп, аліфатичні групи включають, наприклад, поліалкоксіалкіли, такі як поліалкіленгліколи, поліаміни і полііміни, наприклад. Такі аліфатичні групи можуть бути додатково заміщені. Потрібно мати на увазі, що аліфатичні групи можуть бути використані замість описаних тут алкільних, алкенільних, алкінільних, алкіленових, алкініленових і алкініленових груп.

Використовуваний тут термін "аліциклічна" означає групу, одержану з моноциклічної або поліциклічної насиченої карбоциклічної кільцевої сполуки. Приклади включають, але цим не обмежуючись, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, біцикло[2.2.1]гептил і біцикло[2.2.2]октил. Такі аліциклічні групи можуть бути додатково заміщені.

Терміни "гетероциклоалкіл" і "гетероцикл" є взаємозамінними і стосуються неароматичного 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членного кільця або конденсованої системи з бі- або трициклічною групою, де (i) кожне кільце містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, сірки і азоту, (ii) кожне 5-членне кільце має від 0 до 1 подвійного зв'язку і кожне 6-шестичленне кільце має від 0 до 2 подвійних зв'язків, (iii) гетероатоми азоту і сірки можуть необов'язково бути окисленими, (iv) гетероатом азоту може необов'язково бути четвертинним, (v) будь-яке з наведених вище кілець може бути сконденсоване з бензольним кільцем, і (vi) інші атоми в кільці є вуглецевими атомами, які можуть бути необов'язково оксозаміщеними. Характерні гетероциклоалкільні групи включають, але цим не обмежуючись, [1,3]діоксолан, піролідиніл, піразолініл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, морфолініл, тiazолідиніл, ізотiazолідиніл, хіноксалініл, піридазиноніл і тетрагідрофурил. Такі гетероциклічні групи можуть бути додатково заміщені з одержанням заміщеного гетероциклу.

Очевидно, що в різних варіантах здійснення винаходу передбачається, що заміщені або незаміщені алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл і гетероциклоалкіл є одновалентними або двовалентними. Тому алкіленова, алкеніленова і алкініленова, циклоалкіленова, циклоалкеніленова, циклоалкініленова, арилалкіленова, гетероарилалкіленова і гетероциклоалкіленова групи повинні бути включені в наведені вище визначення і їх використовують тут для одержання формул з відповідною валентністю.

Використовуваний тут термін "група, активуюча гідроксигрупу" стосується лабільного хімічного фрагмента, який відомий в техніці як активуючий гідроксигрупу для того, щоб вона відходила в процесі синтезів, таких як реакції заміщення або реакції елімінування. Приклади групи, активуючої гідроксигрупу, включають, але цим не обмежуючись, мезилат, тозилат, трифлат, п-нітробензоат, фосфонат і інші подібні групи.

Використовуваний тут термін "активована гідроксигрупа" стосується гідроксигрупи, активованої визначеною вище групою, активуючою гідроксигрупу, що включає, наприклад, мезилатну, тозилатну, трифлатну, п-нітробензоатну, фосфонатну групи.

Використовуваний тут термін "захищена гідроксигрупа" стосується гідроксильної групи, захищеної за допомогою визначеної вище захисної групи для гідроксильної групи, що включає бензоїльну, ацетильну, триметилсилільну, триетилсилільну, метоксиметильну групи.

Використовувані тут терміни "гало" і "галоген" стосуються атома, вибраного з фтору, хлору, бром і йоду.

Описані тут сполуки містять один або більше центрів асиметрії і тому можуть утворювати енантіомери, діастереомери і інші стереоізомерні форми, які можуть бути визначені в термінах абсолютної стереохімії як (R)- або (S)- або як (D)- або (L)- для амінокислот. Передбачається, що даний винахід включає всі такі можливі ізомери, а також їх рацемічні і оптично чисті форми. Оптичні ізомери можуть бути одержані з їх відповідних оптично активних попередників за допомогою описаних вище методів або шляхом розділення рацемічних сумішей. Розділення може бути проведене в присутності агента для оптичного розщеплення, шляхом хроматографії або шляхом багаторазової кристалізації або якої-небудь комбінації цих методів, які є відомими для фахівців в цій галузі. Додаткові подробиці відносно методів розділення можна знайти в монографії Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Коли описані тут сполуки містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії, і якщо не указано інакше, то передбачається, що сполуки включають як E, так і Z геометричні ізомери. Або ж, також передбачається, що включаються всі таутомерні форми. Конфігурацію будь-якого подвійного зв'язку вуглець-вуглець, що з'являється тут, вибирають тільки з точки зір зручності, і передбачається, що він не означає конкретну конфігурацію, якщо в тексті не заявлено інакше; тому подвійний зв'язок вуглець-вуглець, зображений тут довільно як транс, може бути цис, транс або сумішшю цих двох конфігурацій в будь-якому співвідношенні.

Використовуваний тут термін "суб'єкт" стосується ссавця. Тому до суб'єктів належать, наприклад, собаки, кішки, коні, корови, свині, морські свинки і інші подібні тварини. Суб'єктом переважно є людина. Коли суб'єктом є людина, суб'єкта тут можуть називати пацієнтом.

Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується тих солей сполук, одержуваних за допомогою способу за даним винаходом, які, на основі обґрунтованого медичного висновку, є придатними для використання при контакті з тканинами людей і нижчих тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції і інших подібних явищ і які задовольняють розумному співвідношенню між користю і ризиком. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі в техніці.

Використовуваний тут термін "захисна група для гідроксигрупи" стосується лабільного хімічного фрагмента, який відомий в техніці як фрагмент, що захищає гідроксигрупу від небажаних реакцій в процесі синтезів. Після вказаного синтезу (синтезів) описана тут захисна група може бути селективно видалена. Відомі в техніковій захисні групи для гідроксигрупи описані загалом в монографії T.H. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Приклади захисних груп для гідроксигрупи включають бензилоксикарбоніл, 4-нітробензилоксикарбоніл, 4-бромбензилоксикарбоніл, 4-метоксибензилоксикарбоніл, метоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, дифенілметоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, 2-(триметилсиліл)-етоксикарбоніл, 2-фурфурооксикарбоніл, алілоксикарбоніл, ацетил, форміл, хлорацетил, трифторацетил, метоксіяцетил, феноксіяцетил, бензоїл, метил, трет-бутил, 2,2,2-трихлоретил, 2-триметилсилілетил, 1,1-диметил-2-пропеніл, 3-метил-3-бутеніл, аліл, бензил, пара-метоксибензилдифенілметил, трифенілметил(тритил), тетрагідрофурил, метоксиметил, метилтіометил, бензилоксиметил, 2,2,2-трихлоретоксиметил, 2-(триметилсиліл)-етоксиметил, метансульфоніл, пара-толуолсульфоніл, триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл і інші подібні захисні групи. Переважними захисними групами для гідроксигрупи для даного винаходу є ацетил (Ac або  $-C(O)CH_3$ ), бензоїл (Bz або  $-C(O)C_6H_5$ ) і триметилсиліл (TMS або  $-Si(CH_3)_3$ ). Фармацевтично прийнятні солі детально описані в публікації Berge, et al. в *J. Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977). Солі можуть бути одержані *in situ* під час остаточного виділення і очищення сполук за винаходом або окремо шляхом взаємодії функції вільної основи з придатною органічною кислотою. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але цим не обмежуючись, нетоксичні солі приєднання кислоти, наприклад, солі аміногрупи, утворені з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і хлорна кислота, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, янтарна кислота або малінова кислота, або шляхом використання інших застосовуваних в техніці методів, таких як іонний обмін. Інші фармацевтично прийнятні солі включають, але цим не обмежуючись, адипатну, альгінатну, аскорбатну, аспартатну, бензолсульфонатну, бензоатну, бісульфатну, боратну, бутиратну, камфоратну, камфорсульфонатну, цитратну, циклопентанпропіонатну, диглюконатну, додецилсульфатну, етансульфонатну, форміатну, фумаратну, глюкогептонатну, гліцерофосфатну, глюконатну, гемісульфатну, гептаноатну, гексаноатну, гідройодидну, 2-гідроксіетансульфонатну, лактобіонатну, лактатну, лауратну, лаурилсульфатну, малатну, малеатну, малонатну, метансульфонатну, 2-нафталінсульфонатну, нікотинатну, нітратну, олеатну, оксалатну, пальмітатну, памоатну, пектинатну, персульфатну, 3-фенілпропіонатну, фосфатну, пікратну, півалатну, пропіонатну, стеаратну, сукцинатну, сульфатну, тартратну, тіоціанатну, пара-толуолсульфонатну, ундеканатну, валератну солі і інші подібні солі. Характерні солі лужних або лужноземельних металів включають натрієву, літієву, калієву, кальцієву, магнієву солі і інші подібні солі. Крім того, фармацевтично прийнятні солі включають, коли це доцільно, нетоксичні солі катіонів амонію, четвертинного амонію і аміну, утворені при використанні протиіонів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, алкіл, що має від 1 до 6 вуглецевих атомів, сульфонат і арилсульфонат.

Використовуваний тут термін "захисна група для аміногрупи" стосується лабільного хімічного фрагмента, який відомий в техніці, для захисту аміногрупи від небажаних реакцій в процесі синтезів. Після вказаного синтезу (синтезів) описана тут захисна група для аміногрупи може бути селективно видалена. Відомі в техніковій захисні групи для аміногрупи описані загалом в монографії T.H. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Приклади захисних груп для аміногрупи включають, але цим не обмежуючись, третбутоксикарбоніл, 9-флуоренілметоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл і інші подібні групи.

Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятний складний ефір" стосується складних ефірів сполук, утворених за допомогою способу за даним винаходом, які гідролізуються *in vivo* і включають ті ефіри, які легко розпадається в людському організмі з вивільненням вихідної сполуки або її солі. Придатні ефірні групи включають, наприклад, ті ефірні групи, які одержують з фармацевтично прийнятних аліфатичних карбонових кислот, зокрема алканових, алкенових, циклоалканових і алкандикарбонових кислот, в яких кожний алкільний або алкенільний фрагмент переважно має не більше ніж 6 вуглецевих атомів. Приклади конкретних складних ефірів включають, але цим не обмежуючись, форміати, ацетати, пропіонати, бутирати, акрилати і етилсукцинати.

Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятні проліки" стосується тих проліків сполук, одержуваних за допомогою способу за даним винаходом, які, на основі обґрунтованого медичного висновку, є придатними для використання при контакті з тканинами людей і нижчих тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції і інших подібних явищ і які задовольняють розумному співвідношенню між користю і ризиком і ефективні при їх передбачуваному використанні, а також, при наявності можливості, цвітер-іонних форм сполук за даним винаходом. Використовуваний тут термін "проліки" означає сполуку, яка здатна до перетворення *in vivo* в результаті метаболізму (наприклад, в результаті гідролізу) з утворенням будь-якої сполуки, що визначається формулами за даним винаходом. У техніці відомі різні форми проліків, наприклад, описані в наступних монографіях і публікаціях Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). *"Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38(1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); i Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology", John Wiley and Sons, Ltd. (2002).*

Термін "ацил" включає залишки, одержані з кислот, що включають, але цим не обмежуючись, карбонові кислоти, карбамінові кислоти, вугільні кислоти, сульфонові кислоти і фосфористі кислоти. Приклади включають аліфатичні карбоніли, ароматичні карбоніли, аліфатичні сульфоніли, ароматичні сульфініли, аліфатичні сульфініли, ароматичні фосфати і аліфатичні фосфати. Приклади аліфатичних карбонілів включають, але цим не обмежуючись, ацетил, пропіоніл, 2-фторацетил, бутирил, 2-гідроксіяцетил і інші подібні ацили.

Використовуваний тут термін "апротонний розчинник" стосується розчинника, який є відносно інертним до протонної активності, тобто, не діючи як донор протона. Приклади включають, але цим не обмежуючись, вуглеводні, наприклад, такі як гексан і толуол, галогеновані вуглеводні, такі як, наприклад, метиленхлорид, етиленхлорид, хлороформ і інші подібні вуглеводні, гетероциклічні сполуки, такі як, наприклад, тетрагідрофуран і N-метилпіролідінон, і ефіри, такі як діетиловий ефір, біс-метоксиметиловий ефір. Такі розчинники добре відомі фахівцям в цій галузі, і індивідуальні розчинники або їх суміші можуть бути переважними для конкретних сполук і реакційних умов, залежно від таких факторів, наприклад, як розчинність реагентів, реакційна здатність реагентів і переважні інтервали температур. Додаткове обговорення апротонних розчинників можна знайти в підручниках з органічної хімії або спеціальних монографіях, наприклад: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, in the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Використовувані тут терміни "протогенний органічний розчинник" або "протонний розчинник" стосуються розчинника, який виявляє тенденцію до виділення протонів, такого як спирт, наприклад, метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, бутанол, трет-бутанол і інші подібні розчинники. Такі розчинники є добре відомими для фахівців в цій галузі, і індивідуальні розчинники або їх суміші можуть бути переважними для конкретних сполук і реакційних умов, залежно від таких факторів, наприклад, як розчинність реагентів, реакційна здатність реагентів і переважні інтервали температур. Додаткове обговорення протогенних розчинників можна знайти в підручниках з органічної хімії або спеціальних монографіях, наприклад: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, in the *Techniques of Chemistry Series*. John Wiley & Sons, NY, 1986.

Комбінації замісників і змінних, що передбачаються цим винаходом, є тільки тими комбінаціями, які приводять до утворення стабільних сполук. Використовуваний тут термін "стабільна" стосується сполук, які мають стабільність, достатню для того, щоб їх можна було виробляти, і які зберігають цілісність сполуки протягом достатнього періоду часу, протягом якого її застосовують для описаних тут цілей (наприклад, для терапевтичного або профілактичного введення суб'єкту).

Синтезовані сполуки можуть бути виділені з реакційної суміші і додатково очищені за допомогою такого методу, як колонкова хроматографія, високоефективна рідинна хроматографія або перекристалізація. Крім того, різні стадії синтезу можуть бути здійснені в іншій послідовності або в іншому порядку для одержання необхідних сполук. Крім того, описувані тут розчинники, температури, тривалість реакцій і так далі наводяться тільки з метою ілюстрації, і зміни реакційних умов можуть приводити до утворення необхідних місточкових макроциклічних продуктів за даним винаходом. Синтетичні хімічні трансформації і методики використання захисних груп (захист і зняття захисту), застосовувані при синтезі описаних тут

сполук, включають, наприклад, ті, які описані в монографіях R. Larock, Comprehensive Organic Transformations. VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); і L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995).

Сполуки за винаходом можуть бути модифіковані для посилення селективних біологічних властивостей шляхом приєднання різних функціональностей за допомогою описаних тут синтетичних способів. Такі модифікації включають ті модифікації, які підвищують біологічне проникнення в дану біологічну систему (наприклад, кров, лімфатичну систему, центральну нервову систему), підвищують пероральну засвоюваність, збільшують розчинність для того, щоб зробити можливим введення шляхом ін'єкції, змінюють метаболізм і змінюють швидкість виведення.

#### ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

Фармацевтичні композиції за даним винаходом включають терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом, приготовану разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями. Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятний носій" означає нетоксичний, інертний, твердий, напівтвердий або рідкий наповнювач, розріджувач, інкапсулюючий матеріал або допоміжну речовину, сприяючу процесу одержанню дозованої форми будь-якого типу. Декількома прикладами матеріалів, які можуть служити як фармацевтично прийнятні носії, є цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; целюлоза і її похідні, такі як карбоксиметилцелюлоза натрію, етилцелюлоза і ацетатцелюлоза; порошкоподібна трагакантова камедь; солод; желатин; тальк; ексципієнти, такі як масло какао і віск для супозиторіїв; олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія і соєва олія; гліколі, такі як пропіленгліколь; ефіри, такі як етилолеат і етиллаурат; агар; буферні речовини, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; альгінова кислота; апірогенна вода; ізотонічний розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт і розчини фосфатного буфера, а також інші нетоксичні сумісні лубриканти, такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію, а також, на розсуд розробника рецептур, в композиції можуть бути присутніми забарвлюючі речовини, мастила для форм, речовини для нанесення покриттів, підсолоджувачі, ароматизуючі речовини і віддушки, консерватори і антиоксиданти. Фармацевтичні композиції за винаходом можуть бути введені людям і іншим тваринам перорально, ректально, парентерально, інтрацистернально, інтравагінально, інтраперитонеально, місцево (у вигляді порошків, мазей або крапель), букально або у вигляді орального або назального спрею.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть бути введені перорально, парентерально, шляхом інгаляції за допомогою спрею, місцево, ректально, назально, букально, вагінально або за допомогою імплантованого резервуара, переважно шляхом перорального введення або введення шляхом ін'єкції. Фармацевтичні композиції за винаходом можуть містити будь-які традиційні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти або середовища. У деяких випадках рН препарату може бути скоректований за допомогою фармацевтично прийнятних кислот, основ або буферів для підвищення стабільності приготованої сполуки або її форми, в якій він доставляється в організм. Використовуваний тут термін "парантерально" включає підшкірні, внутрішньошкірні, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньосуглобові, внутрішньоартеріальні, інтрасиновіальні, інтрастернальні, інтратекальні, інтралезіональні і інтракраніальні способи ін'єкції або інфузії.

Рідкі дозовані форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. Крім активних сполук, рідкі дозовані форми можуть містити звичайно використовувані в техніці інертні розріджувачі, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізатори і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (зокрема бавовняну, арахісову, кукурудзяну, з насіння пророслої пшениці, оливкову, касторову і кунжутну олії), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколі і ефіри жирних кислот з сорбітаном, і їх суміші. Крім інертних розріджувачів, композиції для перорального введення можуть також включати ад'юванти, такі як зволожувальні засоби, емульгатори і суспендувальні засоби, підсолоджувачі, ароматизуючі речовини і віддушки.

Ін'єктовані препарати, наприклад, стерильні ін'єктовані водні або масляні суспензії, можуть бути приготовані відповідно до відомих способів з використанням придатних диспергувальних або зволожувальних засобів і суспендувальних засобів. Стерильним ін'єктованим препаратом

може також бути стерильний ін'єктований розчин, суспензія або емульсія в нетоксичному прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутанділі. До прийнятних середовищ і розчинників, які можуть бути використані, належать вода, розчин Рінгера, U.S.P. і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник і суспендувальне середовище звичайно використовують стерильні нелеткі масла. З цієї причини, може бути використане будь-яке легке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, при приготуванні ін'єктованих препаратів використовують жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Ін'єктовані препарати можуть бути стерилізовані, наприклад, шляхом фільтрації через затримуючий бактерії фільтр або шляхом введення стерилізуючих речовин у формі стерильних твердих композицій, які можуть бути розчинені або дисперговані в стерильній воді або іншому придатному для ін'єктування стерильному середовищі перед використанням.

Для того, щоб пролонгувати дію лікарського засобу, часто є бажаним уповільнення абсорбції лікарського засобу при підшкірній або внутрішньом'язовій ін'єкції. Це може бути досягнуто за рахунок використання рідкої суспензії кристалічного або аморфного матеріалу, який погано розчинний у воді. Тоді швидкість абсорбції лікарського засобу залежить від швидкості його розчинення, яка, в свою чергу, може залежати від розміру кристалів і кристалічної форми. Як варіант, уповільнена абсорбція дозованої форми, що вводиться парентерально, досягається шляхом розчинення або суспендування лікарського засобу в масляному середовищі. Ін'єктовані форми депо одержують шляхом формування мікрокапсульованих матриць лікарського засобу в біорозкладаних полімерах, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від відношення лікарського засобу до полімеру і природи конкретного використовуваного полімеру, можна регулювати швидкість вивільнення лікарського засобу. Приклади інших біорозкладаних полімерів включають поліортоєфіри і поліангідриди. Ін'єктовані депо-препарати також одержують шляхом включення лікарського засобу в ліпосоми або мікроемульсії, які є сумісними з тканинами організму.

Переважаючими композиціями для ректального або вагінального введення є супозиторії, які можуть бути приготовані шляхом змішування сполук за винаходом з придатними неподразнювальними ексципієнтами або носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які є твердими при температурі навколишнього середовища, але рідкими при температурі тіла і тому розплавляються в прямій кишці або вагінальній порожнині і вивільняють активну сполуку.

Тверді дозовані форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пілюлі, порошки і гранули. У таких твердих дозованих формах активну сполуку змішують щонайменше з одним інертним, фармацевтично прийнятним ексципієнтом або носієм, таким як цитрат натрію або дикальційфосфат, і/або: а) наповнювачами або розширювачами, такими як крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кременева кислота, б) зв'язуючими, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і гуміарабік, с) зволожувачами, такими як гліцерин, d) дезінтегрантами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль з тапіоки, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію, е) уповільнювачами розчинення, такими як парафін, f) прискорювачами абсорбції, такими як сполуки четвертинного амонію, g) зволожувальними засобами, такими як, наприклад, цетиловий спирт і гліцеролмоностеарат, h) абсорбентами, такими як каолін і бентонітова глина, і i) лубрикантами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію і їх суміші. У випадку капсул, таблеток і пілюль дозована форма може також включати буферні речовини.

Тверді композиції аналогічного типу можуть також бути використані як наповнювачі в м'яких і твердих наповнюваних желатинових капсулах, використовуючи такі ексципієнти, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколі і інші подібні речовини.

Активні сполуки можуть також знаходитися в мікроінкапсульованій формі з одним або більше вказаними вище ексципієнтами. Тверді дозовані форми таблеток, драже, капсул, пілюль і гранул можуть бути приготовані з покриттями і оболонками, такими як ентérosолубільні покриття, покриття з регульованим вивільненням і інші покриття, добре відомі в галузі фармацевтики. У таких твердих дозованих формах активна сполука може бути змішана щонайменше з одним інертним розріджувачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі дозовані форми в умовах звичайної практики крім інертних розріджувачів можуть також включати додаткові речовини, наприклад, лубриканти для таблетування і інші допоміжні речовини для таблетування, такі як стеарат магнію і мікрокристалічна целюлоза. У випадку капсул, таблеток і пілюль дозовані форми можуть також включати буферні речовини. Вони можуть необов'язково містити опалесцюючі компоненти і можуть також являти собою

композицію, з якої вони вивільняють тільки активний інгредієнт (інгредієнти), або, переважно, в конкретній частині кишечника, необов'язково, відстроченим чином. Приклади композицій для покриття, які можуть бути використані, включають полімерні речовини і віск.

Дозовані форми для місцевого або трансдермального введення сполуки за винаходом включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, форми для інгаляції або пластири. Активний компонент, залежно від обставин, змішують в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і якими-небудь необхідними консервантами або буферами. Передбачається, що офтальмічний препарат, очні краплі, очні мазі, порошки і розчини також входять в обсяг цього винаходу.

Мазі, пасти, креми і гелі можуть містити, крім активної сполуки за винаходом, ексципієнти, такі як тваринні і рослинні жири, олії, воски, парафіни, крохмаль, трагакантову камедь, похідні целюлози, поліетиленгліколи, силікони, бентоніти, кремнієву кислоту, тальк і оксид цинку або їх суміші.

Порошки і спреї можуть містити крім сполук за винаходом ексципієнти, такі як лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію і порошок поліаміду або суміші цих речовин. Спреї можуть додатково містити традиційні пропеленти, такі як хлорфторвуглеводні.

Трансдермальні пластири мають додаткову перевагу з точки зору забезпечення регульованої доставки сполуки в організм. Такі дозовані форми можуть бути одержані шляхом розчинення або розподілу сполуки у відповідному середовищі. Для інтенсифікації проходження сполуки через шкіру можуть також бути використані підсилювачі абсорбції. Швидкість може регулюватися або шляхом установаження регулюючої швидкості мембрани, або шляхом диспергування сполуки в полімерній матриці або гелі.

Противірусна активність

Інгібувальна кількість або доза сполук за даним винаходом може знаходитися в інтервалі від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 500 мг/кг, як варіант від приблизно 1 до приблизно 50 мг/кг. Інгібувальні кількості або дози будуть також залежати від способу введення, а також від можливості спільного застосування з іншими засобами.

Згідно зі способами лікування за даним винаходом, вірусні інфекції у суб'єкта, такого як людина або нижчий ссавець, піддають лікуванню або запобігають, шляхом введення суб'єкту ефективної кількості проти вірусу гепатиту С сполуки за даним винаходом або інгібувальної кількості сполуки за даним винаходом, в таких кількостях і протягом такого часу, які необхідні для досягнення необхідного результату. Додатковим способом за даним винаходом є обробка біологічних зразків інгібувальною кількістю сполуки композиції за даним винаходом в таких кількостях і протягом такого часу, які необхідні для досягнення необхідного результату.

Використовуваний тут термін "ефективна кількість проти вірусу гепатиту С" сполуки за винаходом означає достатню кількість сполуки для зниження вірусного навантаження в біологічному зразку або у суб'єкта (наприклад, що приводить щонайменше до 10 %, переважно щонайменше до 50 %, більш переважно щонайменше до 80 % і найбільш переважно щонайменше до 90 % або 95 % зниження вірусного навантаження). Як це добре відоме в медицині, ефективна кількість сполуки за винаходом проти вірусу гепатиту С буде величиною, що задовольняє розумному відношенню користі і ризику, застосовуваному при будь-якому медичному лікуванні.

Термін "інгібувальна кількість" сполуки за даним винаходом означає достатню кількість для зниження навантаження вірусу гепатиту С в біологічному зразку або у суб'єкта (наприклад, що приводить щонайменше до 10 %, переважно щонайменше до 50 %, більш переважно щонайменше до 80 % і найбільш переважно щонайменше до 90 % або 95 % зниження вірусного навантаження). Потрібно мати на увазі, що, коли вказану інгібувальну кількість сполуки за даним винаходом вводять суб'єкту, вона буде величиною, що визначається лікарем, яка задовольняє розумному відношенню користі і ризику, застосовуваному при будь-якому медичному лікуванні. Використовуваний тут термін "біологічний зразок (зразки)" означає речовину біологічного походження у суб'єкта, в яку передбачається здійснити введення лікарського засобу. Приклади біологічних зразків включають, але цим не обмежуючись, кров і її компоненти, такі як плазма, тромбоцити, субпопуляції клітин крові і інші подібні компоненти; органи, такі як нирка, печінка, серце, легеня і інші подібні органи; сперма і яйцеклітина; кістковий мозок і його компоненти або стовбурові клітини. Тому іншим варіантом здійснення даного винаходу є спосіб обробки біологічного зразка шляхом контактування вказаного біологічного зразка з інгібувальною кількістю сполуки або фармацевтичної композиції за даним винаходом.



При поліпшенні стану суб'єкта, у випадку необхідності, може бути введена підтримуюча доза сполуки, композиції або комбінації за цим винаходом. Надалі, доза або частота введення або і те, і інше можуть бути зменшені, залежно від симптомів, до рівня, при якому зберігається поліпшений стан, а коли полегшення симптомів досягає необхідного рівня, лікування може бути припинене. Однак, при будь-якому поновленні симптомів захворювання, суб'єкту може бути потрібне періодичне лікування на довгостроковій основі.

Потрібно мати на увазі, однак, що сумарна кількість щоденно застосовуваних сполук і композицій за даним винаходом буде визначатися лікуючим спеціалістом в рамках обґрунтованого медичного висновку. Конкретна інгібувальна доза для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від ряду факторів, які включають захворювання, що піддається лікуванню, і тяжкість захворювання; активність конкретної використовуваної сполуки; використовувану конкретну композицію; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і раціон пацієнта; час введення, спосіб введення і швидкість виведення конкретної використовуваної сполуки; тривалість лікування; лікарські засоби, використовувані в комбінації або які збігаються по дії з конкретними використовуваними сполуками; і інші подібні фактори, добре відомі в медицині.

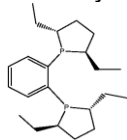
Сумарна денна інгібувальна доза сполук за винаходом, введена суб'єкту у вигляді разової дози або розділених доз, може складати, наприклад, від 0,01 до 50 мг/кг маси тіла або частіше за все від 0,1 до 25 мг/кг маси тіла. Композиції разових доз можуть містити такі кількості або їх частки, які можуть складати денну дозу. Звичайно схеми лікування згідно з даним винаходом включають введення пацієнту, при необхідності такого лікування, від приблизно 10 мг до приблизно 1000 мг сполуки (сполук) за винаходом на день у вигляді разової дози або розділених доз.

Якщо не визначено інакше, то всі використовувані тут технічні і наукові терміни відповідають значенню, яке є загальновідомим для будь-якого фахівця в цій галузі. Зміст всіх згаданих тут публікацій, патентів, опублікованих патентних заявок і інших літературних джерел наводиться шляхом посилання на них.

Скорочення

Скорочення, які використані при описі схем і в прикладах, означають наступне:

- ACN для ацетонітрилу;
- BME для 2-меркаптоетанолу;
- BOP для гексафторфосфату бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)-фосфонію;
- COD для циклооктадієну;
- DAST для діетиламіносіркатрифториду;
- DABCYL для 6-(N-4'-карбокси-4-(диметиламіно)азобензол)-аміногексил-1-O-(2-ціаноетил)-(N, N-діізопропіл)-фосфорамідиту;
- DCM для дихлорметану;
- DIAD для діізопропілазодикарбоксилату;
- DIBAL-H для діізобутилалюмінійгідриду;
- DIEA для діізопропілетиламіну;
- DMAP для N, N-диметиламінопіридину;
- DME для диметилового ефіру етиленгліколю;
- DMEM для середовища Ігла, модифікованого за Дульбекко;
- DMF для N, N-диметилформаміду;
- DMSO для диметилсульфоксиду;



DUPHOS для ;

EDANS для 5-(2-аміноетиламіно)нафталін-1-сульфонової кислоти;

EDCI або EDC для гідрохлориду 1-(3-діетиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду;

EtOAc для етилацетату;

HATU для гексафторфосфату O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуранію;

Hoveyda's Cat. для дихлор(o-ізопропоксибенілметилден)-(трициклогексилфосфін)рутенію(II);

KHMDS для біс(триметилсиліл)аміду калію;

Ms для мезилу;

NMM для N-4-метилморфоліну;

PuBrOP для гексафторфосфату бром-три-піролідинофосфонію;

Ph для фенолу;

RCM для реакції метатезису із закриттям кільця;

RT для зворотної транскрипції;

RT-PCR для полімеразної ланцюгової реакції із зворотною транскриптазою;

ТЕА для триетиламіну;

TFA для трифтороцтової кислоти;

THF для тетрагідрофурану;

TLC для тонкошарової хроматографії:

TRP або  $PPh_3$  для трифенілфосфіну;

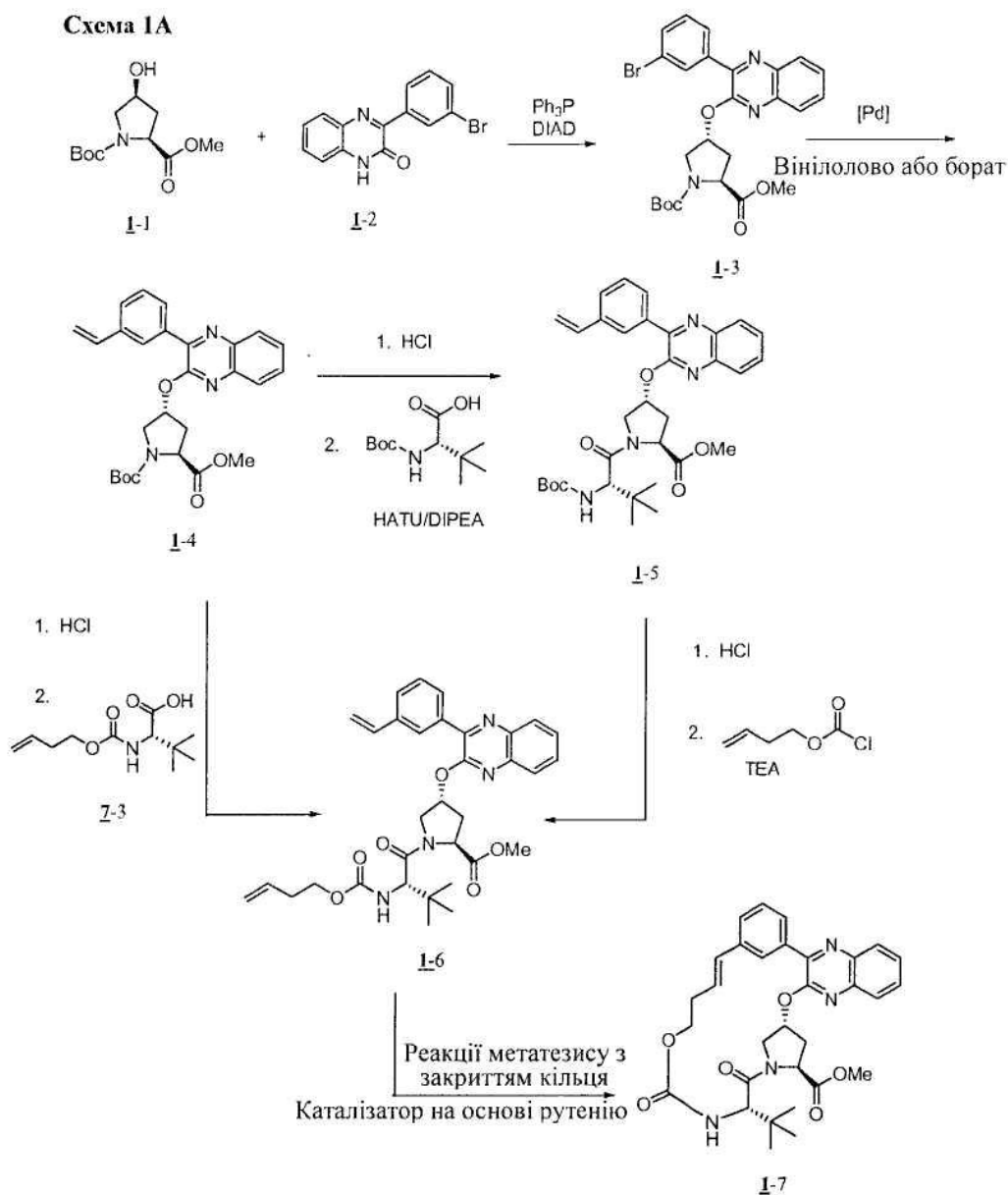
tBOC або Boc для трет-бутилоксикарбонілу; i

Xantphos для 4,5-біс-дифенілфосфаніл-9,9-диметил-9Н-ксантену.

## Способи синтезу

Сполуки і способи за даним винаходом будуть краще зрозумілі за допомогою наступних схем синтезів, які ілюструють способи, за допомогою яких сполуки за винаходом можуть бути одержані, і які, як передбачається, є тільки ілюстрацією і не обмежують обсяг винаходу. Різні зміни і модифікації розкритих варіантів здійснення можуть бути очевидними для фахівців в цій галузі, і такі зміни і модифікації, що включають без обмеження ті, які стосуються хімічних структур, замісників, похідних і/або способів за винаходом, можуть бути зроблені без відхилення від суті винаходу і обсягу прикладених пунктів формули винаходу.

### Схема 1А



Одержання сполук з хіноксаліновим макроциклічним ядром ілюструється на схемі 1А. Вос-гідроксипролін 1-1, що виготовляється в промисловості, приводили у взаємодію з похідним хіноксаліну 1-2 (з приводу одержання аналогів хіноксаліну дивіться схеми 3-6) при умовах реакції Мітсунобу з утворенням сполуки 1-3. Було виявлено, що приєднання по карбонільному

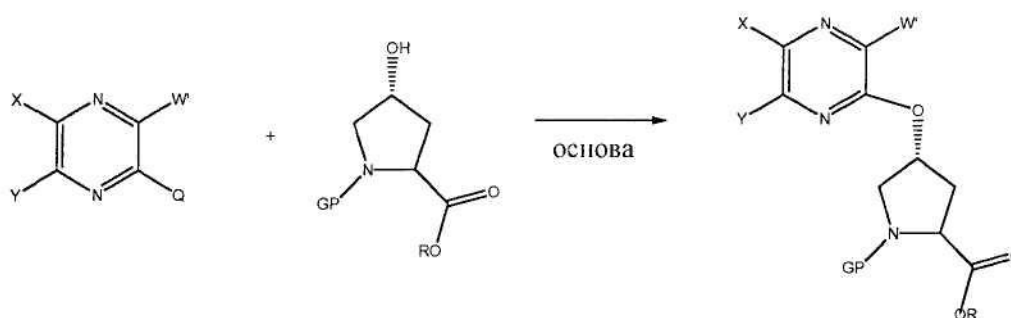
5 кисню приводить до утворення необхідної сполуки. Докладне обговорення ідентифікації і дослідження неочікуваних оксопродуктів реакції приєднання Мітсунобу наведено в прикладах. З приводу додаткових подробиць відносно реакції Мітсунобу дивіться публікації O. Mitsunobu, Synthesis 1981, 1-28; D. L. Hughes, Org. React. 29, 1-162 (1983); D. L. Hughes, Organic Preparations and Procedures Int. 28, 127-164 (1996); і J. A. Dodge, S. A. Jones, Recent Res. Dev.

10 Org. Chem. 1, 273-283 (1997). Введення вінільної групи здійснювали за допомогою реакції Сузукі (вінілборат/паладій) або реакції Стілла (вінілолово/паладій) з одержанням сполуки 1-4. Зняття захисту із сполуки 1-4 за допомогою HCl з подальшою реакцією сполучення (HATU/DMF) з Вос-L-трет-лейцином давало сполуку 1-5. Зняття захисту із сполуки 1-5 за допомогою HCl з подальшою реакцією з 3-бутенілхлорформіатом приводило до утворення макроциклічної

15 сполуки-попередника 1-6. Як варіант, сполука 1-6 може бути одержана шляхом безпосереднього сполучення проміжної сполуки 1-4 (після зняття захисту з Вос-групи) з відповідним карбаматом амінокислоти 7-3 (з приводу одержання карбаматних похідних амінокислоти дивіться схему 7). Реакція метатезису із закриттям кільця сполуки 1-6 з каталізатором на основі рутенію дає необхідну макроциклічну проміжну сполуку 1-7 (з приводу

20 додаткових подробиць відносно реакції метатезису із закриттям кільця дивіться нещодавні огляди: Grubbs et al., Ace. Chem. Res., 1995, 28, 446; Shrock et al., Tetrahedron 1999, 55, 8141; Furstner, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 3012; Trnka et al., Ace. Chem. Res. 2001, 34, 18, і Hoveyda et al., Chem. Eur. J. 2001, 7, 945).

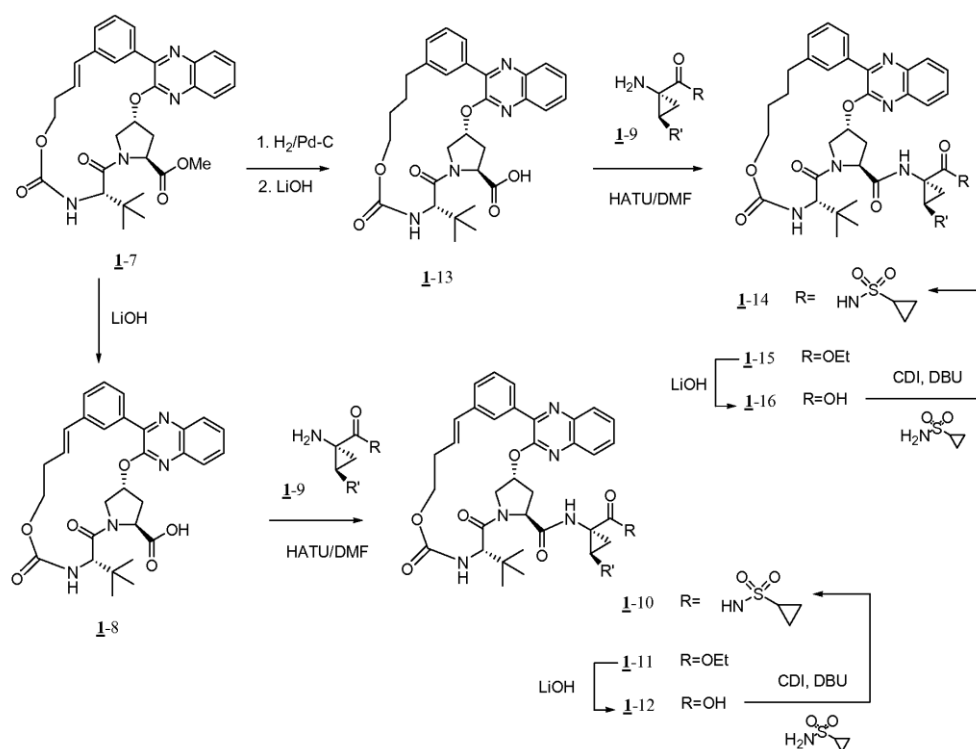
Схема 1В



Альтернативний спосіб синтезу структур з хіноксаліновим ядром показаний на схемі 1В, яка ілюструє реакцію заміщення заміщеного хіноксалінгалогеніду за допомогою амінозахищеного гідроксипроліну в присутності основи, такої як NaN або NaOtBu. На цій схемі PG є захисною

30 групою для аміну, Q є галогеном, переважно бромом, хлором або йодом, X і Y мають значення, надані для цих змінних в формулі I, W' має значення, надані для L<sub>101</sub>-W<sub>101</sub>- у формулі I і Z-W- у формулі II, і R є воднем або алкілом.

Схема 2



Синтез хіноксалінових макроциклічних сполук як інгібіторів HCV протеази наведений на схемі 2. Гідроліз сполуки 1-7 дає відповідну карбонову кислоту 1-8, яка в поєднанні з аміносальфімідом або ефіром амінокислоти 1-9 (з приводу одержання дивіться схеми 8 і 9) дає сполуку 1-10 або ефір 1-11. Гідроліз сполуки 1-11 приводить до утворення сполуки 1-12. Сполука 1-10 може також бути одержана з кислоти 1-12, як показано на схемі 2. Гідратування сполуки 1-7 дає сполуку 1-13, яку перетворюють у сполуки 1-14 і 1-16 за допомогою таких же хімічних реакцій, як і у випадку одержання сполук 1-10 і 1-12.

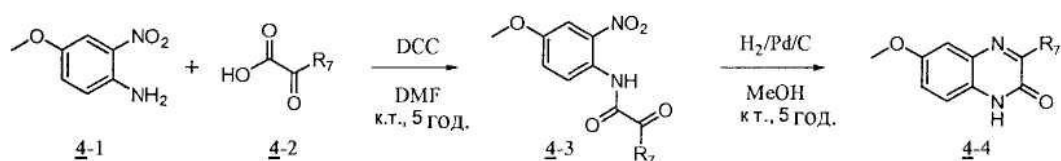
Схема 3



Різні хіноксалінові похідні сполуки 1-2 (тобто сполуки формули 3-3) можуть бути одержані шляхом реакції конденсації фенілдіамінів формули 3-1, де R<sub>6</sub> визначений раніше, з кетокислотами або ефірами формули 3-2, де R<sub>7</sub> є визначеним вище W-Z, в безводному метанолі при кімнатній температурі (з приводу додаткових подробиць цієї реакції дивіться Bekerman et al., J. Heterocycl. Chem. 1992, 29, 129-133). Приклади фенілдіамінів, придатних для одержання хіноксалінових похідних формули 3-3, включають, але цим не обмежуючись, 1,2-діаміно-4-нітробензол, о-фенілендіамін, 3,4-діамінотолуол, 4-хлор-1,2-фенілендіамін, метил-3,4-діамінобензоат, бензо[1,3]діоксол-5,6-діамін, 1,2-діаміно-4,5-метилendioксибензол, 4-хлор-5-(трифторметил)-1,2-бензолдіамін і інші подібні фенілдіаміни. Приклади кетокислот, придатних для описаної на схемі 3 реакції, включають, але цим не обмежуючись, бензоїлмурашину кислоту, фенілпіровиноградну кислоту, індол-3-гліоксилову кислоту, індол-3-піровиноградну кислоту, нітрофенілпіровиноградну кислоту, (2-фурил)гліоксилову кислоту і інші подібні кетокислоти. Приклади кетоефірів, придатних для описаної на схемі 3 реакції, включають, але цим не обмежуючись, етилтіофен-2-гліоксилат, етил-2-оксо-4-фенілбутират, етил-2-(форміламіно)-4-тіазолілгліоксилат, етил-2-аміно-4-тіазолілгліоксилат, етил-2-оксо-4-фенілбутират, етил-(5-бромтієн-2-іл)гліоксилат, етил-3-індолілгліоксилат, етил-2-

метилбензоїлформіат, етил-3-етилбензоїлформіат, етил-3-етилбензоїлформіат, етил-4-ціано-2-оксобутират, метил-(1-метиліндоліл)-3-гліоксилат і інші подібні кетоефіри.

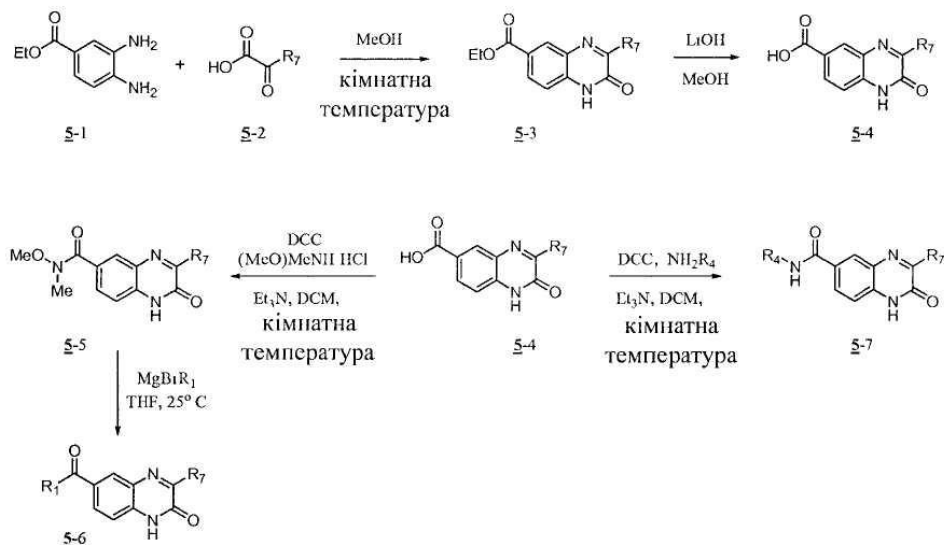
Схема 4



5

3,6-Заміщені хіноксалін-2-они формули 4-4, де  $R_7$  є визначеним раніше W-Z, можуть бути одержані регіоселективно заміщенням в 6-положенні, виходячи з реакції амідного сполучення 4-метокси-2-нітроаніліну 4-1 і заміщеної гліоксильової кислоти 4-2 з одержанням сполуки 4-3. 3,6-Заміщений хіноксалін-2-он 4-4 одержували шляхом каталітичного відновлення нітросполуки 4-3 з подальшою реакцією конденсації. Інші замісники можуть бути введені в сполуку 4-4 в результаті використання інших 2-нітроанілінів. Приклади кетокислот, придатних для описаної в схемі 4 реакції, включають, але цим не обмежуючись, бензоїлмурашину кислоту, фенілпіровиноградну кислоту, індол-3-гліоксильову кислоту, індол-3-піровиноградну кислоту, нітрофенілпіровиноградну кислоту, (2-фурил)-гліоксильову кислоту і інші подібні кетокислоти. Приклади 2-нітроанілінів, придатних для описаної в схемі 4 реакції, включають, але цим не обмежуючись, 4-етокси-2-нітроанілін, 4-аміно-3-нітробензотрифторид, 4,5-диметил-2-нітроанілін, 4-фтор-2-нітроанілін, 4-хлор-2-нітроанілін, 4-аміно-3-нітрометилбензоат, 4-бензоїл-2-нітроанілін, 3-бром-4-метокси-2-нітроанілін, 3'-аміно-4'-метил-2-нітроацетофенон, 5-етокси-4-фтор-2-нітроанілін, 4-бром-2-нітроанілін, 4-(трифторметокси)-2-нітроанілін, етил-4-аміно-3-нітробензоат, 4-бром-2-метил-6-нітроанілін, 4-пропокси-2-нітроанілін, 5-(пропілтіо)-2-нітроанілін і інші подібні нітроаніліни.

Схема 5



Проміжна сполука 3-заміщеної 2-оксо-1,2-дигідрохіноксалін-6-карбонової кислоти 5-4 може бути одержана шляхом реакції конденсації етил-3,4-діамінбензоату (5-1) з оксооцтовою кислотою формули 5-2, де  $R_7=W-Z$ , визначеним раніше, за допомогою методу, описаного раніше в схемі 3 (з приводу додаткових подробиць дивіться Bekerman et al., J. Heterocycl. Chem. 1992, 29, 129-133). Одержуваний етиловий ефір 5-3 потім піддавали гідролізу за допомогою LiOH в MeOH при кімнатній температурі з одержанням проміжної сполуки карбонової кислоти 5-4.

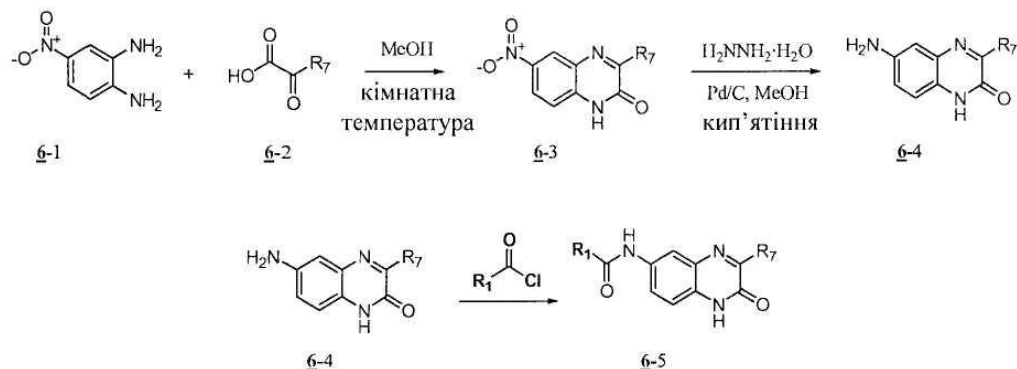
Карбонова кислота 5-4 потім може бути перетворена в заміщений кетон 5-6 (де  $R_1$  визначений раніше) за допомогою амиду Вейнреба 5-5 і подальшої обробки різними реактивами Грін'єра (з приводу подробиць одержання і застосування амиду Вейнреба дивіться Weinreb et al. Tetrahedron Lett. 1977, 33, 4171; Weinreb et al., Synth. Commun. 1982, 12, 989; і дивіться B.S.

Furniss, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, A.R. Tatchell, Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> ed., Longman, 1989). Реакцію приєднання проводили в інертному розчиннику, звичайно при низьких температурах. Придатні розчинники включають, але цим не обмежуючись, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан і гексани. Переважним розчинником був тетрагідрофуран або діетиловий ефір. Переважно проводити реакцію при температурах від -78 °С до 0 °С.

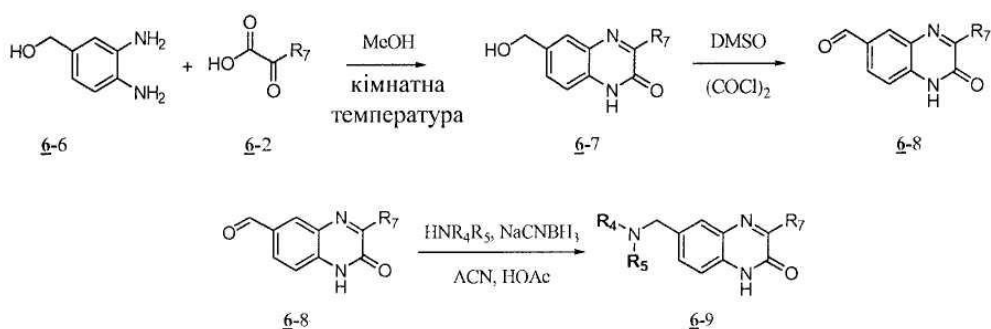
Як варіант карбонова кислота 5-4 може бути використана для одержання амідів формули 5-7, де R<sub>4</sub> визначений раніше, способом, описаним в загальних рисах в схемі 5. Всі численні сполуки хіноксалін-2-ону, описані в схемі 5, потім піддають реакції сполучення з утворенням макроциклічного попередника при використанні описаних вище реакційних умов Мітсунобу.

Схема 6

A



B



Потім можуть бути одержані сполуки 6-заміщеного хіноксалін-2-ону за допомогою загальних методик, наведених на схемі 6.

А. Відновлення 6-нітро і утворення амідів

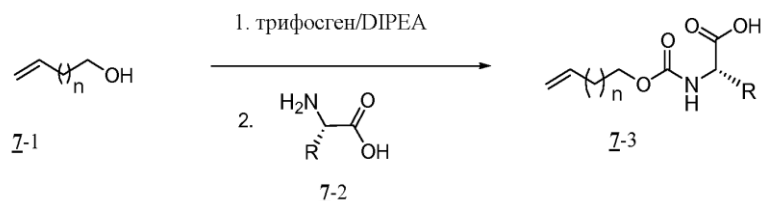
6-Нітро-1H-хіноксалін-2-он (6-3) може бути одержаний за допомогою описаного раніше способу з 3,4-діамінонітробензолу і оксооцтової кислоти формули 6-2, де R<sub>7</sub>=W-Z, описаним раніше. Відновлення нітрогрупи в 6-положенні може бути здійснене з каталізатором Pd/C за допомогою H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O при кип'ятінні із зворотним холодильником в MeOH. 6-Положення аміну 6-4 при обробці його широким рядом хлорангідридів дає різні амідів формули 6-5, де R<sub>1</sub> визначений раніше.

В. Окислення бензильового спирту і відновне амінування

Хіноксалін-2-он формули 6-7 може бути одержаний шляхом реакції конденсації 3,4-діамінобензильового спирту і різних оксооцтових кислот формули 6-2, де R<sub>7</sub>=W-Z, визначеним раніше. Одержуваний бензильовий спирт 6-7 може потім бути окислений при реакційних умовах Сверна або будь-яких інших умовах для окислення, з одержанням альдегіду формули 6-8. З приводу додаткових подробиць відносно реакції Сверна дивіться А. J. Mancuso, D. Swern, Synthesis 1981, 165-185 passim; T.T. Tidwell, Org. React. 1990, 39, 297-572 passim. З приводу інших реакційних умов для окислення дивіться B.S. Furniss, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, A.R. Tatchell, Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> ed., Longman, 1989. Подальші реакції

відновного амінування з первинними або вторинними амінами в присутності  $\text{NaCNBH}_3$  і оцтової кислоти можуть давати сполуки формули 6-9, де  $\text{R}_4$  і  $\text{R}_5$  визначені вище.

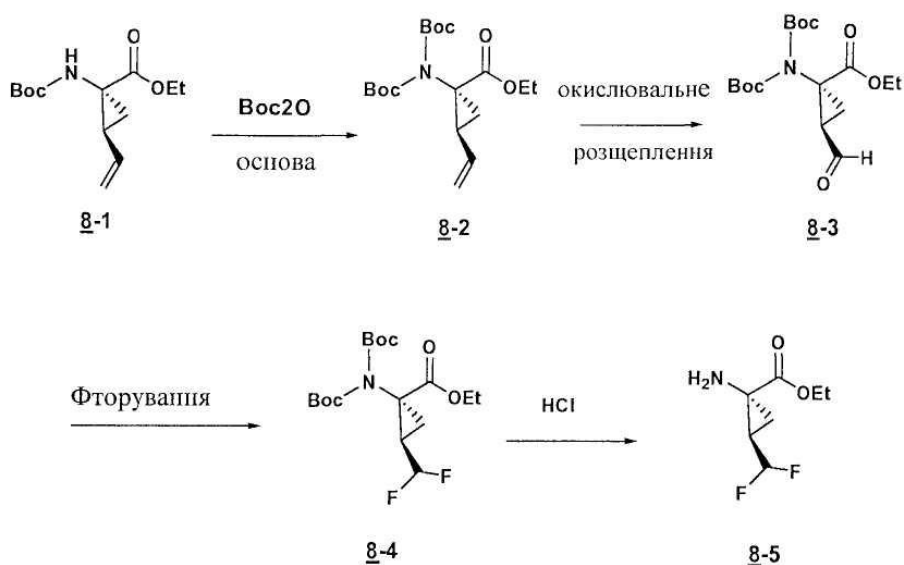
Схема 7



5

Одержання карбаматів амінокислот 7-3 показане на схемі 7;  $n$  є цілим числом від 0 до 5. Відповідний олефіновий спирт взаємодіє з трифосгеном в присутності DIPEA, з подальшим додаванням відповідних амінокислот 7-2 з одержанням необхідних карбаматів амінокислот 7-3.

Схема 8



10

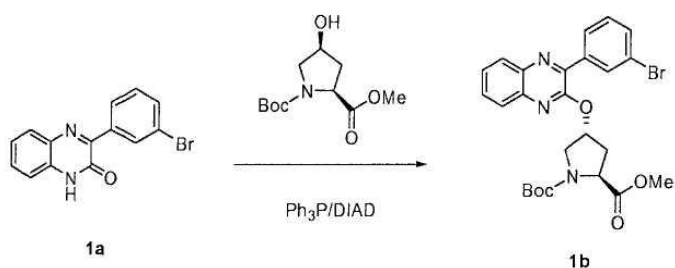
Синтез похідних диформетил P1 амінокислоти 8-5 (тобто 1-9 при  $\text{R}=\text{OEt}$  і  $\text{R}'=\text{CF}_2\text{H}$ ) показаний на схемі 8. Моно-Вос-ефір амінокислоти був потім захищений як Вос-ефір амінокислоти 8-2. Окислювальне розщеплення сполуки 8-2 приводило до утворення альдегіду 8-3, який потім перетворювали в диформетильну сполуку 8-4 за допомогою похідних аміносікватрифториду, таких як діетиламіносікватрифторид (DAST). Зняття захисту із сполуки 8-4 за допомогою HCl давало необхідну сполуку диформетил P1 8-5.

15



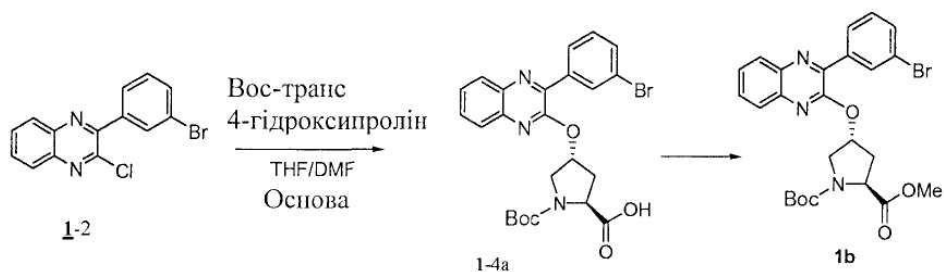


## Стадія 1В



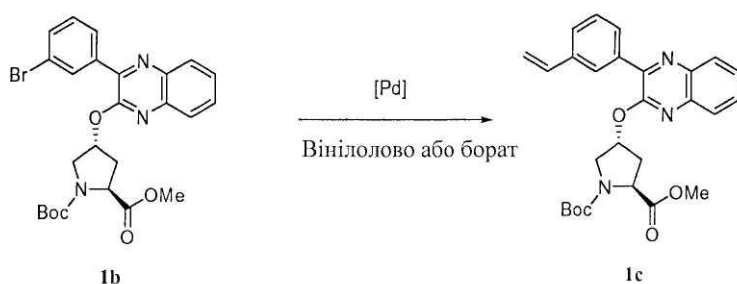
До суміші наведеної вище сполуки 1a (1,02 г, 3,39 ммоль), метилового ефіру Вос-Л-цис-гідроксипроліну (0,831 г, 3,38 ммоль) і трифенілфосфіну (1,8 г, 6,86 ммоль) в THF при 0 °C додавали по краплях DIAD (1,33 мл, 6,76 ммоль). Одержану суміш витримували при 0 °C протягом 15 хвилин, перед тим, як підігріти до кімнатної температури. Через 18 годин суміш концентрували під вакуумом і залишок очищали за допомогою хроматографії (гексан/EtOAc = від 1:0 до 4:1) з одержанням сполуки 1b (1,74 г). MS (ESI): m/e 528,02 (M+H).

Як варіант проміжну сполуку 1b одержували із сполуки 1-2, як показано нижче:



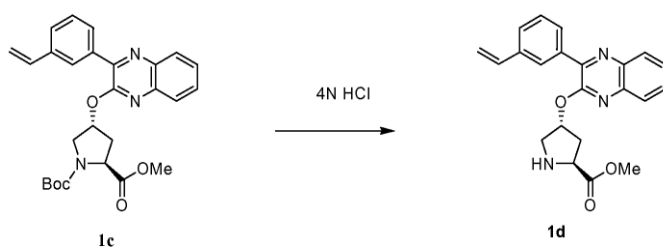
У круглодонну колбу місткістю 12 л завантажували Вос-транс-4-гідроксипролін (141 г, 0,61 моль), THF (3,3 л). Суміш охолоджували до 0 °C, повільно додавали через краплинну ліжку розчин NaOtBu (175,9 г, 1,83 моль) в DMF (0,8 л), при цьому температура всередині колби не перевищувала 10 °C. Льодяну баню видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Реакційну колбу вміщували знову при 0 °C і обережно додавали порціями сполуку 1-2 (195 г, 0,61 моль). Тонкошарова хроматографія показувала відсутність вихідного матеріалу після 2 годин. Реакцію зупиняли за допомогою води (2 л) і концентрували з видаленням більшої частини THF. Додавали ще 2 л води і суміш двічі екстрагували трет-бутилметилловим ефіром (4 л + 3 л). До водного шару додавали 4 л EtOAc, повільно додавали 10 % лимонну кислоту для коректування pH до 4-5. Розділяли дві фази, водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×3 л). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували з одержанням коричневого масла (356 г). Цей неочищений матеріал розчиняли в MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 л/1,6 л), охолоджували до 0 °C і додавали по краплях Me<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (2M в гексані, 640 мл, 1,28 моль). Після 3,5 годин додавання закінчували, і тонкошарова хроматографія показувала вихідний матеріал, що залишився. Реакційну суміш концентрували і залишок кристалізували з MeOH (~500 мл) з одержанням 275 г сполуки 1b. Маточний розчин очищали на колонці з силікагелем з одержанням ще 22 г продукту (сумарний вихід: 88 % із сполуки 1-2).

## Стадія 1С



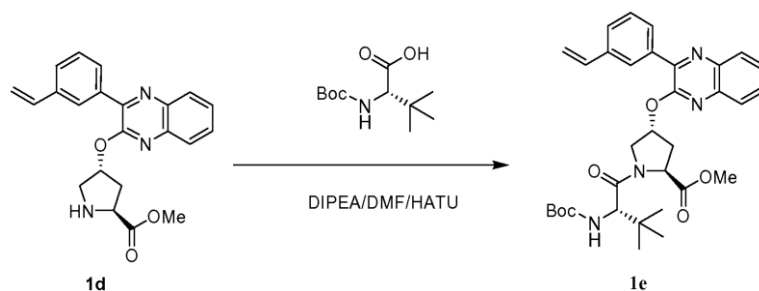
До суміші сполуки 1b (0,6 г, 1 ммоль), вінілтрифторборату калію (0,52 г, 2 ммоль), триетиламіну (0,55 мл) і етанолу (20 мл) додавали комплекс хлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мг, 0,048 ммоль). Одержану суміш перемішували при 75 °C протягом 15 годин, охолоджували до кімнатної температури, зупиняли реакцію за допомогою 10 % водного розчину KHSO<sub>4</sub>, екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>), концентрували під вакуумом, і залишок очищали хроматографією (гексан/EtOAc = від 1:0 до 4:1) з одержанням сполуки 1c (0,49 г). MS (ESI): m/z 476,21 (M+H).

Стадія 1D



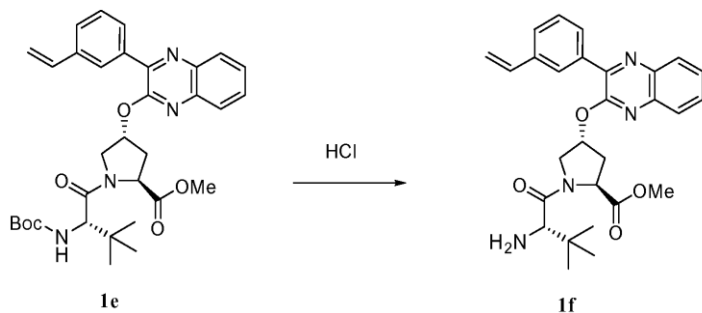
Розчин сполуки 1c (1 ммоль) в дихлорметані (2 мл) обробляли сумішшю 4M HCl/діоксан (4 мл, 16 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрували у вакуумі досуха з одержанням HCl солі сполуки 1d (100 %). MS (ESI): m/e 376,15 (M+H).

Стадія 1E



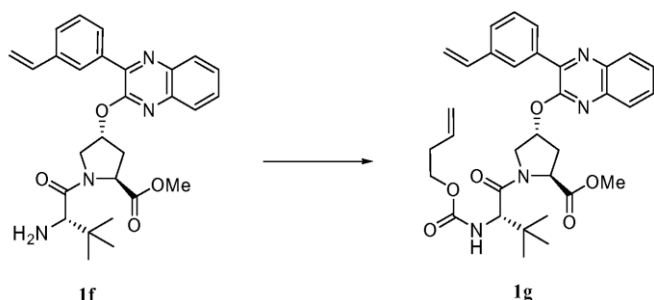
До розчину сполуки 1d (HCl сіль, 100 мг, 0,223 ммоль), Boc-L-трет-лейцину (67 мг, 0,29 ммоль) і DIPEA (0,24 мл, 1,37 ммоль) в DMF (3 мл) при 0 °C додавали HATU (110 мг, 0,29 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, розбавляли EtOAc і промивали напівнасиченим водним розчином NaCl. Органічну фазу сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = від 9:1 до 4:1) з одержанням сполуки 1e (128 мг). MS (ESI): m/e 589,44 (M+H), 489,36 (M-Boc).

Стадія 1F



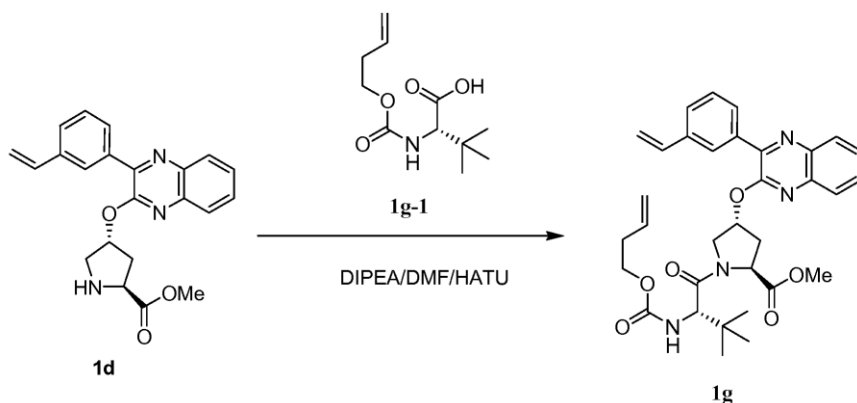
Розчин сполуки 1e (117 мг, 0,2 ммоль) в дихлорметані (1 мл) обробляли сумішшю 4M HCl/діоксан (3 мл, 12 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрували під вакуумом досуха з одержанням HCl солі сполуки 1f (100 %). MS (ESI): m/z 489,45 (M+H).

## Стадія 1G



- 5        Сполуку 1f (0,198 ммоль) розчиняли в дихлорметані (3 мл), охолоджували до 0 °С, обробляли триетиламіном (120 мкл, 4 екв.), потім 3-бутенілхлорформіатом (0,041 мл, 0,33 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом від 0,5 до 1 години, розбавляли етилацетатом, двічі промивали напівнасиченим водним розчином NaCl, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексани/EtOAc = від 6:1 до 4:1) з одержанням сполуки 1g (95 мг). MS (ESI): m/z 587,47 (M+H).

10       Як варіант сполуку 1g одержували шляхом реакції сполучення сполук 1d і 1g-1, як показано нижче:



- 15       До розчину сполуки 1d (HCl сіль, 10,78 ммоль), сполуки 1g-1 (2,97 г, 13,12 ммоль) і DIPEA (5,6 мл, 32,3 ммоль) в DMF (30 мл) при 0 °С додавали порціями HATU (5,12 г, 13,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, розбавляли EtOAc і промивали чотири рази напівнасиченим водним розчином NaCl. Органічну фазу сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = від 9:1 до 4:1) з одержанням сполуки 1g (6,1 г).

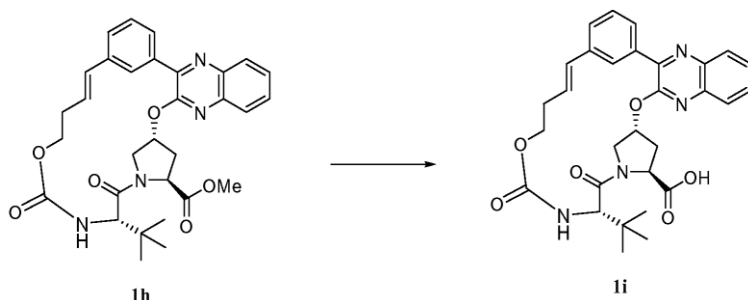
## Стадія 1H



- 25       До розчину сполуки 1g (95 мг, 0,16 ммоль) в дихлорметані (20 мл) додавали каталізатор Ховейди-Граббса першого покоління або аналогічний каталізатор (5 моль. % екв.). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 20 годин. Розчинник потім випарювали і залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта елювання

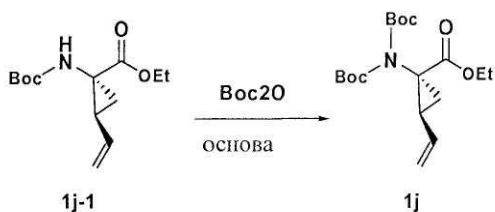
(гексан/EtOAc = від 9:1 до 7:3) з одержанням макроциклічної сполуки 1h (58 мг). MS (ESI): m/z 559,30 (M+H).

Стадія 1I



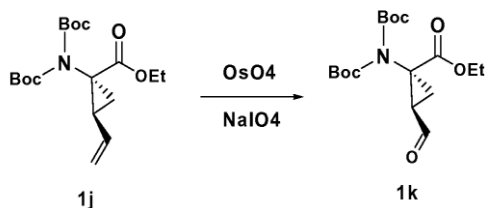
До розчину сполуки 1h (58 мг, 0,103 ммоль) в THF/MeOH (3 мл/1,5 мл) додавали 1н розчин гідроксиду літію (1,5 мл, 1,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Більшу частину органічних розчинників випарювали під вакуумом і одержаний залишок розбавляли водою і підкисляли до pH від 5 до 6. Суміш три рази екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом з одержанням сполуки 1i (100 %). MS (ESI): m/z 545,24 (M+H), 551,25 (M+Li).

Стадія 1J



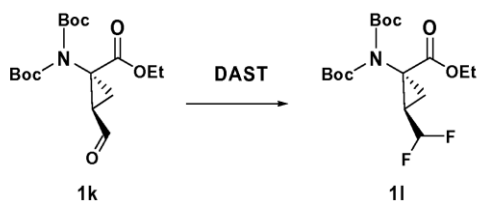
До розчину сполуки 1j-1 (6,6 г, 25,85 ммоль) в THF (115 мл) при -78 °C повільно додавали NaHMDS (1,0 M в THF, 28,5 мл, 28,5 ммоль). Потім суміш перемішували при -78 °C протягом години, додавали Boc<sub>2</sub>O (6,8 г, 1,2 екв.) в THF (15 мл). Одержану суміш перемішували і температуру поступово підвищували до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали розсолем (2х), сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = від 1:0 до 85:15) з одержанням сполуки 1j (8,05 г).

Стадія 1K



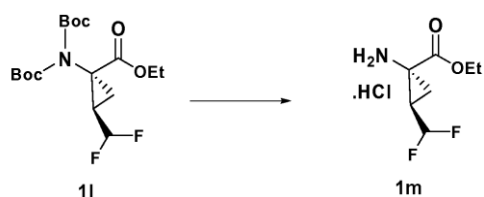
До розчину сполуки 1j (0,5 г, 1,4 ммоль) в ізопропанолі (5 мл) додавали NaIO<sub>4</sub> (0,9 г, 4,2 ммоль), потім воду (5 мл). До цієї інтенсивно перемішуваної суміші додавали OsO<sub>4</sub> (0,4 % водний розчин, 0,22 мл, 2,5 % екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, розбавляли EtOAc, промивали водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, водним розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, розсолем, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = від 1:0 до 85:15) з одержанням сполуки 1k (0,37 г).

Стадія 1L



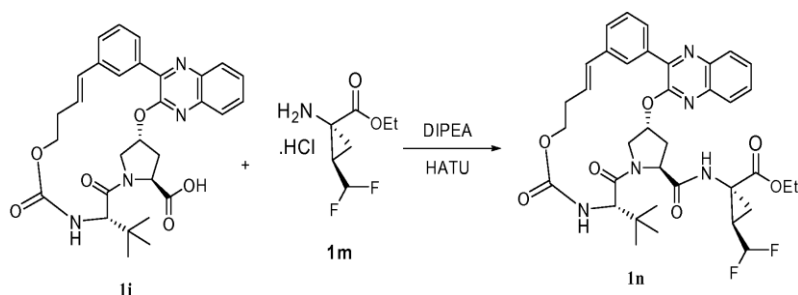
До розчину сполуки 1k (2,9 г, 8,1 ммоль) в дихлорметані (25 мл) при -78 °С додавали діетиламіносіркатрифторид (DAST) (2,7 мл, 20,25 ммоль). Одержану суміш перемішували при -78 °С протягом години, потім температуру поступово підвищували до кімнатної температури протягом 6 годин, розбавляли EtOAc, промивали водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (2х), розсоллом, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = від 1:0 до 85:15) з одержанням сполуки 1l (1,49 г). Витягували вихідний матеріал 1k (1,2 г).

Стадія 1M



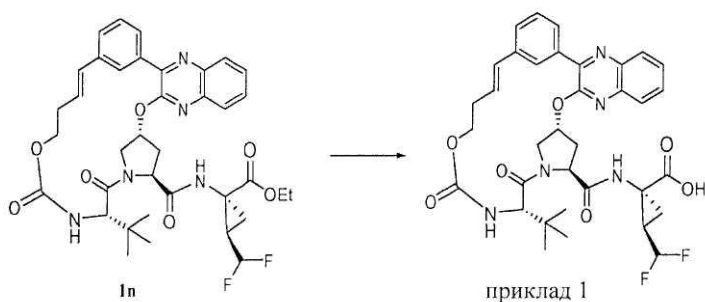
Розчин сполуки 1l (491 мг, 1,29 ммоль) в дихлорметані (1 мл) обробляли 4н HCl в 1,4-діоксані (6 мл, 24 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години, концентрували досуха з одержанням сполуки 1m (~100 %).

Стадія 1N




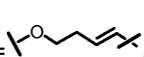
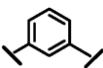
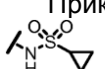
До розчину сполуки 1i (5,28 ммоль), сполуки 1m (5,808 ммоль) і DIPEA (3,6 мл, 3,9 екв.) в DMF (22 мл) при 0 °С додавали HATU (2,31 г, 6,07 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, розбавляли EtOAc і промивали чотири рази напівнасиченим розчином NaCl. Органічну фазу сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Залишок очищали на колонці з силікагелем (гексан/EtOAc = від 9:1 до 6:4) з одержанням сполуки 1n (2,85 г). MS (ESI): m/z 706,53 (M+H).

Стадія 1O



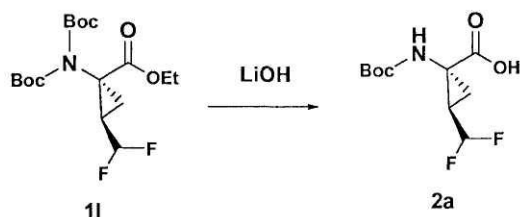
До розчину сполуки 1n (2,85 г, 4,04 ммоль) в THF/MeOH (28 мл - 12 мл) при 0 °С додавали моногідрат гідроксиду літію (1,02 г, 24,2 ммоль), потім воду (12 мл). Суміш перемішували при

кімнатній температурі протягом 2 годин, охолоджували до 0 °С, підкисляли за допомогою 1н HCl до pH від 5 до 6. Деяку частину органічних розчинників видаляли під вакуумом і одержану суміш три рази екстрагували EtOAc (3×150 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем (30 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (~100 %). MS (ESI): m/z 678,41 (M+H).

Приклад 2. Сполука формули XV, де R= , M-L= , Ar= , R'=CF<sub>2</sub>H, G= .

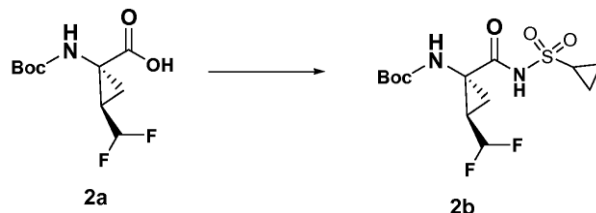
### Метод 1

#### Стадія 2A



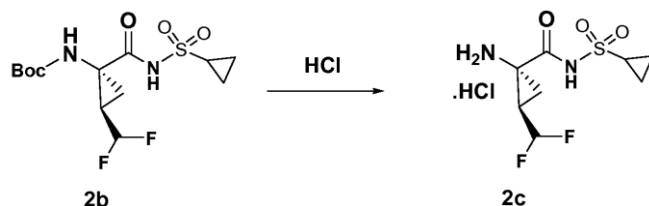
Етиловий ефір 11 (50 г, 132 ммоль) розчиняли в THF (400 мл), потім додатково розбавляли за допомогою MeOH (160 мл) і води (160 мл). Додавали LiOH·H<sub>2</sub>O (27,6 г, 660 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин підкисляли до pH ~2 за допомогою 1М HCl, потім екстрагували за допомогою DCM (3×500 мл). Об'єднані органічні порції сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Неочищену карбонову кислоту 2a безпосередньо використовували на наступній стадії без якого-небудь додаткового очищення.

#### Стадія 2B



Карбонову кислоту 2a (~132 ммоль) розчиняли в DCM (400 мл), потім охолоджували до 0 °С. Додавали DMAP (40,3 г, 330 ммоль), сульфонамід (16,0 г, 132 ммоль) і EDC (63,3 г, 330 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години, підігрівали до кімнатної температури, потім перемішували ще протягом 48 годин. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (1,5 л) і екстрагували за допомогою 1н HCl (2×750 мл). Об'єднані водні шари зворотно екстрагували за допомогою EtOAc і об'єднані EtOAc шари промивали розсолем (1 л). Органічні порції сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Неочищене масло очищали за допомогою хроматографії на SiO<sub>2</sub> з використанням 60 % EtOAc/гексани з одержанням необхідного сульфоніміду 2b (40 г, 85 %, за дві стадії).

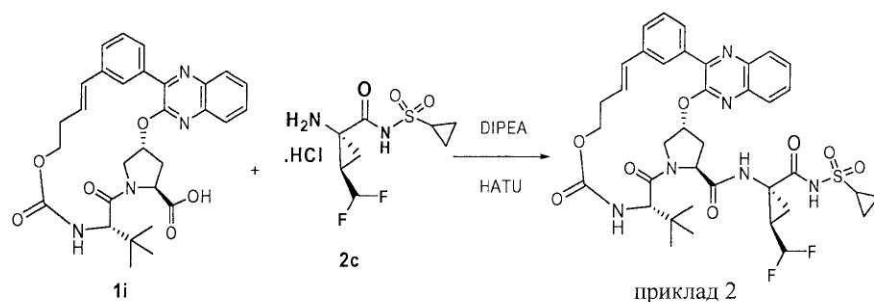
#### Стадія 2C



Сульфонімід 2b (40 г, 112 ммоль) безпосередньо завантажували з 4М HCl розчином в діоксани (282 мл, 1,13 моль) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Реакційну суміш концентрували під вакуумом і неочищене масло

розчиняли в мінімальній кількості DCM і розтирали з гексаном (гексан/DCM=3,5/1,5). Тверду речовину потім відфільтровувати і сушили з одержанням 32,4 г цільової сполуки 2с.

#### Стадія 2D

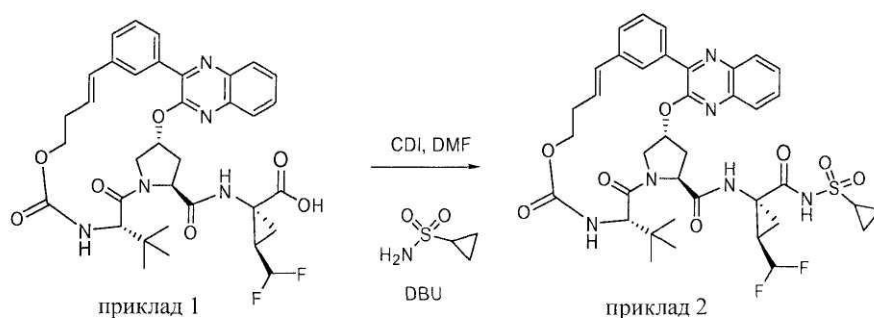


5

До розчину сполуки 1i (11 мг, 0,02 ммоль), сполуки 2с (1 екв.) і DIPEA (0,05 мл, 0,287 ммоль) в DMF (1 мл) при 0 °C додавали HATU (24 мг, 0,063 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, розбавляли за допомогою EtOAc і промивали чотири рази напівнасиченим водним розчином NaCl. Органічну фазу сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням названої сполуки (6 мг). MS (ESI): m/z 781,20 (M+H).

10

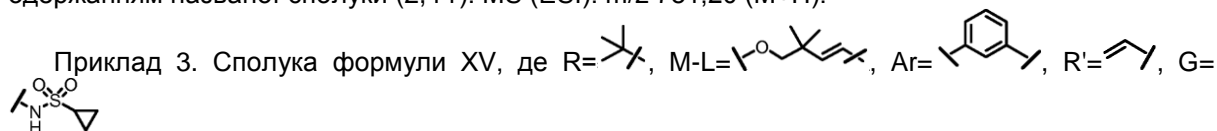
#### Метод II



15

Сполуку з прикладу 1 (2,78 г, 4,04 ммоль) і карбонілдіімідазол (1,11 г, 6,85 ммоль) розчиняли в 22 мл безводного DMF і одержаний розчин перемішували при 40 °C протягом 1 години. До реакційної суміші додавали циклопропілсульфонамід (1,22 г, 10,06 ммоль), а потім DBU (0,96 мл, 6,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (400 мл), промивали водою (2×50 мл), 0,5M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (2×50 мл), насиченим водним розчином NaCl (50 мл), сушили над безводним MgSO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/ EtOAc = від 1:1 до 0:1) з одержанням названої сполуки (2,4 г). MS (ESI): m/z 781,20 (M+H).

20



25

#### Стадія 3A



3a-1

3a

30

До розчину сполуки 3a-1 (21,7 г, 0,19 моль) в діетиловому ефірі (100 мл) при 5-10 °C додавали по краплях LАH (1M в ефірі, 200 мл, 0,2 моля). Суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, охолоджували до 0-5 °C. Повільно додавали EtOAc (5 мл), потім обережно додавали 6N HCl (200 мл), воду (50 мл) і ефір (50 мл). Відділену водну

фазу потім екстрагували ефіром (2×250 мл), об'єднані органічні шари промивали розсолем (75 мл), сушили (сульфат натрію) і концентрували при 0 °С для видалення ефіру. Відгонка при зниженому тиску давала сполуку 3а (10,5 г).

#### Стадія 3В

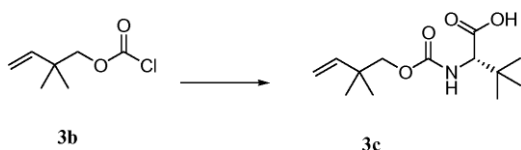
5



До розчину фосгену в толуолі (20 мас. %, 100 мл, 188 ммоль) при 10 °С додавали по краплях сполуку 3а протягом 20 хвилин. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, випарювали спільно з метиленхлоридом (5×40 мл) з одержанням сполуки 3b (15,6 г, 77 % чистоти).

10

#### Стадія 3С



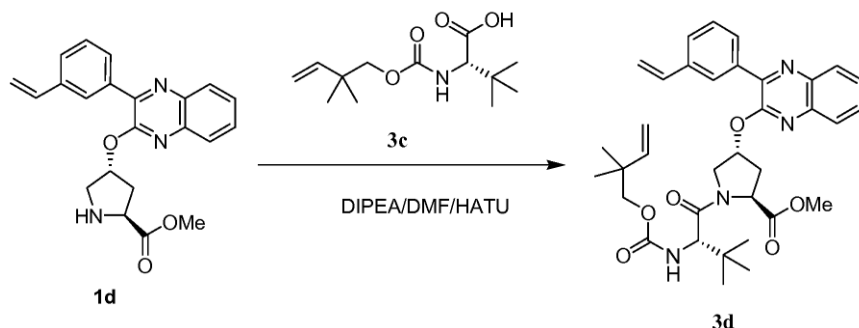
15

До суміші L-трет-лейцину (5,36 г, 40,8 ммоль) і 1,4-діоксану (22 мл) повільно додавали 2н NaOH, при цьому внутрішня температура не перевищувала 30 °С. Суміш охолоджували до 10-15 °С і повільно додавали сполуку 3b (10,6 г, 77 %, 49 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, потім при 60 °С протягом 3 годин, охолоджували до кімнатної температури, промивали метиленхлоридом (3×35 мл). Коректували рН водної фази до величини від 2 до 3 за допомогою 6н HCl, екстрагували за допомогою EtOAc (3×70 мл). Об'єднані EtOAc шари промивали розсолем (20 мл), сушили (сульфат натрію) і концентрували досуха з одержанням сполуки 3с (8,3 г).

20

#### Стадія 3D

25



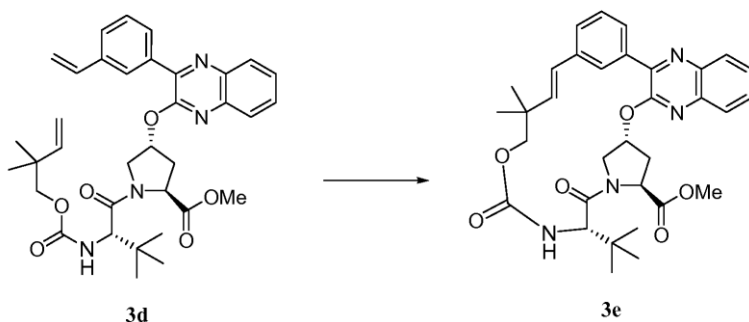
До розчину сполуки 1d (HCl сіль, 13,57 ммоль), сполуки 3с (3,84 г, 14,9 ммоль) і DIPEA (7,1 мл, 40,7 ммоль) в DMF (45 мл) при 0 °С додавали порціями HATU (5,95 г, 15,6 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, розбавляли за допомогою EtOAc (400 мл), промивали водою і чотири рази напівнасиченим водним розчином NaCl. Органічну фазу сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = від 9:1 до 4:1) з одержанням сполуки 3d (8,6 г).

30

35

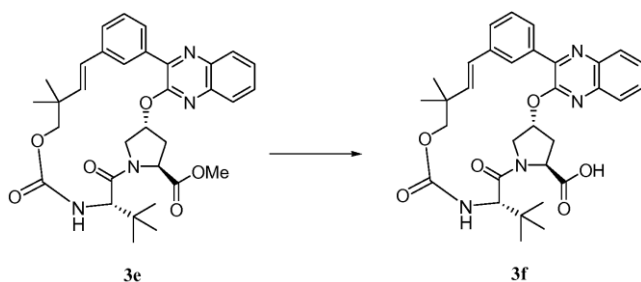
#### Стадія 3Е





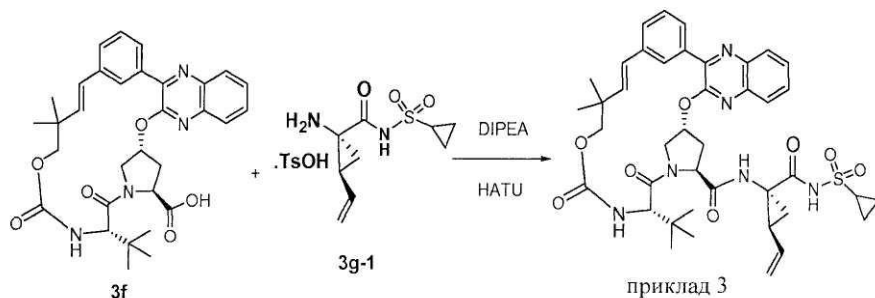
Розчин сполуки 3d (4,04 г, 6,75 ммоль) в толуолі (1200 мл) продували азотом протягом 0,5 години і додавали каталізатор на основі рутенію Zhan 1B (0,5 г, 0,675 ммоль). Суміш перемішували при 110 °C протягом 8 годин, охолоджували до кімнатної температури, додавали 2-меркаптонікотинову кислоту (1,014 г, 6,7 ммоль) і DIPEA (1,2 мл, 6,75 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc, промивали водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, розсоллом, сушили (сульфат натрію). Потім випарювали розчинник і залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта елювання (EtOAc/гексан від 0 % до 25 %) з одержанням сполуки 3e (2,6 г). MS (ESI): m/z 587,30 (M+H).

#### Стадія 3F



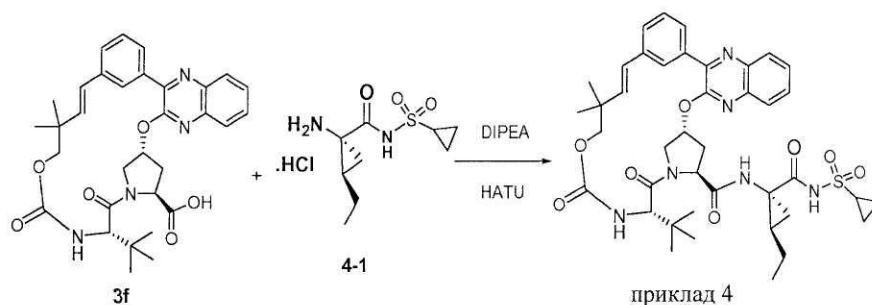
До розчину сполуки 3e (3,1 г, 5,28 ммоль) в THF/MeOH (32 мл/14 мл) при 0 °C додавали гідрат гідроксиду літію (1,11 г, 26,45 ммоль), потім воду (14 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години, поміщали при 0 °C, додавали по краплях 1н HCl (~29 мл) доти, поки значення pH суміші не встановлювалося ~5. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×80 мл), об'єднані органічні шари промивали розсоллом (30 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом з одержанням сполуки 3f (~100 %). MS (ESI): m/z 573,39 (M+H).

#### Стадія 3G



До розчину сполуки 3f (16 мг, 0,028 ммоль), сполуки 3g-1 (14 мг, 0,034 ммоль) і DIPEA (0,025 мл, 0,14 ммоль) в DMF (1,8 мл) при 0 °C додавали HATU (15 мг, 0,039 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням названої сполуки (16 мг). MS (ESI): m/z 785,26 (M+H).

Приклад 4. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{---}$ ,  $\text{Ar} = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{---}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ ,  $G = \text{---}\text{N}(\text{H})\text{---}\text{S}(=\text{O})_2\text{---}$ .

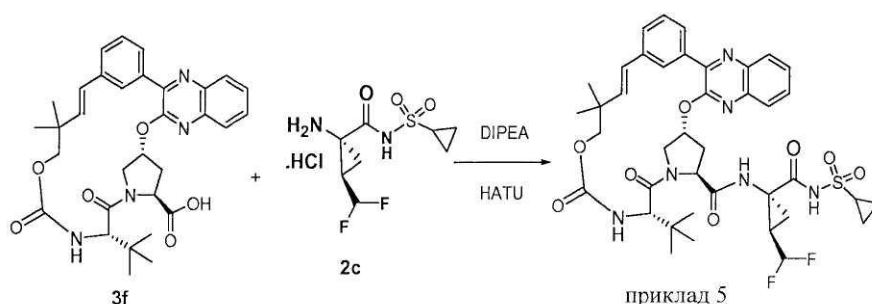


5

До розчину сполуки 3f (15 мг, 0,026 ммоль), сполуки 4-1 (8,4 мг, 0,031 ммоль) і DIPEA (0,025 мл, 0,14 ммоль) в DMF (1,8 мл) при 0 °C додавали HATU (15 мг, 0,039 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням названої сполуки (15 мг). MS (ESI):  $m/z$  787,39 (M+H).

10

Приклад 5. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{---}$ ,  $\text{Ar} = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{---}\text{CF}_2\text{H}$ ,  $G = \text{---}\text{N}(\text{H})\text{---}\text{S}(=\text{O})_2\text{---}$ .



15

До розчину сполуки 3f (1,284 г, 2,07 ммоль), сполуки 2c (0,681 г, 2,34 ммоль) і DIPEA (1,1 мл, 3 екв.) в DMF (16 мл) при 0 °C додавали порціями HATU (0,914 г, 2,4 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, розбавляли за допомогою EtOAc (180 мл) і промивали водою (20 мл), напівнасиченим водним розчином NaCl (20 мл), водним розчином 0,5M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (2×20 мл), розсолон (20 мл). Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc/гексан від 25 % до 50 %) з одержанням названої сполуки (1,3 г). MS (ESI):  $m/z$  809,55 (M+H).

20

Приклад 6. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{---}$ ,  $\text{Ar} = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{---}\text{CF}_2\text{H}$ ,  $G = \text{---}\text{N}(\text{H})\text{---}\text{S}(=\text{O})_2\text{---}$ .

25

Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 2 або прикладі 5. MS (ESI):  $m/e$  767,35 (M+H).

Приклад 7. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{---}$ ,  $\text{Ar} = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{---}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ ,  $G = \text{---}\text{N}(\text{H})\text{---}\text{S}(=\text{O})_2\text{---}$ .

30

Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 3. MS (ESI):  $m/e$  757,51 (M+H).

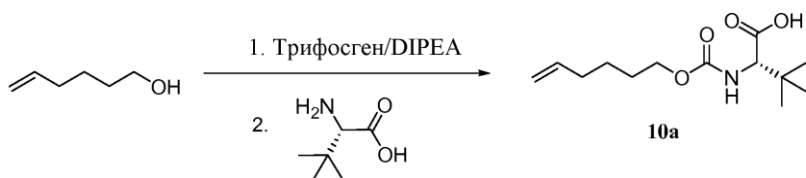
Приклад 8. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH=CH}_2$ ,  $Ar = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{---}\text{CH=CH}_2$ ,  $G = \text{---}\text{NH---}\text{C}(\text{O})\text{---}$ .

Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 3. MS (ESI):  $m/z$  771,23 (M+H).

5 Приклад 9. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH=CH}_2$ ,  $Ar = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{---}\text{CF}_2\text{H}$ ,  $G = \text{---}\text{NH---}\text{C}(\text{O})\text{---}$ .

Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 2 або прикладі 5. MS (ESI):  $m/z$  795,34 (M+H).

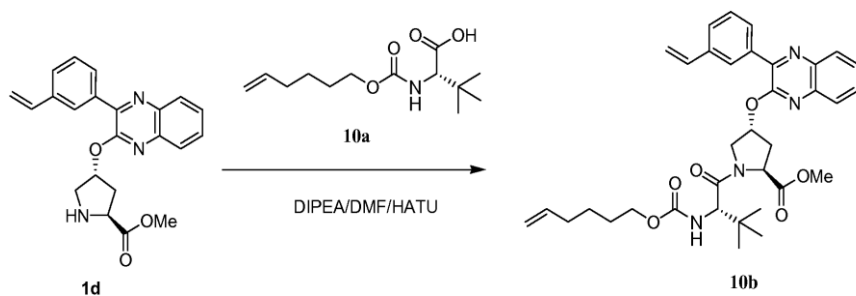
10 Приклад 10. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH=CH}_2$ ,  $Ar = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{---}\text{CH=CH}_2$ ,  $G = \text{---}\text{NH---}\text{C}(\text{O})\text{---}$ .  
Стадія 10A



15 До розчину гекс-5-ен-1-олу (1,3 мл, 10,9 ммоль), трифосгену (1,46 г, 4,92 ммоль) в 1,4-діоксані (21 мл) при 0 °С додавали по краплях DIPEA (1,7 мл, 9,72 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години, охолоджували до 0 °С. До неї повільно додавали L-трет-лейцин (1,28 г, 9,72 ммоль), розчинений в 1н NaOH (9,8 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, концентрували з видаленням половини об'єму діоксану, обробляли за допомогою 1н NaOH (25 мл), промивали ефіром (3×30 мл). Водну фазу підкисляли до pH 2~3 за допомогою 6н HCl, потім екстрагували дихлорметаном (3×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), концентрували досуха з одержанням сполуки 10a (2,5 г), яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія 10B

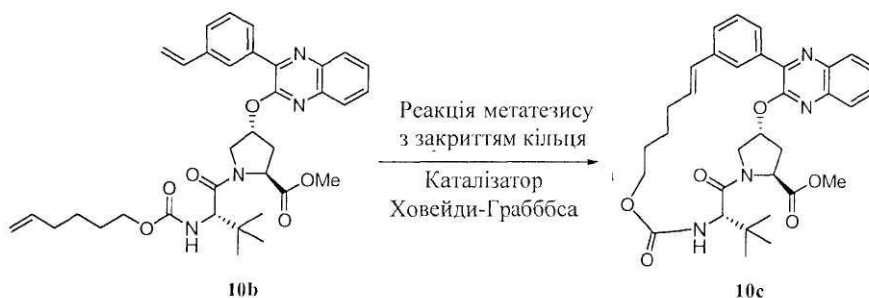
25



30 До розчину сполуки 1d (HCl сіль, 98 мг, 0,218 ммоль), сполуки 10a (90 мг, 0,35 ммоль) і DIPEA (0,24 мл, 1,37 ммоль) в DMF (3 мл) при 0 °С додавали HATU (133 мг, 0,35 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, розбавляли за допомогою EtOAc і чотири рази промивали напівнасиченим водним розчином NaCl. Органічну фазу сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і потім концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc = від 6:1 до 4:1) з одержанням сполуки 10b (119 мг). MS (ESI):  $m/e$  615,45 (M+H).

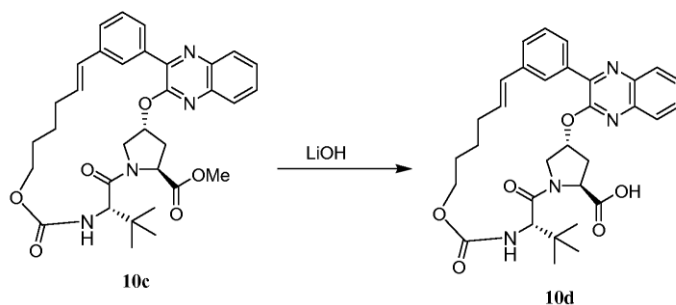
35

## Стадія 10C



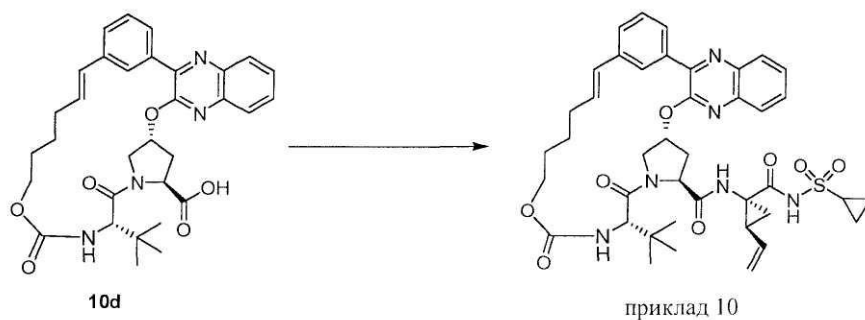
До розчину сполуки 10b (119 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметані (20 мл) додавали каталізатор Ховейди-Грeббса першого покоління (5 моль. % екв.). Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 20 годин. Розчинник потім випарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням градієнта елюювання (гексан/EtOAc = від 9:1 до 7:3) з одержанням макроциклічної сполуки 10c (58 мг). MS (ESI): m/z 587,44 (M+H).

## Стадія 10D


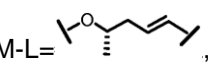
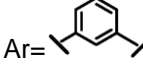
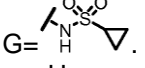


До розчину сполуки 10c (58 мг, 0,099 ммоль) в THF/MeOH (3 мл/1,5 мл) додавали 1н розчин гідроксиду літію (1,5 мл, 1,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Більшу частину органічних розчинників випарювали під вакуумом і одержаний залишок розбавляли водою і підкисляли до pH від 5 до 6. Суміш три рази екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом з одержанням сполуки 10d (100 %). MS (ESI): m/z 573,31 (M+H), 579,32 (M+Li).

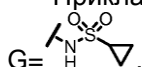
## Стадія 10E



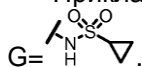
Цю сполуку одержували із сполуки 10d за методикою, аналогічною методиці, описаній в прикладі 3. MS (ESI): m/z 785,31 (M+H).

Приклад 11. Сполука формули XV, де R= , M-L= , Ar= , R'=CF<sub>2</sub>H, G= .

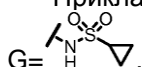
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 2 або прикладі 5. MS (ESI): m/z 795,53 (M+H).

Приклад 12. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O---CH}_2\text{---CH=CH}_2$ ,  $Ar = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{CF}_2\text{H}$ ,  

 $G = \text{---}\text{NH---SO}_2\text{---}$ .

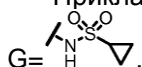
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 2 або прикладі 5. MS (ESI):  $m/z$  795,58 ( $M+H$ ).

5 Приклад 13. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O---CH}_2\text{---CH=CH}_2$ ,  $Ar = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{---}\text{CH=CH}_2$ ,  

 $G = \text{---}\text{NH---SO}_2\text{---}$ .

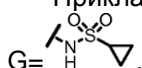
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 3. MS (ESI):  $m/z$  785,29 ( $M+H$ ).

10 Приклад 14. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O---CH}_2\text{---CH=CH}_2$ ,  $Ar = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{---}\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  

 $G = \text{---}\text{NH---SO}_2\text{---}$ .

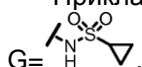
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 4. MS (ESI):  $m/z$  787,39 ( $M+H$ ).

15 Приклад 15. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O---CH}_2\text{---CH=CH}_2$ ,  $Ar = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{CF}_2\text{H}$ ,  

 $G = \text{---}\text{NH---SO}_2\text{---}$ .

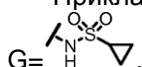
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 2 або прикладі 5. MS (ESI):  $m/e$  809,28 ( $M+H$ ).

20 Приклад 16. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O---CH}_2\text{---CH=CH}_2$ ,  $Ar = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{---}\text{CH=CH}_2$ ,  

 $G = \text{---}\text{NH---SO}_2\text{---}$ .

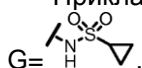
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 3. MS (ESI):  $m/e$  771,11 ( $M+H$ ).

Приклад 17. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O---CH}_2\text{---CH=CH}_2$ ,  $Ar = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{CF}_2\text{H}$ ,  

 $G = \text{---}\text{NH---SO}_2\text{---}$ .

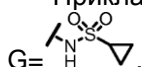
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 2 або прикладі 5. MS (ESI):  $m/z$  795,21 ( $M+H$ ).

25 Приклад 18. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O---CH}_2\text{---CH=CH}_2$ ,  $Ar = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{---}\text{CH=CH}_2$ ,  

 $G = \text{---}\text{NH---SO}_2\text{---}$ .

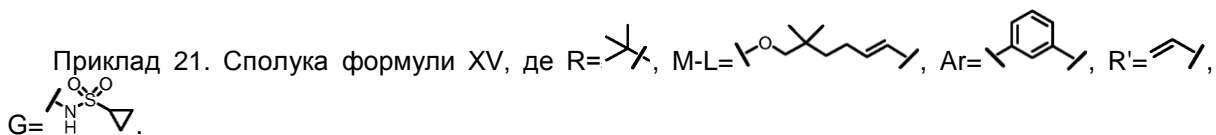
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 3. MS (ESI):  $m/z$  799,25 ( $M+H$ ).

30 Приклад 19. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O---CH}_2\text{---CH=CH}_2$ ,  $Ar = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{---}\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  

 $G = \text{---}\text{NH---SO}_2\text{---}$ .

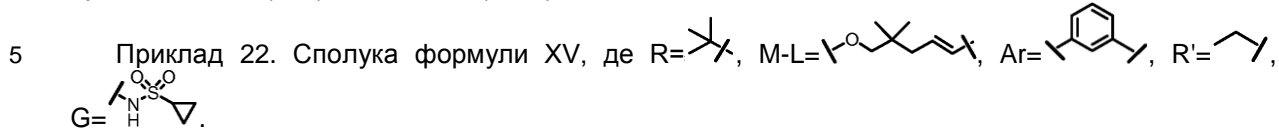
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 4. MS (ESI):  $m/z$  801,22 ( $M+H$ ).

35 Приклад 20. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O---CH}_2\text{---CH=CH}_2$ ,  $Ar = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{CF}_2\text{H}$ ,  

 $G = \text{---}\text{NH---SO}_2\text{---}$ .

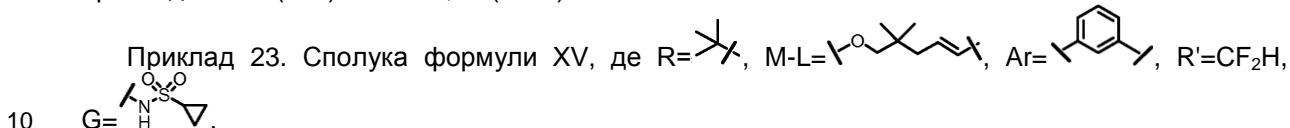
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 2 або прикладі 5. MS (ESI):  $m/z$  823,21 ( $M+H$ ).



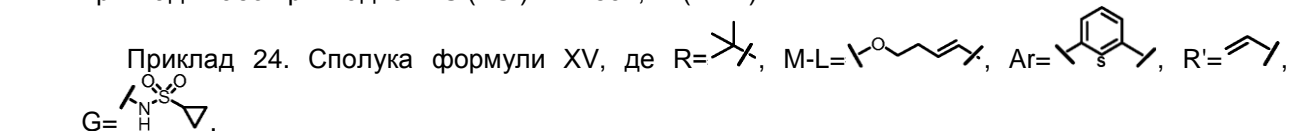
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 3. MS (ESI):  $m/z$  813,42 (M+H).



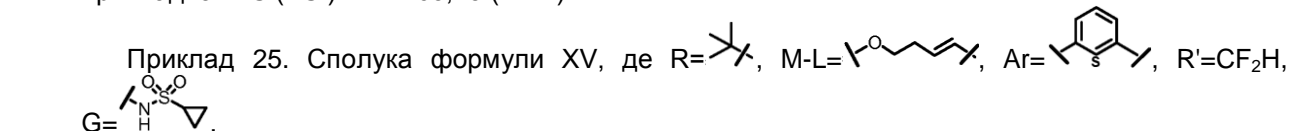
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 4. MS (ESI):  $m/z$  815,43 (M+H).



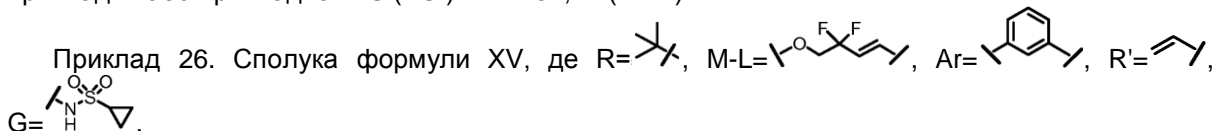
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 2 або прикладі 5. MS (ESI):  $m/z$  837,41 (M+H).



Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 3. MS (ESI):  $m/z$  763,25 (M+H).



Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 2 або прикладі 5. MS (ESI):  $m/z$  787,22 (M+H).



Стадія 26A



25

26a-1

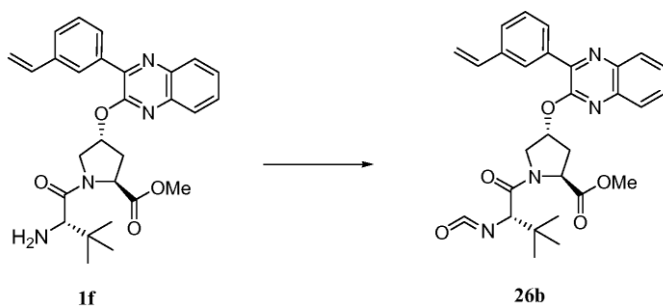
26a

30

35

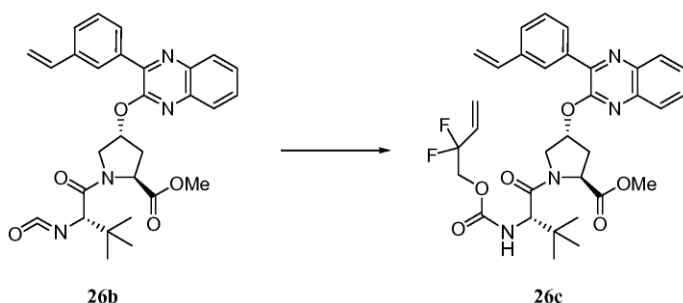
До розчину сполуки 26a-1 (3,4 г, 21,6 ммоль),  $\text{HCOOEt}$  (3,5 мл, 43,2 ммоль) в суміші THF (100 мл)-ефір (30 мл)-пентан (30 мл) при  $-95^\circ\text{C}$  (рідкий  $\text{N}_2$  і толуольна баня) додавали по краплях  $n\text{-BuLi}$  (2,5M в гексані, 10 мл, 25 ммоль). Суміш перемішували при цій температурі протягом 1,5 години і температуру бані поступово підіймали до  $0^\circ\text{C}$  протягом 2-3 годин, зупиняли реакцію за допомогою водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1,4 г в 20 мл води). Суміш перемішували протягом 15 хвилин. До відділеного органічного шару додавали  $\text{MeOH}$  (50 мл), потім додавали порціями  $\text{NaBH}_4$  (1 г) при  $0^\circ\text{C}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години, охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ , обережно зупиняли реакцію за допомогою 1н  $\text{HCl}$  до встановлення pH  $\sim 3$ , екстрагували ефіром (3 $\times$ ). Об'єднані органічні шари промивали водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , розсоллом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували при  $0^\circ\text{C}$ . Залишок очищали ректифікацією з одержанням сполуки 26a (1,3 г).

Стадія 26B



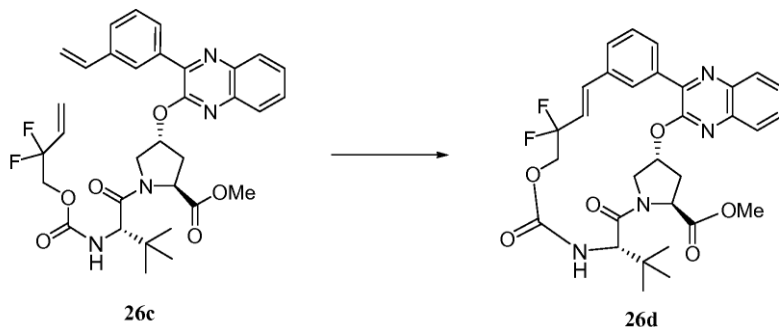
До розчину сполуки 1f (6,23 г, 11,10 ммоль) в метиленхлориді (100 мл) при 0 °С додавали піридин (5,4 мл, 67 ммоль), потім по краплях додавали розчин фосгену (20 мас. % в толуолі, 17 ммоль) протягом 0,5 години, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години, розбавляли за допомогою EtOAc (500 мл), промивали водою (70 мл), розсолем (2×70 мл), сушили (сульфат натрію), фільтрували і концентрували досуха з одержанням сполуки 26b (5,3 г). MS (ESI):  $m/z$  515,28 (M+H).

Стадія 26C



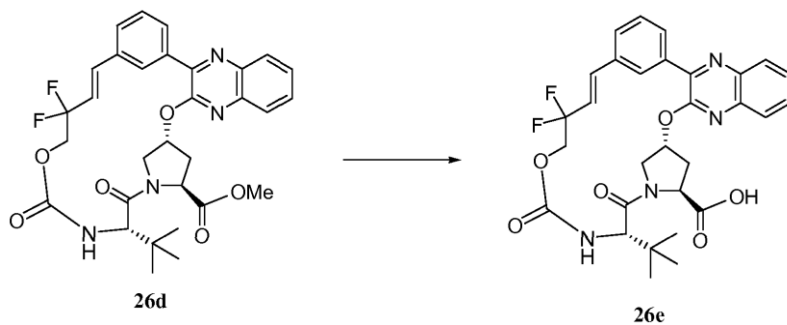
До розчину сполуки 26b (4,89 г, 9,5 ммоль) і сполуки 26a (~1,4 екв.) в метиленхлориді (65 мл) додавали молекулярні сита (4Å, 5 г). Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години, додавали DBU (2,1 мл, 16,4 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням градієнта елюювання (EtOAc/гексан від 0 % до 25 %) з одержанням сполуки 26c (6,1 г). MS (ESI):  $m/z$  623,34 (M+H).

Стадія 26D



Сполуку 26d одержували із сполуки 26c за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним на стадії 3E прикладу 3. MS (ESI):  $m/z$  595,01 (M+H).

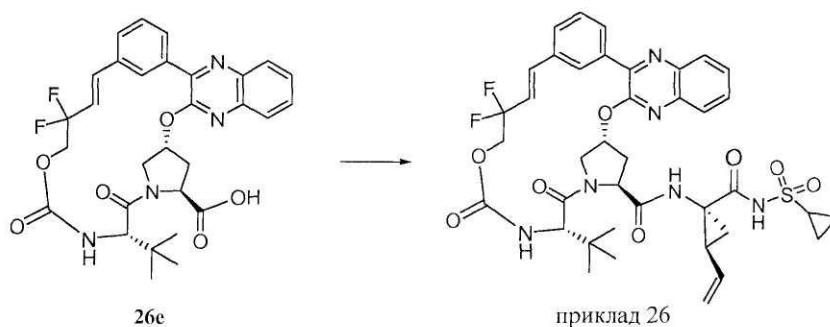
Стадія 26E



Сполуку 26е одержували із сполуки 26d за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним на стадії 3F прикладу 3. MS (ESI):  $m/z$  581,15 (M+H).

5

Стадія 26F



Сполуку прикладу 26 одержували із сполуки 26е за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 3. MS (ESI):  $m/z$  793,20 (M+H).

10

Приклад 27. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}$ ,  $M-L = \text{---}$ ,  $Ar = \text{---}$ ,  $R' = \text{---}$ ,  $G = \text{---}$ .

Цю сполуку одержували із сполуки 26е за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 4. MS (ESI):  $m/z$  795,43 (M+H).

15

Приклад 28. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}$ ,  $M-L = \text{---}$ ,  $Ar = \text{---}$ ,  $R' = CF_2H$ ,  $G = \text{---}$ .

Цю сполуку одержували із сполуки 26е за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 5. MS (ESI):  $m/z$  817,27 (M+H).

20

Приклад 29. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}$ ,  $M-L = \text{---}$ ,  $Ar = \text{---}$ ,  $R' = \text{---}$ ,  $G = \text{---}$ .

Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 3. MS (ESI):  $m/z$  756,23 (M+H).

25

Приклад 30. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}$ ,  $M-L = \text{---}$ ,  $Ar = \text{---}$ ,  $R' = CF_2H$ ,  $G = \text{---}$ .

Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 2 або прикладі 5. MS (ESI):  $m/z$  780,19 (M+H).






Приклад 31. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}$ ,  $M-L = \text{---}$ ,  $Ar = \text{---}$ ,  $R' = \text{---}$ ,  $G = \text{---}$ .



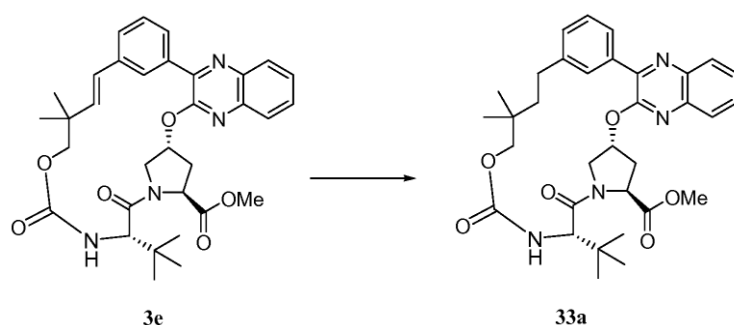
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 3. MS (ESI):  $m/z$  755,13 (M+H).

Приклад 32. Сполука формули XV, де  $R = \text{tert-butyl}$ ,  $M-L = \text{trans-1,4-hexadiene}$ ,  $Ar = \text{phenyl}$ ,  $R' = CF_2H$ ,  $G = \text{cyclopropyl}$ .

5 Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 2 або прикладі 5. MS (ESI): m/z 779,26 (M+H).

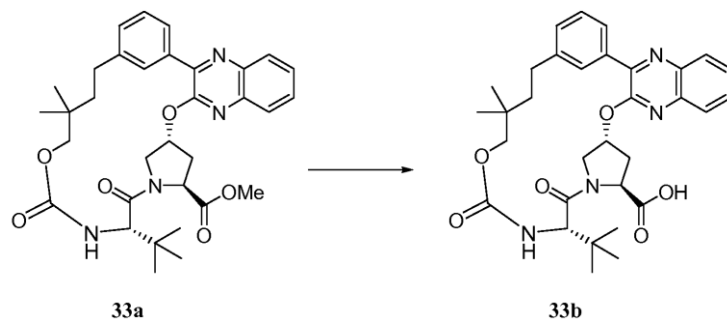
Приклад 33. Сполука формули XV, де R= , M-L= , Ar= , R'= , G= .

### Стадія 33А



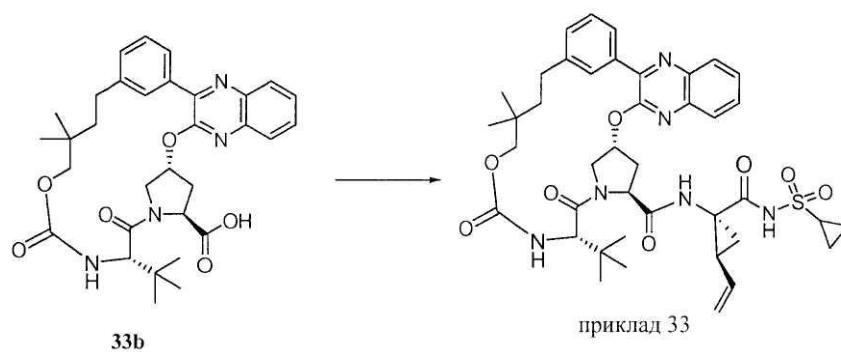
Суміш сполуки 3e (1,52 г, 2,59 ммоль), Pd/C (10 мас. % 182 мг) і EtOAc (38 мл) гідрували протягом 10 годин, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням градієнта елюювання (EtOAc/рексан від 0 % до 25 %) з одержанням сполуки 33a (1,3 г). MS (ESI):  $m/z$  589,27 (M+H).

### Стадія 33В



Сполуку 33b одержували із сполуки 33a за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним на стадії 3F прикладу 3. MS (ESI): m/z 575,15 (M+H).

### Стадія 33С





Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 34. MS (ESI):  $m/z$  789,26 (M+H).

Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 35. MS (ESI):  $m/z$  811,28 (M+H).

Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 33. MS (ESI):  $m/z$  801,57 (M+H).

Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 34. MS (ESI):  $m/z$  803,57 (M+H).

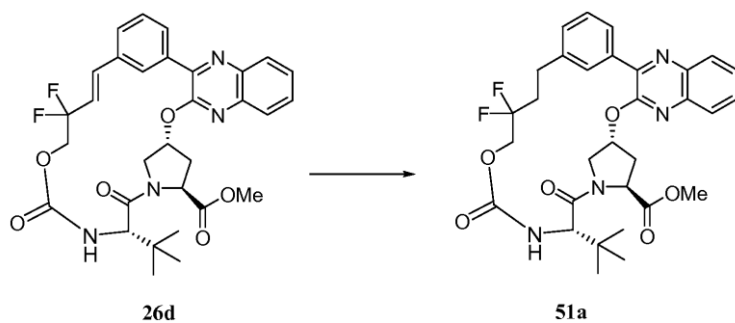
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 35. MS (ESI):  $m/z$  825,50 (M+H).

Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 33. MS (ESI):  $m/z$  815,46 (M+H).

Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 34. MS (ESI):  $m/z$  817,46 (M+H).

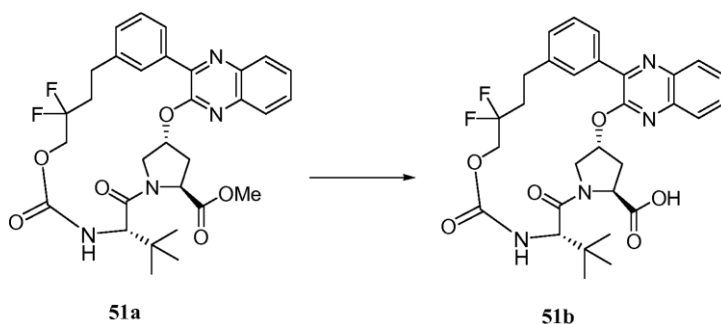
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 35. MS (ESI):  $m/z$  839,46 (M+H).

Стадія 51А



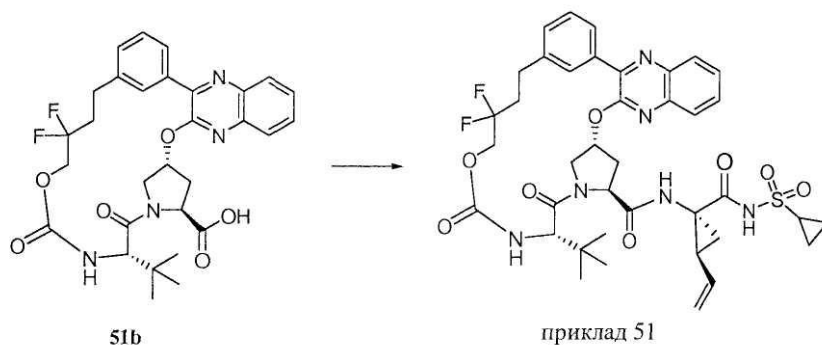
Суміш сполуки 26d (2,55 г, 4,286 ммоль), Pd/C (10 мас. % 255 мг), DIPEA (1,5 мл) і EtOAc (65 мл) гідрували протягом 4 годин, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням градієнта елюювання (EtOAc/гексан від 0 % до 25 %) з одержанням сполуки 51a (1,83 г). MS (ESI):  $m/z$  597,05 (M+H).

Стадія 51B



Сполуку 51b одержували із сполуки 51a за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним на стадії 3F прикладу 3. MS (ESI):  $m/z$  583,04 (M+H).

Стадія 51C



Сполуку прикладу 51 одержували із сполуки 51b за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 3. MS (ESI):  $m/z$  795,27 (M+H).

Приклад 52. Сполука формули XV, де R= , M-L= , Ar= , R'= , G= .

Цю сполуку одержували із сполуки 51b за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 4. MS (ESI):  $m/z$  797,43 (M+H).

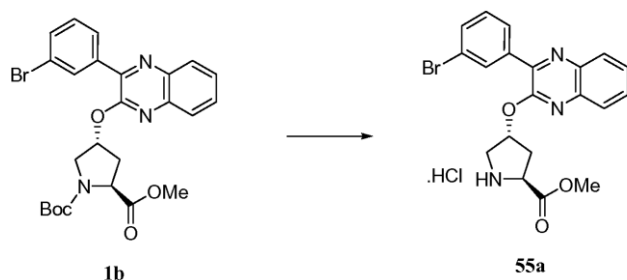
Приклад 53. Сполука формули XV, де R= , M-L= , Ar= , R'=CF<sub>2</sub>H, G= .

Цю сполуку одержували із сполуки 51b за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 5. MS (ESI):  $m/z$  819,43 (M+H).

Приклад 54. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{---}$ ,  $Ar = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{CF}_2\text{H}$ ,  $G = \text{OH}$ .

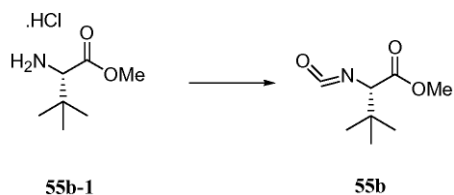
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 1. MS (ESI):  $m/z$  680,46 ( $M+H$ ).

5 Приклад 55. Сполука формули XV, де  $R = \text{---}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$ ,  $M-L = \text{---}\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{---}$ ,  $Ar = \text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ ,  $R' = \text{---}\text{CH}=\text{CH}_2\text{---}$ ,  $G = \text{---}\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{---}$ .  
Стадія 55A



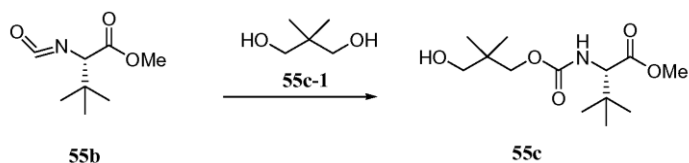
10 Розчин сполуки 1b (1 г, 1,9 ммоль) в дихлорметані (1 мл) обробляли сумішшю 4M HCl/діоксан (6 мл, 24 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували під вакуумом досуха з одержанням HCl солі сполуки 55a (100 %).

15 Стадія 55B



20 До розчину сполуки 55b-1 (1,046 г, 5,5 ммоль) в дихлорметані (30 мл) при 0 °C додавали піридин (2,23 мл), потім по краплях додавали розчин фосгену (в толуолі, 20 мас. %, 4,4 мл, 8,3 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин, розбавляли за допомогою EtOAc, промивали 1н HCl, розсолон, сушили (сульфат натрію) і концентрували досуха з одержанням сполуки 55b (0,95 г).

25 Стадія 55C



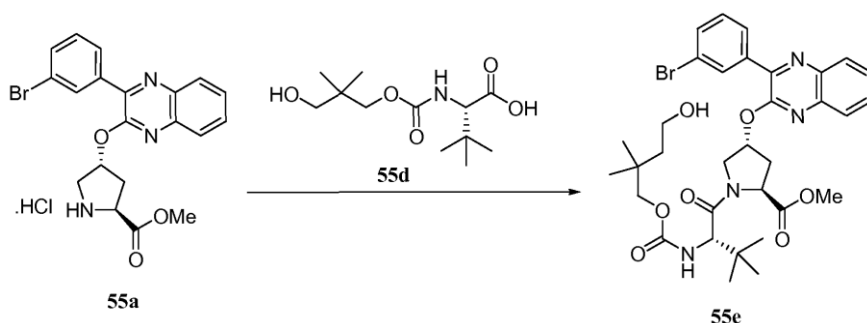
30 До розчину сполуки 55b (0,228 г, 1,33 ммоль) і сполуки 55c-1 (1,4 г, 13,3 ммоль) в суміші дихлорметану (10 мл)-DMF (2 мл) при кімнатній температурі додавали DBU (0,3 мл, 2,18 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, розбавляли за допомогою EtOAc, промивали водою, двічі розсолон, 1н HCl, розсолон, сушили (сульфат натрію) і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням градієнта елювання (EtOAc/гексан від 0 % до 30 %) з одержанням сполуки 55c (0,303 г).

35 Стадія 55D



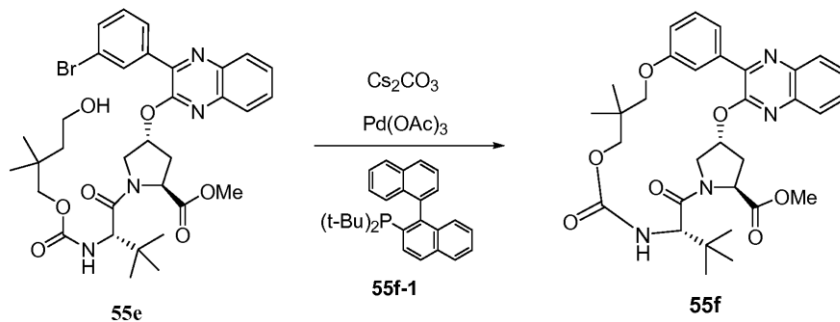
До розчину сполуки 55с (0,255 г, 0,93 ммоль) в THF/MeOH (6 мл/2,6 мл) при 0 °С додавали гідрат гідроксиду літію (0,195 г, 4,6 ммоль), потім воду (2,6 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, поміщали при 0 °С, додавали по краплях 1н НСІ доти, поки рН суміші не ставала рівною ~3. Суміш три рази екстрагували за допомогою EtOAc, об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом з одержанням сполуки 55d (0,227 г).

Стадія 55E



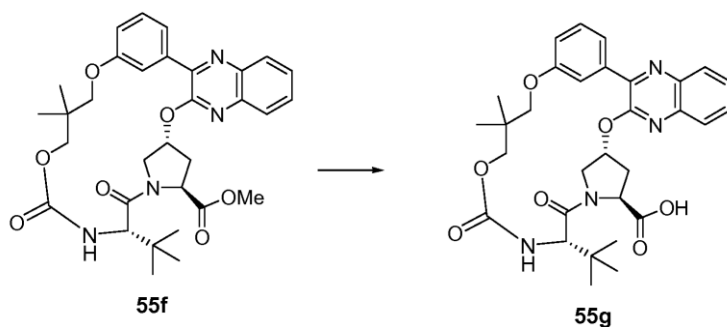
До розчину сполуки 55а (0,52 г, 1,1 ммоль), сполуки 55d (0,93 ммоль) і DIPEA (0,81 мл, 5 екв.) в DMF (8 мл) при 0 °С додавали порціями НАТУ (0,407 г, 1,07 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, розбавляли за допомогою EtOAc, промивали один раз водою, чотири рази розсоллом. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc/гексан від 0 % до 40 %) з одержанням 55е (0,328 г). MS (ESI): m/z 671,32, 673,32 (M+H).

Стадія 55F



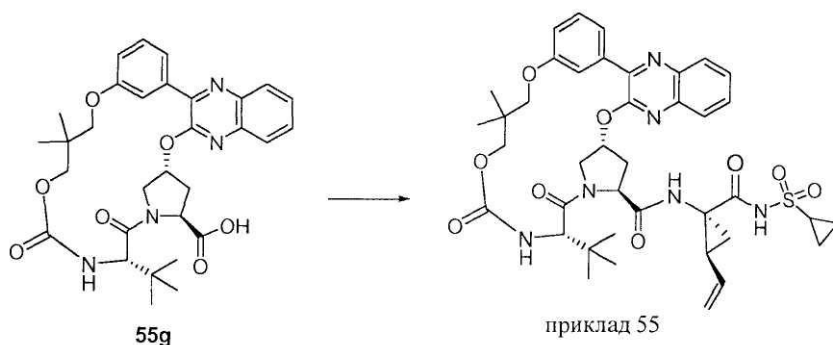
Суміш сполуки 55е (0,161 г, 0,24 ммоль), карбонату цезію (0,156 г, 0,48 ммоль) і толуолу (10 мл) продували азотом протягом 5 хвилин. Додавали ацетат паладію (11 мг, 0,049 ммоль) і ліганд 55f-1 (24 мг, 0,06 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом 19 годин, охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, промивали за допомогою EtOAc і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc/гексан від 0 % до 25 %) з одержанням сполуки 55f (0,035 г). MS (ESI): m/z 591,61(M+H).

Стадія 55G



Сполуку 55g одержували із сполуки 55f за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним на стадії 3F прикладу 3. MS (ESI): m/z 577,55 (M+H).

5 Стадія 55H



10 Сполуку прикладу 55 одержували із сполуки 55g за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 3. MS (ESI): m/z 789,34 (M+H).

Приклад 56. Сполука формули XV, де R= , M-L= , Ar= , R'= , G= .

Цю сполуку одержували із сполуки 55g за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 4. MS (ESI): m/z 790,92 (M+H).

15 Приклад 57. Сполука формули XV, де R= , M-L= , Ar= , R'=CF<sub>2</sub>H, G= .

Цю сполуку одержували із сполуки 55g за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 5. MS (ESI): m/z 813,74 (M+H).

20 Приклад 58. Сполука формули XV, де R= , M-L= , Ar= , R'= , G= .

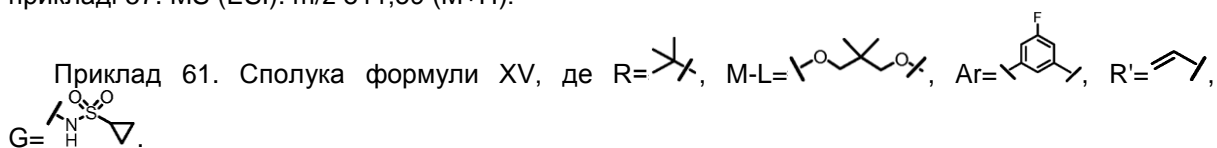
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 55. MS (ESI): m/z 787,20 (M+H).

25 Приклад 59. Сполука формули XV, де R= , M-L= , Ar= , R'= , G= .

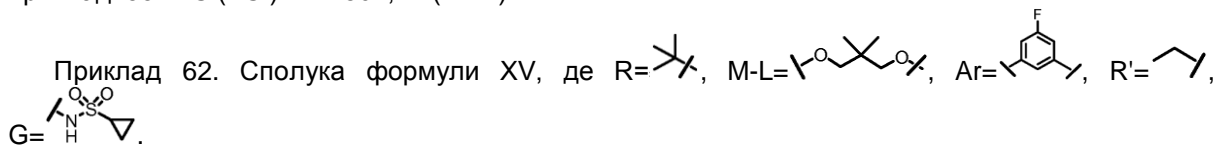
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 56. MS (ESI): m/z 789,22 (M+H).

Приклад 60. Сполука формули XV, де R= , M-L= , Ar= , R'=CF<sub>2</sub>H, G= .

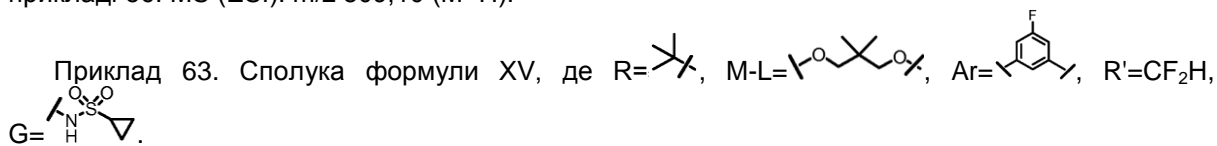
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 57. MS (ESI): m/z 811,59 (M+H).



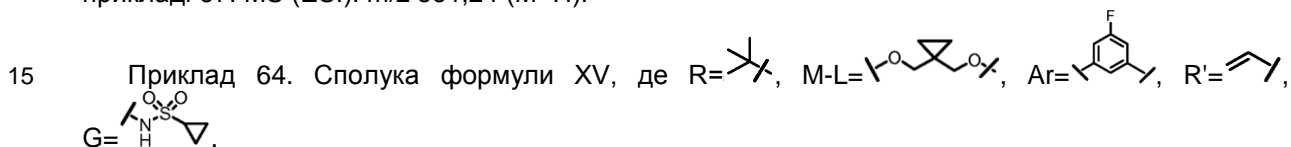
5 Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 55. MS (ESI): m/z 807,17 (M+H).



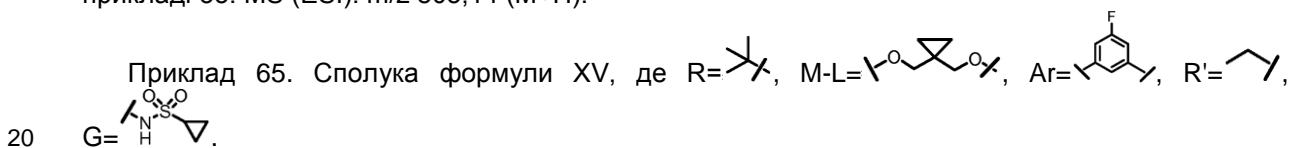
10 Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 56. MS (ESI): m/z 809,10 (M+H).



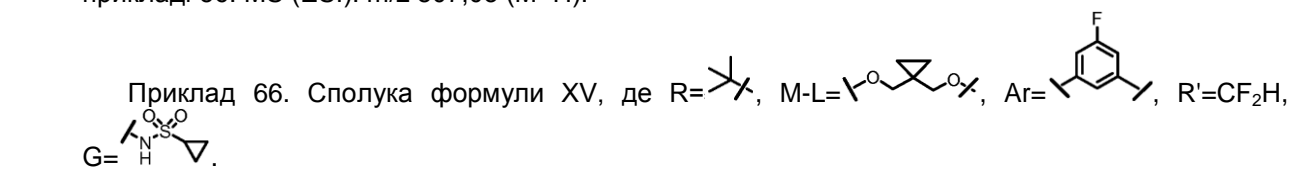
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 57. MS (ESI): m/z 831,24 (M+H).



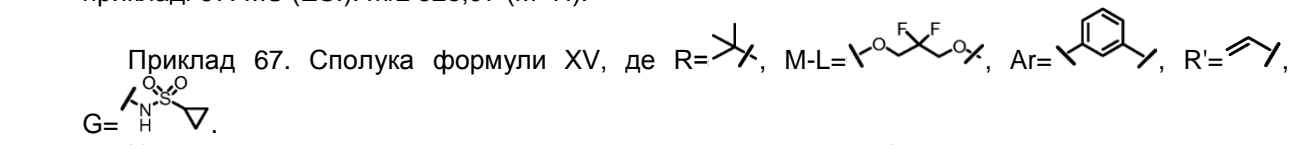
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 55. MS (ESI): m/z 805,14 (M+H).



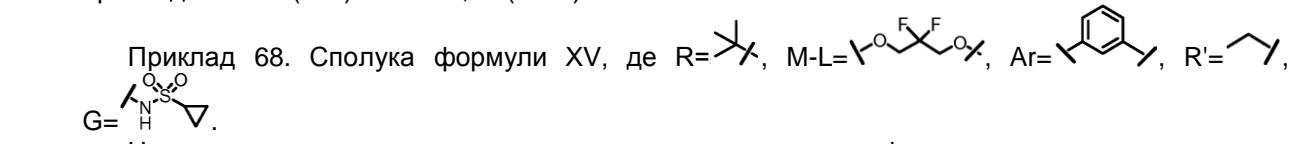
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 56. MS (ESI): m/z 807,03 (M+H).



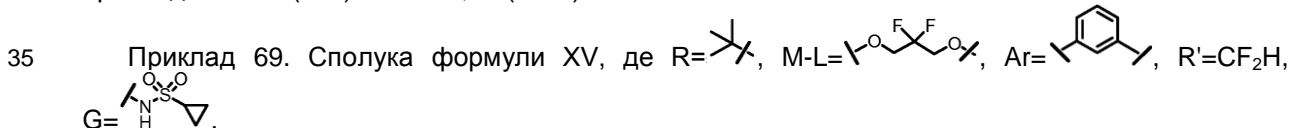
Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 57. MS (ESI): m/z 828,97 (M+H).



Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 55. MS (ESI): m/z 797,11 (M+H).



Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 56. MS (ESI): m/z 799,06 (M+H).





Цю сполуку одержували за допомогою методик, аналогічних методикам, описаним в прикладі 57. MS (ESI): m/z 821,54 (M+H).

Приклади 70-1506, сполуки формули XV в таблиці 1 одержують, додержуючись методик, описаних в прикладах 1-69 і в розділі "Способи синтезу".

5 Приклади 1507-1554, сполуки формули XVI в таблиці 2 одержують, додержуючись методик, описаних в прикладах 1-69 і в розділі "Способи синтезу".

Приклади 1555-1586, сполуки формули XVII в таблиці 3 одержують, додержуючись методик, описаних в прикладах 1-69 і в розділі "Способи синтезу".

10 Сполуки за даним винаходом виявляють ефективні інгібувальні властивості відносно HCV NS3 протеази. Наступні приклади описують дослідження, в яких сполуки за даним винаходом могли бути перевірені на анти-HCV дію.

Приклад 1587. Дослідження ферменту протеази NS3/NS4a

15 Досліджується активність і інгібування HCV протеази з використанням внутрішньо блокованого флуорогенного субстрату. DABCYL і EDANS групи прикріплені до протилежних кінців короткого пептиду. Блокування EDANS флуоресценції за допомогою DABCYL групи полегшується при протеолітичному розщепленні. Флуоресценцію вимірюють за допомогою приладу Molecular Devices Fluoromax (або аналогічного) при довжині хвилі збудження 355 нм і довжині хвилі випромінювання 485 нм.

20 Дослідження проводять в 96-ямкових наполовину білих планшетах фірми Corning (VWR 29444-312 [Corning 3693]) з повнорозмірною NS3 протеазою HCV генотипу 1b, зв'язаною з NS4A кофактором (кінцева концентрація ферменту від 1 до 15 нМ). Буфер для дослідження доповнюють за допомогою 10 мкМ NS4A кофактора Пер 4A (Anaspec 25336 або одержаний власними силами, молекулярна маса 1424,8). RET S1 (Ac-Asp-Glu-Asp(EDANS)-Glu-Glu-Abu-[COO]Ala-Ser-Lys-(DABCYL)-NH<sub>2</sub>, AnaSpec 22991, молекулярна маса 1548,6) використовують як флуорогенний пептидний субстрат. Буфер для дослідження містить 50 мМ Hepes при pH 7,5, 30 мМ NaCl і 10 мМ BME. Реакція ферменту відбувається протягом 30 хвилин при кімнатній температурі за відсутності і присутності інгібіторів.

30 Пептидні інгібітори HCV Inh 1 (Anaspec 25345, молекулярна маса 796,8) Ac-Asp-Glu-Met-Glu-Glu-Cys-OH [-20 °C] і HCV Inh 2 (Anaspec 25346, молекулярна маса 913,1) Ac-Asp-Glu-Dif-Cha-Cys-OH використовуються як посилювальні сполуки.

Значення IC<sub>50</sub> обчислюють з використанням програмного продукту XLFit в системі ActivityBase (IDBS) за рівнянням 205:  $y = A + ((B - A) / (1 + (C/x)^D))$ .

Приклад 1588. Дослідження реплікону на основі клітин

35 Кількісне визначення РНК реплікону HCV (дослідження на основі клітин HCV) здійснюють за допомогою клітинної лінії Huh 11-7 (Lohmann, et al. Science 285: 110-113, 1999). Клітини висівають при густині 4×10<sup>3</sup> клітин/ямку в 96-ямкових планшетах в поживне середовище, що містить DMEM (з високою концентрацією глюкози), 10 % фетальної телячої сироватки, пеніцилін-стрептоміцин і неосновні амінокислоти. Клітини інкубують в інкубаторі з 7,5 % CO<sub>2</sub> при 37 °C. У кінці періоду інкубування сумарну РНК витягують і очищають від клітин за допомогою набору Ambion RNAqueous 96 Kit (Catalog No. AM1812). Для того, щоб збільшити HCV РНК з тим, щоб можна було виявити достатній матеріал за допомогою HCV специфічного зонда (нижче), праймери, специфічні на HCV (нижче), сприяють як зворотній транскрипції HCV РНК, так і ампліфікації сДНК шляхом полімеразної ланцюгової реакції (PCR) за допомогою набору TaqMan One-Stage RT-PCR Master Mix Kit (Applied Biosystems catalog No. 4309169). Нуклеотидні послідовності RT-PCR праймерів, які розташовані в NS5B області геному HCV, є наступними:

HCV прямий праймер "RBNS5bfor"

5'-GCTGCGGCCTGTCGAGCT (SEQ ID NO: 1);

HCV зворотний праймер "RBNS5Brev"

5'-CAAGGTCGTCTCCGCATAC (SEQ ID NO: 2).

50 Виявлення RT-PCR продукту здійснюється за допомогою системи виявлення послідовності (SDS) Applied Biosystems (ABI) Prism 7500, яка виявляє флуоресценцію, що випромінюється у випадку, коли зонд, який помічений флуоресцентним репортерним барвником і барвником, що гасить флуоресценцію, руйнується під час PCR-реакції. Збільшення кількості флуоресценції вимірюють під час кожного циклу PCR, і вона відображає збільшення кількості RT-PCR продукту. А саме, кількісне визначення 55 ґсноване на пороговому циклі, коли крива ампліфікації перетинає певний поріг флуоресценції. Порівняння порогових циклів зразка з відомим стандартом дозволяє з високою чутливістю вимірювати відносну концентрацію темплату в різних зразках (ABI User Bulletin #2 December 11, 1997). Дані аналізують за допомогою програмного продукту ABI SDS версія 1.7. Відносна концентрація темплату може бути

перетворена в число копій РНК шляхом використання калібрувальної кривої для HCV РНК еталонів з відомим числом копій (ABI User Bulletin #2 December 11, 1997).

RT-PCR продукт визначали за допомогою наступного міченого зонда:

5'FAM-CGAAGCTCCAGGACTGCACGATGCT-TAMRA (SEQ ID NO: 3),

5

де

FAM = флуоресцентний репортерний барвник,

TAMRA = барвник, що гасить флуоресценцію.

RT-реакцію проводять при 48 °C протягом 30 хвилин, потім проводять PCR. Параметри термоциклера, використовувані для PCR-реакції на системі виявлення послідовності ABI Prism 7500, є наступними: один цикл при 95 °C, 10 хвилин, потім 40 циклів, кожний з яких включає одне інкубування при 95 °C протягом 15 секунд і друге інкубування при 60 °C протягом 1 хвилини.

10

Щоб нормалізувати дані відносно молекули внутрішнього контролю внутрішньоклітинної РНК, RT-PCR проводять на гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназі (GAPDH) клітинної інформаційної РНК. Число копій GAPDH є стабільним у використовуваних клітинних лініях. GAPDH RT-PCR здійснюють на тому ж зразку РНК, з якого визначають число копій HCV. GAPDH праймери і зонди містяться в наборі ABI Pre-Developed TaqMan Assay Kit (catalog No. 4310884E). Відношення HCV/GAPDH РНК використовують для обчислення активності сполук, оцінюваних для інгібування HCV РНК реплікації.

15

Активність сполук як інгібіторів HCV реплікації (дослідження на основі клітин) в репліконі, що містить клітинні лінії Huh-7

20

Вплив конкретної противірусної сполуки на рівні РНК реплікону HCV в клітинах Huh-11-7 визначають шляхом порівняння кількості HCV РНК, нормалізованого до GAPDH (наприклад, відношення HCV/GAPDH), в клітинах, підданих впливу сполуки, відносно клітин, підданих дії середовища DMSO (негативний контроль). Конкретно, клітини висівають з густиною  $4 \times 10^3$  клітин/ямку в 96-ямковий планшет і інкубують або: 1) з середовищем, що містить 1 % DMSO (0 % інгібування як контроль), або 2) з середовищем 1 % DMSO, що містить певну концентрацію сполуки. Описані вище 96-ямкові планшети потім інкубують при 37 °C протягом 4 днів (визначення  $EC_{50}$ ). Процент інгібування визначають як:

25

% інгібування =  $100 - 100 \cdot S/C1$ ,

30

де

S = відношення число копій HCV РНК/число копій GAPDH РНК в зразку;

C1 = відношення число копій HCV РНК/число копій GAPDH РНК при 0 % інгібуванні як контролі (середовище 1 % DMSO).

35

Криву залежності "доза-ефект" для інгібітору одержують шляхом послідовного додавання сполук, трикратного розбавлення протягом трьох реєстрацій в ямках, починаючи з найвищої концентрації конкретної сполуки при 1,5 мкМ і закінчуючи найнижчою концентрацією 0,23 нМ. Додаткові серії розведення (наприклад, від 500 нМ до 0,08 нМ) проводять, якщо величина  $EC_{50}$  не лягає добре на криву.  $EC_{50}$  визначають за допомогою IDBS Activity Base program "XL Fit", використовуючи для апроксимації 4-параметричну нелінійну регресію (модель # 205 версія 4.2.1, форма 16).

40

Незважаючи на те, що цей винахід був конкретно представлений і описаний з посиланнями на його переважні варіанти здійснення, для фахівців в цій галузі є очевидним, що в ньому можуть бути зроблені різні зміни за формою і в деталях без відхилення від обсягу винаходу, що визначається прикладеними пунктами формули винаходу.

45

СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.

YONGHUA, Gia

OR, Yat Sun

WANG, Zhe

<120> ХІНОКСАЛІНВМІСНІ СПОЛУКИ ЯК

ІНГІБІТОРИ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С

<130> 4056.4146 WO

<140> PCT/US2008/083541

<141> 2008-11-14

<150> US 61/025,458

<151> 2008-02-01

<150> US 60/987,958

<151> 2007-11-14

<160> 6

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 18

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 1

Gly Cys Thr Gly Cys Gly Gly Cys Cys Thr Gly Thr Cys Gly Ala Gly

1 5 10 15

Cys Thr

<210> 2

<211> 19

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 2

Cys Ala Ala Gly Gly Thr Cys Gly Thr Cys Thr Cys Cys Gly Cys Ala

1 5 10 15

Thr Ala Cys

<210> 3

<211> 25

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 3

Cys Gly Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Thr Gly

1 5 10 15

Cys Ala Cys Gly Ala Thr Gly Cys Thr

20 25

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<220>

<221> ВАРІАНТ

<222> 6

<223> Xaa = 2-аміномасляна кислота

<400> 4

Asp Glu Asp Glu Glu Xaa Ala Ser Lys

1 5

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<400> 5

Asp Glu Met Glu Glu Cys

1

5

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<220>

<221> ВАРІАНТ

<222> 3

<223> Xaa = 3,3-дифенілаланін

<220>

<221> ВАРІАНТ

<222> 4

<223> Xaa =  $\beta$ -циклогексилаланін

<400> 6

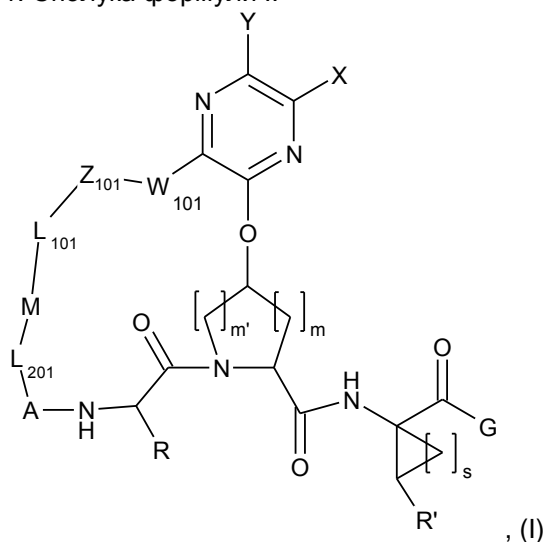
Asp Glu Xaa Xaa Cys

1

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука формули I:



де

A є -(C=O)-;

L<sub>201</sub> відсутній;

- 10 M відсутній або його вибирають із O або NR<sub>1</sub>; де R<sub>1</sub> вибирають при кожній його появі із водню;  
 L<sub>101</sub> вибирають з -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілену, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенілену або C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілен-O; або C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілену, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенілену або C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілен-O, кожний з яких заміщений незалежно 1, 2 або 3 замісниками, які вибрані з C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілу або галогену, або два атоми водню на атомі вуглецю -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілену, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенілену або C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілен-O можуть бути замінені замісниками, де два замісники, взяті разом, утворюють C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкільне кільце;

- 15 Z<sub>101</sub> є фенілом; фенілом, заміщеним 1, 2 або 3 галогенами; або тієнілом;  
 W<sub>101</sub> відсутній;

X і Y, взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють фенільне кільце;

R є -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілом;

- 20 R' є -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілом, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенілом або CHQ<sub>1</sub>Q<sub>2</sub>;

Q<sub>1</sub> та Q<sub>2</sub> кожний незалежно є F, Cl або Br;

G вибирають з -OH або -NHS(O)<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> є -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкілом;

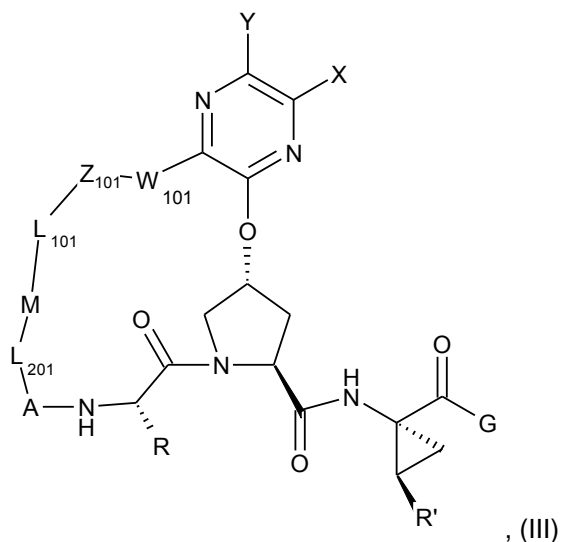
m є 1;

- 25 m' є 1; i

s є 1,

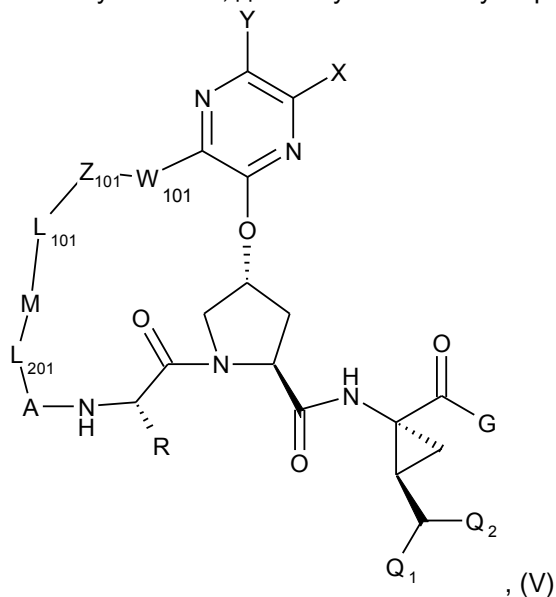
або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де сполукою є сполука формули III:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де R, R', A, L<sub>201</sub>, M, L<sub>101</sub>, Z<sub>101</sub>, W<sub>101</sub>, X, Y і G визначені в п. 1.

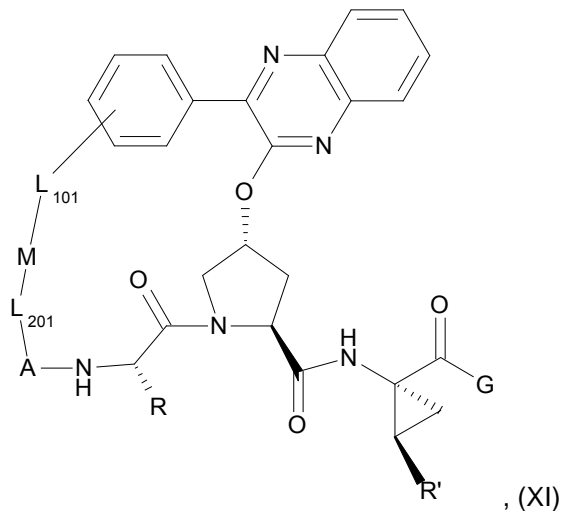
3. Сполука за п. 1, де сполукою є сполука формули V:



5

або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q<sub>1</sub> і Q<sub>2</sub> кожний незалежно вибирають з F, Cl і Br, і R, A, L<sub>201</sub>, M, L<sub>101</sub>, Z<sub>101</sub>, W<sub>101</sub>, X, Y і G визначені в п. 1.

4. Сполука за п. 1, де сполукою є сполука формули XI:

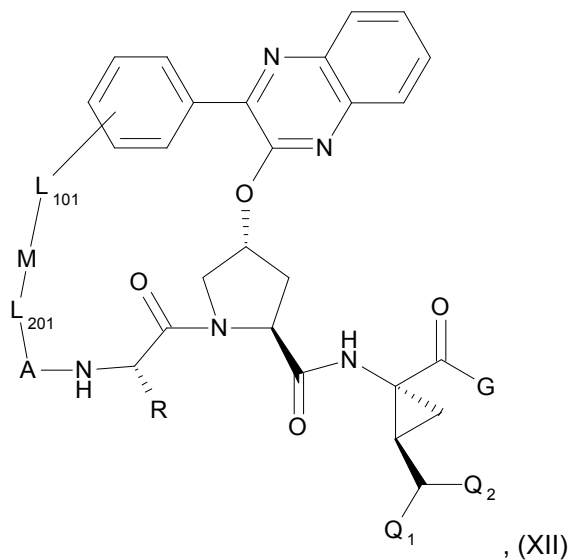


10

або її фармацевтично прийнятна сіль, де R, R', A, L<sub>201</sub>, M, L<sub>101</sub> і G визначені в п. 1.

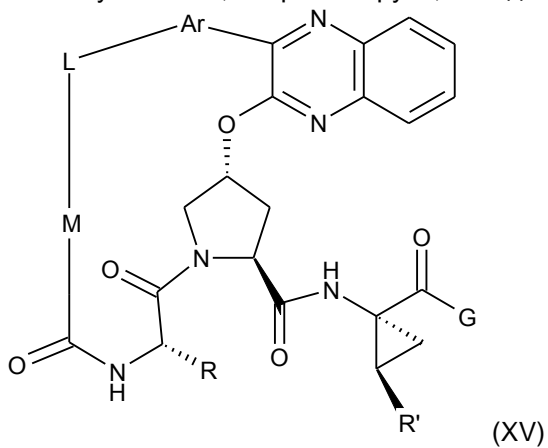


5. Сполука за п. 1, де сполукою є сполука формули XII:


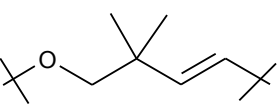
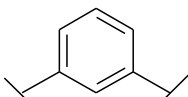
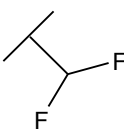
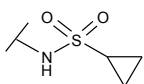

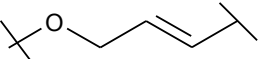
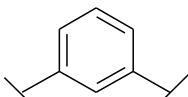
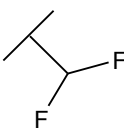
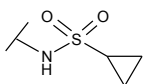

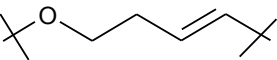
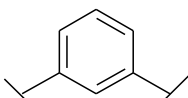

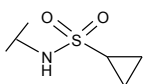

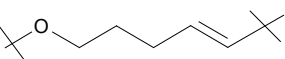
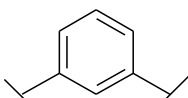

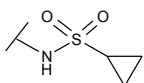

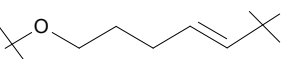
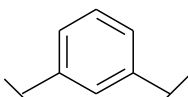
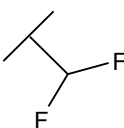
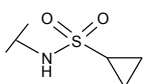

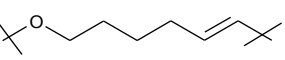
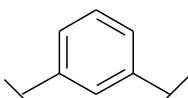

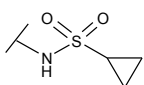

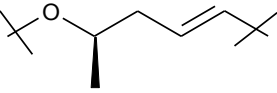
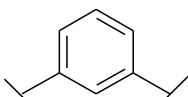
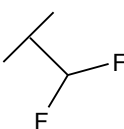
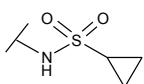

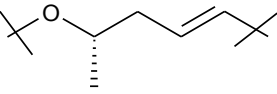
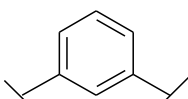
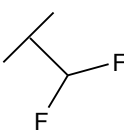
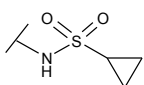

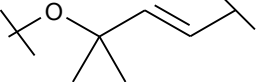
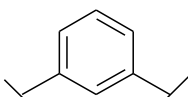

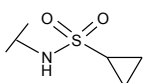

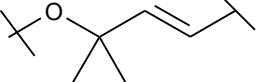
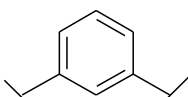
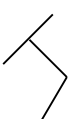
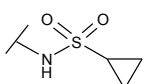

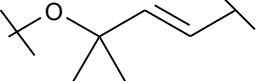
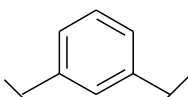
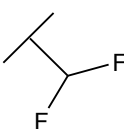
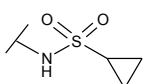


або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $Q_1$  і  $Q_2$  є незалежно фтором, хлором або бромом, і R, A,  $L_{201}$ , M,  $L_{101}$  і G визначені в п. 1.

5 6. Сполука за п. 1, вибрана з групи, наведеної в таблиці нижче:


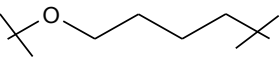
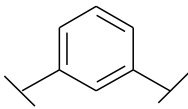
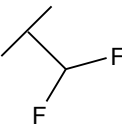
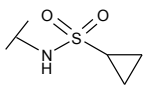

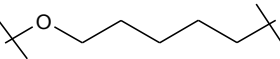
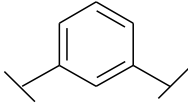
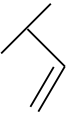
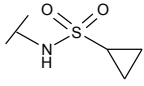

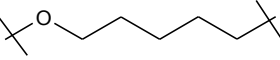
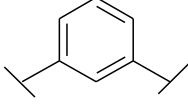
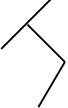
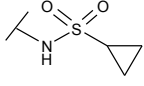

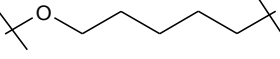
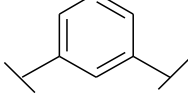
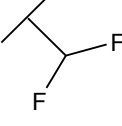
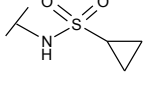

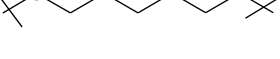
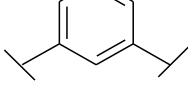

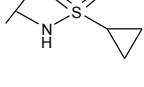
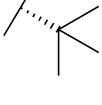
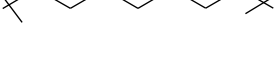
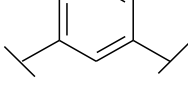

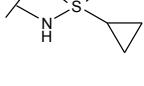
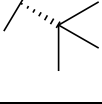
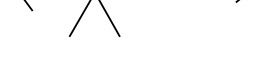
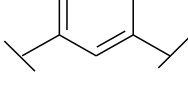
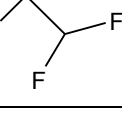
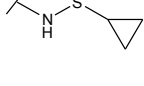

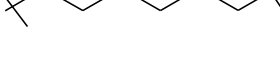
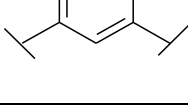

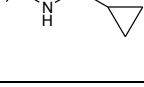

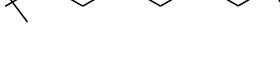
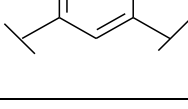

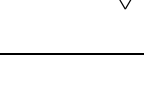


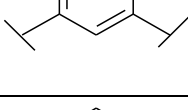
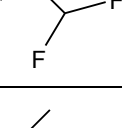
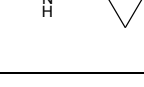
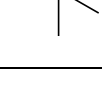
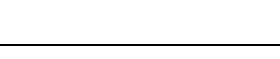
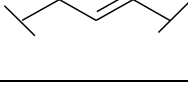
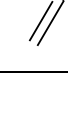
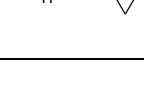


Приклад №	R	M-L	Ar	R'	G
1					OH
2					
3					
4					

Приклад №	R	M-L	Ar	R'	G
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					

Приклад №	R	M-L	Ar	R'	G
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					

Приклад №	R	M-L	Ar	R'	G
27					
28					
29					
30					
31					
32					
33					
34					
35					
36					
37					

Приклад №	R	M-L	Ar	R'	G
38					
39					
40					
41					
42					
43					
44					
45					
46					
47					
48					

Приклад №	R	M-L	Ar	R'	G
49					
50					
51					
52					
53					
54					OH
55					
56					
57					
58					
59					

Приклад №	R	M-L	Ar	R'	G
60					
61					
62					
63					
64					
65					
66					
67					
68					
69					

7. Фармацевтична композиція, яка містить інгібувальну кількість сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі, в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.
- 5 8. Фармацевтична композиція за п. 7, яка додатково містить ще один анти-HCV засіб.
9. Фармацевтична композиція за п. 7, яка додатково містить засіб, вибраний з інтерферону, рибавіріну, амантадину, іншого інгібітора HCV протеази, інгібітора HCV полімерази, інгібітора HCV гелікази або інгібітора ділянки внутрішньої посадки рибосоми.
- 10 10. Фармацевтична композиція за п. 7, яка додатково містить пегільований інтерферон.
11. Фармацевтична композиція за п. 7, яка додатково містить ще один протівірусний, антибактеріальний, протигрибковий або протираковий засіб або імуномодулятор.
12. Композиція за п. 7, яка додатково містить інгібітор монооксигенази цитохрому P450 або його фармацевтично прийнятну сіль.
13. Композиція за п. 12, де інгібітором монооксигенази цитохрому P450 є ритонавір.
- 15 14. Спосіб лікування вірусної інфекції у суб'єкта, який включає введення суб'єкту інгібувальної кількості фармацевтичної композиції за п. 7.
15. Спосіб за п. 14, де вірусною інфекцією є вірус гепатиту С.
16. Спосіб інгібуння реплікації вірусу гепатиту С, який включає введення кількості фармацевтичної композиції за п. 7, яка інгібує NS3 протеазу вірусу гепатиту С.
- 20 17. Спосіб за п. 14, який додатково включає введення одночасно додаткового засобу проти вірусу гепатиту С.
18. Спосіб за п. 15, де вказаний додатковий засіб проти гепатиту С вибирають з групи, яка складається з  $\alpha$ -інтерферону,  $\beta$ -інтерферону, рибавіріну і амантадину.
19. Спосіб за п. 16, де вказаний додатковий засіб проти гепатиту С є інгібітором гелікази, полімерази, металопротеази або IRES вірусу гепатиту С.
- 25 20. Спосіб спільного введення пацієнту, який потребує лікування від вірусу гепатиту С, який включає введення інгібітора монооксигенази цитохрому P450 або його фармацевтично прийнятної солі і сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

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

---

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