



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 94602

(13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 401/00

C07D 413/00

C07D 417/00

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ІНГІБІТОРИ ВІРУСНОЇ ПОЛІМЕРАЗИ

1

(21) а200811052

(22) 18.02.2005

(24) 25.05.2011

(31) 60/546,213

(32) 20.02.2004

(33) US

(62) а200609971, 18.02.2005

(46) 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.

(72) ТСАТРИЗОС ЮЛА С., СА, ШАБО КАТЕРІН,
СА, БОЛ'Є П'ЕР ЛУІ, СА, БРОШЮ КРИСТІАН, СА,
ПУАР'Є МАРТЕН, СА, СТАММЕРС ТІМОТІ А., СА,
ТАВОНЕКХАМ БОУНКХАМ, СА, РАНКУР ЖАН, СА
(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ
ГМБХ, DE

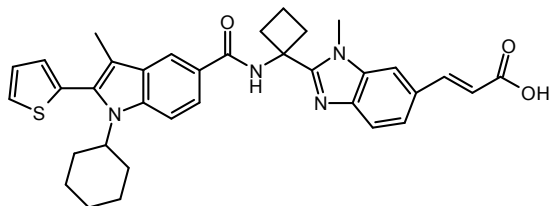
(56) CA2363274 05.07.2001

CA2449180 06.02.2003

WO2004065367 05.08.2004

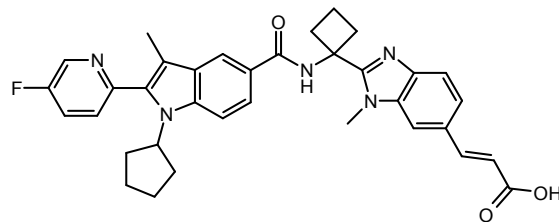
WO2004087714 14.10.2004

(57) 1. Сполука, що має структурну формулу



або її фармацевтично прийнятна сіль.

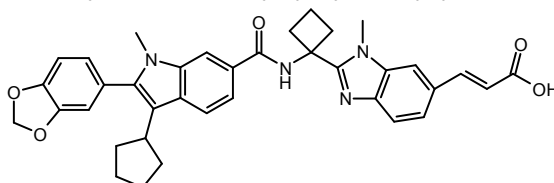
2. Сполука, що має структурну формулу



або її фармацевтично прийнятна сіль.

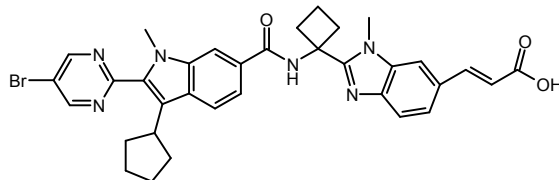
2

3. Сполука, що має структурну формулу



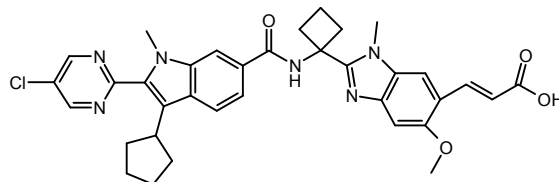
або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука, що має структурну формулу



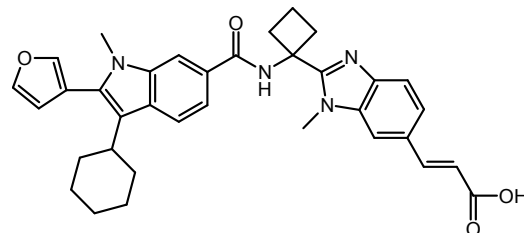
або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука, що має структурну формулу



або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука, що має структурну формулу



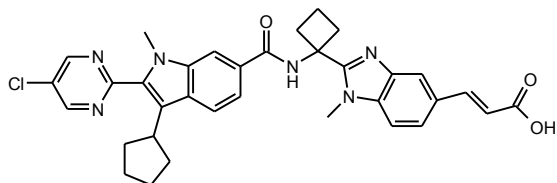
або її фармацевтично прийнятна сіль.

(13) C2

(11) 94602

(19) UA

7. Сполука, що має структурну формулу



або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Фармацевтична композиція, призначена для лікування або попередження інфекції ВГС, яка містить ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-7, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, і фармацевтично прийнятний носій.

9. Композиція за п. 8, яка додатково містить терапевтично ефективну кількість одного або більшої кількості протівірусних засобів.

10. Композиція за п. 9, у якій зазначений протівірусний засіб вибраний із групи, яка включає рибавірин і амантадин.

11. Композиція за п. 9, у якій протівірусний засіб є іншим анти-ВГС засобом.

12. Фармацевтична композиція за п. 11, у якій іншим анти-ВГС засобом є імуномодуючий засіб, вибраний із групи, яка включає α -, β -, δ -, γ -, τ - та ω -інтерферон та їх пегільовані форми.

13. Композиція за п. 11, у якій іншим анти-ВГС засобом є інший інгібітор ВГС полімерази.

14. Композиція за п. 11, у якій іншим анти-ВГС засобом є інгібітор ВГС NS3 протеази.

15. Композиція за п. 11, у якій іншим анти-ВГС засобом є інгібітор іншої мішені циклу перетворення ВГС.

16. Композиція за п. 15, у якій зазначений інгібітор іншої мішені циклу перетворення ВГС вибирають із засобу, що інгібує мішень, вибрану з групи, яка включає ВГС геліказу, ВГС NS2/3 протеазу та ВГС ААСР і засіб, що здійснює перешкоджаючий вплив на функцію білка NS5A.

17. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-7, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції як інгібітора ВГС полімерази.

18. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-7, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції як інгібітора активності РНК-залежної РНК-полімерази ферменту NS5B, що кодується ВГС.

19. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-7, або її фармацевтично прийнятної солі або склад-

ного ефіру, або її композиції як інгібітора реплікації ВГС.

20. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-7, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції для попередження або лікування інфекції ВГС у ссавця.

21. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-7, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції для попередження або лікування інфекції ВГС у ссавця в комбінації з іншим протівірусним засобом.

22. Спосіб інгібування РНК-залежної РНК-полімеразної активності ферменту NS5B, що кодується ВГС, який включає вплив на фермент NS5B ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-7, за умов, при яких інгібується РНК-залежна РНК-полімеразна активність ферменту NS5B.

23. Спосіб інгібування реплікації ВГС, в якому здійснюють вплив на клітину, що інфікована ВГС, ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-7, за умов, при яких інгібується реплікація ВГС.

24. Спосіб лікування або попередження інфекції ВГС у ссавця, який включає введення ссавцю ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-7, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції.

25. Спосіб лікування або попередження інфекції ВГС у ссавця, який включає введення ссавцю ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-7, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції у комбінації з іншим протівірусним засобом.

26. Застосування фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру сполуки за будь-яким з пп. 1-7, або її композиції для виготовлення лікарського засобу, призначеного для лікування і/або попередження вірусної інфекції Flaviviridae.

27. Застосування фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру сполуки за будь-яким з пп. 1-7 або її композиції для виготовлення лікарського засобу, призначеного для лікування і/або попередження інфекції ВГС.

28. Виріб, який містить композицію, ефективну для лікування інфекції ВГС або інгібування NS5B полімерази ВГС, і пакувальний матеріал, що включає етикетку, яка вказує, що композицію можна застосовувати для лікування інфекції вірусу гепатиту С, у якому зазначена композиція включає сполуку за будь-яким з пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір.

Галузь техніки якої стосується винахід

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

Рівень техніки

За оцінками щорічно в США відбувається приблизно 30000 випадків нових інфікувань вірусом гепатиту С (ВГС) (Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; J. Virol. 74: 2046-2051). ВГС не легко знищується системою імунно-

го захисту хазяїна; до 85% людей, інфікованих ВГС, стають хронічно інфікованими. Багато які із цих стійких інфекцій приводять до хронічного захворювання печінки, включаючи цироз і печінково-клітинний рак (Hoofnagle, J.H.; 1997; Hepatology 26: 15S-20S). За оцінками в усьому світі є 170 млн носіїв ВГС і пов'язана із ВГС термінальна стадія захворювання печінки в цей час є основною причиною трансплантації печінки. Тільки в США гепатит С щорічно приводить до смерті 8000-10000 чоловік. За наступні 10-20 років за відсутності

ефективного втручання ця кількість може потроїтися. Немає вакцин, яка попереджає інфікування за допомогою ВГС.

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

ВГС належить до сімейства Flaviviridae, під герасівірус, який включає три види невеликих оболонкових РНК-вірусів з "плюс-ланцюгом" (Rice, C.M.; 1996; "Flaviviridae: the viruses and their replication"; pp. 931-960 in Fields Virology; Fields, B.N.; Knipe, D.M.; Howley, P.M. (eds.); Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia Pa.). Геном ВГС, що має 9,6 тпн (тисяч пар нуклеотидів), містить довгу відкриту рамку читування (ВРЗ) оточену 5'- і 3'-нетрансльованими ділянками (НТД). ВГС 5' НТД включає 341 нуклеотид і виступає як внутрішній рибосомний аміноацильний центр для незалежної від кеп-групи ініціювання трансляції (Lemon, S.H.; Honda, M.; 1997; Semin. Virol. 8: 274-288). Поліпротеїн ВГС до та після трансляції розщеплюється принаймні на 19 окремих поліпептидів (Reed, K.E.; Rice, C.M.; 1999; Curr. Top. Microbiol. Immunol. 242: 55-84). Структурні білки утворюються із сигнальних пептидаз на N-кінцевій ділянці поліпротеїну. Дві вірусні протеази опосередковують розщеплення в прямому напрямку з одержанням неструктурних (NS) білків, які виступають як компоненти ВГС РНК реплікази. NS2-3 протеаза охоплює C-кінцеву половину NS2 та N-кінцеву третину NS3 і каталізує цис-розщеплення сайту NS2/3. Та ж ділянка NS3 також кодує каталітичний домен NS3-4A серинпротеази, яка проводить розщеплення чотирьох сайтів у прямому напрямку. C-кінцеві дві третини NS3 є значно консервативними із числа ізолятів ВГС і мають активність щодо РНК-зв'язувальної, РНК-стимульованої НТФази та розплітання РНК. Хоча фосфопротеїни NS4B і NS5A також, ймовірно, є компонентами реплікази, їх специфічна роль не встановлена. Продукт C-кінцевого розщеплення білка, NS5B, є подовжувальною суб'єдиницею ВГС реплікази, що має РНК-залежну РНК-полімеразу (RdRp) активність (Behrens, S.E.; Tomei, L.; DeFrancesco, R.; 1996; EMBO J. 15: 12-22; and Lohmann, V.; Körner, F.; Herian, U.; Bartenschlager, R.; 1997; J. Virol. 71: 8416-8428). Недавно при дослідженнях на шимпанзе показано, що мутації, які порушують активність NS5B, усувають інфекційність РНК (Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice. CM.; 2000; J. Virol 74: 2046-2051).

Розробка нових і специфічних анти-ВГС лікарських засобів є високопріоритетним завданням і специфічні щодо вірусів функції, важливі для реплікації, є найбільш привабливими об'єктами при розробці лікарських препаратів. Відсутність РНК-

залежних РНК-полімераз у ссавців і той факт, що цей фермент, очевидно, важливий для реплікації вірусів, приводить до припущення, що NS5B полімераза є ідеальним об'єктом для анти-ВГС лікування. В WO 01/47883, WO 02/04425, WO 03/000254, WO 03/007945, WO 03/010140, WO 03/026587, WO 03/101993, WO 04/005286, WO 2004/064925, WO 2004/065367 та WO 2004/087714 описані інгібітори NS5B, пропонувані для боротьби з ВГС.

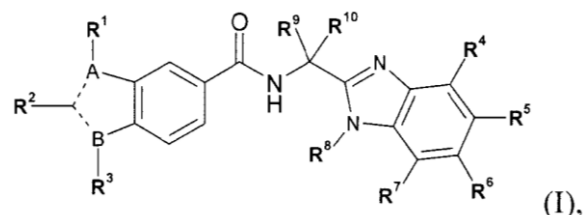
Індольні інгібітори NS5B полімерази ВГС розкриті в WO 03/010141. Однак інгібітори, пропонувані в даному винаході, відрізняються від розкритих в WO 03/010141 тим, що вони несподівано добре інгібують активність при клітинному аналізі реплікації ВГС РНК.

Стислий виклад суті винаходу

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

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

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



у якій:

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

R¹ означає H або (C₁-C₆)алкіл;

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

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

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

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

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

один з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає -COOH, -CO-N(R^{N2}) R^{N1} , арил, Het і (C₂-C₆)алкеніл, де арил, Het, (C₂-C₆)алкеніл і R^{N1} або будь-який гетероцикл, утворений між R^{N2} і R^{N1} , всі необов'язково заміщені за допомогою R^{50} ;

де R^{50} означає 1, 2 або 3 замісники, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка включає (C₁-C₆)алкіл, -COOH, -OH, оксогрупу, -N(R^{N2}) R^{N1} , -CO-N(R^{N2}) R^{N1} і галоген, де (C₁-C₆)алкіл необов'язково заміщений арилом або -N(R^{N2}) R^{N1} ;

та інший з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає H, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупу, (C₁-C₆)алкілтіогрупу та N(R^{N2}) R^{N1} ;

R^8 означає (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл або (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкіл-; де зазначені алкіл, циклоалкіл і циклоалкілалкіл всі необов'язково заміщені за допомогою 1, 2 або 3 замісників, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, (C₁-C₆)алкоксигрупу та (C₁-C₆)алкілтіогрупу;

R^9 і R^{10} всі незалежно вибрані із групи, яка включає (C₁-C₆)алкіл; або R^9 і R^{10} разом з атомом C, до якого вони приєднані, зв'язані так, що утворюють (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₅-C₇)циклоалкеніл або 4-, 5- або 6-членний гетероцикл, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S;

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

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

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

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

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

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

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

N та S, що може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним.

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

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

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

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

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

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

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

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

У восьмому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або попередження інфекції ВГС у ссавця, який включає введення ссавцю ефективною кількістю сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або її композиції в комбінації принаймні з одним іншим протівірусним засобом.

У дев'ятому варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, призначеної

ної для лікування або попередження інфекції ВГС, яка включає ефективну кількість сполуки формули I, пропонуваної в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, та фармацевтично прийнятний носій.

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

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

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

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

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

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

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

В одинадцятому варіанті здійснення даний винахід стосується препарату, який включає композицію, ефективну для лікування або попередження інфекції ВГС або інгібування NS5B полімерази ВГС, і пакувальний матеріал, який включає етикетку, яка вказує, що композицію можна застосовувати для лікування інфекції вірусом гепатиту С, у якому зазначена композиція включає сполуку формули (I), пропонувану в даному винаході, або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір.

Докладний опис винаходу

Визначення

Якщо не зазначено інше, то застосовуються наступні визначення:

При використанні в даному винаході термін "(C₁-C_n)алкіл", де n є цілим числом, окремо або в комбінації з іншим радикалом, означає ациклічні алкільні радикали, які мають лінійний або розгалужений ланцюг та містять від 1 до n атомів вуглецю відповідно. Приклади таких радикалів включають, але не обмежуються тільки ними, метил, етил, n-пропіл, 1-метилетил (ізопропіл), n-бутил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, 1,1-диметилетил (трет-бутил), n-пентил і т.п. Нижче позначення Me означає метильну групу.

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

При використанні в даному винаході термін "(C₂-C_n)алкеніл", де n є цілим числом, окремо або в комбінації з іншим радикалом, означає ненасичений ациклічний радикал, який має лінійний або розгалужений ланцюг та містить від 2 до n атомів вуглецю, принаймні два з яких зв'язані один з одним подвійним зв'язком. Приклади таких радикалів включають, але не обмежуються тільки ними, етеніл (вініл), 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-бутеніл і т.п. Термін включає цис- і транс-ізомери та суміші (C₂-C_n)алкенільного радикала. (C₂-C_n)Алкенільний радикал може бути заміщений за будь-якої кількості його атомів вуглецю, до яких в іншому випадку приєднаний атом водню.

При використанні в даному винаході термін "(C₂-C_n)алкініл", де n є цілим числом, окремо або в комбінації з іншим радикалом, означає ациклічний радикал, який має лінійний або розгалужений ланцюг та містить від 2 до n атомів вуглецю, принаймні два з яких зв'язані один з одним потрійним зв'язком. Приклади таких радикалів включають, але не обмежуються тільки ними, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл і 1-бутиніл. (C₂-C_n)Алкінільний радикал може бути заміщений за будь-якої кількості його атомів вуглецю, до яких в іншому випадку приєднаний атом водню.

При використанні в даному винаході термін "(C₃-C_n)циклоалкіл", де n є цілим числом, окремо або в комбінації з іншим радикалом, означає циклоалкільний радикал, який містить від 3 до n атомів вуглецю. Приклади таких радикалів включають, але не обмежуються тільки ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

При використанні в даному винаході термін "(C₅-C_n)циклоалкеніл", де n є цілим числом, окремо або в комбінації з іншим радикалом, означає ненасичений циклічний радикал, який містить від 5 до n атомів вуглецю. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, циклопентеніл і циклогексеніл.

При використанні в даному винаході термін "(C₃-C_m)циклоалкіл-(C₁-C_n)алкіл-", де n і m є цілими числами, окремо або в комбінації з іншим радикалом, означає алкільний радикал, який має лінійний або розгалужений ланцюг та містить від 1 до n атомів вуглецю, з яким ковалентно зв'язаний циклоалкільний радикал, який містить від 3 до m ато-

мів вуглецю. Приклади (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу- включають, але не обмежуються тільки ними, циклопропілметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, 1-циклопропілетил, 2-циклопропілетил, 1-циклобутилетил, 2-циклобутилетил, 1-циклопентиетил, 2-циклопентиетил, 1-циклогексилетил, 2-циклогексилетил і т.п.

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

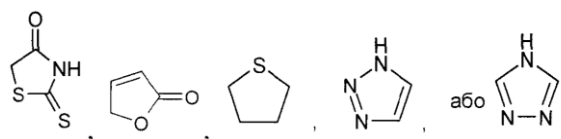
Карбоксильна група звичайно є захищеною з утворенням складного ефіру, який можна розщепити та одержати карбонову кислоту. Захисні групи, які можна використати, включають, але не обмежуються тільки ними: 1) алкільні складноефірні, такі, що містять метил, етил, триметилсилілетил і трет-бутил, 2) арилалкільні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

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

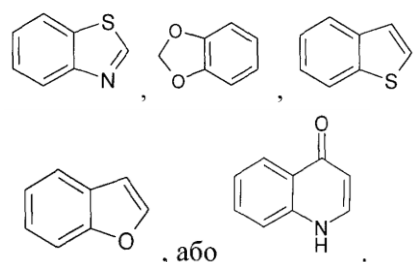
При використанні в даному винаході термін "Het" означає 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, який містить від 1 до 4 гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S, який може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним, або 8-, 9-, 10- або 11-членний бігетероцикл, який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

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

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



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



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

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

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

При використанні в даному винаході термін "(C₁-C_n)алкоксигрупа" означає атом кисню, додатково зв'язаний з (C₁-C_n)алкільним радикалом. Приклади (C₁-C₆)алкоксигруп включають, але не обмежуються тільки ними, метокси- (CH₃O-), етоксигрупа (CH₃CH₂O-), n-пропокси- (CH₃CH₂CH₂O-), 1-метилетокси- (ізопропокси-; (CH₃)₂CHO-), 1,1-диметилетоксигрупу (трет-бутоксигрупу; (CH₃)₃CO-) і т.п. Якщо (C₁-C_n)алкоксигрупа є заміщеною, передбачається, що вона заміщена за своїм (C₁-C_n)алкільним фрагментом.

При використанні в даному винаході термін "(C₁-C_n)алкілтіогрупа" означає атом сірки, додатково зв'язаний з (C₁-C_n)алкільним радикалом. Приклади (C₁-C₆)алкілтіогруп включають, але не обмежуються тільки ними, метилтіо- (CH₃S-), етилтіо- (CH₃CH₂S-), n-пропілтіо- (CH₃CH₂CH₂S-), 1-метилетилтіо- (ізопропілтіо-; (CH₃)₂CHS-), 1,1-диметилетилтіогрупу (трет-бутилтіогрупу (CH₃)₃CS-) і т.п. Якщо (C₁-C_n)алкілтіогрупа є замі-

щеною, передбачається, що вона заміщена за своїм (C_1-C_n)алкільним фрагментом.

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

Передбачається, що, якщо термін "заміщений" стосується радикала, який містить більше одного фрагмента, такого як (C_3-C_7)циклоалкіл-(C_1-C_6)алкіл-, таке заміщення стосується обох фрагментів, тобто алкіл або циклоалкіл або вони обидва можуть бути заміщені замісниками, що входять до визначення.

При використанні в даному винаході термін "COOH" означає карбоксигрупу. Спеціалісту в даній галузі техніки добре відомо, що карбоксигрупи можуть бути замінені еквівалентами функціональних груп. Приклади таких еквівалентів функціональних груп, які входять у даний винахід, включають, але не обмежуються тільки ними, складні ефіри, аміди, іміди, боронові кислоти, фосфонові кислоти, сульфонові кислоти, тетразоли, триазоли, N-ацилсульфонілдіаміди ($RCONHSO_2NR_2$) та N-ацилсульфонаміди ($RCONHSO_2R$).

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

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

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

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

При використанні в даному винаході термін "фотохімічно реакційноздатна група" означає гру-

пу, яка при активації світлом перетворюється з інертної групи в реакційноздатну частинку, таку як вільний радикал. Таку групу можна використати, наприклад, як мітку фотоспорідненості. Приклади таких груп включають, але не обмежуються тільки ними, бензофенони, азиди і т.п.

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

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

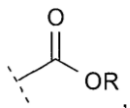
Термін "фармацевтично прийнятна молекулярна сіль з кислотою" означає такі солі, які зберігають біологічну ефективність і характеристики вільних основ і які не є біологічно або в іншому відношенні небажаними та утворені з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т.п., і з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, трифтороцтова кислота, адипінова кислота, аскорбінова кислота, аспартамова кислота, бензолсульфонові кислота, бензойна кислота, масляна кислота, камфорна кислота, камфорсульфонові кислота, корична кислота, лимонна кислота, диглюконова кислота, етансульфонові кислота, глутамінова кислота, гліколева кислота, гліцерофосфорна кислота, гемісульфінова кислота, гексанова кислота, мурашина кислота, фумарова кислота, 2-гідроксіетансульфонові кислота (ізетіонові кислота), молочна кислота, гідроксималеїнова кислота, яблучна кислота, малонова кислота, мигдальна кислота, мезитиленсульфонові кислота, метансульфонові кислота, нафталінсульфонові кислота, нікотинова кислота, 2-нафталінсульфонові кислота, щавлева кислота, памоева кислота, пектинова кислота, фенілоцтова кислота, 3-фенілпропіонові кислота, триметилоцтова кислота, пропіонові кислота, піровиноградна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, бурштинова кислота, сульфанілова кислота, виннокам'яна кислота, п-толуолсульфонові кислота, ундеканова кислота і т.п.

Термін "фармацевтично прийнятна молекулярна сіль із основою" означає такі солі, які зберігають біологічну ефективність і характеристики вільних кислот і які не є біологічно або в іншому відношенні небажаними та утворені з неорганічними основами, такими як аміак або гідроксид, карбонат або бікарбонат амонію або катіону металу, такого як натрій, калій, літій, кальцій, магній,

залізо, цинк, мідь, марганець, алюміній і т.п. Особливо кращими є солі амонію, калію, натрію, кальцію та магнію. Солі, одержані з фармацевтично прийнятних нетоксичних органічних основ включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, четвертинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічних амінів і основних іонообмінних смол, таких як метиламін, диметиламін, триметиламін, етиламін, діетиламін, триетиламін, ізопропіламін, трипропіламін, трибутиламін, етаноламін, діетаноламін, 2-диметиламіноетанол, 2-діетиламіноетанол, дициклогексиламін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, метилглюкамін, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин, тетраметиламонієві сполуки, тетраетиламонієві сполуки, піридин, N,N-диметиланілін, N-метилпіперидин, N-метилморфолін, дициклогексиламін, дибензиламін, N,N-добензилфенетиламін, 1-ефенамін, N,N'-добензилетилендіамін, поліамідні смоли і т.п. Особливо кращими органічними нетоксичними основами є ізопропіламін, діетиламін, етаноламін, триметиламін, дициклогексиламін, холін і кофеїн.

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

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



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

одним галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₆)алкоксигрупою, нітрогрупою або трифторметилом.

Термін "противірусний засіб" при використанні в даному винаході означає засіб (сполуку або біологічну речовину), яка ефективно інгібує утворення і/або реплікацію вірусу в ссавця. Вони включають засоби, які здійснюють перешкоджаючий вплив на механізми хазяїна або вірусу, необхідні для утворення і/або реплікації вірусу в ссавця. Противірусні засоби включають, але не обмежуються тільки ними, рибавірин, амантадин, VX-497 (меримеподиб, Vertex Pharmaceuticals), VX-498 (Vertex Pharmaceuticals), левовірин, вірамідин, целпен (максамін), XTL-001 та XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals).

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

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

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

Термін "інший інгібітор ВГС полімерази" при використанні в даному винаході означає засіб (сполуку або біологічну речовину), яка ефективно інгібує функцію ВГС полімерази у ссавця, причому цей засіб має структуру, що відрізняється від структури сполуки, пропоновані в даному винаході, і бажано зв'язується із центром ВГС центру, на який впливають сполуки, пропоновані в даному винаході. Інші інгібітори ВГС полімерази включають нуклеозиди, наприклад, сполуки, описані в: WO 2004/087714 (IRBM), WO 04/005286 (Gilead), WO 04/002977 (Pharmacia), WO 04/002944 (Pharmacia),

WO 04/002940 (Pharmacia), WO 03/101993 (Neogenesis), WO 03/099824 (Wyeth), WO 03/099275 (Wyeth), WO 03/099801 (GSK), WO 03/097646 (GSK), WO 03/095441 (Pfizer), WO 03/090674 (Viropharma), WO 03/084953 (BiC Biopharm), WO 03/082265 (Fujisawa), WO 03/082848 (Pfizer), WO 03/062211 (Merck), WO 03/059356 (GSK), EP 1321463 (Shire), WO 03/040112 (Rigel), WO 03/037893 (GSK), WO 03/037894 (GSK), WO 03/037262 (GSK), WO 03/037895 (GSK), WO 03/026587 (BMS), WO 03/002518 (Dong Wha), WO 03/000254 (Japan Tobacco), WO 02/100846 A1 (Shire), WO 02/100851 A2 (Shire), WO 02/098424 A1 (GSK), WO 02/079187 (Dong Wha), WO 03/02/20497 (Shionogi), WO 02/06246 (Merck), WO 01/47883 (Japan Tobacco), WO 01/85172 A1 (GSK), WO 01/85720 (GSK), WO 01/77091 (Tularik), WO 00/18231 (Viropharma), WO 00/13708 (Viropharma), WO 01/10573 (Viropharma), WO 00/06529 (Merck), EP 1 256 628 A2 (Agouron), WO 02/04425 (Boehringer Ingelheim) WO 03/007945 (Boehringer Ingelheim), WO 03/010140 (Boehringer Ingelheim), WO 03/010141 (Boehringer Ingelheim), WO 2004/064925 (Boehringer Ingelheim) та WO 2004/065367 (Boehringer Ingelheim). Крім того, інші інгібітори ВГС полімерази також включають нуклеозидні аналоги, наприклад, сполуки, описані в: WO 04/007512 (Merck/Isis), WO 04/003000 (Idenix), WO 04/002999 (Idenix), WO 04/0002422 (Idenix), WO 04/003138 (Merck), WO 03/105770 (Merck), WO 03/105770 (Merck), WO 03/093290 (Genelabs), WO 03/087298 (Biocryst), WO 03/062256 (Ribapharm), WO 03/062255 (Ribapharm), WO 03/061385 (Ribapharm), WO 03/026675 (Idenix), WO 03/026589 (Idenix), WO 03/020222 (Merck), WO 03/000713 (Glaxo), WO 02/100415 (Hoffmann-La Roche), WO 02/1094289 (Hoffmann-La Roche), WO 02/051425 (Mitsubishi), WO 02/18404 (Hoffmann-La Roche), WO 02/069903 (Biocryst Pharmaceuticals Inc.), WO 02/057287 (Merck/Isis), WO 02/057425 (Merck/Isis), WO 01/90121 (Idenix), WO 01/60315 (Shire) та WO 01/32153 (Shire).

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

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

лікації ВІЛ у ссавця. Інгібітори ВІЛ включають, але не обмежуються тільки ними, нуклеозидні інгібітори, нунуклеозидні інгібітори, інгібітори протеази, інгібітори злиття та інгібітори інтегрази.

Термін "інгібітор ВГА (вірусу гепатиту А)" при використанні в даному винаході означає засіб (сполуку або біологічну речовину), що ефективно інгібує утворення і/або реплікацію ВГА в ссавця. Вони включають засоби, які здійснюють перешкоджаючий вплив на механізми хазяїна або вірусу, необхідні для утворення і/або реплікації ВГА в ссавця. Інгібітори ВГА включають, але не обмежуються тільки ними, вакцини гепатиту А, наприклад, харвікс® (GlaxoSmithKline), VAQTA® (Merck) і аваксим® (Aventis Pasteur).

Термін "інгібітор ВГВ (вірусу гепатиту В)" при використанні в даному винаході означає засіб (сполуку або біологічну речовину), яка ефективно інгібує утворення і/або реплікацію ВГВ у ссавця. Вони включають засоби, які здійснюють перешкоджаючий вплив на механізми хазяїна або вірусу, необхідні для утворення і/або реплікації ВГВ у ссавця. Інгібітори ВГВ включають засоби, які інгібують ВГВ вірусну ДНК полімеразу, і вакцини ВГВ. Конкретні приклади інгібіторів ВГВ включають, але не обмежуються тільки ними, ламувідин (епівір-ВГВ®), адефовір дипівоксил, ентекавір, FTC (ковірацил®), DAPD (DXG), L-FMAU (клевудин®), AM365 (Amrad), Ldt (телбувідин), monoval-Ld (валторцітабін), ACH-126,443 (L-Fd4C) (Achillion), MCC478 (Eli Lilly), Racivir (RCV), фтор-L- та -D-нуклеозиди, робустафлавіон, ICN 2001-3 (ICN), Bam 205 (Novelos), XTL-001 (XTL), іміноцукри (Nonyl-DNJ) (Synergy), HepBzyme; та імуномодуючі продукти, такі як: інтерферон-альфа-2b, HE2000 (Hollis-Eden), терадигм (Epimmune), ЕНТ899 (Enzo Biochem), тимосин-альфа-1 (задаксин®, вакцину ВГВ ДНК (PowderJect), вакцину ВГВ ДНК (Jefferson Center), антиген ВГВ (OraGen), BayHep B® (Bayer), Nabi-HB® (Nabi) і засіб проти гепатиту В (канген); і вакцини ВГВ, такі як наступні: енергікс В, рекомбінакс HB, GenHevac В, гепакар, Bio-Нер В, TwinRix, комвакс, гексавакс.

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

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

Як показано вище, в обсяг даного винаходу входить комбінована терапія, при якій сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір вводять спільно принаймні з одним засобом, вибраним із групи, яка включає: протівірусний засіб, імуномодуючий засіб, інгібітор ВГС NS3 протеази, інший інгібітор ВГС полімера-

зи, інгібітор іншої мішені циклу перетворення ВГС, інгібітор ВІЛ, інгібітор ВГА та інгібітор ВГВ. Приклади таких засобів наведені вище в розділі Визначення. Конкретні кращі приклади таких засобів наведені нижче:

- протівірусні засоби: рибавірин і амантадин;
- імуномодуючі засоби: інтерферони класу I, інтерферони класу II та їх пегільовані форми;
- інгібітори ВГС NS3 протеази;
- інші інгібітори ВГС полімерази: нуклеозидні, ненуклеозидні інгібітори;
- інгібітор іншої мішені циклу перетворення ВГС, які інгібують мішень, вибрану із групи, яка включає: NS3 геліказу, ВГС NS2/3 протеазу та аміноацильний сайт рибосом (AACР), або засоби, які здійснюють перешкоджаючий вплив на функцію білка NS5A;

- інгібітори ВІЛ: нуклеозидні інгібітори, ненуклеозидні інгібітори, інгібітори протеази, інгібітори злиття та інгібітори інтегрази; або

- інгібітори ВГВ: засоби, які інгібують ВГВ вірусу ДНК полімеразу або засіб, що є вакциною ВГВ.

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

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

При використанні в даному винаході термін "попередження" означає введення сполуки або композиції, пропонуваної в даному винаході, після впливу вірусу на індивідуума, але до прояву симптомів захворювання, і/або до виявлення вірусу в крові, для попередження появи симптомів захво-

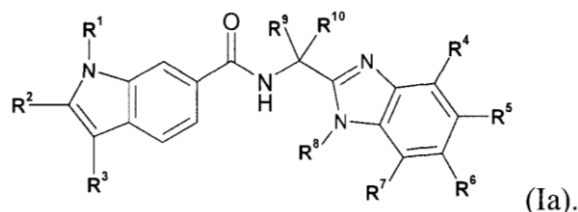
рювання і/або попередження появи в крові рівнів вірусу, що виявляються.

Кращі варіанти здійснення

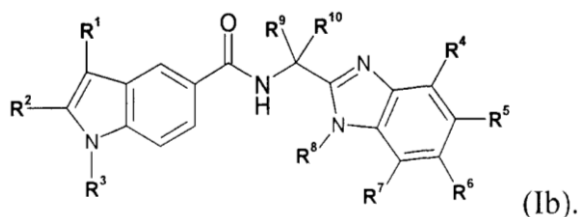
Якщо не зазначено інше, всі групи та замісники, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{21} , R^{50} , R^{N1} , R^{N2} , A, B та Het мають значення, зазначеними вище й нижче в даному винаході. Нижче описані кращі варіанти здійснення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

Ядро:

Даний винахід стосується сполук формули Ia:



Альтернативно, даний винахід стосується сполук формули Ib:



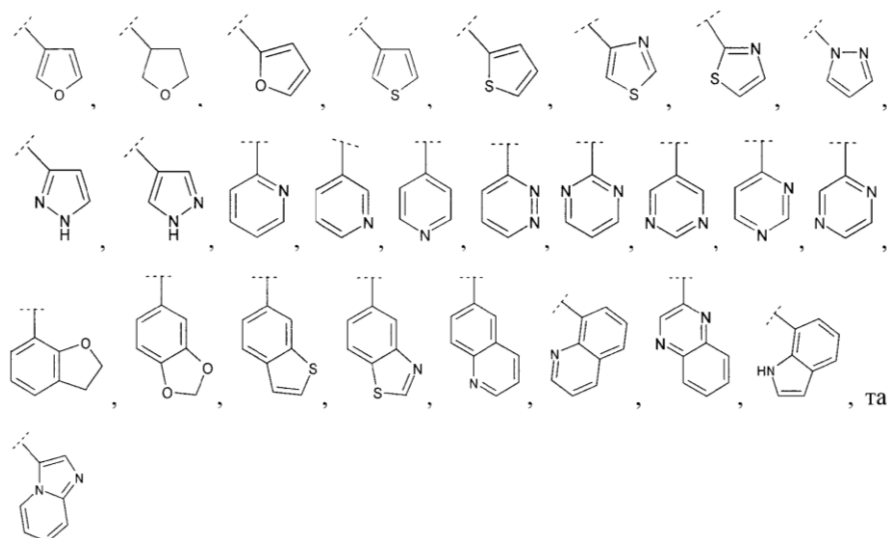
R^1 :

Відповідно до кращого варіанта здійснення даного винаходу R^1 вибраний із групи, яка включає H, метил і етил.

Більш краще, якщо R означає метил.

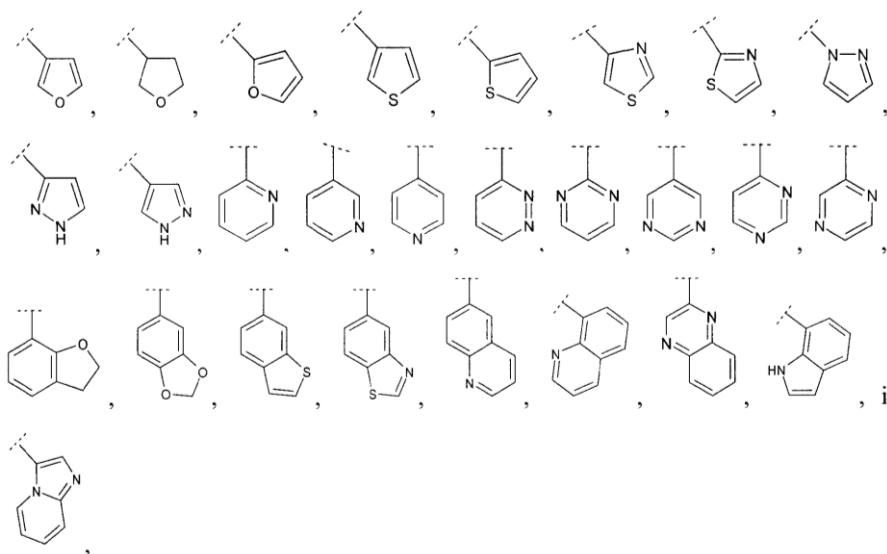
R^2 :

Краще, якщо R^2 вибраний із групи, яка включає галоген, ціаногрупу, (C_1-C_4) алкіл, (C_2-C_4) алкеніл, (C_2-C_4) алкініл, (C_3-C_6) циклоалкіл, феніл, і Het вибраний із групи формул:



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

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



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

R^{21} :

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

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

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

b) $-NR^{N2}R^{N1}$ де

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

де алкільні фрагменти кожного із зазначених (C_1-C_3) алкілу, $-CO-(C_1-C_3)$ алкілу та $-CO-O-(C_1-C_3)$ алкілу необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, вибраних із групи, яка включає галоген та (C_1-C_6) алкоксигрупу; і де зазначений Het означає 5- або 6-членний моноциклічний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, який містить 1 або 2 гетероатоми, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає N, O та S;

R^{N2} означає H або (C_1-C_3) алкіл;

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

d) Het, де зазначений Het означає 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл, який містить

1, 2 або 3 гетероатоми, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає N, O та S.

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

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

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

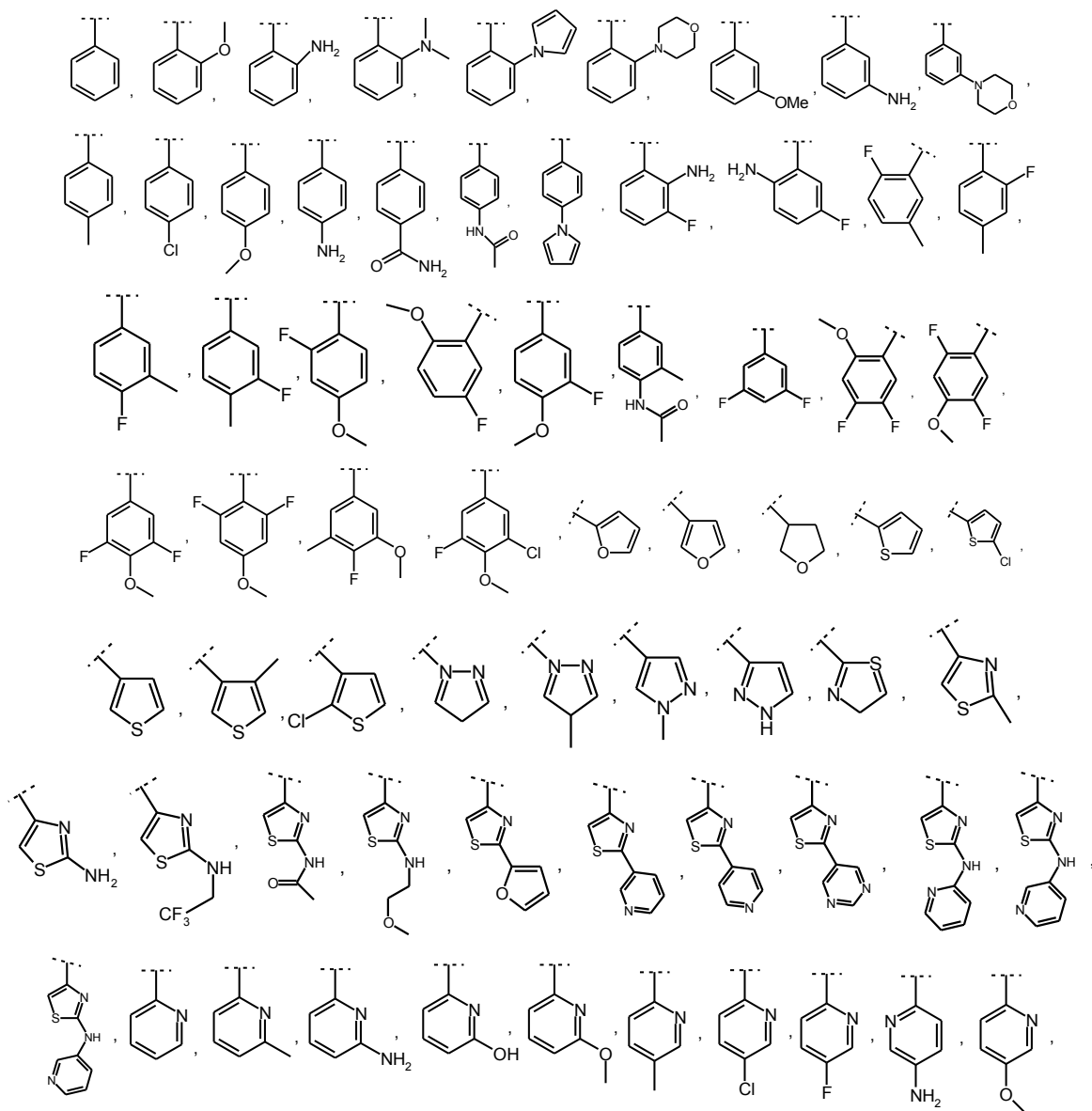
б) $-N(CH_3)_2$ або $-NHR^{N1}$, де R^{N1} вибраний із групи, яка включає H, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, $-CO-CH_3$, 2-піридил, 3-піридил і 4-піридил;

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

с) $-CONH_2$; і

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

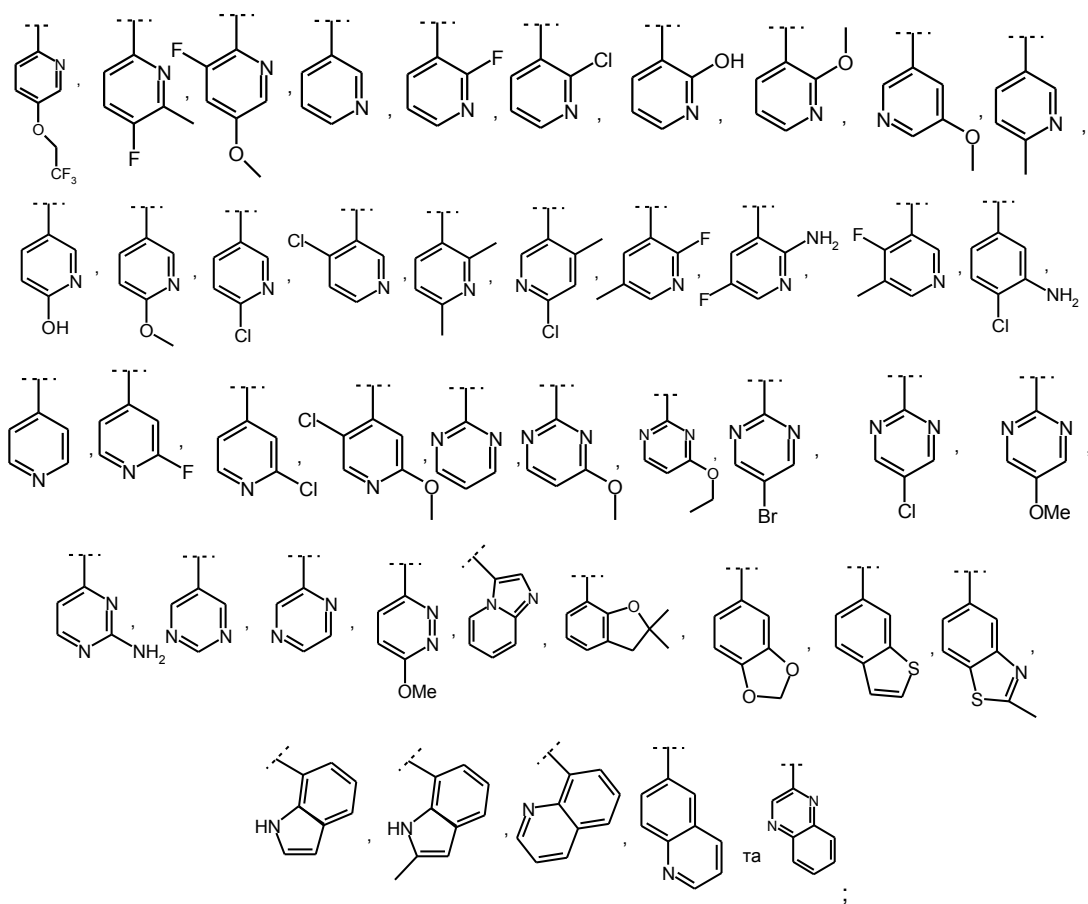
Тому краще, якщо R^2 вибраний із групи, яка включає Br, Cl, ціаногрупу, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, циклопропіл, етеніл, 1-метилетеніл, етиніл,



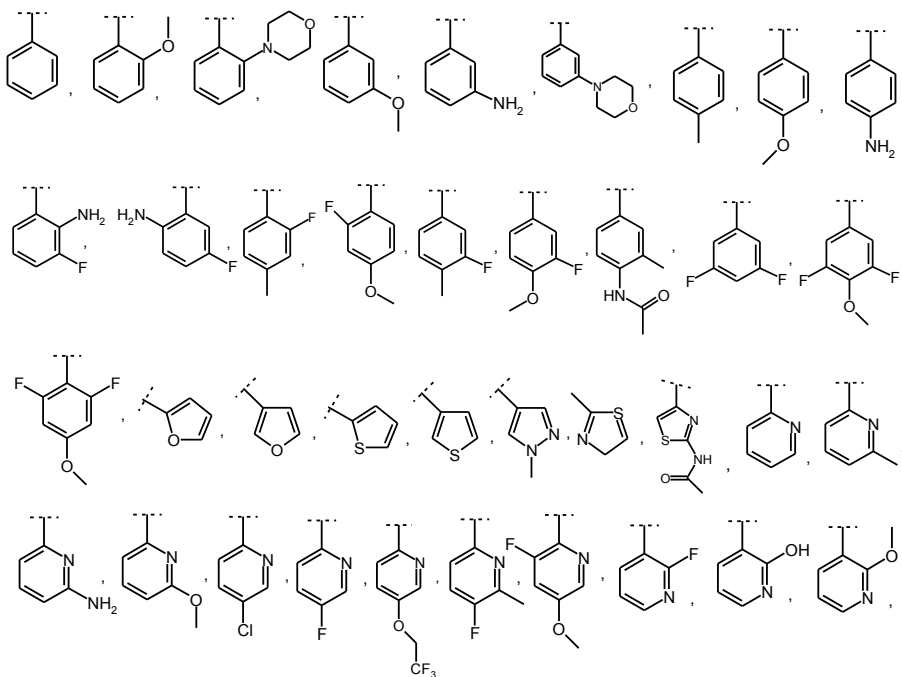
25

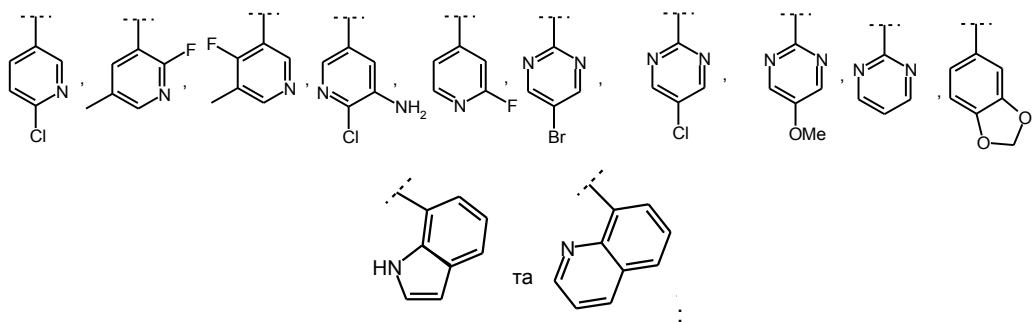
94602

26

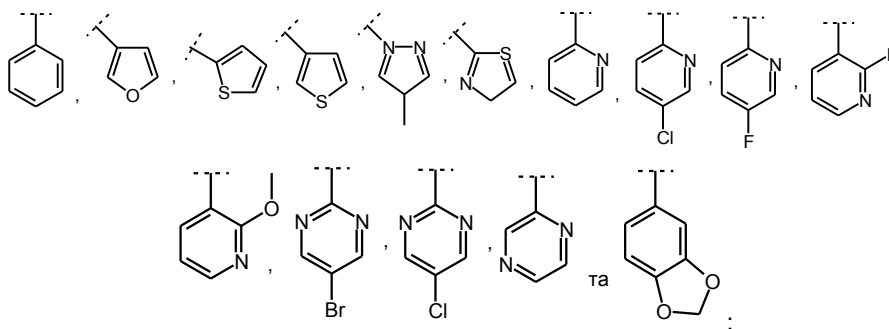


Більш краще, якщо R² вибраний із групи, яка включає циклопропіл, етеніл, 1-метилетеніл,

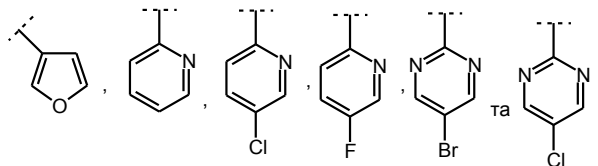




Ще більш краще, якщо R^2 вибраний із групи, яка включає:



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



R^3 :

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

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

R^4 і R^7 :

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

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

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

R^5 і R^6 :

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

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

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

i. $-OH$, оксогрупу, $COOH$;

ii. (C_1-C_3) алкіл, необов'язково заміщений за допомогою фенілу або $-N(R^{N2})R^{N1}$, де R^{N1} і R^{N2} всі

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

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

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

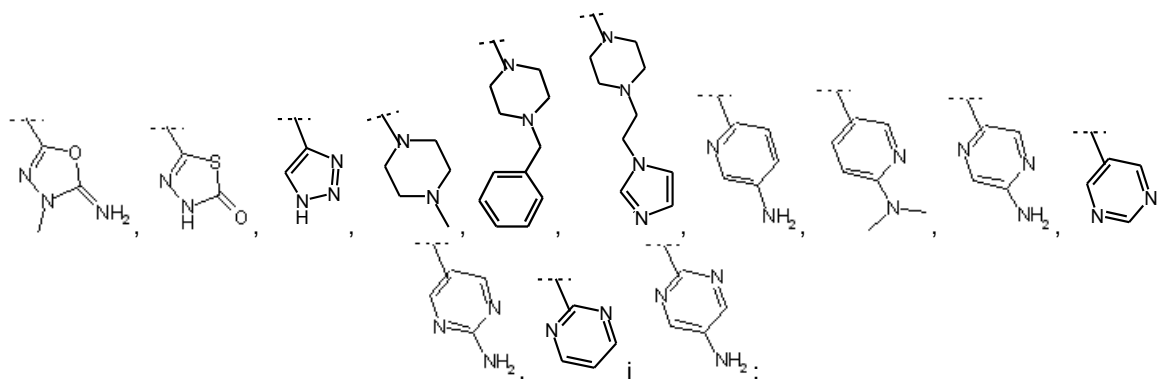
с) $COOH$;

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

де R^{N1} вибраний із групи, яка включає H та $-CO-O-(C_1-C_6)$ алкіл.

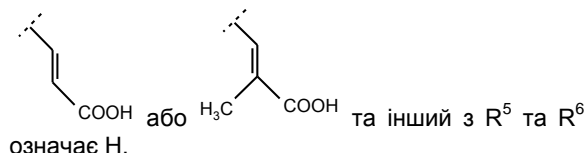
Більш краще, якщо один з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає:

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

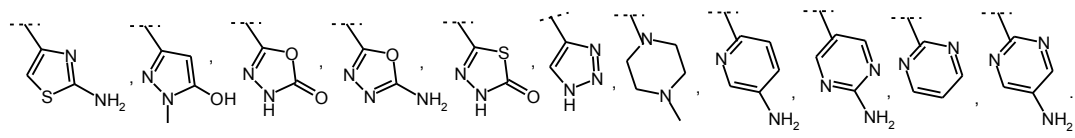


та інший з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає H, метил, метоксигрупу, етоксигрупу, $-NH_2$ та $-NHCO-OCH(CH_3)_2$.

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



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



та інший з R^5 та R^6 означає H.

R^8 :

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

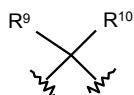
Більш краще, якщо R^8 вибраний із групи, яка включає метил, етил, пропіл, 1-метилетил, 2-метилпропіл, 3-метилбутил, циклобутил, циклопропілметил, 2-фторетил, 2,2,2-трифторетил і 2-метоксietил.

Найбільш краще, якщо R^8 означає метил.

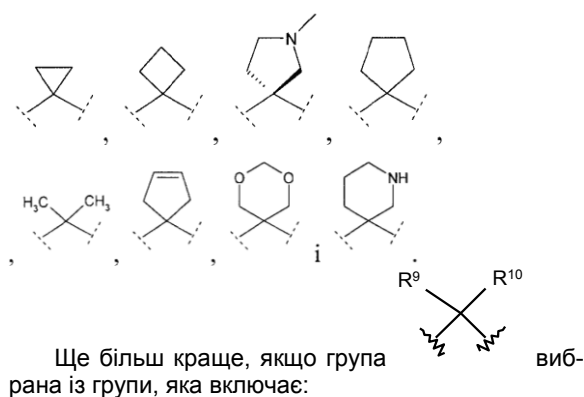
R^9 і R^{10} :

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

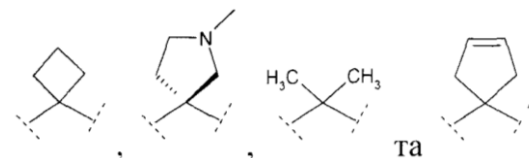
Більш краще, якщо група



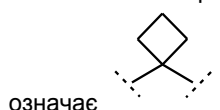
вибрана



Ще більш краще, якщо група

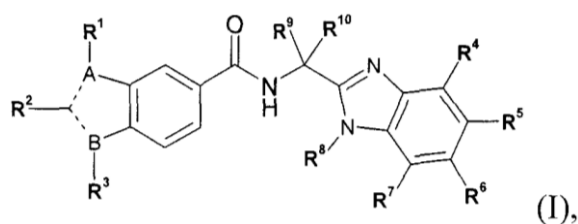


Найбільш краще, якщо група



означає

В обсяг даного винаходу входять сполуки формули I:



у якій:

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

R^1 означає H або (C_1-C_6) алкіл;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

де зазначені алкіл, циклоалкіл і циклоалкілалкіл всі необов'язково заміщені за допомогою 1, 2 або 3 замісників, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, (C_1-C_6) алкоксигрупу та (C_1-C_6) алкілтіогрупу;

R^9 і R^{10} всі незалежно вибрані із групи, яка включає (C_1-C_6) алкіл; або R^9 і R^{10} разом з атомом С, до якого вони приєднані, зв'язані так, що утворюють (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_5-C_7) циклоалкеніл або 4-, 5- або 6-членний гетероцикл, який містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає O, N та S;

де зазначені циклоалкіл, циклоалкеніл або гетероцикл всі необов'язково заміщені (C_1-C_4) алкілом;

R^{N1} вибраний із групи, яка включає H, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкіл-, $-CO-(C_1-C_6)$ алкіл, $-CO-O-(C_1-C_6)$ алкіл і Het;

де всі із зазначених алкілів і циклоалкілів необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, (C_1-C_6) алкоксигрупу та (C_1-C_6) алкілтіогрупу; і

R^{N2} означає H або (C_1-C_6) алкіл, або

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

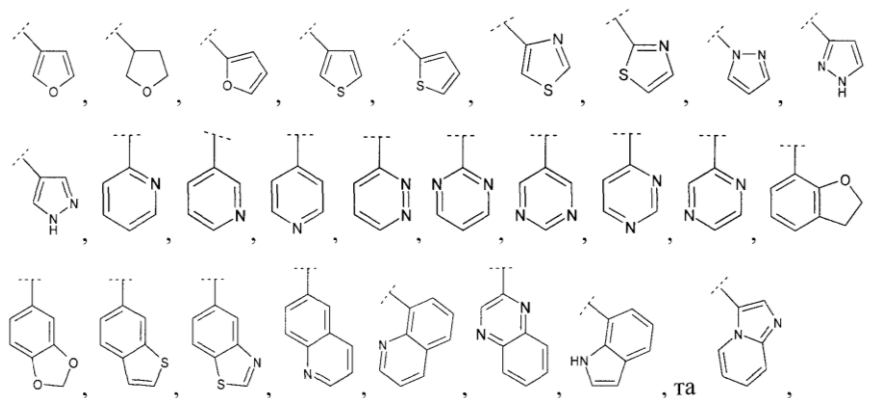
де гетероцикл або бігетероцикл, який утворюють R^{N2} і R^{N1} , необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкоксигрупу та (C_1-C_6) алкілтіогрупу;

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

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

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

R^2 вибраний із групи, яка включає галоген, ціаногрупу, (C_1-C_4) алкіл, (C_2-C_4) алкеніл, (C_2-C_4) алкініл, (C_3-C_6) циклоалкіл, феніл, і Het вибраний із групи формул:



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

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

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

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

б) $-NR^{N2}R^{N1}$, де R^{N1} вибраний із групи, яка включає H, (C_1-C_3) алкіл, $-CO-(C_1-C_3)$ алкіл, $-CO-O-(C_1-C_3)$ алкіл і Het;

де алкільні фрагменти кожного із зазначених (C_1-C_3) алкілу, $-CO-(C_1-C_3)$ алкілу та $-CO-O-(C_1-C_3)$ алкілу необов'язково містять 1, 2 або 3 замісники, вибраних із групи, яка включає галоген та (C_1-C_6) алкоксигрупу; і де зазначений Het означає 5- або 6-членний моноциклічний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл,

який містить 1 або 2 гетероатоми, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає N, O та S; і

R^{N2} означає H або (C_1-C_3) алкіл;

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

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

R^3 означає циклопентил або циклогексил, кожний з яких незалежно заміщений 1-4 атомами фтору;

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

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

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

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

i. $-OH$, оксогрупу, $COOH$;

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

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

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

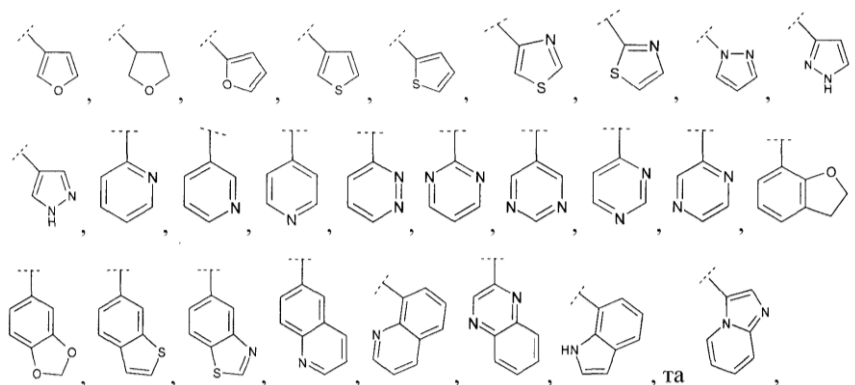
с) $COOH$;

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

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

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

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



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

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

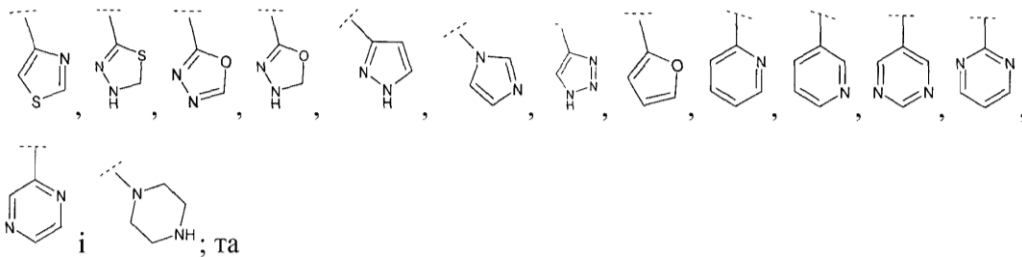
a) гідроксигрупу, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, метокси-, етокси-, пропокси- та 1-метилетоксигрупу; де зазначені метил, етил, пропіл, 1-метилетил, метокси-, етокси-, пропокси- та 1-метилетоксигрупа всі необов'язково заміщені 1, 2 або 3 атомами галогенів;

b) $-N(CH_3)_2$ або $-NHR^{N1}$, де

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

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

c) $-CONH_2$; та



c) $COOH$;

та інший з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає H, метил, метоксигрупу, етоксигрупу, $-NH_2$ та $-NHCO-OCH(CH_3)_2$;

R^8 вибраний із групи, яка включає метил, етил, пропіл, 1-метилетил, 2-метилпропіл, 3-

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

R^4 означає H або галоген і R^7 означає H; один з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає:

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

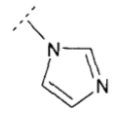
b) феніл або Het, кожний з яких необов'язково додатково містить 1 або 2 замісники, кожний з яких незалежно вибраний із групи, яка включає:

i. $-OH$, оксогрупу, $COOH$;

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

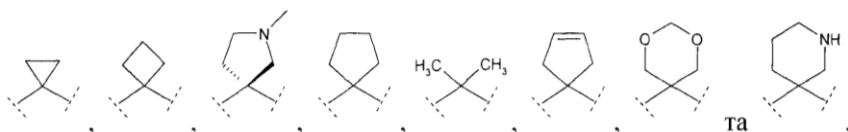
допомогою фенілу, $-N(CH_3)_2$ або $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$ та $-NHCOCH_3$; та

де Het вибраний з формул:

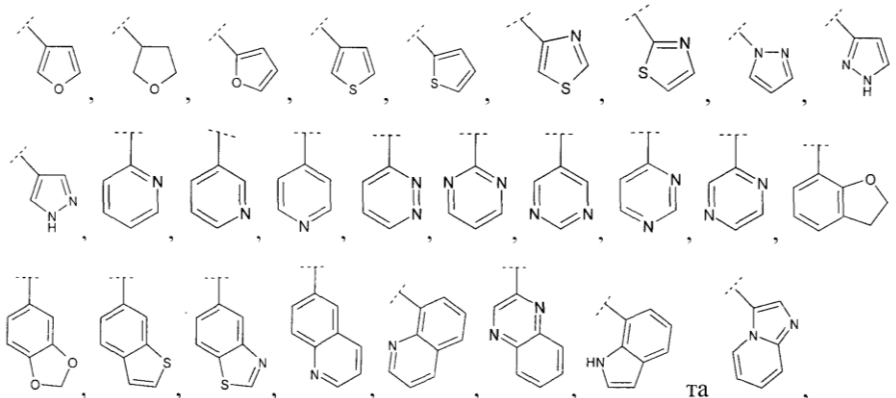


метилбутил, циклобутил, циклопропілметил, 2-фторетил, 2,2,2-трифтопетил і 2-метоксіетил; і

група вибрана із групи, яка включає:



Ще більш краще, якщо R^1 вибраний із групи, яка включає Н, метил і етил;



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

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

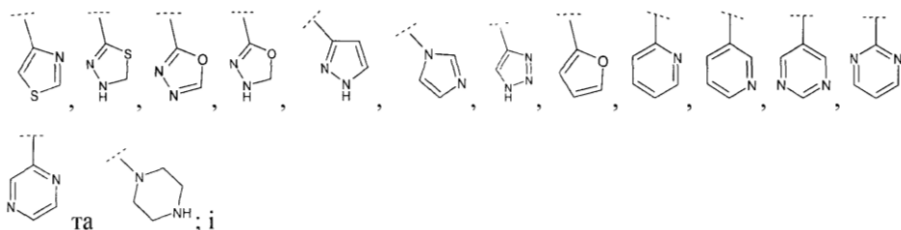
а) гідроксигрупу, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, метокси-, етокси-, пропокси- та 1-метилетоксигрупу; де зазначені метил, етил, пропіл, 1-метилетил, метокси-, етокси-, пропокси- та 1-метилетоксигрупа всі необов'язково заміщені 1, 2 або 3 атомами галогенів;

б) $-N(CH_3)_2$ або $-NHR^{N1}$, у якому

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

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

с) $-CONH_2$; та



с) $COOH$;

та інший з R^5 і R^6 вибраний із групи, яка включає Н, метил, метоксигрупу, етоксигрупу, $-NH_2$ і $-NHCO-OCH(CH_3)_2$;

R^8 вибраний із групи, яка включає метил, етил, пропіл, 1-метилетил, 2-метилпропіл, 3-

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

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

R^4 означає Н або Cl і R^7 означає Н;

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

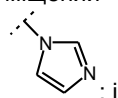
а) $-CH=CH-COOH$ або $-CH=CH-CONH_2$, кожний з яких необов'язково містить 1 або 2 замісники, вибраних із групи, яка включає метил, етил і фтор; та

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

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

i. $-OH$, оксогрупу, $COOH$;

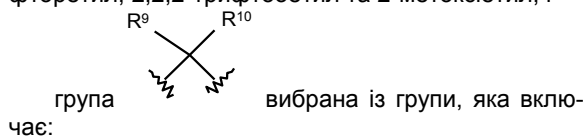
ii. метил або кожний з яких необов'язково заміщений за допомогою фенілу, $-N(CH_3)_2$ або

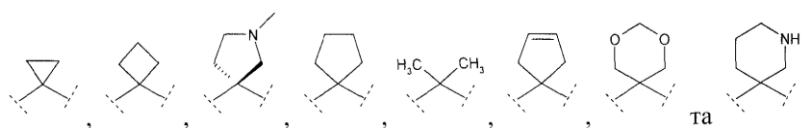


iii. $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$ та $-NHCOCH_3$;

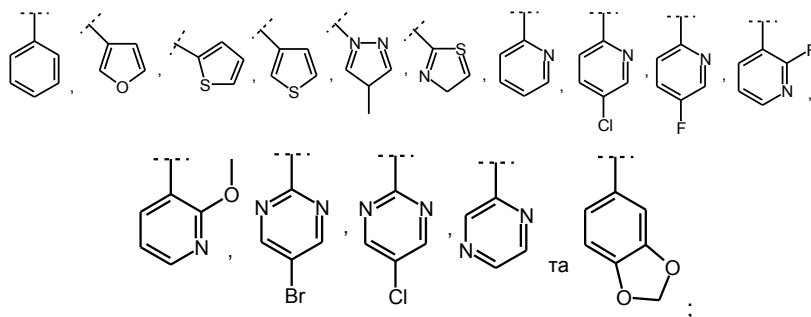
де Het вибраний з формул:

метилбутил, циклобутил, циклопропілметил, 2-фторетил, 2,2,2-трифтоетил та 2-метоксіетил; і

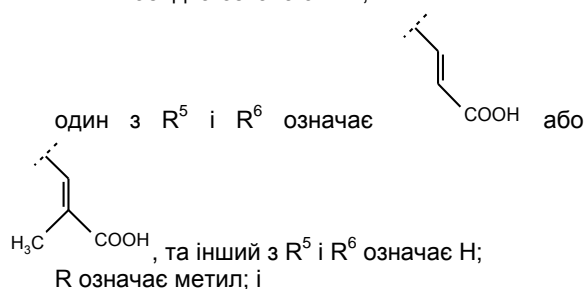




Найбільш краще, якщо
 R^1 означає метил;
 R^2 вибраний із групи, яка включає:



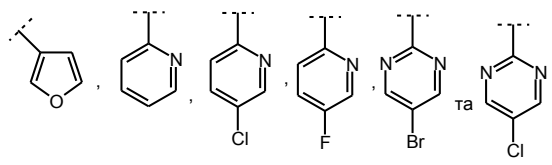
R^3 означає цикlopентил або циклогексил;
 R^4 і R^7 обидва означають H;



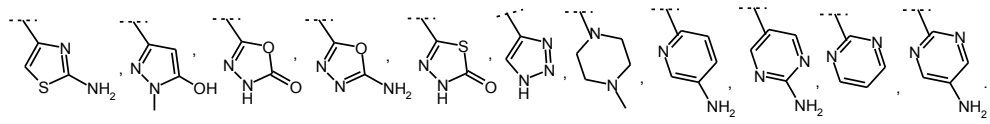
група

означає

Альтернативно, найбільш краще, якщо
 R^1 означає метил;
 R^2 вибраний із групи, яка включає:



R^3 означає цикlopентил або циклогексил;
 R^4 і R^7 обидва означають H;
один з R^5 і R^6 означає



і інший з R^5 і R^6 означає H;
 R^8 означає метил; та

група

означає

В обсяг даного винаходу входить кожна окрема сполука формули I, наведена в таблицях 1-4.
Активність полімерази
Здатність сполук формули (I) інгібувати синтез РНК-залежними РНК-полімеразами ВГС можна

продемонструвати за допомогою аналізу, у якому можна виміряти РНК-залежну РНК-полімеразну активність ВГС. Придатна методика аналізу описана в прикладах.

Специфічність щодо РНК-залежної РНК-полімеразної активності

Щоб продемонструвати, що сполуки, пропонувані в даному винаході, впливають шляхом специфічного інгібування ВГС полімерази, інгібуючу активність сполук можна досліджувати за допомогою аналізу, у якому вимірюється активність РНК-

залежної РНК-полімерази, яка не є ВГС полімера-зою, або за допомогою аналізу ДНК-залежної РНК-полімерази.

Клітинна активність реплікації ВГС РНК

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

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

Для перорального введення сполуку або її терапевтично прийнятну сіль можна приготувати у вигляді разових дозувальних форм, таких як капсули або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь задану кількість активного інгредієнта, що становить від приблизно 1 до приблизно 500 мг, у фармацевтично прийнятному носії.

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

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

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

Дозування сполуки буде змінюватися залежно від форми введення та конкретного вибраного активного засобу. Крім того, воно буде змінюватися залежно від конкретного суб'єкта, що піддається лікуванню. Звичайне лікування починають із використанням невеликих доз, які збільшують до-

ти, поки не буде досягнутий оптимальний для даних обставин ефект. Звичайно сполуку формули I краще за все призначати в концентраціях, які звичайно приводять до ефективного противірусного впливу без прояву яких-небудь шкідливих впливів і несприятливих побічних ефектів.

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

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

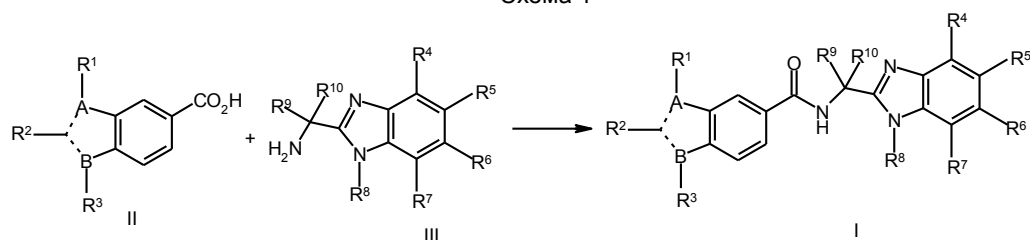
Якщо композиції, пропонує в даному винаході, включають комбінацію сполуки формули I і одного або більшої кількості додаткових профілактичних або терапевтичних засобів, то сполука та додатковий засіб повинні міститися в дозах приблизно від 10 до 100%, а більш краще - приблизно від 10 до 80% у перерахунку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

Якщо ці сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі приготовлені разом з фармацевтично прийнятним носієм, то одержану композицію можна вводити *in vivo* ссавцям, таким як людина, для інгібування ВГС полімерази або лікування або попередження інфекції вірусом ВГС. Таке лікування також можна здійснювати шляхом застосування сполук, пропонує у даному винаході, у комбінації із засобами, які включають, але не обмежуються тільки ними: імуномодулюючі засоби, включаючи, але не обмежуючись тільки ними α -, β -, δ - γ -, τ - та ω -інтерферони та їх пегільовані форми; інші противірусні засоби, такі як рибавірин, амантадин; інші інгібітори ВГС NS5B полімерази; інгібітори інших мішеней циклу перетворення ВГС, які включають, але не обмежуються тільки ними, засоби, які інгібують мішень, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, ВГС геліказу, ВГС NS2/3 протеазу, ВГС NS3 протеазу та ВГС ААСР і засоби, які здійснюють перешкоджаючий вплив на функції інших вірусних мішеней, включаючи, але не обмежуючись тільки ними білок NS5A; або їх комбінації. Додаткові засоби можна комбінувати зі сполуками, пропонує в даному винаході, з одержанням одиначної дозувальної форми. Альтернативно, ці додаткові засоби можна вводити ссавцю окремо як частину багатокомпонентної дозувальної форми.

Методологія та синтез

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

Схема 1

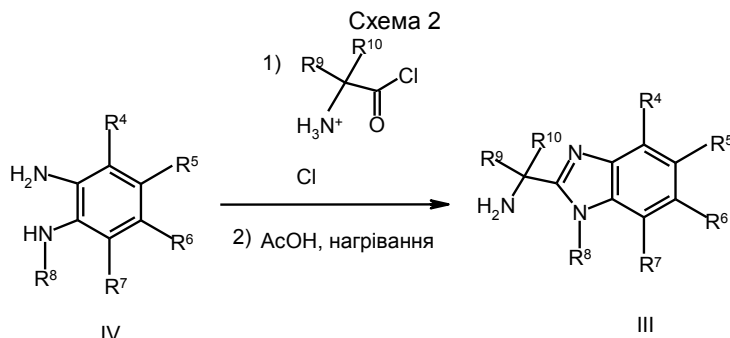


Сполуки формули I, у якій R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ та R¹⁰ є такими, як визначено вище в даному винаході, краще одержувати за реакцією сполучення карбонових кислот загальної формули II з амінами загальної формули III, як це показано на представленій вище схемі 1, з використанням реагентів, які активують карбоксил, що добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки. Такі реагенти включають, але не обмежуються тільки ними, ТУТБ, ТУГА, БОФ, ВГОР, ЕДАК, ДЦК, ізобутилхлорформіат і т.п. Альтернативно, карбонові кислоти загальної формули II можна перетворити у відповідні хлорангідриди кислот за допомогою стандартних реагентів, потім ввести у реакцію сполучення з аминними похідними загальної фор-

мули III. У випадку, якщо R⁵ або R⁶ містить захищений шляхом утворення складного ефіру фрагмент карбонової кислоти, проводять реакцію омилення (з використанням методик, які добре спеціалістам у даній галузі техніки) і одержують кінцевий продукт - продукт у вигляді вільної карбонової кислоти.

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

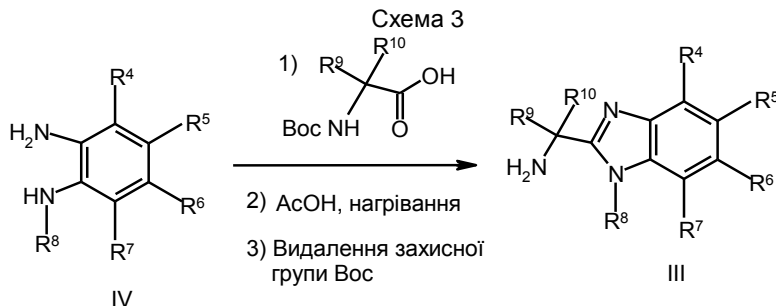
Схема 2



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

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

Схема 3



Альтернативно, амінні проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, можна одержати з відповідних діамінних попередників

загальної формули IV за реакцією сполучення з придатними α,α-дизаміщеними амінокислотами, які містять захисну групу Boc, як це представлено

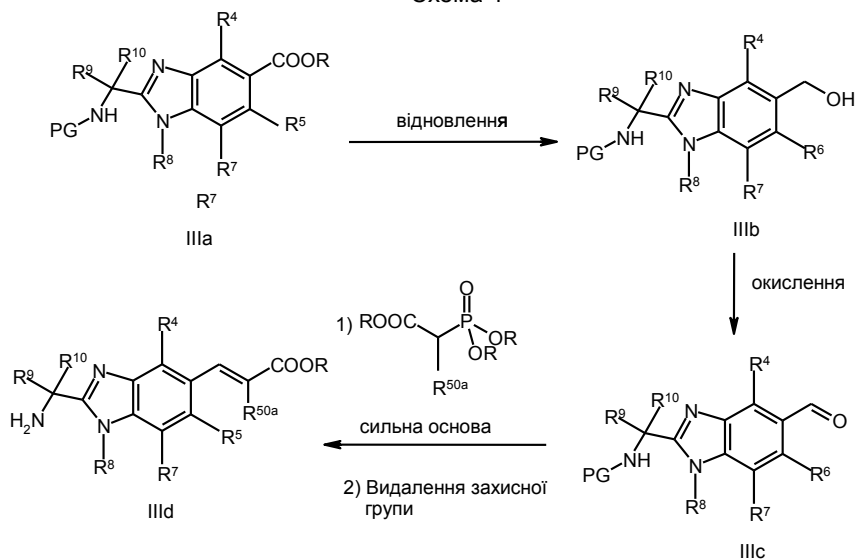
на схемі 3, з використанням реагентів реакції сполучення, які добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки, таких як ТУБ, ТУГА, БОФ, ВГОР, ЕДАК, ДЦК, ізобутилхлорформіат і т.п. Придатні α, α -дизаміщені амінокислоти, що містять захисну групу Вос, можна одержати з вільних α, α -дизаміщених амінокислот відповідно до стандартних методик, які добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки, таких як реакція з Woc_2O (ди-трет-бутилкарбонат) у присутності третинного аміну, такого як триетиламін і т.п. Амідний проміжний продукт, який утворився за реакцією сполучення, потім циклізують шляхом нагрівання з оцтовою кислотою. Видалення групи Вос з одержанням амінного проміжного продукту загальної формули III, представленого на схемі 1, проводять із використанням стандартних реагентів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки. Такі реагенти включають, але не обмежуються тільки ними, трифтороцтову кислоту, розчин HCl у діоксані і т.п.

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

Амінні проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, де один з R^5 і R^6 озна-

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

Схема 4



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

стандартних методик, добре відомих спеціалісту в даній галузі техніки.

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

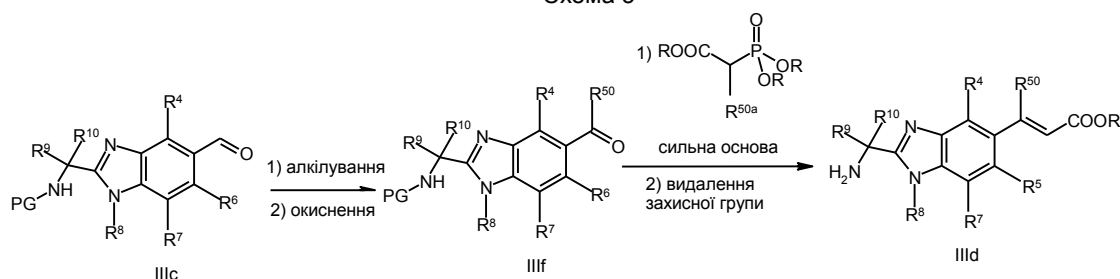
Альдегідний проміжний продукт IIIc можна перетворити в аміний проміжний продукт загальної формули IIIId відповідно до стандартної методики Хорнера-Еммонса або відповідно до аналогічних

методик, таких як методика Віттига, і т.п., які добре відомі спеціалісту у даній галузі техніки, з наступним видаленням ЗГ відповідно до відомих стандартних методик. У випадку, коли ЗГ являє собою групу Вос, такі методики включають, але не обмежуються тільки ними, обробку кислотою, такою як трифтороцтова кислота, розчин HCl у діоксані і т.п.

Амінні проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, де один з R^5 і R^6 означає $-C(R^{50})=CH-COOR$, де R^{50} означає (C_1-C_6) алкіл і де R означає, наприклад, метил або етил, можна одержати із проміжного продукту IIIc, представленого вище на схемі 4, відповідно до методик, які представлені нижче на схемі 5. Хоча схема 5 описує одержання конкретних амінних проміжних продуктів загальної формули III, у якій R^5 означає $-C(R^{50})=CH-COOR$, спеціаліст у даній галузі техніки

повинен розуміти, що, якщо R^6 означає $-CHO$, представлені методики або їх модифікації приводять до продукту, у якому R^6 означає $-C(R^{50})=CH-COOR$. Крім того, спеціаліст у даній галузі техніки повинен розуміти, що методики, представлені на схемі 5, або їх модифікації також можна використати для перетворення діамінового попередника загальної формули IV, представленого вище на схемах 2 і 3, або його відповідним чином захищеної похідної, або придатного проміжного продукту при його одержанні, у якому один з R^5 і R^6 означає $-CHO$, у діаміновий попередник загальної формули IV, або його відповідним чином захищену похідну, або придатний проміжний продукт при його одержанні, у якому один з R^5 і R^6 означає $-C(R^{50})=CH-COOR$, де R^{50} і R є такими, як визначено вище в даному винаході.

Схема 5

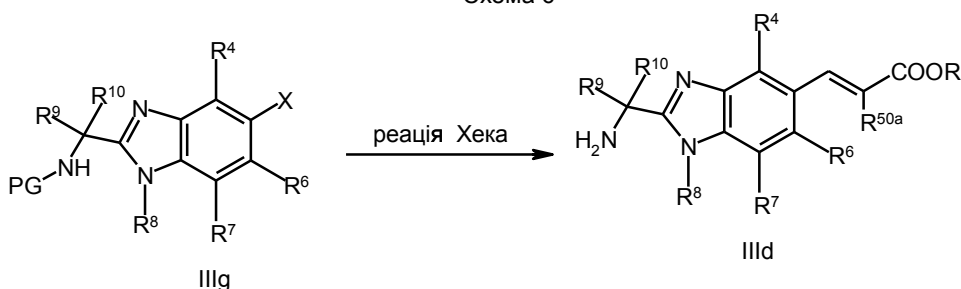


Альдегідний проміжний продукт IIIc (на схемі 4) можна перетворити в кетон загальної формули IIIf шляхом алкілювання придатним нуклеофільним алкілювальним реагентом, добре відомим спеціалістам у даній галузі техніки, таким як алкіллітій і т.п., з наступним окисненням проміжного вторинного спирту в кетон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

Альтернативно, амінні проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, де один з R^5 і R^6 означає $-CH=C(R^{50a})-COOR$, де R^{50a} вибраний із групи, яка включає H, (C_1-C_6) алкіл і галоген, і де R означає (C_1-C_6) алкіл, можна одержати з відповідних амінних проміжних продуктів

загальної формули III або їх відповідним чином захищених похідних, у яких один з R^5 і R^6 означає X, де X означає групу, що відщеплюється, таку як атом галогену, сульфонатний складний ефір і т.п., за типових умов проведення реакції Хека, як представлено на схемі 6 і додатково описано в наведених нижче прикладах. Хоча схема 6 описує одержання конкретних амінних проміжних продуктів загальної формули III, у якій R^5 означає $-CH=C(R^{50a})-COOR$, спеціаліст у даній галузі техніки повинен розуміти, що, якщо R^6 означає X, то представлені методики або їх модифікації приводять до продукту, у якому R^6 означає $-CH=C(R^{50a})-COOR$. Крім того, спеціаліст у даній галузі техніки повинен розуміти, що методики, представлені на схемі 6, або їх модифікації також можна використати для перетворення діамінового попередника загальної формули IV, представленого вище на схемах 2 та 3, або його відповідним чином захищеної похідної, або придатного проміжного продукту при його одержанні, у якому один з R^5 і R^6 означає X, у діаміновий попередник загальної формули IV, або його відповідним чином захищену похідну, або придатний проміжний продукт при його одержанні, у якому один з R^5 і R^6 означає $-CH=C(R^{50a})-COOR$, де R^{50a} і R є такими, як визначено вище в даному винаході.

Схема 6



Приклади

Даний винахід більш докладно ілюструються наведеними нижче прикладами, що не обмежують обсяг винаходу. Як добре відомо спеціалісту в даній галузі техніки, якщо необхідно захистити компоненти реакції від впливу повітря або вологи, то реакції проводять в атмосфері азоту або аргону. Температури наведені в градусах Цельсія. Флеш-хроматографію проводять на силікагелі. Виражені у відсотках концентрації в розчинах або відношення є об'ємними, якщо не зазначене інше. Мас-спектроскопічні дослідження проводять за допомогою мас-спектрометрії з іонізацією електророзпиленням. Аналіз за допомогою ВЕРХ проводять за стандартних умов на колонці Combiscreen ODS-AQ C18 з оберненою фазою, УМС, 50×4,6 мм внутрішній діаметр, 5 мкм, 120 А при 220 нМ, при елююванні в лінійному градієнтному режимі так, як це описано в представленій нижче таблиці (розчинник А являє собою 0,1% ТФК в H₂O; розчинник В являє собою 0,1% ТФК в CH₃CN):

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

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

АсОН: оцтова кислота;
 Ас₂О: оцтовий ангідрид;
 ВОС або Вос: трет-бутоксикарбоніл;
 БОФ: бензотриазол-1-ілоксит-рис(диметиламіно)фосфонійгексафторфосфат;
 БроФ: бром-трис(диметиламіно)фосфонійгексафторфосфат;
 Бу: бутіл;
 ІМС: імпульсів за секунду;
 ДАТС: (діетиламіно)трифторид сірки;
 dba: дибензиліденацетон;
 ДЦК: 1,3-дициклогексилкарбодіімід;
 ДХМ: дихлорметан;
 ДЦМА: дициклогексилметиламін;
 ДІБАЛ-Г: діізобутилалюмінійгідрид;
 МІСД: модифіковане Іглом середовище Дюльбеко;
 ДМФ: N,N-диметилформамід;

ДМСО: диметилсульфоксид;

ЕС₅₀: 50% ефективна концентрація;

ЕДАК: те ж, що й ЕДК;

ЕДК: 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідгідрохлорид;

ІЕ⁻: електророзпилення (негативна іонізація);

ІЕ⁺: електророзпилення (позитивна іонізація);

Et: етил;

Et₂O: діетиловий ефір;

EtOAc: етилацетат;

EtOH: етанол;

ФБС: фетальна бичача сироватка;

Фмос: 9-флуоренілметоксикарбоніл;

ТУГА: O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат;

ТУГБ: O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат;

ГОАТ: 1-гідрокси-7-азабензотриазол;

ГОБТ: 1-гідроксибензотриазол;

ВЕРХ: високоефективна рідинна хроматографія;

ⁱPr або i-Pr: ізопропіл;

Me: метил;

MeCN: ацетонітрил;

MeOH: метанол;

МС (ІЕ): мас-спектрометрія з електророзпиленням;

ЯМР: спектроскопія ядерного магнітного резонансу;

ЗФФ: забуферений фосфатом фізіологічний розчин;

Ph: феніл;

ЗГ: захисна група;

ПВДФ: полівініліденфторид;

КТ: кімнатна температура (приблизно 25°C);

ТБМЕ: трет-бутилметиловий ефір;

ТУТБ: 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуротитетрафторборат;

tBu: трет-бутил;

Tf: трифторметилсульфоніл;

TfO: трифторметилсульфонат;

ТФК: трифтороцтова кислота;

ТГФ: тетрагідрофуран;

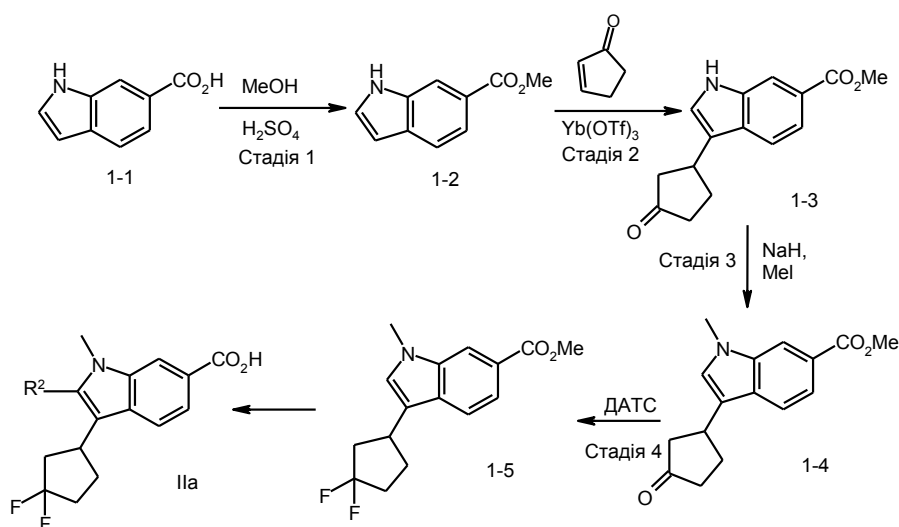
ТШХ: тонкошарова хроматографія;

ТМС: триметилсиліл;

Трос: трихлоретоксикарбоніл.

Приклад 1

Метиловий ефір 3-(3,3-дифторциклопентил)-1-метил-1H-індол-6-карбонової кислоти



Стадія 1:

Індол-6-карбонову кислоту 1-1 (5,0 г, 31,0 ммоль) розчиняли в MeOH (100 мл), додавали каталітичну кількість H_2SO_4 (1,0 мл) і реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16 год. Невелика кількість твердого K_2CO_3 додавали для нейтралізації надлишку H_2SO_4 і перемішування продовжували при КТ протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі для видалення MeOH, розбавляли за допомогою насиченого водного розчину NaHCO_3 (~50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (~200 мл). Органічний шар промивали розсолем (100 мл), сушили над безводним MgSO_4 і концентрували досуха. Одержаний залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці, використовуючи 30% EtOAc у гексані як елюент, і одержували чистий метиловий ефір 1-2 (4,78 г, вихід 88%).

Стадія 2:

Метиловий ефір 1-2, одержаний на стадії 1 (3,31 г, 18,9 ммоль), розчиняли в MeCN (50 мл) і додавали каталітичну кількість $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (586 мг, 0,95 ммоль). Додавали 2-циклопентен-1-он (7,76 мл, 94,5 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16 год. Розчинник MeCN видаляли у вакуумі, залишок повторно розчиняли в EtOAc (~200 мл) і екстрагували насиченим водним розчином NaHCO_3 (~100 мл), H_2O (50 мл) і розсолем (50 мл). Органічний шар сушили над безводним MgSO_4 і концентрували досуха у вакуумі. Після очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії на колонці, використовуючи 40% EtOAc у гексані як розчинник у градієнтному режимі, цільовий циклопентановий аддукт 1-3 виділяли у вигляді порошкоподібної речовини бежевого кольору (3,4 г, вихід 70%).

Стадія 3:

До розчину проміжного циклопентанового аддукту 1-3, одержаного на стадії 2 (3,81 г, 14,8 ммоль), у безводному ДМФ (150 мл) при 0°C повільно додавали NaH (60% дисперсія в маслі, 770 мг, 19,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували

при 0°C протягом 5 хв, потім по краплях додавали MeI (1,2 мл, 19,2 ммоль) і перемішування продовжували при 0°C протягом 3 год. Суміші давали нагрітися до КТ і реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину NH_4Cl (200 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2×500 мл) і органічний шар промивали насиченим водним розчином NH_4Cl (2×200 мл), H_2O (200 мл) і розсолем (200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним MgSO_4 , випарювали досуха і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (використовуючи 30% EtOAc у гексані як елюент) і виділяли N-метиліндольний проміжний продукт 1-4 у вигляді бежевої твердої речовини (3,1 г, вихід 77%).

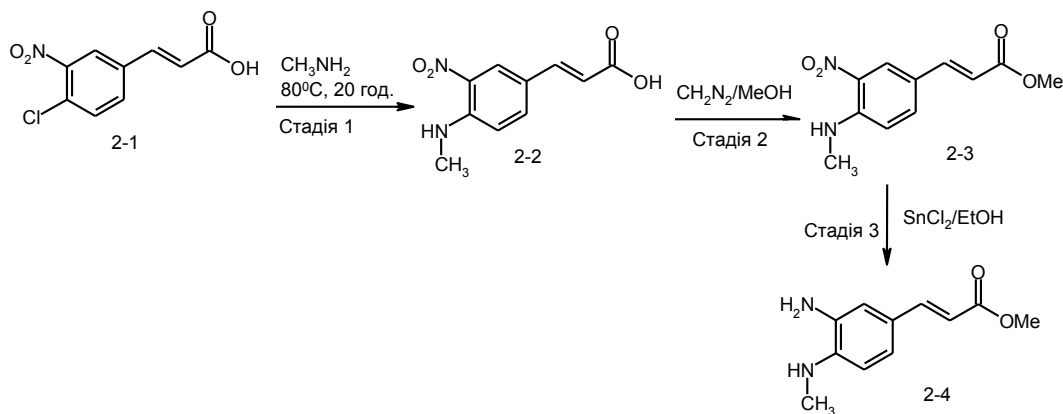
Стадія 4:

У запаяній трубці N-метиліндольний проміжний продукт 1-4, одержаний на стадії 3 (1,4 г, 5,16 ммоль), і DATC (2,7 мл, 20,6 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (50 мл) і перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 днів. Суміш повільно виливали в насичений водний розчин NaHCO_3 (~50 мл) і після припинення виділення CO_2 суміш екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (50 мл), сушили над безводним MgSO_4 і концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (з використанням розчинника в градієнтному режимі від 10% до 20% EtOAc у гексані) і виділяли метиловий ефір 3-(3,3-дифторциклопентил)-1-метил-1H-індол-6-карбонової кислоти 1-5 (750 мг, вихід 50%).

Метиловий ефір 3-(3,3-дифторциклопентил)-1-метил-1H-індол-6-карбонової кислоти 1-5 перетворювали в проміжні карбонові кислоти формули IIa, у якій R^2 є таким, як визначено вище в даному винаході, відповідно до методик, що описані в WO 03/010141. Ці проміжні продукти можна перетворити в сполуки загальної формули I відповідно до методик, які представлені вище на схемі 1 і описані в WO 03/010141.

Приклад 2

Метилловий ефір (E)-3-(3-аміно-4-метиламінофеніл)акрилової кислоти



Стадія 1:

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

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

Стадія 2:

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

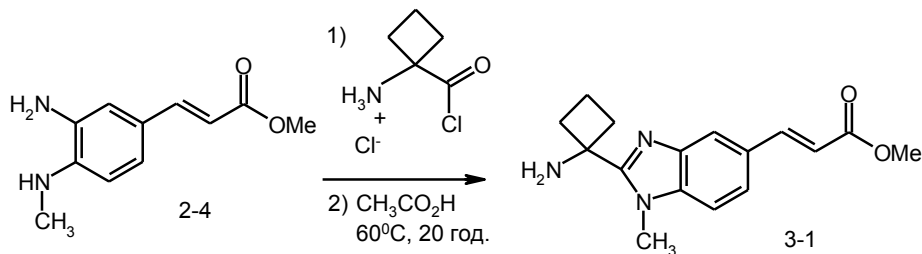
речовини, яку використовували на стадії 3 без додаткового очищення.

Стадія 3:

Неочищений метилловий ефір 2-3, одержаний на стадії 2 (540 мг, 2,2 ммоль) і дигідрат SnCl_2 (2,25 г, 10 ммоль) розчиняли в етанолі (20 мл) і суміш перемішували при 80°C протягом 4 год. Після цього періоду суміш охолоджували до кімнатної температури і повільно додавали до насиченого водного розчину NaHCO_3 . Реакційну суміш екстрагували етилацетатом (100 мл), органічний шар сушили над безводним MgSO_4 і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці, використовуючи градієнтний режим гексану в етилацетаті (від 50% до 30%) і одержували метилловий ефір (E)-3-(3-аміно-4-метиламінофеніл)акрилової кислоти 2-4 у вигляді жовтої твердої речовини (245 мг).

Приклад 3

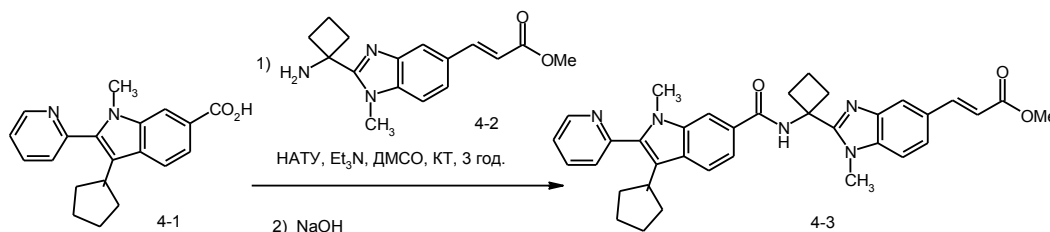
Метилловий ефір (E)-3-[2-(1-аміноциклобутил)-1-метил-1H-бензімідазол-5-іл]акрилової кислоти



Метилловий ефір (E)-3-(3-аміно-4-метиламінофеніл)акрилової кислоти 2-4, одержаний у прикладі 2 (40 мг, 0,194 ммоль), суспендували в CH_2Cl_2 (3 мл) і додавали гідрохлорид хлорангідриду 1-аміноциклобутанкарбонової кислоти, одержаної з 1-аміноциклобутанкарбонової кислоти за зміненою методикою, яка описана в публікації E. S. Uffelman et al. (Org. Lett. 1999, 1, 1157), (31 мг, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували

при кімнатній температурі протягом 2 год. і потім концентрували і одержували білу тверду речовину. Потім тверду речовину розчиняли в оцтовій кислоті (5 мл) і нагрівали при 60°C протягом 20 год. Неочищену реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином NaHCO_3 , екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (2×50 мл) і розсолом, органічний шар сушили над безводним MgSO_4 і розчинник видаляли при зниженому тиску та одержували

метиловий ефір (Е)-3-[2-(1-аміноциклобутил)-1-метил-1Н-бензімідазол-5-іл]акрилової кислоти 3-1 у вигляді світло-коричневої спіненої речовини (53 мг).



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

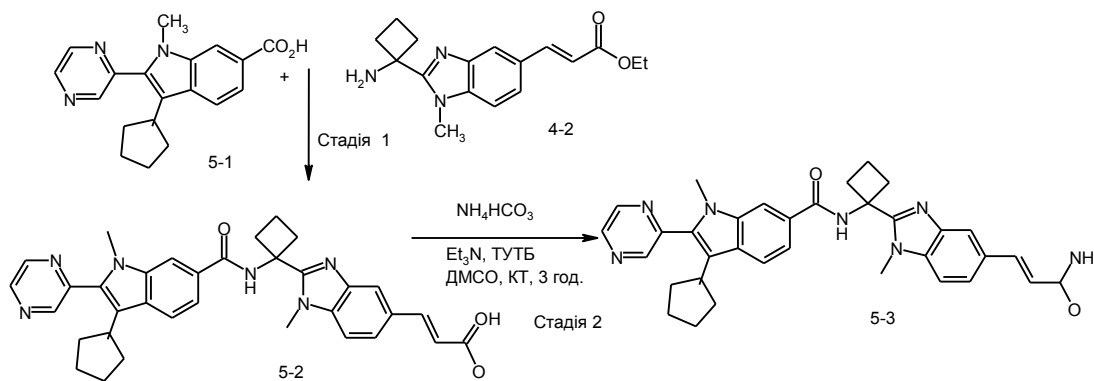
Приклад 4
(Е)-3-(2-{1-[(3-Циклопентил-1-метил-2-піридин-2-іл-1Н-індол-6-карбоніл)аміно]циклобутил}-1-метил-1Н-бензімідазол-5-іл)акрилова кислота

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

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

Приклад 5

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



Стадія 1:

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

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,50-1,58 (m, 2H), 1,78-1,20 (m, 7H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,97-3,10 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,57 (d, J=16,0 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=1,0 та 8,4 Гц, 1H), 7,68 (2d, J=8,4 Гц, 2H), 7,75 (d, J=16,0 Гц, 1H), 7,78 (d, J=11,0 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,68 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,78 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,82 (dd, J=0,8 та 2,2, 1H), 9,44 (brs, 1H).

Стадія 2:

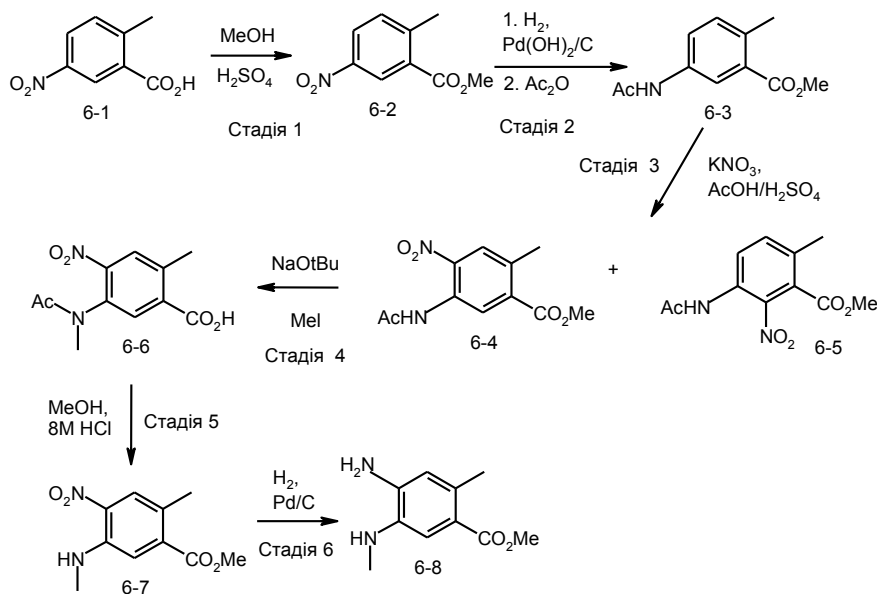
Розчин (Е)-3-(2-{1-[(3-циклопентил-1-метил-2-піразин-2-іл-1Н-індол-6-карбоніл)аміно]циклобутил}-1-метил-1Н-бензімідазол-5-іл)акрилової кислоти 5-2 (сполука

4003, таблиця 4; 60 мг, 0,087 ммоль), ТУТБ (68 мг, 0,18 ммоль), гідрокарбонат амонію (20 мг, 0,26 ммоль) та Et₃N (36 мкл, 0,26 ммоль) у ДМСО (3 мл) перемішували при КТ протягом 3 год. Реакційну суміш нейтралізували шляхом додавання декількох крапель оцтової кислоти та очищали на напівпрепаративній колонці для ВЕРХ, яка містить обернену фазу C₁₈, (з використанням розчинників в градієнтному режимі від 5% до 100% MeCN в H₂O (всі розчинники містили 0,1% трифтороцтової кислоти)) і виділяли інгібітор, {1-[5-((E)-2-карбамоїлетеніл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-іл]циклобутил}амід 3-циклопентил-1-метил-2-піразин-2-іл-1H-індол-6-карбонової кислоти 5-3 (сполука 1005, таблиця 1) у вигляді блідо-жовтої

аморфної твердої речовини, що має чистоту >95% (17 мг, 34% вихід).

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

Приклад 6
Метилловий ефір 4-аміно-2-метил-5-(метиламіно)бензойної кислоти



Стадія 1:

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

Стадія 2:

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

зію перемішували при КТ протягом 1 год., а потім додавали гексан (~100 мл) і осаджували цільовий ацетильований проміжний продукт у вигляді білої твердої речовини. Тверду речовину промивали гексаном та сушили й одержували ацетильовану сполуку 6-3 високої чистоти (10,1 г, вихід 88%).

Стадія 3:

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

Стадія 4:

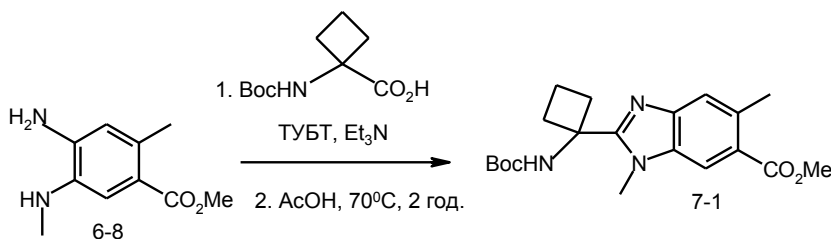
Проміжний 4-нітропродукт 6-4, одержаний на стадії 3 (2,05 г, 8,13 ммоль), розчиняли в ТГФ (50

мл) і розчин охолоджували до 0°C, а потім повільно додавали MeI (2,51 мл, 40,6 ммоль) і t-BuONa (4,46 г, 46,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 15 год., додавали H₂O (~50 мл) і водну суміш промивали трет-бутилметилмовим ефіром (~20 мл). Водний шар підкисляли до pH 3 за допомогою 1 н. HCl і потім екстрагували за допомогою EtOAc (~100 мл). Органічний шар промивали розсолон (50 мл), сушили над безводним MgSO₄ і концентрували досуха та одержували N-метильовану сполуку 6-6 у вигляді смолоподібної спіненої речовини, яку використовували безпосередньо на стадії 5 без очищення.

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

Стадія 5:

Розчин метильованої похідної 6-6, одержаного на стадії 4 (~8 ммоль), в MeOH (10 мл) та HCl (8 н.,



1-((1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно)циклобутанкарбонової кислоти (1,40 г, 6,5 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (45 мл) і вводили в реакцію з ТУБТ у присутності Et₃N протягом періоду часу, що дорівнює 30 хв для попередньої активації кислоти. Розчин метилового ефіру 4-аміно-2-метил-5-(метиламіно)бензойної кислоти 6-8, одержаної в прикладі 6 (1,33 г, 6,85 ммоль), в CH₂Cl₂ (10 мл) повільно додавали протягом 30 хв та перемішування реакційної суміші продовжували протягом 20 год. Реакційну суміш концентрували досуха, і залишок повторно розчиняли в AcOH (10,0 мл) і перемішували при 70°C протягом 2 год. для забезпечення циклізації бензімідазольного кільця. Реакційну суміш концентрували досуха і залишок розчиняли в EtOAc (~250 мл), екстрагували за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃ (2×100 мл) і розсолу (100 мл). Органічний шар сушили над безводним MgSO₄ і випарювали досуха. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (з використанням розчинників у градієнтному режимі, від 40% до 50% EtOAc у гексані) і одержували чистий метиловий

15 мл) перемішували при 70°C протягом 20 год. Розчинник випарювали у вакуумі і залишок піддавали розподілу між насиченим водним розчином NaHCO₃ (20 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний шар промивали розсолон, сушили над безводним MgSO₄ і концентрували та одержували метиловий ефір 6-7 у вигляді жовтогарячої твердої речовини (1,54 г), яку використовували на стадії 6 без очищення.

Стадія 6:

Розчин неочищеного метилового ефіру 6-7, одержаного на стадії 5 (1,54 г, 6,7 ммоль), в MeOH (30 мл) обробляли за умов каталітичного гідронування з використанням Pd/C (10%, 150 мг) в атмосфері H₂ при КТ протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували та одержували метиловий ефір 4-аміно-2-метил-5-(метиламіно)бензойної кислоти 6-8 у вигляді пурпурної твердої речовини (1,33 г), яка була досить чистою (підтверджено за допомогою ЯМР), щоб її можна було використовувати без додаткового очищення.

Приклад 7

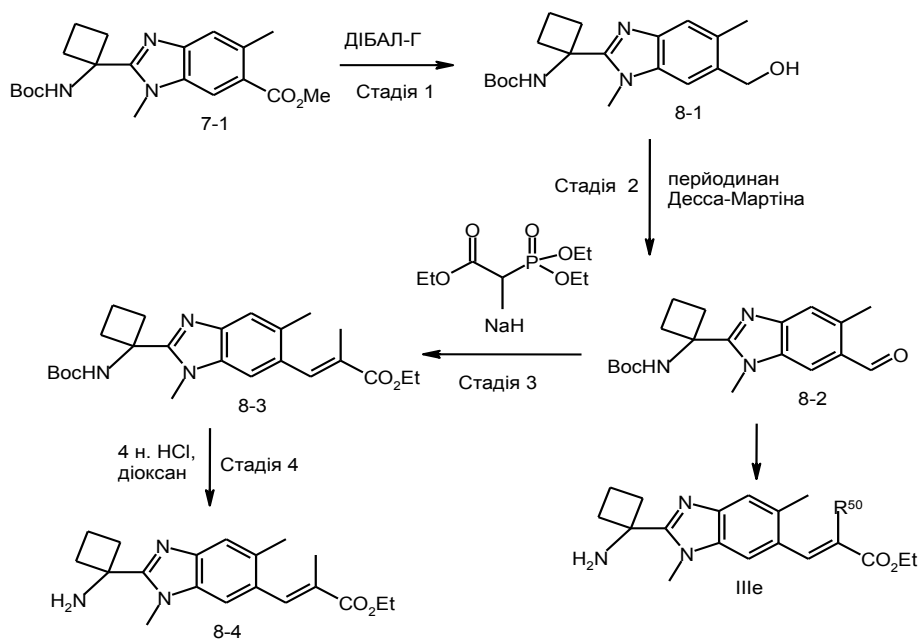
Метиловий ефір 2-(1-трет-бутоксикарбоніламіноциклобутил)-3,6-диметил-3Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти

ефір 2-(1-трет-бутоксикарбоніламіноциклобутил)-3,6-диметил-3Н-бензімідазол-5-карбонової кислоти 7-1 у вигляді бежевої твердої речовини (1,41 г, вихід 55%) і вилучали деяку кількість вихідного діаміну, що не прореагував.

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

Приклад 8

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



Стадія 1:

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

Стадія 2:

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

Стадія 3:

Розчин триетил-2-фосфонопропіонату (0,228 мл, 1,06 ммоль) в ТГФ (5,4 мл) охолоджували до 0°C і додавали NaH (42,5 мг, 60% у маслі, 1,06 ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв, а потім повільно додавали розчин альдегіду 8-2, одержаного на стадії 2 (300 мг в 3 мл ТГФ, 0,874

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

Стадія 4:

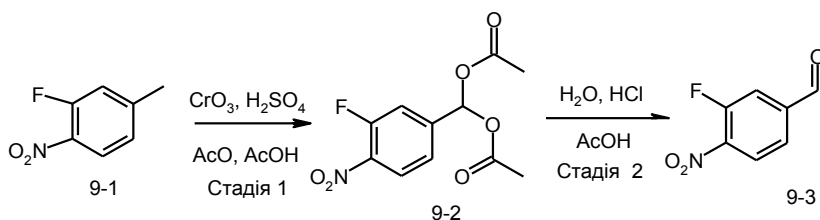
Гідроліз захисної групи Бос проводили кількісно шляхом додавання 4 н. HCl у діоксані (2 мл) і перемішування розчину при КТ протягом 1 год. Після випарювання розчинника у вакуумі виділяли чистий етиловий ефір (Е)-3-[2-(1-аміноциклобутил)-3,6-диметил-3Н-бензімідазол-5-іл]-2-метилакрилової кислоти 8-4 у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

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

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

Приклад 9

3-фтор-4-нітробензальдегід



Стадія 1:

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

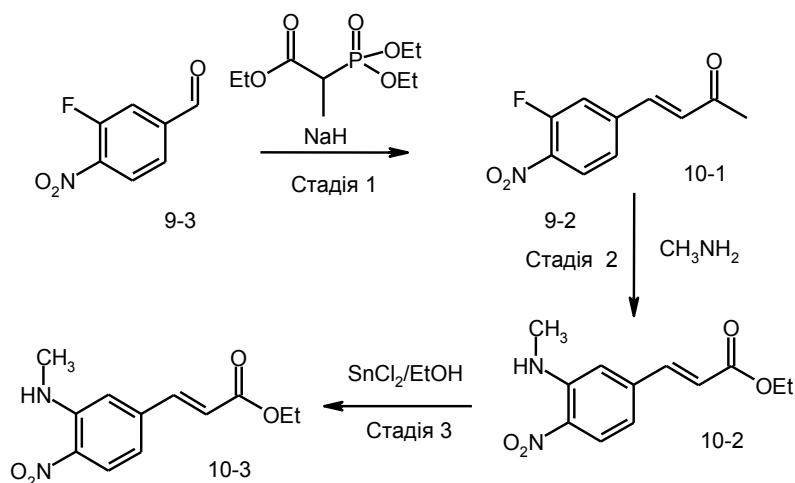
(22 г, також містить деяку кількість вихідної речовини, що не прореагувала) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без обробки на стадії 2.

Стадія 2:

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

Приклад 10

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



Стадія 1:

До розчину триетилфосфоноацетату (1,37 мл, 6,90 ммоль) у ТГФ (13 мл) при 0°C додавали NaN (60% дисперсія в маслі, 314 мг, 7,84 ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хв. Після цього періоду додавали 3-фтор-4-нітробензальдегід 9-3, одержаний у прикладі 9 (1,06 г, 6,27 ммоль), і перемішування продовжували при КТ протягом 16 год. Реакцію зупиняли шляхом додавання H₂O (20

мл) і продукт екстрагували за допомогою ЕтоАс (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над безводним MgSO_4 і концентрували та одержували коричний складний ефір 10-1 у вигляді світло-жовтогарячої твердої речовини, яку використовували на стадії 2 без очищення.

Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що аналоги, які містять різні замісники

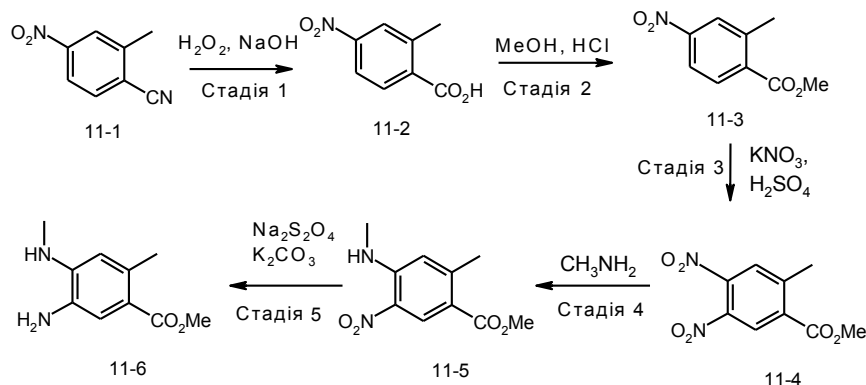
біля цинаматного подвійного зв'язку, можна одержати шляхом заміни триетилфосфоноацетату, використовуюваного в цій методиці, на відповідним чином заміщені похідні або шляхом заміни альдегіду 9-3 на відповідний кетон. Крім того, цинаматні метилові ефіри також можна одержати аналогічним чином з використанням відповідного реагенту.

Стадія 2:

Цинаматний складний ефір 10-1, одержаний на стадії 1 (-6,27 ммоль), і метиламін (2 М у ТГФ, 6,3 мл, 12,5 ммоль) розчиняли в ДМСО (6 мл) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Після цього періоду суміш розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) і органічний шар промивали за допомогою H_2O (3×30 мл) і розсолу (50 мл), сушили над безводним $MgSO_4$ і концентрували та одержували неочищений метиламіновий проміжний продукт 10-2 у вигляді жовтогарячої твердої речовини. Цей продукт використовували на стадії 3 без очищення.

Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що інші діамінові проміжні продукти загальної формули IV, представлені вище на схемах 2 та 3, де R^8 не означає метил, можна одержати шляхом заміни метиламіну (CH_3NH_2) на наведений вище стадії 2 на відповідний R^8-NH_2 .

Стадія 3:



Стадія 1:

Розчин 2-метил-4-нітробензонітрилу 11-1 (2,53 г, 15,6 ммоль) у водному розчині NaOH (10%, 31,0 мл) і водному розчині H_2O_2 (10%, 16 мл) перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2,5 год. Циркуляцію води в холодильнику зупиняли на 5-10 хв (щоб забезпечити видалення розчиненого аміаку) і потім потік води відновляли та кип'ятіння зі зворотним холодильником продовжували протягом ще 1,5 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, додавали по краплях HCl (концентровану) до встановлення значення pH на ~3, і в цей момент карбонова кислота 11-2 осаджувалася у вигляді жовтогарячої твердої речовини (3,60 г). Карбонову кислоту використовували на стадії 2 без очищення.

Стадія 2:

Розчин кислоти 11-2, одержаної на стадії 1 (3,60 г, 15,6 ммоль), в MeOH (30 мл) і HCl (4 н. HCl у діоксані, 2,0 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 48 год. Розчинник випарювали

3-Метиламіно-4-нітроцинаматний складний ефір 10-2, одержаний на стадії 2 (2-2, ~150 мг), і дигідрат $SnCl_2$ (950 мг, 4,2 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл) і суміш перемішували при 80°C протягом 20 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували досуха. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл) і повільно додавали до насиченого водного розчину $NaHCO_3$ і перемішували протягом 30 хв. Органічний шар потім екстрагували охолодженням льодом розсолу, сушили над безводним $MgSO_4$ і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (з використанням градієнта від 70% до 60% гексану в етилацетаті) і одержували етиловий ефір (Е)-3-(4-аміно-3-(метиламіно)феніл)акрилової кислоти 10-3 у вигляді жовтої твердої речовини (100 мг).

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

Приклад 11

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

досуха у вакуумі і одержаний залишок повторно розчиняли в EtOAc (200 мл). Розчин промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (100 мл) і розсолу (100 мл), сушили над безводним $MgSO_4$ і випарювали досуха та одержували проміжний складний ефір 11-3 у вигляді жовтої твердої речовини (2,38 г). Цю речовину використовували на стадії 3 без очищення.

Стадія 3:

До розчину складного ефіру 11-3, одержаного на стадії 2 (1,27 г, 6,5 ммоль) в H_2SO_4 (концентрована, 13,0 мл), попередньо охолодженого до 0°C, дуже повільно додавали KNO_3 (760 мг, 7,5 ммоль). Через декілька хвилин перемішування баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 20 год. Потім реакційну суміш повільно виливали на лід (~50 мл) і перемішували до плавлення льоду та цільовий динітропродукт 11-4 осаджували і фільтрували (~1,55 г світло-жовтої та трошки вологої твердої речовини). Цю сполуку використовували без обробки на стадії 4.

Стадія 4:

До розчину проміжного динітропродукту 11-4, одержаного на стадії 3 (1,55 г, 6,45 ммоль) у ТГФ (15,0 мл) при 0°C. додавали розчин метиламіну (2 М у ТГФ, 15,2 мл, 32,3 ммоль), баню з льодом видаляли та реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1,5 год. Розчин концентрували для видалення частини ТГФ і потім розбавляли за допомогою EtOAc (~100 мл). Органічний шар промивали за допомогою H₂O (~50 мл) і розсолу (~50 мл), сушили над безводним MgSO₄ і концентрували та одержували метиламіновий проміжний продукт 11-5 у вигляді жовтогарячої твердої речовини (1,26 г). Сполуку використовували на стадії 5 без додаткового очищення.

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

Стадія 5:

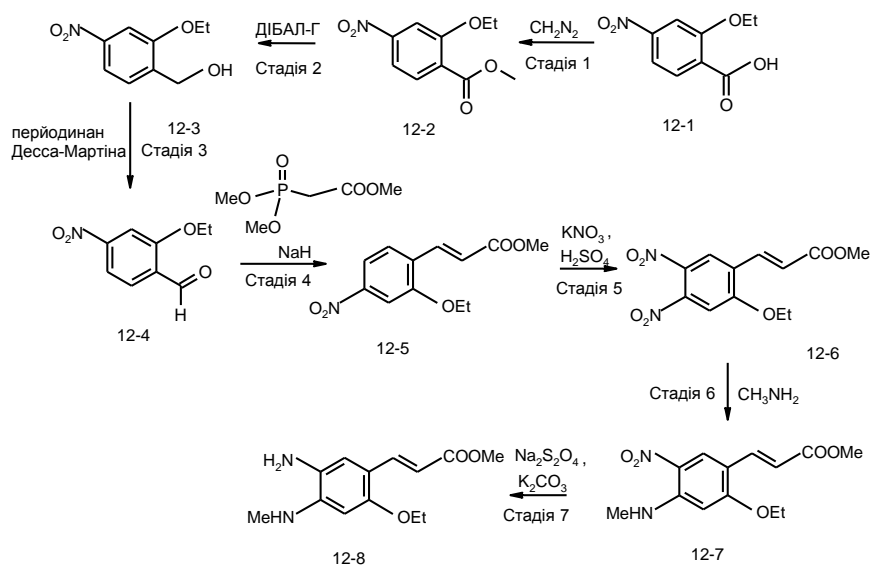
До розчину метиламінової похідної 11-5, одержаної на стадії 4 (1,25 г, 5,58 ммоль), в EtOH-H₂O (110 мл, 1:1 співвідношення), додавали K₂CO₃ (4,62 г, 33,5 ммоль) та Na₂S₂O₄ і суміш перемішували при КТ протягом 3 год. Додавали додаткову

кількість H₂O (~30 мл) і суміш концентрували у вакуумі для видалення більшої частини EtOH. Потім реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (~200 мл) і органічний шар відокремлювали та екстрагували розсолу. Органічний шар сушили над безводним MgSO₄ і концентрували у вакуумі та одержували метиловий ефір 5-аміно-2-метил-4-(метиламіно)бензойної кислоти 11-6 (927 мг, вихід 86%) у вигляді коричневої твердої речовини.

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

Приклад 12

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



Стадія 1:

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

Стадія 2:

Складний ефір 12-2, одержаний на стадії 1 (1,60 г; 7,10 ммоль), розчиняли в сухому толуолі та розчин охолоджували до -78°C в атмосфері азоту. Додавали розчин діізобутилалюмінійгідриду в тет-

рагідрофурані (1М; 8 мл; 8 ммоль) і реакційній суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища. Через 1 год. і ще через 1,5 год. у такий же спосіб додавали ще дві порції ДІБАЛ-Г (7 та 10 мл). Через 0,5 год. після останнього додавання реакційну суміш охолоджували до 0°C і повільно додавали 1 н. HCl (25 мл) і суміш енергійно перемішували протягом 0,5 год. Потім органічні розчинники випарювали та водний залишок екстрагували етилацетатом (2×50 мл) і промивали водою (50 мл) і розсолу (50 мл). Об'єднані екстракти потім сушили над MgSO₄ і випарювали та одержували спирт 12-3 у вигляді блідо-жовтої волокнистої твердої речовини (1,40 г; кількісний вихід), яку використовували без обробки на стадії 3.

Стадія 3:

Мутний розчин 1,1,1-трис(ацетилокси-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-ону (перйодинану Десса-Мартіна) (2,32 г; 5,47 ммоль) в дихлорметані (40 мл + 5 мл для промивання) при перемішуванні додавали до розчину спирту 12-3, одержаного на стадії 2 (0,98 г; 4,97 ммоль), у ДХМ (40 мл) і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту. Через 4 год. додавали суміш насичений розчин $\text{NaHCO}_3/10\% \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1:1, 160 мл) і суміш енергійно перемішували, поки фази не ставали прозорими (приблизно 0,5 год.). Органічну фазу відокремлювали та водну фазу екстрагували дихлорметаном (50 мл) і промивали насиченим розчином NaHCO_3 (2×150 мл). Об'єднані органічні фази потім сушили над MgSO_4 і випарювали та одержували альдегід 12-4 у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (960 мг; 99%), яку використовували без обробки на стадії 4.

Стадія 4:

Гідрид натрію (95% сухий порошок; 158 мг; 6,25 ммоль) суспендували в безводному ТГФ (10 мл) і при 0°C в атмосфері азоту по краплях додавали триметилфосфоноацетат (0,945 мл; 5,84 ммоль), що приводило до утворення твердої білої маси, яку було неможливо перемішувати. Потім по краплях додавали розчин альдегіду 12-4, одержаного на стадії 3 (950 мг; 4,87 ммоль), у ТГФ (7 мл + 3 мл промивання), що приводило до забарвлення в жовтий колір та повільного розчинення білої твердої маси. Після закінчення додавання реакційній суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища. Через 15 год. мутну реакційну суміш випарювали з одержанням блідо-жовтої твердої речовини, яку екстрагували етилацетатом (2×50 мл) і промивали насиченим розчином NaHCO_3 (3×75 мл). Об'єднані екстракти сушили над MgSO_4 та випарювали й одержували цинаматний складний ефір 12-5 у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1,212 г; 99%), яку використовували на стадії 5 без додаткового очищення.

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

Стадія 5:

4-Нітро-2-етоксицинамат 12-5, одержаний на стадії 4 (303 мг, 1,206 ммоль), розчиняли в концентрованій сірчаній кислоті (3 мл) і розчин охолоджували до 0°C. Додавали нітрат калію (128 мг, 1,27 ммоль) і суміш перемішували протягом 3,5 год. при кімнатній температурі. Після закінчення

реакційну суміш виливали на лід і осаджену тверду речовину збирали фільтруванням. Неочищений продукт 12-6 промивали водою, сушили у вакуумі та використовували без очищення на стадії 6 (390 мг).

Стадія 6:

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

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

Стадія 7:

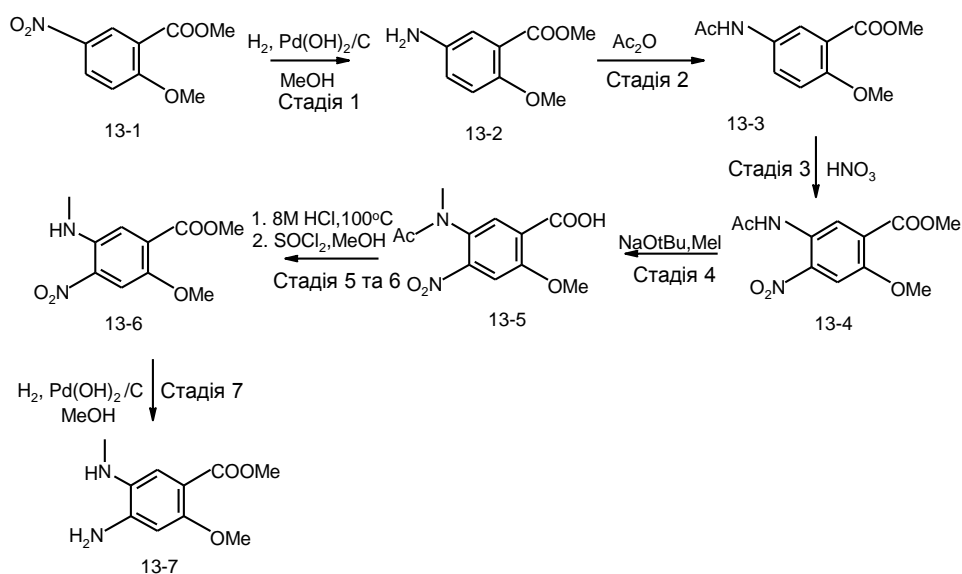
Нітроарен 12-7, одержаний на стадії 6, суспендували в суміші EtOH (12 мл) і води (12 мл) та додавали K_2CO_3 (1,00 г, 6 еквівалентів), а потім гідросульфід натрію (1,26 г, 6 еквівалентів). Суміш перемішували протягом 4 год. при кімнатній температурі та EtOH видаляли при зниженому тиску. Залишок екстрагували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

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

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

Приклад 13

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



Стадія 1:

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

Стадія 2:

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

Стадія 3:

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

Стадія 4:

Нітроанілід 13-4, одержаний на стадії 3 (3,580 г), розчиняли в ТГФ (50 мл) і розчин охолоджували

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

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

Стадія 5:

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

Стадія 6:

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

Стадія 7:

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

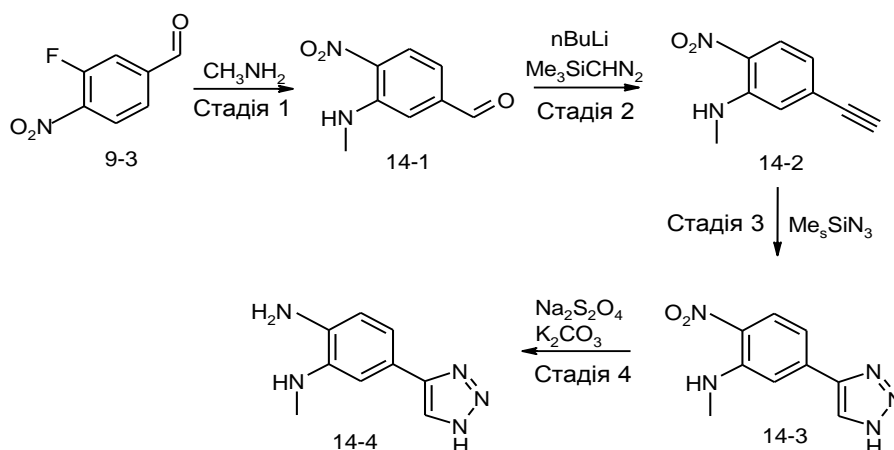
Метиловий ефір 4-аміно-2-метокси-5-(метиламіно)бензойної кислоти 13-7 можна перетворити у відповідні амінові проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, відповідно до методик, що наведені у прикладах 3 або 7. Ці амінові проміжні продукти потім можна перетворити в амінові проміжні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

методикою, що наведена у прикладі 8. Всі ці амінові проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, потім можна перетворити в інгібітори загальної формули I, представлені на схемі 1, з використанням методики, що наведена в прикладі 4.

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

Приклад 14

N²-метил-4-(1H-[1,2,3]триазол-4-іл)бензол-1,2-діамін



Стадія 1:

3-Фтор-4-нітробензальдегід 9-3, одержаний у прикладі 9 (2,0 г, 11,8 ммоль), розчиняли в ТГФ (30 мл) і додавали надлишок метиламіну (2 М у ТГФ, ~21 мл, 42 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ, поки аналіз за допомогою ВЕРХ не підтверджував повне перетворення (~2-3 год.). Потім мутний розчин випарювали з одержанням жовтогарячої твердої речовини, яку екстрагували етилацетатом (2×50 мл) і промивали за допомогою 1 н. HCl (струшували до зникнення темно-коричневого забарвлення; 100 мл), водою (100 мл) і розсолем (60 мл). Об'єднані екстракти сушили над безводним MgSO₄ та випарювали й одержували метиламіновий проміжний продукт 14-1 у вигляді жовтогарячої порошкоподібної речовини, яку використовували на стадії 2 без додаткового очищення.

Спеціалісту в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що інші діамінові проміжні продукти загальної формули IV, представлені вище на схемах 2 та 3, де R⁸ не означає метил, можна одер-

жати шляхом заміни метиламіну (CH₃NH₂) на наведеній вище стадії 1 на відповідний R⁸-NH₂.

Стадія 2:

Розчин n-BuLi (2,5 М у ТГФ, 14,4 мл, 36,0 ммоль) у безводному ТГФ (60 мл) повільно додавали до розчину TMC-діазометану (10% у гексані, 18 мл, 36,0 ммоль) при -78°C. Суміш перемішували при -78°C протягом 30 хв, а потім повільно додавали розчин метиламінового проміжного продукту 14-1, одержаного на стадії 1 (2,16 г, 12,0 ммоль, розчинений в 2 мл ТГФ). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1 год. і потім їй давали нагрітися до КТ і перемішували протягом ще 3 год., а потім реакцію зупиняли шляхом додавання H₂O. Неочищену суміш піддавали розподілу між насиченим водним розчином NaHCO₃ (30 мл) і EtOAc (60 мл), водний шар повторно екстрагували за допомогою EtOAc (2×60 мл) і об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над безводним MgSO₄ і концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колоночці (використовуючи 20% EtOAc у гексані як елюент) і одержували цільовий алкін 14-2 у вигляді

ді світло-коричневої твердої речовини (445 мг, - 21% вихід).

Стадія 3:

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

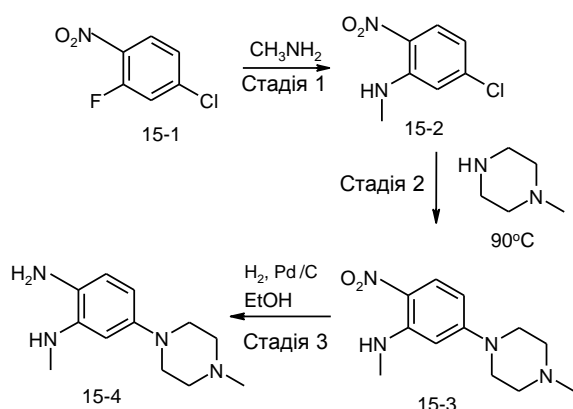
Стадія 4:

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

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

Приклад 15

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



Стадія 1:

До розчину 4-хлор-2-фтор-1-нітробензолу 15-1 (1,18 г, 6,72 ммоль) у ДМСО (7 мл) додавали розчин метиламіну (2М у ТГФ, 13,6 мл, 26,9 ммоль) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 24 год. Розчин розбавляли за допомогою EtOAc (~300

мл), органічний шар промивали за допомогою H₂O (3×50 мл) і розсоллом (50 мл), сушили над безводним MgSO₄ і концентрували у вакуумі та одержували метиламінову похідну 15-2 у вигляді жовтої твердої речовини (1,19 г). Неочищену речовину використовували на стадії 2 без очищення.

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

Стадія 2:

Суміш метиламінової похідної 15-2, одержаної на стадії 1 (105 мг, 0,56 ммоль), і N-метилпіперазину (0,5 мл) при перемішуванні нагрівали при 90°C протягом 3 год. і потім при КТ протягом ще 15 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (~50 мл) і органічний шар промивали за допомогою H₂O (3×10 мл) і розсоллом (20 мл), сушили над безводним MgSO₄ і концентрували у вакуумі та одержували похідну піперазину 15-3 у вигляді жовтої твердої речовини (140 мг), яку використовували на стадії 3 без очищення.

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

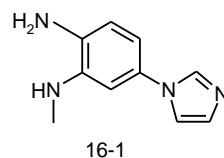
Стадія 3:

До розчину похідної піперазину 15-3, одержаної на стадії 2 (140 мг), в EtOH (6 мл) додавали Pd/C (10%, 25 мг) і суміш перемішували в атмосфері H₂ при КТ протягом 15 год. Реакційну суміш фільтрували і розчинник випарювали та одержували досить чистий зразок цільового продукту, N²-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)бензол-1,2-діаміну 15-4, у вигляді пурпурного масла (133 мг).

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

Приклад 16

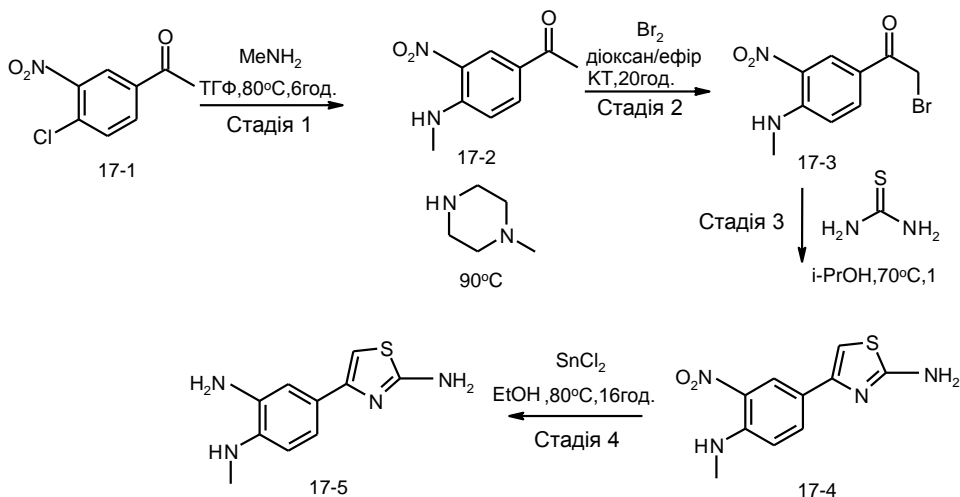
4-Імідазол-1-іл-N²-метилбензол-1,2-діамін



4-Імідазол-1-іл-N¹-метилбензол-1,2-діамін 16-1 одержували з використанням методики, що наведена в прикладі 15, за тим виключенням, що на стадії 2 використовували імідазол замість N-метилпіперазину. 4-Імідазол-1-іл-N²-метилбензол-1,2-діамін 16-1 можна перетворити у відповідні амінові проміжні продукти загальної формули III, представлені на схемі 1, відповідно до методик,

що наведені у прикладах 3 або 7, і потім перетворити в інгібітори загальної формули I, представлені на схемі 1, з використанням методики, що наведена в прикладі 4.

Приклад 17
4-(2-Амінотіазол-4-іл)-N¹-метилбензол-1,2-діамін



Стадія 1

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

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

Стадія 2:

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

Стадія 3:

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

г). Цю сполуку використовували на стадії 4 без очищення.

Стадія 4:

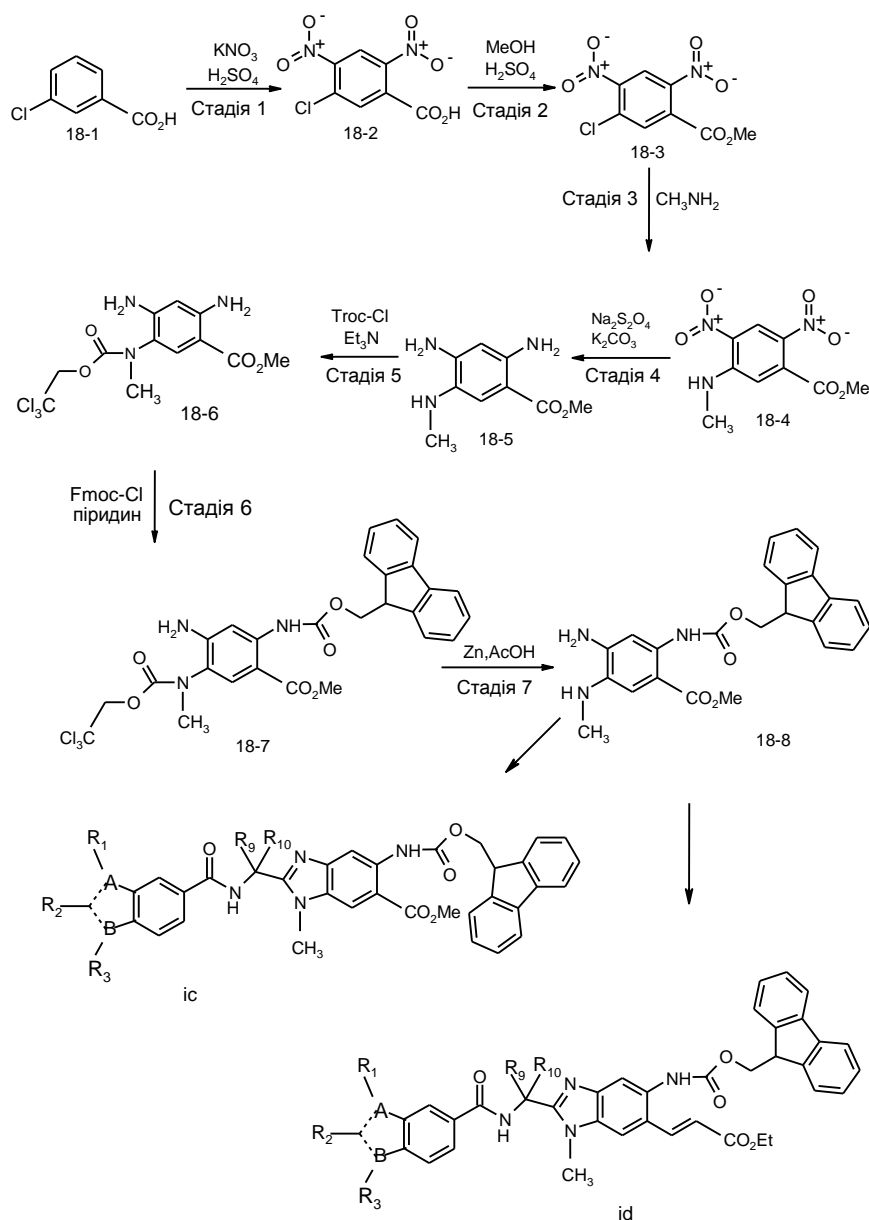
Розчин проміжного нітропродукту 17-4, одержаного на стадії 3 (500 мг, ~2 ммоль), і дигідрат SnCl₂ (2,25 г, 10 ммоль) в EtOH (15 мл) перемішували при 80°C протягом 16 год. Суміш повільно виливали в NaHCO₃ і перемішували енергійно протягом 30 хв. Суміш екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ (2×200 мл) і об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували досуха. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці (з використанням розчинників в градієнтному режимі, від 30% гексану в EtOAc до 100% EtOAc і потім до 3% MeOH в EtOAc) і виділяли невелику кількість вихідної речовини, яка не прореагувала, та чистий діаміновий продукт, 4-(2-амінотіазол-4-іл)-N¹-метилбензол-1,2-діамін 17-5 (167 мг, вихід 38%).

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

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

Приклад 18

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



Стадія 1:

До розчину м-хлорбензойної кислоти 18-1 (12,5 г, 79,8 ммоль) у сірчаній кислоті (100 мл) при 40°C порціями при перемішуванні повільно додавали нітрат калію (приблизно половину всієї кількості; 22,0 г, 218 ммоль) (температуру підтримували нижче 70°C). Потім розчин повільно нагрівали до 105°C та повільно додавали KNO₃, що залишився (температуру підтримували нижче 110°C), і на закінченні розчин нагрівали при 130°C протягом 15 хв, давали йому охолонути до КТ і виливали на лід (~500 мл). Жовту тверду речовину, яка утворилася, відфільтровували, промивали водою (50 мл), сушили на повітрі протягом 2 год. і одержували 13,25 г (67%) суміші сполук - цільового продукту 18-2 і невідомого побічного продукту у співвідно-

шенні 2:1. Суміш використовували без обробки на стадії 2.

Стадія 2:

Неочищену динітрокарбову кислоту 18-2 (~13 г), одержану на стадії 1, розчиняли в метанолі (100 мл) і дуже повільно додавали сірчану кислоту (13,0 мл), оскільки реакція є сильно екзотермічною. Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 год. Розчин виливали на лід (~500 мл) і продукт екстрагували за допомогою EtOAc (2×100 мл). Органічні шари промивали за допомогою 5% водного розчину NaHCO₃ (3×100 мл), сушили над безводним MgSO₄ і випарювали та одержували цільовий проміжний продукт - динітрометилловий ефір 18-3 (9,54 г, вихід 69%).

Стадія 3:

До розчину одержаного вище динітроарилхлориду 18-3 (9,5 г, 36,5 ммоль) у ДМФ (20 мл) при 0°C при перемішуванні додавали метиламін (2 М у ТГФ, 39,2 мл, 74,7 ммоль). Через декілька хвилин утворювалася кристалічна тверда речовина, суспензії давали нагрітися до КТ і перемішування продовжували протягом 2 год. Реакційну суміш піддавали розподілу між H₂O (200 мл) і EtOAc (100 мл). Органічний розчин промивали за допомогою 5% водного розчину NaHCO₃ (100 мл), розсолем (3×100 мл), сушили над безводним MgSO₄ і розчинник випарювали досуха та одержували цільовий продукт 18-4 у вигляді жовто-жовтогарячої твердої речовини (7,09 г, вихід 76%).

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

Стадія 4:

До суспензії одержаної вище динітроанілінового проміжного продукту 18-4 в EtOH/H₂O (100 мл, співвідношення 1:1) при енергійному перемішуванні додавали K₂CO₃ (10,3 г, 74,5 ммоль), а потім порціями додавали гідросульфід натрію (13,0 г, 74,5 ммоль). Жовта суспензія ставала криваво-червоною, а потім чорною, ставала більше однорідною (слабко екзотермічна реакція), потім двофазовою та утворювався білий осад. Після 30 хв перемішування при КТ частково випарювали EtOH і залишок розбавляли за допомогою H₂O (100 мл). Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2×75 мл), об'єднані органічні шари сушили над безводним MgSO₄ і випарювали та одержували чорну аморфну тверду речовину 18-5 (1,26 г, 55%), яку використовували без обробки на стадії 5.

Стадія 5:

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

Стадія 6:

При перемішуванні до розчину одержаної вище Tros-похідної (100 мг, 0,27 ммоль) аніліну 18-6, яка містить захисну групу, в CH₂Cl₂ (1 мл) додавали піридин (0,032 мл, 0,4 ммоль), а потім Fmoc-Cl (80 мг, 0,31 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc (30 мл), суспензію промивали за

допомогою 5% водного розчину NaHCO₃ (2×10 мл), сушили над безводним MgSO₄ і випарювали досуха. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (з використанням силікагелю для ТШХ і елюювали розчинниками в градієнтному режимі від 20% до 30% EtOAc у гексані) та одержували два зразки цільового продукту 18-7, що містить захисну групу Fmoc; 47 мг дуже чистого продукту та 100 мг продукту ненабагато гіршої чистоти.

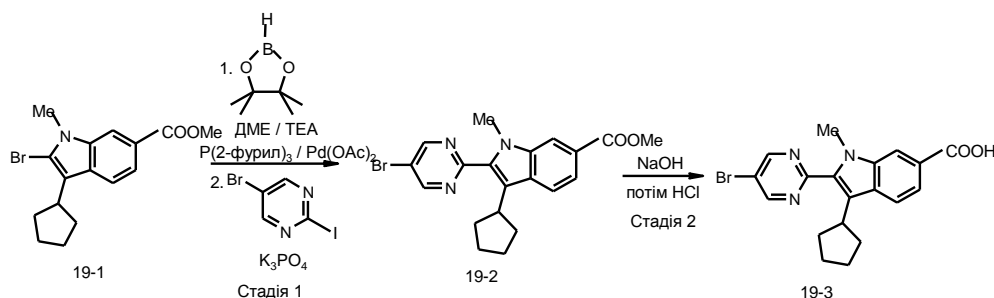
Стадія 7:

Похідну аніліну 18-7 (100 мг, ~0,17 ммоль), яка містить 2 захисні групи (захисні групи Tros і Fmoc), розчиняли в ТГФ (1 мл) і додавали оцтову кислоту (0,25 мл), а потім свіжоактивованій цинк (20,0 мг, 0,31 ммоль). Реакційну суміш енергійно перемішували при КТ в атмосфері азоту протягом 2 год. За протіканням реакції стежили за допомогою ВЕРХ і через 2 год. виявляли ступінь перетворення, що дорівнює лише ~30%, додавали додаткову кількість цинку (15 мг) і перемішування продовжували при 60°C протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (30 мл), фільтрували через целіт і фільтрат охолоджували в бані з льодом і промивали за допомогою 5% водного розчину NaHCO₃ (20 мл); необхідно дотримуватися обережності для виключення надмірного підйому тиску. Органічний шар промивали розсолем, сушили над безводним MgSO₄, і розчинник випарювали та одержували проміжний продукт, що містить одну захисну групу, метиловий ефір 4-аміно-2-(9H-флуорен-9-ілметоксикарбоніламіно)-5-(метиলামіно)бензойної кислоти 18-8 у вигляді білої кристалічної твердої речовини (68 мг, вихід 96%).

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

Приклад 19

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



Стадія 1:

Броміндол 19-1 (одержаний так, як описано в прикладі 12 в WO 03/010141) (3,0 г, 8,9 ммоль, 1 екв.) розчиняли в безводному ДМЕ (диметиловий ефір) (20 мл) і додавали три-(2-фурил)фосфін (260 мг, 1,1 ммоль, 0,12 екв.), триетиламін (3,0 мл, 21,5 ммоль, 2,4 екв.) та $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (65 мг, 0,28 ммоль, 0,03 екв.). Суміш продували за допомогою Ar протягом 10 хв і шприцом додавали пінаколборан (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан; 3,0 мл, 20 ммоль, 2,2 екв.). Одержану темно-коричневу суміш перемішували при 68°C протягом 16 год. в атмосфері аргону. Потім реакційну суміш охолоджували до КТ та додавали 5-бром-2-йодпіримідин (3,0 г, 10,5 ммоль, 1,18 екв.) у вигляді твердої речовини, а потім обережно повільно додавали охолоджену суспензію K_3PO_4 (10,5 г, 47,1 ммоль, 5,4 екв.) у воді (7 мл). Альтернативно, додавання K_3PO_4 можна проводити до додавання 5-бром-2-йодпіримідину. Потім темно-коричневу реакційну суміш нагрівали при 80°C в атмосфері аргону протягом 24 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ і виливали в 10% водний розчин NaCl (100 мл). Коричневу суспензію екстрагували за допомогою EtOAc (150 мл). Екстракт промивали водою (2×50 мл) і розсолом (100 мл), сушили та концентрували до 50 мл. Охолодження в холодильнику протягом

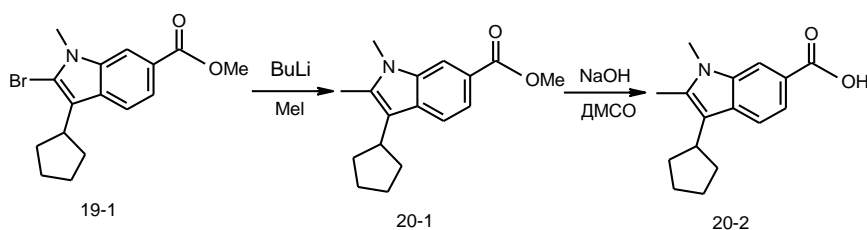
2 год. приводило до бежевого осаду, який збирали фільтруванням, промивали невеликою кількістю EtOAc і сушили. Фільтрат концентрували у вакуумі та залишок диспергували в ацетоні (20 мл), нагрівали до кипіння й охолоджували в холодильнику протягом ночі. Тверду речовину відфільтровували і об'єднані тверді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

Стадія 2:

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

Приклад 20

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

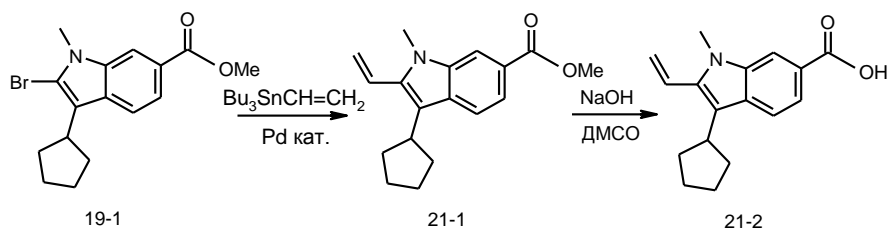


Похідну 2-броміндолу 19-1 (1,009 г, 3,00 ммоль, одержану так, як описано в прикладі 12 в WO 03/010141) розчиняли в безводному ТГФ (25 мл) в атмосфері аргону та розчин охолоджували до -78°C . По краплях додавали $n\text{-BuLi}$ (2,0 М у гексані, 1,60 мл, 3,20 ммоль) і суміш перемішували протягом 15 хв. MeI (0,37 мл, 2,00 ммоль) додавали та перемішування продовжували протягом ще 30 хв. Потім реакційну суміш нагрівали до КТ і леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ТБМЕ (100 мл) і розчин промивали розсолом (2×25 мл). Екстракт сушили (MgSO_4), концентрували при зниженому тиску та залишок

очищали за допомогою флеш-хроматографії використовуючи 0-15% EtOAc у гексані як елюент. Цільову похідну 2-метиліндолу 20-1 одержували у вигляді воскоподібної твердої речовини (0,658 г, вихід 80%): $\text{MC-IE } m/z$ 272,1 (MH^+). Метильовий ефір 20-1 омилювали звичайним чином (NaOH/DMCO) і одержували відповідну карбонову кислоту 20-2 з виходом 96%: $\text{MC-IE } m/z$ 258,1 (MH^+).

Приклад 21

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

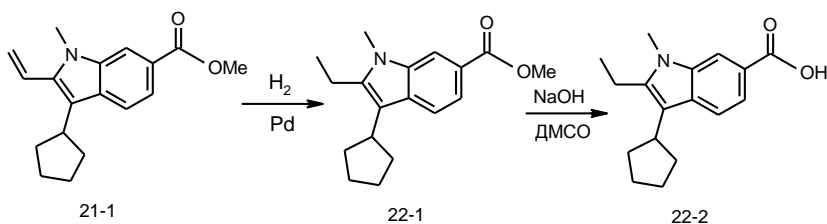


2-Броміндол 19-1 (одержаний так, як описано в прикладі 12 в WO 03/010141) (5,000 г, 14,87 ммоль) розчиняли в сухому діоксані (50 мл) і додавали вінілтрибутилово (4,82 мл, 16,50 ммоль). Розчин дегазували шляхом продування N_2 протягом 15 хв. Додавали біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (0,350 г, 0,50 ммоль) і суміш нагрівали при 100°C протягом ночі в атмосфері азоту. Додавали додаткову кількість каталізатора (0,350 г, 0,50 ммоль), нагрівання продовжували протягом ще 48 год., і в цей час аналіз за допомогою ТШХ показував, що реакція майже завершилася. Реакційну суміш охолоджували до КТ і фільтрували через невеликий шар

сілікагелю з використанням ТГФ для промивання. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії використовуючи 5-15% EtOAc у гексані як елюент. Цільовий складний ефір 2-вініліндолу 21-1 одержували у вигляді коричнюватої твердої речовини (2,92 г, вихід 69%): МС-ІЕ m/z 284,1 (MH^+). Метилловий ефір 21-1 омилювали звичайним чином (NaOH/ДМСО) і одержували відповідну карбонову кислоту 21-2 з виходом 93%: МС-ІЕ m/z 270,1 (MH^+).

Приклад 22

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

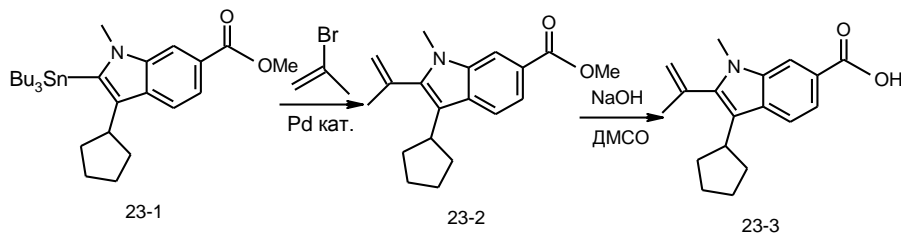


Складний ефір 2-вініліндолу 21-1 (приклад 21) (0,250 г, 0,88 ммоль) розчиняли в MeOH (15 мл) і розчин гідрували (при тиску газоподібного H_2 , що дорівнює 1 атм.) над 10% Pd(OH) $_2$ /C (50 мг) протягом 18 год. Потім каталізатор видаляли фільтруванням і фільтрат випарювали при зниженому тиску та одержували неочищений складний ефір 22-1. Залишок розчиняли в ДМСО й омилювали за

допомогою NaOH звичайним чином і одержували цільову похідну 2-етиліндолу 22-2 у вигляді білої твердої речовини (0,211 г, вихід 88%): МС-ІЕ m/z 272,1 (MH^+).

Приклад 23

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

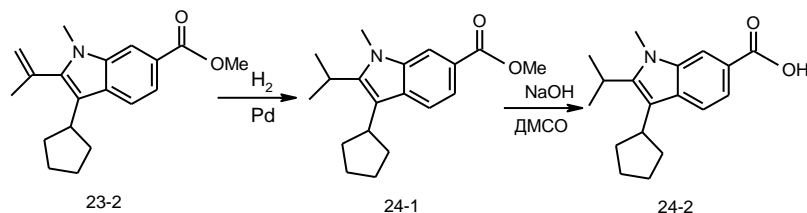


2-Станіліндол 23-1 (1,280 г, 2,34 ммоль; одержаний відповідно до методик, що описані в WO 03/010141), трифенілфосфін (0,065 г, 0,25 ммоль), CuI (0,045 г, 0,24 ммоль), LiCl (0,200 г, 4,72 ммоль) і 2-бромпропен (0,444 мл, 5,00 ммоль) розчиняли в ДМФ (6 мл) і суспензію дегазували шляхом продування за допомогою Ar протягом 20 хв. Додавали Pd $_2$ (dba) $_3$ (0,035 г, 0,034 ммоль) і після дегазування протягом ще 10 хв реакційну суміш нагрівали при 100°C впродовж ночі. Потім суспензію розбавляли за допомогою ТБМЕ (100 мл) і промивали розсолем (2×25 мл). Екстракт сушили (MgSO $_4$) і

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

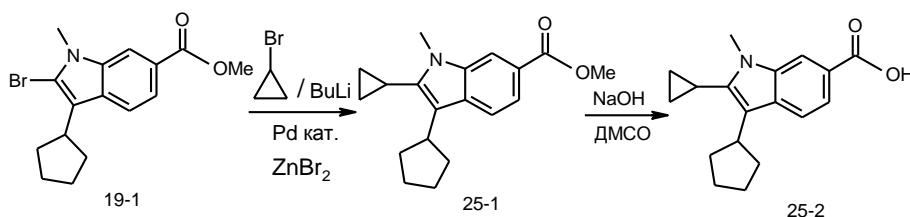
Приклад 24

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



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

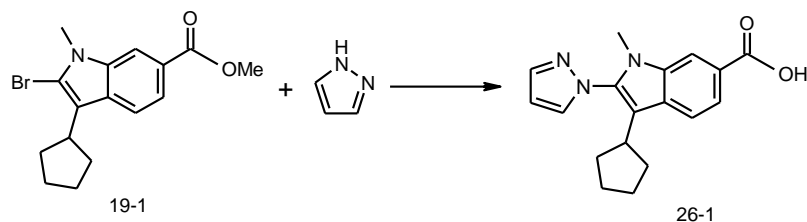
Приклад 25
3-Циклопентил-2-циклопропіл-1-метил-6-індолкарбонова кислота.



Циклопропілбромід (0,471 г, 3,90 ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (20 мл) і розчин охолоджували до -78°C в атмосфері Ar . Додавали $n\text{BuLi}$ (1,0 М у гексані, 3,60 мл, 3,60 ммоль) та суміш перемішували протягом 15 хв. Потім додавали ZnBr_2 (0,878 г, 3,90 ммоль) у ТГФ (15 мл), суміші давали нагрітись до КТ і реакційну суміш перемішували протягом 15 хв. Додавали 2-броміндол 19-1 (одержаний так, як описано у прикладі 12 в WO 03/010141) (1,009 г, 3,00 ммоль) у ТГФ (15 мл), а потім тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,289 г, 0,25 ммоль). Суміш перемішували 24 год. при кип'ятінні зі зворотним холодильником і в цей час ще містилася вихідна речовина, але реакцію зупиняли шляхом додавання AcOH (2 мл). Леткі речовини видаляли при зниженому тиску та залишок

розчиняли в ТБМЕ (100 мл). Екстракт промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і сушили (MgSO_4). Випарювання при зниженому тиску приводило до залишку, який очищали за допомогою флеш-хроматографії використовуючи 0-15% EtOAc у гексані як елюент і одержували цільовий складний ефір 2-циклопропіліндолу 25-1 у вигляді світло-зеленої твердої речовини (0,540 г, 60% вихід): МС-ІЕ m/z 298,1 (MH^+). Метилловий ефір 25-1 омилювали звичайним чином (NaOH/DMSO) і одержували відповідну карбонову кислоту 25-2 з виходом 80%: МС-ІЕ m/z 284,1 (MH^+).

Приклад 26
3-Циклопентил-1-метил-2-(1-піразоліл)-6-індолкарбонова кислота.



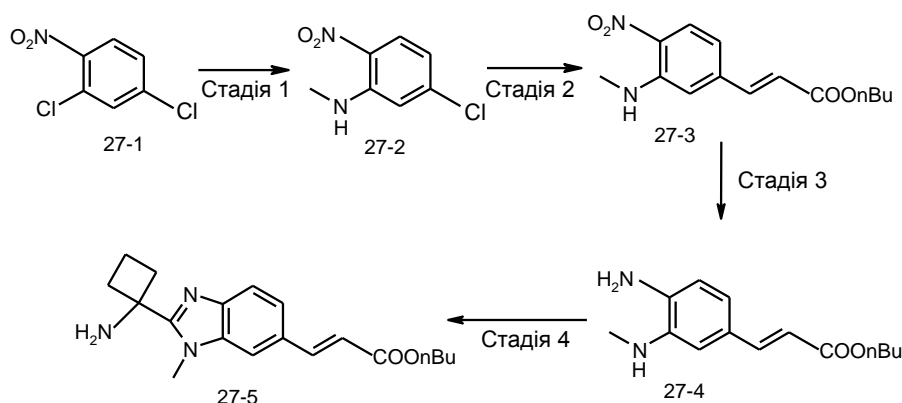
2-Броміндол 19-1 (одержаний так, як описано у прикладі 12 в WO 03/010141) (1,00 г, 2,97 ммоль) і піразол (2,00 г, 20,4 ммоль, 9,9 екв.) поміщали в запаяну трубку та суміш нагрівали при 160°C протягом 72 год. Потім реакційну суміш охолоджували до КТ і завантажували в колонку для флеш-хроматографії. Продукт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

осаджувалася цільова 2-піразоліліндолкарбонова кислота 26-1 (0,400 г, вихід 43%).

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

Приклад 27

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



Стадія 1:

2,4-Динітрохлорбензол (27-1) (61 г, 0,32 моль), триетиламін (68 мл, 0,48 моль), і 2,0 М метиламін у ТГФ (500 мл, 1,0 моль) змішували в 3-літровій круглodonній колбі, обладнаній холодильником Грехема, під тиском аргону. Потім розчин нагрівали при 40°C при перемішуванні та починала утворюватися біла тверда речовина ($\text{Et}_3\text{NH}^+\text{Cl}^-$). Після нагрівання протягом ~6 год. ТШХ (в 20% етилацетаті у гексані) показувала, що реакція пройшла на ~60%. Додавали ще 2 еквіваленти розчину метиламіну в ТГФ (330 мл) і суміш нагрівали при 40°C при перемішуванні протягом ще 16 год. ТШХ показувала, що вся вихідна речовина витратилася. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури та білу тверду речовину видаляли фільтруванням і ретельно промивали за допомогою ТГФ. Фільтрат концентрували при зниженому тиску й повторно розчиняли в 800 мл дихлорметану, промивали водою та розсолем і сушили над Na_2SO_4 . Розчинники видаляли у вакуумі та одержували сполуку 27-2 у вигляді жовтогарячої твердої речовини (59,5 г, кількісний вихід), яка була досить чистою для використання на наступній стадії.

Стадія 2:

У суху пробірку високого тиску поміщали сполуку 27-2 (2,88 г, 15 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (414 мг, 0,45 ммоль), $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (0,1 М розчин у діоксані, 18 мл, 1,8 ммоль) і N,N-дициклогексилметиламін (3,6 мл, 16,5 ммоль) в атмосфері аргону, н-Бутилакрилат (2,4 мл, 16,5 ммоль) дегазували аргonom протягом

35 хв і потім додавали до суміші. Після цього пробірку закривали і суміш нагрівали при 110°C при перемішуванні протягом вихідних днів. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та розбавляли етилацетатом (200 мл). Твердий залишок видаляли фільтруванням суміші через шар силікагелю й промивали етилацетатом (700 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі й тричі випарювали разом з гексаном. Потім червону тверду речовину перемішували з гексанами (40 мл) при 60°C. Суміш охолоджували до 0°C протягом 15 хв і червону тверду речовину збирали фільтруванням і промивали гексанами та додатково сушили у високому вакуумі (3,4 г, вихід 81%). За даними ЯМР продукт 27-3 мав чистоту, що дорівнює приблизно 90%. Додаткову кількість продукту можна одержати з фільтрату шляхом очищення на флеш-колонці.

Стадія 3:

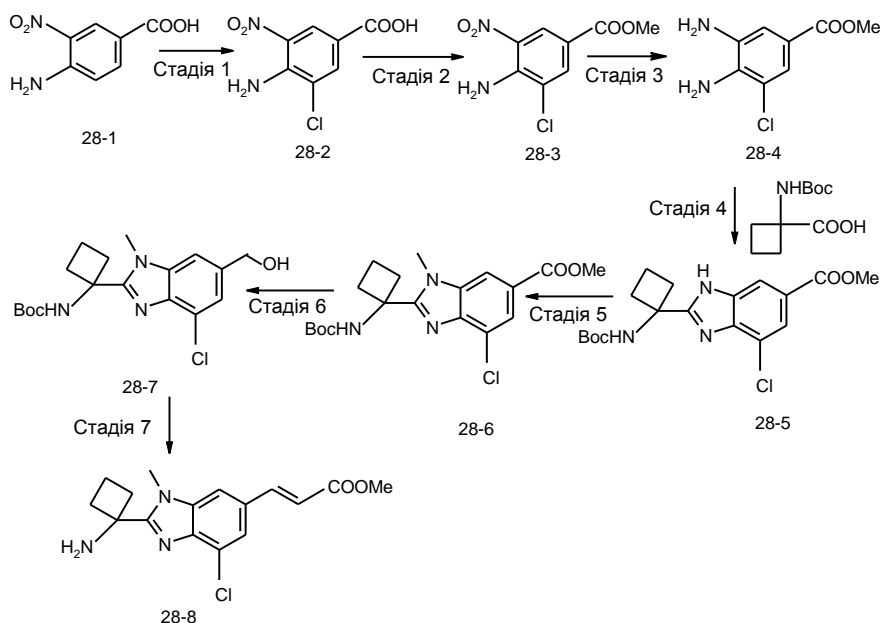
Сполуку 27-3 перетворювали в сполуку 27-4 за методикою, що описана в прикладі 11, стадія 5.

Стадія 4:

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

Приклад 28

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



Стадія 1:

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

Стадія 2:

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

Стадія 3:

Нітроанілін 28-3 (11,32 г, 49 ммоль), гідросульфід натрію (35,54 г, 204 ммоль) і NaHCO_3 (17,15 г, 204 ммоль) розчиняли в суміші EtOH - вода складу 3:2 (600 мл). Жовтогарячу суміш перемішували протягом 20 год. при КТ. Потім EtOH видаляли при зниженому тиску та продукт екстрагували за допомогою EtOAc. Екстракт промивали водою й розсолем, сушили (Na_2SO_4) і випарювали та одержували сполуку 28-4 у вигляді коричневої твердої речовини (4,60 г, 46% вихід), яку використовували без очищення на наступній стадії.

Стадія 4:

Діамін 28-4 (1,00 г, 5,0 ммоль), N-Бос-1-аміноциклобутанкарбовону кислоту (1,07 г, 5,0

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

Стадія 5:

Бензімідазол 28-5 (1,63 г, 4,29 ммоль) і K_2CO_3 (2,96 г, 21,45 ммоль) суспендували в ДМФ (10 мл) та додавали йодметан (0,27 мл, 4,30 ммоль). Суміш перемішували протягом 3 год. при КТ. Потім реакційну суміш виливали на лід і осаджену тверду речовину збирали фільтруванням. Речовину промивали водою, розчиняли в EtOAc і розчин двічі промивали за допомогою 5% водного розчину лимонної кислоти та розсолем. Після сушіння (MgSO_4) і видалення летких речовин при зниженому тиску одержували сполуку 28-6 у вигляді коричневої твердої речовини (1,44 г), яку використовували без обробки на наступній стадії.

Стадія 6:

Метилловий ефір 28-6 (1,22 г, 3,10 ммоль) розчиняли в ТГФ (30 мл) і невеликими порціями при КТ додавали LiBH_4 (0,243 г, 11,14 ммоль). Потім суміш перемішували при 40°C протягом 16 год. Оскільки перетворення ще не було повним, додавали додаткову кількість LiBH_4 (0,100 г, 4,6 ммоль) і суміш перемішували протягом ще 3 год. при 70°C . Реакційну суміш охолоджували до КТ і залишок розбавляли за допомогою EtOAc. Обережно

но додавали воду та органічну фазу відокремлювали. Екстракт промивали водою й розсолем та сушили (MgSO_4). Неочищений спирт 28-7 (961 мг) поєднували з іншими порціями й очищали за допомогою флеш-хроматографії.

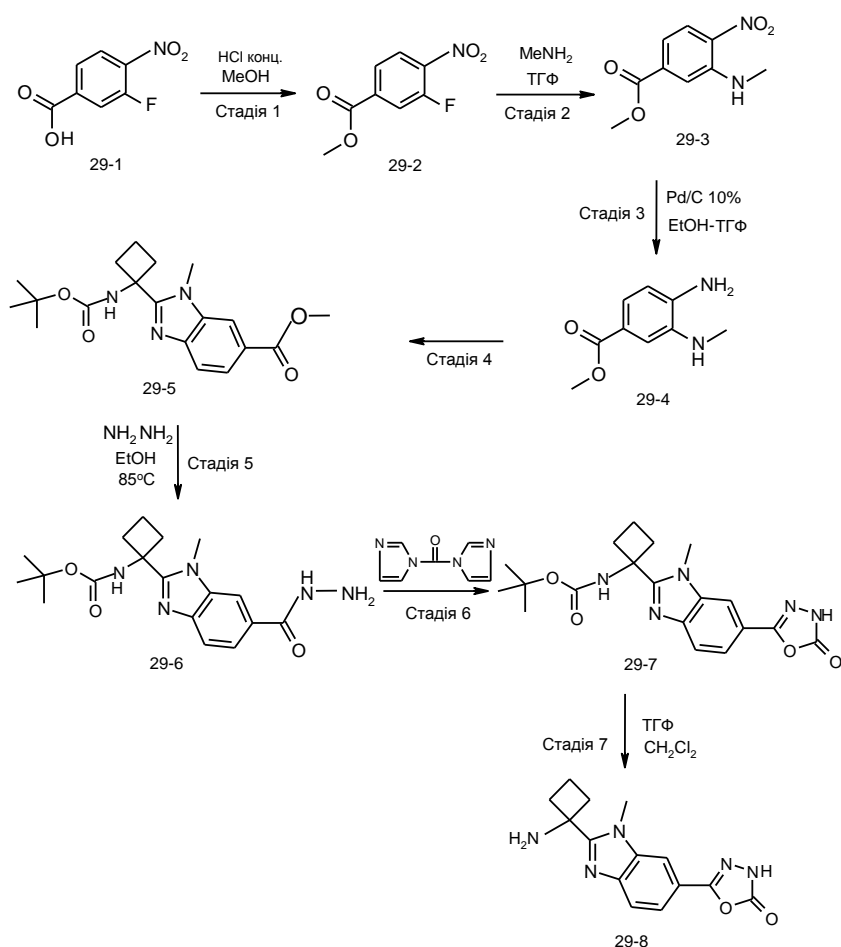
Стадія 7:

Одержаний вище очищений спирт 28-7 (0,450 г, 1,02 ммоль) розчиняли в ДХМ (20 мл) і додавали перйодинан Десса-Мартіна (0,551 г, 1,30 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. при КТ. Потім додавали (карбетоксиметилєн)трифенілфосфоран (0,550 г, 1,58 ммоль) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 20 год. Потім леткі речовини видаляли при зниженому тиску та залишок розчиняли в 1:1 ТФК - ДХМ для видалення захисної групи Вос. Після перемішування протягом

1 год. при КТ леткі речовини видаляли при зниженому тиску та залишок піддавали розподілу між EtOAc і 1 н. HCl. Водну фазу, яка містить продукт, відокремлювали, нейтралізували за допомогою 2 М Na_2CO_3 і двічі екстрагували за допомогою EtOAc. Екстракт сушили (Na_2SO_4) і концентрували та одержували сполуку 28-8 у вигляді білої спіненої речовини (212 мг), яку очищали за допомогою флеш-хроматографії використовуючи 80-100% EtOAc у гексані як елюент. Цільовий бензімідазольний фрагмент одержували у вигляді білої твердої речовини (66 мг).

Приклад 29

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



Стадія 1:

10 н. HCl (2 мл) додавали до розчину 3-фтор-4-нітробензойної кислоти (29-1) (10 г, 54,0 ммоль) в 300 мл MeOH і розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 15 год. Потім суміш концентрували, залишок розбавляли за допомогою EtOAc і органічну фазу двічі промивали водою та насиченим водним розчином NaHCO_3 , сушили (MgSO_4), фільтрували й випарювали та одержували 10,45 г (вихід 97%) сполуки 29-2 у вигляді білої твердої речовини. Сполуку використовували без обробки в наступній реакції.

Стадія 2:

Метиламін (80 мл 2 н. розчину в ТГФ) по краплях додавали до розчину сполуки 29-2 (10 г, 50,2 ммоль) в 100 мл ТГФ при 0°C. Суміш додатково перемішували при 0°C протягом 20 хв, потім при кімнатній температурі протягом 15 год. Потім леткі речовини випарювали та залишок розбавляли за допомогою EtOAc і органічну фазу двічі промивали водою, насиченим водним розчином NaHCO_3 , сушили (MgSO_4), фільтрували й випарювали та одержували 10,21 г (вихід 96%) сполуки 29-3 у вигляді

жовтогарячої твердої речовини. Сполуку використовували без обробки в наступній реакції.

Стадія 3:

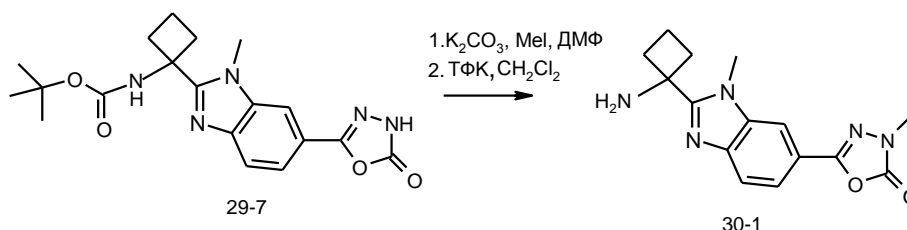
Паладій (10% на деревному вугіллі, 1 г) додавали до розчину сполуки 29-3 (10 г, 47,6 ммоль) в 400 мл суміші складу 1/1 ТГФ-абсолютний ЕтОН. Суміш перемішували в атмосфері водню протягом 16 год., потім розчин фільтрували для видалення каталізатора та концентрували й одержували 8,5 г (вихід 99%) сполуки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

Стадія 4:

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

Стадія 5:

Суміш сполуки 29-5 (730 мг, 2,03 ммоль) і гідразинмоногідрату (500 мкл, 10,3 ммоль) в 5 мл етанолу нагрівали у флаконі із гвинтовою пробкою при 85°C протягом 72 год. Потім розчин концентрували, розбавляли за допомогою CH_2Cl_2 і органічний шар промивали водою. Органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували та випарювали й одержували 642 мг (88%) сполуки 29-6 у вигляді сірувато-білої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без обробки.



Карбонат калію (32 мг, 0,23 ммоль) додавали до розчину сполуки 29.7 (80 мг, 0,21 ммоль) у ДМФ (1 мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Потім додавали йодметан (12,5 мкл, 0,2 ммоль) і суміш перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc, промивали водою (3×), розсоллом, потім органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували та випарювали і одержували 67 мг (вихід 81%) бежевої твердої речовини. Обробка за допомогою ТФК така, як описана в

Стадія 6:

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

Стадія 7:

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

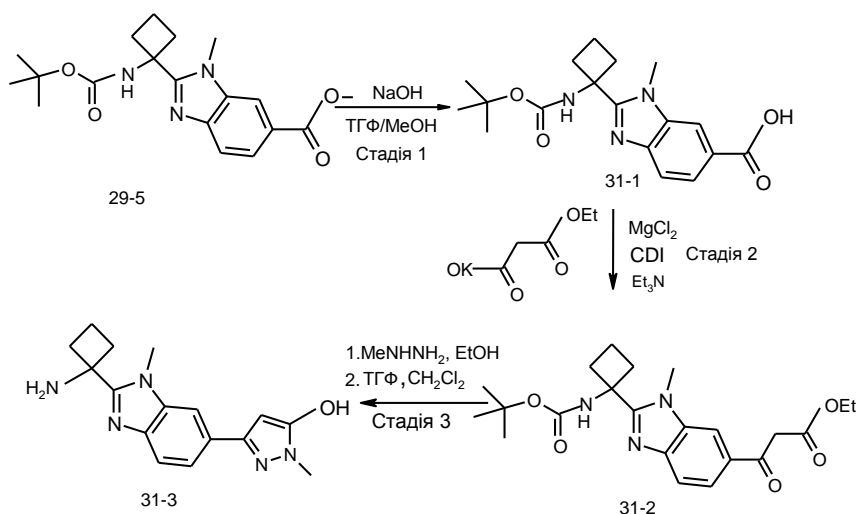
Приклад 30

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

прикладі 29, стадія 7, давала 57 мг (кількісний вихід) трифторацетату цільової сполуки 30-1 у вигляді бежевої твердої речовини. Сполуку 30-1 можна ввести у реакцію сполучення з індольними проміжними продуктами загальної формули II і одержати сполуки формули I, відповідно до методик, що описані у прикладах 4 та 34, стадія 1.

Приклад 31

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



Стадія 1:

NaOH (10 н., 11 мл, 110 ммоль) додавали до розчину сполуки 29-5 (5,0 г, 13,9 ммоль) у суміші складі 3:2:1 ТГФ, MeOH і води (180 мл) і розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім суміш концентрували, значення pH встановлювали на 4 за допомогою 1 н. HCl і суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали розсоллом, сушили (MgSO_4), фільтрували та випарювали і одержували сполуку 31-1 (3,94 г, вихід 82%) у вигляді білої твердої речовини. Сполуку використовували без обробки в наступній реакції.

Стадія 2:

1,1'-Карбонілдіімідазол (702 мг, 4,33 ммоль) додавали до розчину сполуки 31-1 (1 г, 2,90 ммоль) у ТГФ (24 мл). Розчин перемішували протягом 15 год. і потім при 0°C по краплях додавали до розчину малонатного аніона (одержаного шляхом додавання Et_3N (0,81 мл, 5,80 ммоль) і MgCl_2 (690 мг, 7,25 ммоль) до розчину моноетилмалонату калію (1 г, 5,96 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 2,5 год.). Потім одержану суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом усього 48 год. Суміш концентрували та додавали толуол. Суміш охолоджували до $10\text{--}15^\circ\text{C}$ і повільно гідролізували шляхом додавання 1 М HCl до встановлення значення pH

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

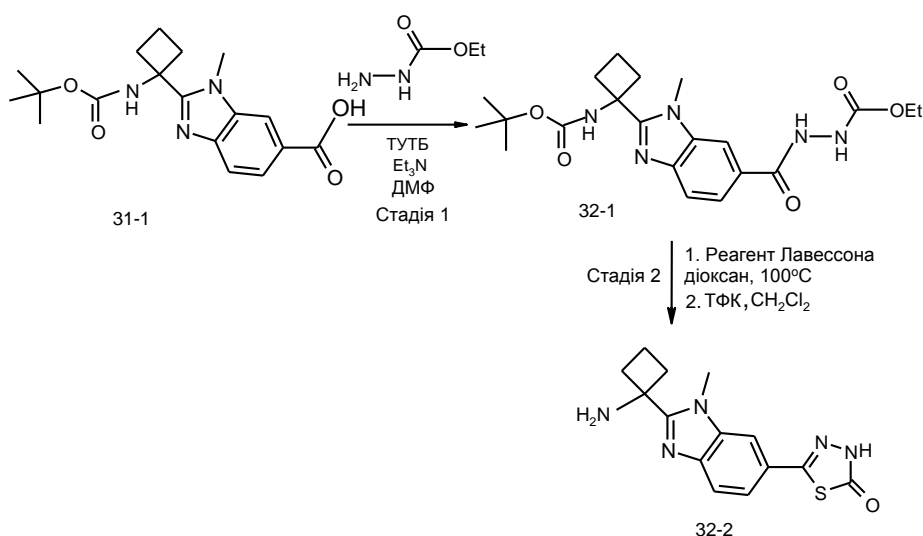
Стадія 3:

Метилгідразин (29 мкл, 0,55 ммоль) додавали до розчину сполуки 31-2 (100 мг, 0,24 ммоль) в EtOH (2,5 мл). Суміш перемішували при 80°C протягом 15 год. Потім суміш концентрували та додавали воду, потім додавали 1 н. HCl для доведення значення pH до 6-7. Водний шар екстрагували 3 рази за допомогою EtOAc і органічну фазу сушили (MgSO_4) і концентрували та одержували 94 мг (вихід 98%) блідо-жовтої твердої речовини. Обробка за допомогою ТФК у дихлорметані така, як описана в прикладі 29, стадія 7, давала 93 мг (кількісний вихід) трифторацетату сполуки 31-3.

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

Приклад 32

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



Стадія 1:

ТУТБ (380 мг, 1,18 ммоль) і триетиламін (380 мкл, 2,73 ммоль) додавали до розчину сполуки 31-1 (350 мг, 1,01 ммоль) і етилкарбазату (120 мг, 1,15 ммоль) у ДМФ (5 мл). Суміш перемішували протягом 15 год. при кімнатній температурі та потім розбавляли за допомогою EtOAc. Одержану органічну суспензію двічі промивали водою і 1 раз насиченим водним розчином NaHCO_3 . Потім до органічного шару додавали ТГФ і одержували розчин, який сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували. Залишок розтирали з EtOAc і одержували 290 мг (66%) сполуки 32-1 у вигляді бежевої твердої речовини. Сполуку використовували без обробки в наступній реакції.

Стадія 2:

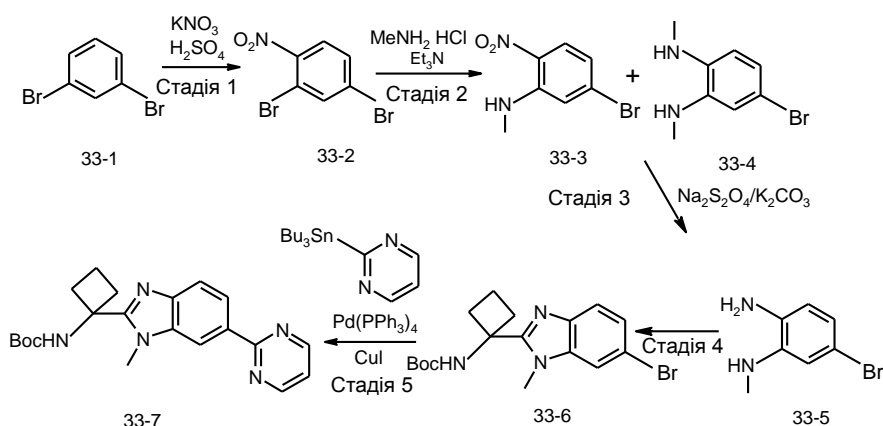
Реагент Лавессона (70 мг, 0,17 ммоль) додавали до розчину сполуки 32-1 (150 мг, 0,35 ммоль) у діоксані (10 мл) при 100°C. Одержану суміш пе-

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

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

Приклад 33

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



Стадія 1:

Наявний у продажу 1,3-дибромбензол 33-1 (4,1 мл, 33,9 ммоль) розчиняли в концентрованій сірчаній кислоті (35 мл), яку охолоджували в бані з льодом. Повільно додавали нітрат калію (3,4 г, 33,9 ммоль) (невеликими порціями), так щоб підтримувати температуру реакційної суміші нижче

10°C. Реакційну суміш перемішували протягом ще 30 хв і потім виливали вил льоду. Жовтий осад, який утворився (33-2) відфільтровували та промивали водою, сушили при зниженому тиску і використовували на наступній стадії без обробки.

Стадія 2:

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

Стадія 3:

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

Стадія 4:

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

Стадія 5:

Аргон продували через суміш сполуки 33-6 (300 мг, 0,79 ммоль), хлориду літію (67 мг, 1,6 ммоль), PPh₃ (31 мг, 0,12 ммоль) та 2-трибутилстаніліпіримідину (365 мг, 0,99 ммоль) у ДМФ (6,0 мл) протягом 15 хв. Додавали Pd(PPh₃)₄ (91 мг, 0,079 ммоль) та CuI (15 мг, 0,079 ммоль) і

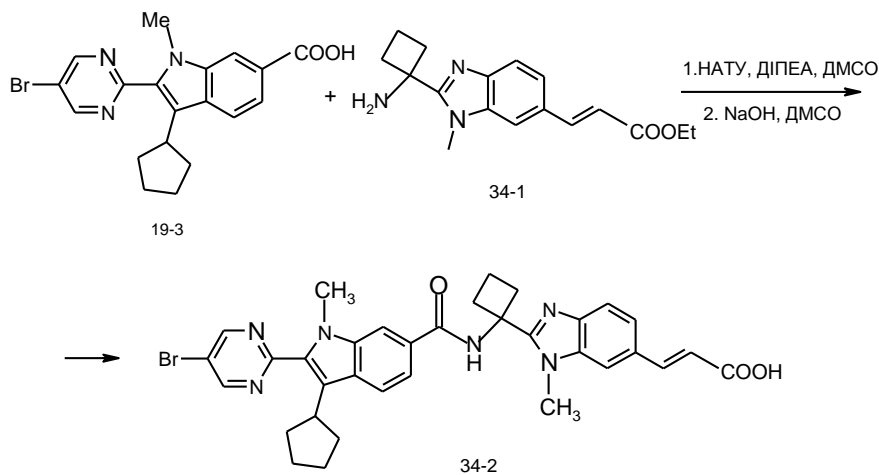
суміш нагрівали при 100°C протягом 24 год. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc і органічну фазу промивали водою та розсолем, потім сушили (MgSO₄) і концентрували та одержували жовте масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії (гексан: EtOAc від 3:7 до 2:8) і одержували сполуку 33-7 у вигляді жовтої твердої речовини (100 мг, 24%).

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

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

Приклад 34

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



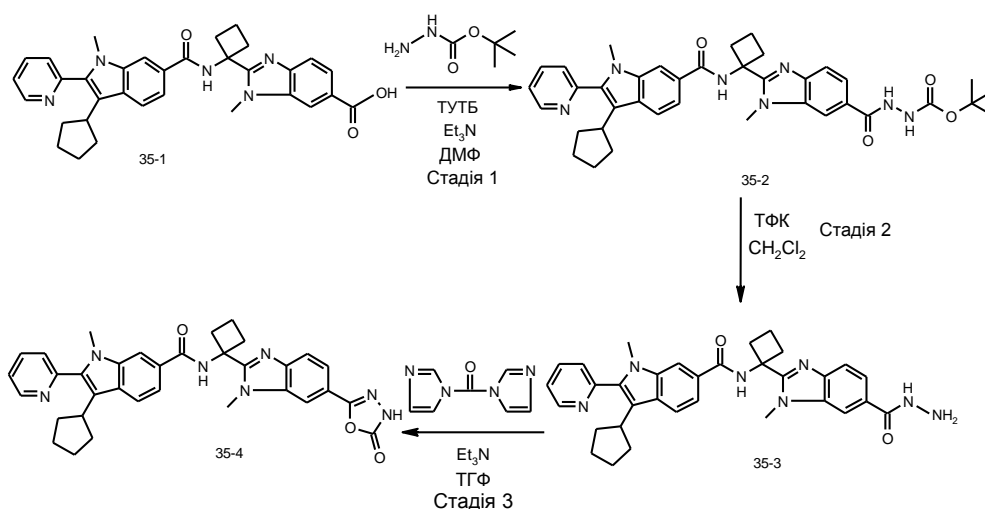
Сполуку 19-3 (приклад 19) і сполуку 34-1 (одержану зі сполуки 10-2 з використанням методики, що наведена в прикладі 3) вводили в реакцію сполучення за методикою, що описана в прикладі 4, і одержували сполуку 34-2 (сполука 3085, таблиця 3) у вигляді темно-жовтої твердої речовини (9,3%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ 1,63 (bs, 2H), 1,80-1,95 (m, 6H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,70 (ddd, J=9,3 та 10,6 Гц, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,54 (d, J=15,6 Гц,

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

Приклад 35

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



Стадія 1:

ТУТБ (350 мг, 1,09 ммоль) і триетиламін (380 мл, 2,73 ммоль) додавали до розчину сполуки 35-1 (сполука 1025, таблиця 1) (487 мг, 0,89 ммоль) і трет-бутилкарбазату (130 мг, 0,98 ммоль) у ДМФ (8 мл). Суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі та потім розбавляли за допомогою EtOAc. Одержану органічну суспензію двічі промивали водою і 1 раз насиченим водним розчином NaHCO₃. Потім до органічного шару додавали ТГФ та одержаний розчин сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Залишок розтирали з EtOAc та одержували 421 мг (72%) сполуки 35-2 у вигляді бежевої твердої речовини. Сполуку використовували без обробки в наступній реакції.

Стадія 2:

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

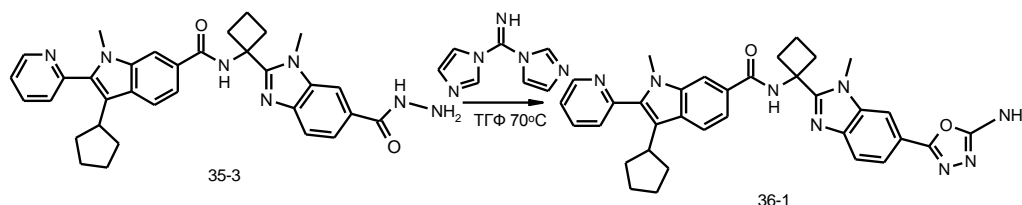
Стадія 3:

1,1'-Карбонілдіімідазол (25 мг, 0,15 ммоль) однією порцією додавали до розчину сполуки 35-3 (100 мг, 0,13 ммоль) і триетиламіну (80 мкл, 0,57 ммоль) в 2 мл ТГФ і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Потім суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли за допомогою 4 мл ДМСО та безпосередньо очищали на напівпрепаративній колонці для ВЕРХ, яка містить обернену фазу C₁₈, (з використанням розчинників у градієнтному режимі, від 5% H₂O в MeCN до 100% MeCN) і виділяли сполуку 35-4 (сполука 1128, таблиця 1) у вигляді жовтої аморфної твердої речовини, яка має чистоту >95% (29 мг, 39% вихід).

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

Приклад 36

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



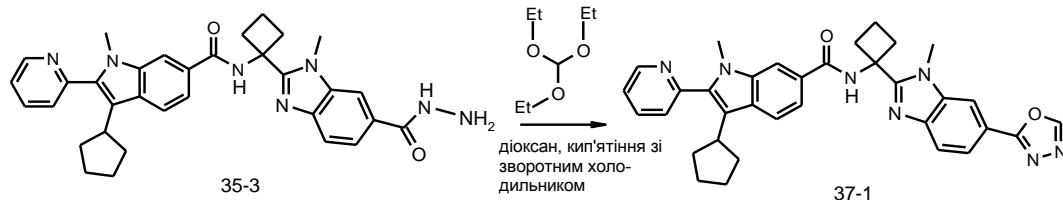
C-(Діімідазол-1-іл)-метиленамін (25 мг, 0,16 ммоль) однією порцією додавали до розчину сполуки 35-3 (приклад 35) (80 мг, 0,14 ммоль) у ТГФ (4 мл). Одержаний розчин нагрівали при 70°C протягом 16 год., після чого виявлявся білий осад. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розчиняли в 4 мл ДМСО та безпосередньо очищали на напівпрепаративній колонці для ВЕРХ, яка містить обернену фазу C₁₈ (з викорис-

танням розчинників у градієнтному режимі, від 5% H₂O в MeCN до 100% MeCN), і виділяли сполуку 36-1 (сполука 1129, таблиця 1) у вигляді жовтої аморфної твердої речовини, яка має чистоту >95% (19 мг, 23% вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 1,54-1,67 (m, 2H), 1,79-1,94 (m, 6H), 1,95-2,06 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 1H), 2,74-2,84 (m, 2H), 3,19-3,05 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,49 (dd, J=1,8 та 5,7 Гц, 1H),

7,59-7,71 (m, 3H), 7,86-7,92 (m, 2H) 7,96-8,01 (m, 1H), 8,06-8,10 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,78 (d, J=4,3 Гц, 1H), 9,51 (s, 1H).

Приклад 37



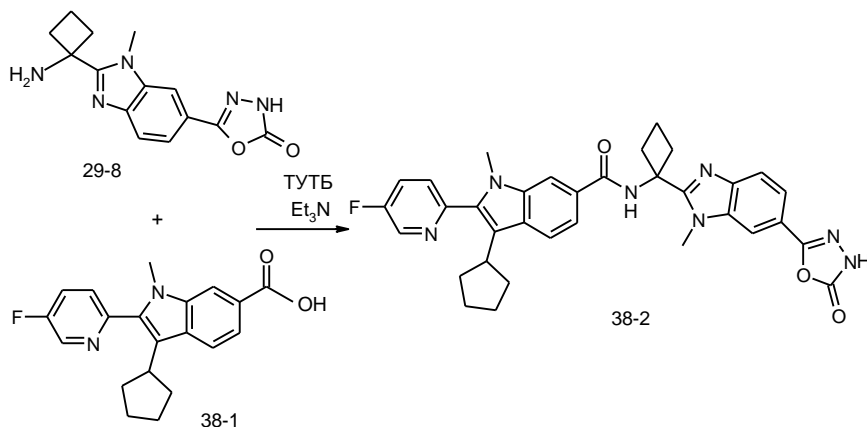
Суспензію сполуки 35-3 (приклад 27) (50 мг, 0,09 ммоль) і триетилортоформіату (1 мл, 6 ммоль) у діоксані (3 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 год. Одержаний майже чистий розчин випарювали досуха та залишок розчиняли в ДМСО (1 мл) і очищали на напівпрепаративній колонці для ВЕРХ, яка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

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

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

Приклад 38

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



ТУТБ (45 мг, 0,14 ммоль) і триетиламін (49 мл, 0,35 ммоль) додавали до розчину сполуки 38-1 (одержаної відповідно до методик, що описані в WO 03/010141) (45 мг, 0,13 ммоль) та сполуки 29-8 (приклад 29) (45 мг, 0,11 ммоль) у ДМФ. Розчин перемішували протягом 15 год. і безпосередньо очищали на напівпрепаративній колонці для ВЕРХ, що містить обернену фазу C_{18} (з використанням розчинників у градієнтному режимі, від 5% H_2O в MeCN до 100% MeCN), і виділяли сполуку 38-2 (сполука 1143, таблиця 1) у вигляді жовтої аморфної твердої речовини, яка має чистоту >95% (23 мг, вихід 34%).

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

Приклад 39

Інгібування РНК-залежної РНК-полімеразної активності NS5B

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

Приклад 40

Специфічність інгібування РНК-залежної РНК-полімерази NS5B

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

Приклад 41

Клітинний люцифераза-репортерний аналіз реплікації ВГС РНК

Культура клітин:

Клітини Huh-7 зі стабільним субгеномним ВГС репліконом, що кодує модифікований репортерний ген люциферази (що експресується у вигляді гена злиття люциферазо-FMDV2A-неоміцинофосфотрансферази) приготували, як це описано раніше (Lohman et al., 1999. Science 285: 110-113; Vrolijk et al., 2003 J. Virol Methods 110:201-209), за тим виключенням, що клітини, які реплікують, вибирали за допомогою 0,25 мг/мл G418. Кількість люциферази, що експресується відібраними клітинами, лінійно корелює зі ступенем реплікації ВГС. Ці клітини, які позначаються як

клітини MP-1, тримають в модифікованому Іглом середовищі Дульбекко (MISD) з додаванням 10% ФБС і 0,25 мг/мл неоміцину (стандартне середовище). Ці клітини пасують шляхом триптинизації та заморожують в 90% ФБС/10% ДМСО. Під час аналізу використовують середовище MISD із додаванням 10% ФБС, що містить 0,5% ДМСО та не містить неоміцин (середовище для аналізу). У дні аналізу клітини MP-1 триптинізують і розводять до концентрації до 100000 клітин/мл у середовищі для аналізу. У кожну лунку 96-ямкового планшета ViewPlate (Packard) поміщають по 100 мкл. Потім планшети протягом 2 год. інкубують при 37°C в атмосфері, що містить 5% CO₂.

Реагенти та матеріали

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

Приготування досліджуваної сполуки:

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

Додавання досліджуваної сполуки до клітин:

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

Аналіз люциферази:

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

та наклеюють чорну стрічку. У кожну лунку додають рівний 100 мкл об'єм субстрату люциферази Bright-Glo (Promega), попередньо нагрітого до кімнатної температури, і потім обережно перемішували. Люмінесценцію визначали за допомогою приладу Packard Topcount у режимі обробки даних за люмінесценцією (IMC) при затримці підрахунку, що дорівнює 1 хв, і тривалості підрахунку, що дорівнює 2 с.

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

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

Для обробки залежності Інгібування - концентрація використовували нелінійну апроксимацію кривої за Хіллом та 50% ефективну концентрацію (EC₅₀) розраховували за допомогою програмного забезпечення SAS (Statistical Software; SAS Institute, Inc. Cary, N.C.).

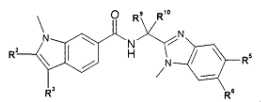
Таблиці сполук

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

Часи утримання (t_R) для кожної сполуки визначали за допомогою аналізу за допомогою ВЕРХ за стандартних умов, що описані у прикладах. Як добре відомо спеціалісту в даній галузі техніки, значення часу утримання чутливі щодо конкретних умов вимірювання. Тому, якщо використовуються ідентичні розчинник, швидкість потоку, лінійний

градієнт і т.п., то значення часу утримання можуть розрізнятися, наприклад, при використанні різних приладів для ВЕРХ. Навіть при дослідженні на одному і тому самому приладі, значення можуть змінюватися, наприклад, при використанні різних колонок для ВЕРХ або при використанні того одного і того самого приладу та однієї і тієї ж конкретної колонки значення можуть розрізнятися, наприклад, для різних досліджень, проведених у різних випадках.

ТАБЛИЦЯ 1



де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 та R^8 наведені у таблиці.

Сполу- ка №	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	t_R (хв)	МС ($M+H$) ⁺
1001			H			6,6	640,3










































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






































Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R^1, R^{10}	t _R (хв)	MC (M+H) ⁺
1012				H		5,7	645,2
1013			H			4,9	588,3
1014				H		4,6	603,3
1015				H		6,5	577,2
1016				H		4,5	601,3
1017				H		6,4	575,3
1018				H		5,5	587,2
1019				H		6,2	551,2
1020			H			6,0	577,2
1021			H			4,7	588,3
1022			H			4,8	588,3










































Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R^1, R^{10}	t _R (хв)	MC (M+H) ⁺
1023			H			4,7	617,4
1024			H			4,0	570,3
1025			H	COOH		4,4	548,2
1026				H		6,4	621,3
1027			H			6,1	622,3
1028			H			5,8	606,3
1029			COOH			6,0	581,2
1030			COOH	H		5,9	537,3
1031			COOH	H		5,5	566,3
1032			NH ₂	COOH		6,3	552,2






































Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R^1, R^{10}	t _R (хв)	MC (M+H) ⁺
1033				COOH		7,2	638,3
1034			H			5,3	594,2
1035			H			4,2	603,3
1036			COOH	CH ₃		5,9	551,3
1037			-OCH ₃	COOH		6,3	567,3
1038			H			4,4	571,2
1039			H			5,0	630,3
1040			H			6,0	617,2
1041			H			6,4	601,2
1042			H			6,2	623,2





































Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R^1, R^{10}	t _R (хв)	MC (M+H) ⁺
1043			H			4,5	630,3
1044			H			6,0	617,2
1045			H			4,1	602,2
1046			H			6,0	617,2
1047			H			3,6	616,3
1048			H			6,0	631,2
1049			H			6,0	635,2
1050			H			4,9	644,2






































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








































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




































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

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

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

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

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

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

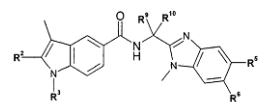
Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ¹ R ¹⁰ (хв)	t _R (хв)	МС (M+H) ⁺
1126			H			4,9	645,3
1127			H			5,7	643,2
1128			H			4,7	588,3
1129			H			4,4	587,3
1130			H			4,6	572,3
1131			H			5,7	719,2
1132			H			4,0	653,3
1133			H			6,6	618,2
1134			H			6,4	623,3

Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ¹ R ¹⁰ (хв)	t _R (хв)	МС (M+H) ⁺
1143			H			5,8	606,4
1144			H			6,5	681,4 683,4
1145			H			6,1	620,5
1146			H			7,0	607,5
1147			H			6,4	683,3 685,3
1148			H			5,2	586,4
1149			H			5,4	586,4
1150			H			5,8	726,3 728,3
1151			H			6,4	650,0 652,0














































Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ¹ R ¹⁰ (хв)	t _R (хв)	МС (M+H) ⁺
1135			H			6,3	600,4
1136			H			5,2	632,4
1137			H			4,9	613,4
1138			H			5,3	676,3 678,3
1139			H			5,0	585,5
1140			H			6,3	667,3 669,3
1141			H			5,7	618,5
1142			H			6,1	679,4 681,4






































Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ¹ R ¹⁰ (хв)	t _R (хв)	МС (M+H) ⁺
1152			H			4,8	700,2
1153			H			6,1	654,2






































ТАБЛИЦЯ 2










































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






































Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ¹ R ¹⁰ (хв)	t _R (хв)	МС (M+H) ⁺
2001				H		4,3	574,3
2002				H		6,2	563,1
2003			H			6,5	563,2
2004			H			4,2	574,3






































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






































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


















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

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

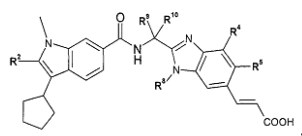
Сполу- ка №	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶		t _R (хв)	MC (M+H) ⁺
2044			H			5,8	667,2
2045			H			6,0	681,2
2046			H			5,5	618,3
2047			H			5,4	620,3
2048			H			5,9	634,3
2049			H			6,2	610,3 612,3
2050			H			5,7	594,3
2051			H			6,0	565,3
2052			H			4,0	622,3

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

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
































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



































ТАБЛИЦЯ 3



























де R^2 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 та R^{10} наведені у таблиці.





















Сполу- ка №	R^2	R^4	R^5	R^8	R^9	t_R (хв)	МС ($M+H$) ⁺
3001		H	H			5,8	629,3
Сполу- ка №	R^2	R^4	R^5	R^8	R^9	t_R (хв)	МС ($M+H$) ⁺
3002		H	H	CH ₃		5,4	625,4
3003		H	H	CH ₃		4,9	574,3
3004		H	H	CH ₃		5,2	575,2
3005		H	H			5,0	588,3
3006		H	H			4,9	602,2
3007		H	H	CH ₃		4,7	562,4
3008		H	H	CH ₃		4,2	589,2
3009		H	H	CH ₃		4,9	588,4
3010		H	H	CH ₃		5,1	580,2
3011		H	H	CH ₃		6,0	563,2






















Сполу- ка №	R^2	R^4	R^5	R^8	R^9	t_R (хв)	МС ($M+H$) ⁺
3012		H	H	CH ₃		5,6	592,2
3013		H	H	CH ₃		4,4	588,3
3014		H	H	CH ₃		4,6	588,3
3015		H	H	CH ₃		4,8	588,3
3016		H	H	CH ₃		4,2	588,3
3017		H	H	CH ₃		5,5	589,2
3018		H	H	CH ₃		4,2	577,2
3019		H	H	CH ₃		6,1	551,2
3020		H	H	CH ₃		6,3	577,2
3021		H	H	CH ₃		4,7	586,2


















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





















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





















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




















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




















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






















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






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

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

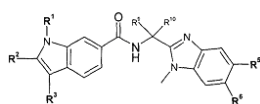
Сполу- ка №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸		t _R (хв)	MC (M+H) ⁺
3103		H	H	CH ₃		5,6	563,3
3104		H	H	CH ₃		5,4	567,3
3105		H	H	CH ₃		4,5	590,3
3106		H	H	CH ₃		6,2	629,3
3107		H	H	CH ₃		6,2	638,4
3108		H	H	CH ₃		6,4	638,4
3109		H	H	CH ₃		5,4	619,4
3110		H	H	CH ₃		3,4	--
3111		H	H	CH ₃		6,3	643,4

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

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









































Сполу- ка №	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁸		t _R (хв)	MC (M+H) ⁺
3131		Cl	H	CH ₃		7,1	689,3 687,6
3132		H	H	CH ₃		5,2	575,3


































ТАБЛИЦЯ 4

де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ та R^{10} наведені у таблиці.

Сполу- ка №	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7, R^8	t_R (хв)	МС (МН) ⁺
4001	CH ₃				H			4,7	574,3
4002	CH ₃				H			4,4	589,4
4003	CH ₃				H			5,4	575,4
4004	CH ₃			H				5,4	588,3
4005	CH ₃			H				5,8	589,3
Сполу- ка №	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7, R^8	t_R (хв)	МС (МН) ⁺
4006	CH ₃				H			3,3	563,1
4007				H				6,6	591,4
4008	H			H				6,1	563,3
4009	H			H				5,9	549,3
4010	H				H			5,8	549,3
4011	CH ₃			H				6,4	577,4
4012	CH ₃				H			6,5	577,4
4013	CH ₃				OCH ₃			5,4	605,3
4014	H				H			4,8	574,3
4015	H				H			4,9	574,3
4016	H				H			6,2	561,3

Сполу- ка №	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7, R^8	t_R (хв)	МС (МН) ⁺
4017	H			H				4,4	560,3
4018	H				H			4,5	560,3
4019	CH ₃				H			5,6	580,2
4020	CH ₃				H			6,3	608,2
4021	CH ₃			H				6,5	622,3
4022	CH ₃				H			7,0	604,3
4023	CH ₃							5,1	618,3
4024	CH ₃							6,1	636,3
4025	CH ₃							6,3	607,3
4026	CH ₃				H			6,0	604,3

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

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