



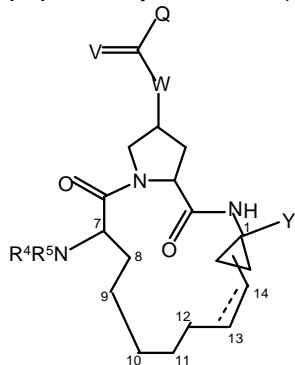
УКРАЇНА

(19) UA (11) 91677 (13) C2
(51) МПК (2009)
C07D 487/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) МАКРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ ЯК ІНГІБІТОРИ ВІРУСНОЇ РЕПЛІКАЦІЇ

1

(21) а200611368
(22) 29.03.2005
(24) 25.08.2010
(86) PCT/US2005/010494, 29.03.2005
(31) 60/558,161
(32) 30.03.2004
(33) US
(31) 60/562,418
(32) 14.04.2004
(33) US
(31) 60/612,381
(32) 22.09.2004
(33) US
(31) 60/612,460
(32) 22.09.2004
(33) US
(46) 25.08.2010, Бюл.№ 16, 2010 р.
(72) БЛЕТТ ЛОРЕНС М., US, ВЕНГЛОВСКИ СТИВЕН М., US, ЕНДРЮС СТИВЕН В., US, КОНДРОСКИ КЕВІН Р., US, ДЖІАНГ ЮТОНГ, US, КЕННЕДІ ЕЙ-ПРІЛ Л., US, ДОГЕРТИ ДЖОРДЖ Е., US, ДЖОСІ ДЖОН Е., US, СТЕНДЖЕЛ ПІТЕР Д., US, ВУД-ДАРД БЕНДЖАМІН Т., (ПОКІЙНИЙ), US, МАДДУ-РУ МАЧЕНДЕР Р., US
(73) ІНТЕРМІОН, ІНК., US
(56) WO03064455 A 07.08.2003
WO0059929 A 12.10.2000
US6608027 B1 19.08.2003
WO03064456 A 07.08.2003
US2003191067 A1 09.10.2003
WO0009558 A 24.02.2000
WO0009543 A 24.02.2000
(57) 1. Сполука, що має формулу I

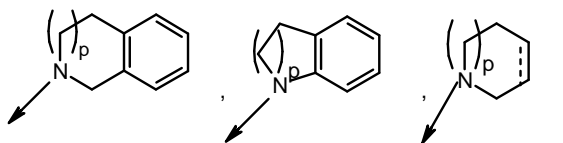


(I)

2

де:

Q являє собою центральне кільце, вибране з:



де центральне кільце може бути незаміщеним або заміщеним Н, галогеном, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкілом, С₃₋₇циклоалкілом, С₄₋₁₀алкілциклоалкілом, С₂₋₆алкенілом, С₁₋₆алкокси, гідроксі-С₁₋₆алкілом, С₁₋₆алкілом, заміщеним С₁₋₆алкілом, С₁₋₆алкокси, заміщеним С₁₋₆алкокси, С₆ або С₁₀арилом, піридилом, піримідилом, тієнілом, фуранілом, тiazолілом, оксазолілом, фенокси, тіо-фенокси, сульфонамідо, сечовиною, тіосечовиною, амідом, кетом, карбоксилком, карбамілом, сульфідом, сульфоксидом, сульфеном, аміно, алкоксіаміно, алкілоксигетероциклілом, алкіламіно, алкілкарбокси, карбонілом, спіроциклічним циклопропілом, спіроциклічним циклобутилом, спіроциклічним циклопентилом або спіроциклічним циклогексилом,

або Q являє собою R¹-R², де R¹ являє собою С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₄₋₁₀алкілциклоалкіл, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, пірол, фуран, тіофен, тiazол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензімідазол, кожний з яких необов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR⁶R⁷, галогеном, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкілів, С₃₋₇циклоалкілів, С₄₋₁₀алкілциклоалкілів, С₂₋₆алкенілів, С₁₋₆алкокси, гідроксі-С₁₋₆алкілів, або С₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; і

R² являє собою Н, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, пірол, фуран, тіофен, тiazол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензімідазол, кожний з яких необов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR⁶R⁷, галогенів, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆ алкілів, С₃₋₇ циклоалкілів, С₄₋₁₀алкілциклоалкілів, С₂₋₆алкенілів, С₁₋₆алкокси, гідроксі-С₁₋₆алкілів, С₁₋₆алкілів, необов'язково замі-

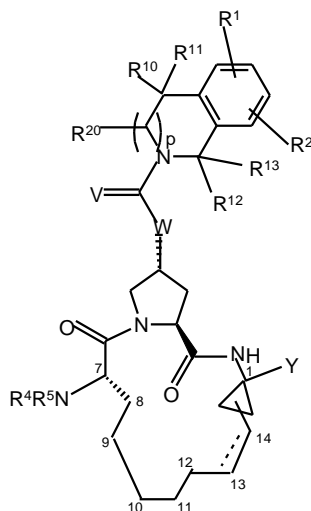
(13) C2

(11) 91677

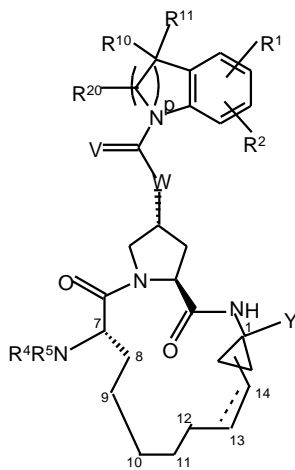
(19) UA

необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{21} являє собою піридил, піримідил, піразиніл, тієніл, фураніл, тiazоліл, оксазоліл, фенокси або тiофенокси; і R^{22} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл або C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені

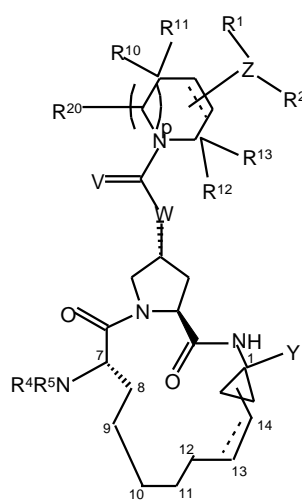
від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору, або фенолом; за умови, що сполуки, що мають формулу I, не включають сполуку, що має формулу II, III або IV:



II



III



IV

де

(aa) R^1 і R^2 кожний незалежно являє собою H, галоген, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, C_6 або C_{10} арил, піридиніл, піримідиніл, тієніл, фураніл, тiazоліл, оксазоліл, фенокси, тiофенокси, $SO_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SO_mR^8 , $NHS(O)_2R^8$, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $O(CH_2)_nNR^6R^7$ або $O(CH_2)_nR^9$; де R^9 являє собою імідазоліл або піразоліл; зазначений тієніл, піримідил, фураніл, тiazоліл і оксазоліл у визначенні R^1 і R^2 є необов'язково заміщеними від одного до двох галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або C_{10} арил, піридил, фенокси і тiофенокси у визначенні R^1 і R^2 є необов'язково заміщеними від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

(bb) $m=0, 1$ або 2;

(cc) R^4 являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, фенол або бензил, зазначений фенол або бензил необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

рокси- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

(dd) R^5 являє собою H, C_{1-6} алкіл, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ або $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

(ee) R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або фенол, зазначений фенол необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, гідроксі- C_{1-6} алкілів або C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^6 і R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

(ff) R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкокси або фенолом; або R^8 являє собою C_6 або C_{10} арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів або C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R^8 являє собою тетрагідрофуранове кільце, зв'язане через положення C_3 або C_4 тетрагідрофуранового кільця; або R^8 являє собою тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення C_4 тетрагідропіранового кільця;

галкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{12} і R^{13} разом з атомом вуглецю, до якого приєднані, утворюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил; або R^{12} і R^{13} кожний являє собою C_{1-6} алкіл, неонов'язково заміщених $(CH_2)_nOR^6$;

(kk) R^{20} являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_6 або C_{10} арил, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, неонов'язково заміщений до 5 атомів фтору, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_n(O)OR^{14}$, де R^{14} являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі неонов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкокси або фенілом; або R^{14} являє собою C_6 або C_{10} арил, що є неонов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або C_{10} арил у визначенні R^{12} і R^{13} є неонов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

(ll) $n=1-4$;

(mm) V вибрано з O, S або NH;

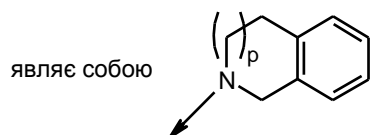
(nn) коли V являє собою O або S, W вибирається з O, NR^{15} або CR^{15} ; коли V являє собою NH, W вибирають із NR^{15} або CR^{15} , де R^{15} являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або C_{1-6} алкіл, неонов'язково заміщений до 5 атомів фтору;

(oo) пунктирна лінія означає неонов'язковий подвійний зв'язок;

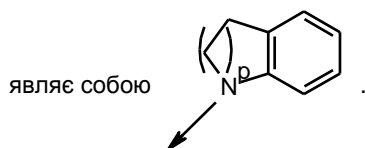
(pp) R^{21} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі неонов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілом, неонов'язково заміщеним до 5 атомів фтору, або фенілом; або R^{21} являє собою C_6 або C_{10} арил, що є неонов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{21} являє собою піридил, піримідил, піразиніл, тісніл, фураніл, тiazоліл, оксазоліл, фенокси, тіофенокси; i

(qq) R^{22} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі неонов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілом, неонов'язково заміщеним до 5 атомів фтору, або фенілом.

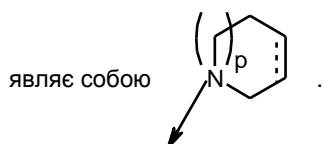
2. Сполука за пунктом 1. де центральне кільце



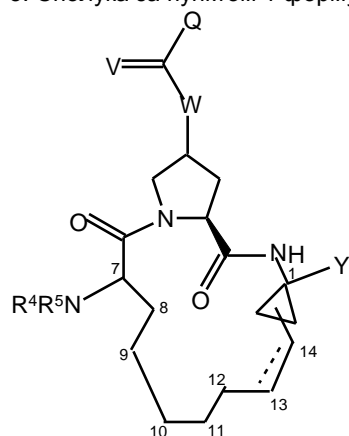
3. Сполука за пунктом 1, де центральне кільце



4. Сполука за пунктом 1, де центральне кільце

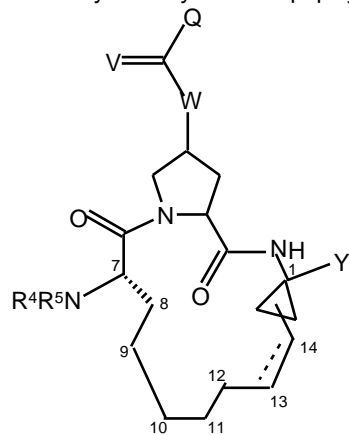


5. Сполука за пунктом 1 формули Ia:



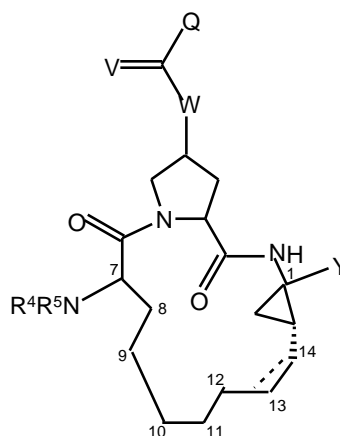
(Ia).

6. Сполука за пунктом 1 формули Ib:



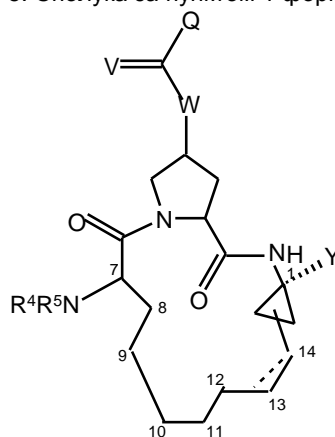
(Ib).

7. Сполука за пунктом 1 формули Ic:



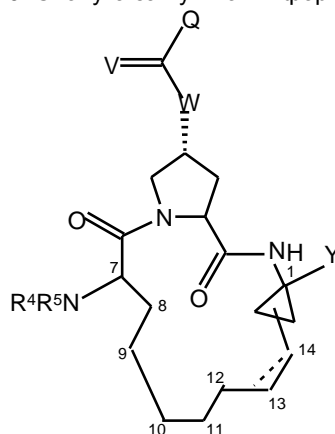
(Ic).

8. Сполука за пунктом 1 формули Id:



(Id).

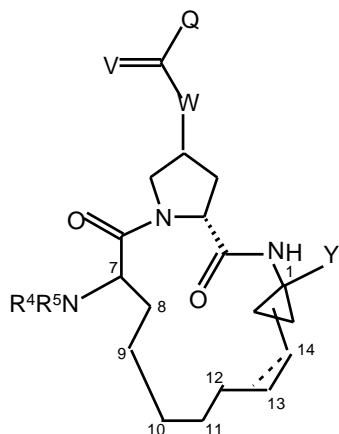
9. Сполука за пунктом 1 формули Ie:



(Ie).

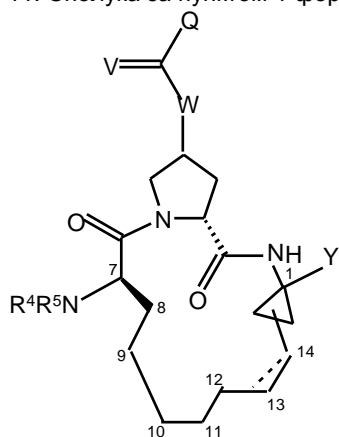
10. Сполука за пунктом 1 формули If:

11



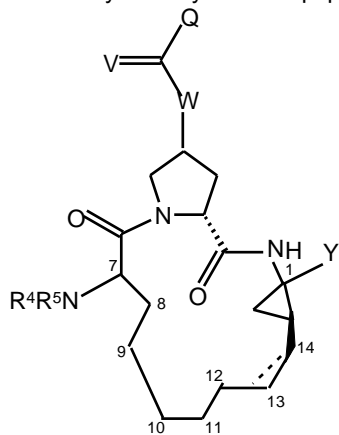
(If).

11. Сполука за пунктом 1 формули Ig:



(Ig).

12. Сполука за пунктом 1 формули Ih:

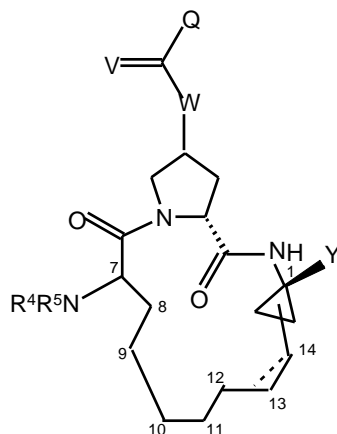


(Ih).

13. Сполука за пунктом 1 формули Ii:

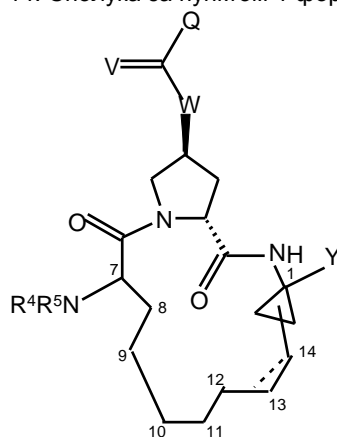
91677

12



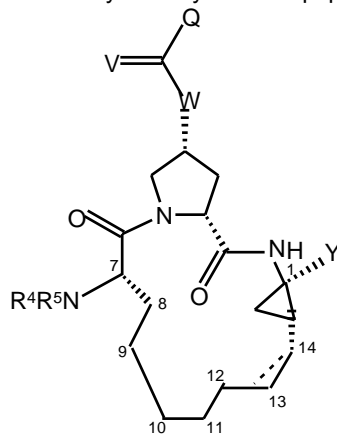
(Ii).

14. Сполука за пунктом 1 формули Ij:



(Ij).

15. Сполука за пунктом 1 формули Iz:



(Iz).

16. Сполука за пунктом 1, де Y являє собою сульфонамідну групу формули $-C(O)NHS(O)_2R^9$, де R^9 вибрано із групи, що складається з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{4-10} алкілциклоалкілу і $NR^{1a}R^{1b}$, де R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл.

17. Сполука за пунктом 2, де Y являє собою сульфонамідну групу формули $-C(O)NHS(O)_2R^9$, де R^9 вибрано із групи, що складається з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{4-10} алкілциклоалкілу і $NR^{1a}R^{1b}$, де R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл.

18. Сполука за пунктом 3, де Y являє собою сульфонамідну групу формули $-C(O)NHS(O)_2R^9$, де R^9 вибрано із групи, що складається з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{4-10} алкілциклоалкілу і $NR^{1a}R^{1b}$, де R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл.
19. Сполука за пунктом 4, де Y являє собою сульфонамідну групу формули $-C(O)NHS(O)_2R^9$, де R вибрано із групи, що складається з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{4-10} алкілциклоалкілу і $NR^{1a}R^{1b}$, де R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл.
20. Сполука за пунктом 1, де замісники при $C_{13}-C_{14}$ подвійного зв'язку знаходяться у цис-положенні.
21. Сполука за пунктом 1, де замісники при $C_{13}-C_{14}$ подвійного зв'язку знаходяться у транс-положенні.
22. Фармацевтична композиція, що містить:
- а) сполуку за пунктом 1; і
 - б) фармацевтично прийнятний носій.
23. Фармацевтична композиція за пунктом 22, що вільна від спиртів і поліолу.
24. Фармацевтична композиція за пунктом 23, що вільна від цукрових спиртів і полі(етиленгліколю) (ПЕГ).
25. Фармацевтична композиція за пунктом 22 у водній формі, що вільна від наповнювача, який знижує полярність цієї водної форми.
26. Фармацевтична композиція за пунктом 22 у формі таблеток.
27. Фармацевтична композиція за пунктом 22 у вигляді твердої таблетки у формі капсули.
28. Фармацевтична композиція за пунктом 22 у формі капсули.
29. Спосіб лікування вірусної інфекції гепатиту C у пацієнта, який включає введення пацієнтові ефективної кількості сполуки за пунктом 1.
30. Спосіб за пунктом 29, де досягається тривала вірусна відповідь.
31. Спосіб за пунктом 29, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості нуклеозидного аналога.
32. Спосіб за пунктом 31, де нуклеозидний аналог вибирають із рибавіріну, левовіріну, вірамідину, якого-небудь L-нуклеозиду і ізаторбіну.
33. Спосіб за пунктом 29, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інгібітору NS5B РНК-залежної РНК полімерази.
34. Спосіб за пунктом 29, який також включає введення пацієнтові ефективної кількості тимозину- α .
35. Спосіб за пунктом 34, де тимозин- α вводять підшкірно два рази на тиждень у кількості приблизно від 1,0 мг до 1,6 мг.
36. Спосіб за пунктом 29, який також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-гамма (ІФН- γ).
37. Спосіб за пунктом 36, де ІФН- γ вводять підшкірно в кількості приблизно від 10 мкг до 300 мкг.
38. Спосіб за пунктом 29, який також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-альфа (ІФН- α).
39. Спосіб за пунктом 38, де ІФН- α являє собою моноПЕГильований (30 kD, лінійний) консенсусний ІФН- α , що вводять із інтервалом від кожні 8 днів до кожні 14 днів.

40. Спосіб за пунктом 38, де ІФН- α являє собою моноПЕГильований (30 kD, лінійний) консенсусний ІФН- α , що вводять один раз кожні 7 днів.
41. Спосіб за пунктом 38, де ІФН- α являє собою INFERGEN консенсусний ІФН- α .
42. Спосіб за пунктом 29, який також включає введення ефективної кількості агента, вибраного з 3'-азидотимідину, 2',3'-дидеоксиінозину, 2',3'-дидеоксицитидину, 2,3-дидегідро-2',3'-дидеокситимідину, комбівіру, абакавіру, адефовіру, дипоксилу, цидофовіру і інгібітору інозинмонофосфат дегідрогенази.
43. Спосіб лікування фіброзу печінки у пацієнта, що включає введення пацієнтові ефективної кількості сполуки за пунктом 1.
44. Спосіб за пунктом 43, який також включає введення пацієнтові ефективної кількості нуклеозидного аналога.
45. Спосіб за пунктом 44, де нуклеозидний аналог вибирають із рибавіріну, левовіріну, вірамідину, якого-небудь L-нуклеозиду й ізаторбіну.
46. Спосіб за пунктом 43, який також включає введення пацієнтові ефективної кількості інгібітору NS5B РНК-залежної РНК полімерази.
47. Спосіб за пунктом 43, який також включає введення пацієнтові ефективної кількості тимозину- α .
48. Спосіб за пунктом 47, де тимозин- α вводять підшкірно два рази на тиждень у кількості приблизно від 1,0 мг до 1,6 мг.
49. Спосіб за пунктом 43, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-гамма (ІФН- γ).
50. Спосіб за пунктом 49, де ІФН- γ вводять підшкірно в кількості приблизно від 10 мкг до 300 мкг.
51. Спосіб за пунктом 43, який також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-альфа (ІФН- α).
52. Спосіб за пунктом 51, де ІФН- α являє собою моноПЕГильований (30 kD, лінійний) консенсусний ІФН- α , який вводять із інтервалом від кожні 8 днів до кожні 14 днів.
53. Спосіб за пунктом 51, де ІФН- α являє собою моноПЕГильований (30 kD, лінійний) консенсусний ІФН- α , що вводять один раз кожні 7 днів.
54. Спосіб за пунктом 51, де ІФН- α являє собою INFERGEN консенсусний ІФН- α .
55. Спосіб за пунктом 43, який також включає введення ефективної кількості агента, вибраного з 3'-азидотимідину, 2',3'-дидеоксиінозину, 2',3'-дидеоксицитидину, 2,3-дидегідро-2',3'-дидеокситимідину, комбівіру, абакавіру, адефовіру, дипоксилу, цидофовіру і інгібітору інозинмонофосфат дегідрогенази.
56. Спосіб збільшення функції печінки у пацієнта з вірусною інфекцією гепатиту C, що включає введення пацієнтові ефективної кількості сполуки за пунктом 1.
57. Спосіб за пунктом 56, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості нуклеозидного аналога.
58. Спосіб за пунктом 57, де нуклеозидний аналог вибирають із рибавіріну, левовіріну, вірамідину, якого-небудь L-нуклеозиду й ізаторбіну.

59. Спосіб за пунктом 56, який також включає введення пацієнтові ефективної кількості інгібітору NS5B РНК-залежної РНК полімерази.

60. Спосіб за пунктом 56, який також включає введення пацієнтові ефективної кількості тимозину- α .

61. Спосіб за пунктом 60, де тимозин- α вводять підшкірно два рази на тиждень у кількості приблизно від 1,0 мг до 1,6 мг.

62. Спосіб за пунктом 56, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-гамма (ІФН- γ).

63. Спосіб за пунктом 62, де ІФН- γ вводять підшкірно в кількості приблизно від 10 мкг до 300 мкг.

64. Спосіб за пунктом 56, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-альфа (ІФН- α).

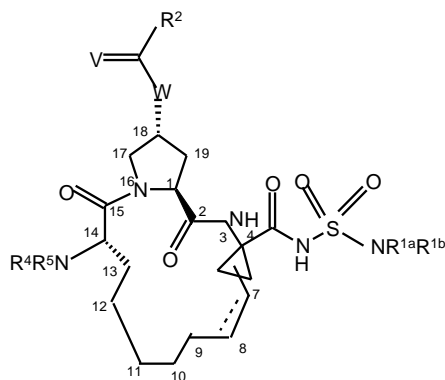
65. Спосіб за пунктом 64, де ІФН- α являє собою моноПЕГильований (30 kD, лінійний) консенсусний ІФН- α , що вводять із інтервалом від кожні 8 днів до кожні 14 днів.

66. Спосіб за пунктом 64, де ІФН- α являє собою моноПЕГильований (30 kD, лінійний) консенсусний ІФН- α , що вводять один раз кожні 7 днів.

67. Спосіб за пунктом 64, де ІФН- α являє собою INFERGEN консенсусний ІФН- α .

68. Спосіб за пунктом 56, що також включає введення ефективної кількості агента, вибраного з 3'-азидотимідину, 2',3'-дидеоксиінозину, 2',3'-дидеоксицитидину, 2,3-дидегідро-2',3'-дидеокситимідину, комбівіру, абакавіру, адефовіру, дипоксилу, цидофовіру і інгібітору інозинмонофосфат дегідрогенази.

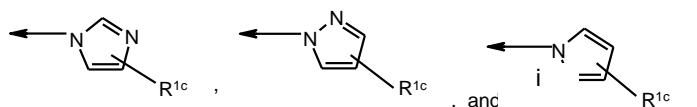
69. Сполука, що має формулу XI:



(XI)

де:

а) R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл або C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідом або фенілом, або R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C_6 або C_{10} арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H або гетероцикл, що являє собою п'яти-, шести- або семичленну насичену або ненасичену гетероциклічну молекулу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню й сірки, або $NR^{1a}R^{1b}$ являє собою алкільний циклічний вторинний амін, що містить від трьох до шести членів, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, включених у кільце, і який необов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідом, фенілів, або $NR^{1a}R^{1b}$ являє собою гетероарил, вибраний із групи, що складається з



де R^{1c} являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкокси, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ або $NH(CO)NHR^{1d}$, де кожний R^{1d} незалежно представляє H, C_{1-6} алкіл або C_{3-6} циклоалкіл,

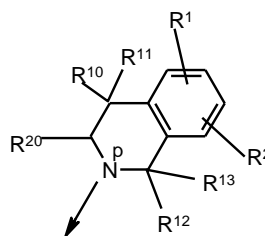
або R^{1c} являє собою $NH(CO)OR^{1e}$, де R^{1e} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл;

b) W являє собою O або NH;

c) V вибрано з O, S або NH;

d) коли V вибрано з O або S, W вибирають з O, NR^{15} або CR^{15} ; коли V являє собою NH, W вибирають із NR^{15} або CR^{15} , де R^{15} являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору;

e) R^2 являє собою біциклічний вторинний амін зі структурою:



де R^{21} і R^{22} кожний незалежно являє собою H, галоген, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, C_6 або C_{10} арил, піридил, піримідил, тієніл, фураніл, тiazоліл, оксазоліл, фенокси, тіофенокси, $SO_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7 ,

фтору, C_{1-6} алкокси, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору;
або R^{12} і R^{13} разом з атомом вуглецю, до якого приєднані, утворюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил;
де R^{20} являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_6 або C_{10} арил, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_n(O)OR^{14}$,
де R^{14} являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі неонов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкокси або фенілом;
або R^{14} являє собою C_6 або C_{10} арил, що є неонов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або C_{10} арил у визначенні R^{12} і R^{13} є неонов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору;
де $n=0-4$;
де R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл неонов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору;
або R^6 і R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індоліл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;
або R^2 являє собою $R^{2a}R^{2b}$, коли $W=NH$ і $V=O$, де R^{2a} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, пірол, фуран, тіофен, тiazол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензимидазол, кожний неонов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR^{2c2d} , галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів або C_{1-6} алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору;
 R^{2b} являє собою H , феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, пірол, фуран, тіофен, тiazол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензимидазол, кожний з яких неонов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR^{2c2d} , галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

зазначені R^{2c} і R^{2d} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{2c} і R^{2d} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

f) R^4 являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

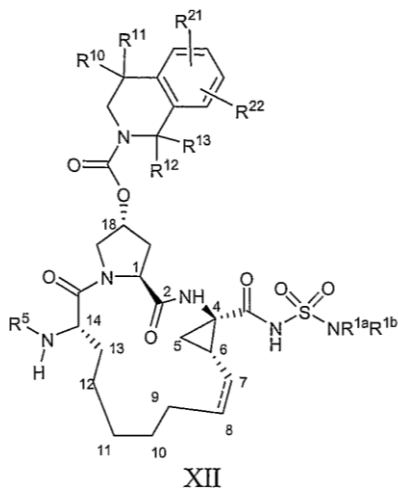
g) R^5 являє собою H, C_{1-6} алкіл, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $-C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ або $S(O)_2R^8$;

h) R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкокси або фенілом;

або R^8 являє собою C_6 або C_{10} арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

i) пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

70. Сполука за пунктом 1, що має формулу XII:

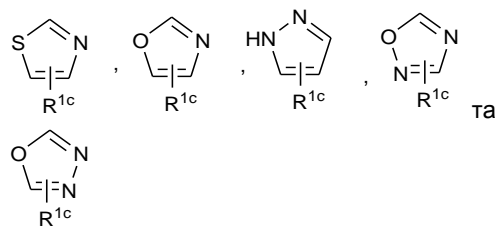


XII

де:

a) R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл або C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідів або фенілів,

або R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H або гетероарил, вибраний із групи, що складається з



де R^{1c} являє собою H, або $NR^{1a}R^{1b}$ являє собою алкільний циклічний амін, що містить від трьох до шести членів, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, включених у кільце, і який необов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідів, фенілів,

b) де R^{21} і R^{22} кожний незалежно являє собою H, галоген, ціано, гідрокси, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкокси,

c) R^5 являє собою H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$ або $C(O)OR^8$;

d) де R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл;

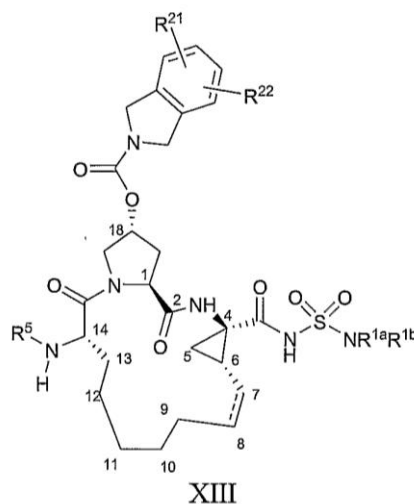
e) R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або 3-тетрагідрофурил;

f) R^{10} і R^{11} кожний незалежно являє собою H, галоген або C_{1-3} алкіл, або R^{10} і R^{11} разом з атомом вуглецю, до якого приєднані, утворюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил;

g) R^{12} і R^{13} кожний незалежно являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_6 або C_{10} арил, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору; i

h) пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок.

71. Сполука за пунктом 1, що має формулу XIII:

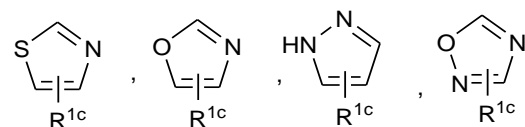


XIII

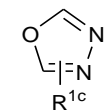
де:

a) R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл або C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідів або фенілів,

або R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H або гетероарил, вибраний із групи, що складається з:

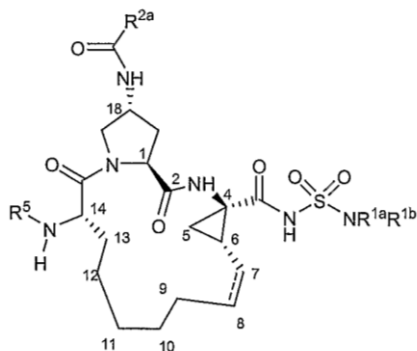


та



де R^{1c} являє собою H, або $NR^{1a}R^{1b}$ являє собою алкільний циклічний амін, що містить від трьох до шести членів, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, включених у кільце, і який необов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амід, фенілів,
 б) де R^{21} і R^{22} кожний незалежно являє собою H, галоген, ціано, гідрокси, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкокси,
 с) R^5 являє собою H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$ або $C(O)OR^8$;
 д) де R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл;
 е) R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або 3-тетрагідрофурил;
 ф) пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок.

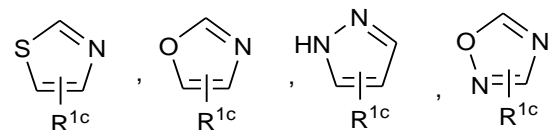
72. Сполука за пунктом 1, що має формулу XIV:



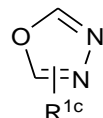
XIV

де:

а) R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл або C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амід або фенілом,
 або R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H або гетероарил, вибраний із групи, що складається з:



та



де R^{1c} являє собою H, або $NR^{1a}R^{1b}$ являє собою алкільний циклічний амін, що містить від трьох до шести членів, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, включених у кільце, і який необов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амід, фенілів,
 б) R^{2a} являє собою C_6 або C_{10} арил необов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR^{2c2d} , галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів або C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

зазначені R^{2c} і R^{2d} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

або R^{2c} і R^{2d} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;
 с) R^5 являє собою H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$ або $C(O)OR^8$;
 д) R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл;
 е) R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або 3-тетрагідрофурил; і
 ф) пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок.

73. Фармацевтична композиція, що містить:
 а) сполуку за пунктом 69; і
 б) фармацевтично прийнятний носій.

74. Фармацевтична композиція за пунктом 73, що вільна від спиртів і поліолу.

75. Фармацевтична композиція за пунктом 74, що вільна від цукрових спиртів і полі(етиленгліколю) (ПЕГ).

76. Фармацевтична композиція за пунктом 73 у водній формі, що вільна від наповнювача, що знижує полярність водної форми.

77. Фармацевтична композиція за пунктом 73 у формі таблеток.

78. Фармацевтична композиція за пунктом 73 у вигляді твердої таблетки у формі капсули.

79. Фармацевтична композиція за пунктом 73 у формі капсули.

80. Спосіб лікування вірусної інфекції гепатиту С у пацієнта, що включає введення пацієнтові ефективної кількості сполуки за пунктом 69.

81. Спосіб за пунктом 80, де досягають тривалу вірусну відповідь.

82. Спосіб за пунктом 80, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості нуклеозидного аналога.

83. Спосіб за пунктом 82, де нуклеозидний аналог вибирають із рибавіріну, левовіріну, вірамідину, якого-небудь L-нуклеозиду й ізаторбіну.

84. Спосіб за пунктом 80, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інгібітору NS5B РНК-залежної РНК полімерази.

85. Спосіб за пунктом 80, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості тимозину- α .

86. Спосіб за пунктом 85, де тимозин- α вводять підшкірно два рази на тиждень у кількості приблизно від 1,0 мг до 1,6 мг.

87. Спосіб за пунктом 80, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-гамма (ІФН- γ).

88. Спосіб за пунктом 87, де ІФН- γ вводять підшкірно в кількості приблизно від 10 мкг до 300 мкг.

89. Спосіб за пунктом 80, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-альфа (ІФН- α).

90. Спосіб за пунктом 89, де ІФН- α являє собою моноПЕГильований (30 kDa, лінійний) консенсусний ІФН- α , що вводять із інтервалом від кожні 8 днів до кожні 14 днів.

91. Спосіб за пунктом 89, де ІФН- α являє собою моноПЕГильований (30 kDa, лінійний) консенсусний ІФН- α , що вводять один раз кожні 7 днів.

92. Спосіб за пунктом 89, де ІФН- α являє собою INFERGEN консенсусний ІФН- α .

93. Спосіб за пунктом 80, що також включає введення ефективної кількості агента, вибраного з 3'-азидотимідину, 2',3'-дидеоксіінозину, 2',3'-дидеоксицитидину, 2,3-дидегідро-2',3'-дидеокситимідину, комбівіру, абакавіру, адефовіру, дипоксилу, цидофовіру і інгібітору інозинмонофосфат дегідрогенази.

94. Спосіб лікування фіброзу печінки в пацієнта, що включає введення пацієнтові ефективної кількості сполуки за пунктом 69.

95. Спосіб за пунктом 94, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості нуклеозидного аналога.

96. Спосіб за пунктом 95, де нуклеозидний аналог вибирають із рибавіріну, левовіріну, вірамідину, якого-небудь L-нуклеозиду й ізаторбіну.

97. Спосіб за пунктом 94, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інгібітору NS5B РНК-залежної РНК полімерази.

98. Спосіб за пунктом 94, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості тимозину- α .

99. Спосіб за пунктом 98, де тимозин- α вводять підшкірно два рази на тиждень у кількості приблизно від 1,0 мг до 1,6 мг.

100. Спосіб за пунктом 94, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-гамма (ІФН- γ).

101. Спосіб за пунктом 100, де ІФН- γ вводять підшкірно в кількості приблизно від 10 мкг до 300 мкг.

102. Спосіб за пунктом 94, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-альфа (ІФН- α).

103. Спосіб за пунктом 102, де ІФН- α являє собою моноПЕГильований (30 kD, лінійний) консенсусний ІФН- α , що вводять із інтервалом від кожні 8 днів до кожні 14 днів.

104. Спосіб за пунктом 102, де ІФН- α являє собою моноПЕГильований (30 kD, лінійний) консенсусний ІФН- α , що вводять один раз кожні 7 днів.

105. Спосіб за пунктом 102, де ІФН- α являє собою INFERGEN консенсусний ІФН- α .

106. Спосіб за пунктом 94, що також включає введення ефективної кількості агента, вибраного з 3'-азидотимідину, 2',3'-дидеоксіінозину, 2',3'-дидеоксицитидину, 2,3-дидегідро-2',3'-дидеокситимідину, комбівіру, абакавіру, адефовіру, дипоксилу, цидофовіру і інгібітору інозинмонофосфат дегідрогенази.

107. Спосіб збільшення функції печінки в пацієнта з вірусною інфекцією гепатиту С, що включає введення пацієнтові ефективної кількості сполуки за пунктом 69.

108. Спосіб за пунктом 107, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості нуклеозидного аналога.

109. Спосіб за пунктом 108, де нуклеозидний аналог вибирають із рибавіріну, левовіріну, вірамідину, якого-небудь L-нуклеозиду й ізаторбіну.

110. Спосіб за пунктом 107, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інгібітору NS5B РНК-залежної РНК полімерази.

111. Спосіб за пунктом 107, що також включає введення пацієнтові ефективної кількості тимозину- α .

112. Спосіб за пунктом 111, де тимозин- α вводять підшкірно два рази на тиждень у кількості приблизно від 1,0 мг до 1,6 мг.

113. Спосіб за пунктом 107, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-гамма (ІФН- γ).

114. Спосіб за пунктом 113, де ІФН- γ вводять підшкірно в кількості приблизно від 10 мкг до 300 мкг.

115. Спосіб за пунктом 107, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-альфа (ІФН- α).

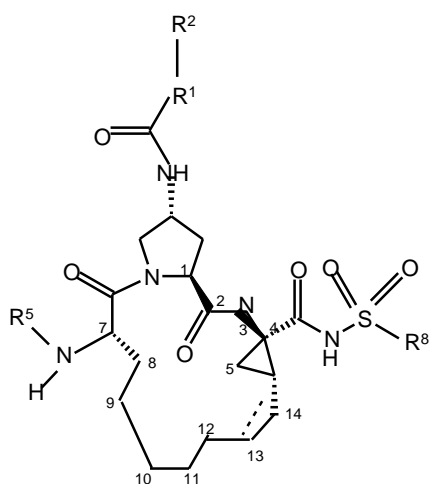
116. Спосіб за пунктом 115, де ІФН- α являє собою моноПЕГильований (30 kD, лінійний) консенсусний ІФН- α , що вводять із інтервалом від кожні 8 днів до кожні 14 днів.

117. Спосіб за пунктом 115, де ІФН- α являє собою моноПЕГильований (30 kD, лінійний) консенсусний ІФН- α , що вводять один раз кожні 7 днів.

118. Спосіб за пунктом 115, де ІФН- α являє собою INFERGEN консенсусний ІФН- α .

119. Спосіб за пунктом 107, що також включає введення ефективної кількості агента, вибраного з 3'-азидотимідину, 2',3'-дидеоксіінозину, 2',3'-дидеоксицитидину, 2,3-дидегідро-2',3'-дидеокситимідину, комбівіру, абакавіру, адефовіру, дипоксилу, цидофовіру і інгібітору інозинмонофосфат дегідрогенази.

120. Сполука, що має формулу XVIII:



, XVIII

де:

а) R^1 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, пірол, фуран, тіофен, тіазол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензимидазол, кожний не обов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR^5R^6 , галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів або C_{1-6} алкілів, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

б) R^2 являє собою H, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, пірол, фуран, тіофен, тіазол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензимидазол, кожний з яких не обов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR^5R^6 , галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

с) R^3 являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, феніл або бензил, зазначений феніл або бензил не обов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

д) R^4 являє собою C_{1-6} алкіл, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$, $-C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $S(O)_2R^7$;

е) R^5 і R^6 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл не обов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

або R^5 і R^6 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

ф) R^7 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі не обов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкокси або фенілом;

або R^7 являє собою C_6 або C_{10} арил, що не обов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{1-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

г) R^8 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{3-4} циклоалкіл або феніл, який не обов'язково заміщений від одного до двох галогенів, ціано, гідрокси, C_{1-3} алкілів або C_{1-3} алкокси; і

h) пунктирна лінія означає не обов'язковий подвійний зв'язок;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

121. Сполука за пунктом 120, де:

R^1 являє собою феніл, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран або бензимидазол, кожний не обов'язково заміщений від одного до двох замісників NR^5R^6 , галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-2} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів або C_{1-6} алкілів, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^2 являє собою H, феніл, піридин, піримідин, тіазол, оксазол, ізоксазол або піразол, кожний з яких не обов'язково заміщений від одного до двох замісників NR^5R^6 , галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^3 являє собою H;

R^4 являє собою C_{1-6} алкіл, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$, $-C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $S(O)_2R^7$;

R^5 і R^6 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл не обов'язково заміщений від одного до двох атомів галогену, ціано, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

або R^5 і R^6 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

R^7 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі не обов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкокси або фенілом;

або R^7 являє собою C_6 або C_{10} арил, що не обов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{3-7} алкілів, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^8 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{3-4} циклоалкіл або феніл; який необов'язково заміщений від одного до двох галогенів, ціано, гідрокси, C_{1-3} алкілів або C_{1-3} алкокси;

і пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок.

122. Сполука за пунктом 120, де

R^1 являє собою феніл, бензотіазол або бензотіофен, кожний необов'язково заміщений від одного до двох галогенів, гідрокси, C_{1-2} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^2 являє собою H або феніл, необов'язково заміщений від одного до двох галогенів, гідрокси, C_{1-3} алкілів, алкілів або C_{1-3} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^3 являє собою H;

R^4 являє собою C_{1-6} алкіл, $C(O)NR^5R^6$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$;

R^5 являє собою H; i

R^6 являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до двох атомів галогену, ціано, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^7 являє собою C_{1-6} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл, необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном або фенілом; або R^7 являє собою C_6 або C_{10} арил, що необов'язково заміщений одним галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілом, C_{3-7} циклоалкілом, C_{4-10} алкілциклоалкілом, C_{2-6} алкенілом, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору;

R^8 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{3-4} циклоалкіл або феніл, який необов'язково заміщений від одного до двох галогенів, ціано, гідрокси, C_{1-3} алкілів або C_{1-3} алкокси;

і пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок.

123. Фармацевтична композиція, що містить:

a) сполуку за пунктом 120; i

b) фармацевтично прийнятний носій.

124. Фармацевтична композиція за пунктом 123, що вільна від спиртів і поліолів.

125. Фармацевтична композиція за пунктом 124, що не вільна від цукрових спиртів і полі(етиленгліколю) (ПЕГ).

126. Фармацевтична композиція за пунктом 123 у водній формі, що вільна від наповнювача, що знижує полярність водної форми.

127. Фармацевтична композиція за пунктом 123 у формі таблеток.

128. Фармацевтична композиція за пунктом 123 у вигляді твердої таблетки у формі капсули.

129. Фармацевтична композиція за пунктом 123 у формі капсули.

130. Спосіб лікування вірусної інфекції гепатиту C у пацієнта, що включає введення пацієнтові ефективної кількості сполуки за пунктом 120.

131. Спосіб за пунктом 130, де досягають тривалу вірусну відповідь.

132. Спосіб за пунктом 130, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості нуклеозидного аналога.

133. Спосіб за пунктом 132, де нуклеозидний аналог вибирають із рибавіріну, левовіріну, вірамідину, якого-небудь L-нуклеозиду й ізаторбіну.

134. Спосіб за пунктом 130, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інгібітору NS5B РНК-залежної РНК полімерази.

135. Спосіб за пунктом 130, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості тимозину- α .

136. Спосіб за пунктом 135, де тимозин- α уводять підшкірно два рази на тиждень у кількості приблизно від 1,0 мг до 1,6 мг.

137. Спосіб за пунктом 130, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-гамма (IFN- γ).

138. Спосіб за пунктом 137, де IFN- γ вводять підшкірно в кількості приблизно від 10 мкг до 300 мкг.

139. Спосіб за пунктом 130, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-альфа (IFN- α).

140. Спосіб за пунктом 139, де IFN- α являє собою моноПЕГильований (30 kD, лінійний) консенсусний IFN- α , що вводять із інтервалом від кожні 8 днів до кожні 14 днів.

141. Спосіб за пунктом 139, де IFN- α являє собою моноПЕГильований (30 kD, лінійний) консенсусний IFN- α , що вводять один раз кожні 7 днів.

142. Спосіб за пунктом 139, де IFN- α являє собою INFERGEN консенсусний IFN- α .

143. Спосіб за пунктом 130, що також включає введення ефективної кількості агента, вибраного з 3'-азидотимідину, 2,3'-дидеоксіінозину, 2',3'-дидеоксицитидину, 2,3'-дидегідро-2',3'-дидеокситимідину, комбівіру, абакавіру, адефовіру, дипоксилу, цидофовіру і інгібітору інозинмонофосфат дегідрогенази.

144. Спосіб лікування фіброзу печінки в пацієнта, що включає введення пацієнтові ефективної кількості сполуки за пунктом 120.

145. Спосіб за пунктом 144, що також включає введення пацієнтові ефективної кількості нуклеозидного аналога.

146. Спосіб за пунктом 145, де нуклеозидний аналог вибирають із рибавіріну, левовіріну, вірамідину, якого-небудь L-нуклеозиду й ізаторбіну.

147. Спосіб за пунктом 144, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інгібітору NS5B РНК-залежної РНК полімерази.

148. Спосіб за пунктом 144, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості тимозину- α .

149. Спосіб за пунктом 148, де тимозин- α уводять підшкірно два рази на тиждень у кількості приблизно від 1,0 мг до 1,6 мг.

150. Спосіб за пунктом 144, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-гамма (IFN- γ).

151. Спосіб за пунктом 150, де ІФН- γ вводять підшкірно в кількості приблизно від 10 мкг до 300 мкг.

152. Спосіб за пунктом 144, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-альфа (ІФН- α).

153. Спосіб за пунктом 152, де ІФН- α являє собою моноПЕГильований (30 kDa, лінійний) консенсусний ІФН- α , що вводять із інтервалом від кожні 8 днів до кожні 14 днів.

154. Спосіб за пунктом 152, де ІФН- α являє собою моноПЕГильований (30 kD, лінійний) консенсусний ІФН- α , що вводять один раз кожні 7 днів.

155. Спосіб за пунктом 152, де ІФН- α являє собою INFERGEN консенсусний ІФН- α .

156. Спосіб за пунктом 144, що також включає введення ефективної кількості агента, вибраного з 3'-азидотимідину, 2',3'-дидеоксіінозину, 2',3'-дидеоксицитидину, 2,3-дидегідро-2',3'-дидеокситимідину, комбівіру, абакавіру, адефовіру, дипоксилу, цидофовіру і інгібітору інозинмонофосфат дегідрогенази.

157. Спосіб збільшення функції печінки в пацієнта з вірусною інфекцією гепатиту С, що включає введення пацієнтові ефективної кількості сполуки за пунктом 120.

158. Спосіб за пунктом 157, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості нуклеозидного аналога.

159. Спосіб за пунктом 158, де нуклеозидний аналог вибирають із рибавіріну, левовіріну, вірамідину, якого-небудь L-нуклеозиду і ізаторбіну.

160. Спосіб за пунктом 157, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інгібітору NS5B РНК-залежної РНК полімерази.

161. Спосіб за пунктом 157, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості тимозину- α .

162. Спосіб за пунктом 161, де тимозин- α вводять підшкірно два рази на тиждень у кількості приблизно від 1,0 мг до 1,6 мг.

163. Спосіб за пунктом 157, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-гамма (ІФН- γ).

164. Спосіб за пунктом 163, де ІФН- γ вводять підшкірно в кількості приблизно від 10 мкг до 300 мкг.

165. Спосіб за пунктом 157, де спосіб також включає введення пацієнтові ефективної кількості інтерферону-альфа (ІФН- α).

166. Спосіб за пунктом 165, де ІФН- α являє собою моноПЕГильований (30 kD, лінійний) консенсусний ІФН- α , що вводять із інтервалом від кожні 8 днів до кожні 14 днів.

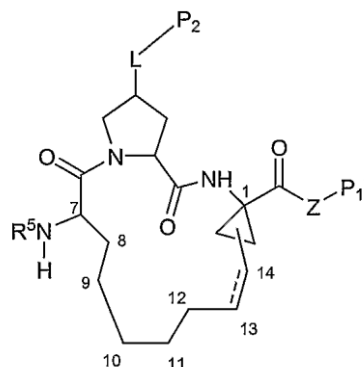
167. Спосіб за пунктом 165, де ІФН- α являє собою моноПЕГильований (30 kD, лінійний) консенсусний ІФН- α , що вводять один раз кожні 7 днів.

168. Спосіб за пунктом 165, де ІФН- α являє собою INFERGEN консенсусний ІФН- α .

169. Спосіб за пунктом 157, що також включає введення ефективної кількості агента, вибраного з 3'-азидотимідину, 2',3'-дидеоксіінозину, 2',3'-дидеоксицитидину, 2,3-дидегідро-2',3'-дидеокситимідину, комбівіру, абакавіру, адефові-

ру, дипоксилу, цидофовіру і інгібітору інозинмонофосфат дегідрогенази.

170. Сполука формули



де:

a) Z являє собою групу, здатну утворювати водневий зв'язок з імідазольним фрагментом His57 NS3 протеази й утворювати водневий зв'язок з атомом азоту Gly137 NS3 протеази;

b) P₁' являє собою групу, здатну брати участь у неполярній взаємодії принаймні з одним фрагментом S1' кишені NS3 протеази, вибраним із групи, що складається з Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42 і Phe43;

c) L являє собою лінкерну групу, що містить від 1 до 5 атомів, вибраних із групи, що складається з вуглецю, кисню, азоту, водню й сірки;

d) P₂ вибирають із групи, що складається з незаміщеного арилу, заміщеного арилу, незаміщеного гетероарилу, заміщеного гетероарилу, незаміщеного гетероциклілу і заміщеного гетероциклілу; положення P₂ визначається L з метою створення неполярної взаємодії принаймні з одним фрагментом S2 кишені NS3 протеази, вибраним із групи, що складається з His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 і Asp81;

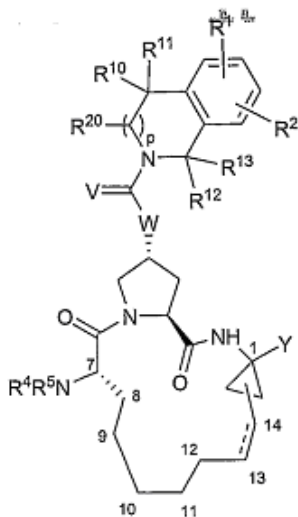
e) пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

f) R⁵ вибирають із групи, що складається з H, C(O)NR⁶R⁷ і C(O)OR⁸;

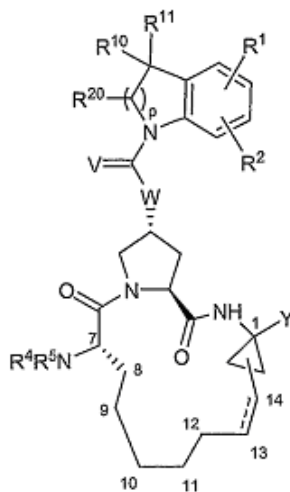
g) R⁶ і R⁷ кожний незалежно являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₄₋₁₀алкілциклоалкіл або фенол, зазначений фенол необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₆алкілів, C₃₋₇циклоалкілів, C₄₋₁₀алкілциклоалкілів, C₂₋₆алкенілів, гідроксі-C₁₋₆алкілів, C₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R⁶ і R⁷ разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індоліл, піролідініл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл; і h) R⁸ являє собою C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₄₋₁₀алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₆алкокси або фенолом; або R⁸ являє собою C₆ або C₁₀арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₆алкілів, C₃₋₇циклоалкілів, C₄₋₁₀алкілциклоалкілів, C₂₋₆алкенілів, C₁₋₆алкокси, гідроксі-C₁₋₆алкілів, C₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆алкокси, необов'яз-

ково заміщених до 5 атомів фтору; або R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R^8 являє собою тетрагідрофуранове кільце, зв'язане через положення C_3 або C_4 тетрагідрофуранового кільця; або R^8 являє собою

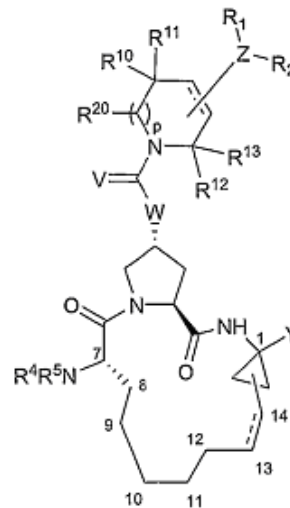
тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення C_4 тетрагідропіранового кільця; за умови, що сполука не включає сполуку, що має формулу II, III або IV



II



III



IV

де

(aa) R^1 і R^2 кожний незалежно являє собою H, галоген, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, C_6 або C_{10} арил, піридил, піримідил, тієніл, фураніл, тіазоліл, оксазоліл, фенокси, тіофенокси, $SO_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SO_mR^8 , $NHS(O)_2R^8$, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $O(CH_2)_nNR^6R^7$ або $O(CH_2)_nR^9$, де R^9 являє собою імідазоліл або піразоліл; зазначений тієніл, піримідил, фураніл, тіазоліл і оксазоліл у визначенні R^1 і R^2 є необов'язково заміщеними від одного до двох галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або C_{10} арил, піридил, фенокси й тіофенокси у визначенні R^1 і R^2 є необов'язково заміщеними від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

(bb) $m = 0, 1$ або 2 ;

(cc) R^4 являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, або бензил, зазначений феніл або бензил необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

роксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; (dd) R^5 являє собою H, C_{1-6} алкіл, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ або $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

(ee) R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^6 і R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індоліл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

(ff) R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкокси або фенілом; або R^8 являє собою C_6 або C_{10} арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R^8 являє собою тетрагідрофуранове кільце зв'язане через положення C_3 або C_4 тетрагідрофуранового кільця; або R^8 являє собою тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення C_4 тетрагідропіранового кільця;

(gg) Y являє собою сульфонамідну групу формули $-C(O)NHS(O)_2R^9$, де R^9 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, або бензил, зазначений феніл або бензил необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

7циклоалкіл, С₄₋₁₀алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкокси або фенілом, або R⁹ являє собою С₆ або С₁₀арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкілів, С₃₋₇циклоалкілів, С₄₋₁₀алкілциклоалкілів, С₂₋₆алкенілів, С₁₋₆алкокси, гідроксі-С₁₋₆алкілів, С₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R⁹ являє собою С₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором, NR⁶R⁷ або (CO)OH, або R⁹ являє собою гетероароматичне кільце необов'язково заміщене до двох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксильом або С₁₋₆алкокси; або Y являє собою карбоксильну групу або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки;

(hh) R¹⁰ і R¹¹ кожний незалежно являє собою H, С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₄₋₁₀алкілциклоалкіл, С₆ або С₁₀арил, гідроксі-С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, (CH₂)_nNR⁶R⁷, (CH₂)_n(O)OR¹⁴, де R¹⁴ являє собою H, С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₄₋₁₀алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкокси або фенілом, або R¹⁴ являє собою С₆ або С₁₀арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкілів, С₃₋₇циклоалкілів, С₄₋₁₀алкілциклоалкілів, С₂₋₆алкенілів, С₁₋₆алкокси, гідроксі-С₁₋₆алкілів, С₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений С₆ або С₁₀арил у визначенні R¹⁰ і R¹¹ є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкілів, С₃₋₇циклоалкілів, С₄₋₁₀алкілциклоалкілів, С₂₋₆алкенілів, С₁₋₆алкокси, гідроксі-С₁₋₆алкілів, С₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R¹⁰ і R¹¹ разом з атомом вуглецю, до якого приєднані, утворюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил; або R¹⁰ і R¹¹ поєднуються в O;

(ii) p=0 або 1;

(jj) R¹² і R¹³ кожний незалежно являє собою H, С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₄₋₁₀алкілциклоалкіл, С₆ або С₁₀арил, гідроксі-С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, (CH₂)_nNR⁶R⁷, (CH₂)_n(O)OR¹⁴, де R¹⁴ являє собою H, С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₄₋₁₀алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкокси або фенілом, або R¹⁴ являє собою С₆ або С₁₀арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкілів, С₃₋₇циклоалкілів, С₄₋₁₀алкілциклоалкілів, С₂₋₆алкенілів, С₁₋₆алкокси, гідроксі-С₁₋₆алкілів, С₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений С₆ або С₁₀арил у визначенні R¹² і R¹³ є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси,

С₁₋₆алкілів, С₃₋₇циклоалкілів, С₄₋₁₀алкілциклоалкілів, С₂₋₆алкенілів, С₁₋₆алкокси, гідроксі-С₁₋₆алкілів, С₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R¹² і R¹³ разом з атомом вуглецю, до якого приєднані, утворюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил; або R¹² і R¹³ кожний являє собою С₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений (CH₂)_nOR⁸; (kk) R²⁰ являє собою H, С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₄₋₁₀алкілциклоалкіл, С₆ або С₁₀арил, гідроксі-С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, (CH₂)_nNR⁶R⁷, (CH₂)_n(O)OR¹⁴, де R¹⁴ являє собою H, С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₄₋₁₀алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкокси або фенілом, або R¹⁴ являє собою С₆ або С₁₀арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкілів, С₃₋₇циклоалкілів, С₄₋₁₀алкілциклоалкілів, С₂₋₆алкенілів, С₁₋₆алкокси, гідроксі-С₁₋₆алкілів, С₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений С₆ або С₁₀арил у визначенні R¹² і R¹³ є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкілів, С₃₋₇циклоалкілів, С₄₋₁₀алкілциклоалкілів, С₂₋₆алкенілів, С₁₋₆алкокси, гідроксі-С₁₋₆алкілів, С₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

(ll) n=1-4;

(mm) V вибрано з O, S або NH;

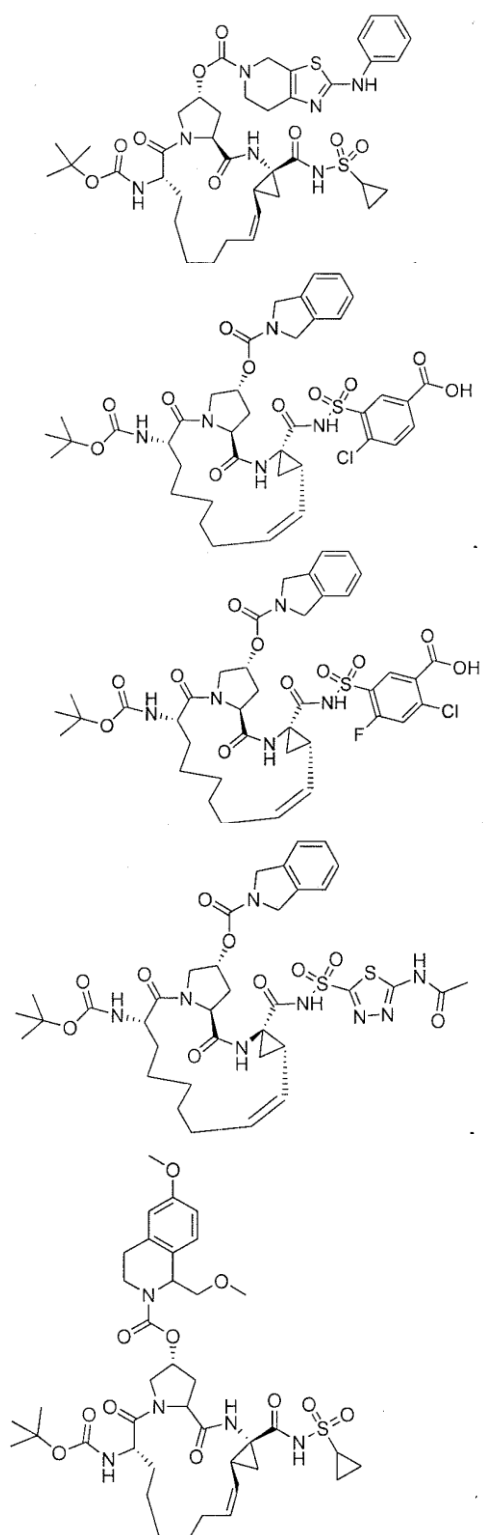
(nn) коли V являє собою O або S, W вибирається з O, NR¹⁵ або CR¹⁵; коли V являє собою NH, W вибирають із NR¹⁵ або CR¹⁵, де R¹⁵ являє собою H, С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₄₋₁₀алкілциклоалкіл або С₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору;

(oo) пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

(pp) R²¹ являє собою С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₄₋₁₀алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкокси, С₁₋₆алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору, або фенілом; або R²¹ являє собою С₆ або С₁₀арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкілів, С₃₋₇циклоалкілів, С₄₋₁₀алкілциклоалкілів, С₂₋₆алкенілів, С₁₋₆алкокси, гідроксі-С₁₋₆алкілів, С₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R²¹ являє собою піридил, піримідил, піразиніл, тієніл, фураніл, тiazоліл, оксазоліл, фенокси, тіофенокси; і

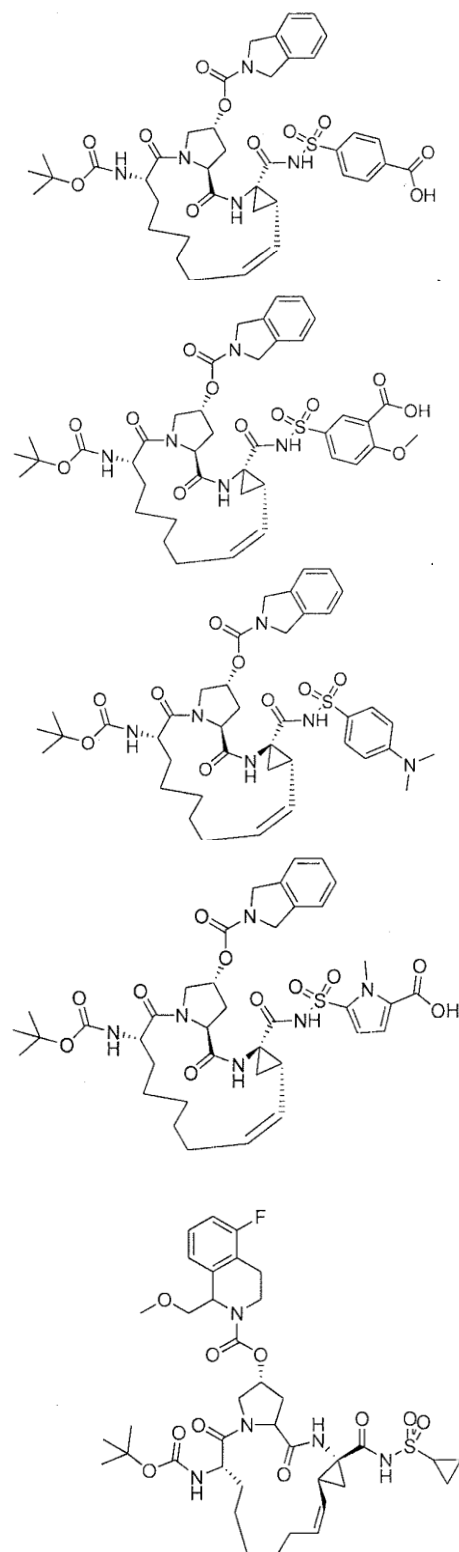
(qq) R²² являє собою С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₄₋₁₀алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору, або фенілом і, за умови, що сполука не включає сполуку, яка має формулу:

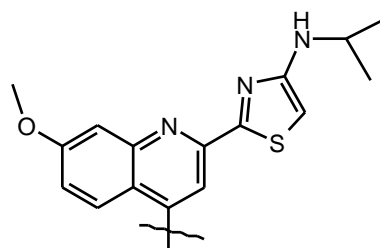
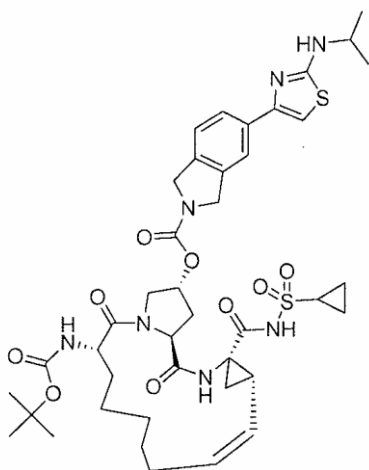
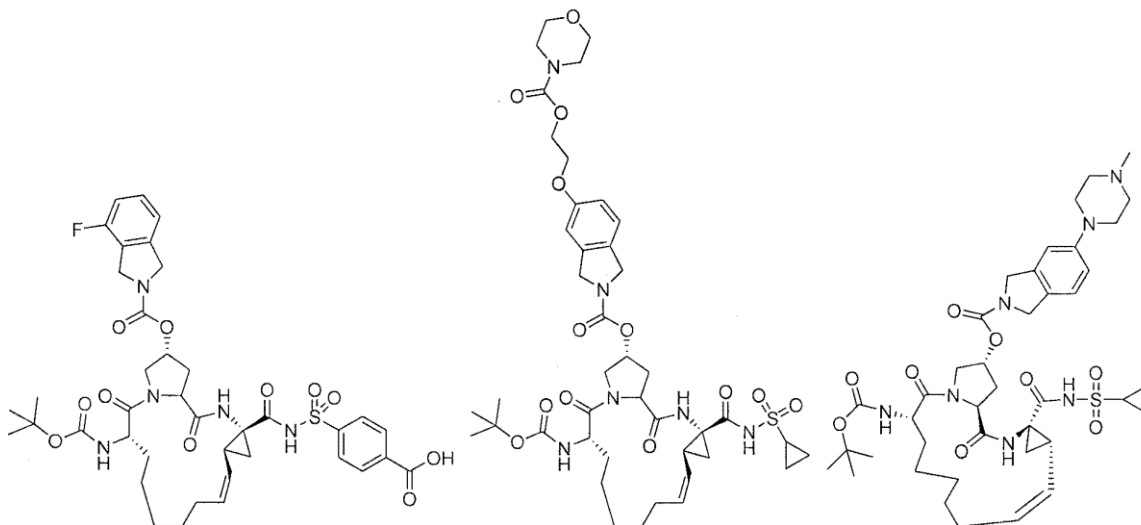
35



91677

36





171. Сполука за пунктом 170, де L складається з 2-5 атомів.

172. Сполука за пунктом 170, де L включає групу -W-C(=V)-, де V і W кожний індивідуально вибирають із O, S або NH.

173. Сполука за пунктом 170, де L вибирають із групи, що складається з ефіру, аміду, карбамату, тіоефіру й тіоаміду.

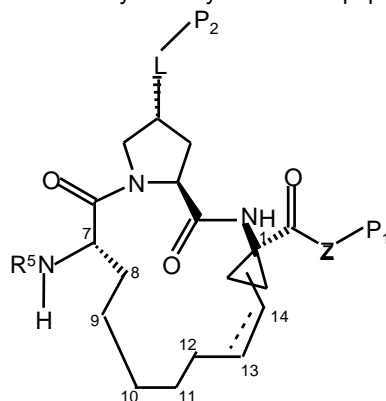
174. Сполука за пунктом 170, де положення P₂ групи визначається L для утворення водневого зв'язку принаймні з одним фрагментом S2 кармана NS3 протеази, що складається з His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 і Asp81.

175. Сполука за пунктом 170, де замісники при C₁₃-C₁₄ подвійного зв'язку знаходяться у цис-положенні.

176. Сполука за пунктом 170, де замісники при C₁₃-C₁₄ подвійного зв'язку знаходяться у транс-положенні.

177. Сполука за пунктом 170, де P₂ являє собою

178. Сполука за пунктом 170 формули:



179. Сполука за пунктом 178, де L складається з 2-5 атомів.

180. Сполука за пунктом 178, де L включає групу -W-C(=V)-, де V і W кожний індивідуально вибирають із O, S або NH.

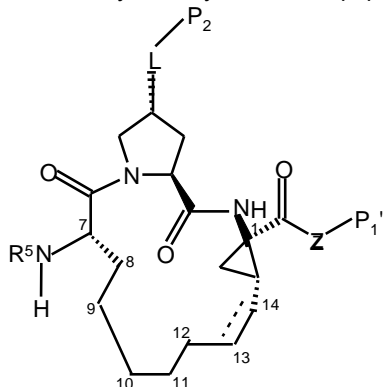
181. Сполука за пунктом 178, де L вибирають із групи, що складається з ефіру, аміду, карбамату, тіоефіру й тіоаміду.

182. Сполука за пунктом 178, де положення P₂ групи визначається L для утворення водневого зв'язку принаймні з одним фрагментом S2 кармана NS3 протеази, що складається з His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 і Asp81.

183. Сполука за пунктом 178, де замісники при C₁₃-C₁₄ подвійного зв'язку знаходяться у цис-положенні.

184. Сполука за пунктом 178, де замісники при C₁₃-C₁₄ подвійного зв'язку знаходяться у транс-положенні.

185. Сполука за пунктом 170 формули:



186. Сполука за пунктом 185, де L складається з 2-5 атомів.

187. Сполука за пунктом 185, де L включає групу -W-C(=V)-, де V і W кожний індивідуально вибирають із O, S або NH.

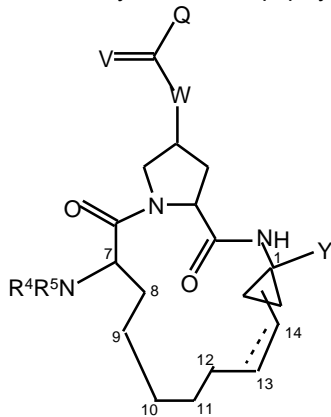
188. Сполука за пунктом 185, де L вибирають із групи, що складається з ефіру, аміду, карбамату, тіоефіру й тіоаміду.

189. Сполука за пунктом 185, де положення P₂ групи визначається L для утворення водневого зв'язку принаймні з одним фрагментом S2 кармана NS3 протеази, що складається з His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 і Asp81.

190. Сполука за пунктом 185, де замісники при C₁₃-C₁₄ подвійного зв'язку знаходяться у цис-положенні.

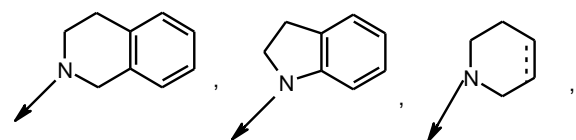
191. Сполука за пунктом 185, де замісники при C₁₃-C₁₄ подвійного зв'язку згаходяться у транс-положенні.

192. Сполука, що має формулу:



де:

Q являє собою центральне кільце, вибране з:



де центральне кільце може бути незаміщеним або заміщеним H, галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₆алкілом, C₃₋₇циклоалкілом, C₄₋₁₀алкілциклоалкілом, C₂₋₆алкенілом, C₁₋₆алкокси, гідроксі-C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілом, заміщеним C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкокси, заміщеним C₁₋₆алкокси, C₆ або C₁₀арилом, піридилом, піримідилом, тієнілом,

фуранілом, тiazолілом, оксазолілом, фенокси, тіофенокси, сульфонамідо, сечовиною, тіосечовиною, амідом, кетом, карбоксилком, карбамілом, сульфідом, сульфоксидом, сульфоном, аміно, алкоксіаміно, алкілоксигетероциклілом, алкіламіно, алкілкарбокси, карбонілом, спіроциклічним циклопропілом, спіроциклічним циклобутилом, спіроциклічним циклопентилом або спіроциклічним циклогексилом,

або Q являє собою R¹-R²,

де R¹ являє собою C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₄₋₁₀алкілциклоалкіл, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, пірол, фуран, тіофен, тiazол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотiazол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотiazол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензімідазол, кожний необов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR⁶R⁷, галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₆алкілів, C₃₋₇циклоалкілів, C₄₋₁₀алкілциклоалкілів, C₂₋₆алкенілів, C₁₋₆алкокси, гідроксі-C₁₋₆алкілів або C₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

і R² являє собою H, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, пірол, фуран, тіофен, тiazол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотiazол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотiazол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензімідазол, кожний з яких необов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR⁶R⁷, галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₆алкілів, C₃₋₇циклоалкілів, C₄₋₁₀алкілциклоалкілів, C₂₋₆алкенілів, C₁₋₆алкокси, гідроксі-C₁₋₆алкілів, C₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R⁴ являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₄₋₁₀алкілциклоалкіл, феніл або бензил, зазначений феніл або бензил необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₆алкілів, C₃₋₇циклоалкілів, C₄₋₁₀алкілциклоалкілів, C₂₋₆алкенілів, C₁₋₆алкокси, гідроксі-C₁₋₆алкілів, C₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R⁵ являє собою H, C₁₋₆алкіл, C(O)NR⁶R⁷, C(S)NR⁶R⁷, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, S(O)₂R⁸ або (CO)CHR²¹NH(CO)R²²;

R⁶ і R⁷ кожний незалежно являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₄₋₁₀алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₆алкілів, C₃₋₇циклоалкілів, C₄₋₁₀алкілциклоалкілів, C₂₋₆алкенілів, C₁₋₆алкокси, гідроксі-C₁₋₆алкілів, C₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

або R⁶ і R⁷ разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

R⁸ являє собою C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₄₋₁₀алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₆алкокси або фенілом;

або R⁸ являє собою C₆ або C₁₀арил, що необов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₆алкілів, C₃₋₇циклоалкілів, C₄₋

$_{10}$ алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R^8 являє собою тетрагідрофуранове кільце, зв'язане через позиції C_3 або C_4 тетрагідрофуранового кільця; або R^8 являє собою тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення C_4 тетрагідропіранового кільця;

Y являє собою $COOR^9$, де R^9 являє собою C_{1-6} алкіл,

V вибрано з O , S або NH ;

коли V вибрано з O або S , W вибирають з O , NR^{15} або CR^{15} ;

коли V являє собою NH , W вибирають із NR^{15} або CR^{15} , де R^{15} являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору; пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

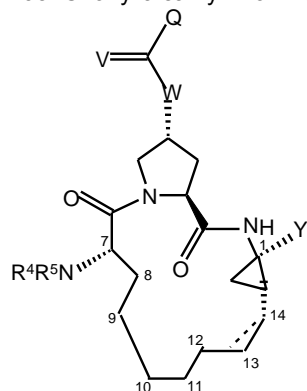
R^{21} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору, або фенілом;

або R^{21} являє собою C_6 або C_{10} арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

або R^{21} являє собою піридил, піримідил, піразиніл, тієніл, фураніл, тіазоліл, оксазоліл, фенокси або тіофенокси; і

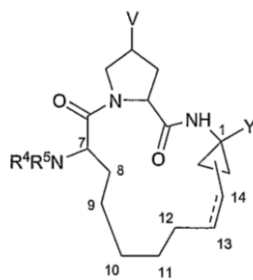
R^{22} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл або C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору, або фенілом.

193. Сполука за пунктом 192 формули:

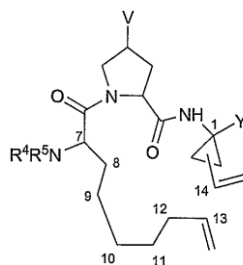


(Iz).

194. Сполука, що має формулу:



або



де

R^4 являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, феніл або бензил, зазначений феніл або бензил необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^5 являє собою C_{1-6} алкіл, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ або $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^6 і R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкокси або фенілом; або R^8 являє собою C_6 або C_{10} арил, що необов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R^8 являє собою тетрагідрофуранове кільце, зв'язане через позиції C_3 або C_4 тетрагідрофуранового кільця; або R^8 являє собою тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення C_4 тетрагідропіранового кільця;

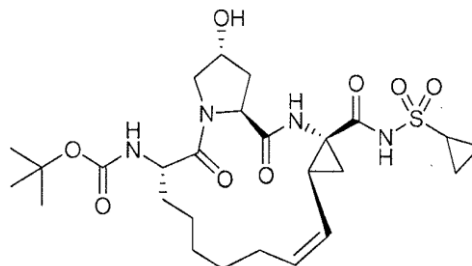
Y являє собою сульфонамідну групу формули -C(O)NHS(O)₂R⁹, де R⁹ вибрано із групи, що складається з C₁₋₃алкілу, C₃₋₇циклоалкілу або фенілу, які необов'язково заміщені від одного до двох галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₃алкілів, C₃₋₇циклоалкілів або C₁₋₃алкокси, або Y являє собою карбоксильну групу;

V вибрано з OH, SH або NH₂;

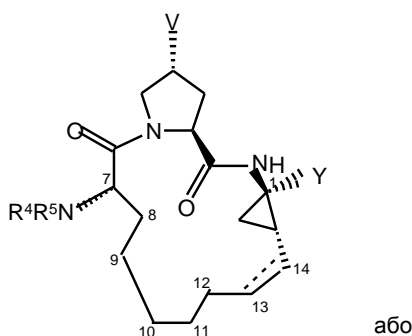
пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

R²¹ являє собою C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₄₋₁₀алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору, або фенілом; або R²¹ являє собою C₆ або C₁₀арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₆алкілів, C₃₋₇циклоалкілів, C₄₋₁₀алкілциклоалкілів, C₂₋₆алкенілів, C₁₋₆алкокси, гідроксі-C₁₋₆алкілів, C₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆алкокси, необов'яз-

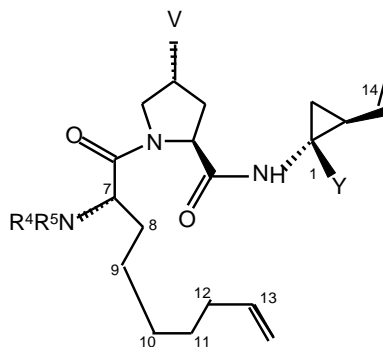
ково заміщених до 5 атомів фтору; або R²¹ являє собою піридил, піримідил, піразиніл, тієніл, фураніл, тiazоліл, оксазоліл, фенокси або тіофенокси; R²² являє собою C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл або C₄₋₁₀алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₆алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору, або фенілом і, за умови, що сполука не включає сполуку, яка має формулу:



195. Сполука за пунктом 194 формули:

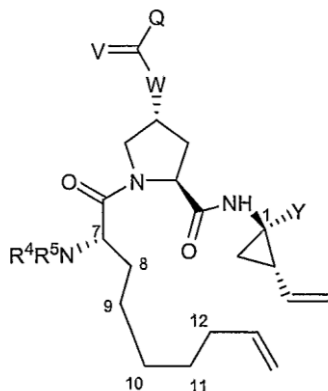


або



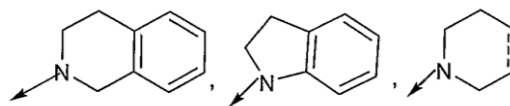
196. Сполука за пунктом 195, де Y являє собою сульфонамідну групу формули -C(O)NHS(O)₂R⁹, де R⁹ вибрано із групи, що складається з C₁₋₃алкілу, C₃₋₇циклоалкілу або фенілу, які необов'язково заміщені від одного до двох галогенів, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₃алкілів, C₃₋₇циклоалкілів або C₁₋₃алкокси, і де V вибрано з OH і NH₂.

197. Сполука, що має формулу:



де:

Q являє собою центральне кільце, вибране з:



де центральне кільце може бути незаміщеним або заміщеним H, галогеном, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₆алкілом, C₃₋₇циклоалкілом, C₄₋₁₀алкілциклоалкілом, C₂₋₆алкенілом, C₁₋₆алкокси, гідроксі-C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілом, заміщеним C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкокси, заміщеним C₁₋₆алкокси, C₆ або C₁₀арилом, піридилом, піримідилом, тієнілом, фуранілом, тiazолілом, оксазолілом, фенокси, тіофенокси, сульфонамідо, сечовиною, тіосечовиною, амідом, кетом, карбоксилдом, карбамілом, сульфідом, сульфоксидом, сульфеном, аміно, алкоксіаміно, алкілоксигетероциклілом, алкіламіно, алкілкарбокси, карбонілом, спіроциклічним циклопропілом, спіроциклічним циклобутилом, спіроциклічним циклопентилом або спіроциклічним циклогексилом,

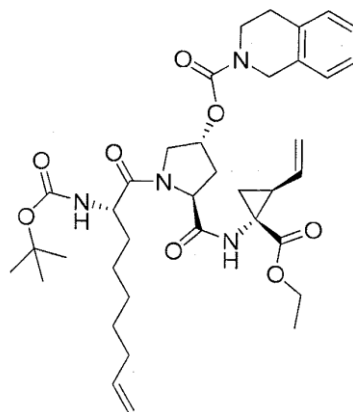
або Q являє собою R¹-R²,

де R¹ являє собою C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₄₋₁₀алкілциклоалкіл, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, пірол, фуран, тіофен, тiazол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензімідазол, кожний необов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR⁶R⁷, галогенів, ціано, нітро, гідрокси,

С₁₋₆алкілів, С₃₋₇циклоалкілів, С₄₋₁₀алкілциклоалкілів, С₂₋₆алкенілів, С₁₋₆алкокси, гідроксі-С₁₋₆алкілів або С₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; і R² являє собою Н, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, пірол, фуран, тіофен, тiazол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензимидазол, кожний з яких необов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR⁶R⁷, галогенів, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкілів, С₃₋₇циклоалкілів, С₄₋₁₀алкілциклоалкілів, С₂₋₆алкенілів, С₁₋₆алкокси, гідроксі-С₁₋₆алкілів, С₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; R⁴ являє собою Н, С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₄₋₁₀алкілциклоалкіл, феніл або бензил, зазначений феніл або бензил необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкілів, С₃₋₇циклоалкілів, С₄₋₁₀алкілциклоалкілів, С₂₋₆алкенілів, С₁₋₆алкокси, гідроксі-С₁₋₆алкілів, С₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; R⁵ являє собою С₁₋₆алкіл, C(O)NR⁶R⁷, C(S)NR⁶R⁷, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, S(O)₂R⁸ або (CO)CHR²¹NH(CO)R²²; R⁶ і R⁷ кожний незалежно являє собою Н, С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₄₋₁₀алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкілів, С₃₋₇циклоалкілів, С₄₋₁₀алкілциклоалкілів, С₂₋₆алкенілів, С₁₋₆алкокси, гідроксі-С₁₋₆алкілів, С₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R⁶ і R⁷ разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл; R⁸ являє собою С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₄₋₁₀алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкокси або фенілом; або R⁸ являє собою С₆ або С₁₀арил, що необов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкілів, С₃₋₇циклоалкілів, С₄₋₁₀алкілциклоалкілів, С₂₋₆алкенілів, С₁₋₆алкокси, гідроксі-С₁₋₆алкілів, С₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або С₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R⁸ являє собою С₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R⁸ являє собою тетрагідрофуранове кільце зв'язане через позиції С₃ або С₄ тетрагідрофуранового кільця; або R⁸ являє собою тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення С₄ тетрагідропіранового кільця; Y являє собою COOR⁹ або сульфонамідну групу формули -C(O)NHS(O)₂R⁹, де R⁹ вибрано із групи, що складається з С₁₋₃алкілу, С₃₋₇циклоалкілу або фенілу, які необов'язково заміщені від одного до двох галогенів, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₃алкілів, С₃₋₇циклоалкілів або С₁₋₃алкокси, або Y являє собою карбоксильну групу; V і W вибрані з О, S або NH;

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

R²¹ являє собою С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₄₋₁₀алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкокси, С₁₋₆алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору, або фенілом; або R²¹ являє собою С₆ або С₁₀арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкілів, С₃₋₇циклоалкілів, С₄₋₁₀алкілциклоалкілів, С₂₋₆алкенілів, С₁₋₆алкокси, гідроксі-С₁₋₆алкілів, С₁₋₆алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R²¹ являє собою піридил, піримідил, піразиніл, тієніл, фураніл, тiazоліл, оксазоліл, фенокси або тіофенокси; R²² являє собою С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл або С₄₋₁₀алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₆алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору, або фенілом і, за умови, що сполука не включає сполуку, яка має формулу:



198. Сполука за п. 171, яка **відрізняється** тим, що L вибрано з групи, що складається з -OCH₂- та -NHCH₂-.

199. Сполука за п. 171, яка **відрізняється** тим, що L вибрано з групи, що складається з -CH=CH та -C=C-.

200. Сполука за п. 171, яка **відрізняється** тим, що L вибрано з групи, що складається з -SCH₂-, -SO₂- та -CH₂SO-.

201. Сполука за п. 171, яка **відрізняється** тим, що L вибрано з групи, що складається з -WC(=V)-NH- та -WC(=V)-O-, де V і W, кожний окремо, вибрано з О, S або NH.

202. Сполука за п. 179, яка **відрізняється** тим, що L вибрано з групи, що складається з -OCH₂- та -NHCH₂-.

203. Сполука за п. 179, яка **відрізняється** тим, що L вибрано з групи, що складається з -CH=CH та -C=C-.

204. Сполука за п. 179, яка **відрізняється** тим, що L вибрано з групи, що складається з -SCH₂-, -SO₂- та -CH₂SO-.

205. Сполука за п. 179, яка **відрізняється** тим, що L вибрано з групи, що складається з -WC(=V)-NH- та -WC(=V)-O-, де V і W, кожний окремо, вибрано з О, S або NH.

206. Сполука за п. 186, яка **відрізняється** тим, що L вибрано з групи, що складається з $-\text{OCH}_2-$ та $-\text{NHCH}_2-$.

207. Сполука за п. 186, яка **відрізняється** тим, що L вибрано з групи, що складається з $-\text{CH}=\text{CH}$ та $-\text{C}=\text{C}-$.

208. Сполука за п. 186, яка **відрізняється** тим, що L вибрано з групи, що складається з $-\text{SCH}_2-$, $-\text{SO}_2-$ та $-\text{CH}_2\text{SO}-$.

209. Сполука за п. 186, яка **відрізняється** тим, що L вибрано з групи, що складається з $-\text{WC}(=\text{V})-\text{NH}-$ та $-\text{WC}(=\text{V})-\text{O}-$, де V і W, кожний окремо, вибрано з O, S або NH.

210. Сполука за п. 170, яка **відрізняється** тим, що L являє собою лінкерну групу, що складається з 1-5 атомів, вибраних з групи, що складається з азоту, водню та сірки.

211. Сполука за п. 170, яка **відрізняється** тим, що R_2 вибирають з групи, що складається з незаміщеного гетероциклу і заміщеного гетероциклу.

212. Сполука за п. 174, яка **відрізняється** тим, що L являє собою лінкерну групу, що складається з 1-5 атомів, вибраних з групи, що складається з азоту, водню та сірки.

213. Сполука за п. 174, яка **відрізняється** тим, що R_2 вибирають з групи, що складається з незаміщеного гетероциклу і заміщеного гетероциклу.

214. Сполука за п. 178, яка **відрізняється** тим, що L являє собою лінкерну групу, що складається з 1-5 атомів, вибраних з групи, що складається з азоту, водню та сірки.

215. Сполука за п. 178, яка **відрізняється** тим, що R_2 вибирають з групи, що складається з незаміщеного гетероциклу і заміщеного гетероциклу.

216. Сполука за п. 182, яка **відрізняється** тим, що L являє собою лінкерну групу, що складається з 1-5 атомів, вибраних з групи, що складається з азоту, водню та сірки.

217. Сполука за п. 182, яка **відрізняється** тим, що R_2 вибирають з групи, що складається з незаміщеного гетероциклу і заміщеного гетероциклу.

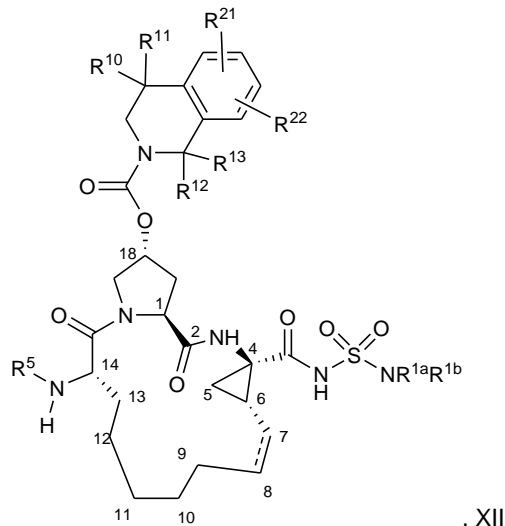
218. Сполука за п. 185, яка **відрізняється** тим, що L являє собою лінкерну групу, що складається з 1-5 атомів, вибраних з групи, що складається з азоту, водню та сірки.

219. Сполука за п. 185, яка **відрізняється** тим, що R_2 вибирають з групи, що складається з незаміщеного гетероциклу і заміщеного гетероциклу.

220. Сполука за п. 189, яка **відрізняється** тим, що L являє собою лінкерну групу, що складається з 1-5 атомів, вибраних з групи, що складається з азоту, водню та сірки.

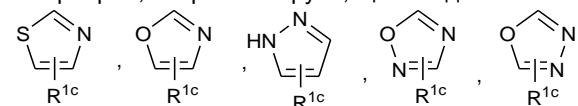
221. Сполука за п. 189, яка **відрізняється** тим, що R_2 вибирають з групи, що складається з незаміщеного гетероциклу і заміщеного гетероциклу.

222. Сполука за п. 1, що має формулу XII:

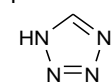


в якій:

a) R^{1a} та R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл або C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі є на вибір заміщені 1-3 рази гало, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідом або фенілом; або R^{1a} та R^{1b} кожний незалежно являє собою H або гетероарил, вибраний з групи, що складається з:



i



де R^{1c} являє собою H, або

$\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ являє собою 3-6-членний циклічний алкіл амін, який на вибір має 1-3 гетероатоми, включені в кільце, і який на вибір заміщений 1-3 рази гало, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідом або фенілом;

b) R^{21} та R^{22} кожний незалежно являє собою H, гало, ціано, гідрокси, C_{1-3} алкіл або C_{1-3} алкокси;

c) R^5 являє собою H, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ або $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$;

d) R^6 та R^7 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл;

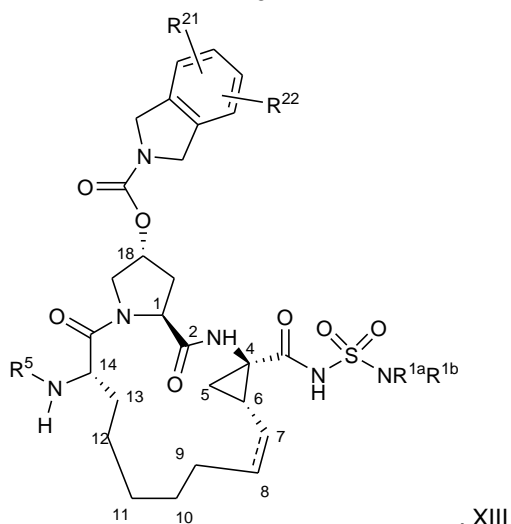
e) R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або 3-тетрагідрофурил;

f) R^{10} та R^{11} кожний незалежно являє собою H, гало, C_{1-3} алкіл, або R^{10} та R^{11} взяті разом з вуглецем, до якого вони прикріплені для утворення циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу або циклогексилу;

g) R^{12} та R^{13} кожний незалежно являє собою H, гало, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_6 або C_{10} арил, гідроксі- C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкіл, на вибір заміщений до 5 галоатомами; i

h) пунктирна лінія означає на вибір подвійний зв'язок.

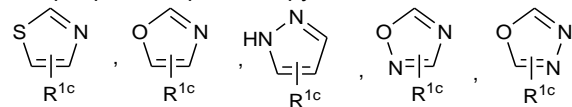
223. Сполука за п. 1, що має формулу XIII:



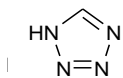
, XIII

в якій:

а) R^{1a} та R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл або C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі є на вибір заміщені 1-3 рази гало, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідом або фенілом; або R^{1a} та R^{1b} кожний незалежно являє собою H або гетероарил, вибраний з групи, що складається з:



i



де R^{1c} являє собою H, або

$NR^{1a}R^{1b}$ являє собою 3-6-членний циклічний алкіл амін, який на вибір має 1-3 гетероатоми, включені в кільце, і який на вибір заміщений 1-3 рази гало, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідом або фенілом;

б) R^{21} та R^{22} кожний незалежно являє собою H, гало, ціано, гідрокси, C_{1-3} алкіл або C_{1-3} алкокси;

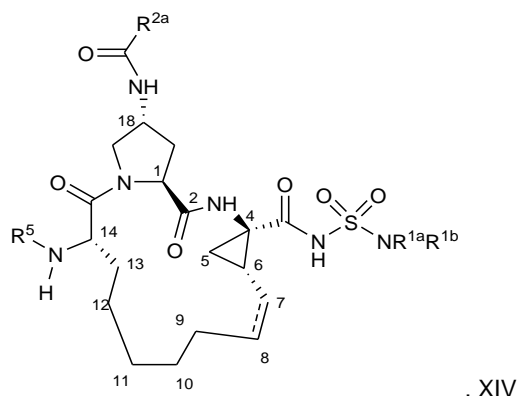
с) R^5 являє собою H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$ або $C(O)OR^8$;

д) R^6 та R^7 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл;

е) R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або 3-тетрагідрофурил;

ф) пунктирна лінія означає на вибір подвійний зв'язок.

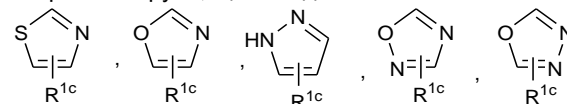
224. Сполука за п. 1, що має формулу XIV:



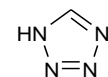
, XIV

в якій:

а) R^{1a} та R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл або C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі є на вибір заміщені 1-3 рази гало, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідом або фенілом; або R^{1a} та R^{1b} кожний незалежно являє собою H або гетероарил, вибраний з групи, що складається з:



i



де R^{1c} являє собою H, або

$NR^{1a}R^{1b}$ являє собою 3-6-членний циклічний алкіл амін, який на вибір має 1-3 гетероатоми, включені в кільце, і який на вибір заміщений 1-3 рази гало, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідом або фенілом;

б) R^{2a} являє собою C_6 або C_{10} арил, на вибір заміщений не більше ніж трьома $NR^{2c}R^{2d}$, гало, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкіл, на вибір заміщений не більше ніж п'ятьма фторо, C_{1-6} алкокси, на вибір заміщений не більше ніж п'ятьма фторо;

при цьому R^{2c} та R^{2d} кожний незалежно являють собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, причому феніл є на вибір заміщений не більше ніж трьома гало, ціано, нітро, гідрокси, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкіл, на вибір заміщений не більш ніж п'ятьма фторо, C_{1-6} алкокси, на вибір заміщений не більше ніж п'ятьма фторо; або R^{2c} та R^{2d} взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені для утворення індолінілу, піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу або морфолінілу;

с) R^5 являє собою H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$ або $C(O)OR^8$;

д) R^6 та R^7 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл;

е) R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або 3-тетрагідрофурил;

ф) пунктирна лінія означає на вибір подвійний зв'язок.

Перехресні посилання на «споріднені» заявки

Ця заявка є заявкою, що частково продовжує заявку на патент США № 11/064,445, подану 23 лютого 2005, яка є продовженням РСТ/US04/33970, поданої 13 жовтня 2004, що має пріоритет відповідно до 35 Зводу Законів США §119(е) за Попередньою заявкою на патент США № 60/511,541, поданою 14 жовтня 2003 та Попередньою заявкою на патент США № 60/612,460, поданою 22 вересня 2004; ця заявка також має пріоритет за Попередньою заявкою на патент США № 60/612,381, поданою 22 вересня 2004; Попередньою заявкою на патент США № 60/562,418, поданою 14 квітня 2004; і Попередньою заявкою на патент США № 60/558,161, поданою 30 березня 2004; усе вищенаведене є посиланнями на заявки.

Підстави виникнення винаходу

Область техніки, до якої відноситься винахід

Цей винахід відноситься до сполук, способів їхнього синтезу, композицій і способів лікування флавівірусних інфекцій, таких як вірусний гепатит С (ВГС). Зокрема, представлений винахід розкриває нові пептидні аналоги, фармацевтичні композиції, що містять такі аналоги й способи використання цих аналогів при лікуванні флавівірусних інфекцій.

Опис рівня техніки.

Вірус гепатиту С (ВГС) є найпоширенішою хронічною інфекцією, що передається через кров, у США. Хоча кількість нових заражень знизилася, число хронічних хворих є значним, і за даними Центрів з контролю й профілактики захворювань у США складається приблизно 3.9 мільйонів (1.8%) заражених. Хронічне захворювання печінки є десятою в списку лідируючих причин смертності серед дорослих у США, і нараховує приблизно 25,000 смертей щорічно, або приблизно, 1% від усіх смертей. Дослідження показують, що 40% хронічних захворювань печінки пов'язані з вірусом гепатиту С, у результаті - приблизно 8, 000-10,000 смертей щороку. Пов'язана з вірусом гепатиту С кінцева стадія захворювання печінки є найбільш частою причиною пересадження печінки серед дорослих.

Антивірусна терапія хронічного гепатиту С динамічно розвивалася протягом останнього десятиріччя зі значними поліпшеннями, що спостерігалися в ефективності лікування. Проте, навіть при комбінованому лікуванні, використовуючи інтерферон- α , кон'югований з ПЕГ, плюс рибавірин, в 40%-50% пацієнтів лікування було невдалим, тобто були наявні або відсутність лікувального ефекту або рецидив захворювання. Звичайно для таких пацієнтів була відсутня ефективна альтернатива лікування. Зокрема, пацієнти із запущеним фіброзом або цирозом печінки, що виявляють при біопсії, мають значний ризик розвитку ускладнень запущених захворювань печінки, включаючи асцит, жовтяницю, варикозну кровотечу, енцефалопатію та прогресуюче порушення роботи печінки, крім того помітно зростає ризик гепатоцелюлярної карциноми.

Широке розповсюдження хронічної форми ві-

русної інфекції гепатиту С несе серйозні суспільні наслідки для майбутнього хронічних захворювань печінки в США. Дані, отримані від Національної Дослідницької Служби по Здоров'ю та Харчуванню (NHANES III) указують, що значне збільшення числа заражень припало на кінець 60-х - початок 80 років, особливо серед людей у віці від 20 до 40 років. Приблизно підраховано, що кількість людей із затяжною формою ГС вірусної інфекції 20 років і більше може збільшитися в чотири рази за проміжок часу 1990-2015 роки з 750,000 до понад 3 мільйони. Пропорційне збільшення числа людей, заражених протягом 30 або 40 років, могло бути навіть більше. Оскільки ризик хронічних захворювань печінки, пов'язаних із ВГС, має відношення до тривалості зараження, ризик цирозу поступово збільшується для людей, заражених більш ніж 20 років, це приведе в результаті до значного збільшення захворювань, пов'язаних із цирозом і смертності серед пацієнтів, заражених між 1965-1985р.р.

ВГС являє собою вірус сімейства флавівірусів з лінійною молекулою РНК позитивної полярності. Геном ВГС представлений одноститковою молекулою РНК довжиною близько 9500 нуклеотидів і містить єдину відкриту рамку зчитування (ORF), що несе інформацію про єдиний великий вірусспецифічний поліпротеїн, розміром близько 3000 амінокислотних залишків. У заражених клітинах, цей поліпротеїн розщеплюється на численні ділянки клітинними й вірусними протеазами з одержанням структурних і неструктурних (NS) протеїнів вірусу. У випадку ВГС утворення зрілих неструктурних протеїнів (NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5A і NS5B) здійснюється двома вірусними протеазами. Перша вірусна протеаза розщеплює зв'язок NS2-NS3 поліпротеїни. Друга вірусна протеаза це серінова протеаза, що містить N-кінцеву ділянку NS3 (далі іменована як "NS3 протеаза"). NS3 протеаза є медіатором всіх наступних розщеплень на ділянках нижче положення NS3 у поліпротеїні (тобто, ділянках, розташованих між C-закінченням NS3 і C-закінченням поліпротеїну). NS3 протеаза проявляє активність як у цис положенні при розщепленні ділянки NS3-NS4, так і в транс, для інших NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, і NS5A-NS5B ділянок. Вважається, що білок NS4A є багатофункціональним поліпротеїном, і сприяє активності NS3 протеази й можливо бере участь у мембранній локалізації NS3 і інших вірусних репліказних компонентів. Очевидно, утворення комплексу між NS3 і NS4A необхідно для процесів, що медіюються NS3, і поліпшує протеолітичну ефективність на всіх ділянках, розпізнаваних NS3. Протеаза NS3 також проявляє нуклеозид трифосфатазну й РНК хеліказну активність. NS5B являє собою РНК-залежну РНК полімеразу, залучену до реплікації РНК ВГС.

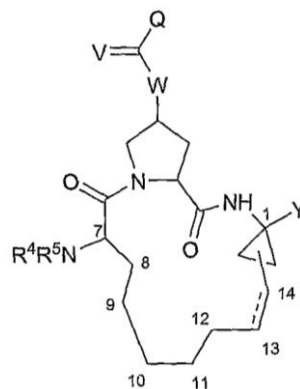
Література

METAVIR (1994) Hepatology 20: 15-20; Brunt (2000) Hepatol. 31:241-246; Alpini (1997) J. Hepatol. 27:371-380; Baroni et al. (1996) Hepatol. 23:1189-1199; Czaja et al. (1989) Hepatol. 10: 795-800; Grossman et al. (1998) J. Gastroenterol. Hepatol.

13:1058-1060; Rockey and Chung (1994) J. Invest. Med. 42: 660-670; Sakaida et al. (1998) J. Hepatol. 28:471-479; Shi et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 10663-10668; Baroni et al. (1999) Liver 19 : 212-219; Lortat-Jacob et al. (1997) J. Hepatol. 26: 894-903; Llorent et al. (1996) J. Hepatol. 24: 555-563; U. S. Patent No. 5,082,659; Європейська Патентна Заявка EP 294,160; Патент США № 4,806,347; Balish et al. (1992) J. Infect. Diseases 166: 1401-1403; Katayama et al. (2001) J. Viral Hepatitis 8: 180-185 ; Патент США № 5,082,659; Патент США № 5,190,751; Патент США № 4,806,347; Wandl et al. (1992) Br. J. Haematol. 81:516-519; Європейська Патентна Заявка № 294,160; Патент Канади № 1,321,348; Європейська Патентна Заявка № 276,120; Wandl et al. (1992) Sem. Oncol. 19: 88-94; Balish et al. (1992) J. Infectious Diseases 166: 1401-1403; Van Dijk et al. (1994) Int. J. Cancer 56: 262-268 ; Sundmacher et al. (1987) Current Eye Res. 6: 273-276; Патенти США № 6,172,046; 6,245,740; 5,824,784; 5,372,808; 5,980,884; опубліковані міжнародні патентні заявки WO 96/21468; WO 96/11953; WO 00/59929; WO 00/66623; W02003/064416; W02003/064455; W02003/064456; WO 97/06804; WO 98/17679; WO 98/22496; WO 97/43310; WO 98/46597; WO 98/46630; WO 99/07733; WO 99/07734; WO 00/09543; WO 00/09558; WO 99/38888; WO 99/64442; WO 99/50230; WO 95/33764; Torre et al. (2001) J. Med. Virol. 64: 455-459; Bekkering et al. (2001) J. Hepatol. 34: 435-440; Zeuzem et al. (2001) Gastroenterol. 120:1438-1447; Zeuzem (1999) R. Hepatol. 31: 61-64; Keffe i Hollinger (1997) Hepatol. 26: 101S-107S; Wills (1990) Clin. Pharmacokinet. 19: 390-399; Heathcote et al. (2000) New Engl. J Med. 343: 1673-1680; Husa i Husova (2001) Bratisl. Lek. Listy 102: 248-252; Glue et al. (2000) Clin. Pharmacol. 68:556-567; Bailon et al. (2001) Bioconj. Chem. 12: 195-202; i Neumann et al. (2001) Science 282:103; Zalipsky (1995) Adv. Drug Delivery Reviews S. 16,157-182 ; Mann et al. (2001) Lancet 358: 958-965; Zeuzem et al. (2000) New Engl. R Med. 343: 1666-1672; Патенти США № 5,633,388; 5,866,684; 6,018,020; 5,869,253; 6,608,027; 5,985,265; 5,908,121; 6,177,074; 5,985,263; 5,711,944; 5,382,657; i 5,908,121; Osborn et al. (2002) J. Pharmacol. Exp. Therap. 303: 540-548; Sheppard et al. (2003) Nat. Immunol. 4: 63-68; Chang et al. (1999) Nat. Biotechnol. 17: 793-797; Adolf (1995) Multiple Sclerosis 1 Suppl. 1: S44-S47; Chu et al., Tet. Lett. (1996), 7229-7232; Дев'ята Конференція по Антивірусних Дослідженнях (Ninth Conference on Antiviral Research), Урабандай, Фукишіма, Японія (1996) (Antiviral Research, (1996), 30:1, A23 (реферат 19)); Steinkuhler et al., Biochem., 37: 8899-8905; Ingallinella et al., Biochem., 37: 8906-8914.

Короткий опис винаходу.

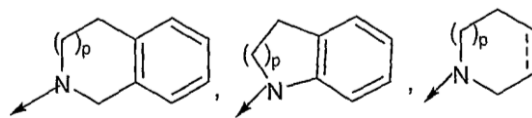
Винахід розкриває сполуку, що має формулу I:



I

де:

Q являє собою центральне кільце, обране з:



де центральне кільце може бути незаміщеним або заміщеним Н, галогеном, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкілом, С₃₋₇ циклоалкілом, С₄₋₁₀ алкілциклоалкілом, С₂₋₆ алкенілом, С₁₋₆ алкокси, гідроксі-С₁₋₆ алкілом, С₁₋₆ алкілом, заміщеним С₁₋₆ алкілом, С₁₋₆ алкокси, заміщеним С₁₋₆ алкокси, С₆ або 10 арилом, піридилом, піримідилом, тієнілом, фуранілом, тіазолілом, оксазолілом, феноксі, тіофеноксі, сульфонамідо, сечовиною, тіосечовиною, амідом, кетом, карбоксилдом, карбамілом, сульфідом, сульфоксидом, сульфеном, аміно, алкоксіаміно, алкілоксигетероциклілом, алкіламіно, алкілкарбокси, карбонілом, спіроциклічним циклопропілом, спіроциклічним циклобутилом, спіроциклічним циклопентилом, або спіроциклічним циклогексилом,

або Q являє собою R¹-R², де R¹ являє собою С₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл, С₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, піррол, фуран, тіофен, тіазол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензімідазол, кожний не обов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR⁶R⁷, галогеном, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкілів, С₃₋₇ циклоалкілів, С₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, С₂₋₆ алкенілів, С₁₋₆ алкокси, гідроксі-С₁₋₆ алкілів, або С₁₋₆ алкілів, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆ алкокси, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору; i R² являє собою Н, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, піррол, фуран, тіофен, тіазол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензімідазол, кожний з яких не обов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR⁶R⁷, галогенів, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкілів, С₃₋₇ циклоалкілів, С₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, С₂₋₆ алкенілів, С₁₋₆ алкокси, гідроксі-С₁₋₆ алкілів, С₁₋₆ алкілів, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆ алкокси, не обов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R⁴ являє собою Н, С₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл,

C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, феніл, або бензил, зазначений феніл або бензил необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкоксі, гідроксі-C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆ алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R⁵ являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C(O)NR⁶R⁷, C(S)NR⁶R⁷, -C(O)R⁸, C(O)OR⁸, S(O)₂R⁸ або (CO)CHR²¹NH(CO)R²²;

R⁶ і R⁷ кожний незалежно являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкоксі, гідроксі-C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆ алкоксі необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R⁶ і R⁷ разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

R⁸ являє собою C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкоксі, або фенілом; або R⁸ являє собою C₆ або 10 арил, що необов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкоксі, гідроксі-C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C₁₋₆ алкоксі необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R⁸ являє собою C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R⁸ являє собою тетрагідрофуранове кільце зв'язане через позиції C₃ або C₄ тетрагідрофуранового кільця; або R⁸ являє собою тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення C₄ тетрагідропіранового кільця;

Y являє собою сульфонамідну групу формули -C(O)NHS(O)₂R⁹, де R⁹ являє собою C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, C₁₋₆ алкоксі або фенілом, або R⁹ являє собою C₆ або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкоксі, гідроксі-C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆ алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R⁹ являє собою C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором, NR⁶R⁷, NR^{1a1b}, або (CO)OH або R⁹ являє собою гетероароматичне кільце необов'язково заміщене до двох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксілом або C₁₋₆ алкоксі; або Y являє собою карбоксильну групу або її фармацевтичну прийнятну сіль, сольват або проліків;

де R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, або C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C₁₋₆ алкоксі, амідно, або фенілом,

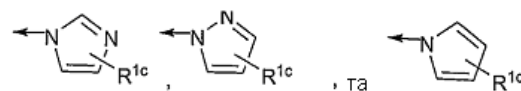
або R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C₆ або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від

одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкоксі, гідроксі-C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆ алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору,

або R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, гетероцикл, що являє собою п'яти-, шести- або семичленну насичену або ненасичену гетероциклічну молекулу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, обраних із групи, що складається з азоту, кисню й сірки,

або NR^{1a1b} являє собою алкільний циклічний вторинний амін, що містить від трьох до шести членів, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, включених у кільце, і який необов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C₁₋₆ алкоксі, амідно, фенілів,

або NR^{1a1b} являє собою гетероарил, обраний із групи, що складається з



;

де R^{1c} являє собою H, галоген, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₆ циклоалкіл, C₁₋₆ алкоксі, C₃₋₆ циклоалкоксі, NO₂, N(R^{1d})₂, NH(CO)R^{1d}, або NH(CO)NHR^{1d}, де кожний R^{1d} незалежно представляє H, C₁₋₆ алкіл, або C₃₋₆ циклоалкіл,

або R^{1c} являє собою NH(CO)OR^{1e}, де R^{1e} являє собою C₁₋₆ алкіл, C₃₋₆ циклоалкіл;

p=0 або 1;

V обрано з O, S або NH;

[коли V обрано з O або S, W вибирається з O, NR¹⁵ або CR¹⁵, коли V являє собою NH, W обирають із NR¹⁵ або CR¹⁵, де R¹⁵ являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, або C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору;

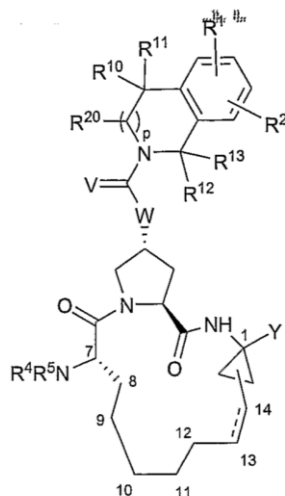
пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

R²¹ являє собою C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкоксі, C₁₋₆ алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору або фенілом; або R²¹ являє собою C₆ або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкоксі, гідроксі-C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆ алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R²¹ являє собою піридил, піримідил, піразиніл, тієніл, фураніл, тiazоліл, оксазоліл, феноксі або тіофеноксі; і

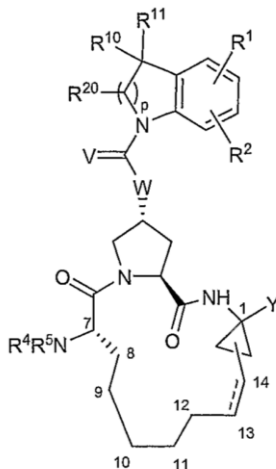
R²² являє собою C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл або C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору або феніл; з умовою, що сполуки, що мають формулу I не включають сполуку, що має формулу II, III або IV, як визначено нижче.

Винахід розкриває сполуку, що має формулу

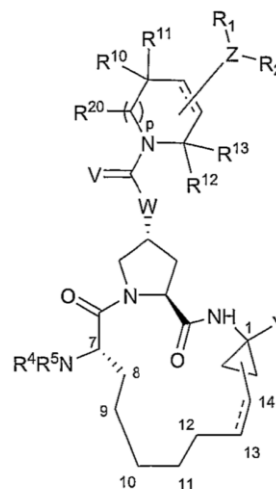
II, III або IV:



II



III



IV

де

(a) R^1 і R^2 кожний незалежно являє собою H, галоген, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, C_6 або 10 арил, піридил, піримідил, тієніл, фураніл, тiazоліл, оксазоліл, фенокси, тiофенокси, $SO_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $O(CH_2)_nNR^6R^7$ або $O(CH_2)_nR^9$; де R^9 являє собою імідазоліл або піразоліл; зазначений тієніл, піримідил, фураніл, тiazоліл і оксазоліл у визначенні R^1 і R^2 є необов'язково заміщеними від одного до двох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або 10 арил, піридил, фенокси й тiофенокси у визначенні R^1 і R^2 є необов'язково заміщеними від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

(b) $m = 0, 1$ або 2;

(c) R^4 являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл або бензил, зазначений феніл або бензил необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

(d) R^5 являє собою H, C_{1-6} алкіл, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $-C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ або $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

(e) R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^6 і R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індоліл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

(f) R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкокси або фенілом; або R^8 являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R^8 являє собою тетрагідрофуранове кільце зв'язане через положення C_3 або C_4 тетрагідрофуранового кільця; або R^8 являє собою тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення C_4 тетрагідропіранового кільця;

(g) Y являє собою сульфонамідну групу формули $-C(O)NHS(O)_2R^9$, де R^9 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідно або фенілом, або R^9 являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^9 являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково за-

міщений до 5 груп із фтором, NR^6R^7 , або $(3)\text{BIN}$ або R^9 являє собою гетероароматичне кільце необов'язково заміщене до двох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксілом або C_{1-6} алкоксі; або Y являє собою карбоксильну групу або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліків;

(h) R^{10} і R^{11} кожний незалежно являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_6 або 10 арил, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$, $(\text{CH}_2)_n(\text{O})\text{OR}^{14}$, де R^{14} являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкоксі або фенілом, або R^{14} являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або 10 арил у визначенні R^{10} і R^{11} є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{10} і R^{11} разом з атомом вуглецю до якого приєднані утворюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил; або R^{10} і R^{11} поєднуються в O ;

(i) $p=0$ або 1 ;

(j) R^{12} і R^{13} кожний незалежно являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_6 або 10 арил, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$, $(\text{CH}_2)_n(\text{O})\text{OR}^{14}$, де R^{14} являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкоксі або фенілом, або R^{14} являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{12} і R^{13} разом з атомом вуглецю до якого приєднані утворюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил; або R^{12} і R^{13} кожний являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений $(\text{CH}_2)_{n_0}$;

(k) R^{20} являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_6 або 10 арил, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$, $(\text{CH}_2)_n(\text{O})\text{OR}^{14}$, де R^{14} являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від

одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкоксі або фенілом, або R^{14} являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або 10 арил у визначенні R^{12} і R^{13} є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

(l) $n=1-4$;

(m) V обрано з O, S або NH ;

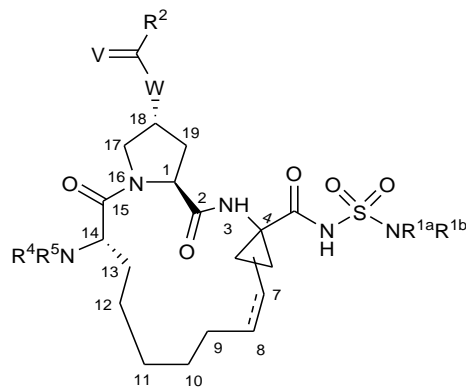
(n) коли V являє собою O або S , W вибирається з O , NR^{15} або CR^{15} ; коли V являє собою NH , W обирають із NR^{15} або CR^{15} , де R^{15} являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору;

(o) пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

(p) R^{21} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкоксі, C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору або фенілом; або R^{21} являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{21} являє собою піридил, піримідил, піразиніл, тієніл, фураніл, тiazоліл, оксазоліл, феноксі, тіофеноксі; і

(q) R^{22} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору або фенілом.

Винахід розкриває сполуку, що має формулу XI :



де:

а) R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H ,

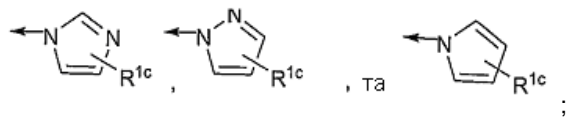
C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, або C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C₁₋₆ алкокси, амідю, або фенілом,

або R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C₆ або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкокси, гідроксі-C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆ алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору,

або R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, гетероцикл, що являє собою п'яти-, шести- або семичленну насичену або ненасичену гетероциклічну молекулу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, обраних із групи, що складається з азоту, кисню й сірки,

або NR^{1a1b} являє собою алکیلний циклічний вторинний амін, що містить від трьох до шести членів, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, включених у кільце, і який необов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C₁₋₆ алкокси, амідю, фенілів,

або NR^{1a1b} являє собою гетероарил, обраний із групи, що складається з



де R^{1c} являє собою H, галоген, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₆ циклоалкіл, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₆ циклоалкокси, NO₂, N(R^{1d})₂, NH(CO)R^{1d}, або NH(CO)NHR^{1d}, де кожний R^{1d} незалежно представляє H, C₁₋₆ алкіл, або C₃₋₆ циклоалкіл,

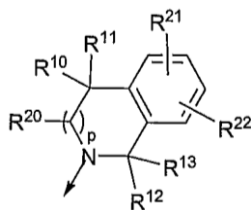
або R^{1c} являє собою NH(CO)OR^{1e}, де R^{1e} являє собою C₁₋₆ алкіл, C₃₋₆ циклоалкіл;

b) W являє собою O або NH;

c) V обрано з O, S або NH;

d) коли V обрано з O або S, W вибирається з O, NR¹⁵ або CR¹⁵; коли V являє собою NH, W обирають із NR¹⁵ або CR¹⁵, де R¹⁵ являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, або C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору;

e) R² являє собою біциклічний вторинний амін зі структурою:



де R²¹ і R²² кожний незалежно являє собою H, галоген, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкокси, гідроксі-C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, C₁₋₆ алкокси, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, C₆ або 10 арил, піридил, піримідил, тієніл, фураніл, тіазоліл, оксазоліл, феноксі, тіофеноксі, SO₂NR^{6R7},

NHC(O)NR^{6R7}, NHC(S)NR^{6R7}, C(O)NR^{6R7}, NR^{6R7}, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, NHC(O)R⁸, NHC(O)OR⁸, Som⁸ (m=0,1 або 2), NHS(O)₂R⁸; зазначений тієніл, піримідил, фураніл, тіазоліл і оксазоліл у визначенні R²¹ і R²² є необов'язково заміщеними від одного до двох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкокси, гідроксі-C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆ алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C₆ або 10 арил, піридил, феноксі й тіофеноксі у визначенні R²¹ і R²² є необов'язково заміщеними від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкокси, гідроксі-C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C₁₋₆ алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R¹⁰ і R¹¹ кожний незалежно являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, C₆ або 10 арил, гідроксі- C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, (CH₂)_nNR^{6R7}, (CH₂)_n(O)OR¹⁴, де R¹⁴ являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкокси або фенілом, або R¹⁴ являє собою C₆ або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкокси, гідроксі-C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆ алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C₆ або 10 арил у визначенні R¹⁰ і R¹¹ є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкокси, гідроксі-C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆ алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R¹⁰ і R¹¹ разом з атомом вуглецю до якого приєднані утворюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил; або R¹⁰ і R¹¹ поєднуються в O;

де p=0 або 1;

де R¹² і R¹³ кожний незалежно являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, C₆ або 10 арил, гідроксі- C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, (CH₂)_nNR^{6R7}, (CH₂)_n(O)OR¹⁴, де R¹⁴ являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкокси або фенілом, або R¹⁴ являє собою C₆ або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкокси, гідроксі-C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆ алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C₆ або 10 арил у визначенні R¹² і R¹³ є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкокси, гідроксі-C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆ ал-

кокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{12} і R^{13} разом з атомом вуглецю до якого приєднані утворюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил;

де R^{20} являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_6 або 10 арил, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_n(O)OR^{14}$, де R^{14} являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкокси або фенілом, або R^{14} являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або 10 арил у визначенні R^{12} і R^{13} є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

де $n=0-4$;

де R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^6 і R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індоліл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

або R^2 являє собою R^{2a2b} , коли $W = NH$ і $V=O$, де

R^{2a} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, піррол, фуран, тіофен, тіазол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензимидазол, кожний необов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR^{2c2d} , галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, або C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^{2b} являє собою H , феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, піррол, фуран, тіофен, тіазол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензимидазол, кожний з яких необов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR^{2c2d} , галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

зазначені R^{2c} і R^{2d} кожний незалежно являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{2c} і R^{2d} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

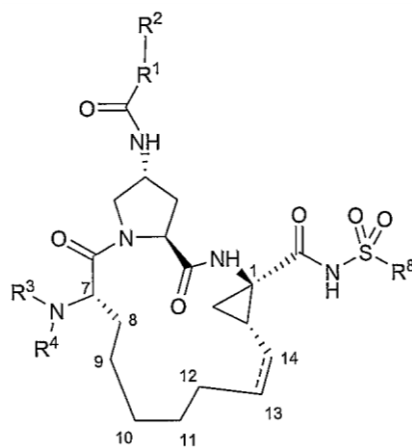
f) R^4 являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

g) R^5 являє собою H , C_{1-6} алкіл, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $-C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ або $S(O)_2R^8$;

h) R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкокси або фенілом; або R^8 являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

i) пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

Винахід розкриває сполуку, що має формулу XVIII:



XVIII

де

a) R^1 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, піррол, фуран, тіофен, тіазол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензимидазол, кожний необов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR^{5R^6} , галогеном, ціано, нітро,

гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, або C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

b) R^2 являє собою H, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, піррол, фуран, тіофен, тiazол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензимидазол, кожний з яких необов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR^5R^6 , галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

c) R^3 являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

d) R^4 являє собою C_{1-6} алкіл, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$, $-C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $S(O)_2R^7$;

e) R^5 і R^6 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^5 і R^6 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

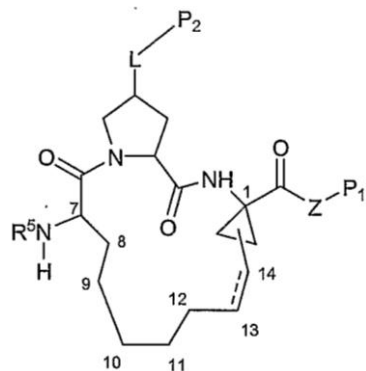
f) R^7 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкокси, або фенілом; або R^7 являє собою C_6 або 10 арил, що необов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

g) R^8 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{3-4} циклоалкіл, або феніл, які всі необов'язково заміщені від одного до двох разів галогеном, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкілом або C_{1-3} алкокси; і

h) пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

або його фармацевтично прийнятну сіль.

Винахід розкриває сполуку, що має формулу:



де:

a) Z являє собою групу, здатну утворювати водневий зв'язок з імідазольним фрагментом His57 NS3 протеази й утворювати водневий зв'язок з атомом азоту Gly137 NS3 протеази.

b) P_1' являє собою групу, здатну брати участь у неполярній взаємодії, принаймні, з одним фрагментом S1' кишені NS3 протеази, обраним із групи, що складається з Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Ser42 і Phe43;

c) L являє собою лінкерну групу, що містить від 1 до 5 атомів, обраних із групи, що складається з вуглецю, кисню, азоту, водню й сірки;

d) P2 обирають із групи, що складається з незаміщеного арилу, заміщеного арилу, незаміщеного гетероарилу, заміщеного гетероарилу, незаміщеного гетероциклілу й заміщеного гетероциклілу; положення P2 визначається L з метою створення неполярної взаємодії, принаймні, з одним фрагментом S2 кишені NS3 протеази, обраним із групи, що складається з His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 і Asp81;

e) пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

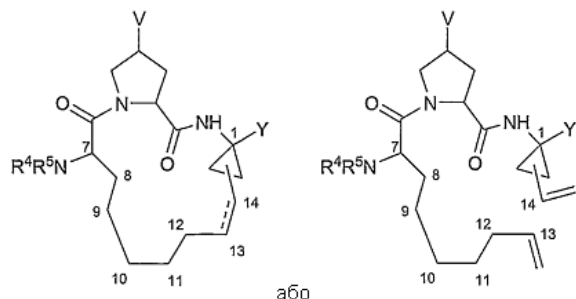
f) R^5 обирають із групи, що складається з H, $C(O)NR^6R^7$ і $C(O)OR^8$;

g) R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^6 і R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індоліл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

h) R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкокси або фенілом; або R^8 являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R^8 являє собою тетрагідрофуранове кільце зв'язане через положення C3 або C4 тетрагі-

дрофуранового кільця; або R^8 являє собою тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення C_4 тетрагідропіранового кільця; з умовою, що сполуки, що мають формулу I не включають сполуку, що має формулу II, III або IV, як визначено вище.

Винахід розкриває сполуку, що має формулу:



де R^4 являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, феніл або бензил, зазначений феніл або бензил необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^5 являє собою C_{1-6} алкіл, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $-C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ або $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^6 і R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індоліл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкоксі або фенілом; або R^8 являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^8 являє собою тетрагідрофуранове кільце зв'язане через положення C_3 або C_4 тетрагідрофуранового кільця; або R^8 являє собою тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення C_4 тетрагідропіранового кільця;

Y являє собою сульфонамідну групу формули $-C(O)NHS(O)_2R^9$, де R^9 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл або феніл, які необов'язково заміщені від одного до двох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-3} алкілом, C_{3-7} циклоалкілом або C_{1-3} алкоксі або Y являє собою карбоксильну групу.

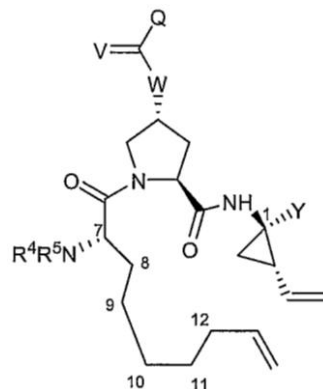
V обрано з OH, SH або NH_2 ;

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

R^{21} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкоксі, C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору або фенілом; або R^{21} являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{21} являє собою піридил, піримідил, піразиніл, тієніл, фураніл, тiazоліл, оксазоліл, феноксі, тіофеноксі; і

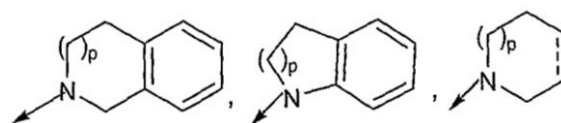
R^{22} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору або фенілом.

Винахід розкриває сполуку, що має формулу:



де:

Q являє собою центральне кільце, обране з:



де центральної кільце може бути незаміщеним або заміщеним H, галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілом, C_{3-7} циклоалкілом, C_{4-10} алкілциклоалкілом, C_{2-6} алкенілом, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкілом, заміщеним C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкоксі, заміщеним C_{1-6} алкоксі, C_6 або 10 арилом, піридилом, піримідилом, тієнілом, фуранілом, тiazолілом, оксазолілом, феноксі, тіофеноксі, сульфонамідом, сечовиною, тіосечовиною, амідом, кетом, карбоксиллом, карбамілом, сульфідом, сульфоксидом, сульфеном, аміно, алкоксіаміно, алкілоксигетероциклілом, алкіламіно, алкілкарбоксі, карбонілом, спіроциклічним циклопропілом, спіроциклічним циклобутилом, спіроциклічним циклопентилом, або спіроциклічним циклогексилом, або Q являє собою $R^1 - R^2$, де R^1 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, пір-

рол, фуран, тіофен, тіазол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензімідазол, кожний неонов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR^6R^7 , галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, або C_{1-6} алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору; і R^2 являє собою Н, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, піррол, фуран, тіофен, тіазол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензімідазол, кожний з яких неонов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR^6R^7 , галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^4 являє собою Н, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, феніл, або бензил, зазначений феніл або бензил неонов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^5 являє собою C_{1-6} алкіл, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $-C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ або $(CO)CHR^2NH(CO)R^{22}$;

R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою Н, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл неонов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^6 і R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі неонов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкоксі, або фенілом; або R^8 являє собою C_6 або 10 арил, що неонов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкоксі неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, неонов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R^8 являє собою тетрагідрофуранове кільце зв'язане через позиції C_3 або C_4 тетрагідрофуранового кільця; або R^8 являє собою тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення C_4 тетрагідропіранового кільця;

Y являє собою $COOR^9$, де R^9 являє собою C_{1-6} алкіл; або Y являє собою сульфонамідну групу формули $-C(O)NHS(O)_2R^9$, де R^9 являє собою C_{1-3}

алкіл, C_{3-7} циклоалкіл або феніл, що неонов'язково заміщений від одного до двох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-3} алкілом, C_{3-7} циклоалкілом, C_{1-3} алкоксі або Y являє собою карбоксильну групу;

V і W кожний індивідуально обраний з O, S або NH ;

пунктирна лінія означає неонов'язковий подвійний зв'язок;

R^{21} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі неонов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкоксі, C_{1-6} алкілом, неонов'язково заміщеним до 5 атомів фтору або фенілом; або R^{21} являє собою C_6 або 10 арил, що є неонов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{21} являє собою піридил, піримідил, піразиніл, тієніл, фураніл, тіазоліл, оксазоліл, феноксі або тіофеноксі; і

R^{22} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл або C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі неонов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілом, неонов'язково заміщеним до 5 атомів фтору або фенілом;

Винахід також розкриває фармацевтичні композиції, що включають кращі сполуки й фармацевтично прийнятні носії.

Розкритий спосіб лікування пацієнта з вірусною інфекцією гепатиту С, що включає введення пацієнтові ефективної кількості кращих сполук.

Винахід розкриває спосіб лікування фіброзу печінки у пацієнта, що включає введення пацієнтові ефективної кількості кращих сполук.

Винахід розкриває спосіб збільшення функції печінки у пацієнта з вірусною інфекцією гепатиту С, що включає введення пацієнтові ефективної кількості кращих сполук.

Хімічні формули, що представляють сполуки, описані тут, також включають фармацевтично прийнятні солі, сольвати, ефіри і пролікувальні похідні цих сполук.

Детальний опис кращих варіантів здійснення винаходу

Визначення

Як вживається тут, термін «печіночний фіброз», застосовуваний по черзі з терміном «фіброз печінки», відноситься до росту рубцевої тканини в печінці, що відбувається при хронічній формі вірусної інфекції гепатиту.

Терміни «індивід», «організм-носіє вірусу», «суб'єкт» і «пацієнт» є взаємозамінними й відносяться до ссавців, включаючи, але, не обмежуючись приматами, включаючи мавп і людину.

Як вживається тут, термін «функція печінки» відноситься до нормальної функції печінки, включаючи, але, не обмежуючись, синтетичною функцією, включаючи, але, не обмежуючись, синтезом протеїнів, таких як сироваткові протеїни (наприклад, альбумін, фактори згортання крові, лужна фосфатаза, амінотрансферази (наприклад, аланінова трансаміназа, аспартамова трансаміназа), 5'-нуклеозидаза, γ-глутамінілтранспептидаза й так

далі), синтез білірубину, синтез холестерину й синтез жовчних кислот; метаболічною функцією печінки, включаючи, але, не обмежуючись, метаболізмом вуглеводів, метаболізмом амінокислот і аміаку, гормональним метаболізмом і ліпідним метаболізмом; детоксифікацією екзогенних лікарських засобів; гемодинамічною функцією, включаючи внутрішню і портальну динаміку кровообігу; тощо.

Як вживається тут, терміни «NS3 протеазний інгібітор ВГС» і «NS3 протеазний інгібітор» відносяться до будь-якого агента, що інгібує протеазну активність комплексу NS3/NS4A ВГС. Щонайменше, якщо не зазначене зворотнє, термін «NS3 інгібітор» вживається взаємозамінно з термінами «NS3 протеазний інгібітор ВГС» і «NS3 протеазний інгібітор».

Як вживається тут, термін «поліол» або «поліол» позначає вуглеводень, що містить, принаймні, дві гідроксильні групи, пов'язані з атомами вуглецю, включаючи цукри (відновлюючі і невідновлюючі цукри), цукрові спирти і цукрові кислоти. Поліоли можуть включати інші функціональні групи. Приклади поліолів включають цукрові спирти, такі як маннітол і трегалоза й полієфіри. «Відновлюючий цукор» - це такий, який містить полуацетальну групу, що може відновити іони металів або ковалентно взаємодіяти з лізином і іншими аміногрупами в протеїнах, і «невідновлюючий цукор» - це такий, який не має характеристики відновлюючого цукру. Прикладами відновлюючих цукрів служать фруктоза, манноза, мальтоза, лактоза, арабіноза, ксилоза, рибоза, рамноза, галактоза й глюкоза. Маннітол, ксилітол, еритритол, трейтол, сорбітол і гліцерол є прикладами цукрових спиртів. Відносно цукрових кислот, вони включають L-глюконат і їх солі металів.

Термін «полієфір» який вживається тут, означає вуглеводень, що містить, щонайменше, три ефірні зв'язки. Полієфіри можуть включати інші функціональні групи. Полієфіри включають поліетилентгліколь (ПЕГ).

Термін «тривала вірусна відповідь» (SVR; також іменованій як «тривала відповідь» або «довга відповідь»), який вживається тут, відноситься до відповіді пацієнта на програму лікування вірусної інфекції гепатиту С, виходячи з титру ВГС у сироватці. Як правило, «тривала вірусна відповідь» відноситься до відсутності (не виявлення) РНК ВГС (наприклад, менше, ніж 500, менше ніж 200 або менше, ніж 100 геномних копій на мілілітр сироватки) у сироватці пацієнта за період, протягом, принаймні, одного місяця, принаймні, двох місяців, принаймні, трьох місяців, принаймні, чотирьох місяців, принаймні, п'яти місяців, принаймні, шести місяців слідом за припиненням лікування.

Термін «пацієнти, що не піддаються лікуванню» який вживається тут, відноситься звичайно до пацієнтів, заражених ВГС, у яких відсутній лікувальний ефект після попередньої терапії ВГС (іменовані як «пацієнти з відсутністю лікувального ефекту») або які спочатку відповідали на проведення лікування, але в яких лікувальний ефект не зберігається (іменовані як «пацієнти з рецидивом захворювання»). Звичайно попередня терапія може включати монотерапію α -інтерфероном або

комбінованою терапією α -інтерфероном і яким-небудь антивірусним агентом, наприклад рибавирином.

Терміни, які вживаються тут, «лікування» і «терапія» тощо відносяться до одержання бажаного фармакологічного і/або фізіологічного ефекту. Ефект може бути профілактичним, виходячи з повністю або частково відверненого захворювання або його симптомів, і/або може бути терапевтичним, виходячи із часткового або повного позбавлення від захворювання, і/або несприятливого ускладнення, властивого даному захворюванню. «Лікування» яке вживається тут, охоплює будь-яке лікування захворювання в ссавця, а саме в людини, і включає (а) запобігання захворюванню у пацієнта, який може бути схильний до захворювання, але при діагностиці виявлено, що захворювання відсутнє; (b) придушення захворювання, тобто зупинка його розвитку; і (c) звільнення від захворювання, тобто регресія захворювання.

Терміни «індивід», «організм-носіє вірусу», «суб'єкт» і «пацієнт» є взаємозамінними й відносяться до ссавців, включаючи, але, не обмежуючись мишами, мавпами, людиною, ссавцями тваринами фермерських і мисливських господарств і ссавцями домашніми тваринами.

Термін, який вживається тут, «пірфенідон» відноситься до 5-метил-1-феніл-2-(1H)-піридону. Термін, який вживається тут, «аналоги пірфенідону» відноситься до будь-якої сполуки формули I, IIA або IIB у розділі за назвою «Пірфенідон і його аналоги», представленою нижче. «Специфічний аналог пірфенідона» і всі його граматичні варіанти, відносяться до і обмежуються всіма і кожним аналогом пірфенідона, показаним у Таблиці 1, у розділі за назвою «Пірфенідон і його аналоги», представленою нижче.

Термін, який вживається тут, «агоніст рецептора інтерферону I типу» відноситься до будь-якого ліганду людського рецептора інтерферону I типу природного походження або неприродного походження, що зв'язує й викликає сигнальну трансдукцію через рецептор. Агоністи рецепторів інтерферону I типу включають інтерферони, що охоплюють інтерферони природного походження, модифіковані інтерферони, синтетичні інтерферони, гетерологічні інтерферони, змішані інтерферони; антитіла, специфічні до інтерферонових рецепторів; непептидні хімічні агоністи; тощо.

Термін, який вживається тут, «агоніст рецептора інтерферону II типу» відноситься до будь-якому ліганду людського рецептора інтерферону II типу природного походження або неприродного походження, що зв'язує й викликає сигнальну трансдукцію через рецептор. Агоністи рецепторів інтерферону II типу включають природний людський інтерферон- α , представників рекомбінантного інтерферону- α , представників глікозилізованого інтерферону- α , представників інтерферону- α , кон'югированого з ПЕГ, модифікованих або змінених представників інтерферону- α , інтерферон- α гібридні білки, агоністи антитіл, специфічних до рецепторів, непептидні агоністи, тощо.

Термін, який вживається тут, «агоніст рецептора інтерферону III типу» відноситься до будь-якого ліганду людського IL-28 рецептора («IL-

28R») природного походження або неприродного походження, амінокислотна послідовність якого описана в Sheppard і ін., вище, і який зв'язує й викликає сигнальну трансдукцію через рецептор.

Термін, який вживається тут, «агоністи рецепторів інтерферону» відноситься до кожного з агоністів рецептора інтерферону I типу, агоністів рецептора інтерферону II типу або агоністів рецептора інтерферону III типу.

Термін «дозоване введення», що вживається тут, відноситься до введення антивірусного агента пацієнтові, який цього потребує, де введення може включати одну або більше доз антивірусного агента із пристрою введення лікарських засобів. Таким чином, термін «дозоване введення», який вживається тут, включає, але не обмежується, установкою тривалої системи введення (наприклад, насос або інший керований пристрій для ін'єкції); одноразову підшкірну ін'єкцію слідом за установкою системи для тривалого введення.

«Безперервна доставка» яка вживається тут, (наприклад, у наступному контексті «безперервна доставка сполуки до тканини») означає просування лікарського засобу до місця доставки, наприклад, до тканини деяким способом, що забезпечить доставку бажаної кількості речовини до тканини за обраний проміжок часу, де приблизно ту ж саму кількість лікарського засобу одержує пацієнт щохвилини протягом обраного проміжку часу.

«Контрольоване вивільнення», яке вживається тут (наприклад, у наступному контексті «контрольоване вивільнення лікарського засобу») включає вивільнення сполуки (наприклад, агоніста рецептора інтерферону I типу або II типу, наприклад інтерферону- α) з обраної або іншим способом контрольованою швидкістю, інтервалом і/або кількістю, на які в значній мірі не впливають умови застосування. «Контрольоване вивільнення» таким чином, охоплює, але не обов'язково обмежується в основному безперервною доставкою й систематичною доставкою (наприклад, переривчастою доставкою за період часу, що порушується регулярними або нерегулярними тимчасовими інтервалами).

«Систематична» або «тимчасова» доставка яка вживається в контексті доставки лікарських засобів, означає доставку лікарського засобу систематично, особливо за регулярною схемою, за попередньо обраний відрізок часу (наприклад, інший, ніж період, пов'язаний з ін'єкцією ударної дози речовини). «Систематична» або «тимчасова» доставка лікарського засобу включає доставку лікарського засобу при зростаючій, зменшуваній, постійній або пульсуючій швидкості або діапазоні швидкостей (наприклад, кількість лікарського засобу за одиницю часу або об'єм лікарської форми за одиницю часу) і також включає доставку, що є безперервною або в значній мірі безперервною або постійною.

Термін «пристрій для контрольованої доставки лікарського засобу» охоплює будь-який пристрій, де вивільнення (наприклад, швидкість, час вивільнення) лікарського засобу або іншої бажаної субстанції, що утримується в ньому, контролюється за допомогою або визначається самим пристроєм, і

не піддається впливу навколишніх умов використання або де вивільнення відбувається при швидкості, що є відтвореною в навколишніх умовах використання.

«Постійний у значній мірі» вживається тут у наступному контексті, «постійне в значній мірі впливання» або «постійна в значній мірі доставка» відноситься до доставки ліків способом, що не переривається протягом попередньо обраного тимчасового інтервалу, де кількість ліків, отриманих пацієнтом протягом будь-якого 8 годинного інтервалу в попередньо обраному періоді дії, ніколи не впаде до нуля. Більше того, «постійна в значній мірі» доставка може також охоплювати доставку ліків при постійній, попередньо обраній швидкості, або діапазоні швидкостей (наприклад, кількість ліків за одиницю часу або об'єм лікарської форми за одиницю часу), що не порушується протягом попередньо обраного періоду доставки ліків.

«Стан, стійкий в значній мірі» вживається тут у контексті якого-небудь біологічного параметру, що може змінюватися, як функція від часу означає, що цей біологічний параметр має постійне значення протягом проміжку часу, такого, що область під кривою, обумовлена значеннями біологічного параметру як функції від часу протягом будь-якого 8 годинного інтервалу в періоді дії (AUC8ч), не більше ніж на 20% більше або на 20% менше або переважно не більше ніж на 15% більше або на 15% менше й більш переважно не більше ніж на 10% більше або на 10% менше середньої області під кривою біологічного параметра за 8 годинний проміжок протягом періоду дії (AUC8ч середня). AUC8ч середня визначається як частка (q) від області під кривою біологічного параметра за повний час дії (AUC загальна) розділена на кількість 8 годинних інтервалів за період дії (число/Здні), тобто, $q = (AUC \text{ загальна}) / (\text{число} / \text{Здні})$. Наприклад, концентрація в сироватці лікарського засобу зберігається в стійкому стані, протягом періоду дії ліків, коли область під кривою концентрації лікарського засобу в сироватці протягом будь-якого 8 годинного інтервалу за час дії (AUC8ч) не більше ніж на 20% більше або на 20% менше середньої області під кривою концентрації лікарського засобу в сироватці за будь-який 8 годинний інтервал під час дії (AUC8ч середня), тобто AUC8ч не більше ніж на 20% більше або на 20% менше AUC8ч середньої для концентрації лікарського засобу в сироватці за час дії ліків.

«Водневий зв'язок» який вживається тут, відноситься до сили тяжіння між електронегативним атомом (таким як кисень, азот, сірка або галоген) і атомом водню, що зв'язаний ковалентно з іншим електронегативним атомом (таким як кисень, азот, сірка або галоген). Дивиться, наприклад, Stryer і ін. "Biochemistry", П'яте видання 2002, Freeman & Co. Нью-Йорк. Звичайно, водневий зв'язок утворюється між атомом водню й неподіленою парою електронів іншого атома. Водневий зв'язок між воднем і електронегативним атомом, не ковалентно пов'язаним з ним, може існувати, коли атом водню розташований на відстані близько 2.5 ангстрем до 3.8 ангстрем від не ковалентно зв'язаного електронегативного атома, і кут, утворений цими трьома атомами (електронегативний атом, ковалентно

пов'язаний з воднем, водень і електронегативний атом, не ковалентно пов'язаний з воднем) відхиляється від 180 градусів на приблизно 45 градусів або менше. Відстань між атомом водню й не ковалентно зв'язаним електронегативним атомом називається тут як «довжина водневого зв'язку», і кут, утворений трьома атомами (електронегативний атом, ковалентно пов'язаний з воднем, водень і електронегативний атом, не ковалентно пов'язаний з воднем) іменується тут як «кут водневого зв'язку». У деяких положеннях, більше міцні водневі зв'язки можуть утворюватися, коли довжина водневого зв'язку коротша; причому, у деяких положеннях довжина водневого зв'язку може змінюватися від 2.7 ангстрем до приблизно 3.6 ангстрем або приблизно від 2.9 ангстрем до приблизно 3.4 ангстрем. У деяких положеннях більш міцні водневі зв'язки утворюються, коли кут водневого зв'язку близький до лінійного; причому в деяких положеннях кут водневого зв'язку може відхилятися від 180 градусів приблизно на 25 градусів або менше, або приблизно на 10 градусів або менше.

«Неполярна взаємодія» яка вживається тут, відноситься до близькості неполярних молекул або фрагментів, або близькості молекул або фрагментів з низькою полярністю, достатньою для взаємодії Ван-дер-Ваальса між фрагментами й/або достатньою для виключення молекул полярних розчинників, таких як молекули води. Дивиться, наприклад, Stryer і ін. "Biochemistry", П'яте видання 2002, Freeman & Co. Нью-Йорк. Звичайно, відстань між атомами (крім водневих атомів) не полярно взаємодіючих фрагментів може змінюватися від приблизно 2.9 ангстрема до приблизно 6 ангстрем. У деяких положеннях простір, що розділяє не полярно взаємодіючі фрагменти менше, ніж простір, що міг би умістити молекулу води. Неполярний фрагмент або фрагмент із низькою полярністю, який вживається тут, відноситься до фрагментів з низьким дипольним моментом (звичайно дипольним моментом менше, ніж дипольні моменти зв'язку O-H у молекулі H₂O і зв'язки N-H в NH₃) і/або фрагменти, які звичайно не беруть участі в утворенні водневого зв'язку або електростатичній взаємодії. Прикладами фрагментів з низькою полярністю є алкіл, алкеніл і незаміщені арильні фрагменти.

Що вживається тут, фрагмент S1' кишені NS3 протеази відноситься до фрагмента NS3 протеази, що взаємодіє з першою амінокислотою C-закінчення ділянки розщеплення поліпептидного субстрату, що розщеплюється NS3 протеазою (наприклад, фрагменти NS3 протеази, які взаємодіють із амінокислотою S у поліпептиді DLEVVT-STWVLV). Приклади фрагментів включають, але не обмежуються, атоми пептидного основному ланцюгу або бічному ланцюгу амінокислот Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42 і Phe43 дивитися Yao і ін., Structure 1999, 7,1353.

Що вживається тут, фрагмент S2 кишені NS3 протеази відноситься до фрагмента NS3 протеази, який взаємодіє із другою амінокислотою N-закінчення ділянки розщеплення поліпептидного субстрату, що розщеплюється NS3 протеазою (наприклад, фрагменти NS3 протеази, які взаємодіють із амінокислотою V у поліпептиді DLEVVT-

STWVLV). Приклади фрагментів включають, але не обмежуються, атоми пептидного основному ланцюгу або бічному ланцюгу амінокислот His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 і Asp81 дивитися Yao і ін., Structure 1999, 7,1353.

Що вживається тут, вислів другий фрагмент «визначає положення» першого фрагмента, коли просторова орієнтація першого фрагменту визначається властивостями другого фрагменту, з яким перший атом або фрагмент ковалентно зв'язаний. Наприклад, фенільний вуглець може визначати місце розташування атома кисню, пов'язаного з фенільним вуглецем у просторовому положенні, так що атом кисню утворить водневий зв'язок з гідроксильним фрагментом в NS3 активній ділянці.

Перед тим, як даний винахід буде більш детально описаний, відзначимо, що цей винахід не обмежується представленими конкретними варіантами здійснення винаходу, по суті вони, звичайно, можуть змінюватися. Також зрозуміло, що термінологія, що використана тут, тільки для цілей опису конкретних варіантів здійснення винаходу не має на увазі обмежень, оскільки обсяг заявлених вимог даного винаходу може бути обмежений тільки даною формулою винаходу.

Там, де представлений діапазон значень, зрозуміло, що кожне проміжне значення, до одного знаку після коми в одиницях нижнього граничного значення, щонайменше, якщо не зазначено інше, між верхнім і нижнім граничним значенням цього діапазону й будь-якого іншого діапазону, що заявляється, або проміжне значення в цьому заявленому діапазоні охоплюється цим винаходом. Верхні й нижні граничні значення цих більш малих діапазонів також можуть незалежно бути включені в ці більш малі діапазони й також охоплюються цим винаходом, за умови виключення будь-якого граничного значення в заявленому діапазоні. Там, де заявлений діапазон включає один або обидва граничні значення, діапазони, що виключають або один або обидва граничних значення, також включені в об'єм вимог даного винаходу.

Щонайменше, якщо не зазначено інше, всі технічні або наукові терміни, що вживаються тут, мають те ж саме значення, яке звичайно розуміється фахівцем у даній області техніки, до якої винахід належить. Хоча будь-які методи й матеріали, подібні або еквівалентні тим, що описані тут, можуть також бути використані в практичній частині або дослідженнях дійсного винаходу, кращі способи й матеріали все-таки описуються тут. Всі публікації, використані тут, наводяться для посилення з метою опису й розкриття способів і/або матеріалів у зв'язку з якими публікації цитуються.

Повинно бути відзначено, що як вживається тут і в формулі винаходу форми однини включають множину, принаймні, якщо не зазначено інше. Таким чином, наприклад відсилання до якого-небудь «способу» включають безліч таких способів і відсилання до «якої-небудь дози» включає відсилання до однієї або більше доз і їхнім еквівалентом, відомим фахівцеві в області техніки, і так далі.

Публікації, обговорювані тут, є публікаціями, розкритими до дати подання даної заявки. Нічого із представленого тут не розглядається як допу-

щення того, що даний винахід не надає права да-
тувати заднім числом таку публікацію на підставі
більш раннього винаходу. Також представлені
дати публікації можуть відрізнятися від фактичної
дати публікації, що може потребувати незалежно-
го підтвердження.

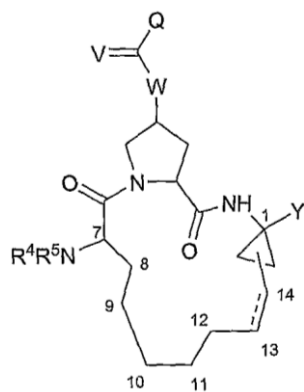
Винахід розкриває сполуки формул I-XIX, та-
кож фармацевтичні композиції й форми, що міс-
тять будь-яку сполуку структурних формул I-XIX.
Заявлена сполука корисна для лікування флавіві-
русної інфекції, такої як інфекція ВГС і інших за-
ворювань, як обговорюється нижче.

Композиції

Різні кращі варіанти здійснення композицій
описані нижче. Для легкості обговорення, опис цих
варіантів здійснення розділено на секції A, B, C, D і
E. Різні умови, які можуть бути визначені в конкре-
тній Секції, вважаються такими, що можуть бути
застосовані тільки усередині цієї Секції, а також
застосовані десь в іншому місці, якщо наводиться
посилання на конкретну Секцію. Подібним чином,
будь-яке посилання усередині Секції на конкрет-
ний номер або позначення повинне розумітися в
контексті відповідної нумерації або схеми позна-
чень, що використовуються усередині цієї Секції,
на відміну від контексту можливо подібної або іде-
нтичної нумерації або схеми позначень, що вико-
ристовуються в іншій Секції, якщо інше не зазна-
чено.

Секція A

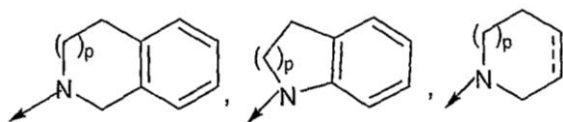
Кращі варіанти здійснення Секції A розкрива-
ють сполуки, що мають загальну Формулу I:



I

де:

Q являє собою центральне кільце, обране з:



де центральне кільце може бути незаміщеним
або заміщеним H, галогеном, ціано, нітро, гідроксі,
C₁₋₆ алкілом, C₃₋₇ циклоалкілом, C₄₋₁₀ алкілцикло-
алкілом, C₂₋₆ алкенілом, C₁₋₆ алкоксі, гідроксі-C₁₋₆
алкілом, C₁₋₆ алкілом, заміщеним C₁₋₆ алкілом, C₁₋₆
алкоксі, заміщеним C₁₋₆ алкоксі, C₆ або 10 арилом,
піридиллом, піримідиллом, тієнілом, фуранілом, тіа-

золілом, оксазолілом, феноксі, тіофеноксі, суль-
фонамідо, сечовиною, тіосечовиною, амідом, кето,
карбоксиллом, карбамілом, сульфідом, сульфокси-
дом, сульфоном, аміно, алкоксіаміно, алкілокси-
гетероциклілом, алкіламіно, алкілкарбоксі, карбоні-
лом, спіроциклічним циклопропілом,
спіроциклічним циклобутилом, спіроциклічним ци-
клопентилом, або спіроциклічним циклогексилом,

або Q являє собою R¹ - R², де R¹ являє собою
C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл,
феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, пір-
рол, фуран, тіофен, тіазол, оксазол, імідазол, ізок-
сазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохіно-
лін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен,
бензофуран, індол або бензимидазол, кожний не-
обов'язково заміщений від одного до трьох заміс-
ників NR⁶R⁷, галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆
алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів,
C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкоксі, гідроксі-C₁₋₆ алкілів, або
C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів
фтору, C₁₋₆ алкоксі, необов'язково заміщених до 5
атомів фтору; і R² являє собою H, феніл, піридин,
піразин, піримідин, піридазин, піррол, фуран, тіо-
фен, тіазол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол,
ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін,
бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або
бензимидазол, кожний з яких необов'язково замі-
щений від одного до трьох замісників NR⁶R⁷, гало-
генів, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ цикло-
алкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆
алкоксі, гідроксі-C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'яз-
ково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆ алкоксі,
необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R⁴ являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл,
C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, феніл, або бензил, зазначе-
ний феніл або бензил необов'язково заміщений
від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро,
гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкіл-
циклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкоксі, гідроксі-
C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених
до 5 атомів фтору, C₁₋₆ алкоксі, необов'язково за-
міщених до 5 атомів фтору;

R⁵ являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C(O)NR⁶R⁷,
C(S)NR⁶R⁷, -C(O)R⁸, C(O)OR⁸, S(O)₂R⁸ або
(CO)CHR²¹NH(CO)R²²;

R⁶ і R⁷ кожний незалежно являє собою H, C₁₋₆
алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл або
феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений
від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро,
гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкіл-
циклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкоксі, гідроксі-
C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених
до 5 атомів фтору, C₁₋₆ алкоксі, необов'язково за-
міщених до 5 атомів фтору; або R⁶ і R⁷ разом з
азотом, до якого вони приєднані, утворюють індо-
лініл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або
морфолініл;

R⁸ являє собою C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀
алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені
від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро,
гідроксі, C₁₋₆ алкоксі, або фенілом; або R⁸ являє
собою C₆ або 10 арил, що необов'язково заміщений
від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі,
C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкі-
лів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкоксі, гідроксі-C₁₋₆ алкілів,
C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів

фтору, або C_{1-6} алкокси неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, неонов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R^8 являє собою тетрагідрофуранове кільце зв'язане через позиції C_3 або C_4 тетрагідрофуранового кільця; або R^8 являє собою тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення C_4 тетрагідропіранового кільця;

Y являє собою сульфонамідну групу формули $-C(O)NHS(O)_2R^9$, де R^9 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі неонов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси або фенілом, або R^9 являє собою C_6 або 10 арил, що є неонов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^9 являє собою C_{1-6} алкіл, неонов'язково заміщений до 5 груп із фтором, NR^6R^7 , NR^{1a1b} , або $(CO)OH$ або R^9 являє собою гетероароматичне кільце неонов'язково заміщене до двох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксілом або C_{1-6} алкокси; або Y являє собою карбоксильну групу або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліків;

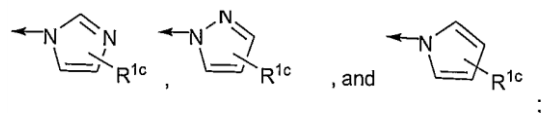
де R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, або C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі неонов'язково заміщені від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідо, або фенілом,

або R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H , C_6 або 10 арил, що є неонов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору,

або R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H , гетероцикл, що являє собою п'яти-, шести- або семичленну насичену або ненасичену гетероциклічну молекулу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, обраних із групи, що складається з азоту, кисню й сірки,

або NR^{1a1b} являє собою алкільний циклічний вторинний амін, що містить від трьох до шести членів, що неонов'язково має від одного до трьох гетероатомів, включених у кільце, і який неонов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідо, фенілів,

або NR^{1a1b} являє собою гетероарил, обраний із групи, що складається з



де R^{1c} являє собою H , галоген, C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкокси, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$, або $NH(CO)NHR^{1d}$, де кожний R^{1d} незалежно представляє H , C_{1-6} алкіл, або C_{3-6} циклоалкіл,

або R^{1c} являє собою $NH(CO)OR^{1e}$, де R^{1e} яв-

ляє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл;

$p=0$ або 1 ;

V обрано C , O , S або NH ;

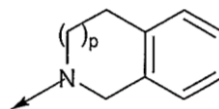
коли V обрано C , O або S , W вибирається C , O , NR^{15} або CR^{15} ; коли V являє собою NH , W обирають із NR^{15} або CR^{15} , де R^{15} являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, або C_{1-6} алкіл, неонов'язково заміщений до 5 атомів фтору;

[пунктирна лінія означає неонов'язковий подвійний зв'язок;

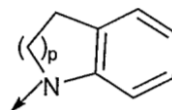
R^{21} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі неонов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілом, неонов'язково заміщеним до 5 атомів фтору або фенілом; або R^{21} являє собою C_6 або 10 арил, що є неонов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{21} являє собою піридил, піримідил, піразиніл, тієніл, фураніл, тiazоліл, оксазоліл, фенокси або тіофенокси; і

R^{22} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл або C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі неонов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілом, неонов'язково заміщеним до 5 атомів фтору або фенілом.

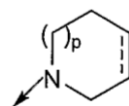
У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення Секції А розкривають сполуки, що мають загальну формулу I, де центральне кільце являє собою



У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення Секції А розкривають сполуки, що мають загальну формулу I, де центральне кільце являє собою

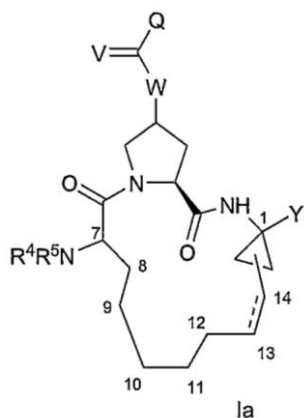


У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення Секції А розкривають сполуки, що мають загальну формулу I, де центральне кільце являє собою

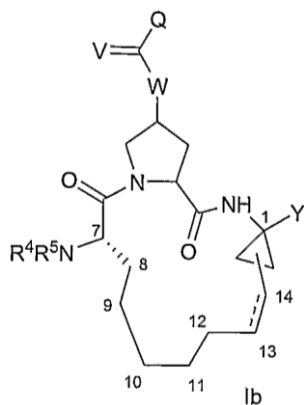


У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення Секції А розкривають сполуки, що мають загальну формулу Ia:

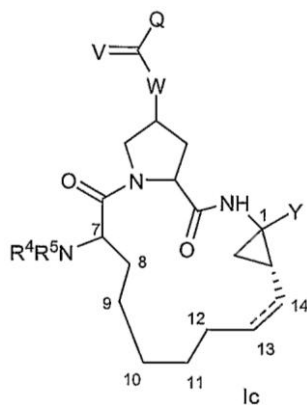
81



У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення Секції А розкривають сполуки, що мають загальну формулу Ib:



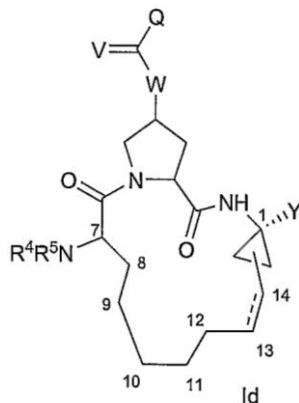
У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення Секції А розкривають сполуки, що мають загальну формулу Ic:



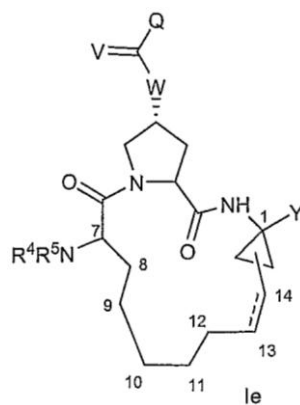
У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення Секції А розкривають сполуки, що мають загальну формулу Id:

91677

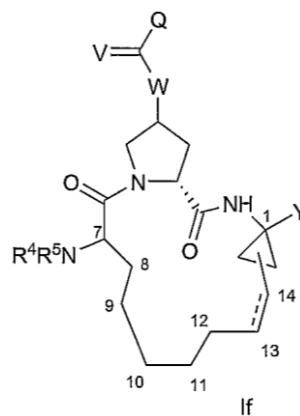
82



У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення Секції А розкривають сполуки, що мають загальну формулу Ie:

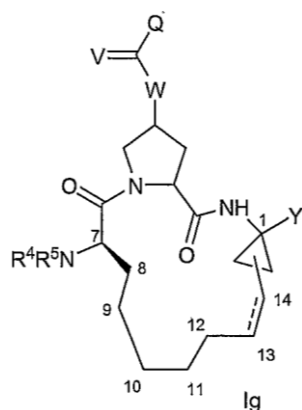


У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення Секції А розкривають сполуки, що мають загальну формулу If:



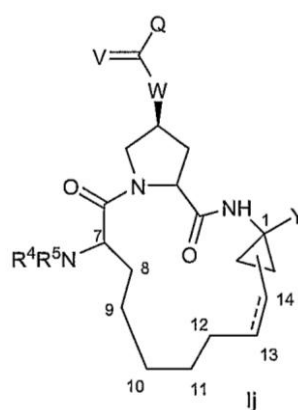
У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення Секції А розкривають сполуки, що мають загальну формулу Ig:

83

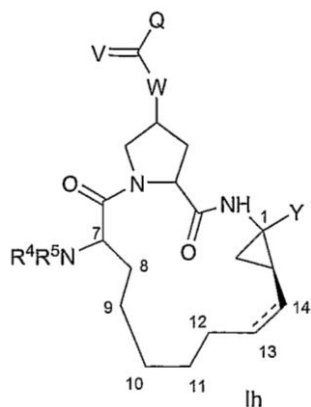


91677

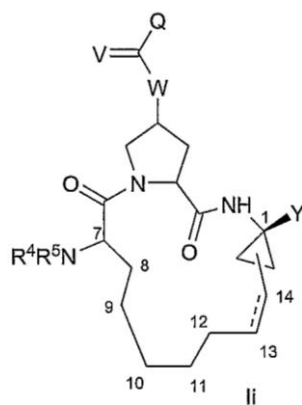
84



У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення Секції А розкривають сполуки, що мають загальну формулу Ih:

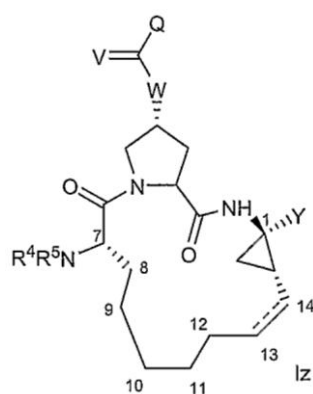


У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення Секції А розкривають сполуки, що мають загальну формулу Ii:



У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення Секції А розкривають сполуки, що мають загальну формулу Ij:

У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення Секції А розкривають сполуки, що мають загальну формулу Iz:



У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення Секції А розкривають сполуки, що мають загальну формулу I, де Y являє собою сульфонамідну групу формули $-C(O)NHS(O)_2R^9$, де R^9 обрано із групи, що складається з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкіла, C_{4-10} алкілциклоалкіла й $NR^{1a}R^{1b}$, де R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл.

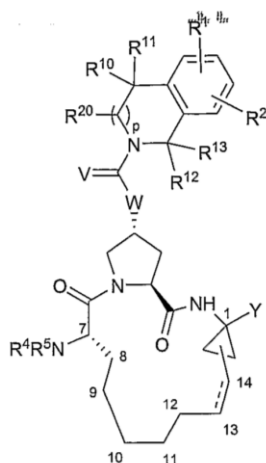
У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення Секції А розкривають сполуки, що мають загальну формулу I, у яких C13-C14 подвійний зв'язок є цис.

У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення Секції А розкривають сполуки, що мають загальну формулу I, у яких C13-C14 подвійний зв'язок є транс.

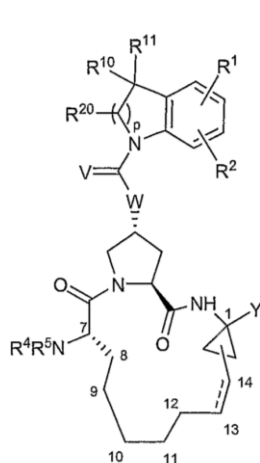
У деяких варіантах здійснення винаходу, сполуки загальної формули I не включають сполуки, описані в PCT/US04/33970. Наприклад, у деяких варіантах сполуки загальної формули I не включають сполуки формул II, III, IV, представлені в Секції В нижче.

Секція В

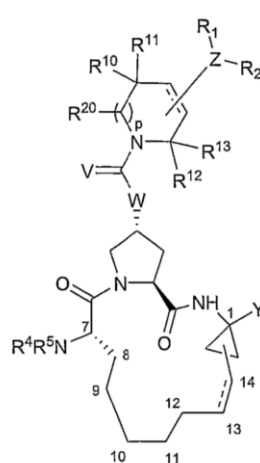
Варіанти здійснення винаходу Секції В розкривають сполуки, що мають загальні Формули II, III, IV:



II



III



IV

де R^1 і R^2 кожний незалежно являє собою H, галоген, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, C_6 або 10 арил, піридил, піримідил, тієніл, фураніл, тіазоліл, оксазоліл, фенокси, тіофенокси, $SO_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SOM^8 , $NHS(O)_2R^8$, $CH_2NR^6R^7$, $O(CH_2)_nNR^6R^7$, $O(CH_2)_nNR^6R^7$ або $O(CH_2)_n$; де R^9 являє собою імідазоліл або піразоліл; зазначений тієніл, піримідил, фураніл, тіазоліл і оксазоліл у визначенні R^1 і R^2 є необов'язково заміщеними від одного до двох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або 10 арил, піридил, фенокси й тіофенокси у визначенні R^1 і R^2 є необов'язково заміщеними від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

$m = 0, 1$ або 2;

R^4 являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл або бензил, зазначений феніл або бензил необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^5 являє собою H, C_{1-6} алкіл, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $-C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ або $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений

від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, MC_{2-6} алкенілів, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^6 і R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індоліл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкокси або фенілом; або R^8 являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R^8 являє собою тетрагідрофуранове кільце зв'язане через положення C_3 або C_4 тетрагідрофуранового кільця; або R^8 являє собою тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення C_4 тетрагідропіранового кільця;

Y являє собою сульфонамідну групу формули $-C(O)NHS(O)_2R^9$, де R^9 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідом або фенілом, або R^9 являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^9 являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором, NR^6R^7 , або $(CO)OH$ або R^9 являє собою гетероароматичне кільце необов'язково заміщене до двох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксілом або C_{1-6} алкокси; або Y являє собою карбоксильну групу або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки;

R^{10} і R^{11} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6}

R¹ являє собою Н, галоген, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоал-

кіл, С₂₋₆ алкеніл, С₁₋₆ алкоксі, гідроксі-С₁₋₆ алкіл, С₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, С₁₋₆ алкоксі, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору;

R² являє собою Н, O(CH₂)_nNR⁶R⁷, O(CH₂)_nR¹⁶, галоген, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл, С₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, С₂₋₆ алкеніл, С₁₋₆ алкоксі, гідроксі-С₁₋₆ алкіл, С₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, С₁₋₆ алкоксі, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору; зазначені R⁶ і R⁷ в визначенні R² кожний незалежно позначає Н, С₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл або С₄₋₁₀ алкілциклоалкіл; або зазначені R⁶ і R⁷ у визначенні R² разом С азотом до якого вони приєднані утворюють індоліл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

n=1-3;

R⁴ являє собою Н;

R⁵ являє собою Н, C(O)NR⁶R⁷, C(O)OR⁸, де зазначені R⁶ і R⁷ у визначенні R⁵ кожний незалежно позначає Н, С₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл або С₄₋₁₀ алкілциклоалкіл;

R⁹ являє собою С₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл, С₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкоксі або фенілом; або R⁸ являє собою С₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R⁸ являє собою тетрагідрофуранове кільце зв'язане через положення С₃ або С₄ тетрагідрофуранового кільця; або R⁸ являє собою тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення С₄ тетрагідропіранового кільця;

У являє собою сульфонамідну групу формули -C(O)NHS(O)₂R⁹, де R⁹ являє собою С₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл, С₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, С₁₋₆ алкоксі або фенілом;

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ являють собою Н,

p=0 або 1;

V = O; i

W обирають із О, NH або CH₂;

У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення винаходу секції В розкривають сполуки, що мають загальні формули II, III, IV, де r може дорівнювати 0. У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення винаходу секції В розкривають сполуки, що мають загальні формули II, III, IV, де r може дорівнювати 1.

У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення винаходу секції В розкривають сполуки, що мають загальні формули II, III, IV, де один або обоє з R¹, R² є Н. У деяких варіантах r дорівнює 0. В інших r дорівнює 1.

У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення винаходу секції В розкривають сполуки, що мають загальні формули II, III, IV, де ні R¹, ні R² не є Н. У деяких варіантах r дорівнює 0. В інших r дорівнює 1.

У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення винаходу секції В розкривають сполуки, що мають загальні формули II, III, IV, де R² являє собою O(CH₂)_nNR⁶R⁷, O(CH₂)_nR¹⁶.

У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення винаходу секції В розкривають сполуки, що мають загальні формули II, III, IV, де R⁹ являє собою С₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл, С₄₋₁₀

алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкоксі або фенілом.

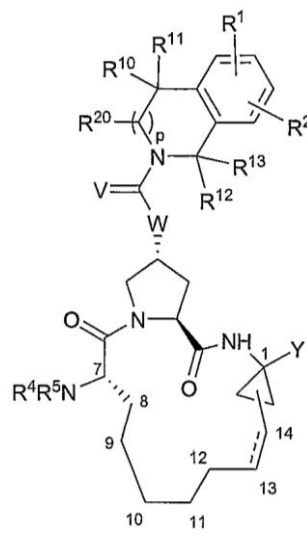
У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення винаходу секції В розкривають сполуки, що мають загальні формули II, III, IV, де R⁹ являє собою С₆ або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкілів, С₃₋₇ циклоалкілів, С₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, С₂₋₆ алкенілів, С₁₋₆ алкоксі, гідроксі-С₁₋₆ алкілів, С₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆ алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору.

У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення винаходу секції В розкривають сполуки, що мають загальні формули II, III, IV, де R⁹ являє собою гетероароматичне кільце, необов'язково заміщене від одного до двох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкоксі.

У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення винаходу секції В розкривають сполуки, що мають загальні формули II, III, IV, де R⁹ являє собою С₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором; NR⁶R⁷, або (CO)ОН.

У кращих варіантах здійснення винаходу, варіанти здійснення винаходу секції В розкривають сполуки, що мають загальні формули II, III, IV, де пунктирна лінія у формулах (II), (III) або (IV) представляє одинарний зв'язок.

Варіанти здійснення винаходу Секції В розкривають сполуки, що мають загальну формулу II:



II

де

R¹ і R² кожний незалежно являє собою Н, галоген, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл, С₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, С₂₋₆ алкеніл, С₁₋₆ алкоксі, гідроксі-С₁₋₆ алкіл, С₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, С₁₋₆ алкоксі, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, С₆ або 10 арил, піридил, піримідил, тієніл, фураніл, тіазоліл, оксазоліл, фенокси, тіофенокси, SO₂NR⁶R⁷, NHC(O)NR⁶R⁷, NHC(S)NR⁶R⁷, C(O)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, NHC(O)R⁸, NHC(O)OR⁸, Som⁸, NHS(O)₂R⁸, CH_nNR⁶R⁷, O(CH₂)_nNR⁶R⁷ або

$O(CH_2)_nR^{16}$; де R^{16} являє собою імідазоліл або піразоліл; зазначений тієніл, піримідил, фураніл, тіазоліл і оксазоліл у визначенні R^1 і R^2 є необов'язково заміщеними від одного до двох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або 10 арил, піридил, феноксі й тіофеноксі у визначенні R^1 і R^2 є необов'язково заміщеними від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

$m = 0, 1$ або 2 ;

R^4 являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл або бензил, зазначений феніл або бензил необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^5 являє собою H , C_{1-6} алкіл, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $-C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ або $(CO)CHR^2NH(CO)R^{22}$;

R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^6 і R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індоліл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкоксі або фенілом; або R^8 являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R^8 являє собою тетрагідрофуранове кільце зв'язане через положення C_3 або C_4 тетрагідрофуранового кільця; або R^8 являє собою тетрагідропіранове кільце, связанное через положення C_4 тетрагідропіранового кільця;

Y являє собою сульфонамідну групу формули $-C(O)NHS(O)_2R^9$, де R^9 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, C_{1-6} алкоксі, амідом або фенілом, або R^9 являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7}

циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^9 являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором, NR^6R^7 , або $(CO)OH$ або R^9 являє собою гетероароматичне кільце необов'язково заміщене до двох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксілом або C_{1-6} алкоксі; або Y являє собою карбоксильну групу або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки;

R^{10} і R^{11} кожний незалежно являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_6 або 10 арил, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_n(O)OR^{14}$, де R^{14} являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкоксі або фенілом, або R^{14} являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або 10 арил у визначенні R^{10} і R^{11} є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{10} і R^{11} разом з атомом вуглецю до якого приєднані утворюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил; або R^{10} і R^{11} поєднуються в O ;

$p = 0$ або 1 ;

R^{12} і R^{13} кожний незалежно являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_6 або 10 арил, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_n(O)OR^{14}$, де R^{14} являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкоксі або фенілом, або R^{14} являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або 10 арил у визначенні R^{12} і R^{13} є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{12} і R^{13} разом з атомом вуглецю до якого приєднані утворюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил; або R^{12} і R^{13} кожний являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений $(CH_2)_{n_0}^8$;

R^{20} являє собою H , C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл,

C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, C₆ або 10 арил, гідроксі- C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, (CH₂)_nNR⁶R⁷, (CH₂)_n(O)OR¹⁴, де R¹⁴ являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкокси або фенілом, або R¹⁴ являє собою C₆ або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкокси, гідроксі- C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C₆ або 10 арил у визначенні R¹² і R¹³ є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкокси, гідроксі- C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆ алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

n=0-4;

V обрано C O, S або NH;

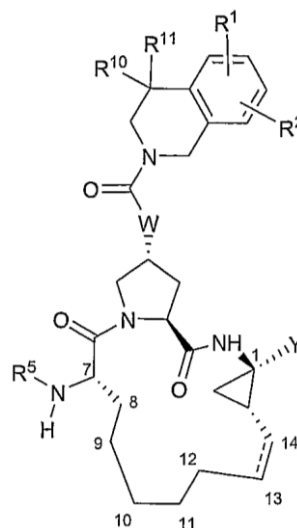
коли V являє собою O або S, W вибирається C O, NR¹⁵ або CR¹⁵; коли V являє собою NH, W обирають із NR¹⁵ або CR¹⁵, де R¹⁵ являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл або C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору;

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

R²¹ являє собою C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору або фенілом; або R²¹ являє собою C₆ або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкокси, гідроксі- C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆ алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R²¹ являє собою піридил, піримідил, піразиніл, тієніл, фураніл, тiazоліл, оксазоліл, фенокси, тіофенокси; і

R²² являє собою C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору або феніл.

Варіанти здійснення винаходу Секції В розкривають сполуки, що мають загальну Формулу IIa:



IIa

де:

R¹ і R² кожний незалежно являє собою H, галоген, ціано, гідроксі, C₁₋₃ алкіл, C₁₋₃ алкокси

R⁵ являє собою C(O)NR⁶R⁷, C(O)R⁸ або C(O)OR⁸;

R⁶ і R⁷ кожний незалежно являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл або феніл;

R⁸ являє собою C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл або 3-тетрагідрофурил.

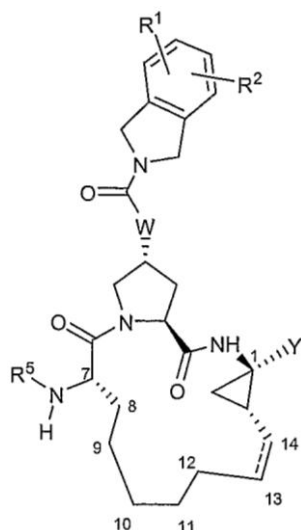
Y являє собою сульфонамідну групу формули -C(O)NHS(O)₂R⁹, де R⁹ являє собою C₁₋₃ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, або феніл, що необов'язково заміщений від одного до двох атомів галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₃ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₁₋₃ алкокси, або Y являє собою карбоксильну групу або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки;

R¹⁰ і R¹¹ кожний незалежно являє собою H або C₁₋₃ алкіл, або R¹⁰ і R¹¹ разом з атомом вуглецю, до якого приєднані, утворюють циклопропіл, циклобутил, цикlopентил або циклогексил;

W обирають із O, NH; і

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок.

Варіанти здійснення винаходу Секції В розкривають сполуки, що мають загальну Формулу IIa:



IIIa

де:

R^1 і R^2 кожний незалежно являє собою H, галоген, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкоксі;

R^4 являє собою H;

R^5 являє собою H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$;

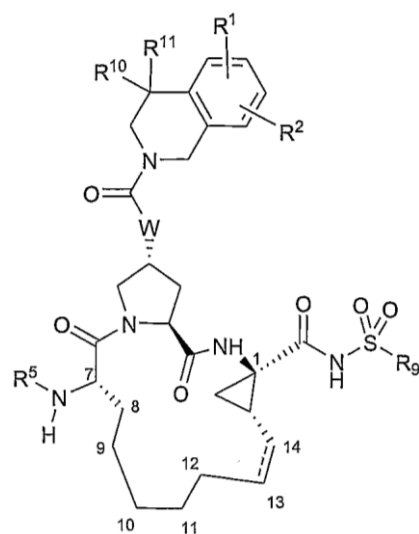
R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або 3-тетрагідрофурил.

Y являє собою сульфонамідну групу формули $-C(O)NHS(O)_2R^9$, де R^9 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, або феніл який необов'язково заміщений від одного до двох атомів галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-3} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{1-3} алкоксі, або Y являє собою карбоксильну групу або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки;

W обирають із O, NH; i

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок.

Варіанти здійснення винаходу Секції В розкривають сполуки, що мають загальну Формулу IIb:



IIb

де:

R^1 і R^2 кожний незалежно являє собою H, галоген, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкоксі;

R^5 являє собою H, $C(O)OR^8$ або $C(O)NR^8$

R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{5-6} циклоалкіл або 3-тетрагідрофурил.

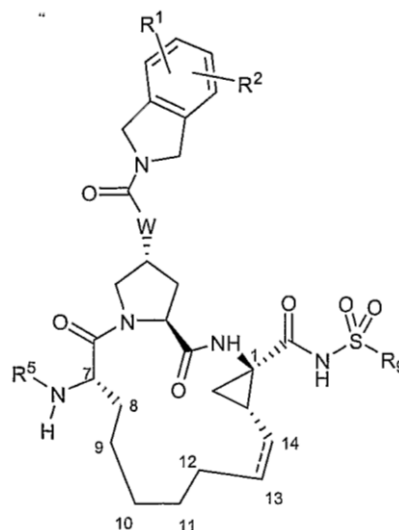
R^9 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{3-4} циклоалкіл, або феніл, що необов'язково заміщений від одного до двох атомів галогенів, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкілів, C_{1-3} алкоксі;

R^{10} і R^{11} кожний незалежно являє собою H, C_{1-3} алкіл, або R^{10} і R^{11} разом C атомом вуглецю, до якого приєднані, утворюють циклопропіл, циклобутил, цикlopентил або циклогексил;

W обирають із O або NH; i

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок.

Варіанти здійснення винаходу Секції В розкривають сполуки, що мають загальну Формулу IIIb:



IIIb

де:

R^1 і R^2 кожний незалежно являє собою H, галоген, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкоксі

R^5 являє собою H, $C(O)OR^8$, $C(O)NR^8$;

R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{5-6} циклоалкіл або 3-тетрагідрофурил.

R^9 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{3-5} циклоалкіл, або феніл, що необов'язково заміщений від одного до двох атомів галогенів, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкілів, C_{1-3} алкоксі;

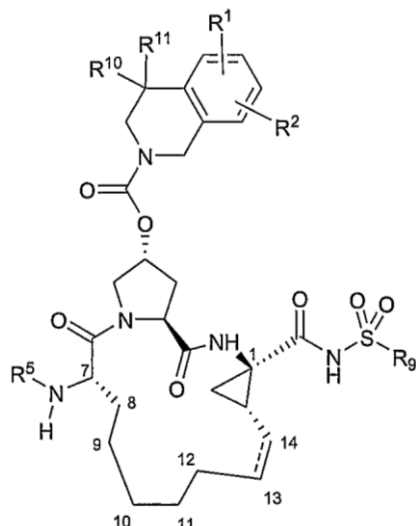
R^{10} і R^{11} кожний незалежно являє собою H, C_{1-3} алкіл або C_{4-5} циклоалкіл;

W обирають із O або NH; i

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок.

Варіанти здійснення винаходу Секції В розкривають сполуки, що мають загальну Формулу IIc:

97



IIIc

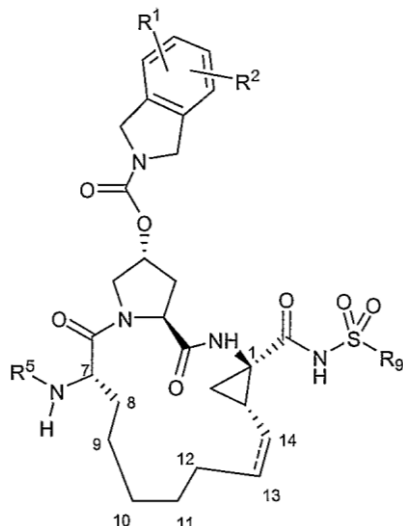
де:

R^1 і R^2 кожний незалежно являє собою H, хлор, фтор, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкокси;
 R^5 являє собою $C(O)OR^8$, $C(O)NR^8$;
 R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{5-6} циклоалкіл;
 R^9 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{3-4} циклоалкіл, або феніл який необов'язково заміщений від одного до двох атомів галогенів, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкілів, C_{1-3} алкокси;

(е) R^{10} і R^{11} кожний незалежно являє собою H, C_{1-3} алкіл, або R^{10} і R^{11} разом з атомом вуглецю, до якого приєднані, утворюють циклопропіл, циклобутил;

(ф) пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок.

Варіанти здійснення винаходу Секції В розкривають сполуки, що мають загальну Формулу IIIc:



IIIc

де:

R^1 і R^2 кожний незалежно являє собою H, хлор, фтор, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкокси;
 R^5 являє собою H, $C(O)OR^8$ або $C(O)NR^8$

91677

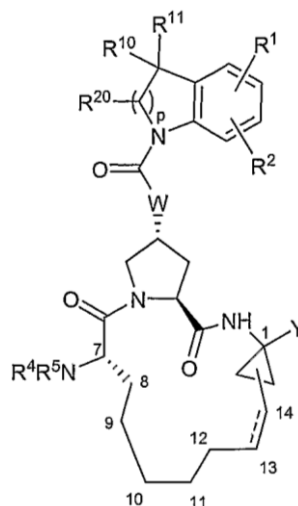
98

R^8 являє собою C_{1-6} алкіл або C_{5-6} циклоалкіл

R^9 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{3-4} циклоалкіл, або феніл який необов'язково заміщений від одного до двох атомів галогенів, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкілів, C_{1-3} алкокси;

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок.

Варіанти здійснення винаходу Секції В розкривають сполуки, що мають загальну Формулу IIId:



IIId

де:

R^1 і R^2 кожний незалежно являє собою H, галоген, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкіл або C_{1-3} алкокси;

R^4 являє собою H;

R^5 являє собою H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)OR^8$ або $C(O)NR^8$

R^8 являє собою C_{1-6} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або 3-тетрагідрофурил;

Y являє собою сульфонамідну групу формули $-C(O)NHS(O)_2R^9$, де R^9 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, або феніл який необов'язково заміщений від одного до двох атомів галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-3} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{1-3} алкокси, або Y являє собою карбоксильну групу або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки;

R^{10} і R^{11} кожний незалежно являє собою H, C_{1-3} алкіл, або R^{10} і R^{11} разом з атомом вуглецю, до якого приєднані, утворюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил;

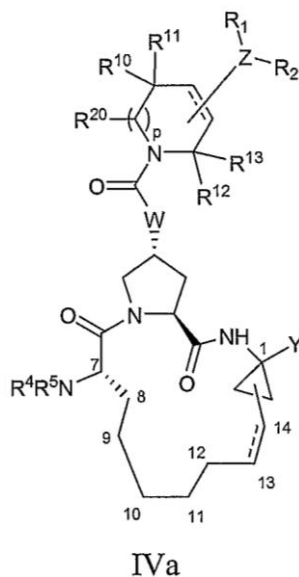
R^{20} являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_6 або 10 арил, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_n(O)OR^{14}$, де R^{14} являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкокси або фенілом, або R^{14} являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або 10

арил у визначенні R^{12} і R^{13} є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

W обрано C O або NH; і

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

Варіанти здійснення винаходу Секції В розкривають сполуки, що мають загальну Формулу IVa:



де:

R^1 і R^2 кожний незалежно являє собою H, галоген, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкіл або C_{1-3} алкоксі;

R^3 являє собою H;

R^5 являє собою H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)OR^8$ або $C(O)NR^8$

R^8 являє собою C_{1-6} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або 3-тетрагідрофурил;

Y являє собою сульфонамідну групу формули $-C(O)NHS(O)_2R^9$, де R^9 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, або феніл, що необов'язково заміщений від одного до двох атомів галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-3} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{1-3} алкоксі, або Y являє собою карбоксильну групу або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки;

R^{10} і R^{11} кожний незалежно являє собою H, C_{1-3} алкіл, або R^{10} і R^{11} разом C атомом вуглецю, до якого приєднані, утворюють циклопропіл, циклобутил, цикlopентил або циклогексил;

R^{20} являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_6 або 10 арил, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_n(O)OR^{14}$, де R^{14} являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкоксі або фенілом, або R^{14} являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкіл-

циклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або 10 арил у визначенні R^{12} і R^{13} є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

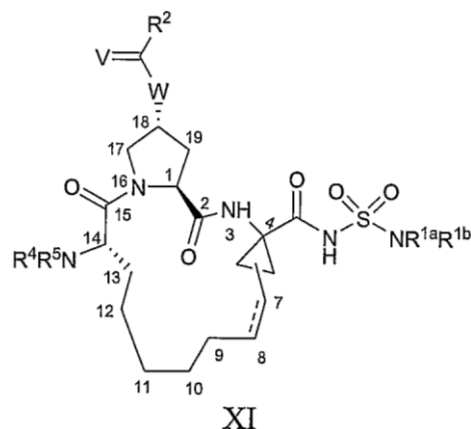
W обрано C O або NH; і

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

де Z являє собою конденсовану або з'єднану арильну гетероарильну кільцеву систему.

Секція С

Варіанти здійснення винаходу Секції С розкривають сполуки, що мають загальну Формулу XI:



де:

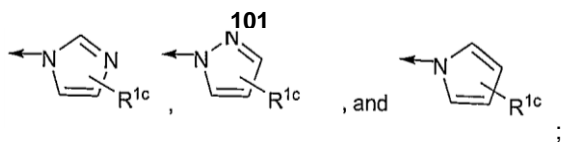
R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, або C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C_{1-6} алкоксі, амідно, або фенілом,

або R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору,

або R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, гетероцикл, що являє собою п'яти-, шести- або семичленну насичену або ненасичену гетероциклічну молекулу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, обраних із групи, що складається з азоту, кисню й сірки,

або NR^{1a1b} являє собою алкільний циклічний вторинний амін, що містить від трьох до шести членів, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, включених у кільце, і який необов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C_{1-6} алкоксі, амідно, фенілів,

або NR^{1a1b} являє собою гетероарил, обраний із групи, що складається з



91677

102

де R^{1c} являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкокси, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$, або $NH(CO)NHR^{1d}$, де кожний R^{1d} незалежно представляє H, C_{1-6} алкіл, або C_{3-6} циклоалкіл,

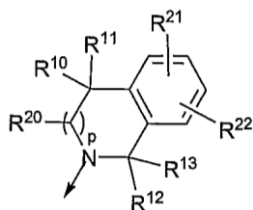
або R^{1c} являє собою $NH(CO)OR^{1e}$, де R^{1e} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл;

W являє собою O або NH;

V обрано з O, S або NH;

коли V обрано з O або S, W вибирається з O, NR^{15} або CR^{15} ; коли V являє собою NH, W обирають із NR^{15} або CR^{15} , де R^{15} являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, або C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору;

R^2 являє собою біциклічний вторинний амін зі структурою:



де R^{21} і R^{22} кожний незалежно являє собою H, галоген, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, C_6 або 10 арил, піридил, піримідил, тієніл, фураніл, тiazоліл, оксазоліл, фенокси, тiофенокси, $SO_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SOM^8 ($m=0,1$ або 2), $NHS(O)_2R^8$; зазначений тієніл, піримідил, фураніл, тiazоліл і оксазоліл у визначенні R^{21} і R^{22} є необов'язково заміщеними від одного до двох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або 10 арил, піридил, фенокси й тiофенокси у визначенні R^{21} і R^{22} є необов'язково заміщеними від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^{10} і R^{11} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_6 або 10 арил, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_n(O)OR^{14}$, де R^{14} являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкокси або фе-

нілом, або R^{14} являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або 10 арил у визначенні R^{10} і R^{11} є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{10} і R^{11} разом з атомом вуглецю до якого приєднані утворюють циклопропіл, циклобутил, цикlopентил або циклогексил; або R^{10} і R^{11} поєднуються в O;

де $p=0$ або 1;

де R^{12} і R^{13} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_6 або 10 арил, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_n(O)OR^{14}$, де R^{14} являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або 10 арил у визначенні R^{12} і R^{13} є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{12} і R^{13} разом з атомом вуглецю, до якого приєднані утворюють циклопропіл, циклобутил, цикlopентил або циклогексил;

де R^{20} являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_6 або 10 арил, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_n(O)OR^{14}$, де R^{14} являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкокси або фе-нілом, або R^{14} являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; зазначений C_6 або 10 арил у визначенні R^{12} і R^{13} є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідо, фенілів,

де R^{21} і R^{22} кожний незалежно являє собою H, галоген, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкокси,

R^5 являє собою H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$ або $C(O)OR^8$;

де R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл;

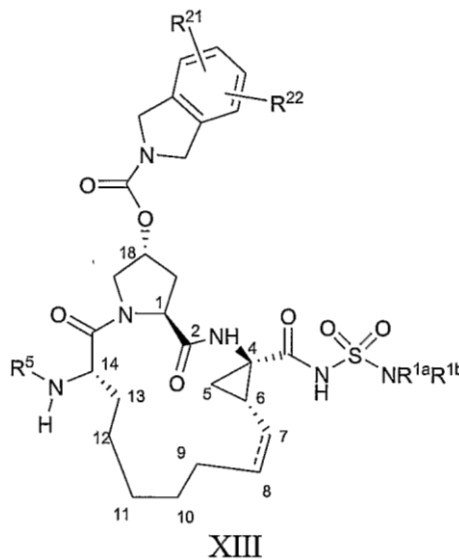
R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або 3-тетрагідрофурил;

R^{10} і R^{11} кожний незалежно являє собою H, галоген або C_{1-3} алкіл, або R^{10} і R^{11} разом з атомом вуглецю, до якого приєднані, утворюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил;

R^{12} і R^{13} кожний незалежно являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, C_6 або 10 арил, гідроксі- C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 атомів фтору;

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

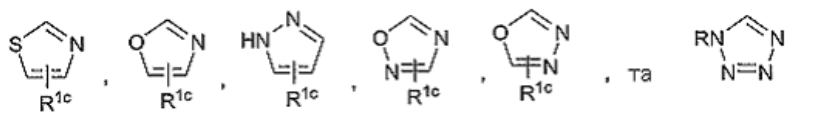
Варіанти здійснення винаходу Секції С розкривають сполуки, що мають загальну Формулу XIII:



де:

R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, або C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідо, або фенілом,

або R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H або гетероарил, обраний із групи, що складається з



де R^{1c} являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкокси, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$, або $NH(CO)NHR^{1d}$, де кожний R^{1d} незалежно представляє H, C_{1-6} алкіл, або C_{3-6} циклоалкіл,

або NR^{1a1b} являє собою алкільний циклічний вторинний амін, що містить від трьох до шести членів, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, включених у кільце, і який необов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідо, фенілів,

де R^{21} і R^{22} кожний незалежно являє собою H, галоген, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкокси,

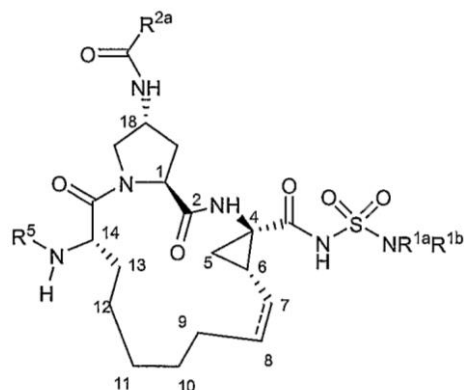
R^5 являє собою H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$ або $C(O)OR^8$;

де R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл;

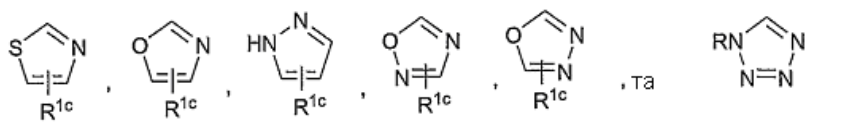
R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або 3-тетрагідрофурил;

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

Варіанти здійснення винаходу Секції С розкривають сполуки, що мають загальну Формулу XIV:



XIV



де R^{1c} являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкокси, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$, або $NH(CO)NHR^{1d}$, де кожний R^{1d} незалежно представляє H, C_{1-6} алкіл, або C_{3-6} циклоалкіл,

або NR^{1a1b} являє собою алкільний циклічний вторинний амін, що містить від трьох до шести членів, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, включених у кільце, і який необов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідом, фенолів,

R^{2a} являє собою C_6 або C_{10} арил, необов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR^{2c2d} , галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, або C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

зазначені R^{2c} і R^{2d} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{2c} і R^{2d} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

R^{2a} являє собою ненасичений п'яти- або шестичленний гетероарил або такий певний гетероарил, конденсований з іншим циклом, чи є він гетероциклом або іншим циклом;

R^5 являє собою H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$ або $C(O)OR^8$;

R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл;

R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або 3-тетрагідрофурил; і

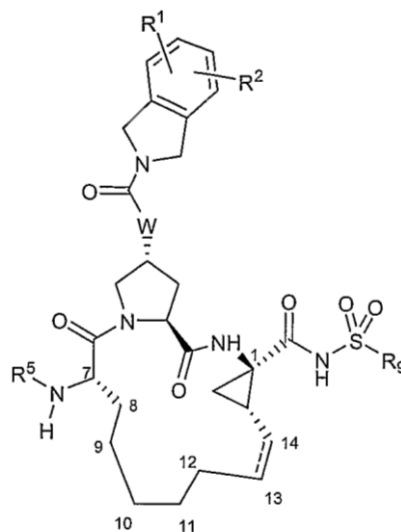
де:

R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, або C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, C_{1-6} алкокси, амідом, або фенолом,

або R^{1a} і R^{1b} кожний незалежно являє собою H або гетероарил, обраний із групи, що складається з

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

Варіанти здійснення винаходу Секції С розкривають сполуки, що мають загальну Формулу XV:



XV

де:

R^1 і R^2 кожний незалежно являє собою H, хлор, фтор, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкокси; R^5 являє собою $C(O)OR^8$, $C(O)NR^8$;

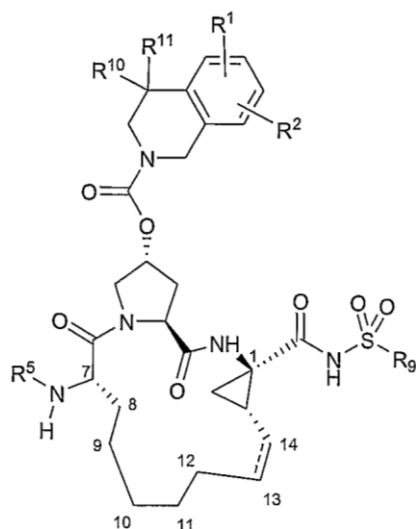
R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{5-6} циклоалкіл або 3-тетрагідрофурил;

R^9 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{3-5} циклоалкіл, або феніл який необов'язково заміщений від одного до двох атомів галогенів, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкілів, C_{1-3} алкокси;

W являє собою O або NH; і

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок.

Варіанти здійснення винаходу Секції С розкривають сполуки, що мають загальну Формулу XVI.



XVI

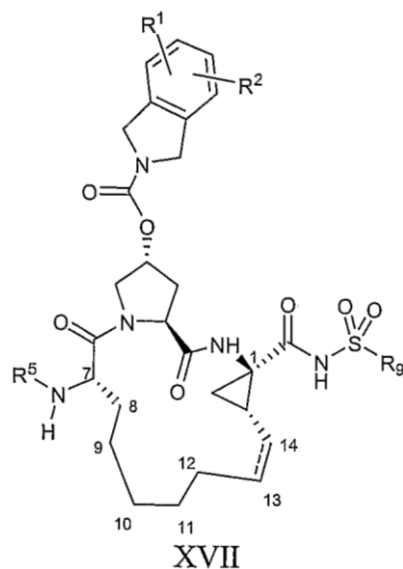
де:

R^1 і R^2 кожний незалежно являє собою H, хлор, фтор, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкокси
 R^5 являє собою $C(O)OR^8$, $C(O)NR^8$;
 R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{5-6} циклоалкіл
 R^9 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{3-4} циклоалкіл, або феніл який необов'язково заміщений від одного до двох атомів галогенів, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкілів, C_{1-3} алкокси;

R^{10} і R^{11} кожний незалежно являє собою H, C_{1-3} алкіл, або R^{10} і R^{11} разом з атомом вуглецю, до якого приєднані, утворюють циклопропіл, циклобутіл;

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок.

Варіанти здійснення винаходу Секції С розкривають сполуки, що мають загальну Формулу XVII.



XVII

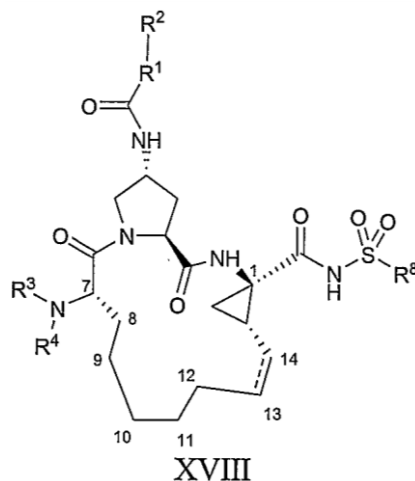
де:

R^1 і R^2 кожний незалежно являє собою H, хлор, фтор, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкокси
 R^5 являє собою $C(O)OR^8$, $C(O)NR^8$;
 R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{5-6} циклоалкіл
 R^9 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{3-4} циклоалкіл, або феніл який необов'язково заміщений від одного до двох атомів галогенів, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкілів, C_{1-3} алкокси;

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок.

Секція D

Варіанти здійснення винаходу Секції D розкривають сполуки, що мають загальну Формулу XVIII.



XVIII

де:

R^1 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, піррол, фуран, тіофен, тiazол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензімідазол, кожний необов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR^5R^6 , галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкіл-

циклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, або C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^2 являє собою H, феніл, піридин, піразин, піримідин, піридазин, піррол, фуран, тіофен, тіазол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензимидазол, кожний з яких необов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR^5R^6 , галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^3 являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, феніл, або бензил, зазначений феніл або бензил необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^4 являє собою H, C_{1-6} алкіл, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$, $-C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $S(O)_2R^7$;

R^5 і R^6 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^5 і R^6 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

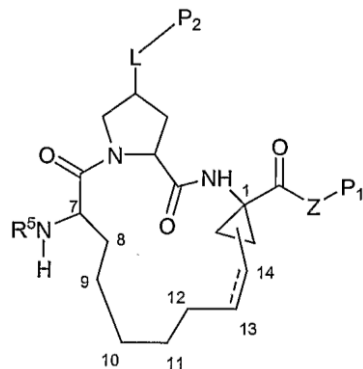
R^7 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкокси, або фенілом; або R^7 являє собою C_6 або 10 арил, що необов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^8 являє собою C_{1-3} алкіл, C_{3-4} циклоалкіл, або феніл; який необов'язково заміщений від одного до двох галогенів, ціано, гідроксі, C_{1-3} алкілів або C_{1-3} алкокси; і

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

Секція E

Варіанти здійснення винаходу Секції E розкривають сполуки, що мають загальну Формулу XIX:



XIX

де:

Z являє собою групу, здатну утворювати водневий зв'язок з імідазольним фрагментом His57 NS3 протеази й утворювати водневий зв'язок з атомом азоту Gly137 NS3 протеази.

P_1' являє собою групу, здатну брати участь у неполярній взаємодії, принаймні, з одним фрагментом S1' кишені NS3 протеази, обраним із групи, що складається з Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Ser42 і Phe43;

L являє собою лінкерну групу, що містить від 1 до 5 атомів, обраних із групи, що складається з вуглецю, кисню, азоту, водню й сірки;

P_2 обирають із групи, що складається з незаміщеного арила, заміщеного арила, незаміщеного гетероарила, заміщеного гетероарила, незаміщеного гетероцикліла й заміщеного гетероцикліла; положення P_2 визначається L з метою створення неполярної взаємодії, принаймні, з одним фрагментом S2 кишені NS3 протеази, обраним із групи, що складається з His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 і Asp81;

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

R^5 обирають із групи, що складається з H, $C(O)NR^6R^7$ і $C(O)OR^8$;

R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^6 і R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкокси або фенілом; або R^8 являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкокси, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкокси необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R^8 являє собою тетрагідрофуранове

кільце зв'язане через положення C_3 або C_4 тетрагідрофуранового кільця; або R^8 являє собою тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення C_4 тетрагідропіранового кільця.

Що вживається тут «водневий зв'язок» відноситься до сили тяжіння між електронегативним атомом (таким як кисень, азот, сірка або галоген) і атомом водню, що зв'язаний ковалентно з іншим електронегативним атомом (таким як кисень, азот, сірка або галоген). Дивитися, наприклад, Stryer і ін. "Biochemistry", П'яте видання 2002, Freeman & Co. Нью-Йорк. Звичайно, водневий зв'язок утворюється між атомом водню й не поділеною парою електронів іншого атома. Водневий зв'язок між воднем і електронегативним атомом, не ковалентно пов'язаним з ним, може існувати, коли атом водню розташований на відстані близько 2.5 ангстрем до 3.8 ангстрем від не ковалентно зв'язаного електронегативного атома, і кут, утворений цими трьома атомами (електронегативний атом, ковалентно пов'язаний з воднем, водень і електронегативний атом, не ковалентно пов'язаний з воднем) відхиляється від 180 градусів на приблизно 45 градусів або менше. Відстань між атомом водню й не ковалентно зв'язаним електронегативним атомом називається тут як «довжина водневого зв'язку», і кут, утворений трьома атомами (електронегативний атом, ковалентно пов'язаний з воднем, водень і електронегативний атом, не ковалентно пов'язаний з воднем) іменується тут як «кут водневого зв'язку». У деяких положеннях, більш міцні водневі зв'язки можуть утворюватися, коли довжина водневого зв'язку коротша; причому, у деяких положеннях довжина водневого зв'язку може змінюватися від 2.7 ангстрем до приблизно 3.6 ангстрем або приблизно від 2.9 ангстрем до приблизно 3.4 ангстрем. У деяких положеннях більш міцні водневі зв'язки утворюються, коли кут водневого зв'язку близький до лінійного; причому в деяких положеннях кут водневого зв'язку може відхилятися від 180 градусів приблизно на 25 градусів або менше, або приблизно на 10 градусів або менше.

Що вживається тут, «неполярна взаємодія» відноситься до близькості неполярних молекул або фрагментів, або близькості молекул або фрагментів з низькою полярністю, достатньою для взаємодії Ван-дер-Ваальса між фрагментами й/або достатньою для виключення молекул полярних розчинників, таких як молекули води. Дивитися, наприклад, Stryer і ін. "Biochemistry", П'яте видання 2002, Freeman & Co. Нью-Йорк. Звичайно, відстань між атомами (крім водневих атомів) не полярно взаємодіючих фрагментів може змінюватися від приблизно 2.9 ангстрем до приблизно 6 ангстрем. У деяких положеннях простір, що розділяє не полярно взаємодіючі фрагменти менше, ніж простір, що міг би умістити молекулу води. Що вживається тут неполярний фрагмент або фрагмент із низькою полярністю відноситься до фрагментів з низьким дипольним моментом (звичайно дипольним моментом менше, ніж дипольні моменти зв'язку O-H у молекулі H_2O і зв'язки N-H в NH_3) і/або фрагменти, які звичайно не беруть участь в утворенні водневого зв'язку або електростатичній взаємодії. Прикладами фрагментів з низькою полярністю є алкіл, алкеніл і незаміщені арильні

фрагменти.

Що вживається тут, фрагмент S1' кишені NS3 протеази відноситься до фрагменту NS3 протеази, що взаємодіє з першою амінокислотою С-закінчення ділянки розщеплення поліпептидного субстрату, що розщеплюється NS3 протеазой (наприклад, фрагменти NS3 протеази, які взаємодіють із амінокислотою S у поліпептиді DLEVVT-STWVLV). Приклади фрагментів включають, але не обмежуються, атоми пептидного основного ланцюгу або бічному ланцюгу амінокислот Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42 і Phe43 дивитися Yao і ін., Structure 1999, 7, 1353.

Що вживається тут, фрагмент S2 кишені NS3 протеази відноситься до фрагмента NS3 протеази, що взаємодіє із другою амінокислотою N-закінчення ділянки розщеплення поліпептидного субстрату, що розщеплюється NS3 протеазой (наприклад, фрагменти NS3 протеази, які взаємодіють із амінокислотою V у поліпептиді DLEVVT-STWVLV). Приклади фрагментів включають, але не обмежуються, атоми пептидного основного ланцюгу або бічному ланцюгу амінокислот His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 і Asp81 дивитися Yao і ін., Structure 1999, 7, 1353.

Що вживається тут, вислів другий фрагмент «визначає положення» першого фрагмента, коли просторова орієнтація першого фрагмента визначається властивостями другого фрагмента, з яким перший атом або фрагмент ковалентно зв'язаний. Наприклад, фенільний вуглець може визначати місце розташування атому кисню, пов'язаного з фенільним вуглецем у просторовому положенні, так що атом кисню утворює водневий зв'язок з гідроксильним фрагментом в NS3 активній ділянці.

Також тут розкриваються сполуки, що містять фрагменти, здатні взаємодіяти з конкретними ділянками, конкретними амінокислотними залишками або конкретними атомами NS3 протеази. Деякі сполуки, представлені тут, містять один або більше фрагментів, здатних брати участь у неполярній взаємодії з NS3 протеазою на конкретній ділянці, амінокислотному залишку або атомі. Деякі сполуки, представлені тут, містять один або більше фрагментів, здатних брати участь у неполярній взаємодії з атомами пептидного основного ланцюга або фрагментами бічного ланцюга, що перебувають на кишені NS3 протеази, що зв'язує субстрат. В іншому прикладі, сполука, що має загальну формулу XIX, може містити один або більше фрагментів, які беруть участь у неполярній взаємодії з атомами пептидного основного ланцюга або фрагментами бічного ланцюга, розташованих на кишені NS3 протеази, що зв'язує субстрат. У сполуці формули XIX, пунктирна лінія між 13 і 14 атомами вуглецю може бути одинарним зв'язком або подвійним зв'язком.

Як представлено в сполуці, що має формулу XIX, Z здатна утворювати водневий зв'язок з атомами пептидного основного ланцюга або фрагментами бічного ланцюга, що перебувають на кишені NS3 протеази, що зв'язує субстрат, включаючи,

але, не обмежуючись, His57 імідазольним фрагментом NS3 протеази й атомом азоту Gly137 NS3 протеази. У деяких сполуках, Z здатна утворювати водневий зв'язок як з His57 імідазольним фрагментом NS3 протеази, так і з атомом азоту Gly137 NS3 протеази.

P₁' група сполуки, що має загальну формулу XIX, здатна брати участь у неполярній взаємодії з атомами пептидного основного ланцюга або фрагментами бічного ланцюга, що перебувають на кишені NS3 протеази, що зв'язує субстрат, включаючи, але, не обмежуючись, амінокислотними залишками, які утворюють S1' кишеню NS3 протеази. Наприклад, P₁' група здатна брати участь у неполярній взаємодії, принаймні, з однією амінокислотою, обраної з Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Ser42 і Phe43.

P₂ група сполуки, що має загальну формулу XIX, здатна брати участь у неполярній взаємодії з атомами пептидного основного ланцюга або фрагментами бічного ланцюга, що перебувають на кишені NS3 протеази, що зв'язує субстрат, включаючи, але, не обмежуючись, амінокислотними залишками, які утворюють S2 кишеню NS3 протеази. Наприклад, P₂ група здатна брати участь у неполярній взаємодії, принаймні, з однією амінокислотою, обраною з His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 і Asp81. P₂ група також здатна утворювати водневий зв'язок з атомами пептидного основного ланцюга або фрагментами бічного ланцюга, що перебувають на кишені NS3 протеази, що зв'язує субстрат, включаючи, але, не обмежуючись, амінокислотними залишками, які утворюють S2 кишеню NS3 протеази.

У деяких варіантах здійснення винаходу, P₂ може бути обрана із групи, що складається з незаміщеного арила, заміщеного арила, незаміщеного гетероарила, заміщеного гетероарила, незаміщеного гетероциклічного радикалу і заміщеного гетероциклічного радикалу.

У деяких варіантах здійснення винаходу положення P₂ групи визначається лінкером L. Наприклад, положення P₂ визначається лінкером L для участі в неполярній взаємодії з атомами пептидного основного ланцюга або фрагментами бічного ланцюга, що перебувають на кишені NS3 протеази, що зв'язує субстрат, включаючи, але, не обмежуючись, амінокислотними залишками, які утворюють S2 кишеню NS3 протеази. Наприклад, положення P₂ групи визначається лінкером L для участі в неполярній взаємодії, принаймні, з однією амінокислотою, обраної з His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 і Asp81. В іншому прикладі положення P₂ групи визначається лінкером L для утворення водневого зв'язку з атомами пептидного основного ланцюга або фрагментами бічного ланцюга, що перебувають на кишені NS3 протеази, що зв'язує субстрат, включаючи, але, не обмежуючись, амінокислотними залишками, які утворюють S2 кишеню NS3 протеази.

Наприклад, положення P₂ групи визначається лінкером L для утворення водневого зв'язку, принаймні, з однією амінокислотою, обраною з His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 і Asp81. У деяких варіантах положення P₂ може визначатися як для участі в неполярній взаємодії, так і для утворення

водневого зв'язку з атомами пептидного основного ланцюга або фрагментами бічного ланцюга, що перебувають на кишені NS3 протеази, що зв'язує субстрат, таких як амінокислоти, обрані з His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 і Asp81. Такий водневий зв'язок і неполярна взаємодія можуть відбуватися з тими ж самими амінокислотними залишками або з різними амінокислотними залишками на S2 кишені NS3 протеази.

Як представлено в сполуці, що має формулу XIX, L може бути лінкерною групою, що зв'язує P₂ з гетероциклічною основою сполуки формули XIX. Лінкер L може містити будь-який з множини атомів і фрагментів, що підходять для розміщення P₂ на кишені NS3 протеази, що зв'язує субстрат. В одному варіанті здійснення винаходу L може містити від 1 до 5 атомів, обраних із групи, що складається з вуглецю, кисню, азоту, водню й сірки. В іншому варіанті здійснення винаходу L може містити від 2 до 5 атомів, обраних із групи, що складається з вуглецю, кисню, азоту, водню й сірки. Наприклад, L може містити групу, що має формулу -W-C(=V), де V або W кожний індивідуально обраний з O, S або NH. Специфічні приклади груп для L включають, але не обмежуються, ефірами, амідами, карбаматами, тіоефірами й тіоамідами.

Сполука формули XIX також може містити групу R⁵, де група R⁵ може містити карбоксильний фрагмент. Приклади карбоксильних фрагментів R⁵ включають C(O)NR⁶R⁷ і C(O)OR⁸, де R⁶ і R⁷ кожний незалежно являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкоксі, гідроксі-C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C₁₋₆ алкоксі необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R⁶ і R⁷ разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл; R⁸ являє собою C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкоксі, або фенілом; або R⁸ являє собою C₆ або 10 арил, що необов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C₁₋₆ алкілів, C₃₋₇ циклоалкілів, C₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, C₂₋₆ алкенілів, C₁₋₆ алкоксі, гідроксі-C₁₋₆ алкілів, C₁₋₆ алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C₁₋₆ алкоксі необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R⁸ являє собою C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R⁸ являє собою тетрагідрофуранове кільце зв'язане через позиції C₃ або C₄ тетрагідрофуранового кільця; або R⁸ являє собою тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення C₄ тетрагідропіранового кільця;

У деяких варіантах здійснення винаходу, кілька зв'язків сполуки формули XIX можуть мати певну хиральність.

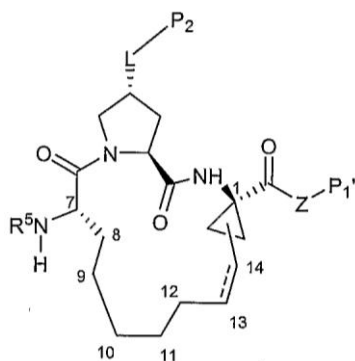
Кращі варіанти здійснення винаходу Секції E розкривають сполуки, де замісники при C13-C14 подвійного зв'язку перебувають у цис положенні. Кращі варіанти здійснення винаходу Секції E розкривають сполуки, де замісники при C13-C14 по-

двійного зв'язку перебувають у транс положенні.

Кращі варіанти здійснення винаходу Секції Е розкривають сполуки, що мають загальну формулу XIX, де L складається з 2-5 атомів.

Кращі варіанти здійснення винаходу Секції Е розкривають сполуки, що мають загальну формулу XIX, де L включає групу $-W-C(=V)-$, де V і W кожний індивідуально обирають із O, S або NH.

Кращі варіанти здійснення винаходу Секції Е розкривають сполуки, що мають загальну формулу XIX, де L обирають із групи, що складається з



XIXa.

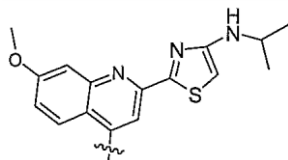
Кращі варіанти здійснення винаходу Секції Е розкривають сполуки, що мають загальну формулу XIXa, де L складається з 2-5 атомів.

Кращі варіанти здійснення винаходу Секції Е розкривають сполуки, що мають загальну формулу XIXa, де L включає групу $-W-C(=V)-$, де V і W кожний індивідуально обирають із O, S або NH.

Кращі варіанти здійснення винаходу Секції Е розкривають сполуки, що мають загальну формулу XIXa, де L обирають із групи, що складається з ефіру, аміду, карбамату, тіоефіру й тіоаміду.

Кращі варіанти здійснення винаходу Секції Е розкривають сполуки, що мають загальну формулу XIXa, де положення P2 групи визначається лінкером L для утворення водневого зв'язку, принаймні, з одним фрагментом S2 кишені NS3 протеази, що складається з His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 і Asp81.

Кращі варіанти здійснення винаходу Секції Е розкривають сполуки, що мають загальну формулу XIX, де P2 являє собою

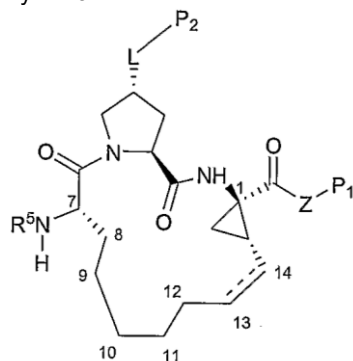


Кращі варіанти здійснення винаходу Секції Е розкривають сполуки, що мають загальну формулу XIXb:

ефіру, аміду, карбамату, тіоефіру й тіоаміду.

Кращі варіанти здійснення винаходу Секції Е розкривають сполуки, що мають загальну формулу XIX, де положення P2 групи визначається лінкером L для утворення водневого зв'язку, принаймні, з одним фрагментом S2 кишені NS3 протеази, що складається з His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 і Asp81.

Кращі варіанти здійснення винаходу Секції Е розкривають сполуки, що мають загальну формулу XIXa:



XIXb

Кращі варіанти здійснення винаходу Секції Е розкривають сполуки, що мають загальну формулу XIXb, де L складається з 2-5 атомів.

Кращі варіанти здійснення винаходу Секції Е розкривають сполуки, що мають загальну формулу XIXa, де L включає групу $-W-C(=V)-$, де V і W кожний індивідуально обирають із O, S або NH.

Кращі варіанти здійснення винаходу Секції Е розкривають сполуки, що мають загальну формулу XIXa, де L обирають із групи, що складається з ефіру, аміду, карбамату, тіоефіру й тіоаміду.

Кращі варіанти здійснення винаходу Секції Е розкривають сполуки, що мають загальну формулу XIXa, де положення P2 групи визначається лінкером L для утворення водневого зв'язку, принаймні, з одним фрагментом S2 кишені NS3 протеази, що складається з His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 і Asp81.

Кращі варіанти здійснення винаходу Секції Е розкривають сполуки, що мають загальну формулу XIXa, де замісники при C13-C14 подвійного зв'язку перебувають у цис положенні.

Кращі варіанти здійснення винаходу Секції Е розкривають сполуки, що мають загальну формулу XIXa, де замісники при C13-C14 подвійного зв'язку перебувають у транс положенні.

Сполуки формули XIX можуть бути отримані тим же самим способом, що й сполуки формули I-XVII.

У деяких варіантах здійснення винаходу, сполуки загальної формули XIX не включають сполуки, розкриті в PCT/US04/33970. Наприклад, у деяких варіантах здійснення, сполуки загальної формули I не включають сполуки формул II, III IV, описані в секції B.

Фармацевтичні композиції

Цей винахід також розкриває композиції, що включають фармацевтичні композиції, що містять

сполуки загальної формули I-XIX і їх солі, ефіри або інші похідні. Фармацевтична композиція, що описується тут включає сполуку за винаходом та фармацевтично прийнятний наповнювач. Велика різноманітність фармацевтично прийнятних наповнювачів (ексципієнтів) добре відома в рівні техніки й не має потреби в детальному обговоренні тут. Фармацевтично прийнятні наповнювачі (ексципієнти) описані в багатьох публікаціях, включаючи, наприклад, A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H. C. Ansel et al., eds., 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; and Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe et al., eds., 3d ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

Фармацевтично прийнятні ексципієнти, такі як розріджувачі, ад'юванти, носії або розчинники легко доступні для суспільного використання. Більше того, фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, такі як регулюючі рН, буферні агенти, агенти, що регулюють концентрацію, стабілізатори, зволожувачі тощо легко доступні для суспільного використання. Приклади придатних варіантів здійснення фармацевтичних композицій і способів їхнього приготування більш детально описані нижче.

Інгібування Ензиматичної Активності Флавівірусу.

У більшості варіантів здійснення винаходу, сполука за винаходом інгібує ензиматичну активність флавівірусу. Чи буде сполука за винаходом інгібувати флавівірус, може бути легко визначено, використовуючи будь-який відомий метод. Флавівірусні інфекції включають інфекції, викликані флавівірусами включаючи, але не обмежуючись, вірус гепатиту С, Вірус Західного Ніла, GB вірус, Японський Енцефаліт, Вірус Денге й Вірус Жовтої Лихоманки. У більшості варіантів здійснення винаходу, сполука за винаходом інгібує ензиматичну активність протеази NS3 вірусу гепатиту С (ВГС). Чи інгібує сполука NS3 ВГС, може бути легко визначено відомими методами. Звичайні методи охоплюють визначення, чи розщеплюється поліпротеїн ВГС або інший поліпептид, що включає ділянку розпізнавання NS3, протеазою NS3 у присутності агента. У більшості варіантів здійснення винаходу описувана сполука інгібує NS3 ензиматичну активність, принаймні, на приблизно 10%, принаймні, на приблизно 15%, принаймні, на приблизно 20%, принаймні, на приблизно 25%, принаймні, на приблизно 30%, принаймні, на приблизно 40%, принаймні, на приблизно 50%, принаймні, на приблизно 60%, принаймні, на приблизно 70%, принаймні, на приблизно 80%, принаймні, на приблизно 90%, або більше в порівнянні з ензиматичною активністю NS3 під час відсутності сполуки.

У багатьох варіантах здійснення винаходу, сполука за винаходом інгібує ензиматичну активність NS3 протеази ВГС із IC_{50} менше, ніж 50 μM , наприклад, сполука за винаходом інгібує ензиматичну активність NS3 Протеази ВГС із IC_{50} менше, ніж 40 μM , менше, ніж 25 μM , менше, ніж 10 μM , менше, ніж 1 μM , менше, ніж 100 nM менше, ніж 80

nM, менше, ніж 60 nM, менше, ніж 50 nM, менше, ніж 25 nM, менше, ніж 10 nM, або менше, ніж 1 nM або менше.

У багатьох варіантах здійснення винаходу, сполука, що описана тут інгібує реплікацію ВГС. Наприклад, сполука за винаходом інгібує реплікацію ВГС, принаймні, приблизно на 10%, принаймні, приблизно на 15%, принаймні, приблизно на 20%, принаймні, приблизно на 25%, принаймні, приблизно на 30%, принаймні, приблизно на 40%, принаймні, приблизно на 50%, принаймні, приблизно на 60%, принаймні, приблизно на 70%, принаймні, приблизно на 80%, принаймні, приблизно на 90%, або більше в порівнянні з реплікацією ВГС під час відсутності сполуки. Чи інгібує сполука реплікацію ВГС, може бути визначено методами, відомими з рівня техніки, включаючи дослідження на реплікацію вірусу *in vitro*.

Лікування Флавівірусної Інфекції.

Способи й композиції, описані тут, звичайно використовуються для лікування флавівірусної інфекції.

Чи є спосіб за винаходом ефективним при лікуванні флавівірусної інфекції, може бути визначено зниженням вірусного навантаження, зниженням часу сероконверсії (вірус не виявляється в сироватці пацієнта), збільшенням швидкості тривалої вірусної відповіді на лікування, зниженням захворюваності або смертності в клінічних випадках, або іншим індикатором відповіді на захворювання.

Звичайно ефективна кількість сполуки формул I-XIX, і необов'язково один або більше додаткових антивірусних агентів, являє собою кількість, що є ефективною для зниження вірусного навантаження або поліпшує тривалу вірусну відповідь на терапію.

Чи є спосіб за винаходом ефективним при лікуванні флавівірусної інфекції, може бути визначено виміром вірусного навантаження або виміром параметрів, пов'язаних із флавівірусною інфекцією, включаючи, але, не обмежуючись, фіброз печінки, збільшення концентрації трансамінази в сироватці й некрозапалювальної активності в печінці. Індикатори фіброзу печінки обговорюються в деталях нижче.

Спосіб охоплює введення ефективної кількості сполуки формул I-XIX, необов'язково в комбінації з ефективною кількістю одного або більше додаткових антивірусних агентів. У деяких варіантах здійснення винаходу ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє кількість, ефективну для зниження титру вірусу до рівня, що не виявляється, наприклад, приблизно від 1000 до 5000, від 500 до 1000 або від 100 до 500 геномних копій/мл сироватки. У деяких варіантах здійснення винаходу ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє кількість, ефективну для зниження вірусного навантаження до рівня, нижче, 100 геномних копій/мл сироватки.

У деяких варіантах здійснення винаходу ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних

агентів представляє кількість, ефективну для досягнення зниження 1.5-log (логарифм), 2-log, 2.5-log, 3-log, 3.5-log, 4-log, 4.5-log, або 5-log титру вірусу в сироватці пацієнта.

У деяких варіантах здійснення винаходу ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє кількість, ефективну для поліпшення «тривалої вірусної відповіді», наприклад відсутність (не виявлення) РНК ВГС (наприклад, менше, ніж 500, менше, ніж 400, менше ніж 200 або менше, ніж 100 геномних копій на мілілітр сироватки) у сироватці пацієнта за період протягом, принаймні, одного місяця, принаймні, двох місяців, принаймні, трьох місяців, принаймні, чотирьох місяців, принаймні, п'яти місяців, принаймні, шести місяців після припинення лікування.

Чи є спосіб за винаходом ефективним при лікуванні флавірусної інфекції, може бути визначено, як відзначене вище, виміром параметрів, пов'язаних із флавірусною інфекцією, таких як фіброз печінки. Способи визначення ступеня фіброзу печінки обговорюються в деталях нижче. У деяких варіантах здійснення винаходу концентрація маркерів фіброзу печінки в сироватці вказує на його ступінь.

У якості одного прикладу, що не обмежує об'єм вимог, вимірюють концентрацію аланін амінотрансферази (АЛТ) у сироватці, використовуючи стандартні дослідження. Звичайно, концентрація АЛТ менше, ніж приблизно 45 міжнародних одиниць (МО), вважається нормальною. У деяких варіантах здійснення винаходу ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє кількість, ефективну для зниження концентрації АЛТ нижче, ніж 45 МО/мл сироватки.

Терапевтично ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє кількість, ефективну для зниження концентрації маркерів фіброзу печінки в сироватці, принаймні, приблизно на 10%, принаймні, приблизно на 15%, принаймні, приблизно на 20%, принаймні, приблизно на 25%, принаймні, приблизно на 30%, принаймні, приблизно на 40%, принаймні, приблизно на 50%, принаймні, приблизно на 60%, принаймні, приблизно на 70%, принаймні, приблизно на 80%, принаймні, приблизно на 90%, або більше, у порівнянні з концентрацією маркерів у пацієнта без проведення лікування або пацієнта, що одержував плацебо. Способи виміру маркерів у сироватці включають імунологічні методи, наприклад імуноферментний твердофазний аналіз (ELISA), радіоімуноаналіз тощо, використовуючи антитіла, специфічні для даного маркеру в сироватці.

У багатьох варіантах здійснення винаходу ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє синергічну кількість. Що вживається тут «синергічна комбінація» або «синергічна кількість» сполуки формул I-XIX і додаткового антивірусного агента, являє собою комбіновану дозу, що є більш ефективною в терапевтичному або профілактичному лікуванні вірусної інфекції ГС, ніж поступове поліпшення в

результаті лікування, що передбачається або очікується тільки від додаткової комбінації (i) терапевтичної або профілактичної користі сполуки формул I-XIX, коли вона вводиться в тій самій дозі у вигляді монотерапії й (ii) терапевтичної або профілактичної користі додаткового антивірусного агента, коли він вводиться в тій же самій дозі у вигляді монотерапії.

У деяких варіантах здійснення винаходу обрана кількість сполуки формул I-XIX і обрана кількість додаткового антивірусного агента є ефективною, коли застосовується в комбінованій терапії для лікування захворювання, але обрана кількість сполуки формул I-XIX і/або обрана кількість додаткового антивірусного агента є неефективною, коли застосовується в монотерапії для лікування захворювання. Таким чином, винахід охоплює (1) режими, при яких обрана кількість додаткового антивірусного агента поліпшує терапевтичну користь обраної кількості сполуки формул I-XIX, коли вони застосовуються в комбінованій терапії для лікування захворювання, причому обрана кількість антивірусного агента не приносить терапевтичну користь, коли вона застосовується в монотерапії для лікування захворювання (2) режими, при яких обрана кількість сполуки формул I-XIX поліпшує терапевтичну користь обраної кількості додаткового антивірусного агента, коли вона застосовується в комбінованій терапії для лікування захворювання, причому обрана кількість сполуки формул I-XIX не приносить терапевтичну користь, коли вона застосовується в монотерапії для лікування захворювання (3) режими, при яких обрана кількість сполуки формул I-XIX і обрана кількість додаткового антивірусного агента забезпечують терапевтичну користь, коли вона застосовується в комбінованій терапії для лікування захворювання, причому кожне з обраних кількостей сполуки формул I-XIX і додаткового антивірусного агента відповідно не приносить терапевтичну користь, коли вона застосовується в монотерапії для лікування захворювання. Що вживається тут «синергічно ефективна кількість» сполуки формул I-XIX і додаткового антивірусного агента і їхніх граматичних еквівалентів варто вважати включеними в будь-який режим, охоплений режимами (1)-(3), перерахованими вище.

Лікування Вірусної Інфекції Гепатиту.

Способи й композиції, описані тут, звичайно застосовуються для лікування вірусної інфекції гепатиту С.

Чи є спосіб за винаходом ефективним при лікуванні вірусної інфекції гепатиту С, може бути визначено зниженням вірусного навантаження, зниженням часу сероконверсії (вірус не виявляється в сироватці пацієнта), збільшенням швидкості тривалої вірусної відповіді на лікування, зниженням захворюваності або смертності в клінічних випадках, або іншим індикатором відповіді на захворювання.

Звичайно ефективна кількість сполуки формул I-XIX, і необов'язково один або більше додаткових антивірусних агентів, являє собою кількість, що є ефективною для зниження вірусного навантаження або поліпшує тривалу вірусну відповідь на терапію.

Чи є спосіб за винаходом ефективним при лікуванні вірусної інфекції гепатиту С, може бути визначено вимірюванням вірусного навантаження або вимірюванням параметрів, пов'язаних з інфекцією ВГС, включаючи, але, не обмежуючись, фіброз печінки, збільшення концентрації трансамінази в сироватці й некровоспалительної активності в печінці. Індикатори фіброзу печінки обговорюються в деталях нижче.

Спосіб охоплює введення ефективної кількості сполуки формул I-XIX, необов'язково в комбінації з ефективною кількістю одного або більше додаткових антивірусних агентів. У деяких варіантах здійснення винаходу ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє кількість, ефективну для зниження титру вірусу до рівня, що не виявляється, наприклад, приблизно від 1000 до 5000, від 500 до 1000 або від 100 до 500 геномних копій/мл сироватки. У деяких варіантах здійснення винаходу ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє кількість, ефективну для зниження вірусного навантаження до рівня, нижче, 100 геномних копій/мл сироватки.

У деяких варіантах здійснення винаходу ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє кількість, ефективну для досягнення зниження 1.5-log (логарифм), 2-log, 2.5-log, 3-log, 3.5-log, 4-log, 4.5-log, або 5-log титру вірусу в сироватці пацієнта.

У деяких варіантах здійснення винаходу ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє кількість, ефективну для поліпшення «тривалої вірусної відповіді», наприклад відсутність (не виявлення) РНК ВГС (наприклад, менше, ніж 500, менше, ніж 400, менше ніж 200 або менше, ніж 100 геномних копій на мілілітр сироватки) у сироватці пацієнта за період протягом, принаймні, одного місяця, принаймні, двох місяців, принаймні, трьох місяців, принаймні, чотирьох місяців, принаймні, п'яти місяців, принаймні, шести місяців після припинення лікування.

Чи є спосіб за винаходом ефективним при лікуванні вірусної інфекції гепатиту С, може бути визначено, як відзначено вище, вимірюванням параметрів, пов'язаних з інфекцією ВГС, таких як фіброз печінки. Способи визначення ступеня фіброзу печінки обговорюються в деталях нижче. У деяких варіантах здійснення винаходу концентрація маркерів фіброзу печінки в сироватці вказує на його ступінь.

У якості одного прикладу, що не обмежує обсяг вимог винаходу, вимірюють концентрацію аланін амінотрансферази (АЛТ) у сироватці, використовуючи стандартні дослідження. Звичайно, концентрація АЛТ менше, ніж приблизно 45 міжнародних одиниць (МО), вважається нормальною. У деяких варіантах здійснення винаходу ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє кількість, ефективну для зниження концентрації АЛТ нижче, ніж 45 МО/мл сироватки.

Терапевтично ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє кількість, ефективну для зниження концентрації маркерів фіброзу печінки в сироватці, принаймні, приблизно на 10%, принаймні, приблизно на 15%, принаймні, приблизно на 20%, принаймні, приблизно на 25%, принаймні, приблизно на 30%, принаймні, приблизно на 40%, принаймні, приблизно на 50%, принаймні, приблизно на 60%, принаймні, приблизно на 70%, принаймні, приблизно на 80%, принаймні, приблизно на 90%, або більше, у порівнянні з концентрацією маркерів у пацієнта без проведення лікування або пацієнта, що одержував плацебо. Способи виміру маркерів у сироватці включають імунологічні методи, наприклад імуноферментний твердофазний аналіз (ELISA), радіоімуноаналіз тощо, використовуючи антитіла, специфічні для даного маркера в сироватці.

У багатьох варіантах здійснення винаходу ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє синергічну кількість. Що вживається тут «синергічна комбінація» або «синергічна кількість» сполуки формул I-XIX і додаткового антивірусного агента, являє собою комбіновану дозу, що є більше ефективною в терапевтичному або профілактичному лікуванні вірусної інфекції ГС, ніж поступове поліпшення в результаті лікування, що передбачається або очікується тільки від додаткової комбінації (i) терапевтичної або профілактичної користі сполуки формул I-XIX, коли воно вводиться в тій самій дозі у вигляді монотерапії й (ii) терапевтичної або профілактичної користі додаткового антивірусного агента, коли він вводиться в тій же самій дозі у вигляді монотерапії.

У деяких варіантах здійснення винаходу обрана кількість сполуки формул I-XIX і обрана кількість додаткового антивірусного агента є ефективною, коли вживаються в комбінованій терапії для лікування захворювання, але обрана кількість сполуки формул I-XIX і/або обрана кількість додаткового антивірусного агента є неефективною, коли вживається в монотерапії для лікування захворювання. Таким чином, винахід охоплює (1) режими, при яких обрана кількість додаткового антивірусного агента поліпшує терапевтичну користь обраної кількості сполуки формул I-XIX, коли вони вживаються в комбінованій терапії для лікування захворювання, причому обрана кількість антивірусного агента не приносить терапевтичну користь, коли вона вживається в монотерапії для лікування захворювання (2) режими, при яких обрана кількість сполуки формул I-XIX поліпшує терапевтичну користь обраної кількості додаткового антивірусного агента, коли вони вживаються в комбінованій терапії для лікування захворювання, причому обрана кількість сполуки формул I-XIX не приносить терапевтичну користь, коли вона вживається в монотерапії для лікування захворювання (3) режими, при яких обрана кількість сполуки формул I-XIX і обрана кількість додаткового антивірусного агента забезпечують терапевтичну користь, коли вони вживаються в комбінованій терапії для лікування захворювання, причому кожне з обраних

кількостей сполуки формул I-XIX і додаткового антивірусного агенту відповідно не приносить терапевтичну користь, коли вони вживаються в монотерапії для лікування захворювання. Що вживається тут «синергетично ефективна кількість» сполуки формул I-XIX і додаткового антивірусного агенту і їхніх граматичних еквівалентів варто вважати включеними в будь-який режим, охоплений режимами (1)-(3), перерахованими вище.

Лікування Фіброзу

Цей винахід забезпечує способи лікування фіброзу печінки (включаючи форми фіброзу печінки, що є наслідком або пов'язані з вірусною інфекцією гепатиту C), які звичайно включають введення терапевтичної кількості сполуки формул I-XIX, і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів, а також режими дозування, які обговорюються нижче. Ефективна кількість сполук формул I-XIX з одним або більше додаткових антивірусних агентів або без них, а також режими дозування обговорюються нижче.

Чи є лікування сполукою формул I-XIX і необов'язково одним або більше додатковим антивірусним агентом ефективним для зниження фіброзу печінки визначається будь-якою із числа добре відомих технік для виміру фіброзу печінки й функції печінки. Зниження фіброзу печінки визначається при аналізі зразка печінкової тканини, отриманої при біопсії. Аналіз біопсії печінки включає оцінку двох головних характеристик: некрозапалубний процес, оцінюваний за «ступенем» для виміру серйозності захворювання й поточної активності захворювання й поразка фіброзом і паренхімними або судинними змінами для оцінки «стадії» як відбиття тривалого розвитку хвороби. Дивитися, наприклад, Brunt (2000) *Hepatology* 31: 241-246; і METAVIR (1994) *Hepatology* 20: 15-20. На підставі аналізу біопсії печінки, встановлюються індекси. Існують різні стандартні системи градації, які забезпечують кількісну оцінку ступеню й серйозності фіброзу. Вони включають METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig, і Ishak системи градації.

Система градації METAVIR ґрунтується на аналізі різних ознак біопсії печінки, включаючи фіброз (портальний фіброз, центродолевий фіброз і цироз); некроз (частковий і лобулярний некроз, ацидофільна ретракція й балонуюча дистрофія); запалення (запалення портальних трактів, портальне лімфоїдне скупчення й поширення портального запалення); зміни жовчних проток; індекс Кноделля (Knodell) (стадія перипортального некрозу, лобулярного некрозу, портального запалення, фіброзу й повного ступеня активності захворювання). Визначення кожної стадії в системі METAVIR є наступним: стадія: 0, немає фіброзу; стадія: 1, стелате розростання портального тракту, але без утворення септ; стадія: 2, подовження портального тракту з невеликим утворенням септ; стадія: 3, численні септи без цирозу; і стадія: 4, цироз.

Система градації Кноделля (Knodell), також іменована як Індекс Гістологічної Активності (IMA), класифікує ступінь активності захворювання, ґрунтуючись на стадіях за чотирма категоріями гістологічних ознак: I. Перипортальний і/або мостоподібний некроз; II. Інтралобулярна дегенерація й фокальний некроз; III. Портальне запалення; і IV.

Фіброз. У системі градації Кноделля (Knodell), стадії є наступними: стадія: 0, немає фіброзу; стадія: 1, слабовиражений фіброз (поширення портального фіброзу); стадія: 2, помірний фіброз; стадія: 3, виражений фіброз (мостоподібний фіброз); і стадія: 4, цироз. Чим вище стадія захворювання, тим більш серйозно ушкоджена тканина печінки. Knodell (1981) *Hepatology* 1: 431.

У системі градації Scheuer стадії є наступними: стадія: 0, немає фіброзу; стадія: 1, подовжені фіброзно-змінні портальні тракти; стадія: 2, перипортальні або портопортальні септи, але недоторкана архітектоніка; стадія: 3, фіброз із порушенням архітектоніки, але відсутність очевидного цирозу; стадія: 4, імовірний або певний цироз. Scheuer (1991) *J. Hepatology* 13: 372.

Система градації Ісхака (Ishak) описана в Ishak (1995) *J. Hepatology* 22: 696-699. Стадія 0, Немає фіброзу; стадія 1, Фіброз деяких портальних трактів з короткими фіброзними септами або без них; стадія 2, Фіброз більшості портальних трактів з короткими фіброзними септами або без них; стадія 3, Фіброз більшості портальних трактів з рідкими портопортальними септами (мостоподібний фіброз); стадія 4, Фіброз портальних трактів з вираженим мостоподібним фіброзом (портопортальні або портоцентрально-септи); стадія 5, виражений мостоподібний фіброз (портопортальні або портоцентрально-септи) з одиничними вузлами (ранній цироз); стадія 6, Цироз, імовірний або обумовлений цироз.

Позитивні ефекти лікування фіброзу можуть бути також обмірювані й оцінені використовуючи систему критеріїв Чайлда-Пью (Child-Pugh), що включає багатокomпонентну систему критеріїв, які ґрунтуються на порушеннях концентрації в сироватці білірубину, альбуміну, протромбінового часу, наявності і серйозності асцити, наявності і серйозності енцефалопатії. На підставі виявлення й серйозності порушення цих критеріїв, пацієнти можуть бути віднесені до однієї із трьох категорій по зростанню серйозності захворювання: A, B або C.

У деяких варіантах здійснення винаходу терапевтично ефективна кількість сполуки формули I і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів являє собою кількість, що здійснює зміну однієї одиниці або більше в стадії фіброзу, ґрунтуючись на попередній і після лікування біопсії печінки. У конкретних варіантах здійснення винаходу, терапевтично ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів знижує фіброз печінки, принаймні, на одну одиницю в системах градації METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig, або Ishak.

Вторинні або непрямі індекси функції печінки також можуть бути використані для оцінки ефективності лікування сполукою формул I-XIX. Морфометрична комп'ютеризована напівавтоматична оцінка фіброзу печінки, що засновується на специфічному фарбуванні колагеном і/або сироватковими маркерами фіброзу печінки, також може бути виміряна як показник ефективності описуваного способу лікування. Вторинні індекси функції печінки включають, але не обмежуються, рівнем трансамінази в сироватці, протромбіновим часом, білірубіном, підрахунком тромбоцитів, портальним

тиском, рівнем альбуміну й оцінкою критеріїв Чайлда-Пью (Child-Pugh).

Терапевтично ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє кількість, ефективну для збільшення індексу функції печінки, принаймні, приблизно на 10%, принаймні, приблизно на 20%, принаймні, приблизно на 25%, принаймні, приблизно на 30%, принаймні, приблизно на 35%, принаймні, приблизно на 40%, принаймні, приблизно на 45%, принаймні, приблизно на 50%, принаймні, приблизно на 55%, принаймні, приблизно на 60%, принаймні, приблизно на 65%, принаймні, приблизно на 70%, принаймні, приблизно на 75%, принаймні, приблизно на 80%, принаймні, приблизно на 80%, або більше, у порівнянні з індексом функції печінки у пацієнта без проведення лікування або пацієнта, що одержував плацебо. Фахівець у даній області техніки може легко виміряти такі індекси функції печінки, використовуючи стандартні дослідницькі методи, багато з яких є комерційно доступними і вживаються звичайно в клінічних умовах.

Сироваткові маркери фіброзу печінки можуть бути також вимірювані як показник ефективності описуваного способу лікування. Сироваткові маркери включають, але не обмежуються, гіалуронат, N-термінальний проколаген III пептид, 7S домен типу IV колагену, C-термінальний проколаген I пептид і ламінін. Додаткові біохімічні маркери фіброзу печінки включають α -2-макроглобулін, гаптоглобулін, гама глобулін, аполіпопротеїн A і гама глутаміл трансептидазу.

Терапевтично ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє кількість, ефективну для зниження концентрації маркерів фіброзу печінки в сироватці, принаймні, приблизно на 10%, принаймні, приблизно на 15%, принаймні, приблизно на 20%, принаймні, приблизно на 25%, принаймні, приблизно на 30%, принаймні, приблизно на 40%, принаймні, приблизно на 50%, принаймні, приблизно на 60%, принаймні, приблизно на 70%, принаймні, приблизно на 80%, принаймні, приблизно на 90%, або більше, у порівнянні з концентрацією маркерів у пацієнта без проведення лікування або пацієнта, що одержував плацебо. Фахівець у даній області техніки може легко виміряти такі сироваткові маркери фіброзу печінки, використовуючи стандартні дослідницькі методи, багато з яких є комерційно доступними і вживаються звичайно в клінічних умовах. Способи виміру маркерів у сироватці включають імунологічні методи, наприклад імуоферментний твердофазний аналіз (ELISA), радіоімуноаналіз тощо, використовуючи антитіла, специфічні для даного маркера в сироватці.

Кількісні тести функціональних резервів печінки також можуть бути використані для оцінки ефективності лікування агоністами рецепторів інтерферону й пірфенідону (або аналогів пірфенідону). Вони включають: виведення індоціаніну зеленого (ICG), здатність видалення галактози (GEC), амінопіриновий дихальний тест (ABT), виведення антипірину, виведення моноетилгліцин-ксилідиду (MEG-X) і виведення кофеїну.

Що вживається тут, «ускладнення, пов'язане із цирозом печінки» відноситься до захворювань, які являють собою наслідки декомпенсаційних захворювань печінки, тобто, або відбуваються слідом за або є результатом розвитку фіброзу печінки й включають, але не обмежуються, розвитком асцитів, варикозної кровотечі, портальної гіпертензії, жовтяниці, печінкової недостатності, що прогресує, енцефалопатії, гепатоцелюлярної карциноми, відсутності функціонування печінки, що вимагає її пересадження, і летальний результат, пов'язаний з захворюваннями печінки.

Терапевтично ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє кількість, ефективну для зниження ступеню (наприклад, імовірності, що у пацієнта буде розвиватися захворювання) порушень, пов'язаних із цирозом печінки, принаймні, приблизно на 10%, принаймні, приблизно на 20%, принаймні, приблизно на 25%, принаймні, приблизно на 30%, принаймні, приблизно на 35%, принаймні, приблизно на 40%, принаймні, приблизно на 45%, принаймні, приблизно на 50%, принаймні, приблизно на 55%, принаймні, приблизно на 60%, принаймні, приблизно на 65%, принаймні, приблизно на 70%, принаймні, приблизно на 80% або більше, у порівнянні з пацієнтами без проведення лікування або пацієнтами, що одержували плацебо.

Чи є лікування сполукою формул I-XIX, і необов'язково одного або більше антивірусних агентів ефективним у зниженні ступеня порушень, пов'язаних із цирозом печінки, може бути легко визначено фахівцями в області техніки.

Зниження фіброзу печінки збільшує функцію печінки. Причому, винахід забезпечує методи збільшення функції печінки, що звичайно включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів. Функції печінки включають, але не обмежуються, синтетичну функцію, включаючи, але не обмежуючись, синтезом протеїнів, таких як сироваткові протеїни (наприклад, альбумін, фактори згортання крові, лужна фосфатаза, амінотрансферази (наприклад, аланінова трансаміназа, аспартамова трансаміназа), 5'-нуклеозидаза, α -глутамінілтрансептидаза й так далі), синтез білірубину, синтез холестерину й синтез жовчних кислот; метаболічну функцію печінки, включаючи, але, не обмежуючись, метаболізмом вуглеводів, метаболізмом амінокислот і аміаку, гормональним метаболізмом і ліпідним метаболізмом; детоксифікацію екзогенних лікарських засобів; гемодинамічну функцію, включаючи внутрішню й портальну динаміку кровообігу; тощо.

Чи збільшується функція печінки, легко встановлюється фахівцями в області техніки, використовуючи добре перевірені тести по функціях печінки. Причому синтез маркерів функції печінки, таких як альбумін, лужна фосфатаза, аланінова трансаміназа, аспартамова трансаміназа, білірубін тощо, може бути визначений виміром рівня маркерів у сироватці, використовуючи стандартні імунологічні й ензиматичні дослідження. Внутрішня циркуляція й портальна гемодинаміка може бути вимірювана шляхом портального тиску, що заклинює, і/або

опору, використовуючи стандартні методи. Метаболічні функції можуть бути вимірювані визначенням рівня аміаку в сироватці.

Чи потрапляють значення концентрації сироваткових протеїнів, що звичайно виділяються печінкою, у нормальний діапазон значень може бути визначено виміром рівня таких протеїнів, використовуючи стандартні імунологічні й ензиматичні дослідження. Фахівцям в даній галузі відомі нормальні діапазони для таких сироваткових протеїнів. Далі наводяться приклади, що не обмежують обсяг вимог винаходу. Звичайна концентрація аланінової трансамінази становить близько 45 МЕ на мілілітр сироватки. Звичайна концентрація аспартамової трансамінази становить від 5 до 40 одиниць на мілілітр сироватки. Білірубін вимірюється стандартними дослідженнями. Нормальний рівень білірубину звичайно менше ніж 1.2 мг/дл. Концентрація сироваткового альбуміну вимірюється, використовуючи стандартні дослідження. Звичайний рівень сироваткового альбуміну перебуває в діапазоні від 35 до 55 г/л. Тривалість протромбінового часу вимірюється, також використовуючи стандартні дослідження. Звичайний протромбіновий час триває менше 4 секунд, у порівнянні з контролем.

Терапевтично ефективна кількість сполуки формул I-XIX і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє кількість, ефективну для збільшення функції печінки, принаймні, приблизно на 10%, принаймні, приблизно на 20%, принаймні, приблизно на 30%, принаймні, приблизно на 40%, принаймні, приблизно на 50%, принаймні, приблизно на 60%, принаймні, приблизно на 70%, принаймні, приблизно на 80% або більше. Наприклад, терапевтично ефективна кількість сполуки формули I і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє кількість, ефективну для зниження підвищеної концентрації сироваткових маркерів функції печінки, принаймні, приблизно на 10%, принаймні, приблизно на 20%, принаймні, приблизно на 30%, принаймні, приблизно на 40%, принаймні, приблизно на 50%, принаймні, приблизно на 60%, принаймні, приблизно на 70%, принаймні, приблизно на 80% або більше, або зниження концентрації сироваткових маркерів функції печінки до нормального діапазону. Терапевтично ефективна кількість сполуки формули I і необов'язково одного або більше додаткових антивірусних агентів представляє кількість, ефективну для збільшення зниженої концентрації сироваткових маркерів функції печінки, принаймні, приблизно на 10%, принаймні, приблизно на 20%, принаймні, приблизно на 30%, принаймні, приблизно на 40%, принаймні, приблизно на 50%, принаймні, приблизно на 60%, принаймні, приблизно на 70%, принаймні, приблизно на 80% або більше, або збільшення концентрації сироваткових маркерів функції печінки до нормального діапазону.

Агоністи рецепторів інтерферону I типу

У кожному з вищеписаних способів, в деяких кращих варіантах здійснення винаходу вводяться агоністи рецепторів інтерферону I типу. Агоністи рецепторів інтерферону I типу включають який-небудь Інтерферон (ІФН)- α ; який-небудь ІФН- α ;

який-небудь ІФН- τ ; який-небудь ІФН- α ; агоністи антитіл, специфічні до рецепторів інтерферону I типу; і будь-який інший агоніст рецепторів інтерферону I типу, включаючи непептидні агоністи.

Інтерферон-Альфа

У цьому винаході може бути використаний будь-який відомий ІФН- α . Термін «інтерферон-альфа» відноситься до сімейства родинних поліпептидів, які інгібують вірусну реплікацію й клітинну проліферацію, і регулюють імунну відповідь. Термін «ІФН- α » включає ІФН- α природного походження, синтетичні ІФН- α , похідні ІФН- α (наприклад, ІФН- α , кон'югований з ПЕГ, глікозильований ІФН- α тощо); і аналоги природного походження або синтетичні ІФН- α ; в основному будь-який ІФН- α , що має антивірусні властивості, як описується для ІФН- α природного походження.

Підходящі альфа-інтерферони включають, але не обмежуються, ІФН- α природного походження (включаючи, але не обмежуючись, природного походження ІФН- α 2a, ІФН- α 2b); рекомбінантний інтерферон-альфа-2b, такий як Intron-A інтерферон, доступний від Schering Corporation, Kenilworth, N. J.; рекомбінантний інтерферон-альфа-2a, такий як Roferon інтерферон, доступний від Hoffmann-La Roche, Nutley, N. J.; рекомбінантний інтерферон-альфа-2C такий як Berofer альфа 2 інтерферон, доступний від Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, Conn.; інтерферон альфа-n1, очищена суміш натуральних інтерферонів, таких як Sumiferon, доступні від Sumitomo, Japan або також Wellferon інтерферон альфа-n1 (INS), доступний від Glaxo-Wellcome Ltd., London, Great Britain; і інтерферон-альфа-n3 суміш натуральних альфа інтерферонів, виконаних Interferon Sciences і доступних від Purdue Frederick Co., Norwalk, Conn., під торговельною маркою Alferon.

Термін «інтерферон-альфа» також охоплює консенсусні ІФН- α . Консенсусні ІФН- α (також названі як «КІФН» і «ІФН-кон» і консенсусний інтерферон) включають, але не обмежуються амінокислотними послідовностями, позначуваними IFN-con1 (ІФН-кон1), IFN-con2 (ІФН-кон2), і IFN-con3 (ІФН-кон3), які розкриті в патентах США № 4,695,623 і 4,897,471; і консенсусний інтерферон по визначенню консенсусної послідовності інтерферон-альфа природного походження (наприклад, Infergen®, InterMune, Inc., Brisbane, Calif.). IFN-con1 (ІФН-кон1) являє собою консенсусний інтерфероновий агент у продукті Infergen® alfacon-1. Продукт консенсусного інтерферону Infergen® іменується тут надалі за допомогою його бренду (Infergen®) або загальним найменуванням (інтерферон альфакон-1). Послідовність ДНК, що кодує ІФН-кон, може бути синтезована як описано у вищезгаданих патентах або інших стандартних методах. Використання КІФН становить особливий інтерес.

Також придатними для використання в даному винаході є гібридні поліпептиди, що включають ІФН- α і гетерологічний поліпептид. Придатні ІФН- α гібридні поліпептиди включають, але не обмежуються Albuiron-alpha™ (Альбуіерон-альфа) (гібридний продукт людського альбуміну й ІФН- α ; Human Genome Sciences; дивитися, наприклад,

Osborn et al. (2002) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 303: 540-548). Також придатними для застосування в даному винаході є генно-змішані форми ІФН- α . Дивитися, наприклад, Masci et al. (2003) *Curr. Oncol. Rep.* 5: 108-113.

Інтерферон-альфа, кон'югований з ПЕГ.

Термін «ІФН- α » також охоплює похідні ІФН- α , які є трансформованими (наприклад, є хімічно модифікованими) для зміни деяких їхніх властивостей, таких як період напіввиведення із сироватки. У такий спосіб термін «ІФН- α » включає глікозилізований ІФН- α ; ІФН- α , кон'югований з поліетиленгліколем («ІФН- α с ПЕГ», «ПЕГільований ІФН- α ») тощо. ПЕГільований ІФН- α і способи його одержання обговорюються в Патентах США № 5,382,657; 5,981,709; і 5,951,974. ПЕГільований ІФН- α охоплює кон'югати з ПЕГ кожної з вищеписаних молекул ІФН- α , включаючи, але, не обмежуючись кон'югований з ПЕГ інтерферон альфа 2a (Roferon, Hoffman La-Roche, Nutley, N. J.), інтерферон альфа 2b (Intron, Schering-Plough, Madison, N. J.), інтерферон альфа-2c (Berofor Alpha, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany); і консенсусний інтерферон по визначенню консенсусної послідовності інтерферон-альфа природного походження (Infergen®, InterMune, Inc., Brisbane, Calif.).

Будь-який з вищезгаданих поліпептидів ІФН- α може бути модифікований одним або більше фрагментами поліетиленгліколю, тобто кон'югований з ПЕГ. Молекула поліетиленгліколю ПЕГільованого ІФН- α поліпептиду, кон'югується до одного або більше амінокислотного бічного ланцюга поліпептиду ІФН- α . У деяких варіантах здійснення винаходу ПЕГільований ІФН- α містить фрагменти ПЕГ тільки на одній амінокислоті. В інших варіантах здійснення винаходу, ПЕГільований ІФН- α містить фрагменти ПЕГ на двох або більше амінокислотах, наприклад, ІФН- α містить фрагменти ПЕГ, приєднані до двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти або десяти різних амінокислотних залишків.

ІФН- α може бути поєднаний з ПЕГ прямо (тобто без сполучних груп) через аміно-групу, сульфгідрильну групу, гідроксильну групу або карбоксильну групу.

У деяких варіантах здійснення винаходу, ПЕГільований ІФН- α кон'югований з ПЕГ на або біля аміно закінченні (N-закінчення) поліпептиду ІФН- α , наприклад, фрагмент ПЕГ кон'югований з поліпептидом ІФН- α на одному або більше амінокислотних залишках від амінокислоти 1 через амінокислоту 4, або від амінокислоти 5 через амінокислоту 10.

В інших варіантах здійснення винаходу, ПЕГільований ІФН- α кон'югований з ПЕГ на одному або більше амінокислотному залишку від приблизно 10 до приблизно 28.

У деяких варіантах здійснення винаходу, ПЕГільований ІФН- α кон'югований з ПЕГ на або біля карбоксильному закінченні (C-закінчення) поліпептиду ІФН- α , наприклад, на одній або більше амінокислот 156-166 або з амінокислот 150 до 155.

В інших варіантах здійснення винаходу, ПЕГі-

льований ІФН- α кон'югований з ПЕГ на одному або більше амінокислотному залишку з амінокислот 100-114.

Кон'югація поліетиленгліколю з амінокислотними залишками на або біля рецептор-єднальних й/або активних ділянок доменів протеїну ІФН- α може порушити функціонування цих доменів. У деяких варіантах здійснення винаходу амінокислоти, на яких кон'югації з ПЕГ уникають, включають амінокислотні залишки від амінокислот 30-40; і амінокислотні залишки від амінокислот 113-149.

У деяких варіантах здійснення винаходу ПЕГ приєднується до ІФН- α через єднальну (лінкерну) групу. Лінкерна група являє собою будь-яку біосумісну єднальну групу, де «біосумісність» указує, що сполука або група не є токсичною й може бути використана *in vitro* або *in vivo* без нанесення шкоди, заподіяння захворювань, хвороб, смерті. Підходящі біосумісні групи включають, але не обмежуються, ефірною групою, амідною групою, імідною групою, карбаматною групою, карбоксильною групою, гідроксильною групою, вуглеводами, сукцинімідною групою (включаючи, наприклад, сукцинімідил сукцинат (SSA), сукцинімідил пропіонат (SPA), сукцинімідил бутаноат (SBA), сукцинімідил карбоксиметилат (SCM), сукцинімідил сукцинамід (SSA), або N-гідроксі сукцинімід (NHS)), епоксидними групами, оксикарбонілімідазольною групою (включаючи, наприклад, карбонілімідазол (CDI)), нітрофенільною групою (включаючи, наприклад, нітрофеніл карбонат (NPC) або трихлорфеніл карбонат (TRC)), тризилатною групою, альдегідною групою, ізоціанатною групою, вінілсульфоною групою, тирозиною групою, цистиновою групою, гістидиновою групою або первинним аміном.

Способи одержання сукцинімідил пропіоната (SPA) і сукцинімідил бутаноата (SBA) - ефірів, що активуються ПЕГ, описані в патенті США № 5,672,662 (Harris, et al.) і WO 97/03106.

Способи приєднання ПЕГ до ІФН- α поліпептиду відомі в рівні техніки й може бути використаний будь-який відомий спосіб. Дивитися, наприклад, Park і ін., *Anticancer Res.*, 1:373-376 (1981); Zaplisky і Lee, *Polyethylene Glycol Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*, J. M. Harris, ed., Plenum Press, NY, Глава 21 (1992); Патенти США № 5,985,265; 5,672,662 (Harris, et al.) і WO 97/03106.

ПЕГільований ІФН- α і способи його одержання, розкриваються, наприклад, у Патентах США № 5,382,657; 5,981,709; 5,985,265; і 5,951,974. ПЕГільований ІФН- α охоплює кон'югати з ПЕГ кожної з вищеписаних молекул ІФН- α , включаючи, але, не обмежуючись, кон'югований з ПЕГ інтерферон альфа 2a (Roferon, Hoffman La Roche, Nutley, N. J.), де ПЕГільований Roferon відомий як Pegasys (Hoffman La Roche); інтерферон альфа 2b (Intron, Schering-Plough, Madison, N.J.), де ПЕГільований Intron відомий як PEG-Intron (Schering-Plough); інтерферон альфа-2c (Berofor Alpha, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany); і консенсусний інтерферон за визначенням консенсусної послідовності інтерферон-альфа природного походження (Infergen®, InterMune, Inc., Brisbane, Calif.), де ПЕ-

Гільований Infergen відомий як PEG-Infergen.

У багатьох варіантах здійснення винаходу, ПЕГ являє собою молекулу монометоксиполіетиленгліколю, що взаємодіє з первинною аміновою групою поліпептиду ІФН- α . Способи модифікування поліпептидів монометоксіПЕГ шляхом відновлювального алкілювання відомі в рівні техніки. Дивитися, наприклад, Chantow et al. (1994) *Bioconj. Chem.* 5: 133-140.

В одному прикладі, що не обмежує обсяг вимог, ПЕГ кон'югується з ІФН- α через лінкер - сукцинімідил пропіонат SPA. Ефіри SPA і ПЕГ, і способи їхнього одержання описані в патенті США № 5,672,662. SPA зв'язок забезпечує сполука з вільними аміногрупами поліпептиду ІФН- α .

Наприклад, молекула ПЕГ, з'єднується ковалентно через зв'язок, що включає амідний зв'язок між пропіонільною групою фрагмента ПЕГ і епіллон аміногрупою виступаючого на поверхні лізинового залишку в ІФН- α поліпептиді. Такий зв'язок може бути утворений, наприклад, при конденсації активованого ефіру ПЕГ і α -метоксі, омега пропанової кислоти (mPEGspa).

В одному прикладі, що не обмежує обсяг вимог, кон'югат одного моноПЕГільованого КІФН, кращий для використання тут, має лінійний ПЕГ фрагмент близько 30 кД, приєднаний за допомогою ковалентного зв'язку до поліпептиду КІФН, де ковалентний зв'язок являє собою амідний зв'язок між пропіонільною групою фрагмента ПЕГ і епіллон аміногрупою виступаючого на поверхні лізинового залишку в поліпептиді КІФН, що виступає на поверхні, де лізиновий залишок обраний C lys³¹, lys⁵⁰, lys⁷¹, lys⁸⁴, lys¹²¹, lys¹²², lys¹³⁴, lys¹³⁵ і lys¹⁶⁵, і амідний зв'язок утворюється при конденсації активованого ефіру фрагмента ПЕГ і альфа-метоксі, омега пропанової кислоти.

Поліетиленгліколь

Поліетиленгліколь (ПЕГ), що підходить для кон'югації з яким-небудь поліпептидом ІФН- α , розчинний у воді при кімнатній температурі й має загальну формулу R(O-CH₂-CH₂)_nO-R, де R являє собою водень або захисну групу, таку як алкільна або алканойльна, і де n являє собою ціле число від 1 до 1000. Якщо R представляє захисну групу, то вона звичайно містить від 1 до 8 атомів вуглецю.

У багатьох варіантах здійснення винаходу, ПЕГ має, принаймні, одну гідроксильну групу, наприклад термінальну гідроксильну групу, де гідроксильна група модифікується з утворенням функціональної групи для взаємодії з аміногрупою, наприклад, епіллон аміногрупою лізинового залишку, вільною аміногрупою на N-закінченні поліпептиду або будь-якою іншою аміногрупою, такою як аміногрупа аспарагіну, глютаміну, аргініну або гістидину.

В інших варіантах здійснення винаходу ПЕГ трансформують так, що він сам вступає в хімічну реакцію з ІФН- α поліпептидом, наприклад вільна карбоксильна група на карбоксильном закінченні ІФН- α поліпептиду. Придатні похідні ПЕГ, які здатні вступати у взаємодію з вільною карбоксильною групою на карбоксильном закінченні поліпептиду ІФН- α включають, але не обмежуються ПЕГ-амінами, і гідразиновими похідними ПЕГ (наприклад, ПЕГ-NH-NH₂).

В інших варіантах здійснення винаходу ПЕГ трансформують так, що він включає термінальну тіокарбоксильну групу, -COSH, що селективно взаємодіє з аміногрупами з утворенням амідних похідних. Завдяки хімічній природі тіокислот, селективність деяких аміногруп у порівнянні з іншими поліпшується. Наприклад -SH демонструє достатню здатність групи, що уходить, у реакції з N-кінцевою аміногрупою при відповідних значеннях р, таких що α -аміногрупи в лізинових залишках протонуються й залишаються не нуклеофільними. З іншого боку реакції при придатних значеннях рН можуть змушувати деякі з доступних лізинових залишків взаємодіяти селективно.

В інших варіантах здійснення винаходу ПЕГ включає хімічно активний ефір, такий як N-гідроксі сукцинімідат на кінці ПЕГ ланцюга. Такий N-гідроксі сукцинімідат, що містить ПЕГ молекулу, взаємодіє із селективною аміногрупою при конкретних значеннях рН, таких як нейтральні 6.5-7.5. Наприклад, N-кінцеві аміногрупи можуть бути селективно модифіковані при нейтральних значеннях рН. Однак якщо хімічна активність реагентів була б надвисокою, доступні NH₂ групи лізіна можуть також прореагувати.

ПЕГ може бути прямо кон'югований з ІФН- α поліпептидом або через лінкер. У деяких варіантах здійснення винаходу лінкер додається до ІФН- α поліпептиду, створюючи модифікований лінкером ІФН- α поліпептид. Такі лінкери забезпечують різні функціональні групи, наприклад хімічно активні групи такі як сульфгідрильна, аміно або карбоксильна група для сполучення реагенту ПЕГ з модифікованим лінкером ІФН- α поліпептиду.

У деяких варіантах здійснення винаходу ПЕГ, кон'югований з поліпептидом ІФН- α є лінійним. В інших варіантах здійснення винаходу ПЕГ, кон'югований з поліпептидом ІФН- α , є розгалуженим. Розгалужені похідні ПЕГ, такі як описані в патентах США № 5,643,575, «зірчасті ПЕГи» і сильно розгалужені ПЕГи, такі як описані в Shearwater Polymers, Inc. Каталог «Похідні поліетиленгліколю» 1997-1998. «Зірчасті ПЕГи» описані в рівні техніки, включаючи, наприклад, патент США № 6,046,305.

ПЕГ має молекулярну вагу від приблизно 2 кДа до приблизно 100 кДа, де термін «приблизно» стосовно ПЕГ указує, що при одержанні поліетиленгліколю деякі молекули мають більшу вагу, деякі меншу, ніж молекулярна вага, що заявляється. Наприклад, ПЕГ, придатний для кон'югації з ІФН- α , має молекулярну вагу від приблизно 2 кДа до приблизно 5 кДа, від приблизно 5 кДа до приблизно 10 кДа, від приблизно 10 кДа до приблизно 15 кДа, від приблизно 15 кДа до приблизно 20 кДа, від приблизно 20 кДа до приблизно 25 кДа, від приблизно 25 кДа до приблизно 30 кДа, від приблизно 30 кДа до приблизно 40 кДа, від приблизно 40 кДа до приблизно 50 кДа, від приблизно 50 кДа до приблизно 60 кДа, від приблизно 60 кДа до приблизно 70 кДа, від приблизно 70 кДа до приблизно 80 кДа, від приблизно 80 кДа до приблизно 90 кДа, від приблизно 90 кДа до приблизно 100 кДа.

Одержання кон'югатів ПЕГ-ІФН- α

Як обговорюється вище, фрагменти ПЕГ можуть бути приєднані прямо або через лінкер до амінокислотних залишків на або біля N-закінчення, усередині на або біля C-закінчення ІФН- α поліпептиду. Кон'югація може бути здійснена в розчині або твердій фазі.

N-термінальна сполука

Методи приєднання ПЕГ фрагментів до амінокислотних залишків на або біля N-закінчення поліпептиду ІФН- α відомі з рівня техніки. Дивіться, наприклад, патент США № 5,985,265.

У деяких варіантах здійснення винаходу використовуються відомі методи для селективного одержання N-термінально хімічно модифікованого ІФН- α . Наприклад, може бути використаний спосіб модифікації протеїнів шляхом відновлювального алкілювання, у якому вживається різна хімічна активність типів, що відрізняються, первинних аміногруп (лізин у порівнянні із N-закінченням), доступних для трансформації конкретних протеїнів. При відповідних умовах реакції селективна трансформація протеїну на N-закінченні з карбонільною групою, що містить полімер, поліпшується. Реакція здійснюється при рН, що дозволяє сполуці скористатися різницею рКа між α -аміногрупами лізинових залишків і α -аміногрупами N-термінального залишку протеїну. Шляхом такої селективної трансформації приєднання фрагмента ПЕГ до ІФН- α контролюється: кон'югація з полімером має місце переважно на N-закінчення ІФН- α і значна модифікація інших хімічно активних груп, таких як аміногрупи лізинових бічних ланцюгів, не відбувається.

C-термінальна сполука

Процедури N-термінальної специфічної сполуки, такі як описані в патенті США № 5,985,265, забезпечують переважно моноПЕГільовані продукти. Однак, процедури очищення, спрямовані на видалення надлишку реагентів і незначні множинні ПЕГільовані продукти, видаляють N-термінально захищені поліпептиди. В умовах терапії, такі процеси призведуть до значного збільшення виробничих витрат. Наприклад, дослідження структури ретельно охарактеризованої амінокислотної послідовності Infergen Alfacon-1 КІФН поліпептиду демонструє, що відсікання (обмеження) дорівнює приблизно 5% на карбоксильному закінченні і таким чином, існує тільки одна основна C-термінальна послідовність. Таким чином, у деяких варіантах здійснення винаходу, N-термінально ПЕГільований ІФН- α не вживається; замість нього вживається ІФН- α поліпептид, кон'югований з ПЕГ по C-закінченню.

Таким чином, ефективний синтетичний і також терапевтичний підхід для одержання моно ПЕГільованих продуктів Infergen представлений у такий спосіб:

ПЕГ реагент, що є селективним для C-закінчення може бути підготовлений з або без спейсерів. Наприклад, поліетиленгліколь, модифікований як метиловий ефір на одному кінці і такий що має аміно групу на іншому кінці може бути використаний як вихідний матеріал.

Підготовка або одержання розчинного у воді карбодііміду в якості конденсуючого агента може бути здійснена. Сполука ІФН- α (наприклад,

Infergen Alfacon-1 КІФН або консенсусного інтерферону) з розчинним у воді карбодіімідом як конденсуючого агента звичайно здійснюється у водному середовищі з прийнятною буферною системою при оптимальному значенні рН для одержання амідного зв'язку. ПЕГ з високою молекулярною вагою може бути приєднаний до протеїну ковалентно для збільшення молекулярної ваги.

Обрані реагенти будуть залежати від досліджень оптимізації процесу. Прикладом прийнятного реагенту, не обмежуючи обсяг вимог, є EDAC або 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід. Розчинність EDAC у воді дає можливість прямого додавання до реакції без необхідності попереднього розчинення в органічному розчиннику. Надлишок реагенту й ізосечовина, що утворюється як побічний продукт у результаті реакції утворення міжмолекулярних зв'язків, є розчинними у воді й можуть легко бути вилучені діалізом або гельфільтрацією. Концентрований розчин EDAC у воді готується для полегшення додавання невеликої молярної кількості до реакційної суміші. Вихідний розчин готується й вживається негайно, беручи до уваги нестійкість реагентів у воді. Більшість із синтетичних протоколів у літературі пропонує оптимальне реакційне середовище при рН діапазоні між 4.7 і 6.0. Однак реакція конденсації протікає без значних втрат у виході до значення рН 7.5. Вода може бути використана як розчинник. Беручи до уваги передбачуване використання Infergen, переважно середовищем буде буферний розчин 2-(N-морфолино) етансульфонової кислоти, попередньо титрований до рН між 4.7 і 6.0. Однак 0,1M фосфат при рН 7-7.5 може бути також використаний, беручи до уваги той факт, що продукт перебуває в тім же самому буфері. Співвідношення ПЕГ аміну до молекули ІФН- α підбирається так, що C-термінальний(е) карбоксильний(і) залишок (залишки) селективно кон'югуються з ПЕГ із вмістом моноПЕГільованого похідного (похідних).

Навіть при використанні ПЕГ аміну, що був згаданий вище за назвою або структурою, такі похідні наведені тільки для прикладу, і можуть бути використані інші групи, такі як гідразинові похідні ПЕГ-NH-NH₂, які також будуть конденсуватися з карбоксильною групою ІФН- α . У доповненні до водної фази, реакції також можуть бути проведені у твердій фазі. Поліетиленгліколь може бути обраний зі списку сполук з молекулярною вагою в діапазоні від 300-40000. Вибір різних поліетиленгліколей може також керуватися ефективністю зв'язування й біологічними характеристиками очищених похідних *in vitro* і *in vivo*, тобто, часом циркуляції й антивірусної активності і т.д.

Додатково, придатні спейсери можуть бути додані до C-закінчення протеїну. Спейсери можуть містити хімічно активні групи, такі як SH, NH₂ або COOH для зв'язування з відповідним ПЕГ реагентом для одержання похідних ІФН- α з високою молекулярною вагою. Комбінована методика твердої/розчиненої фази може бути розроблена для одержання C-термінальних ПЕГільованих інтерферонів. Наприклад, C-закінчення ІФН- α розміщується на твердій фазі, використовуючи спейсер Gly-Gly-Cys-NH₂ і потім моноПЕГілюється в розчині, використовуючи активований дитіопіридил-ПЕГ

У деяких варіантах здійснення винаходу, фрагмент ПЕГ пов'язаний з лізиновим залишком у поліпептиді КІФН. У деяких варіантах здійснення винаходу, фрагмент ПЕГ пов'язаний з епсілон-аміно групою лізинового залишку в поліпептиді КІФН. В інших варіантах здійснення винаходу, зв'язок являє собою амідний зв'язок між фрагментом ПЕГ і епсілон-аміно групою лізинового залишку поліпептиду КІФН. У ще інших варіантах здійснення винаходу зв'язок являє собою амідний зв'язок між пропіонільною групою фрагмента ПЕГ і епсілон-аміно групою лізинового залишку поліпептиду КІФН. У додаткових варіантах здійснення винаходу амідний зв'язок утвориться при конденсації активованого ефіру альфа-метоксі, омега пропанової кислоти фрагмента ПЕГ і епсілон-аміно групою лізинового залишку поліпептиду КІФН.

У деяких варіантах здійснення винаходу, фрагмент ПЕГ зв'язується з виступаючим на поверхні лізиновим залишком поліпептиду КІФН. В інших варіантах здійснення винаходу, фрагмент ПЕГ пов'язаний з епсілон-аміно групою виступаючі на поверхні лізинового залишку в поліпептиді КІФН. В інших варіантах здійснення винаходу, зв'язок являє собою амідний зв'язок між фрагментом ПЕГ і епсілон-аміно групою виступаючі на поверхні лізинового залишку поліпептиду КІФН. У ще інших варіантах здійснення винаходу зв'язок являє собою амідний зв'язок між пропіонільною групою фрагмента ПЕГ і епсілон-аміно групою виступаючі на поверхні лізинового залишку поліпептиду КІФН. У додаткових варіантах здійснення винаходу амідний зв'язок утвориться при конденсації активованого ефіру альфа-метоксі, омега пропанової кислоти фрагмента ПЕГ і епсілон-аміно групою виступаючі на поверхні лізинового залишку поліпептиду КІФН.

У деяких варіантах здійснення винаходу фрагмент ПЕГ зв'язується з лізином, обраним з lys³¹, lys⁵⁰, lys⁷¹, lys⁸⁴, lys¹²¹, lys¹²², lys¹³⁴, lys¹³⁵ і lys¹⁶⁵ КІФН. В інших варіантах здійснення винаходу, фрагмент ПЕГ пов'язаний з епсілон-аміно групою лізинового залишку, обраного з lys³¹, lys⁵⁰, lys⁷¹, lys⁸⁴, lys¹²¹, lys¹²², lys¹³⁴, lys¹³⁵ і lys¹⁶⁵ у поліпептиді КІФН. В інших варіантах здійснення винаходу, зв'язок являє собою амідний зв'язок між фрагментом ПЕГ і епсілон-аміно групою обраного лізинового залишку поліпептиду КІФН. У ще інших варіантах здійснення винаходу зв'язок являє собою амідний зв'язок між пропіонільною групою фрагмента ПЕГ і епсілон-аміно групою обраного лізинового залишку поліпептиду КІФН. У додаткових варіантах здійснення винаходу амідний зв'язок утвориться при конденсації активованого ефіру альфа-метоксі, омега пропанової кислоти фрагмента ПЕГ і епсілон-аміно групою обраного лізинового залишку поліпептиду КІФН.

У деяких варіантах здійснення винаходу фрагмент ПЕГ зв'язується з лізином, обраним з lys¹²¹, lys¹³⁴, lys¹³⁵ і lys¹⁶⁵ КІФН. В інших варіантах здійснення винаходу, фрагмент ПЕГ пов'язаний з епсілон-аміно групою лізинового залишку, обраного з lys¹²¹, lys¹³⁴, lys¹³⁵ і lys¹⁶⁵ у поліпептиді КІФН. В інших варіантах здійснення винаходу, зв'язок являє собою амідний зв'язок між фрагментом ПЕГ і епсілон-аміно групою обраного лізинового залишку

поліпептиду КІФН. У ще інших варіантах здійснення винаходу зв'язок являє собою амідний зв'язок між пропіонільною групою фрагмента ПЕГ і епсілон-аміно групою обраного лізинового залишку поліпептиду КІФН. У додаткових варіантах здійснення винаходу амідний зв'язок утвориться при конденсації активованого ефіру альфа-метоксі, омега пропанової кислоти фрагмента ПЕГ і епсілон-аміно групою обраного лізинового залишку поліпептиду КІФН.

У зв'язку з вищеописаними моноепігельованими молекулами КІФН, винахід також включає варіанти кожної такої молекули, де поліпептид КІФН обран з інтерферону-альфа-сop₁, інтерферону-альфа-сop₂ і інтерферону-альфа-сop₃, де амінокислотна послідовність таких поліпептидів КІФН розкрита у патенті США № 4,695,623.

Популяції ІФН-α

Додатково, кожний зі способів за винаходом може застосовувати композицію пегільованих ІФН-α, що включає популяцію молекул моноепігельованого ІФН-α, де популяція складається з одного або більше видів молекул моноепігельованого ІФН-α, як описано вище. Зазначена композиція включає популяцію модифікованих поліпептидів ІФН-α, кожний з однією молекулою ПЕГ, пов'язаною з одним амінокислотним залишком поліпептиду.

У деяких варіантах здійснення винаходу, популяція включає суміш перших поліпептидів ІФН-α, пов'язаних з ПЕГ молекулою на першому амінокислотному залишку; і, принаймні, другий поліпептид ІФН-α, пов'язаний з ПЕГ молекулою на другому амінокислотному залишку, де перший і другий поліпептиди ІФН-α є однаковими або різними, і де місце розташування першого амінокислотного залишку в амінокислотній послідовності першого поліпептиду ІФН-α не є тим же самим, що положення другого амінокислотного залишку в другому поліпептиді ІФН-α. У якості одного приклада, що не обмежує обсяг вимог, зазначена композиція включає популяцію ПЕГ-модифікованих поліпептидів ІФН-α, популяція, що включає поліпептид ІФН-α, зв'язаний його аміно закінченням до лінійної ПЕГ молекули; і поліпептид ІФН-α, пов'язаний з лінійною молекулою ПЕГ лізиновим залишком.

В основному дані модифіковані види являють від 0,5% до 99,5% загальної популяції молекул поліпептиду моноепігельованого ІФН-α у популяції, наприклад, дані модифіковані види являють приблизно 0,5%, приблизно 1%, приблизно 2%, приблизно 3%, приблизно 4%, приблизно 10%, приблизно 15%, приблизно 20%, приблизно 25%, приблизно 30%, приблизно 35%, приблизно 40%, приблизно 45%, приблизно 50%, приблизно 55%, приблизно 60%, приблизно 65%, приблизно 70%, приблизно 75%, приблизно 80%, приблизно 85%, приблизно 90%, приблизно 95%, приблизно 99%, або приблизно 99,5% від загальної популяції молекул поліпептиду моноепігельованого ІФН-α у популяції. У деяких варіантах здійснення винаходу, зазначена композиція включає популяцію поліпептидів моноепігельованого ІФН-α, де популяція включає, принаймні, приблизно 70%, принаймні, 80%, принаймні, приблизно 90%, принаймні, приблизно, 95% або принаймні, приблизно 99% поліпе-

птимі ІФН- α , пов'язаних з ПЕГ на тій же самій ділянці, наприклад на N-термінальній амінокислоті.

У конкретних варіантах здійснення винаходу, що представляють інтерес, зазначена композиція включає популяцію молекул монопегільованого КІФН, популяція складається з одного або більше видів молекул, де кожний вид молекули характеризується одним поліпептидом КІФН, зв'язаним прямо або непрямо ковалентним зв'язком, з одним лінійним фрагментом ПЕГ з молекулярною вагою 30 kDa, і де зв'язування відбувається або з лізиновим залишком поліпептиду, КІФН або з N-термінальним амінокислотним залишком поліпептиду КІФН.

Амінокислотний залишок, до якого ПЕГ приєднується в багатьох варіантах здійснення винаходу, є N-термінальним амінокислотним залишком. В інших варіантах здійснення винаходу ПЕГ фрагмент приєднується (прямо або через лінкер) до виступаючого на поверхні лізинового залишку. У додаткових варіантах здійснення винаходу ПЕГ фрагмент приєднується (прямо або через лінкер) до лізинового залишку, обраному з lys³¹, lys⁵⁰, lys⁷¹, lys⁸⁴, lys¹²¹, lys¹²², lys¹³⁴, lys¹³⁵ і lys¹⁶⁵ поліпептиду КІФН. В інших варіантах здійснення винаходу ПЕГ фрагмент приєднується (прямо або через лінкер) до лізинового залишку, обраного з lys¹²¹, lys¹³⁴, lys¹³⁵ і lys¹⁶⁵ поліпептиду КІФН.

Як приклад, зазначена композиція включає популяцію монопегільованих молекул КІФН, що складаються з перших видів молекул монопегільованих поліпептидів КІФН, що відрізняються ПЕГ фрагментом, пов'язаним з N-термінальним амінокислотним залишком першого поліпептиду КІФН, і інших видів молекул монопегільованих поліпептидів КІФН, що відрізняються ПЕГ фрагментом, пов'язаним з першим лізиновим залишком другого поліпептиду КІФН, де перший і другий поліпептиди КІФН є однаковими або різними. Зазначена композиція може також включати, принаймні, один додатковий вид молекул монопегільованих поліпептидів КІФН, що відрізняються ПЕГ фрагментом, пов'язаним з лізиновим залишком поліпептиду КІФН, де місце розташування зв'язуючої ділянки в кожного додаткового виду монопегільованого поліпептиду КІФН не збігається з положенням зв'язуючої ділянки в будь-якого іншого виду. У всіх видах у цьому прикладі, фрагмент ПЕГ представляє лінійний фрагмент, що має середню молекулярну вагу близько 30 kDa.

Кожна з вищеприписаних популяцій молекул монопегільованого КІФН, складається з перших видів молекул монопегільованих поліпептидів КІФН, що відрізняються ПЕГ фрагментом, пов'язаним з N-термінальним амінокислотним залишком першого поліпептиду КІФН, і інших видів молекул монопегільованих поліпептидів КІФН, що відрізняються ПЕГ фрагментом, пов'язаним з першим виступаючим на поверхні лізиновим залишком другого поліпептиду КІФН, де перший і другий поліпептиди КІФН є однаковими або різними. Зазначена композиція може також включати, принаймні, один додатковий вид молекул монопегільованих поліпептидів КІФН, що відрізняються ПЕГ фрагментом, пов'язаним з виступаючим на поверхні лізиновим залишком поліпептиду КІФН,

де місце розташування зв'язуючої ділянки в кожного додаткового виду монопегільованого поліпептиду КІФН не збігається з положенням зв'язуючої ділянки в будь-якого іншого виду. У всіх видах у цьому прикладі, фрагмент ПЕГ представляє лінійний фрагмент, що має середню молекулярну вагу близько 30 kDa.

Як інший приклад зазначена композиція включає популяцію молекул монопегільованого КІФН, що складається з перших видів молекул монопегільованих поліпептидів КІФН, що відрізняються ПЕГ фрагментом, пов'язаним з N-термінальним амінокислотним залишком першого поліпептиду КІФН, і других видів молекул монопегільованих поліпептидів КІФН, що відрізняються ПЕГ фрагментом, пов'язаним з першим лізиновим залишком, обраним з lys³¹, lys⁵⁰, lys⁷¹, lys⁸⁴, lys¹²¹, lys¹²², lys¹³⁴, lys¹³⁵ і lys¹⁶⁵ другого поліпептиду КІФН, де перший і другий поліпептиди КІФН є однаковими або різними. Зазначена композиція може також включати третій вид молекул монопегільованих поліпептидів КІФН, що відрізняються ПЕГ фрагментом, зв'язаним із другим лізиновим залишком, обраним з lys³¹, lys⁵⁰, lys⁷¹, lys⁸⁴, lys¹²¹, lys¹²², lys¹³⁴, lys¹³⁵ і lys¹⁶⁵ КІФН третього поліпептиду КІФН, де третій поліпептид КІФН є однаковим або відмінним від першого й другого поліпептиду КІФН, де другий лізиновий залишок розташований у положенні амінокислотної послідовності третього поліпептиду КІФН, що не є однаковим з положенням першого лізинового залишку амінокислотної послідовності другого поліпептиду КІФН. Зазначена композиція може також включати, принаймні, один додатковий вид молекул монопегільованих поліпептидів КІФН, що відрізняються ПЕГ фрагментом, пов'язаним з одним з lys³¹, lys⁵⁰, lys⁷¹, lys⁸⁴, lys¹²¹, lys¹²², lys¹³⁴, lys¹³⁵ і lys¹⁶⁵, де місце розташування зв'язуючої ділянки в кожного додаткового виду монопегільованого поліпептиду КІФН не збігається з положенням зв'язуючої ділянки в будь-якого іншого виду. У всіх видах у цьому прикладі, фрагмент ПЕГ представляє лінійний фрагмент, що має середню молекулярну вагу близько 30 kDa.

Як інший приклад зазначена композиція включає популяцію молекул монопегільованого КІФН, що складається з перших видів молекул монопегільованих поліпептидів КІФН, що відрізняються ПЕГ фрагментом, пов'язаним з N-термінальним амінокислотним залишком першого поліпептиду КІФН, і інших видів молекул монопегільованих поліпептидів КІФН, що відрізняються ПЕГ фрагментом, пов'язаним з першим лізиновим залишком, обраним з lys¹²¹, lys¹³⁴, lys¹³⁵ і lys¹⁶⁵ другого поліпептиду КІФН, де перший і другий поліпептиди КІФН є однаковими або різними. Зазначена композиція може також включати третій вид молекул монопегільованих поліпептидів КІФН, що відрізняються ПЕГ фрагментом, зв'язаним із другим лізиновим залишком, обраним з lys¹²¹, lys¹³⁴, lys¹³⁵ і lys¹⁶⁵ КІФН третього поліпептиду КІФН, де третій поліпептид КІФН є однаковим або відмінним від одного з першого й другого поліпептиду КІФН, де другий лізиновий залишок розташований у положенні амінокислотної послідовності третього поліпептиду КІФН, що не є однаковим з положенням першого лізинового залишку амінокислотної послідовності

У деяких варіантах здійснення винаходу ви-

значений продукт, виготовлений способом взаємодії поліпептиду КІФН із сукцинімідильним ефіром альфа-метоксі, омега-пропіонілполі(етиленгліколю) (мПЕГsра), що є лінійним і має молекулярну вагу близько 30 кДа, де реактанти спочатку беруть у молярному співвідношенні 1:1 до 1:5 КІФН: мПЕГsра і де реакція проводиться при рН від 7 до 9, за чим потребується відновлення монопегільованого продукту реакції. В одному варіанті здійснення винаходу, реактанти спочатку присутні в молярному співвідношенні 1:3 КІФН: мПЕГsра, і реакція проводиться при рН близько 8. В інших варіантах здійснення винаходу, де продукт утвориться по процедурі збільшеного масштабу, необхідного для токсикологічних і клінічних досліджень, реактанти беруть у молярному співвідношенні 1:2 КІФН: мПЕГsра і реакція проводиться при рН близько 8.0.

У зв'язку з вищеописаними популяціями монопегільованими молекулами КІФН, винахід також включає варіанти, де КІФН реактант обирають із інтерферону-альфа-сop₁, інтерферону-альфа-сop₂ і інтерферону-альфа-сop₃.

ІФН-β

Термін інтерферон-бета («ІФН-β») включає ІФН-β поліпептиди, які є поліпептидами природного походження; не природного походження; і аналогами поліпептидів ІФН-β природного й не природного походження, які зберігають антивірусну активність родинних поліпептидів ІФН-β природного й не природного походження.

Будь-який з багатьох бета інтерферонів може бути доставлений способом тривалої доставки по цьому винаходу. Прийнятні бета інтерферони включають, але не обмежуються ІФН-β природного походження; ІФН-β 1a, наприклад Avonex® (Biogen, Inc.), і Rebif® (Serono, SA); ІФН-β 1b (Betaseron®; Berlex); і подібні.

Форми ІФН-β можуть включати N-захищені види, де N-термінальна амінокислота ацилірована ацильними групами, такими як формильна група, ацетильна група, малонільна група тощо. Також прийнятними для використання є консенсусний ІФН-β.

ІФН-β поліпептиди можуть бути отримані відомими методами. ДНК послідовності, що кодують ІФН-β, можуть бути синтезовані, використовуючи стандартні методи. У багатьох варіантах здійснення винаходу, ІФН-β поліпептиди є продуктами експресії отриманих ДНК послідовностей, трансформованих або трансфектованих у бактеріальні клітки-господарі, наприклад *E. coli*, або еукаріотичні клітки-господарі (наприклад дріжджі, клітки ссавців, такі як CHO клітки тощо). У цих варіантах здійснення винаходу, ІФН-β являє собою рекомбінатний ІФН-β. Коли клітка-господар являє собою бактеріальну клітку-господар, ІФН-β модифікується включенням N-термінального метіоніну.

Зрозуміло, що ІФН-β, описаний тут, може включати один або більше модифікованих амінокислотних залишків, наприклад шляхом глікозилування, хімічних модифікацій тощо.

ІФН-тау

Термін інтерферон-тау включає поліпептиди

ІФН-тау, які є поліпептидами природного походження; не природного походження; і аналогами поліпептидів ІФН-тау природного й не природного походження, які зберігають антивірусну активність родинних поліпептидів ІФН-тау природного й не природного походження.

Прийнятні тау інтерферони включають, але не обмежуються ІФН-тау природного походження; Tauferon® (Pergen Corp.); і подібні.

ІФН-тау може включати амінокислотну послідовність, як встановлено в будь-якому одному з GenBank Каталогів № P15696; P56828; P56832; P56829; P56831; Q29429; Q28595; Q28594; S08072; Q08071; Q08070; Q08053; P56830; P28169; P28172; і P28171. Послідовність будь-якого відомого ІФН-тау поліпептиду може бути змінена різними способами, відомими в рівні техніки для створення цільових змін у послідовності. Різновид поліпептиду буде звичайно в значній мірі подібний до послідовностей, представлених тут, тобто буде відрізнятися, принаймні, на одну амінокислоту й може відрізнятися, принаймні, на дві, але не більше ніж на десять амінокислот. Зміни послідовності можуть являти собою заміни, вставки, виключення. Консервативні амінокислотні замісники звичайно включають замісники в наступних групах: (гліцин, аланін); (валін, ізолейцин, лейцин); (аспартамової кислота, глутамінової кислота); (аспарагін, глутамін); (серин, треонін); (лізин, аргінін); або (фенілаланін, тирозин).

Модифікації, що становлять інтерес і які можуть або не можуть змінювати первинну амінокислотну послідовність включають хімічну трансформацію поліпептидів, наприклад ацетилювання або карбоксилування; зміни в амінокислотній послідовності, які вводять або виключають ділянки глікозилування; зміни амінокислотної послідовності, які роблять протеїн більш сприятливим до ПЕГилування тощо. Також включають модифікації глікозилування, наприклад виконані модифікацією зразків глікозилування поліпептиду під час його синтезу й обробки або подальші стадії обробки, наприклад вплив на поліпептид ензимів, які зачіпають глікозилування, такі як ензими глікозилування або деглікозилування в ссавців. Також включають послідовності, які мають фосфорилувані амінокислотні залишки, наприклад, фосфотирозин, фосфосерин або фосфотreonін.

Форми ІФН-тау можуть включати N-захищені види, де N-термінальна амінокислота ацилірована ацильними групами, такими як формильна група, ацетильна група, малонільна група тощо. Також прийнятним для використання є консенсусний ІФН-тау.

ІФН-тау поліпептиди можуть бути отримані відомими методами. ДНК послідовності, що кодують ІФН-тау, можуть бути синтезовані, використовуючи стандартні методи. У багатьох варіантах здійснення винаходу, ІФН-тау поліпептиди є продуктами експресії отриманих ДНК послідовностей, трансформованих або трансфектованих у бактеріальні клітки-господарі, наприклад *E. coli*, або еукаріотичні клітки-господарі (наприклад дріжджі, клітки ссавців, такі як CHO клітки тощо). У цих варіантах здійснення винаходу, ІФН-тау являє собою рекомбінатний ІФН-тау. Коли клітка-господар являє со-

бою бактеріальну клітку-господар, ІФН-тау модифікується включенням N-термінального метіоніну.

Зрозуміло, що ІФН-тау, описаний тут, може включати один або більше модифікованих амінокислотних залишків, наприклад шляхом глікозилування, хімічних модифікацій тощо.

ІФН-ω

Термін інтерферон-омега («ІФН-ω») включає ІФН-ω поліпептиди, які є поліпептидами природного походження; не природного походження; і аналогами поліпептидів ІФН-ω природного й не природного походження, які зберігають антивірусну активність родинних поліпептидів ІФН-ω природного й не природного походження.

Будь-який відомий омега інтерферон може бути доставлений способом тривалої доставки по цьому винаходу. Прийнятні ІФН-ω включають, але не обмежуються ІФН-ω природного походження; рекомбінатний ІФН-ω, наприклад Biomed 510 (BioMedicines); і подібні.

ІФН-ω може включати амінокислотну послідовність, як установлено в будь-якому одному з GenBank Каталогів №NP_002168; або AAA70091. Послідовність будь-якого відомого ІФН-ω поліпептиду може бути змінена різними способами, відомими в рівні техніки для створення цільових змін у послідовності. Різновид поліпептиду буде звичайно в значній мірі подібний до послідовностей, представлених тут, тобто буде відрізнятися, принаймні, на одну амінокислоту й може відрізнятися, принаймні, на дві, але не більш ніж десять амінокислот. Зміни послідовності можуть являти собою заміни, вставки, виключення. Консервативні амінокислотні замісники звичайно включають замісники в наступних групах: (гліцин, аланін); (валин, ізолейцин, лейцин); (аспартамова кислота, глутамінова кислота); (аспарагін, глутамін); (серин, треонін); (лізин, аргінін); або (фенілаланін, тирозин).

Модифікації, що становлять інтерес і які можуть або не можуть змінювати первинну амінокислотну послідовність включають хімічну трансформацію поліпептидів, наприклад ацетилювання або карбоксилування; зміни в амінокислотній послідовності, які вводять або виключають ділянки глікозилування; зміни амінокислотної послідовності, які роблять протеїн більш сприятливим до ПЕГілювання тощо. Також включають модифікації глікозилування, наприклад виконані модифікацією зразків глікозилування поліпептиду під час його синтезу й обробки або подальші стадії обробки, наприклад вплив на поліпептид ензимів, які зачіпають глікозилування, такі як ензими глікозилування або деглікозилування в ссавців. Також включають послідовності, які мають фосфорилувальні амінокислотні залишки, наприклад, фосфотирозин, фосфосерин або фосфотреонін.

Форми ІФН-ω можуть включати N-захищені види, де N-термінальна амінокислота ацилірована ацильними групами, такими як формильна група, ацетильна група, малонільна група тощо. Також прийнятними для використання є консенсусний ІФН-ω.

ІФН-ω поліпептиди можуть бути отримані відомими методами. ДНК послідовності, що кодують ІФН-ω, можуть бути синтезовані, використовуючи

стандартні методи. У багатьох варіантах здійснення винаходу, ІФН-ω поліпептиди є продуктами експресії отриманих ДНК послідовностей, трансформованих або трансфектированих у бактеріальні клітки-господарі, наприклад *E. coli*, або еукаріотичні клітки-господарі (наприклад дріжджі, клітки ссавців, такі як CHO клітки тощо). У цих варіантах здійснення винаходу, ІФН-ω являє собою рекомбінатний ІФН-ω. Коли клітка-господар являє собою бактеріальну клітку-господар, ІФН-ω модифікується включенням N-термінального метіоніну.

Зрозуміло, що ІФН-ω, описаний тут, може включати один або більше модифікованих амінокислотних залишків, наприклад шляхом глікозилування, хімічними модифікаціями тощо.

Агоністи рецепторів інтерферону III типу

У кожному з вищеописаних способів агоніст рецепторів інтерферону являє собою в деяких варіантах здійснення винаходу агоніст рецепторів інтерферону III типу (наприклад, «інтерфероновий агоніст III типу»). Тип III інтерферонових агоністів включає який-небудь IL-28b поліпептид; і IL-28a поліпептид; і IL-29 (інтерлейкін-29) поліпептид; рецептор антитіла, специфічного для III типу інтерферонових рецепторів; і будь-який інший агоніст III типу інтерферонових рецепторів, включаючи не поліпептидні агоністи.

IL-28A, IL-28B і IL-29 (іменовані надалі як «інтерферони III типу» або «ІФН III») описані в Sheppard et al. (2003) Nature 4: 63-68. Кожний поліпептид зв'язує гетеродимерний рецептор, що складається з рецептора IL-10 (інтерлейкіна) β ланцюга й рецептор IL-28α. Sheppard et al. (2003), вище. Амінокислотні послідовності IL-28A, IL-28B і IL-29 виявлені в каталозі GenBank під номерами NP_742150, NP_742151 і NP_42152, відповідно.

Амінокислотна послідовність ІФН поліпептиду III типу може бути змінена різними способами, відомими в рівні техніки для створення цільових змін у послідовності. Різновид поліпептиду буде звичайно в значній мірі подібний до послідовностей, представлених тут, тобто буде відрізнятися, принаймні, на одну амінокислоту й може відрізнятися, принаймні, на дві, але не більше ніж десять амінокислот. Зміни послідовності можуть являти собою заміни, вставки, виключення. Скануючі мутації, які звичайно вводять аланін або інші залишки можуть бути використані для визначення ключових амінокислот. Специфічні амінокислотні замісники, що становлять інтерес, включають консервативні й не консервативні зміни. Консервативні амінокислотні замісники звичайно включають замісники в наступних групах: (гліцин, аланін); (валин, ізолейцин, лейцин); (аспартамова кислота, глутамінова кислота); (аспарагін, глутамін); (серин, треонін); (лізин, аргінін); або (фенілаланін, тирозин).

Модифікації, що становлять інтерес і які можуть або не можуть змінювати первинну амінокислотну послідовність, включають хімічну трансформацію поліпептидів, наприклад ацетилювання або карбоксилування; зміни в амінокислотній послідовності, які вводять або виключають ділянки глікозилування; зміни амінокислотної послідовності, які роблять протеїн більш сприятливим до ПЕГілювання тощо. Також включають модифікації

глікозилірування, наприклад виконані модифікації зразків глікозилірування поліпептиду під час його синтезу й обробки або подальші стадії обробки, наприклад вплив на поліпептид ензимів, які зачіпають глікозилірування, такі як ензими глікозилірування або деглікозилірування в ссавців. Також включають послідовності, які мають фосфорилювальні амінокислотні залишки, наприклад, фосфотирозин, фосфосерин або фосфотreonін.

У винахід включені поліпептиди, які були модифіковані, використовуючи звичайні хімічні техніки для поліпшення їхньої резистентності до протеолітичної деструкції, оптимізувати властивості розчинності або зробити їх більш прийнятними як терапевтичні агенти. Наприклад, основний ланцюг пептиду може бути циклізований для поліпшення стабільності (дивитися Friedler і ін. (2000) J. Biol. Chem. 275: 23783-23789). Можуть бути використані аналоги, які включають залишки, відмінні від L-амінокислот природного походження, наприклад D-амінокислот або синтетичних амінокислот не-природного походження. Протеїн може бути кон'югований з ПЕГ для поліпшення стабільності. Поліпептиди можуть бути з'єднані з альбуміном.

Поліпептиди можуть бути приготовлені способом *in vitro*, використовуючи звичайні методи, відомі в рівні техніки, отримані рекомбінантними методами або можуть бути виділені із кліток примушених або тих, що виробляють протеїн за своєю природою. Конкретна послідовність і спосіб одержання визначаються сприятливою можливістю, економічними вигодами, необхідною чистотою тощо. Якщо бажано, різні групи можуть бути введені в поліпептид під час синтезу або експресії, що припустимо для зв'язування до інших молекул або до поверхні. Причому цистеїни можуть бути використані для одержання тіоефірів, гістидини для зв'язування метал-іонних комплексів, карбоксильні групи для формування амідів або ефірів, аміногрупи для формування амідів тощо.

Агоністи рецепторів інтерферону II типу

Агоністи рецепторів інтерферону II типу включають будь-який природного походження або не-природного походження ліганд людського рецептора інтерферону II типу, що зв'язує й викликає сигнальну трансдукцію через рецептор. Агоністи рецепторів інтерферону II типу включають інтерферони, що представляють собою інтерферони природного походження, модифіковані інтерферони, синтетичні інтерферони, інтерферони, кон'юговані з ПЕГ, гібридні протеїни, що включають інтерферон і який-небудь гетерологічний протеїн, змішані інтерферони; антитіла, специфічні до рецепторів інтерферону, непептидні хімічні агоністи, тощо.

Специфічний приклад агоністів рецепторів інтерферону II типу являє собою ІФН- γ і його варіанти. Оскільки представлений винахід ілюструє використання ІФН- γ поліпептиду, легко зрозуміти, що будь-який агоніст рецепторів інтерферону II типу може бути використаний в описаному методі.

Інтерферон-Гама

Послідовності нуклеїнових кислот, що кодують ІФН- γ , можуть бути доступні із суспільних баз даних, наприклад, Genbank, журнальних публікацій і так далі. Оскільки різні поліпептиди ссавців ІФН- γ

становлять інтерес для лікування захворювань людини, звичайно буде використовуватися людський протеїн. Послідовність, що кодує ІФН- γ людини, може бути виявлена в Genbank, номери по каталогу X13274; V00543; і NM000619. Відповідні генічні послідовності можуть бути виявлені в Genbank, номери по каталогу J00219; M37265; і V00536. Дивіться, наприклад, Gray et al. (1982) Nature 295: 501 (Genbank X13274); і Rinderlincneclit і ін. (1984) J.B.C 259: 6790.

ІФН- γ 1b (Actimmune®; людський інтерферон) являє собою одностанцюговий поліпептид з 140 амінокислот. Його одержують рекомбінантним способом в *E. coli* і знімають глікозильні групи. Rinderknecht і ін. (1984) J. Biol. Chem. 259: 6790-6797. Рекомбінантний ІФН- γ , який розкривається в патенті США № 6,497, 871, також підходить для використання тут.

ІФН- γ для використання в способах за винаходом може бути кожним із природних ІФН- γ , рекомбінантних ІФН- α , і їхніх похідних, що володіють активністю ІФН- γ , а саме активністю людського ІФН- γ . Людський ІФН- γ проявляє антивірусні й антипроліферативні властивості інтерферонів, також різні інші імуномодуляторні активності, як відомо в рівні техніки. Хоча ІФН- γ визначається послідовностями, як представлено вище, одержання протеїну й протеолітична обробка може призвести в результаті до його технологічних варіантів. Неопрацьована послідовність, представлена Gray і ін., вище, складається з 166 амінокислот (aa). Хоча рекомбінантний ІФН- γ , вироблений в *E. coli* спочатку містив 146 амінокислот, (що починається з 20 амінокислоти) було послідовно виявлено, що природний людський ІФН- γ розщеплюється після залишку 23 з одержанням 143 aa протеїну, або 144 aa, якщо термінальний метіонін присутній, як необхідно для експресії в бактерій. Під час очищення зрілий протеїн може бути додатково розщеплений на С-закінченні після залишку 162 (посилаючись на послідовність Gray і ін.), з одержанням протеїну з 139 амінокислот або 140 амінокислот, якщо вихідний метіонін присутній, наприклад, якщо буде потрібно для бактеріальної експресії. N-термінальний метіонін являє собою артефакт, кодований мРНК трансляційним «стартовим» сигналом AUG який, у конкретному випадку експресії *E. coli* не обробляється. В інших мікробіологічних системах або еукаріотичних системах експресії, метіонін може бути вилучений.

У способах за винаходом, кожний із природних пептидів ІФН- γ , його варіантів і модифікацій або комбінації одного або більше пептидів може бути використаний. ІФН- γ пептиди, що становлять інтерес, включають фрагменти й можуть бути різним чином транкіровані на карбоксильном закінченні стосовно повної послідовності. Такі фрагменти продовжують проявляти характерні властивості людського гама інтерферону, настільки довгі, що присутні амінокислоти від 24 до приблизно 149 (нумерація залишків неопрацьованого поліпептиду). Зовнішні послідовності можуть бути замінені амінокислотою послідовністю слідом за амінокислотою 155 без втрати активності. Дивитися, наприклад, патент США № 5,690,925. Природні ІФН- γ

фрагменти включають молекули, що різним чином продовжуються від амінокислотних залишків 24-150; 24-151, 24-152; 24-153, 24-155; і 24-157. Кожен із цих варіантів і інші варіанти, відомі в рівні техніки й ті, що володіють ІФН-γ активністю, можуть бути використані в представлених способах.

Амінокислотна послідовність ІФН-γ поліпептиду може бути змінена різними способами, відомими в рівні техніки для створення цільових змін у послідовності. Різновид поліпептиду буде звичайно в значній мірі подібний до послідовностей, представлених тут, тобто буде відрізнятися, принаймні, на одну амінокислоту й може відрізнятися, принаймні, на дві, але не більше ніж на десять амінокислот. Зміни послідовності можуть являти собою заміни, вставки, виключення. Скануючі мутації, які звичайно вводять аланін або інші залишки, можуть бути використані для визначення ключових амінокислот. Специфічні амінокислотні замісники, що становлять інтерес, включають консервативні й не консервативні зміни. Консервативні амінокислотні замісники звичайно включають замісники в наступних групах: (гліцин, аланін); (валін, ізолейцин, лейцин); (аспартамово кислота, глутамінова кислота); (аспарагін, глутамін); (серин, треонін); (лізин, аргінін); або (фенілаланін, тірозин).

Модифікації, що становлять інтерес і які можуть або не можуть змінювати первинну амінокислотну послідовність, включають хімічну трансформацію поліпептидів, наприклад ацетилювання або карбоксилування; зміни в амінокислотній послідовності, які вводять або виключають ділянки глікозилювання; зміни амінокислотної послідовності, які роблять протеїн більш сприйнятливим до ПЕГілювання тощо. В одному варіанті здійснення винаходу, винахід розглядає використання варіантів ІФН-γ з однією або більше ділянками глікозилювання й/або ПЕГілювання не природного походження, які розроблені для забезпечення глікозилювання й/або кон'югованих з ПЕГ трансформованих поліпептидів зі зниженим коефіцієнтом очищення сироватки, такі як варіанти ІФН-γ поліпептидів, описані у Міжнародній Патентній Заявці WO 01/36001. Також включають модифікації глікозилювання, наприклад виконані модифікацією зразків глікозилювання поліпептиду під час його синтезу й обробки або подальші стадії обробки, наприклад вплив на поліпептид ензимів, які зачіпають глікозилювання, такі як ензими глікозилювання або деглікозилювання в ссавців. Також включають послідовності, які мають фосфорилювальні амінокислотні залишки, наприклад, фосфотирозин, фосфосерин або фосфотреонін.

У винахід включені поліпептиди, які були модифіковані, використовуючи звичайні хімічні техніки для поліпшення їхньої резистентності до протеолітичної деструкції, оптимізацію властивостей розчинності або виконання їх більш підходящими як терапевтичних агентів. Наприклад, основний ланцюг пептиду може бути циклізований для поліпшення стабільності (дивитися Friedler et al. (2000) J. Biol. Chem. 275: 23783-23789). Можуть бути використані аналоги, які включають залишки, відмінні від L-амінокислот природного походження, наприклад D-амінокислот або синтетичних аміно-

кислот неприродного походження. Протеїн може бути кон'югований з ПЕГ для поліпшення стабільності. Поліпептиди можуть бути з'єднані з альбуміном.

Поліпептиди можуть бути виготовлені способом *in vitro*, використовуючи звичайні методи, відомі в рівні техніки, отримані рекомбінантними методами або можуть бути виділені із кліток примушених або таких, що виробляють протеїн за своєю природою. Конкретна послідовність і спосіб одержання визначаються сприятливою можливістю, економічними вигодами, необхідною чистотою тощо. Якщо бажано різні групи можуть бути введені в поліпептид під час синтезу або експресії, що припустимо для зв'язування до інших молекул або до поверхні. Причому цистеїни можуть бути використані для одержання тіоефірів, гістидини для зв'язування метал іонних комплексів, карбоксильні групи для формування амідів або ефірів, аміногрупи для формування амідів тощо.

Поліпептиди можуть бути також виділені й очищені відповідно до звичайних методів рекомбінантного синтезу. Лізат може бути виготовлений генною експресією й лізат очищають, використовуючи ВЕЖХ, ексклюзійну хроматографію, електрофорез у гелі, афінну хроматографію або інші способи очищення. Здебільшого, композиції, які використовуються, включають, принаймні, близько 20% по вазі бажаного продукту, більш звичайно, принаймні, 75% по вазі, переважно, принаймні, 95% по вазі й для терапевтичних цілей, звичайно, принаймні, приблизно 99.5% по вазі, стосовно забруднюючих речовин, що стосуються одержання продукту і його очищення. Звичайно відсотки ґрунтуються на змісті загального протеїну.

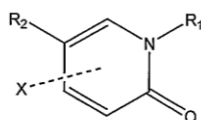
Пірфенідон і його аналоги

Пірфенідон (5-метил-1-фенил-2(1H)-піридон) і специфічні аналоги пірфенідона описуються для лікування фібротичних станів. «Фібротичний стан» це те, що підлягає лікуванню введенням сполуки, що має антифібротичну активність.



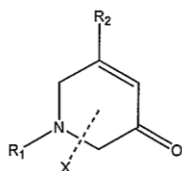
Аналоги пірфенідона

153

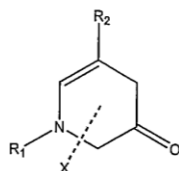


I.

II.A



II.B

Опис замісників R₁, R₂, X

R₁: карбоциклічний (насичений і ненасичений), гетероциклічний (насичений та ненасичений), алкіли (насичений і ненасичений). Приклади включають феніл, бензил, піримідил, нафтил, індоліл, пірроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, циклогексил, піперидил, пірролідил, морфолініл, циклогексеніл, бутадієніл тощо.

R₁ може також включати замісники в карбоциклічних і гетероциклічних фрагментах із заступ-

91677

154

никами, такими як галоген, нітро, аміно, гідроксил, алкоксил, карбоксил, ціано, тіо, алкіл, арил, гетероалкіл, гетероарил і їхньої комбінації, наприклад, 4-нітрофеніл, 3-хлорфеніл, 2,5-динітрофеніл, 4-метоксифеніл, 5-метилпірроліл, 2,5-дихлорциклогексил, гуанідиніл-циклогексиніл тощо.

R₂: алкіл, карбоциклі, арил, гетероциклі. Приклади включають: метіл, етил, пропіл, ізопропіл, феніл, 4-нітрофеніл, тієніл тощо.

X: може бути будь-якою кількістю замісників (від 1 до 3) у карбоциклічному або гетероциклічному кільці. Замісники можуть бути однакові або різні. Замісники включають водень, алкіл, гетероалкіл, арил, гетероарил, галоген, нітро, карбоксил, гідроксил, ціано, аміно, тіо, алкіламіно, галоарил тощо.

Замісники можуть бути необов'язково у свою чергу заміщені від 1-3 замісників із групи, що складається з алкілу, арилу, нітро, алкоксил, гідроксиду й галогену. Приклади включають: метил, 2,3-диметилфеніл, феніл, п-толіл, 4-хлорфеніл, 4-нітрофеніл, 2,5-дихлорфеніл, фурил, тієніл тощо.

Специфічні приклади включають сполуки, перераховані в Таблиці 1:

Таблиця 1

IIA	II.B
5-метил-1-(2'-піридил)-2-(1H)піридин	6-метил-1-феніл-3-(1H)піридин
6-метил-1-феніл-2-(1H)піридон	5-метил-1-п-толіл-2-(1H)піридин
5-метил-3-феніл-1-(2'-тієніл)-2-(1H)піридин	5-метил-1-(2'-нафтил)-3-(1H)піридин
5-метил-1-п-толіл-2-(1H)піридон	5-метил-1-феніл-3-(1H)піридин
5-метил-1-(1'-нафтил)-2-(1H)піридон	5-метил-1-(2'-хіноліл)-3-(1H)піридин
5-етил-1-феніл-2-(1H)піридон	5-етил-1-феніл-3-(1H)піридин
5-метил-1-(5'-хіноліл)-2-(1H)піридон	5-метил-1-(4'-метоксифеніл)-3-(1H)піридин
5-метил-1-(4'-хіноліл)-2-(1H)піридон	5-метил-1-(3'-піридил)-3-(1H)піридин
5-метил-1-(4'-піридил)-2-(1H)піридон	5-метил-1-(2'-тієніл)-3-(1H)піридин
5-метил-1-феніл-2-(1H)піридон	5-метил-1-(2'-піридил)-3-(1H)піридин
5-метил-1-(4'-метоксифеніл)-2-(1H)піридин	5-метил-1-(2'-хіноліл)-3-(1H)піридин
1-феніл-2-(1H) піридон	1-феніл-2-(1H) піридин
1,3-дифеніл-2-(1H)піридон	1-(2'-фурил)-5-метил-2-(1H)піридин
1,3-дифеніл-5-метил-2-(1H)піридон	1-(4'-хлорфеніл)-5-метил-3-(1H)піридин
5-метил-1-(3'-трифторметилфеніл)-2-(1H)піридин	
3-етил-1-феніл-2-(1H)піридон	
5-метил-1-(3'-піридил)-2-(1H)піридон	
5-метил-1-(3-нітрофеніл)-2-(1H)піридон	
3-(4'-хлорфеніл)-5-метил-1-феніл-2-(1H)піридин	
5-метил-1-(2'-тієніл)-2-(1H)піридон	
5-метил-1-(2'-тіазоліл)-2-(1H)піридон	
3,6-диметил-1-феніл-2-(1H)піридон	
1-(4'-хлорфеніл)-5-метил-2-(1H)піридон	
1-(2'-імідазоліл)-5-метил-2-(1H)піридон	
1-(4'-нітрофеніл)-2-(1H)піридон	
1-(2'-фурил)-5-метил-2-(1H)піридон	
1-феніл-3-(4'-хлорфеніл)-2-(1H)піридин	

Патенти США № 3,974,281; 3, 839,346; 4,042,699; 4,052,509; 5,310,562; 5,518, 729; 5,716,632; і 6,090,822 описують способи для синтезу і форм пірфенідона і специфічних аналогів пірфенідону у фармацевтичних композиціях, що

підходять для використання в способах за винаходом.

Тимозин-α

Тимозин-α (Zadaxin™; доступний від SciClone Pharmaceuticals, Inc., San Mateo, CA) є синтетич-

ною формою тимозина альфа 1, гормону виявленого в природі в кровообігу й виробленого вілочковою залозою. Тимозин- α збільшує активність Т кліток і активність природних кліток-кілерів. Zadaxin у формі для підшкірної ін'єкції являє собою очищену стерильну ліофілізовану форму хімічно синтезованого тимозина альфа 1, ідентичного людському тимозину альфа 1. Тимозин альфа 1 являє собою ацетилірований поліпептид, що має наступну послідовність: Ac-Ser-Asp-Ala-Ala-Val-Asp-Thr-Ser-Ser-Glu-Ile-Thr-Thr-Lys-Asp-Leu-Lys-Glu-Lys-Lys-Glu-Val-Val-Glu-Ala-Glu-Asn-OH і має молекулярну вагу в 3,108 дальтонів. Ліофілізована форма містить 1.6 мг синтетичного тимозину- α , 50 мг манітолу й фосфатний буфер для регулювання рН до 6.8.

Рибавірин

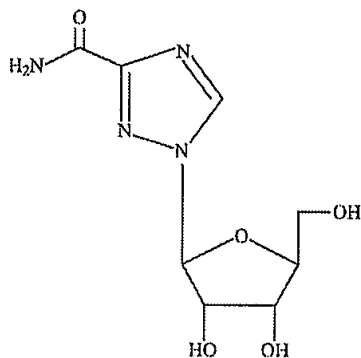
Рибавірин, 1- β -D-рибофуранозил-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід, являє собою нуклеозидний аналог, доступний від ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, Calif., і описаний у Каталозі Merck, сполука № 8199, Одинадцять Видання. Його виробництво й лікарські форми описані в патенті США № 4,211,771. Винахід також розглядає використання похідних рибавіріну (дивіться, наприклад, патент США № 6,277,830). Рибавірин може бути введений перорально у вигляді капсули або таблеток. Звичайно, розглядаються й інші типи введення рибавіріну, наскільки вони є доступними, такі як назальний спрей, трансдермальне введення, супозиторії, лікарська форма тривалої дії й так далі. Будь-яка форма введення буде працювати так довго, поки самі лікарські форми доставляються без руйнування активного інгредієнта.

Рибавірин звичайно вводиться в кількості в діапазоні від 400 мг до приблизно 1200 мг, від приблизно 600 мг до 1000 мг або від 700 до 900 мг на день. У деяких варіантах здійснення винаходу рибавірин вводиться протягом усього курсу інгібіторної терапії NS3.

Левовірин

Левовірин являє собою L-енантіомер рибавіріну і проявляє властивості, що поліпшують Th1 імунну відповідь над Th2 імунною відповіддю. Левовірин виробляється ICN Pharmaceuticals.

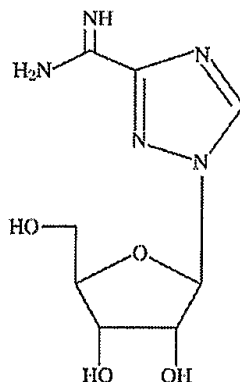
Левовірин має наступну структуру:



Вірамідин

Вірамідин являє собою 3-карбоксамідинове похідне рибавіріна й діє як пролікі рибавіріна. Він ефективно перетворюється в рибавірин за допомогою аденозин деамінази.

Вірамідин має наступну структуру:



Нуклеозидні аналоги

Нуклеозидні аналоги, які підходять для використання в комбінованій терапії за винаходом включають, але не обмежуються рибавірином, левовірином, вірамідіном, ізаторибіном, яким-небудь L-рибофуранозильним нуклеозидом як описано в Патенті США № 5,559,101 і описується формулою I Патенту США 5,559,101 (наприклад, 1- β -L-рибофуранозилурацил, 1- β -L-рибофуранозил-5-фторурацил, 1- β -L-рибофуранозилцитозин, 9- β -L-рибофуранозиладенін, 9- β -L-рибофуранозилгіпоксантин, 9- β -L-рибофуранозилгуанін, 9- β -L-рибофуранозил-6-тіогуанін, 2-аміно- α -L-рибофуран-1-[1',2':4,5]оксазолін, O²,O²-ангідро-1'- α -L-рибофуранозилурацил, 1- α -L-рибофуранозилурацил, 1-(2,3,5-три-O-бензоіл- α -рибофуранозил)-4-тіоурацил, 1- α -L-рибофуранозилцитозин, 1- α -L-рибофуранозил-4-тіоурацил, 1- α -L-рибофуранозил-5-фторурацил, 2-аміно- β -L-арібінофурано[1',2':4,5]оксазолін, O²,O²-ангідро- β -L-арабінофуранозилурацил, 2'-деоксі- α -L-уридин, 3'5'-ди-O-бензоіл-2'-деоксі-4-тіо- α -L-уридин, 2'-деоксі- α -L-цитидин, 2'-деоксі- α -L-4-тіоуридин, 2'-деоксі- α -L-тимідин, 2'-деоксі- α -L-5-фторуридин, 2',3'-дидеоксі- α -L-уридин, 2'-деоксі- α -L-5-фторуридин, і 2'-деоксі- α -L-інозин); сполука яка розкрита в патенті США № 6,423,695 і охоплюється формулою I Патенту США № 6,423,695; сполука яка розкрита в патентній публікації США № 2002/0058635, і охоплюється формулою 1 патентної публікації США № 2002/0058635; нуклеозидний аналог який розкритий в WO 01/90121 A2 (Idenix); нуклеозидний аналог який розкритий в WO 02/069903 A2 (Biocryst Pharmaceuticals Inc); нуклеозидний аналог який розкритий в WO 02/057287 A2 або WO 02/057425 A2 (обое Merck/Isis); тощо.

Антагоністи фактора некрозу пухлини (ФНП).

У деяких варіантах здійснення винаходу, спосіб за винаходом включає введення ефективної кількості інгібітора NS3 і ефективної кількості антагоністи фактора некрозу пухлини α (ФНП- α). Антагоністи прийнятні для використання тут, включають агенти, які зменшують синтез ФНП- α , агенти, які блокують або інгібують зв'язування ФНП- α до ФНП- α рецепторам (ФНПР), і агенти, які блокують ФНПР, що медіюється, трансдукцію сигналу. Що-

найменше, якщо інше чітко не зазначено, кожне відсилання на «ФНП- α антагоніст» або «ФНП антагоніст» буде означати ФНП- α антагоніст, відмінний від пірфенідона або його аналогів.

Як вживається тут, терміни «поліпептид рецептора ФНП» і «поліпептид ФНП» відносяться до поліпептидів, що одержуються від ФНПР (від будь-якого виду), які здатні зв'язувати ФНП. Дві різних клітинних поверхні ФНПР описані: Тип II ФНПР (або р75 ФНПР або ФНПРII) і Тип I ФНПР (або р55 ФНПР або ФНПР). Зрілий людський р75 ФНПР повної довжини являє собою глікопротеїн, що має молекулярну вагу приблизно 75-80 кілодальтон (kDa). Зрілий людський р75 ФНПР повної довжини являє собою глікопротеїн, що має молекулярну вагу приблизно 55-60 kDa. Типові ФНПР поліпептиди походять від ФНПР Тип I і/або ФНПР Тип II. Розчинний ФНПР включає р75 ФНПР поліпептид; злиття р75 ФНПР з гетерологічними компонентами, що зливаються, наприклад Fc ділянка імуноглобуліну.

Поліпептиди ФНПР можуть бути інтактними ФНПР або прийнятним фрагментом ФНПР. У патенті США № 5,605,690 представлені приклади поліпептидів ФНПР, включаючи розчинні поліпептиди ФНПР, що підходять для використання в даному винаході. У багатьох варіантах здійснення винаходу ФНПР поліпептид включає позаклітинний домен ФНПР. У деяких варіантах здійснення винаходу, поліпептид ФНПР являє собою гібридний поліпептид, що включає позаклітинний домен ФНПР, пов'язаний з константним доменом молекули імуноглобуліну. В інших варіантах здійснення винаходу поліпептид ФНПР являє собою гібридний поліпептид, що включає позаклітинний домен р75 ФНПР, пов'язаний з константним доменом IgG1 молекули. У деяких варіантах здійснення винаходу, коли розглядається введення людині, який-небудь Ig, що використовується для гібридних протеїнів є людським, наприклад людський IgG1.

Моновалентна й мультівалентна форми поліпептидів ФНПР можуть бути використані в даному винаході. Мультівалентні форми поліпептидів ФНПР володіють більш ніж одним ФНПР еднальним сайтом. У деяких варіантах здійснення винаходу, ФНПР є бівалентним або димерною формою ФНПР. Наприклад, як описується в патенті США 5,605,690 і в Mohler і ін., 1993, J. Immunol., 151: 1548-1561, хімерне антитіло поліпептид із ФНПР позаклітинними доменами для варіабельних доменів однієї або обох імуноглобулінових важких або легких ланцюгів забезпечить ФНПР поліпептид для даного винаходу. Звичайно, коли такий хімерний ФНПР:антитіло поліпептид виробляється клітками, він утворює бівалентні молекули через дисульфідні містки між доменами імуноглобуліну. Такий хімерний ФНПР:антитіло поліпептид іменується як ФНПР: Fc.

В одному варіанті здійснення винаходу, спосіб за винаходом охоплює введення ефективної кількості розчинного ФНПР ENBREL®. ENBREL® являє собою димерний гібридний протеїн, що складається з позаклітинної ліганд-зв'язуючої частини людського 75 кДа (р75) ФНПР, пов'язаного з Fc частиною людського IgG1. Fc компонента ENBREL® містить CH2 домен, CH3 домен і шарні-

рну область, але не CH1 домен IgG1. ENBREL® виробляється в клітинній системі експресії ссавців яєчнику китайського хом'ячка (CHO). Він складається з 934 амінокислот і має молекулярну вагу приблизно 150 кілодальтон. Smith і ін. (1990) Science 248: 1019-1023; Mohler і ін. (1993) J. Immunol. 151: 1548-1561; Патент США № 5,395,760; і Патент США № 5,605,690.

Також прийнятними для використання є моноклональні антитіла, які зв'язують ФНП- α . Моноклональні антитіла включають «гуманізовані» мишачі моноклональні антитіла; хімерні антитіла; моноклональні антитіла, які є принаймні, приблизно на 80%, принаймні на 90%, принаймні на 95% або 100% людськими за амінокислотною послідовністю тощо. Дивитися, наприклад, WO 90/10077; WO 90/04036; і WO 92/02190. Прийнятні моноклональні антитіла включають фрагменти антитіл, такі як Fv, F(ab')₂ і Fab; синтетичні антитіла; штучні антитіла; антитіла фагового відображення; тощо.

Приклади прийнятних моноклональних антитіл включають Infliximab (REMICADE®, Centocor); і Adalimumab (HUMIRA™, Abbott). REMICADE® являє собою хімерне моноклональне анти-ФНП- α , що включає приблизно 25% мишачої амінокислотної послідовності й близько 75% людської амінокислотної послідовності. REMICADE® містить варіабельні ділянки мишачого моноклонального анти-ФНП- α антитіла, з'єднаного з константною ділянкою людського IgG1. Elliott і ін. (1993) Arthritis Rheum. 36: 1681-1690; Elliott і ін. (1994) Lancet 344: 1105-1110; Baert і ін. (1999) Gastroenterology 116: 22-28. HUMIRA™ являє собою людське IgG1 моноклональне антитіло повної довжини, що було ідентифіковано, використовуючи технологію фагового відображення. Piascik (2003) J. Am. Pharm. Assoc. 43: 327-328.

Також у термін «ФНП антагоніст» включають і таким чином, є прийнятними для використання в описуваному тут способі, інгібітори, що стрес-активуються протеїн кінази (SAPK). SAPK інгібітори відомі з рівня техніки і включають, але не обмежуються 2-алкіл імідазолами, описуваними в патенті США 6,548,520; 1,4,5-заміщеними імідазольними сполуками, які описуються в патенті США № 6,489,325; 1,4,5-заміщеними імідазольними сполуками, які описуються в патенті США № 6,569,871; гетероарил амінофенілкетонами, які описуються в опублікованій заявці на патент США № 2003/0073832; піридилімідазольними сполуками, які розкриваються в патенті США № 6,288,089; і гетероариламінобензофенонами, які розкриваються в патенті США № 6,432,962. Також становлять інтерес сполуки, які описуються в заявці на патент США № 2003/0149041; і патенті США № 6,214,854. Стрес-активована іротеїн кіназа є членом сімейства мітоген-активованих протеїн кіназ, які активуються у відповідь на роздратування стресом. SAPK включають, але не обмежуються, p38 (Lee і ін. (1994) Nature 372:739) і c-з'єднану N-термінальну кіназу (JNK).

Способи оцінки активності антагоністів ФНП відомі з рівня техніки й наводяться тут для прикладу. Наприклад, активність антагоніста ФНП може бути оцінена за допомогою дослідження клі-

тинного конкурентного зв'язування. У такому дослідженні, ФНП, помічений радіоактивним ізотопом, змішується з антагоністами, що розбавляються послідовно, ФНП й клітками, що проявляють зв'язування клітинною мембраною ФНПР. Частина суспензії центрифугується для відділення вільного й зв'язаного ФНП і визначається кількість радіоактивності у вільних і зв'язаних фракціях. Активність антагоніста ФНП оцінюється інгібуванням ФНП зв'язування до клітин у присутності антагоніста ФНП.

В якості іншого прикладу, антагоністи ФНП можуть бути проаналізовані на здатність інгібувати активність ФНП *in vitro* у біодослідженні, використовуючи клітини, сприйнятливі до цитотоксичної активності ФНП як клітинки-мішені. У такому дослідженні клітинки-мішені, вирощувані із ФНП, обробляються різною кількістю антагоніста ФНП й потім досліджуються на цитоліз. Активність антагоністів ФНП оцінюється зниженням цитолізу, що ФНП-індуціюється, клітинок-мішеней у присутності антагоністів ФНП.

Інгібітори NS5B

У деяких варіантах здійснення винаходу, винахід забезпечує спосіб, що включає введення ефективної кількості інгібітору NS3 за винаходом і ефективної кількості інгібітору неструктурних протеїнів-5 ВГС (NS5; РНК-залежної РНК полімерази) пацієнтові, що потребує цього. Прийнятні NS5B інгібітори включають, але не обмежуються, сполуками, описаними в Патенті США № 6,479,508 (Boehringer-Ingelheim); сполука як описана в кожній з Міжнародних Патентних Заявок РСТ/CA02/01127, РСТ/CA02/01128 і РСТ/CA02/01129, всі подані 18 червня 2002 Boehringer Ingelheim; сполука, описана в Патенті США № 6,440,985 (ViroPharma); сполука, описана в WO 01/47883, наприклад, JTK-003 (Japan Tobacco); дінуклеотидні аналоги, як описано в Zhong і ін. (2003) *Antimicrob. Agents Chemother.* 47: 2674-2681; бензотіадіазинові сполуки, як описано в Dhanak і ін. (2002) *J. Biol. Chem.* 277 (41):38322-7; інгібітор NS5B як описаний в WO 02/100846 A1 або WO 02/100851 A2 (обидві Shire); інгібітори NS5B як описані в WO 01/85172 A1 або WO 02/098424 A1 (обидві Glaxo SmithKline); NS5B інгібітори як описані в WO 00/06529 або WO 02/06246 A1 (обидві Merck); NS5B інгібітор як описаний в WO 03/000254 (Japan Tobacco), NS5B інгібітор як описаний в EP 1256,628 A2 (Agouron); JTK-002 (Japan Tobacco); JTK-109 (Japan Tobacco); тощо.

У багатьох варіантах здійснення винаходу становлять інтерес NS5 інгібітори, які є специфічними інгібіторами NS5, наприклад, NS5 інгібітори, які інгібують NS5 РНК-залежної РНК полімеразу й у яких відсутній значний інгібіторний ефект до іншої РНК залежної РНК полімерази й до ДНК залежного РНК полімерази.

Додаткові антивірусні агенти

Додаткові антивірусні терапевтичні агенти, які можуть бути введені в комбінації з NS3 інгібіторними сполуками за винаходом, включають, але не обмежуються, інгібіторами інозин монофосфат дегідрогенази (IMPDH); рибозими, які є комплементарними до вірусних нуклеотидних послідовностей; антисмислові РНК інгібітори тощо.

IMPDH Інгібітори

Інгібітори IMPDH, які підходять для використання в комбінованій терапії за винаходом включають, але не обмежуються, VX-497 ((S)-N-3-[3-(3-метоксі-4-оксазол-5-іл-феніл)-уреїдо]-бензил-карбамінова кислота тетрагідрофуран-3-іл-ефір); Vertex Pharmaceuticals; дивитися, наприклад, Markland і ін. (2000) *Antimicrob. Agents Chemother.* 44: 859-866); рибавірин; левовірин (Ribapharm; дивитися, наприклад Watson (2002) *Curr Opin Investig Drugs* 3 (5): 680-3); вірамідин (Ribapharm); тощо.

Рибозими й Антизначеннєві сполуки

Рибозими й антизначеннєві антивірусні агенти, які підходять для використання в комбінованій терапії включають, але не обмежуються ISIS 14803 (ISIS Pharmaceuticals/Elan Corporation; дивитися, наприклад, Witherell (2001) *Curr Opin Investig Drugs* 2 (11): 1523-9); Heptazyme™; тощо.

У деяких варіантах здійснення винаходу додатковий антивірусний агент уводиться протягом усього курсу лікування NS3 інгібіторними сполуками. В інших варіантах здійснення винаходу додатковий антивірусний агент уводиться протягом періоду часу, що перекривається згодом лікування NS3 інгібіторними сполуками, наприклад, лікування додатковим антивірусним агентом може починатися до початку лікування NS3 інгібіторними сполуками завершуватися раніше закінчення лікування NS3 інгібіторними сполуками; лікування додатковим антивірусним агентом може починатися після початку лікування NS3 інгібіторними сполуками завершуватися після закінчення лікування NS3 інгібіторними сполуками; лікування додатковим антивірусним агентом може починатися після початку лікування NS3 інгібіторними сполуками й завершуватися раніше закінчення лікування NS3 інгібіторними сполуками; або лікування додатковим антивірусним агентом може починатися до початку лікування NS3 інгібіторними сполуками й завершуватися після закінчення лікування NS3 інгібіторними сполуками.

Дозування, лікарські форми й шляхи введення

У способі за винаходом, активний агент (агенти) (наприклад сполуки формули I, і необов'язково один або більше додаткових антивірусних агентів) можуть бути введені пацієнтові, використовуючи будь-який відповідний засіб, здатний давати бажаний терапевтичний ефект. Причому агент може бути включений у різні лікарські форми для терапевтичного введення. Більш конкретно, агенти за даним винаходом можуть бути введені до складу фармацевтичної композиції в комбінації з відповідними фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами й можуть бути введені до складу твердих, напівтвердих рідких або газоподібних форм, таких як таблетки, капсули, порошок, гранули, мазі, розчини, супозиторії, ін'єкції, інгалятори й аерозолі.

Лікарські форми

Обговорюваний вище активний агент (агенти) може бути уведений до складу, використовуючи добре відомі реагенти й способи. Композиції представлені в комбінації з фармацевтично прийнятними ексципієнтами. Широка розмаїтість фармацевтично прийнятних ексципієнтів відома з рівня

техніки й не має потреби в детальному обговоренні тут. Фармацевтично прийнятні ексципієнти широко описані в багатьох публікаціях, наприклад, A. Gennaro (2000) «Remington: The Science and Practice of Pharmacy» 20е видання, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H. C. Ansel i ін., eds., 7е вид., Lippincott, Williams & Wilkins; i Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe i ін., eds., 3е вид. Amer. Pharmaceutical Assoc.

Фармацевтично прийнятні ексципієнти, такі як наповнювачі, носії або розріджувачі легко доступні для суспільного застосування. Більше того, фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, такі як рН регулюючі й буферні агенти, що регулюють концентрацію агенти, стабілізатори, зволожувачі тощо, легко доступні для суспільного застосування.

У деяких варіантах здійснення винаходу, агент вводиться до складу водного буферу. Прийнятні водні буфери включають, але не обмежуються, ацетатами, сукцинатами, цитратами й фосфатними буферами, що змінюються за інтенсивністю від 5м до 100м. У деяких варіантах здійснення винаходу водний буфер включає реагенти, які забезпечують ізотонічність розчину. Такі реагенти включають, але не обмежуються, хлоридом натрію; і цукрами, такими як манітол, декстроза, сахароза тощо. У деяких варіантах здійснення винаходу водний буфер також включає не іонні ПАВ, такі як полісорбат 20 або 80. Необов'язково лікарські форми можуть також включати консерванти. Прийнятні консерванти включають, але не обмежуються, бензиловий спирт, фенол, хлорбутанол, бензаалконіум хлорид тощо. У багатьох випадках форми зберігаються при температурі близько 4°C. Форми можуть бути також ліофілізовані, у такому випадку вони звичайно включають криозахисні речовини, такі як сахароза, трегалоза, лактоза, мальтоза, манітол тощо. Ліофілізовані форми можуть зберігатися протягом тривалого періоду часу, навіть при кімнатній температурі.

По суті, введення агентів може бути поліпшене різними способами, включаючи пероральний, трансбукальний, ректальний, парентеральний, інтраперитонеальний, інтрадермальний, підшкірний, внутрішньом'язовий, трансдермальний, внутрішньотрахеальний і так далі способи введення. У багатьох варіантах здійснення винаходу, введення здійснюється болюсною ін'єкцією, наприклад підшкірною болюсною ін'єкцією, внутрім'язовою болюсною ін'єкцією тощо.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть бути введені перорально, парентерально або через ємність, що вживлюється. Пероральне введення або введення через ін'єкцію більш сприятливе.

Підшкірне введення фармацевтичної композиції здійснюється, використовуючи стандартні методи й пристрої, наприклад голку й шприц або систему портальної доставки підшкірної ін'єкції тощо, дивіться, наприклад, патенти США № 3,547,119; 4,755,173; 4,531,937; 4,311,137; і 6,017,328. Комбінація порту для підшкірної ін'єкції й пристрою для введення фармацевтичної композиції за винахо-

дом пацієнтові через зазначений порт іменується тут як «система портальної доставки підшкірної ін'єкції». У багатьох варіантах здійснення винаходу, підшкірне введення поліпшується болюсною доставкою за допомогою голки й шприца.

У фармацевтично дозованих формах агенти можуть бути введені у формі їх фармацевтично прийнятної солі або вони можуть також бути використані по одному або у відповідній комбінації з іншими фармацевтично активними сполуками. Наступні способи й ексципієнти є ілюстративними й не обмежують обсяг вимог.

Для пероральних форм, агенти можуть бути використані індивідуально або в комбінації з відповідними добавками для одержання таблеток, порошків, гранул або капсул, наприклад, зі звичайними добавками, такими як лактоза, манітол, кукурудзяний крохмаль; зі зв'язувальними речовинами, такими як кристалічна целюлоза, похідні целюлози, гуміарабік, кукурудзяний крохмаль або желатин; з дезінтеграторами (розривниками), такими як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або натрій карбоксиметилцелюлоза; з лубрикантами, такими як тальк або стеарат магнію; або якщо бажано з розріджувачами, буферними агентами, зволожувачами, консервантами й ароматизаторами.

Агенти можуть бути введені до складу для ін'єкції за допомогою розчинення, суспендирування або емульсифікування їх у водному або неводному розчиннику, такому як рослинне або інші подібні масла, синтетичні гліцериди аліфатичних кислот, ефіри вищих аліфатичних кислот або пропіленгліколю, і якщо бажано зі звичайними добавками, такими як солюбілізатори, ізотонічні агенти, суспендуєчі агенти, емульсифікуючі агенти, стабілізатори й консерванти.

Більше того, агенти можуть бути введені в супозиторії змішуванням основи, такої як емульсифікуюча основа або водорозчинна основа. Сполуки за винаходом можуть бути введені ректально через супозиторій. Супозиторій може включати наповнювачі, такі як масло какао, парафін і поліетиленгліколи, які плавляться при температурі тіла, і залишаються у твердому вигляді при кімнатній температурі.

Одиничні дозовані форми для перорального або ректального введення, такі як сиропи, еліксири й суспензії можуть бути надані, в яких кожна дозована одиниця, наприклад чайна ложка, столова ложка, таблетка або супозиторій містить певну кількість композиції, що містить один або більше інгібіторів. Подібним чином, одиничні дозовані форми для ін'єкції або внутрішньовенного введення можуть включати інгібітор (інгібітори) у композиції у вигляді розчину в стерильній воді, нормальному сольовому розчині або іншому фармацевтично прийнятному носії.

Термін «одинична дозована форма» що вживається тут, відноситься до фізично ізольованої одиниці, що підходить як одинична доза для людини або тварини, кожна одиниця містить певну кількість сполуки за цим винаходом, розраховану в кількості достатній для одержання бажаного ефекту в сполучі з фармацевтично прийнятним розріджувачем, носієм або наповнювачем. Технічні ви-

моги для нових одиничних дозованих форм за винаходом залежать від конкретної застосовуваної сполуки й ефекту, що може бути поліпшений, і фармакодинаміки, пов'язаної з кожною сполукою у пацієнта.

Фармацевтично прийнятні ексципієнти, такі як наповнювачі, носії або розріджувачі легко доступні для суспільного застосування. Більше того, фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, такі як рН регулюючі й буферні агенти, що регулюють концентрацію агенти, стабілізатори, зволожувачі тощо, легко доступні для суспільного застосування.

Інші антивірусні агенти

Як обговорювалося вище, спосіб за винаходом здійснювався введенням NS3 інгібітору, такого як сполука формули I, і необов'язково одного або більше додаткового антивірусного агенту (агентів).

У деяких варіантах здійснення винаходу спосіб також включає введення одного або більше агоністів рецепторів інтерферону. Агоністи рецептору інтерферону описані вище.

В інших варіантах здійснення винаходу спосіб включає введення пірфенідона або пірфенідонових аналогів. Пірфенідон і його аналоги описувалися вище.

Додаткові антивірусні агенти, які підходять для використання в комбінованій терапії включають, але не обмежуються, нуклеотидними й нуклеозидними аналогами. Приклади, що не обмежують обсяг вимог, включають азидотимідин (AZT) (зидовудин), його аналоги й похідні; 2',3'-дидеоксіінозин (DDI) (диданозин), і його аналоги й похідні; 2',3'-дидегідро-2',3'-дидеокситимідин (D4T) (ставудин), його аналоги й похідні; комбівір; абакавір; адефовір; дипоксил; цидофовір; рибавірин; його аналоги; тощо.

У деяких варіантах здійснення винаходу спосіб включає введення рибавірина. Рибавірин, 1- α -Д-рибофуранозил-1Н-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід, являє собою нуклеозидний аналог, доступний від ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, Calif., і описуваний у Каталозі Merck, сполука № 8199, Одинадцять Видання. Його виробництво й лікарські форми описані в патенті США № 4,211,771. Винахід також розглядає використання похідних рибавірина (дивіться, наприклад, патент США № 6,277,830). Рибавірин може бути введений перорально у вигляді капсули або таблетки. Звичайно, розглядаються й інші типи введення рибавірину, наскільки вони є доступними, такі як назальний спрей, трансдермальне введення, супозиторії, лікарська форма тривалої дії й так далі. Будь-яка форма введення буде працювати так довго, поки самі лікарські форми доставлятимуться без руйнування активного інгредієнта.

У деяких варіантах здійснення винаходу додатковий антивірусний агент вводиться протягом усього курсу лікування NS3 інгібіторними сполуками. В інших варіантах здійснення винаходу додатковий антивірусний агент вводиться протягом періоду часу, що перекривається згодом лікуванням NS3 інгібіторними сполуками, наприклад, лікування додатковим антивірусним агентом може починатися до початку лікування NS3 інгібіторними сполуками й завершуватися раніше закінчення

лікування NS3 інгібіторними сполуками; лікування додатковим антивірусним агентом може починатися після початку лікування NS3 інгібіторними сполуками й завершуватися після закінчення лікування NS3 інгібіторними сполуками; лікування додатковим антивірусним агентом може починатися після початку лікування NS3 інгібіторними сполуками й завершуватися раніше закінчення лікування NS3 інгібіторними сполуками; або лікування додатковим антивірусним агентом може починатися до початку лікування NS3 інгібіторними сполуками й завершуватися після закінчення лікування NS3 інгібіторними сполуками.

Сполуки за винаходом інгібітори NS3 є прийнятними для застосування в лікарських формах, які вимагають гарної розчинності у воді. Наприклад, сполуки за винаходом можуть бути використані в лікарських формах, які не містять цукрових спиртів і поліолів, таких як трьох або більше основних цукрові спирти, наприклад гліцерин, еритритол, гліцерол, арабітол, ксилітол, сорбітол і манітол і не містять інших спиртів, таких як пропіленгліколь і поліетиленгліколь (ПЕГ) або інших агентів, використовуваних для компенсування недостатньої розчинності у воді. В одному аспекті, варіанти здійснення розкривають сполуку за винаходом інгібітор NS3 у капсулах, таблетках або таблетках у формі капсул, де капсули, таблетки або таблетки у формі капсул забезпечують достатню біодоступність через високу водорозчинність сполуки. У деяких варіантах здійснення, розчинність зазначених сполук допускає введення доз, еквівалентних або більших, ніж 1 мг лікарської сполуки на кг ваги тіла пацієнта.

Способи лікування

Монотерапії

Інгібітор NS3 сполука за винаходом може бути використана для лікування гострої або хронічної форми ВГС. У багатьох варіантах здійснення винаходу сполука інгібітор NS3 вводиться протягом періоду від приблизно 1 дня до приблизно 7 днів, або близько 1 тижня до приблизно 2 тижнів, або близько 2 тижнів до приблизно 3 тижнів, або близько 3 тижнів до приблизно 4 тижнів або близько 1 місяця до приблизно 2 місяців або близько 2 місяців до приблизно 3 місяців, близько 4 місяців до приблизно 6 місяців або близько 6 місяців до приблизно 8 місяців або близько 8 місяців до приблизно 12 місяців або, принаймні, протягом одного року й може бути введена в більш довгий проміжок часу. Сполука інгібітор NS3 може бути введена 5 разів на день, 4 рази на день, три рази на день, два рази на день, щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, один раз на тиждень, через тиждень, три рази на місяць або один раз на місяць. В інших варіантах здійснення винаходу сполука інгібітор NS3 вводиться безперервним вливанням.

У багатьох варіантах здійснення винаходу сполука інгібітор NS3 за винаходом вводиться перорально.

У зв'язку з вищеописаними способами введення для лікування вірусної інфекції ГС у пацієнта, сполука інгібітор NS3 за винаходом може бути введена пацієнтові в дозуванні від 0.01 мг до приблизно 100 мг/кг ваги пацієнта на день, розділеної

від 1 до 5 доз на день. У деяких варіантах здійснення винаходу сполука інгібітор NS3 вводиться в дозуванні від приблизно 0.5 мг до приблизно 75 мг/кг ваги тіла людини на день, розділеної від 1 до 5 доз на день.

Кількість активного інгредієнту, що може бути з'єднана з носієм для одержання дозованої форми може варіюватися залежно від пацієнта, якому призначають лікування й конкретний спосіб введення. Звичайна фармацевтична форма містить приблизно від 5% до приблизно 95% активного інгредієнту (по вазі). В інших варіантах здійснення винаходу, фармацевтична форма може містити приблизно від 20% до приблизно 80% активного інгредієнту.

Фахівець у даній області легко визначить, що концентрація дози може змінюватися як функція від специфічної сполуки інгібітора NS3, серйозності симптомів, сприйнятливості пацієнта до побічних ефектів. Кращі дозування для даної сполуки інгібітору NS3 легко визначаються фахівцем у даній області техніки за допомогою багатьох засобів. Кращими засобами є ті, які визначають біологічну активність даного агоніста рецептора інтерферону.

У багатьох варіантах здійснення винаходу вводяться множинні дози сполуки інгібітору NS3. Наприклад, сполука інгібітор NS3 вводиться один раз на місяць, два рази на місяць, три рази на місяць, через тиждень, один раз на тиждень, два рази на тиждень, три рази на тиждень, чотири рази на тиждень, п'ять разів на тиждень, шість разів на тиждень, через день, щодня, два рази на день, три рази на день, за період часу, що змінюється в діапазоні від одного дня до одного тижня, або від 2 тижнів до приблизно 4 тижнів, від 1 місяця до приблизно 2 місяців або від 2 місяців до приблизно 4 місяців, від 4 місяців до приблизно 6 місяців або від 6 місяців до приблизно 8 місяців або від 8 місяців до приблизно 12 місяців або від одного року до двох років або від двох років до чотирьох років або більше.

Комбінована терапія з рибавірином

У деяких варіантах здійснення винаходу, способи забезпечують комбіновану терапію, що включає введення сполуки інгібітора NS3, як описано вище, і ефективної кількості рибавіріну. Рибавірин може бути введений у дозах приблизно 400 мг, приблизно 800 мг, близько 1000 мг, або близько 1200 мг на день.

В одному варіанті здійснення, винахід забезпечує будь-який з вищеописаних способів модифікованих для включення спільного введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості рибавіріну протягом бажаного курсу лікування сполукою інгібітора NS3.

В іншому варіанті здійснення, винахід забезпечує будь-який з вищеописаних способів модифікованих для включення спільного введення пацієнтові від 800 мг до приблизно 1200 мг рибавіріна перорально на день протягом бажаного курсу лікування сполукою інгібітора NS3.

В іншому варіанті здійснення, винахід забезпечує будь-який з вищеописаних способів, модифікованих для включення спільного введення пацієнтові (а) 1000 мг рибавіріна, введеного перорально на день, якщо вага тіла пацієнта мен-

ше 75 кг або (b) 1200 мг рибавіріна перорально на день, якщо вага тіла пацієнта більше або дорівнює 75 кг, де щоденна доза рибавіріна необов'язково ділиться на дві дози протягом бажаного курсу лікування сполукою інгібітором NS3.

Комбінована терапія з левовірином.

У деяких варіантах здійснення винаходу, способи розкривають комбіновану терапію, що включає введення сполуки інгібітора NS3, як описано вище, і ефективної кількості левовіріна. Левовірин може бути введений у дозах приблизно від 30 до 60 мг, від 60 до 125 мг, від 125 мг до 200 мг, від 200 мг до 300 мг, від 300 мг до 400 мг, від 400 мг до 1200 мг, від 600 мг до 1000 мг, від 700 мг до 900 мг на день, або близько 10 мг/кг ваги тіла на день. У деяких варіантах здійснення винаходу, левовірин може бути введений у дозах приблизно 400 мг, приблизно 800 мг, близько 1000 мг, або близько 1200 мг на день протягом бажаного курсу лікування сполукою інгібітора NS3.

Комбінована терапія з вірамідином.

У деяких варіантах здійснення винаходу, способи розкривають комбіновану терапію, що включає введення сполуки інгібітора NS3, як описано вище, і ефективної кількості вірамідину. Вірамідин може бути введений у дозах приблизно від 30 до 60 мг, від 60 до 125 мг, від 125 мг до 200 мг, від 200 мг до 300 мг, від 300 мг до 400 мг, від 400 мг до 1200 мг, від 600 мг до 1000 мг, від 700 мг до 900 мг на день, або близько 10 мг/кг ваги тіла на день. У деяких варіантах здійснення винаходу, вірамідин може бути введений у дозах приблизно 800 мг, близько 1000 мг, або близько 1200 мг на день протягом бажаного курсу лікування сполукою інгібітору NS3.

Комбінована терапія С тимозином-α.

У деяких варіантах здійснення винаходу, способи забезпечують комбіновану терапію, що включає введення сполуки інгібітора NS3, як описано вище, і ефективної кількості тимозину-α. Тимозин-α (Zadaxin™) звичайно вводиться підшкірною ін'єкцією. Тимозин-α може бути введений три рази на день, два рази на день, щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, один раз на тиждень, через тиждень, три рази на місяць або один раз на місяць, необов'язково безупинно або безупинно протягом бажаного курсу лікування сполукою інгібітора NS3. У багатьох варіантах здійснення винаходу тимозин-α вводиться два рази на тиждень протягом бажаного курсу лікування сполукою інгібітора NS3.

Ефективні дозування тимозину-α змінюються в діапазоні від 0.5 мг до приблизно 5 мг, наприклад, приблизно від 0.5 мг до 1.0 мг, від 1.0 мг до 1.5 мг, від 1.5 мг до 2.0 мг, від 2.0 мг до 2.5 мг, від 2.5 мг до 3.0 мг, від 3.0 мг до 3.5 мг, від 3.5 мг до 4.0 мг, від 4.0 мг до 4.5 мг, або від 4.5 мг до приблизно 5.0 мг. У конкретних варіантах здійснення винаходу тимозин-α вводиться в дозуваннях, що містять кількість 1.0 мг або 1.6 мг.

Тимозин-α вводиться протягом інтервалу часу, що змінюється від одного дня до одного тижня, або від 2 тижнів до приблизно 4 тижнів, від близько 1 місяця до приблизно 2 місяців або від близько 2 місяців до приблизно 4 місяців, від близько 4 місяців до приблизно 6 місяців або від близько 6

місяців до приблизно 8 місяців або від близько 8 місяців до приблизно 12 місяців або від одного року до двох років або від двох років до чотирьох років або більше. В одному варіанті здійснення винаходу, тимозин- α вводиться протягом усього бажаного курсу лікування сполукою інгібітора NS3.

Комбіновані терапії з інтерфероном (інтерферонами)

У багатьох варіантах здійснення винаходу, способи забезпечують комбіновану терапію, що включає введення сполуки інгібітору NS3, як описано вище, і ефективної кількості агоністу рецептора інтерферону. У деяких варіантах здійснення винаходу сполука формули I і агоністи рецепторів інтерферону Типу I або III вводяться спільно в способах лікування за винаходом. Агоністи рецепторів інтерферону I типу, що підходять для використання тут, включають будь-який інтерферон- α (ІФН- α). У деяких варіантах здійснення винаходу, інтерферон- α являє собою інтерферон- α , кон'югований з ПЕГ. У деяких варіантах здійснення винаходу, інтерферон- α являє собою консенсусний інтерферон, такий як INFERGEN® інтерферон альфакон-1. У ще деяких інших варіантах здійснення винаходу, інтерферон- α являє собою моно-ПЕГільований (лінійний 30 kDa) консенсусний інтерферон.

Ефективні дози ІФН- α змінюються від приблизно 3 α г (мкг) до 27 α г, від 4 МО до 10 МО, від приблизно 90 α г до 180 α г або від близько 18 α г до приблизно 90 α г. Ефективні дозування Infergen® консенсусного ІФН- α включають приблизно 3 α г, приблизно 6 α г, приблизно 9 α г, приблизно 12 α г, приблизно 15 α г, приблизно 18 α г, приблизно 21 α г, приблизно 24 α г, приблизно 27 α г, приблизно 30 α г ліків на дозу. Ефективні дозування ІФН- α 2a й ІФН- α 2b змінюється від 3 мільйонних одиниць (МО) до 10 МО на дозу. Ефективні дозування PEGASYS® ІФН- α 2a, кон'югованого з ПЕГ, містять лікарський засіб у кількості приблизно від 90 α г до 270 α г або приблизно 180 α г на дозу. Ефективні дозування ПЕГ-INTRON® ІФН- α 2b, кон'югованого з ПЕГ, містять кількість приблизно від 0.5 α г до 3.0 α г ліків на кг ваги тіла на дозу. Ефективні дозування пегільованого консенсусного інтерферону (ПЕГ-КІФН) містять приблизно від 18 α г до 90 α г або від 27 α г до 60 α г або приблизно 45 α г КІФН амінокислоти на кг ваги на дозу ПЕГ-КІФН. Ефективні дозування монопегільованого (30 kDa, лінійний) КІФН містять кількість приблизно від 45 α г до приблизно 270 α г, або приблизно від 60 α г до 180 α г або приблизно від 90 α г до 120 α г або від 90 α г до 120 α г лікарського засобу на дозу. ІФН- α може бути уведений щодня, через день, один раз на тиждень, три рази на тиждень, через тиждень, три рази на місяць, одні разів на місяць, в основному безупинно або безупинно.

У багатьох варіантах здійснення винаходу, агоністи рецепторів інтерферону типу I або типу III і/або типу II вводяться протягом періоду від приблизно 1 дня до приблизно 7 днів, або близько 1 тижня до приблизно 2 тижнів, або близько 2 тижнів до приблизно 3 тижнів, або близько 3 тижнів до приблизно 4 тижнів або близько 1 місяця до приб-

лизно 2 місяців або близько 2 місяців до приблизно 3 місяців, близько 4 місяців до приблизно 6 місяців або близько 6 місяців до приблизно 8 місяців або близько 8 місяців до приблизно 12 місяців або, принаймні, протягом одного року й може бути уведене в більше довгий проміжок часу. Режим дозування можуть включати введення три рази на день, два рази на день, щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, один раз на тиждень, через тиждень, три рази на місяць або один раз на місяць. У деяких варіантах здійснення винаходу, винахід розкриває кожний з вищеописаних способів у яких бажана кількість ІФН- α вводиться підшкірно пацієнтові болісною ін'єкцією щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, один раз на тиждень, через тиждень, три рази на місяць або один раз на місяць або вводиться пацієнтові підшкірно в день необов'язково безперервною або безперервною доставкою протягом бажаного лікування. В інших варіантах здійснення винаходу, винахід розкриває кожний з вищеописаних способів у яких бажана кількість пегільованого ІФН- α (ПЕГ ІФН- α) вводиться підшкірно пацієнтові болісною доставкою один раз на тиждень, через тиждень, три рази на місяць або один раз на місяць протягом бажаного лікування.

В інших варіантах здійснення винаходу, сполука інгібітор NS3 і агоніст рецепторів інтерферону тип II вводиться спільно в способах лікування за винаходом. Агоніст рецепторів інтерферону тип II, що підходить для використання тут, також включає інтерферон- γ (ІФН- γ).

Ефективні дозування ІФН- γ можуть змінюватися від приблизно 0.5 μ г/м² до 500 μ г/м², звичайно від 1.5 μ г/м² до 200 μ г/м², залежно від розміру пацієнта. Ця активність ґрунтується на 10⁶ міжнародних одиниць (Е) на 50 μ г протеїну. ІФН- γ може бути уведений щодня, через день, три рази на тиждень або в основному безупинно або безупинно.

У специфічних варіантах здійснення винаходу, що становлять інтерес, ІФН- γ вводиться пацієнтові в одиничній дозованій формі від приблизно 25 α г до приблизно 500 α г, від приблизно 50 α г до 400 α г або від 100 α г до 300 α г. У конкретних варіантах здійснення винаходу, що становлять інтерес, доза введення становить 200 α г ІФН- α . У багатьох варіантах здійснення винаходу, що становлять інтерес, ІФН- α 1b вводиться.

Де дозування становить 200 μ г на дозу, кількість ІФН- α на вагу тіла (якщо вага тіла становить від 45 до 135 кг) перебуває в межах від 4.4 α г ІФН- α на кг ваги тіла до приблизно 1.48 α г ІФН- α на кг ваги тіла.

Поверхня тіла розглянутих пацієнтів звичайно змінюється від 1.33 м² до приблизно 2.50 м². таким чином, у багатьох варіантах здійснення винаходу, дозування ІФН- γ міняється від 150 μ г/м² до приблизно 20 μ г/м². Наприклад, дозування ІФН- γ змінюється від приблизно 20 μ г/м² до 30 μ г/м², від 30 μ г/м² до 40 μ г/м², від 40 μ г/м² до 50 μ г/м², від 50 μ г/м² до 60 μ г/м², від 60 μ г/м² до 70 μ г/м², від 70 μ г/м² до 80 μ г/м², від 80 μ г/м² до 90 μ г/м², від 90 μ г/м² до 100 μ г/м², від 100 μ г/м² до 110 μ г/м², від 110 μ г/м² до 120 μ г/м², від 120 μ г/м² до 130 μ г/м²,

від 130 $\mu\text{г}/\text{м}^2$ до 140 $\mu\text{г}/\text{м}^2$, від 140 $\mu\text{г}/\text{м}^2$ до 150 $\mu\text{г}/\text{м}^2$. У деяких варіантах здійснення винаходу дозувальна група змінюється від 25 $\mu\text{г}/\text{м}^2$ до приблизно 100 $\mu\text{г}/\text{м}^2$. В інших варіантах здійснення винаходу дозувальна група змінюється від 25 $\mu\text{г}/\text{м}^2$ до приблизно 50 $\mu\text{г}/\text{м}^2$.

У деяких варіантах здійснення винаходу агоніст рецепторів інтерферону типу I або типу III вводяться в першому режимі дозування, за яким треба другий режим дозування. Перший режим дозування введення агоністів рецепторів інтерферону типу I або типу III (також іменовані як «режим введення») звичайно включає введення більше високої дози агоніста рецепторів інтерферону типу II або типу III. Наприклад, у випадку Infergen® консенсусного ІФН- α (КІФН), перший режим дозування включає введення КІФН приблизно 9 $\alpha\text{г}$, 15 $\alpha\text{г}$, 18 $\alpha\text{г}$, 27 $\alpha\text{г}$. Перший режим дозування може включати одну дозовану подію або, принаймні, дві або більше дозованих подій. Перший режим дозування введення агоністів рецепторів інтерферону типу I або типу III може бути здійснений щодня, через день, три рази на тиждень, через тиждень, три рази на місяць, один раз на місяць, в основному безупинно або безупинно.

Перший режим дозування введення агоністів рецепторів інтерферону типу I або типу III протягом першого періоду часу, де період часу може тривати 4 тижня, принаймні, 8 тижнів або, принаймні, приблизно 12 тижнів.

Другий режим дозування введення агоністів рецепторів інтерферону типу II або типу III (також іменовані як «режим підтримки») звичайно включає введення більш низької дози агоністу рецепторів інтерферону типу II або типу III. Наприклад, у випадку КІФН, другий режим дозування включає введення КІФН, принаймні, приблизно 3 $\alpha\text{г}$, 9 $\alpha\text{г}$, 15 $\alpha\text{г}$, 18 $\alpha\text{г}$. Другий режим дозування може включати одну дозовану подію або, принаймні, дві або більше дозованих подій.

Другий режим дозування введення агоністів рецепторів інтерферону типу I або типу III може бути здійснений щодня, через день, три рази на тиждень, через тиждень, три рази на місяць, один раз на місяць, в основному безупинно або безупинно.

У деяких варіантах здійснення винаходу, де здійснюється режим «введення/підтримки» агоністів рецепторів інтерферону типу I або типу III, включається «ініціююча» доза агоністів рецепторів інтерферону типу II (наприклад, ІФН- γ). У цих варіантах здійснення винаходу ІФН- γ вводиться протягом періоду часу від 1 до 14 днів або приблизно від 2 до 10 днів або від 3 до 7 днів перед початком лікування агоністами рецепторів інтерферону типу I або типу III. Цей період часу іменується як «ініціююча фаза».

У деяких із цих варіантів здійснення винаходу лікування агоністами рецепторів інтерферону типу II триває протягом усього курсу лікування агоністами рецепторів інтерферону типу I або типу III. В інших варіантах здійснення винаходу, лікування агоністами рецепторів інтерферону типу II припиняється перед кінцем лікування агоністами рецепторів інтерферону типу I або типу III. У цих варіан-

тах здійснення винаходу загальний час лікування агоністами рецепторів інтерферону типу II (включаючи «ініціюючу фазу») становить приблизно від 2 днів до 30 днів, від 8 днів до 20 днів, від 10 днів до 18 днів або від 12 днів до 16 днів. У ще інших варіантах здійснення винаходу, лікування агоністами рецепторів інтерферону типу II припиняється, як тільки починається лікування агоністами рецепторів інтерферону типу I або типу III.

В інших варіантах здійснення винаходу, агоністи рецепторів інтерферону типу I або типу III вводяться в індивідуальному режимі дозування. Наприклад, у випадку КІФН, доза КІФН звичайно змінюється від приблизно 3 $\alpha\text{г}$ до 15 $\alpha\text{г}$, від приблизно 9 $\alpha\text{г}$ до 15 $\alpha\text{г}$, 18 $\alpha\text{г}$. Доза агоністів рецепторів інтерферону типу I або типу III звичайно вводиться щодня, через день, три рази на тиждень, через тиждень, три рази на місяць, один раз на місяць, в основному безупинно або безупинно. Доза агоністів рецепторів інтерферону типу I або типу III звичайно вводиться протягом деякого періоду часу, де період часу може бути, наприклад, від, принаймні, приблизно 24 тижнів до 48 тижнів або довше.

У деяких варіантах здійснення винаходу, де індивідуальний режим введення агоністів рецепторів інтерферону типу I або типу III здійснюється, «ініціююча доза» агоніста рецепторів інтерферону типу II (наприклад, ІФН- γ) звичайно вводиться. У цих варіантах здійснення винаходу ІФН- γ вводиться протягом періоду часу від 1 до 14 днів або приблизно від 2 до 10 днів або від 3 до 7 днів перед початком лікування агоністами рецепторів інтерферону типу I або типу III. Цей період часу іменується як «ініціююча фаза». У деяких із цих варіантів здійснення винаходу лікування агоністами рецепторів інтерферону типу II триває протягом усього курсу лікування агоністами рецепторів інтерферону типу I або типу III. В інших варіантах здійснення винаходу, лікування агоністами рецепторів інтерферону типу II припиняється перед кінцем лікування агоністами рецепторів інтерферону типу I або типу III. У цих варіантах здійснення винаходу загальний час лікування агоністами рецепторів інтерферону типу II (включаючи «ініціюючу фазу») становить приблизно від 2 днів до 30 днів, від 8 днів до 20 днів, від 10 днів до 18 днів або від 12 днів до 16 днів. У ще інших варіантах здійснення винаходу, лікування агоністами рецепторів інтерферону типу II припиняється, як тільки починається лікування агоністами рецепторів інтерферону типу I або типу III.

У додаткових варіантах здійснення винаходу сполука інгібітор NS3, агоністи рецепторів інтерферону типу I або типу III, агоніст рецепторів інтерферону типу II вводяться спільно протягом бажаного часу лікування у відповідності зі способами за винаходом. У деяких варіантах здійснення винаходу, сполука інгібітор NS3, інтерферон- α і який-небудь інтерферон- γ вводяться спільно протягом бажаного часу лікування у відповідності зі способами за винаходом.

У деяких варіантах здійснення винаходу розкриває способи, використовуючи кількість агоністів рецепторів інтерферону типу I або типу III, агоністів рецепторів інтерферону типу II і сполуки інгібі-

В іншому варіанті здійснення, винахід розкриває будь-який з вищеписаних способів модифікованих для використання ефективною кількості INFERGEN® консенсусного ІФН- α і ІФН- γ при лікуванні вірусної інфекції в пацієнта, що включає введення пацієнтові дози INFERGEN®, що містить 1 μ г ліків на дозу INFERGEN®, підшкірно щодня, через день, три рази на тиждень, через тиждень, три рази на місяць, один раз на місяць або за день в основному безупинно або безупинно в комбінації з дозою ІФН- γ утримуючу кількість від приблизно 10 μ г до 50 μ г ліків на дозу ІФН- γ , підшкірно щодня, через день, три рази на тиждень, через тиждень, три рази на місяць, один раз на місяць, в основному безупинно або безупинно протягом бажаного

В іншому варіанті здійснення, винахід розкриває будь-який з вищеписаних способів модифікованих для використання ефективної кількості консенсусного ІФН- α , кон'югованого з ПЕГ і ІФН- γ при лікуванні вірусної інфекції в пацієнта, що включає введення пацієнтові дози консенсусного ІФН- α , кон'югованого з ПЕГ (ПЕГ-КІФН), що містить у кількості від 18 $\mu\text{г}$ до 24 $\mu\text{г}$ ваги амінокислоти КІФН на дозу ПЕГ-КІФН підшкірно щотижня, через тиждень, три рази на місяць, один раз на місяць або за день в основному безупинно або безупинно в комбінації

із загальною щотижневою дозою ІФН-γ, що має кількість від приблизно 100 μг до 300 μг ліків за тиждень поділеної на дози, що вводиться підшкірно щодня, через день, три рази на тиждень, через тиждень, три рази на місяць, один раз на місяць, в основному безупинно або безупинно протягом базового періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

Звичайно, ефективна кількість ІФН- α 2а або 2b або 2с і ІФН- γ , що підходять для використання в способах за винаходом, забезпечується за допомогою співвідношення доз 1 мільйонна одиниця (МЕ) ІФН- α 2а або 2b або 2с:30 μ г ІФН- γ , які не є ПЕГілюваними або глікозированими видами.

В іншому варіанті здійснення, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів модифікованих для використання ефективної кількості ІФН- $\alpha 2a$ або $2b$ або $2c$ і ІФН- γ при лікуванні вірусної інфекції в пацієнта, що включає введення пацієнтові дози ІФН- $\alpha 2a$ або $2b$ або $2c$, що містить у кількості приблизно від 1 МЕ до 20 МЕ ліків на дозу ІФН- $\alpha 2a$ або $2b$ або $2c$ підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень або за день в основному безупинно або безупинно в комбінації з дозою ІФН- γ , що містить кількість від приблизно 30 μg до 600 μg ліків на дозу ІФН- γ , підшкірно щодня, через день, три рази на тиждень, через тиждень, три рази на місяць, один раз на місяць, в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

В іншому варіанті здійснення, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів модифікованих для використання ефективної кількості ІФН- $\alpha 2a$ або $2b$ або $2c$ і ІФН- γ при лікуванні вірусної інфекції в пацієнта, що включає введення пацієнтові дози ІФН- $\alpha 2a$ або $2b$ або $2c$, що містить у кількості приблизно 3 МЕ ліків на дозу ІФН- $\alpha 2a$ або $2b$ або $2c$ підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень або за день в основному безупинно або безупинно в комбінації з дозою ІФН- γ , що містить кількість приблизно 100 μg ліків на дозу ІФН- γ , підшкірно щодня, через день, три рази на тиждень, через тиждень, три рази на місяць, один раз на місяць, в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполучкою інгібітора NS3.

В іншому варіанті здійснення, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів модифікованих для використання ефективної кількості ІФН- α 2a або 2b або 2c і ІФН- γ при лікуванні вірусної інфекції в пацієнта, що включає введення пацієнтові дози ІФН- α 2a або 2b або 2c, що містить у кількості приблизно 10 МО ліків на дозу ІФН- α 2a або 2b або 2c підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень або за день в основному безупинно або безупинно в комбінації з дозою ІФН- γ , що містить кількість приблизно 300 μ г ліків на дозу ІФН- γ , підшкірно щодня, через день, три рази на тиждень, через тиждень, три рази на місяць, один раз на місяць, в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітором NS3.

В іншому варіанті здійснення, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів модифіко-

ваних для використання ефективної кількості PEGASYS® ІФН- α 2а, кон'югованого з ПЕГ і ІФН- γ при лікуванні вірусної інфекції в пацієнта, що включає введення пацієнтові дози PEGASYS®, що містить у кількості приблизно від 90 μ г до 360 μ г ліків на дозу PEGASYS® підшкірно раз на тиждень, через тиждень, три рази на місяць або щомісяця в комбінації із загальною щотижневою дозою ІФН- γ , що має кількість від приблизно 30 μ г до 1000 μ г ліків за тиждень поділеної на дози, що вводиться підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, що вводиться в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

В іншому варіанті здійснення, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів модифікованих для використання ефективної кількості PEGASYS® ІФН- α 2а, кон'югованого з ПЕГ і ІФН- γ при лікуванні вірусної інфекції в пацієнта, що включає введення пацієнтові дози PEGASYS®, що містить у кількості приблизно 180 μ г ліків на дозу PEGASYS® підшкірно раз у тиждень, через тиждень, три рази на місяць або щомісяця в комбінації із загальною щотижневою дозою ІФН- γ , що має кількість від приблизно 100 μ г до 300 μ г ліків за тиждень поділеної на дози, що вводиться підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, що вводиться в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

В іншому варіанті здійснення, винахід розкриває будь-який з вищеписаних способів модифікованих для використання ефективної кількості PEG INTRON® ІФН- α 2b, кон'югованого з ПЕГ і ІФН- γ при лікуванні вірусної інфекції в пацієнта, що включає введення пацієнтові дози PEG INTRON®, що містить у кількості приблизно від 0.75 μ г до 3.0 μ г ліків на кг ваги тіла на дозу PEG INTRON® підшкірно раз на тиждень, через тиждень, три рази на місяць або щомісяця в комбінації із загальною щотижневою дозою ІФН- γ , що має кількість від приблизно 30 μ г до 1000 μ г ліків за тиждень поділеної на дози, що вводиться підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, що вводиться в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

В іншому варіанті здійснення, винахід розкриває будь-який з вищеписаних способів модифікованих для використання ефективної кількості PEG INTRON® ІФН- α 2b, кон'югованого з ПЕГ і ІФН- γ при лікуванні вірусної інфекції в пацієнта, що включає введення пацієнтові дози PEG INTRON®, що містить у кількості приблизно 1.5 μ г ліків на кг ваги тіла на дозу PEG INTRON® підшкірно раз на тиждень, через тиждень, три рази на місяць або щомісяця в комбінації із загальною щотижневою дозою ІФН- γ , що має кількість від приблизно 100 μ г до 300 μ г ліків за тиждень поділеної на дози, що вводиться підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, що вводиться в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітор

що важать 75 кг і більше.

В одному варіанті здійснення, цей винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів, що включає введення пацієнтові з вірусною інфекцією ГС ефективної кількості інгібітора NS3; і який-небудь режим 200 μ г монопегільованого (30 кДа, лінійного) консенсусного ІФН- α , що вводиться підшкірно кожні десять днів або один раз на тиждень; і 50 μ г Actimmune® людського ІФН- γ 1b, що вводиться підшкірно два рази на тиждень; де тривалість терапії становить 48 тижнів.

В одному варіанті здійснення, цей винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів, що включає введення пацієнтові з вірусною інфекцією ГС ефективної кількості інгібітору NS3; і який-небудь режим 200 μ г монопегільованого (30 кДа, лінійного) консенсусного ІФН- α , що вводиться підшкірно кожні десять днів або один раз на тиждень; і 100 μ г Actimmune® людського ІФН- γ 1b, що вводиться підшкірно два рази на тиждень; де тривалість терапії становить 48 тижнів.

Будь-який з вищеописаних способів включає введення інгібітору NS3, агоністу рецептора інтерферону тип I (наприклад, який-небудь ІФН- α), і агоністу рецептора інтерферону тип II (наприклад, який-небудь ІФН- γ), і може бути посилений введенням ефективної кількості антагоніста ФНП- α (наприклад, який-небудь антагоніст ФНП- α , відмінний від пірфенідона і його аналогів). Для прикладу, що не обмежує обсяг вимог, антагоністи ФНП- α , які підходять для використання в таких комбінованих терапіях, включають ENBREL®, REMICADE® і HUMIRA™.

В одному варіанті здійснення, цей винахід розкриває спосіб використання ефективної кількості ENBREL®; ефективної кількості ІФН- α ; ефективної кількості ІФН- γ ; і ефективної кількості інгібітору NS3 для лікування вірусної інфекції ГС у пацієнта, що включає введення пацієнтові дози ENBREL®, що містить кількість приблизно від 0.1 μ г до 23 мг на дозу, приблизно від 0.1 μ г до 1 μ г, приблизно від 1 μ г до 10 μ г, приблизно від 10 μ г до 100 μ г, приблизно від 100 μ г до 1 мг, приблизно від 1 мг до 5 мг, приблизно від 5 мг до 10 мг, приблизно від 10 мг до 15 мг, приблизно від 15 мг до 20 мг, або приблизно від 20 мг до 23 мг ENBREL®, підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, один раз на тиждень, щотижня, три рази на місяць один раз місяць або кожний місяць або за день в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування.

В одному варіанті здійснення, цей винахід розкриває спосіб використання ефективної кількості REMICADE®; ефективної кількості ІФН- α ; ефективної кількості ІФН- γ ; і ефективної кількості інгібітору NS3 для лікування вірусної інфекції ГС у пацієнта, що включає введення пацієнтові дози REMICADE®, що містить кількість приблизно від 0.1 мг/кг до 4.5 мг/кг, приблизно від 0.1 мг/кг до 0.5 мг/кг, приблизно від 0.5 мг/кг до 1.0 мг/кг, приблизно від 1.0 мг/кг до 1.5 мг/кг, приблизно від 1.5 мг/кг до 2.0 мг/кг, приблизно від 2.0 мг/кг до 2.5 мг/кг, приблизно від 2.5 мг/кг до 3.0 мг/кг, приблизно від 3.0 мг/кг до 3.5 мг/кг, приблизно від 3.5 мг/кг до 4.0

мг/кг, приблизно від 4.0 мг/кг до 4.5 мг/кг на дозу REMICADE®, внутрівеноно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, один раз на тиждень, щотижня, три рази на місяць один раз місяць або щомісяця або за день в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування.

В одному варіанті здійснення, цей винахід розкриває спосіб використання ефективної кількості HUMIRA™; ефективної кількості ІФН- α ; ефективної кількості ІФН- γ ; і ефективної кількості інгібітору NS3 для лікування вірусної інфекції ГС у пацієнта, що включає введення пацієнтові дози HUMIRA™, що містить кількість приблизно від 0.1 μ г до 35 мг на дозу, приблизно від 0.1 μ г до 1 μ г, приблизно від 1 μ г до 10 μ г, приблизно від 10 μ г до 100 μ г, приблизно від 100 μ г до 1 мг, приблизно від 1 мг до 5 мг, приблизно від 5 мг до 10 мг, приблизно від 10 мг до 15 мг, приблизно від 15 мг до 20 мг, або приблизно від 20 мг до 25 мг, приблизно від 25 мг до 30 мг, приблизно від 30 мг до 35 мг на дозу HUMIRA™, підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, один раз на тиждень, щотижня, три рази на місяць один раз місяць або щомісяця або за день в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування.

Комбіновані терапії з пірфенідомом

У багатьох варіантах здійснення винаходу, способи розкривають комбіновану терапію, що включає введення сполуки інгібітору NS3 як описано вище й ефективної кількості пірфенідону або його аналога. У деяких варіантах здійснення винаходу сполука інгібітор NS3, один або більше агоністів рецептора інтерферону й пірфенідон або його аналоги вводяться спільно в способах лікування за винаходом. У деяких варіантах здійснення винаходу сполука інгібітор NS3, який-небудь агоніст рецептора інтерферону тип I і пірфенідон (або який-небудь) його аналог вводяться спільно. В інших варіантах здійснення винаходу сполука інгібітор NS3, який-небудь агоніст рецептора інтерферону типу I, який-небудь агоніст рецептора інтерферону типу II і пірфенідон (або його аналог) вводяться спільно. Агоністи рецептора інтерферону тип I, що підходять для використання тут, включають ІФН- α , такий як інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфакон -1, і ІФН- α , кон'юговані з ПЕГ, такі як ПЕГінтерферон альфа-2а, ПЕГінтерферон альфа 2b, і консенсусні інтерферони, кон'юговані з ПЕГ, такі як моноПЕГільований (30 kDa, лінійний) консенсусний інтерферон. Агоністи рецептора інтерферону тип II, що підходять для використання тут, включають інтерферон- γ .

Пірфенідон або який-небудь його аналог може бути введений один раз на місяць, два рази на місяць, один раз на тиждень, два рази на тиждень, три рази на тиждень, чотири рази на тиждень, п'ять разів на тиждень, шість разів на тиждень, або поділених на щоденні дози, які приймають від одного до п'яти разів на день за період часу, що змінюється приблизно від одного дня до одного тижня, або від 2 тижнів до приблизно 4 тижнів, від близько 1 місяця до приблизно 2 місяців або від

близько 2 місяців до приблизно 4 місяців, від близько 4 місяців до приблизно 6 місяців або від близько 6 місяців до приблизно 8 місяців або від близько 8 місяців до приблизно 12 місяців або від одного року до двох років або від двох років до чотирьох років або більше.

Ефективні дозування пірфенідону або специфічних аналогів пірфенідону включають залежну від ваги пацієнта дозу, що змінюється приблизно від 5мг/кг/день до 125 мг/кг/день, або фіксовану дозу від 400 мг до 3600 мг на день, або приблизно 1800 мг на день, або приблизно від 1200 до 1600 мг на день, що вводяться перорально, розділені від одного до п'яти прийомів на день. Інші дози й форми пірфенідону й специфічних аналогів пірфенідону, що підходять для використання при лікуванні фібротичних захворювань, описуються в Патентах США № 5,310,562; 5,518,729; 5,716,632; і 6,090,822.

В одному варіанті здійснення, цей винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів, що включає спільне введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості пірфенідону або його аналогів протягом бажаного курсу лікування сполукою інгібітора NS3.

Комбіновані терапії з антагоністами ФНП- α .

У багатьох варіантах здійснення винаходу, способи розкривають комбіновану терапію, що включає введення сполуки інгібітора NS3 як описано вище й ефективної кількості антагоністів ФНП- α , у комбінованій терапії для лікування вірусної інфекції ГС.

Ефективні дози антагоністів ФНП- α змінюються від 0.1 μ г до 40 мг на дозу, наприклад приблизно від 0.1 μ г до 0.5 μ г на дозу, приблизно від 0.5 μ г до 1.0 μ г на дозу, приблизно від 1.0 μ г до 5.0 μ г на дозу, приблизно від 5.0 μ г до 10 μ г на дозу, приблизно від 10 μ г до 20 μ г на дозу, приблизно від 20 μ г до 30 μ г на дозу, приблизно від 30 μ г до 40 μ г на дозу, приблизно від 40 μ г до 50 μ г на дозу, приблизно від 50 μ г до 60 μ г на дозу, приблизно від 60 μ г до 70 μ г на дозу, приблизно від 70 μ г до 80 μ г на дозу, приблизно від 80 μ г до 90 μ г на дозу, приблизно від 90 μ г до 100 μ г на дозу, приблизно від 100 μ г до 150 μ г на дозу, приблизно від 150 μ г до 200 μ г на дозу, приблизно від 200 μ г до 250 μ г на дозу, приблизно від 250 μ г до 300 μ г на дозу, приблизно від 300 μ г до 400 μ г на дозу, приблизно від 400 μ г до 500 μ г на дозу, приблизно від 500 μ г до 600 μ г на дозу, приблизно від 600 μ г до 700 μ г на дозу, приблизно від 700 μ г до 800 μ г на дозу, приблизно від 800 μ г до 900 μ г на дозу, приблизно від 900 μ г до 1000 μ г на дозу, приблизно від 1 мг до 10 мг на дозу, приблизно від 10 мг до 15 мг на дозу, приблизно від 15 мг до 20 мг на дозу, приблизно від 20 мг до 25 мг на дозу, приблизно від 25 мг до 30 мг на дозу, приблизно від 30 мг до 35 мг на дозу, приблизно від 35 мг до 40 мг на дозу.

У деяких варіантах здійснення винаходу, ефективні дозування антагоністів ФНП- α виражаються як мг/кг ваги тіла. У цих варіантах здійснення, ефективні дозування антагоністів ФНП- α змінюються від приблизно 0.1 мг/кг ваги тіла до 10 мг/кг ваги тіла, наприклад від приблизно від 0.1 мг/кг до 0.5

мг/кг ваги тіла, приблизно від 0.5 мг/кг до 1.0 мг/кг ваги тіла, приблизно від 1.0 мг/кг до 2.5 мг/кг ваги тіла, приблизно від 2.5 мг/кг до 5.0 мг/кг ваги тіла, приблизно від 5.0 мг/кг до 7.5 мг/кг ваги тіла, приблизно від 7.5 мг/кг до 10 мг/кг ваги тіла.

У багатьох варіантах здійснення винаходу, антагоніст ФНП- α вводиться протягом періоду від одного дня до одного тижня, або від 2 тижнів до приблизно 3 тижнів, від 3 тижнів до приблизно 4 тижнів, від близько 1 місяця до приблизно 2 місяців, від близько 2 місяців до приблизно 3 місяців або від близько 3 місяців до приблизно 4 місяців, від близько 4 місяців до приблизно 6 місяців або від близько 6 місяців до приблизно 8 місяців або від близько 8 місяців до приблизно 12 місяців або, принаймні, одного року й може бути уведене за більший інтервал часу. Антагоніст ФНП- α може бути введений три рази на день, два рази на день, щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, один раз на тиждень, щотижня, три рази на місяць, один раз на місяць, в основному безупинно або безупинно.

У багатьох варіантах здійснення винаходу вводяться множинні дози антагоністів ФНП- α . Наприклад, антагоніст ФНП- α вводиться один раз на місяць, два рази на місяць, три рази на місяць, щотижня, один раз на тиждень, два рази на тиждень, три рази на тиждень, чотири рази на тиждень, п'ять разів на тиждень, шість разів на тиждень, через день, щодня, два рази на день, три рази на день, в основному безупинно або безупинно за період часу, що змінюється приблизно від одного дня до одного тижня, або від 2 тижнів до приблизно 4 тижнів, від близько 1 місяця до приблизно 2 місяців або від близько 2 місяців до приблизно 4 місяців, від близько 4 місяців до приблизно 6 місяців або від близько 6 місяців до приблизно 8 місяців або від близько 8 місяців до приблизно 12 місяців або від одного року до двох років або від двох років до чотирьох років або більше.

Антагоніст ФНП- α і сполука інгібітор NS3A звичайно вводяться в окремих лікарських формах. Антагоніст ФНП- α і сполука інгібітор NS3A можуть бути введені в основному одночасно, або через приблизно 30 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 8 годин, 16 годин, 24 години, 36 годин, 72 години, 4 дні, 7 днів, або приблизно 2 тижня.

В одному варіанті здійснення винаходу, винахід розкриває спосіб, використовуючи ефективну кількість антагоніста ФНП- α ефективну кількість сполуки інгібітора NS3, лікування вірусної інфекції ГС у пацієнта, що включає введення пацієнтові дози антагоніста ФНП- α , що містить приблизно від 0.1 μ г до 40 мг на дозу антагоніста ФНП- α , підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень; або в день в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

В одному варіанті здійснення, цей винахід розкриває спосіб використання ефективної кількості ENBREL® і ефективної кількості інгібітору NS3 для лікування вірусної інфекції ГС у пацієнта, що включає введення пацієнтові дози ENBREL®, що містить кількість приблизно від 0.1 μ г до 23 мг на

дозу, приблизно від 0.1 мкг до 1 мкг, приблизно від 1 мкг до 10 мкг, приблизно від 10 мкг до 100 мкг, приблизно від 100 мкг до 1 мг, приблизно від 1 мг до 5 мг, приблизно від 5 мг до 10 мг, приблизно від 10 мг до 15 мг, приблизно від 15 мг до 20 мг, або приблизно від 20 мг до 23 мг ENBREL®, підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, один раз на тиждень, щотижня, три рази на місяць один раз місяць або кожний місяць; або в день в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

В одному варіанті здійснення, цей винахід розкриває спосіб використання ефективної кількості REMICADE® і ефективної кількості інгібітору NS3 для лікування вірусної інфекції ГС у пацієнта, що включає введення пацієнтові дози REMICADE®, що містить кількість приблизно від 0.1 мг/кг до 4.5 мг/кг, приблизно від 0.1 мг/кг до 0.5 мг/кг, приблизно від 0.5 мг/кг до 1.0 мг/кг, приблизно від 1.0 мг/кг до 1.5 мг/кг, приблизно від 1.5 мг/кг до 2.0 мг/кг, приблизно від 2.0 мг/кг до 2.5 мг/кг, приблизно від 2.5 мг/кг до 3.0 мг/кг, приблизно від 3.0 мг/кг до 3.5 мг/кг, приблизно від 3.5 мг/кг до 4.0 мг/кг, приблизно від 4.0 мг/кг до 4.5 мг/кг на дозу REMICADE®, внутрішньо щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, один раз на тиждень, щотижня, три рази на місяць один раз місяць або щомісяця; або в день в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

В одному варіанті здійснення, цей винахід розкриває спосіб використання ефективної кількості HUMIRA™ і ефективної кількості інгібітору NS3 для лікування вірусної інфекції ГС у пацієнта, що включає введення пацієнтові дози HUMIRA™, що містить кількість приблизно від 0.1 мкг до 35 мг на дозу, приблизно від 0.1 мкг до 1 мкг, приблизно від 1 мкг до 10 мкг, приблизно від 10 мкг до 100 мкг, приблизно від 100 мкг до 1 мг, приблизно від 1 мг до 5 мг, приблизно від 5 мг до 10 мг, приблизно від 10 мг до 15 мг, приблизно від 15 мг до 20 мг, або приблизно від 20 мг до 25 мг, приблизно від 25 мг до 30 мг, приблизно від 30 мг до 35 мг на дозу HUMIRA™, підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, один раз на тиждень, щотижня, три рази на місяць один раз місяць або щомісяця або за день в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

Комбіновані терапії з тимозином-α.

У багатьох варіантах здійснення винаходу способи розкривають комбіновані терапії, що включають введення ефективної кількості сполуки інгібітору NS3 як описано вище, і ефективної кількості тимозину-α у комбінованій терапії для лікування вірусної інфекції ГС.

Ефективні дозування тимозину-α змінюються приблизно від 0.5 мг до 5 мг, наприклад, приблизно від 0.5 мг до 1.0 мг, приблизно від 1.0 мг до 1.5 мг, приблизно від 1.5 мг до 2.0 мг, приблизно від 2.0 мг до 2.5 мг, або приблизно від 2.5 мг до 3.0 мг, приблизно від 3.0 мг до 3.5 мг, приблизно від 3.5 мг до 4.0 мг, приблизно від 4.0 мг до 4.5 мг, приблизно від 4.5 мг до 5 мг. У конкретних варіантах

здійснення винаходу, тимозин-α вводиться в дозах, що містять 1.0 мг або 1.6 мг речовини.

В одному варіанті здійснення винахід розкриває спосіб, що використовує ефективну кількість ZADAXIN™ тимозину-α і ефективну кількість сполуки інгібітора NS3 для лікування вірусної інфекції ГС у пацієнта, що включає введення пацієнтові дози ZADAXIN™, що містить кількість приблизно від 1.0 мг до 1.6 мг на дозу, підшкірно два рази на тиждень протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітору NS3.

Комбіновані терапії з антагоністами ФНП-α і інтерфероном

У деяких варіантах здійснення цей винахід розкриває спосіб лікування вірусної інфекції ГС у пацієнта з вірусною інфекцією ГС, спосіб включає введення ефективної кількості інгібітору NS3, ефективної кількості антагоністів ФНП-α і ефективної кількості одного або більше інтерферонів.

В одному варіанті здійснення цей винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів модифікованих для використання ефективної кількості ІФН-γ і ефективної кількості антагоністу ФНП-α при лікуванні вірусної інфекції ГС у пацієнта, що включає введення пацієнтові дози ІФН-γ, що містить кількість приблизно від 10 мкг до 300 мкг лікарського засобу на дозу ІФН-γ, що вводиться підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, щотижня, через тиждень, три рази на місяць, один раз на місяць; або в день в основному безупинно або безупинно, у комбінації з дозою антагоніста ФНП-α, що містить кількість приблизно від 0.1 мкг до 40 мг антагоніста ФНП-α на дозу, що вводиться підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень або три рази на тиждень; або в день в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

В одному варіанті здійснення, цей винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів модифікованих для використання ефективної кількості ІФН-γ і ефективної кількості антагоністу ФНП-α при лікуванні вірусної інфекції ГС у пацієнта, що включає введення пацієнтові дози ІФН-γ, що містить кількість приблизно від 10 мкг до 100 мкг лікарського засобу на дозу ІФН-γ, що вводиться підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, щотижня, через тиждень, три рази на місяць, один раз на місяць; або в день в основному безупинно або безупинно, у комбінації з дозою антагоніста ФНП-α, що містить кількість приблизно від 0.1 мкг до 40 мг антагоніста ФНП-α на дозу, що вводиться підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень або три рази на тиждень; або в день в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

В іншому варіанті здійснення, цей винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів модифікованих для використання ефективної кількості ІФН-γ і ефективної кількості антагоністу ФНП-α при лікуванні вірусної інфекції ГС у пацієнта, що включає введення пацієнтові загальної тижневої дози ІФН-γ, що містить кількість приблизно від 30 мкг до 1000 мкг лікарського засобу на тиждень, поділену

бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

В іншому варіанті здійснення, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів модифікованих для використання ефективної кількості ІФН- α 2a або 2b або 2c і ефективної кількості антагоністи ФНП- α при лікуванні вірусної інфекції в пацієнта, що включає введення пацієнтові дози ІФН- α 2a або 2b або 2c, що містить приблизно від 10 МЕ ліків на дозу ІФН- α 2a або 2b або 2c підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень; або в день в основному безупинно або безупинно; у комбінації з дозою антагоніста ФНП- α , що містить у кількості приблизно від 0.1 μ г до 40 мг антагоніста ФНП- α на дозу, підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, або в день, в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

В іншому варіанті здійснення, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів модифікованих для використання ефективної кількості PEGASYS® ІФН- α 2a, кон'югованого з ПЕГ і ефективної кількості антагоніста ФНП- α при лікуванні вірусної інфекції в пацієнта, що включає введення пацієнтові дози PEGASYS®, що містить приблизно від 90 μ г до 360 μ г ліків на дозу PEGASYS® підшкірно раз на тиждень, через тиждень, три рази на місяць або щомісяця в комбінації з дозою антагоніста ФНП- α , що містить приблизно від 0.1 μ г до 40 мг антагоніста ФНП- α на дозу, підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, або в день, в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

В іншому варіанті здійснення, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів модифікованих для використання ефективної кількості PEGASYS® ІФН- α 2a, кон'югованого з ПЕГ і ефективної кількості антагоніста ФНП- α при лікуванні вірусної інфекції в пацієнта, що включає введення пацієнтові дози PEGASYS®, що містить приблизно 180 μ г ліків на дозу PEGASYS® підшкірно раз у тиждень, через тиждень, три рази на місяць або щомісяця в комбінації з дозою антагоніста ФНП- α , що містить приблизно від 0.1 μ г до 40 мг антагоніста ФНП- α на дозу, підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, або в день, в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

В іншому варіанті здійснення, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів модифікованих для використання ефективної кількості PEG INTRON® ІФН- α 2b, кон'югованого з ПЕГ і ефективної кількості антагоніста ФНП- α при лікуванні вірусної інфекції в пацієнта, що включає введення пацієнтові дози PEG INTRON®, що містить приблизно від 0.75 μ г до 3.0 μ г ліків на кг ваги тіла на дозу PEG INTRON® підшкірно раз на тиждень, через тиждень, три рази на місяць або щомісяця в комбінації з дозою антагоніста ФНП- α , що містить приблизно від 0.1 μ г до 40 мг антагоніста ФНП- α на дозу, підшкірно щодня, через день, два рази на

тиждень, три рази на тиждень, або в день, в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

В іншому варіанті здійснення, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів модифікованих для використання ефективної кількості PEG INTRON® ІФН- α 2b, кон'югованого з ПЕГ і ефективної кількості антагоніста ФНП- α при лікуванні вірусної інфекції в пацієнта, що включає введення пацієнтові дози PEG INTRON®, що містить приблизно 1.5 μ г ліків на кг ваги тіла на дозу PEG INTRON® підшкірно раз на тиждень, через тиждень, три рази на місяць або щомісяця в комбінації з дозою антагоніста ФНП- α , що містить приблизно від 0.1 μ г до 40 мг антагоніста ФНП- α на дозу, підшкірно щодня, через день, два рази на тиждень, три рази на тиждень, або в день, в основному безупинно або безупинно протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

Комбіновані терапії з іншими антивірусними агентами.

Інші агенти, такі як інгібітори NS3 гелікази ВГС також є привабливими лікарськими засобами для комбінованої терапії, і розглядаються для використання в комбінованих терапіях, описуваних тут. Рибозими, такі як Heptazyme™ і фосфоротіати олігонуклеотидів, які є комплементарними до протеїнових послідовностей ВГС і які інгібують експресію вірусних капсидних протеїнів також є прийнятними для використання у комбінованих терапіях, описуваних тут.

У деяких варіантах здійснення винаходу, додаткові антивірусні агенти вводяться під час повного курсу лікування сполукою інгібітора NS3 за винаходом, і початок і кінець періодів лікування збігаються. В інших варіантах здійснення винаходу додатковий антивірусний агент вводиться протягом періоду часу, що перекривається згодом лікуванням NS3 інгібіторними сполуками, наприклад, лікування додатковим антивірусним агентом може починатися до початку лікування NS3 інгібіторними сполуками, завершуватися раніше закінчення лікування NS3 інгібіторними сполуками; лікування додатковим антивірусним агентом може починатися після початку лікування NS3 інгібіторними сполуками, завершуватися після закінчення лікування NS3 інгібіторними сполуками; лікування додатковим антивірусним агентом може починатися після початку лікування NS3 інгібіторними сполуками, завершуватися раніше закінчення лікування NS3 інгібіторними сполуками; або лікування додатковим антивірусним агентом може починатися до початку лікування NS3 інгібіторними сполуками, завершуватися після закінчення лікування NS3 інгібіторними сполуками.

З'єднання інгібітор NS3 може бути введене разом з (тобто одночасно в окремих лікарських формах; одночасно в одній і тій же лікарській формі; одночасно в окремих формах і приблизно через 48 годин, через 36 годин, через 24 години, через 16 годин, через 12 годин, через 8 годин, через 4 години, через 2 години, через 1 годину, через 30 хвилин, через 15 хвилин або менше) одного або більше додаткових антивірусних агентів.

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-який з вищеписаних способів, що відрізняється комбінацією ІФН- α і ІФН- γ , може бути модифікований заміною комбінованого режиму ІФН- α і ІФН- γ за винаходом на ІФН- α і ІФН- γ комбінований режим, що включає: (а) введення дози монопегільованого (30 kDa, лінійний) консенсусного ІФН- α , що містить 150 μ г лікарського засобу на дозу, підшкірно один раз на тиждень, один раз на кожні вісім днів або один раз на кожні десять днів; (b) введен-

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-який з вищеописаних способів, що відрізняється режимом комбінації ІФН- α і ІФН- γ і антагоніста ФНП, може бути модифікований заміною описаного режиму ІФН- α і ІФН- γ і антагоніста ФНП на режим ІФН- α і ІФН- γ і антагоніста ФНП, що включає

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-який з вищеписаних способів, що відрізняється режимом комбінації ІФН- α і ІФН- γ і антагоніста ФНП, може бути модифікований заміною описаного режиму ІФН- α і ІФН- γ і антагоніста ФНП на режим ІФН- α і ІФН- γ і антагоніста ФНП, що включає (а) введення системи доз INFERGEN® інтерферону альфакона-1, що містить 9 μg лікарського засо-

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-який з вищеописаних способів, що відрізняється режимом комбінації ІФН- α і ІФН- γ і антагоніста ФНП, може бути модифікований заміною описаного режиму ІФН- α і ІФН- γ і антагоніста ФНП на режим ІФН- α і ІФН- γ і антагоніста ФНП, що включає (а) введення системи доз INFERGEN® інтерферону альфакона-1, що містить 9 μg лікарського засобу на дозу, підшкірно один раз щодня; (б) введення системи доз ІФН- γ , що містить 25 μg лікарського засобу на дозу, підшкірно три рази на тиждень; і (с) введення системи доз антагоніста ФНП, обраного із групи: (і) етанерсепт у кількості 25 мг підш-

теми доз антагоніста ФНП, обраного із групи: (i) етанерсепт у кількості 25 мг підшкірно два рази на тиждень (ii) інфліксимаб у кількості 3 мг ліків на кілограм ваги тіла внутрівено на тижнях 0,2 і 6 і потім кожен 8 тиждень або (iii) адалімумаб у кількості 40 мг підшкірно один раз на тиждень або один раз на 2 тижні протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-який з вищеописаних способів, що відрізняється режимом комбінації ІФН-γ і антагоніста ФНП, може бути модифікований заміною описаного режиму ІФН-γ і антагоніста ФНП на режим ІФН-γ і антагоніста ФНП, що включає (а) введення системи доз ІФН-γ, що містить 50 μг лікарського засобу на дозу, підшкірно три рази на тиждень; і (с) введення системи доз антагоніста ФНП, обраного із групи: (i) етанерсепт у кількості 25 мг підшкірно два рази на тиждень (ii) інфліксимаб у кількості 3 мг ліків на кілограм ваги тіла внутрівено на тижнях 0,2 і 6 і потім кожен 8 тиждень або (iii) адалімумаб у кількості 40 мг підшкірно один раз на тиждень або один раз на 2 тижні протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-який з вищеописаних способів, що відрізняється режимом комбінації ІФН-γ і антагоніста ФНП, може бути модифікований заміною описаного режиму ІФН-γ і антагоніста ФНП на режим ІФН-γ і антагоніста ФНП, що включає (а) введення системи доз ІФН-γ, що містить 100 μг лікарського засобу на дозу, підшкірно три рази на тиждень; і (с) введення системи доз антагоніста ФНП, обраного із групи: (i) етанерсепт 25 мг підшкірно два рази на тиждень (ii) інфліксимаб у кількості 3 мг ліків на кілограм ваги тіла внутрівено на тижнях 0,2 і 6 і потім кожен 8 тиждень або (iii) адалімумаб у кількості 40 мг підшкірно один раз на тиждень або один раз на 2 тижні протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-який з вищеописаних способів, що включає режим монопегільованого (30 kDa, лінійний) консенсусного ІФН-α може бути модифікований заміною описаного режиму монопегільованого (30 kDa, лінійний) консенсусного ІФН-α на режим ПЕГінтерферону альфа-2a, що включає введення системи доз ПЕГінтерферону альфа-2a, що містить 180 μг лікарського засобу на дозу, підшкірно один раз на тиждень протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-який з вищеописаних способів, що включає режим монопегільованого (30 kDa, лінійний) консенсусного ІФН-α може бути модифікований заміною описаного режиму монопегільованого (30 kDa, лінійний) консенсусного ІФН-α на режим ПЕГінтерферону альфа-2b, що включає введення системи доз ПЕГінтерферону альфа-2b, що містить у кількості від 1,0 μг до 1,5 μг лікарського засобу на кілограм тіла на дозу, підшкірно один раз на тиждень протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-який з вищеописаних способів, може бути модифі-

кований додатковим введенням дози рибавірина, що містить 400 мг, 800 мг, 1000 мг або 1200 мг ліків перорально на день, необов'язково у два або більше прийоми на день, протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-який з вищеописаних способів, може бути модифікований додатковим введенням дози рибавірина, що містить (i) 1000 мг ліків перорально на день для пацієнтів з вагою тіла менше 75 кг або (ii) у кількості 1200 мг ліків перорально на день для пацієнтів з вагою тіла більше або рівному 75 кг, необов'язково у два або більше прийоми на день, протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-який з вищеописаних способів, може бути модифікований заміною описуваного режиму інгібітора NS3 на режим інгібітора NS3, що включає введення системи доз 0.01 мг до 0.1 мг ліків на кілограм ваги перорально щодня, необов'язково у два або більше прийоми на день протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-який з вищеописаних способів, може бути модифікований заміною описуваного режиму інгібітора NS3 на режим інгібітора NS3, що включає введення системи доз 0.1 мг до 1 мг ліків на кілограм ваги перорально щодня, необов'язково у два або більше прийоми на день протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-який з вищеописаних способів, може бути модифікований заміною описуваного режиму інгібітора NS3 на режим інгібітора NS3, що включає введення системи доз 1 мг до 10 мг ліків на кілограм ваги перорально щодня, необов'язково у два або більше прийоми на день протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-який з вищеописаних способів, може бути модифікований заміною описуваного режиму інгібітора NS3 на режим інгібітора NS3, що включає введення системи доз 10 мг до 100 мг ліків на кілограм ваги перорально щодня, необов'язково у два або більше прийоми на день протягом бажаного періоду лікування з'єднанням інгібітором NS3.

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-який з вищеописаних способів, що відрізняється режимом інгібітором NS5B, може бути модифікований заміною описуваного режиму інгібітора NS5B на режим інгібітора NS5B, що включає введення системи доз 0.01 мг до 0.1 мг ліків на кілограм ваги перорально щодня, необов'язково у два або більше прийоми на день протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-який з вищеописаних способів, що відрізняється режимом інгібітором NS5B, може бути модифікований заміною описуваного режиму інгібітора NS5B на режим інгібітора NS5B, що включає введення системи доз 0.1 мг до 1 мг ліків на кілограм ваги перорально щодня, необов'язково у два або більше прийоми на день протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-

який з вищеописаних способів, що відрізняється режимом інгібітором NS5B, може бути модифікований заміною описуваного режиму інгібітора NS5B на режим інгібітора NS5B, що включає введення системи доз 1 мг до 10 мг ліків на кілограм ваги перорально щодня, необов'язково у два або більше прийоми на день протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

Як приклад, що не обмежує обсяг вимог, будь-який з вищеописаних способів, що відрізняється режимом інгібітором NS5B, може бути модифікований заміною описуваного режиму інгібітора NS5B на режим інгібітора NS5B, що включає введення системи доз 10 мг до 100 мг ліків на кілограм ваги перорально щодня, необов'язково у два або більше прийоми на день протягом бажаного періоду лікування сполукою інгібітора NS3.

Ідентифікування пацієнта

У деяких варіантах здійснення винаходу, специфічний режим лікарської терапії, використовуваний при лікуванні пацієнтів з вірусною інфекцією ГС, обирається відповідно до деяких параметрів захворювання, які проявляються в пацієнта, такі як первісне вірусне навантаження, генотип вірусної інфекції ГС у пацієнта, гістологія печінки й/або стадія фіброзу печінки у пацієнта.

Таким чином, у деяких варіантах здійснення винаходу, цей винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів для лікування вірусної інфекції гепатиту С, при якій описуваний спосіб модифікується для лікування пацієнта з несприятливим результатом лікування протягом 48 тижнів.

В інших варіантах здійснення винаходу, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів для лікування вірусної інфекції ГС, при якому описуваний спосіб модифікується для лікування пацієнта з відсутністю лікувального ефекту, де пацієнт проходить 48 тижневий курс терапії.

В інших варіантах здійснення винаходу, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів для лікування вірусної інфекції ГС, при якому описуваний спосіб модифікується для лікування пацієнта з рецидивом захворювання, де пацієнт проходить 48 тижневий курс терапії.

В інших варіантах здійснення винаходу, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів для лікування вірусної інфекції ГС, при якому описуваний спосіб модифікується для лікування пацієнта, зараженого ВГС генотипом 1, де пацієнт проходить 48 тижневий курс терапії.

В інших варіантах здійснення винаходу, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів для лікування вірусної інфекції ГС, при якому описуваний спосіб модифікується для лікування пацієнта, зараженого ВГС генотипом 4, де пацієнт проходить 48 тижневий курс терапії.

В інших варіантах здійснення винаходу, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів для лікування вірусної інфекції ГС, при якому описуваний спосіб модифікується для лікування пацієнта, зараженого ВГС генотипом 1, де пацієнт має високе вірусне навантаження (ВВН), де «ВВН» відноситься до вірусного навантаження ВГС більше, ніж 2×10^6 ВГС геномних копій на мл сироватки й, де пацієнт проходить 48 тижневий курс терапії.

В одному варіанті здійснення винаходу, вина-

хід розкриває будь-який з вищеописаних способів для лікування вірусної інфекції ГС, при якому описуваний спосіб модифікується для включення стадій (1) ідентифікації пацієнта, що має прогресуючу або важку стадію фіброзу печінки, оцінювану по системі Кноделя (Knodell) з індексом 3 або 4 і потім (2) проведення для пацієнта лікарської терапії по описуваному способу протягом періоду часу приблизно від 24 до 60 тижнів, або від 30 тижнів до одного року, або від 36 до 50 тижнів, або від 40 до 48 тижнів, або, принаймні, 24 тижня, або, принаймні, 30 тижнів, або, принаймні, 36 тижнів, або, принаймні, 40 тижнів, або, принаймні, 48 тижнів, або, принаймні, 60 тижнів.

В іншому варіанті здійснення винаходу, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів для лікування вірусної інфекції ГС, при якому описуваний спосіб модифікується для включення стадій (1) ідентифікації пацієнта, що має прогресуючу або важку стадію фіброзу печінки, оцінювану по системі Кноделя (Knodell) з індексом 3 або 4 і потім (2) проведення для пацієнта лікарської терапії по описуваному способу протягом періоду часу приблизно від 40 до 50 тижнів або приблизно 48 тижнів.

В іншому варіанті здійснення винаходу, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів для лікування вірусної інфекції ГС, при якому описуваний спосіб модифікується для включення стадій (1) ідентифікації пацієнта, що має вірусну інфекцію ГС генотип 1, і первісне вірусне навантаження більш, ніж 2 мільйони вірусних геномних копій на мл сироватки пацієнта й потім (2) проведення для пацієнта лікарської терапії по описуваному способі протягом періоду часу приблизно від 24 до 60 тижнів, або від 30 тижнів до одного року, або від 36 до 50 тижнів, або від 40 до 48 тижнів, або, принаймні, 24 тижня, або, принаймні, 30 тижнів, або, принаймні, 36 тижнів, або, принаймні, 40 тижнів, або, принаймні, 48 тижнів або, принаймні, 60 тижнів.

В іншому варіанті здійснення винаходу, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів для лікування вірусної інфекції ГС, при якому описуваний спосіб модифікується для включення стадій (1) ідентифікації пацієнта, що має вірусну інфекцію ГС генотип 1, і первісне вірусне навантаження більш ніж 2 мільйони вірусних геномних копій на мл сироватки пацієнта й потім (2) проведення для пацієнта лікарської терапії по описуваному способу протягом періоду часу приблизно від 40 до 50 тижнів або приблизно 48 тижнів.

В іншому варіанті здійснення винаходу, винахід розкриває будь-який з вищеописаних способів для лікування вірусної інфекції ГС, при якому описуваний спосіб модифікується для включення стадій (1) ідентифікації пацієнта, що має вірусну інфекцію ГС генотип 1 і первісне вірусне навантаження більш ніж 2 мільйони вірусних геномних копій на мл сироватки пацієнта або ранню стадію фіброзу печінки, оцінюваний по системі Кноделя (Knodell), з індексом 0,1 або 2 і потім (2) проведення для пацієнта лікарської терапії по описуваному способі протягом періоду часу приблизно від 24 до 60 тижнів, або від 30 тижнів до одного року, або від 36 до 50 тижнів, або від 40 до 48 тижнів, або, принаймні, 24 тижня, або, принаймні, 30 тижнів, або, при-

Будь-який з вищеописаних режимів лікування може бути здійснений на пацієнтах, яким поставлений діагноз вірусної інфекції ГС. Будь-який з вищеописаних режимів може бути застосований

до пацієнтів, у яких попереднє лікування вірусної інфекції ГС не мало лікувального ефекту («пацієнти, у яких лікування не вдавалося», включаючи пацієнтів з відсутністю лікувального ефекту й пацієнтів з рецидивом захворювання).

Пацієнти, яким у клінічних умовах був поставлений діагноз вірусної інфекції ГС, становлять особливий інтерес у багатьох варіантах здійснення винаходу. Пацієнти, яким у клінічних умовах був поставлений діагноз гепатиту С розглядаються як ті, що мають РНК ВГС у крові, і/або що мають анти-ВГС антитіла в сироватці. Такі пацієнти включають анти-ВГС ELISA-позитивні пацієнтів й пацієнтів з позитивним рекомбінантним імуноблотним дослідженням (RIBA). Такі пацієнти можуть також мати, але необов'язково, підвищений рівень у сироватці АЛТ.

Пацієнти, яким у клінічних умовах поставлений діагноз вірусної інфекції ГС включають не підданих якому-небудь впливу пацієнтів (наприклад, пацієнти, у яких попередньо не проводилося лікування вірусної інфекції ГС, а саме ті, кому попередньо не проводили терапію, засновану на ІФН- α і/або рибавірині) і пацієнтів, у яких попереднє лікування вірусної інфекції ГС не мало ефекту («пацієнти, у яких лікування не вдалося»). Пацієнти, у яких лікування не вдалося, включають пацієнтів з відсутністю лікувального ефекту (тобто пацієнтів у яких, титр ВГС незначно або не досить знижувався при попередньому лікуванні ВГС, наприклад попередньою монотерапією ІФН- α і комбінованою терапією ІФН- α і рибавірином або попередньою комбінованою терапією ІФН- α , кон'югованого з ПЕГ, і рибавірином); і пацієнтів з рецидивом захворювання (тобто пацієнтів, у яких було проведено попереднє лікування ВГС, наприклад, пацієнти, у яких попередньо була проведена монотерапія ІФН- α , попередня комбінована терапія ІФН- α і рибавірином, або попередня комбінована терапія ІФН- α , кон'югованим з ПЕГ, і рибавірином і титр ВГС спочатку знизився, а потім зріс).

У конкретних варіантах здійснення винаходу, що становлять інтерес, пацієнти мають титр ВГС, принаймні, 10^5 , принаймні, приблизно 5×10^5 , або, принаймні, приблизно 10^6 , або, принаймні, приблизно 2×10^6 , геномних копій ВГС на мілілітр сироватки. Пацієнт може бути заражений будь-яким генотипом ВГС (генотип 1, включаючи, 1a і 1b, 2, 3, 4, 6, і так далі й підтипи (наприклад, 2a, 2b, 3a і так далі)), особливо складними для лікування генотипами, такі як ВГС генотип 1 і конкретні підтипи ВГС і квазі види.

Також становлять інтерес, ВГС-позитивні пацієнти (як описаний вище), у яких виявлений важкий фіброз або ранній цироз (не декомпенсований, Чайлд-Пью клас А або менше) або більше запущений цироз (декомпенсований, Чайлд-Пью клас В або С) внаслідок хронічної форми вірусної інфекції ГС і в кого в крові присутній вірус, незважаючи на попереднє антивірусне проведення ІФН- α , основних терапій, або хто не може переносити ІФН- α , основні терапії, або хто має протипоказання до таких терапій. У конкретних варіантах здійснення винаходу, що становлять інтерес, ВГС-позитивні пацієнти зі стадією фіброзу печінки 3 або 4 по сис-

темі градації METAVIR є прийнятними для лікування способами за цим винаходом. В інших варіантах здійснення винаходу, пацієнти, що підходять для лікування способами по цьому винаходу, є пацієнтами з декомпенсованим цирозом із клінічними проявами, включаючи пацієнтів із сильно запущеним цирозом печінки, включаючи очікуючих пересадження печінки. У ще інших варіантах здійснення винаходу, пацієнти, що підходять для лікування способами за даним винаходом, включаючи пацієнтів з більш м'якими ступенями фіброзу, включаючи пацієнтів з раннім фіброзом (стадія 1 і 2 по системі градації METAVIR, Ludwig, і Scheuer; або стадії 1,2 або 3 по системі Ishak).

Одержання вірусних інгібіторів секції А

Сполуки загальної формули I можуть бути синтезовані тим же самим способом, як описано нижче для з'єднань загальних формул II-XIX. Синтез різних специфічних сполук загальної формули I описується в прикладах нижче. Фахівець у даній галузі визначить варіації в послідовності й потім внесе зміни у відповідні умови реакцій за аналогією з наведеними тут реакціями або відомими іншим способом, які можуть бути відповідним чином використані в процесах, описаних нижче для одержання сполук формули I.

Продукти реакції, описані тут, можуть бути виділені звичайними способами, такими як екстракція, дистиляція, хроматографія тощо.

Солі сполук формули яких описані вище, одержують взаємодією відповідних підстав або кислот зі стехіометричним еквівалентом з'єднання формули I.

Одержання вірусних інгібіторів секції В

Значення умов і структурних найменувань, використовуваних у цій секції, збігається з найменуваннями й умовами секції В, наведеними вище. Будь-яке відсилання в цій секції на будь-який номер або позначення повинне розглядатися в контексті відповідної нумерації або схеми позначень, використовуваних у цій секції або секції вище, на відміну від контексту можливо подібної або ідентичної нумерації або схеми позначень, використовуваної тут де-небудь ще, якщо інше не зазначено.

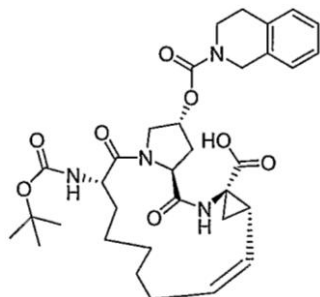
Сполуки формул II-X можуть бути синтезовані у відповідності зі способами, описаними нижче.

Методика

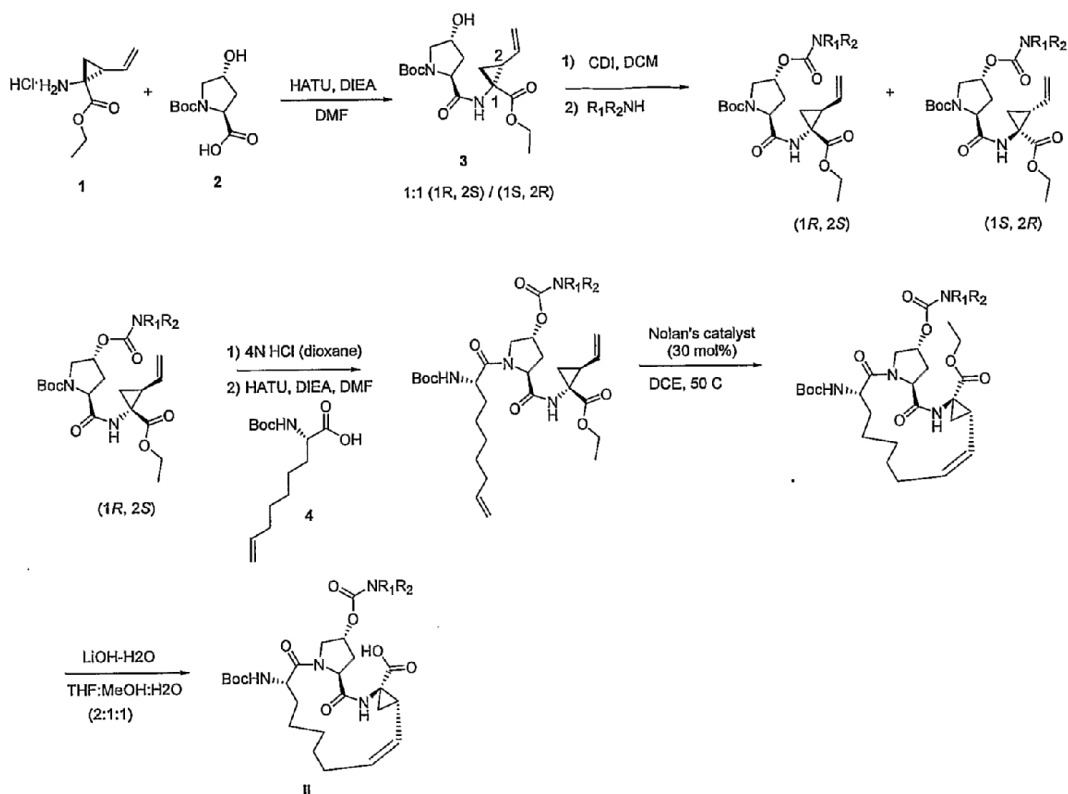
Одержання сполук загальної формули I

Для одержання сполук із загальною формулою I були застосовані два способи. В обох способах проміжні сполуки 1 і 4 були отримані відповідно до процедур, описаних в міжнародній заявці РСТ/CA00/00353 (номер публікації WO 00/59929). Проміжна сполука 4 була придбана у ф. «RSP Amino Acids».

Приклад 1-1: Синтез сполуки №101 (Сполука AR00220042) способом А:



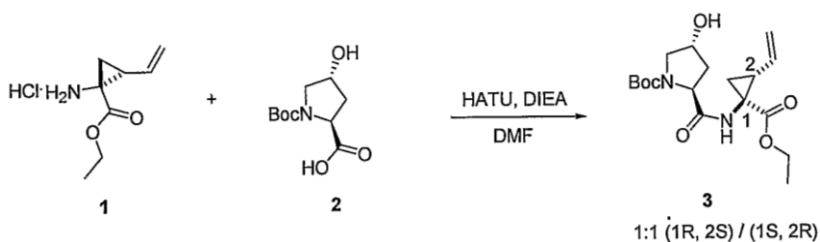
Сполука №101 (Сполука AR00220042)
Спосіб А:



1. Перша стрілка
O-(7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторфосфат (HATU)
N,N-діізопропілетиламін (DIEA)
Диметилформамід (DMF)
2. Друга стрілка
Карбодіїмід (CDI)
Дихлорметан (DCM)
3. Третя стрілка
1) 4N HCl (діоксан)
2) O-(7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторфосфат (HATU)
N,N-діізопропілетиламін (DIEA)

Диметилформамід (DMF)
4. Четверта стрілка
Дихлоретан (DCE)
Каталізатор Нолана
5. П'ята стрілка
Під стрілкою
Тетрагідрофуран (THF)
Метанол (MeOH)

Етап 1: Синтез 2S-(1-етоксикарбоніл-2-вініл-циклопропілкарбамоїл)-4R-гідрокси-піролідин-1-карбонова кислота-трет-бутилового ефіру (3)



У колбу з етил-(1, 2S) (1S, 2R)-1-аміно-2-

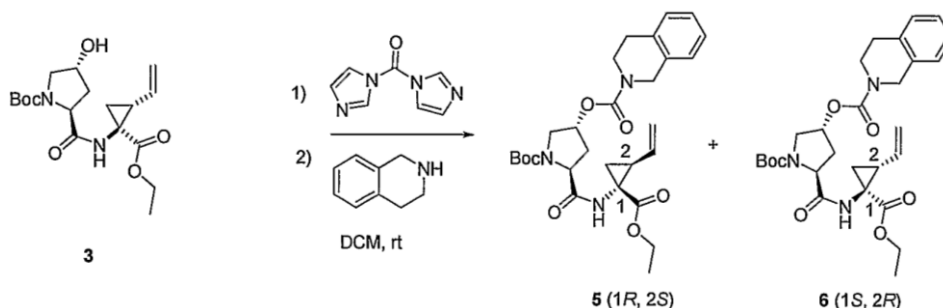
вінілциклопропілкарбоксилатом (1, 1.0 г, 5.2

ммоль), транс-N-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксипролін (2, 1.3 г, 1.1 еквів.), та O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторфосфатом (HATU) (2.7 г, 1.1 еквів.) додавали 30 мл DMF для одержання розчину. Потім розчин охолоджували до 0°C на крижаній бані, повільно додавали розчин N,N-діізопропілетиламін (DIEA) (4.4 мл, 4 еквіваленти) у DMF (15 мл) при перемішуванні. Реакційну суміш залишали нагрітись до кімнатної температури і перемішували всю ніч.

Через 16 годин реакція була завершена, що показала рідинна хроматографія високого тиску (PXBT). Суміш розводили етилацетатом EtOAc (100 мл), промивали водою (3x 40 мл), насиченим

розчином NaHCO_3 (2x40 мл), і сольовим розчином (2x40 мл), потім висушували в середовищі Na_2SO_4 , концентрували і одержували масло темно-червоного кольору. Суміш очищали на силікагелі (елюент: ацетон/гексан 3:7), і одержували чисту речовину 3 у вигляді жовто-коричневого порошку (770 мг, 32%).

Етап 2: Синтез 3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-1-трет-бутоксикарбоніл-5-(1R-етоксикарбоніл-2S-вініл-циклопропілкарбамоїл)-піролідін-3R-іл ефіру (5), і 3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-1-трет-бутоксикарбоніл-5-(1S-етоксикарбоніл-2R-вініл-циклопропілкарбамоїл)-піролідін-3R-іл ефіру (6)



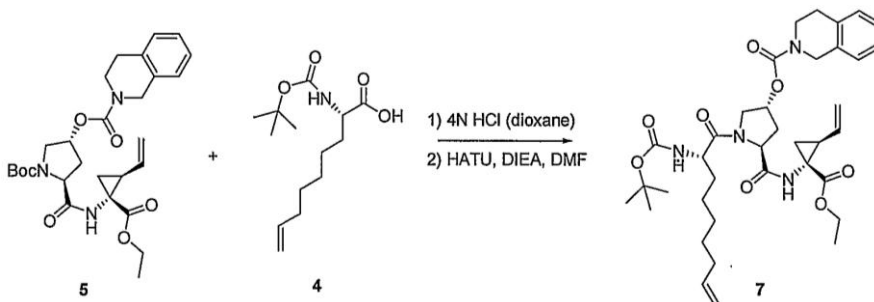
Підпис під стрілкою: Дихлорметан, кімнатна температура

Дипептид 3 (300 мг, 0.81 ммоль) розчиняли у дихлорметані (DCM) (8 мл), потім додавали карбодімід (CDI) (163 мг, 1.2 еквівалента) в одній порції. Реакційну суміш перемішували всю ніч при кімнатній температурі. Через 15 годин реакція була завершена, що показав аналіз тонкошарової хроматографії (TLC) (DCM/MeOH 9:1). До реакційної суміші по краплях додавали 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін (0.32 мл, 3 еквіваленти) і перемішували при кімнатній температурі всю ніч.

Через 22 години TLC показала завершення реакції. Реакційну суміш розводили дихлормета-

ном (15 мл), промивали однонормальним водним розчином HCl (15 мл), сольовим розчином (15 мл), висушували в середовищі Na_2SO_4 і концентрували. Продукт очищали на силікагелі (елюент: DCM/Et₂O/ацетон 30:10:1). Виділена верхня пляма (TLC) (5) являла собою білий пінистий порошок (169 мг, 40%), і нижня пляма (6) - білий твердий осад (156 мг, 38%). MS (мас-спектроскопія) m/e 550 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

Етап 3: Синтез 3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонової кислоти 1-(2S-трет-бутоксикарбоніламіно-нон-8-еноїл)-5-(1R-етоксикарбоніл-2S-вініл-циклопропілкарбамоїл)-піролідін-3R-іл ефіру (7)



Напис: 1) 4N HCl (діоксан)
2) O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторфосфат (HATU) N,N-діізопропілетиламін (DIEA)

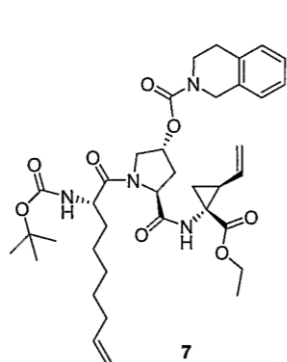
Диметилформамід (DMF)

Верхній ізомер 5 (118 мг, 0.22 ммоль) розчиняли в 4N HCl (діоксан, 8 мл) і залишали при кімнатній температурі протягом 90 хвилин для зняття БОС (третбутилоксикарбонільних) захисних груп.

Розчин концентрували, екстрагували ацетонітрилом, потім знову двічі концентрували. До світло-коричневого осаду додавали сполуку 4 (66.8 мг, 1.1 еквівалент) і HATU (93.5 мг, 1.1 еквівалент), потім додавали 2 мл DMF в атомосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані протягом 15 хвилин, після чого 0.5 мл DMF-розчину в DIEA (0.13 мл, 4 еквіваленти) додавали до реакційної суміші краплями при перемішуванні. Крижану баню залишали для повільного підви-

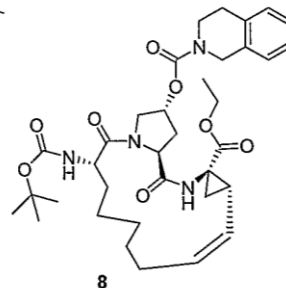
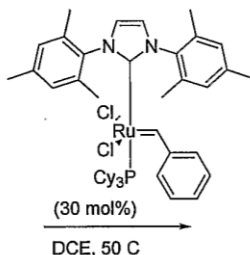
щення температури до кімнатної, і реакційну суміш перемішували всю ніч.

Через 24 години реакційна суміш стала темно-коричневого кольору. Проба за TLC показала завершення реакції. Реакційну суміш розводили етилацетатом (EtOAc) (30 мл) і промивали водою (3x15 мл), насиченим розчином NaHCO_3 (2x15 мл), сольовим розчином (15 мл), висушували (Na_2SO_4), концентрували і одержували продукт 7 у вигляді



жовто-гарячого маслянистого осаду (156 мг). Сполуку використовували на наступному етапі без подальшого очищення. MS m/e 703 ($M^+ + \text{Na}$).

Етап 4: Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діазатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонової кислоти етилового ефіру (8)



30 мол%

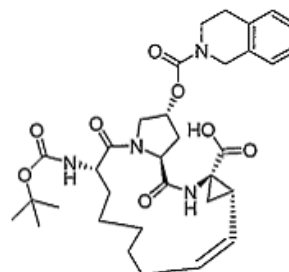
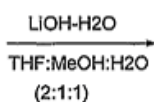
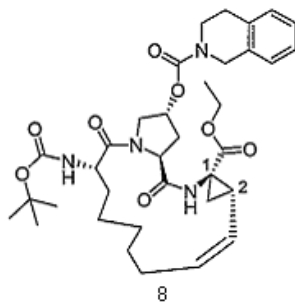
Дихлоретан (DCE)

Продукт 7 (135 мг, 0.2 ммоль) розчиняли в 20 мл дихлоретану DriSolve для одержання розчину, потім додавали каталізатор Нолана (5 мг, 0.3 еквівалента) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Розчин ставав багряним. Реакційну суміш поміщали у масляну баню (50°) і перемішували всю ніч.

Через 10 годин реакційна суміш ставала темно-коричневою. Хроматограма (DCM/EtOAc 1:1)

показала появу нової плями з меншим значенням Rf. Реакційну суміш концентрували, очищали на силікагелі (елюент: DCM/EtOAc, градієнт від 5:1 до 2:1) і отримували продукт 8 у вигляді жовто-коричневого порошку (75 мг, 58%). MS m/e 653.1 ($M^+ + 1$).

Етап 5: Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діазатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонової кислоти (Сполука №101)



Сполука №101

Під стрілкою

Тетрагідрофуран (THF)

Метанол (MeOH)

Макроциклічний ефір 8 (60 мг, 0.092 ммоль) розчиняли в 0.9 мл змішаного розчинника (THF/MeOH/Н₂O 2:1:1), потім додавали LiOH·H₂O (23 мг, 6 еквів). Суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Через 18 годин TLC (DCM/MeOH 9:1) показала появу нової чистої плями з меншим Rf. Реакційну суміш концентрували майже досуха та екстрагували з поділом на два шари: 1N водного розчину HCl (15 мл) і дихлорме-

тану DCM (20 мл). Водний шар ще раз екстрагували за допомогою DCM (2x10 мл). Об'єднані органічні шари висушували в середовищі Na_2SO_4 , концентрували і одержували сполуку №101 у вигляді світло-коричневого порошку (50 мг, 87%). ¹H NMR (CD_3OD , 400 МГц) δ 1.20-1.67 (м, 21H), 1.70-1.83 (м, 1H), 1.88-2.10 (м, 1H), 2.12-2.58 (м, 4H), 2.82 (м, 2H), 3.60-3.80 (м, 2H), 3.86 (м, 1H), 4.20 (м, 1H), 4.35 (м, 1H), 4.54 (з, 7H), 4.58 (м, 3H), 5.29-5.41 (м, 2H), 5.57 (м, 1H), 7.0-7.24 (м, 4H). MS m/e 625.1 ($M^+ + 1$).

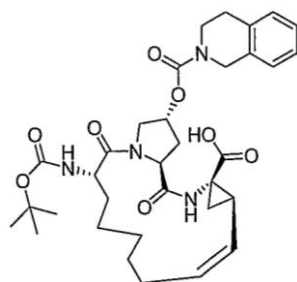
216

(1S, 4S, 6R, 14S, 18R)-14-трет-
бутоксикарбоніламіно-18-(3,4-дигідро-1H-
ізохінолін-2-карбоніокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-
трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонова ки-
слота

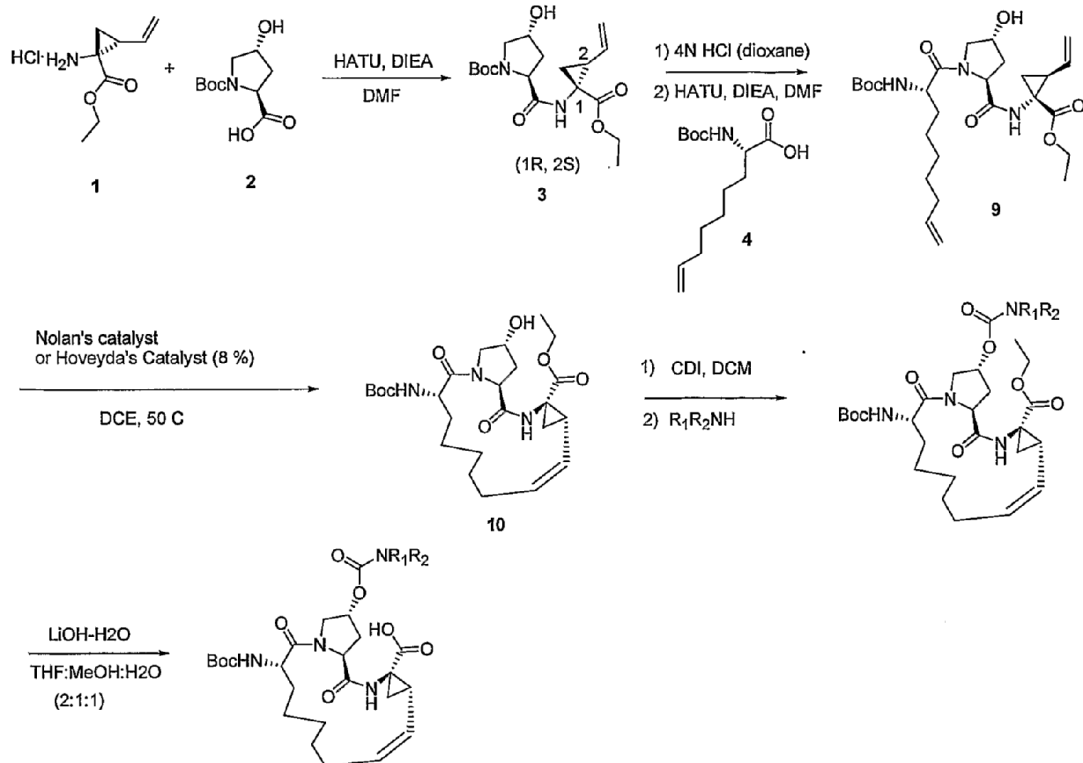
Сполуку AR00220122 синтезували згідно з процедурами, описаними у Прикладі 1-1, замінюючи сполуку 5 на 6 на етапі 3. MS m/e 625 ($M^+ + 1$).

Приклад 1-2: Синтез Сполуки №101 (Сполука AR00220042) способом В:

Спосіб В:



Сполука AR00220122

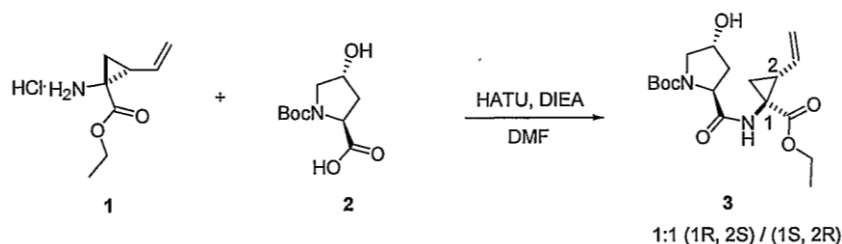


1. Перша стрілка
O-(7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторфосфат (HATU)
N,N-діізопропілетиламін (DIEA)
Диметилформамід (DMF)
2. Друга стрілка
1) 4N HCl (діоксан)
2) O-(7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторфосфат (HATU)
N,N-діізопропілетиламін (DIEA)
Диметилформамід (DMF)
3. Третя стрілка
Дихлоретан (DCE)
Каталізатор Нолана або каталізатор Ховейда
4. Четверта стрілка

Карбодіїмід (CDI)
Дихлорметан (DCM)
5. П'ята стрілка
Під стрілкою
Тетрагідрофуран (THF)
Метанол (MeOH)

Сполуку №101 синтезували згідно з вищеописаною процедурою. Синтез макроциклічної проміжної сполуки 10, описаний тут, подібний до синтезу, описаному в міжнародній заявці РСТ/CA00/00353 (Номер публікації WO 00/59929).

Етап 1: Синтез 2S-етоксикарбоніл-2-вінілциклопропілкарбамоіл)-4R-гідрокси-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (3)

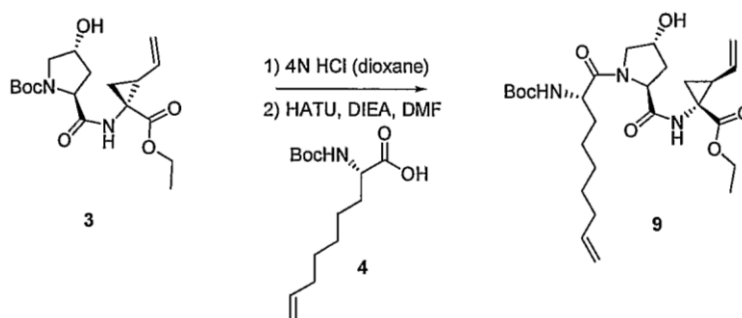


O-(7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторфосфат (HATU)
N,N-діізопропілетиламін (DIEA)
Диметилформамід (DMF)

У колбу з етил-(1, 2S) (1S, 2R)-1-аміно-2-вінілциклопропілкарбоксилатом (1, 1.0 г, 5.2 ммоль), транс-N-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксi-L-проліном (2, 1.3 г, 1.1 еквів.), і O-(7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторфосфатом (HATU) (2.7 г, 1.1 еквівалент) додавали 30 мл DMF для одержання розчину. Розчин потім охолоджували до 0°C на крижаній бані, повільно додавали розчин N,N-діізопропілетиламіну (DIEA) (4.4 мл, 4 еквів. у DMF (15 мл) при перемішуванні. Реакційну суміш залишали для нагрівання до кімнатної температури та перемішували всю ніч.

Через 16 годин реакція була завершена, що показала рідинна хроматографія високого тиску (PXBT). Суміш розводили етилацетатом EtOAc (100 мл), промивали водою (3x40 мл), насиченим розчином NaHCO₃ (2x40 мл), і сольовим розчином (2x40 мл), потім висушували в середовищі Na₂SO₄, концентрували і одержували масло темно-червоного кольору. Суміш очищали на силікагелі (елюент: ацетон/гексан 3:7) і одержували чисту речовину 3 у вигляді жовто-коричневого порошку (770 мг, 32%).

Етап 2: Синтез 1-[[1-(2S-трет-бутоксикарбоніламіно-нон-8-еноїл)-4R-гідроксипіролідин-2S-карбоніл]-аміно]-2S-вінілциклопропанкарбонової кислоти етилового ефіру (9)

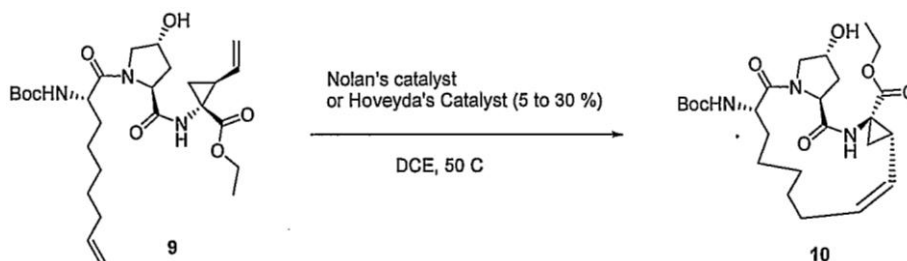


Сполуку 3 (2.85 г, 7.7 ммоль) розчиняли в 10 мл 4N HCl (діоксан) і залишали при кімнатній температурі на 90 хвилин для зняття БОС-захисних груп. Розчин концентрували, потім екстрагували ацетонітрилом, потім знову двічі концентрували. До світло-коричневого осаду додавали сполуку 4 (2.2 г, 8.1 ммоль) і HATU (3.2 г, 8.5 ммоль), потім додавали 80 мл DMF в атомосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані протягом 15 хвилин, після чого 5 мл розчину в DMF DIEA (5.4 мл, 30.9 ммоль) додавали до реакційної суміші по краплі при перемішуванні. Крижану баню залишали для повільного підвищення температури до кімнатної, і реакційну суміш перемішували всю ніч.

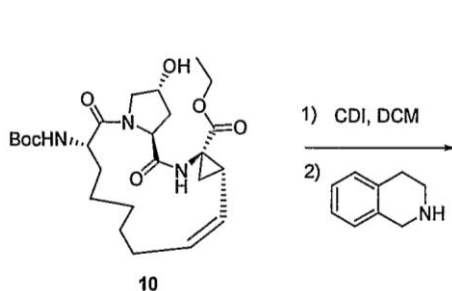
вали всю ніч.

Через 18 годин ТСХ показала завершення реакції. Реакційну суміш розводили EtOAc (300 мл) і промивали водою (3x150 мл), насиченим розчином NaHCO₃ (2x150 мл), сольовим розчином (150 мл), висушували (Na₂SO₄), і розчинник видаляли. Продукт очищали на силікагелі флеш-хроматографією на Biotage 40M (елюент=від 3% до 5% MeOH в DCM) і одержували продукт 9 у вигляді коричневого твердого осаду (3.5 г, 87%).

Етап 3: Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-гідрокси-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонової кислоти етилового ефіру (10)



Сполуку 9 (2.6 г, 5.0 ммоль) розчиняли в 500 мл дихлоретану DriSolve в 1-літровій круглодонній колбі для одержання розчину. Розчин дегазували пропусканням азоту протягом 1 години. Потім при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали каталізатор Ховейда (0.25 еквівалента). Реакційну суміш поміщали на попередньо нагріту масляну баню (50°) і перемішували всю ніч. Через 16 годин реакційна суміш ставала темно-коричневого кольору. TLC (DCM/EtOAc 1:1) продемонструвала повне перетворення і появу нової плями з меншим значенням R_f . Реакційну суміш концентрували та очищали на силікагелі (Biotage 40 M, елюент=DCM/EtOAc градієнт від 1:1 до 1:2), і одержували продукт 10 у вигляді



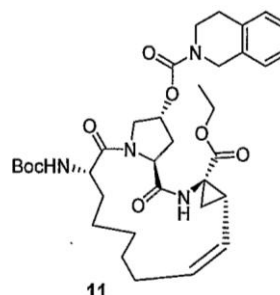
Макроциклічну проміжну сполуку 10 (110 мг, 0.22 ммоль) розчиняли в дихлорметані (DCM) (2.2 мл), потім додавали карбодімід (CDI) (45 мг, 0.27 ммоль) в одній порції. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Через 15 годин реакція була завершена, як показала TLC (DCM/MeOH 9:1). До реакційної суміші по краплях додавали 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін (0.14 мл, 1.1 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Через 22 години TLC показала завершення реакції. Реакційну суміш розводили дихлорметаном (6 мл), промивали 1N водним розчином HCl (2x2 мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (2 мл), сольовим розчином (2 мл), висушували (Na_2SO_4), і концентрували. Продукт очищали на силікагелі (Biotage 40S, елюент: від 2 до 4% MeOH у дихлорметані) та одержували продукт 11 у вигляді білого-жовтого порошку (131 мг, 90%).

Етап 5: Сполуку 11 гідролізували так само, як описано в етапі 5 Прикладу 1-1 з одержанням Сполуки №101.

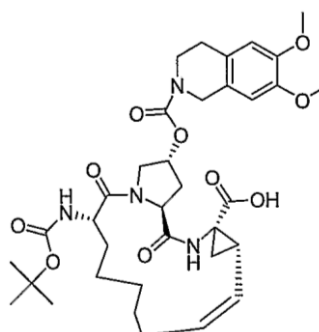
Наступні сполуки також синтезували способом В, описаним вище, із заміною 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну на інші різні вторинні аміни. Більшість амінів придбали комерційним шляхом, або вони є відомими сполуками і їх отримували, використовуючи процедури, описані в (1. Stokker, G E. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37 (31), 5453-5456. 2. Chan, N. W. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2000, 8, 2085-2094. 3. Vecchietti, V. i ін., *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2624-2633). Синтез вихідних сполук для одержання амінів, які не були прямо синтезовані згідно з процедурами, описаними в літературі, або специфічних вихідних сполук, які не описувалися в літературі раніше, наводиться в кожному прикладі.

жовто-коричневого порошку (0.64 г, 52%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1.21 (t, $J=7.0$ Гц, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.20-1.50 (m, 6H), 1.53-1.68 (m, 2H), 1.83-1.96 (m, 2H), 1.98-2.28 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 3.13 (br s, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.01-4.19 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.56 (br.c, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.26 (t, $J=9.4$ Гц, 1H), 5.36 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 5.53 (m, 1H), 7.19 (br.c, 1H). MS m/e 494.0 (M^++1).

Етап 4: Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонової кислоти етилового ефіру (11)



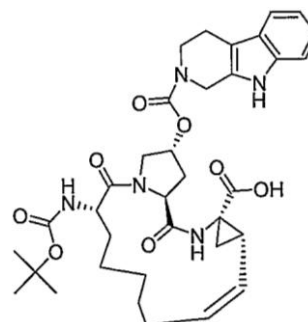
Приклад 1-3:



Сполука AR00226824

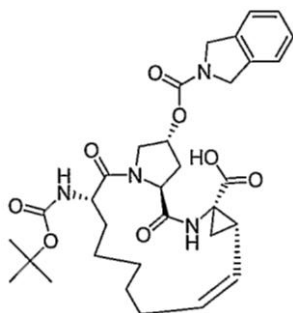
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00226824) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін. MS m/e 585. 2 ($M^++1-100$).

Приклад 1-4:



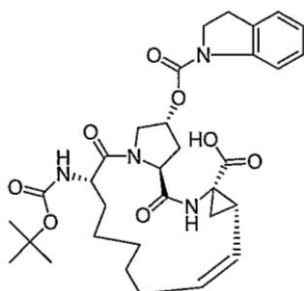
Сполука AR00226825
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-18-(1,3,4,9-тетрагідро-*b*-карболін-2-карбонілокси)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00226825) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 2,3,4,9-тетрагідро-1*H*-*b*-карболін. MS *m/e* 564.2 (*M*⁺+1-100).

Приклад 1-5:



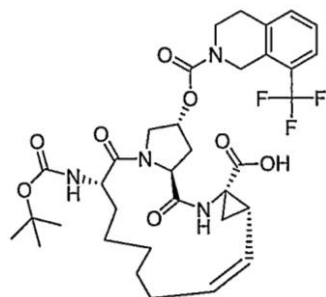
Сполука AR00291871
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00291871) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 2,3-дигідро-1*H*-ізоіндол. ¹H NMR (CDCl₃, 500 МГц) δ 1.21-1.44 (m, 8H), 1.32 (s, 9H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 2H), 2.66-2.74 (m, 1H), 3.87-3.90 (m, 1H), 4.15 (d, *J*=11.0 Гц, 1H), 4.37-4.43 (m, 1H), 4.61-4.77 (m, 5H), 5.18 (t, *J*=10.3 Гц, 1H), 5.24-5.31 (m, 1H), 5.40-5.45 (m, 1H), 5.58-5.66 (m, 1H), 7.11-7.30 (m, 4H). MS *m/e* 611.0 (*M*⁺+1).

Приклад 1-6:



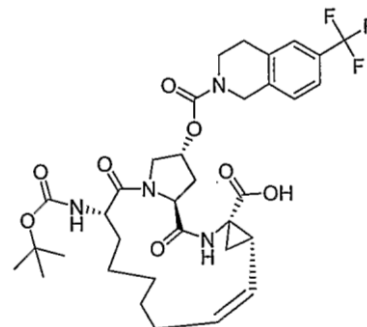
Сполука AR00291875
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(2,3-дигідро-індол-1-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00291875) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 2,3-дигідро-1*H*-індол. MS *m/e* 610.9 (*M*⁺+1).

Приклад 1-7:



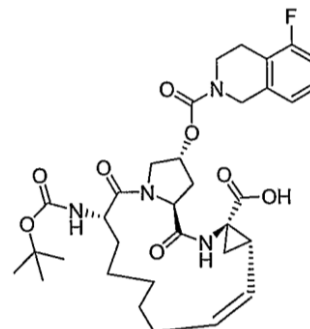
Сполука AR00294382
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-18-(8-трифторметил-3,4-дигідро-1*H*-ізохінолін-2-карбонілокси)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00294382) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 8-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін. MS *m/e* 693.0 (*M*⁺).

Приклад 1-8:



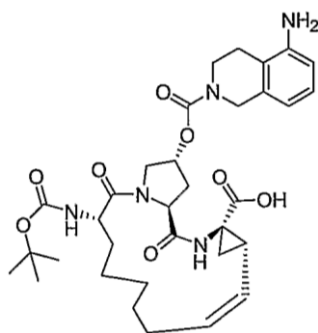
Сполука AR00294383
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-18-(6-трифторметил-3,4-дигідро-1*H*-ізохінолін-2-карбонілокси)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00294383) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін. ¹H NMR (500 МГц, CDCl₃): δ 7.46-7.38 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.62 (q, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.21-5.15 (m, 2H), 4.78-4.60 (m, 3H), 4.40 (s, 1H), 4.16-4.00 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.72-2.64 (br s, 1H), 2.40-1.18 (m, 20H). MS: *m/e* 693.0 (*M*⁺).

Приклад 1-9:



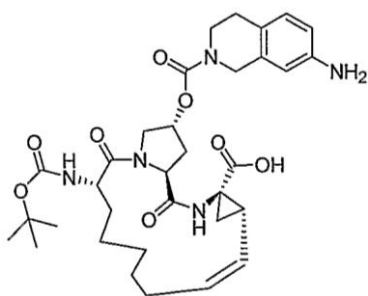
Сполука AR00294384
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(5-фтор-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00294384) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 5-фторметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін. ¹H NMR (500 МГц, CDCl₃): δ 7.19-7.11 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.91 (t, 2H), 5.62 (q, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.20 (t, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.64-4.56 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.78-3.61 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.48-1.10 (m, 15H). MS: m/e 643.0 (M⁺).

Приклад 1-10:



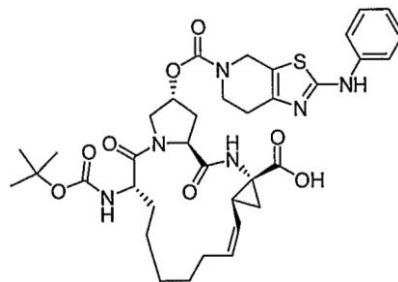
Сполука AR00301745
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(5-аміно-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00301745) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін. MS: m/e 640.1 (M⁺).

Приклад 1-11:



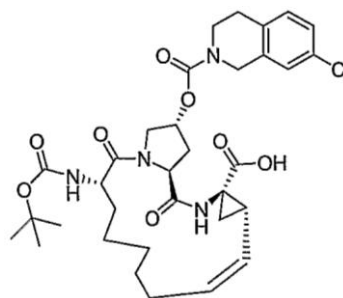
Сполука AR00301749
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(7-аміно-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00301749) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 7-аміно-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін. MS: m/e 640.1 (M⁺), 641.1 (M⁺+1).

Приклад 1-12:



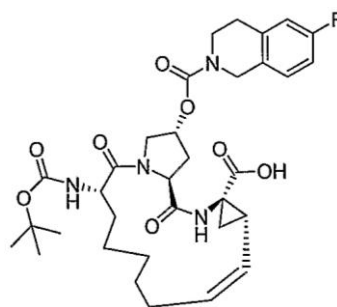
Сполука AR00304000
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-18-(2-феніламіно-6,7-дигідро-4H-тіазоло[5,4-с]піридин-5-карбонілокси)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00304000) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували феніл-(4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-с]піридин-2-іл)-амін. MS m/e 721.2 (M-1).

Приклад 1-13:



Сполука AR00304062
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(7-хлор-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00304062) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 7-хлор-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін. MS m/e 659.0 (M⁺), 661.0 (M⁺+2).

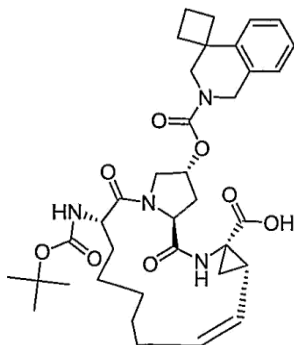
Приклад 1-14:



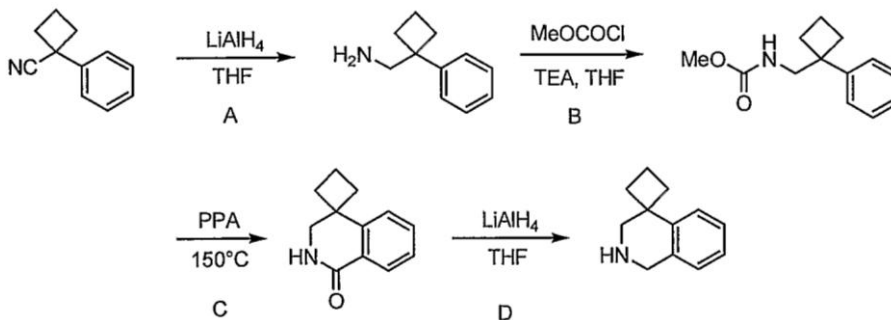
Сполука AR00304063
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(6-фтор-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00304063) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 6-фтор-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін. MS m/e 643.0

225

(M⁺), 644.0 (M⁺+1).
Приклад 1-15:



Сполука AR00304065
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-
бутоксикарбоніламіно-18-(4,4-спіроциклобутил-
3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-
діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-



A: Тетрагідрофуран (THF)
B: Триетаноламін (TEA), тетрагідрофуран (THF)
C: 2-аміно-1-феніл-пропан-1-ол (PPA)
D: Тетрагідрофуран (THF)

A: До розчину 1-феніл-1-циклопропанкарбонітрилу (2.00 г, 12.7 ммоль) в 100 мл THF додавали 1.0 M розчин LiAlH₄ (19.1 мл, 19.1 ммоль) по краплях при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, потім повільно нейтралізували при 0°C 10 мл H₂O і ще 10 мл 1.0N NaOH і перемішували при кімнатній температурі 15 годин. Розчин фільтрували і THF вилучали на роторному випарнику. Водний розчин екстрагували EtOAc, і органічний екстракт промивали H₂O і сольовим розчином, висушували в середовищі Na₂SO₄, концентрували і отримували 0.70 г (34%) чистого масла, яке використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

B: До розчину C-(1-феніл-циклобутил)-метиламіну (0.70 г, 4.34 ммоль) і триетаноламіну TEA (0.67 мл, 4.78 ммоль) в 40 мл THF при 0°C додавали по краплях метилхлорформіат. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 15 годин. Наступного дня додавали воду та EtOAc, органічний шар відокремлювали, промивали 1N HCl і сольовим розчином, висушували в середовищі Na₂SO₄, концентрували до масла, і використовували безпосередньо на наступному етапі без подальшого очищення.

C: Суміш (1-феніл-циклобутилметил)-

91677

226

ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00304065) синтезували способом B, тільки на етапі 4 використовували 4,4-спіроциклобутил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін. ¹H NMR (400 МГц, d₆-ацетон) δ 7.99 (d, 1H), 7.57-7.66 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.09-7.22 (m, 2H), 5.99 (br s, 1H), 5.56 (dd, 1H), 5.42 (br s, 1H), 5.19-5.30 (m, 1H), 4.52-4.70 (m, 1H), 4.27-4.42 (m, 1H), 4.17-4.27 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.63-3.82 (m, 2H), 2.22-2.51 (m, 6H), 1.93-2.20 (m, 3H), 1.79-1.91 (m, 1H), 1.52-1.66 (m, 1H), 1.16-1.50 (m, 19H). MS m/z 665.1 (M⁺+1).

Приклад 1-15a:

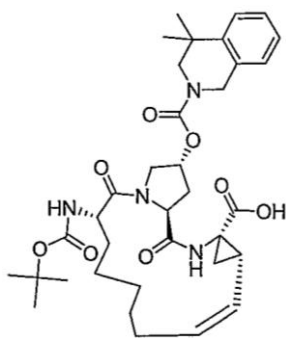
Одержання 4, 4-спіроциклобутил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну:

карбамінової кислоти метилового ефіру (0.95 г, 4.34 ммоль) і PPA (20мл) поміщали на піщану баню, попередньо нагріту до 150°C. Через 30 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Після охолодження по краплях додавали воду, і розчин екстрагували двічі дихлорметаном (DCM). Органічні екстракти промивали сольовим розчином, висушували в середовищі Na₂SO₄, концентрували до чистого масла, яке використовували безпосередньо на наступному етапі без подальшого очищення.

D: До розчину 3,4-дигідро-2H-ізохінолін-1-она (0.406 г, 2.17 ммоль) в 20 мл THF при 0°C додавали 1.0 M розчин LiAlH₄ (3.26 мл, 3.26 ммоль) по краплях. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували 15 годин, потім повільно нейтралізували при 0°C 5 мл H₂O і ще 5 мл 1.0N NaOH і перемішували при кімнатній температурі 1.5 години. Розчин фільтрували, і THF вилучали на роторному випарнику. Водний розчин екстрагували EtOAc, органічний екстракт промивали H₂O та сольовим розчином, висушували в середовищі Na₂SO₄, концентрували і одержували 0.21 г (56%) чистого масла, яке використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

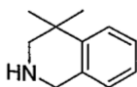
Приклад 1-16:

227



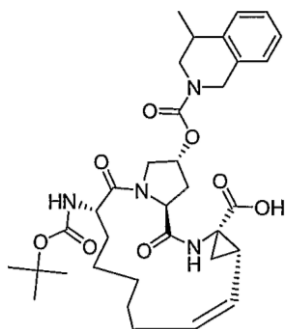
Сполука AR00304066 (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(4,4-диметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00304066) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін. ¹H NMR (400 МГц, d₆-ацетон) δ 7.98 (d, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.09-7.24 (m, 3H), 5.99 (br s, 1H), 5.57 (dd, 1H), 5.37-5.46 (br s, 1H), 5.24 (dd, 1H), 4.55-4.69 (m, 1H), 4.26-4.36 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.40-3.49 (m, 1H), 2.28-2.50 (m, 4H), 1.98-2.09 (2H), 1.79-1.92 (m, 1H), 1.52-1.65 (m, 3H), 1.16-1.51 (m, 22H). MS m/z 653.0 (M⁺+1).

Приклад 1-16a:



4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін синтезували, дотримуючись експериментів Етапів А-D у Прикладі 1-15a, 2-метил-2-феніл-пропіонітрил (отриманий згідно з Caron, S.; Vazquez, E.; Wojcik, J. M. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 712-713) конвертували у названу сполуку.

Приклад 1-17:



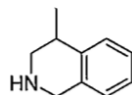
Сполука AR00304067 (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(4-метил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00304067) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 4-метил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін. ¹H NMR (400 МГц, d₆-ацетон) δ 7.93-8.03 (m, 1H), 7.04-7.28 (m, 4H), 6.02 (br s, 1H), 5.56 (dd, 1H),

91677

228

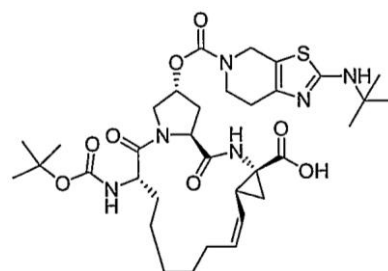
5.40 (m, 1H), 5.23 (dd, 1H), 4.66-4.85 (m, 1H), 4.54-4.64 (m, 1H), 4.34-4.54 (m, 1H), 4.17-4.34 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.57-3.78 (m, 1H), 3.42-3.57 (m, 1H), 2.26-2.52 (m, 4H), 1.96-2.09 (m, 2.0), 1.77-1.92 (m, 1.0), 1.50-1.64 (m, 3.0), 1.13-1.50 (m, 17H). MS m/z 639.0 (M⁺+1).

Приклад 1-17a:



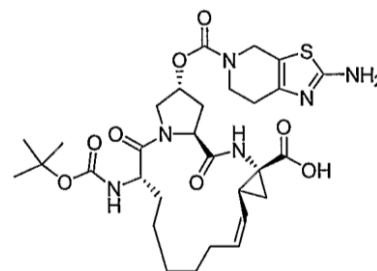
4-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін синтезували з 2-феніл-пропіламіну згідно з Grunewald, G. L.; Sall, D. J.; Monn, J. A. J. Med. Chem. 1988, 31, 433-444.

Приклад 1-18:



Сполука AR00304103 (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(2-трет-бутиламіно-6,7-дигідро-4H-тіазоло[5,4-с]піридин-5-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00304103) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували трет-бутил-(4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-с]піридин-2-іл)-амін. MS m/e 731.2 (M⁺+1).

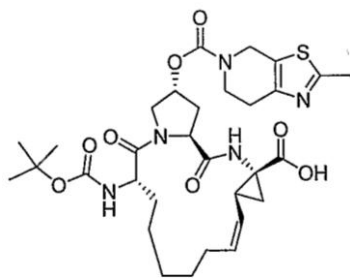
Приклад 1-19:



Сполука AR00304154 (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(2-аміно-6,7-дигідро-4H-тіазоло[5,4-с]піридин-5-карбонілокси)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00304154) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло [5,4-с]піридин-2-іламін. MS m/e 675.1 (M⁺+1).

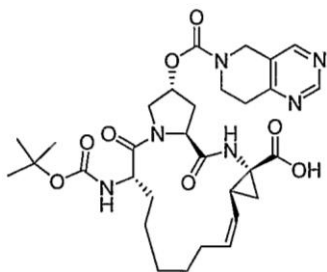
Приклад 1-20:

229



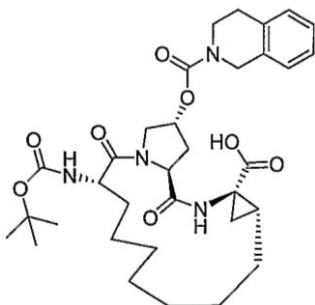
Сполука AR00304158
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(2-метил-6,7-дигідро-4H-тіазоло[5,4-с]піридин-5-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00304158) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-с]піридин. MS m/e 546.2 (M⁺+1-100).

Приклад 1-21:



Сполука AR00304183
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(7,8-дигідро-5H-піrido[4,3-d]піримідин-6-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00304183) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин. MS m/e 625.2 (M-1).

Приклад 1-22:

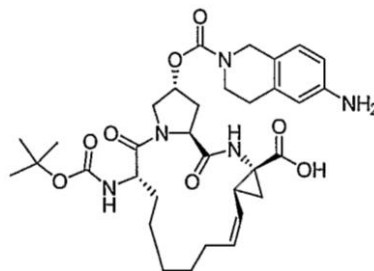


Сполука AR00312023
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00312023) синтезували способом В, тільки продукт циклізації 10 на етапі 3 додатково відновлювали H₂/Rh-Al₂O₃ перед наступною стадією сполуки (WO 0059929, стор. 76-77). MS m/e 625.3 (M-1).

91677

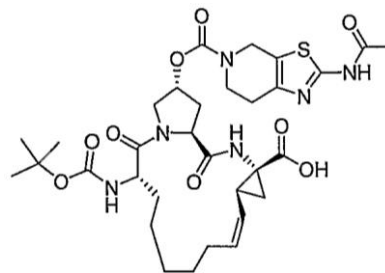
230

Приклад 1-23:



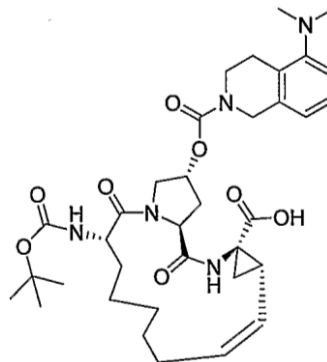
Сполука AR00314578
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(6-аміно-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00314578) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-6-іламін. MS (POS ESI) m/z 540.2 [вихідний, (M⁺+1)-100 (Вос-група)].

Приклад 1-24:



Сполука AR00314685
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(2-ацетиламіно-6,7-дигідро-4H-тіазоло[5,4-с]піридин-5-карбонілокси)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (сполуку AR00314685) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували N-(4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-с]піридин-2-ил)-ацетамід. MS m/e 589.2 (M⁺+1-100).

Приклад 1-25:

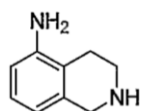


Сполука AR00315997
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(5-диметиламіно-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-

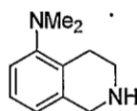
231

карбонову кислоту (Сполуку AR00315997) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували диметил -(1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-5-іл)-амін (Приклад 1-25а). MS m/e 668.0 (M^+).

Приклад 1-25а



1) Boc_2O , NaOH
2) NaH, MeI
3) TFA, DCM

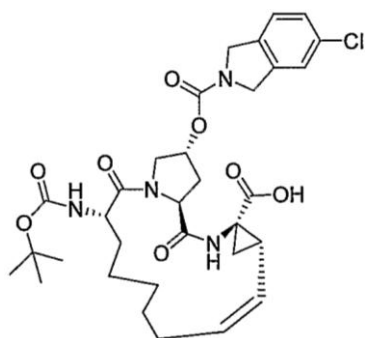


1) (трет-бутилоксикарбоніл) $_2\text{O}$ - Boc_2O
3) трифтороцтова кислота (TFA), дихлорметан (DCM)

До розчину 5-амінотетрагідроізохіноліну (3.68 г, 24.8 ммоль) в 1,4-діоксані (100 мл) додавали 3N NaOH (8.27 мл, 24.8 ммоль). Після охолодження до 0°C , $(\text{Boc})_2\text{O}$ (5.42 г, 24.8 ммоль) 1,4-діоксан (10 мл) додавали по краплях і перемішували всю ніч при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували етилацетатом EtOAc (2x). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , водою, сольовим розчином, потім висушували і концентрували. Осад очищали на силікагелі колонковою хроматографією і отримували 5.44 г (88%) заданого Boc-захищеного продукту у вигляді білого осаду.

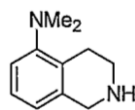
До розчину продукту попереднього етапу, описаного вище, (0.2 г, 0.81 ммоль) у THF (5 мл) додавали Na при 0°C . Через 15 хвилин додавали CH_3I і перемішували всю ніч при кімнатній температурі. Після завершення реакційну суміш охолоджували крижаною водою, екстрагували EtOAc (25 мл), висушували (Na_2SO_4) і концентрували. Boc-групи видаляли 60% трифтороцтовою кислотою-дихлорметаном (DCM) (2 мл) при 0°C і отримували 110 мг (77.5%) кінцевого продукту у вигляді світло-зеленого твердого осаду. MS: 177.1 (MH^+).

Приклад 1-26:



Сполука AR00315998 (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(5-хлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діазатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00315998) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 5-

91677

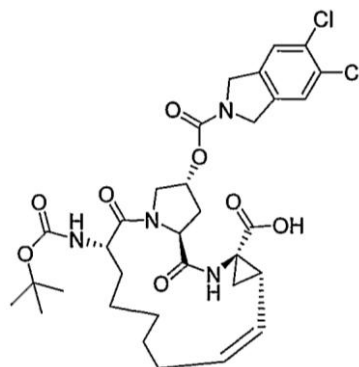


Синтез диметил-(1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-5-іл)-аміну описаний у наступній схемі:

232

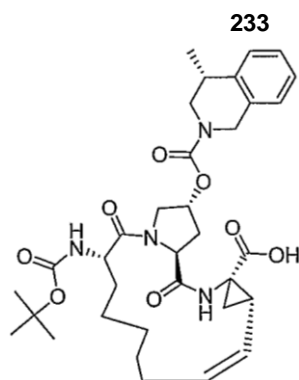
хлор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7.24-7.02 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 5.68-5.51 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.11-4.96 (m, 2H), 4.67-4.44 (m, 5H), 4.29-4.20 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.86-1.24 (m, 11H), 1.22 (s, 9H). MS: m/e 644.9 (M^+), 646.9 ($M^+ + 2$).

Приклад 1-27:



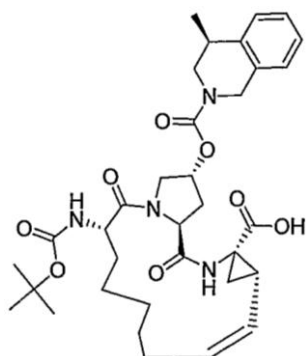
Сполука AR00315999 (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(5,6-дихлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діазатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00315999) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 5,6-дихлор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7.29 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.57-5.50 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.23-5.09 (m, 2H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.64-4.48 (m, 5H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.29-2.08 (m, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.83-1.65 (m, 2H), 1.63-1.46 (m, 2H), 1.40-1.12 (m, 15H). MS: m/e 678.9 (M^+), 681 ($M^+ + 2$).

Приклад 1-28:



Сполука AR00320122
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-
бутоксикарбоніламіно-18-(4R-метил-3,4-дигідро-
1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-
діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-
карбонову кислоту (Сполуку AR00320122) синте-
зували способом В, тільки на етапі 4 використо-
вували 4R-метил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін. ¹H
NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 7.02-7.24 (m, 3H), 5.59
(dd, 1H), 5.30-5.44 (m, 2H), 4.66-4.81 (m, 1H), 4.14-
4.64 (m, 3H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.58-3.81 (m, 1H),
3.44-3.56 (m, 1H), 2.86-3.86 (m, 1H), 2.23-2.58 (m,
4H), 1.87-2.13 (m, 2H), 1.70-1.87 (m, 1H), 1.50-1.70
(m, 3H), 1.07-1.51 (m, 19H), 0.80-0.96 (m, 2H). MS
m/z 639.0 (M⁺+1).

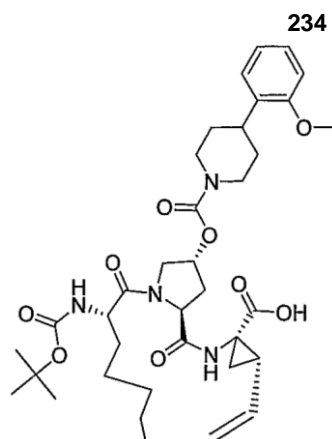
Приклад 1-29:



Сполука AR00320123
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-
бутоксикарбоніламіно-18-(4S-метил-3,4-дигідро-
1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-
діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-
карбонову кислоту (Сполуку AR00320123) синте-
зували способом В, тільки на етапі 4 використо-
вували 4S-метил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін. ¹H
NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 7.01-7.23 (m, 3H), 5.58
(dd, 1H), 5.32-5.45 (m, 2H), 4.66-4.82 (m, 1H), 4.12-
4.64 (m, 3H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.52-3.74 (m, 1H),
3.43-3.56 (m, 1H), 2.88-3.85 (m, 1H), 2.24-2.60 (m,
4H), 1.87-2.15 (m, 2H), 1.71-1.87 (m, 1H), 1.52-1.70
(m, 3H), 1.07-1.52 (m, 19H), 0.80-0.96 (m, 2H). MS
m/z 639.0 (M⁺+1).

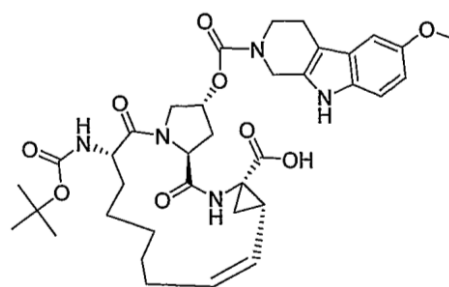
Приклад 1-30:

91677



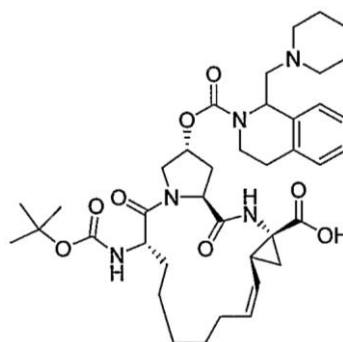
Сполука AR00320576
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-
бутоксикарбоніламіно-18-[4-(2-метокси-феніл)-
піперидин-1-карбонілокси]-2,15-діоксо-3,16-діаза-
трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову
кислоту (Сполуку AR00320576) синтезували спо-
собом В, тільки на етапі 4 використовували 4-(2-
метокси-феніл)-піперидин. MS m/e 583. 3 (M⁺+1-
100).

Приклад 1-31:



Сполука AR00320577
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-
бутоксикарбоніламіно-18-(6-метокси-1,3,4,9-
тетрагідро-β-карболін-2-карбонілокси)-2,15-
діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-
ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00320577)
синтезували способом В, тільки на етапі 4 вико-
ристовували 6-метокси-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-
карболін. MS m/e 594.2 (M⁺+1-100).

Приклад 1-32:

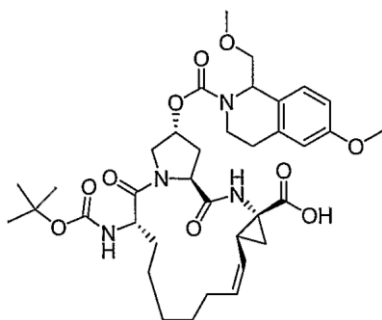


Сполука AR00301383
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-
бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-18-(1-
піперидин-1-ілметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-

235

карбонілокси)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00301383) синтезували способом В, тільки на етапі 4 використовували 1-піперидин-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD) δ 7.33-7.24 (m, 4H), 7.20 (br s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 5.75-5.52 (m, 2H), 5.50-5.33 (m, 2H), 4.63-4.43 (m, 2H), 4.42-4.07 (m, 4H), 3.96 (br s, 1H), 3.67-3.11 (m, 5H), 3.06-2.88 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.56-2.35 (m, 3H), 2.23 (q, 1H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.89-1.52 (m, 10H), 1.51-1.32 (m, 12H); MS (POS APCI) m/z 722.3 (M⁺+1).

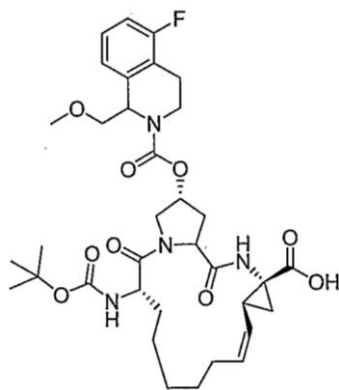
Приклад 1-33:



Сполука AR00333842

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(6-метокси-1-метоксиметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00333842) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 1-2, тільки на етапі 4 використовували 6-метокси-1-метоксиметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолініум-хлорид замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS (APCI-): m/z 697.2 (M-1).

Приклад 1-34:



Сполука AR00365349

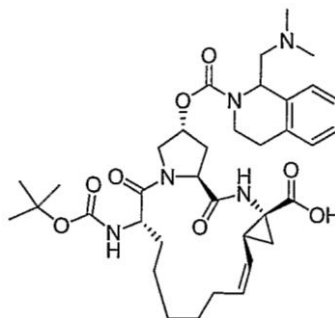
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(5-фтор-1-метоксиметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00365349) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 1-2, тільки на етапі 4 використовували 5-фтор-1-метоксиметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолініум-

91677

236

хлорид замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS (APCI-): m/z 685.3 (M-1).

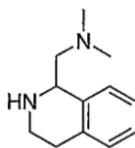
Приклад 1-35:



Сполука AR00333224

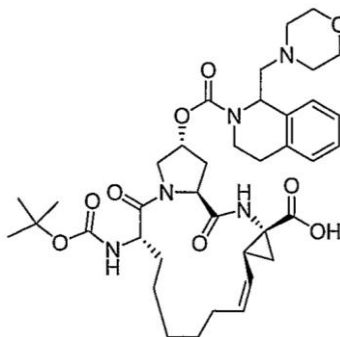
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(1-диметиламінометил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00333224) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 1-2, тільки на етапі 4 використовували диметил-(1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-1-метил)амін (синтезований, як у прикладі 1-35a) замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS (APCI+): m/z 582.3 (M⁺-H₂O).

Приклад 1-35a:



Диметил-(1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-1-ілметил)-амін синтезували, як у Прикладі 3-76a, тільки на етапі 1 використовували фенетіламін замість 2-(3-метокси-феніл)-етиламіну, і в першій частині етапу 3 як нуклеофіл використовували диметіламін замість метоксиду натрію. Сирий продукт використовували безпосередньо в реакції сполуки без додаткового очищення.

Приклад 1-36:



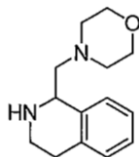
Сполука AR00333225

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(1-морфолін-4-ілметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00333225)

237

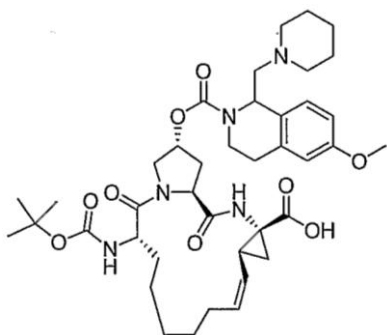
синтезували згідно з процедурами, описаними у Прикладі 1-2, тільки на етапі 4 використовували 1-морфолін-4-ілметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін (синтезований, як у прикладі 1-36а) замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS (APCI-): m/z 722.3 (M-1).

Приклад 1-36а:



1-морфолін-4-ілметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін синтезували, як у Прикладі 3-76а, тільки на етапі 1 використовували фенетіламін замість 2-(3-метокси-феніл)-етиламіну, і в першій частині етапу 3 як нуклеофіл використовували диметіламін замість метоксиду натрію. Сирий продукт використовували безпосередньо в реакції сполуки без додаткового очищення.

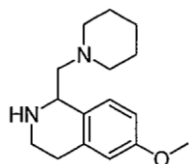
Приклад 1-37:



Сполука AR00333248

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(6-метокси-1-піперидин-1-ілметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діазатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00333248) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 1-2, тільки на етапі 4 використовували 6-метокси-1-піперидин-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін (синтезований, як у прикладі 1-37а) замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS (APCI-): m/z 750.4 (M-1).

Приклад 1-37а:

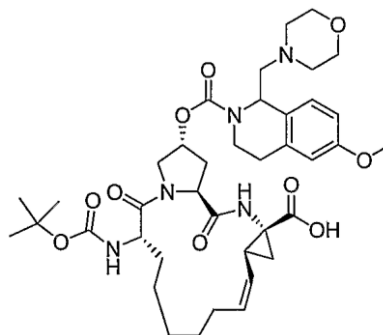


6-метокси-1-піперидин-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін синтезували, як у Прикладі 3-76а, тільки в першій частині етапу 3 як нуклеофіл використовували піперидин замість метоксиду натрію. Сирий продукт використовували безпосередньо в реакції сполуки без додаткового

91677

очищення.

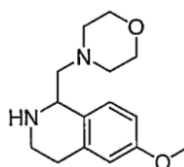
Приклад 1-38:



Сполука AR00333276

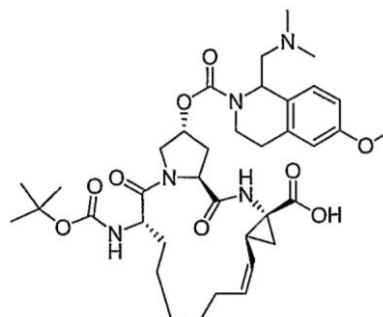
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(6-метокси-1-морфолін-4-ілметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діазатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00333276) синтезували згідно з процедурами, описаними у Прикладі 1-2, тільки на етапі 4 використовували 6-метокси-1-морфолін-4-ілметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін (синтезований, як у прикладі 1-38а) замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS (APCI-): m/z 750.3 (M-1).

Приклад 1-38а:



6-метокси-1-морфолін-4-ілметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін синтезували, як у Прикладі 3-76а, тільки в першій частині етапу 3 як нуклеофіл використовували морфолін замість метоксиду натрію. Сирий продукт використовували безпосередньо в реакції сполуки без додаткового очищення.

Приклад 1-39:

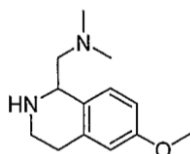


Сполука AR00333277

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(1-диметиламінометил-6-метокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діазатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову

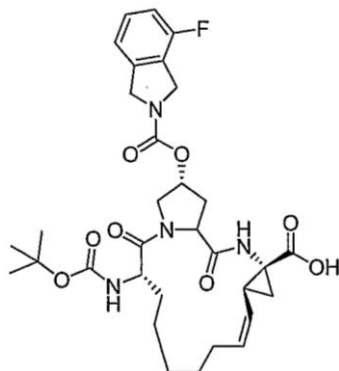
кислоту (Сполуку AR00333277) синтезували згідно з процедурами, описаними у Прикладі 1-2, тільки на етапі 4 використовували (6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-1-ілметил)-диметіламін (синтезований, як у прикладі 1-39a) замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS (APCI+): m/z 712.3 (MH^+).

Приклад 1-39a:



(6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-1-ілметил)-диметил-амін синтезували, як у Прикладі 3-76a, тільки в першій частині етапу 3 як нуклеофіл використовували диметіламін замість метоксиду натрію. Сирий продукт використовували безпосередньо в реакції сполуки без додаткового очищення.

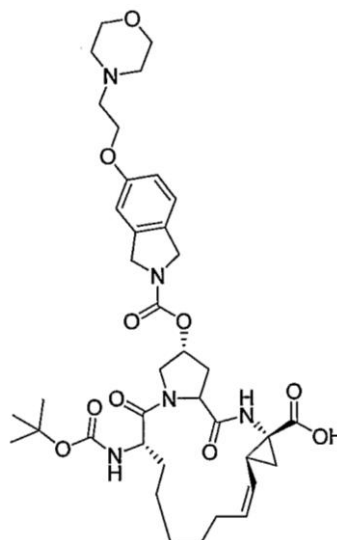
Приклад 1-40:



Сполука AR00365369

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(4-фтор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00365369) синтезували згідно з процедурами, описаними у Прикладі 1-2, тільки на етапі 4 використовували 4-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ¹H NMR (500 МГц, DMSO) δ 12.21 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 7.35 (q, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (q, 2H), 7.03 (br s, 1H), 5.51 (q, 1H), 5.33-5.21 (m, 2H), 4.66 (s, 4H), 4.22 (q, 1H), 4.24 (t, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.28-2.08 (m, 3H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.42-1.03 (m, 16H); MS (APCI-): m/z 627.3 ($M-1$).

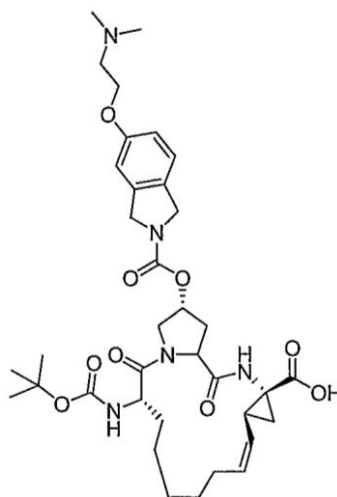
Приклад 1-41



Сполука AR00371946

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-[5-(2-морфолін-4-іл-метокси)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси]-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00371946) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 1-2, тільки 5-(2-Морфолін-4-іл-етокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол (отриманий згідно з процедурами, описаними в J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, спосіб одержання D, і в Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688. Для N-Вос захищених амінів вихідну сполуку: ¹H NMR (500 МГц, CDCl₃) δ 7.13 (dd, 1H), 6.85-6.74 (m, 2H), 4.61 (t, 4H), 4.10 (t, 2H), 3.73 (t, 4H), 2.81 (t, 2H), 2.61-2.54 (m, 4H), 1.51 (s, 9H); MS (APCI+): m/z 349.1 ($M+1$). на етапі 4 використовували замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS (APCI+): m/z 640.3 [$(M+1)$ -Вос].

Приклад 1-42:

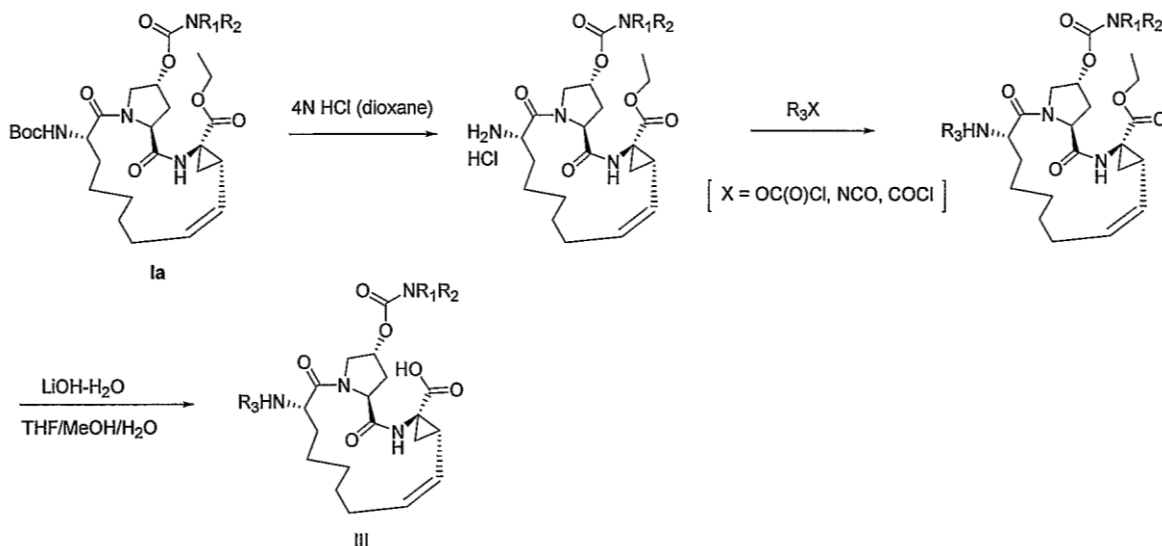
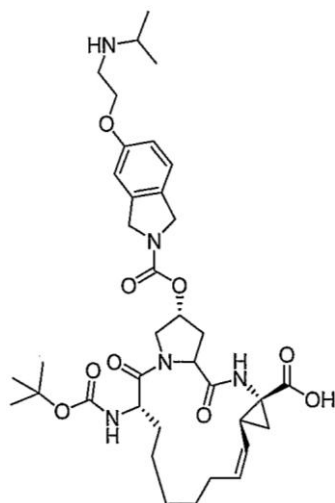


Сполука AR00371947

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-[5-(2-диметиламіно-етокси)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси]-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-

ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00371947) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 1-2, тільки [2-(2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-ілокси)-етил]-диметил-амін (отриманий згідно з процедурами, описаними в J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, спосіб одержання D, і в Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688. Для N-Вос захищених амінів вихідну сполуку: ^1H NMR (500 МГц, CDCl_3) δ 7.14 (dd, 1H), 6.88-6.76 (m, 2H), 4.61 (t, 4H), 4.04 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.50 (s, 9H); MS (APCI+): m/z 307.1 (M+1)) на етапі 4 використовували замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS (APCI+): m/z 698.2 (M+1).

Приклад 1-43:



- 1) 4N HCl (діоксан)
- 3) під стрілкою THF (THF)

Сполуки із загальною структурною формулою II синтезували за загальними схемами, описаними нижче. У сполучі структурної формули Ia спочатку знімали Вос- захисну групу, потім здійснювали нуклеофільну атаку аміно-групи на електрофіл, з утворенням карбамату, амідів або

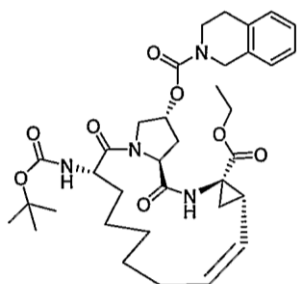
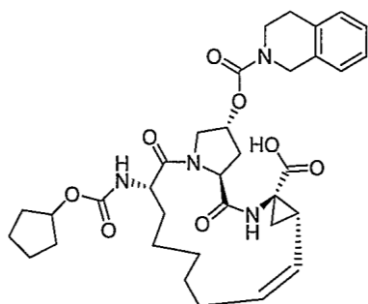
Сполука AR00371948

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-[5-(2-ізопропіламіно-етокси)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси]-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00371948) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 1-2, тільки [2-(2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-ілокси)-етил]-ізопропіл-амін (отриманий згідно з процедурами, описаними в J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, спосіб одержання D, і в Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688. Для N-Вос захищених амінів вихідну сполуку: ^1H NMR (500 МГц, CDCl_3) δ 7.13 (dd, 1H), 6.86-6.75 (m, 2H), 4.62 (t, 4H), 4.06 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.88 (septuplet, 1H), 1.62 (br s, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.10 (d, 6H); MS (APCI+): m/z 321.2 (M+1) на етапі 4 використовували замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS (APCI-): m/z 710.3 (M-1).

2. Одержання сполук загальної структурної формули III

сечовини.

Приклад 2-1:

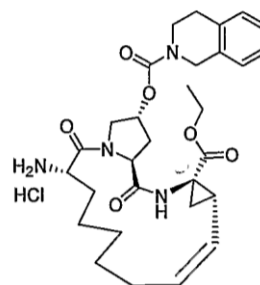
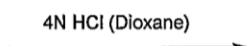


4N HCl (діоксан)

N-Вос-захищену вихідну сполуку (102 мг, 0.16 ммоль) розчиняли в 6 мл 4N HCl (діоксан), і залишали при кімнатній температурі на 90 хвилин. Рідинна хроматографія високого тиску (PXBT) продемонструвала повне зняття Вос-захисних груп. Реакційну суміш концентрували, екстрагували ацетонітрилом, і знову двічі концентрували.

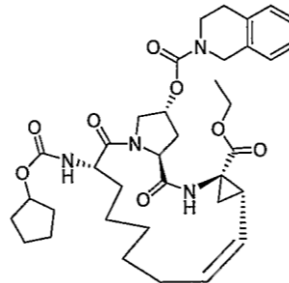
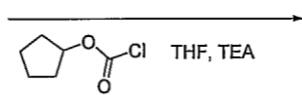
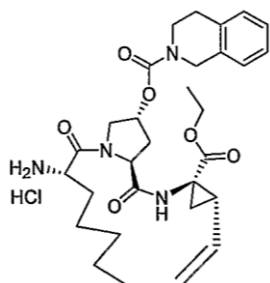
Сполука AR00247310

Етап 1: Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-аміно-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонової кислоти етилового ефіру.



Отриманий порошок світло-коричневого кольору використовували на наступному етапі.

Етап 2: Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-циклопентилоксикарбоніламіно-18-(3, 4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонової кислоти етилового ефіру.

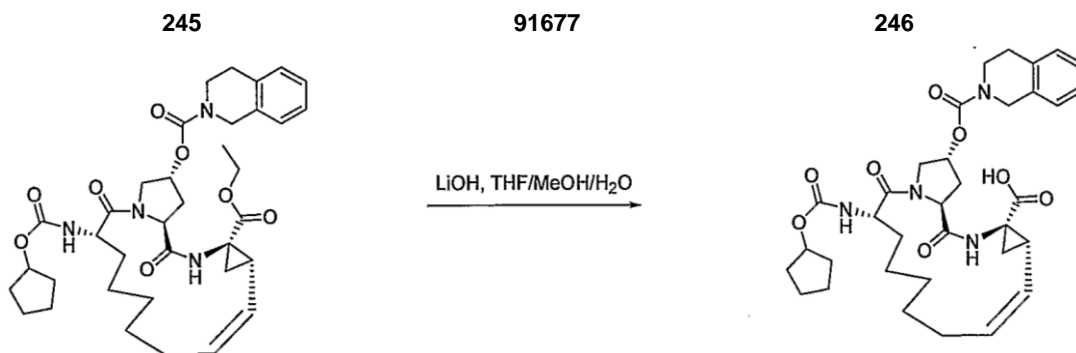


Тетрагідрофуран THF (THF), Триетаноламін (TEA)

До розчину циклопентинолу (42 мг, 0.48 ммоль) у THF (16 мл), по краплях додавали толуольний розчин фосгену (0.42 мл, 1.9M, 0.80 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі 2 години з утворенням циклопентил хлороформіатного реагенту. Реакційну суміш концентрували до половини її об'єму. Потім розводили DCM до первинного об'єму і знову концентрували до половини об'єму, щоб повністю видалити надлишок фосгену. Розчин отриманого циклопентил хлороформіату потім розводили THF (16мл), охолоджували до 0°C, і додавали до твердого осаду (0.16 ммоль) з етапу 1 при 0 °C. TEA (0.11 мл, 0.81ммоль) потім додавали до реакційної суміші, і суміш перемішували при 0°C 2 години. Як показала PXBT, реакція була завершена.

Реакційну суміш концентрували, екстрагували EtOAc (15 мл), і потім промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином (10 мл кожний), висушували в середовищі Na₂SO₄ і знову концентрували. Отримане грузле масло жовтого кольору очищали флеш-хроматографією на Biotage 40S (елюент=гексан/EtOAc 1:1), і одержували заданий продукт у вигляді білого хрусткого порошку (65.2 мг, 63%). MS (MH⁺ 665.2).

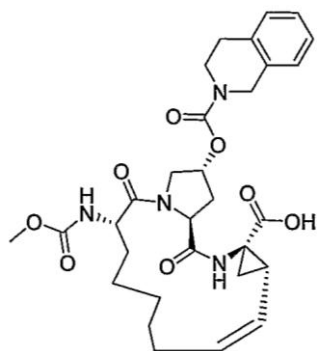
Етап 3: Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-циклопентилоксикарбоніламіно-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонової кислоти (Сполуки AR00247310).



Далі використовували ті самі процедури гідролізу, що і описані для етапу 5 Прикладу 1-1.

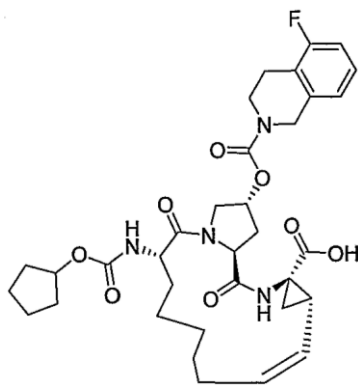
Наступні сполуки також були синтезовані за процедурами, описаними в Прикладі 2-1, із заміною циклопентилхлорформіату на інші електрофіли та/або Р2-тетрагідроізохінолін за допомогою інших вихідних амінів, як описувалось для етапу 4 Способу В Прикладу 1-2.

Приклад 2-2:



Сполука AR00294376
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-14-метоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00294376) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 2-1, тільки на етапі 2 використовували метилхлорформіат.

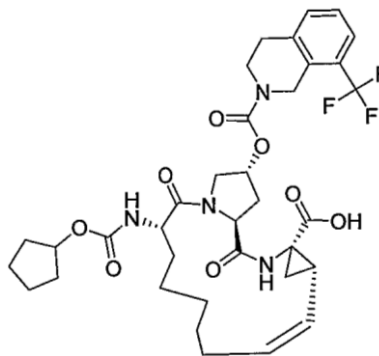
Приклад 2-3:



Сполука AR00304074
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-циклопентилоксикарбоніламіно-18-(5-фтор-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-

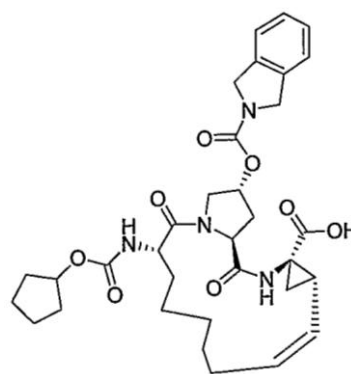
3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00304074) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 5-фтор-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін. MS m/e 583.2 (M⁺+1).

Приклад 2-4:



Сполука AR00304075
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-циклопентилоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-18-(8-трифторметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00304075) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 8-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін. MS m/e 705.1 (M⁺+1).

Приклад 2-5:

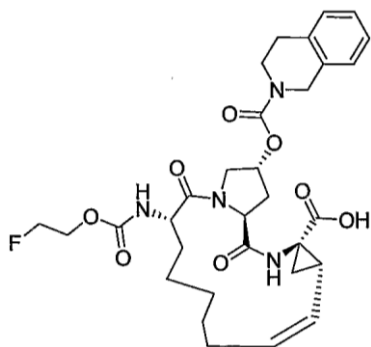


Сполука AR00304076
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-циклопентилкарбоніламіно-18-(1,3-дигідроізоіндол-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-

247

трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00304076) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 2,3-дигідро-1H-ізоіндол. MS m/e 623.2 (M⁺+1).

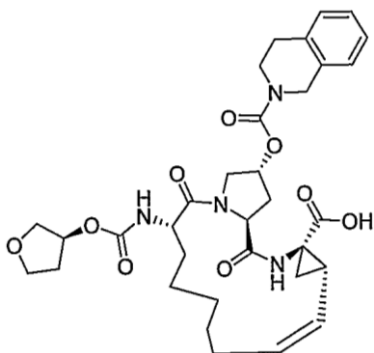
Приклад 2-6:



Сполука AR00304125

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(3, 4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-14-(2-фторетоксикарбоніламіно)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00304125) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 2-1, тільки на етапі 2 для утворення хлорформіатного реагента використовували 2-фторетанол замість цикlopентанолу. MS m/e 615.1 (M⁺+1).

Приклад 2-7:



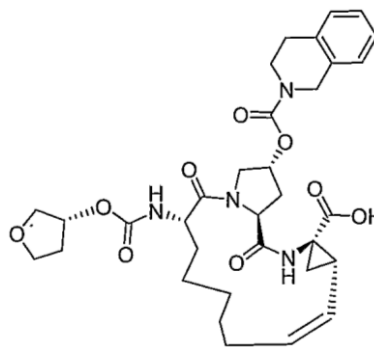
Сполука AR00304126

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-14-(тетрагідрофуран-3S-ілоксикарбоніламіно)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00304126) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 2-1, тільки на етапі 2 для утворення хлорформіатного реагента використовували тетрагідрофуран-3S-ол замість цикlopентанолу. MS m/e 639.2 (M⁺+1).

Приклад 2-8:

91677

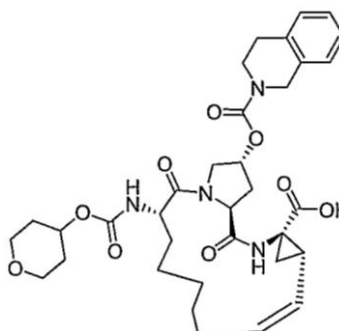
248



Сполука AR00304127

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-14-(тетрагідрофуран-3R-ілоксикарбоніламіно)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00304127) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 2-1, тільки на етапі 2 для утворення хлорформіатного реагента використовували тетрагідрофуран-3R-ол замість цикlopентанолу. MS m/e 639.2 (M⁺+1).

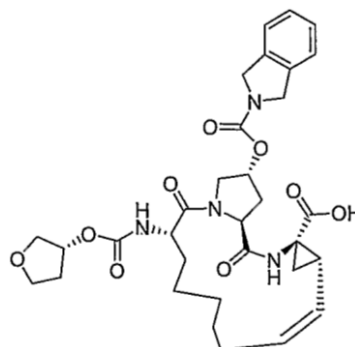
Приклад 2-9:



Сполука AR00320002

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-14-(тетрагідропіран-4-ілоксикарбоніламіно)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00320002) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 2-1, тільки на етапі 2 для утворення хлорформіатного реагента використовували тетрагідропіран-4-ол замість цикlopентанолу. MS m/e 653.2 (M⁺+1).

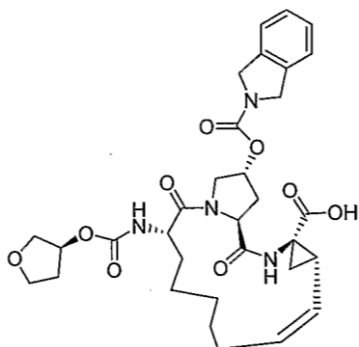
Приклад 2-10:



249

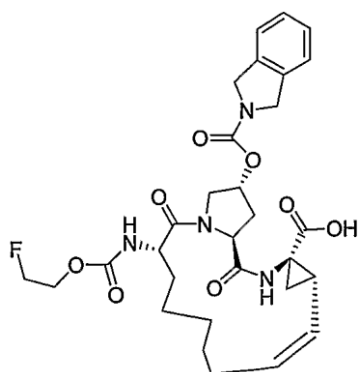
Сполука AR00320074
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-14-(тетрагідрофуран-3R-ілоксикарбоніламіно)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00320074) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 2,3-дигідро-1H-ізоіндол, і на етапі 2 для утворення хлорформіатного реагенту використовували тетрагідро-фуран-3R-ол замість цикlopентанолу. MS m/e 625. 2 (M⁺+1).

Приклад 2-11:



Сполука AR00320075
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-14-(тетрагідрофуран-3S-ілоксикарбоніламіно)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00320074) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 2,3-дигідро-1H-ізоіндол, і на етапі 2 для утворення хлорформіатного реагенту використовували тетрагідрофуран-3S-ол замість цикlopентанолу. MS m/e 625.2 (M⁺+1).

Приклад 2-12:

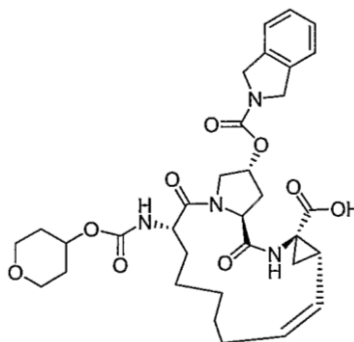


Сполука AR00320076
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-14-(2-флуоро-етоксикарбоніламіно)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00320076) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-1, тільки на етапі 4 у Прикладі 1-2 використовували 2,3-дигідро-1H-ізоіндол, і на етапі 2 у Прикладі 2-1 для утворення хлорформіатного агента

91677

використовували 2-фторетанол замість цикlopентанолу. MS m/e 601. 1 (M⁺+1).

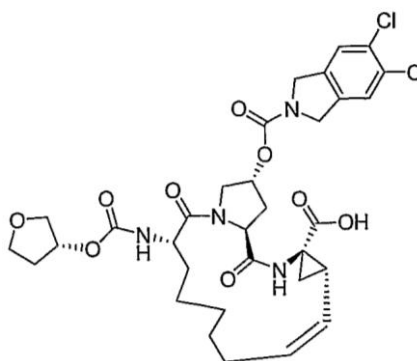
Приклад 2-13:



Сполука AR00320077

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-14-(тетрагідро-піран-4-ілоксикарбоніламіно)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00320076) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-1, тільки на етапі 4 у Прикладі 1-2 використовували 2,3-дигідро-1H-ізоіндол, і на етапі 2 у Прикладі 2-1 для утворення хлорформіатного агента використовували тетрагідропіран-4-ол замість цикlopентанолу. MS m/e 601.1 (M⁺+1).

Приклад 2-14:

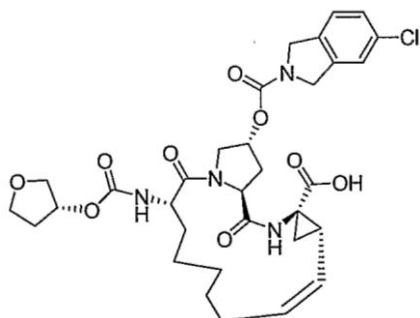


Сполука AR00320445

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(5,6-дихлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-14-(тетрагідрофуран-3R-ілоксикарбоніламіно)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00320445) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-1, тільки на етапі 4 у Прикладі 1-2 використовували 5,6-дихлор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол, і на етапі 2 у Прикладі 2-1 для утворення хлорформіатного агента використовували тетрагідро-фуран-3R-ол замість цикlopентанолу. MS: m/e 693.0 (M⁺), 695.1 (M⁺+2).

Приклад 2-15:

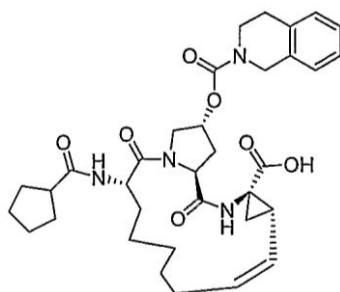
251



Сполука AR00320448

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(5,6-дихлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-14-(тетрагідрофуран-3R-ілоксикарбоніламіно)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00320445) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-1, тільки для утворення хлорформіатного агенту на етапі 4 у Прикладі 1-2 використовували 5-хлор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол, і на етапі 2 у Прикладі 2-1 використовували тетрагідрофуран-3R-ол замість цикlopентанолу. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD): δ 7.38 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (br s, 1H), 5.56-5.50 (q, 1H), 5.42-5.38 (t, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.80-4.48 (m, 6H), 4.44 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.50 (t, 1H), 2.55-2.36 (m, 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 9H). MS: m/e 659.1 (M⁺), 661.1 (M⁺+2).

Приклад 2-16:



Сполука AR00248689

Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-(циклопентанкарбоніламіно)-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонової кислоти (Сполуку AR00248689).

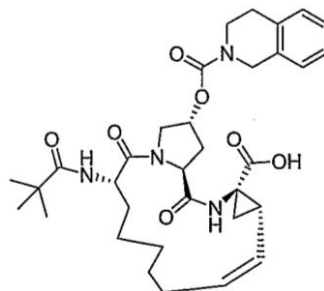
Цикlopентил-карбонову кислоту спочатку додавали до PS-TFP смоли (4-гідрокси-2,3,5,6-тетрафторбензамідометилполістирол) (придбаной у ф. «Argonaut Technologies») для утворення активного ефіру. Активованій ефір на смолі (26 мг, 1.16 ммоль/г, 0.03 ммоль) спочатку залишали набухати в 0,5 мл хлороформу, потім додавали МР-карбонатної смоли (крупнопориста смола-триетиламмоніум-метил-полістирол карбонат) (придбаной у ф. «Argonaut Technologies», 300 мг, 2.5 ммоль/г, 0.75 ммоль). До суміші цих смол по-

91677

252

тім додавали 0.5 М розчин у хлороформі макроциклічної сполуки (15 мг, 0.02 ммоль), і реакційну суміш перемішували всю ніч при кімнатній температурі. Як показала РХВТ, реакція була завершена через 16 годин. Реакційну суміш фільтрували, потім концентрували і одержували чистий N-ацильований продукт, який потім гідролізували, дотримуючись процедурами гідролізу, описаних для етапу 5 Прикладу 1-1, для одержання заданого продукту AR00248689 у вигляді білої твердої речовини. (12.5 мг, 88%). MS (APCI⁺): m/z 621.3 (MH⁺).

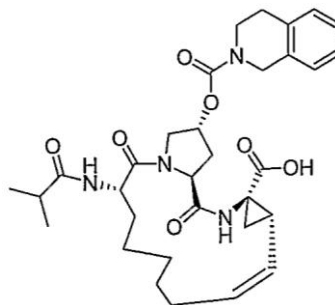
Приклад 2-17:



Сполука AR00248687

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(3, 4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-14-(2,2-диметилпропіоніламіно)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00248687) синтезували згідно з процедурами, описаними у Прикладі 2-16, тільки трет-бутил- карбонову кислоту спочатку додавали до PS-TFP смоли. MS (APCI⁺) : m/z 609.3 (MH⁺).

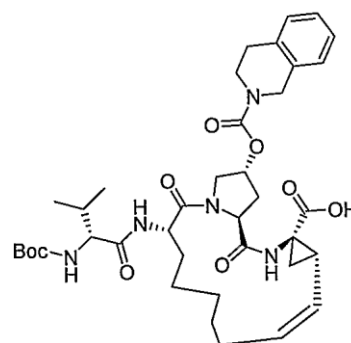
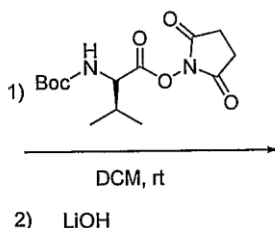
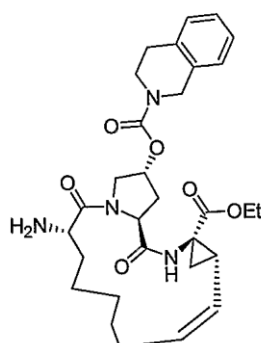
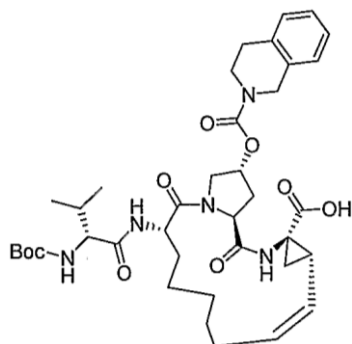
Приклад 2-18:



Сполука AR00248688

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(3, 4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-14-(ізобутиріламіно)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00248688) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 2-16, тільки ізопропіл-карбонову кислоту спочатку додавали до PS-TFP смоли. MS (APCI⁺): m/z 595.3 (MH⁺).

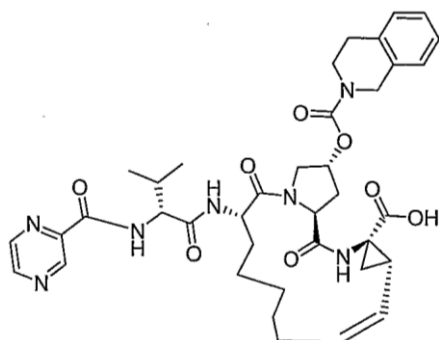
Приклад 2-19:



Дихлорметан, кімнатна температура (DCM, rt)

14-аміно-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонової кислоти етиловий ефір (120 мг, 217 мкмоль) і N- α -т-Вос-L-валін-N-гідроксисукцинамідний ефір (96 мг, 300 мкмоль) перемішували разом в 1.1 мл дихлорметану протягом 14 годин. Розчинник видаляли під вакуумом і додавали етилацетат. Фази розділяли, і водний шар промивали двічі 500 мкл етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували в середовищі MgSO₄ і розчинники вилучали під вакуумом для одержання заданої сполуки у вигляді білої твердої речовини. (132 мг, 81%). MS m/z 752.2 (M⁺).

Приклад 2-20:



Сполука AR00301338

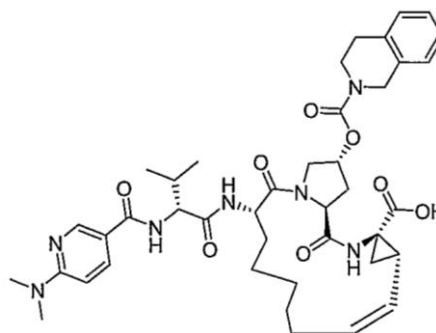
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-14-{3-метил-2-

Сполука AR00298989

Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метил-бутиріламіно)-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонової кислоти (Сполука AR298989).

[(піразин-2-карбоніл)-аміно]-бутиріламіно}-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполука AR00301338) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 2-19, тільки використовували 3-метил-2-[(піразин-2-карбоніл)-аміно]-бутанової кислоти 2,5-діоксо-піролідин-1-іл ефір замість N- α -т-Вос-L-валін N-гідроксисукцинамідного ефіру. MS m/e 730.3 (M⁺+1).

Приклад 2-21:



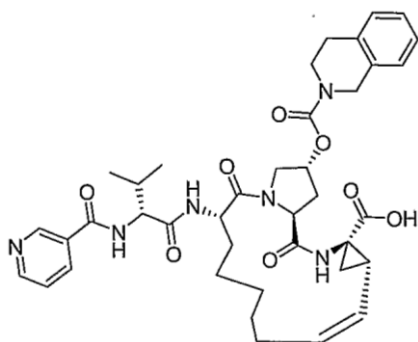
Сполука AR00304072

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-14-{2-[(6-диметиламіно-піридин-3-карбоніл)-аміно]-3-метил-бутиріламіно}-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполука AR00304072) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 2-19,

255

тільки використовували 2-[(6-диметиламіно-піридин-3-карбоніл)-аміно]-3-метил-бутанової кислоти-2,5-діоксо-піролідин-1-іл-ефір замість N- α -т-Вос-L-валін-N - гідроксисукцинамідного ефіру. ^1H NMR (CD_3OD , 500 МГц): δ 8.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37-8.39 (m, 1H), 8.14-8.21 (m, 2H), 7.07-7.18 (m, 5H), 5.63 (q, 1H), 5.36-5.42 (m, 2H), 4.49-4.56 (m, 3H), 4.42-4.45 (m, 1H), 4.31-4.32 (m, 1H), 3.92-3.95 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H), 2.33-2.55 (m, 4H), 1.93-2.03 (m, 3H), 1.61-1.68 (m, 3H), 1.27-1.52 (m, 12H), 0.86-0.96 (m, 8H). MS m/e 770.4 (M^+).

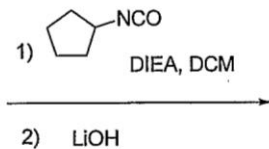
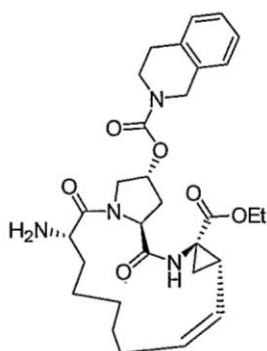
Приклад 2-22:



Сполука AR00304073

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-14-{3-метил-2-[(піридин-3-карбоніл)-аміно]-бутиріламіно}-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00304073) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 2-19, тільки використовували 3-метил-2-[(піридин-3-карбоніл)-аміно]-бутанової кислоти 2,5-діоксо-піролідин-1-іл ефір замість N- α -т-Вос-L-валін -N-гідроксисукцинамідного ефіру. MS m/e 729.2 (M^+).

Приклад 2-23:

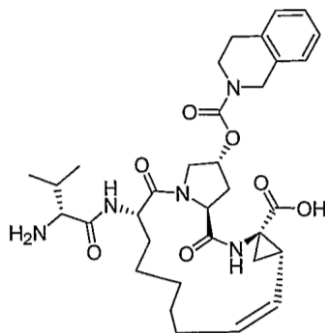


N,N-діізопропілетиламін (DIEA), дихлорметан (DCM)

Гідрохлорид 14-аміно-2,15-діоксо-18-(8-трифторметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-3,16-діазатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонової кислоти етиловий ефір (49 мг, 74 мкмоль), діізопропілетиламін (29 мг, 222 мкмоль), і цикlopентилізоціанат (25 мг, 222 мкмоль) розчиняли в 375 мкл дихлорметану і перемішували

91677

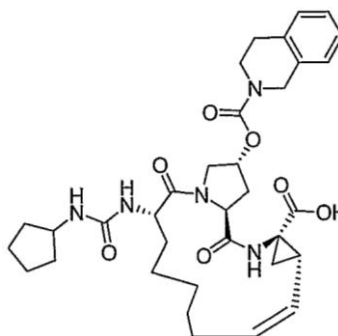
256



Сполука AR00298990

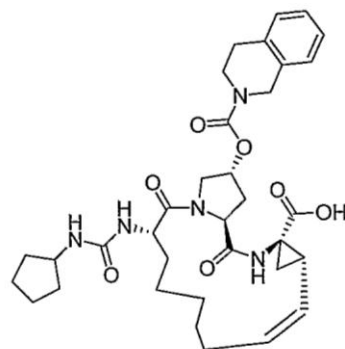
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-(2-аміно-3-метил-бутиріламіно)-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку 00298990) синтезували за процедурами, описаними для етапу 1 Прикладу 2-1. MS m/e 624.2 (M^+).

Приклад 2-24:



Сполука AR00294378

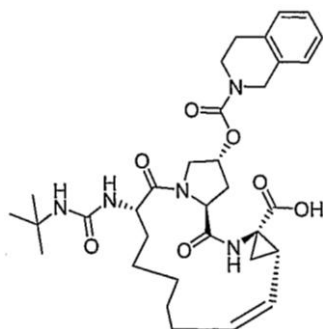
Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-(3-циклопентил-уреїдо)-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонової кислоти (Сполуки 00AR294378).



при 19°C протягом 1 години. Реакційну масу переносили на C18 випарну колонку та елювали водою/ацетонітрилом (10 до 100%), що містила 0.1% TFA для одержання названого продукту у вигляді твердої білої речовини (42 мг, 77%). MS m/z 732.2 (MH^+).

Приклад 2-25:

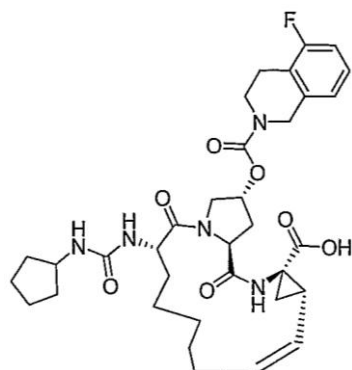
257



Сполука AR00294377

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-(3-трет-бутил-уреїдо)-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00294377) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-24, тільки трет-бутил-ізоціанат використовували замість цикlopентил-ізоціанату у процедурах Прикладу 2-24. MS m/e 624.1 (M⁺+1).

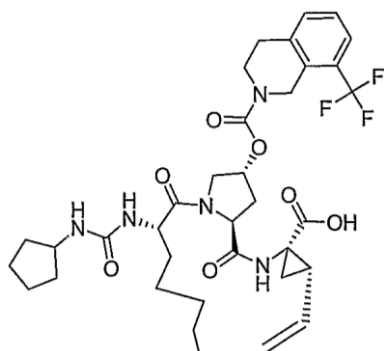
Приклад 2-26:



Сполука AR00304077

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-(3-циклопентил-уреїдо)-18-(5-фтор-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00304077) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-24, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 5-фтор-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS m/e 654.2 (M⁺+1).

Приклад 2-27:



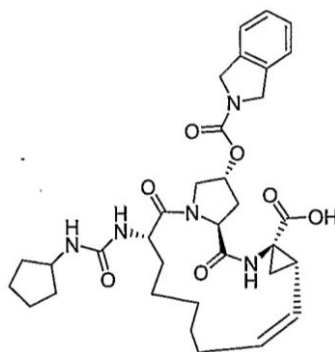
91677

258

Сполука AR00304078

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-(3-циклопентил-уреїдо)-2,15-діоксо-18-(8-трифторметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00304078) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-24, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 8-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS m/e 704.1 (M⁺+1).

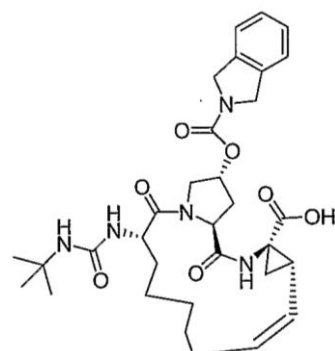
Приклад 2-28:



Сполука AR00304079

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-(3-циклопентил-уреїдо)-18-(1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00304079) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-24, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 2, 3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS m/e 622.2 (M⁺+1).

Приклад 2-29:

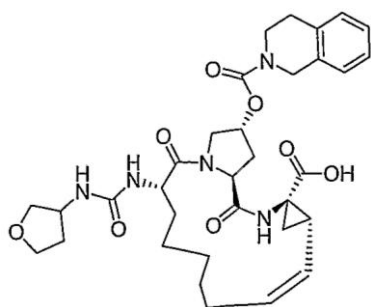


Сполука AR00320078

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-(3-трет-бутил-уреїдо)-18-(1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00320078) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-24, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 2, 3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну і трет-бутил-ізоціанат замість цикlopентил-ізоціанату в процедурах Прикладу 2-24. MS m/e 610.1 (M⁺+1).

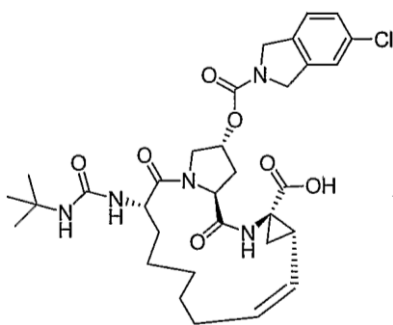
Приклад 2-30:

259



Сполука AR00320221
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-14-[3-(тетрагідро-фуран-3-ил)-уреїдо]-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00320221) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-24, тільки в процедурах Прикладу 2-24 використовували 3-ізоціанато-тетрагідро-фуран замість циклопентил-ізоціанату. MS m/e 638.2 (M⁺+1).

Приклад 2-31:

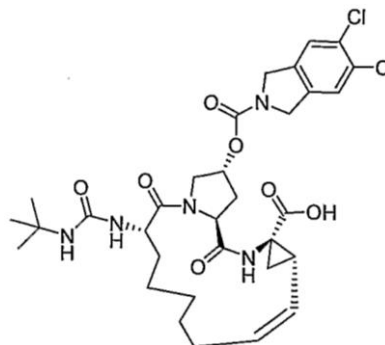


Сполука AR00320449
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-(3-трет-бутил-уреїдо)-18-(5-хлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00320449) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-24, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 5-хлор-2, 3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну, і трет-бутил-ізоціанат замість циклопентил-ізоціанату в процедурах Прикладу 2-24. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD): δ 7.34 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.51 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.73-4.60 (m, 3H), 4.53 (t, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.98 (dd, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 3H), 1.48-1.20 (m, 8H), 1.18 (s, 9H). MS: m/e 644.0 (M⁺), 645.9 (M⁺+2).

Приклад 2-32:

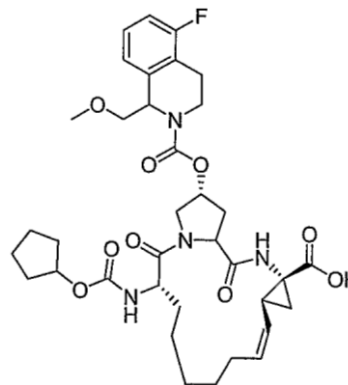
91677

260



Сполука AR00320450
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-(3-трет-бутил-уреїдо)-18-(5,6-дихлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00320450) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-24, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 5,6-дихлор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну, і трет-бутил-ізоціанат замість циклопентил-ізоціанату в процедурах Прикладу 2-24. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD): δ 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.56 (q, 1H), 5.42-5.38 (m, 2H), 4.72-4.61 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.92 (dd, 1H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 3H), 1.50-1.22 (m, 8H), 1.18 (s, 9H). MS: m/e 678.0 (M⁺), 680.0 (M⁺+2).

Приклад 2-33:



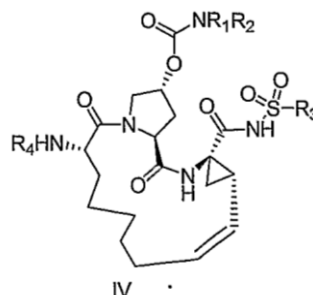
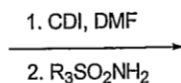
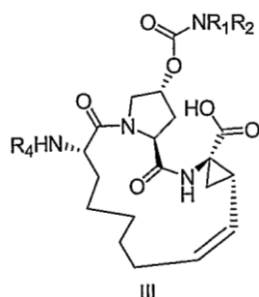
Сполука AR00365381
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-циклопентилоксикарбоніламіно-18-(5-фтор-1-метоксиметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00365381) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 2-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 5-фтор-1-метоксиметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліній-хлорид замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS (APCI-): m/z 697.4 (M-1).

3. Синтез сполук із загальною структурною формулою IV

261

91677

262



Карбодиїмід (CDI)

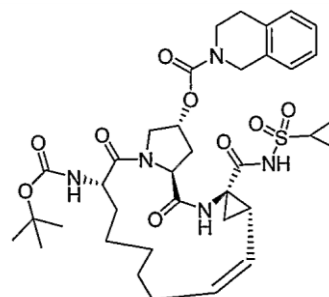
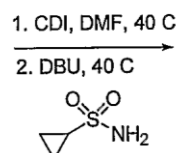
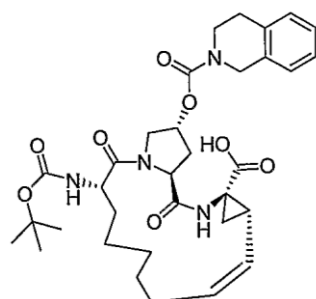
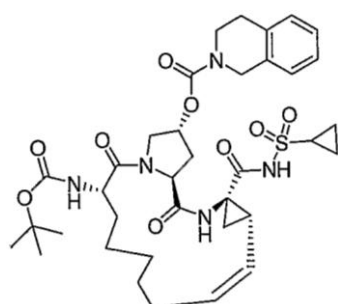
Диметилформамід (DMF)

Сполуки із загальною структурною формулою IV синтезували за схемою, наведеною вище (1. Khan et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett. , 1997, 7 (23), 3017-3022. 2. Міжнародна заявка РСТ/US02/39926, WO 03/053349).

Приклад 3-1:

Сполука AR00261408

Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоної кислоти-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфонамінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-ілового ефіру (AR00261408).



Карбодиїмід (CDI)

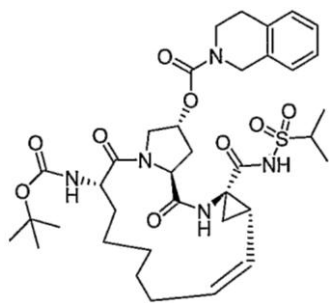
Диметилформамід DMF (DMF)

7,11-діазабіцикло[5.4.0]ундек-11-ен

Макроциклічної кислоти сполуку №101 (7 мг, 0.011 ммоль) розчиняли в 0.1 мл DMF, потім додавали CDI (1.8 мг, 0.011 ммоль). Суміш перемішували при 40°C на масляній бані протягом 1 години. Потім циклопропілсульфонамід (2.0 мг, 0.017 ммоль) додавали до реакційної суміші, потім додавали DBU (1.7 мг, 0.011 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40°C всю ніч. Через 14 годин за допомогою спільного використання рідинної хроматографії і мас-спектрометрії виявляли завершення реакції. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розділяли між 2 мл ЕА і 2 мл 5% HCl (водного). Органічний

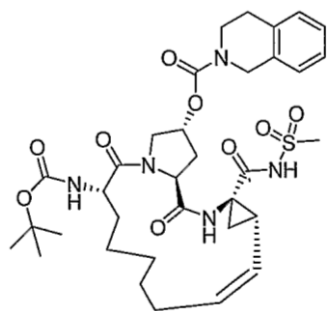
шар промивали водою, бікарбонатом натрію (2 мл), потім висушували (Na₂SO₄). Отриманий продукт очищали на Biotage 12M (елюент=DCM:MeOH 20:1) і одержували сполуку AR00261408 (4.2 мг, 52%) ¹H NMR (CDCl₃, 500 МГц): δ 0.80-2.10 (m, 25H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.37-2.59 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.45-4.70 (m, 5H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.30-5.48 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.0-7.23 (m, 4H). MS m/e 728.0 (M⁺H).

Приклад 3-2:



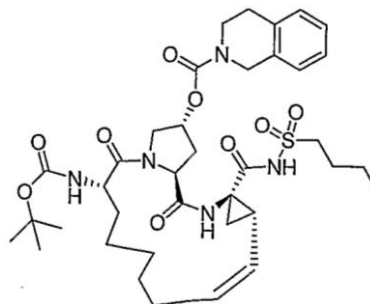
Сполука AR00261407
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-4-(пропан-2-сульфоніламінокарбоніл)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іл ефір (Сполуку AR00261407) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-1, тільки на етапі приєднання використовували ізопропілсульфонамід замість циклопропілсульфонамід. MS m/e 728.4 (M-1).

Приклад 3-3:



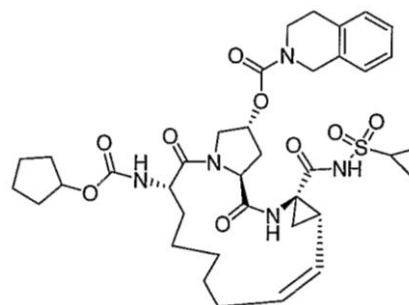
Сполука AR00254906
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00254906) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-1, тільки на етапі приєднання використовували метилсульфонамід замість циклопропілсульфонамід. ¹H NMR (CDCl₃, 500 МГц): δ 1.20-1.52 (m, 16H), 1.54-1.98 (m, 5H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.47-2.59 (m, 3H), 2.84 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.56-3.70 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 2H), 4.47-4.69 (m, 4H), 4.90-5.10 (m, 2H), 5.47 (br s, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.03-7.23 (m, 4H). MS m/e 701.9 (M⁺), 602.2 (материнська, MH⁺-Вос-група).

Приклад 3-4:



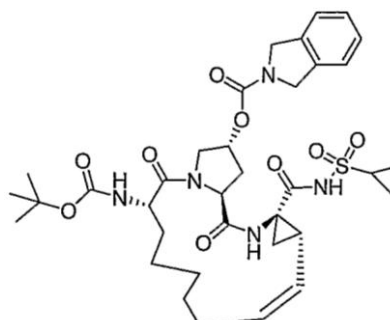
Сполука AR00261409
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-4-(бутан-1-сульфоніламінокарбоніл)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00261409) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-1, тільки на етапі приєднання використовували n-бутилсульфонамід замість циклопропілсульфонамід. ¹H NMR (CDCl₃, 500 МГц): δ 0.80-1.03 (m, 7H), 1.20-2.10 (m, 22H), 2.20-2.60 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 1H), 4.20-4.34 (m, 2H), 4.50-4.65 (m, 4H), 4.95-5.05 (m, 1H), 5.30-5.39 (m, 1H), 5.44-5.49 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.0-7.23 (m, 4H). MS m/e 743.3 (M⁺, APCI-).

Приклад 3-5:



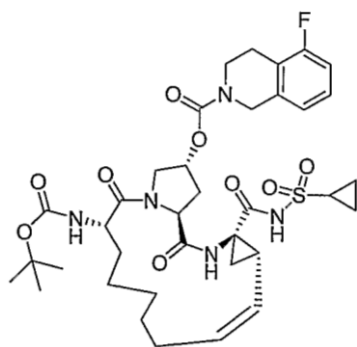
Сполука AR00282131
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-циклопентилоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00282131) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 2-1 і 3-1. MS m/e 738.4 (M-1).

Приклад 3-6:



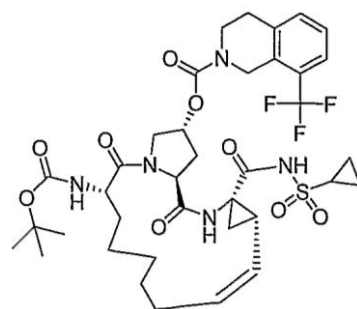
Сполука AR00294381
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполука AR00294381) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-5 і 3-1. ¹H NMR (CDCl₃, 500 МГц): δ 0.89-2.08 (m, 25H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.51-2.61 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.40 (d, J=11.7 Гц, 1H), 4.53-4.80 (m, 5H), 4.95-5.04 (m, 2H), 5.47 (br s, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 3H). MS: m/e 712.3 (APCI-, M-H).

Приклад 3-7:



Сполука AR00298996
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-фтор-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполука AR00298996) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 3-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 5-фтор-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 10.05 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.84-6.73 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.65 (k, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.54-4.40 (m, 3H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.72-3.51 (m, 2H), 2.92-2.68 (m, 3H), 2.55-2.30 (m, 3H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 3H), 1.40-0.75 (m, 18H). MS: m/e 746.0 (M⁺).

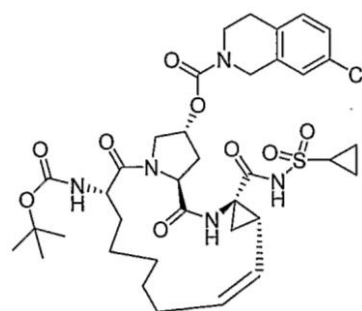
Приклад 3-8:



Сполука AR00298997
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-8-трифторметил-3,4-

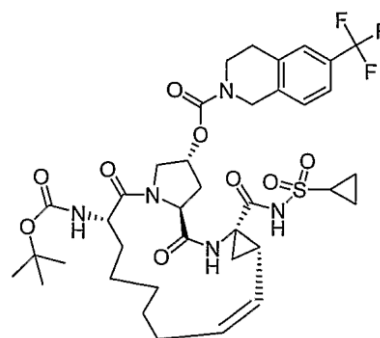
дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропан-сульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполука AR00298997) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 3-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 5-фтор-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD): δ 7.55 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.00-2.82 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 3H), 2.51-2.32 (m, 2H), 1.86-1.56 (m, 3H), 1.41 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 5H), 1.04-0.98 (m, 14H). MS: m/e 795.9 (M⁺).

Приклад 3-9:



Сполука AR00301746
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-7-хлор-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполука AR00301746) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 3-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 7-хлор-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 10.10 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 5.64 (k, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.92-4.41 (m, 2H), 4.55-4.40 (m, 3H), 4.28-4.12 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.65-3.46 (m, 3H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.78-2.56 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.21-2.12 (k, 1H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.45-1.12 (m, 16H), 1.10-0.98 (m, 2H), 0.90-0.75 (m, 2H). MS m/e 761.9 (M⁺).

Приклад 3-10:

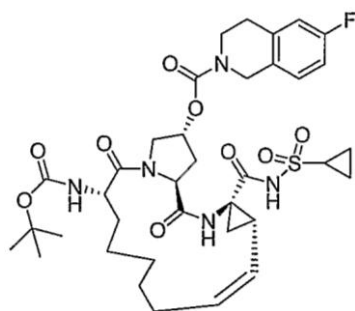


Сполука AR00301747

267

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-6-трифторметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламіно-карбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00301747) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 та 3-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD): δ 7.44 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 5.65 (k, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.56 (br s, 2H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.75-3.67 (m, 2H), 2.93-2.82 (m, 3H), 2.66-2.54 (m, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.42-2.40 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.74-1.70 (dd, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.54-1.36 (m, 4H), 1.34-1.25 (m, 12H), 1.50-1.20 (m, 2H), 1.00-0.70 (m, 1H), 0.52-0.34 (m, 1H). MS: m/e 795.9 (M⁺).

Приклад 3-11:



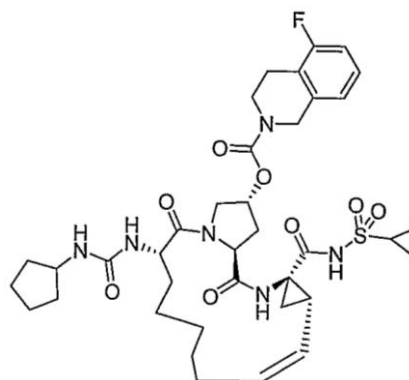
Сполука AR00301751

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-6-фтор-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00301751) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 3-1, тільки на етапі 4 в Прикладі 1-2 використовували 6-фтор-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD): δ 7.21-7.02 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 5.68 (k, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.08 (t, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.78-3.60 (m, 3H), 2.86-2.72 (m, 3H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.56-1.38 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 14H), 1.13-1.04 (m, 2H), 1.02-0.89 (m, 1H), 0.88-0.82 (m, 1H). MS: m/e 746.0 (нулевої). MS m/e 757.2 (M⁺+1).

Приклад 3-12:

91677

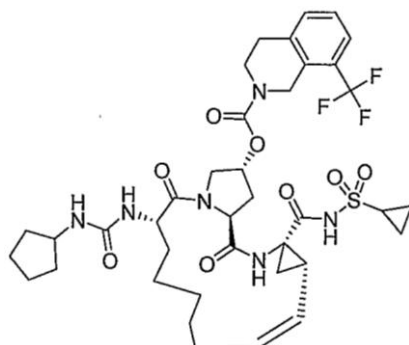
268



Сполука AR00304080

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-фтор-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-(3-циклопентил-уреїдо)-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00304080) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-24 та 3-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 5-фтор-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну.

Приклад 3-13:

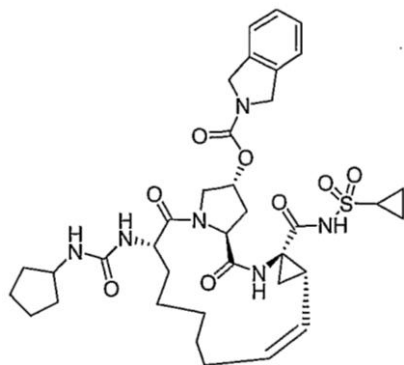


Сполука AR00304081

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-8-трифторметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-(3-циклопентил-уреїдо)-4-циклопропансульфоніламіно-карбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00304081) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-24 і 3-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 8-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS m/e 807.2 (M⁺+1).

Приклад 3-14:

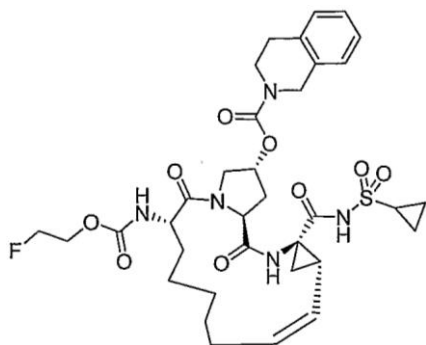
269



Сполука AR00304082

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-(3-циклопентил-уреїдо)-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00304082) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-24 і 3-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 2,3-дигідро-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS m/e 725.2 (M⁺+1).

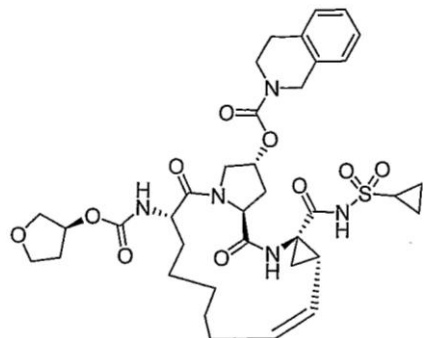
Приклад 3-15:



Сполука AR00304161

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-14-(2-фторетоксикарбоніламіно)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00304161) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-1 і 3-1, тільки на етапі 2 у Прикладі 2-1 для утворення хлорформіатного реагенту використовували 2-фторетанол замість циклопентанолу. MS m/e 718.1 (M⁺+1).

Приклад 3-16:



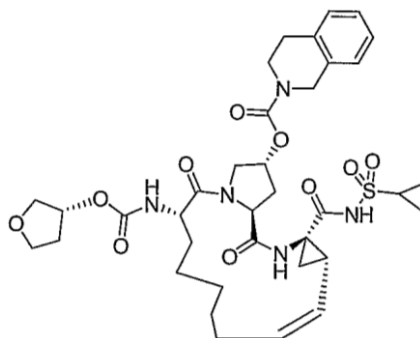
91677

270

Сполука AR00304162

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-14-(тетрагідро-фуран-3S-ілоксикарбоніламіно)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00304162) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-1 і 3-1, тільки на етапі 2 у Прикладі 2-1 для утворення хлорформіатного реагенту використовували тетрагідро-фуран-3S-ол замість циклопентанолу. MS m/e 742.1 (M⁺+1).

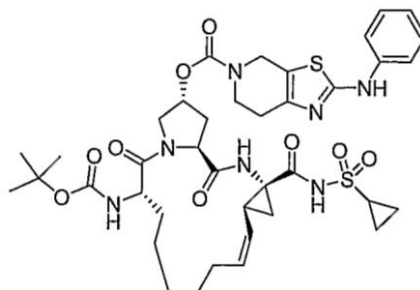
Приклад 3-17:



Сполука AR00304163

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-14-(тетрагідро-фуран-3R-ілоксикарбоніламіно)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00304163) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-1 і 3-1, тільки на етапі 2 у Прикладі 2-1 для утворення хлорформіатного реагенту використовували тетрагідро-фуран-3R-ол замість циклопентанолу. ¹H NMR (d⁶-бензол, 500 МГц): δ 10.53 (s, 1H), 6.78-6.96 (m, 4H), 5.83-5.90 (m, 1H), 5.66 (q, 1H), 5.18-5.21 (m, 1H), 5.13 (br s, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.41-4.87 (m, 3H), 3.85-4.05 (m, 4H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.46-3.53 (m, 3H), 3.23-3.34 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.34-2.59 (m, 4H), 1.84-1.99 (m, 4H), 0.98-1.60 (m, 14H), 0.42-0.47 (m, 1H), 0.27-0.32 (m, 1H). MS m/e 741.2 (M-1).

Приклад 3-18:

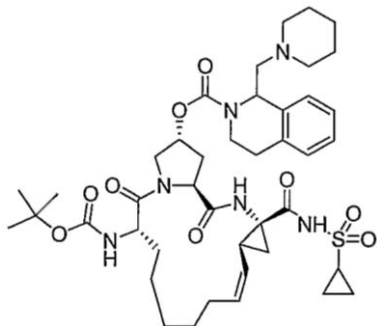


Сполука AR00311814

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-2-феніламіно-6,7-дигідро-4H-тіазоло[5,4-c]піридин-5-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламіно-карбоніл-2,15-

діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00311814) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 та 3-1, тільки на етапі 4 в Прикладі 1-2 використовували фенол-(4,5,6,7-тетрагідротіазоло[5,4-с]піридин-2-іл)-амін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS m/e 826.2 (M⁺+1).

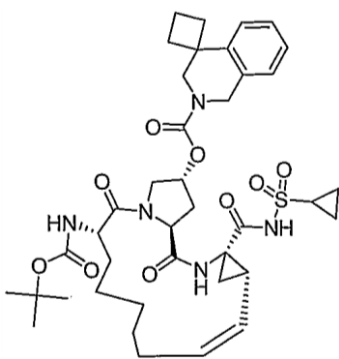
Приклад 3-19:



Сполука AR00311815

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1-піперидин-1-ілметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламіно-карбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00311815) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 та 3-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 1-піперидин-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD) δ 8.94 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.22-7.15 (m, 2H), 5.74-5.64 (m, 2H), 5.47 (br s, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.54 (dt, 1H), 4.40-4.17 (m, 4H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.75-3.40 (m, 5H), 3.14-2.32 (m, 7H), 2.05 (dd, 1H), 1.99-1.68 (m, 5H), 1.65-0.95 (m, 24H); MS (POS ESI) m/z 825.4 (M⁺).

Приклад 3-20:

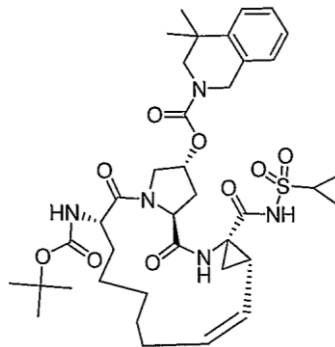


Сполука AR00312024

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4,4-спіроциклобутил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламіно-карбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00312024) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 та 3-1, тільки на етапі 4 в Прикладі 1-2 використовували 4,4-спіроциклобутил-1,2,3,4-

тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 7.54-7.60 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.97-7.21 (m, 1H), 5.66 (dd, 1H), 5.37-5.48 (m, 1H), 5.11 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.39 (t, 3H), 4.11-4.26 (m, 1H), 3.77-3.96 (m, 1H), 3.87 (t, 3H), 3.60-3.70 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.23-2.68 (m, 6H), 1.70-2.23 (m, 7H), 1.18-1.69 (m, 18H), 0.81-1.12 (m, 3H). MS m/z 767.9 (M⁺+1).

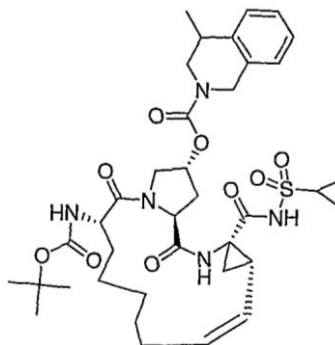
Приклад 3-21:



Сполука AR00312025

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4,4-диметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00312025) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 та 3-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 7.31-7.40 (m, 1H), 6.97-7.23 (m, 3H), 5.67 (dd, 1H), 5.34-5.49 (m, 1H), 5.09 (dd, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.50-4.61 (m, 1H), 4.33-4.44 (m, 3H), 4.11-4.24 (m, 1.0), 3.82-3.95 (m, 3H), 3.36-3.55 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 1H), 2.25-2.69 (m, 4H), 1.68-2.24 (m, 4H), 1.15-1.68 (m, 23H), 0.81-1.15 (m, 3H). MS m/z 756.0 (M⁺+1).

Приклад 3-22:

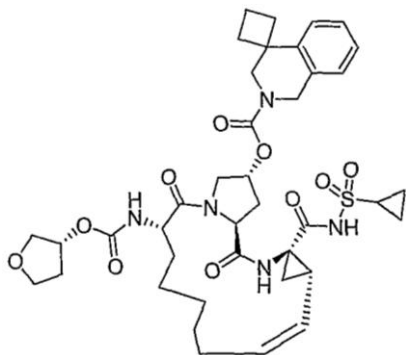


Сполука AR00312026

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-метил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00312026) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 3-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використо-

ували 4-метил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ^1H NMR (400 МГц, CD_3OD) δ 7.76 (s, 1H), 6.98-7.24 (m, 3H), 5.67 (dd, 1H), 5.2-5.51 (m, 1H), 5.04-5.15 (dd, 1H), 4.28-4.63 (m, 5H), 4.10-4.24 (m, 1H), 3.81-3.96 (m, 3H), 3.37-3.78 (m, 2H), 2.83-3.06 (m, 2H), 2.54-2.71 (m, 1H), 2.25-2.54 (m, 3H), 1.69-1.94 (m, 3H), 1.16-1.69 (m, 20H), 0.81-1.15 (3H). MS m/z 742.0 ($\text{M}^+ + 1$).

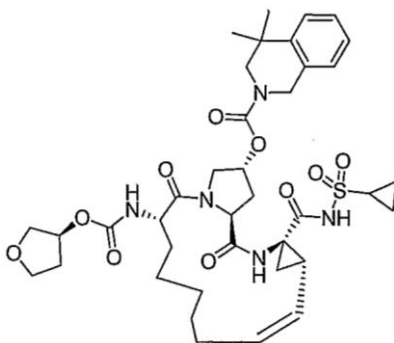
Приклад 3-23:



Сполука AR00314635

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4,4-спіроциклобутил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-14-(тетрагідрофуран-3-ілоксикарбоніламіно)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00314635) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-1 і 3-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 4,4-спіроциклобутил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну, і на етапі 2 у Прикладі 2-1 використовували тетрагідрофуран-3R-ол замість цикlopentанолу для утворення хлорформіатних реагентів. ^1H NMR (500 МГц, CD_2Cl_2) δ 10.24-10.29 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.71 (dd, 1H), 4.95 (dd, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.48-4.59 (m, 3H), 4.17-4.30 (m, 2H), 3.51-3.74 (m, 3H), 3.51-3.72 (m, 6H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.36-2.54 (m, 3H), 2.10-2.33 (m, 4H), 1.80-2.10 (m, 6H), 1.24-1.80 (m, 7H), 0.65-1.24 (m, 10H). MS m/z 741.2 ($\text{M}^+ + 1$).

Приклад 3-24:

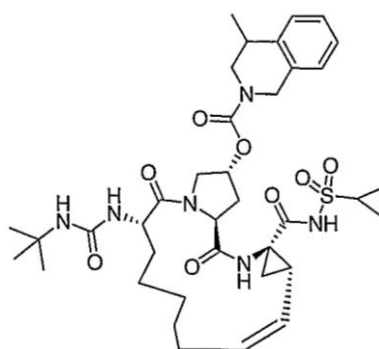


Сполука AR00314654

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4,4-диметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-14-(тетрагідрофуран-3S-ілоксикарбоніламіно)-

3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00314654) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-1 і 3-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну, і на етапі 2 у Прикладі 2-1 використовували тетрагідро-фуран-3S-ол замість цикlopentанолу для утворення хлорформіатних реагентів. ^1H NMR (500 МГц, CD_2Cl_2) δ 8.51-8.64 (br s, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 7.09-7.19 (m, 2H), 6.98-7.08 (m, 1H), 5.70 (dd, 1H), 4.95 (dd, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.44-4.72 (m, 3H), 4.17-4.30 (m, 2H), 3.25-3.91 (m, 9H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.35-2.55 (m, 4H), 2.13-2.34 (m, 4H), 1.91-2.07 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.66-1.80 (m, 2H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.30-1.51 (m, 2H), 0.96-1.15 (m, 3H), 0.65-0.95 (m, 9H). MS m/z 770.1 ($\text{M}^+ + 1$).

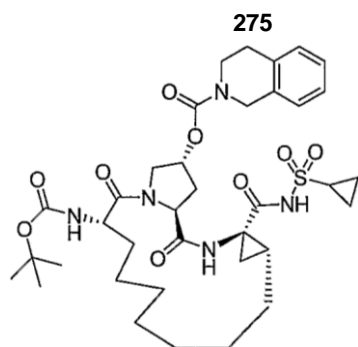
Приклад 3-25:



Сполука AR00314656

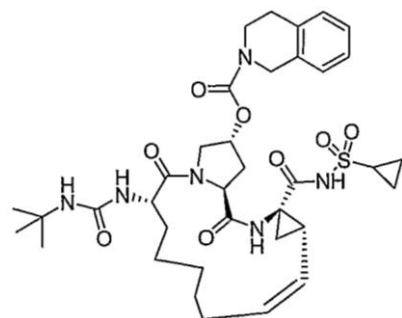
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-метил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-(3-трет-бутилуреїдо)-4-циклопропансульфонідамінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00314656) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-24 і 3-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 4-метил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну, і трет-бутилізоціанат використовували замість цикlopентил ізоціанату в Прикладі 2-24. ^1H NMR (500 МГц, CD_2Cl_2) δ 7.60-7.72 (m, 1H), 7.06-7.48 (m, 4H), 5.73 (dd, 1H), 5.39-5.48 (m, 1H), 5.18-5.27 (br s, 1H), 4.98 (dd, 1H), 4.79-4.90 (br s, 1H), 4.30-4.72 (m, 4H), 3.40-3.77 (m, 5H), 2.97 (d, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.37-2.58 (m, 3H), 2.17-2.30 (dt, 1H), 2.22-2.35 (dt, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.05-1.55 (m, 15H), 0.83-0.98 (m, 3H). MS m/z 741.2 ($\text{M}^+ + 1$).

Приклад 3-26:



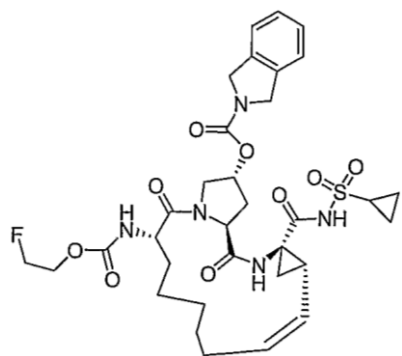
Сполука AR00314719
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00314719) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-22 та 3-1. MS m/e 630.2 (M⁺+100).

Приклад 3-27:



Сполука AR00320001
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-(3-трет-бутилуреїдо)-4-циклопропансульфонідамінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320001) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-24 і 3-1, тільки в Прикладі 2-24 використовували трет-бутилізоціанат замість циклопентилізоціанату. MS m/e 725.7 (M-1).

Приклад 3-28:



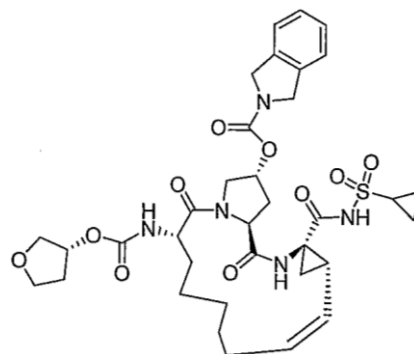
Сполука AR00320073
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-4-циклопропансульфонідамінокарбоніл-14-(2-фтор-

91677

276

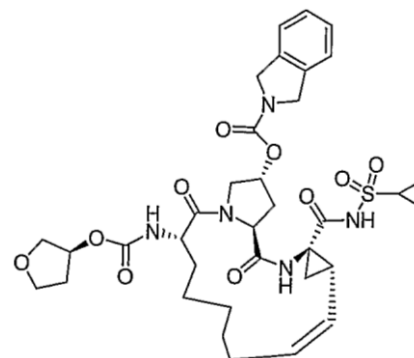
етоксикарбоніламіно)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320073) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-1 і 3-1, тільки на етапі 4 у Прикладі 1-2 використовували 2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну, і на етапі 2 у Прикладі 2-1 використовували 2-фторетанол замість цикlopentанолу для утворення хлорформіатних реагентів. MS m/e 704.0 (M⁺+1).

Приклад 3-29:



Сполука AR00320079
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-4-циклопропансульфонідамінокарбоніл-14-(тетрагідро-фуран-3R-ілоксикарбоніл-аміно)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320079) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-1 і 3-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну, і на етапі 2 Прикладу 2-1 використовували тетрагідро-фуран-3R-ол замість цикlopentанолу для утворення хлорформіатного реагенту. MS m/e 728.1 (M⁺+1).

Приклад 3-30:

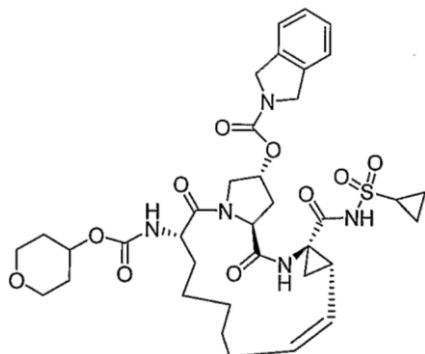


Сполука AR00320080
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-4-циклопропансульфонідамінокарбоніл-14-(тетрагідро-фуран-3S-ілоксикарбоніл-аміно)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320080) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-1 і 3-1, тільки на етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 2,3-дигідро-1H-ізоіндол за-

277

мість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну, і на етапі 2 Прикладу 2-1 використовували тетрагідро-фуран-3S-ол замість цикlopентанолу для утворення хлорформіатного реагенту. MS m/e 728.1 ($M^+ + 1$).

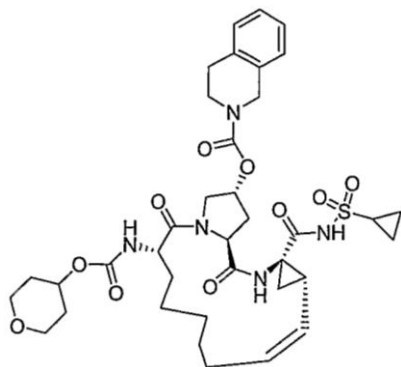
Приклад 3-31:



Сполука AR00320081

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-4-циклопропансульфонідамінокарбоніл-2,15-діоксо-14-(тетрагідро-піран-4-ілокси-карбоніламіно)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320081) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-1 і 3-1, тільки на Етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну, і на Етапі 2 Прикладу 2-1 використовували тетрагідро-піран-4-ол замість цикlopентанолу для утворення хлорформіатного реагенту. MS m/e 742.1 ($M^+ + 1$).

Приклад 3-32:



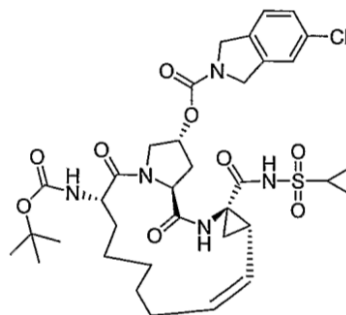
Сполука AR00320082

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-4-циклопропансульфонідамінокарбоніл-2,15-діоксо-14-(тетрагідро-піран-4-ілокси-карбоніламіно)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320082) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-1 і 3-1, тільки на Етапі 2 Прикладу 2-1 використовували тетрагідро-піран-4-ол замість цикlopентанолу для утворення хлорформіатного реагенту. MS m/e 756.1 ($M^+ + 1$).

Приклад 3-33:

91677

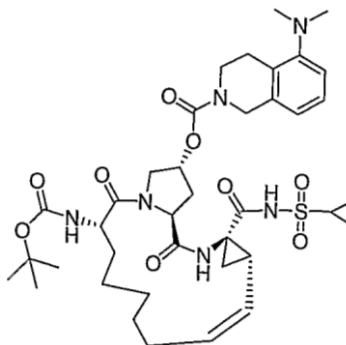
278



Сполука AR00320119

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-хлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320119) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 3-1, тільки на Етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 5-хлор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD): δ 7.36 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12-7.20 (m, 1H), 6.64 (br s, 1H), 5.72-5.64 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.14-5.04 (m, 1H), 4.80-4.62 (m, 2H), 4.61-4.56 (t, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 2H), 1.91-1.72 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.56-1.21 (m, 8H), 1.18 (s, 9H), 1.12-1.05 (m, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.94-0.82 (m, 2H). MS m/e 747.9 (M^+).

Приклад 3-34:



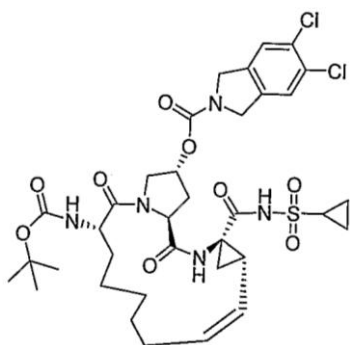
Сполука AR00320120

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-диметиламіно-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320120) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 та 3-1, тільки на Етапі 4 Прикладу 1-2 використовували диметил-(1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-5-іл)-амін (Приклад 1-25a) замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 10.08 (s, 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 6.88-6.81 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.61-6.53 (s, 1H), 5.71-5.60 (q, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.00-4.88 (m, 2H), 4.55-4.38 (m, 3H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.88-3.77 (d, 1H), 3.64-3.41 (m, 3H), 2.91-2.69 (m, 3H), 2.61 (s, 6H), 2.53-2.41 (m, 2H), 2.40-2.39 (m, 1H), 2.22-2.11

279

(m, 1H), 1.89-1.72 (m, 1H), 1.61-1.22 (m, 10H), 1.18 (s, 9H), 1.09-0.97 (m, 2H), 0.91-0.76 (m, 2H). MS: 771.1 (M^+), 772.1 ($M^+ + 1$), 773.1 ($M^+ + 2$).

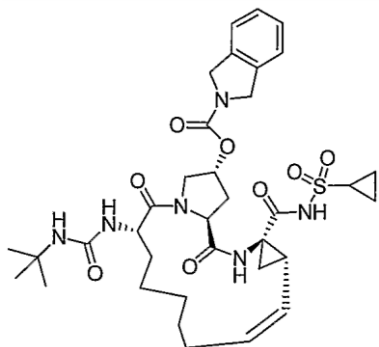
Приклад 3-35:



Сполука AR00320121

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5,6-дихлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфонілаокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320121) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 3-1, тільки на Етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 5,6-дихлор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD): δ 7.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 5.72-5.65 (k, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.08 (t, 1H), 4.78-4.62 (m, 3H), 4.63-4.57 (t, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 2H), 1.91-1.75 (m, 3H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.58-1.25 (m, 8H), 1.18 (s, 9H), 1.12-1.05 (m, 2H), 1.04-0.81 (m, 2H). MS: m/e 781.9 (M^+).

Приклад 3-36:



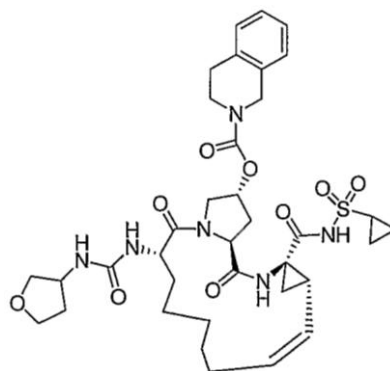
Сполука AR00320220

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-(3-трет-бутилуреїдо)-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320220) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-24 і 3-1, тільки на Етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну і в Прикладі 2-24 t-бутилізоціанат замість цикlopентилізоціанату. MS m/e 713.1 ($M^+ + 1$).

Приклад 3-37:

91677

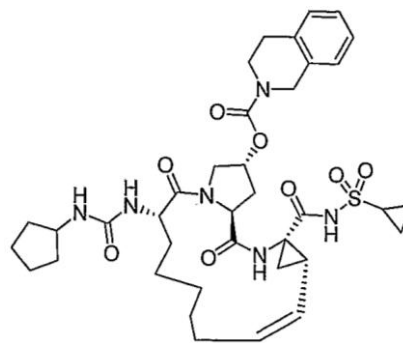
280



Сполука AR00320222

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-14-[3-(тетрагідро-фуран-3-іл)-уреїдо]-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320222) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-24 і 3-1, тільки в Прикладі 2-24 використовували 3-ізоціанато-тетрагідрофуран замість цикlopентилізоціанату. MS m/e 740.8 ($M^+ + 1$).

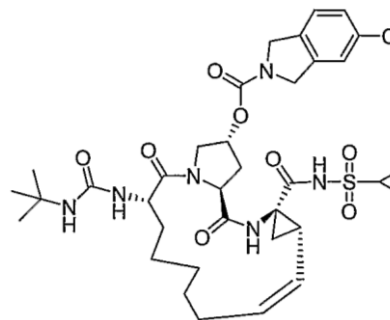
Приклад 3-38:



Сполука AR00320403

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-(3-циклопентил-уреїдо)-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320403) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-24 і 3-1. MS m/e 739.2 ($M^+ + 1$).

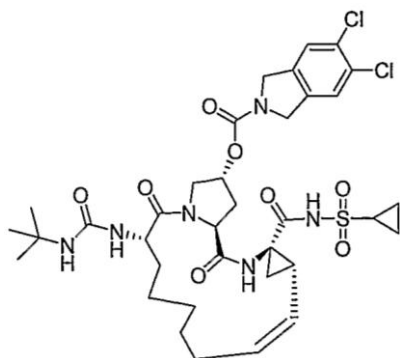
Приклад 3-39:



Сполука AR00320446

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-хлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-(3-трет-бутилурид)-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320446) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-24 і 3-1, тільки на Етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 5-хлор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну, і в Прикладі 2-24 використовували трет-бутилізоціанат замість циклопентилізоціанату. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD): δ 7.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.65-5.72 (q, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.74-4.60 (m, 4H), 4.56 (t, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.87-3.91 (dd, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.54-3.92 (m, 4H), 1.39-1.23 (m, 7H), 1.12 (s, 9H), 1.02-0.98 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 1H). MS: m/e 747.1 (M⁺), 749.1 (M⁺+2).

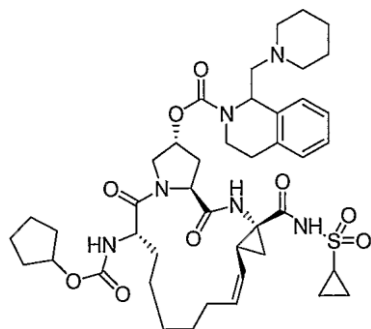
Приклад 3-40:



Сполука AR00320447

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5,6-дихлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-(3-трет-бутилурид)-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320447) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-24 і 3-1, тільки на Етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 5,6-дихлор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну, і в Прикладі 2-24 використовували t-бутил ізоціанат замість циклопентилізоціанату. MS: m/e 781.1 (M⁺), 783.1 (M⁺+2).

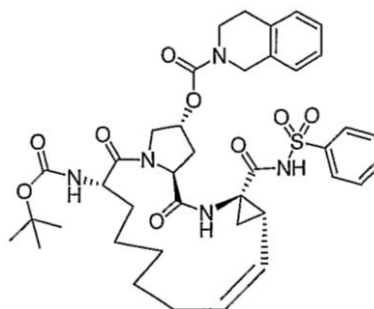
Приклад 3-41:



Сполука AR00320506

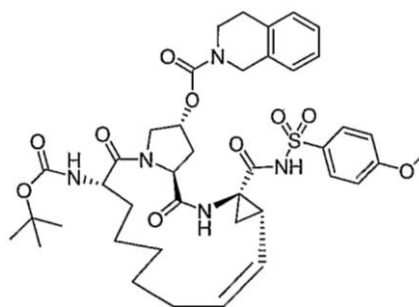
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1-піперидин-1-ілметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-циклопентилокискарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320506) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-1 і 3-1, тільки на Етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 1-піперидин-1-ілметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS (POS ESI) m/z 837.4 (M⁺).

Приклад 3-42:



Сполука AR00320547

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-4-бензолсульфоніламінокарбоніл-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320547) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 3-1, тільки в Прикладі 3-1 використовували бензолсульфонамід замість циклопропілсульфонамід. MS m/e 762.3 (M-1).



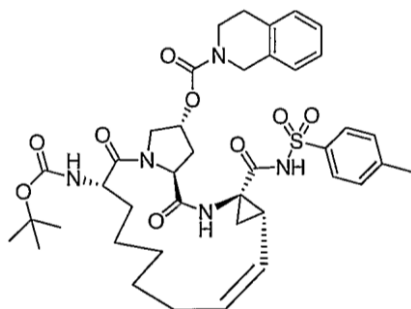
Приклад 3-43:

Сполука AR00320548

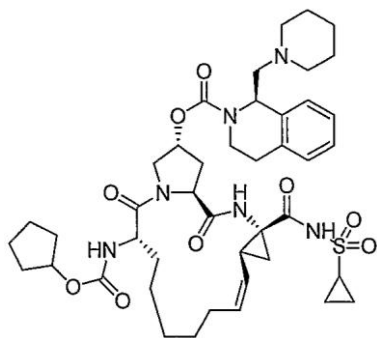
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-метокси-бензолсульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320548) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 3-1, тільки в Прикладі 3-1 використовували 4-метокси-бензолсульфонамід замість циклопропілсульфонамід. MS m/e 792.3 (M-1).

Приклад 3-44:

283



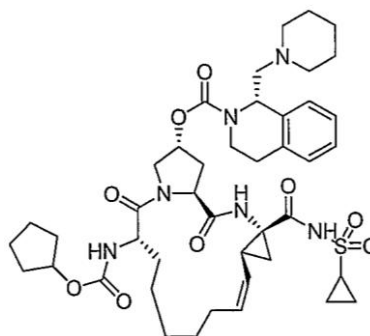
Сполука AR00320549
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-4-(толуол-4-сульфоніламінокарбоніл)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320549) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2 і 3-1, тільки в Прикладі 3-1 використовували 4-метилбензолсульфонамід замість циклопропілсульфонамиду на етапі приєднання. MS m/e 776.3 (M⁺+1).
Приклад 3-45:



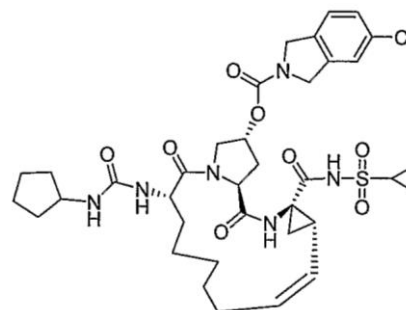
Сполука AR00320556
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1-піперидин-1R-ілметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-циклопентилоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніл-амінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320556) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-1 та 3-1, тільки на Етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 1-піперидин-1R-ілметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD) δ 8.99 (br s, 1H), 7.34-7.13 (m, 6H), 5.75-5.65 (m, 2H), 5.44 (br s, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.44-4.16 (m, 2H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.86 (d, 1H), 3.75-3.38 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.66 (br s, 1H), 2.56-2.26 (m, 3H), 2.06 (d, 1H), 1.99-1.66 (m, 10H), 1.65-1.21 (m, 18H), 1.15-0.95 (m, 3H); MS (POS ESI) m/z 837.4 (M⁺).
Приклад 3-46:

91677

284

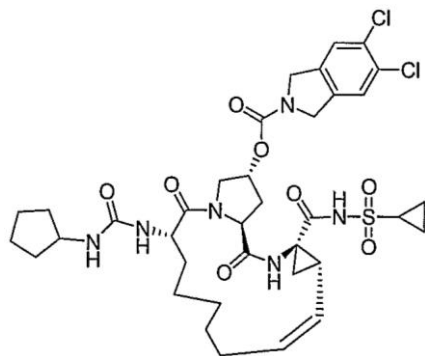


Сполука AR00320557
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1-піперидин-1S-ілметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-циклопентилоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніл-амінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320557) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-1 і 3-1, тільки на Етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 1-піперидин-1S-ілметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD) δ 7.32-7.14 (m, 6H), 6.87 (br s, 1H), 5.72-5.60 (m, 2H), 5.47-5.39 (m, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.58 (t, 1H), 4.53-3.86 (m, 8H), 3.67-3.40 (m, 2H), 3.08-2.85 (m, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.65-2.24 (m, 4H), 2.10-1.22 (m, 27H), 1.19 (dt, 1H), 1.10-1.02 (m, 2H), 1.01-0.93 (m, 1H), 0.89 (k, 1H); MS (POS ESI) m/z 837.4 (M⁺).
Приклад 3-47:



Сполука AR00320574
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-хлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-(3-циклопентилуреїдо)-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320574) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-24 і 3-1, тільки на Етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 5-хлор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS: m/e 759.1 (M⁺), 761.1 (M⁺+2).
Приклад 3-48:

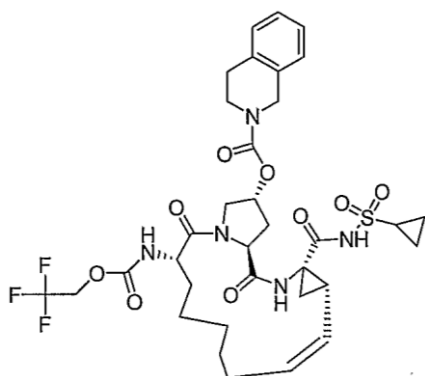
285



Сполука AR00320575

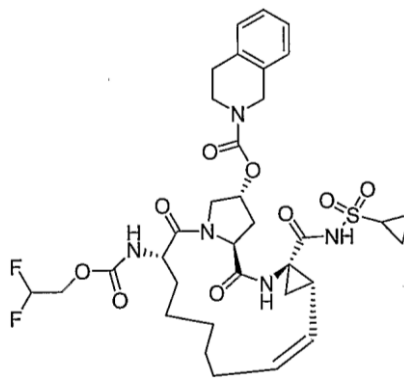
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5,6-дихлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-(3-циклопентилуреїдо)-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320575) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-24 і 3-1, тільки на Етапі 4 Прикладу 1-2 використовували 5,6-дихлор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS: m/e 793.1 (M⁺).

Приклад 3-49:



91677

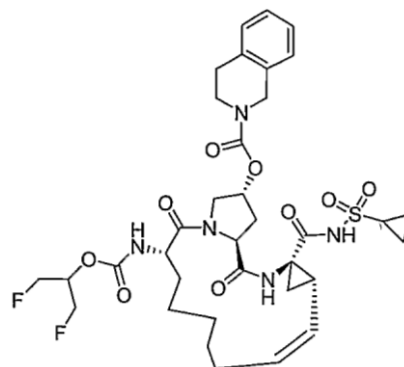
286



Сполука AR00320579

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-14-(2,2-дифторетоксикарбоніламіно)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320578) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-24 і 3-1, тільки на Етапі 2 Прикладу 2-1 використовували 2,2-дифторетанол замість цикlopentанолу для утворення хлорформіатного реагенту. MS m/e 736.0 (M⁺+1).

Приклад 3-51:



Сполука AR00320578

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-14-(2,2,2-трифторетоксикарбоніл-аміно)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320578) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-24 і 3-1, тільки на Етапі 2 Прикладу 2-1 використовували 2,2,2-трифторетанол замість цикlopentанолу для утворення хлорформіатного реагенту. MS m/e 754.0 (M⁺+1).

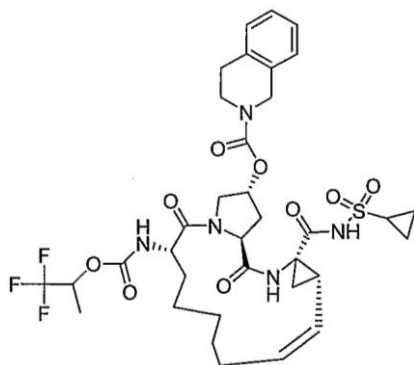
Приклад 3-50:

Сполука AR00320580

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-14-(2-фтор-1-фторметил-етоксикарбоніл-аміно)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320580) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-24 і 3-1, тільки на Етапі 2 Прикладу 2-1 використовували 1,3-дифтор-пропан-2-ол замість цикlopentанолу для утворення хлорформіатного реагенту. MS m/e 750.1 (M⁺+1).

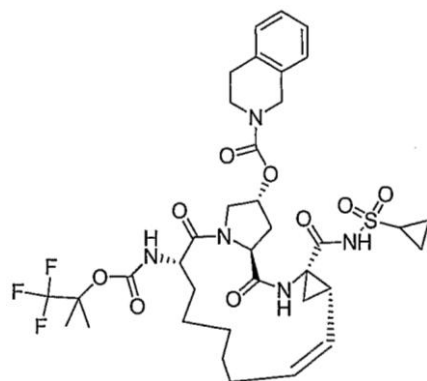
Приклад 3-52:

287



Сполука AR00320581
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-14-(2,2,2-трифтор-1-метил-етоксикарбоніл-аміно)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320581) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-1 і 3-1, тільки на Етапі 2 Прикладу 2-1 використовували 1,1,1-трифтор-пропан-2-ол замість цикlopentанолу для утворення хлорформіатного реагенту. MS m/e 768.1 (M⁺+1).

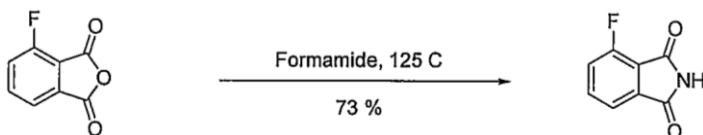
Приклад 3-53:



Сполука AR00320582
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-14-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-етоксикарбоніламіно)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00320582) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-1 і 3-1, тільки на Етапі 2 Прикладу 2-1 використовували 1,1,1-трифтор-2-метил-пропан-2-ол замість цикlopentанолу для утворення хлорформіатного реагенту. MS m/e 782.1 (M⁺+1).

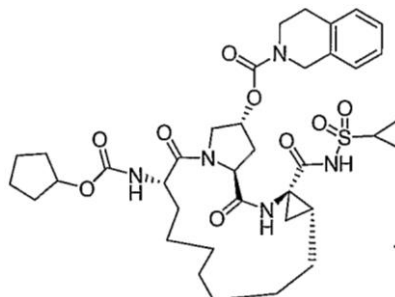
Приклад 3-54:

Етап 1:



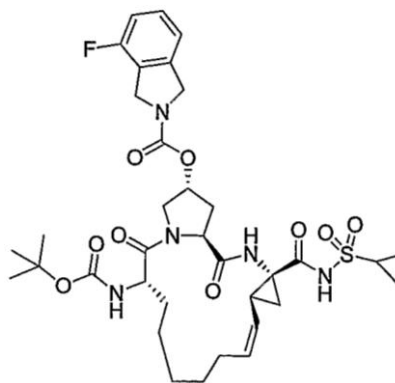
91677

288



Сполука AR00324375
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-циклопентилоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00324375) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 1-2, 2-1 і 3-1. MS m/e 740.5 (M⁺+1).

Приклад 3-55:



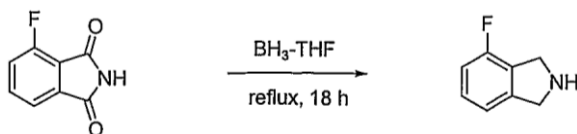
Сполука AR00334191
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-фтор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00334191) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 1-2, 4-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол використовували замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ¹H NMR (500 МГц, d₆-ацетон) δ 10.70 (br s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.13 (d, 1H), 5.70 (k, 1H), 5.44 (br s, 1H), 4.99 (t, 1H), 4.78-4.59 (m, 5H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 3H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.52-2.35 (m, 3H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.75 (t, 1H), 1.61-1.14 (m, 17H), 1.04-0.95 (m, 2H); APCI MS m/z 730.4 (M-1).

Приклад 3-55а:

4-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол, використовуваний у прикладі 3-55, синтезували у два етапи:

Кращих результатів досягають, коли вихідну речовину розчиняють в 0.5 М формаміді і нагрівають до 125°C протягом 1-5 годин залежно від об'єму. Вихідна речовина не розчиняється у формаміді, доки температура не перевищить 60°C. Після завершення реакції, як показало тандемне використання рідинної хроматографії і мас-спектрометрії (хромато-мас-спектрометрії)

Етап 2:



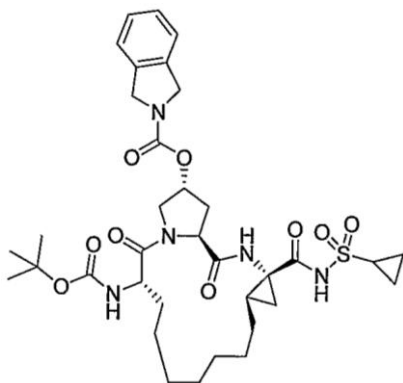
Тетрагідрофуран (THF)

Під стрілкою - кипіння, 18 годин

До вихідної сполуки в круглодонну колбу додавали за допомогою лійки 4 еквіваленти 1 М $\text{BH}_3\text{-THF}$ по краплях для утворення золотавого розчину, який при нагріванні і перемішуванні ставав мідним. Реакційну масу потім нагрівали при кипінні протягом 18 годин.

Реакційну масу охолоджували до кімнатної температури і потім до 0°C на крижаній бані. По краплях додавали 4 еквіваленти MeOH і крижану баню забирали, тому охолоджена реакційна маса нагрівалася до кімнатної температури. Під час цієї процедури нагрівання реакційна маса ставала темного кольору. Потім 6N HCl по краплях додавали при кімнатній температурі, поки рН-папір не показував кислу реакцію суміші, і реакційна суміш не закипала (63°C) протягом 1 години. Реакційну масу охолоджували до кімнатної температури. У цей момент реакційну масу концентрували і промивали Et_2O (2x) і DCM (2x). Гранулами NaOH рН водного шару потім доводили до 11. Додавали ще води, і водний шар екстрагували ефіром (4x). Об'єднані екстракти висушували в середовищі Na_2SO_4 , концентрували і одержували жовто-коричневий масляний продукт, одразу використовуваний. Отримана маса завжди трохи вище теоретичної, але матеріал використовувався в сирому вигляді для одержання виходу >80% на наступному етапі.

Приклад 3-56:

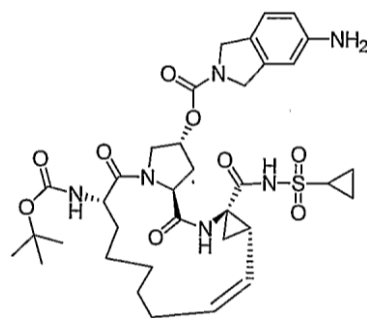


(арсінег), нагрівання припиняють і 3-кратний об'єм води відносно реакційного об'єму додають у реакцію. Потім реакційну масу охолоджують до кімнатної температури і перемішують, доки не утвориться блідо-жовтий осад. Жовтий твердий продукт фільтрують і промивають водою перед висушуванням протягом ночі. Вихід продукту становить 70-77%.

Сполука AR00333833

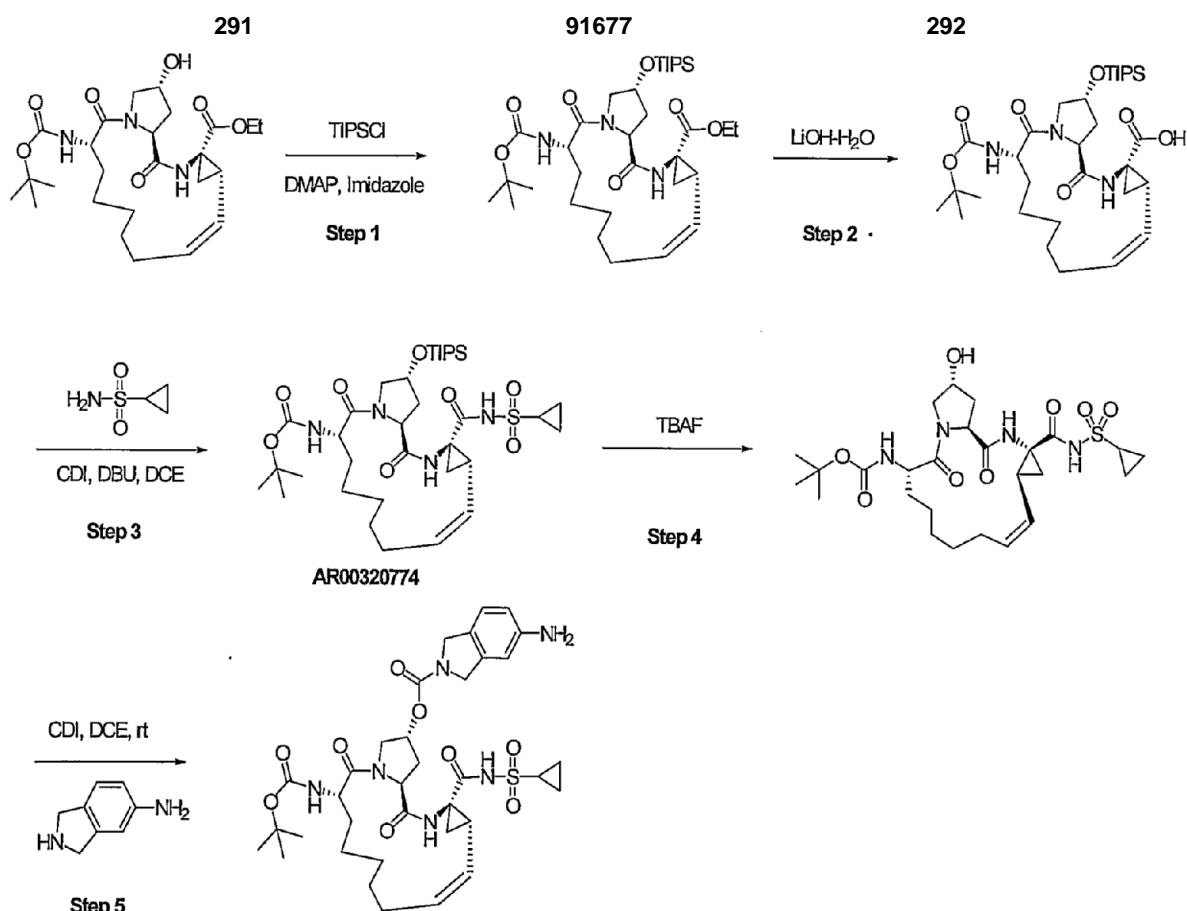
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00333833) синтезували згідно з Прикладами 1-2 і 3-1, тільки на аналогічних Прикладу 1-2 етапах, 2,3-дигідро-1H-ізоіндол використовували на Етапі 4, продукт 10 реакції обміну на Етапі 3 Прикладу 1-2 потім відновлювали $\text{H}_2/\text{Rh-Al}_2\text{O}_3$ перед наступним етапом з'єднання згідно з процедурами, описаними в літературі (WO 0059929, стор. 76-77). ^1H NMR (400 МГц, CD_3SOCD_3) δ 11.11 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.16-7.29 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.50-4.60 (br s, 4H), 4.40 (dd, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.68 (d, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.32 (dd, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.40-1.68 (m, 2H), 0.92-1.40 (m, 19H). MS m/z 717.0 (M^+).

Приклад 3-57:



Сполука AR00334286

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-аміно-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00334286) синтезували згідно з процедурами, показаними на наступній схемі:



Step 5

- 1) Етап 1
Триізопропілсиліл Хлорид (TIPSCl)
Під стрілкою 3-диметиламінопропан-1-ол (DMAP), Імідазол
- 2) Етап 2
- 3) Етап 3
Карбодиимід (CDI)
Дихлоретан (DCE)
7,11-діазабіцикло[5.4.0]ундек-11-ен (DBU)
- 4) Етап 4
Тетра-н-бутиламоніум фторид (TBAF)
- 5) Етап 5
Карбодиимід (CDI)
Дихлоретан (DCE), rt кімнатна температура

Етап 1. Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-18-триізопропілсиланілокси-3,16-діазатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбоної кислоти етилового ефіру.

До розчину вільного гідроксимакроциклічної проміжної сполуки (сполука 10 Прикладу 1-2, 5.0 г, 10.1 ммоль) в DriSolve DCM (30 мл) додавали імідазол (827 мг, 1.2 еквів.) і TIPSCl (2.15 г, 1.1 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 18 годин. TLC (5% MeOH-DCM) показала, що значна кількість вихідної сполуки ще залишалася. До цієї реакційної суміші додавали ще імідазол (410 мг), TIPSCl (1 г) і DMAP (121 мг). Після перемішування протягом ночі у реакційній суміші залишалася незначна кількість вихідної сполуки. Реакційну суміш промивали водою (2x25 мл). Об'єднані водні шари знову промивали DCM (25 мл), об'єднані органічні шари висушували і концентрували і одержували світло-

жовте масло. Сирий продукт використовували на наступному етапі без попереднього очищення.

Етап 2. Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-18-триізопропілсиланілокси-3,16-діазатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбоної кислоти.

Ефір з Етапу 1 розчиняли у суміші THF (20 мл) і MeOH (20 мл). До цієї суміші потім додавали LiOH·H₂O (2.1 г, 50 ммоль) у воді (10 мл) і перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Хроматомас-спектрометрія продемонструвала повне завершення реакції. Реакційну суміш концентрували майже досуха. Твердий осад потім розчиняли в 50 мл води, підкислювали 2N HCl, і екстрагували EtOAc (2x50 мл). Об'єднані органічні шари висушували в середовищі безводного Na₂SO₄ і концентрували. Сирий матеріал використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

Етап 3. Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)- (4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-18-триізопропілсиланілокси-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-14-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру.

Кислоту з Етапу 2 спочатку розчиняли в 25 мл DriSolve, 2-дихлоретану. До цього розчину додавали CDI (2.2 г, 13.8 ммоль) однією порцією, і реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 3 годин. До реакційної суміші додавали циклопропілсульфонамід (3.3 г, 27.5 ммоль), потім додавали DBU (4.2 г, 27.5 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 4 годин. ВЕРХ показала повне завершення реакції. Для обробки реакційну суміш промивали водою (2x50 мл), органічний шар висушували (безводний Na₂SO₄) і концентрували. Сирий матеріал використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

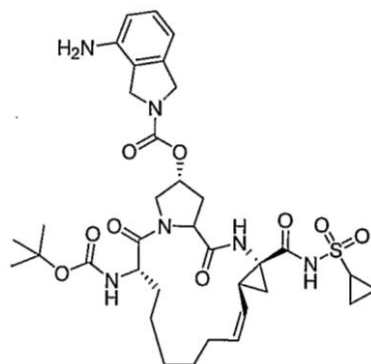
Етап 4. Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)- (4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-18-гідрокси-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-14-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру.

Сирий продукт з етапу 3 спочатку розчиняли у THF (40 мл). До розчину потім додавали TBAF (3.6 г, 13.7 ммоль, 1.5 еквів.) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. TLC показала завершення реакції. Реакційну суміш потім концентрували досуха, знову розчиняли в EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували (безводний Na₂SO₄) і концентрували. Для очищення сирий продукт розчиняли в DCM (50 мл) і промивали розчином 3N NaOH. Водний шар нейтралізовували 2N HCl і екстрагували за допомогою DCM (2x25 мл). Об'єднані органічні шари висушували (Na₂SO₄), концентрували і одержували білий осад (2.4 г, 46%). MS m/z (APCI+) 469.1 (M⁺-Boc).

Етап 5. Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-аміно-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислот-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-ілового ефіру (Сполуки AR00334286).

До розчину в DCE продукту з Етапу 4 (19 мг, 33 мкмоль) додавали CDI (7 мг, 1.3 еквівалента), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. ВЕРХ показала повне завершення реакції. Потім додавали 2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламін (18 мг, 4 еквіваленти). Після 4 годин реакції при кімнатній температурі ВЕРХ показала повне завершення реакції. Реакційну суміш переносили прямо на силікагель і елюювали 1-5% метанол/DCM. Чистий продукт виділявся у вигляді білої твердої речовини. MS m/z (APCI+): 629.2 (M⁺-Boc).

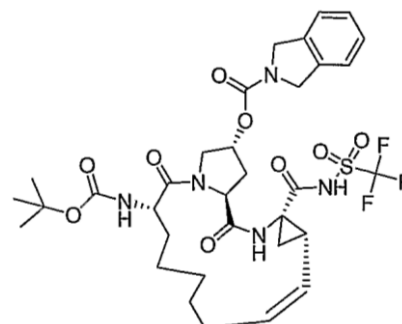
Приклад 3-58:



Сполука AR00334385

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-аміно-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00334385) синтезували, як у Прикладі 3-57, замінюючи 2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламін на Етапі 5 на 2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламін. Кінцевий продукт очищали обернено-фазовою колонковою хроматографією (елюент=5-100% ацетонітрилу у воді) і він мав вигляд бежевої твердої речовини. MS m/z (APCI-): 728.2 (M⁺).

Приклад 3-59:

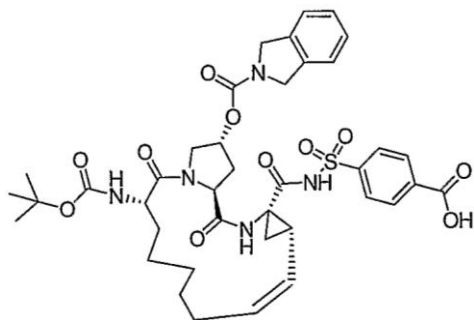


Сполука AR00340479

Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбоної кислоти-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-4-трифторметансульфоніламінокарбоніл-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-ілового ефіру (Сполуки AR00340479) здійснювали згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували трифторметансульфонамід замість циклопропансульфонамід. ¹H NMR (400 МГц, d₆-ацетон): δ 7.98 (br s, 1H), 7.23-7.35 (m, 4H), 6.13 (br d, 1H), 5.70 (q, 1H), 5.44 (br s, 1H), 4.98-5.02 (m, 1H), 4.61-4.72 (m, 5H), 4.49 (d, 1H), 4.16-4.18 (m, 1H), 3.87-3.90 (m, 1H), 2.57-2.59 (m, 2H), 2.38-2.51 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.21-1.59 (m, 8H), 1.21 (s, 9H). MS m/z (APCI-): 741.1 (M⁺).

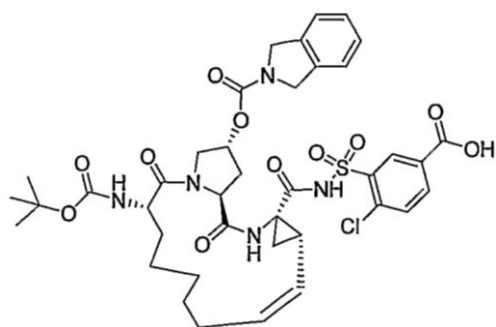
Приклад 3-60:

295



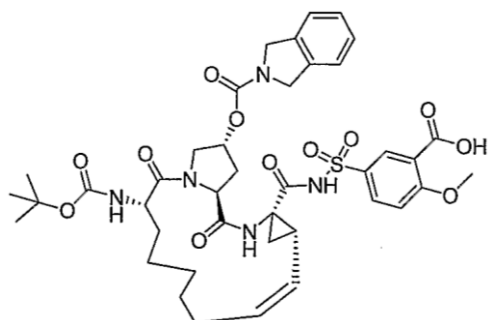
Сполука AR00365387
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-карбокси-бензолсульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00365387) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 4-сульфамойлбензойну кислоту замість циклопропансульфонаміду. MS m/z (APCI-): 792.3 (M-1).

Приклад 3-61:



Сполука AR00365388
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(5-карбокси-2-хлор-бензолсульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00365388) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 4-хлор-3-сульфамойлбензойну кислоту замість циклопропансульфонаміду. MS m/z (APCI-): 826.2 (M-2).

Приклад 3-62:

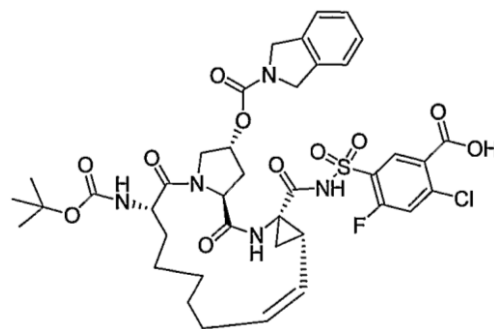


Сполука AR00365425
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-

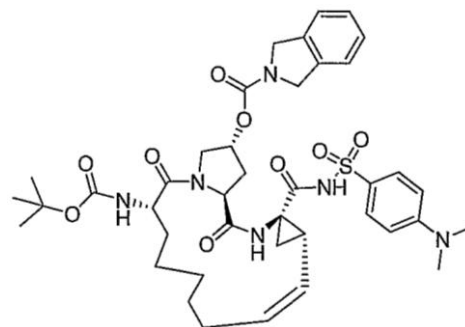
91677

296

карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(3-карбокси-4-метокси-бензолсульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00365425) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 2-метокси-5-сульфамойлбензойну кислоту замість циклопропансульфонаміду. MS m/z (APCI-): 822.3 (M-1).
Приклад 3-63:



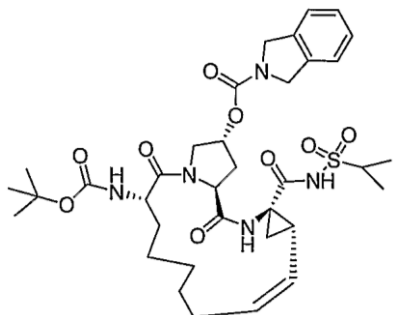
Сполука AR00365426
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(5-карбокси-4-хлор-2-фтор-бензолсульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00365426) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 2-хлор-4-фтор-5-сульфамойлбензойну кислоту замість циклопропансульфонаміду. MS m/z (APCI-): 844.2 (M-2).
Приклад 3-64:



Сполука AR00365572
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-диметиламіно-бензолсульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00365572) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 4-диметиламінобензойну кислоту замість циклопропансульфонаміду. MS m/z (APCI-): 791.3 (M-1).

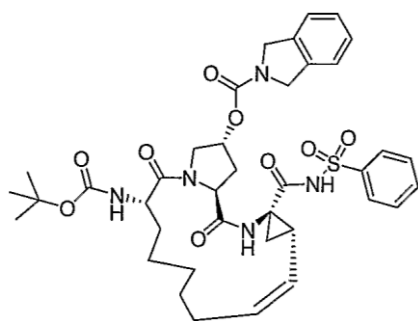
Приклад 3-65:

297



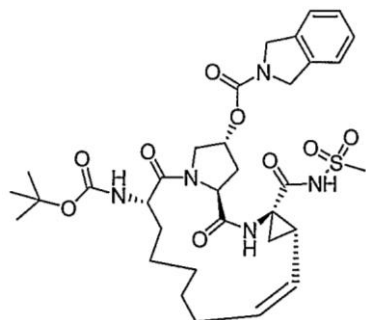
Сполука AR00333801
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-4-(пропан-2-сульфоніламінокарбоніл)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполука AR00333801) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували пропан-2-сульфонову кислоту замість циклопропансульфонаміду. MS m/z (APCI-): 714.4 (M-1).

Приклад 3-66:



Сполука AR00333802
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-бензолсульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполука AR00333802) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували бензолсульфонамід замість циклопропансульфонаміду. MS m/z (APCI-): 748.3 (M-1).

Приклад 3-67:



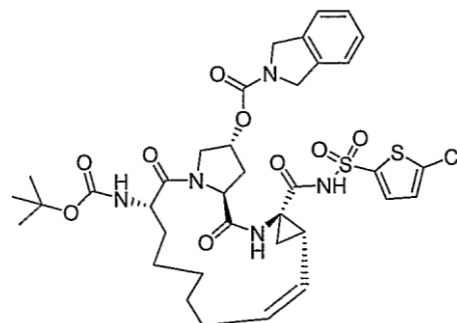
Сполука AR00333803
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-

91677

298

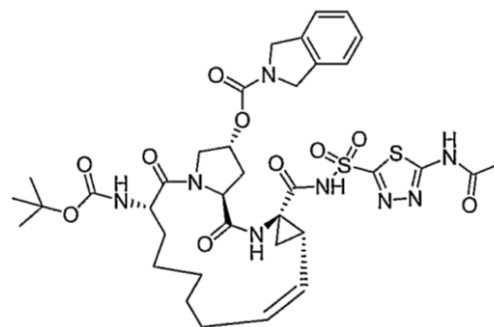
бутоксикарбоніламіно-4-метансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполука AR00333803) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували метансульфонамід замість циклопропансульфонаміду. MS m/z (APCI-): 686.4 (M-1).

Приклад 3-68:



Сполука AR00334188
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(5-хлор-тіофен-2-сульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполука AR00334188) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 5-хлор-тіофен-2-сульфонову кислоту замість циклопропансульфонаміду. MS m/z (APCI-): 788.3 (M-2).

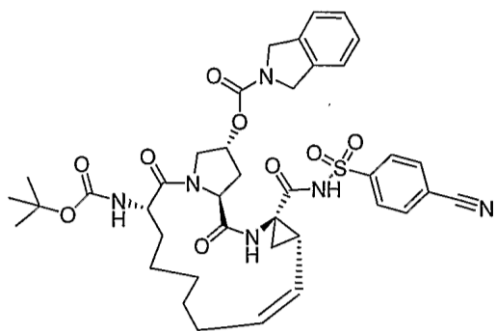
Приклад 3-69:



Сполука AR00334247
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(5-ацетиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-сульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполука AR00334247) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували N-(5-сульфамойл-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-ацетамід замість циклопропансульфонаміду. ¹H NMR (400 МГц, d₆-ацетон): δ 7.24-7.31 (м, 4H), 5.96 (br d, 1H), 5.42 (br s, 1H), 5.28 (м, 1H), 5.15 (м, 1H), 4.68 (м, 6H), 4.49 (м, 1H), 4.14 (м, 2H), 2.60 (м, 1H), 2.25-2.36 (м, 5H), 1.70-2.19 (м, 8H), 1.19-1.48 (м, 4H), 1.30 (s, 9H). MS m/z (APCI-): 813.3 (M-1).

Приклад 3-70:

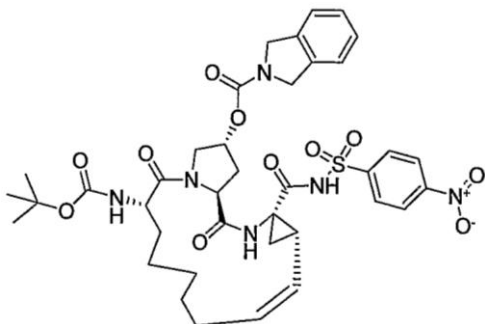
299



Сполука AR00334248

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-ціано-бензолсульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00334248) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 4-ціано-бензолсульфонамід замість циклопропансульфонамід. ¹H NMR (400 МГц, d₆-ацетон): δ 11.32 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.04-8.15 (m, 4H), 7.22-7.35 (m, 4H), 6.12 (br d, 1H), 5.47 (br s, 1H), 5.28 (q, 1H), 4.60-4.72 (m, 5H), 4.48-4.54 (m, 2H), 4.14-4.17 (m, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 2.37-2.52 (m, 4H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.20-1.55 (m, 8H), 1.20 (s, 9H). MS m/z (APCI-): 773.3 (M-1).

Приклад 3-71:



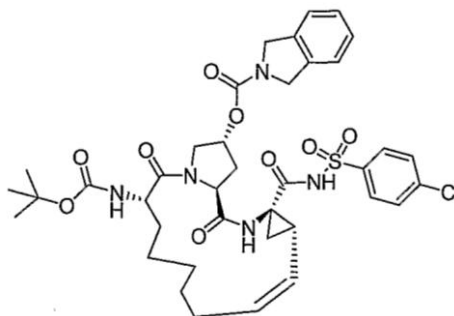
Сполука AR00334249

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-нітро-бензолсульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00334249) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 4-нітро-бензолсульфонамід замість циклопропансульфонамід. ¹H NMR (400 МГц, d₆-ацетон): δ 11.39 (br s, 1H), 8.46 (d, 2H), 8.35 (br s, 1H), 8.23 (d, 2H), 7.23-7.36 (m, 4H), 6.11 (br d, 1H), 5.47 (br s, 1H), 5.23 (q, 1H), 4.59-4.72 (m, 5H), 4.49-4.54 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 2.40-2.53 (m, 4H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.20-1.56 (m, 8H), 1.20 (s, 9H). MS m/z (APCI-): 793.3 (M-1).

Приклад 3-72:

91677

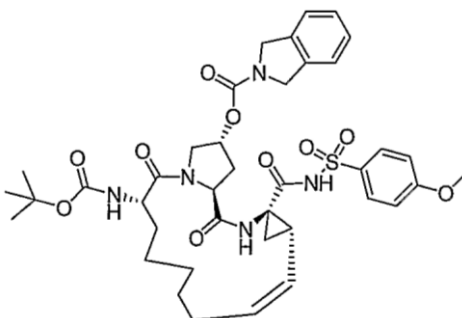
300



Сполука AR00334250

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-хлор-бензолсульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00334250) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 4-хлор-бензолсульфонамід замість циклопропансульфонамід. ¹H NMR (400 МГц, d₆-ацетон): δ 11.16 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.22-7.36 (m, 4H), 6.13 (br d, 1H), 5.46 (br s, 1H), 5.27 (q, 1H), 4.59-4.71 (m, 5H), 4.48-4.54 (m, 2H), 4.14-4.18 (m, 1H), 3.87-3.89 (m, 1H), 2.35-2.52 (m, 4H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.58-1.61 (m, 1H), 1.20-1.53 (m, 8H), 1.20 (s, 9H). MS m/z (APCI-): 782.3 (M-2).

Приклад 3-73

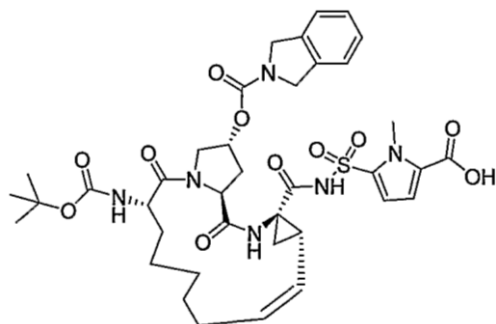


Сполука AR00334341

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-метокси-бензолсульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00334341) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 4-метокси-бензолсульфонамід замість циклопропансульфонамід. ¹H NMR (400 МГц, d₆-ацетон): δ 8.26 (br s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.19-7.32 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 6.08 (br d, 1H), 5.43 (br s, 1H), 5.25 (q, 1H), 4.55-4.67 (m, 5H), 4.48 (q, 2H), 4.10-4.14 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82-3.87 (m, 1H), 2.29-2.47 (m, 4H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.51-1.55 (m, 1H), 1.37-1.47 (m, 4H), 1.20-1.32 (m, 5H), 1.17 (z, 9H). MS m/z (APCI-): 779.1 (M-1).

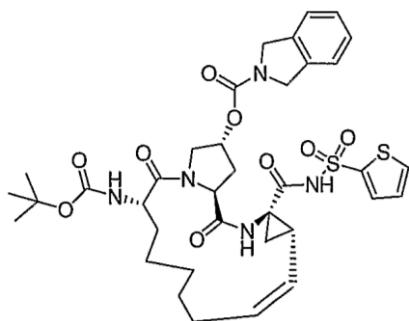
Приклад 3-74

301



Сполука AR00364266
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(5-карбокси-1-метил-1H-пірол-2-сульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполука AR00364266) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 1-метил-5-сульфамойл-1H-пірол-2-карбонову кислоту замість циклопропансульфонаміду. ¹H NMR (400 МГц, d₆-ацетон): δ 10.84 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.24-7.35 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 6.10 (br d, 1H), 5.50 (br d, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.36 (q, 1H), 4.59-4.71 (m, 6H), 4.48 (d, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85-3.89 (m, 1H), 2.35-2.59 (m, 4H), 1.71-1.90 (m, 2H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.20-1.51 (m, 8H), 1.20 (s, 9H). MS m/z (APCI-): 795.4 (M-1).

Приклад 3-75



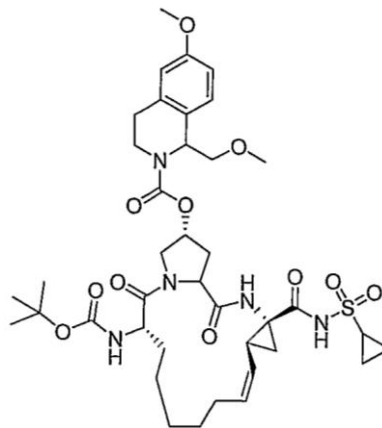
Сполука AR00365427
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(тіофен-2-сульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір

91677

302

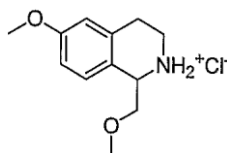
(Сполуку AR00365427) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували тіофен-2-сульфову кислоту замість циклопропансульфонаміду. MS m/z (APCI-): 754.4 (M-1).

Приклад 3-76

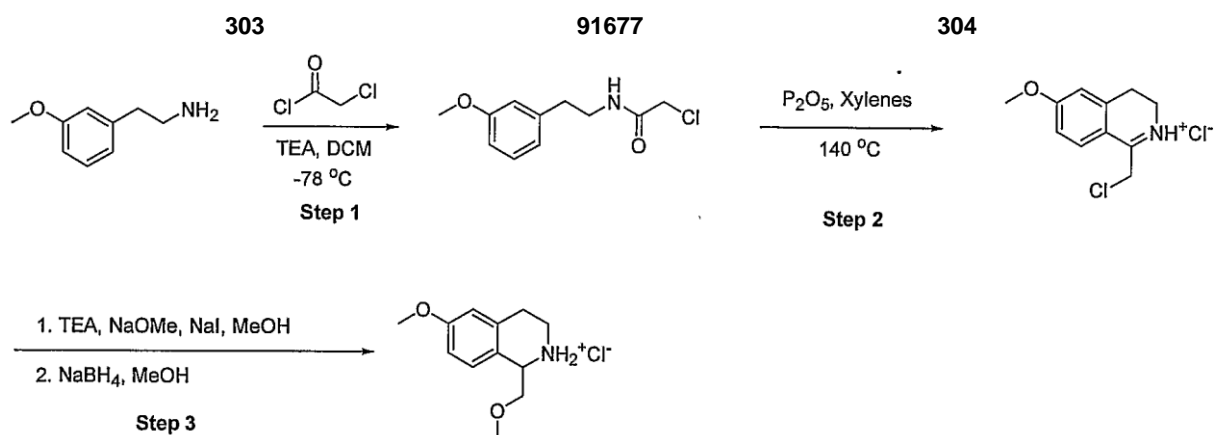


Сполука AR00334339
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-6-метокси-1-метоксиметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропан-сульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00334339) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 6-метокси-1-метоксиметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін (для синтезу див. Приклад 3-76a) замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. MS m/z (APCI-): 800.5 (M-1).

Приклад 3-76a



Синтез 6-метокси-1-метоксиметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолініум хлоридів зображений на наступній схемі:



- 1) Етап 1
Триетаноламін (TEA)
Дихлорметан (DCM)
- 2) Етап 2
Ксилол (Xylenes)
- 3) 3 Етап 3
Триетаноламін (TEA)

Етап 1: Синтез 2-хлор-N-[2-(3-метокси-феніл)-етил]-ацетаміду. Амін, 2-(3-метоксифеніл)-етиламін брали у вигляді 0.6 М розчину в DCM, потім додавали TEA (2 еквіваленти). Суміш охолоджували на бані ізопропанол/сухий лід. Коли температура реакційної суміші сягала -60°C , розчин хлорацетилхлориду в DCM (2.6 М) додавали по краплях так, щоб зберегти температуру нижче -60°C . Реакційну суміш перемішували при -60°C протягом 1 години. Потім реакційну суміш нагрівали до -20°C і фільтрували через GF фільтрувальний папір для видалення деяких TEA-HCl солей. Фільтрат нагрівали до кімнатної температури і перенесли у розділову лійку, де його промивали 1N HCl (2x) і сольовим розчином. Органічний шар висушували в середовищі MgSO_4 , концентрували і одержували темно-червоний твердий осад. Цей сирий продукт використовували у наступному етапі без подальшого очищення.

Етап 2: Синтез 1-хлорметил-6-метокси-3,4-дигідро-ізохінолініум хлориду. Два еквіваленти P_2O_5 (12.9 г) кип'ятили в ксилолі (180 мл) з утворенням 0.25 М розчину. Сирий продукт з Етапу 1 також кип'ятили у ксилолі (45 мл) з утворенням 0.5 М розчину, і потім по краплях додавали через краплинну лійку до розчину P_2O_5 . Суміш перемішували і нагрівали при кипінні протягом 1 години. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і ксилол декантували на цьому етапі. Потім колбу поміщали на крижану баню і перемішували, доки при обережному додаванні льоду, води, етилацетату та 4M NaOH р не стало >12 . Реакційну суміш витримували при температурі $<25^{\circ}\text{C}$, поки, р не досягало 12. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом (3x). Об'єднані органічні екстракти висушували в середовищі MgSO_4 , концентрували і отримували темний розчин. Його охолоджували на крижаній бані, поки додавали 400 мл холодного Et_2O , потім додавали 100 мл холодної HCl/ Et_2O . Утворювався осад, який фільтрували і промивали Et_2O . Твердий осад одразу перенесли під високий вакуум протягом 2 годин для одержання заданого продукту у

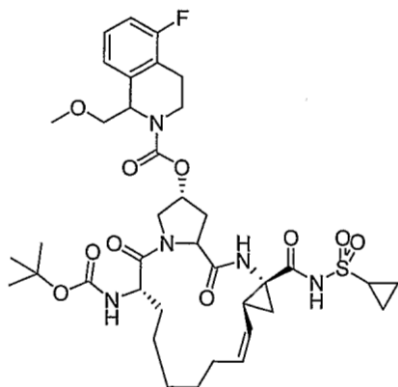
вигляді пофарбованої твердої речовини. Цей сирий продукт використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

Етап 3: Синтез 6-метокси-1-метоксиметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолініум хлориду. Сирий продукт з Етапу 2 додавали до однієї частини TEA (5 еквів.) і Na (0.1 еквів.) в MeOH при 0°C . Потім, додавали 2.2 еквівалента NaOMe, і гомогенна реакційна маса ставала мутною. Реакційну масу потім перемішували при 0°C протягом 1 години. Хроматомас-спектрометрія продемонструвала, що імін знаходиться в формі основи.

Реакційну масу потім охолоджували до 0°C на крижаній бані і обережно додавали NaBH_4 (1.5 еквіваленти). Потім реакційну суміш знову нагрівали до кімнатної температури і перемішували 2 години. Після повного завершення реакції, яку показала хроматомас-спектрометрія, розчин концентрували, обробляли 1N NaOH та екстрагували EtOAc. Органічний шар висушували в середовищі MgSO_4 і концентрували. Отриманий залишок розчиняли в MeOH і охолоджували на крижаній бані. Газоподібну HCl пропускали через розчин протягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували і знову розчиняли в MeOH. Після повторного концентрування реакційну суміш поміщали під високий вакуум на всю ніч. Сирий матеріал розтирали у порошок з EtOAc (3x) для утворення продукту у вигляді коричневої твердої речовини при розміщенні його на всю ніч у глибокий вакуум. Цей сирий продукт безпосередньо використовували на наступному етапі без подальшого очищення. MS m/z (POSESI): 208.1 (MH^+).

Приклад 3-77

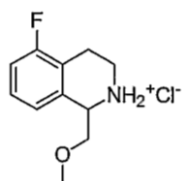
305



Сполука AR00365193

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-фтор-1-метоксиметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламіно-карбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00365193) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-76, тільки використовували 5-фтор-1-метоксиметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолініум хлорид (для синтезу див. Приклад 3-77a) замість 6-метокси-1-метоксиметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолініум хлориду. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD) δ 8.99-8.91 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.13-6.99 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 1H), 5.68 (k, 1H), 5.41 (br s, 1H), 5.35-5.21 (m, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.60-4.31 (m, 3H), 4.30-4.05 (m, 3H), 3.96-3.81 (m, 1H), 3.80-3.56 (m, 3H), 3.35 (d, 3H), 2.98-2.30 (m, 9H), 1.91-1.68 (m, 4H), 1.64-0.95 (m, 16H); MS (APCI-) m/z 788.3 (M-1).

Приклад 3-77a

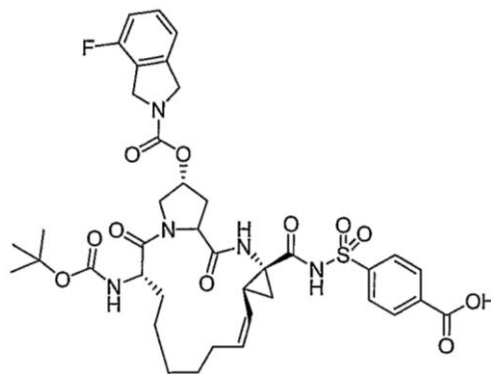


Синтез 5-фтор-1-метоксиметил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолінсум хлориду здійснювали, як в Прикладі 3-76a, тільки на Етапі 1 використовували 2-(2-фтор-феніл)-етиламін замість 2-(3-метокси-феніл)-етиламіну.

Приклад 3-78

91677

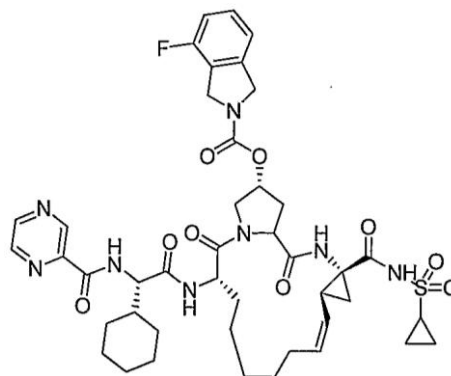
306



Сполука AR00365438

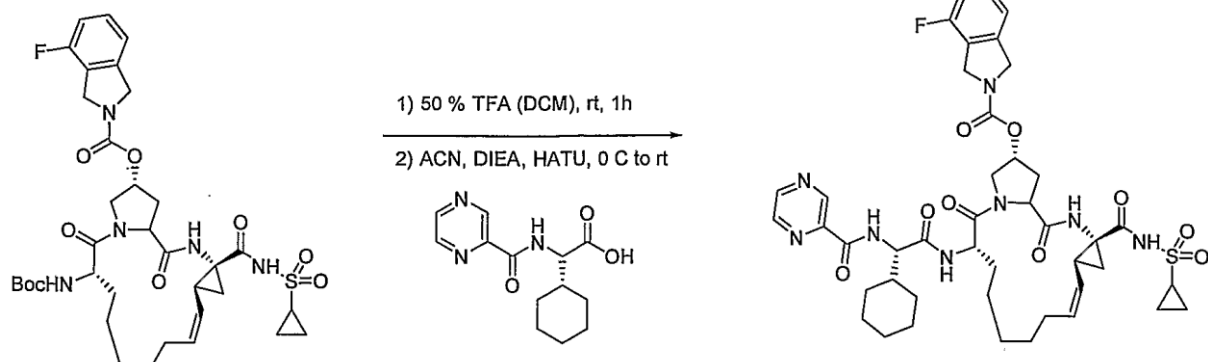
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-фтор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонова кислота-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-карбоксибензолсульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00365438) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-55, тільки використовували 4-сульфамойл-бензойну кислоту замість циклопропансульфонаміду. ¹H-NMR (500 МГц, CD₃OD) δ 8.92 (d, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 7.36-7.27 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05-6.95 (m, 2H), 5.42 (br s, 1H), 5.26 (q, 1H), 4.82-4.50 (m, 8H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 2.60-2.39 (m, 4H), 2.26 (p, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.81-1.05 (m, 15H); MS (APCI-) m/z 810.2 (M-1).

Приклад 3-79



Сполука AR00340303

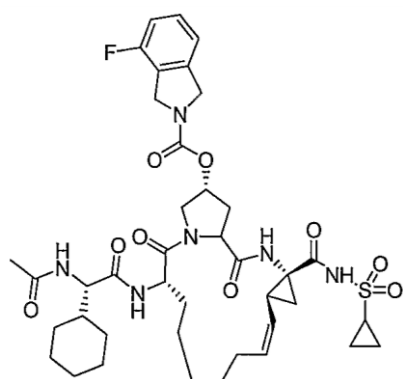
Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-фтор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти-14-{2-циклогексил-2[(піразин-2-карбоніл)-аміно]-ацетиламіно}-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-ілового ефіру (Сполуку AR00340303).



1) 50% трифтороцтова кислота (дихлорметан), кімнатна температура, 1 година
 2) Ацетон (ACN),
 O-(7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторфосфат (HATU)
 N,N-діізопропілетиламін (DIEA)
 Від 0°C до кімнатної температури

Вихідний матеріал (AR00334191, Приклад 3-55, 10 мг, 13.7 мкл) розчиняли в 1 мл 50% трифтороцтової кислоти TFA (DCM) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували досуха, екстрагували ацетонітрилом і знову концентрували. Повторювали цей процес ще один, щоб видалити надлишок трифтороцтової кислоти. Отриманий твердий осад потім розчиняли в DCE (137 мкл), охолоджували до 0°C на крижаній бані, потім додавали амінокислоту, циклогексил-[(піразин-2-карбоніл)-аміно]оцтову кислоту (1.05 еквів.), HATU (10 мг) і DIEA (4 краплі). Суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом всієї ночі. Реакційну суміш перенесли прямо на колонку C-18, очищали обернено-фазовою колонковою хроматографією і одержували задану сполуку у вигляді білого осаду. MS (APCI): m/z 876.1 (M-1).

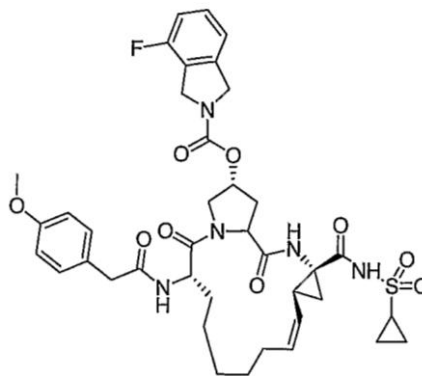
Приклад 3-80



Сполука AR00340122

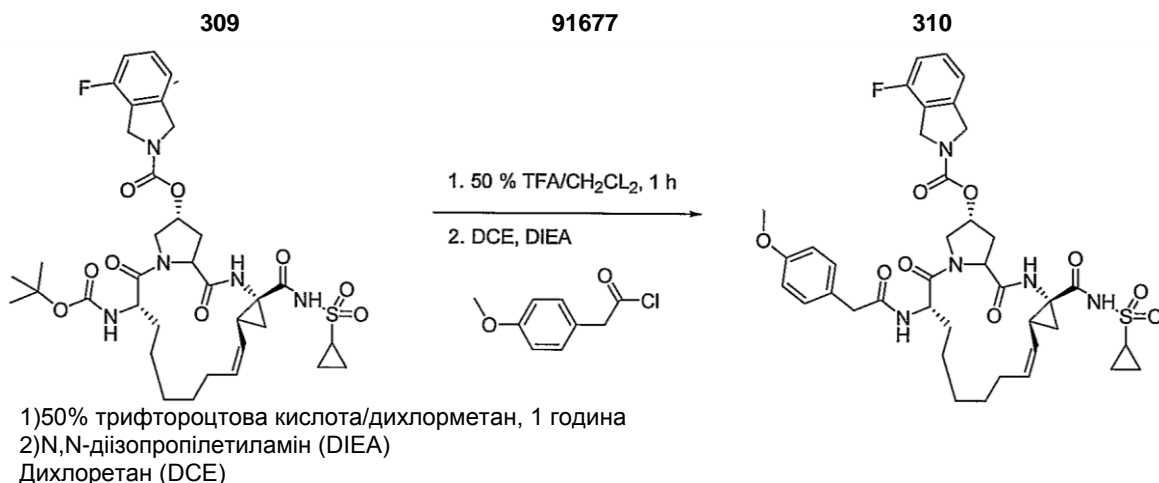
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-фтор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-(2-ацетиламіно-2-циклогексил-ацетиламіно)-4-циклопропансульфоніламіно-карбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00340122) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-79, тільки використовували ацетиламіно-циклогексил-оцтову кислоту замість циклогексил-[(піразин-2-карбоніл)-аміно] оцтової кислоти. MS (APCI): m/z 811.3 (M-1).

Приклад 3-81



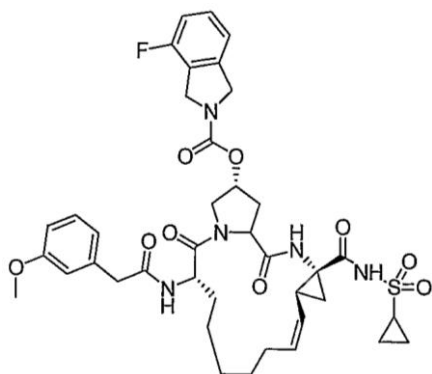
Сполука AR00340156

Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-фтор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти-14-[2-(4-метокси-феніл)-ацетиламіно]-4-циклопропансульфоніламіно-карбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-ілового ефіру (Сполуки AR00340156).



Вихідну сполуку (AR00334191, Приклад 3-55, 10 мг, 13.7 μmol) розчиняли в 1 мл 50% трифтороцтової кислоти (TFA)(DCM) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували досуха, екстрагували ацетонітрилом і знову концентрували. Повторювали цей процес ще один раз, щоб видалити надлишок трифтороцтової кислоти. Отриманий твердий осад потім розчиняли в DCE (137 μL), потім додавали хлорид амінокислоти, (4-метокси-феніл)-оцтової кислоти (2 краплі), DIEA (4 краплі). Суміш перемішували всю ніч. Після цього реакційну суміш переносили безпосередньо на колонку C-18 і очищали обернено-фазовою колонковою хроматографією. Сполуку потім очищали звичайно - фазовою хроматографією на силікагелі (елюент=40% EtOAc/гексан з 1% мурашиною кислотою) і одержували задану сполуку у вигляді білого осаду. ^1H NMR (500 МГц, CD_3OD) δ 7.33 (p, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05-6.92 (m, 3H), 6.65 (dd, 2H), 5.68 (q, 1H), 5.40 (br s, 1H), 5.09 (t, 1H), 4.78-4.46 (m, 7H), 4.43-4.24 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.68 (d, 3H), 3.21 (d, 1H), 2.69-2.57 (m, 1H), 2.52-2.30 (m, 5H), 2.06-0.80 (m, 15H); MS (APCI-): m/z 778.3 (M-1).

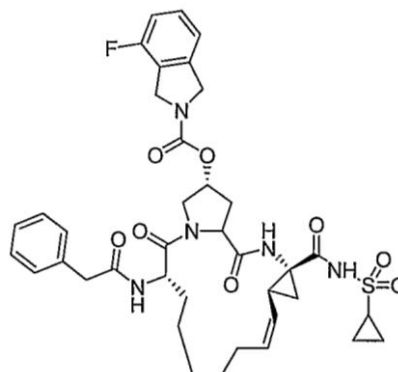
Приклад 3-82



Сполука AR00340178
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-фтор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-14-[2-(3-метокси-феніл)-ацетиламіно]-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполука AR00340178) синтезували згідно з

процедурами, описаними в Прикладі 3-81, тільки використовували (3-метокси-феніл)-ацетилхлорид замість (4-метокси-феніл)-ацетилхлориду. ^1H NMR (500 МГц, CD_3OD) δ 7.32 (br s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05-6.92 (m, 3H), 6.76-6.58 (m, 2H), 5.68 (q, 1H), 5.41 (br s, 1H), 5.09 (t, 1H), 4.76-4.46 (m, 7H), 4.43-4.26 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.69 (d, 3H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.52-2.30 (m, 5H), 2.06-0.80 (m, 15H); MS (APCI-): m/z 778.3 (M-1).

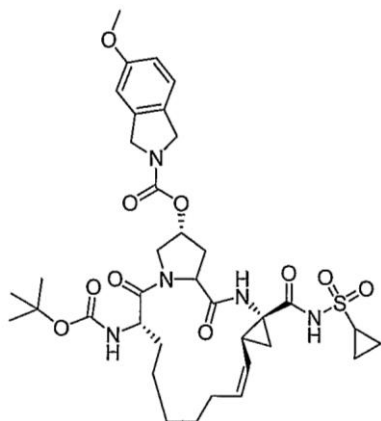
Приклад 3-83



Сполука AR00340188
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-фтор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-14-фенілаетиламіно-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполука AR00340188) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-81, тільки використовували фенілацетил хлорид замість (4-метоксифеніл)хлориду. MS (APCI-) m/z 748.4 (M-1).

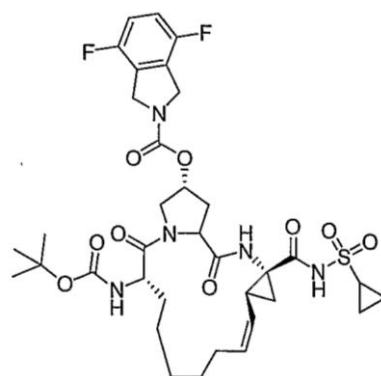
Приклад 3-84

311



Сполука AR00334314
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-метокси-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00334314) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 5-метокси-2,3-дигідро-1H-ізоіндол (отриманий способом, описаним: ЖОС, Том 53, №22, 1988, стор. 5381-5383) замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. MS m/z (APCI): 742.3 (M-1).

Приклад 3-85

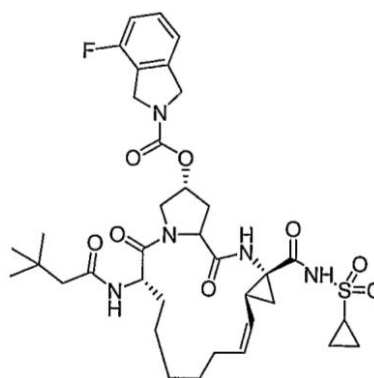


Сполука AR00334399
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4,7-дифтор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00334399) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 4,7-дифтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол (отриманий способом, описаним в ЖОС, том 53, № 22, 1988, стор. 5381-5383) замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD) δ 8.97 (s, 1H), 6.99-6.85 (m 2H), 5.69 (q, 1H), 5.42 (br s, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.83-4.57 (m, 6H), 4.51 (d, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.85 (t, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.73-2.59 (m, 1H), 2.55-2.28 (m, 4H), 1.89-1.70 (m, 3H), 1.65-1.22 (m, 10H), 1.18-0.96 (m, 10H), MS m/z (APCI): 746.1 (M-1).

Приклад 3-86

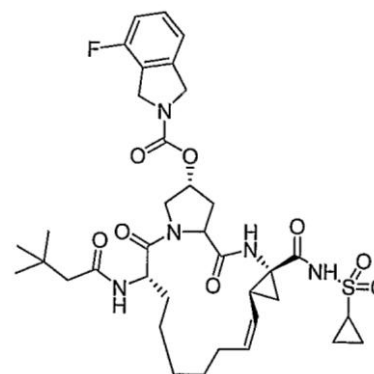
91677

312



Сполука AR00338066
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-фтор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-(3-трет-бутилуреїдо)-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00338066) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-36, тільки використовували 4-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол був використаний замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD) δ 7.38-7.28 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.01 (p, 1H), 5.69 (q, 1H), 5.45 (br s, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.83-4.66 (m, 4H), 4.59 (q, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.37-4.17 (m 2H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.72 (t, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.68-2.29 (m, 5H), 2.09-1.22 (m, 11H), 1.12-0.95 (m, 12H); MS (APCI): m/z 729.3 (M-1).

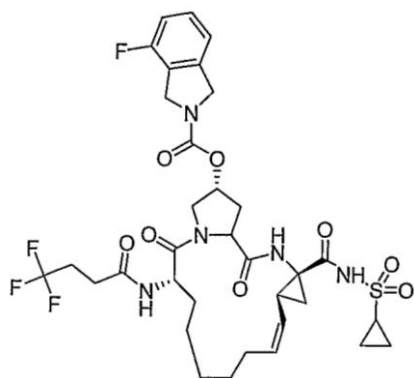
Приклад 3-87



Сполука AR00338070
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-фтор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-(3,3-диметилбутириламіно)-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00338070) синтезували згідно з процедурами, описаними в прикладах 3-81, тільки використовували 3,3-диметилбутирил хлорид замість (4-метоксифеніл)-ацетил хлориду. MS (APCI) m/z 728.3 (M-1).

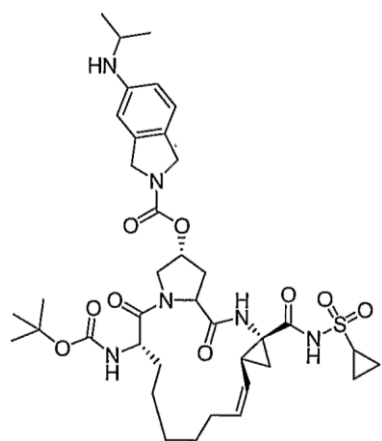
Приклад 3-88

313



Сполука AR00338071
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-фтор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-(4,4,4-трифторбутириламіно)-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00338071) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-81, тільки використовували 4,4,4-трифторбутирилхлорид замість (4-метоксифеніл)-ацетилхлориду. MS (APCI-) m/z 754.3 (M-1).

Приклад 3-89

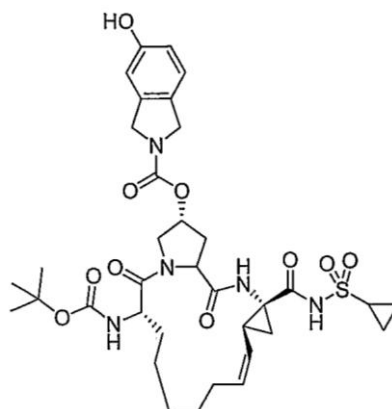


Сполука AR00341649
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-ізопропіламіно-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонов кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00341649) синтезували згідно з процедурами, тільки використовували (2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)-ізопропіламін (отриманий способом, описаним в Org. Letters, 2003, Том 5, № 6, 793-796) замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD) δ 8.94 (br d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 2H), 5.69 (q, 1H), 5.41 (br s, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.82-4.66 (m, 3H), 4.60 (t, 1H), 4.52 (t, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 3H), 1.88-1.69 (m, 3H), 1.61 (t, 1H), 1.58-0.94 (m, 25H); MS (APCI-): m/z 770.1 (M-1).

Приклад 3-90

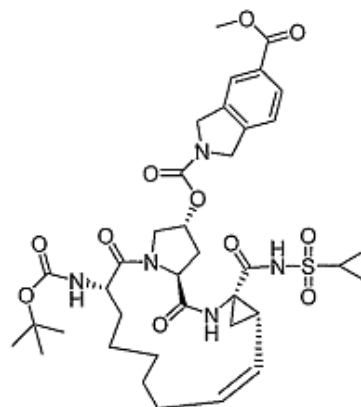
91677

314



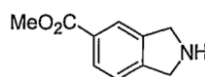
Сполука AR00364936
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-гідрокси-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламін-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00364936) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-ол (отриманий способом, описаним в: JOC, Том 53, № 22, 1988, стор. 5381-5383) замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. MS m/z (APCI-): 728.2 (M-1).

Приклад 3-91



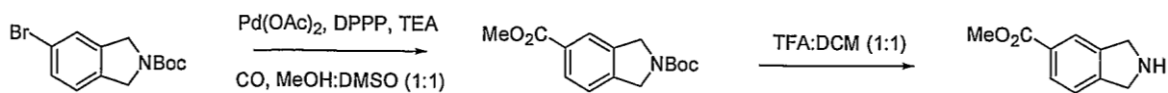
Сполука AR00365083
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2,5-дикарбонову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір-5-метиловий ефір (Сполуку AR00365083) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-57, тільки на етапі 5 використовували 2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-карбонової кислоти метиловий ефір (одержаний, як в Прикладі 3-91a) замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламіну. MS m/z (APCI+): 672.2 (MH⁺-Boc).

Приклад 3-91a



2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-карбонової кислоти метиловий ефір синтезували за наступною схе-

мою:

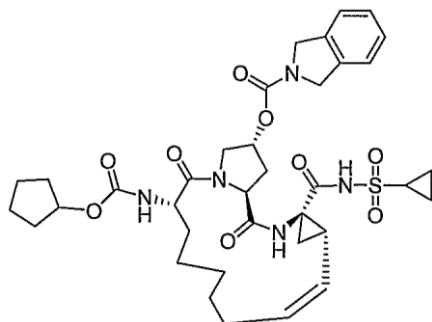


- 1) 5-(3-гідрокси-2-метил-5-(фосфоноксиметил)піридин-4-іл)піролідин-2,4-дикарбонова кислота DPPP
Триетаноламін (TEA)
Диметилсульфоксид (DMSO)
- 2) Трифтороцтова кислота:дихлорметан (1:1)

Суміш 5-бром-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (200 мг, 0.67 ммоль- μmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (30 мг, 0.2 еквів.), DPPP (55 мг, 0.2 еквів.), TEA (0.93 мл, 10 еквів.) і MeOH:DMSO (1:1, 4 мл) перемішували 16 годин в атмосфері CO (балон) при 80°C . Хроматомас-спектрометрія і TLC (20% EtOAc-гексан) показали завершення реакції. Реакційну суміш концентрували, видаляли MeOH , розводили EtOAc (10 мл), і промивали водою (2x25 мл). Органічний шар висушували (Na_2SO_4), концентрували, очищали на колонці із силікагелем гель-хроматографією (елюент=20% EtOAc-Гексан) і одержували чистий 1,3-дигідро-ізоіндола-2,5-дикарбонової кислоти 2-трет-бутиловий ефір- 5-метиловий ефір (150 мг, 81%). MS (APCI+): m/z 178.1 ($\text{MH}^+\text{-Boc}$).

Продукт, зазначений вище, звільняли від захисних груп обробкою 50% TFA (DCM) протягом 1 години при температурі 0°C – кімнатна температура. Реакційну суміш концентрували досуха, знову розчиняли в DCM, і нейтралізовували насиченим розчином NaHCO_3 . Органічний шар відокремлювали, висушували, концентрували з отриманням вільної основи, яку потім безпосередньо використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

Приклад 3-92

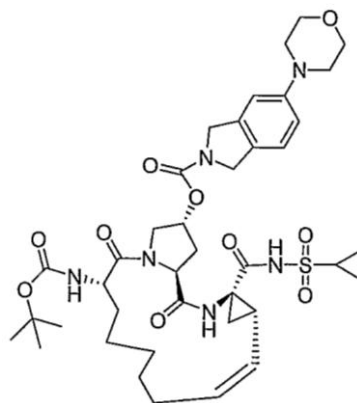


Сполука AR00333831

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00333831) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-5, тільки використовували 2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ^1H NMR (400 МГц, CD_3OD): δ 7.36-7.22 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.74-5.60 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.20-5.03 (m, 1H), 4.80-4.54 (m, 6H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.18

(m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.70-2.31 (m, 4H), 1.92-0.98 (m, 24H). MS m/z (APCI-): 724.4 (M-1).

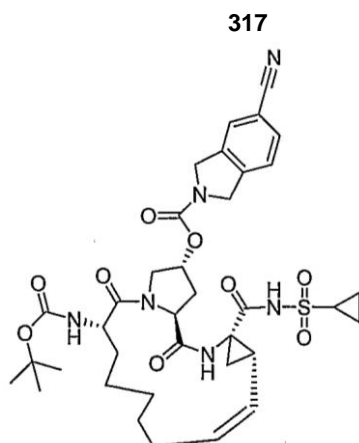
Приклад 3-93



Сполука AR00340494

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-морфолін-4-іл-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00340494) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 5-морфолін-4-іл-2,3-дигідро-1H-ізоіндол (отриманий способом, описаним в J. Org. Chem. 2000, 65, 1144-1157) замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. ^1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.80-7.22 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.00-6.81 (m, 2H), 5.45 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.62-4.50 (m, 4H), 4.42 (m, 1H), 4.28-4.10 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.40-1.45 (m, 3H), 1.40-1.21 (m, 10H), 0.98-0.61 (m, 4H). MS m/z (APCI+): 699.2 ($\text{MH}^+\text{-Boc}$).

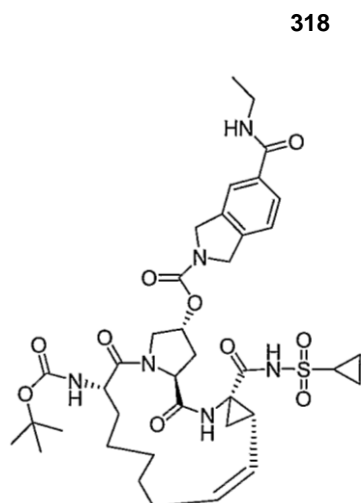
Приклад 3-94



Сполука AR00365082
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-ціано-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту 14-трет-бutoксикарбоніламіно 4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00365082) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-карбонітрил (отриманий способом, описаним в J. Org. Chem. 1998, 63, 8224-8228) замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. MS m/z (APCI+): 639.1 (MH⁺-Boc).

Приклад 3-95

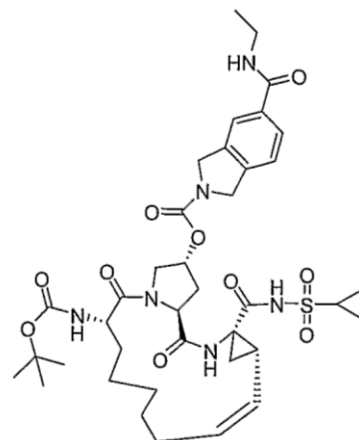
91677



Сполука AR00365252
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-етилкарбамоіл-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбоноуа кислоту-14-трет-бutoксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00365252) синтезували згідно з процедурами, описаними в наступній схемі:

Compound AR00365083

1) LiOH-H₂O, THF-MeOH
2) EtNH₂, HOAT, HATU, DIEA, DMF



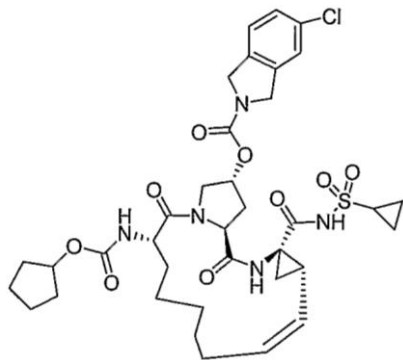
Сполуку AR00365083 (70 мг, 91 μmol), синтез якої був описаний раніше, розчиняли у суміші THF:MeOH (2:1,3 мл), потім додавали 1 мл водного розчину LiOH-H₂O. Реакційну суміш перемішували 1 годину при кімнатній температурі. Хромато-маспектрометрія показала повний гідроліз, реакційну суміш залишали на 30 хвилин перед її концентрацією, нейтралізували 0.1N HCl і екстрагували 5 мл EtOAc. Органічний шар висушували (Na₂SO₄), концентрували, очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент=5-7% MeOH-DCM) і одержували продукт гідролізу у вигляді білого осаду. MS (APCI+): m/z 658.1 (MH⁺-Boc).

Продукт з етапу, описаного вище (23 мг, 30 μmol), розчиняли у безводній ДМФА (2 мл), потім додавали етиламін (3 еквіваленти), 1-гідрокси-7-азабензотриазола HOAT (3 еквіваленти), і O-(7-

азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторфосфат HATU (3 еквіваленти), і наприкінці N,N-діізопропілетиламін DIEA (6 еквівалентів) по краплях. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Хромато-маспектрометрія показала повне завершення реакції. Реакційну суміш розводили EtOAc (5 мл) і промивали водою (2x10 мл). Органічний шар висушували, концентрували, і сирий продукт очищали препаративною TLC. MS (APCI+): 685.2 (MH⁺-Boc).

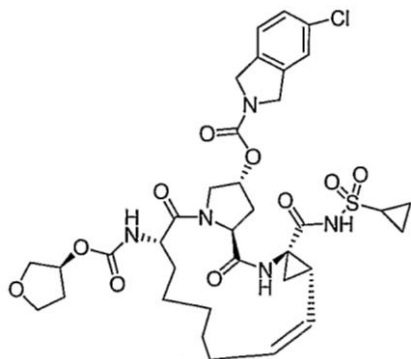
Приклад 3-96

319



Сполука AR00334218
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-хлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислота-14-циклопентилоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполука AR00334218) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-5, тільки використовували 5-хлор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. ¹H NMR (400 МГц, CD₃CN) δ 7.55 (br s, 1H), 7.19-7.33 (m, 3H), 5.63-5.73 (m, 2H), 5.27-5.34 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 4.52-4.72 (m, 5H), 4.48 (t, 1H), 4.34-4.44 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 2.77-2.90 (m, 2H), 2.54 (br s, 1H), 2.24-2.44 (m, 3H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.13-1.57 (m, 18H), 0.91-1.09 (m, 4H). MS m/z 759.9 (M+1).

Приклад 3-97

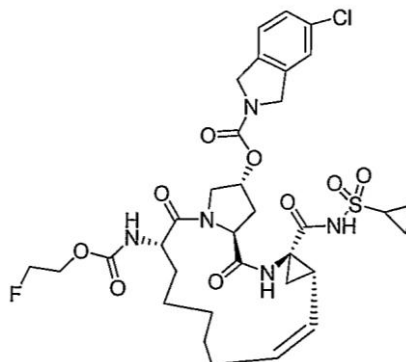


Сполука AR00334220
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-хлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислота-14-(тетрагідрофуран-3-ілоксикарбоніламіно)-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполука AR00334220) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-16, тільки використовували 5-хлор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну. ¹H NMR (400 МГц, CD₃CN) δ 7.57 (br s, 1H), 7.20-7.34 (m, 3H), 5.87-5.93 (m, 1H), 5.65 (q, 1H), 5.31 (br s, 1H), 5.23-5.29 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 4.44-4.71 (m, 5H), 4.29-4.39 (m, 1H), 4.07-4.18 (m, 1H), 3.70-3.87 (m, 4H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.30-3.42 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 2H), 2.54 (br s, 1H), 2.36-2.46 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.59-1.69 (m, 1H), 1.13-1.56 (m, 8H), 0.90-1.10 (m, 4H). MS m/z 762.0 (M+1).

91677

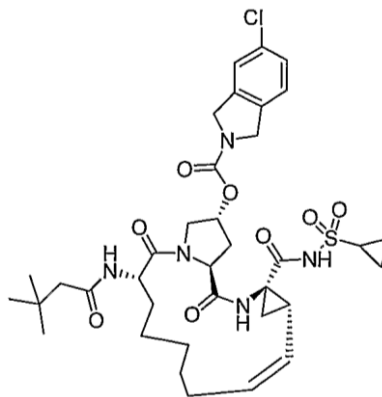
320

Приклад 3-98



Сполука AR00334222
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-хлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислота-14-(2-фторетоксикарбоніламіно)-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполука AR00334222) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-28, тільки використовували 5-хлор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. ¹H NMR (400 МГц, CD₃CN) δ 7.53 (br s, 1H), 7.20-7.33 (m, 3H), 5.93 (d, 1H), 5.67 (q, 1H), 5.32 (br s, 1H), 4.93-5.05 (m, 1H), 4.52-4.72 (m, 5H), 4.47 (t, 1H), 4.39 (t, 1H), 4.25-4.36 (m, 2H), 4.12-4.25 (m, 2H), 3.65-3.96 (m, 2H), 2.76-2.89 (m, 2H), 2.54 (br s, 1H), 2.22-2.44 (m, 3H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.13-1.60 (m, 10H), 0.91-1.13 (m, 4H). MS m/z 737.9 (M+1).

Приклад 3-99

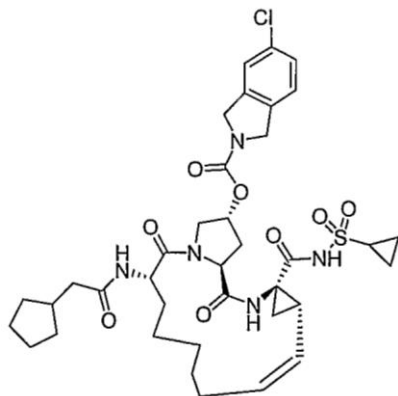


Сполука AR00334225
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-хлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислота-14-(3,3-диметилбутириламіно)-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполука AR00334225) синтезували згідно з процедурами, описаними в прикладі 3-81, тільки використовували 3,3-диметилбутирилхлорид замість (4-метоксифеніл)-ацетилхлориду, і 5-хлор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 4-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. ¹H NMR (400 МГц, CD₃CN) δ 7.60 (br s, 1H), 7.15-7.33 (m, 3H), 6.54-6.65 (m, 1H), 5.63-5.73 (m, 1H), 5.33 (br s, 1H), 4.93-5.02 (m, 1H),

321

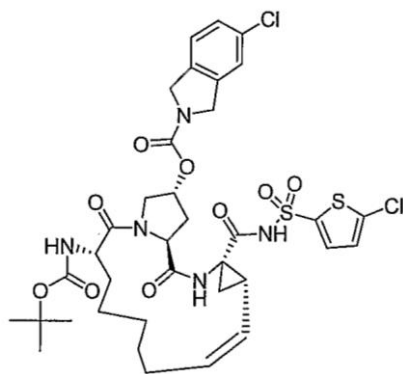
4.53-4.65 (m, 3H), 4.39-4.48 (m, 2H), 4.28-4.38 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 2H), 2.77-2.89 (m, 1H), 2.54 (br s, 1H), 2.23-2.44 (m, 3H), 1.68-1.91 (m, 4H), 1.12-1.54 (m, 11H), 0.91-1.11 (m, 4H), 0.76-0.90 (m, 9H). MS m/z 746.2 (M+1).

Приклад 3-100



Сполука AR00334226
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-хлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбову кислоту-14-(2-циклопентилацетиламіно)-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00334226) синтезували згідно з процедурами, описаними в прикладі 3-81, тільки використовували циклопентилацетилхлорид замість (4-метоксифеніл)-ацетилхлориду, і 5-хлор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 4-фтор-2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 10.85 (br s, 1H), 6.95-7.30 (m, 3H), 5.87-6.02 (m, 1H), 5.63-5.79 (m, 1H), 5.43-5.52 (m, 1H), 4.93-5.08 (m, 1H), 4.52-4.85 (m, 5H), 4.31-4.52 (m, 1H), 3.79-3.95 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 2H), 3.14 (q, 1H), 2.90 (br s, 1H), 2.37-2.63 (m, 3H), 2.14-2.29 (m, 1H), 1.73-2.12 (m, 6H), 1.16-1.74 (m, 13H), 0.96-1.16 (m, 4H), 0.68-0.96 (m, 9H). MS m/z 758.2 (M+1).

Приклад 3-101



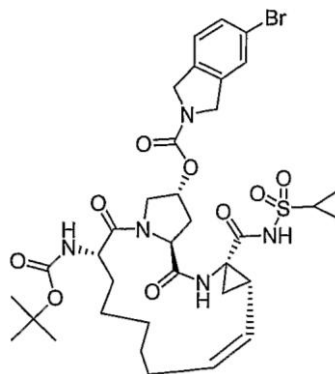
Сполука AR00340173
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-хлор-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(5-хлор-тіофен-2-сульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00340173) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладах 3-6, тільки

91677

322

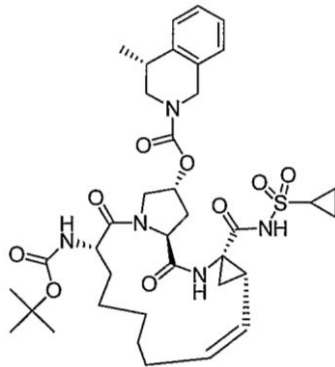
використовували амід 5-хлор-тіофен-2-сульфонової кислоти замість циклопропансульфонаміду, і 5-хлор-2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. ¹H NMR (400 МГц, CD₃CN) δ 8.07 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.16-7.32 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 5.86 (br s, 1H), 5.27-5.39 (m, 2H), 4.81-4.92 (m, 1H), 4.58-4.64 (m, 2H), 4.51-4.58 (m, 2H), 4.44 (t, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 2.47 (br s, 1H), 2.16-2.41 (m, 3H), 1.63-1.77 (m, 2H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.07-1.47 (m, 17H). MS m/z 724.1 (M+1-Boc).

Приклад 3-102



Сполука AR00340526
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-бром-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00340526) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 5-бром-2,3-дигідро-1H-ізоіндол замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 10.31 (br s, 1H), 7.36-7.44 (m, 1H), 6.99-7.32 (m, 3H), 5.70 (k, 1H), 5.42-5.49 (m, 1H), 5.06-5.13 (m, 1H), 4.99 (t, 1H), 4.52-4.78 (m, 5H), 4.32-4.44 (m, 1H), 4.16-4.27 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 2.85-2.94 (m, 1H), 2.40-2.64 (m, 3H), 2.20-2.32 (m, 1H), 1.68-1.97 (m, 4H), 1.17-1.67 (m, 16H), 1.01-1.17 (m, 3H), 0.80-0.98 (m, 2H). MS m/z 694.0 (M+1-Boc).

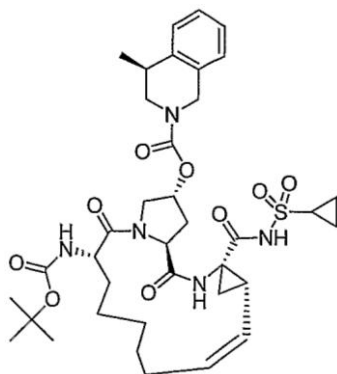
Приклад 3-103



Сполука AR00333462
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4R-метил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-

циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00333462) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-1, з тією різницею, що використовували 4R-метил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін (отриманий згідно з процедурами, описаними в Прикладі 1-17а, лише енантіомерно чистий вихідний матеріал використовували замість рацемата) замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS m/z 642.2 (M+1-Вос).

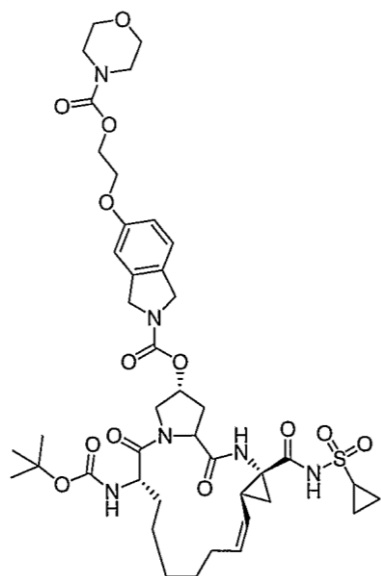
Приклад 3-104



Сполука AR00333463

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4S-метил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00333463) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-1, тільки використовували 4S-метил-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін (отриманий згідно з процедурами, описаними в Прикладі 1-17а, лише енантіомерно чистий вихідний матеріал використовували замість рацемата) замість 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліну. MS m/z 642.2 (M+1-Вос).

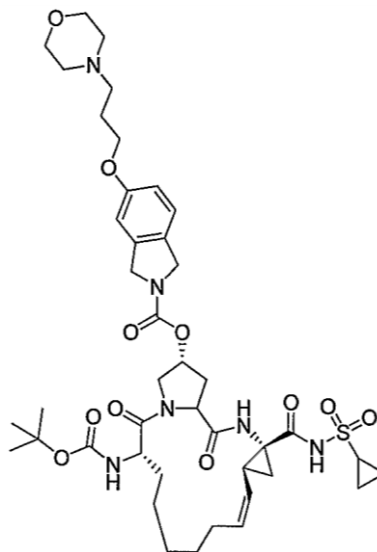
Приклад 3-105



Сполука AR00345032

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-[2-(морфолін-4-карбонілокси)-етокси]-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00345032) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували морфолін-4-карбонова кислота-2-(2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-ілокси)-етилловий ефір (отриманий згідно з процедурами, описаними в J. Med. Chem. 2002, том 45, № 26, 5771, спосіб одержання D, і в Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. MS (APCI-): m/z 885.4 (M-1).

Приклад 3-106

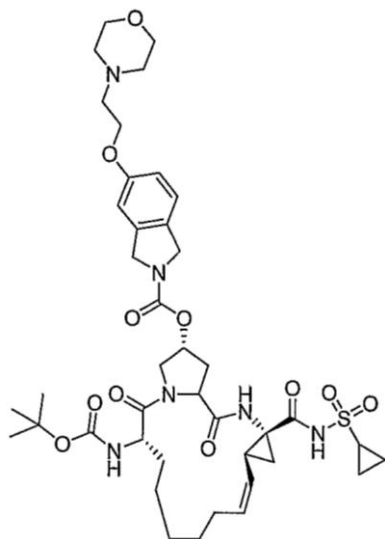


Сполука AR00345075

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00345075) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 5-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол (отриманий згідно з процедурами, описаними в J. Med. Chem. 2002, том 45, № 26, 5771, спосіб одержання D, і в Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. MS (APCI-): m/z 855.6 (M-1).

Приклад 3-107

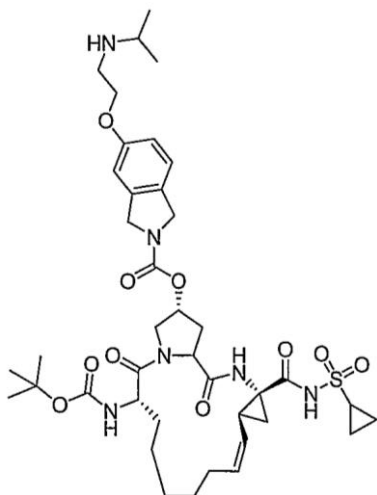
325



Сполука AR00345090

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламіно-карбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00345090) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол (отриманий згідно з процедурами, описаними в J. Med. Chem. 2002, том 45, № 26, 5771, спосіб одержання D, і в Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. MS (APCI-): m/z 841.5 (M-1).

Приклад 3-108



Сполука AR00345094

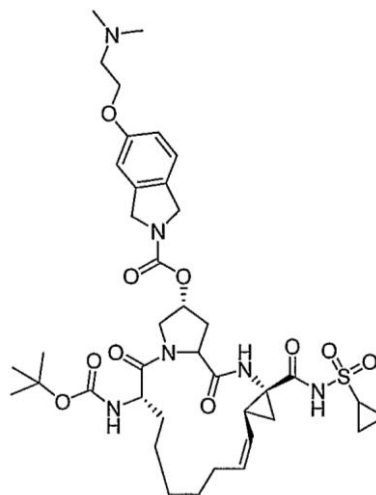
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-(2-ізопропіламіноетокси)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламін-окарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00345094) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували [2-(2,3-дигідро-

91677

326

1H-ізоіндол-5-ілокси)-етил]-ізопропіламін (отриманий згідно з процедурами, описаними в J. Med. Chem. 2002, том 45, № 26, 5771, спосіб одержання D, і в Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. MS (APCI-): m/z 813.5 (M-1).

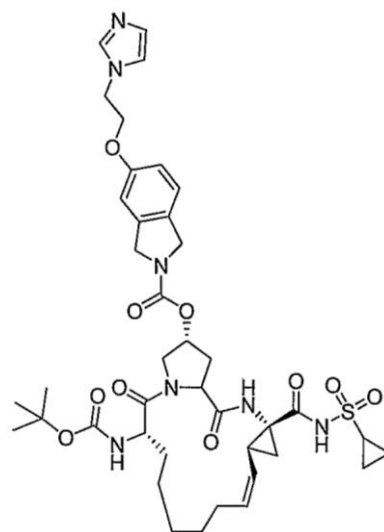
Приклад 3-109



Сполука AR00345095

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-(2-диметиламіноетокси)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламіно-карбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00345095) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували [2-(2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-ілокси)-етил]-диметиламін (отриманий згідно з процедурами, описаними в J. Med. Chem. 2002, том 45, № 26, 5771, спосіб одержання D, і в Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. MS (APCI-): m/z 799.5 (M-1).

Приклад 3-110

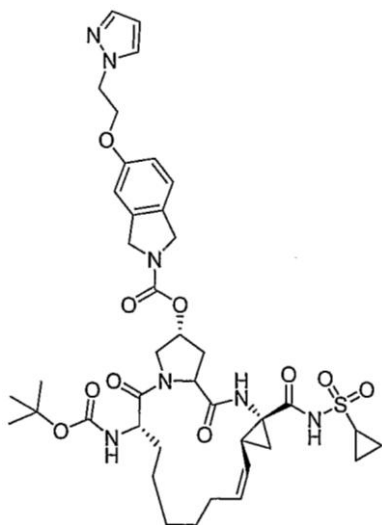


Сполука AR00345096

327

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-(2-імідазол-1-іл-етокси)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламіно-карбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00345096) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 5-(2-імідазол-1-іл-етокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол (отриманий згідно з процедурами, описаними в J. Med. Chem. 2002, том 45, № 26, 5771, спосіб одержання D, і в Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. MS (APCI-): m/z 822.5 (M-1).

Приклад 3-111



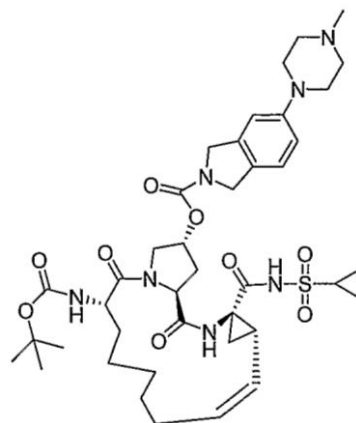
Сполука AR00364924

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-(2-піразол-1-іл-етокси)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламіно-карбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00364924) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-6, тільки використовували 5-(2-піразол-1-іл-етокси)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол (отриманий згідно з процедурами, описаними в J. Med. Chem. 2002, том 45, № 26, 5771, спосіб одержання D, і в Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) замість 2,3-дигідро-1H-ізоіндолу. MS (APCI-): m/z 742.1 [(M-100) +18].

Приклад 3-112

91677

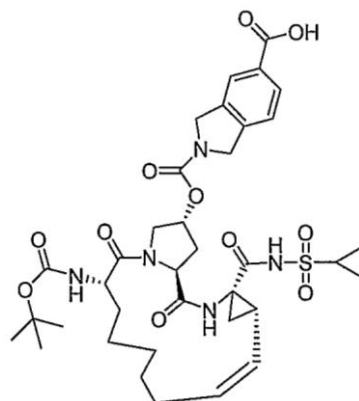
328



Сполука AR00340495

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-(4-метил-піперизин-1-іл)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламіно-карбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00340495) синтезували, як описано в Прикладі 3-57, замінюючи 2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламін на Етапі 5 на 5-(4-метил-піперизин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол (отриманий згідно зі способом, описаним в J. Org. Chem. 2000, 65, 1144-1157). ¹H-NMR (400 МГц, DMSO-d⁶): 7.72-7.40 (m, 1H), 7.22-7.05 (m, 1H), 6.95-6.70 (m, 2H), 5.55-5.45 (m, 1H), 5.35-5.22 (m, 2H), 4.62-4.50 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 4.30-4.08 (m, 2H), 4.0-3.89 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.42 (m, 3H), 2.33-2.20 (m, 6H), 1.85-1.50 (m, 5H), 1.42-1.0 (m, 14H), 0.82-0.55 (m, 4H). MS (APCI+): 712.3 (M⁺-Boc).

Приклад 3-113

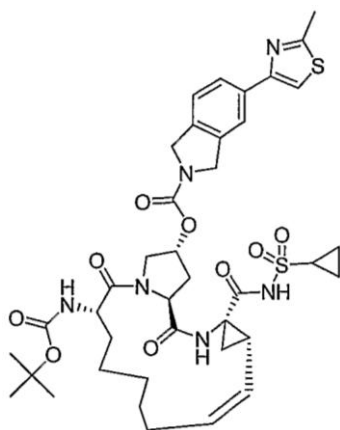


Сполука AR00365084

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2,5-дикарбонову кислоту-2-(14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий) ефір (Сполуку AR00365084) синтезували згідно з процедурами, подібними описаним у Прикладі 3-91, тільки продукт AR00365083 з цього прикладу потім гідролізували LiOH у суміші THF-MeOH-H₂O і одержували AR00365084. MS: 658 (M-Boc).

Приклад 3-114

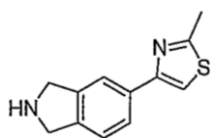
329



Сполука AR00364989

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-(2-метил-тіазол-4-іл)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропансульфоніламіно-карбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00364989) синтезували, як описано в Прикладі 3-57, замінюючи 2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламін на Етапі 5 на 5-(2-метилтіазол-4-іл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол. ¹H NMR (400 МГц, CD₃COCD₃) δ 10.69 (br s, 1H) 8.32 (br s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.08-6.16 (m, 1H), 5.69 (q, 1H), 5.45 (br s, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.58-4.81 (m, 5H), 4.44-4.53 (m, 1H), 4.12-4.21 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 1H), 2.86-2.97 (m, 1H), 2.57-2.71 (m, 1H), 2.33-2.54 (m, 3H), 1.81-1.96 (m, 2H), 1.75 (dd, 1H), 1.17-1.63 (m, 20H), 1.06-1.17 (m, 1H), 0.94-1.06 (m, 2H). MS m/z 711.2 (M+1-100).

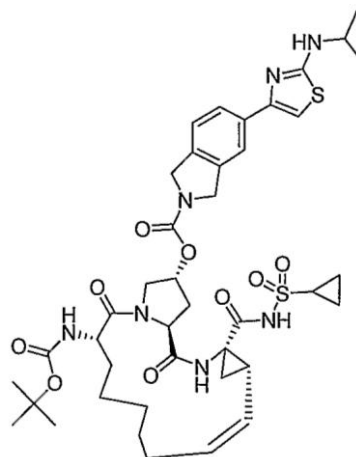
Приклад 3-114a



Синтез 5-(2-метилтіазол-4-іл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол здійснювали за експериментами етапів А-F Прикладу 3-115a, тільки використовуючи тіоцетамід на етапі Е.

Приклад 3-115

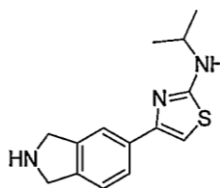
91677



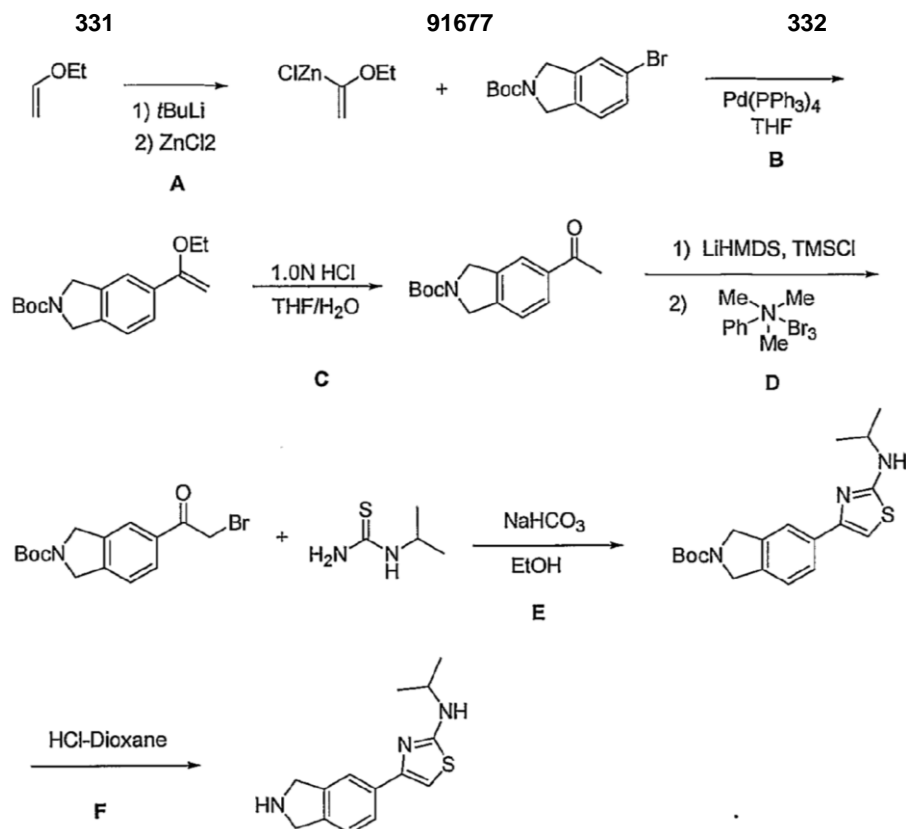
Сполука AR00365019

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-(2-ізопропіламіно-тіазол-4-іл)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-циклопропан-сульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір (Сполуку AR00365019) синтезували, як у Прикладі 3-57, замінюючи 2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іламін на Етапі 5 на [4-(2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)-тіазол-2-іл]-ізопропіламін. ¹H NMR (400 МГц, CD₃COCD₃) δ 10.69 (br s, 1H), 8.27-8.36 (m, 1H), 7.28-7.50 (m, 2H) 7.01-7.20 (m, 1H), 6.08-6.15 (m, 1H), 5.70 (q, 1H), 4.45 (br s, 1H) 4.94- 5.05 (m, 1H), 4.68-4.76 (m, 4H), 4.59-4.64 (m, 1H) 4.45-4.53 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 1H) 3.65-3.76 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.63 (br s, 1H), 2.32-2.54 (m, 3H), 1.80-1.94 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.05-1.65 (m, 19H), 0.95-1.05 (m, 2H). MS m/z 754.2 (M+1-100).

Приклад 3-115a



Синтез [4-(2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)-тіазол-2-іл]-ізопропіламіну показаний на наступній схемі:



- 1) Етап А
- 2) Етап В Тетрагідрофуран (THF)
- 3) Етап С Тетрагідрофуран (THF)
- 4) Етап D 1) (Диметил-триметилсиліламіно-силіл)метил літій (LiHMDS), триметилсиліл хлорид (TMSCl)
- 5) Етап Е
- 6) Етап F HCl-діоксан

А. До розчину 1 мл етил вінілового ефіру в 4 мл THF при -78°C по краплях додавали tre-BuLi (0.79 мл, 1.34 ммоль). Розчин нагрівали до кімнатної температури і перемішували 30 хвилин. 0.5 М розчин ZnCl_2 у THF (3.02 мл, 1.51 ммоль) додавали по краплях, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хвилин. Цю суміш використовували без подальшого очищення.

В. До розчину арилброміду (0.200 м, 0.67 ммоль) і $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (39 мг, 0.33 ммоль), розчинених у THF, в атмосфері N_2 вводили сирий дериват вінілового цинку з Етапу А. Реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 36 годин, потім фільтрували через шар Al_2O_3 за допомогою EtOAc і концентрували для одержання масла, яке потім використовували без подальшого очищення.

С. Сире масло з етапу В розчиняли в THF (2 мл) і 1N HCl (2 мл) і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш екстрагували EtOAc і відокремлювали, і органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO_3 і сольовим розчином, висушували в середовищі Na_2SO_4 , концентрували і одержували оранжеве масло. Це масло очищали шляхом хроматографії 5:1 гексан: EtOAc і одержували білий твердий осад. (95 мг, 54%).

Д. До розчину 1.0 М (диметил-триметилсиліламіносиліл)метил літій LiHMDS (4.0 мл, 4.0 ммоль) в атмосфері N_2 при -78°C до-

давали триметилсилілхлорид TMSCl (3.38 мл, 26.6 ммоль) по краплях. До цього розчину додавали кетон з етапу С у 3 мл THF. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і нагрівали до 0°C . ФТТБ (зображений на схемі) (1.10 г, 2.93 ммоль) додавали, і реакційну суміш перемішували 30 хвилин при 0°C , концентрували до твердої речовини й екстрагували етилацетатом і водою. Органічний шар промивали водою й сольовим розчином, висушеним в середовищі Na_2SO_4 , і концентрували, і масло очищали 5:1 Гексан:EtOAc і одержували жовтий осад (0.64 г, 71%).

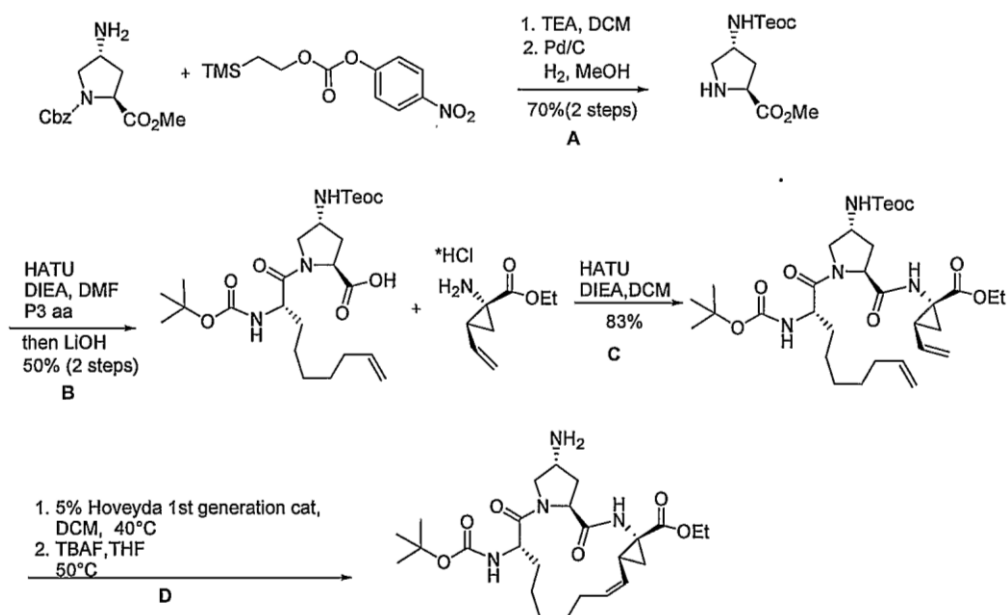
Е. Суспензію бромкетону (75 мг, 0.22 ммоль), Na_2CO_3 (37 мг, 0.44 ммоль) і 1-ізопропілтіомочевини (26 мг, 22 ммоль) в EtOH нагрівали при кипінні протягом 30 хвилин. Реакційну суміш екстрагували EtOAc відокремлювали, і органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO_3 і сольовим розчином, висушували в середовищі Na_2SO_4 і концентрували з утворенням жовтого масла. Масло очищали хроматографією 3:1 гексан:2-метокси-2-мети-пропан і одержували чисте масло. (77 мг, 97%).

Ф. Вос-амін з Етапу Е перемішували в 4N HCl/діоксан (2.0 мл) протягом години і концентрували до білого осаду. Цей осад екстрагували 0.1N HCl і промивали DCM. Водний шар підлужували 1.0N NaOH і екстрагували DCM, висушували, концентрували і використовували без пода-

льшого очищення.

4. Одержання макроциклічних амінопролінових проміжних сполук.

Приклад 4-1:



1) Етап А: Триетаноламін (TEA), дихлорметан (DCM), Під стрілкою 70% (2 етапи)

2) Етап В: О-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторфосфат (HATU) N,N-діізопропілетиламін (DIEA) Диметилформамід (DMF)

Під стрілкою потім LiOH 50% (2 етапи)

3) Етап С: О-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторфосфат (HATU) N,N-діізопропілетиламін (DIEA)

Дихлорметан DCM

4) Етап D: 1.5% каталізатор Ховейда 1 покоління

Дихлорметан, 40°C

2. Тетра-*n*-бутиламоніум фторид (TBAF)

Тетрагідрофуран (THF), 50°C

А. До розчину (2S,4R)-4-аміно-1-[бензилоксикарбоніл] піролідін-2-метилкарбоксилат-гідрохлориду (2.00 г, 2.34 ммоль) у хлористому метилені (25 мл) додавали 2-(триметилсиліл)етил-*n*-нітрофенілкарбонат (1.98 г, 6.99 ммоль) і триетиламін (1.81 мл, 13.34 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 днів, наносили на силікагель, елюювали 40% EtOAc/гексан і одержували безбарвне масло. Масло розчиняли в метанолі (20 мл) і перемішували з 10% паладієм на вугіллі в атмосфері водню з балону. Після перемішування протягом 4 годин реакційну суміш фільтрували і концентрували. Отриманий твердий осад розчиняли в 1N водному розчині HCl (75 мл) та екстрагували хлористим метиленом (75 мл). Водний шар ставав основним в результаті додавання гідроксиду натрію і знову екстрагували хлористим метиленом (100 мл). Обидва органічні екстракти об'єднували, концентрували і отриманий осад очищали на силікагелі хроматографією елююванням 10% метанол/хлористий метилен з одержанням коричневого твердого осаду (1.29 г, 70%). Хромато-мас спектр=289 (H⁺).

В. Розчин 4(R)-(2-

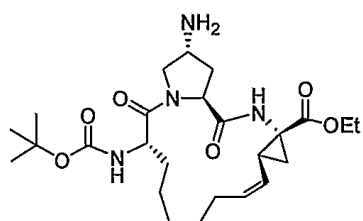
Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-аміно-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-3,16-діазатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонової кислоти етилового ефіру.

триметилсилілетилкарбоніламіно)піролідін-2(S)-карбонової кислоти метилового ефіру (1.29 г, 4.50 ммоль), 2(S)-трет-бутоксикарбоніламіно-нон-8-енольної кислоти (1.22 г, 4.51 ммоль), HATU (2.06 г, 5.41 ммоль) і діізопропілетиламіну (1.18 мл, 6.76 ммоль) у диметилформаміді (10 мл) перемішували всю ніч. Реакційну суміш розводили етилацетатом (150 мл), промивали 1N водним розчином HCl (2x100 мл), висушували в середовищі сульфату магнію і концентрували. Шляхом хроматографії на силікагелі отримували масло, яке перемішували з гідроксидом літію (0.28 г, 6.76 ммоль) у метанолі (5 мл) протягом 2 годин. Реакційну суміш розводили хлористим метиленом, промивали 1N водною HCl, висушували в середовищі сульфату магнію, концентрували і одержували 1.2 г (49%) продукту.

С. До 1(R)-трет-бутоксикарбоніламіно-2(S)-вініл-циклопропанкарбонової кислоти етилового ефіру (0.70 г, 2.75 ммоль) додавали 4N HCl/діоксановий розчин (2.87 мл, 11.46 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш концентрували і одержували твердий осад. До цього твердого осаду додавали 1-(2(О-трет-бутоксикарбоніламіно-нон-8-еноїл)-4(R)-(2-

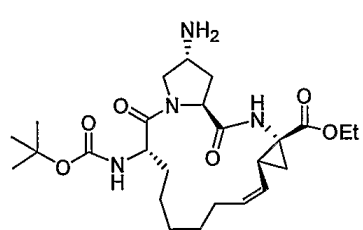
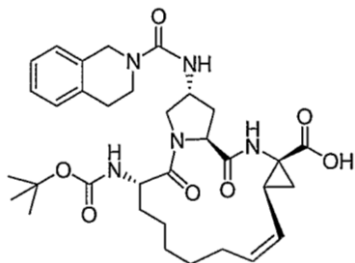
триметилсилілетилкарбоніламіно)-піролідин-2(S)-карбову кислоту (1.21 г, 2.29 ммоль), НАТУ (1.05 г, 2.75 ммоль), діізопропілетиламін (1.60 мл, 9.17 mmol) і хлористий метилен (10 мл), і реакційну суміш перемішували 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш переносили на силікагель, елюювали розчином 50% етилацетат/гексан і одержували продукт у вигляді безбарвного масла (1.27 г, 83%). 665 (H+).

D. Розчин 1-[[1-(2(S)-трет-бутоксикарбоніламіно-нон-8-еноїл)-4(R)-(2-триметилсилілетилкарбоніламіно)-піролідин-2(S)-карбоніл]-аміно]-2(S)-вініл-циклопропан-1-(R)-карбової кислоти етилового ефіру (1.27 г, 1.91 ммоль) у хлористому метилени (195 мл) дегазовували протягом 1 години пробулькуванням N₂ через розчин. Дихлор(о-ізопропоксибенілметилени)(трихлоргексил фосфін) рутеніум (II) (0.057 г, 0.096 ммоль) додавали



N,N-діізопропілетиламін (DIEA), 3-диметиламінопропан-1-ол (DMAP), дихлорметан (DCM)

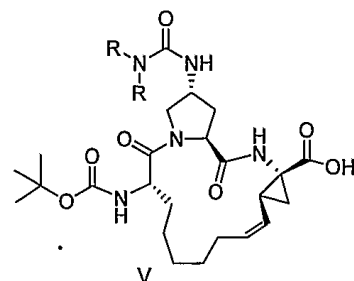
Приклад 5-1:



Розчин 3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл хлориду (0.030 м, 0.152 ммоль), (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-аміно-14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбової кислоти етилового ефіру (0.025 г, 0.050 ммоль), DIEA (0.027 мл, 0.153 ммоль) і каталітичну кількість DMAP перемішували разом у хлористому

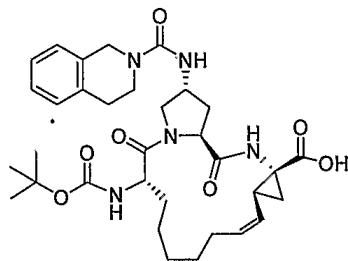
до реакційної суміші, і суміш перемішували при 40°C протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували, наносили на силікагель і елюювали 50% етилацетатом/гексаном. Отримане масло обробляли TBAF (1.0 M у THF, 2.87 мл) і нагрівали до 50°C протягом 4 годин. Реакційну суміш наносили на силікагель, елюювали 20% метанол/хлористим метиленом і одержували жовто-коричневу тверду речовину (0.65 г, 69%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 МГц): δ 1.06-1.66 (m, 17H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 2H), 4.08-4.19 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.78 (d, J=5.5 Гц, 1H), 5.20 (t, J=8.1 Гц, 1H), 5.34 (d, J=8.1 Гц, 1H), 5.47 (dt, J=4.5, 10.8 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H). 493 (H+).

5. Одержання сполук із загальною структурною формулою V



Сполука AR00287262

Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-[[3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл)-аміно]-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбової кислоти (Сполука AR00287262) N,N-діізопропілетиламін (DIEA), 3-диметиламінопропан-1-ол (DMAP), дихлорметан (DCM)



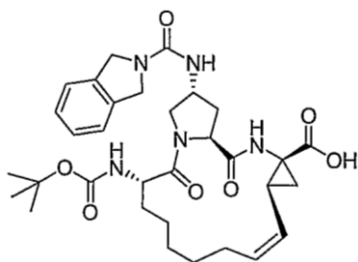
метилені (0.3 мл) протягом 18 годин. Реакційну суміш переносили на силікагель, продукт елюювали 40% ацетон/гексаном і виділяли у вигляді білої твердої речовини. Речовину розчиняли в метанолі та обробляли гідроксидом літію (0.011 г, 0.254 ммоль) і 1 краплею води. Після перемішування протягом 5 годин реакційну суміш розбавляли хлористим метиленом (30 мл), промивали

337

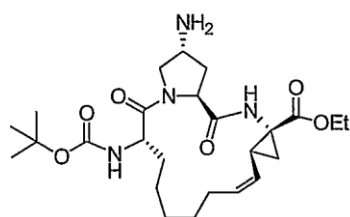
1N водною HCl (30 мл), сольовим розчином (30 мл), висушували в середовищі сульфату магнію, концентрували і одержували задану сполуку у вигляді білої твердої речовини. Хромато-мас-спектроскопія LCMS=624 (M⁺).

Наступну сполуку також отримували, використовуючи процедури, описані в Прикладі 5-1, замінюючи 1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілхлорид на 3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілхлорид. Хромато-мас-спектроскопія LCMS=610 (H⁺).

Приклад 5-2:

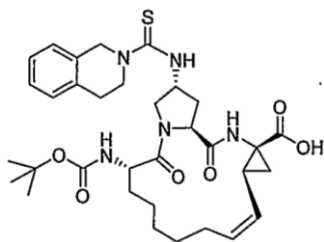


Сполука AR00298980
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-[(1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбоніл)-аміно]-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00298980) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 5-1,



1. тіокарбоніл димідазол, потім R₂NH

Приклад 6-1:



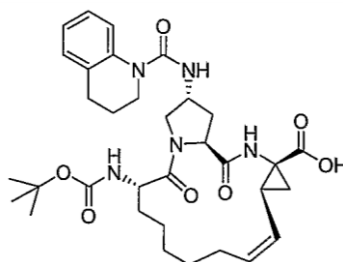
Сполука AR00304010
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-

91677

338

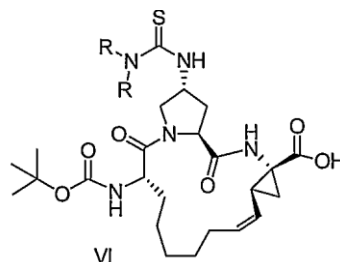
замінюючи 3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілхлорид на 1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілхлорид. MS m/e 608.2 (M-1).

Приклад 5-3:



Сполука AR00304160
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-[(3,4-дигідро-2H-ізохінолін-1-карбоніл)-аміно]-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00304160) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 5-1, замінюючи 3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонілхлорид на 3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонілхлорид. MS m/e 524.3 (M⁺+100).

6. Одержання сполук із загальною структурною формулою VI



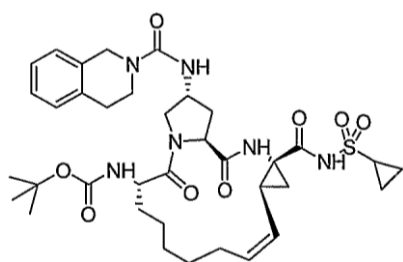
бутоксикарбоніламіно-18-[(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карботіюіл)-аміно]-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонову кислоту (Сполуку AR00304010) отримували, використовуючи ту саму Процедуру, що і на Етапі 4 Прикладу 1-2, тільки карбоніл діїмідазол замінювали на тіокарбонілдіїмідазол. Хромато-мас-спектрометрія LCMS=640 (H⁺). MS m/e 640.1 (M⁺+1).

7. Одержання сполук із загальною структурною формулою VII



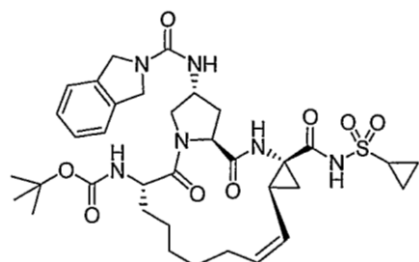
1. карбодіїмід CDI, диметилформамід DMF

Приклад 7-1:



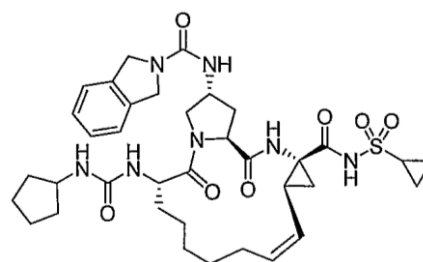
Сполука AR00287266
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-{4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-18-[(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл)-аміно]-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-14-іл}-карбаїнової кислоти трет-бутиловий ефір (Сполуку AR00287266) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-1, починаючи з кислоти, одержуваної за процедурами, описаними у Прикладі 5-2. MS m/e 727.0 (M⁺+1).

Приклад 7-2:



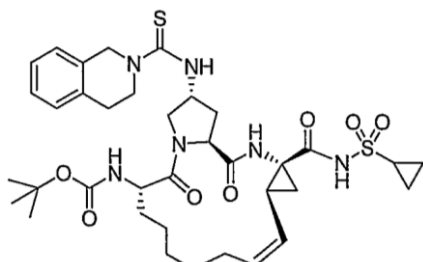
Сполука AR00304008
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-{4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-18-[1,3-дигідро-ізохінолін-2-карботіол)-аміно]-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-14-іл}-карбаїнової кислоти трет-бутиловий ефір (Сполуку AR00304008) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-1, починаючи з кислоти, одержуваної за процедурами, описаними у Прикладі 5-2. MS m/e 613.2 (M+1-100).

Приклад 7-3:



Сполука AR00304014
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбову кислоту-[14-(3-циклопентил-уреїдо)-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іл]-амід (Сполуку AR00304014) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 2-24, починаючи із сульфонаміду, отриманого згідно з процедурами, описаними в Прикладі 7-4. MS m/e 724.2 (M⁺+1).

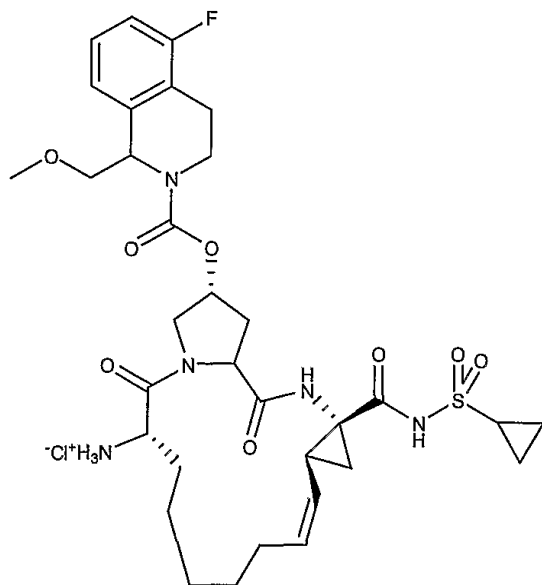
Приклад 7-4:



Сполука AR00304012
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-{4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-18-[3,4-дигідро-ізохінолін-2-карботіол)-аміно]-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-14-іл}-карбаїнової кислоти трет-бутиловий ефір (Сполуку AR00304012) синтезували згідно з процедурами, описаними в Прикладі 3-1, починаючи з кислоти, отриманої за процедурами, описаними у Прикладі 6-1. MS m/e 743.0 (M⁺+1).

Приклад 7-5:

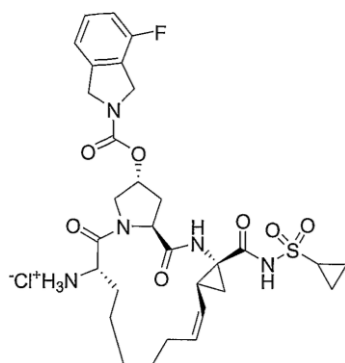
341



Сполука AR00424775

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-фтор-1-метоксиметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонову кислоту-14-аміно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір, HCl сіль (Сполуку AR00424775) синтезували із сполуки AR00335293 (84 мг), розчиненої в 0.5 мл 4М HCl/діоксан і перемішували при кімнатній температурі 16 годин. Реакційну масу концентрували, екстрагували ацетонітрилом і концентрували знову. Гідрохлорид висушували протягом ночі під високим вакуумом і одержували продукт у вигляді білої твердої речовини 80 мг+APCI MS m/z 690.1 (M+1).

Приклад 7-6:



Сполука AR00424874

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-фтор-1-метоксиметил-1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонову кислоту-14-аміно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір, HCl сіль (Сполуку AR00424874) синтезували із сполуки AR00334191 (98 мг), розчиненої в 0.5 мл 4М HCl/діоксан і перемішували при кімнатній температурі 16 годин. Реакційну масу концентрували, екстрагували ацетонітрилом і концентрували знову. Гідрохлорид висушували протягом ночі під високим вакуумом і одержували

91677

342

продукт у вигляді білої твердої речовини (89 мг)+APCI MS m/z 632.1 (M+1).

Приклад 8

NS3-NS4A Протеазний аналіз

Утворення комплексу NS3 С NS4A-2

Рекомбінантний білок NS3 повної довжини, отриманий за допомогою *E. coli* або бакуловірусу, розводили до 3.33 μ M буфером для аналізу, і матеріал переносили у пробірку Епандорфа, поміщену на водяну баню при 4°C холодильника. Відповідну кількість NS4A-2, розведеного до 8.3 мМ буфером для аналізу, додавали до еквівалентного об'єму NS3 на етапі 2.1. 1 (коефіцієнт перерахування - 3.8мг/272 мкл буфера для аналізу). Матеріал переносили у пробірку Епандорфа і поміщали на водяну баню в 4°C холодильник.

Після доведення системи до 4°C, рівні об'єми розчинів NS3 і NS4A-2 об'єднували в пробірці Епандорфа, м'яко перемішували ручним пристроєм для піпетування, і суміш витримували 15 хвилин на водяній бані при 4°C. Кінцеві концентрації в суміші були 1.67 мкмоль NS3, 4.15 мМ NS4A-2 (2485-кратний молярний надлишок NS4A-2).

Через 15 хвилин при 4°C пробірку Епандорфа з NS3/NS4A-2 діставали з холодильника і поміщали при кімнатній температурі на водяну баню на 10 хвилин. Матеріал NS3/NS4A-2 розділяли без залишку на відповідні об'єми і зберігали при -80°C (*E. coli* NS3 діє при 2 nM в аналізі, аліквота 25 мкл. Бакуловірусний NS3 діє при 3 nM у дослідженні, аліквота 30 мкл).

Дослідження інгібування NS3.

Етап 2.2.5. Зразки сполук розчиняли до вмісту 10 мМ у DMSO, потім розводили до 2.5 мМ (1:4) у DMSO. Сполуку додавали до аналітичного планшета при концентрації 2.5 мМ, яку отримують при розведенні первинної концентрації до 50 мкмоль по аналітичній кривій інгібування. Сполуку послідовно розводили в буфері для аналізу з метою одержання тестових розчинів низької концентрації.

Етап 2.2.6. *E. coli* NS3/NS4A-2 розводили до 4nM NS3 (1: 417.5 1.67 мкмоль вихідного-8 мкл 1.67 мкмоль вихідного + 7497 мкл буферу для аналізу).

Бакуловірусний NS3/NS4A-2 розводили до 6nM NS3 (1: 278.3 1.67 мкмоль вихідного - 24 мкл 1.67 мкмоль вихідного + 6655 мкл буферу для аналізу).

Етап 2.2.7. Використовуючи ручний багатоканалний пристрій для піпетування, і уникаючи утворення пухирців у планшеті, 50 мкл буферу для аналізу додавали в лунки A01-H01 чорного Costar 96-ямкового поліпропіленового планшета для зберігання.

Етап 2.2.8. Використовуючи багатоканалний ручний пристрій для піпетування, і уникаючи утворення пухирців у планшеті, 50 мкл розведеного NS3/NS4A-2 з етапу 2.2.6 додавали в лунки A02-H12 планшета етапу 2.2.7.

Етап 2.2.9. Використовуючи багатоканалний ручний пристрій для піпетування, і уникаючи утворення пухирців у планшеті, 25 мкл із лунок у планшеті для розведення сполук етапу 2.2.5 переносили у відповідні лунки аналітичного план-

шету етапу 2.2.8. Наконечники багатоканального пристрою для піпетування міняли для кожного ряду сполук, які переносили.

Етап 2.2.10. Використовуючи багатоканальний ручний пристрій для піпетування, і уникаючи утворення пухирців у планшеті, вміст лунок аналітичного планшета Етапу 2.2.9 перемішували відсмоктуванням і розподілом 35 мкл із 75 мкл у кожній лунці п'ять разів. Наконечники багатоканального пристрою для піпетування міняли для кожного ряду сполук, які переносили.

Етап 2.2.11. Планшет покривали полістирольною планшетною кришечкою і планшет етапу 2.2.10, що містив NS3 протеазу і зразки сполук, попередньо витримували 10 хвилин при кімнатній температурі.

У той час поки планшет з етапу 2.2.11 попередньо витримували, RETS1 субстрат розводили в 15мл пропіленовій пробірці для центрифугування. RETS1 субстрат розводили до 8 мкмоль (1:80.75 646 мкмоль вихідного-65 мкл 646 мкмоль вихідного + 5184 мкл буфера для аналізу).

Після того, як планшет на етапі 2.2.11 попередньо витримали, використовуючи ручний пристрій, 25 мкл субстрату додавали до всіх лунок у планшеті. Вміст всіх лунок швидко перемішували, як на етапі 2.2.10, але змішували 65 мкл із 100 мкл у лунках.

Планшети рахували кінетичним методом на Molecular Devices SpectraMax Gemini XS зчитувачі планшетів. Установки зчитувача: час зчитування: 30 хвилин, інтервал: 36 секунд, відтворення: 51, випромінювання α : 335 nM, емісія α : 495 nM, граничне значення: 475 nM, автоматикс: відключене, калібрування: один раз, ФЕУ: високий, випромінювання/лунку: 6, Vmax pts: 21 або 28/51 залежно від довжини лінійності реакції.

IC₅₀ визначали, використовуючи емпіричне рівняння кривої з чотирма параметрами і перераховуючи Ki's, використовуючи наступні Km's:

Повної довжини E. coli NS3-2.03 мкмоль

Повної довжини BV NS3-1.74 мкмоль

де $Ki = IC_{50} / (1 + [S]/Km)$

Кількісна оцінка твердофазним імуноферментним аналізом (ELISA) селектованих маркерів протеїнів, неоміцинфосфотрансферази II (NPTII) у ВГС суб-геномному репліконі, GS4.3

ВГС суб-геномний реплікон (1377/NS3-3', № AJ242652), що стабільно зберігається в людських HuH-7 клітинах гепатоми, був створений Lobmann та ін. Science 285:110-113 (1999). Утримуючі реплікон-клітинні культури, позначувані як GS4.3, отримували від Dr.Christoph Seeger та Інституту дослідження ракових захворювань, Fox Chase Cancer Center, Філадельфія, Пенсільванія.

GS4.3 клітини підтримували при 37°C, 5% CO₂, в DMEM (Gibco 11965-092) з L-глутаміном 200 мМ (100X) (Gibco25030-081), другорядними амінокислотами (NEAA) (Biowhittaker 13-114E), термо-інактивованою (HI) ембріональною бичачою сироваткою (FBS) (Hyclone SH3007.03) і 750 аг/мл генетицину (G418) (Gibco 10131-035). Клітини підрозділяли 1:3 або 4 кожні 2-3 дні.

За 24 години до дослідження клітини GS4.3 збирали, підраховували та висіювали у 96-ямкові планшети (Costar 3585) при щільності 7500 клі-

тин/лунку у всіх стандартних стабілізуючих середовищах (вище) і витримували в умовах, зазначених вище. Для початку дослідження живильне середовище вилучали, клітини один раз промивали фізіологічним розчином з фосфатним буфером PBS (Gibco 10010-023) і додавали 90 μ л аналітичного середовища (DMEM, L-глутамін, NEAA, 10% HIFBS, без G418). Інгібітори були виконані у вигляді 10X вихідного розчину в аналітичному середовищі, (3-кратне розведення від 10 мкМ до 56 пМ кінцевої концентрації, кінцеву концентрацію DMSO 1%), 10 мкл додавали до дуплікатних лунок, планшети струшували для змішування і витримували протягом 72 годин.

Набір NPTII ELISA для аналізу придбали у ф. AGDIA, Inc. (ELISA тестова система сполук для Неоміцинфосфотрансферази II, PSP 73000/4800). Дотримувались інструкції виробника, але з деякими змінами. 10X PEB-1 лізуючий буфер модифікували включенням 500 мкмоль фенілметилсульфонілфториду (PMSF) (Sigma P7626, 50мМ вихідного розчину в ізопропанолі). Після 72 годин витримання клітини промивали один раз фізіологічним розчином з фосфатно-сольовим буфером PBS, і 150 мкл PEB-1 з PMSF додавали у лунку. Вміст планшетів перемішували 15 хвилин при кімнатній температурі, потім заморожували при -70°C. Планшети розморожували, лізати ретельно змішували, і 100 мкл вносили на NPTII ELISA планшет. Будували стандартну криву. Лізат із DMSO-оброблених контрольних клітин збирали, послідовно розводили PEB-1 з PMSF, і застосовували в дуплікатних лунках планшета ELISA, у діапазоні первинної кількості лізата 150 - 2.5 мкл. Крім того, 100 мкл тільки буфера вносили в дублікати як бланк. Планшети герметично закривали і обережно перемішували при кімнатній температурі 2 години. Після витримання планшети промивали 5X 300 мкл С PBS-T (0.5% Tween-20, PBS-T були в наборі ELISA). Для визначення 1X розводили розчинником, кон'югованим з ензимом, MRS-2 (5X) в PBS-T, до якого додавали 1:100 розведень ензим-кон'югатів А і В згідно з інструкцією. Планшети вдруге герметично закривали, витримували з перемішуванням, покривали і залишали при кімнатній температурі на 2 години. Промивання повторювали і додавали 100 мкл субстрату ТМВ кімнатної температури. Після приблизно 30 хвилинного витримання (кімнатна температура, перемішування, аналіз), реакція зупиняли 50 мкл 3М сірчаної кислоти. Планшети рахували при 450 nM на Molecular Devices Versamax зчитувачі планшетів.

Інгібіторний ефект виражали у відсотках від DMSO-обробленого контрольного сигналу, і розраховували криву інгібування, використовуючи рівняння з 4 параметрами: $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$, де С являє собою половину максимальної активності або EC₅₀.

Приклади активності:

Де:

А позначає IC₅₀ або EC₅₀, як зазначено, менш ніж 50 мкМ

В позначає IC₅₀ або EC₅₀, як зазначено, менш ніж 10 мкМ

С позначає IC₅₀ або EC₅₀, як зазначено,

345

91677

346

менш ніж 1 мкМ

менш 0.1 мкМ

і D позначає IC50 або EC50, як зазначено,

Сполука	NS3/NS4A-2 IC50	Реплікон EC50	Сполука	NS3/NS4A-2 IC50	Реплік EC50
AR00220042	C	B	AR00301383	B	Немає інформ.
AR00220122	A	Немає інформ.	AR00301745	C	B
AR00226824	B	Немає інформ.	AR00301746	D	D
AR00226825	B	Немає інформ.	AR00301747	D	D
AR00247310	C	Немає інформ.	AR00301749	C	B
AR00248687	C	Немає інформ.	AR00301751	D	D
AR00248688	B	Немає інформ.	AR00304000	C	B
AR00248689	C	Немає інформ.	AR00304008	D	D
AR00254906	D	C	AR00304010	C	B
AR00261407	D	C	AR00304012	D	C
AR00261408	D	D	AR00304014	D	D
AR00261409	D	B	AR00304062	B	Немає інформ.
AR00282131	D	D	AR00304063	C	B
AR00287262	B	Немає інформ.	AR00220122	C	B
AR00287266	D	C	AR00304066	C	B
AR00291871	D	C	AR00304067	C	B
AR00291875	C	B	AR00304072	C	B
AR00294376	B	Немає інформ.	AR00304073	C	B
AR00294377	C	B	AR00304074	C	B
AR00294378	C	B	AR00304075	C	B
AR00294381	D	D	AR00304076	D	C
AR00294382	C	Немає інформ.	AR00304077	D	B
AR00294383	B	Немає інформ.	AR00304078	D	C
AR00294384	C	B	AR00304079	D	C
AR00294980	B	Немає інформ.	AR00304080	D	D
AR00298989	B	Немає інформ.	AR00304081	D	C
AR00298990	B	Немає інформ.	AR00304082	D	D
AR00298996	D	D	AR00304103	B	B
AR00298997	D	D	AR00304125	C	B
AR00301338	D	B	AR00304126	C	B
AR00304183	A	Немає інформ.	AR00304127	C	B
AR00311814	D	B	AR00304154	B	Немає інформ.
AR00311815	D	C	AR00304158	A	Немає інформ.
AR00312023	C	Немає інформ.	AR00304160	A	Немає інформ.
AR00312024	D	D	AR00304161	D	D
AR00312025	D	D	AR00304162	D	D
AR00312026	D	D	AR00304163	D	D
AR00314578	C	Немає інформ.	AR00320123	C	B
AR00314635	D	D	AR00320220	D	D
AR00314654	D	D	AR00320221	C	Немає інформ.
AR00314656	D	D	AR00320222	D	B
AR00314685	A	Немає інформ.	AR00320403	D	C
AR00314719	D	D	AR00320445	B	Немає інформ.
AR00315997	C	B	AR00320446	D	D
AR00315998	C	B	AR00320447	D	C
AR00315999	C	B	AR00320448	C	B
AR00320001	D	D	AR00320449	D	B
AR00320002	C	B	AR00320450	C	B
AR00320073	D	D	AR00320506	D	D
AR00320074	D	B	AR00320547	D	D
AR00320075	C	B	AR00320548	D	D
AR00320076	C	B	AR00320549	D	D
AR00320077	C	B	AR00320556	D	D
AR00320078	D	B	AR00320557	D	D
AR00320079	D	D	AR00320574	D	D
AR00320080	D	C	AR00320575	D	C
AR00320081	D	D	AR00320576	B	Немає інформ.
AR00320082	D	D	AR00320577	C	B
AR00320119	D	D	AR00320578	D	D

AR00320120	D	D	AR00320579	D	D
AR00320121	D	D	AR00320580	D	D
AR00320122	C	B	AR00320581	D	D
AR00324375	C	C	AR00320582	D	D
AR00334286	D	D	AR00320774	D	C
AR00334385	D	D	AR00333833	D	D
AR00365387	D	D	AR00334191	D	D
AR00365425	D	Немає інформ.	AR00340479	D	D
AR00365572	D	D	AR00365388	D	Немає інформ.
AR00333802	D	D	AR00365426	D	B
AR00334188	D	C	AR00333801	D	D
AR00334248	D	C	AR00333803	D	C
AR00334250	D	D	AR00334247	D	C
AR00364266	D	C	AR00334249	D	C
AR00334339	D	D	AR00334341	D	D
AR00365438	D	D	AR00365427	D	D
AR00365349	C	C	AR00365193	D	D
AR00340303	D	C	AR00333842	C	B
AR00340156	D	C	AR00365381	C	C
AR00340188	D	C	AR00340122	D	C
AR00334399	D	D	AR00340178	D	D
AR00338070	D	D	AR00334314	D	D
AR00341649	D	D	AR00338066	D	D
AR00333224	B	Немає інформ.	AR00338071	D	D
AR00333248	B	Немає інформ.	AR00364936	D	C
AR00333277	B	Немає інформ.	AR00333225	B	Немає інформ.
AR00365083	D	D	AR00333276	B	Немає інформ.
AR00340494	D	D	AR00365369	D	C
AR00365252	D	C	AR00333831	D	D
AR00334220	D	C	AR00365082	D	C
AR00334225	D	C	AR00334218	D	D
AR00340173	D	B	AR00334222	D	D
AR00333462	D	D	AR00334226	D	D
AR00333463	D	D	AR00340526	D	D
AR00345032	D	D	AR00345075	D	C
AR00345090	D	D	AR00345094	P	D
AR00345095	D	D	AR00345096	D	P
AR00364924	D	D	AR00371946	D	Немає інформ.
AR00371947	C	Немає інформ.	AR00371948	D	Немає інформ.
AR00340495	D	P	AR00365084	D	B
AR00364989	D	D	AR00365019	D	D

Аналіз специфічності

При оцінці сполук за допомогою аналізу специфічності було виявлено, що сполуки формули I є селективними, вони не демонстрували значного інгібування в катепсинах B, хімотрипсині, тромбіні або лейкоцитній еластазі.

Приклад 9: Фармакокінетичний аналіз сполук

Способи

Спочатку сполуки синтезували і перевіряли на активність (IC_{50}) у флюорогенному NS3/4 протеазному аналізі і на клітинах системи реплікона ВГС як описано в Прикладі 8 вище.

Кінетичний аналіз плазми в *Rattus sp.* після IV введення використовували разом з дослідженнями стабільності *in vitro* людських мікросом печінки (HLM) і гепатоцитів для спрямування конструювання метаболічно стабільних сполук із сполук з активністю <20 nM. Ці зразки потім оптимізували за фізичними властивостями, подібними до лікарських засобів, і вводили перорально *Rattus sp.* для оцінки концентрації в печінці, серці та плазмі.

Сполуки перевіряли на виведення з печінки

за період після введення індивідуальної пероральної дози 3 мг/кг пацюку. Для будь-якої сполуки, яку виявляли в печінці через 8 годин після введення, причому в концентрації, принаймні, в 100 разів більшій, ніж концентрація, ефективна для інгібування 50% від максимального інгібування в аналізі реплікона (реплікон EC_{50}), проводили додаткову токсикологічну оцінку у пацюків, використовуючи дози понад 30 мг/кг перорально по шкалі BID протягом семи днів.

Результати

Сполуки AR294381, AR261408, AR333833 і AR334191 мали значення EC_{50} приблизно 2 nM і проявляли стабільність *in vitro* в інкубаційному аналізі гепатоцитів пацюка, собаки і людини, дані якого свідчать про низькі-помірні швидкості виведення з печінки. Крім того, ці сполуки виявляли високий ступінь селективності проти серії інших протеїнових протеаз і не показували значного інгібування ізоформ цитохрому P450 або каналів активності hERG навіть при найвищих концентраціях тестованих сполук. (10 мкмоль).

Сполуки AR294381, AR261408, AR333833 і AR334191, при індивідуальній пероральній дозі 30 мг/кг в *Rattus sp.* через 24 години після введення показували концентрації в печінці, в 20 разів більші, ніж відповідні значення реплікону EC₅₀.

Сполука AR334191 виявляла концентрації в серці та плазмі на два порядки нижчі, і корелювали кінетично з концентраціями в печінці у тих самих тварин. При клінічно більш розумній пероральній дозі (3 мг/кг), сполука AR334191 через 8 годин після введення виявляла концентрацію в печінці, в 100 разів більшу, ніж значення сполуки реплікону EC₅₀. Після експозиції сполука AR334191 при дозі 30 мг/кг перорально по шкалі BID протягом 7 днів, в оброблюваних тварин не помічено змін у вазі, аномалії в клінічній хімії, смертності.

Завершення

Були розроблені активні, метаболічно стабільні, перорально доступні маленькі молекули інгібітора NS3 протеази ВГС. При помірному пероральному дозуванні (3 мг/кг) ці сполуки мають дуже високий рівень у печінці (у 100 разів більші, ніж їхні відповідні значення реплікону EC₅₀) через 8 годин після введення дози. Експозиції в плазмі і серці на два порядки нижчі, ніж спостережувані в печінці, і такі низькі концентрації зменшують будь-який потенційний системний токсикологічний ефект.

Сполука AR334191 не виявляла токсичності в *Rattus sp.* при дозах 30 мг/кг по шкалі BID протягом 7 днів, забезпечуючи, принаймні, 10-кратний

коефіцієнт надійності більше можливої ефективної дози (3мг/кг), що дає концентрацію в печінці, яка перевищує в 100 разів значення сполуки реплікону EC₅₀.

Отримання вірусних інгібіторів Розділу С.

Значення умов і структурних найменувань, використовуваних у цьому розділі, збігаються з найменуваннями та умовами розділу С, наведеними вище. Будь-яке посилання в цьому розділі на будь-який номер або позначення слід розглядати в контексті відповідної нумерації або схеми позначень, використовуваних у цьому розділі або розділі С вище, на відміну від контексту можливо подібної або ідентичної нумерації або схеми позначень, використовуваної тут де-небудь ще, якщо інше не зазначено.

Сполуки формул XI-XVII можна синтезувати способами, описаними нижче.

Методика

Інгібітори NS3, як показано в Прикладах 1-35 були отримані відповідно до хімічного способу, проілюстрованому на Схемі 1. Проміжні сполуки етиловий ефір 1(R)-трет-бутоксикарбоніламіно-2(S)-вініл-циклопропанкарбонової кислоти, 2(S)-трет-бутоксикарбоніламіно-нон-8-еноєва кислота і гідроксильні макроциклічні проміжні сполуки (Стадія С) були отримані способом, як описано в Міжнародній Заявці PCT/CA00/00353 (Публікація № WO 00/59929). 2(S)-трет-бутоксикарбоніламіно-нон-8-еноєва кислота була також придбана в RSP Amino Acids.

Приклад 1-1: Синтез сполуки 101:

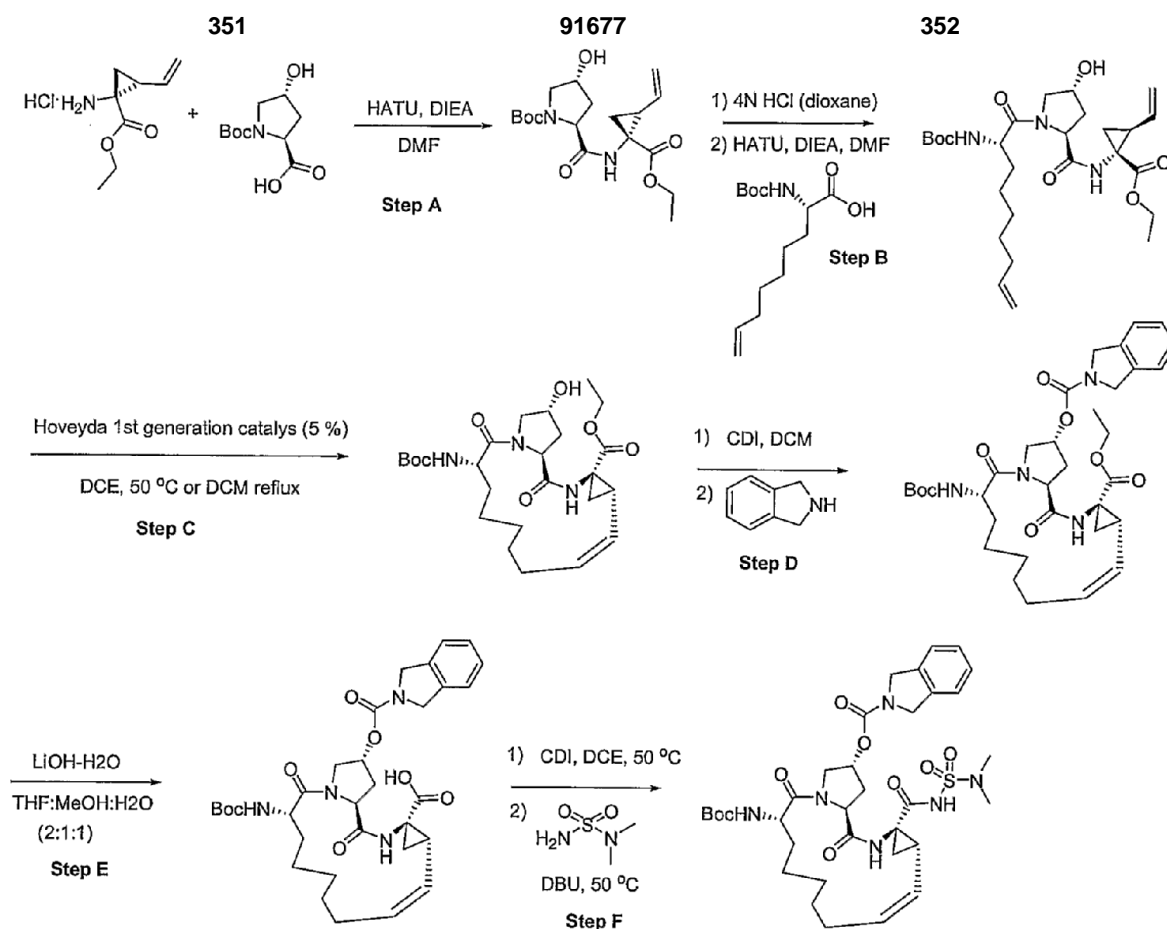


Схема 1

1. Перша стрілочка

Стадія А

O-(7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилураноніум гексафторфосфат ГАТУ (HATU)

N,N-діізопропіетиламін ДІЕА(DIEA)

Диметилформамід ДМФА (DMF)

2. Друга стрілочка

Стадія В

1) 4н HCl (діоксан)

2) O-(7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилураноніум гексафторфосфат (HATU)

N,N-діізопропіетиламін (DIEA)

Диметилформамід ДМФА (DMF)

3. Третя стрілочка

Стадія 3

Дихлоретан (DCE)

Каталізатор Ховейда 1 покоління (5%)

4. Четверта стрілочка

Стадія D

5. П'ята стрілочка

Стадія E

Карбодимід (CDI)

Дихлорметан (DCM)

7,11-діазабіцикло[5.4.0]ундек-11-ен (DBU)

6. Шоста стрілочка

Стадія F

Під стрілочкою

Тетрагідрофуран (THF)

Метанол (Меон)

Стадія А: Синтез трет-бутилового ефіру 2S-

Compound 101

(1-Етоксикарбоніл-2-вініл-циклопропілкарбамоіл)-4R-гідроксі-пірролідін-1-карбонової кислоти

У колбу з етил-(1, 2S)/(1S, 2R)-1-аміно-2-вінілциклопропілкарбоксилатом (1.0 г, 5.2 ммоль), транс-N-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксі-L-проліном (1.3 г, 1.1 еквівалент), і O-(7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилураноніум гексафторфосфатом (HATU) (2.7 г, 1.1 еквівалент) було додано 30 мол ДМФА для одержання розчину. Потім розчин був охолоджений до 0° на крижаній бані, за чим пішло повільне додавання розчину N,N-діізопропіетиламіну (DIEA) (4.4 мл, 4 еквіваленти) у ДМФА (15 мл) при перемішуванні. Реакційна суміш була залишена для нагрівання до кімнатної температури й перемішувалася всю ніч.

Після 16 годин, реакція була завершена, як продемонструвала рідинна хроматографія високого тиску (PXBT). Суміш була розведена етилацетатом EtOAc (100 мол), промита водою (3x 40 мол), насиченим розчином NaHCO₃ (2x40 мл), і сольовим розчином (2x40 мл), потім висушена над Na₂SO₄ і сконцентрована з одержанням масла темно-червоного кольору. Суміш була очищена на силікагелі (елюент: ацетон/гексан 3:7), з одержанням чистого бажаного продукту у вигляді жовто-коричневого порошку (770 мг, 32%).

Стадія В: Синтез етилового ефіру 1-{[1-(2S-трет-Бутоксикарбоніламіно-нон-8-еноіл)-4R-гідроксі-пірролідін-2S-карбоніл]-аміно}-2S-вінілциклопропанкарбонової кислоти

Дипептид зі Стадії А (2.85 г, 7.7 ммоль) був розчинений в 10 мл 4N HCl (діоксан) і був зали-

шений при кімнатній температурі протягом 90 хвилин для зняття ВОС захисних груп. Розчин був сконцентрований, потім екстрагований ацетонітрилом, потім знову двічі сконцентрований. До ясно-коричневого осаду була додана 2(S)-трет-бутоксикарбоніламіно-нон-8-еноєва кислота (2.2 г, 8.1 ммоль) і НАТУ (3.2 г, 8.5 ммоль), за яким ішло додавання 80 мол ДМФА в атмосфері азоту. Реакція була охолоджена на крижаній бані протягом 15 хвилин, після яких 5 мл розчину в ДМФА DIEA (5.4 мл, 30.9 ммоль) було додано до реакційної суміші по краплі при перемішуванні. Крижана баня була залишена для повільного підвищення температури до кімнатної і реакційна суміш перемішується протягом ночі.

Після 18 годин, TLC показала завершення реакції. Реакційна суміш була розведена EtOAc (300 мл) і промита водою (3x150 мл), насиченим розчином NaHCO_3 (2x150 мл), сольовим розчином (150 мл), висушена (Na_2SO_4), і розчинник був вилучений. продукт був очищений на силікагелі флеш-хроматографією на Biotage 40M (елюент=від 3% до 5% MeOH в DCM) з одержанням бажаного продукту у вигляді коричневого твердого осаду (3.5 г, 87%).

Стадія С: Синтез етилового ефіру (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-Бутоксикарбоніламіно-18-гідроксі-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонової кислоти

Продукт зі Стадії В (2.6 г, 5.0 ммоль) був розчинений в 500 мл дихлоретану DriSolve в 1 л круглодонній колбі з одержанням розчину. Розчин був дегазований пробуюванням азоту протягом 1 години. Потім каталізатор Ховейда (0.25 еквівалентів) був доданий при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Реакційна суміш була поміщена на попередньо нагріту масляну баню (50°) і перемішувалася всю ніч. Після 16 годин, реакційна суміш стала темно-коричневого кольору. TLC (DCM/EtOAc 1:1) продемонструвала повне перетворення і появу нової плями з меншим значенням R_f . Реакційна суміш була сконцентрована й очищена на силікагелі. (Biotage 40 M, елюент=DCM/EtOAc градієнт від 1:1 до 1:2), з одержанням продукту 10 у вигляді жовто-коричневого порошку (0.64 г, 52%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1.21 (т, J=7.0 Гц, 3H), 1.43 (з, 9H), 1.20-1.50 (м, 6H), 1.53-1.68 (м, 2H), 1.83-1.96 (м, 2H), 1.98-2.28 (м, 4H), 2.60 (м, 1H), 3.13 (brs, 1H), 3.68 (м, 1H), 3.94 (м, 1H), 4.01-4.9 (м, 2H), 4.48 (м, 1H), 4.56 (brs, 1H), 4.79 (м, 1H), 5.26 (т, J=9.4 Гц, 1H), 5.36 (д, J=7.8 Гц, 1H), 5.53 (м, 1H), 7.19 (brs, 1H). MS m/e 494.0 (M^+ +1).

Стадія D: Синтез етилового ефіру (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(1,3-дигідро-ізоіндол-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонової кислоти

Макроциклічний продукт зі стадії С (110 мг, 0.22 ммоль) було розчинено в дихлорметані (DCM) (2.2 мол), за яким пішло додавання карбодіміду (CDI) (45 мг, 0.27 ммоль) в одній порції. Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі всю ніч. Після 15 годин, реакція була завершена, як показала TLC (DCM/MeOH 9:1).

Ізоіндолін (0.12 мол, 1.1 ммоль) був доданий до реакційної суміші по краплях, і реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі всю ніч. Після 22 годин TLC показала завершення реакції. Реакційна суміш була розведена дихлорметаном (6 мл) і промита 1N водної HCl (2x2 мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (2 мл), сольовим розчином (2 мл), висушена (Na_2SO_4), і сконцентрована. Продукт був очищений на силікагелі (Biotage 40S, елюент: від 2 до 4% MeOH у дихлорметані), з одержанням 11 у вигляді білого жовтого порошку (131 мг, 90%).

Стадія E: Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-трет-бутоксикарбоніламіно-18-(1,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-карбонілокси)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбонової кислоти

Макроциклічний ефір зі стадії D (60 мг, 0.092 ммоль) був розчинений в 0.9 мол змішаного розчинника (ТГФ/MeOH/ H_2O 2:1:1), за яким потрібно додавання $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (23 мг, 6 еквівалент). Суміш перемішується при кімнатній температурі всю ніч. Після 18 ч, TLC (DCM/MeOH 9:1) показала появу нової чистої плями з меншим R_f . Реакційна суміш була сконцентрована майже насухо й екстрагована з поділом на два шари 1N водної HCl (15 мол) і дихлорметаном DCM (20 мол). Водний шар був ще раз екстрагований DCM (2x10 мол). Органічні шари були об'єднані, висушені над Na_2SO_4 і сконцентровані, з одержанням сполуки №101 у вигляді ясно-коричневого порошку (50 мг, 87%). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 МГц) δ 1.21-1.44 (м, 8H), 1.32 (с, 9H), 1.54-1.62 (м, 2H), 1.78-1.88 (м, 2H), 2.04-2.13 (м, 1H), 2.16-2.23 (м, 1H), 2.24-2.36 (м, 2H), 2.66-2.74 (м, 1H), 3.87-3.90 (м, 1H), 4.15 (д, J=11.0 Гц, 1H), 4.37-4.43 (м, 1H), 4.61-4.77 (м, 5H), 5.18 (т, J=10.3 Гц, 1H), 5.24-5.31 (м, 1H), 5.40-5.45 (м, 1H), 5.58-5.66 (м, 1H), 7.11-7.30 (м, 4H). MS m/z 611.0 (M^+ +1).

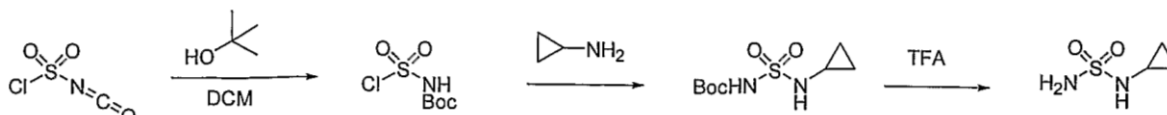
Стадія F: Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(N,N-диметилсульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-иловий ефір (Сполука №101)

Макроциклічний продукт зі Стадії E (40 мг, 0.066 ммоль) був розчинений в 0.7 мол DCE, за яким пішло додавання карбодіміда (CDI) (13 мг, 0.079 ммоль) в одній порції. Реакційна суміш перемішувалася при 50°C на масляній бані протягом 2 годин. TLC (10% метанол у дихлорметані) показала вихідна кислота зникла, і з'явилася нова пляма з набагато більш високим R_f . Потім N,N-диметилсульфамід (12 мг, 0.098 ммоль; придбаний в TCI) був доданий до реакційної суміші, за яким пішло додавання 7,11-діазабіцикло[5.4.0]ундек-11-ен DBU (15 мг, 0.098 ммоль). Нагрівання було відновлено при 50°C на масляній бані. Протягом 2 годин, як TLC, так і хроматомас-спектрометрія продемонстрували, що реакція завершена й продукт утворився. Реакційна суміш була сконцентрована й прямо завантажена на стовпчик Biotage 40S із силікагелем. Продукт був очищений хроматографією (елюент=40% етилацетат у гексані з 1% мурашиною кислотою), з одержанням бажаного продукту у

вигляді білого твердого осаду (30 мг, 64%), MS m/z 715.5 (APCI-, M-1).

Наступні Сполуки по прикладах 2-35 були отримані відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1 вище, замінюючи N,N-диметилсульфамід на інші відповідні сульфаміди в Стадії F, і/або замінюючи ізоіндол іншими амінами. Сульфаміди, використовувані тут, були

Спосіб A:



Спосіб B:

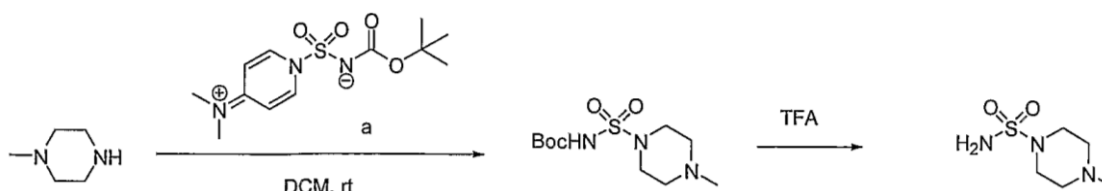
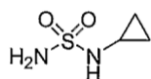


Схема 2

Синтез N-циклопропілсульфаміда.



До розчину хлорсульфоніл ізоціаната (1 мол, 11.5 ммоль), що перемішали, в 20мл дихлорметана DriSolve був доданий безводний трет-бутанол (1.1 мол, 1 еквівалент) при 0°C. Після перемішування протягом 90 хвилин, отриманий розчин карбаматсульфаміду хлориду й 5 мол тріетаноламіну TEA в 20 мол дихлорметану по краплях були додані до розчину циклопропіл аміну (0.66 г, 1 еквівалент) в 25 мол DCM і 3 мол TEA. Температура реакційної суміші при додаванні була витримана нижче 5°C. Баню з льодом забрали після додавання, і отримана суміш перемішувалася протягом 3 годин.

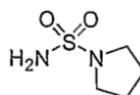
TLC (гексан/етилацетат 1:1) продемонструвала одну основну пляму з більш високим значенням R_f . Хроматомаспектрометрія показала, що продукт утворився. Реакційна суміш була розведена 100 мол DCM і промита 0.1 нормальною HCl (2x200 мол) і сольовим розчином (150 мол). Органічний шар був висушений над Na_2SO_4 і сконцентрований, у результаті був отриманий Вос захищений сульфамід у вигляді ясно-жовтої твердої речовини, 1.2 р. ^1H -NMR продемонструвало, що це бажаний продукт із невеликою кількістю домішок. Сирий продукт був перекристалізований з ЕА/Гексана (кімнатна температура до 0°C), з одержанням 0.64 г кристалічної речовини бурдно-білого кольору. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0.71-0.77 (м, 4H), 1.51 (з, 9H), 2.44 (м, 1H), 5.58 (brs, 1H), 7.42 (brs, 1H). MS m/z 234.7 (APCI-, M-1).

Для видалення Вос захисної групи отриманий вище продукт був розчинений в 10 мол суміші 1:1 (за обсягом) дихлорметану до трифтороцетної кислоти й залишений при кімнатній температурі

придбані комерційними шляхом або отримані по Способу A або Способу B, описаному в нижчеподаній Схемі 2. Способи, подібні викладеному в Способі A, описані в літературі (наприклад, Heteroatom Chemistry, 2001, 12 (1), 1-5). Сульфаміліровані реагенти, описані в Стадії B, отримані відповідно до процедур з літератури (Winum, J-Y et al, Organic Letters, 2001, 3, 2241- 2243).

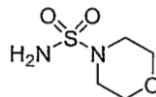
на 1 годину. Далі розчин був сконцентрований на ротаторному випарнику, і потім під високим вакуумом. Грузле масло затверділо під високим вакуумом з одержанням вищезгаданого продукту бурдно-білого кольору. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0.66-0.74 (м, 4H), 2.57-2.58 (м, 1H), 5.29 (brs, 2H), 5.42 (brs, 1H).

Синтез Пірролідиносульфаміда.



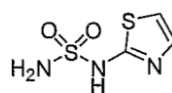
Вищезгадана Сполука була отримана відповідно до тих же самих процедур, що описані вище для синтезу N-циклопропілсульфаміду, замінюючи циклопропіламін пірролідином. Для Вос захищеного продукту: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1.49 (с, 9H), 1.92-1.95 (м, 4H), 3.48-3.52 (м, 4H), 7.02 (brs, 1H). MS m/z 249 (APCI-, M-1).

Синтез Морфоліносульфаміда.



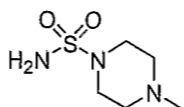
Вищезгадана Сполука була отримана відповідно до тих же самих процедур, що описані вище для синтезу N-циклопропілсульфаміду, замінюючи циклопропіламін морфоліном. Для Вос захищеного продукту: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1.50 (с, 9H), 3.39 (т, 4H), 3.76 (т, 4H), 7.18 (brs, 1H). MS m/z 265 (APCI-, M-1).

Синтез Тіазол-2-іламіносульфаміда.



Вищезгадана Сполука була отримана відповідно до тих же самих процедур, що описано вище для синтезу N-циклопропілсульфаміду, замінюючи циклопропіламін 2-амінотіазолом. Однак, Вос-захиснену проміжну Сполуку ніколи не було виділено через втрату захисної групи під час обробки реакційної маси й наступних стадій перекристалізації. Вищезгаданий Продукт був виділений після колонкової хроматографії на силікагелі (Biotage 40 M, елюент=5-10% MeOH в DCM). ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 МГц) δ 6.52 (brs, 2H), 6.75 (д, 1H), 7.19 (д, 1H), 12.1 (brs, 1H). MS m/z 180 (ESI⁺, MH⁺).

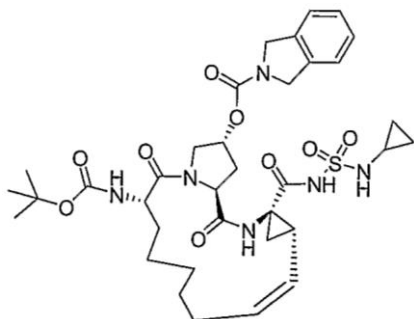
Синтез 4-метил-піперазинусульфаміда.



Вищезгадана Сполука була отримана у відповідності зі способом У в Схемі 2. 4-Метилпіперазин (0.15 г, 1.50 ммоль) був розчинений в 3 мол дихлорметану DriSolve в 10 мол круглодонній колбі, за чим пішло додавання сульфоамілірованого реагенту а (0.45 г, 1.50 ммоль). Після приблизно 5 хвилин перемішування останній реагент був поступово розчинений з одержанням чистого і майже безбарвного розчину. Він був перемішаний при кімнатній температурі всю ніч. Після 17 годин, TLC показало повне завершення реакції (DCM:MeOH 9:1 С 1% TEA). Реакційна суміш була сконцентрована і був отриманий рожеватий твердий осад, який був очищений на колонці із силікагелем Biotage 40 S (елюент=DCM:MeOH 10:1 С 1% TEA), з одержанням Вос-захисненого названого продукту у вигляді білого порошку з майже кількісним виходом. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1.48 (с, 9H), 2.33 (з, 3H), 2.52 (т, 4H), 3.43 (т, 4H). MS m/z 278 (APCI-, M-1).

Вос-захисна група була вилучена тим самим способом як описано в синтезі N-циклопропілсульфаміду, і отриманий продукт був прямо використаний у наступних реакційних стадіях без подальшого очищення.

Приклад 2.

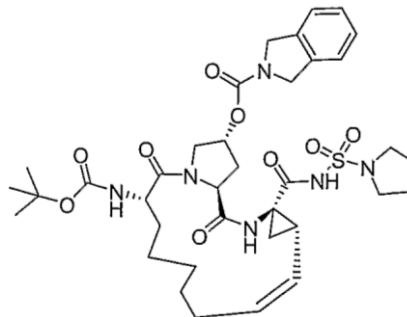


Сполука 102

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбоної кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(N-циклопропілсульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір

ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи N,N-диметилсульфамід на N-циклопропілсульфамід на Стадії F. MS m/z 728 (APCI-, M-1).

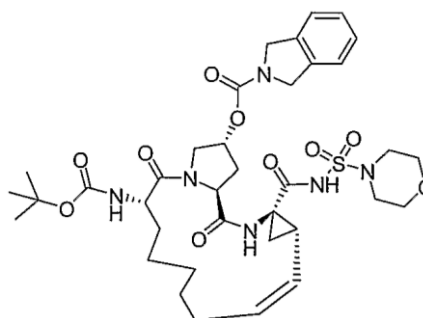
Приклад 3.



Сполука 103

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбоної кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(пірролідиносульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи N,N-диметилсульфамід пірролідиносульфамідом на Стадії F. MS m/z 742 (APCI-, M-1).

Приклад 4.

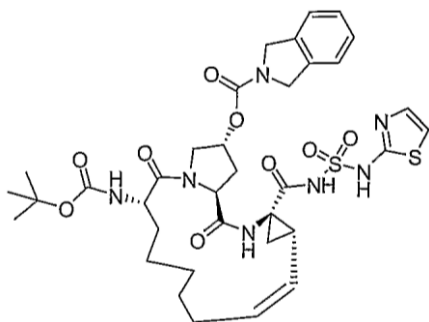


Сполука 104

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбоної кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(морфоліносульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи N,N-диметилсульфамід морфоліносульфамідом на Стадії F. MS m/z 758 (APCI-, M-1).

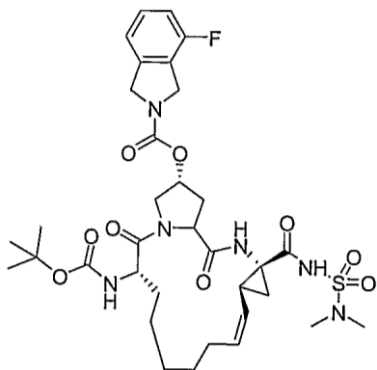
Приклад 5.

359



Сполука 105
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(тіазол-2-іламіносультоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи N,N-диметилсульфамід тіазол-2-іламіносультонілом на Стадії F. ¹H NMR (400 МГц, d⁶-ацетон) δ 1.15 (с, 9H), 1.22-1.54 (м, 11H), 1.60 (м, 1H), 1.68-1.88 (м, 2H), 2.35-2.45 (м, 3H), 2.57 (м, 1H), 3.85 (м, 1H), 4.15 (br.s, 1H), 4.48 (м, 1H), 4.65 (м, 4H), 4.74 (т, 1H), 4.92 (т, 1H), 5.43-5.52 (м, 2H), 6.92 (д, 1H), 7.20-7.33 (м, 5H), 8.18 (с, 1H). MS m/z 770 (ESI-, M-1).

Приклад 6.

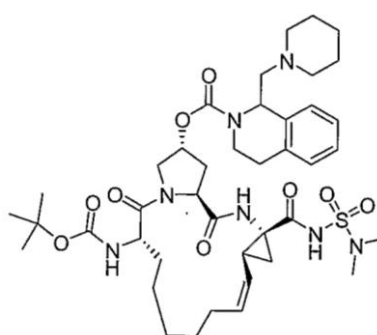


Сполука 106
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-фтор-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(N,N-диметилсульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи ізоіндолін на 5-фторізоіндолін на Стадії D. ¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 7.31 (до, 1H), 7.13 (д, 1H), 7.03-6.97 (м, 2H), 6.63 (br.s, 1H), 5.70 (до, 1H), 5.40 (br.s, 1H), 5.07 (т, 1H), 4.78-4.51 (м, 7H), 4.10-4.02 (м, 1H), 3.83 (д, 1H), 2.84 (з, 6H), 2.73-2.64 (м, 1H), 2.55-2.47 (м, 1H), 2.43-2.29 (м, 3H), 1.84-1.67 (м, 4H), 1.64-1.57 (м, 2H), 1.13 (д, 9H), 0.94-0.82 (м, 4H). MS m/z 733.4 (APCI-, M-1).

Приклад 7.

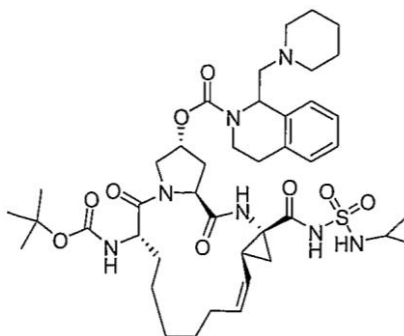
91677

360



Сполука 107
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1-піперидин-1-ілметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(N,N-диметилсульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи ізоіндолін на 1-піперидин-1-ілметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін на Стадії D. ¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 7.32-7.16 (м, 4H), 5.75-5.64 (м, 2H), 5.47 (br.s, 1H), 5.05 (т, 1H), 4.52-4.45 (м, 2H), 4.39-4.17 (м, 3H), 4.12-4.02 (м, 1H), 3.99-3.88 (м, 1H), 3.70-3.38 (м, 6H), 3.14-3.00 (м, 4H), 2.83 (д, 6H), 2.59-2.24 (м, 4H), 2.08-2.01 (м, 2H), 1.98-1.65 (м, 10H), 1.63-1.51 (м, 4H), 1.23 (д, 9H), 0.92-0.84 (м, 1H). MS m/z 826.6 (APCI-, M-1).

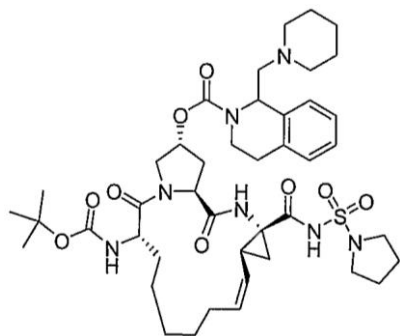
Приклад 8.



Сполука 108
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1-піперидин-1-ілметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(N-циклопропілсульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи ізоіндолін на 1-піперидин-1-ілметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін на Стадії D і N,N-диметилсульфамід на N-циклопропілсульфамід на Стадії F. ¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 7.31-7.15 (м, 4H), 5.75-5.58 (м, 2H), 5.47 (br.s, 1H), 5.11 (т, 1H), 4.62-4.57 (м, 1H), 4.52-4.45 (м, 1H), 4.41-4.17 (м, 3H), 4.15-3.84 (м, 3H), 3.73-3.34 (м, 5H), 3.16-2.71 (м, 5H), 2.70-2.27 (м, 6H), 2.13-2.67 (м, 10H), 1.65-1.24 (м, 15H), 0.73-0.47 (м, 4H); MS m/z 838.4 (APCI-, M-1).

Приклад 9.

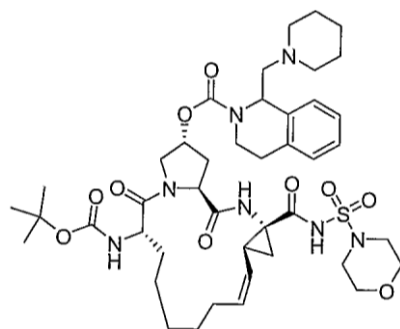
361



Сполука 109

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1-піперидин-1-илметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(пірролідиносульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи ізоіндолін на 1-піперидин-1-ілметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін на Стадії D і N,N-диметилсульфамід на пірролідиносульфамід на Стадії F. ¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 8.94 (д, 1H), 7.31-7.16 (м, 4H), 5.75-5.62 (м, 2H), 5.48 (brs, 1H), 5.08-4.99 (м, 1H), 4.66-3.84 (м, 7H), 3.72-3.39 (м, 7H), 3.28-3.20 (м, 2H), 3.17-2.25 (м, 10H), 2.12-1.99 (м, 2H), 1.98-1.66 (м, 1H), 1.64-1.22 (м, 15H); MS m/z 852.5 (APCI-, M-1).

Приклад 10.



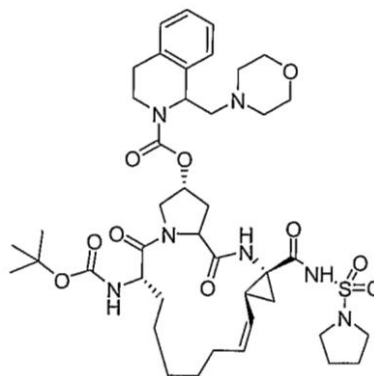
Сполука 110

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1-піперидин-1-ілметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(морфоліносульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до Процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи ізоіндолін на 1-піперидин-1-ілметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін на Стадії D і N,N-диметилсульфамід на морфоліносульфамід на Стадії F. ¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ 7.33-7.14 (м, 4H), 5.78-5.63 (м, 2H), 5.47 (brs, 1H), 5.11 (т, 1H), 4.63-3.84 (м, 7H), 3.74-3.36 (м, 9H), 3.29-3.19 (м, 3H), 3.16-2.14 (м, 11H), 2.13-1.23 (м, 24H), 0.94-0.81 (м, 1H); MS m/z 868.6 (APCI-, M-1).

Приклад 11.

91677

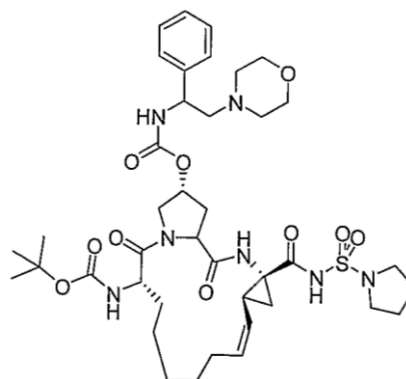
362



Сполука 111

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1-морфолін-4-ілметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-4-(пірролідин-1-сульфоніламінокарбоніл)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи ізоіндолін на 1-морфолін-4-ілметил-3,4-дигідро-1H-ізохінолін на Стадії D і N,N-диметилсульфамід на пірролідиносульфамід на Стадії F. MS m/z 874.3 (APCI-, M+18).

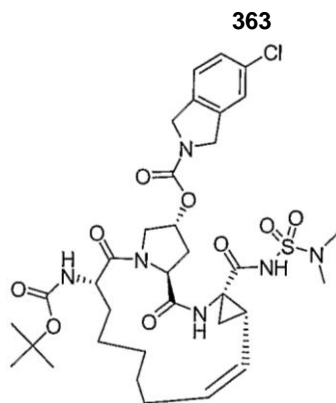
Приклад 12.



Сполука 112

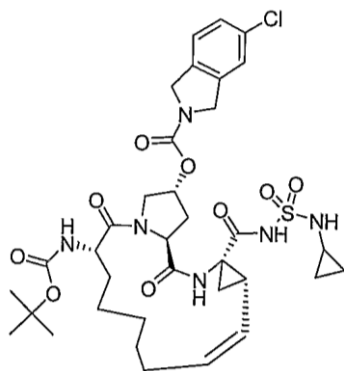
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-(2-Морфолін-4-ил-1-феніл-етил)карбаїнової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-4-(пірролідин-1-сульфоніламінокарбоніл)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи ізоіндолін на 2-морфолін-4-ил-1-феніл-етиламін на Стадії D і N,N-диметилсульфамід на пірролідиносульфамід на Стадії F. MS m/z 828.3 (APCI-, M-1).

Приклад 13.



Сполука 113
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-хлор-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбоної кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(N,N-диметилсульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи ізоіндолін на 5-хлорізоіндолін на Стадії D. MS m/z 651 (APCI+, M-Вос).

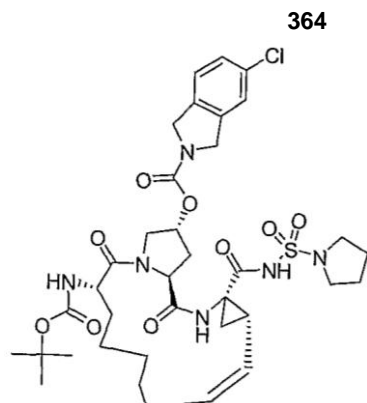
Приклад 14.



Сполука 114
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-хлор-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбоної кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(N-циклопропіл-сульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи ізоіндолін на 5-хлорізоіндолін на Стадії D і N,N-диметилсульфамід на N-циклопропілсульфамід на Стадії F. MS m/z 663 (APCI+, M-Вос).

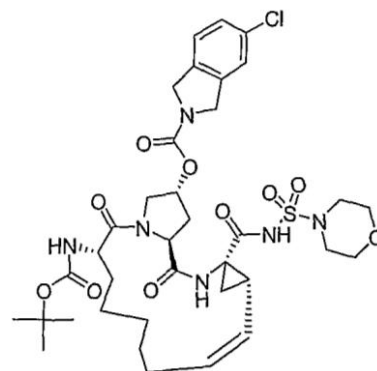
Приклад 15.

91677



Сполука 115
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-хлор-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбоної кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(пірролідино-сульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи ізоіндолін на 5-хлорізоіндолін на Стадії D і N,N-диметилсульфамід на пірролідиносальфамід на Стадії F. MS m/z 677 (APCI+, M-Вос).

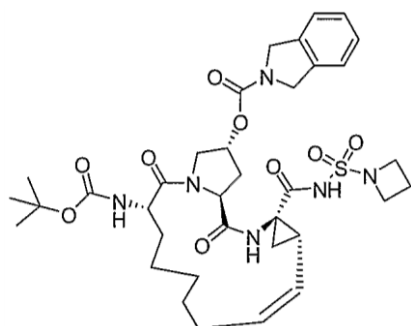
Приклад 16.



Сполука 116
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-хлор-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбоної кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(морфоліносульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи ізоіндолін на 5-хлорізоіндолін на Стадії D і N,N-диметилсульфамід на морфоліносульфамід на Стадії F. MS m/z 693 (APCI+, M-Вос).

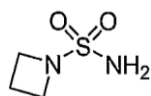
Приклад 17.

365



Сполука 117
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(азетидино-сульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаними в Прикладі 1, замінюючи N,N-диметилсульфамід на азетидин-1-сульфонамід на Стадії F. ¹H NMR (400 МГц, d⁶-ацетон) δ 1.21 (с, 9H), 1.28-1.54 (м, 8H), 1.59-1.63 (м, 1H), 1.77-1.89 (м, 3H), 2.38-2.42 (м, 1H), 2.46-2.52 (м, 2H), 3.77 (т, 2H), 3.84-3.94 (м, 3H), 4.14-4.22 (м, 3H), 4.50 (br.s, 1H), 4.61-4.72 (м, 5H), 5.12 (т, 1H), 5.44 (brs, 1H), 5.78 (до, 1H), 6.17 (br.s, 1H), 7.23-7.36 (м, 4H), 8.38 (з, 1H). MS m/z 727.4 (APCI-, M-1).

Приклад 17a.



Названа Сполука, азетидин-1-сульфонамід, була отриман у відповідності зі Способом В у Схемі 2. Азетидин (0.16 г, 2.8 ммоль) був розчинений в 5.6 мол дихлорметану DriSolve в 10 мол круглодонній колбі, за яким пішло додавання сульфамілірованого реагенту а (0.85 г, 2.8 ммоль). Після приблизно 5 хвилин перемішування останній реагент був поступово розчинений з одержанням чистого й майже безбарвного розчину. Розчин перемішувався при кімнатній температурі всю ніч. Після 17 годин, TLC показало повне завершення реакції (DCM:MeOH 9:1). Реакційна суміш була сконцентрована, і отриманий білий твердий осад був очищений на колонку із силікагелем Biotage 40 S (елюент = 5 -10% MeOH/DCM), з одержанням Вос-захищеного названого продукту у вигляді білого порошку з майже кількісним виходом. Продукт був спочатку у вигляді грузлого масла, що потім поступово затверділо протягом ночі під високим вакуумом. ¹H NMR (CDCl₃, 400 МГц) δ 1.52 (с, 9H), 2.27 (м, 2H), 4.15 (т, 4H), 7.18 (brs, 1H).

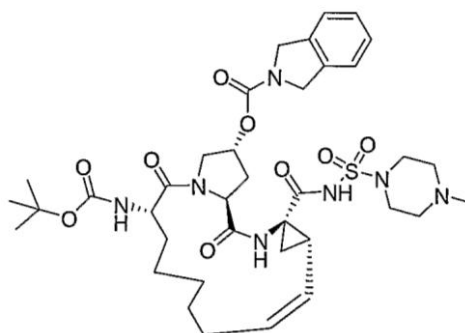
Продукт із попередньої стадії (0.4 г, 2 ммоль) був розчинений в 10 мол суміші трифтороцетної кислоти TFA/дихлорметану DCM (1:1 за обсягом), і залишений при кімнатній температурі на 2 години. Летуча речовина була вилучена. Отриманий маслянистий осад був оброблений діетиловим ефіром і відфільтрований. Білий отриманий після фільтрації порошок був використаний у подаль-

91677

366

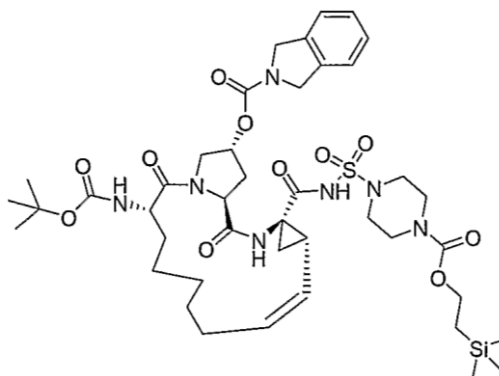
ших реакціях без додаткового очищення. ¹H NMR (d⁶-ацетон, 400 МГц) δ 2.12-2.19 (м, 2H), 3.77 (т, 4H), 6.05 (brs, 2H).

Приклад 18.



Сполука 118
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи N,N-диметилсульфамід на 4-метилпіперазин-1-сульфонамідом на Стадії F. ¹H NMR (400 МГц, d⁶-ацетон) δ 1.21 (с, 9H), 1.19-1.58 (м, 9H), 1.70-1.73 (м, 1H), 1.85-1.88 (м, 2H), 2.24 (с, 3H), 2.36-2.48 (м, 7H), 2.53 (м, 1H), 3.24-3.29 (м, 4H), 3.84-3.88 (м, 1H), 4.14-4.18 (м, 1H), 4.49 (br d, 1H), 4.60-4.72 (м, 5H), 5.04 (т, 1H), 5.44 (br s, 1H), 5.71 (q, 1H), 6.16 (br.d, 1H), 7.23-7.36 (м, 4H), 8.31 (с, 1H). MS m/z 770.5 (APCI-, M-1).

Приклад 19.



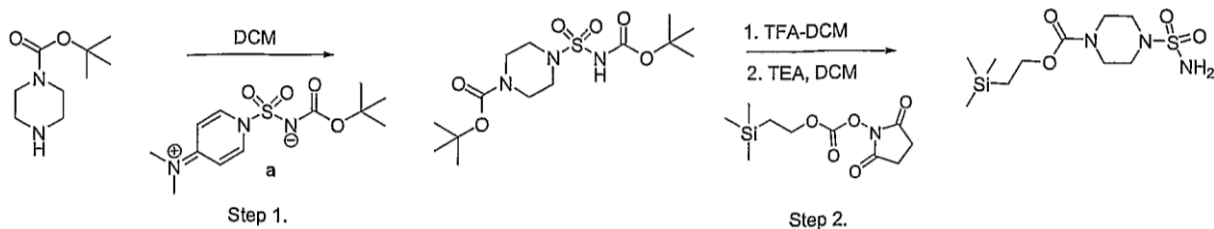
Сполука 119
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-(2-триметилсилілетоксикарбоніл)піперазин-1-сульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи N,N-диметилсульфамід на 4-(2-триметилсилілетоксикарбоніл)піперазин-1-сульфонамід на Стадії F. ¹H NMR (400 МГц, d⁶-ацетон) δ 0.06 (с, 9H), 0.94-0.98 (м, 2H), 1.15 (с, 9H), 1.17-1.50 (м, 8H), 1.50-1.54 (м, 1H), 1.65-1.68

367

(m, 1H), 1.75-1.82 (m, 2H), 2.30-2.44 (m, 3H), 2.56-2.68 (m, 1H), 3.17-3.26 (m, 4H), 3.44-3.47 (m, 4H), 3.78-3.81 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 3H), 4.44 (br.d, 1H), 4.54-4.66 (m, 5H), 4.98 (t, 1H), 5.38 (br s, 1H), 5.56-5.63 (m, 1H), 6.12 (br.d, 1H), 7.16-7.30 (m, 4H), 8.26 (s, 1H). MS m/z 901.3 (APCI-, M-1).

Приклад 19а.

Схема 3



DCM дихлорметан

Step 1 Стадія 1

TFA-DCM Трифторуксусна кислота - дихлорметан

TEA, DCM Тріетаноламін, Дихлорметан

Step 2 Стадія 2

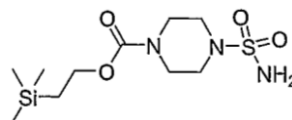
Стадія 1: Трет-бутил піперазин-1-карбоксилат (1.0 г, 5.4 ммоль) був розчинений в 10 мол дихлорметану DriSolve в 50 мол круглодонній колбі, за яким пішло додавання сульфамойлврованого реагенту а (1.6 г, 5.4 ммоль). Після приблизно 5 хвилин перемішування останній реагент був поступово розчинений з одержанням чистого й майже безбарвного розчину. Він перемішувався при кімнатній температурі всю ніч. Після 17 годин, TLC показало повне завершення реакції (DCM:MeOH 20:1). Реакційна суміш була сконцентрована, і отриманий білий твердий осад був очищений на колонці із силікагелем Biotage 40 M (елюент=2% MeOH/ DCM), з одержанням Вос захищеного названого продукту у вигляді білого порошку. ^1H NMR ($d^{6\text{-ацетон}}$, 400 МГц) δ 1.45 (с, 9H), 1.46 (с, 9H), 3.30-3.32 (м, 4H), 3.48-3.50 (м, 4H). LCMS m/z 364.1 (APCI-, M-1).

Стадія 2: Продукт зі Стадії 1 вище (0.90 г, 2.5 ммоль) був розчинений у приблизно 20 мол 1:1 (по обсязі) суміші трифтороцетної кислоти - дихлорметану і залишений при кімнатній температурі на 2 години. Твердий осад був екстрагований ацетонітрилом і переоконцентрований знову, з одержанням незахищеного продукту у вигляді мелкодисперсного білого порошку.

До цього незахищеного продукту було додано 20 мол дихлорметану DriSolve, за яким пішло додавання 1 мол триетаноламіну TEA. До отриманої білої суспензії був доданий триметилсилілетоксі-карбонілсукцинат (0.70 г, 2.7 ммоль) в одній порції при перемішуванні. Біла суспензія швидко зникла, і безбарвний розчин перемішувався при кімнатній температурі всю ніч. Реакційна маса була сконцентрована й очищена шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (Biotage 40 S, елюент=Гексан:Етилацетат 2:1), з одержанням чистого продукту у вигляді білого твердого осаду, 0.65 г (85%). ^1H NMR ($d^{6\text{-ацетон}}$, 400 МГц) δ 0.06 (с, 9H), 0.94-0.98 (м, 2H), 3.01 (т, 4H), 3.48 (т,

91677

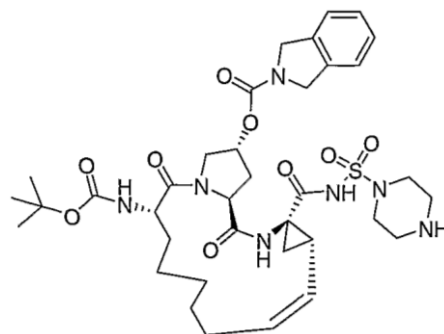
368



Названа Сполука, 4-(2-триметилсилілетоксікарбоніл)піперазин-1-сульфонамід, був отриманий у відповідності зі Схемою 3, представленою нижче:

4H), 4.10-4.14 (м, 2H), 6.03 (brs, 2H). LCMS m/z 308.2 (APCI-, M-1).

Приклад 20.

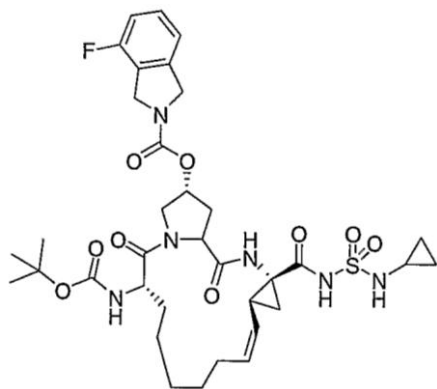


Сполука 120

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбоної кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(піперазин-1-сульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діазатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований шляхом зняття захисної групи в Сполуці 119. Сполуку 119 (54.8 мг, 60.7 мкмоль) спочатку було розчинено в 0.5 мол тетрагідрофурану DriSolve, за чим пішло додавання 1.0 М розчину тетрабутиламоніюм фториду в тетрагідрофурані (TBAF THF) (0.2 мол, 200 мкмоль). Реакція була нагріта при 60°C на масляній бані протягом 2 годин, і TLC продемонструвала, що реакція повністю завершена. Реакційна маса була очищена шляхом колоночної хроматографії на силікагелі (Biotage 12 M; елюент=0-20% MeOH в DCM), з одержанням Сполуки120 у вигляді білого твердого осаду, 42.4 мг (92%). MS m/z 756.4 (APCI-, M-1).

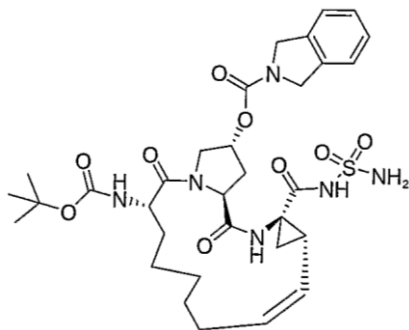
Приклад 21.

369



(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-фтор-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбоної кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(N-циклопропілсульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, заміняючи N,N-диметилсульфамід на N-циклопропілсульфонамід на Стадії F. ¹H NMR (500 МГц, CD₃OD) δ 8.91 (д, 1H), 7.32 (до, 1H), 7.14 (д, 1H), 7.01 (т, 1H), 5.63 (до, 1H), 5.40 (brs, 1H), 5.13 (т, 1H), 4.80-4.68 (м, 4H), 4.61 (до, 1H), 4.56-4.49 (м, 1H), 4.06 (т, 1H), 3.83 (brs, 1H), 3.72 (п, 1H), 3.22 (п, 1H), 2.72-2.60 (м, 1H), 2.57-2.48 (м, 1H), 2.46-2.31 (м, 4H), 1.83-1.69 (м, 4H), 1.66-1.58 (м, 1H), 1.56-1.19 (м, 5H), 1.13 (д, 9H), 0.71-0.51 (м, 4H). MS m/z 745.3 (APCI-, M-1).

Приклад 22.

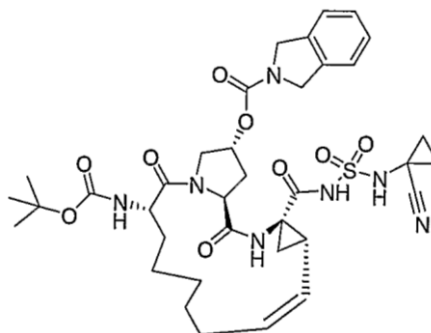


Сполука 122
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбоної кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-аміносульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, заміняючи N,N-диметилсульфамід на сульфамід на Стадії F. MS m/z 688.2 (APCI-, M-1).

Приклад 23.

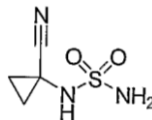
91677

370



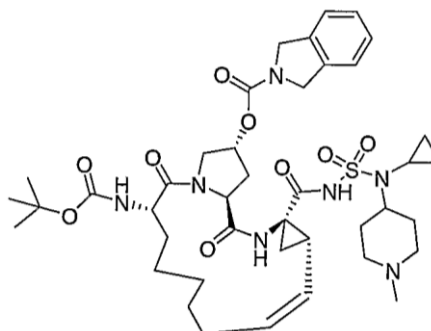
Сполука 123
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбоної кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(N-(1-ціаноциклопропіл)аміносульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, заміняючи N,N-диметилсульфамід на 1-ціаноциклопропілсульфамід на Стадії F. ¹H NMR (400 МГц, d⁶-ацетон) δ 1.22 (с, 9H), 1.20-1.55 (м, 11H), 1.58-1.61 (м, 1H), 1.66-1.69 (м, 1H), 1.71-1.75 (м, 1H), 1.81-1.90 (м, 2H), 2.42-2.48 (м, 3H), 2.60-2.70 (м, 1H), 3.84-3.88 (м, 1H), 4.16-4.20 (м, 1H), 4.48 (br.s, 1H), 4.58-4.71 (м, 5H), 5.07 (т, 1H), 5.44 (brs, 1H), 5.62 (до, 1H), 6.14 (br.s, 1H), 7.22-7.36 (м, 4H), 7.88 (brs, 1H), 8.20 (з, 1H). MS m/z 752.3 (APCI-, M-1).

Приклад 23а



Названа Сполука, 1-
ціаноциклопропілсульфамід, був отриманий відповідно до процедур, описаних для N-циклопропілсульфаміду (Спосіб А, Схема 2), заміняючи циклопропіламін на 1-аміноциклопропанкарбонітрил гідрохлорид. ¹H NMR (CDCl₃, 400 МГц) δ 1.41-1.44 (м, 2H), 1.52-1.55 (м, 2H), 5.86 (brs, 2H), 7.19 (brs, 1H).

Приклад 24.

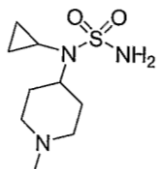


Сполука 124
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбоної кислоти 14-трет-

371

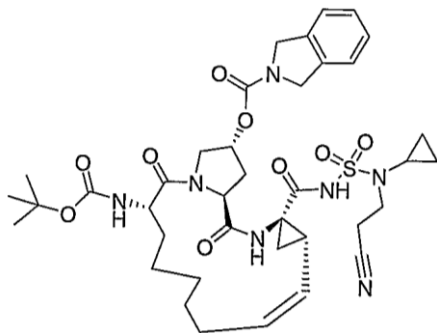
бутоксикарбоніламіно-4-(циклопропіл (1-метилпіперидиніл-4-ил)аміносальфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаними в Прикладі 1, замінюючи N,N-диметилсульфамід на циклопропіл (1-метилпіперидиніл-4-ил)сульфамід на Стадії F. ¹H NMR (400 МГц, d⁶-ацетон) δ 0.75-0.77 (м, 2H), 0.96-1.01 (м, 2H), 1.21 (з, 9H), 1.20-1.57 (м, 7H), 1.60-1.66 (м, 1H), 1.71-1.74 (м, 1H), 1.80-1.92 (м, 3H), 1.97-2.06 (м, 1H), 2.38-2.60 (м, 5H), 2.68 (з, 3H), 2.88-3.02 (м, 2H), 3.32-3.41 (м, 2H), 3.90-3.96 (м, 2H), 4.17-4.23 (м, 2H), 4.41-4.47 (м, 2H), 4.59-4.72 (м, 5H), 5.10 (т, 1H), 5.45 (br.s, 1H), 5.63-5.70 (м, 1H), 6.11 (br.s, 1H), 6.95 (с, 1H), 7.19-7.35 (м, 4H), 8.42 (з, 1H). MS m/z 824.4 (APCI-, M-1).

Приклад 24a.



Названа Сполука, циклопропіл (1-метилпіперидиніл-4-ил)сульфамід був отриманий відповідно до процедур, описаних в прикладі 17a, замінюючи азетидин на N-циклопропіл-1-метилпіперидин-4-амін. ¹H NMR (d⁶-ДМСО, 400 МГц) δ 0.67-0.76 (м, 4H), 1.93-1.97 (м, 2H), 2.07-2.18 (м, 2H), 2.22-2.26 (м, 1H), 2.75 (з, 3H), 2.96-3.05 (м, 2H), 3.45-3.48 (м, 2H), 3.77-3.83 (м, 1H), 6.93 (br.s, 2H), 9.78 (br.s, 1H).

Приклад 25.



Сполука 125

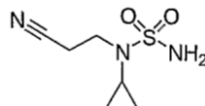
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбоної кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(2-ціаноетил(циклопропіл)аміносальфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи N,N-диметилсульфамід на 2-ціаноетил(циклопропіл)сульфамід на Стадії F. ¹H NMR (400 МГц, d⁶-ацетон) δ 0.74-0.78 (м, 2H), 0.98-1.01 (м, 2H), 1.21 (з, 9H), 1.20-1.54 (м, 7H), 1.59-1.63 (м, 1H), 1.74-1.77 (м, 1H), 1.82-1.87 (м, 2H), 2.41-2.65 (м, 6H), 2.79-2.83 (м, 2H), 3.49-3.56 (м,

91677

372

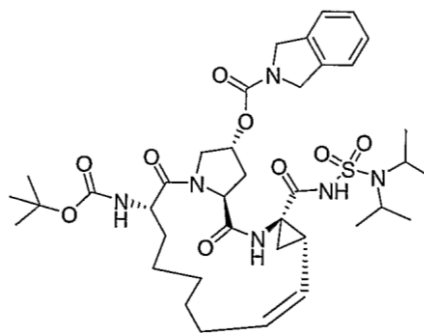
1H), 3.84-3.88 (м, 1H), 3.97-4.04 (м, 1H), 4.14-4.18 (м, 1H), 4.50 (br.s, 1H), 4.60-4.72 (м, 5H), 5.05 (т, 1H), 5.45 (br.s, 1H), 5.68 (до, 1H), 6.15 (br.s, 1H), 7.22-7.36 (м, 4H), 8.33 (з, 1H). MS m/z 781.3 (APCI-, M).

Приклад 25a.



Названа Сполука, 2-ціаноетил(циклопропіл)сульфамід був отриманий відповідно до процедур, описаних в прикладі 17a, замінюючи азетидин на (3-циклопропіламіно)пропанітрил. ¹H NMR (d⁶-ДМСО, 400 МГц) δ 0.68-0.76 (м, 4H), 2.36-2.37 (м, 1H), 2.78 (т, 2H), 3.35 (т, 2H), 7.05 (br.s, 2H).

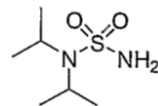
Приклад 26.



Сполука 126

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбоної кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(N,N-діізопропіламіносальфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи N,N-диметилсульфамід на N,N-діізопропілсульфамід на Стадії F. ¹H NMR (400 МГц, d⁶-ацетон) δ 1.21 (с, 9H), 1.25-1.53 (м, 20H), 1.68-1.71 (м, 1H), 1.81-1.87 (м, 2H), 2.38-2.45 (м, 3H), 2.56-2.68 (м, 1H), 3.84-3.87 (м, 1H), 3.94-4.01 (м, 2H), 4.14-4.18 (м, 1H), 4.47 (br.s, 1H), 4.58-4.68 (м, 5H), 5.03 (т, 1H), 5.44 (br.s, 1H), 5.62 (до, 1H), 6.11 (br.s, 1H), 7.23-7.36 (м, 4H), 8.24 (з, 1H), 10.29 (br.s, 1H). MS m/z 772.3 (APCI-, M).

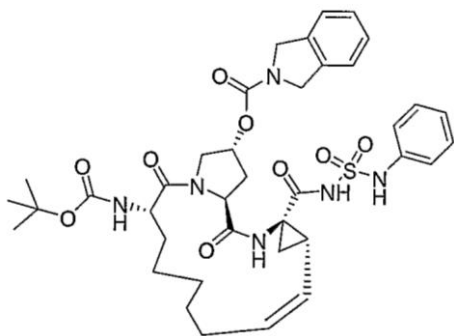
Приклад 26a.



Названа Сполука, N,N-діізопропілсульфамід був отриманий відповідно до процедур, описаних в прикладі 17a, замінюючи азетидин діізопропіламіном. ¹H NMR (d⁶-ацетон, 400 МГц) δ 1.23 (д, 12H), 3.70-3.77 (м, 2H), 5.67 (br.s, 2H).

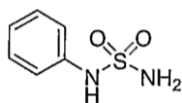
Пример 27.

373



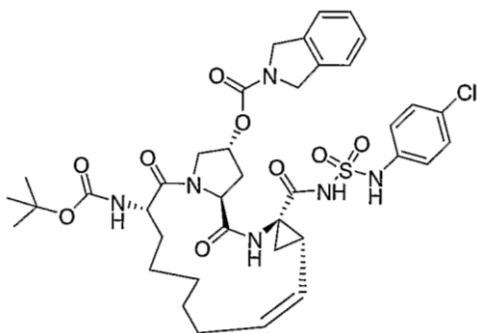
Сполука 127
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(феніламіносультоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, заміняючи N,N-диметилсульфамід на фенілсульфамід на Стадії F. ¹H NMR (400 МГц, d⁶-ацетон) δ 1.20 (с, 9H), 1.20-1.50 (м, 8H), 1.60-1.70 (м, 2H), 1.78-1.86 (м, 1H), 2.30-2.44 (м, 4H), 3.81-3.85 (м, 1H), 4.12-4.17 (м, 1H), 4.45 (br.s, 1H), 4.54-4.75 (м, 6H), 5.28 (до, 1H), 5.43 (br.s, 1H), 6.11 (br.s, 1H), 7.14-7.35 (м, 9H), 8.22 (з, 1H), 8.97 (br.s, 1H), 10.80 (br.s, 1H). MS m/z 764.3 (APCI-, M).

Приклад 27a.



Названа Сполука, фенілсульфамід, була отримана відповідно до процедур, описаних для N-циклопропілсульфаміда (Спосіб А, Схема 2), заміняючи циклопропіламін на анілін. ¹H NMR (d⁶-ДМСО, 400 МГц) δ 6.95-6.98 (м, 1H), 7.06 (br.s, 2H), 7.14-7.16 (м, 2H), 7.24-7.28 (м, 2H), 9.46 (br.s, 1H).

Приклад 28.



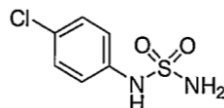
Сполука 128.
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-хлорфеніламіносультоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, заміняючи

91677

374

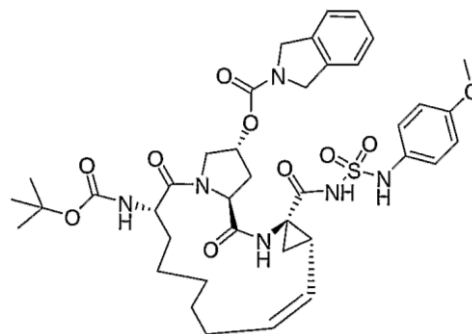
N,N-диметилсульфамід на 4-хлорфенілсульфамід на Стадії F. ¹H NMR (400 МГц, d⁶-ацетон) δ 1.19 (с, 9H), 1.18-1.51 (м, 8H), 1.61-1.72 (м, 2H), 1.76-1.87 (м, 1H), 2.32-2.44 (м, 4H), 3.82-3.86 (м, 1H), 4.12-4.16 (м, 1H), 4.45 (br.s, 1H), 4.54-4.72 (м, 6H), 5.28 (до, 1H), 5.43 (br.s, 1H), 6.10 (br.s, 1H), 7.22-7.38 (м, 8H), 8.24 (с, 1H). MS m/z 798.2 (APCI-, M).

Приклад 28a.



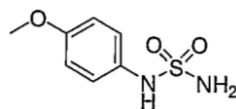
Названа Сполука, 4-хлор-фенілсульфамід, був отриманий відповідно до процедур, описаних для N-циклопропілсульфаміда (Спосіб А, Схема 2), заміняючи циклопропіламін на 4-хлорбензоламін. ¹H NMR (d⁶-ДМСО, 400 МГц) δ 7.09-7.12 (м, 4H), 7.27 (д, 2H), 9.59 (br.s, 1H).

Приклад 29.



Сполука 129.
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-метоксифеніламіносультоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, заміняючи N,N-диметилсульфамід на 4-метоксифенілсульфамід на Стадії F. ¹H NMR (400 МГц, d⁶-ацетон) δ 1.20 (с, 9H), 1.18-1.54 (м, 8H), 1.64-1.87 (м, 3H), 2.22-2.46 (м, 4H), 3.80 (з, 3H), 3.77-3.82 (м, 1H), 4.14 (м, 1H), 4.43 (br.s, 1H), 4.52-4.70 (м, 5H), 4.88 (т, 1H), 5.40-5.50 (м, 2H), 6.10 (br.s, 1H), 6.88-6.90 (д, 2H), 7.18-7.35 (м, 6H), 8.18 (з, 1H). MS m/z 794.3 (APCI-, M).

Приклад 29a.

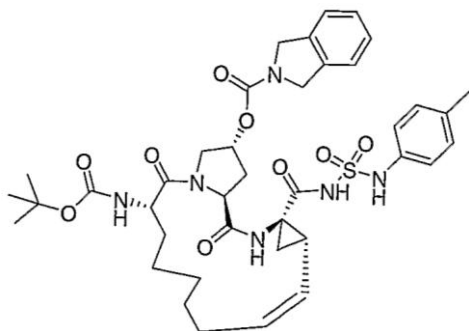


Названа Сполука, 4-метоксифенілсульфамід, був отриманий відповідно до процедур, описаних для N-циклопропілсульфаміда (Спосіб А, Схема 2), заміняючи циклопропіламін на 4-метоксибензоламін. ¹H NMR (d⁶-ДМСО, 400 МГц)

375

δ 3.71 (с, 3H), 6.85-6.87 (м, 4H), 7.11 (д, 2H), 9.01 (brs, 1H).

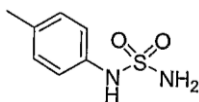
Приклад 30.



Сполука 130.

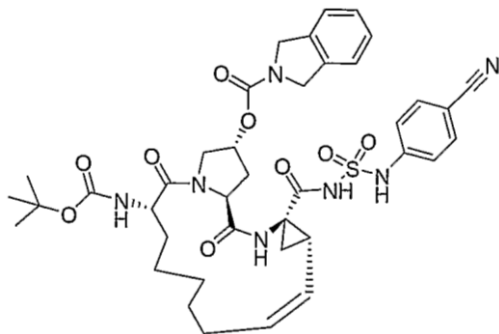
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-метилфеніламіносультоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, заміняючи N,N-диметилсульфамід на 4-метилфенілсульфамід на Стадії F. ¹H NMR (400 МГц, d⁶-ацетон) δ 1.20 (с, 9H), 1.20-1.52 (м, 8H), 1.60-1.74 (м, 2H), 1.76-1.87 (м, 1H), 2.26-2.42 (м, 4H), 2.31 (з, 3H), 3.81-3.84 (м, 1H), 4.14-4.17 (м, 1H), 4.44 (br.s, 1H), 4.52-4.79 (м, 6H), 5.32 (до, 1H), 5.42 (brs, 1H), 6.11 (br.s, 1H), 7.14-7.35 (м, 8H), 8.20 (з, 1H), 8.79 (brs, 1H), 10.69 (brs, 1H). MS m/z 778.2 (APCI-, M).

Приклад 30а.



Названа Сполука, 4-метилфенілсульфамід, був отриманий відповідно до процедур, описаних для N-циклопропілсульфаміду (Спосіб А, Схема 2), заміняючи циклопропіламін на 4-метилбензоламін. ¹H NMR (d⁶-ДМСО, 400 МГц) δ 2.18 (с, 3H), 6.91 (с, 2H), 7.01 (с, 4H), 9.20 (с, 1H).

Приклад 31.



Сполука 131.

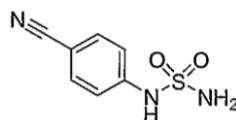
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-

91677

376

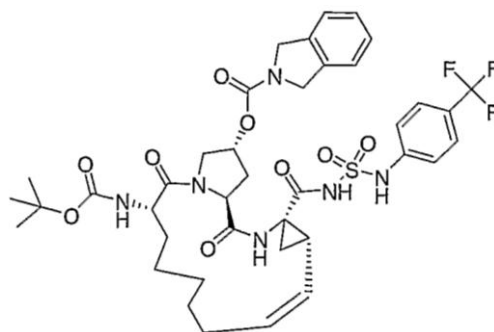
ціанофеніламіносультоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, заміняючи N,N-диметилсульфамід на 4-ціанофенілсульфамід на Стадії F. ¹H NMR (400 МГц, d⁶-ацетон) δ 1.20 (с, 9H), 1.18-1.53 (м, 8H), 1.60-1.70 (м, 2H), 1.76-1.87 (м, 1H), 2.32-2.48 (м, 4H), 3.85-3.88 (м, 1H), 4.15-4.17 (м, 1H), 4.46 (br.s, 1H), 4.57-4.71 (м, 6H), 5.16 (до, 1H), 5.46 (brs, 1H), 6.10 (br.s, 1H), 7.24-7.35 (м, 4H), 7.42 (д, 2H), 7.76 (д, 2H), 8.28 (з, 1H). MS m/z 788.3 (APCI-, M-1).

Приклад 31а.



Названа Сполука, 4-ціанофенілсульфамід, був отриманий відповідно до процедур, описаних для N-циклопропілсульфаміду (Спосіб А, Схема 2), заміняючи циклопропіламін на 4-амінобензонітрил. ¹H NMR (d⁶-ДМСО, 400 МГц) δ 7.22 (д, 2H), 7.40 (brs, 2H), 7.70 (д, 2H), 10.24 (brs, 1H).

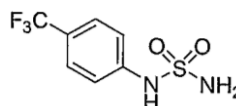
Приклад 32.



Сполука 132.

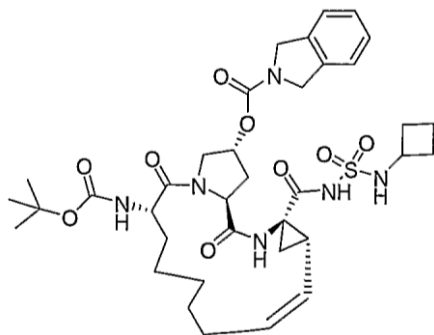
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-трифторметилфеніламіносультоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, заміняючи N,N-диметилсульфамід на 4-трифторметилфенілсульфамід на Стадії F. ¹H NMR (400 МГц, d⁶-ацетон) δ 1.19 (с, 9H), 1.18-1.64 (м, 10H), 1.82 (до, 1H), 2.30-2.46 (м, 4H), 3.84-3.87 (м, 1H), 4.12-4.16 (м, 1H), 4.47 (br.s, 1H), 4.57-4.71 (м, 6H), 5.11 (до, 1H), 5.45 (з, 1H), 6.12 (br.s, 1H), 7.23-7.35 (м, 4H), 7.45 (д, 2H), 7.69 (д, 2H), 8.30 (з, 1H), 9.53 (brs, 1H), 11.06 (brs, 1H). MS m/z 832.2 (APCI-, M).

Приклад 32а.



Названа Сполука, 4-трифторметилфенілсульфамід, був отриманий відповідно до процедур, описаних для N-циклопропілсульфаміду (Спосіб А, Схема 2), замінюючи циклопропіламін на 4-трифторметилбензоламін. ^1H NMR (d^6 -ДМСО, 400 МГц) δ 7. 26-7.30 (м, 4Н), 7.59 (д, 2Н), 10.05 (brs, 1Н).

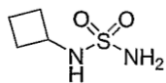
Приклад 33.



Сполука 133.

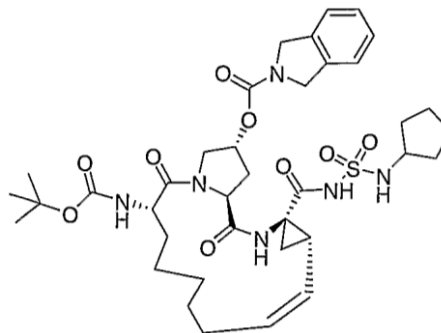
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-циклобутиламіносульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи N,N-диметилсульфамід на циклобутилсульфамід на Стадії F. ^1H NMR (400 МГц, d^6 -ацетон) δ 1.21 (с, 9Н), 1.20-1.70 (м, 11Н), 1.80-1.90 (м, 2Н), 2.02-2.09 (м, 2Н), 2.21-2.30 (м, 2Н), 2.41-2.47 (м, 3Н), 2.58-2.68 (м, 1Н), 3.75-3.87 (м, 2Н), 4.15-4.18 (м, 1Н), 4.47 (br.s, 1Н), 4.57-4.72 (м, 5Н), 5.11 (т, 1Н), 5.44 (с, 1Н), 5.63 (до, 1Н), 6.14 (br.s, 1Н), 6.34 (br.s, 1Н), 7.23-7.36 (м, 4Н), 8.18 (с, 1Н). MS m/z 741.4 (APCI-, M-1).

Приклад 33а.



Названа Сполука, циклобутилсульфамід був отриманий відповідно до процедур, описаних в прикладі 17а, замінюючи азетидин циклобутанаміном. ^1H NMR (d^6 -ДМСО, 400 МГц) δ 1. 20-1.60 (м, 2Н), 1.89-1.94 (м, 2Н), 2.14-2.21 (м, 2Н), 3.67 (м, 1Н), 6.42 (brs, 2Н), 6.82 (brs, 1Н).

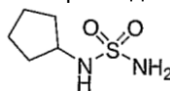
Приклад 34.



Сполука 133.

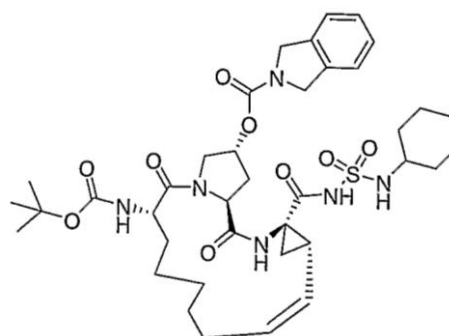
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-циклопентиламіносульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи N,N-диметилсульфамід на циклопентилсульфамід на Стадії F. ^1H NMR (400 МГц, d^6 -ацетон) δ 1.21 (с, 9Н), 1.20-1.73 (м, 15Н), 1.87-1.96 (м, 4Н), 2.41-2.49 (м, 3Н), 2.56-2.68 (м, 1Н), 3.55-3.60 (м, 1Н), 3.84-3.87 (м, 1Н), 4.15-4.18 (м, 1Н), 4.48 (br.s, 1Н), 4.57-4.72 (м, 5Н), 5.08 (т, 1Н), 5.44 (з, 1Н), 5.63 (до, 1Н), 6.15 (br.s, 1Н), 6.24 (br.s, 1Н), 7.23-7.35 (м, 4Н), 8.25 (з, 1Н), 10.25 (brs, 1Н). MS m/z 755.4 (APCI-, M-1).

Приклад 34а.



Названа Сполука, циклопентилсульфамід був отриманий відповідно до процедур, описаних в прикладі 17а, замінюючи азетидин циклопентанаміном. ^1H NMR (d^6 -ДМСО, 400 МГц) δ 1. 43-1.61 (м, 6Н), 1.80-1.83 (м, 2Н), 3.54 (м, 1Н), 6.42 (brs, 3Н).

Приклад 35.

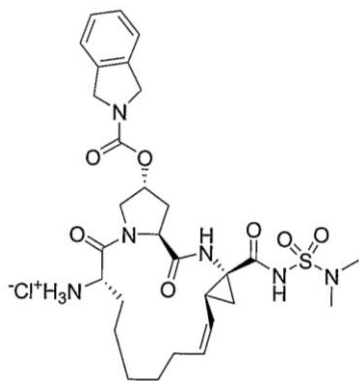


Сполука 135.

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(4-циклогексиламіносульфоніл-амінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-іловий ефір був синтезований відповідно до процедур, описаних в Прикладі 1, замінюючи N,N-диметилсульфамід на циклогексилсульфамід

на Стадії F. ^1H NMR (400 МГц, d^6 -ацетон) δ 1.21 (с, 9H), 1.14-2.0 (м, 21H), 2.41-2.48 (м, 3H), 2.57-2.67 (м, 1H), 3.07-3.16 (м, 1H), 3.84-3.87 (м, 1H), 4.15-4.19 (м, 1H), 4.47 (br.s, 1H), 4.57-4.72 (м, 5H), 5.08 (т, 1H), 5.44 (с, 1H), 5.64 (до, 1H), 6.13-6.17 (м, 2H), 7.23-7.36 (м, 4H), 8.23 (с, 1H), 10.30 (brs, 1H). MS m/z 769.4 (APCI-, M-1).

Приклад 35a.

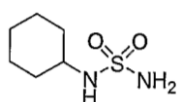


Сполука 136.

Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Дигідро-ізоіндол-2-карбонової кислоти 14-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(N,N-диметилсульфоніламінокарбоніл)-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-18-ілового ефіру, HCl солі (Сполука 136).

Було синтезовано із Сполуки 101 (79 мг), що була розчинена в 0.5 мол 4М HCl/Діоксан і перемішувалася при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім реакційна суміш була сконцентрована, екстрагована ацетонітрилом і знову сконцентрована. Сіль гідрохлорид була висушена протягом ночі під високим вакуумом з одержанням білого твердого осаду (76 мг). + APCI MS m/z 617.1 (M+1).

Прклад 35b.



Названа сполука, циклогексилсульфамід був отриманий відповідно до процедур, описаних у прикладі 17a, замінюючи азетидин циклогексанаміном. ^1H NMR (d^6 -DMCO, 400 МГц) δ 1.08-1.23 (м, 5H), 1.50-1.54 (м, 1H), 1.65-1.68 (м, 2H), 1.86-1.89 (м, 2H), 3.02 (м, 1H), 6.40 (brs, 3H).

Приклад 36.

NS3-NS4A Протеазний аналіз

Утворення комплексу NS3 С NS4A-2

Рекомбінатний NS3 повної довжини, отриманий за допомогою E. coli або Бакуловіруса, був розведений до 3.33 мк буфером для аналізу, і матеріал був перенесений у пробірку errendorf і поміщений на водяну баню в 4°C холодильник. Відповідна кількість NS4A-2, розведеного до 8.3 мМ буфером для аналізу, було додано до еквівалентного об'єму NS3 на стадії 2.1. 1 (коефіцієнт перерахування - 3.8мг/272 $\mu\text{л}$ буферу для аналізу). Матеріал був перенесений у пробірку

errendorf і поміщений на водяну баню в 4°C холодильник.

Після доведення системи до 4°C, рівні обсяги розчинів NS3 і NS4A-2 були об'єднані в пробірці errendorf, і м'яко перемішані ручним пристроєм для піпетування, і суміш була витримана протягом 15 хвилин на водяній бані при 4°C. Кінцеві концентрації в суміші були 1.67 мк NS3, 4.15 м NS4A-2 (2485-кратний молярний надлишок NS4A-2).

Після 15 хвилин при 4°C, пробірку errendorf C NS3/NS4A-2 дістали з холодильника і помістили при кімнатній температурі на водяну баню протягом 10 хвилин. Матеріал NS3/NS4A-2 був розділений без залишку на відповідні об'єми й зберігався при -80°C (E. coli NS3 діє при 2нМ в аналізі, аліквота 25 мкл. Бакуловірусна NS3 діє при 3нМ у дослідженні, аліквота 30 мкл).

Приклад 37: Дослідження інгібування NS3.

Стадія 2.2.5. Зразки з'єднань були розчинені до змісту 10 мМ у ДМСО, потім розведені до 2.5 мМ (1:4) у ДМСО. Звичайно, Сполука додавали до аналітичного планшета при концентрації 2.5 мМ, що виходить при розведенні первісної концентрації до 50 микро по аналітичній кривій інгібування. Сполуки були послідовно розведені в буфері для аналізу з метою одержання тестових розчинів низької концентрації.

Стадія 2.2.6. E. coli NS3/NS4A-2 був розведений до 4н NS3 (1: 417.5 1.67 мк вихідного-18 мкл 1.67 мк вихідного + 7497 мкл буферу для аналізу). Бакуловірусний NS3/NS4A-2 був розведений до 6н NS3 (1: 278.3 1.67 мк вихідного - 24 мкл 1.67 мк вихідного + 6655 мкл буферу для аналізу).

Стадія 2.2.7. Використовуючи ручний багато-канальний пристрій для піпетування, і уникаючи утворення пухирців у планшеті, 50 мкл буферу для аналізу було додано в лунки A01-H01 чорного Costar 96-лункового поліпропіленового планшета для зберігання.

Стадія 2.2. 8. Використовуючи багатоканальний ручний пристрій для піпетування, і уникаючи утворення пухирців у планшеті, 50 мкл розведеного NS3/NS4A-2 зі стадії 2.2.6 було додано в лунки A02-H12 планшета стадії 2.2.7.

Стадія 2.2.9. Використовуючи багатоканальний ручний пристрій для піпетування, і уникаючи утворення пухирців у планшеті, 25 мкл із лунок у планшеті для розведення сполук стадії 2.2.5 було перенесено у відповідні лунки аналітичного планшета стадії 2.2.8. Наконечники багатоканального пристрою для піпетування мінялися для кожного ряду переносимих сполук.

Стадія 2.2.10. Використовуючи багатоканальний ручний пристрій для піпетування, і уникаючи утворення пухирців у планшеті, вміст лунок аналітичного планшета Стадії 2.2.9 було перемішано відсмоктуванням і розподілом 35 мкл із 75 мкл у кожній лунці п'ять разів. Наконечники багато-канального пристрою для піпетування змінювалися для кожного ряду переносимих сполук.

Стадія 2.2.11. Планшет був покритий полісирольною планшетною кришечкою і планшет стадії 2.2.10, що містить NS3 протеазу і зразки сполук був попередньо витриманий 10 хвилин

при кімнатній температурі.

У той час поки планшет зі стадії 2.2.11 був попередньо витриманий, RETS1 субстрат був розведений в 15мол пропіленовій пробірці для центрифугування. RETS1 субстрат був розведений до 8 мк (1:80.75 646 мк вихідного-65 мкл 646 мк вихідного + 5184 мкл буферу для аналізу).

Після того, як планшет у стадії 2.2.11 був попередньо витриманий, використовуючи ручний пристрій, 25 мкл субстрату було додано до всіх лунок у планшеті. Уміст всіх лунок був швидко перемішаний, як на стадії 2.2.10, але змішуванням 65 мкл із 100 мкл у лунках.

Планшети були зчитані кінетичним способом на Molecular Devices SpectraMax Gemini XS зчитувачі планшетів. Установки зчитувача: час зчитування: 30 хвилин, інтервал: 36 секунд, відтворення: 51, випроінювання λ : 335 нм, емісія λ : 495 нм, граничне значення: 475 нм, автомикс: відключене, калібрування: один раз, ФЕУ: високий, випромінювання/лунку: 6, Vмакс pts: 21 або 28/51 залежно від довжини лінійності реакції.

IC₅₀ минулого визначені, використовуючи емпіричне рівняння кривої із чотирма параметрами, і перераховуючи Ki's, використовуючи наступні Km's:

Повної довжини E. coli NS3-2.03 мкМ

Повної довжини BV NS3-1.74 мкМ

де $Ki = IC_{50} / (1 + [S] / Km)$

Кількісна оцінка твердофазним імуноферментним аналізом (ELISA) селектируємих маркерів протеїнів, Неоміцин фосфотрансферази II (NPTII) у ВГС суб-геномному репліконі, GS4.3

ВГС суб-геномний реплікон (J377/NS3-3', надходження № AJ242652), що стабільно зберігається в людських HuH-7 клітинах гематоми, був створений Lobmann і ін. Science 285:110-113 (1999). Утримуючі реплікон клітинні культури, позначувані як GS4.3, були отримані від Dr.Christoph Seeger з Інституту дослідження ракових захворювань, Fox Chase Cancer Center, Філадельфія, Пенсільванія.

GS4.3 клітини підтримувалися при 37°C, 5% CO₂, в DMEM (Gibco 11965-092) доповнені L-глутаміном 200 м (100X) (Gibco25030-081), дугорядні амінокислоти (NEAA) (Biowhitaker 13-114E), термо-інактивована (HI) ембріональної бичачої сироватки (FBS) (Hyclone SH3007.03) і 750 αг/мол генетицин (G418) (Gibco 10131-035). Клітини були підрозділені 1:3 або 4 кожні 2-3 дні.

За 24 години до дослідження, клітини GS4.3 були зібрані, підраховані і висіяні в 96-лункові планшети (Costar 3585) при щільності 7500 клітин/лунку у всіх стандартних стабілізуючих середовищах (вище) і витримані в умовах, зазначених вище. Для початку дослідження, живильне середовище було вилучене, клітини були один раз промиті фізіологічним розчином з фосфатним буфером PBS (Gibco 10010-023) і 90 μл дослідницького середовища (DMEM, L-глутамін, NEAA, 10% HI FBS, немає G418) було додано. Інгібітори були виконані у вигляді 10X вихідного розчину в Дослідницькому Середовищі, (3-кратне розведення від 10 μМ до 56 пМ кінцевої концентрації, кінцева концентрація DMSO 1%), 10 μл було додано до лунок дублікатам, планшети були струс-

нуті для змішування й витримані як вище протягом 72 годин.

NPTII ELISA набір був отриманий від AGDIA, Inc. (Сполука направляє ELISA тестову систему для Неоміцин Фосфотрансферази II, PSP 73000/4800). Інструкції виробника були виконані, дотримуючись деяких модифікацій. 10X PEB-1 лізуючий буфер був модифікований включенням 500 пМ PMSF (Sigma P7626, 50м вихідного розчину в ізопропанолі). Після 72 годин витримування, клітини були промиті один раз фізіологічним розчином з фосфатно-сольовим буфером PBS, і 150 μл PEB-1 C PMSF було додано на лунку. Планшети були сильно перемішані протягом 15 хвилин, при кімнатній температурі, потім заморожені при -70°C. Планшети були разморожені, лізати були ґрунтовно змішані, і 100 μл були застосовані до NPTII ELISA планшету. Стандартна крива була виконана. Лізат з DMSO-оброблених контрольних клітин був зібраний, послідовно розведений PEB-1 C PMSF, і застосований до дублюючих лунок планшету ELISA, у діапазоні первісної кількості лізату 150 μл-2.5 μл. Додатково, 100 μл тільки буфери було застосовано в дублікаті як бланк. Планшети були герметично закриті й м'яко перемішувалися при кімнатній температурі протягом 2 годин. Наступне витримування з захватом, планшети були промиті 5X 300 μл C PBS-T (0.5% Tween-20, PBS-T були надані в наборі ELISA). Для визначення, 1X розведення розчинником, кон'югованим з ензимом, MRS-2 (5X) було виконано в PBS-T, до якого 1:100 розведення ензим кон'югатах A і B були додані, відповідно до інструкцій. Планшети були повторно герметично закриті, і витримані з перемішуванням при кімнатній температурі протягом 2 годин. Промивання було потім повторене й 100 μл субстрату TMB кімнатної температури було додано. Після приблизно 30 хвилинного витримування (кімнатна температура, перемішування, дослідження), реакція була зупинена 50 μл 3M сарною кислоти. Планшети були лічені при 450 нм на Molecular Devices Versamax зчитувачі планшетів.

Інгібіторний ефект виражався у відсотках від DMSO-обробленого контрольного сигналу, і крива інгібування була розрахована, використовуючи рівняння з 4 параметрами: $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$, де C являє собою половину максимальної активності або EC₅₀.

Приклади активності:

Де: A позначає IC₅₀ або EC₅₀, як зазначено, менше ніж 1 мк

B позначає IC₅₀ або EC₅₀, як зазначено, менше ніж 0.1 мк.

Таблиця 3

Сполука	NS3-NS4 IC ₅₀	EC ₅₀
101	B	B
102	B	B
103	B	B
104	B	B
105	B	Немає від.
106	B	B

107	B	B
108	A	B
109	B	A
110	A	Немає від.
111	B	Немає від.
112	B	Немає від.
113	B	B
114	B	B
115	B	B
116	B	A
117	B	B
118	B	B
119	B	B
120	B	Немає від.
121	B	B
122	B	B
123	B	Немає від.
124	A	B
125	B	B
126	B	B
127	B	B
128	B	B
129	B	B
130	B	B
131	B	B
132	B	B
133	B	B
134	B	B
135	B	B

Приклад 38. Аналіз Специфічності

При оцінці сполук за допомогою аналізу специфічності, сплуки формули I були виявлені селективними в тім, що вони не демонстрували значного інгібування в Катепсіні В, Хімотрипсині, Тромбіні або Лейкоцитній Еластазі.

Приклад 39: Фармакокінетичний аналіз сполук

Спочатку сполуки були синтезовані й перевірені на активність (IC₅₀) у флюорогенному NS3/4 протеазному аналізі і засновані на клітинах системи реплікону ВГС як описано вище. Плазма кінетичний аналіз в *Rattus sp.* наступного IV введення був потім використаний разом з дослідженнями стабільності *in vitro* людських мікросом печінки (HLM) і гепатоцитів для напрямку дизайну метаболічно стабільних сполук із сполук з активністю <20 н. Ці зразки потім були оптимізовані за фізичними властивостями, подібними лікарським засобам і введені перорально *Rattus sp.* для оцінки концентрації в печінці, серці й плазмі.

Способи

Спочатку сполуки були синтезовані й перевірені на активність (IC₅₀) у флюорогенному NS3/4 протеазному аналізі і засновані на клітинах системи реплікона ВГС як описано в Прикладі 8 вище. Плазма кінетичний аналіз в *Rattus sp.* наступного IV введення був потім використаний разом з дослідженнями стабільності *in vitro* людських мікросом печінки (HLM) і гепатоцитів для напрямку дизайну метаболічно стабільних сполук із сполук з активністю <20 н. Ці зразки потім були оптимізовані за фізичними властивостями, подібними лікарським засобам і введені перорально *Rattus sp.* для оцінки концентрації в печінці, серці й плазмі.

Сполуки були перевірені на очищення печінки за строк слідом за введенням індивідуальної 3 мг/кг пероральні дози у пацюків. Для будь-якої сполуки, виявляємої для прояву концентрації в печінці через 8 годин після введення, що принаймні в 100 разів більше, ніж концентрація сполуки, ефективною для інгібування 50% від максимального інгібування в аналізі реплікону (реплікон EC₅₀), додаткова токсикологічна оцінка була здійснена у пацюків, використовуючи дози понад 30 мг/кг перорально BID протягом семи днів.

Результати

Сполуки AR334187 мали значення EC₅₀ приблизно 2 н і проявляли стабільність *in vitro* в інкубаційному аналізі гепатоцитів пацюка, собаки й людини, що могло б пророчити від низьких до помірних швидкостей виведення з печінки. Додатково, ці сполуки відображують високий ступінь селективності проти серії інших протеїнових протеаз і не проявляють значного інгібування ізоформ Цитохрому P450 або hERG каналів активності при навіть найвищих концентраціях тестуємих сполук (10 мк).

Для сполук AR334187, індивідуальна пероральна доза 30 мг/кг в *Rattus sp.* давала концентрації в печінці, через 24 години після введення, які були, принаймні, в 20 разів більше, ніж їхні відповідні значення реплікон EC₅₀.

Сполука AR334187 давала концентрації в печінці й плазмі на два порядки нижче, ніж і корелювала кінетично з концентраціями в печінці у тих же самих тварин. При клінічно більше розумній пероральній дозі (3 мг/кг), сполука AR334187 давала концентрацію в печінці, через 8 годин після введення, що була більш, ніж в 100 разів більше, ніж значення реплікон EC₅₀ Сполука. Після експозиції сполуки AR334187 при дозі 30 мг/кг перорально BID протягом 7 днів, у оброблюваних тварин не були відзначені зміни у вазі, аномалії в клінічній хімії, смертність.

Висновок

Активні, метаболічно стабільні, перорально доступні маленькі молекули інгібітори NS3 протеази ВГС були розроблені. При помірному пероральному дозуванні (3 мг/кг) ці сполуки відображують дуже високий рівень у печінці (в 100 разів більше, ніж відповідні значення реплікон EC₅₀) через 8 годин після введення дози. Експозиція в плазмі й серці на два порядки нижче, ніж спостережувані в печінці, і такі низькі концентрації зменшують будь-який потенційний системний токсикологічний ефект.

Сполука AR334187 не проявляла токсичність в *Rattus sp.* при дозах протягом 7 днів при 30 мг/кг BID, забезпечуючи, принаймні, 10-кратний запас надійності вище передбачуваної ефективної дози (3мг/кг), що дає концентрацію в печінці, яка перевищує в 100 разів у надлишку значень реплікону EC₅₀ сполук.

Одержання вірусних інгібіторів Секції D.

Значення умов і структурних найменувань, використовуваних у цій секції, збігається з найменуваннями і умовами секції D, наведеними вище. Будь-яке відсилання в цій секції на будь-який номер або позначення повинне розглядатися в контексті відповідної нумерації або схеми

позначень, використовуваних у цій секції або секції D вище, на відміну від контексту можливо подібної або ідентичної нумерації або схеми позначень, використовуваної тут де-небудь ще, якщо інше не зазначено.

Сполуки формул XVIII можуть бути синтезовані у відповідності зі способами, описаними нижче.

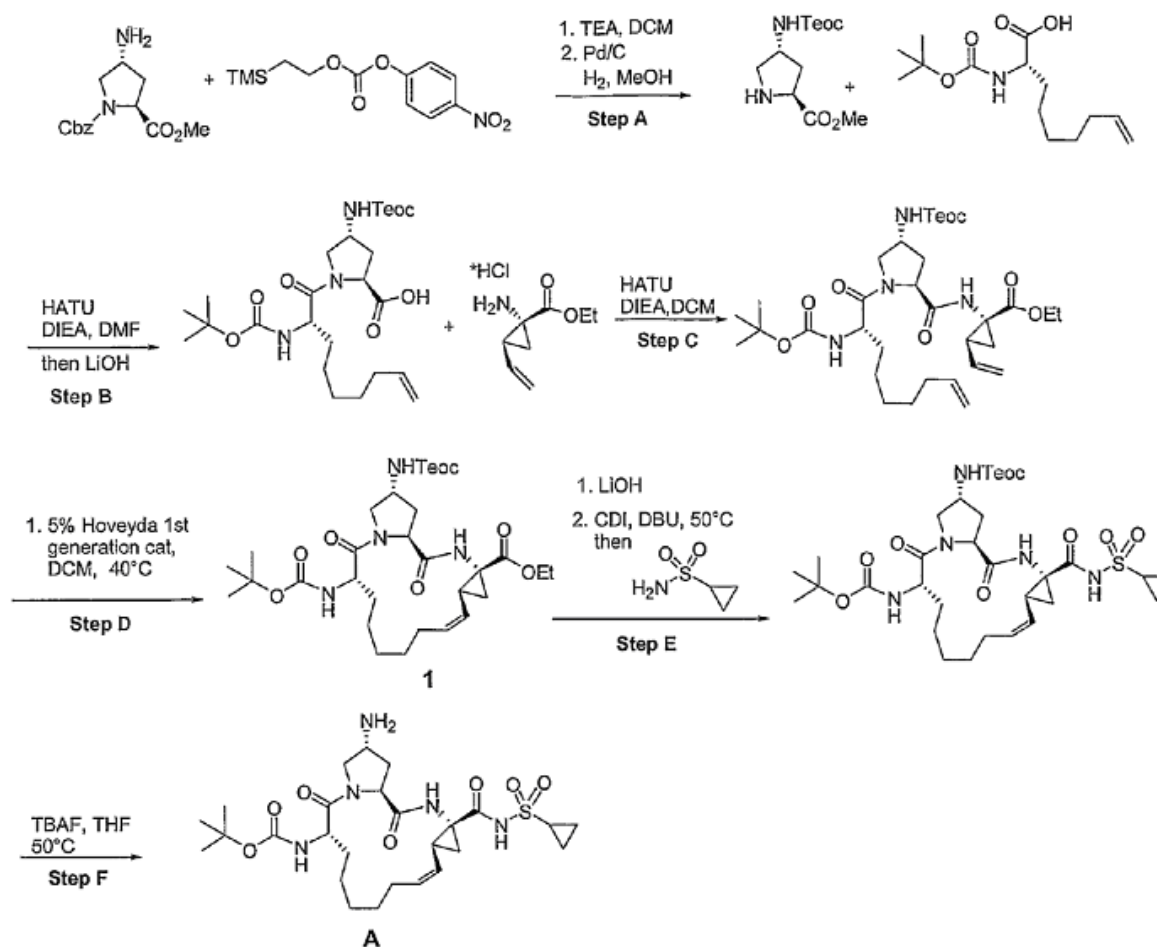
Гідрохлорид (2S,4R)-4-аміно-1-[бензилоксикарбоніл]пірролідін-2-метилкарбоксилату був придбаний в Aray Biopharma, 2(S)-трет-бутоксикарбоніламіно-нон-8-енова кислота і етиловий ефір 1(R)-трет-бутоксикарбоніламіно-2(S)-вініл-циклопропанкарбонової кислоти були отримані

способом, як описано в Міжнародній Заявці РСТ/CA00/00353 (Публікація № WO 00/59929). 2(S)-трет-бутоксикарбоніламіно-нон-8-енова кислота була також придбана в RSP Amino Acids.

Дві ключові амінопролінові макроциклічні проміжні сполуки були використані при одержанні інгібіторів NS3 як показано в Прикладах 1-69.

1. Одержання Амінопролінового Макроциклічного Ацилсульфонаміду проміжної Сполуки А.

Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-(18-аміно-4-циклопропансульфоніл амінокарбоніл-12,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-14-іл)-карбаминової кислоти трет-бутилового ефіру.



Перша стрілочка
Тріетаноламін (TEA)
Дихлорметан (DCM)
Стадія A
2. Друга стрілочка
Стадія B
O-(7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторфосфат ГАТУ (HATU)
N,N-діізопропілетиламін DIEA(DIEA)
Диметилформамід ДМФА (DMF)
Then - потім
3. Третя стрілочка
Стадія 3
O-(7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторфосфат ГАТУ

(HATU)
N,N-діізопропілетиламін DIEA(DIEA)
Диметилформамід ДМФА (DMF)
4. Четверта стрілочка
Стадія D
Дихлоретан (DCE)
Каталізатор Ховейда 1 покоління (5%)
5. П'ята стрілочка
Стадія E
Карбодимід (CDI)
Дихлорметан (DCM)
7,11-діазабіцикло[5.4.0]ундек-11-ен (DBU)
Then - потім
6. Шоста стрілочка
Стадія F
Тетрабутиламмоніумфторид (TBAF)

Тетрагідрофуран (THF)
Метанол (Меон)
Схема 1

Стадія А. До розчину гідрохлориду (2S, 4R)-4-аміно-1-[бензилоксикарбоніл]пірролідін-2-метилкарбоксилата у метиленхлориді (25 мол) був доданий 2-(триметилсиліл)етил п-нітро-феніл карбонат (1.98 г, 6.99 ммоль) і триетиламін (1.81 мол, 13.34 ммоль). Реакційна суміш перемішувалася протягом 3 днів, поміщена на силікагель і продукт елюювався 40% етилацетат/гексан з одержанням безбарвного масла. Масло було розчинено в метанолі (20 мол) і перемішувалося з 10% паладієм на вугіллі в атмосфері водню, що пропускався з балону. Після перемішування протягом 4 годин, реакційна суміш була відфільтрована й сконцентрована. Отриманий твердий осад був розчинений в 1N водної HCl (75 мол) і екстрагований метилен хлоридом (75 мол). Шляхом додавання гідроксиду натрію водний шар став основним і був знову екстрагований метилен хлоридом (100 мол). Органічні шари були об'єднані, сконцентровані і отриманий осад був очищений шляхом колоночної хроматографії на силікагелі х елюентом 10% метанол/метилен хлоридом з одержанням коричневого твердого осаду (1.29 г, 70%). LCMS=289(H+).

Стадія В. Розчин метилового ефіру 4(R)-(2-триметилсилілетил карбоніламіно)-пірролідін-2(S)-карбонової кислоти (1.29 г, 4.50 ммоль), 2(S)-трет-бутоксикарбоніламіно-8-енової кислоти (1.22 г, 4.51 ммоль), О-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилураніум гексафторфосфат HATU (2.06 г, 5.41 ммоль) і диізопропілетиламін (1.18 мл, 6.76 ммоль) у диметилформаміді (10 мол) були перемішані протягом ночі. Реакційна суміш була розведена етилацетатом (150 мол), промита 1N водної HCl (2 x 100 мол), висушена над сульфатом магнію й сконцентрована. Після колоночної хроматографії на силікагелі було отримане масло, що перемішувалося з гідроксидом літію (0.28 г, 6.76 ммоль) у метанолі (5 мол) протягом 2 годин. Реакційна суміш була розведена хлористим метиленом, промита 1N водної HCl (2x100 мол), висушена над сульфатом магнію й сконцентрована з одержанням 1,2 м (49%) продукту.

Стадія С. До етилового ефіру 1-R-трет-бутоксикарбоніламіно-2(S)-вініл-циклопропанкарбонової кислоти (0.70 г, 2.75 ммоль) був доданий 4N розчин HCl у діоксані (2.87 мол, 11.46 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин, реакційна суміш була сконцентрована з одержанням твердого осаду. До цього твердого осаду була додана 1-(2(S)-трет-бутоксикарбоніламіно-нон-8-еноіл)-4(R)-(2-триметилсилілетил карбоніламіно)-пірролідін-2(S)-карбонова кислота (1.21 г, 2.29 ммоль), HATU (1.05 г, 2.75 ммоль) і діізопропілетиламін (1.60 мол, 9.17 ммоль) і метилен хлорид (10 мол) і реакційна суміш була перемішана протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційна суміш була поміщена на силікагель і елюювалася 50% розчином етилацетат/гексану з одержанням продукту у вигляді безбарвного масла (1.27 г, 83%). 665(H+).

Стадія D. Розчин етилового ефіру 1-[[1-(2(S)-трет-бутоксикарбоніламіно-нон-8-еноіл)-4(R)-(2-триметилсилілетил карбоніламіно)-пірролідін-2(S)-карбоніл]-аміно]-2(S)-вініл-циклопропан-1-(R)-карбонової кислоти (2.57 г, 3.87 ммоль) у хлоритометилені (500 мол) був дегазований пропусканням через розчин протягом 1 години N₂. Дихлор(о-ізопропоксибеніл-метилен)(трициклогексигфосфін)рутеніум (II) (0.116 м, 0.193 ммоль) був доданий до реакційної суміші і реакційна суміш перемішувалася при 40°C протягом 16 годин. Реакційна суміш була сконцентрована, поміщена на силікагель і елююрована 50% етилацетатом/гексаном з одержанням продукту (2.01 г, 3.16 ммоль, 82%). 637.0 (H+).

Стадія Е. До розчину етилового ефіру (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-(14-третбутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-18-(2-триметилсиланіл-етоксикарбоніламіно)-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0.4⁶]нонадек-7-ен-14-іл)-карбонової кислоти (1.94 г, 3.04 ммоль) в 10:1 метанол/вода (10 мол) був доданий гідроксид літію (1.02 г, 24.37 ммоль) і реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі всю ніч. Реакційна суміш була оброблена додаванням 1N HCl (50 мол) і екстрагована метилен хлоридом (2x50 мол). Об'єднані органічні шари були промиті сольовим розчином (50 мол), висушені над сульфатом магнію й сконцентровані з одержанням твердого осаду (1.78 г, 2.92 ммоль). Розчин цієї кислоти і карбоніл діімідазол (0.711 м, 4.39 ммоль) у дихлоретані були нагріті при 50°C. Після 1 години, рідинна хроматографія високого тиску (PXBT) показала присутність вихідної речовини, тому додаткову кількість карбоніл діімідазола (0.1 г) було додано. Після додаткової 1 години перемішування при 50°C, PXBT продемонструвала повне зникнення вихідної речовини. До реакційної маси був доданий розчин циклопропансульфоніл хлориду (0.46 г, 3.80 ммоль) і DBU (0.57 г, 3.80 ммоль) і реакційна суміш була нагріта при 50°C. Після 1 години, реакція не була завершена, як показало спостереження за допомогою PXBT, тому додаткову кількість 0.07 г циклопропілсульфонамід у 0.1 г DBU було додано. Після перемішування протягом додаткових 30 хвилин, реакція завершилася. Реакційна маса була охолоджена, поміщена на силікагель і продукт був елююваний градієнтом від 3% метанол/дихлорметан до 7.5% метанол/дихлорметан у вигляді білого осаду. Хромато мас спектр 710.5 (H-).

Стадія F. Розчин 1 (0.80 г, 1.124 ммоль) і тетрабутиламмоніум фториду (1.0 М розчин у ТГФ, 1.4 мол) були перемішані разом при 50°C протягом 1 години. Реакційна суміш була охолоджена, поміщена на силікагель і продукт був елююваний градієнтом 5% метанол/дихлорметан до 25% метанол/дихлорметан у вигляді білого осаду (0.51 г). Хроматомас спектр=568.0 (H+).

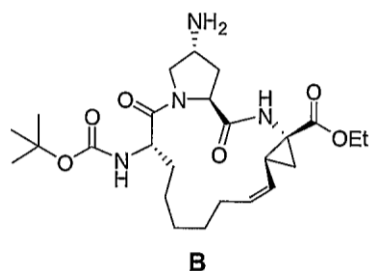
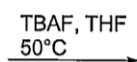
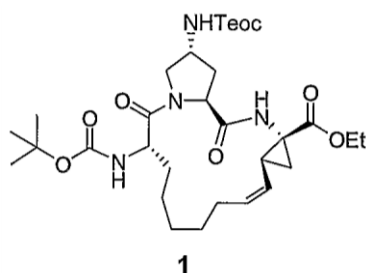
2. Одержання Амінопропилового Макроциклічного Ефіру проміжної Сполуки В.

Синтез етилового ефіру (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-аміно-(14-третбутоксикарбоніламіно-2,15-діоксо-3,16-діаза-

389
трицикло[14.3.0.04⁶]нонадек-7-ен-14-ил)-

91677
карбонової кислоти

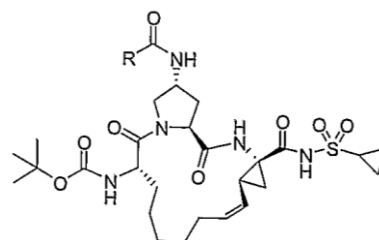
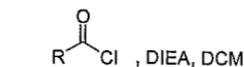
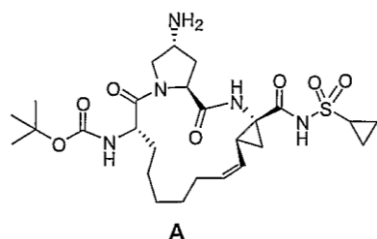
390



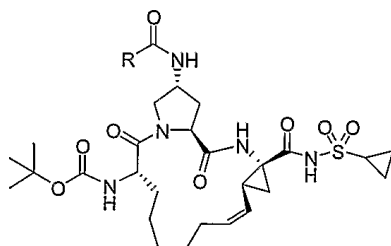
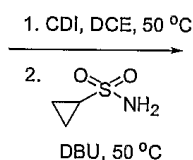
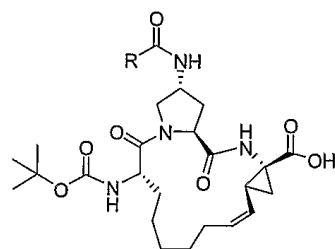
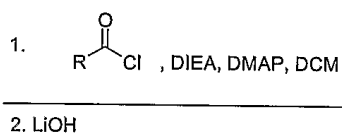
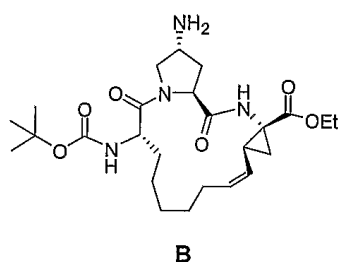
Теос = триметилсилілетил
Тетрагідрофуран (THF)
Тетрабутиламмоніум фторид (TBAF)
Схема 2.

Сполуку 1 зі Схеми 1 вище було оброблено TBAF (1.0 М у ТГФ, 1.5 еквіваленту) і нагріто при 50°C протягом 4 годин. Реакційна суміш була поміщена на силікагель і елюйрована 20% метанол/метилен хлоридом з одержанням В у вигляді жовто-коричневого твердого осаду (вихід 69%).
¹H NMR (CDCl₃, 400 МГц): δ 1.06-1.66 (м, 17H), 1.85-1.95 (м, 2H), 2.0-2.1 (м, 1H), 2.1-2.2 (м, 1H), 2.2-2.3 (м, 1H), 2.65-2.75 (м, 1H), 3.40 (м, 1H), 3.73-3.83 (м, 2H), 4.08-4.19 (м, 2H), 4.56 (м, 1H),

Спосіб 1:



Спосіб 2:



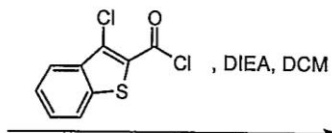
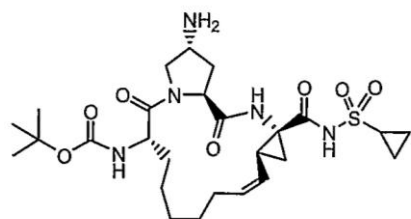
Всі позначення дивіться вище
Схема 3

4.78 (д, J=5.5 Гц, 1H), 5.20 (т, J=8.1 Гц, 1H), 5.34 (д, J=8.1 Гц, 1H), 5.47 (дт, J=4.5, 10.8 Гц, 1H), 7.08 (з, 1H), 4.93(H+).

Інгібітори NS3 ацилсульфонаміди в Прикладах 1-69 були потім отримані одним з наступних способів, використовуючи два вищепозначених інтермедіати А і В. Всі NS3 інгібітори карбонової кислоти в прикладах були отримані за способом 2 Схеми 3.

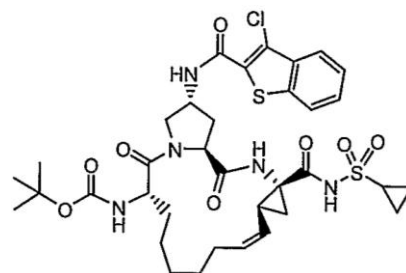
391

Приклад 1
Синтез (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-(18-[(3-хлор-бензо[*b*]тіофен-2-карбоніл)-аміно]-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-14-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру



392

нсульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-14-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру



Розчин (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-(18-аміно-4-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2,15-діоксо-3,16-діаза-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-14-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (0.254 м, 0.44 ммоль), 3-хлор-бензо[*b*]тіофен-2-карбоніл хлорид (0.124 м, 0.54 ммоль) і *N,N*-діізопропілетиламін DIEA (0.087 м, 0.67 ммоль) були перемішані разом у дихлорметані при кімнатній температурі. Після 1 години, реакційна суміш була поміщена на силікагель, і продукт був елюйований у вигляді білої твердої речовини, використовуючи градієнт від 1% метанол/дихлорметан до 5% метанол/дихлорметан. ¹H NMR (C₆D₆, 400 МГц) δ 7.66-7.70 (м, 1H), 7.22-7.24 (м, 1H), 7.04-7.07 (м, 2H), 6.97 (м, 1H), 6.83 (brs, 1H), 5.61 (д, 1H), 5.18 (т, 1H), 5.05 (д, 1H), 4.48-4.50 (b, 1H), 4.26 (т, 1H), 3.8-4.0 (м, 1H), 3.65-

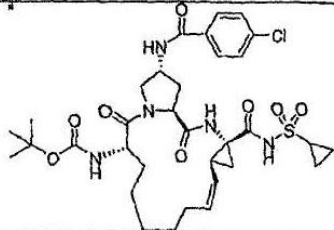
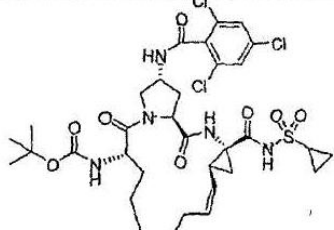
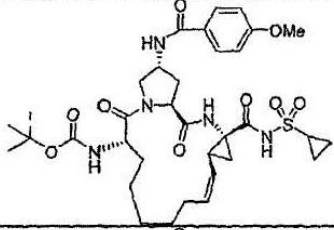
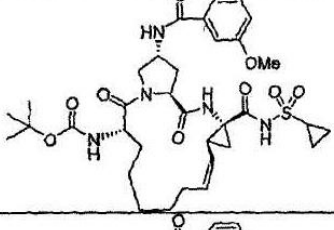
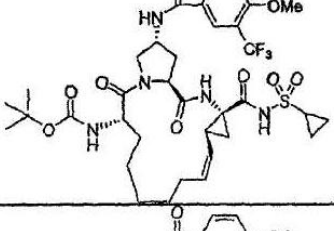
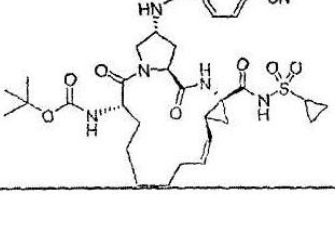
3.74 (м, 1H), 3.20-3.35 (м, 1H), 2.78-2.85 (м, 1H), 2.55-2.65 (м, 1H), 2.3-2.4 (м, 1H), 1.95-2.15 (м, 2H), 1.75-1.85 (м, 1H), 1.20-1.40 (м, 16H), 0.95-1.15 (м, 5H), 0.4-0.5 (м, 1H), 0.25-0.35 (м, 1H); LCMS=662 (H⁺ - Boc).

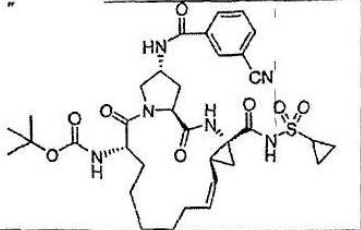
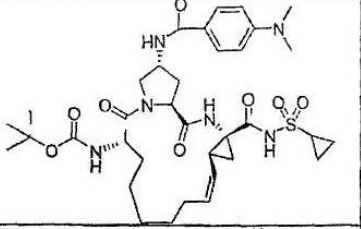
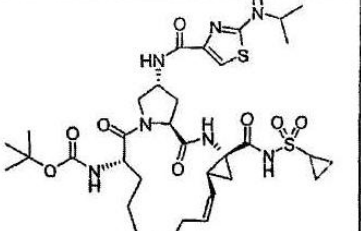
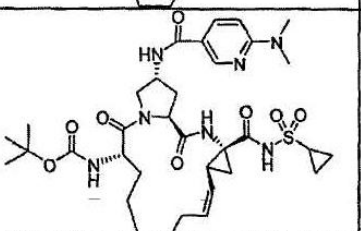
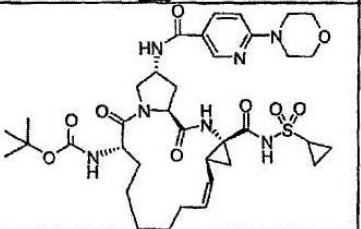
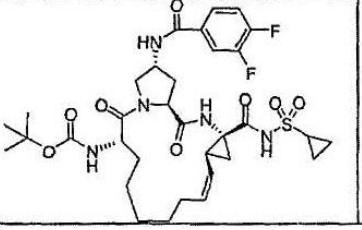
Приклади 2-69

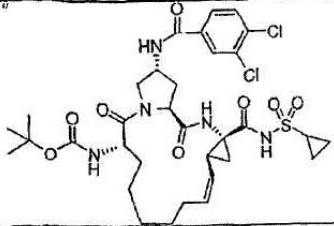
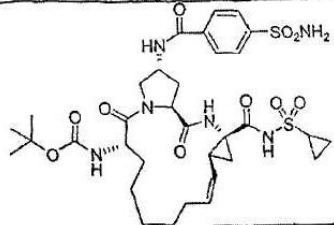
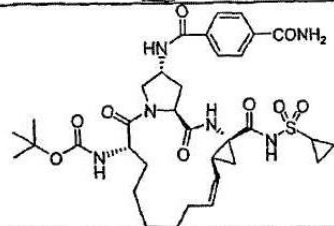
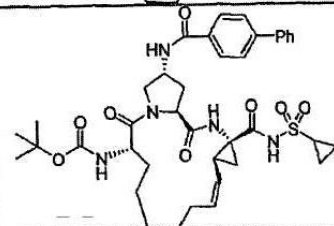
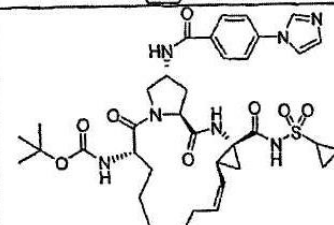
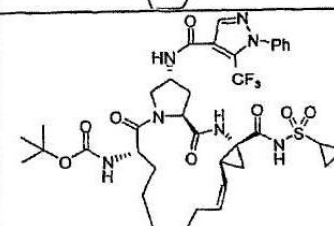
Наступні приклади були виконані або дотримуючись загальних пророцедур, описаних для синтезу в Прикладі 1, заміною відповідних хлорангідридів кислот або карбонових кислот/О-(7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилурионіум гексафторфосфат на 3-хлор-бензо[*b*]тіофен-2-карбоніл хлорид або наступні подібні амідів й ацилсульфонамідів, поєднуючи процедури як описано в Прикладі 1 і синтез А, але застосовуючи спосіб 2 Схеми 3 замість цього.

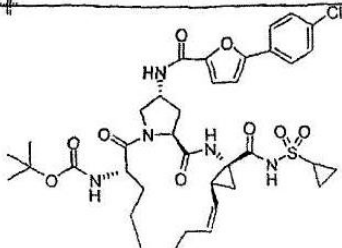
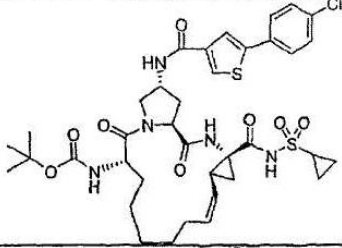
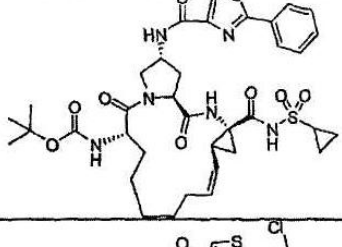
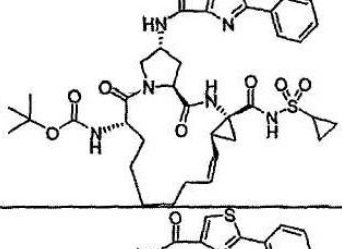
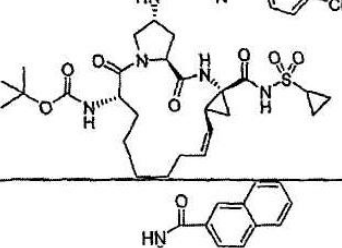
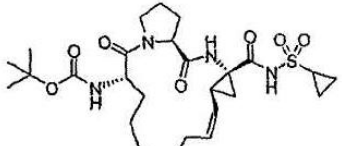
Таблиця 4

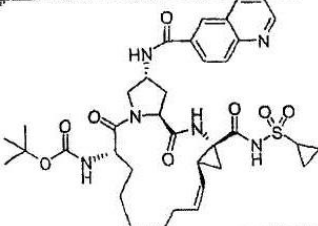
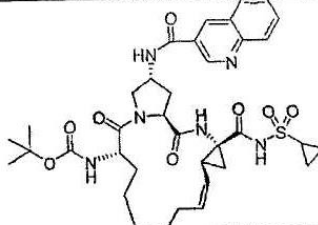
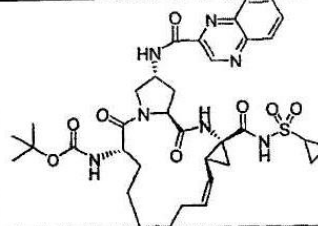
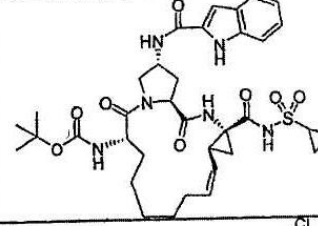
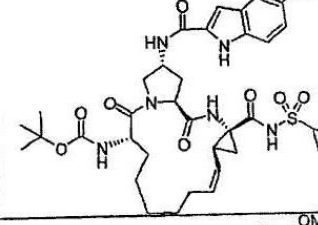
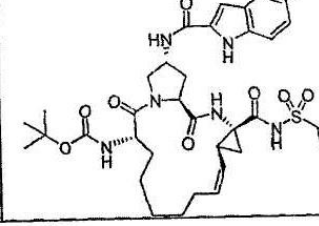
Приклад	Структура	Хромато-мас спектр
2		672.0 (H ⁺)
3		700.0 (H ⁺)

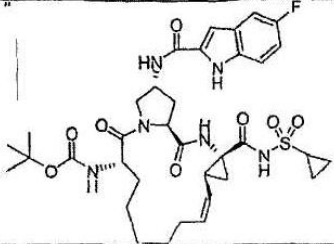
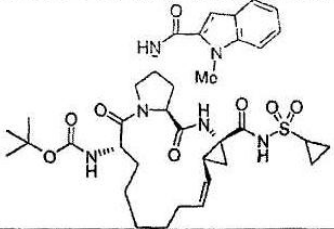
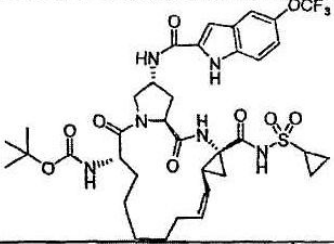
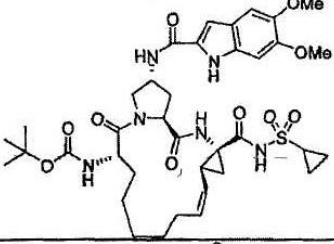
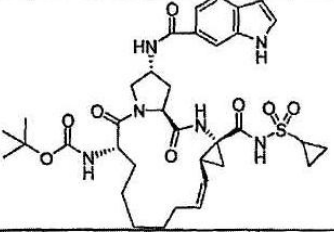
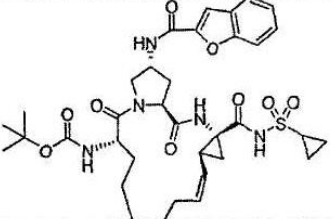
4		705.9 (H ⁺)
5		773.7 (H ⁺)
6		702.0 (H ⁺)
7		701.9 (H ⁺)
8		769.9 (H ⁺)
9		696.9 (H ⁺)

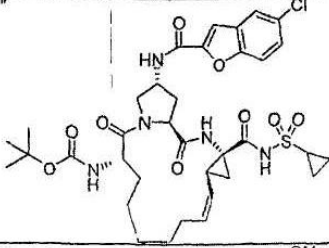
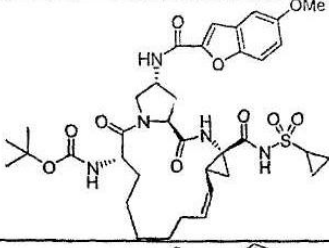
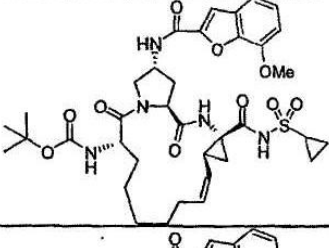
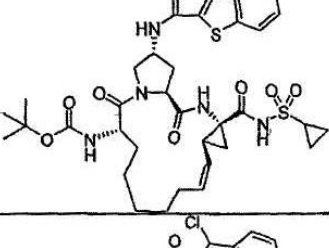
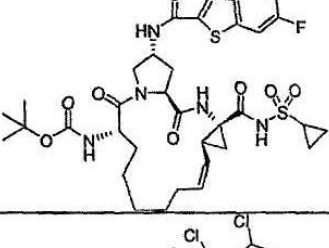
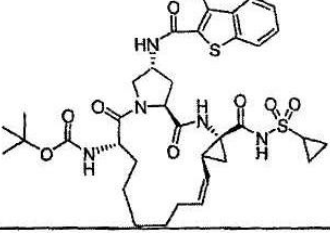
10		696.9 (H ⁺)
11		715.0 (H ⁺)
12		736.1 (H ⁺)
13		716.1 (H ⁺)
14		758.1 (H ⁺)
15		707.9 (H ⁺)

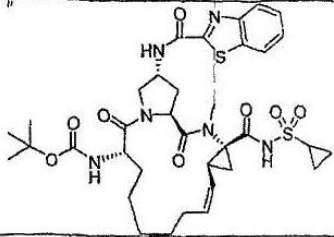
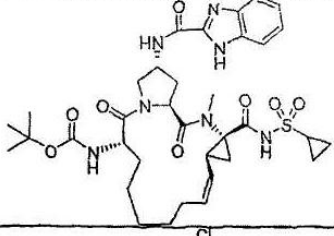
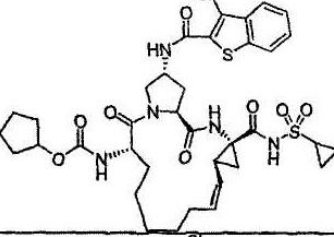
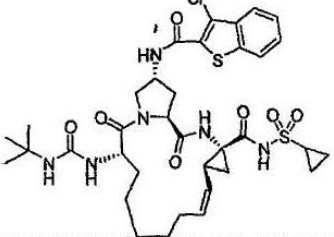
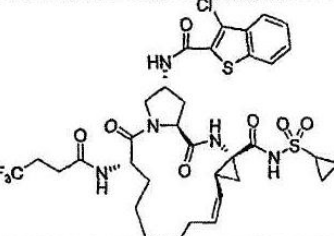
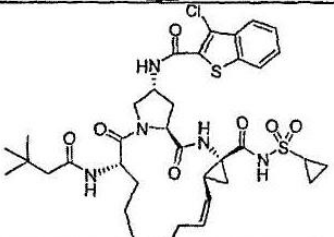
16		739.8 (H ⁺)
17		750.0 (H ⁺)
18		714.9 (H ⁺)
19		746.3 (- H)
20		738.2 (H ⁺)
21		706.2 (H ⁺ - Boc)

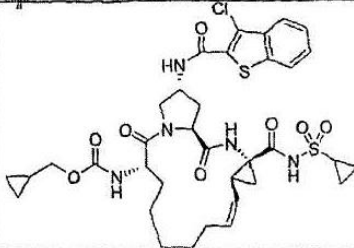
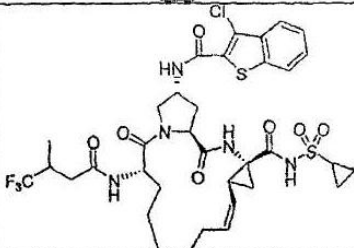
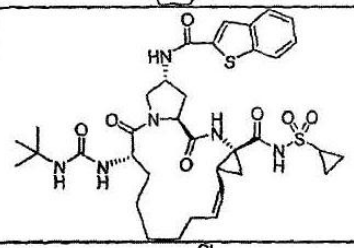
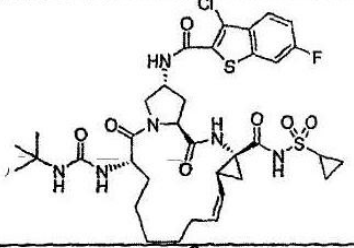
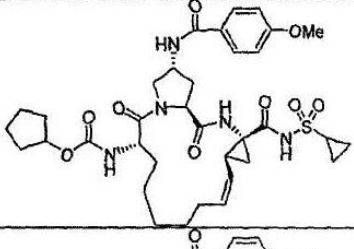
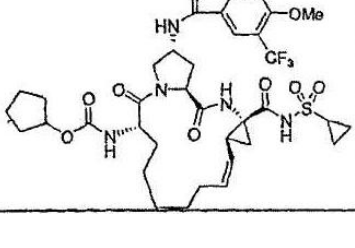
22		771.9 (H ⁺)
23		787.7 (H ⁺)
24		754.9 (H ⁺)
25		788.8 (H ⁺)
26		788.9 (H ⁺)
27		722.0 (H ⁺)

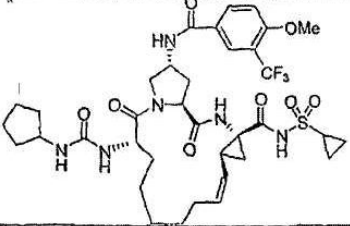
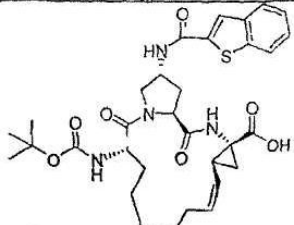
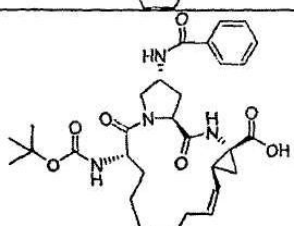
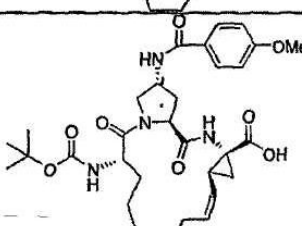
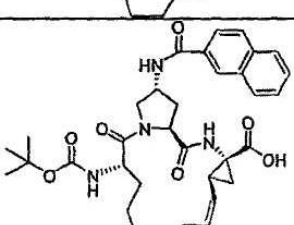
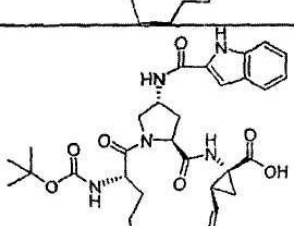
28		723.1 (H ⁺)
29		721.3 (H ⁺)
30		723.9 (H ⁺)
31		710.9 (H ⁺)
32		744.9 (H ⁺)
33		740.9 (H ⁺)

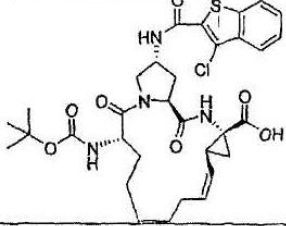
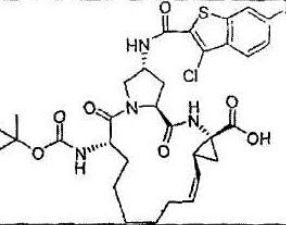
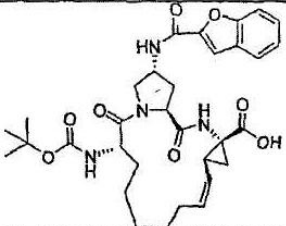
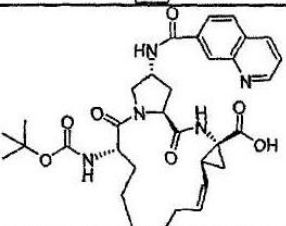
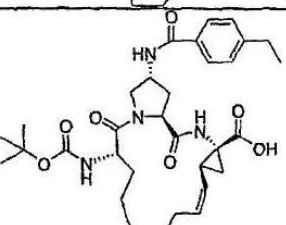
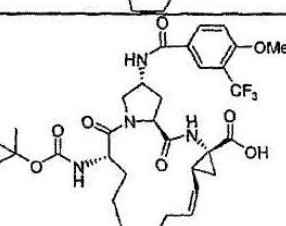
34		728.9 (H ⁺)
35		724.9 (H ⁺)
36		794.9 (H ⁺)
37		771.0 (H ⁺)
38		710.9 (H ⁺)
39		712.0 (H ⁺)

40		745.9 (H ⁺)
41		741.9 (H ⁺)
42		741.9 (H ⁺)
43		726.6 (H ⁺)
44		779.9 (H ⁺)
45		795.8 (H ⁺)

46		629.1 (H ⁺ - Boc)
47		712.0 (H ⁺)
48		774.0 (H ⁺)
49		761.0 (H ⁺)
50		786.0 (H ⁺)
51		760.1 (H ⁺)

52		760.1 (H ⁺)
53		800.1 (H ⁺)
54		727.1 (H ⁺)
55		779.0 (H ⁺)
56		714.1 (H ⁺)
57		782.0 (H ⁺)

58		781.2 (H ⁺)
59		624.9 (H ⁺)
60		569.0 (H ⁺)
61		599.0 (H ⁺)
62		619.0 (H ⁺)
63		608.0 (H ⁺)

64		658.9 (H ⁺)
65		676.9 (H ⁺)
66		609.0 (H ⁺)
67		620.0 (H ⁺)
68		597.0 (H ⁺)
69		666.9 (H ⁺)

NS3-NS4A Протеазний аналіз

Утворення комплексу NS3 з NS4A-2

Рекомбінатний NS3 повної довжини, отриманий за допомогою *E. coli* або Бакуловірусу, був розведений до 3.33 мкМ буфером для аналізу, і матеріал був перенесений у пробірку еппендорф і поміщений на водяну баню в 4°C холодильник. Відповідна кількість NS4A-2, розбавленого до 8,3 мМ буфером для аналізу, була додана до еквівалентного об'єму NS3 на стадії 2.1. 1 (коефіцієнт перерахування - 3.8мг/272 μ л буферу для аналізу). Матеріал був перенесений у пробірку еппендорф і поміщений на водяну баню в 4°C холодильник.

Після доведення системи до 4°C, рівні об'єми

розчинів NS3 і NS4A-2 були об'єднані в пробірці еппендорф, і м'яко перемішані ручним пристроєм для піпетування, і суміш була витримана протягом 15 хвилин на водяній бані при 4°C. Кінцеві концентрації в суміші були 1.67 мк NS3, 4.15 м NS4A-2 (2485-кратний молярний надлишок NS4A-2).

Після 15 хвилин при 4°C, пробірку еппендорф з NS3/NS4A-2 дістали з холодильника й помістили при кімнатній температурі на водяну баню протягом 10 хвилин. Матеріал NS3/NS4A-2 був розділений без залишку на відповідні об'єми й зберігався при -80°C (*E. coli* NS3 діє при 2нМ в аналізі, аліквота 25 мкл. Бакуловірусна NS3 діє при 3нМ у дослідженні, аліквота 30 мкл).

Дослідження інгібування NS3.

Зразки сполук були розчинені до вмісту 10 мб у ДМСО, потім розведені до 2.5 м (1:4) у ДМСО. Звичайно, сполуки додавали до аналітичного планшету при концентрації 2.5 мМ, що одержується при розведенні первісної концентрації до 50 мікроМ за аналітичною кривою інгібування. Сполуки були послідовно розведені в буфері для аналізу з метою одержання тестових розчинів низької концентрації.

E. coli NS3/NS4A-2 був розведений до 4нМ NS3 (1: 417.5 1.67 мкМ вихідного-18 мкл 1.67 мкМ вихідного + 7497 мкл буферу для аналізу).

Бакуловірусний NS3/NS4A-2 був розведений до 6нМ NS3 (1: 278.3 1.67 мкМ вихідного - 24 мкл 1.67 мкМ вихідного + 6655 мкл буферу для аналізу).

Використовуючи ручний багатоканальний пристрій для піпетування, і уникаючи утворення пухирців у планшеті, 50 мкл буферу для аналізу було додано в лунки A01-H01 чорного Costar 96-лункового поліпропіленового планшету для зберігання.

Використовуючи багатоканальний ручний пристрій для піпетування, і уникаючи утворення пухирців у планшеті, 50 мкл розведеного NS3/NS4A-2 зі стадії 2.2. 6 було додано в лунки A02-H12 планшету стадії 2.2. 7.

Використовуючи багатоканальний ручний пристрій для піпетування, і уникаючи утворення пухирців у планшеті, 25 мкл із лунок у планшеті для розведення сполук стадії 2.2. 5 було перенесено у відповідні лунки аналітичного планшету стадії 2.2. 8. Наконечники багатоканального пристрою для піпетування мінялися для кожного ряду переносних сполук.

Використовуючи багатоканальний ручний пристрій для піпетування, і уникаючи утворення пухирців у планшеті, уміст лунок аналітичного планшету Стадії 2.2.9 був перемішаний відсмоктуванням і розподілом 35 мкл із кожній лунці п'ять разів. Наконечники багатоканального пристрою для піпетування мінялися для кожного ряду переносних сполук.

Планшет був покритий полістирольною планшетною кришечкою і планшет стадії 2.2.10, що містить NS3 протеазу й зразки сполук, був попередньо витриманий 10 хвилин при кімнатній температурі.

У той час поки планшет зі стадії 2.2.11 був попередньо витриманий, RETS1 субстрат був розведений в 15мл пропіленовій пробірці для центрифугування.

RETS1 субстрат був розведений до 8 мк (1:80.75 646 мк вихідного-65 мкл 646 мкМ вихідного + 5184 мкл буферу для аналізу).

Після того, як планшет у стадії 2.2.11 був попередньо витриманий, використовуючи ручний пристрій, 25 мкл субстрату було додано до всіх лунок у планшеті. вміст всіх лунок був швидко перемішаний, як на стадії 2.2.10, але змішуванням 65 мкл із 100 мкл у лунках.

Планшети були зчитані кінетичним способом на Molecular Devices SpectraMax Gemini XS зчитувачі планшетів. Установки зчитувача: час зчитування: 30 хвилин, інтервал: 36 секунд, відтво-

рення: 51, випромінювання α : 335 нм, емісія α : 495 нм, граничне значення: 475 нм, автоматікс: відключене, калібрування: один раз, ФЕУ: високий, випромінювання/лунку: 6, Vmax pts: 21 або 28/51 залежно від довжини лінійності реакції.

IC₅₀ були визначені, використовуючи емпіричне рівняння кривої із чотирма параметрами, і перераховуючи Ki's, використовуючи наступні Km's:

Повної довжини E. coli NS3-2.03 мкМ

Повної довжини BV NS3-1.74 мк

де $K_i = IC_{50} / (1 + [S]/K_m)$

Приклади активності:

Де:

A означає IC50, менше ніж 10 мк

B означає IC50, менше ніж 1 мк

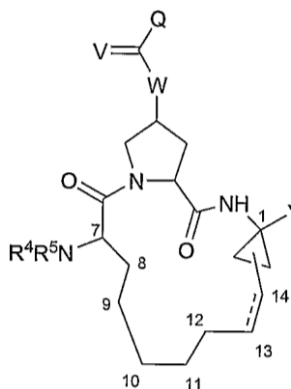
C означає IC50, менше ніж 0.1 мк

Сполука	NS3/NS4A-2 IC50	Сполука	NS3/NS4A-2 IC50
1	C	35	C
2	C	36	C
3	C	37	C
4	C	38	C
5	C	39	C
6	C	40	C
7	C	41	C
8	C	42	C
9	C	43	C
10	C	44	C
11	C	45	C
12	C	46	C
13	C	47	C
14	C	48	C
15	C	49	C
16	C	50	C
17	C	51	C
18	C	52	C
19	C	53	C
20	C	54	C
21	C	55	C
22	C	56	C
23	C	57	C
24	C	58	C
25	C	59	A
26	C	60	A
27	C	61	A
28	C	62	B
29	C	63	B
30	C	64	B
31	C	65	B
32	C	66	B
33	C	67	A
34	C	68	A
35	C	69	A

Синтетичні проміжні сполуки.

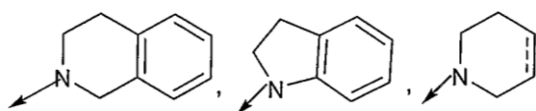
Деякі проміжні сполуки (інтермедіати) зі схем синтезу охоплюються варіантами здійснення ви-находу. Приклади корисних інтермедіатів показані нижче.

Сполука, що має формулу:



де:

Q являє собою центральне кільце, обране з:



де центральне кільце може бути незаміщеним або заміщеним Н, галогеном, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкілом, С₃₋₇ циклоалкілом, С₄₋₁₀ алкілциклоалкілом, С₂₋₆ алкенілом, С₁₋₆ алкоксі, гідроксі-С₁₋₆ алкілом, С₁₋₆ алкілом, заміщеним С₁₋₆ алкілом, С₁₋₆ алкоксі, заміщеним С₁₋₆ алкоксі, С₆ або 10 арилом, піридилом, піримідилом, тієнілом, фуранілом, тіазолілом, оксазолілом, феноксі, тіофеноксі, сульфонамідо, сечовиною, тиомочевинною, амідом, кетом, карбоксиллом, карбамілом, сульфідом, сульфоксидом, сульфоном, аміно, алкоксіаміно, алкілоксигетероциклілом, алкіламіно, алкілкарбоксі, карбонілом, спіроциклічним циклопропілом, спіроциклічним циклобутилом, спіроциклічним циклопентилом, або спіроциклічним циклогексилом,

або Q являє собою R¹ - R², де R¹ являє собою С₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл, С₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, фенол, піридин, піразин, піримідин, піридазин, піррол, фуран, тіофен, тіазол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензимидазол, кожний неонов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR⁶R⁷, галогеном, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкілів, С₃₋₇ циклоалкілів, С₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, С₂₋₆ алкенілів, С₁₋₆ алкоксі, гідроксі-С₁₋₆ алкілів, або С₁₋₆ алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆ алкоксі, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору; і R² являє собою Н, фенол, піридин, піразин, піримідин, піридазин, піррол, фуран, тіофен, тіазол, оксазол, імідазол, ізоксазол, піразол, ізотіазол, нафтил, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, бензотіазол, бензотіофен, бензофуран, індол або бензимидазол, кожний С яких неонов'язково заміщений від одного до трьох замісників NR⁶R⁷, галогенів, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкілів, С₃₋₇ циклоалкілів, С₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, С₂₋₆ алкенілів, С₁₋₆ алкоксі, гідроксі-С₁₋₆ алкілів, або С₁₋₆ алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆ алкоксі, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R⁴ являє собою Н, С₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл,

С₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, фенол, або бензил, зазначений фенол або бензил неонов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкілів, С₃₋₇ циклоалкілів, С₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, С₂₋₆ алкенілів, С₁₋₆ алкоксі, гідроксі-С₁₋₆ алкілів, С₁₋₆ алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆ алкоксі, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R⁵ являє собою С₁₋₆ алкіл, C(O)NR⁶R⁷, C(S)NR⁶R⁷, -C(O)R⁸, C(O)OR⁸, S(O)₂R⁸ або (CO)CHR²¹NH(CO)R²²;

R⁶ і R⁷ кожний незалежно являє собою Н, С₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл, С₄₋₁₀ алкілциклоалкіл або фенол, зазначений фенол неонов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкілів, С₃₋₇ циклоалкілів, С₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, С₂₋₆ алкенілів, С₁₋₆ алкоксі, гідроксі-С₁₋₆ алкілів, С₁₋₆ алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆ алкоксі неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R⁶ і R⁷ разом С азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

R⁸ являє собою С₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл, С₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, які всі неонов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкоксі, або фенолом; або R⁸ являє собою С₆ або 10 арил, що неонов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкілів, С₃₋₇ циклоалкілів, С₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, С₂₋₆ алкенілів, С₁₋₆ алкоксі, гідроксі-С₁₋₆ алкілів, С₁₋₆ алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або С₁₋₆ алкоксі неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R⁸ являє собою С₁₋₆ алкіл, неонов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R⁸ являє собою тетрагідрофуранове кільце зв'язане через позиції С₃ або С₄ тетрагідрофуранового кільця; або R⁸ являє собою тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення С₄ тетрагідропіранового кільця;

Y являє собою -COOR⁹, де R⁹ являє собою С₁₋₆ алкіл,

p=0 або 1;

V обрано з О, S або NH;

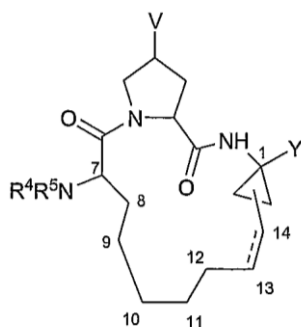
коли V обрано з О або S, W вибирається з О, NR¹⁵ або CR¹⁵, коли V являє собою NH, W обирають із NR¹⁵ або CR¹⁵, де R¹⁵ являє собою Н, С₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл, С₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, або С₁₋₆ алкіл, неонов'язково заміщеним до 5 атомів фтору;

пунктирна лінія означає неонов'язковий подвійний зв'язок;

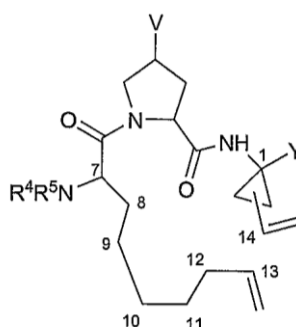
R²¹ являє собою С₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл, С₄₋₁₀ алкілциклоалкіл, які всі неонов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкоксі, С₁₋₆ алкілом, неонов'язково заміщеним до 5 атомів фтору або фенолом; або R²¹ являє собою С₆ або 10 арил, що є неонов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, С₁₋₆ алкілів, С₃₋₇ циклоалкілів, С₄₋₁₀ алкілциклоалкілів, С₂₋₆ алкенілів, С₁₋₆ алкоксі, гідроксі-С₁₋₆ алкілів, С₁₋₆ алкілів, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору, С₁₋₆ алкоксі, неонов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R²¹ являє собою піридил, піримідил, піразиніл, тієніл, фураніл, тіазоліл, оксазоліл, феноксі або

тіофеноксі; і

R^{22} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл або C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном,



or



де

R^4 являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, феніл, або бензил, зазначений феніл або бензил необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору;

R^5 являє собою H, C_{1-6} алкіл, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $-C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ або $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

R^6 і R^7 кожний незалежно являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл або феніл, зазначений феніл необов'язково заміщений від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^6 і R^7 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють індолініл, пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл;

R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкоксі, або фенілом; або R^8 являє собою C_6 або 10 арил, що необов'язково заміщений від одного до трьох галогенів, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, або C_{1-6} алкоксі необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^8 являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений до 5 груп із фтором; або R^8 являє собою тетрагідрофуранове кільце зв'язане через позиції C_3 або C_4 тетрагідрофуранового кільця; або R^8 являє собою тетрагідропіранове кільце, зв'язане через положення C_4 тетрагідропіранового кільця;

Y являє собою $-COOR^9$, де R^9 являє собою C_{1-6} алкіл,

$p=0$ або 1 ;

V обрано з OH, SH або NH_2 ;

пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок;

ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору або феніл.

Сполука, що має формулу:

R^{21} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкоксі, C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору або фенілом; або R^{21} являє собою C_6 або 10 арил, що є необов'язково заміщеним від одного до трьох атомів галогену, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілів, C_{3-7} циклоалкілів, C_{4-10} алкілциклоалкілів, C_{2-6} алкенілів, C_{1-6} алкоксі, гідроксі- C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкілів, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору, C_{1-6} алкоксі, необов'язково заміщених до 5 атомів фтору; або R^{21} являє собою піридил, піримідил, піразиніл, тієніл, фураніл, тiazоліл, оксазоліл, феноксі або тіофеноксі; і

R^{22} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл або C_{4-10} алкілциклоалкіл, які всі необов'язково заміщені від одного до трьох разів галогеном, ціано, нітро, гідроксі, C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним до 5 атомів фтору або феніл.

Метаболіти.

Деякі варіанти здійснення винаходу являють собою метаболіти сполук формул I-XIX. У деяких випадках метаболіти самі по собі є сполуками формул I-XIX. Приклади корисних метаболітів наведені нижче.

Метаболіти з'єднань формул I-XIX можуть бути ідентифіковані за допомогою наступних процедур:

1. Суспендувати Гепатоцити в середовищі КНВ (буфера Krebs-Henseleit @ pH 7.3) при щільності приблизно 2×10^6 життєздатних гепатоцитів на мл.

2. Підготувати маткові розчини (20мк) ITMN-187 (сильний інгібітор NS3 протеази) і ITMN-191 у буфері КН.

3. Додати 50 мкл ITMN-187 або ITMN-191 до 50мкл суспензії гепатоцитів в 96-ямковий поліпропіленовий планшет. Остаточна концентрація субстрату становить 10 мкМ (~7 мкг/мл).

4. Витримати планшет при 37°C , 5% CO_2 середовищу, насиченому вологою протягом від 0 до 2 годин.

5. Завершіть реакцію додаванням 100 мкл ацетонітрилу і струсніть планшет при 700 обертах у хвилину протягом 30 секунд.

6. Відразу помістіть планшет у центрифугу (1,500xg) і залишіть обертатися протягом 10 хви-

лин для того, щоб осадити центрифугуванням денатуровані гепатоцити.

7. Перенесіть 180 мкл супернатанту в інший планшет.

8. Об'єднайте вміст лунок, проведіть випар розчинника азотом N_2 при $37^\circ C$, розчиніть осад в 75/25 вода/ацетонітрил, по об'єму і проаналізуйте за допомогою хромато-мас спектрометрії.

Оскільки даний винахід складений з відси-
ланням на конкретні варіанти здійснення винахо-
ду, фахівцеві в даній області техніки зрозуміло,

що різні зміни можуть бути виконані й еквіваленти можуть бути використані без відступу від істинної сутності й обсягу домагань за даним винаходом. Додатково багато модифікацій можуть бути вико-
нані для того, щоб адаптувати до конкретної си-
туації, матеріалу, суміші хімічно зв'язаних речо-
вин, процесу, стадії або стадіям процесу з метою,
суті й обсягу домагань щодо даного винаходу. Всі
такі модифікації вважаються такими, що входять
в обсяг домагань, визначених формулою винахо-
ду, що додається.

В описі до патенту на винахід графічні зображення та текст подаються в редакції заявника

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко

Підписне

Тираж 28 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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