



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109532** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
A61K 38/00
A61K 38/12 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 03935	(73) Власник(и):	ЕНАНТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 500 Arsenal Street, Watertown, MA 02472, United States of America (US), ЕББВІ БАХАМАЗ ЛТД., Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue, New Providence, Nassau, the Bahamas (BS)
(22) Дата подання заявки:	10.09.2009	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.09.2015	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2004/093798 A2 (NAKAJIMA et al.), 04.11.2004 WO 2004/072243 A2 (MIAO et al.), 26.08.2004 WO 2007/014926 A1 (RABOISSON et al.), 08.02.2007 LU ET AL.: 'Mutations Conferring Resistance to a Potent Hepatitis C Virus Serine Protease Inhibitor In Vitro.' ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER vol. 48, no. 6, June 2004, pages 2260 - 2266 WO 2007/001406 A2 (CHIRON CORP [US]; BURGER MATTHEW T [US]; BUSSIÈRE DIRKSEN [US]; MURRAY), 04.01.2007 WO 2009/073719 A1 (ENANTA PHARM INC [US]; NIU DEQIANG [US]; LIU DONG [US]; MOORE JOEL D), 11.06.2009
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/191,725, 61/209,689		
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11.09.2008, 10.03.2009		
(33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.09.2012, Бюл.№ 18		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.09.2015, Бюл.№ 17		
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21):	а201104324, 10.09.2009		
(72) Винахідник(и):	Ку Інь (US), МакДеніел Кіт Ф. (US), Чень Хой-Цзюй (US), Шенлі Джейсон П. (US), Кемпф Дейл Дж. (US), Грамповнік Девід Дж. (US), Сунь Ін (US), Лю Дун (US), Гай Юнхуа (US), Ор Ят Сунь (US), Уегоу Сейбл Х. (US), Енгстрем Кен (US), Грайм Тім (US), Шейх Ахмад (US), Мей Цзяньчжан (US)		

(54) МАКРОЦИКЛІЧНІ ІНГІБІТОРИ СЕРИНОВИХ ПРОТЕАЗ ГЕПАТИТУ С

(57) Реферат:

Даний винахід стосується нових макроциклічних сполук і способів їхнього застосування.

UA 109532 C2

Даний винахід додатково стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуки за даним винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри або пролікарські засоби, у поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

За даною заявкою вимагається пріоритет за попередньою патентною заявкою США із серійним номером 61/191725, поданою 11 вересня 2008 року, і попередньою патентною заявкою США із серійним номером 61/209689, поданою 10 березня 2009 року. Описи зазначених вище патентних заявок у повному обсязі включено в даний документ як посилання.

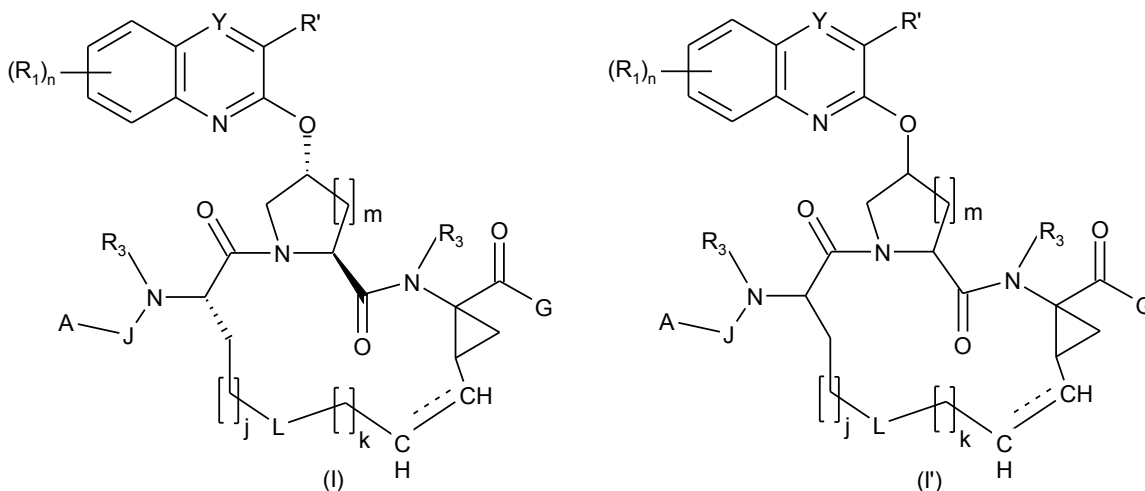
Даний винахід стосується нових макроциклів з активністю проти вірусу гепатиту С (HCV) і придатних для лікування інфекцій HCV. Більш конкретно винахід стосується макроциклічних сполук, композицій, що містять такі сполуки, і способів їхнього застосування, а також способів одержання таких сполук.

HCV являє собою основну причину гепатиту, що не є ні гепатитом А, ні гепатитом В, і являє собою зростаючу важку проблему охорони здоров'я в розвиненому світі і світі, що розвивається. Розраховано, що вірус інфікує понад 200 мільйонів людей в усьому світі, перевищуючи кількість індивідумів, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) приблизно в п'ять разів. Інфіковані HCV пацієнти, внаслідок високого відсотку індивідумів, уражених хронічними інфекціями, мають підвищений ризик розвитку цирозу печінки, печінковоклітинної карциноми, що розвивається в подальшому, і смертельного захворювання печінки. HCV є переважною причиною печінковоклітинної злоякісної пухлини і причиною необхідності трансплантації печінки в пацієнтів у західному світі.

Існують значні перешкоди для розробки лікарських засобів проти HCV, що включають як необмежувальні приклади, персистенцію вірусу, генетичну різноманітність вірусу при реплікації в хазяїна, високу швидкість виникнення вірусів, з яких розвиваються стійкі до лікарського засобу мутанти, і відсутність культуральних систем, що відтворюють інфекцію, і моделей реплікації і патогенезу HCV на тваринах. У більшості випадків, з огляду на м'який перебіг інфекції і складну біологію печінки, варто проводити ретельне дослідження протівірусних лікарських засобів, що, імовірно, мають значні побічні ефекти.

Даний винахід стосується нових макроциклічних сполук і способів лікування інфекції гепатиту С в індивідумі, що потребує такого лікування, зазначеними макроциклічними сполуками. Сполуки за даним винаходом перешкоджають життєвому циклу вірусу гепатиту С і придатні як протівірусні засоби. Даний винахід додатково стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуки за даним винаходом, або їх фармацевтично прийнятних солей, складних ефірів або пролікарських засобів у сполученні з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

В одному з аспектів винахід стосується сполуки формули I або формули I':



її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або пролікарського засобу, де:

J відсутній, являє собою необов'язково заміщений алкілен, необов'язково заміщений алкенілен, необов'язково заміщений алкінілен, $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-N(R_3)-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(=NR_4)-$, $-S(O)-$, $-S(O_2)-$ або $-N(R_3)-$;

A являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл або необов'язково заміщений алкініл, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O , S або N ; необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений ариалкіл, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений гетероцикл або необов'язково заміщений карбоцикл;

кожен R_1 незалежно вибраний з:

(i) галогену, гідрокси, аміно, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{SOR}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_2)-\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$ або $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}_4$;

(ii) необов'язково заміщеного арилу;

(iii) необов'язково заміщеного гетероарилу;

5 (iv) необов'язково заміщеного гетероциклу;

(v) необов'язково заміщеного карбоциклу; або

(vi) необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу або необов'язково заміщеного алкінілу, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N;

G являє собою $-\text{E}-\text{R}_5$;

10 де E відсутній; являє собою необов'язково заміщений алкілен, необов'язково заміщений алкенілен, необов'язково заміщений алкінілен, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; або $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_p)-$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{O}_p)-$, $-\text{OS}(\text{O}_p)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{O}_p)-$ або $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_p)-$;

r являє собою 0, 1 або 2;

15 R_5 являє собою H; необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл або необов'язково заміщений алкініл, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; необов'язково заміщений карбоцикл, необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил;

20 кожний з R_3 і R_4 у кожному випадку появи незалежно вибраний з наступного: необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу або необов'язково заміщеного алкінілу, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; необов'язково заміщеного арилу; необов'язково заміщеного гетероарилу; необов'язково заміщеного гетероциклу; необов'язково заміщеного карбоциклу або водню;

25 L відсутній або вибраний з необов'язково заміщеного алкілену, необов'язково заміщеного алкенілену або необов'язково заміщеного алкінілену, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N;

Y являє собою N або $-\text{C}(\text{R}'')-$;

де A, R_1 , R' і/або R'' можна поєднувати разом з утворенням кільця;

j=0, 1, 2, 3 або 4;

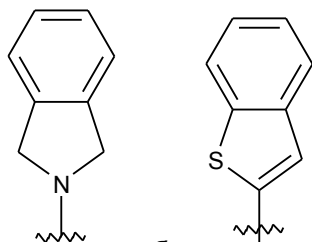
30 k=0, 1, 2 або 3;

m=0, 1 або 2;

n являє собою 0, 1, 2, 3 або 4; i

----- означає одинарний або подвійний зв'язок між атомами вуглецю,

35 де, якщо Y являє собою N, тоді R' являє собою необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений карбоцикл і містить два або більше конденсованих кільця, і де R' не являє собою



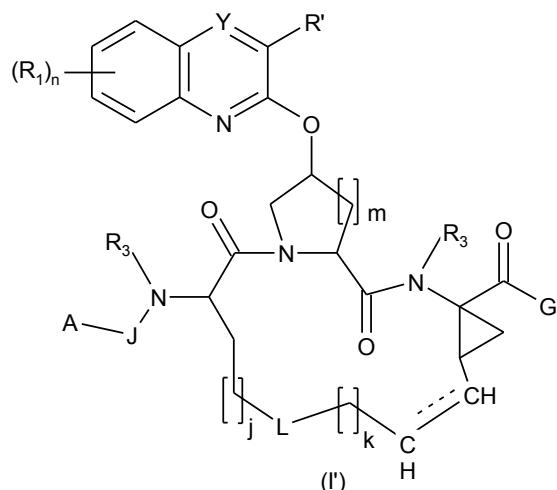
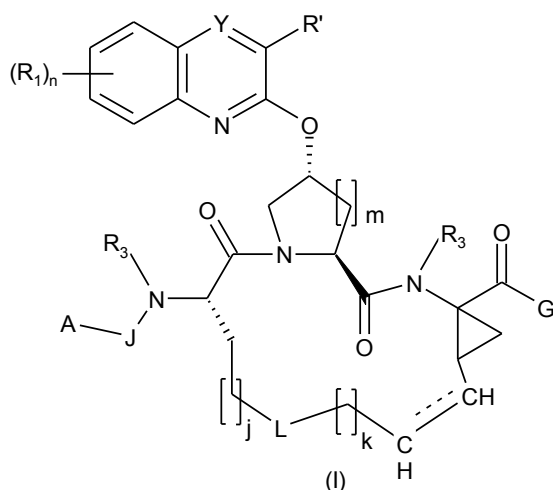
40 де, якщо Y являє собою $-\text{C}(\text{R}'')-$, тоді R' і R'' , узяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють арильне або гетероарильне кільце, де кожне зазначене кільце необов'язково заміщене;

за умови, що зазначена сполука не являє собою трет-бутил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазапентадецин-6-ілкарбамат.

45 В іншому аспекті винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або I' або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або пролікарського засобу в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

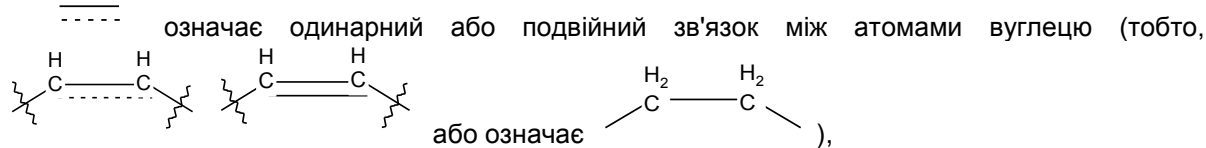
50 В одному з аспектів винахід стосується способу лікування вірусної інфекції в індивідуума, що включає введення індивідууму терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або I' або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або пролікарського засобу або фармацевтичної композиції, що містить їх.

Винахід стосується сполуки формули I або I':

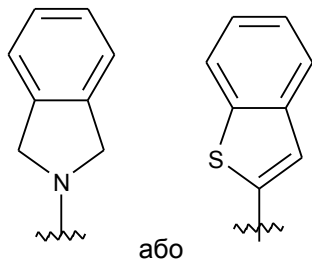


- 5 або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або пролікарського засобу, де:
 J відсутній, являє собою необов'язково заміщений алкілен, необов'язково заміщений алкенілен, необов'язково заміщений алкінілен, $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-N(R_3)-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(=NR_4)-$, $-S(O)-$, $-S(O_2)-$ або $-N(R_3)-$;
 А являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл або
 10 необов'язково заміщений алкініл, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений ариалкіл, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений гетероцикл або необов'язково заміщений карбоцикл;
 кожен R_1 незалежно вибраний з
 15 (i) галогену, гідрокси, аміно, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-SOR_4$, $-SO_2R_4$, $-N(R_3)S(O_2)-R_4$, $-N(R_3)S(O_2)NR_3R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$ або $-N(R_3)C(O)R_4$;
 (ii) необов'язково заміщеного арилу;
 (iii) необов'язково заміщеного гетероарилу;
 (iv) необов'язково заміщеного гетероциклу;
 20 (v) необов'язково заміщеного карбоциклу; або
 (vi) необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу або необов'язково заміщеного алкінілу, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N;
 G являє собою $-E-R_5$;
 де E відсутній; являє собою необов'язково заміщений алкілен, необов'язково заміщений
 25 алкенілен, необов'язково заміщений алкінілен, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; або $-O-$, $-S-$, $-N(R_3)-$, $-N(R_3)S(O_p)-$, $-N(R_3)C(O)-$, $-N(R_3)C(O)S(O_p)-$, $-OS(O_p)-$, $-C(O)S(O_p)-$ або $-C(O)N(R_3)S(O_p)-$;
 p являє собою 0, 1 або 2;
 R_5 являє собою H; необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл або
 30 необов'язково заміщений алкініл, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; необов'язково заміщений карбоцикл, необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил;
 кожен з R_3 і R_4 у кожному випадку появи незалежно вибраний з наступного: необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу або необов'язково заміщеного алкінілу,
 35 кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; необов'язково заміщеного арилу; необов'язково заміщеного гетероарилу; необов'язково заміщеного гетероциклу; необов'язково заміщеного карбоциклу або водню;
 L відсутній або вибраний з необов'язково заміщеного алкілену, необов'язково заміщеного алкенілену або необов'язково заміщеного алкінілену, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3
 40 гетероатоми, вибрані з O, S або N;
 Y являє собою N або $-C(R'')$;
 де A, R_1 , R' і/або R'' можна поєднувати разом з утворенням кільця;
 $j=0, 1, 2, 3$ або 4;
 $k=0, 1, 2$ або 3;
 45 $m=0, 1$ або 2;

n являє собою 0, 1, 2, 3 або 4; i



- де, якщо Y являє собою N, тоді R' являє собою необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений карбоцикл і містить два або більше конденсованих кільця, і де R' не являє собою



- де, якщо Y являє собою $-\text{C}(R'')$, тоді R' і R'' , узяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють арильне або гетероарильне кільце, кожне з яких необов'язково є заміщеним;

- за умови, що зазначена сполука не являє собою трет-бутил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазааціклопентадецин-6-ілкарбамат.

- Варто розуміти, що варіанти здійснення винаходу, обговорювані нижче щодо переважного вибору перемінних, можна використовувати по окремість або в поєднанні з одним або декількома з інших варіантів здійснення або переважного вибору перемінних за винаходом, як якими кожне поєднання було явно перераховане в даному документі.

- В одному з аспектів винахід стосується сполуки формули I або I' або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або пролікарського засобу, де Y являє собою CR'' , і R' і R'' , узяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене арильне або необов'язково заміщене гетероарильне кільце.

- В іншому аспекті винахід стосується сполуки формули I або I' або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або пролікарського засобу, де Y являє собою CR'' , і R' і R'' , узяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене арильне кільце, переважно, феніл.

Альтернативно або додатково, $k=3$, $j=1$, і L відсутній.

- Альтернативно або додатково, R' і R'' і атоми, до яких кожний з них приєднаний, утворюють арил, що заміщений $(R_2)_x$, де кожен R_2 незалежно вибраний з галогену, гідрокси, аміно, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{SOR}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_2)-\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$ або $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}_4$; необов'язково заміщеного арилу; необов'язково заміщеного гетероарилу; необов'язково заміщеного гетероциклу; необов'язково заміщеного карбоциклу або необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу або необов'язково заміщеного алкінілу, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; і x являє собою 0, 1, 2, 3 або 4.

Альтернативно або додатково, R_1 відсутній (тобто, $n=0$) або являє собою галоген, гідрокси, аміно, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{SOR}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_2)-\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$ або $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}_4$.

- Альтернативно або додатково, R' і R'' і атоми, до яких кожний з них приєднаний, утворюють арил, що заміщений $(R_2)_x$, де кожен R_2 незалежно відсутній (тобто, $x=0$) або являє собою галоген.

Альтернативно або додатково, R_1 відсутній (тобто, $n=0$) або являє собою галоген.

Альтернативно або додатково, E являє собою $-\text{NH}-$, $-\text{NHS}(\text{O}_p)-$ або $-\text{NH}(\text{CO})\text{S}(\text{O}_p)-$, і p являє собою 2.

- Альтернативно або додатково, E являє собою $-\text{NHS}(\text{O}_p)-$, і p являє собою 2.

Альтернативно або додатково, R_5 являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, піридиніл, піримідиніл, фураніл, тієніл, піроліл, піразоліл, піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, піперазиніл або імідазоліл, кожен з яких необов'язково є заміщеним. У

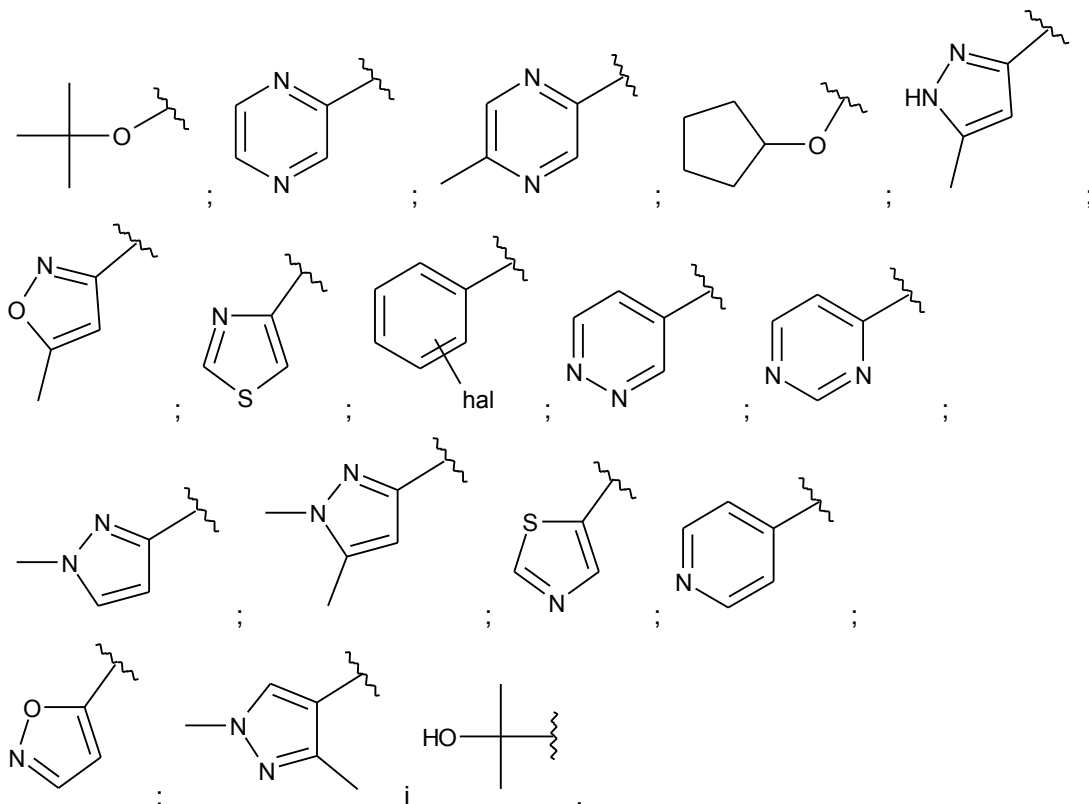
додатковому варіанті здійснення R₅ необов'язково являє собою заміщений циклопропіл або необов'язково заміщений тініл, переважно, циклопропіл або тініл.

Альтернативно або додатково, J являє собою -C(O)-, -O-C(O)-, -C(S)-, -C(=NR₄)-, -S(O)- або -S(O₂)-. Переважно, J являє собою -C(O)-.

5 Альтернативно або додатково, т являє собою 1.

Альтернативно або додатково, кожен R_3 являє собою N .

Альтернативно або додатково, А являє собою необов'язково заміщений -C₁-C₈-алкіл, що містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений -C₁-C₈-алкокси, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений -C₃-C₁₂-циклоалкіл або необов'язково заміщений -C₃-C₁₂-гетероциклоалкіл. У додатковому варіанті здійснення А вибраний з



Переважно, А являє собою 5-метилпіразин-2-іл.

В іншому аспекті винахід стосується сполуки формули I або I' або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або пролікарського засобу, де Y являє собою CRⁿ, і R' і Rⁿ, узяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероарильне кільце. Перемінні, що залишилися, є такими, як визначено вище, включаючи альтернативні або переважні варіанти здійснення, як якщо їх повторили в даному абзаці.

Винахід також стосується сполуки формули I або I' (переважно, формули I) або її фармацевтично прийнятої солі, складного ефіру або пролікарського засобу, де Y являє собою CRⁿ, і R' і Rⁿ, узяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють арильне або гетероарильне кільце, переважно, феніл, що необов'язково заміщений одним або декількома R₂;

30 k=0, j=0, m=1, n=0, 1, 2, 3 або 4, і L являє собою C₃-C₆-алкілен, C₃-C₆-алкенілен або C₃-C₆-алкінілен і необов'язково заміщений одним або декількома R₇ (переважно, бутиленом);

У являє собою $-C(O)-$ або $-O-C(O)-$ (переважно, $-C(O)-$);

А являє собою C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_3 - C_{10} -карбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл, що містить від 5 до 10 кільцевих атомів, і А необов'язково заміщений одним або декількома R_6 ;

35 Г являє собою -E-R₅, Е являє собою -NHS(O₂)-; R₅ являє собою C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₁₀-карбоцикл (переважно, циклопропіл), гетероарил (переважно, тісніл) або гетероцикл, що містить від 5 до 10 кільцевих атомів, і R₅ необов'язково заміщений одним або декількома R₇;

кожен R_1 і R_2 незалежно вибрані з галогену, гідрокси, аміно, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O_2)R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, $-N(R_3)C(O)R_4$, C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_2 - C_6 -галогеналкенілу, C_2 - C_6 -галогеналкінілу, C_3 - C_{10} -карбоциклу, необов'язково заміщеного одним або декількома R_7 , або гетероциклу, що

містить від 5 до 10 кільцевих атомів і необов'язково заміщеного одним або декількома R_7 , де кожен R_6 і R_7 у кожному випадку появи незалежно вибрані з галогену, гідрокси, аміно, $-CF_3$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-C_1$ - C_6 -алкілу (переважно, метилу), C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_2 - C_6 -галогеналкенілу або C_2 - C_6 -галогеналкінілу (і, переважно, R_1 і R_2 у кожному випадку відсутні); і

кожний з R_3 і R_4 у кожному випадку появи незалежно вибраний з водню, C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, або C_2 - C_6 -алкінілу, і R_3 переважно, являє собою водень.

Винахід додатково стосується сполуки формули I або I' (переважно, формули I) або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або пролікарського засобу, де Y являє собою CR'' , R' і R'' , узяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють феніл, необов'язково заміщений одним або декількома R_2 ;

$k=3$, $j=1$, $m=1$, $n=0$, 1, 2, 3 або 4, і L відсутній;

J являє собою $-C(O)-$ або $-O-C(O)-$;

A являє собою C_1 - C_6 -алкіл, арил, гетероарил, C_5 - C_6 -карбоцикл або гетероцикл, що містить від 5 до 6 кільцевих атомів і необов'язково заміщений одним або декількома R_6 ;

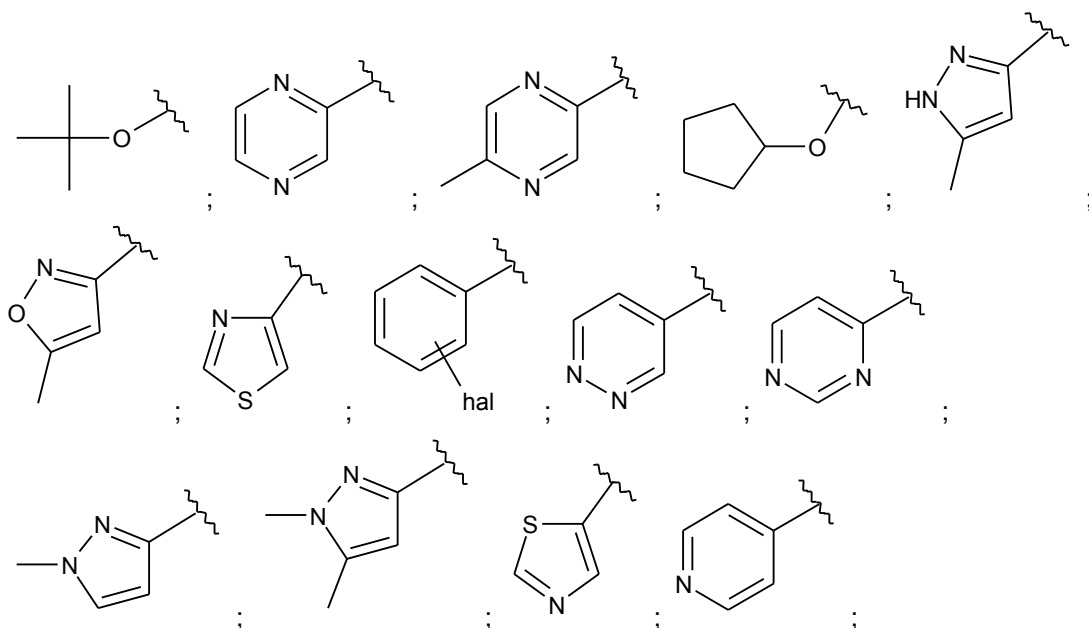
G являє собою $-E-R_5$, E являє собою $-NHS(O_2)-$; R_5 являє собою C_3 - C_6 -карбоцикл або гетероарил і необов'язково заміщений одним або декількома R_7 ; в одному з варіантів здійснення R_5 вибраний з циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, піридинілу, піримідинілу, фуранілу, тієнілу, піролілу, піразолілу, піролідінілу, морфолінілу, піперидинілу, піперазинілу або імідазолілу, кожен з яких необов'язково заміщений одним або декількома R_7 ; переважно, R_5 являє собою циклопропіл;

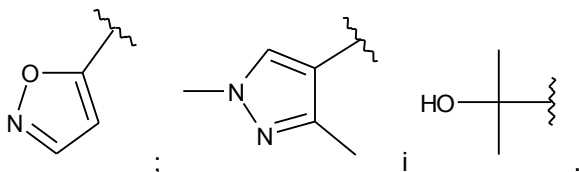
кожен R_1 і R_2 незалежно вибрані з галогену, гідрокси, аміно, $-CN$, $-N_3$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O_2)R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, $-N(R_3)C(O)R_4$, C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_2 - C_6 -галогеналкенілу або C_2 - C_6 -галогеналкінілу;

R_3 являє собою водень; і кожен R_4 незалежно вибраний з водню, C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу або C_2 - C_6 -алкінілу;

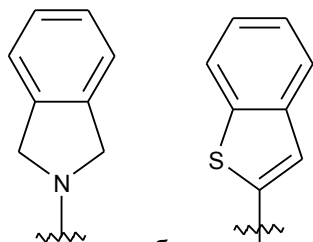
R_6 і R_7 у кожному випадку появи незалежно вибрані з галогену, гідрокси, аміно, $-CF_3$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-C_1$ - C_6 -алкілу (переважно, метилу), C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_2 - C_6 -галогеналкенілу або C_2 - C_6 -галогеналкінілу;

A можна вибрати, наприклад, з наступних груп, де кожна група необов'язково заміщена одним або декількома R_4 :



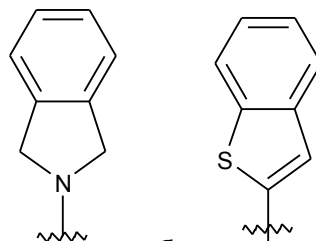


- У ще одному аспекті винахід стосується сполуки формули I або I' або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або пролікарського засобу, де R' являє собою необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений карбоцикл і містить два або більше конденсованих кільця, і де R'



не являє собою або ; і Y являє собою N.

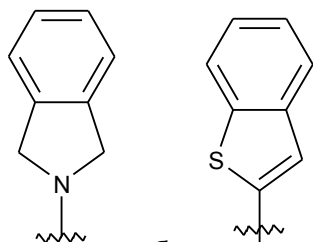
- В іншому аспекті винахід стосується сполуки формули I або I' або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або пролікарського засобу, де R' являє собою необов'язково заміщений гетероцикл або необов'язково заміщений гетероарил, містить два або більше



конденсованих кільця, і де R' не являє собою або ; і Y являє собою N. Переважно, R' являє собою необов'язково заміщений конденсований біциклічний гетероцикл або конденсований біциклічний гетероарил. Альтернативно або додатково, R' необов'язково заміщений одним або декількома R₂, і переважно, алкілом або арилом.

- Перемінні, що залишилися, є такими, як визначено вище, включаючи переважні й альтернативні варіанти здійснення.

- В іншому аспекті винахід стосується сполуки формули I або I' або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або пролікарського засобу, де R' являє собою необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений карбоцикл і містить два або більше конденсованих кілець, і де R'



не являє собою або , і Y являє собою N; де k=3, j=1, і L відсутній.

Переважна сполука має формулу I.

Альтернативно або додатково, m являє собою 1.

Альтернативно або додатково, кожен R₃ являє собою H.

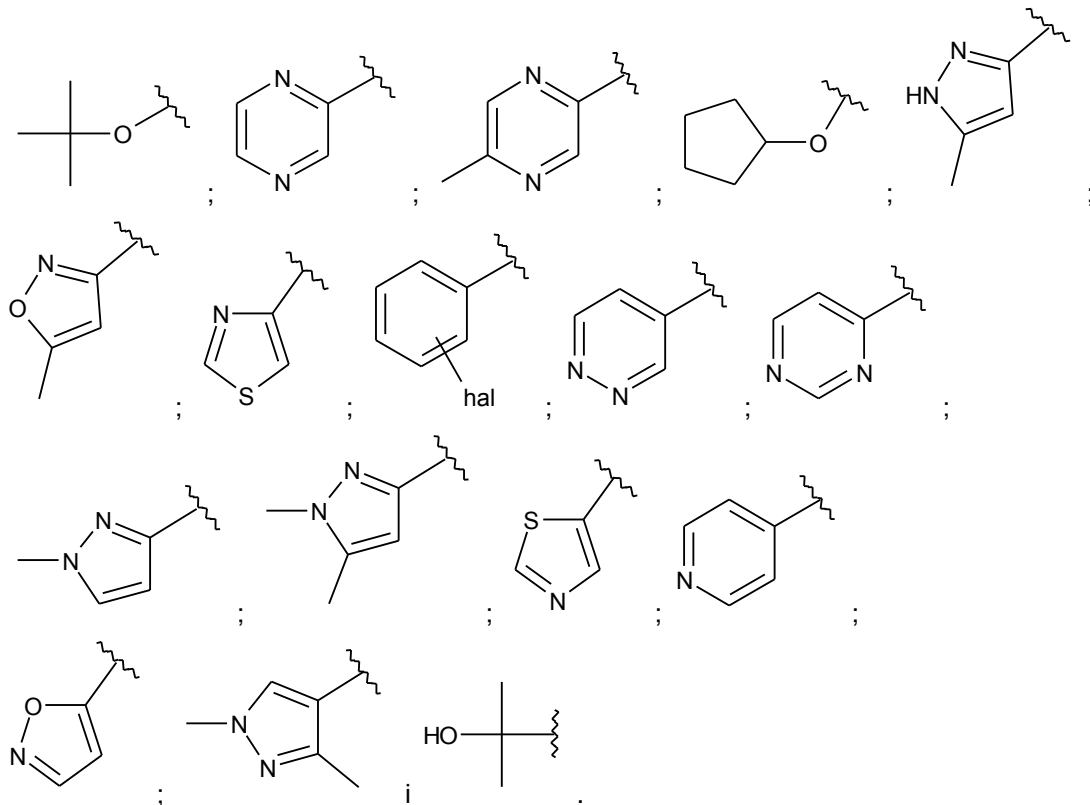
- Альтернативно або додатково, R₁ і R₂ незалежно являють собою водень або галоген.

Альтернативно або додатково, E являє собою -NHS(O_p)-, і p являє собою 2.

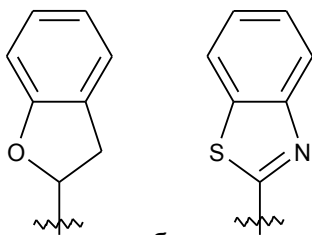
Альтернативно або додатково, R₅ являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, піридиніл, піримідиніл, фураніл, тієніл, піроліл, піразоліл, піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, піперазиніл або імідазоліл, кожен з яких необов'язково є заміщеним. У додатковому варіанті здійснення R₅ являє собою необов'язково заміщений циклопропіл або необов'язково заміщений тієніл, і переважно, циклопропіл або тієніл.

- Альтернативно або додатково, J являє собою -C(O)-.

- Альтернативно або додатково, А являє собою необов'язково заміщений $-C_1-C_8$ -алкіл, що містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений $-C_1-C_8$ -алкокси, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений $-C_3-C_{12}$ -циклоалкіл або необов'язково заміщений $-C_3-C_{12}$ -гетероциклоалкіл. У додатковому варіанті здійснення А вибраний з

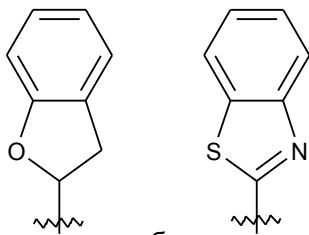


В іншому аспекті винахід стосується сполуки формули I або I' або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або пролікарського засобу, де Y являє собою N, і R' являє



собою або , і необов'язково заміщений; за умови, що зазначена сполука не являє собою трет-бутил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат.

Винахід також стосується сполуки формули I або формули I' (переважно, формули I) або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або пролікарського засобу, де Y являє собою



N, і R' являє собою або і необов'язково заміщений одним або декількома R_2 ;

$k=0$, $j=0$, $m=1$, $n=0, 1, 2, 3$ або 4 , і L являє собою C_3 - C_6 -алкілен, C_3 - C_6 -алкенілен або C_3 - C_6 -алкінілен і необов'язково заміщений одним або декількома R_7 ;

J являє собою $-C(O)-$ або $-O-C(O)-$;

А являє собою C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_3 - C_{10} -карбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл, що містить від 5 до 10 кільцевих атомів, і A необов'язково заміщений одним або декількома R_6 ;

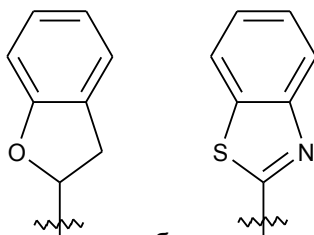
G являє собою $-E-R_5$, E являє собою $-NHS(O_2)-$; R_5 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_3 - C_{10} -карбоцикл, арил, гетероарил або гетероцикл, що містить від 5 до 10 кільцевих атомів, і R_5 необов'язково заміщений одним або декількома R_7 ;

кожен R_1 і R_2 незалежно вибрані з галогену, гідрокси, аміно, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O_2)R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, $-N(R_3)C(O)R_4$, C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_2 - C_6 -галогеналкенілу, C_2 - C_6 -галогеналкінілу, C_3 - C_{10} -карбоциклу, необов'язково заміщеного одним або декількома R_7 , або гетероциклу, що містить від 5 до 10 кільцевих атомів і необов'язково заміщеного одним або декількома R_7 ,

де кожний з R_6 і R_7 незалежно вибрані з галогену, гідрокси, аміно, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-C_1$ - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_2 - C_6 -галогеналкенілу або C_2 - C_6 -галогеналкінілу; і кожний з R_3 або R_4 у кожному випадку появи незалежно вибраний з водню, C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу або C_2 - C_6 -алкінілу;

за умови, що зазначена сполука не являє собою трет-бутил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазаціклопентадецин-6-ілкарбамат.

Винахід додатково стосується сполуки формули I або формули I' (переважно, формули I) або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або пролікарського засобу, де Y являє



собою N , і R' являє собою , і необов'язково заміщений одним або декількома R_2 ;

$k=0$, $j=0$, $m=1$, $n=0, 1, 2, 3$ або 4 , і L являє собою C_3 - C_6 -алкілен, C_3 - C_6 -алкенілен або C_3 - C_6 -алкінілен і необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогенів;

J являє собою $-C(O)-$ або $-O-C(O)-$; A являє собою C_1 - C_6 -алкіл, арил, гетероарил, C_3 - C_{10} -карбоцикл або гетероцикл, що містить від 5 до 10 кільцевих атомів і необов'язково заміщений одним або декількома R_6 ;

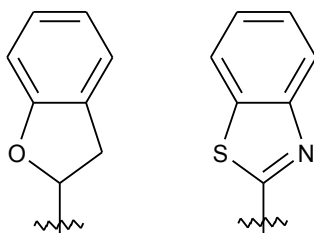
G являє собою $-E-R_5$, E являє собою $-NHS(O_2)-$; R_5 являє собою C_3 - C_{10} -карбоцикл або гетероарил і необов'язково заміщений одним або декількома R_7 ;



кожен R_1 і R_2 незалежно вибрані з галогену, гідрокси, аміно, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $S(O)R_4$, $-S(O_2)R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, $-N(R_3)C(O)R_4$, C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_2 - C_6 -галогеналкенілу, C_2 - C_6 -галогеналкінілу, C_3 - C_{10} -карбоциклу, необов'язково заміщеного одним або декількома R_7 , або гетероциклу, що містить від 5 до 10 кільцевих атомів і необов'язково заміщеного одним або декількома R_7 ,

де кожний R_6 і R_7 незалежно вибрані з галогену, гідрокси, аміно, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-C_1$ - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_2 - C_6 -галогеналкенілу або C_2 - C_6 -галогеналкінілу; R_3 являє собою водень; і кожний R_4 незалежно вибраний з водню, C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу або C_2 - C_6 -алкінілу;

за умови, що зазначена сполука не являє собою трет-бутил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазаціклопентадецин-6-ілкарбамат.

Крім того, винахід стосується сполуки формули I або формули I' (переважно, формули I) або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або пролікарського засобу, де Y являє



собою N, і R' являє собою  або , і необов'язково заміщений одним або декількома R₂;

k=3, j=1, m=1, n=0, 1, 2, 3 або 4, і L відсутній; J являє собою -C(O)- або -O-C(O)-; A являє собою C₅-C₆-карбоцикл або гетероцикл, що містить від 5 до 6 кільцевих атомів і необов'язково заміщений одним або декількома R₆;

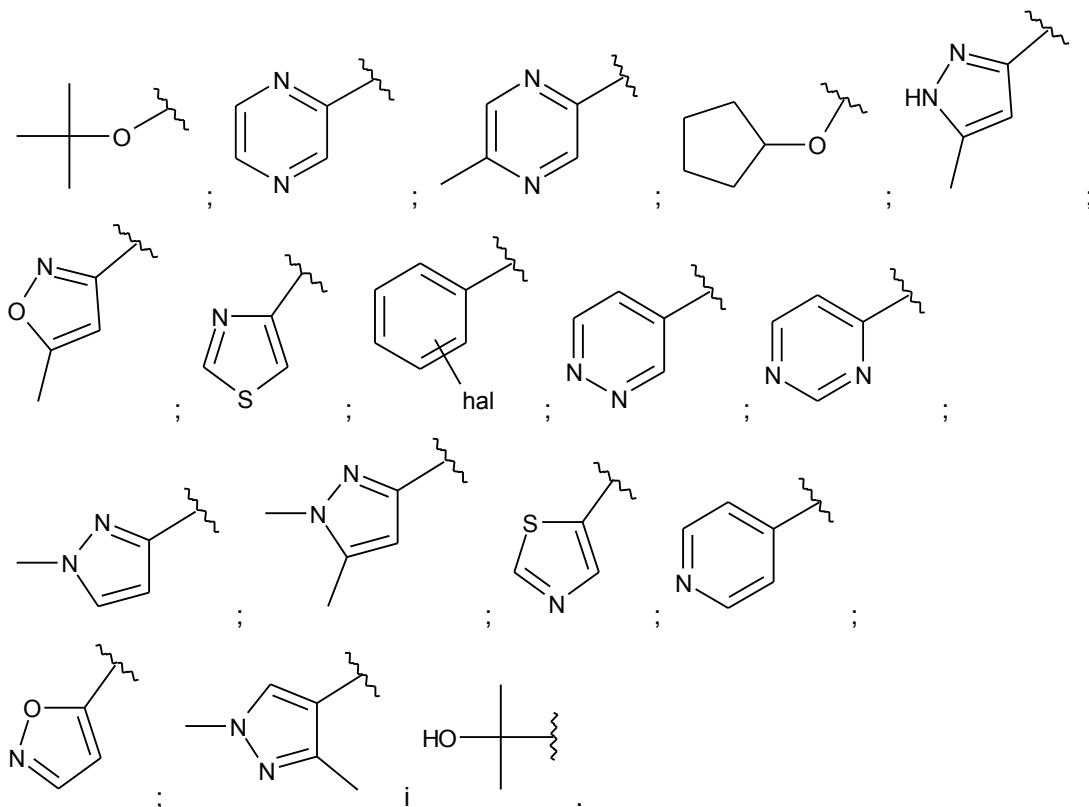
G являє собою -E-R₅, E являє собою -NHS(O₂)-; R₅ являє собою C₃-C₆-карбоцикл або гетероарил і необов'язково заміщений одним або декількома R₇;

кожен R₁ і R₂ незалежно вибрані з галогену, гідрокси, аміно, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O₂)R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, -N(R₃)C(O)R₄, C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₂-C₆-галогеналкенілу або C₂-C₆-галогеналкінілу;

R₃ являє собою водень; і кожен R₄ незалежно вибраний з водню, C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу або C₂-C₆-алкінілу, і R₆ і R₇ є такими, як визначено вище;

за умови, що зазначена сполука не являє собою трет-бутил-(2R,6S,13aS,4aR,16aS,Z)-2-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазаациклопентадецин-6-ілкарбамат.

В одному з варіантів здійснення R₅ вибраний з циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, піридинілу, піримідинілу, фуранілу, тієнілу, піролілу, піразолілу, піролідінілу, морфолінілу, піперидинілу, піперазинілу або імідазолілу, кожен з яких необов'язково заміщений одним або декількома R₇. Переважно, R₅ являє собою циклопропіл. А можна вибирати, наприклад, із наведених нижче груп, і він необов'язково може бути заміщений одним або декількома R₆:



Типові сполуки включають, але не обмежуючи цим, наступні сполуки:

- [illegible]

- [illegible]

- (34) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(1-метил-1H-піразол-3-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксамід;
- 5 (35) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропанамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксамід;
- (36) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(1,5-диметил-1H-піразол-3-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксамід;
- 10 (37) цикlopентил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-2-(2-фторфенантридин-6-ілокси)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат;
- (38) трет-бутил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-2-(2,9-дифторфенантридин-6-ілокси)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат;
- 15 (39) трет-бутил-(2R,6S,13а,14а,16а)-14а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)октадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат;
- 20 (40) цикlopентил-(2R,6S,13а,14а,16а)-14а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)октадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат;
- (41) трет-бутил-(2R,6S,13а,14а,16а)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-14а-(тіофен-2-ілсульфонілкарбамоїл)октадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат;
- 25 (42) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(5-метил-1H-піразол-3-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксамід;
- (43) цикlopентил-(1а,3а,5R,9S,16а,Z)-1а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5-(2-фторфенантридин-6-ілокси)-3,8-діоксо-1,1а,2,3,3а,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-9-ілкарбамат;
- 30 (44) трет-бутил-(1а,3а,5R,9S,16а,Z)-1а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5-(9-фторфенантридин-6-ілокси)-3,8-діоксо-1,1а,2,3,3а,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-9-ілкарбамат;
- (45) трет-бутил-(1а,3а,5R,9S,16а,Z)-1а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5-(8-фторфенантридин-6-ілокси)-3,8-діоксо-1,1а,2,3,3а,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-9-ілкарбамат;
- 35 (46) (1а,3а,5R,9S,16а,Z)-5-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-9-(ізонікотинамідо)-3,8-діоксо-1,1а,2,3,3а,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-1а-карбоксамід;
- 40 (47) (1а,3а,5R,9S,16а,Z)-5-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-9-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-3,8-діоксо-1,1а,2,3,3а,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-1а-карбоксамід;
- 45 (48) цикlopентил-(2R,6S,13а,14а,16а)-14а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)октадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат;
- (49) трет-бутил-(1а,3а,5R,9S,16а,Z)-1а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5-(2,9-дифторфенантридин-6-ілокси)-3,8-діоксо-1,1а,2,3,3а,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-9-ілкарбамат;
- 50 (50) трет-бутил-(1а,3а,5R,9S,16а,Z)-1а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5-(2,10-дифторфенантридин-6-ілокси)-3,8-діоксо-1,1а,2,3,3а,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-9-ілкарбамат;
- (51) трет-бутил-(1а,3а,5R,9S,16а,Z)-1а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5-(3-(нафталін-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-3,8-діоксо-1,1а,2,3,3а,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-9-ілкарбамат;
- 55 (52) трет-бутил-(1а,3а,5R,9S,16а,Z)-1а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5-(3-(нафталін-1-іл)хіноксалін-2-ілокси)-3,8-діоксо-1,1а,2,3,3а,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-9-ілкарбамат;

(53) трет-бутил-(1а,3а,5R,9S,16а,Z)-5-(3-(1H-індол-5-іл)хіноксалін-2-ілокси)-1а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-3,8-діоксо-1,1а,2,3,3а,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-9-ілкарбамат;

(54) трет-бутил-(1а,3а,5R,9S,16а,Z)-5-(3-(1H-індол-6-іл)хіноксалін-2-ілокси)-1а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-3,8-діоксо-1,1а,2,3,3а,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-9-ілкарбамат;

(55) трет-бутил-(1а,3а,5R,9S,16а,Z)-1а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-3,8-діоксо-5-(3-(хінолін-3-іл)хіноксалін-2-ілокси)-1,1а,2,3,3а,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-9-ілкарбамат;

(56) трет-бутил-(1а,3а,5R,9S,16а,Z)-5-(3-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)хіноксалін-2-ілокси)-1а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-3,8-діоксо-1,1а,2,3,3а,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-9-ілкарбамат;

(57) (1а,3а,5R,9S,16а,Z)-5-(3-(бензо[b]тіофен-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-9-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-3,8-діоксо-1,1а,2,3,3а,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-1а-карбоксамід; і

(58) трет-бутил-(1а,3а,5R,9S,16а,Z)-1а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-3,8-діоксо-5-(тіазоло[4,5-с]хінолін-4-ілокси)-1,1а,2,3,3а,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-9-ілкарбамат; і

(59) трет-бутил-(2R,6S,13аS,14аR,16аS,Z)-14а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-2-(3,9-дифторфенантридин-6-ілокси)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат.

В іншому аспекті винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або I', описуваної в даному документі, або описані вище варіанти здійснення або їх фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри або пролікарські засоби в сполученні з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

Відповідно до іншого варіанта здійснення фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть додатково містити один або декілька інших засобів проти HCV. Приклади засобів проти HCV включають, але не обмежуючи цим, інтерферон α ; інтерферон β ; пегільований інтерферон α ; пегільований інтерферон λ ; рибавірин; вірамідин; R-5158; нітазоксанид; амантадин; Debio-025, NIM-811; інгібітори полімерази HCV, такі як R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851, PF-00868554, ANA-598, IDX184, IDX102, IDX375, GS-9190, VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728 або GL60667; BMS-790052; BMS-791325; BMS-650032; інгібітори входження, гелікази або внутрішньої ділянки зв'язування рибосоми HCV; або інші інгібітори реплікації HCV, такі як GS-9132, ACH-1095, AP-H005, A-831, A-689, AZD2836. Більш докладно див. S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Nature Rev. Drug Discov., 1, 867-881 (2002); WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999) і US2002/0037998 (2002).

Згідно з додатковим варіантом здійснення фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть додатково містити інший інгібітор протеази HCV, такий як телупревір, боцепревір, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-500, VX-813, PHX-B, ACH-1625, IDX136 або IDX316.

В інших варіантах здійснення винахід стосується фармацевтичної композиції, що додатково містить пегільований інтерферон, інший противірусний, протибактеріальний, протигрибковий засіб або засіб проти злоякісної пухлини або імунomodulatory і/або що додатково містить інгібітор монооксигенази цитохрому P450 або її фармацевтично прийнятну сіль. У певних варіантах здійснення інгібітор монооксигенази цитохрому P450 являє собою ритонавір.

В іншому аспекті винахід стосується застосування сполуки за винаходом для одержання засобу для запобігання або лікування вірусної інфекції. В іншому аспекті винахід стосується застосування сполуки за винаходом для одержання засобу для запобігання або лікування інфекції гепатиту С. Даний винахід також має на увазі використання сольвату (наприклад, гідрату) сполуки за винаходом для одержання фармацевтичних композицій для запобігання або лікування інфекції гепатиту С. Як застосовують у даному документі, "сольват" стосується фізичної асоціації сполуки за винаходом з однією або декількома молекулами розчинника, органічного або неорганічного. Фізична асоціація часто включає утворення водневих зв'язків. У певних випадках сольват піддається виділенню, наприклад, коли одну або декілька молекул сольвату поміщають у кристалічні решітки кристалічної твердої речовини.

В іншому варіанті здійснення сполуки або фармацевтичні композиції за винаходом вводять з ритонавіром, одночасно або послідовно. У певних варіантах здійснення сполуку або

фармацевтичну композицію за винаходом вводять у тій же композиції, що і ритонавір. В іншому варіанті здійснення сполуку або її фармацевтичну композицію за винаходом вводять у композиції, що відрізняються від тієї, у яку вводять ритонавір.

5 Згідно з іншим варіантом здійснення фармацевтичної композиції за даним винаходом можуть додатково містити інгібітор(и) інших мішеней у життєвому циклі HCV, включаючи, але не обмежуючи цим, геліказу, полімерази, металопротеазу, CD81, NS5A, циклофілін і внутрішню ділянку зв'язування рибосоми (IRES).

10 В одному з аспектів винахід стосується способу лікування вірусної інфекції в індивідуума, що включає введення індивідууму терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або I', описуваної в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або пролікарського засобу, або фармацевтичної композиції, що містить їх.

Згідно з додатковим варіантом здійснення даний винахід стосується способів лікування інфекції гепатиту С у індивідуума, що потребує такого лікування, за допомогою введення зазначеному індивідууму активної проти вірусу HCV ефективної кількості або інгібуючої кількості сполук або фармацевтичних композицій за даним винаходом.

15 Згідно з іншим варіантом здійснення даний винахід стосується способів лікування інфекції гепатиту С у індивідуума, що потребує такого лікування, за допомогою введення зазначеному індивідууму сполуки або фармацевтичної композиції за даним винаходом. Способи можуть додатково включати введення додаткового терапевтичного засобу, включаючи інший
20 протівірусний засіб або засіб проти HCV, як описано вище в даному документі. Додатковий засіб можна спільно вводити (наприклад, що одночасно вводиться або послідовно вводиться) зі сполукою (її фармацевтично прийнятною сіллю, складним ефіром або пролікарським засобом) або фармацевтичною композицією за даним винаходом. Додатковий засіб (засоби) і сполука (або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або пролікарський засіб) за даним
25 винаходом можна формулювати в тій же композиції або в іншій композиції, але спільно вводити одночасно або послідовно. Способи в даному документі можуть додатково включати етап ідентифікації того, що індивідуум має потребу в лікуванні інфекції гепатиту С. Ідентифікація може проводитися суб'єктивними (наприклад, визначення медичним працівником) або об'єктивними (наприклад, діагностичний тест) засобами.

30 В одному з аспектів винахід стосується способу інгібування реплікації вірусу гепатиту С, де спосіб містить приведення вірусу гепатиту С у контакт з ефективною кількістю сполуки або фармацевтичної композиції за винаходом.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується способу, як описано вище, що додатково включає введення додаткового засобу проти вірусу гепатиту С. Приклади засобів проти вірусу
35 гепатиту С включають, але не обмежуючи цим, інтерферон α ; інтерферон β ; пегільований інтерферон α ; пегільований інтерферон λ ; рибавірин; вірамідин; R-5158; нітазоксанид; амантадин; Debio-025, NIM-811; інгібітори полімерази HCV, такі як R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851, PF-00868554, ANA-598, IDX184, IDX102, IDX375, GS-9190, VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728 або GL60667; BMS-790052; BMS-791325; BMS-650032; інгібітори входження, гелікази або внутрішньої ділянки зв'язування рибосоми HCV; або інші інгібітори реплікації HCV, такі як GS-9132, ACH-1095, AP-H005, A-831, A-689, AZD2836.
40 Більш докладно див. S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Nature Rev. Drug Discov., 1, 867-881 (2002); WO 00/59929 (2000); WO 99/07733 (1999); WO 00/09543 (2000); WO 99/50230 (1999); US5861297 (1999) і
45 US2002/0037998 (2002). Переважну сполуку чи фармацевтичну композицію за даним винаходом спільно вводять або використовують у поєднанні з пегільованим інтерфероном (наприклад, пегільований інтерферон альфа-2а або 2b) і рибавірином. Ритонавір або інший інгібітор монооксигенази цитохрому P450 також можна використовувати для поліпшення фармакокінетики сполуки за даним винаходом. Пацієнт, що піддається лікуванню, переважно,
50 інфікований HCV з генотипом 1 (наприклад, генотипом 1а або 1b). Пацієнтів, інфікованих HCV з іншими генотипами, такими як генотипи 2, 3, 4, 5 або 6, також можна лікувати сполукою або фармацевтичною композицією за даним винаходом.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується способу, як описано вище, що додатково включає введення іншого інгібітору протеази HCV, інгібітору полімерази HCV, інгібітору гелікази
55 HCV або інгібітору внутрішньої ділянки зв'язування рибосоми (IRES), таких як телапревир, боцепревир, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-500, VX-813, PNH-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, пегільований інтерферон, інший протівірусний, протибактеріальний, протигрибковий засіб або засіб проти злоякісної пухлини або імуномодулятор, і/або додатково включає інгібітор монооксигенази цитохрому P450 або його фармацевтично прийнятну сіль. У
60 певних варіантах здійснення інгібітор монооксигенази цитохрому P450 являє собою ритонавір.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу стосується способів обробки біологічних зразків за допомогою приведення біологічних зразків у контакт зі сполукою за даним винаходом.

Ще одним аспектом даного винаходу є спосіб одержання кожної зі сполук, зазначених у даному документі, застосовуючи будь-які з засобів синтезу, зазначених у даному документі.

5 Визначення

Нижче перераховані визначення різних термінів, використовуваних для опису даного винаходу. Ці визначення застосовні до термінів, як їх використовують на всьому протязі цього опису і формули винаходу, якщо в конкретних випадках не обмежене інакше, або індивідуально або як частина більшої групи. Кількість атомів вуглецю в алкільному заміснику можна вказувати префіксом "C_x-C_y", де x являє собою мінімальну, а y являє собою максимальну кількість атомів вуглецю в заміснику.

Префікс "галоген" указує на те, що замісник до якого приєднаний префікс, заміщений одним або декількома незалежно вибраними галогеновими радикалами. Наприклад, "галогеналкіл" означає алкільний замісник, де щонайменше один водневий радикал заміщений галогеновим радикалом.

Якщо сполучний елемент у зображеній структурі "відсутній", тоді лівий елемент у зображеній структурі безпосередньо приєднаний до правого елемента в зображеній структурі. Наприклад, якщо хімічна структура зображена як X-L-Y, де L відсутній, тоді хімічна структура являє собою X-Y.

Як використовується в даному документі, термін "алкіл" стосується насиченого вуглеводневого радикалу з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що звичайно містить від 1 до 20 атомів вуглецю. Наприклад, "C₁-C₆-алкіл" або "C₁-C₈-алкіл" містять від одного до шести або від одного до восьми атомів вуглецю, відповідно. Приклади алкільних радикалів включають, але не обмежуючи цим, метильний, етильний, пропільний, ізопропільний, н-бутильний, трет-бутильний, неопентильний, н-гексильний, гептильний, октильний радикали і т.п.

Як використовується в даному документі, термін "алкеніл" означає вуглеводневий радикал з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що містить один або декілька подвійних зв'язків і звичайно від 2 до 20 атомів вуглецю. Наприклад, "C₂-C₆-алкеніл" або "C₂-C₈-алкеніл" містять від двох до шести або від двох до восьми атомів вуглецю, відповідно. Алкенільні групи включають, але не обмежуючи цим, етеніл, пропеніл, бутеніл, 1-метил-2-бутен-1-іл, гептеніл, октеніл і т.п.

Як використовується в даному документі, термін "алкініл" означає вуглеводневий радикал з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що містить один або декілька потрійних зв'язків і звичайно від 2 до 20 атомів вуглецю. Наприклад, "C₂-C₆-алкініл" або "C₂-C₈-алкініл" містять від двох до шести або від двох до восьми атомів вуглецю, відповідно. Характерні алкінільні групи включають, але не обмежуючи цим, етиніл, 1-пропініл, 1-бутиніл, гептиніл, октиніл і т.п.

Термін "алкілен" стосується двовалентної групи, одержуваної з нерозгалуженого або розгалуженого насиченого вуглеводневого ланцюга, що звичайно містить від 1 до 20 атомів вуглецю, більш типово від 1 до 8 атомів вуглецю, і навіть більш типово від 1 до 6 атомів вуглецю. Характерні приклади алкілену включають, але не обмежуючи цим, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- і -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

Термін "алкенілен" стосується двовалентної ненасиченої вуглеводневої групи, що може бути лінійною або розгалуженою і яка містить щонайменше один подвійний зв'язок між атомами вуглецю. Алкеніленова група звичайно містить 2 до 20 атомів вуглецю, більш типово від 2 до 8 атомів вуглецю, і навіть більш типово від 2 до 6 атомів вуглецю. Необмежувальні приклади алкеніленових груп включають -C(H)=C(H)-, -C(H)=C(H)-CH₂-, -C(H)=C(H)-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(H)=C(H)-CH₂-, -C(H)=C(H)-CH(CH₃)- і -CH₂-C(H)=C(H)-CH(CH₂CH₃)-.

Термін "алкінілен" стосується двовалентної ненасиченої вуглеводневої групи, що може бути лінійною або розгалуженою і яка містить щонайменше один потрійний зв'язок між атомами вуглецю. Характерні алкініленові групи включають як приклад -O≡C-, -OC≡CH₂-, -C≡C-CH₂-CH₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -C≡C-CH(CH₃) і -CH₂-C≡C-CH(CH₂CH₃)-.

Термін "циклоалкіл" означає моновалентну групу, одержувану з моноциклічної або поліциклічної насиченої карбоциклічної циклічної сполуки. Приклади циклоалкілу включають, але не обмежуючи цим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, біцикло[2.2.1]гептил і біцикло[2.2.2]октил і т.п.

Терміни "карбоцикл" або "карбоциклічний" або "карбоцикліл" стосуються насиченої (наприклад, "циклоалкіл"), частково насиченої (наприклад, "циклоалкеніл" або "циклоалкініл") або цілком ненасиченої (наприклад, "арил") циклічної системи, що не містить як циклічний атом жодного гетероатома й що містить, як правило, від 3 до 18 циклічних атомів вуглецю. Карбоцикліл без обмежень може являти собою одне кільце або два або більше конденсованих

кілець, або цикли з мітками або спіроцикли. Карбоцикліл може містити, наприклад, від 3 до 14 членів циклу (тобто, бути C_3 - C_{14} -карбоциклілом, таким як C_3 - C_{14} -циклоалкіл), від 3 до 10 членів циклу (тобто, бути C_3 - C_{10} -карбоциклілом, таким як C_3 - C_{10} -циклоалкіл), від 3 до 8 членів циклу (тобто, бути C_3 - C_8 -карбоциклілом, таким як C_3 - C_8 -циклоалкіл) або від 3 до 6 членів циклу (тобто, бути C_3 - C_6 -карбоциклілом, таким як C_3 - C_6 -циклоалкіл). Заміщений карбоцикліл може мати або цис- або транс-структуру. Характерні приклади карбоциклічних груп включають, але не обмежуючи цим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентеніл, циклопентадієніл, циклогексадієніл, адамантил, декагідронафталеніл, октагідроінденіл, циклогексеніл, феніл, нафтил, флуореніл, інданіл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, інденіл, ізоінденіл, біциклодеканіл, антраценіл, фенантрен, бензонафтеніл (також відомий як "феналеніл"), декалініл і норпіраніл і т.п. Карбоциклічну групу можна приєднувати до основної молекулярної структури за допомогою будь-якого атома вуглецю, що заміщається, групи.

Термін "арил" стосується ароматичного карбоциклілу, що містить від 6 до 14 циклічних атомів вуглецю. Необмежувальні приклади арилів включають феніл, нафталеніл, антраценіл і інденіл і т.п. Арильну групу можна приєднувати до основної молекулярної структури за допомогою будь-якого атома вуглецю, що заміщається, групи.

Термін "аралкіл" або "арилалкіл" стосується алкільного залишку, приєданого до арильного кільця. Приклади аралкілу включають, але не обмежуючи цим, бензил, фенетил і т.п.

Термін "гетероарил" означає ароматичний гетероцикліл, як правило, що містить від 5 до 18 циклічних атомів. Гетероарил може являти собою одне кільце або два чи більше конденсованих кілець. Необмежувальні приклади п'ятичленних гетероарилів включають імідазоліл; фураніл; тіофеніл (або тієніл або тіофураніл); піразоліл; оксазоліл; ізоксазоліл; тіазоліл; 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- і 1,3,4-оксадіазоліл і ізотіазоліл. Необмежувальні приклади шестичленних гетероарилів включають піридиніл; піразиніл; піримідиніл; піридазиніл і 1,3,5-, 1,2,4- і 1,2,3-триазиніл. Необмежувальні приклади 6/5-членних гетероарилів з конденсованими кільцями включають бензотіофураніл, ізобензотіофураніл, бензізоксазоліл, бензоксазоліл, пуриніл і антраніліл. Необмежувальні приклади 6/6-членних гетероарилів з конденсованими кільцями включають хінолініл; ізохінолініл і бензоксазиніл (включаючи хінолініл і хіназолініл).

Термін "гетероаралкіл" або "гетероарилалкіл" стосується алкільного залишку приєданого до гетероарильного кільця. Приклади включають, але не обмежуючи цим, піридинілметил, піримідинілметил і т.п.

Термін "гетероциклоалкіл" стосується неароматичного 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членного кільця або конденсованої системи бі- або трициклічної групи, де (i) кожне кільце містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, сірки й азоту, (ii) кожне 5-членне кільце містить від 0 до 1 подвійного зв'язку, і кожне 6-членне кільце містить від 0 до 2 подвійних зв'язків, (iii) гетероатоми азоту і сірки необов'язково можуть бути окисленими, (iv) гетероатом азоту необов'язково може бути чвертинним, і (iv) кожне із зазначених вище кілець може бути конденсованим з бензольним кільцем. Характерні гетероциклоалкільні групи включають, але не обмежуючи цим, [1,3]діоксолан, піролідініл, піразолініл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, морфолініл, тіазолідиніл, ізотіазолідиніл і тетрагідрофурил і т.п.

Терміни "гетероцикл" або "гетероцикло", або "гетероцикліл" стосуються насиченої (наприклад, "гетероциклоалкіл"), частково ненасиченої (наприклад, "гетероциклоалкеніл" або "гетероциклоалкініл") або цілком ненасиченої (наприклад, "гетероарил") циклічної системи, що звичайно містить від 3 до 18 кільцевих атомів, де, щонайменше, один з кільцевих атомів являє собою гетероатом (тобто, азот, кисень або сірку), з кільцевими атомами, що залишилися, незалежно вибраними з групи, що складається з вуглецю, азоту, кисню і сірки. Гетероциклічну групу можна приєднувати до основної молекулярної структури за допомогою будь-якого атома вуглецю, що заміщається, або азоту в групі, за умови, що в результаті утвориться стабільна молекула. Гетероцикліл без обмежень може являти собою одне кільце, що звичайно містить від 3 до 14 кільцевих атомів, від 3 до 8 кільцевих атомів, від 3 до 6 кільцевих атомів або від 5 до 6 кільцевих атомів. Необмежувальні приклади гетероциклів з одним кільцем включають фураніл, дигідрофураніл, піроліл, ізопіроліл, піролініл, піролідініл, імідазоліл, ізоімідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, піразоліл, піразолініл, піразолідиніл, триазоліл, тетразоліл, дитіоліл, оксатіоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіазолініл, ізотіазолініл, тіазолідиніл, ізотіазолідиніл, тіодіазоліл, оксатіазоліл, оксадіазоліл, піраніл, дигідропіраніл, піридиніл, піперидиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піперазиніл, триазиніл, ізоксазиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, оксатіазиніл, оксадіазиніл, морфолініл, азепініл, оксепініл, тієфініл або діазепініл. Гетероцикліл може також включати, без обмеження, два або більше кілець, конденсованих разом, наприклад, такі як нафтиридиніл, тіазолпіримідиніл,

тієнопіримідиніл, піримідопіримідиніл або піридопіримідиніл. Гетероциклі як члени циклу може містити один або декілька атомів сірки; а в деяких випадках, атом(и) сірки окислені до SO або SO₂. Гетероатом(и) азоту в гетероциклілі можуть бути або не бути чвертинними і можуть бути або не бути окисленими до N-оксиду. Крім того, гетероатом(и) азоту можуть бути або не бути N-захищеними.

Як використовується в даному документі, терміни "необов'язково заміщений", "необов'язково заміщений алкіл", "необов'язково заміщений алкеніл", "необов'язково заміщений алкініл", "необов'язково заміщений карбоцикл", "необов'язково заміщений арил", "необов'язково заміщений гетероарил", "необов'язково заміщений гетероцикл" і будь-яка інша необов'язково заміщена група стосуються груп, що заміщені або є незаміщеними за допомогою незалежної заміни в них одного, двох або трьох або більше атомів водню замісниками, що включають, але не обмежуючи цим:

- F, -Cl, -Br, -I,
- OH, захищені гідрокси, алкокси, оксо, тіооксо,
- NO₂, -CN, CF₃, N₃,
- NH₂, захищені аміно, -NH-алкіл, -NH-алкеніл, -NH-алкініл, -NH-циклоалкіл, -NH-арил, -NH-гетероарил, -NH-гетероцикл, -діалкіламіно, -діариламіно, -дигетероариламіно,
- O-алкіл, -O-алкеніл, -O-алкініл, -O-циклоалкіл, -O-арил, -O-гетероарил, -O-гетероцикл,
- C(O)-алкіл, -C(O)-алкеніл, -C(O)-алкініл, -C(O)-циклоалкіл, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил, -C(O)-гетероциклоалкіл,
- CONH₂, -CONH-алкіл, -CONH-алкеніл, -CONH-алкініл, -CONH-циклоалкіл, -CONH-арил, -CONH-гетероарил, -CONH-гетероциклоалкіл,
- OCO₂-алкіл, -OCO₂-алкеніл, -OCO₂-алкініл, -OCO₂-циклоалкіл, -OCO₂-арил, -OCO₂-гетероарил, -OCO₂-гетероциклоалкіл, -OCONH₂, -OCONH-алкіл, -OCONH-алкеніл, -OCONH-алкініл, -OCONH-циклоалкіл, -OCONH-арил, -OCONH-гетероарил, -OCONH-гетероциклоалкіл,
- NHC(O)-алкіл, -NHC(O)-алкеніл, -NHC(O)-алкініл, -NHC(O)-циклоалкіл, -NHC(O)-арил, -NHC(O)-гетероарил, -NHC(O)-гетероциклоалкіл, -NHCO₂-алкіл, -NHCO₂-алкеніл, -NHCO₂-алкініл, -NHCO₂-циклоалкіл, -NHCO₂-арил, -NHCO₂-гетероарил, -NHCO₂-гетероциклоалкіл,
- NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-алкіл, -NHC(O)NH-алкеніл, -NHC(O)NH-алкініл, -NHC(O)NH-циклоалкіл, -NHC(O)NH-арил, -NHC(O)NH-гетероарил, -NHC(O)NH-гетероциклоалкіл,
- NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-алкіл, -NHC(S)NH-алкеніл, -NHC(S)NH-алкініл, -NHC(S)NH-циклоалкіл, -NHC(S)NH-арил, -NHC(S)NH-гетероарил, -NHC(S)NH-гетероциклоалкіл,
- NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-алкіл, -NHC(NH)NH-алкеніл, -NHC(NH)NH-алкініл, -NHC(NH)NH-циклоалкіл, -NHC(NH)NH-арил, -NHC(NH)NH-гетероарил, -NHC(NH)NH-гетероциклоалкіл,
- C(NH)NH-алкіл, -C(NH)NH-алкеніл, -C(NH)NH-алкініл, -C(NH)NH-циклоалкіл, -C(NH)NH-арил, -C(NH)NH-гетероарил, -C(NH)NH-гетероциклоалкіл,
- S(O)-алкіл, -S(O)-алкеніл, -S(O)-алкініл, -S(O)-циклоалкіл, -S(O)-арил, -S(O)-гетероарил, -S(O)-гетероциклоалкіл, -SO₂NH₂, -SO₂NH-алкіл, -SO₂NH-алкеніл, -SO₂NH-алкініл, -SO₂NH-циклоалкіл, -SO₂NH-арил, -SO₂NH-гетероарил, -SO₂NH-гетероциклоалкіл,
- NHSO₂-алкіл, -NHSO₂-алкеніл, -NHSO₂-алкініл, -NHSO₂-циклоалкіл, -NHSO₂-арил, -NHSO₂-гетероарил, -NHSO₂-гетероциклоалкіл,
- CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -алкіл, -алкеніл, -алкініл, -арил, -арилалкіл, -гетероарил, -гетероарилалкіл, -гетероциклоалкіл, -циклоалкіл, -карбоцикл, -гетероцикл, поліалкоксіалкіл, поліалкокси, -метоксиметокси, -метоксіетокси, -SH, -S-алкіл, -S-алкеніл, -S-алкініл, -S-циклоалкіл, -S-арил, -S-гетероарил, -S-гетероциклоалкіл або метилтіометил.

Варто розуміти, що арили, гетероарили, карбоцикли, гетероцикли, алкілі і т.п. можуть бути додатково заміщені.

Як використовується в даному документі, термін "галоген" стосується атома, вибраного з фтору, хлору, бромі і йоду.

Як використовується в даному документі, термін "індивідуум" стосується ссавця. Таким чином, індивідуум стосується, наприклад, собак, кішок, коней, корів, свиней, морських свинок і т.п. Переважно, індивідуум являє собою людину. Коли індивідуум являє собою людину, індивідуум може являти собою або пацієнта, або здорову людину.

Як використовується в даному документі, термін "група, що активує гідроксигрупу" стосується активної хімічної групи, що відома в даній галузі, як така, що активує гідроксигрупу так, що вона не бере участі в процедурах синтезу, таких як у реакціях заміни або відщеплення. Приклади груп, що активують гідроксигрупу, включають, але не обмежуючи цим, мезилат, тозилат, трифлат, п-нітробензоат, фосфонат і т.п.

Як використовується в даному документі, термін "відхідна група" або "LG" стосується будь-якої групи, що іде протягом хімічної реакції, у якій бере участь група, і включає, але не обмежуючи цим, наприклад, галогенові, брозилатні, мезилатні, тозилатні, трифлатні, п-нітробензоатні, фосфонатні групи.

Як використовується в даному документі, термін "захищена гідроксигрупа" стосується гідроксигрупи, захищеної групи, що захищає гідроксигрупу, як визначено вище, включаючи, наприклад, бензоїльну, ацетильну, триметилсилільну, триетилсилільну, метоксиметильну групи.

Як використовується в даному документі, термін "група, що захищає гідроксигрупу", стосується активної хімічної групи, що відома в даній галузі, як така, що захищає гідроксигрупу від небажаних реакцій протягом процедур синтезу. Після зазначених процедур(и) синтезу групу, що захищає гідроксигрупу, як описано в даному документі, можна селективно видаляти. Групи, що захищають гідроксигрупи, як відомо в даній галузі, у цілому описані в T. H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Приклади груп, що захищають гідроксигрупи, включають бензилоксикарбоніл, 4-нітробензилоксикарбоніл, 4-бромбензилоксикарбоніл, 4-метоксибензилоксикарбоніл, метоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, дифенілметоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, 2-(триметилсиліл)етоксикарбоніл, 2-фурфурилоксикарбоніл, алілоксикарбоніл, ацетил, форміл, хлорацетил, трифторацетил, метоксіяцетил, феноксіяцетил, бензоїл, метил, трет-бутил, 2,2,2-трихлоретил, 2-триметилсилілетил, 1,1-диметил-2-пропеніл, 3-метил-3-бутеніл, аліл, бензил, пара-метоксибензилдифенілметил, трифенілметил (тритил), тетрагідрофурил, метоксиметил, метилтіометил, бензилоксиметил, 2,2,2-трихлоретоксиметил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, метансульфоніл, пара-толуолсульфоніл, триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл і т.п. Переважні групи, що захищають гідроксигрупи, за даним винаходом являють собою ацетил (Ac або $-C(O)CH_3$), бензоїл (Bz або $-C(O)C_6H_5$) і триметилсиліл (TMS або $-Si(CH_3)_3$).

Як використовується в даному документі, термін "група, що захищає аміногрупу" стосується активної хімічної групи, що відома в даній галузі, як така, що захищає аміногрупу від небажаних реакцій протягом процедур синтезу. Після зазначених процедур(и) синтезу групу, що захищає аміногрупу, як описано в даному документі, можна селективно видаляти. Групи, що захищають аміногрупи, як відомо в даній галузі, у цілому описані в T. H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Приклади груп, що захищають аміногрупи, включають як необмежувальні приклади, трет-бутоксикарбоніл, 9-флуоренілметоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл і т.п.

Як використовується в даному документі, термін "захищена аміногрупа", стосується аміногрупи, захищеної групою, що захищає аміногрупу, як визначено вище.

Термін "алкіламіно" стосується групи зі структурою $-N(R_aR_b)$, де R_a і R_b незалежно являють собою H або алкіл.

Термін "ацил" включає залишки, одержувані з кислот, що включають, але не обмежуючи цим, карбонові кислоти, карбамінові кислоти, вугільні кислоти, сульфонові кислоти і фосфорні кислоти. Приклади включають аліфатичні карбоніли, ароматичні карбоніли, аліфатичні сульфоніли, ароматичні сульфініли, аліфатичні сульфініли, ароматичні фосфати й аліфатичні фосфати. Приклади аліфатичних карбонілів включають як необмежувальні приклади, ацетил, пропіоніл, 2-фторацетил, бутирил, 2-гідроксіяцетил і т.п.

Як використовується в даному документі, термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується тих солей сполук, утворених у способі за даним винаходом, що в обсязі обґрунтованого лікарського рішення придатні для використання в контакт з тканинами людей і нижчих тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної відповіді і т.п., і відповідають розумному співвідношенню користь/ризик. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі в даній галузі. Наприклад, S. M. Berge, et al. докладно описують фармацевтично прийнятні солі в J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977). Солі можна одержувати *in situ* протягом кінцевого виділення й очищення сполук за винаходом, окремо або реакцією функціональної групи вільної основи з придатною органічною кислотою. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуючи цим, нетоксичні солі приєднання кислот або солі аміногрупи, утворені з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і хлорна кислота, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, янтарна кислота або маленова кислота, або за допомогою інших способів, використовуваних у даній галузі, таких як іонний обмін. Інші фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуючи цим, адипатну, альгінатну, аскорбатну, аспартатну, бензолсульфонатну, бензоатну, бісульфатну, боратну, бутиратну, камфоратну, камфорсульфонатну, цитратну, циклопентанпропіонатну,

диглюконатну, додецилсульфатну, етансульфонатну, форміатну, фумаратну, глюкогептонатну, гліцерофосфатну, глюконатну, гемісульфатну, гептаноатну, гексаноатну, йодогідратну, 2-гідроксі-етансульфонатну, лактобіонатну, лактатну, лауратну, лаурилсульфатну, малатну, малеатну, малонатну, метансульфонатну, 2-нафталінсульфонатну, нікотинатну, нітратну, 5 олеатну, оксалатну, пальмітатну, памоатну, пектинатну, персульфатну, 3-фенілпропіонатну, фосфатну, пікратну, півалатну, пропіонатну, стеаратну, сукцинатну, сульфатну, тартратну, тіоціанатну, п-толуолсульфонатну, ундеканоатну, валеріанатну солі і т.п. Характерні солі лужних або лужноземельних металів включають солі натрію, літію, калію, кальцію або магнію і т.п. Коли це доцільно, додаткові фармацевтично прийнятні солі включають нетоксичний амоній, 10 чвертинний амоній і амінокатіони, утворені з застосуванням протиіонів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, алкіл з кількістю атомів вуглецю від 1 до 6, сульфонат і арилсульфонат.

Як використовується в даному документі, термін "фармацевтично прийнятний складний ефір" стосується складних ефірів сполук, утворених у способі за даним винаходом, що 15 гідролізуються *in vivo* і включають складні ефіри, що швидко руйнуються в організмі людини, залишаючи основну сполуку або її сіль. Придатні складноефірні групи включають, наприклад, групи, одержувані з фармацевтично прийнятних аліфатичних карбонових кислот, зокрема, алканових, алкенових, циклоалканових кислот і алкандикислот, у яких переважно, кожна алкільна або алкенільна група не містить більше 6 атомів вуглецю. Приклади конкретних 20 складних ефірів включають як необмежувальні приклади, форміати, ацетати, пропіонати, бутирати, акрилати і етилсукцинати.

Як використовується в даному документі, термін "фармацевтично прийнятні пролікарські засоби" стосується тих пролікарських засобів сполук, утворених способом за даним винаходом, що в об'ємі обґрунтованого лікарського рішення придатні для використання в контакті з 25 тканинами людей і нижчих тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної відповіді і т.п., і відповідають розумному співвідношенню користь/ризик, і ефективні відносно їхнього призначеного застосування, а також, де можливо, цвітер-іонних форм сполук за даним винаходом. Як використовується в даному документі, "пролікарський засіб" означає сполуку, що *in vivo* метаболічними засобами (наприклад, гідролізом) перетворюється з утворенням будь-якої 30 сполуки, визначеної формулами за даним винаходом. У даній галузі відомі різні форми пролікарських засобів, наприклад, як описано в Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., *Journal of Drug Deliver Reviews*, 8:1-38(1992); 35 Bundgaard, J. of *Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975); і Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять фармацевтично 40 прийнятні пролікарські засоби сполук за винаходом, і способів лікування вірусних інфекцій за допомогою введення фармацевтично прийнятних пролікарських засобів сполук за винаходом. Наприклад, у пролікарські засоби можна перетворювати сполуки за винаходом, що мають вільні аміно-, амід-, гідрокси- або карбоксильні групи. Пролікарські засоби включають сполуки, де амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг із двох або більше (наприклад, двох, трьох 45 або чотирьох) амінокислотних залишків ковалентно зв'язують за допомогою амідного або складноефірного зв'язку з вільною аміно-, гідрокси- або карбоксильною групою сполук за винаходом. Амінокислотні залишки включають, але не обмежуючи цим, 20 природних амінокислот, що, як правило, позначаються трибуквеними символами, а також включають 4-гідроксипролін, гідроксилізін, десмозин, ізодесмозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, 50 гамма-аміномасляну кислоту, цитрулін, гомоцистеїн, гомосерин, орнітин і метіонінсульфон. Також включені додаткові типи пролікарських засобів. Наприклад, вільні карбоксильні групи можна дериватизувати у аміді або складні алкілові ефіри. Вільні гідроксигрупи можна дериватизувати з використанням груп, що включають, але не обмежуючи цим, гемісукцинати, складні фосфатні ефіри, диметиламіноацетати і фосфорилоксиметилкарбоніли відповідно 55 до *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 1-15. Також включені карбаматні пролікарські засоби гідрокси- і аміногруп, такі як карбонатні пролікарські засоби, складні сульфонатні ефіри і складні сульфатні ефіри гідроксигруп. Також включена дериватизація гідроксигруп у вигляді простих (ацилокси)метилових і (ацилокси)етілових ефірів, де ацильна група може являти собою складний алкіловий ефір, необов'язково заміщений групами, що включають, але не обмежуючи 60 цим, функціональні групи простих ефірів, амінів і карбонових кислот, або де ацильна група

являє собою складний ефір амінокислоти, як описано вище. Пролікарські засоби цього типу описані в J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Вільні аміни також можуть бути дериватизовані у вигляді амідів, сульфонамідів або фосфонамідів. Усі ці молекули пролікарських засобів можуть містити групи, що включають, але не обмежуючи цим, функціональні групи простих ефірів, амінів і карбонових кислот.

Комбінації замісників і перемінних, що передбачаються даним винаходом, являють собою тільки ті комбінації замісників і перемінних, що передбачаються даним винаходом, що приводять до утворення стабільних сполук. Як використовується в даному документі, термін "стабільний" стосується сполук, що мають стабільністю, достатню для забезпечення виробництва, і що зберігають цілісність сполуки протягом достатнього періоду часу, щоб їх можна було застосовувати для цілей, зазначених у даному документі (наприклад, для терапевтичного або профілактичного введення індивідууму).

Фармацевтичні композиції

Фармацевтичні композиції за даним винаходом містять терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом, сформульовану разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями. Як використовується в даному документі, термін "фармацевтично прийнятний носій" означає нетоксичні інертні тверді, напівтверді або рідкі наповнювач, розріджувач, герметизуючу речовину або допоміжний склад будь-якого типу. Фармацевтичні композиції за даним винаходом можна вводити людям і іншим тваринам перорально, ректально, парентерально, інтрацистернально, інтравагінально, інтраперитонеально, місцево (як порошки, мазі або краплі), букально або у вигляді перорального або назального спрею.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи й еліксири. На додаток до активних сполук, рідкі лікарські форми можуть включати інертні розріджувачі, як правило, застосовувані в даній галузі, наприклад, такі як вода, спирт або інші розчинники, солюбілізатори і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, полісорбат, диметилформамід, олії (зокрема, бавовняну олію, арахісову, кукурудзяну олію, олію паростків пшениці, маслинову, касторову і сезамову олію), моно- або дигліцериди, гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколи і складні сорбітанові ефіри жирних кислот і їхні суміші. Крім інертних розчинників пероральні композиції також можуть включати допоміжні засоби, такі як зволожувачі, емульгатори і суспендуєчі засоби, антиоксиданти, підсолоджувачі, що додають смаку і ароматизуючі засоби. Рідку лікарську форму також можна укладати в желатинову капсулу, де сполуку за даним винаходом можна розчиняти у фармацевтично прийнятному носії, що містить, наприклад, один або декілька розчинників (наприклад, полісорбат 80 і моно- і дигліцериди) і інші придатні ексципієнти (наприклад, антиоксиданти, такі як аскорбілпальмітат, або підсолоджувач, або ароматизатор).

Ін'єковані препарати, наприклад, стерильні ін'єковані водні або масляні суспензії, можна формувати відповідно до відомого рівня техніки з застосуванням придатних диспергуючих засобів або зволожувачів і суспендуєчих засобів. Стерильний препарат, що вводиться ін'єкцією, також може являти собою стерильний розчин, що вводиться ін'єкцією, суспензію або емульсію в нетоксичному прийнятному для парентерального застосування розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних носіїв і розчинників, які можна використовувати, знаходяться вода, розчин Рінгера, ступеня U.S.P. і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або суспендуєче середовище, як правило, застосовують стерильні жирні масла. Для цієї мети можна використовувати будь-яку м'яку жирну олію, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, у препаратах для ін'єкцій використовують жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Для продовження дії лікарського засобу, часто бажано сповільнити усмоктування лікарського засобу після підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Це можна здійснювати, використовуючи рідку суспензію кристалічної або аморфної речовини з поганою розчинністю у воді. Тоді швидкість всмоктування лікарського засобу залежить від його швидкості розчинення, що, у свою чергу, може залежати від розміру кристалу і кристалічної форми. Альтернативно, уповільнене всмоктування парентерально лікарської форми, що вводиться, здійснюють, розчиняючи або суспендуєчі лікарський засіб у масляному носії. Форми з негайним вивільненням також передбачені за даним винаходом.

Композиції для ректального або вагінального введення переважно, являють собою супозиторії, які можна одержувати, змішуючи сполуки за даним винаходом з придатними ексципієнтами, що не викликають подразнення, або носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, що є твердими при температурі навколишнього

середовища, але рідкими при температурі тіла, і, таким чином, розплавляються в прямій кишці або порожнині піхви і вивільняють активну сполуку.

Тверді композиції подібного типу також можна використовувати як наповнювачі у м'яких або заповнених твердою речовиною желатинових капсулах, використовуючи такі ексципієнти, як

5 лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколи і т.п. Активні сполуки також можуть знаходитися в мікроінкапсульованій формі з одним або декількома ексципієнтами, як зазначено вище.

Тверді лікарські форми таблеток, драже, капсул, пігулок і гранул можна одержувати з покриттями й оболонками і покриттями, що розчиняються в кишечнику, що контролюють швидкість вивільнення покриттями й інші покриття, добре відомі в галузі складання рецептур фармацевтичних засобів. У таких твердих лікарських формах активну сполуку можна змішувати щонайменше з одним інертним розріджувачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Також такі лікарські форми в умовах звичайної практики можуть містити додаткові речовини, що відрізняються від інертних розріджувачів, наприклад, таблетуючі засоби, змащувальні і інші

15 таблетуючі допоміжні засоби, такі як стеарат магнію і мікрокристалічна целюлоза. У випадку капсул, таблеток і пігулок лікарські форми також можуть містити буферні засоби. Лікарські форми для місцевого або трансдермального введення сполуки за даним винаходом включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, засоби, що вводяться інгаляцією, або пластири. Активний компонент у стерильних умовах змішують з фармацевтично прийнятним носієм і будь-якими необхідними консервантами або буферами, як

20 може бути необхідно. Також як такі, що знаходяться в об'ємі даного винаходу, передбачені офтальмічна сполука, очні краплі, очні мазі, порошки і розчини. Мазі, пасти, креми і гелі на додаток до активної сполуки за даним винаходом можуть містити такі ексципієнти, як тваринні і рослинні жири, масла, воски, парафіни, крохмаль, трагакант,

25 похідні целюлози, поліетиленгліколи, кремнійорганічні сполуки, бентоніти, кремнієву кислоту, тальк і оксид цинку або їхні суміші. Порошки і спреї на додаток до сполук за даним винаходом можуть містити такі ексципієнти, як лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію і поліамідний порошок суміші або цих речовин. Спреї можуть додатково містити звичайні пропеленти, такі як хлорфторвуглеводні.

30 Трансдермальні пластири мають додаткову перевагу забезпечення контрольованої доставки сполуки в організм. Такі лікарські форми можна одержувати, розчиняючи або диспергуючи сполуку в придатному середовищі. Також можна використовувати підсилювачі всмоктування для посилення проходження сполуки через шкіру. Швидкість можна регулювати, надаючи мембрану, що контролює швидкість, або диспергуючи сполуку в полімерному матриксі або гелі.

У відповідності зі способами лікування за даним винаходом вірусні інфекції лікують або запобігають в індивідумі, такого як людина або інша тварина, за допомогою введення індивідуму терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом (або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або пролікарського засобу), у таких кількостях і протягом такого періоду часу, як необхідно для досягнення бажаного результату. Як використовується в даному документі, термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки за винаходом означає достатню кількість сполуки для того, щоб знизити вірусне навантаження в індивідумі і/або зменшити симптоми зараження HCV в індивідумі. Як добре розуміють у медичній галузі, терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом повинна знаходитися в розумному співвідношенні користь/ризик, що підходить для будь-якого медичного лікування.

Противірусна активність

Інгібуючі кількості або дози сполук за даним винаходом можуть знаходитися в діапазоні приблизно від 0,1 мг/кг до приблизно 500 мг/кг, альтернативно - приблизно від 1 до приблизно 50 мг/кг. Інгібуючі кількості або дози також варіюють в залежності від шляху введення, а також

50 можливості спільного застосування з іншими засобами. У відповідності зі способами лікування за даним винаходом вірусні інфекції лікують або запобігають в індивідумі, такого як людина або нижчий ссавець, за допомогою введення індивідуму ефективної проти вірусу гепатиту С кількості або інгібуючої кількості сполуки за даним винаходом, у таких кількостях і протягом такого періоду часу, як необхідно для досягнення бажаного результату. Додатковий спосіб за даним винаходом являє собою обробку біологічних зразків інгібуючою кількістю сполуки композиції за даним винаходом в таких кількостях і протягом такого періоду часу, як необхідно для досягнення бажаного результату.

60 Як використовується в даному документі, термін "ефективна проти вірусу гепатиту С кількість" сполуки за винаходом означає кількість сполуки, достатня для того, щоб знизити

вірусне навантаження в біологічному зразку або в індивідумі. Як добре розуміють у медичній галузі, ефективна проти вірусу гепатиту С кількість сполуки за даним винаходом повинна знаходитися в розумному співвідношенні користь/ризик, що підходить для будь-якого медичного лікування.

5 Термін "інгібуюча кількість" сполуки за даним винаходом означає достатню кількість для зниження вірусного навантаження гепатиту С у біологічному зразку або в індивідумі. Варто розуміти, що, коли зазначену інгібуючу кількість сполуки за даним винаходом вводять індивідуму, вона повинна знаходитися в розумному співвідношенні користь/ризик, що підходить для будь-якого медичного лікування, як визначає лікар. Як використовується в даному документі, термін "біологічний зразок (зразки)" означає матеріал біологічного походження, 10 призначений для введення індивідуму. Приклади біологічних зразків включають, але не обмежуючи цим, кров і її компоненти, такі як плазма, тромбоцити, субпопуляції клітин крові і т.п.; органи, такі як нирка, печінка, серце, легеня і т.п.; сперму і яйцеклітину; кістковий мозок і його компоненти; або стовбурові клітини. Таким чином, інший варіант здійснення даного винаходу 15 являє собою спосіб обробки біологічного зразка за допомогою приведення зазначеного біологічного зразка в контакт із інгібуючою кількістю сполуки або фармацевтичної композиції за даним винаходом.

Після поліпшення стану індивідуму, якщо необхідно, можна вводити підтримуючу дозу сполуки, композиції або комбінації за даним винаходом. Потім дозу або частоту введення, або і 20 те, й інше можна знижувати, як функцію симптомів, до рівня, при якому підтримується поліпшений стан; коли симптоми послабляються до бажаного рівня, лікування необхідно припиняти. Однак індивідум може потребувати інтермітуючого лікування на довгостроковій основі після будь-якого рецидиву симптомів захворювання.

Однак варто розуміти, що загальне добове застосування сполук і композицій за даним 25 винаходом буде визначати лікуючий лікар в об'ємі обґрунтованого лікарського рішення. Конкретна інгібуюча доза для будь-якого конкретного пацієнта залежить від ряду факторів, що включають порушення, що підлягає лікуванню, і важкість порушення; активність конкретної застосовуваної сполуки; конкретну застосовувану композицію; вік, масу тіла, загальний стан 30 здоров'я, стать і харчування пацієнта; час введення, шлях введення і швидкість виведення конкретної застосовуваної сполуки; тривалість лікування; лікарські засоби, застосовувані в комбінації або разом з конкретно застосовуваною сполукою; і подібні фактори, добре відомі в галузі медицини.

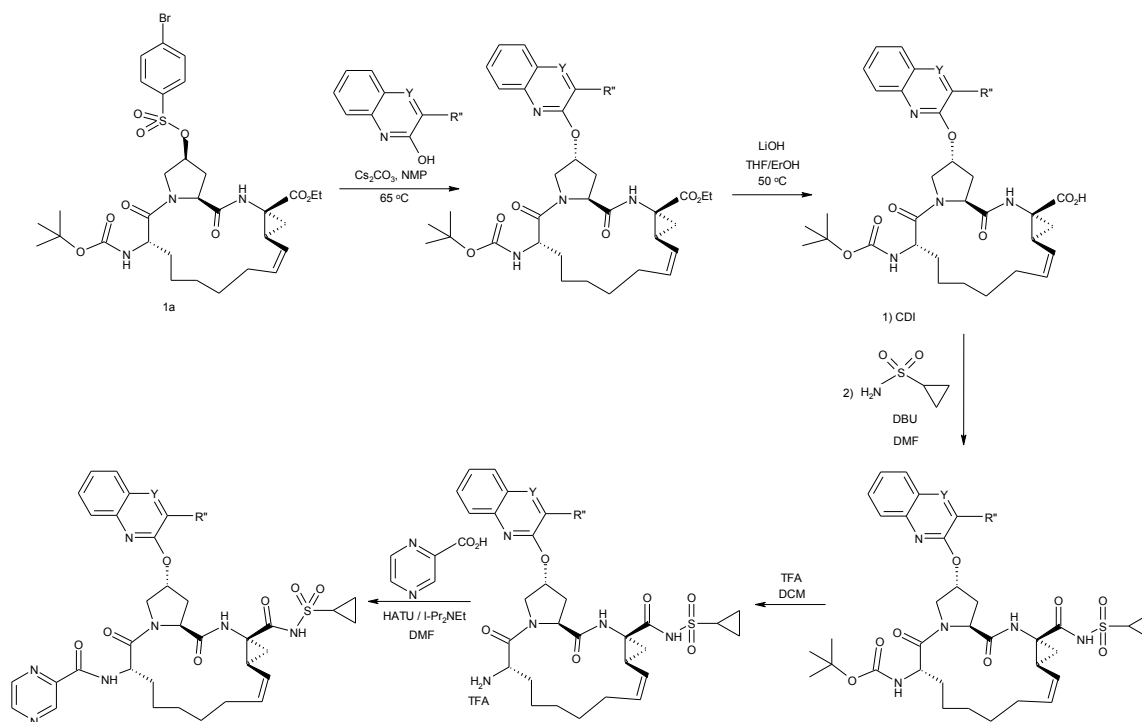
Загальна добова інгібуюча доза сполук за даним винаходом, що вводиться індивідуму в одній або дробових дозах може по кількості складати, наприклад, від 0,01 до 50 мг/кг маси тіла 35 або більше, як правило, від 0,1 до 25 мг/кг маси тіла. Однократна доза композиції може містити такі кількості або їхні часткові одиниці для одержання добової дози. В одному з варіантів здійснення схема лікування за даним винаходом включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, приблизно від 10 мг до приблизно 1000 мг сполуки (сполук) за даним 40 винаходом на добу в одній або декількох дозах. В іншому варіанті здійснення схема лікування включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, приблизно від 25 мг до приблизно 6000 мг сполуки (сполук) за даним винаходом на добу в одній або декількох дозах, з інгібітором монооксигенази цитохрому Р450, таким як ритонавір, або без. Придатна добова доза для інгібітору монооксигенази цитохрому Р450 (наприклад, ритонавіру), що спільно вводиться, може знаходитися в діапазоні, без обмеження, від 10 до 200 мг. Переважна сполука(и) за даним 45 винаходом або комбінацію сполуки(к) за винаходом і ритонавіру вводять раз на добу або двічі на добу з забезпеченням кількості бажаної добової дози. Наприклад, коли її застосовують без ритонавіру, сполуку за даним винаходом можна вводити пацієнту двічі на добу з загальною добовою дозою 4000, 4200, 4400, 4600, 4800 або 5000 мг. В іншому випадку, коли її застосовують у комбінації з ритонавіром, сполуку за даним винаходом можна вводити пацієнту 50 один раз або двічі на добу із загальною добовою дозою 200, 400, 600 або 800 мг, де кількість ритонавіру може складати 25, 50 або 100 мг на введення.

Способи синтезу

Сполуки і способи за даним винаходом краще будуть зрозумілі щодо наведених нижче схем, що ілюструють способи, якими можуть бути отримані сполуки за винаходом.

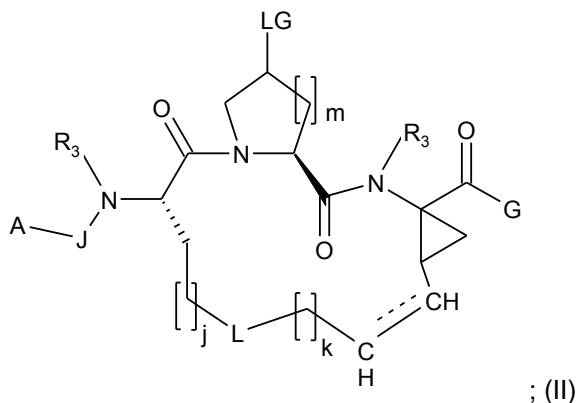
55 Визначення перемінних у структурах на схемах у даному документі відповідають визначеннями відповідних положень у формулах, наведених у даному документі.

Схема 1



На схемі 1 описаний синтез різних сполук за винаходом. Вихідну речовину заміщали по відхідних групах реакцією з нуклеофілом з одержанням заміщеного нуклеофілом макроциклу. За лужним гідролізом складного ефіру до кислоти впливало зв'язування із сульфонамідним похідним. Потім у захищеного азоту знімали захист і заміщали іншою групою.

В одному з аспектів винахід стосується способу одержання сполуки формули I, що включає стадію реакції сполуки формули II:



де

J відсутній, являє собою необов'язково заміщений алкілен, необов'язково заміщений алкенілен, необов'язково заміщений алкінілен, $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-N(R_3)-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(=NR_4)-$, $-S(O)-$, $-S(O_2)-$ або $-N(R_3)-$;

A являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл або необов'язково заміщений алкініл, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений ариалкіл, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений гетероцикл або необов'язково заміщений карбоцикл;

G являє собою $-E-R_5$;

де E відсутній; являє собою необов'язково заміщений алкілен, необов'язково заміщений алкенілен, необов'язково заміщений алкінілен, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; або $-O-$, $-S-$, $-N(R_3)-$, $-N(R_3)S(O_p)-$, $-N(R_3)C(O)-$, $-N(R_3)C(O)S(O_p)-$, $-OS(O_p)-$, $-C(O)S(O_p)-$ або $-C(O)N(R_3)S(O_p)-$;

r являє собою 0, 1 або 2;

R_5 являє собою H; необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл або необов'язково заміщений алкініл, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; необов'язково заміщений карбоцикл, необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил;

кожен R_3 і R_4 у кожному випадку появи незалежно вибраний з наступного: необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу або необов'язково заміщеного алкінілу, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; необов'язково заміщеного арилу; необов'язково заміщеного гетероарилу; необов'язково заміщеного гетероциклу; необов'язково заміщеного карбоциклу або водню;

L відсутній або вибраний з необов'язково заміщеного алкілену, необов'язково заміщеного алкенілену або необов'язково заміщеного алкінілену, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N;

$j=0, 1, 2, 3$ або 4;

$k=0, 1, 2$ або 3;

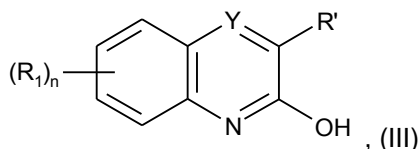
$m=0, 1$ або 2;

n являє собою 0, 1, 2, 3 або 4; i

----- означає одинарний або подвійний зв'язок між атомами вуглецю; i

LG являє собою відхідну групу;

із сполукою формули III:



де:

кожен R_1 незалежно вибраний з

(i) галогену, гідрокси, аміно, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-SOR_4$, $-SO_2R_4-N(R_3)S(O)_2-R_4$, $-N(R_3)(SO_2)NR_3R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-O(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$ або $-N(R_3)C(O)R_4$;

(ii) необов'язково заміщеного арилу;

(iii) необов'язково заміщеного гетероарилу;

(iv) необов'язково заміщеного гетероциклу;

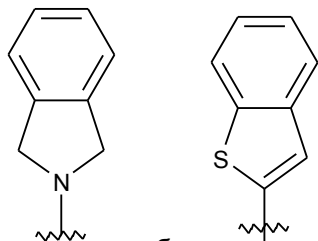
(v) необов'язково заміщеного карбоциклу; або

(vi) необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу або необов'язково заміщеного алкінілу, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N;

кожний з R_3 і R_4 у кожному випадку появи незалежно вибраний з наступного: необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу або необов'язково заміщеного алкінілу, кожен з яких містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S або N; необов'язково заміщеного арилу; необов'язково заміщеного гетероарилу; необов'язково заміщеного гетероциклу; необов'язково заміщеного карбоциклу або водню;

Y являє собою N або C(R'');

де, якщо Y являє собою N, тоді R' являє собою необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений карбоцикл, i містить два або більше конденсованих кілець, i де R' не являє собою



або

; при додатковій умові, що зазначена сполука не являє собою трет-

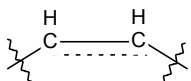
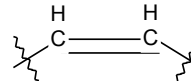
бутил-(2R,6S, 3aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензо[d]тріазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

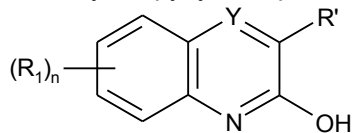
гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазапентадецин-6-ілкарбамат;

де, якщо Y являє собою $-C(R'')$, тоді R' і R'', узяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють арильне або гетероарильне кільце, при цьому кожне кільце необов'язково заміщене;

де A, R₁, R' і/або R'' можна поєднувати разом з утворенням кільця; з одержанням, таким чином, сполуки формули I або I'.

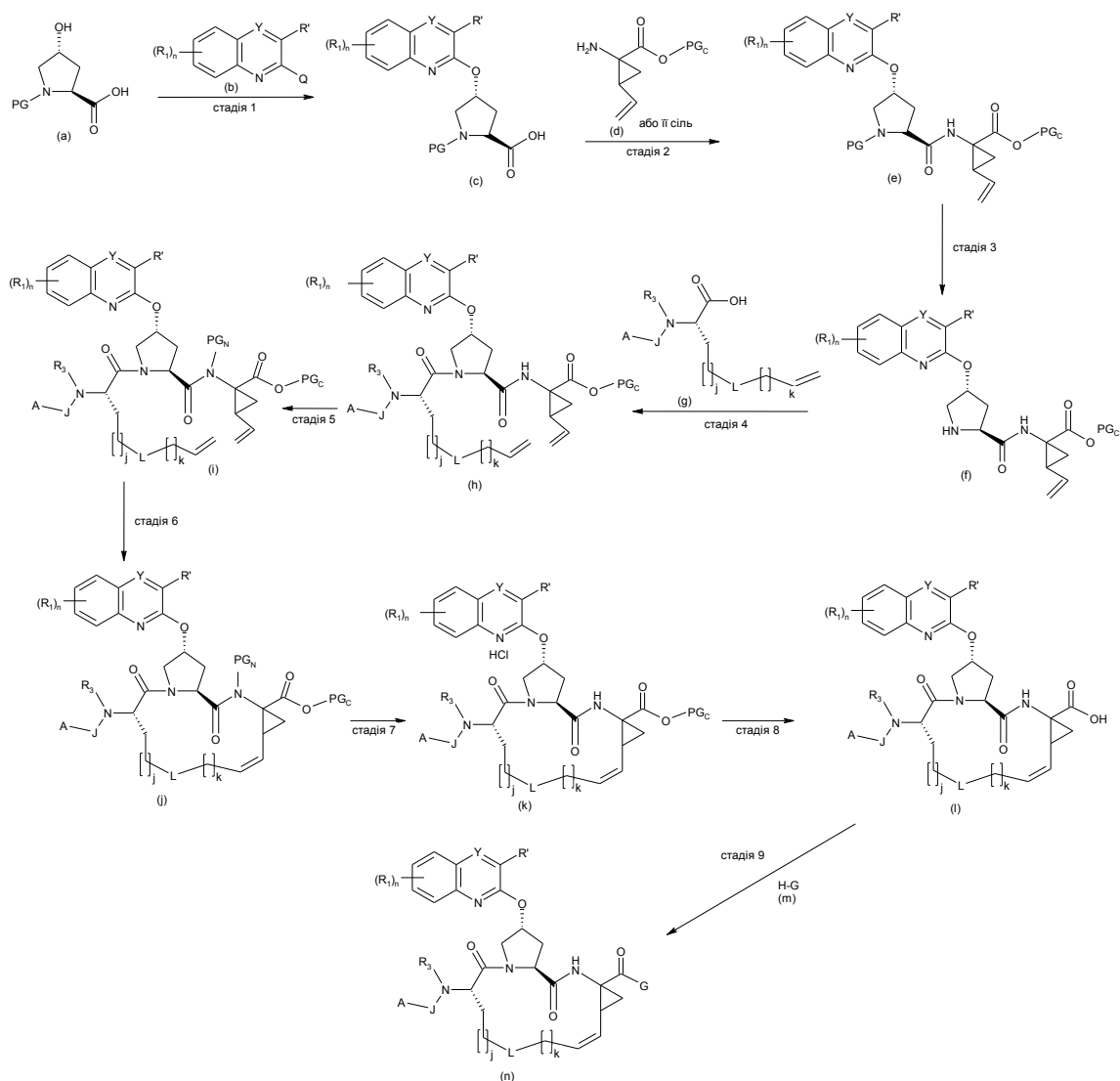
Сполука формули I також може бути отримана відповідно до способу, представленим на схемі 2, де A, J, L, G, Y, R', R₁, R₃, n, m, j і k визначені вище в даному документі, і

5  являє собою  і де Q являє собою або відхідну галоген групу, кожний з PG і PGN незалежно являє собою групу, що захищає аміногрупу, і PGC являє собою захисну групу карбонової кислоти. Сполуку (b) можна одержувати реакцією



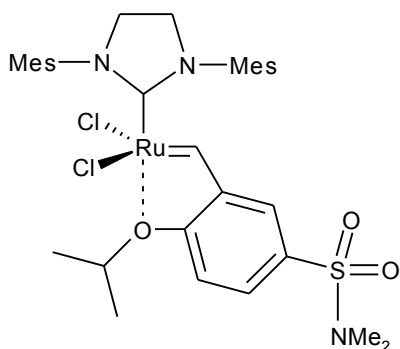
з галогенуючим засобом, таким як POCl₃. Необмежувальні приклади групи, що захищає аміногрупу, включають C₁-C₆-алкоксикарбоніл (наприклад, трет-бутоксикарбоніл або Boc), карбоксибензил, п-метоксибензилкарбоніл, 9-флуоренілметилоксикарбоніл, бензил, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, п-метоксифеніл, бензоїл або тозил або інші придатні сульфонаміди. Необмежувальні приклади захисної групи карбонової кислоти включають C₁-C₆-алкіл (наприклад, трет-бутил, метил або етил), бензил або силіл, що усі захищають групи карбонових кислот у формі складних ефірів.

Схема 2

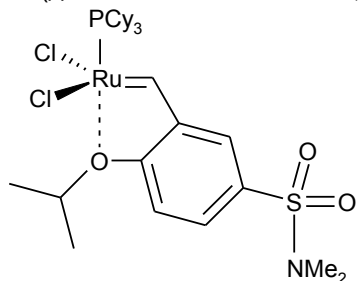


На стадії 1, сполука (a) реагує зі сполукою (b) з утворенням сполуки (c), де реакцію можна проводити, як необмежувальний приклад, у присутності трет-бутоксиду натрію або трет-бутоксиду калію. Переважно, реакцію проводять під час відсутності хлориду лантану. Також переважно, вихід цієї реакції складає щонайменше 50 %. Більш переважно, вихід реакції складає щонайменше 60 %, 70 % або 80 %. Найбільш переважно, вихід реакції складає щонайменше 90 % або 95 %. Переважною PG є C₁-C₆-алкоксикарбоніл, такий як трет-бутоксикарбоніл або Вос.

Потім можна проводити реакцію сполуки (c) зі сполукою (d) або її сіллю, такою як сіль з TsOH, з утворенням сполуки (e) (стадія 2), з наступним зняттям захисту аміногрупи з одержанням сполуки (f) або її солі (наприклад, солі HCl) (стадія 3). Переважна PG_C включає, але не обмежуючи цим, C₁-C₆-алкіл, такий як етил. Потім можна проводити реакцію сполуки (f) зі сполукою (g) з утворенням сполуки (h) (стадія 4), що потім захищають по аміногрупі з утворенням сполуки (i) (стадія 5), і потім піддають реакції обміну з замиканням кільця з утворенням сполуки (j) (стадія 6). Переважна PG_N включає, але не обмежуючи цим, C₁-C₆-алкоксикарбоніл, такий як трет-бутоксикарбоніл або Вос. Загальні способи реакції обміну з замиканням кільця (RCM) добре відомі в даній галузі. Переважні способи включають застосування каталізаторів перехідних металів, таких як каталізатори, описані в патенті США № 6921753 і публікації патентної заявки США № 20070043180. Необмежувальні приклади придатних каталізаторів включають Zhan Catalyst-1B



(де Mes являє собою 2,4,6-триметилфеніл; також відомий як Zhan-B) і Zhan Catalyst-1C



(де Cy являє собою циклогексил), які обидва є комерційно доступними від Zannan Pharma, Ltd. (Shanghai, China). Зняття захисту з аміногрупи в сполуці (j) приводить до сполуки (k) (або її вільної основи) (стадія 7). У певних випадках сполука (h) може безпосередньо піддаватися реакції обміну з замиканням циклу з одержанням сполуки (k) (або її вільної основи), без стадій захисту і зняття захисту аміногрупи.

Потім можна проводити зняття захисту групи карбонової кислоти в сполуці (k) з утворенням сполуки (l) (стадія 8), що реагує зі сполукою (m) з утворенням сполуки (n) (стадія 9). G у сполуці (m) визначають як -E-R₅, де E і R₅ визначені вище в даному документі.

Сполуку формули I', як описано в даному документі, можна подібним чином одержувати за схемою 2.

Сполуки, описувані в даному документі, містять один або декілька центрів асиметрії і, таким чином, є джерелом енантіомерів, діастереомерів і інших стереоізомерних форм, які можна визначити в термінах абсолютної стереохімії як (R)- або (S)- або як (D)- або (L)- для амінокислот. Мається на увазі, що даний винахід включає всі такі можливі ізомери, а також їхні рацемічні й оптично чисті форми. Оптичні ізомери можна одержувати з їхніх відповідних оптично активних попередників, за допомогою описаних вище процедур або розділяючи рацемічні суміші. Поділ можна проводити в присутності поділяючого засобу за допомогою хроматографії або за допомогою повторної хроматографії, або якого-небудь сполучення цих способів, що відомі фахівцям у даній галузі. Додаткові подробиці щодо поділу можна знайти в Jacques, et al., Enantiomers, Racemates, and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981). Коли сполуки, описувані в

даному документі, містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії і якщо не зазначено інакше, варто розуміти, що сполуки включають обидва геометричних ізомери E і Z. Подібним чином також мають на увазі, що варто включати всі таутомерні форми. Конфігурація будь-якого подвійного зв'язку між атомами вуглецю, що присутні у даному документі, вибрана тільки для зручності, і не призначена для позначення конкретної конфігурації, якщо в тексті так не зазначено; у такий спосіб подвійний зв'язок між атомами вуглецю, довільно зображується в даному документі як транс, може являти собою цис- або транс-суміш їх двох у будь-якій пропорції.

Синтезовані сполуки можна виділяти з реакційної суміші і додатково очищати таким способом, як колонкова хроматографія, високоефективна рідинна хроматографія або перекристалізація. Як можуть зрозуміти фахівці в даній галузі, фахівцям у даній галузі очевидні додаткові способи синтезу сполук з формулами, представленими в даному документі. Крім того, для одержання бажаних сполук різні стадії синтезу можна проводити в альтернативному або послідовному порядку. Крім того, розчинники, температури, тривалості реакцій і т.д., зазначені в даному документі, призначені тільки для цілей ілюстрації, і фахівцю в даній галузі зрозуміло, що варіація умов реакції може приводити до бажаних з'єднаних містчковим зв'язком макроциклічних продуктів за даним винаходом. Способи перетворень у синтетичній хімії і способи з захисними групами (захист і зняття захисту), придатні для синтезу сполук, описуваних у даному документі, відомі в даній галузі і включають, наприклад, способи, такі як описано в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); і L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), і в їхніх наступних редакціях.

Сполуки за даним винаходом можна модифікувати, додаючи синтетичними способами, зазначеними в даному документі, різні функціональні групи, для посилення селективних біологічних властивостей. Такі модифікації відомі в даній галузі і включають модифікації, що підсилюють біологічну проникність у дану біологічну систему (наприклад, кров, лімфатичну систему, центральну нервову систему), збільшують пероральну приступність, збільшують розчинність для забезпечення введення за допомогою ін'єкції, змінюють метаболізм і змінюють швидкість виведення.

Перерахування списку хімічних груп у будь-якому визначенні перемінної в даному документі включає визначення цієї перемінної як будь-якої окремої групи або комбінації перерахованих груп. Перерахування варіанту здійснення для перемінної в даному документі включає цей варіант здійснення як будь-який окремий варіант або здійснення в сполученні з будь-якими іншими варіантами або здійснення їх частинами.

Приклади

Сполуки і способи за даним винаходом легше зрозуміти щодо наведених нижче прикладів, що призначені тільки для ілюстрації, а не для обмеження об'єму винаходу. Наведені нижче приклади можна одержувати або за схемою 1, або за схемою 2, як описано вище. Фахівцям у даній галузі очевидні різні зміни і модифікації описаних варіантів здійснення і таких змін і модифікації, що включають, без обмеження, зміни і модифікації, що стосуються хімічних структур, замісників, похідних, сполук і/або способів за винаходом можна проводити без відхилення від сутності винаходу й об'єму прикладеної формули винаходу.

Приклад 1. Трет-бутил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазаациклопентадецин-6-ілкарбамат

Приклад 1a. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-Етил-2-(4-бромфенілсульфонілокси)-6-(трет-бутоксикарбоніламіно)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазаациклопентадецин-14a-карбоксилат.

Розчин (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-етил-6-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-гідрокси-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазаациклопентадецин-14a-карбоксилату і DABCO у толуолі перемішували при кімнатній температурі (rt). До цього розчину додавали розчин 4-бромбензол-1-сульфонілхлориду в толуолі. Після завершення додавання реакційну суміш гасили 10 % водним карбонатом натрію, і суміш перемішували протягом 15 хв. Додавали тетрагідрофуран і суміш промивали 0,5 M HCl, водою, і потім насиченим водним хлоридом натрію. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і випарювали при зниженому тиску і сушили з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

Приклад 1b. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-Етил-6-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(3-хлорхіноксалін-2-ілокси)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазаацклопентадецин-14а-карбоксилат(1b)

До розчину сполуки 1а (15,0 г, 21,0 ммоль) у NMP (55 мл) додавали 3-хлорхіноксалін-2-ол (4,56 г, 25,3 ммоль) з наступним CS₂CO₃ (17,1 г, 52,6 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 70 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і потім розділяли між етилацетатом (300 мл) і 1 н. HCl (100 мл). Органічний шар розділяли, промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту у вигляді твердої речовини. Тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт EtOAc-гексан) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (6,2 г, вихід 45 %); MS (ESI): m/z (маса/заряд)=656,3 [M+H].

Приклад 1с. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-Етил-6-(трет-бутоксикарбоніламіно)-5,16-діоксо-2-(3-фенілхіноксалін-2-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазаацклопентадецин-14а-карбоксилат(1с)

У мікрохвильову камеру додавали продукт із 1b (700 мг, 1,07 ммоль), 2-(трибутилстаніл)бензо[д]тіазол (905 мг, 2,13 ммоль), паладій-тетраakis(трифенілфосфін) (113 мг, 11 ммоль) і діоксан (5 мл). У камері відкачували газ і вводили азот, що повторювали двічі. Суміш піддавали реакції в мікрохвильовому реакторі при 110 °С протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли MeCN і 3 рази промивали гексаном. Шар MeCN випарювали й очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт CHCl₃-EtOAc) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (692 мг, вихід 86 %). MS (ESI): m/z=755,2 [M+H].

Приклад 1d. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[д]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-6-(трет-бутоксикарбоніламіно)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазаацклопентадецин-14а-карбонова кислота (1d)

До розчину продукту з прикладу 1с (692 мг, 0,95 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл)/етанолі (2,5 мл)/воді (2,5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (154 мг, 3,7 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 50 °С протягом однієї години і охолоджували до кімнатної температури. Органічні розчинники в основному видаляли при зниженому тиску, додавали EtOAc (100 мл), і потім промивали 1 н. HCl (30 мл). Органічний шар розділяли, промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним MgSO₄ і концентрували при зниженому тиску з одержанням 666 мг продукту 1d.

Приклад 1f

До розчину продукту з прикладу 1d (666 мг, 0,92 ммоль) у 1,2-дихлоретані (9 мл) додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (246 мг, 1,52 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 2 годин. Потім до отриманого вище розчину додавали циклопропансульфонамід (184 мг, 1,52 ммоль) з подальшим DBU (0,23 мл, 1,52 ммоль). Отриману суміш перемішували при 40 °С протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (100 мл) і промивали 1 н. HCl (20 мл), потім насиченим хлоридом натрію (20 мл). Органічний шар розділяли, сушили над безводним MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт CHCl₃/EtOAc) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (322 мг, вихід 38 %). MS (ESI): m/z=830,0 [M+H].

Приклад 2. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[д]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(ізонікотинамідо)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазаацклопентадецин-14а-карбоксамід

Приклад 2а. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-Аміно-2-(3-(бензо[д]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазаацклопентадецин-14а-карбоксамід

До суспензії продукту з прикладу 1 (320 мг, 0,39 ммоль) у EtOAc (3 мл) додавали 4 М розчин HCl у діоксані (1,9 мл, 7,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Розчинник випарювали при зниженому тиску, і отриману тверду речовину сушили у вакуумі з одержанням гідрохлориду (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-аміно-2-(3-(бензо[д]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазаацклопентадецин-14а-карбоксаміду (295 мг, кількісний вихід).

Приклад 2b

До розчину з прикладу 2а (28 мг, 0,037 ммоль) у дихлорметані (0,5 мл) додавали ізонікотинову кислоту (5,0 мг, 0,040 ммоль), NATU (16,7 мг, 0,044 ммоль) і діізопропілетиламін (0,021 мл, 0,12 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 2 годин і

випарювали. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=835,0$ [M+H].

Приклад 3. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(2-фторбензамідо)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

Сполуку прикладу 3 одержували відповідно до способу, використовуваного для одержання за прикладом 2, замінюючи ізонікотинову кислоту 2-фторбензойною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії із оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=851,9$ [M+H].

Приклад 4. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамойл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-6-іл)-5-метилізоксазол-3-карбоксамід

Сполуку прикладу 4 одержували відповідно до способу, використовуваного для одержання за прикладом 2, замінюючи ізонікотинову кислоту 5-метилізоксазол-3-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії зі оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=838,9$ [M+H].

Приклад 5. 2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

Сполуку прикладу 5 одержували відповідно до способу, використовуваного для одержання за прикладом 2, замінюючи ізонікотинову кислоту 5-метилпіразин-2-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=849,9$ [M+H].

Приклад 6. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамойл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-6-іл)ізоксазол-5-карбоксамід

Сполуку прикладу 6 одержували відповідно до способу, використовуваного для одержання за прикладом 2, замінюючи ізонікотинову кислоту ізоксазол-5-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=824,9$ [M+H].

Приклад 7. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамойл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-6-іл)тіазол-4-карбоксамід

Сполуку прикладу 7 одержували відповідно до способу, використовуваного для одержання за прикладом 2, замінюючи ізонікотинову кислоту тіазол-4-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=840,9$ [M+H].

Приклад 8. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(1-метил-1H-піразол-3-карбоксамідо)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

Сполуку прикладу 8 одержували відповідно до способу, використовуваного для одержання за прикладом 2, замінюючи ізонікотинову кислоту 1-метил-1H-піразол-3-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=838,0$ [M+H].

Приклад 9. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-5,16-діоксо-6-(піримідин-4-карбоксамідо)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

Сполуку прикладу 9 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 2, замінюючи ізонікотинову кислоту піримідин-4-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=835,9$ [M+H].

Приклад 10. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(1,3-диметил-1H-піразол-4-карбоксамідо)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

Сполуку прикладу 10 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 2, замінюючи ізонікотинову кислоту 1,3-диметил-1H-піразол-4-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=852,0$ [M+H].

Приклад 11. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(3-фторбензамідо)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

Сполуку прикладу 11 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 2, замінюючи ізонікотинову кислоту 3-фторбензоїлхлоридом. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=838,0$ [M+H].

Приклад 12. Трет-бутил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензофуран-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат

Приклад 12a. Трет-бутил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-2-гідрокси-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат

До розчину трет-бутил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(9H-флуорен-9-іліденаміноокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамату (20,0 г, 26,8 ммоль) в оцтовій кислоті (80 мл), перемішуючи при 40 °C, додавали порошок цинку (10,52 г, 166 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 1 години. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли толуолом і фільтрували через целіт. Вихідний розчин промивали водою, 1 н. HCl і насиченим водним хлоридом натрію, сушили над безводним сульфатом магнію і фільтрували. Потім фільтрат випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки 12a (14,8 г, вихід 97 %).

Приклад 12b. Трет-бутил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-хлорхіноксалін-2-ілокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат

Розчин сполуки 12a (10,0 г, 17,6 ммоль), карбонату цезію (17,2, 52,8 ммоль) і 2,3-дихлорхіноксаліну (3,50 г, 17,6 ммоль) у диметилформаміді (175 мл) нагрівали до 70 °C протягом 18 годин. Додавали додаткову частину 2,3-дихлорхіноксаліну (0,70 г, 3,5 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і потім розділяли між етилацетатом (300 мл) і 1 н. HCl (100 мл). Органічний шар розділяли, промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту у вигляді твердої речовини. Тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт EtOAc-гексан) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (4,7 г, вихід 37 %); MS (ESI): $m/z=731,1$ [M+H].

Приклад 12c

У мікрохвильову камеру додавали продукт із 12b (0,40 г 0,547 ммоль), бензофуран-2-ілтрибутилстанан (0,245 г, 0,602 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (50 мг, 0,055 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-2,4,8-триокса-6-феніл-6-фосфаадамтан (32 мг, 0,11 ммоль), бікарбонат натрію (46 мг, 0,547 ммоль) і діоксан (3 мл). У камері відкачували газ і вводили азот. Суміш піддавали реакції в мікрохвильовому реакторі при 110 °C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали 1 н. HCl з подальшим насиченим водним

хлоридом натрію і сушили над безводним сульфатом магнію. Суміш фільтрували через целіт і випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ацетонітрилі і промивали гексаном (п'ять разів), і потім випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт $\text{CHCl}_3\text{-EtOAc}$) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (386 мг, вихід 87 %). MS (ESI): $m/z=813,0$ [M+H].

Приклад 13. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензофуран-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазаціклопентадецин-6-іл)-5-метилізоксазол-3-карбоксамід.

Приклад 13a. Гідрохлорид (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-аміно-2-(3-(бензофуран-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-5,16-діоксо-11,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазаціклопентадецин-14a-карбоксаміду

Продукт із прикладу 12 (0,386 г, 0,475 ммоль) розчиняли в суміші етилацетату (2,4 мл) і 4 н. HCl у діоксані (2,4 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Потім суміш випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,338 мг, вихід 100 %).

Приклад 13b

Суміш продукту з прикладу 13a (30 мг, 0,040 ммоль), 5-метилізоксазол-3-карбонової кислоти (5,1 мг, 0,040 ммоль), N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (15,6 мг, 0,12 ммоль) і HATU (18,3 мг, 0,048 ммоль) у дихлорметані (0,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години і потім випарювали. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку (14 мг, вихід 42 %). MS (ESI): $m/z=822,0$ [M+H].

Приклад 14. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензофуран-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазаціклопентадецин-14a-карбоксамід

Сполуку прикладу 14 одержували відповідно до способу, використовуваного для одержання за прикладом 13, замінюючи 5-метилізоксазол-3-карбонову кислоту 5-метилпіразин-2-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=833,0$ [M+H].

Приклад 15. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензофуран-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(1-метил-1H-піразол-3-карбоксамідо)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазаціклопентадецин-14a-карбоксамід

Сполуку прикладу 15 одержували відповідно до способу, використовуваного для одержання за прикладом 13, замінюючи 5-метилізоксазол-3-карбонову кислоту 1-метил-1H-піразол-3-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=821,1$ [M+H].

Приклад 16. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензофуран-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(1,5-диметил-1H-піразол-3-карбоксамідо)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазаціклопентадецин-14a-карбоксамід

Сполуку прикладу 16 одержували відповідно до способу, використовуваного для одержання за прикладом 13, замінюючи 5-метилізоксазол-3-карбонову кислоту 1,5-диметил-1H-піразол-3-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=835,0$ [M+H].

Приклад 17. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензофуран-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-5,16-діоксо-6-(піримідин-4-карбоксамідо)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-a][1,4]діазаціклопентадецин-14a-карбоксамід

Сполуку прикладу 17 одержували відповідно до способу, використовуваного для одержання за прикладом 13, замінюючи 5-метилізоксазол-3-карбонову кислоту піримідин-4-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=818,9$ [M+H].

Приклад 18. Трет-бутил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензо[b]тіофен-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат

5 Сполуку прикладу 18 одержували відповідно до способу, використовуваного для одержання за прикладом 12, замінюючи бензофуран-2-ілтрибутилстанан бензо[b]тіофен-2-ілтрибутилстананом. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням гексаном/етилацетатом (1:2) одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=829,1$ [M+H].

10 Приклад 19. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[b]тіофен-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-іл)-5-метилізоксазол-3-карбоксамід

15 Приклад 19а. Гідрохлорид (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-аміно-2-(3-(бензо[b]тіофен-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксаміду

20 Продукт із прикладу 18 (0,296 г, 0,357 ммоль) розчиняли в суміші етилацетату (1,7 мл) і 4 н. HCl у діоксані (1,7 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Потім суміш випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,262 мг, вихід 96 %).

Приклад 19b

25 Суміш продукту з прикладу 19а (30 мг, 0,039 ммоль), 5-метилізоксазол-3-карбонової кислоти (5,0 мг, 0,039 ммоль), N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (15,2 мг, 0,118 ммоль) і HATU (17,9 мг, 0,047 ммоль) у дихлорметані (0,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години і потім випарювали. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку (18 мг, вихід 53 %). MS (ESI): $m/z=837,9$ [M+H].

30 Приклад 20. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[b]тіофен-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксамід

35 Сполуку прикладу 20 одержували відповідно до способу, використовуваного для одержання за прикладом 19, замінюючи 5-метилізоксазол-3-карбонову кислоту 5-метилпіразин-2-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=848,7$ [M+H].

40 Приклад 21. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[b]тіофен-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(1-метил-1H-піразол-3-карбоксамідо)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксамід

45 Сполуку прикладу 21 одержували відповідно до способу, використовуваного для одержання за прикладом 19, замінюючи 5-метилізоксазол-3-карбонову кислоту 1-метил-1H-піразол-3-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=836,9$ [M+H].

50 Приклад 22. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[b]тіофен-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(1,5-диметил-1H-піразол-3-карбоксамідо)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксамід

55 Сполуку прикладу 22 одержували відповідно до способу, використовуваного для одержання за прикладом 19, замінюючи 5-метилізоксазол-3-карбонову кислоту 1,5-диметил-1H-піразол-3-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=851,0$ [M+H].

Приклад 23. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[b]тіофен-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-5,16-діоксо-6-(піримідин-4-карбоксамідо)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксамід

Сполуку прикладу 23 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 19, замінюючи 5-метилізоксазол-3-карбонову кислоту піримідин-4-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=835,1$ [M+H].

Приклад 24. Трет-бутил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат

Приклад 24a. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-Етил-2-(4-бромфенілсульфонілокси)-6-(трет-бутоксикарбоніламіно)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксилат

Розчин (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-етил-6-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-гідрокси-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксилату (22,1 г, 44,8 ммоль) і DABCO (8,5 г, 76,7 ммоль) у толуолі (88 мл) перемішували при кімнатній температурі. До цього розчину додавали розчин 4-бромбензол-1-сульфонілхлориду 17,2 г, 67,2 ммоль) у толуолі (44 мл). Після завершення додавання реакційну суміш гасили 10 % водним карбонатом натрію (110 мл), і суміш перемішували протягом 15 хв. Додавали тетрагідрофуран (44 мл) і суміш промивали 0,5 М HCl, водою і потім насиченим водним хлоридом натрію. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і випарювали при зниженому тиску і сушили з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (27,7 г, вихід 87 %), що використовували без додаткового очищення.

Приклад 24b. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-Етил-6-(трет-бутоксикарбоніламіно)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксилат

До розчину сполуки з прикладу 24a (11,0 г, 15,4 ммоль) у NMP (100 мл) додавали фенантридин-6(5H)-он (3,15 г, 16,2 ммоль) з подальшим Cs_2CO_3 (7,53 г, 23,1 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 55 °C протягом чотирьох годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і потім розділяли між етилацетатом (250 мл) і 5 % водним розчином бікарбонату натрію (200 мл). Органічний шар розділяли, промивали 5 % водним розчином бікарбонату натрію (200 мл) з подальшим насиченим сольовим розчином (150 мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту у вигляді твердої речовини. Потім тверду речовину розчиняли в простому трет-бутилметиловому ефірі (200 мл), отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і фільтрували. Фільтрат, що містить бажаний продукт, концентрували при зниженому тиску з одержанням 7,95 г продукту 24b у вигляді твердої речовини; MS-DCI/ NH_3 : 671 (M+H)⁺.

Приклад 24c. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(Трет-бутоксикарбоніламіно)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбонова кислота (24c)

До розчину продукту з прикладу 24b (7,8 г, 11,6 ммоль) у тетрагідрофурані (40 мл)/етанолі (40 мл) додавали водний розчин гідроксиду літію (0,84 г гідроксиду літію в 40 мл H_2O). Отриману суміш нагрівали до 50 °C протягом двох годин і охолоджували до кімнатної температури. Органічні розчинники в основному видаляли при зниженому тиску, і отриманий залишок підкисляли 10 % водним розчином лимонної кислоти й екстрагували етилацетатом (200 мл). Органічний шар розділяли, промивали насиченим сольовим розчином (200 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням ясно-жовтої твердої речовини, що додатково сушили у вакуумній печі при 45 °C протягом 18 годин з одержанням 7,5 г продукту 24c у вигляді світло-жовтої твердої речовини; MS-DCI/ NH_3 : 643 (M+H)⁺.

Приклад 24d. Трет-бутил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат

До розчину продукту з прикладу 24c (7,46 г, 11,6 ммоль) у DMF (80 мл) додавали 1,1'-карбомілдімідазол (5,64 г, 34,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. До отриманого вище розчину потім додавали циклопропансульфонамід (4,21 г, 34,8 ммоль) з подальшим DBU (5,73 мл, 36,0 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. До реакційної суміші додавали EtOAc (200 мл), 10 % водний розчин лимонної кислоти (200 мл) і насичений водний хлорид натрію (50 мл). Органічний шар розділяли, промивали насиченим водним

хлоридом натрію (100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт етилацетат/гептан) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (6,40 г, вихід 74 %). MS (ESI): $m/z=746,1$ [M+H].

5 Приклад 25. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Циклопропілсульфоніл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-6-(піразин-2-карбоксамідо)-1,2,3,5,6,7,8Д10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксамід

Приклад 25а. Гідрохлорид (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-аміно-N-(циклопропілсульфоніл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксаміду

10 До суспензії продукту з прикладу 24 (0,35 г, 0,47 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) додавали 4 М розчин HCl у діоксані (0,6 мл, 2,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник випарювали при зниженому тиску, і отриману тверду речовину сушили у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,32 г, кількісний вихід).

15 Приклад 25b. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Циклопропілсульфоніл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-6-(піразин-2-карбоксамідо)-1,2,3,5,6,7,8Д10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксамід

20 До розчину з прикладу 25а (320 мг, 0,47 ммоль) у диметилформаміді (5 мл) додавали піразинкарбонову кислоту (0,065 г, 0,52 ммоль), HATU (214 мг, 0,56 ммоль) і діізопропілетиламін (0,2 мл, 1,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 2 годин і потім розділяли між 5 % водним бікарбонатом натрію і етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і випарювали. Залишок очищали за допомогою кристалізації з етилацетату/гексану з одержанням бажаного продукту (155 мг, вихід 44 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. MS (ESI): $m/z=752,0$ [M+H].

25 Приклад 26. Циклопентил-(2R,6S,13aS,4aR,16aS,Z)-14а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат

30 Приклад 26а. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-Етил-6-(циклопентилоксикарбоніламіно)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксилат

Сполуку прикладу 26а одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 24b, замінюючи сполуку з прикладу 24а сполукою (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-етил-2-(4-бромфенілсульфонілокси)-6-

35 (циклопентилоксикарбоніламіно)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксилатом з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. MS (DCI/NH_3): $m/z=683,0$ [M+H].

Приклад 26b. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(Циклопентилоксикарбоніламіно)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбонова кислота

40 Сполуку прикладу 26b одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 24c, замінюючи сполуку 24b сполукою 26а, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

MS (DCI/NH_3): $m/z=655,0$ [M+H].

45 Приклад 26с. Циклопентил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат

Зазначену в заголовку сполуку з прикладу 26 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 24, замінюючи сполуку 24с сполукою 26b, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. MS (DCI/NH_3): $m/z=758,0$ [M+H].

Приклад 27. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Циклопропілсульфоніл)-6-(5-метил-1Н-піразол-3-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксамід

55 Сполуку прикладу 27 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 25, замінюючи 2-піразинкарбонову кислоту 5-метил-1Н-піразол-3-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/ TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): $m/z=754,2$ [M+H].

Приклад 28. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-6-іл)-5-метилізоксазол-3-карбоксамід

5 Сполуку прикладу 28 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 25, замінюючи 2-піразинкарбонову кислоту 5-метилізоксазол-3-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): m/z=755,1 [M+H].

10 Приклад 29. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Циклопропілсульфоніл)-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

15 Сполуку прикладу 29 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 25, замінюючи 2-піразинкарбонову кислоту 5-метилпіразин-2-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): m/z=766,1 [M+H].

20 Приклад 30. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-6-іл)тіазол-5-карбоксамід

25 Сполуку прикладу 30 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 25, замінюючи 2-піразинкарбонову кислоту тіазол-5-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): m/z=757,1 [M+H].

30 Приклад 31. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Циклопропілсульфоніл)-6-(2-фторбензамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

30 Сполуку прикладу 31 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 25, замінюючи 2-піразинкарбонову кислоту 2-фторбензойною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): m/z=768,1 [M+H].

35 Приклад 32. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Циклопропілсульфоніл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-6-(піридазин-4-карбоксамідо)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

40 Сполуку прикладу 32 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 25, замінюючи 2-піразинкарбонову кислоту піридазин-4-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): m/z=752,1 [M+H].

45 Приклад 33. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Циклопропілсульфоніл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-6-(піримідин-4-карбоксамідо)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

45 Сполуку прикладу 33 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 25, замінюючи 2-піразинкарбонову кислоту піримідин-4-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): m/z=752,1 [M+H].

50 Приклад 34. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Циклопропілсульфоніл)-6-(1-метил-1H-піразол-3-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

55 Сполуку прикладу 34 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 25, замінюючи 2-піразинкарбонову кислоту 1-метил-1H-піразол-3-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): m/z=754,2 [M+H].

Приклад 35. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Циклопропілсульфоніл)-6-(2-гідрокси-2-метилпропанамідо)-5,16-діоксо-2-фенантридин-6-ілокси)-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

Сполуку прикладу 35 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 25, замінюючи 2-піразинкарбонову кислоту 2-гідрокси-2-метилпропіоновою кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку. MS (ESI): m/z=732,2 [M+H].

Приклад 36. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Циклопропілсульфоніл)-6-(1,5-диметил-1H-піразол-3-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

Сполуку прикладу 36 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 25, замінюючи 2-піразинкарбонову кислоту 1,5-диметил-1H-піразол-3-карбоною кислотою. При очищенні неочищеної речовини за допомогою хроматографії з оберненою фазою з елюванням ацетонітрилом/водою/TFA одержували зазначену в заголовку сполуку.

MS (ESI): m/z=768,1 [M+H].

Приклад 37. Циклопентил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Циклопропілсульфонілкарбамоїл)-2-(2-фторфенантридин-6-ілокси)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат

Приклад 37a. 5'-Фтор-2'-нітробіфеніл-2-карбоксилат

У мікрохвильову камеру додавали 2-(метоксикарбоніл)фенілборонову кислоту (63,4 мг, 0,352 ммоль), 2-бром-4-фтор-1-нітробензол (77 мг, 0,35 ммоль), діацетоксипаладій (0,93 мг, 4,1 мкмоль) і дициклогексил(2',6'-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфін (3,47 мг, 8,45 мкмоль). Додавали етанол (1760 мкл) і карбонат натрію (176 мкл, 0,352 ммоль), і суміш піддавали реакції в мікрохвильовому реакторі при 100 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії (елюант: гексан/етилацетат 9:1) з одержанням метил-5'-фтор-2'-нітробіфеніл-2-карбоксилату (37a, 54,8 мг, 0,199 ммоль, вихід 56,6 %).

Приклад 37b. 2-Фтор-5-гідроксифенантридин-6(5H)-он

До розчину продукту з прикладу 37a (метил-5'-фтор-2'-нітробіфеніл-2-карбоксилат, 56,79 мг, 0,206 ммоль) у метанолі (9 мл) додавали 10 % паладій на вуглєці (15,6 мг, 0,015 ммоль). Колбу заповнювали за допомогою балона з воднем і три рази дегазували воднем. Реакційну суміш перемішували, розбавляли диметилформамідом і фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням 2-фтор-5-гідроксифенантридин-6(5H)-ону (37b, 46,36 мг, 0,202 ммоль, вихід 98 %).

Приклад 37c. 2-Фторфенантридин-6(5H)-он

Суміш продукту з прикладу 37b (2-фтор-5-гідроксифенантридин-6(5H)-он (46,4 мг, 0,202 ммоль), оцтової кислоти (3 мл) і цинку (99 мг, 1,517 ммоль) нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником при 130 °C протягом 1 години. Суміш розбавляли диметилформамідом і фільтрували, і фільтрат концентрували з одержанням жовто-коричневої твердої речовини (100 мг). Тверду речовину розділяли між дихлорметаном/диметилформамідом (2/1, 50 мл) і карбонатом натрію (10 мл). Органічний шар промивали водою (2x10 мл) і концентрували з одержанням 2-фторфенантридин-6(5H)-ону (37c, 38,2 мг, вихід 88 %).

Приклад 37d. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-Етил-6-(циклопентилоксикарбоніламіно)-2-(2-фторфенантридин-6-ілокси)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксилат

Сполуку прикладу 37d одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 37b, замінюючи (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-етил-2-(4-бромфенілсульфонілокси)-6-(циклопентилоксикарбоніламіно)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксилат на 1a, і замінюючи 2-фторфенантридин-6(5H)-он (80c) на фенантридин-6(5H)-он, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з виходом 48 %.

Приклад 37e. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(Циклопентилоксикарбоніламіно)-2-(2-фторфенантридин-6-ілокси)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбонова кислота

Сполуку прикладу 37e одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 37c, замінюючи продукт із прикладу 37d на продукт із прикладу 24b.

Приклад 37f. Циклопентил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-2-(2-фторфенантридин-6-ілокси)-5,16-діоксо-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат

Сполуку з прикладу 37 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 24, замінюючи продукт із прикладу 37е на продукт із прикладу 24с (14,6 мг, вихід 78 %). MS (ESI): $m/z=776,1$ [M+H].

Приклад 38. Трет-бутил-(2R,6S,13аS,14аR,16аS,Z)-14а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-2-(2,9-дифторфенантридин-6-ілокси)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат

Приклад 38а. Метил-5,5'-дифтор-2'-нітробіфеніл-2-карбоксилат

До 2-бром-4-фтор-1-нітробензолу (185,16 мг, 0,842 ммоль) додавали Pd_2dba_3 (23,12 мг, 0,025 ммоль) і порошкову мідь (271 мг, 4,26 ммоль). Додавали диметилсульфоксид (2,3 мл) і метил-2-бром-4-фторбензоат (0,122 мл, 0,842 ммоль), і суміш енергійно перемішували при 100 °С протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (20 мл) і фільтрували. Фільтрат промивали водою і сушили (безводний Na_2SO_4) і концентрували з одержанням жовтого масла (279,8 мг). Це масло використовували без очищення для одержання за прикладом 38b.

Приклад 38b. 2,9-Дифтор-5-гідроксифенантридин-6(5H)-он

До продукту з прикладу 38а (279,8 мг) додавали метанол (7,5 мл) і 10 % паладій на вуглеці (76 мг, 0,071 ммоль). Колбу заповнювали за допомогою балона з воднем, і суміш дегазували і повторно заповнювали воднем три рази. Суміш перемішували в атмосфері водню протягом 16 годин, розбавляли диметилформамідом і фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням червоної твердої речовини. Цю речовину розтирали в дихлорметані/гексані (9/1) і фільтрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (приклад 38b, 43,15 мг, 0,175 ммоль, кількісний вихід).

Приклад 38с. 2,9-Дифторфенантридин-6(5H)-он

Сполуку прикладу 38с одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 37с, замінюючи продукт із прикладу 38b на продукт із прикладу 80b.

Приклад 38d. (2R,6S,13аS,14аR,16аS,Z)-Етил-6-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,9-дифторфенантридин-6-ілокси)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксилат

Сполуку прикладу 38d одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 24с, замінюючи продукт із прикладу 38с на фенантридин-6(5H)-он.

Приклад 38е. (2R,6S,13аS,14аR,16аS,Z)-6-(Трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,9-дифторфенантридин-6-ілокси)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбонова кислота

Сполуку прикладу 38е одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 24с, замінюючи продукт із прикладу 38d на продукт із прикладу 24b.

Приклад 38f. Трет-бутил-(2R,6S,13аS,14аR,16аS,Z)-14а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-2-(2,9-дифторфенантридин-6-ілокси)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат

Сполуку прикладу 38 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 24, замінюючи продукт із прикладу 38е на продукт із прикладу 24с. MS (ESI): $m/z=782,1$ [M+H].

Приклад 39. Трет-бутил-(2R,6S,13а,14а,16а)-14а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)октадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат

До продукту з прикладу 24 (79,1 мг, 0,106 ммоль) і каталізатора Крабтри (3,45 мг, 4,24 мкмоль) (4 мольних %) у 4 мл товстостінну пробірку додавали дегазований аргонетанол (0,8 мл). Посудину три рази барботували аргонетом і потім накачували воднем (50 psi, 35153,48 кг/м²). Суміш нагрівали до 50 °С в атмосфері водню і перемішували протягом 4,5 годин при 50 °С.

Реакційну суміш концентрували й очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою, елюювали в градієнті ацетонітрилу (1 % TFA)/води з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (70,41 мг, 0,094 ммоль, вихід 89 %). MS (ESI): $m/z=748,2$ [M+H].

Приклад 40. Циклопентил-(2R,6S,13а,14а,16а)-14а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)октадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат

Сполуку прикладу 40 одержували відповідно до способу, використовуюваного для одержання за прикладом 39, замінюючи продукт із прикладу 24 на продукт із прикладу 26. MS (ESI): $m/z=760,2$ [M+H].

Приклад 41. Трет-бутил-(2R,6S,13a,14a,16a)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-14a-(тіофен-2-ілсульфонілкарбамоїл)октадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазаациклопентадецин-6-ілкарбамат

Сполуку прикладу 41 одержували відповідно до способу, використовуваного для одержання за прикладом 24, замінюючи циклопропансульфонамід на тіофен-2-сульфонамід. MS (ESI): m/z=788,0 [M+H].

Приклад 42. (2R,6S,13a,14a,16a)-N-(Циклопропілсульфоніл)-6-(2-метилпіримідин-5-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазаациклопентадецин-14a-карбоксамід

Приклад 42a. (S)-2-(2-Метилпіримідин-5-карбоксамідо)нон-8-енова кислота

Дициклогексиламінову сіль Вос-2(S)-аміно-нон-8-енової кислоти можна суспендувати в ізопропілацетаті, кілька разів промивати водним розчином лимонної кислоти, і потім один раз водою. Промитий продукт, концентрований, і потім повторно розведений в ізопропілацетаті, можна піддавати реакції з HCl з одержанням солі HCl 2(S)-аміно-нон-8-енової кислоти. 2-Метилпіримідин-5-карбонову кислоту, N,N'-дисукцинімідилкарбонат і N,N'-диметиламінопіридин можна розчиняти в N-метил-2-піролідоні (NMP) і перемішувати. Потім додають сіль HCl 2(S)-аміно-нон-8-енової кислоти з наступним триетиламіном, і перемішують з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з прикладу 42a, які можна кристалізувати, додаючи HCl з подальшою водою.

Приклад 42b. (1R,2S)-Етил-1-((2S,4R)-N-(трет-бутоксикарбоніл)-1-((S)-2-(2-метилпіримідин-5-карбоксамідо)нон-8-еноїл)-4-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)піролідин-2-карбоксамідо)-2-вінілциклопропанкарбоксилат

Можна проводити реакцію (2S,4R)-N-Вос-4-гідроксипроліну з 2-хлор-3-(тіофен-2-іл)хіноксаліном у NMP у присутності трет-бутоксиду натрію з одержанням (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)піролідин-2-карбонової кислоти. Потім можна додавати простий тетр-бутилметиловий ефір (MTBE) і воду. Водний шар відокремлюють, промивають, і потім додають HCl з подальшою екстракцією MTBE. Екстрагований продукт можна змішувати з діізопропілетиламіном (DIPEA) і HATU (CAS # 148893-10-1), і потім проводити реакцію з тозилатною сіллю (1R,2S)-етил-1-аміно-2-вінілциклопропанкарбоксилату в диметилформаміді (DMF) і толуолі. У реакції одержують (2S,4R)-трет-бутил 2-((1R,2S)-1-(етоксикарбоніл)-2-вінілциклопропілкарбамоїл)-4-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)піролідин-1-карбоксилат, який можна екстрагувати MTBE і промивати HCl, додатково екстрагувати, промивати, сушити і розчиняти в 2-пропанолі.

До розчину 2-пропанолу можна додавати HCl з одержанням (1R,2S)-етил-((2S,4R)-4-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)піролідин-2-карбоксамідо)-2-вінілциклопропанкарбоксилату, який можна кристалізувати, нейтралізуючи NaOH.

Можна змішувати (1R,2s)-етил-1-((2S,4R)-4-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)піролідин-2-карбоксамідо)-2-вінілциклопропанкарбоксилат, зазначену в заголовку сполуку з прикладу 42a, N-гідрокси-5-норборнен-2,3-дикарбоксимід і гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду і перемішувати в DMF протягом декількох годин з наступним додаванням N,N'-диметилетилендіаміну. У реакції одержують (1R,2S)-етил-1-((2S,4R)-1-((S)-2-(2-метилпіримідин-5-карбоксамідо)нон-8-еноїл)-4-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)піролідин-2-карбоксамідо)-2-вінілциклопропанкарбоксилат, який можна розчиняти в ізопропілацетаті й екстрагувати водною H₃PO₄, і потім екстрагувати водним K₂HPO₄. Можна проводити реакцію продукту з ди-трет-бутилдикарбонатом у присутності диметиламінопіридину з подальшою екстракцією сумішшю розчину лимонної кислоти і розчину хлориду натрію з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з прикладу 42b.

Приклад 42c. Гідрохлорид (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-етил-6-(2-метилпіримідин-5-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазаациклопентадецин-14a-карбоксилату

Продукт із прикладу 42b можна піддавати реакції обміну із замиканням кільця в присутності каталізатора Zhan-B у толуолі з одержанням (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-15-трет-бутил-14a-етил-6-(2-метилпіримідин-5-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-тетрадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазаациклопентадецин-14a,15(1H)-дикарбоксилату. Каталізатор після реакції можна гасити імідазолом.

У продукту з замкнутим кільцем у толуолі можна замінити розчинник на ацетонітрил з наступним додаванням соляної кислоти в діоксані і нагріванням з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з прикладу 42с.

Приклад 42d. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Циклопропілсульфоніл)-6-(2-метилпіримідин-5-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

Виділений продукт із прикладу 42с можна змішувати з тетрагідрофураном, водою і LiOH·H₂O, і потім нагрівати і перемішувати. Реакційну суміш пізніше можна охолоджувати, додавати водну H₃PO₄, водний NaCl і 2-метилтетрагідрофуран, і органічний шар відокремлюють, промивають і фільтрують. До концентрованого органічного шару додають MeCN, нагрівають і охолоджують, і потім додають діетиламін. Завись нагрівають і охолоджують з одержанням діетиламінової солі (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(2-метилпіримідин-5-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксилату, яку можна додатково промивати і сушити.

Діетиламінову сіль можна змішувати з тетрагідрофураном, 2-метилтетрагідрофураном і водною H₃PO₄. Органічний шар відокремлюють, промивають водним NaCl, і потім концентрують і/або очищають. Потім продукт можна змішувати з NMP з наступним додаванням карбонілдіімідазолу (CDI), і потім 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU). Потім можна додавати циклопропілсульфонамід. Реакційну суміш перемішують протягом декількох годин. Потім можна додавати ізопропілацетат з подальшим водним K₂HPO₄, і потім водним H₃PO₄. Органічний шар можна відокремлювати, промивати й очищати з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з прикладу 42d.

Приклад 43. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-6-іл)-3-метилізоксазол-5-карбоксамід

Сполуку прикладу 43 можна одержувати відповідно до способу, описаного для одержання за прикладом 42, заміняючи 2-метилпіримідин-5-карбонову кислоту з прикладу 42a 3-метилізоксазол-5-карбоною кислотою з прикладу 43a, з одержанням (s)-2-(3-метилізоксазол-5-карбоксамідо)нон-8-енової кислоти. Усі наступні стадії варто проводити подібним із прикладом 42 чином з одержанням сполуки прикладу 43.

Приклад 44. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-6-іл)-5-метилізоксазол-3-карбоксамід

Сполуку прикладу 44 можна одержувати відповідно до способу, описаного для одержання за прикладом 42, заміняючи 2-метилпіримідин-5-карбонову кислоту з прикладу 42a 5-метилізоксазол-3-карбоною кислотою з прикладу 44a, з одержанням (S)-2-(5-метилізоксазол-3-карбоксамідо)нон-8-енової кислоти. Усі наступні стадії варто проводити подібним із прикладом 42 чином з одержанням сполуки прикладу 44.

Приклад 45. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(3-фторбензамідо)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

Сполуку прикладу 45 можна одержувати відповідно до способу, описаного для одержання за прикладом 42, заміняючи 2-метилпіримідин-5-карбонову кислоту з прикладу 42a 3-фторбензойною кислотою з прикладу 45a, з одержанням (S)-2-(3-фторбензамідо)нон-8-енової кислоти. Усі наступні стадії варто проводити подібним із прикладом 42 чином з одержанням сполуки прикладу 45.

Приклад 46. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-5,16-діоксо-6-(піримідин-4-карбоксамідо)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

Сполуку прикладу 46 можна одержувати відповідно до способу, описаного для одержання за прикладом 42, заміняючи 2-метилпіримідин-5-карбонову кислоту з прикладу 42a піримідин-4-карбоною кислотою з прикладу 46a, з одержанням (S)-2-(піримідин-4-карбоксамідо)нон-8-енової кислоти. Усі наступні стадії варто проводити подібним із прикладом 42 чином з одержанням сполуки прикладу 46.

Приклад 47. N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-6-іл)ізоксазол-5-карбоксамід

5 Сполуку прикладу 47 можна одержувати відповідно до способу, описаного для одержання за прикладом 42, замінюючи 2-метилпіримідин-5-карбонову кислоту з прикладу 42а ізоксазол-5-карбоною кислотою з прикладу 47а, з одержанням (S)-2-(ізоксазол-5-карбоксамідо)нон-8-енової кислоти. Усі наступні стадії варто проводити подібним із прикладом 42 чином з одержанням сполуки прикладу 47.

10 Приклад 48. (2R,6S,3aS,14aR,16aS,Z)-2-(3-(Бензо[d]тіазол-2-іл)хіноксалін-2-ілокси)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

15 Сполуку прикладу 48 можна одержувати відповідно до способу, описаного для одержання за прикладом 42, замінюючи 2-метилпіримідин-5-карбонову кислоту з прикладу 42а 5-метилпіразин-2-карбоною кислотою з прикладу 48а, з одержанням (S)-2-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)нон-8-енової кислоти. Усі наступні стадії варто проводити подібним із прикладом 42 чином з одержанням сполуки прикладу 48.

20 Приклад 49. (2R,6S,3aS,14aR,16aS,Z)-N-(Циклопропілсульфоніл)-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

Приклад 49a. (S)-2-(5-Метилпіразин-2-карбоксамідо)нон-8-енова кислота

25 Дициклогексиламінову сіль Вос-2(S)-аміно-нон-8-енової кислоти можна суспендувати в ізопропілацетаті, декілька разів промивати водним розчином лимонної кислоти, і потім один раз водою. Промитий продукт, концентрований, і потім повторно розведений в ізопропілацетаті, можна піддавати реакції з HCl з одержанням солі HCl 2(5)-аміно-нон-8-енової кислоти. 5-Метил-2-піразинкарбонову кислоту, N,N'-дисукцинімідилкарбонат і N,N'-диметиламінопіридин можна розчиняти в N-метил-2-піролідоні (NMP) і перемішувати. Потім додають сіль HCl 2(S)-аміно-нон-8-енової кислоти з подальшим триетиламіном і перемішують з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з прикладу 49a, яких можна кристалізувати, додаючи HCl з подальшою водою.

Приклад 49b. (1R,2S)-Етил-1-((2S,4R)-N-(трет-бутоксикарбоніл)-1-((S)-2-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)нон-8-еноїл)-4-(фенантридин-6-ілокси)піролідин-2-карбоксамідо)-2-вінілциклопропанкарбоксилат

35 Можна проводити реакцію (2S,4R)-N-Вос-4-гідроксипроліну з 6-хлорфенантридином у NMP у присутності трет-бутоксиду натрію з одержанням (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(фенантридин-6-ілокси)піролідин-2-карбоною кислоти. Потім можна додавати простий трет-бутилметиловий ефір (MTBE) і воду. Водний шар відокремлюють, промивають, і потім додають HCl з подальшою екстракцією MTBE. Екстрагований продукт можна змішувати з діізопропілетиламіном (DIPEA) і HATU (CAS № 148893-10-1), і потім піддавати реакції з тозилатною сіллю (1R,2S)-етил-1-аміно-2-вінілциклопропанкарбоксилату в диметилформаміді (DMF) і толуолі. У реакції одержують (2S,4R)-трет-бутил-2-((1R,2S)-1-(етоксикарбоніл)-2-вінілциклопропілкарбамоїл)-4-(фенантридин-6-ілокси)піролідин-1-карбоксилат, який можна екстрагувати MTBE і промивати HCl, додатково екстрагувати, промивати, сушити і розчиняти в 2-пропанолі.

45 До розчину 2-пропанолу можна додавати HCl з одержанням (1R,2S)-етил-1-((2S,4R)-4-(фенантридин-6-ілокси)піролідин-2-карбоксамідо)-2-вінілциклопропанкарбоксилату, який можна кристалізувати, нейтралізуючи NaOH.

50 Можна змішувати (1R,2S)-етил-1-((2S,4R)-4-(фенантридин-6-ілокси)піролідин-2-карбоксамідо)-2-вінілциклопропанкарбоксилат, зазначену в заголовку сполуку з прикладу 49a, N-гідрокси-5-норборнен-2,3-дикарбоксимід і гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду і перемішувати в DMF з наступним додаванням N,N'-диметилетилендіаміну. У реакції одержують (1R,2S)-етил-1-((2S,4R)-1-((S)-2-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)нон-8-еноїл)-4-(фенантридин-6-ілокси)піролідин-2-карбоксамідо)-2-вінілциклопропанкарбоксилат, який можна розчиняти в ізопропілацетаті й екстрагувати водною H₃PO₄, і потім екстрагувати водним K₂HPO₄. Можна проводити реакцію продукту з ди-трет-бутилдикарбонатом у присутності диметиламінопіридину з наступною екстракцією сумішшю розчину лимонної кислоти і розчину хлориду натрію з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з прикладу 49b.

Приклад 49c. Гідрохлорид (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-етил-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксилату

Продукт із прикладу 49b можна піддавати реакції обміну з замиканням кільця в присутності каталізатора Zhan-B у толуолі з одержанням (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-15-трет-бутил-14a-етил-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-тетрадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a,15(1H)-дикарбоксилату. Каталізатор після реакції можна гасити імідазолом.

У продукту з замкнутим кільцем у толуолі можна замінити розчинник на ацетонітрил з наступним додаванням соляної кислоти в діоксані і нагріванням з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з прикладу 49c.

Приклад 49d. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Циклопропілсульфоніл)-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

Виділений продукт із прикладу 49c можна змішувати з тетрагідрофураном, водою і LiOH·H₂O, і потім нагрівати і перемішувати. Реакційну суміш пізніше можна охолоджувати, додавати водну H₃PO₄, водний NaCl і 2-метилтетрагідрофуран, і органічний шар відокремлюють, промивають і фільтрують. До концентрованого органічного шару додають MeCN, нагрівають і охолоджують, і потім додають діетиламін. Завись нагрівають і охолоджують з одержанням діетиламінової солі (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксилату, яку можна додатково промивати і сушити.

Діетиламінову сіль можна змішувати з тетрагідрофураном, 2-метилтетрагідрофураном і водною H₃PO₄. Органічний шар відокремлюють, промивають водним NaCl, і потім концентрують і/або очищають. Потім продукт можна змішувати з NMP з наступним додаванням карбонілдіімідазолу (CDI), і потім 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU). Потім можна додавати циклопропілсульфонамід. Реакційну суміш перемішують протягом декількох годин. Потім можна додавати ізопропілацетат з подальшим водним KН₂PO₄, і потім водною H₃PO₄. Органічний шар можна відокремлювати, промивати й очищати з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з прикладу 49d. Виділений продукт можна додатково розчиняти в ізопропілацетаті, і потім розчин розбавляють етанолом. До отриманого розчину можна порціонно додавати воду з достатніми періодами витримки після кожного додавання для забезпечення усунення перенасичення. Додавання води припиняють відразу, як тільки потрібна система розчинників стає двофазною внаслідок часткового поділу фаз системи розчинників ізопропілацетату, етанолу, води. Завись можна перемішувати протягом декількох годин, і потім за допомогою фільтрації виділяють тверду речовину і сушать з одержанням кристалічного гідрату зазначеної в заголовку сполуки.

Приклад 50. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Циклопропілсульфоніл)-6-(1,5-диметил-1H-піразол-3-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

Сполуку прикладу 50 можна одержувати відповідно до способу, описаного для одержання за прикладом 49, заміняючи 5-метилпіразин-2-карбонову кислоту з прикладу 49a -(1,5-диметил-1H-піразол-3-карбоною кислотою з прикладу 50a, з одержанням (S)-2-(1,5-диметил-1H-піразол-3-карбоксамідо)нон-8-енової кислоти. Усі наступні стадії варто проводити подібним із прикладом 49 чином з одержанням сполуки прикладу 50.

Приклад 51. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Циклопропілсульфоніл)-6-(5-метил-1H-піразол-3-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

Сполуку прикладу 51 можна одержувати відповідно до способу, описаного для одержання за прикладом 49, заміняючи 5-метилпіразин-2-карбонову кислоту з прикладу 49a 5-метил-1H-піразол-3-карбоною кислотою з прикладу 51a, з одержанням (S)-2-(5-метил-1H-піразол-3-карбоксамідо)нон-8-енової кислоти. Усі наступні стадії варто проводити подібним із прикладом 49 чином з одержанням сполуки прикладу 51.

Приклад 52. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Циклопропілсульфоніл)-6-(2-фторбензамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід

Сполуку прикладу 52 можна одержувати відповідно до способу, описаного для одержання за прикладом 49, замінюючи 5-метилпіразин-2-карбонову кислоту з прикладу 49а 2-фторбензойною кислоту з прикладу 52а, з одержанням (S)-2-(2-фторбензамідо)нон-8-енової кислоти. Усі наступні стадії варто проводити подібним із прикладом 49 чином з одержанням сполуки прикладу 52.

Приклад 53. (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Циклопропілсульфоніл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-6-(піразин-2-карбоксамідо)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксамід

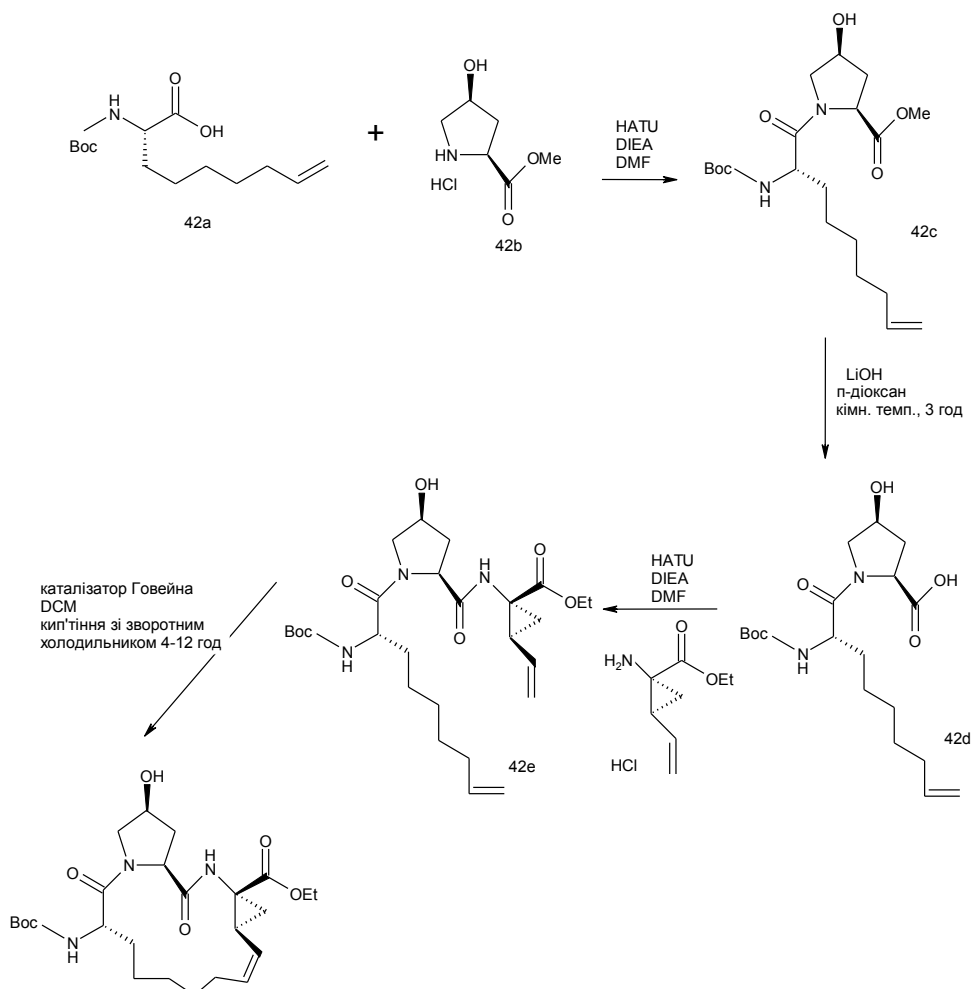
Сполуку прикладу 53 можна одержувати відповідно до способу, описаного для одержання за прикладом 49, замінюючи 5-метилпіразин-2-карбонову кислоту з прикладу 49а піразинкарбоною кислоту з прикладу 53а, з одержанням (S)-2-(піразин-2-карбоксамідо)нон-8-енової кислоти. Усі наступні стадії варто проводити подібним із прикладом 49 чином з одержанням сполуки прикладу 53.

Приклад 54. трет-бутил-(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14а-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-2-(тіазоло[4,5-с]хінолін-4-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-6-ілкарбамат

Суміш складного метилового ефіру 5-бромтіазол-4-карбонової кислоти (0,521 г, 2,35 ммоль), 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)аніліну (0,514 г, 2,35 ммоль), хлориду 1,1'-біс(дитрет-бутилфосфіно)ферроценпаладію (0,060 г, 0,094 ммоль) і карбонату натрію (1,17 мл 2 М водний розчин) у тетрагідрофурані (12 мл) перемішували в атмосфері азоту при rt протягом 48 годин. Потім реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом додаткових 16 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до rt , розбавляли дихлорметаном (120 мл) і диметилформамідом (40 мл) і промивали водою (20 мл). Отриману тверду речовину виділяли за допомогою вакуумної фільтрації з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,251 мг, вихід 53 %, тіазоло[4,5-с]хінолін-4(5H)-он).

Приклад 55

Синтез циклічного пептидного попередника



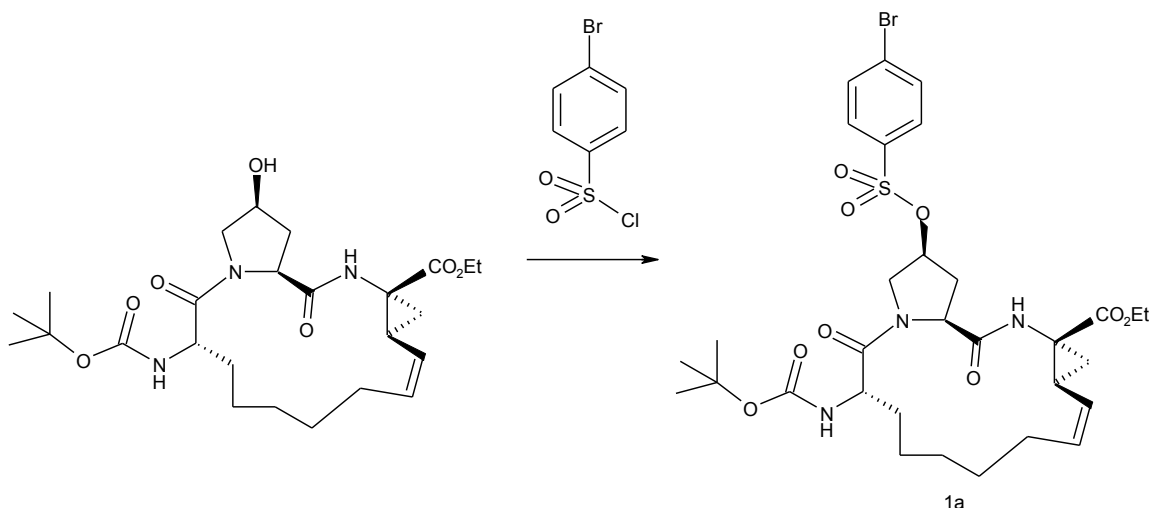
До розчину Вос-L-2-аміно-8-ноненової кислоти 42а (1,36 г, 5 ммоль) і комерційно доступного складного метилового ефіру цис-1-гідроксипроліну 42b (1,09 г, 6 ммоль) у 15 мл DMF додавали DIEA (4 мол, 4 екв.) і HATU (4 г, 2 екв.). Зв'язування проводили при 0 °С протягом періоду 1 година. Реакційну суміш розбавляли 100 мл EtOAc, і потім проводили відмивання 5 % лимонною кислотою 2х20 мл, водою 2х20 мл, 1 М NaHCO₃ 4х20 мл і насиченим сольовим розчином 2х10 мл, відповідно. Органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄, і потім випарювали, одержуючи дипептид 42с (1,91 г, 95,8 %), що ідентифікували за допомогою ВЕРХ (час утримування = 8,9 хв, 30-70 %, 90 %В) і MS (виявляли 421,37, M+Na⁺).

Дипептид 42с (1,91 г) розчиняли в 15 мл діоксану і 15 мл 1 н. водного розчину LiOH і проводили реакцію гідролізу при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш підкисляли 5 % лимонною кислотою й екстрагували 100 мл EtOAc, і потім проводили відмивання водою 2х20 мл і насиченим сольовим розчином 2х20 мл, відповідно. Органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄, і потім видаляли у вакуумі, одержуючи форму вільної карбонової кислоти 42d (1,79 г, 97 %), що використовували для наступної стадії синтезу без необхідності в додатковому очищенні.

До отриманого вище розчину вільної кислоти (1,77, 4,64 ммоль) у 5 мл DMF додавали складний етиловий ефір D-β-вінілциклопропанової амінокислоти (0,95 г, 5 ммоль), DIEA (4 мл, 4 екв.) і HATU (4 г, 2 екв.). Зв'язування проводили при 0 °С протягом періоду 5 годин. Реакційну суміш розбавляли 80 мл EtOAc, і потім проводили відмивання 5 % лимонною кислотою 2х20 мл, водою 2х20 мл, 1 М NaHCO₃ 4х20 мл і насиченим сольовим розчином 2х10 мл, відповідно. Органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄, і потім випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використання різних відношень гексану:EtOAc як елюючої фази (5:1→3:1→1:1→1:2→1:5). Після видалення елюючих розчинників (1,59 г, 65,4 %) виділяли лінійний трипептид 42е у вигляді масла, ідентифікували за допомогою ВЕРХ (час утримування = 11,43 хв) і MS (виявляли 544,84, M+Na⁺).

З розчину лінійного трипептиду 42е (1,51 г, 2,89 ммоль) у 200 мл сухого DCM видаляли кисень, барботуючи N₂. Потім додавали каталізатор Говейда 1 генерації (5 мольних % екв.) у вигляді твердої речовини. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері N₂ протягом 12 годин. Розчинник випарювали, і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використання різних відношень гексану:EtOAc як елюючої фази (9:1→5:1→3:1→1:1→1:2→1:5). Після видалення елюючих розчинників (1,24 г, 87 %) виділяли циклічний пептидний попередник у вигляді білого порошку, ідентифікували за допомогою ВЕРХ (час утримування = 7,84 хв, 30-70 %, 90 %В) і MS (виявляли 516,28, M+Na⁺).

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-етил-2-(4-бромфенілсульфонілокси)-6-(трет-бутоксикарбоніламіно)-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазаціклопентадецин-14a-карбоксилат



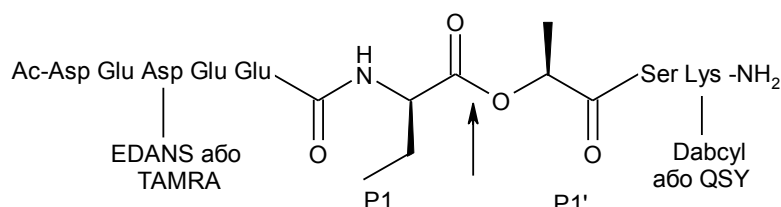
Розчин (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-етил-6-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-гідрокси-5,16-діоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазаціклопентадецин-14a-карбоксилату (22,1 г, 44,8 ммоль) і DABCO (8,5 г, 76,7 ммоль) у толуолі (88 мл) перемішували при кімнатній температурі. До цього розчину додавали розчин 4-бромбензол-1-сульфонілхлориду (17,2 г, 67,2 ммоль) у толуолі (44 мл). Після завершення

додавання реакційну суміш гасили 10 % водним карбонатом натрію (110 мл), і суміш перемішували протягом 15 хв. Додавали тетрагідрофуран (44 мл) і суміш промивали 0,5 М НСІ, водою, і потім насиченим водним хлоридом натрію. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і випарювали при зниженому тиску і сушили з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (27,7 г, вихід 87 %), що використовували без додаткового очищення.

Приклад 56

Вимір ефективності інгібування з очищеним ферментом протеазою NS3

Активність рекомбінантних протеаз NS3 HCV, отриманих з ізолятів, що представляють генотипи 1, 2, 3 або 4, вимірюють за допомогою розщеплення наступного пептидного субстрату:



Субстрат мітять фтором і гасником флуоресценції. Розщеплення приводить до вивільнення гасника і збільшення флуоресценції. Протеазу NS3 інкубують серією розведень інгібітору в 150 mM NaCl, 10 % гліцерині, 5 mM DTT, з 0,01 % додецилмальтозидом або без нього протягом 30 хвилин або 300 хвилин. Для запуску реакції додають субстрат з концентрацією 5 мкМ, і вимірюють флуоресценцію з інтервалами 2 хвилини протягом 30 хвилин. Діапазон концентрацій ферменту складає від 10 до 100 nM під час відсутності детергенту або в 10 разів менше в присутності детергенту. Субстратні пептиди мітять EDANS і DABCYL (збудження 355 нм, випускнення 485 нм) або TAMRA і QSY (збудження 544 нм, випускнення 590 нм). Для стандартного визначення IC₅₀ використовували 3-кратні серійні розведення, починаючи з вихідної концентрації 100 мкМ, 200 мкМ або 2 мМ. Для сполук зі значеннями K_i що приблизно дорівнюють або менші, ніж концентрація ферменту, використовували формат розрахунку сильного зв'язування з 24 розведеннями інгібітору, що покривають діапазон від 0 до 100 nM інгібітору. Значення K_i розраховували, використовуючи формат аналізу сильного зв'язування у відповідності з наступним рівнянням:

$$V = A \{ [(K + I - E)^2 + 4KE]^{1/2} - (K + I - E) \}$$
, де I = загальна концентрація інгібітору, E = концентрація активного ферменту, K = гадане значення K_i і $A = [k_{cat}/S/2][K_m/(S)]$.

Клітинні лінії, що містять реплікони

Для характеристики сполуки в клітинній культурі можна використовувати дві клітинні лінії, що містять субгеномні реплікони: одну, отриману з генотипу 1a, і іншу, отриману з генотипу 1b. Обидві репліконні конструкції являють собою біцистронні субгеномні реплікони, по суті подібні до репліконів, описаних Bartenschlager з колегами (Lohmann et al., Science (1999) 285(5424): 110-113). Конструкція реплікону генотипу 1a містить кодуючу область NS3-NS5B, отриману зі штаму HCV H77 (1a-H77) (Blight et al., J. Virol. (2003) 77(5):3181-3190). Перший цистрон конструкції складається з перших 36 нуклеотидів гена кора 1a-H77 HCV, злитих з репортером люциферазою світляка і селективним маркером фосфотрансфери неоміцину (Neo). Кодуючі області люциферази і Neo розділені протеазою FMDV 2a. Другий цистрон містить кодуючу область NS3-NS5B, отриману з 1a-H77, із введенням адаптивних мутацій E1202G у NS3, K1691R у NS4A і K2040R і S2204I у NS5A. Конструкція реплікону 1b-Con-1 ідентична реплікону 1a-H77 реплікон, за винятком того, що 5'- і 3'-NTR і кодуючу область NS3-NS5B можна одержувати зі штаму 1b-Con-1 (Blight et al., Science (2000) 290(5498): 1972-1974), і адаптивні мутації являють собою E1202G і T1280I у NS3 і S2204I у NS5A.

Тестування дії сполук відносно репліконів

Клітинні лінії, що містять реплікон, можна підтримувати в модифікованому по Дульбекко середовищі Ігла (DMEM), що містить 100 МО/мл пеніциліну, 100 мг/мл стрептоміцину (Invitrogen), 200 мг/мл G418 (Invitrogen) і 10 % (об./об.) фетальну телячу сироватку (FBS). Клітини, що містять реплікон, можна висівати в 96-ямкові планшети з щільністю 5000 клітин на ямку в 100 мкл DMEM, що містить 5 % FBS. На наступні добу сполуку початково можна розбавляти в диметилсульфоксиді (DMSO) з одержанням 200×вихідного розчину інгібітору в серії 8 папівлогарифмічних розведень. Потім серію розведень можна розбавляти в 100 разів у середовищі, що містить 5 % FBS. У кожен ямку планшета з нічною клітинною культурою, що вже містить 100 мкл DMEM з 5 % FBS, можна додавати сто мікролітрів середовища з інгібітором. В

аналізах, де оцінюють ефект зв'язування білка на ефективність інгібітору, середовище з планшетів з нічною клітинною культурою можна замінити на 200 мкл DMEM, що містить 40 % плазми людини (Innovative Research) і 5 % FBS, а також сполуку. Клітини можна ростити протягом 4 діб в інкубаторах для культур тканин. Інгібуючу дію сполук проти репліконів можна визначати, вимірюючи рівень люциферази або РНК HCV. Аналіз люциферази можна проводити, використовуючи набір Luciferase Assay System (Promega) по інструкціях виробника. У короткому викладі середовище для культивування клітин видаляють, і ямки промивають 200 мкл фосфатно-сольового буфера. До кожної ямки додають буфер для пасивного лізису Passive Lysis buffer (Promega, WI), і планшети інкубують протягом 30 хв із похитуванням для лізису клітин. Додають розчин люциферину (50 мкл, Promega) і вимірюють активність люциферази на люменометрі Victor II (Perkin-Elmer). Для визначення рівнів РНК HCV можна проводити виділення РНК із використанням набору CellsDirect (Invitrogen), і кількість копій РНК HCV можна вимірювати з використанням системи одностайної qRT-ПЛП Superscript III Platinum One-Step qRT-PCR (Invitrogen) і праймерів, специфічних до 5' нетрансльованої області HCV. Цитотоксичність можна визначати за допомогою колориметричного аналізу з бромідом 3-[4,5-диметилтіазол-2-іл]-2,5-дифенілтетразолом (MTT), як зазначено нижче. Клітини з репліконами висівають у 96-ямкові планшети (4000 клітин на ямку), на наступну добу додають розведення сполук як для аналізу активності, і клітини вирощують у присутності інгібіторів протягом 4 діб. Розчин MTT розбавляють у DMEM, що містить 5 % FBS, і 60 мкл розчину додають до клітин. Через 4 години клітини солюбілізують, додаючи 30 мкл SDS (20 % у 0,02 н. HCl). Планшети інкубують протягом ночі, і можна вимірювати оптичну густину при 570 нм. Для визначення EC_{50} і TD_{50} сполук можна аналізувати інгібування люциферази, РНК і дані MTT з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 4 (модельне рівняння: сигмоїдальна крива доза-відповідь - змінна крутість).

Мутації в транзиторних репліконах

У транзиторні конструкції репліконів дикого типу на основі генотипів 1a-H77 і 1b-N можна вводити мутації, детектовані в дослідженнях з добору стійких варіантів. Обидва реплікони є біцистронними субгеномними конструкціями, що містять репортер люциферазу світляка, подібний з описаним вище, але вони не містять селективного маркера Neo і, таким чином, підходять тільки для аналізів із транзиторною реплікацією. Реплікон 1a-H77 для транзиторних аналізів додатково відрізняється від реплікону в стабільній клітинній лінії тим, що він містить у другому цистроні від NS2 до NS5B. Реплікон штаму 1b-N містить у другому цистроні від NS3 до NS5B з адаптивними мутаціями E1202G у NS3 і S2204I у NS5A. Мутагенез можна проводити із застосуванням набору для сайт-специфічного мутагенезу Stratagene QuikChange XL II. Можна підтверджувати послідовності мутантів, плазміді можна лінеаризувати рестрикційним ферментом Xba і використовувати як матрицю для реакцій транскрипції *in vitro* з одержанням мутантних репліконів РНК для транзиторних трансфекцій. Транскрипцію *in vitro* можна проводити із застосуванням набору T7 Megascript (Ambion).

Транзиторні трансфекції репліконів можна проводити, по суті, як описано Mo et al. (Antimicrob Agents Chemother (2005) 49 (10):4305-4314) з незначними модифікаціями. Для електропорації 3×10^6 клітин в об'ємі 200 мкл у 0,2 см кюветі можна використовувати п'ятнадцять мікрограмів матричної РНК. Клітини, використовувані для транзиторних трансфекцій, можуть являти собою клітини Huh7, одержувані за допомогою лікування клітин, що містять реплікон IFN (Mo et al., вище). Електропорацію можна проводити за допомогою Gene Pulser II (Bio-Rad, CA) при 480 В і 25 мкф із використанням двох ручних імпульсів. Трансфіковані клітини можна розбавляти до $7,5 \times 10^4$ клітин/мл і висівати в 96-ямкові планшети з $7,5 \times 10^3$ клітин на ямку в DMEM з 5 % FBS і 100 МЕ/мл пеніциліну, 100 мг/мл стрептоміцину (Invitrogen). Через чотири години після трансфекції в одному з планшетів проводять збір матеріалу для вимірювання люциферази; цей планшет може забезпечити оцінку кількості РНК, що вводиться, яка може трансльоватися, і, таким чином, ефективності трансфекції. У планшети, що залишилися, можна додавати серійні розведення тестованих сполук у DMSO (кінцева концентрація DMSO 0,5 %), і планшети інкубують протягом 4 діб.

Ілюстративні сполуки за даним винаходом тестували на їхню активність проти HCV. Багато які із тестованих сполук продемонстрували несподівану активність проти HCV, включаючи чудову активність проти протеаз HCV, що представляють різні генотипи HCV, у біохімічних аналізах, найвищу активність у стандартних аналізах репліконів HCV, включаючи активність проти штамів HCV 1a-H77 і 1b-Con у відсутність або з присутністю 40 % плазми людини, і/або чудову активність в аналізах транзиторних репліконів проти стійких до лікарських засобів мутантів з рядом різних варіантів генетичного оточення HCV.

Зміст усіх посилань (включаючи літературні посилання, видані патенти, опубліковані патентні заявки і спільно розглянуті патентні заявки), цитовані на всьому протязі даної заявки, у такий спосіб у повному об'ємі явно включено в даний документ як посилання. Якщо не визначено інакше, усі технічні і наукові терміни, використовувані в даному документі, відповідають загальновідомим фахівцям у даній галузі значенням.

Фахівцям у даній галузі зрозумілі, або вони зможуть визначити, використовуючи не більш ніж звичайне експериментування, багато еквівалентів конкретних варіантів здійснення винаходу, описуваних у даному документі. Мається на увазі, що такі еквіваленти охоплені формулою винаходу, що йде нижче.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, яка являє собою:

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(циклопропілсульфоніл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-6-(піразин-2-карбоксамідо)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль, для лікування інфекції HCV у пацієнта.

2. Сполука, яка являє собою:

N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-6-іл)-5-метилізоксазол-3-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль, для лікування інфекції HCV у пацієнта.

3. Сполука, яка являє собою: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль, для лікування інфекції HCV у пацієнта.

4. Сполука, яка являє собою:

N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(циклопропілсульфонілкарбамоїл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-6-іл)тіазол-5-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль, для лікування інфекції HCV у пацієнта.

5. Сполука, яка являє собою:

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(циклопропілсульфоніл)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-6-(піридазин-4-карбоксамідо)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль, для лікування інфекції HCV у пацієнта.

6. Сполука, яка являє собою:

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(1,5-диметил-1H-піразол-3-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль, для лікування інфекції HCV у пацієнта.

7. Сполука, яка являє собою:

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(5-метил-1H-піразол-3-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазациклопентадецин-14a-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль, для лікування інфекції HCV у пацієнта.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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

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