



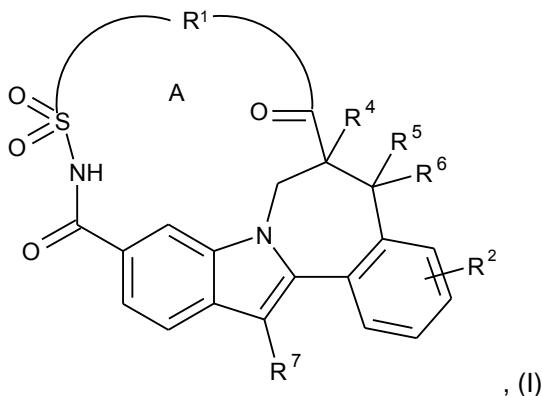
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103324** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)**C07D 513/18** (2006.01)**C07D 515/00****A61K 31/55** (2006.01)**A61P 31/14** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2010 15277</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Вендевілль Сандрін Марі Елен (FR/BE), Рабуассон П'єр Жан-Марі Бернар (FR/BE), Лін Це-І (DE/BE), Тахрі Абделла (BE), Амссомс Кеті Інґрід Едуард (BE)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>08.07.2009</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ТІБОТЕК ФАРМАСЬЮТІКЕЛЗ, Eastgate Village, Eastgate Little Island, County Cork, Ireland (IE)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.10.2013</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Хазін Михайло Семенович, реєстр. №96</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>08159965.6, 08160254.2, 08161743.3</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2007140200, A (Squibb Bristol Myers CO (US), Gentles Robert G (US), Ding Min (US), 06.12. 2007</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>08.07.2008, 11.07.2008, 04.08.2008</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>EP, EP, EP</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.03.2011, Бюл.№ 5</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.10.2013, Бюл.№ 19</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/EP2009/004942, 08.07.2009</b>		

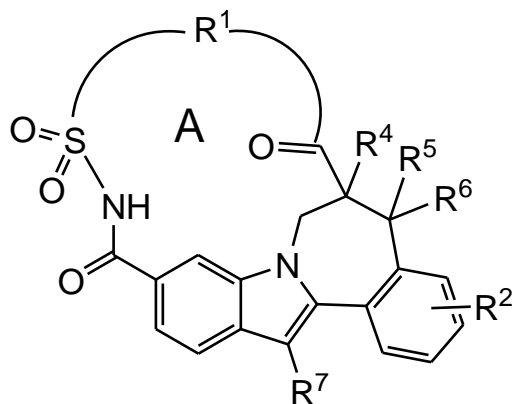
**(54) МАКРОЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ ІНДОЛУ, ПРИДАТНІ ЯК ІНГІБІТОРИ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується інгібіторів реплікації HCV формули (I)



UA 103324 C2

що включають їхні стереохімічно ізомерні форми і солі, гідрати, сольвати, де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  мають значення, визначені у формулі винаходу. Даний винахід також стосується способів одержання вказаних сполук, фармацевтичних композицій, що містять сполуки, і їх застосування в терапії HCV-інфекції.



## Галузь винаходу

Даний винахід стосується макроциклічних похідних індолу, що чинять інгібіторну дію на реплікацію вірусу гепатиту С (HCV). Винахід також стосується композицій, що містять вказані сполуки як активні інгредієнти, а також способів одержання вказаних сполук і композицій.

## 5 Попередній рівень техніки в даній галузі

Вірус гепатиту С є основною причиною хронічного захворювання печінки, поширеного по всьому світу, й стає центром уваги більшості медичних досліджень. HCV є членом сімейства вірусів Flaviviridae роду hepacivirus і тісно пов'язаний з родом flavivirus, який включає ряд вірусів, причетних до хвороби людини, таких як вірус денге і вірус жовтої лихоманки, і з сімейством вірусів тварин pestivirus, яке включає вірус діареї великої рогатої худоби (BVDV). Генوم вірусу HCV представлений позитивно-смыслову одноланцюговою лінійною РНК, що містить близько 9600 основ. Генوم включає як 5'-, так і 3'- нетрансльовані області, які приймають вторинні структури РНК, і центральну відкриту рамку зчитування, яка несе інформацію про єдиний поліпротеїн, розміром близько 3010-3030 амінокислотних залишків. Поліпротеїн розділяється на 15 десять генних продуктів, які утворюються з поліпротеїну-попередника за допомогою організованої серії спів- і посттрансляційних ендопроотеолітичних розщеплювань, опосередкованих як хазяйськими, так і вірусними протеазами. Структурні білки вірусів включають ядерний нуклеокапсидний білок і два глікопротеїни вірусної оболонки E1 і E2. Ділянки РНК HCV, що кодують неструктурні (NS) білки з декількома істотними для вірусу ферментативними функціями (хеліаза, полімераза, протеаза), також кодують білки з невідомою функцією. Реплікація вірусного геному опосередковується РНК-залежною РНК-полімеразою, інформацію про яку несе ділянка неструктурного білка РНК 5b (NS5B). На додаток до полімерази, функції хеліази й протеази, обумовлені біфункціональним білком, кодованим ділянкою NS3, як показано, є істотними для реплікації РНК вірусу HCV. Окрім серинової протеази, кодованої ділянкою NS3, HCV також кодує металопротеїназу в області NS2.

Реплікація HCV переважно відбувається в гепатоцитах, але не є безпосередньо цитопатичною, приводячи до стабільної інфекції. Зокрема, виявилось, що брак сильної відповідної реакції Т-лімфоцитів і велика схильність вірусу до мутації стимулюють високу частоту хронічної інфекції. Існує 6 основних генотипів HCV і більше 50 підтипів, які географічно розподілені різним чином. HCV типу 1 є домінуючим генотипом у США і Європі. Наприклад, HCV типу 1 налічує від 70 до 75 відсотків усіх HCV інфекцій у Сполучених Штатах. Велика генетична гетерогенність HCV має важливі діагностичні й клінічні наслідки, можливо, пояснюючи труднощі в розробці вакцин і недостатню відповідну реакцію на лікування. Як оцінюється, 170 мільйонів осіб у всьому світі інфіковано вірусом гепатиту С (HCV). Після появи первинної гострої інфекції, в більшості інфікованих індивідуумів розвивається хронічний гепатит, який може перейти у фіброз печінки, що призводить до цирозу, кінцевої стадії захворювання печінки, і HCC (гепатоклітинна карцинома) (National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C. Hepatology, 36, 5 Suppl. S3-S20, 2002). Цироз печінки, що виникає унаслідок інфекції HCV, призводить приблизно до 10000 смертей на рік лише в США і є 40 основною причиною для трансплантації печінки. Передача HCV може відбуватися за рахунок контакту із зараженою кров'ю і продуктами крові, наприклад після переливання крові або внутрішньовенного введення лікарських засобів. Включення діагностичних тестів, використовуваних при скринінгу крові, привело до зниження випадків поширення інфекції HCV після переливання крові. Проте, зважаючи на повільне прогресування захворювання печінки до кінцевої стадії захворювання, існуючі інфекції продовжуватимуть ще протягом десятиліть бути 45 серйозною медичною й економічною проблемою (Kim, W.R. Hepatology, 36, 5 Suppl. S30-S34, 2002).

Терапія, що існує в даний час, заснована на (пегільованому) інтерфероні-альфа (IFN- (α) у комбінації з рибавирином. Така комбінована терапія приводить до стійкої вірологічної відповіді 50 більш ніж у 40 % хворих, інфікованих вірусами генотипу 1, і приблизно у 80 % хворих, інфікованих генотипами 2 і 3. Окрім обмеженої дії на HCV типу 1, комбінована терапія має значні побічні дії й погано переноситься більшістю пацієнтів. Наприклад, у зареєстрованих дослідженнях з використанням пегільованого інтерферону й рибавіріну, помітні побічні дії приводили до призупинення лікування в приблизно 10-14 % хворих. Основні побічні ефекти комбінованої терапії включають симптоми подібного до грипу захворювання, гематологічні порушення й нейропсихіатричні симптоми. Розробка ефективнішого, зручнішого й легшого до перенесення лікування є головним завданням суспільної охорони здоров'я. Таким чином, лікування такого хронічного захворювання є незадоволеною клінічною потребою, оскільки існуюча терапія лише частково ефективна й обмежена небажаними побічними ефектами.

60 Однією ділянкою особливого інтересу був пошук інгібіторів NS5b РНК-залежної для РНК-

полімерази (RdRp). Близькі структурні гомологи даної полімерази не існують в неінфікованій клітині хазяїна, й виявлення інгібіторів вказаної вище полімерази представить більш специфічний тип дії. Інгібітори, які розглядаються в даний час, можуть бути класифіковані або як нуклеозидні інгібітори (NI), або як нуклеозидні інгібітори (NNI). NI безпосередньо конкурують з нуклеотидними субстратами за зв'язування з високо консервативними активними ділянками. Більшій специфічності можна досягти інгібіторами NNI, які можуть взаємодіяти зовні високо консервативної активної ділянки біля унікальної алостеричної ділянки, властивий лише структурно родинним полімеразам.

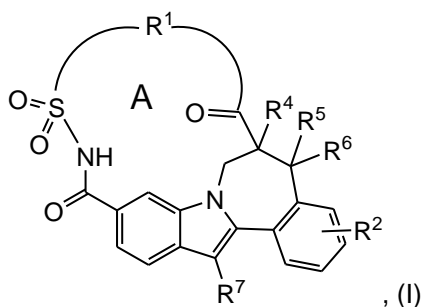
Похідні індолу були описані відносно інгібіторної активності проти HCV. Міжнародна публікація WO 2007/092000 описує тетрациклічні похідні індолу як інгібітори HCV NS5B для лікування і/або запобігання інфікуванню вірусом HCV. Патент США 2008/0146537 описує конденсовані з циклопропілом індолабензазепінові інгібітори HCV NS5B. Міжнародна публікація WO 2008/075103 описує макроциклічні похідні індолу, придатні для лікування або запобігання інфекції вірусом гепатиту С.

В даний час, попередні клінічні випробування зазнали багато невдач, тим самим, висуваючи на перший план необхідність продовжити пошук нових інгібіторів NS5b. Досі існує висока медична потреба в безпечній і ефективній терапії, спрямованій проти вірусу HCV. Такі інгібітори HCV можуть подолати недоліки існуючої терапії інфекції HCV, такі як побічні ефекти, обмежена ефективність, поява стійкості й порушення дотримання режиму терапії, а також поліпшити стійку вірусологічну відповідь. Зокрема, у випадках, де терапевтичні сполуки мають відповідну біодоступність і сприятливий фармакокінетичний і метаболічний профіль.

Сутність винаходу

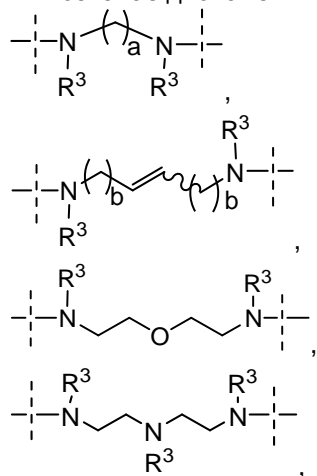
Було виявлено, що деякі макроциклічні похідні індолу проявляють протівірусну активність у суб'єктів, інфікованих вірусом HCV, з придатними властивостями відносно одного або більше наступних параметрів: протівірусна ефективність, сприятливий мутантний профіль, відсутність токсичності, сприятливий фармакокінетичний і метаболічний профіль і легкість приготування й уведення. Отже, вказані сполуки придатні в лікуванні або боротьбі з інфекціями HCV.

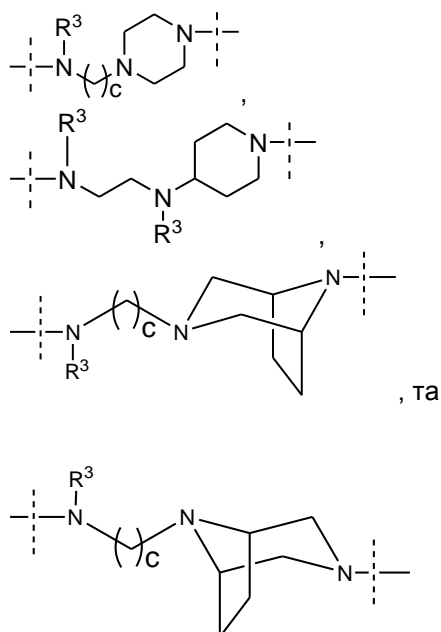
Даний винахід відноситься до інгібіторів реплікації HCV, які можуть бути представлені формулою (I):



включаючи їхні стереохімічні ізомерні форми і N-оксиди, солі, гідрати й сольвати, де:

- R<sup>1</sup> означає двовалентний ланцюг, вибраний з





- 5 - кожна група  $R_3$  незалежно вибрана з групи, що складається з водню,  $C_{1-4}$ алкілу і  $C_{3-5}$ циклоалкілу;  
 - а дорівнює 3, 4, 5 або 6;  
 - кожен b незалежно дорівнює 1 або 2;  
 - c дорівнює 1 або 2;  
 10 - макроцикл A містить від 14 до 18 атомів у циклі;  
 - кожна група  $R^2$  незалежно означає водень, галоген або  $C_{1-4}$ алкокси;  
 - групи  $R^4$  і  $R^5$  означають водень, або  $R^4$  і  $R^5$  разом утворюють подвійний зв'язок або метиленову групу з утворенням конденсованого циклопропілу;  
 -  $R^6$  означає водень або метил; і  
 15 -  $R^7$  означає  $C_{3-7}$ циклоалкіл, необов'язково заміщений галогеном.

Винахід також відноситься до способів одержання сполук формули (I), включаючи їхні стереохімічні ізомерні форми і N-оксиди, четвертинні аміни, комплекси з металами, солі, гідрати й сольвати, їхні проміжні сполуки й застосування проміжних сполук у одержанні сполук формули (I).

20 Винахід відноситься до сполук формули (I) як таких, включаючи їхні стереохімічні ізомерні форми і N-оксиди, четвертинні аміни, комплекси з металами, солі, гідрати або сольвати, для їх використання як ліків. Винахід відноситься до сполук формули (I) як таких, включаючи їхні стереохімічні ізомерні форми і N-оксиди, четвертинні аміни, комплекси з металами, солі, гідрати або сольвати, для лікування гепатиту C. Винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять носій і ефективну проти вірусів кількість сполуки формули (I), як указано в описі. Фармацевтичні композиції можуть містити комбінації згаданих вище сполук з іншими засобами, направленними проти вірусу HCV. Фармацевтичні композиції можуть містити комбінації згаданих вище сполук із засобами проти вірусу HCV. Винахід також відноситься до вказаних вище фармацевтичних композицій для введення суб'єктові, що страждає на інфекцію HCV.

30 Винахід також відноситься до застосування сполуки формули (I), включаючи її стереохімічні ізомерні форми й N-оксиди, четвертинні аміни, комплекси з металами, солі, гідрати або сольвати, для виробництва лікарського засобу з метою інгібування реплікації HCV. Винахід також відноситься до застосування сполуки формули (I), включаючи її стереохімічні ізомерні форми й N-оксиди, четвертинні аміни, комплекси з металами, солі, гідрати або сольвати, для виробництва лікарського засобу з метою запобігання або лікування станів, асоційованих з HCV. Винахід також відноситься до способу інгібування реплікації вірусу HCV у теплокровних тварин, указаний спосіб включає введення ефективної кількості сполуки формули (I), включаючи її стереохімічні ізомерні форми й N-оксиди, четвертинні аміни, комплекси з металами, солі, гідрати або сольвати. Винахід також відноситься до способу запобігання або лікування станів, що асоціюються з HCV, у теплокровних тварин, вказаний спосіб включає введення ефективної кількості сполуки формули (I), включаючи її стереохімічні ізомерні форми і N-оксиди, четвертинні аміни, комплекси з металами, солі, гідрати або сольвати.

Детальний опис винаходу

Далі буде описано даний винахід. У наступних параграфах, різні аспекти або варіанти здійснення винаходу визначені в деталях. Кожен аспект або варіант здійснення винаходу, визначений таким чином, може бути об'єднаний з будь-яким іншим аспектом(ами) або варіантом(ами) здійснення винаходу, якщо чітко не зазначене інше. Зокрема, будь-яка властивість, вказана як переважна або сприятлива, може бути комбінована з будь-якою іншою властивістю або властивостями, зазначеними як переважні або сприятливі, для розробки окремого випадку здійснення винаходу.

Як вживають в описі вище й нижче, наступні визначення використовують, якщо не вказане інше.

В описі даного винаходу терміни "суб'єкт" або "інфікований суб'єкт" або "хворий" стосуються індивідуума, інфікованого вірусом HCV, за необхідності лікування.

Термін "галоїд" або "галоген" є узагальненням для фтору, хлору, бромі й йоду.

Як застосовують в описі, "C<sub>1-4</sub>алкіл" як група або частина групи означає насичені вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, такі як, наприклад, метил, етил, проп-1-іл, проп-2-іл, бут-1-іл, бут-2-іл, ізобутил, 2-метилпроп-1-іл; "C<sub>1-3</sub>алкіл" як група або частина групи означає насичені вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 3 атомів вуглецю, такі як, наприклад, метил, етил, проп-1-іл, проп-2-іл.

Термін "C<sub>1-6</sub>алкілен" як група або частина групи стосується C<sub>1-6</sub>алкільних груп, які є двовалентними, тобто з двома простими ланцюгами для приєднання до двох інших груп. Необмежуючі приклади алкіленових груп включають метилен, етилен, метилметилен, пропілен, етилетилен, 1-метилетилен і 1,2-диметилетилен.

Термін "C<sub>3-7</sub>циклоалкіл" є узагальненням для циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу й циклогептилу. Термін "C<sub>3-5</sub>циклоалкіл" може охоплювати циклопропіл, циклобутил і циклопентил.

Термін "C<sub>1-4</sub>алкокси" або "C<sub>1-4</sub>алкілокси" як група або частина групи відноситься до радикала формули -OR<sup>a</sup>, де R<sup>a</sup> є C<sub>1-4</sub>алкілом, як визначено вище. Необмежуючі приклади відповідної C<sub>1-4</sub>алкоксигрупи включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, сек-бутокси і трет-бутокси.

Слід зазначити, що положення радикала на будь-якому фрагменті молекули, використовуваному у визначеннях, можуть бути де-небудь на такому фрагменті, оскільки він є хімічно стійким.

Радикали, використовувані у визначеннях змінних, включають усі можливі ізомери, якщо не вказане інше. Наприклад, піперидиніл включає піперидин-1-іл, піперидин-2-іл, піперидин-3-іл і піперидин-4-іл; пентил включає пент-1-іл, пент-2-іл і пент-3-іл.

У разі, коли будь-яка змінна зустрічається більше одного разу в будь-якій складовій частині, кожне визначення є незалежним.

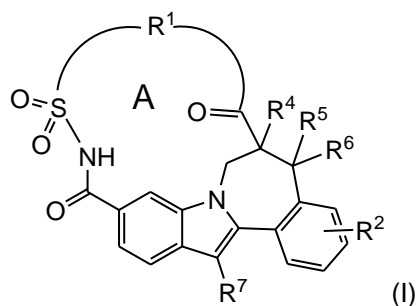
Будь-якого разу, коли використовується термін "сполуки формули (I)" або "сполуки згідно з даним винаходом" або подібні терміни, він може включати сполуки формули (I), що включають їхні стереохімічні ізомерні форми та їхні N-оксиди, четвертинні аміни, комплекси з металами, солі, гідрати й сольвати. Один варіант здійснення винаходу включає сполуки формули (I) або будь-яку їхню підгрупу, визначену в описі, включаючи їхні можливі стереохімічні ізомерні форми, а також N-оксиди, солі, гідрати й сольвати. Інший варіант здійснення винаходу включає сполуки формули (I) або будь-які їхні підгрупи, визначені в описі, включаючи їхні можливі стереохімічні ізомерні форми, а також N-оксиди, солі, гідрати й сольвати.

Будь-якого разу, коли використовується термін "необов'язково заміщений", він має включати незаміщений, а також заміщений щонайменше одним з певних замісних радикалів. Наприклад, "C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений хлором", може включати незаміщений C<sub>1-4</sub>алкіл, а також C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений хлором.

Сполуки формули (I) можуть мати один або більше центрів хіральності й можуть існувати у вигляді стереохімічно ізомерних форм. Термін "стереохімічно ізомерні форми", як він використаний в описі, означає всі можливі сполуки, побудовані з однакових атомів, зв'язаних однаковою послідовністю зв'язків, але що мають різні тривимірні структури, що їх можуть мати сполуки формули (I).

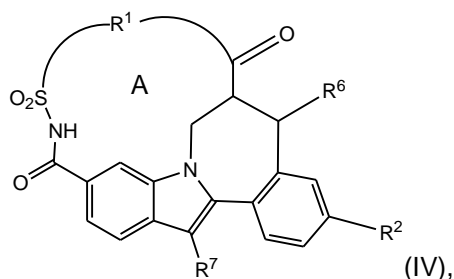
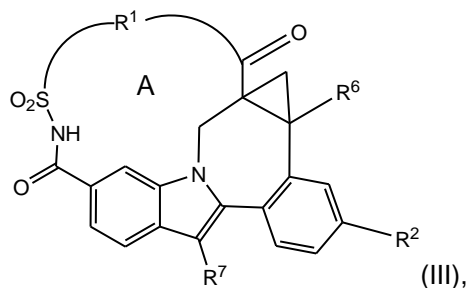
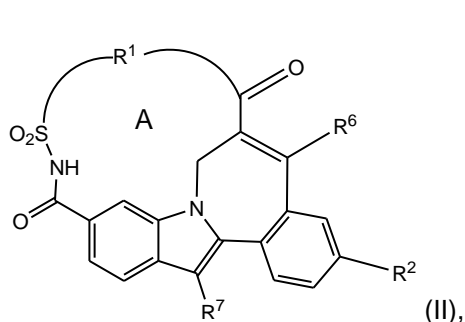
Згідно з прикладами, де (R) або (S) використовують на позначення абсолютної конфігурації хірального атома в заміснику, позначення наведене, зважаючи на сполуки цілком, а не окремий замісник.

У одному аспекті даний винахід пропонує сполуки формули (I):

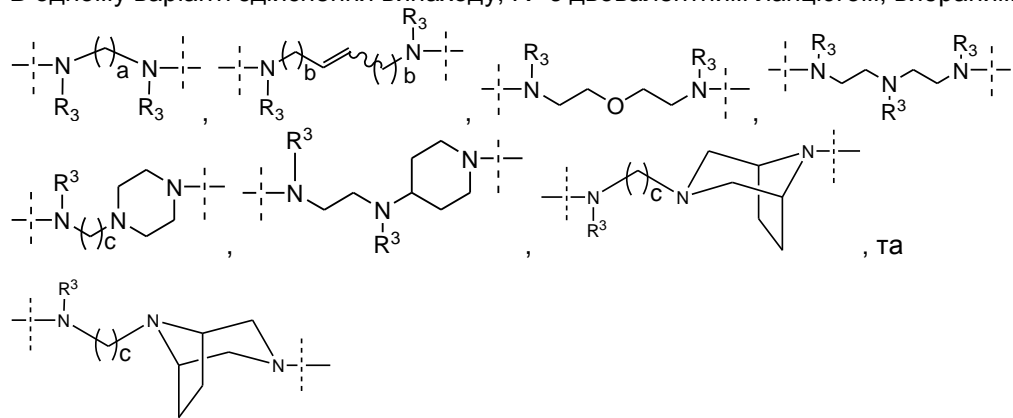


5 включаючи їхні стереохімічно ізомерні форми і N-оксиди, солі, гідрати й сольвати, де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і A мають таке саме значення, як визначено в описі. Варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, як визначено в описі, де одне або більше визначень для  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$ , передбачених у варіантах здійснення винаходу нижче, використовують:

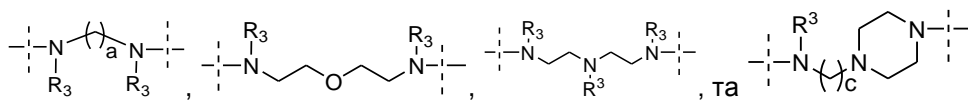
Окремі підгрупи сполук формули (I) є сполуками формули (II), (III) або (IV):



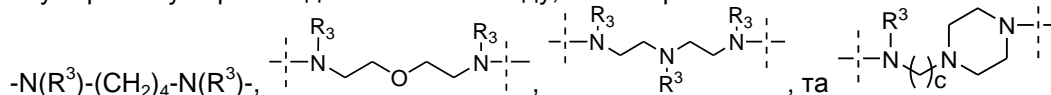
де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і A мають такі самі значення, що й визначені в описі. В одному варіанті здійснення винаходу,  $R^1$  є двовалентним ланцюгом, вибраним з



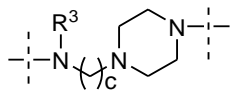
У окремому варіанті здійснення винаходу,  $R^1$  вибирають з




де  $a$  і  $s$  є такими, як визначено в описі вище, або де  $a$  рівне 4 або 5, і  $s$  рівне 1 або 2. В іншому окремому варіанті здійснення винаходу,  $R_1$  вибирають з

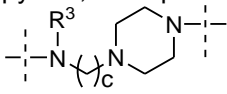


5



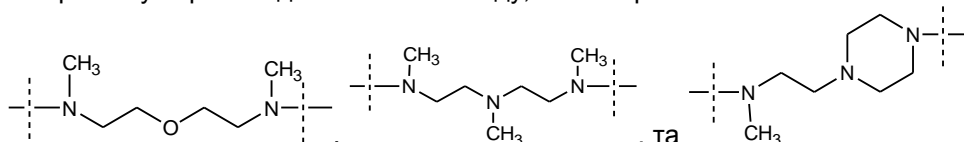
Коли  $R^1$  є , зрозуміло, що група  $R^1$  може бути орієнтована у двох напрямках, тобто піперазинільний фрагмент може бути сполучений з сульфонамідною групою, тоді як аліфатичний амін сполучений з карбонільною групою, або піперазинільний фрагмент сполучений з карбонільною групою, й аліфатичний амін сполучений з сульфонамідною групою.

10

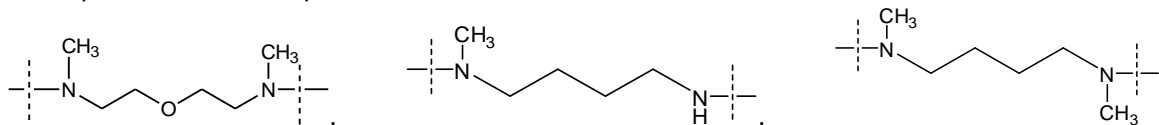


Переважно, коли  $R^1$  є  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_c-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , тоді піперазинільний фрагмент сполучений з карбонільною групою, й аліфатичний амін сполучений з сульфонамідною групою.

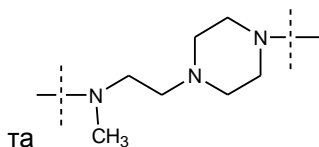
В окремому варіанті здійснення винаходу,  $R^1$  вибирають з



Альтернативно,  $R^1$  вибирають з

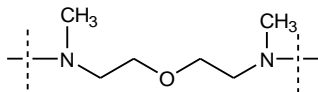


15

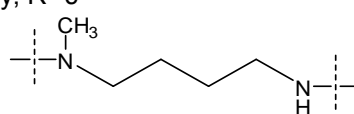


Ta

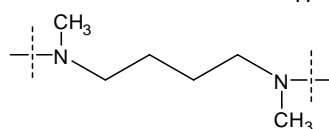
У переважному варіанті здійснення винаходу,  $R^1$  є



У іншому варіанті здійснення винаходу, R<sup>1</sup> є

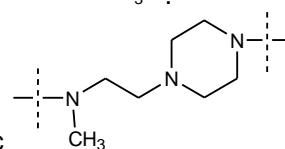


У іншому варіанті здійснення винаходу, R<sup>1</sup> є



20

У іншому переважному варіанті здійснення винаходу,  $R^1$  є



Кожну групу  $R^3$  незалежно вибирають з групи, що складається з водню,  $C_{1-4}$ алкілу й  $C_{3-5}$ циклоалкілу. В окремому варіанті здійснення винаходу,  $R^3$  незалежно вибирають з групи, що складається з водню, метилу, етилу, ізопропілу й циклопропілу. В більш специфічному варіанті здійснення винаходу, кожну групу  $R^3$  незалежно вибирають з групи, що складається з водню й метилу; або  $R^3$  означає метил.

25

Макроцикл А містить від 14 до 18 атомів у циклі. В окремому варіанті здійснення винаходу макроцикл А містить 16, 17 або 18 атомів у циклі. В більш специфічному варіанті здійснення

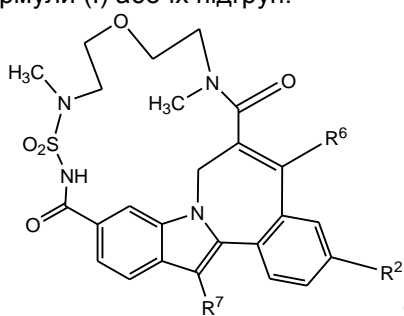
винаходу А містить 17 атомів у циклі.

Групу  $R^2$  вибирають з групи, що складається з водню, галогену або  $C_{1-4}$ алкокси. В окремому варіанті здійснення винаходу,  $R^2$  вибирають з групи, що складається з водню, хлору, фтору або метокси. В більш специфічному варіанті здійснення винаходу,  $R^2$  означає водень або метокси або хлор; або, альтернативно,  $R^2$  означає фтор або метокси; або, в переважному варіанті здійснення винаходу,  $R^2$  означає метокси. В іншому варіанті здійснення винаходу, група  $R^2$  розташована в мета- або пара-положенні бензольного кільця по відношенню до зв'язку, що зв'язує бензол з індольною групою. В переважному варіанті здійснення винаходу, група  $R^2$  розташована в пара-положенні бензольного кільця по відношенню до зв'язку, що зв'язує даний бензол з індольною групою.

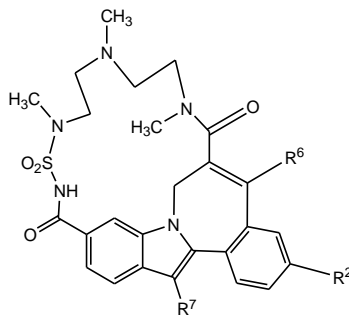
Групи  $R^4$  і  $R^5$  означають водень, або  $R^4$  і  $R^5$  разом утворюють подвійний зв'язок або метиленову групу з утворенням конденсованого циклопропілу. В окремому варіанті здійснення винаходу,  $R^4$  і  $R^5$  означають водень, або  $R^4$  і  $R^5$  разом утворюють метиленову групу з утворенням конденсованого циклопропілу. В іншому окремому варіанті здійснення винаходу,  $R^4$  і  $R^5$  разом утворюють подвійний зв'язок. У іншому варіанті здійснення винаходу, групу  $R^6$  вибирають з водню й метилу. В окремому варіанті здійснення винаходу,  $R^6$  означає водень, коли сполука формули (I) є сполукою формули (III) або (IV). В іншому окремому варіанті здійснення винаходу,  $R^6$  означає метил, коли сполукою формули (I) є сполука формули (II).

Група  $R^7$  означає  $C_{3-7}$ циклоалкіл, необов'язково заміщений галогеном. У окремому варіанті здійснення винаходу,  $R^7$  вибирають з цикlopентилу, циклогексилу й фторциклогексилу (зокрема, 2-фторциклогексилу). В переважному варіанті здійснення винаходу,  $R^7$  означає циклогексил.

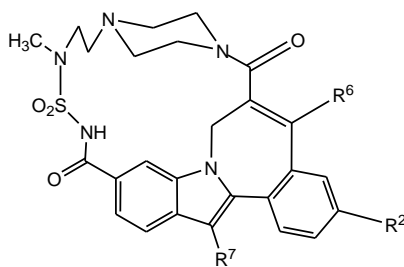
Окрема підгрупа сполук формули (I) представлена сполуками формули (I), де  $R^4$  і  $R^5$  разом утворюють подвійний зв'язок, і де використовують одне або більше визначень для  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$  і  $R^7$ , відповідно до варіантів здійснення винаходу. Більш специфічною підгрупою сполук формули (I) є сполуки формули (II), де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і А мають таке саме значення, як визначено в описі. Більш специфічними є такі сполуки, представлені наступними структурними формулами (II-1), (II-2) і (II-3), де  $R^2$ ,  $R^6$  і  $R^7$  мають таке саме значення, як визначено в описі для сполук формули (I) або їх підгруп.



(II-1),



(II-2), та



(II-3).

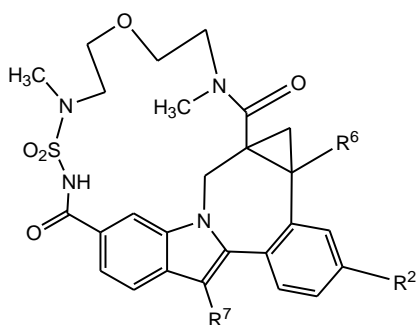
У окремому варіанті здійснення винаходу винахід пропонує сполуки, незалежно, формули (II), (II-1), (II-2) і (II-3), де  $R^6$  означає водень або метил, переважніше, де  $R^6$  означає метил.

У іншому варіанті здійснення винаходу, винахід пропонує сполуки формули (II) або їх підгрупи, де  $R^7$  означає циклогексил або 2-фторциклогексил.

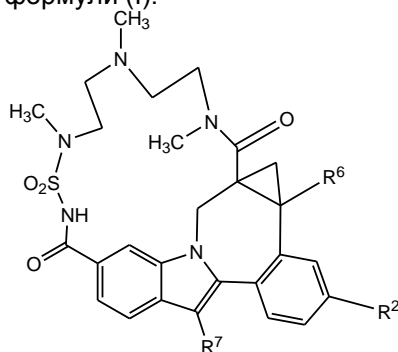
У іншому варіанті здійснення винаходу, винахід пропонує сполуки формули (II) або їх підгрупи, де  $R^2$  означає водень, метокси або хлор. Альтернативно, винахід пропонує сполуки формули (II) або їх підгрупи, де  $R^2$  означає фтор або метокси.

Окремою підгрупою сполук формули (I) є сполуки формули (III), де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і А мають таке ж значення, як визначено в описі. Більш специфічними є такі сполуки, представлені наступними структурними формулами (III-1), (III-2), (III-3) і (III-4), де  $R^2$ ,  $R^6$  і  $R^7$  мають таке ж

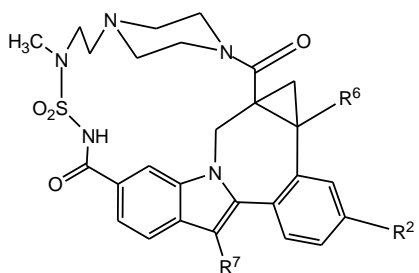
значення, як визначено в описі для сполук формули (I).



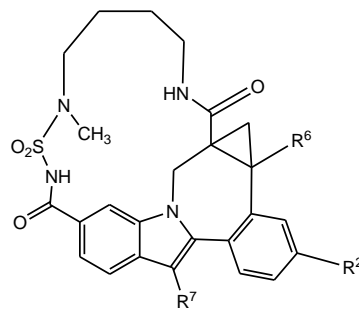
(III-1),



(III-2),



(III-3),



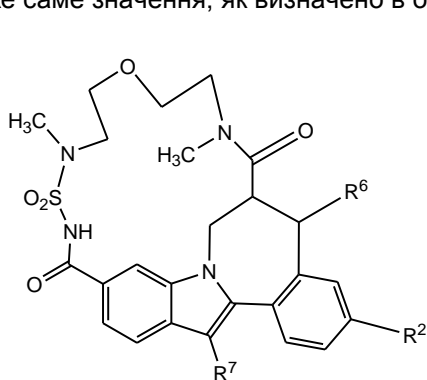
(III-4)

Зокрема, винахід пропонує сполуки, незалежно, формули (III), (III-1), (III-2), (III-3) і (III-4), де  $R^6$  означає водень.

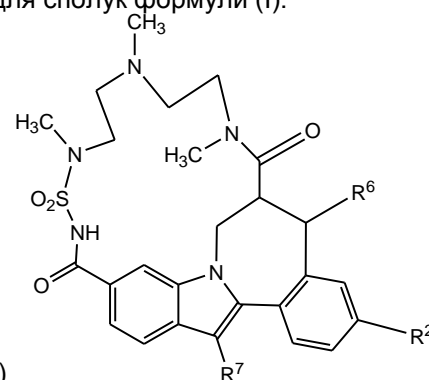
У іншому варіанті здійснення винаходу, винахід пропонує сполуки формули (III) або їх підгрупи, де  $R^7$  означає циклогексил або 2-фторциклогексил.

У іншому варіанті здійснення винаходу, винахід пропонує сполуки формули (III) або їх підгрупи, де  $R^2$  означає водень, метокси або хлор.

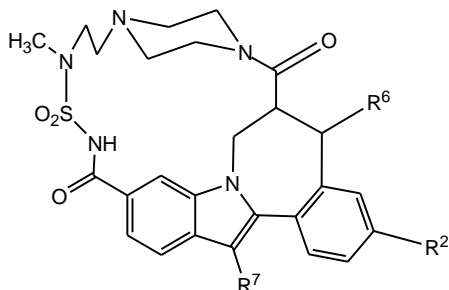
Окрема підгрупа сполук формули (I) представлена сполуками формули (IV), де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і A мають таке ж значення, як визначено в описі. Більш специфічними є такі сполуки, представлені наступними структурними формулами (IV-1), (IV-2) і (IV-3), де  $R^2$ ,  $R^6$  і  $R^7$  мають таке саме значення, як визначено в описі для сполук формули (I).



(IV-1)



(IV-2)



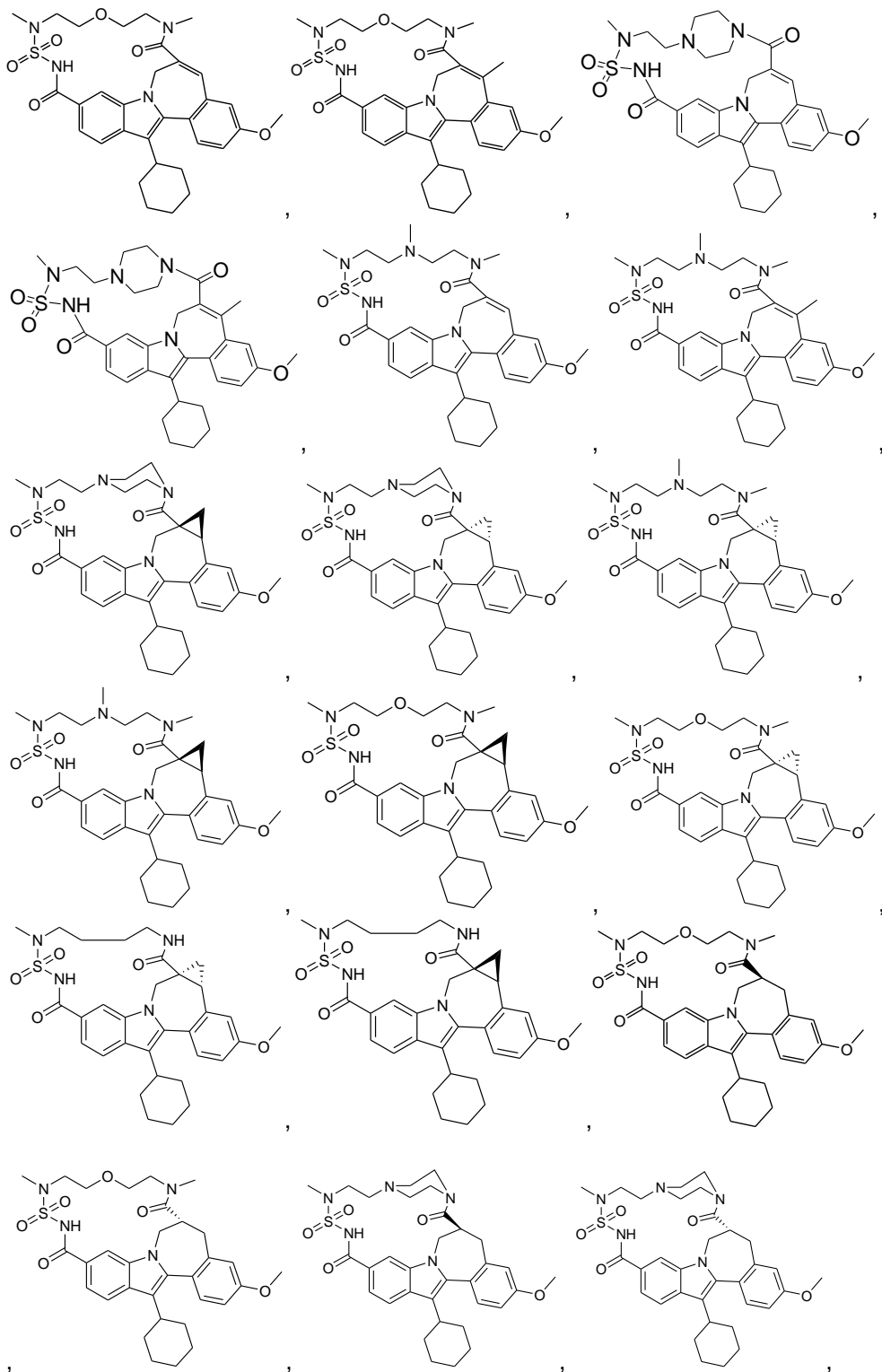
(IV-3)

В іншому варіанті здійснення винаходу, винахід пропонує сполуки формули (IV) або їх підгрупи, де  $R^7$  означає циклогексил або 2-фторциклогексил.

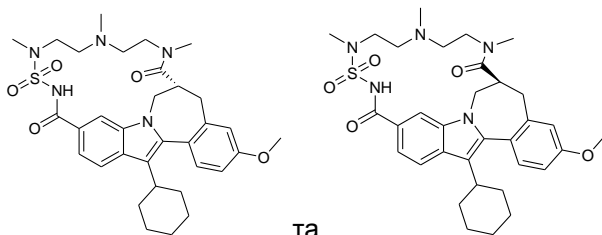
У іншому варіанті здійснення винаходу, винахід пропонує сполуки формули (IV) або їх підгрупи, де  $R^2$  означає водень, метокси або хлор.

У окремому варіанті здійснення винаходу, даний винахід пропонує сполуки формули (II-1), (III-1) і (IV-1). Інший варіант даного винаходу стосується сполук формули (II-2), (III-2) і (IV-2). Інший варіант даного винаходу стосується сполук формули (II-3), (III-3) і (IV-3).

У окремому варіанті здійснення винаходу, винахід пропонує сполуки формули (I), вибрані з групи, що складається з

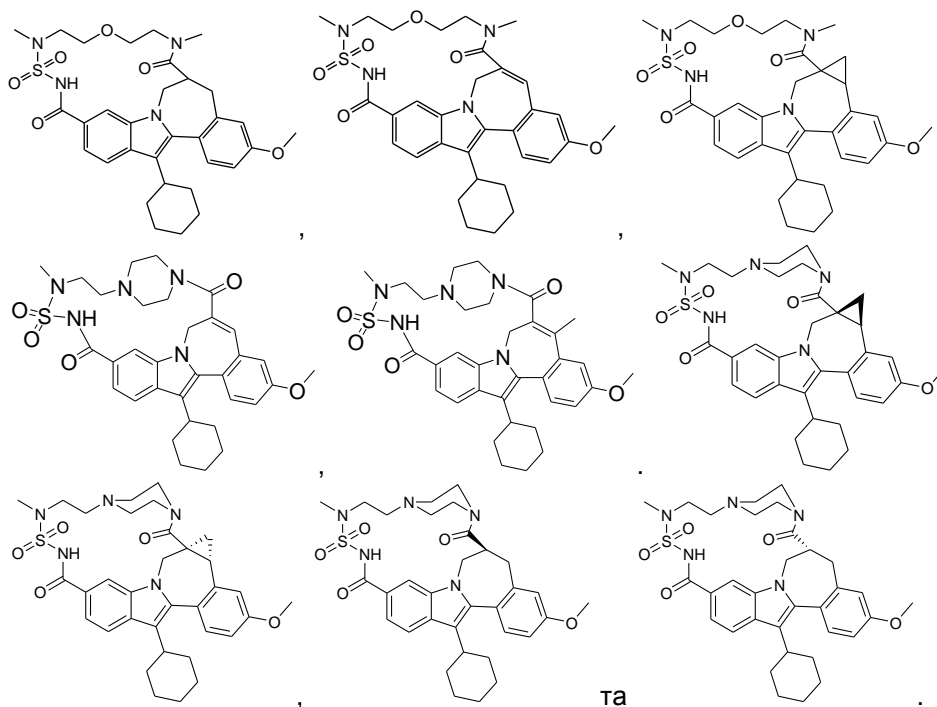


10



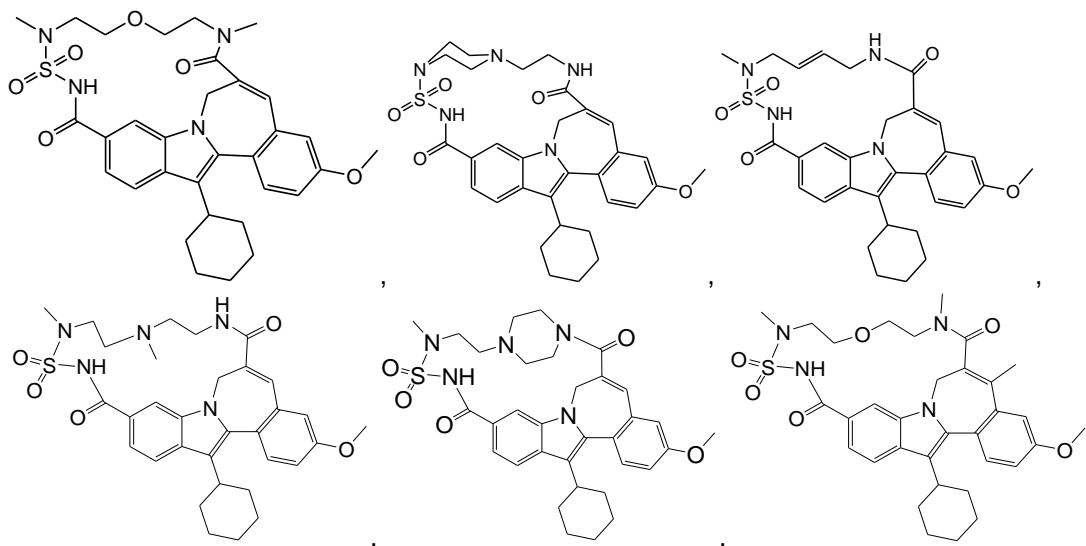
Особливо, даний винахід пропонує сполуки формули (I), вибрані з

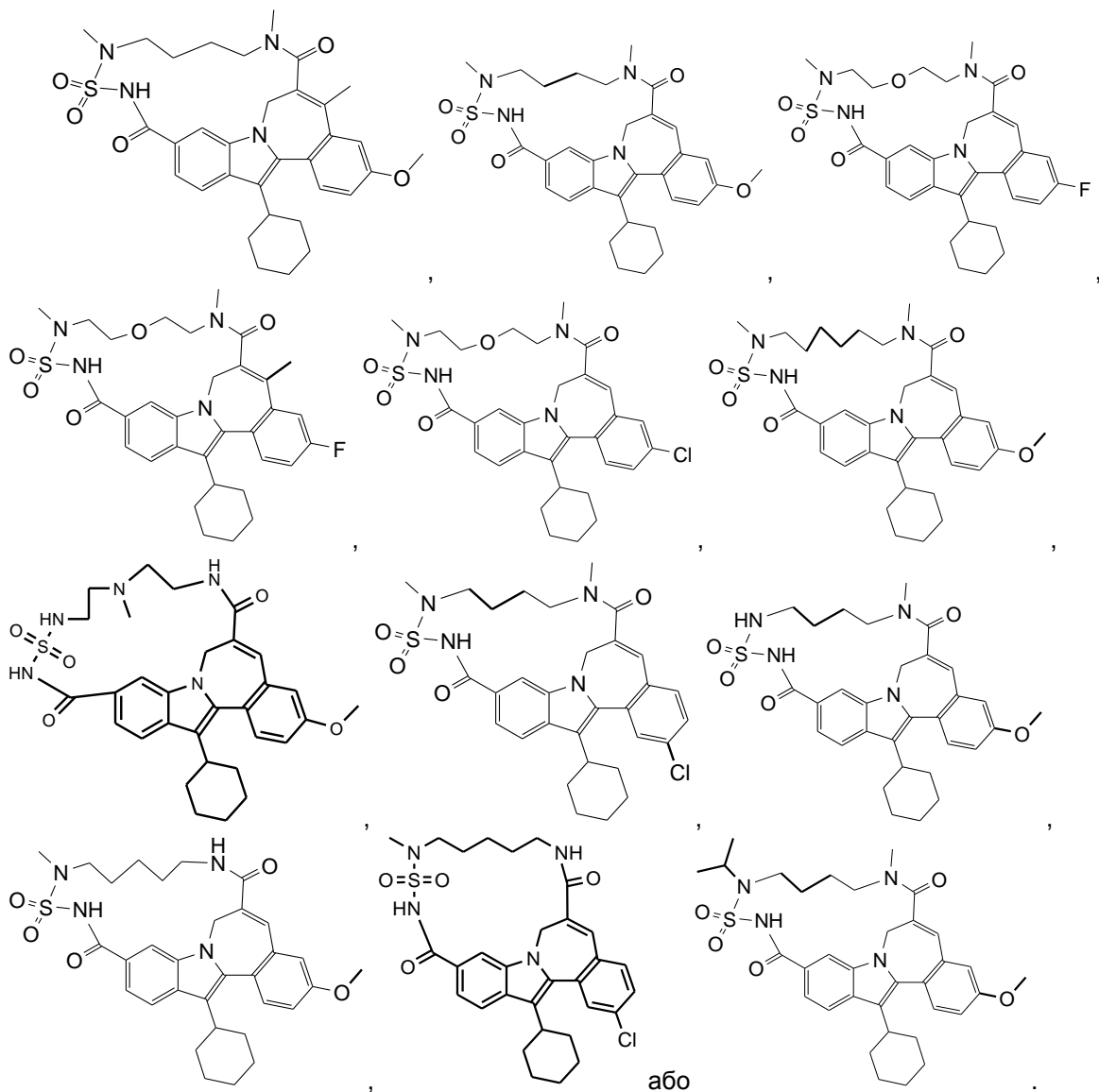
5



Альтернативно, даний винахід пропонує сполуки формули (I), вибрані з

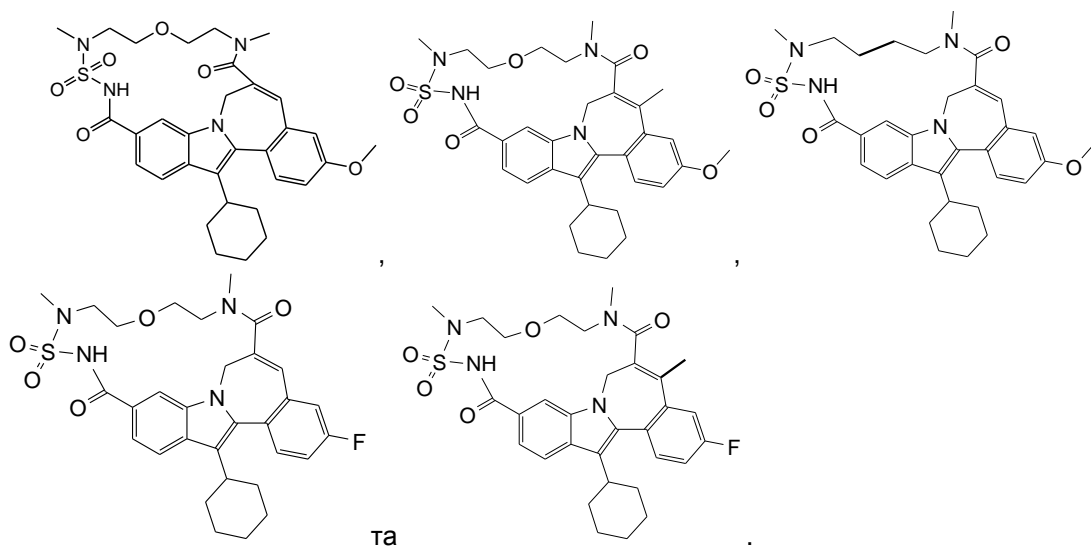
10





5

Особливо, даний винахід пропонує сполуки формули (I), вибрані з



10

Якщо не згадано або не вказано інше, хімічне позначення сполуки охоплює суміш деяких або всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, які вказана сполука може мати. Вказана вище суміш може містити утримувати всі діастереомери й/або енантіомери основної молекулярної структури вказаної сполуки. Всі стереохімічно ізомерні форми сполуки згідно з даним винаходом, в чистому вигляді виді або у вигляді суміші з із будь-якою іншою формою, мають бути включені в обсяг даного винаходу.

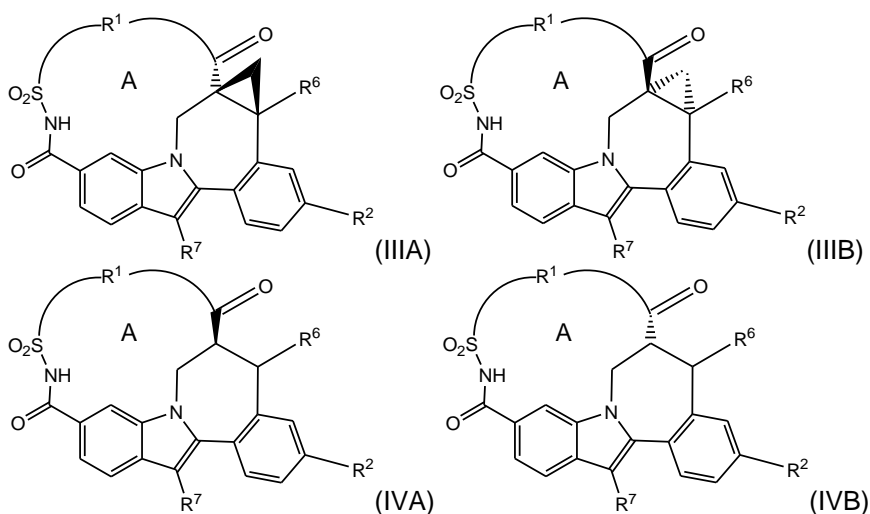
Чисті стереоізомерні форми сполук і проміжних сполук, як відмічено в даному описі, визначені як ізомери, що по суті не містять утримують інших енантіомерних або діастереомерних форм тієї ж основної молекулярної структури вказаних сполук або проміжних сполук. Зокрема, термін "стереоізомерно чистий" відноситься до сполук або проміжних сполук, що мають надлишок стереоізомера, щонайменше 80 % (тобто, мінімум 90 % одного ізомеру й максимум 10 % інших можливих ізомерів), аж до надлишку стереоізомера 100 % (тобто, 100 % одного ізомеру і відсутність інших), конкретніше, до сполук або проміжних сполук, що мають надлишок стереоізомера від 90 до 100 %, ще конкретніше, що має надлишок стереоізомера від 94 до 100 %, і найконкретніше, що має надлишок стереоізомера від 97 до 100 %. Терміни "енантіомерно чистий" і "діастереомерно чистий" слід розуміти аналогічним чином, але та що має відношення до надлишку енантіомера й надлишку діастереомера, відповідно, в даних сумішах.

Чисті стереоізомерні форми сполук і проміжних сполук згідно з згідно даним винаходом можуть бути отримані одержувати з використанням відомих у даній галузі способів. Наприклад, енантіомери можуть бути відокремлені один від одного шляхом селективної кристалізації їхніх діастереомерних солей соль, утворених з із оптично активними кислотами або основами. Прикладами зразками є винна кислота, дибензоїлвинна кислота, дитолуоїлвинна кислота й камфорсульфонова кислота. Альтернативно, енантіомери можуть бути розділені хроматографічними методами з використанням хіральних стаціонарних фаз. Вказані чисті стереохімічно ізомерні форми можуть бути отримані одержувати з із відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних придатних вихідних початкових речовин, за умови, що при умові, що реакція протікає стереоспецифічно. Переважно, якщо бажаний певний стереоізомер, зазначену сполуку синтезують стереоспецифічно способами одержання. В даних способах переважно будуть використані енантіомерно чисті вихідні початкові речовини.

Діастереомерні рацемати сполук формули (1) або будь-якої їх підгрупи можуть бути отримані традиційними способами. Відповідні фізичні способи розділення, які переважно можна використовувати, є, наприклад, селективною кристалізацією й хроматографією, наприклад колонковою хроматографією.

Для деяких зі сполук формули (1), їхніх N-оксидів, солей, гідратів, сольватів, четвертинних амінів, або комплексів з металами й проміжних сполук, використовуваних для їх отримання, абсолютна стереохімічна конфігурація не була визначена експериментально. Фахівець у даній галузі здатний визначити абсолютну конфігурацію таких сполук з використанням способів, відомих у даній галузі, наприклад таких, як дифракція рентгенівських променів.

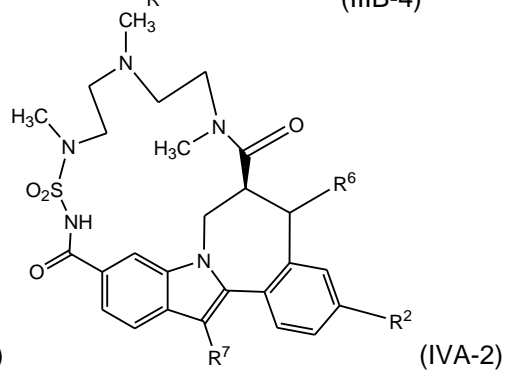
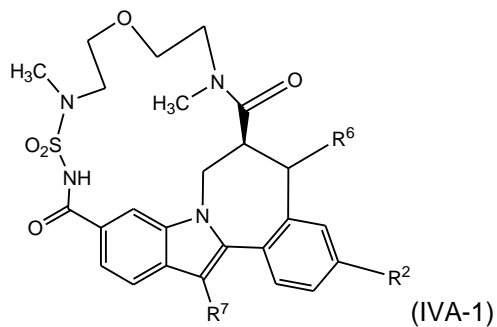
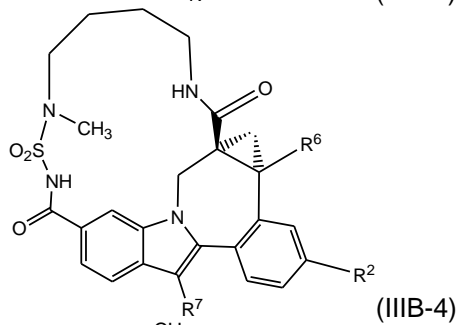
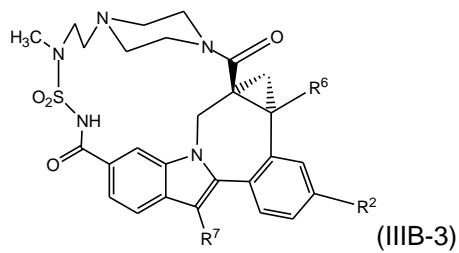
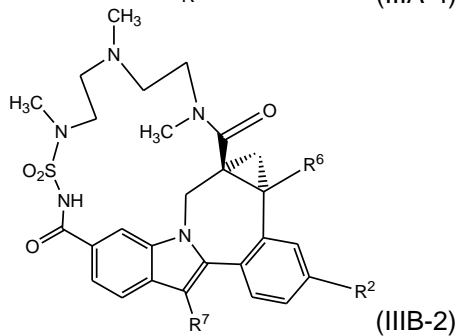
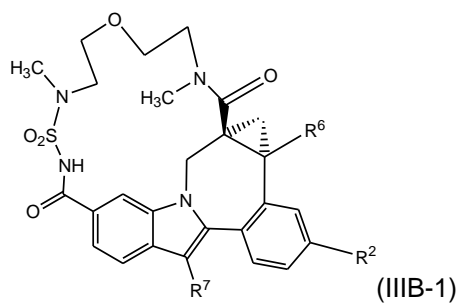
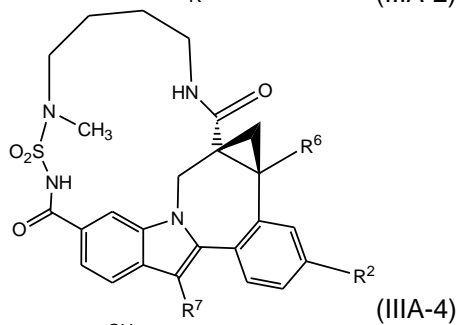
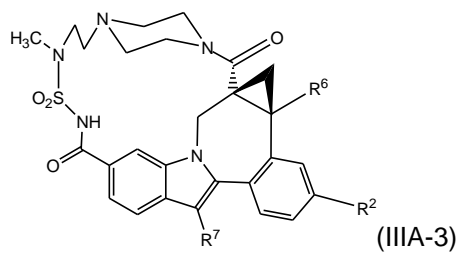
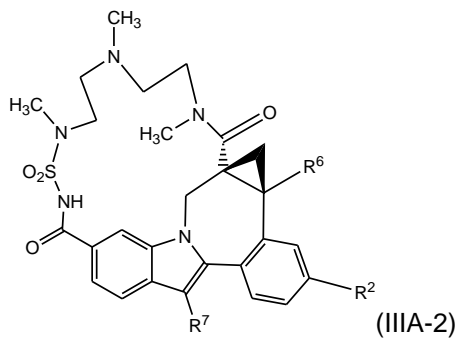
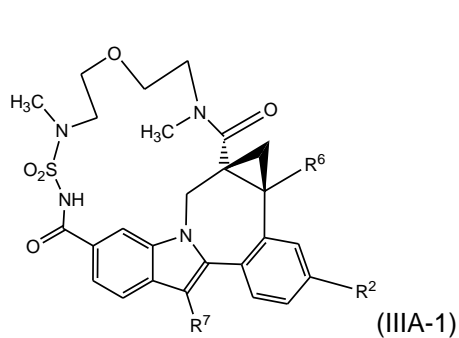
У варіанті здійснення винаходу, даний винахід відноситься до сполук формули (IIIA), (IIIB), (IVA) і (IVB)

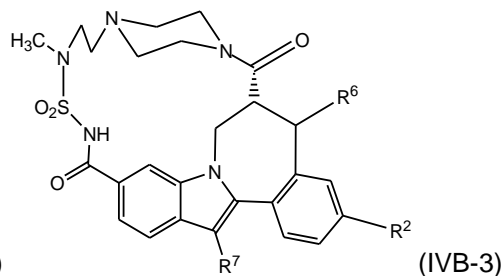
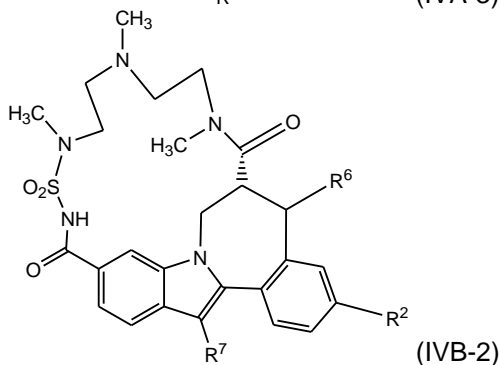
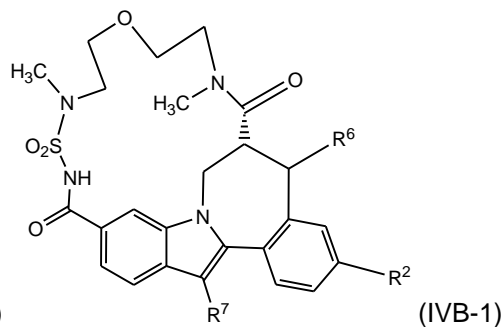
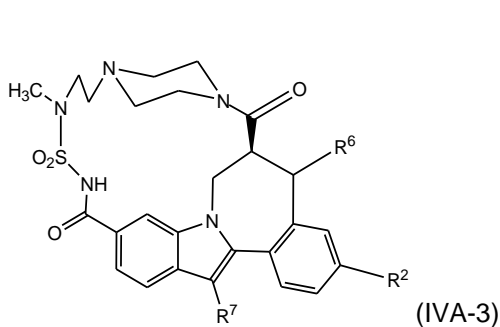


де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> і А мають таке саме значення, як визначено в описі.

У більш специфічному варіанті здійснення винаходу, даний винахід відноситься до сполук формули (IIIA-1), (IIIA-2), (IIIA-3), (IIIA-4), (IIIB-1), (IIIB-2), (IIIB-3), (IIIB-4), (IVA-1), (IVA-2), (IVA-3), (IVB-1), (IVB-2) і (IVB-3).

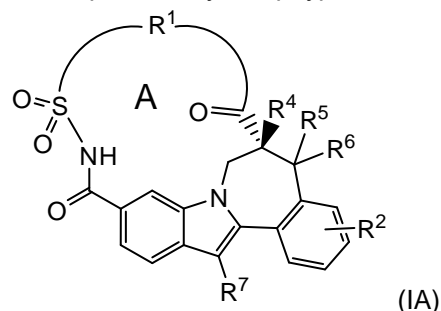
5





де  $R^2$ ,  $R^6$  і  $R^7$  мають таке ж значення, як визначено в описі.

- 5 В іншому варіанті здійснення винаходу, за необхідністю, сполуки формули (I) або їх підгрупи мають стереохімічну конфігурацію, ілюстровану формулою (IA).



- Даний винахід призначений включити всі ізотопи атомів, що існують у даних сполуках. Ізотопи включають ті атоми, які мають той самий атомний номер, але різні масові числа. Як загальний приклад і без обмеження, ізотопи водню включають тритій і дейтерій. Ізотопи вуглецю включають C-13 і C-14.

- Що стосується терапевтичного використання, солі сполук формули (I) представлені такими солями, в яких протиіон є фармацевтично прийнятним. Проте солі кислот і основ, які не є фармацевтично прийнятними, також можуть знайти вживання, наприклад, в одержанні або очищенні фармацевтично прийнятної сполуки. Всі солі, фармацевтично прийнятні вони чи ні, включені в обсяг даного винаходу.

- Фармацевтично прийнятні солі кислоти або основи, як відмічено в описі вище, призначені включити терапевтично активні нетоксичні адитивні солі кислоти й основи, які сполуки формули (I) можуть утворювати. Фармацевтично прийнятні адитивні солі кислоти можна отримати звичайним способом шляхом обробки основи такою прийнятною кислотою. Прийнятні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогеноводневі кислоти, наприклад хлористоводнева або бромистоводнева кислота, сірчана, азотна, фосфорна й подібні кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксіоцтова, молочна, піровиноградна, щавлева (тобто, етандіова), малінова, янтарна (тобто, бутандіова), малеїнова, фумарова, яблучна (тобто, гідроксибутандіова кислота), винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, р-толуол-сульфонова, цикламова, саліцилова, р-аміносаліцилова, памова й подібні кислоти.

- У свою чергу, вказані сольові форми можуть бути перетворені при обробці відповідною основою на форму вільної основи.

- Сполуки формули (I) або будь-яка їх підгрупа, що містять кислий протон, також можуть бути перетворені на їхні нетоксичні адитивні солі металів або амінів шляхом обробки відповідними

органічними й неорганічними основами. Прийнятні форми основних солей включають, наприклад, солі амонію, солі лужних і лужноземельних металів, наприклад літію, натрію, калію, магнію, солі кальцію й подібні, солі з органічними основами, наприклад бензатином, N-метил-D-глюкаміном, солі гідрабаміну й солі з амінокислотами, такими як, наприклад, аргінін, лізин і тому подібне.

Термін "четвертинний амін", як він використаний раніше в даному описі, відноситься до визначення четвертинних амонієвих солей, які сполуки формули (I) або будь-яка їх підгрупа здатні утворювати при реакції між основним азотом сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи і придатним засобом кватернізації, таким як, наприклад, необов'язково заміщений алкілгалогенід, арилгалогенід і арилалкілгалогенід, наприклад метилйодид або бензилйодид. Інші реагенти з придатними відхідними групами також можна використовувати, такі як алкілтрифторметансульфонати, алкілметансульфонати і алкіл-р-толуолсульфонати. Четвертинний амін містить позитивно заряджений азот. Фармацевтично прийнятні протиіони включають хлор, бром, йод, трифторацетат і ацетат. Вибраний протиіон може бути введений з використанням іонообмінних смол.

Мається на увазі, що N-оксидні форми даних сполук включають сполуки формули (I) або будь-яку їх підгрупу, де один або декілька атомів азоту окислені до так званого N-оксиду.

Слід розуміти, що сполуки формули (I) або будь-яка їх підгрупа можуть мати металзв'язуючі, хелатуючі, комплексотвірні властивості й отже, можуть існувати у вигляді металокомплексів і хелатів металів. Передбачається, що такі металопохідні сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи включені в обсяг даного винаходу.

Деякі зі сполук формули (I) або будь-яка їх підгрупа й проміжні сполуки також можуть існувати в одній або більше таутомерних формах. Мається на увазі, що такі форми, хоча й не вказані детально в наведеній вище формулі, включені в обсяг даного винаходу. Таким чином, сполуки й проміжні сполуки можуть існувати у вигляді суміші таутомерів або у вигляді індивідуального таутомера.

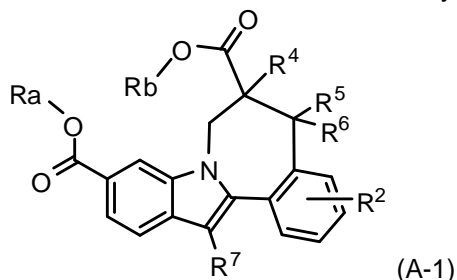
У винаході особлива перевага надається сполукам формули I або будь-якій їх підгрупі, які в описаному нижче аналізі інгібування мали величину інгібування меншу за 100 мкМ, переважно меншу за 50 мкМ, переважніше меншу за 10 мкМ, переважно меншу за 5 мкМ, ще переважніше меншу за 1 мкМ, переважно меншу за 100 нМ і, особливо, меншу за 10 нМ, як визначено відповідним аналізом, таким як аналізи, використовувані в прикладах нижче.

Зрозуміло, що визначені вище підгрупи сполук формули (I), а також будь-яка інша підгрупа, вказана в описі, призначені включити стереохімічно ізомерні форми і будь-які N-оксиди, солі, четвертинні аміни, гідрати, сольвати й металокомплекси таких сполук.

Одержання сполук формули (I)

Загальні схеми синтезу

Сполуки формули (I) можуть бути синтезовані наступними різними способами A, B, C, D, E, F і G, описаними нижче, з похідних індолу A-1.



де  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  є такими, як визначено для сполук формули (I) або їх підгруп, і Ra вибирають з метилу і трет-бутилу, і Rb вибирають з метилу. Сполуки формули (A-1) є або відомими сполуками в даній галузі, або можуть бути отримані, як описано в патенті США US20070270406A1, міжнародних публікаціях WO2007/054741 і WO2007/092000.

Спосіб A

Схематичне представлення синтезу сполук формули (I) подане на схемі 1. Спосіб починається зі сполуки формули A-1.

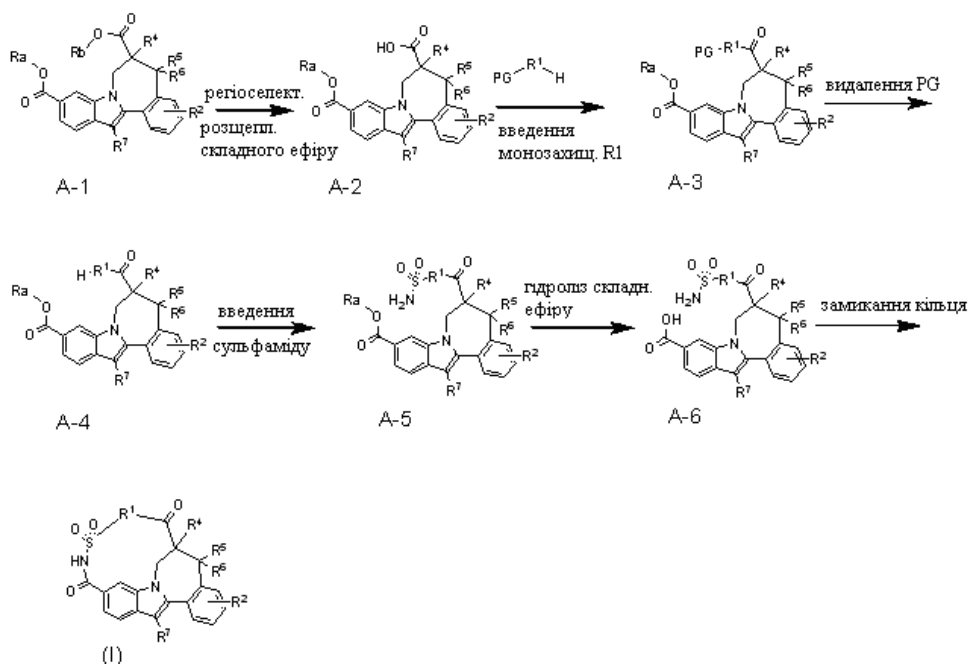
Сполуки формули A-2 можуть бути отримані за допомогою регіоселективного гідролізу складного ефіру, що містить Rb-групу, в лужних умовах, використовуючи гідроксид, такий як LiOH або NaOH, в полярних розчинниках, таких як вода, спирт, такий як метанол або етанол, тетрагідрофуран (ТГФ) або їх суміші. Даний спосіб може бути використаний у разі, якщо Rb є метильною групою, і Ra є трет-бутильною групою, або Ra є метильною групою.

Монозахищений біфункціональний  $R^1$ -похідний реагент формули PG- $R^1$ -H, де група  $R^1$  є

такою, як визначено для сполук формули (I) або їх підгруп, може бути сполучений з карбоною кислотою сполук A-2 з утворенням амідного зв'язку, приводячи до сполук A-3. "PG", як визначено в описі, є відповідною захисною групою для аміну, вибраною із захисних груп, відомих у даній галузі. Переважно, PG є трет-бутоксикарбонільною (Boc) захисною групою або 4-нітробензолсульфонільною (нозильною) групою.

Утворення амідних зв'язків може бути здійснене стандартними методиками, такими, які використовують для скріплення амінокислот у пептидному синтезі. Пептидний синтез включає взаємодію карбонової кислоти однієї речовини з аміногрупою іншої речовини з утворенням зв'язуючого амідного зв'язку з супровідною дегідратацією. Утворення амідного зв'язку можна здійснювати шляхом взаємодії вихідних речовин у присутності сполучного реагенту або шляхом перетворення карбоксильної функціональності на активну форму, таку як активний складний ефір, змішаний ангідрид або хлорангідрид або бромангідрид карбонової кислоти. Загальні описи таких реакцій скріплення і використовуваних у них речовин можна знайти в керівництві з хімії пептидів, наприклад, M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2nd rev. ed., Springer-Verlag, Berlin, Germany (1993).

Схема 1



Приклади реакцій зв'язування з утворенням амідного зв'язку включають азидний метод, метод змішаних ангідридів карбонової кислоти і карбоксильної групи (ізобутилхлорформіат), карбодіімідний (дциклогексилкарбодіімід (DCC), діізопропілкарбодіімід (DIC) або водорозчинний карбодіімід, такий як N-етил-N'-[3-(диметиламіно)пропіл]карбодіімід (EDC)) метод, метод активованих ефірів (наприклад, p-нітрофеніл, p-хлорфеніл, трихлорфеніл, пентахлорфеніл, пентафторфеніл, N-гідроксисукцинімідоефір і подібні складні ефіри), метод з K-реагентом Вудворда, метод з 1,1-карбонілдіімідазолом (CDI або N, N'-карбонілдіімідазол), метод із застосуванням фосфорумісних реагентів і методи із застосуванням реакцій окислення-відновлення. Деякі з указаних вище методів можуть бути покращувані шляхом додавання придатних каталізаторів, наприклад, у карбодіімідному методі при додаванні 1-гідроксибензотриазолу або 4-диметиламінопіридину (4-DMAP). Також сполучними засобами є (бензотриазол-1-ілокси)-трис-(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат, або як такий, або у присутності 1-гідроксибензотриазолу або 4-DMAP; або 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію тетрафторборат або O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат. Вказані реакції зв'язування можуть бути здійснені або в розчині (рідка фаза), або у твердій фазі.

Реакції зв'язування переважно проводять у інертному розчиннику, як-от галогеновані вуглеводні, наприклад дихлорметан (DCM), хлороформ, дипольярні апротонні розчинники, як-от ацетонітрил, диметилформамід (ДМФ), диметилацетамід, ДМСО, НМРТ, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ).

У багатьох прикладах, реакції зв'язування здійснені у присутності придатної основи, такої як

третинний амін, наприклад триетиламін, діізопропілетиламін (DIPEA), N-метилморфолін, N-метилпіролідін, 4-DMAP або 1,8-діазабіцикло [5.4.0]ундец-7-ен (DBU). Температура реакції може варіюватися між 0°C і 50°C, і час реакції може бути в інтервалі між 15 хв і 24 год.

5 Видалення захисної групи способами, відомими в даній галузі, може привести до одержання сполук A-4. Вказані способи включають взаємодію сполук A-3 з трифтороцтовою кислотою (ТФО) у відповідному розчиннику, такому як DCM, коли PG є Вос-захисна група, або взаємодія сполук A-3 з тіолумісною меркаптооцтовою кислотою або тіофенолом, у розчині або в твердій фазі, у присутності основи, як-от карбонат цезію або LiOH, у придатному розчиннику, такому як ДМФ, ТГФ, коли PG являє собою нозил. У разі, коли Ra означає трет-бутилову групу, і PG є Вос-захисна група, видалення PG, як описано вище, може привести до сполуки A-4 з Ra, що означає OH.

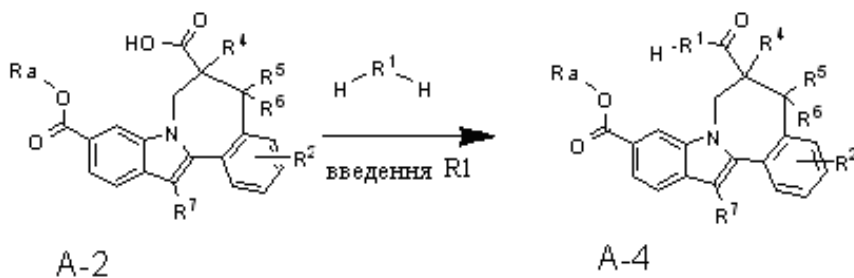
10 Потім сполуки A-4 піддають взаємодії з сульфамідом у придатному розчиннику, наприклад діоксані, в умовах нагрівання, тобто 100°C. Дана реакція може протікати при мікрохвильовому випромінюванні й приводити до сполук A-5. Інший спосіб уведення сульфамідного фрагмента може складатися із взаємодії сполуки A-4 з аміносульфонілхлоридом у присутності придатної основи, як-от триетиламін, DIPEA або піридин, у відповідному розчиннику, такому як хлорумісний розчинник, подібний DCM, або в ДМФ, ТГФ.

20 Складноефірна функція сполук A-5, тобто -CO-O-Ra, потім може бути гідролізована, використовуючи умови, відомі в даній галузі, і включаючи обмилення в основному середовищі, як описано вище, з утворенням сполук A-6. Нагрівання може бути потрібне для завершення даної реакції. Кислі умови також можуть бути використані для гідролізу складноефірної функції сполук A-5, наприклад, ТФО у відповідному розчиннику, подібному DCM, коли Ra є трет-бутильною групою.

25 Сполуки (I) можуть бути отримані макроциклізацією шляхом утворення внутрішньомолекулярного ацилсульфамідного зв'язку у присутності сполучних засобів, таких як CDI, який перетворює карбоксильну групу на активний ацилімідазол при нагріванні. Потім отриманий ацилімідазол може бути очищений до додавання придатної основи, як-от DBU, для здійснення замикання кільця, яке може відбуватися в умовах нагрівання. Розчинники, використовувані для вказаних реакцій, можуть включати ацетонітрил або ТГФ. Інші сполучні засоби, такі як засоби, відомі в даній галузі, також можуть бути використані для досягнення замикання кільця.

30 Спосіб B

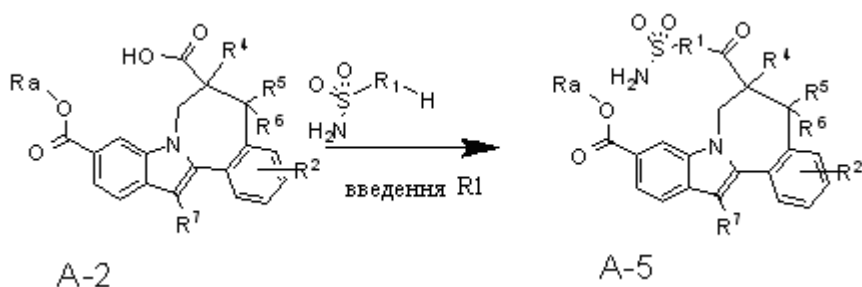
Схема 2



- 5 Альтернативний спосіб, що приводить до сполук A-4, ілюстрований на схемі 2, може полягати в утворенні амідного зв'язку між сполуками A-2 і реагентом, представленим симетричним двовалентним ланцюгом  $R^1$ , використовуваним у надлишку в порівнянні зі сполуками A-2. Вказаний амідний зв'язок може бути утворений, як описано вище, зокрема, з використанням сполучного засобу, такого як [диметиламіно- ([1,2,3]триазоло [4,5-b ]піридин-3-ілокси)метил]диметиламонію гексафторфосфат (HATU), в присутності основи, як-от DIPEA, і у придатному розчиннику, подібному DCM, ДМФ, або переважніше ТГФ. Далі сполуки A-4 можуть взаємодіяти, як описано вище в способі A, з одержанням сполук (I).

Спосіб C

Схема 3



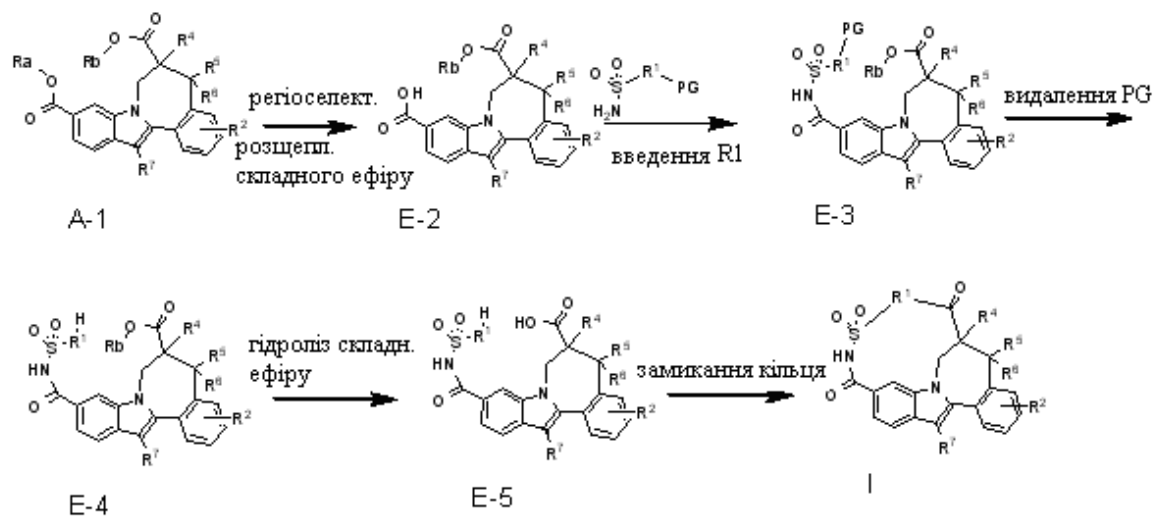
- Сполуки можуть бути безпосередньо отримані зі сполук A-2 способом, подібним до описаного вище способу синтезу сполук A-3, але використовуючи реагент, представлений двовалентним ланцюгом  $R^1$ , що включає один сульфамідний фрагмент замість захисної групи. Такий сульфамідний фрагмент може бути введений у ланцюг  $R^1$  на  $H-R^1-H$  при нагріванні реагенту формули  $H-R^1-H$ , який може бути або монозахисним придатною захисною групою (тобто  $PG-R^1-H$ ), або незахищеним, якщо реагент представлений симетричним ланцюгом, з сульфамідом у придатному розчиннику, такому як діоксан, в умовах мікрохвильового випромінювання. Далі, захисна група може бути видалена способами, відомими в даній галузі, наприклад, реакцією з ТФО в дихлорметані, коли захисною групою є Вос-захисна група, що приводить до дериватизованого  $R^1$ -ланцюга, що включає моносольфамід.

Спосіб D

- Сполуки формули A-3 або A-4 можуть піддаватися модифікації функціональної групи, такий як алкілювання або відновне амінування, до видалення PG у сполук A-3 і реакції, що приводить до сульфаміду A-4.

Спосіб E

Схема 4



5 Складний ефір, що несе Ra-групу, сполук A-1 (Ra є, наприклад, трет-бутиловою групою, і Rb є метильною групою) може бути гідролізований, як описано вище, в кислих умовах, використовуючи, наприклад, ТФО у придатному розчиннику, подібному DCM, із одержанням похідної карбонової кислоти E-2.

10 Взаємодія сполук E-2 з сульфамідним фрагментом, уведеним у монозахисний двовалентний ланцюг R<sup>1</sup>, може привести до ацилсульфамідних сполук E-3 в умовах, описаних для останньої стадії способу A. Переважно, сполучним засобом, використовуваним для активації карбоксильної групи, може бути CDI, у придатному розчиннику, подібному до ацетонітрилу або ТГФ, в умовах нагрівання. Додавання сульфамідного ланцюга в присутності основи, як-от DBU, в результаті може привести до сполук E-3. PG є придатною захисною групою для аміну, вибраною з груп, відомих у даній галузі. Переважно, в способі E, PG є Вос-захисна група.

15 Видалення захисної групи PG у сполук E-3 способами, відовими в даній галузі, може привести до сполук E-4. Вказані способи включають взаємодію сполук E-3 з ТФО у придатному розчиннику, такому як DCM, коли PG є Вос-захисна група.

20 Далі, складноефірна функція сполук E-4 (Rb означає метильну групу) може бути гідролізована в умовах, відомих у даній галузі, і що включають обмилення в основному середовищі, як описано вище, приводячи до сполук E-5.

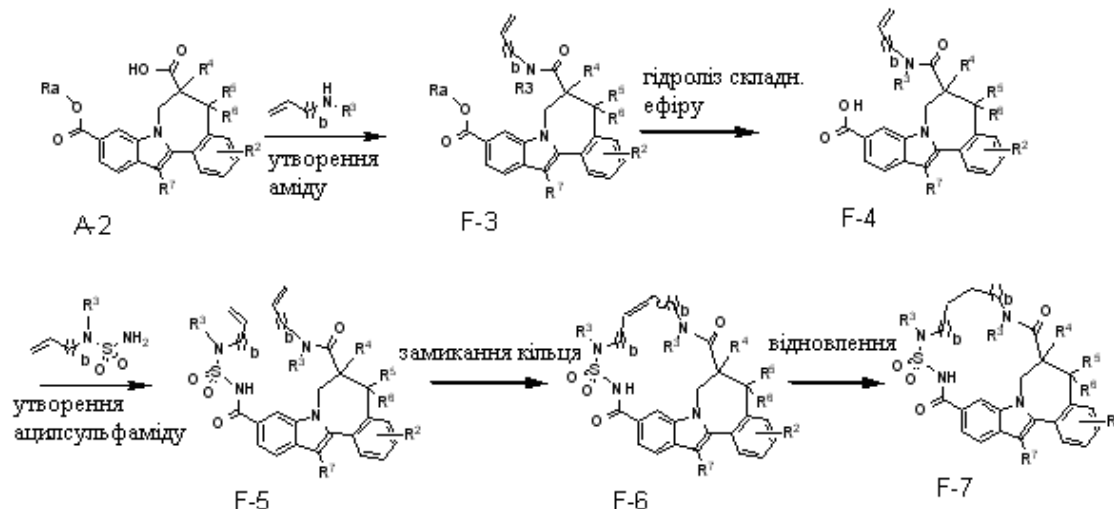
Альтернативно, сполуки E-3 можуть піддаватися реакції обмилення в основному середовищі для гідролізу складного ефіру, що містить Rb-групу, до видалення захисної групи в аміні в умовах, описаних вище, і що наводять до сполук E-5.

25 Сполуки (I) можуть бути отримані макроциклізацією сполук E-5 шляхом утворення внутрішньомолекулярного амідного зв'язку у присутності сполучних засобів, як описано в способі A. Переважно, вказана стадія утворення амідного зв'язку може бути здійснена в умовах сильного розведення.

Спосіб F

30

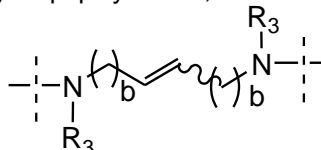
Схема 5



Сполуки F-3 можуть бути отримані реакцією утворення аміду, виходячи зі сполук A-2 і алкіленаміну, як описано для другої стадії способу А. Подальший гідроліз складного ефіру в основних або кислих умовах, як описано раніше, може привести до сполук F-4. Далі, ацилсульфамідний зв'язок може бути утворений способом, описаним для останньої стадії способу А, використовуючи алкіленсульфамідну сполуку й отримуючи сполуки F-5.

Альтернативно, ацилсульфамідна група може бути введена в сполуки формули E-2 до гідролізу складного ефіру, що включає Rb-групу, і зв'язування отриманої карбонової кислоти з алкенаміном, як описано вище, приводячи до сполуки F-5.

Утворення макроциклу, тобто, сполуки формули F-6, яка є сполукою формули (I), що містить



наступний двовалентний ланцюг, як R<sup>1</sup>:

може бути здійснено реакцією метатеизи олефінів у присутності придатного металу-каталізатора, такого як, наприклад, Ru-оснований каталізатор, як описано Miller, S.J., Blackwell, H.E., Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614; Kingsbury, J. c., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 791-799; і Huang et al, J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 2674-2678; наприклад каталізатор Hoveyda-Grubbs.

Стійкі на повітрі рутенієві каталізатори, такі як біс(трициклогексилфосфін)-3-феніл-1H-інден-1-іліденрутенію хлорид (Neolyst M1<sup>®</sup>) або біс(трициклогексилфосфін)[(фенілтіо)метил]рутенію(IV) дихлорид, можуть бути використані. Іншими каталізаторами, які можуть бути використані, є каталізатори Граббса першого і другого покоління, тобто, бензиліден-біс(трициклогексилфосфін)дихлоррутеній і (1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)-2-імідазолідиніліден)дихлор (фенілметил)ен(трициклогексилфосфін)рутеній, відповідно. Особливий інтерес становлять каталізатори Hoveyda-Grubbs першого й другого покоління, якими є дихлор (о-ізопропоксифенілметил)ен(трициклогексилфосфін)рутеній(II) і 1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)-2-імідазолідиніліден)дихлор (о-ізопропоксифенілметил)ен рутеній, відповідно. Також інші каталізатори, що містять інші перехідні метали, такі як Mo, можуть бути використані для даної реакції.

Реакції метатезису можуть бути здійснені в придатному розчиннику, такому як, наприклад, прості ефіри, наприклад ТГФ, діоксан; галогеновані вуглеводні, наприклад дихлорметан, CHCl<sub>3</sub>, 1,2-дихлоретан тощо, вуглеводні, наприклад толуол. Зазначені реакції здійснюються при підвищених температурах в атмосфері азоту.

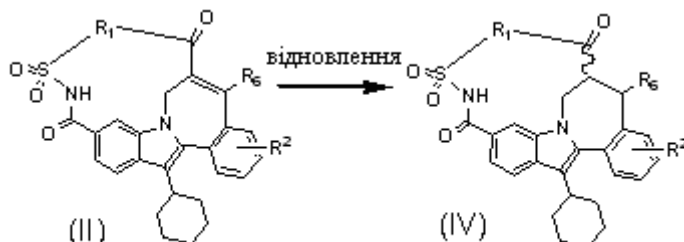
Сполуки формули (I) або будь-яка їх підгрупа або будь-які їх підгрупи можуть бути перетворені одне на одне за допомогою реакцій трансформації функціональної групи, відомих у даній галузі. Наприклад, аміногрупи можуть бути N-алкіловані, нітрогрупи можуть бути відновлені до аміногруп, атом галогену може бути обмінений на інший галоген.

Сполуки формули F-6 можуть бути піддані каталітичному гідруванню з використанням, наприклад, Pd/C як каталізатор, у придатному розчиннику, такому як метанол, етанол, ТГФ,

оцтова кислота або їх суміш, з отриманням сполук формули F-7, де алкен двовалентного ланцюга R<sup>1</sup> відновлений до відповідного алкана. Сполуки формули F-6, що належать до групи сполук формули (II), можуть бути перетворені на сполуки F-7, що мають структуру сполук формули (IV), після вказаної стадії гідрування.

5 Загалом, сполуки формули (II) можуть бути перетворені на сполуки формули (IV) шляхом каталітичного гідрування, як показано нижче.

Схема 6



10

Сполуки формули (I) можуть бути перетворені на відповідні форми N-оксидів відомими в даній галузі способами, призначеними для перетворення тривалентного азоту на його N-оксидну форму. Вказана реакція N-окислення може бути в основному здійснена шляхом взаємодії вихідної речовини формули (I) з відповідним органічним або неорганічним перекисом. Відповідні неорганічні перекиси включають, наприклад, перекис водню, перекиси лужного металу або лужноземельного металу, наприклад перекис натрію, перекис калію; відповідні органічні перекиси можуть включати пероксикислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксикислота або галогензаміщена бензолкарбопероксикислота, наприклад 3-хлорбензолкарбопероксикислота, пероксіалканові кислоти, наприклад пероксіоцтова кислота, алкілгідроперекиси, наприклад трет-бутилгідроперекис. Відповідними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад етанол і тому подібне, вуглеводні, наприклад толуол, кетон, наприклад 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад дихлорметан, і суміші вказаних розчинників.

15

20

Чисті стереохімічні ізомерні форми сполук формули (I) можуть одержуватися способами, відомими в даній галузі. Діастереомери можуть бути розділені фізичними методами, такими як селективна кристалізація й хроматографічні методи, наприклад противоточне розподілення, рідинна хроматографія й подібні.

25

Сполуки формули (I) можуть одержуватися у вигляді рацемічних сумішей енантіомерів, які можуть бути відділені один від одного способами розділення, відомими в даній галузі. Рацемічні сполуки формули (I), які є в міру основними або кислотними, можуть бути перетворені на відповідні діастереомерні сольові форми шляхом взаємодії з придатною хіральною кислотою, відповідно хіральною основою. Далі, зазначені діастереомерні сольові форми розділяють, наприклад, селективною або фракційною кристалізацією, й енантіомери виділяються звідси за допомогою лугу або кислоти. Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I) включає рідинну хроматографію, зокрема рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази. Зазначені чисті стереохімічні ізомерні форми також можуть бути вироблені з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних вихідних речовин, за умови, що реакція відбувається стереоспецифічно. Переважно, якщо специфічний стереоізомер є бажаним, тоді зазначена сполука може бути синтезована стереоспецифічними методами одержання. В зазначених методах переважно можуть бути використані енантіомерно чисті вихідні речовини.

30

35

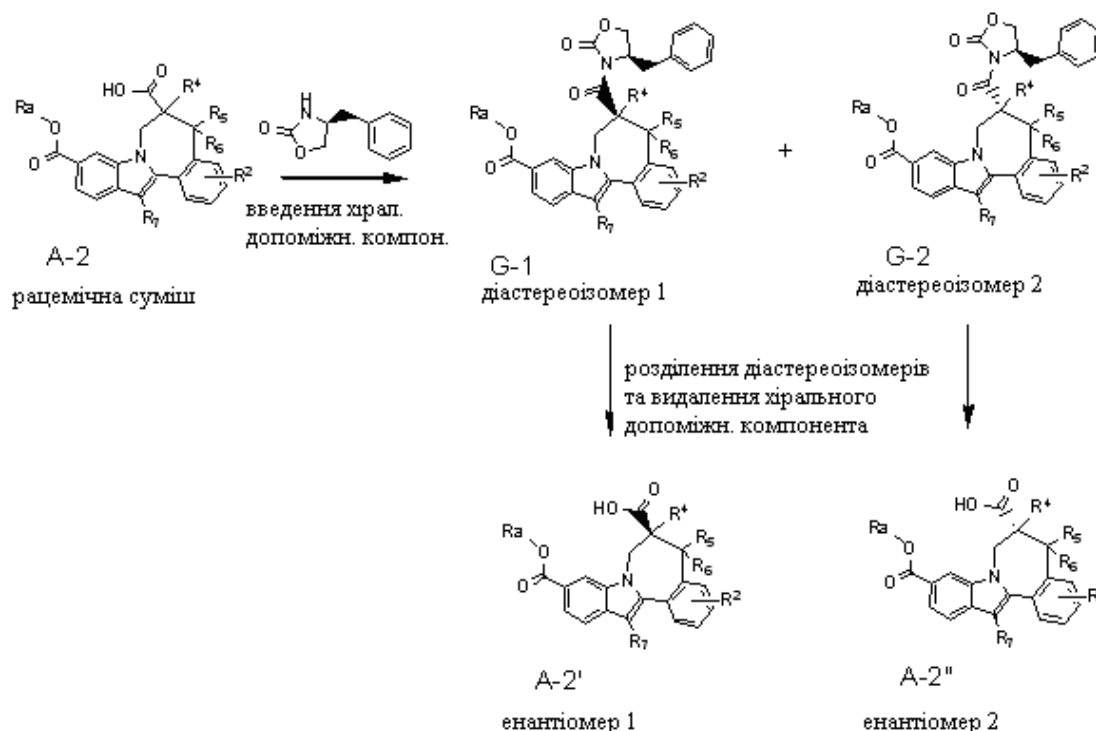
40

Спосіб G описує синтез енантіомерно чистих вихідних речовин A-2, що належать до груп сполук (III) і (IV).

Спосіб G

45

Схема 7



5 Рацемічна суміш A-2 може бути піддана взаємодії з хіральним допоміжним компонентом, таким як (S)-4-бензил-2-оксазолідион, після перетворення її на ацилхлорид способами, відомими в даній галузі, такими як взаємодія A-2 з оксалілхлоридом у відповідному розчиннику, подібному ТГФ, у присутності каталітичної кількості ДМФ. Потім, хлорангідрид може взаємодіяти з аніоном (S)-4-бензил-2-оксазолідиону, утвореним реакцією з сильною основою, як-от 10 бутиллітій, у відповідному розчиннику, такому як ТГФ, при низьких температурах, зазвичай при -78°C, і в інертній атмосфері, з отриманням діастереоізомерів G1 і G2, які можуть бути виділені способами, відомими в даній галузі, такими як хроматографія на силікагелі.

Далі, видалення хірального допоміжного компоненту з кожного з діастереоізомерів G1 і G2 може бути здійснене обробкою основою, такою як NaOH, у придатному розчиннику, такому як 15 метанол, вода, ТГФ, з отриманням енантіомерно чистих сполук A-2' та A-2''. Використовуючи зазначені енантіомерно чисті вихідні речовини, можна одержувати енантіомерно чисті сполуки формули (I), що містять один стереоцентр, такі як сполуки формули (IIIA), (IIIB).

Чисті стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) або будь-яких їх підгруп можуть бути отримані способами, відомими в даній галузі. Діастереомери можуть бути розділені фізичними 20 способами, такими як селективна кристалізація й хроматографічні методи, наприклад противоточне розподілення, рідинна хроматографія й тому подібне.

Сполуки формули (I) або будь-які їх підгрупи можуть бути одержані у вигляді рацемічних сумішей енантіомерів, які можуть бути розділені одне від одного методами розділення, відомими в даній галузі. Рацемічні сполуки формули (I) або будь-які їх підгрупи, що є в міру 25 основними або кислотними, можуть бути перетворені на відповідні діастереоімерні сольові форми шляхом взаємодії з придатною хіральною кислотою, відповідно хіральною основою. Далі, зазначені діастереоімерні сольові форми розділяють, наприклад, селективною або фракційною кристалізацією, й енантіомери виділяються звідси за допомогою лугу або кислоти. Альтернативний спосіб розділення енантіоімерних форм сполук формули (I) або будь-яких їх 30 підгруп включає рідинну хроматографію, зокрема рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми також можуть бути вироблені з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних вихідних речовин, за умови, що реакція відбувається стереоспецифічно. Переважно, якщо специфічний стереоізомер є бажаним, тоді зазначена сполука може бути синтезована стереоспецифічними методами одержання. В зазначених методах переважно можуть бути використані енантіомерно чисті 35 вихідні речовини.

В іншому аспекті, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або будь-яких її підгруп, як визначено в описі, й фармацевтично прийнятний носій. Терапевтично ефективна кількість у даному контексті означає кількість, достатню для профілактичної дії, стабілізації або зменшення вірусної інфекції та, зокрема, вірусної інфекції HCV, в інфікованих суб'єктів або суб'єктів, що піддаються ризику інфікування. В іншому аспекті, даний винахід відноситься до способу приготування фармацевтичної композиції, як зазначено в описі, який включає рівномірне змішування фармацевтично прийнятного носія з терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I) або будь-яких її підгруп, як зазначено в описі.

У зв'язку з цим, згідно з варіантом здійснення даного винаходу, сполуки формули (I) або будь-яка їх підгрупа можуть бути приготовані в різних фармацевтичних формах для введення. Зрозуміло, що всі композиції, зазвичай використовувані для системного введення лікарських засобів, включені як придатні композиції. Для приготування фармацевтичних композицій згідно з даним винаходом, ефективну кількість окремої сполуки, необов'язково в сольовій формі або у вигляді металокомплексу, як активний інгредієнт змішують у вигляді однорідної суміші з фармацевтично прийнятним носієм, де носій може мати різні форми залежно від форми препарату, бажаної для введення. Вказані фармацевтичні композиції бажано отримати в стандартній лікарській формі, особливо, для введення перорально, ректально, черезшкірно або шляхом парентеральної ін'єкції. Наприклад, при приготуванні композицій у пероральній дозованій формі, будь-які зі звичайних фармацевтичних середовищ можуть бути використані, такі як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти й тому подібні в разі пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії й розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, змащувальні засоби, сполучні речовини, дезінтегруючі засоби й тому подібні в разі порошків, пілюль, капсул і пігулок. Завдяки легкості їх уведення, пігулки й капсули являють собою найбільш сприятливі пероральні стандартні лікарські форми, в разі яких з очевидністю використовують тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій, носій, як правило, включатиме стерилізовану воду, щонайменше, в значній мірі, хоча інші інгредієнти, наприклад ті, які сприяють розчинності, можуть бути включені у склад. Наприклад, можуть бути приготовані розчини для ін'єкцій, у яких носій включає фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину й розчину глюкози. Суспензії для ін'єкцій також можуть бути приготовані, в разі яких можна використовувати придатні рідкі носії, суспендуючі засоби й тому подібне. Також включені препарати в твердому вигляді, які призначені для перетворення, незадовго до вживання, на рідкі препарати. В композиціях, придатних для черезшкірного введення, носій необов'язково включає засіб, що підсилює проникність і/або відповідний змочуючий засіб, необов'язково в поєднанні з придатними допоміжними добавками будь-якої природи в невеликих долях, де вказані добавки не чинять істотної шкідливої дії на шкіру.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути введені шляхом інгаляції або вдихання в ротову порожнину за допомогою способів і препаратів, використовуваних у даній галузі для введення таким шляхом. Таким чином, у цілому, сполуки згідно з даним винаходом можуть бути введені в легені у вигляді розчину, суспензії або сухого порошку, розчин є переважним. Будь-яка система, розроблена для доставки розчинів, суспензій або сухих порошків за допомогою інгаляції або вдихання в ротову порожнину, є придатною для введення даних сполук.

Таким чином, даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, пристосованої для введення шляхом інгаляції або вдихання через рот, що включає сполуки формули (I) або будь-які її підгрупи й фармацевтично прийнятний носій. Переважно, сполуки згідно з даним винаходом вводять шляхом інгаляції розчину в дозах, розпилюваних за допомогою небулайзера або аерозольного балона.

Найпереважніше готувати описані вище фармацевтичні композиції в стандартній лікарській формі для легкості введення й однорідності дозування. Стандартна лікарська форма, використовувана у винаході, належить до фізично дискретних одиниць, придатних у вигляді однократних дозувань, де кожна одиниця містить зумовлену кількість активного інгредієнта, розраховану для надання бажаного терапевтичного ефекту, в поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких стандартних лікарських форм є пігулки (що включають пігулки з насінком або покриті оболонкою), капсули, супозиторії, пакетики з порошками, облатки, розчини або суспензії для ін'єкцій й тому подібне, й окрема їх множина.

Сполуки формули (I) і будь-яка їх підгрупа виявляють противірусні властивості. Вірусні інфекції й пов'язані з ними захворювання, що піддаються лікуванню при використанні сполук і способів згідно з даним винаходом, включають такі інфекції, викликані HCV та іншими патогенними флавівірусами, такими як жовта лихоманка, лихоманка денге (типи 1-4), енцефаліт

Сент-Луїса, японський енцефаліт, енцефаліт долини Муррея, вірус Західного Ніла і вірус Кунджін. Захворювання, пов'язані з HCV, включають прогресуючий фіброз печінки, запалення й некроз, що наводять до цирозу, кінцевої стадії захворювання печінки, й HCC, а для інших патогенних флавівірусів, стани включають жовту лихоманку, лихоманку денге, геморагічну

5 лихоманку й енцефаліт.

Проте сполуки згідно з винаходом також можуть привернути увагу завдяки тому факту, що вони не виявляють активності проти інших вірусів, зокрема проти HIV. HIV-інфіковані хворі часто страждають на супутні інфекції, такі як HCV. Лікування таких хворих інгібітором HCV, який також інгібує HIV, може привести до появи стійких штамів HIV.

10 Завдяки їхнім противірусним властивостям, особливо їхній дії проти вірусу HCV, сполуки формули (I) або будь-яка їх підгрупа, включаючи їхні стереохімічно ізомерні форми та їхні N-оксиди, четвертинні аміни, металокомплекси, солі, гідрати й сольвати, є придатними в лікуванні індивідуумів, що страждають на вірусну інфекцію, особливо інфекцію HCV, і для профілактики таких інфекцій. У цілому, сполуки згідно з даним винаходом можуть бути придатні в лікуванні

15 теплових тварин, заражених вірусами, зокрема, флавівірусами, такими як HCV.

Отже, сполуки згідно з даним винаходом або будь-яка їх підгрупа можуть бути використані як лікарські засоби. Вказане використання як лікарський засіб або спосіб лікування включає системне введення інфікованим вірусом суб'єктам або суб'єктам, чутливим до вірусних інфекцій, ефективної кількості для лікування станів, пов'язаних з вірусною інфекцією, зокрема

20 інфекцією HCV.

Даний винахід також відноситься до застосування даних сполук або будь-якої їх підгрупи у виробництві лікарського засобу для лікування або запобігання вірусним інфекціям, особливо інфекції HCV.

Крім того, даний винахід відноситься до способу лікування теплокровної тварини, зараженої вірусом, або підданої ризику зараження вірусом, зокрема вірусом HCV, де зазначений спосіб включає введення ефективної проти вірусу кількості сполуки формули (I) або будь-яких її підгруп, як визначено в описі.

Даний винахід також стосується комбінації сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи, як визначено в описі, з іншими засобами проти HCV. У варіанті здійснення винаходу, винахід

30 стосується комбінації сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи, щонайменше, з одним засобом проти HCV. У окремому варіанті здійснення винаходу, винахід стосується комбінації сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи, щонайменше, з двома засобами проти HCV. У окремому варіанті здійснення винаходу винахід стосується комбінації сполуки формули (I) або

35 здійснення винаходу винахід стосується комбінації сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи, щонайменше, з трьома засобами проти HCV. У окремому варіанті здійснення винаходу винахід стосується комбінації сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи, щонайменше, з чотирма засобами проти HCV.

Комбінація раніше відомої сполуки проти HCV, такої як інтерферон- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), пегільований інтерферон- $\alpha$ , рибавірин або їх комбінація і сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи може

40 бути використана як лікарський засіб у комбінованій терапії. У варіанті здійснення винаходу, "комбінована терапія" відноситься до продукту, що містить обов'язково (а) сполуку формули (I) і (b) щонайменше одну іншу сполуку проти вірусу HCV, як комбінований препарат для одночасного, окремого або послідовного використання в лікуванні інфекцій HCV, зокрема, в лікуванні інфекцій вірусом HCV.

Сполуки проти вірусу HCV охоплюють засоби, вибрані з інгібіторів полімерази HCV, R-7128, MK-0608, VCH759, PF-868554, GS9190, NM283, валопіцитабіну, PSI-6130, XTL-2125, NM-107, R7128 (R4048), GSK625433, R803, R-1626, BILB-1941, HCV-796, JTK-109 і JTK-003, ANA-598, IDX-184, MK-3281, MK-1220, похідних бензимидазолу, похідних бензо-1,2,4-тіадіазину, похідних феніланіну, A-831 і A-689; інгібіторів протеаз HCV (NS2-NS3 і NS3-NS4A), сполук, описаних у міжнародній публікації WO02/18369 (див., наприклад, стор.273, рядки 9-22 і стор. 274, рядок 4 –

50 стор. 276, рядок 11), BI-1335, TMC435350, MK7009, ITMN-191, BILN-2061, VX-950, BILN-2065, BMS-605339, VX-500, SCH 503034; інгібіторів інших мішеней у життєвому циклі HCV, що включають інгібітори хелікази й металопротеїнази, ISIS-14803; імуномодуляторів, таких як  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -інтерферони, такі як rIFN- $\alpha$  2b, rIFN- $\alpha$  2ba, консенсус IFN- $\alpha$  (інферген), ферон, реаферон, інтермакс  $\alpha$ , rIFN- $\beta$ , інферген + актимун, IFN-омега з DUROS, албуферон, локтерон, ребіф, пероральний IFN- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  2b XL, AVI-005, пегільований-інферген, пегільовані похідні сполуки інтерферону- $\alpha$ , такі як пегільований rIFN- $\alpha$  2b, пегільований rIFN- $\alpha$  2a, пегільований IFN- $\beta$ , сполуки, які стимулюють синтез інтерферону в клітинах, інтерлейкіни, агоністи Толл-подібних рецепторів (TLR), сполуки, які підсилюють розвиток відповіді Т-хелперів 1 типу, і тимозин; інших противірусних засобів, таких як рибавірин, аналоги рибавірину, такі як ребетол, копегус і вірамідин (тарибавірин), амантадин і телбівудин, інгібіторів внутрішньої посадки рибосоми,

60

інгібіторів альфа-глюкозидази 1, таких як MX-3253 (целгосивір) і UT-231В, гепатопротекторів, таких як IDN-6556, ME-3738, LB-84451 і MITOQ, інгібіторів вірусів широкого спектру, таких як інгібітори IMPDH (наприклад, сполуки патентів США US5807876, US6498178, US6344465, US6054472, міжнародних публікацій WO97/40028, WO98/40381, WOOO/56331, мікофенолова

кислота та її похідні, і що включають, але не обмежуються ними, VX-497, VX-148, і/або VX-944); та інших лікарських засобів для лікування HCV, таких як задаксин, нїтазоксадин, BIVN-401 (віростат), PYN-17 (алтирекс), KPE02003002, актилон (CPG-10101), KRN-7000, cıvacır, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA-971, NOV-205, tarvacin, ENC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, бавітуксимаб і оглуфанід; або комбінацій будь-яких з описаних вище сполук.

Таким чином, для боротьби з інфекціями HCV або для лікування інфекцій HCV, сполуки формули (I) або будь-які їх підгрупи можуть бути введені спільно в комбінації, наприклад, з інтерфероном- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), пегільованим інтерфероном-  $\alpha$ , рибавірином або з їх комбінацією, а також терапевтичними засобами, заснованими на антитілах, таргетованих проти епітопів HCV, короткої інтерферуючої РНК (si RNA), рибозимів, ДНКзимів, антисмислової РНК,

низькомолекулярних антагоністів, наприклад протеази NS3, хелікази NS3 і полімерази NS5B. Комбінації згідно з даним винаходом можуть бути використані як лікарські засоби. У зв'язку з цим даний винахід відноситься до використання сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи, як визначено вище, для виробництва лікарського засобу, придатного для інгібування активності HCV у ссавця, інфікованого вірусами HCV, де вказаний лікарський засіб використовують у комбінованій терапії, вказана комбінована терапія, переважно, включає сполуку формули (I) і щонайменше одну іншу сполуку, що інгібує HCV, наприклад IFN- $\alpha$  , пегільований IFN-  $\alpha$ , рибавірин або їх комбінацію.

Крім того, відомо, що великий відсоток хворих, інфікованих вірусом 1 імунodefіциту людини (HIV), також інфіковані HCV, тобто вони є співінфікованими вірусами HCV/HIV. Інфекція HIV, певно, несприятливо впливає на всі стадії зараження HCV, приводячи до підвищеної персистенції вірусу й прискореного розвитку пов'язаного з HCV захворювання печінки. У свою чергу, інфекція HCV може впливати на лікування інфекції HIV, збільшуючи випадки печінкової токсичності, викликані протівірусними лікарськими засобами.

Крім того, даний винахід стосується комбінацій сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи із засобами проти вірусу HCV. Також, комбінація однієї або більше додаткових сполук проти вірусу HCV і сполуки формули (I) або будь-яких її підгруп може бути використана як лікарський засіб. Зокрема, вказана комбінація може бути використана для інгібування реплікації HCV і HIV.

Термін "комбінована терапія" також охоплює продукт, що містить (а) сполуку формули (I) або будь-яку її підгрупу і (b) щонайменше одну сполуку проти вірусу HCV і (c) необов'язково щонайменше одну іншу сполуку проти HCV, як комбінований препарат для одночасного, окремого або послідовного використання в лікуванні інфекцій HCV і HIV, зокрема, в лікуванні інфекцій HCV і HIV, або для попередження або лікування станів, пов'язаних з вірусами HCV і HIV.

Таким чином, даний винахід стосується продукту, що містить (а) сполуку формули (I) або будь-яку її підгрупу і (b) одну або більше додаткових сполук, що виявляють активність проти вірусу HCV, як комбінований препарат для одночасного, окремого або послідовного використання в лікуванні інфекцій HCV і HIV. Різні лікарські засоби можуть бути комбіновані в одному препараті разом з фармацевтично прийнятний носіями. Вказані сполуки, що виявляють активність проти HIV, можуть бути будь-якими відомими антиретровірусними сполуками, такими як сурамін, пентамідин, тимопентин, кастаноспермін, декстран (сульфат декстрану), фоскарнет натрію (тринатрію фосфоноформіат); нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NRTIs), наприклад зидовудин (AZT), диданозин (ddI), залцитабін (ddC), ламівудин (3TC), ставудин (d4T), емтрицитабін (FTC), абакавір (ABC), амдоксовір (DAPD), елвцитабін (ACH-126443), AVX 754 ((-)-dOTC), фозивудину дитоксил (FZT), фосфазид, HDP-990003, KP-1461, MIV-210, рацівір (PSI-5004), UC-781 і тому подібне; нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTIs), такі як делавірдин (DLV), ефавіренз (EFV), невірапін (NVP), дапівірін (TMC 120), етравірін (TMC 125), рилпівірін (TMC278), DPC-082, (+)-каланолід А, BILR-355 і тому подібне; нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази (NtRTIs), наприклад терофовір ((R)-PMPA) і тенофовір дисопроксил фумарат (TDF) і тому подібне; конкуруючі з нуклеотидом інгібітори зворотної транскриптази (NcRTIs), наприклад NcRTI-I і тому подібне; інгібітори транс-діючих білків, такі як TAT-інгібітори, наприклад, RO-5-3335, BI-201 і тому подібне; інгібітори REV; інгібітори протеаз, наприклад ритонавір (RTV), саквінавір (SQV), лопінавір (ABT-378 або LPV), ідинавір (IDV), ампренавір (VX-478), TMC 126, нелфінавір (AG-1343), атазанавір (BMS 232,632), дирунавір (TMC1 14), фосампренавір (GW433908 або VX-175), бреканавір (GW-640385, VX-385), P-1946, PL-337, PL-100, типранавір (PNU-140690), AG-1859, AG-1776, Ro-0334649 і тому подібне; інгібітори входу,

які включають злиті інгібітори (наприклад, енфувірдит (T-20)), інгібітори приєднання й інгібітори співрецепторів, останні включають антагоністи CCR5 (наприклад, анкрівірок, CCR5mAb004, маравірок (UK-427,857), PRO-140, TAK-220, TAK-652, вікрівірок (SCH-D, SCH-417,690)) і антагонізм CXR4 (наприклад, AMD-070, KRH-27315),, прикладами інгібіторів входу є PRO-542, TNX-355, BMS-488043, BlockAide/CR(TM), FP 21399, hNMO1, нонакін, VGV-I; інгібітором дозрівання є, наприклад, PA-457; інгібітори вірусної інтегрази, наприклад ралтегравір (МК-0518), елвітегравір (JTK-303, GS-9137), BMS-538158; рибозими; імуномодулятори; моноклональні антитіла; генна терапія; вакцини; siPHK; антисмислові PHK; бактерициди; інгібітори цинкових пальців.

Отже, HCV-інфіковані хворі, що також страждають на стани, зв'язані з HIV або навіть іншими патогенними ретровірусами, такими як AIDS, AIDS-споріднений комплекс (ARC), прогресуючою генералізованою лімфаденопатією (PGL), а також хронічними захворюваннями CNS, викликаними ретровірусами, такими як, наприклад, опосередкована HIV деменція і розсіяний склероз, можуть успішно піддаватися лікуванню даними сполуками.

Композиції можуть бути приготовані у відповідних фармацевтичних дозованих формах, таких як дозовані форми, описані вище. Будь-який з активних інгредієнтів може бути приготований окремо, і препарати можуть бути введені спільно, або може бути запропонований один препарат, що містить, до того ж, якщо бажано, інші активні інгредієнти.

Як використовують у описі, термін "композиція" має охоплювати продукт, що містить певні інгредієнти, а також будь-який продукт, отриманий, прямо або не прямо, шляхом комбінування певних інгредієнтів.

Термін "терапевтично ефективна кількість", як він використаний у описі, означає таку кількість активної сполуки або компонента або фармацевтичного засобу, яка викликає біологічну або медичну відповідь у тканині, системі, в тварини або людини, якої домагається, у світлі даного винаходу, дослідник, ветеринар, практикуючий лікар або інший клініцист, що включає послаблення симптомів захворювання, підданого лікуванню. Оскільки даний винахід також стосується комбінацій, що містять два або більше засобів, "терапевтично ефективна кількість" у контексті комбінацій також означає таку кількість засобів, разом узятих, комбінована дія яких викликає бажану біологічну або медичну відповідь. Наприклад, терапевтично ефективна кількість композиції, що містить (а) сполуку формули (I) і (b) інший засіб, що виявляє активність проти HCV, має бути кількістю сполуки формули (I) і кількістю іншого засобу, що виявляє активність проти HCV, які, коли взяті разом, мають комбіновану дію, що є терапевтично ефективною.

У цілому, мається на увазі, що противірусна ефективна добова кількість складатиме від 0,01мг/кг до 500 мг/кг ваги тіла, більш переважно від 0,1 мг/кг до 50 мг/кг ваги тіла. Може виявитися зручним вводити потрібну дозу у вигляді двох, трьох, чотирьох або більше субдоз з придатними інтервалами протягом дня. Вказані субدوزи можуть бути приготовані у вигляді стандартних лікарських форм, наприклад, що містять від 1 до 1000 мг і, зокрема, від 5 до 200 мг активного інгредієнта на стандартну лікарську форму.

Точне дозування й частота введення залежать від конкретної використовуваної сполуки формули (I), конкретного стану, підданого лікуванню, важкості стану, підданого лікуванню, віку, ваги, статі, ступеню порушення й загального фізичного стану окремого хворого, а також іншого лікарського засобу, який може приймати індивідуум, що добре відоме фахівцям у даній галузі. Крім того, вочевидь, що вказана ефективна добова кількість може бути знижена або підвищена залежно від відповідної реакції суб'єкта, підданого лікуванню, й/або залежно від оцінки лікаря, що прописує сполуку згідно з даним винаходом. Відмічені вище діапазони ефективної добової кількості, отже, є лише керівними вказівками.

В одному варіанті здійснення даного винаходу, винахід пропонує виріб, що містить композицію, яка виявляє ефективність у лікуванні інфекції HCV або в інгібуванні полімерази NS5B вірусу HCV; і пакувальний матеріал, що включає етикетку, на якій вказано, що композиція може бути використана для лікування інфікування вірусом гепатиту С, де композиція містить сполуку формули (I) або будь-яку її підгрупу або комбінацію, описану вище.

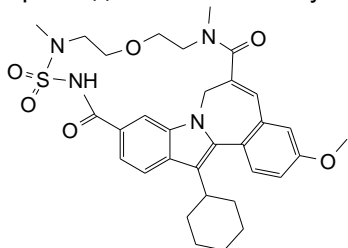
Інший варіант здійснення даного винаходу стосується набору або контейнеру, що містить сполуку формули (I) або будь-яку її підгрупу в кількості, ефективній для використання як стандарту або засобу в тесті або аналізі для визначення здатності можливих фармацевтичних препаратів інгібувати полімеразу NS5B вірусу HCV, зростання HCV або і те й інше. Даний аспект винаходу може знайти своє застосування в фармацевтичних дослідницьких програмах.

Сполуки й комбінації згідно з даним винаходом можуть бути використані у високопродуктивних аналізах мішень, таких як дослідження, спрямовані на вимірювання ефективності вказаної комбінації в лікуванні інфекції HCV.

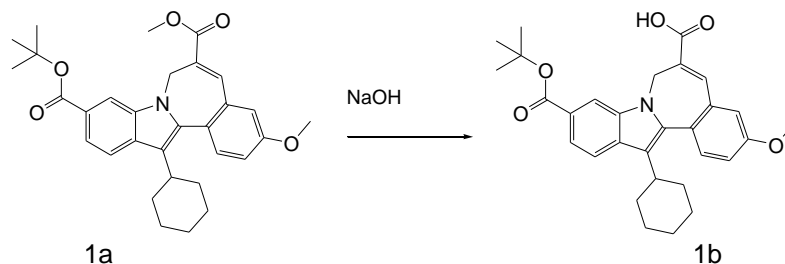
## Приклади

Наступні приклади призначені ілюструвати даний винахід і не обмежувати його. Якщо не вказане інше, очищення синтезованих сполук колонковою хроматографією або флеш-хроматографією здійснювали на колонці з силікагелем.

## 5 Приклад 1 – синтез сполуки 1

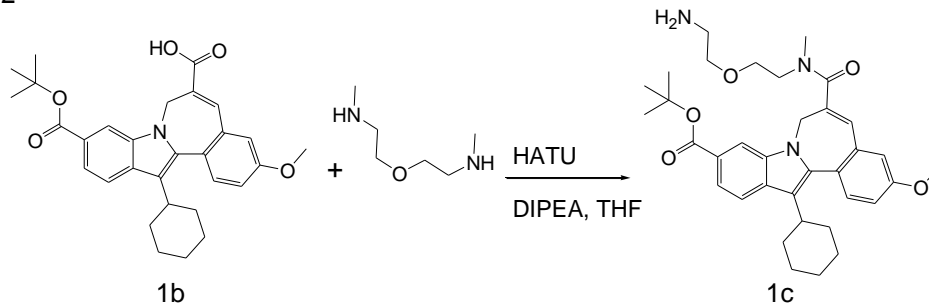


## Стадія 1



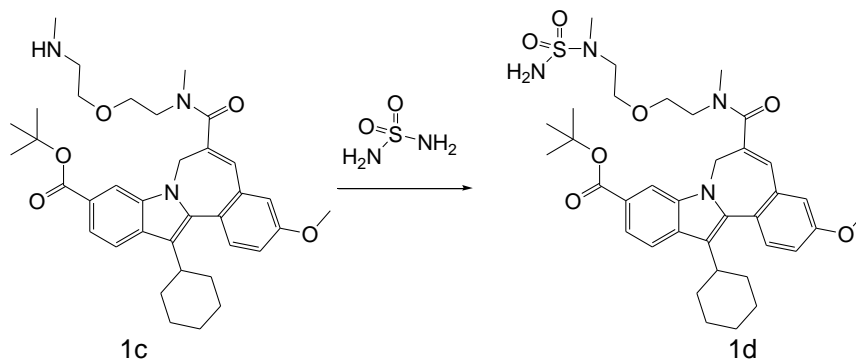
- 10 Розчин NaOH (6,38 г) у 25 мл води додавали до перемішаного розчину 1a (10-трет-бутил 6-метил 13-циклогексил-3-метокси-7Н-індола [2,1-а ][2]бензазепін-6,10-дикарбоксилату, синтезованого, як описано в патенті США 2007270406 Al,) у ТГФ (100 мл) і MeOH (150 мл). Через 1 годину реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, потім розбавляли охолодженою льодом водою (150 мл). рН отриманого розчину доводили до рН 6 оцтовою
- 15 кислотою (AcOH). Осад збирали фільтруванням, промивали водою й сушили у вакуумі з отриманням 1,90 г (98 %) 1b у вигляді жовтуватого порошку:  $m/z=488$  (M+H)<sup>+</sup>

## Стадія 2



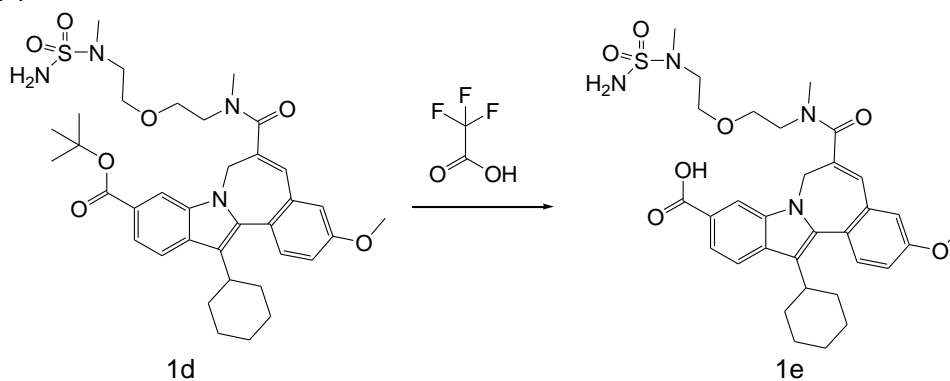
- 20 HATU (1,17 г, 3,08 ммоль) додавали в атмосфері азоту до перемішаного розчину 1b (1,00 г, 2,05 ммоль), DIPEA (1,07 мл, 6,15 ммоль) і 2,2'-оксибіс (N-метилетанаміну) (1,08 г, 8,20 ммоль) у 30 мл сухого ТГФ. Через 1 год., реакцію гасили водою (100 мл), і реакційну суміш екстрагували етилацетатом (EtOAc). Органічний шар послідовно сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували й упарювали. Залишок розтирали у воді, фільтрували й сушили з отриманням 1,15 г (93 %) кінцевої сполуки
- 25 1c у вигляді жовтуватого порошку:  $m/z=602$  (M+H)<sup>+</sup>

## Стадія 3



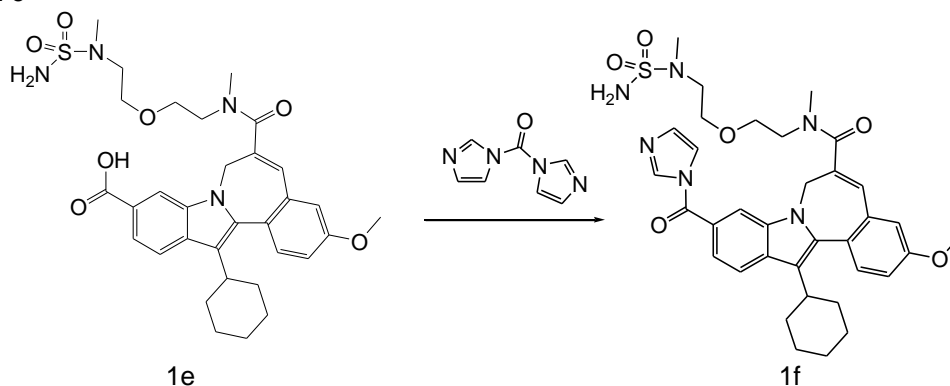
Розчин 1с (1,15 г, 1,91 ммоль) і сульфаміду (1,84 г, 19,1 ммоль) у діоксані (10 мл) нагрівали при 100° в НВЧ-печі протягом 20 хвил. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім упарювали у вакуумі. Залишок розтирали у воді, фільтрували й промивали водою. Порошок реконструювали в EtOAc, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і упарювали з отриманням 1,15 г (88 %) бажаного продукту 1d у вигляді жовтуватого порошку: m/z=681 (M+H)<sup>+</sup>

## Стадія 4



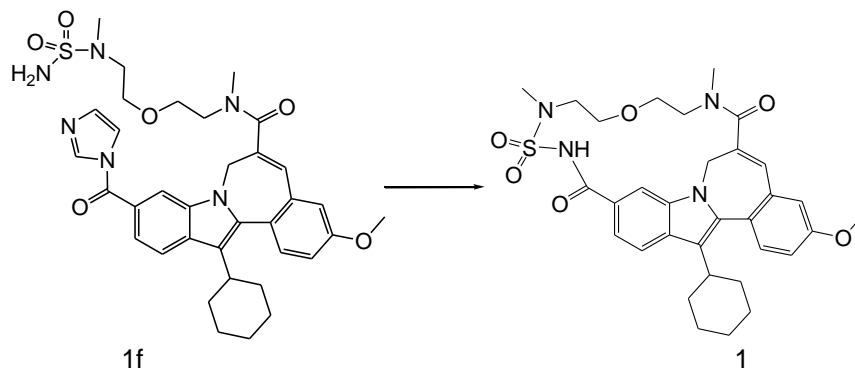
ТФО (3,0 г, 26,3 ммоль) додавали до розчину 1d (1,15 г, 1,70 ммоль) у дихлорметані (3 мл). Через 1 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розтирали в ефірі, фільтрували й промивали ефіром, потім очищали хроматографією (градієнт від EtOAc до EtOAc/EtOH, 9:1) з отриманням 802 мг (76 %) бажаного продукту 1e: m/z=625 (M+H)<sup>+</sup>

## Стадія 5



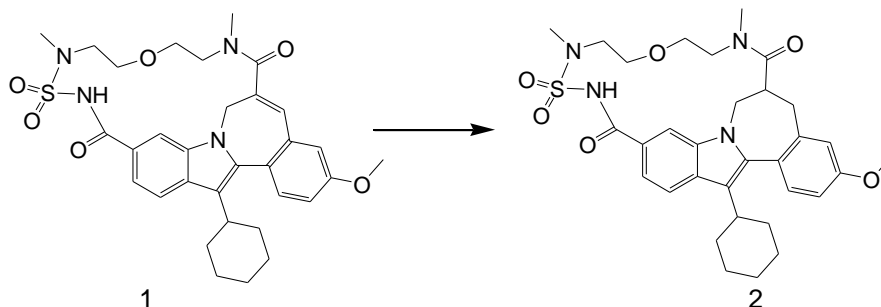
Карбонілдіімідазол (389 мг, 2,40 ммоль) додавали до перемішаного розчину 1e (500 мг, 0,80 ммоль) в сухому ТГФ (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год.: спостерігали повне перетворення на проміжну сполуку 1f. Отриманий розчин упарювали, потім залишок очищали флеш-хроматографією (градієнт від EtOAc до CH<sub>3</sub>CN від 1:0 до 0:1) з отриманням 550 мг кінцевого продукту 1f, який використовували як такий на наступній стадії: m/z=675 (M+H)<sup>+</sup>

## Стадія 6



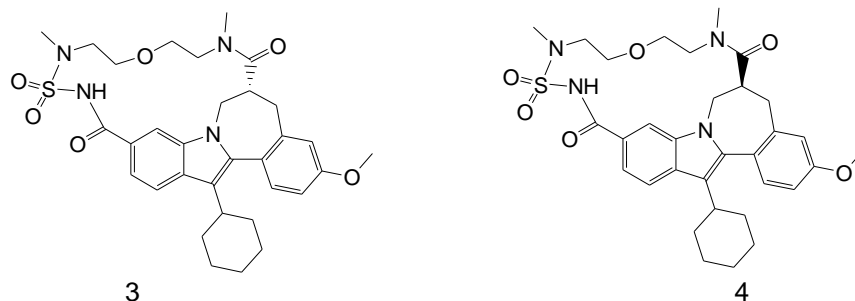
DBU (244 мг, 0,32 ммоль) додавали до розчину 1f (550 мг) в ацетонітрилі (25 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (30 мл), і рН отриманого розчину доводили до 5. Осад збирали фільтруванням, промивали водою й сушили. Перекристалізацією з етанолу з подальшим очищенням колонковою хроматографією (градієнт від EtOAc до EtOAc/EtOH 9:1) отримували 380 мг (78 %) вказаного в заголовку продукту 1 у вигляді білого порошку:  $m/z=607$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1.15 (м, 1H), 1.40 (м, 3H), 1.71 (м, 2H), 1.88 (м, 1H), 2.01 (м, 3H), 2.56 (м, 3H), 2.77 (м, 1H), 2.99 (с, 3H), 3.26 (м, 2H), 3.50-3.71 (м, 6H), 3.87 (с, 3H), 4.44 (д, J=14.1 Гц, 1H), 5.09 (д, J=15.0 Гц, 1H), 6.95 (с, 1H), 7.13 (с, 1H), 7.19 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.47 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7.54 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.88 (д, J=7.8 Гц, 1H), 8.33 (с, 1H), 11.40 (с, 1H).

Приклад 2 – синтез сполуки 2



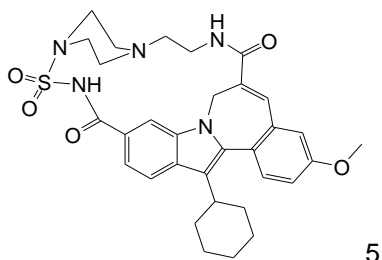
Розчин 1 (56 мг, 0,092 ммоль) у MeOH (15 мл) і ТГФ (5 мл) піддавали гідруванню в апараті H-cube, використовуючи 10 % Pd на вуглецевому картриджі. Потім розчинник упарювали, й залишок очищали колонковою хроматографією (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN, 9:1) з отриманням 23 мг (41 %) бажаного продукту 2 у вигляді білого порошку:  $m/z=609$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Приклади 3 і 4 – синтез сполук 3 і 4

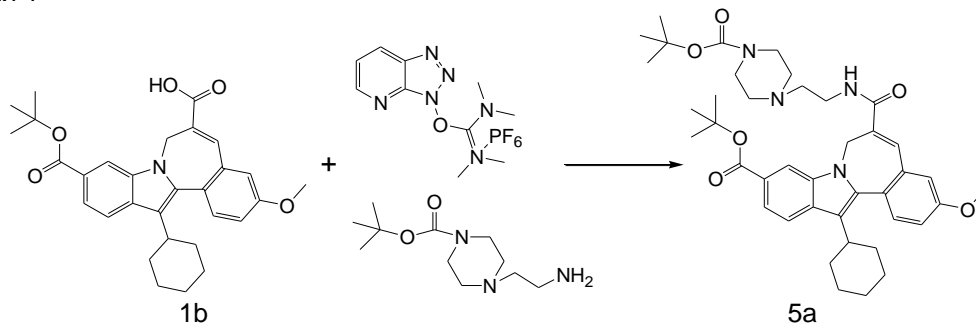


Рацемічну суміш 2 очищували хроматографією SFC протягом 6,5 хвил, використовуючи хіральну колонку CHIRALCEL OD-H (250 × 10 мм, з покриттям на 5 мкм силікагелі) й 55 % метанол/45 % CO<sub>2</sub> як рухомої фази, при швидкості потоку 10 мл/хвил, і отримували два чисті енантіомери 3 і 4. За даних умов час утримування складав 4,25 хвил і 5,54 хвил.

Приклад 5 – синтез сполуки 5

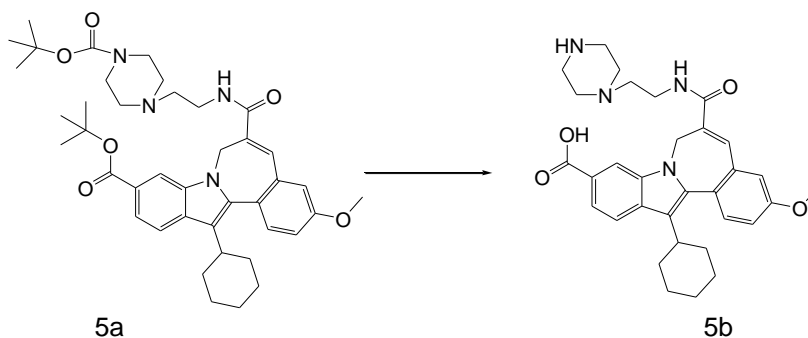


## Стадія 1



- 5      Сполуку 5а синтезували з 96 % виходом з проміжної сполуки 1b і 2-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)піперазин-1-іл]етиламіну способом, описаним для синтезу проміжної сполуки 1с,  $m/z=699$  (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 2

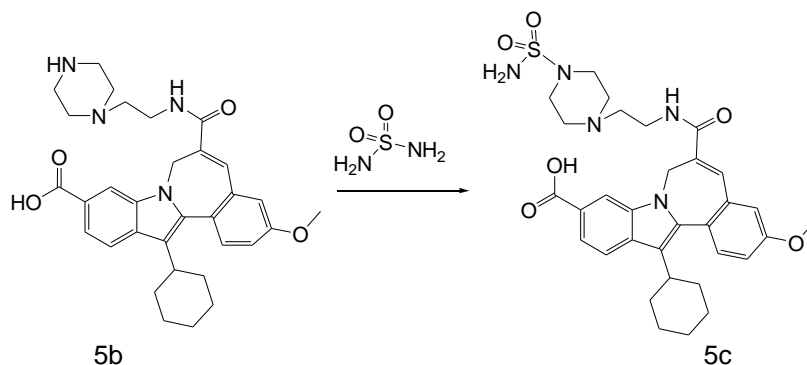


10

Трифтороцтову кислоту (5,00 г, 43,9 ммоль) додавали до 740 мг проміжної сполуки 5а. Через 1 годину при кімнатній температурі розчинник упарювали. Залишок розтирали в EtOH/Et<sub>2</sub>O, фільтрували й сушили у високому вакуумі з отриманням 380 мг (64 %) бажаного продукту 5b у вигляді жовтуватого порошку:  $m/z=543$  (M+H)<sup>+</sup>.

15

## Стадія 3

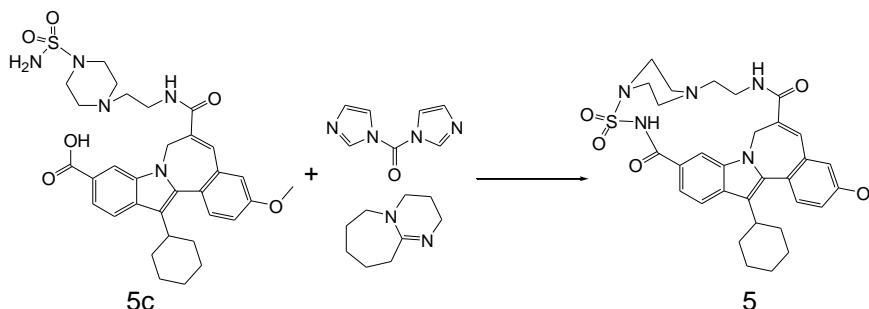


20

Розчин 5b (380 мг, 0,700 ммоль) і сульфаміду (673 мг, 7,00 ммоль) у діоксані (10 мл) нагрівали при 100° в НВЧ-печі протягом 15 хвилин. Потім реакційну суміш послідовно охолоджували при кімнатній температурі, концентрували у вакуумі, розтирали у воді й

фільтрували. Очищення колонковою хроматографією (градієнт EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> від 1:1 до 1:0) привело до 210 мг (46 %) бажаного продукту 5с: m/z=622 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 4

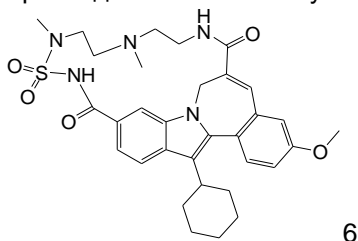


5

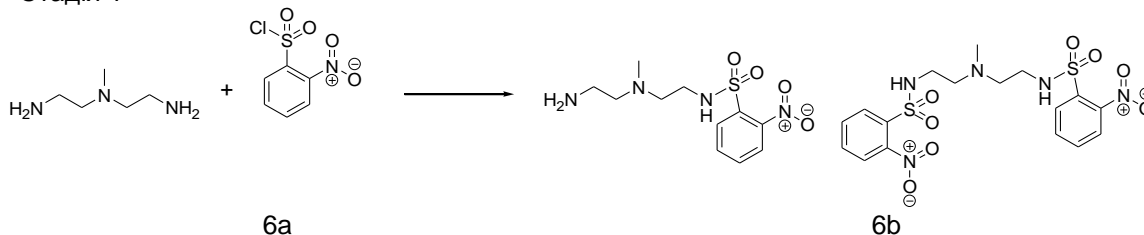
Вказаний у заголовку продукт 5d синтезували з 11 % виходом способом (стадії 5 і 6), описаним для синтезу сполуки 1, з подальшою перекристалізацією з етанолу з отриманням бажаного продукту у вигляді білого порошку, m/z=604 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## Приклад 6 – синтез сполуки 6



## Стадія 1

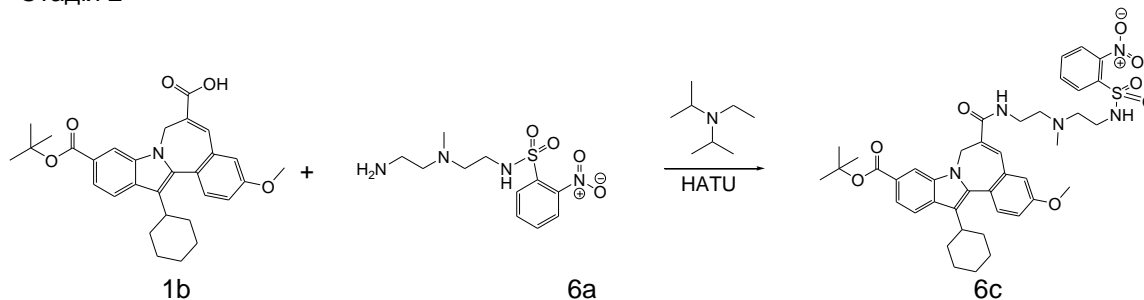


15

До розчину N- (2-аміноетил)-N<sub>1</sub>-метилетан-1,2-діаміну (10,58 г, 90 ммоль) у DCM (350 мл) повільно додавали розчин 2-нітробензол-1-сульфонілхлориду, розчиняли в DCM (50мл). Через 2 год. при кт, реакційну суміш (рс) промивали водою, сушили над Mgso<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі в градієнті метанолу в DCM (від 0 до 10 %) з отриманням 6,9 г N- (2-((2-аміноетил)(метил)аміно)етил)-2-нітробензолсульфонамід 6a і 3,9 г N, N- (2,2'- (метилазанедііл)біс(етан-2,1-дііл))біс(2-нітробензолсульфонамід) 6b; m/z (6a) = 303 (M+H)<sup>+</sup>, m/z (6b) = 488 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## Стадія 2

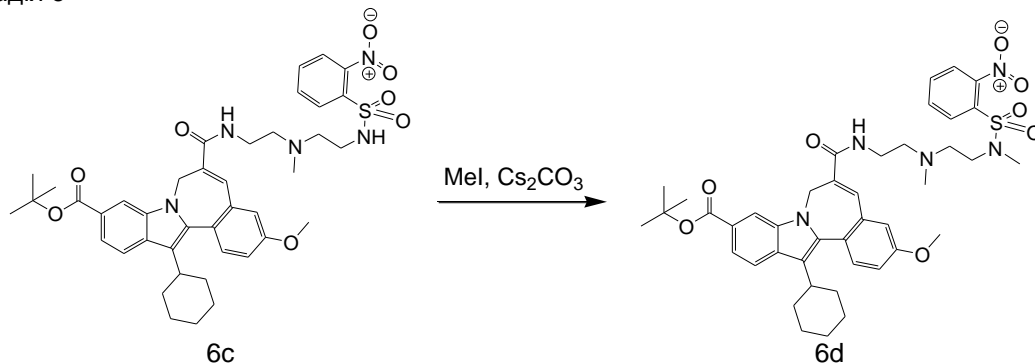


25

До розчину карбонової кислоти 1b (500 мг, 1,025 ммоль), HATU (585 мг, 1,5 екв.) і діізопропілетиламіну (212 мг, 1,6 екв.) в сухому ДМФ (10 мл) додавали N-(2-((2-аміноетил)(метил)аміно)етил)-2-нітробензолсульфонамід 6a (341 мг, 1,1 екв.). Через 30хв при

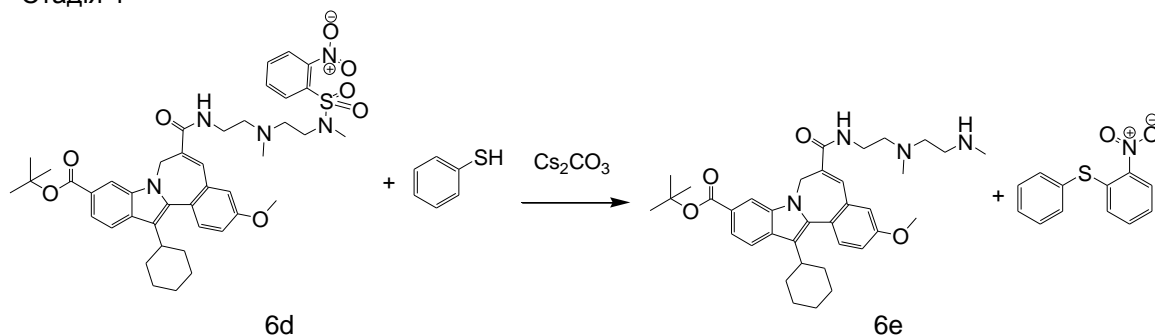
кт, рс розбавляли водою. Жовтий осад відфільтровували й промивали водою. Потім його реконструювали в EtOAc, сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували, концентрували й сушили у вакуумі з отриманням 800 мг бажаного продукту трет-бутилового ефіру 13-циклогексил-3-метокси-6-(2-{метил-[2-(2-нітробензолсульфоніламіно)етил]аміно}етилкарбамоїл)-7Н-бензо[3,4]азепіно[1,2-а]індол-10-карбонової кислоти 6с у вигляді жовтого порошку;  $m/z=772$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Стадія 3



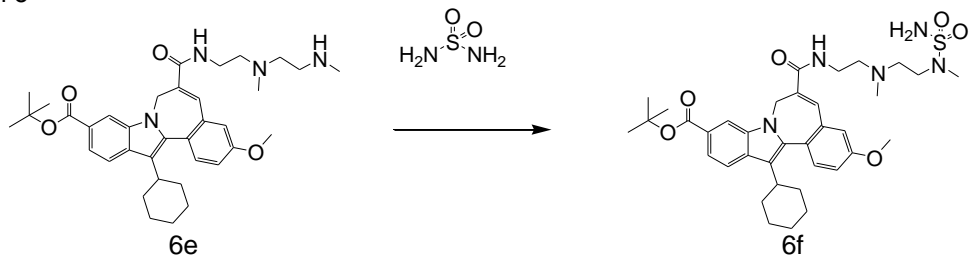
До розчину трет-бутилового ефіру 13-циклогексил-3-метокси-6-(2-{метил-[2-(2-нітробензолсульфоніламіно)етил]аміно}етилкарбамоїл)-7Н-бензо[3,4]азепіно[1,2-а]індол-10-карбонової кислоти 6с (650 мг, 0,842 ммоль) і карбонату цезію (1,646 г, 6 екв.) в сухому ДМФ (10 мл) повільно додавали розчин метилйодиду (122 мг, 1,02 ммоль) в сухому ДМФ (2мл). Після перемішування протягом 1 год. при кт, рс розбавляли водою й екстрагували EtOAc. Потім органічний шар промивали водою, сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували й концентрували. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт EtOAc у DCM (от 0 до 100 %), з отриманням 550 мг (83 % вихід) бажаного продукту трет-бутилового ефіру 13-циклогексил-3-метокси-6-[2-(метил-{2-[метил-(2-нітробензолсульфоніл)аміно]етил]аміно}етилкарбамоїл)-7Н-бензо[3,4]азепіно[1,2-а]індол-10-карбонової кислоти 6d у вигляді твердої речовини жовтого кольору;  $m/z=786$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Стадія 4



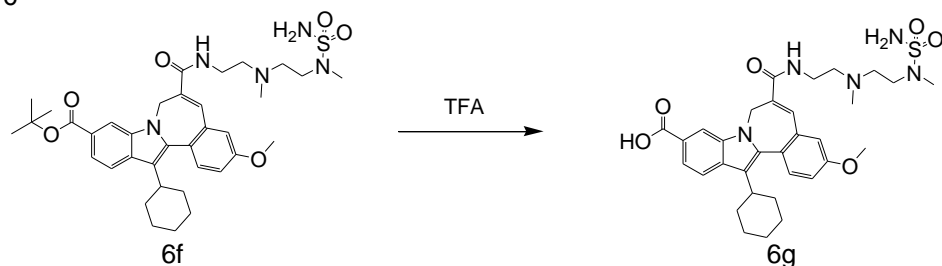
Суміш трет-бутилового ефіру 13-циклогексил-3-метокси-6-[2-(метил-{2-[метил-(2-нітробензолсульфоніл)аміно]етил]аміно}етилкарбамоїл)-7Н-бензо[3,4]азепіно[1,2-а]індол-10-карбонової кислоти 6d (380 мг, 0,483 ммоль), карбонату цезію (315 мг, 2 екв.) і тіофенолу (107мг, 2 екв.) у ДМФ (5 мл) перемішували при кт протягом ночі. Потім карбонат цезію (315мг, 2 екв.) і тіофенол (107 мг, 2 екв.) додавали в рс, і рс перемішували протягом 1 год. Після закінчення реакції, рс фільтрували й вмішували на фільтрувальний елемент, що містить SCX-смола, попередньо промивали DCM. Після промивання фільтрувального елемента DCM (кілька разів до отримання безколірної фракції), продукт елюювали  $NH_3$  в MeOH з отриманням 240 мг бажаного продукту трет-бутилового ефіру 13-циклогексил-3-метокси-6-[2-[метил-(2-метиламіноетил)аміно]етилкарбамоїл)-7Н-бензо[3,4]азепіно[1,2-а]індол-10-карбонової кислоти 6е, який потім очищували препаративною ВЕРХ;  $m/z=601$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Стадія 5



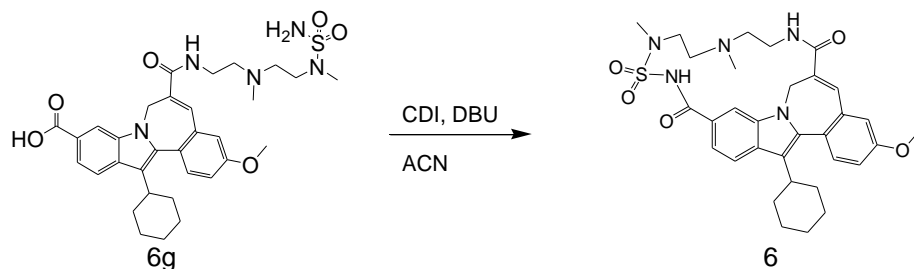
Синтез продукту 6f здійснювали способом, описаним для синтезу сполуки 1d, використовуючи проміжну сполуку 6e замість проміжної сполуки 1с, з отриманням 200 мг (50 %) кінцевого продукту;  $m/z=680$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Стадія 6



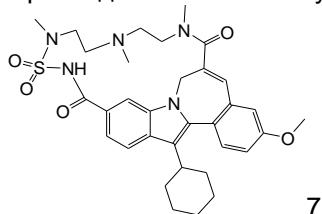
Синтез продукту 6g здійснювали способом, описаним для синтезу сполуки 1e, використовуючи проміжну сполуку 6f замість проміжної сполуки 1d, з отриманням 187 мг (кількісний вихід) кінцевого продукту;  $m/z=624$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Стадія 7

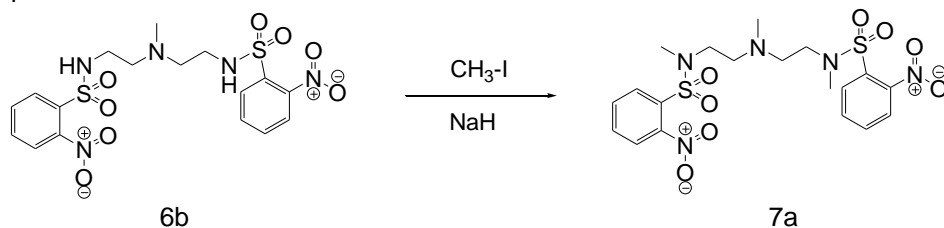


Синтез продукту 6 здійснювали способом, описаним для синтезу сполуки 1, використовуючи проміжну сполуку 6g замість проміжної сполуки 1e, з отриманням 43 мг (22 % вихід) кінцевого продукту;  $m/z=606$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Приклад 7 – синтез сполуки 7

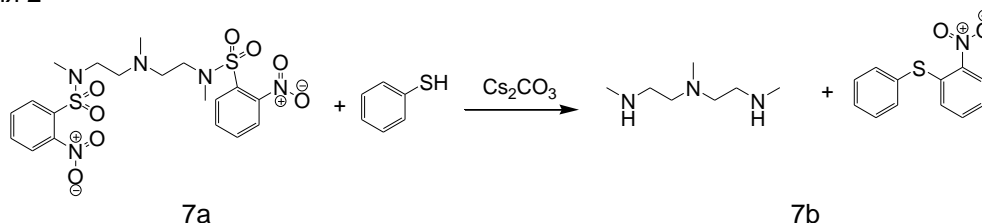


## Стадія 1



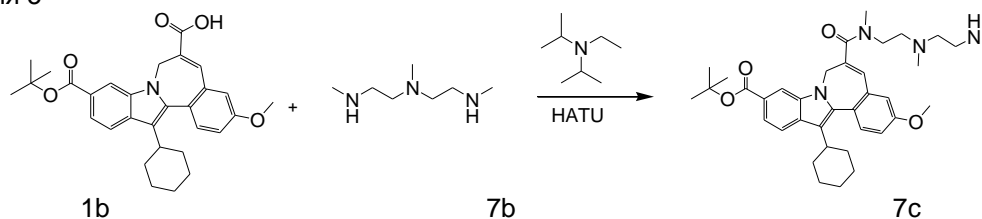
До розчину N, N'- (2,2'- (метилазанедиил)біс(етан-2,1-диил))біс(2-нітробензол-сульфонамиду) 6b (3 г, 6,15 ммоль) в сухому ДМФ (50 мл) додавали порціями гідрид натрію (738 мг, 3 екв., 60 % в мінеральному маслі) при 0°C. Через 20 хвил розчин метил йодиду, розчиненого в сухому ДМФ (5 мл), повільно додавали до реакційної суміші. Після перемішування протягом 1 год. при кт, реакцію гасили водою, й реакційну суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали водою, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували. Очищенням флеш-хроматографією в градієнті EtOAc в DCM (від 20 до 80 %) отримували 1,94 г (61 %) бажаного продукту N, N'- (2,2'- (метилазанедиил)біс(етан-2,1-диил)) біс(N-метил-2-нітробензолсульфонамиду) 7a; m/z=516 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 2



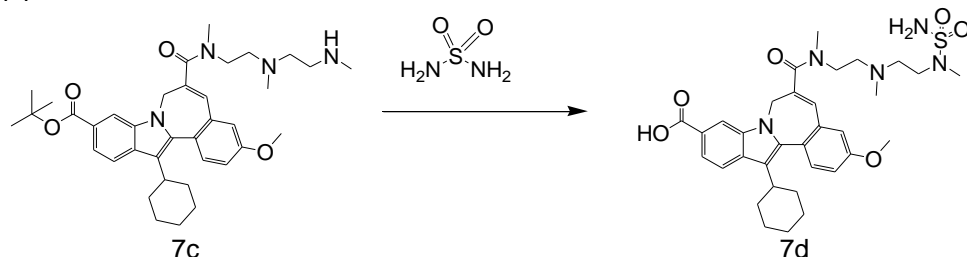
Суміш N, N'- (2,2'- (метилазанедиил)біс(етан-2,1-диил))біс(N-метил-2-нітробензол-сульфонамиду) 7a (1,24 г, 2,405 ммоль), карбонату цезію (2,35 г, 3 екв.) і тіофенолу (795 мг, 3 екв.) в ДМФ (25 мл) перемішували при кт протягом 1 год. Після закінчення реакції рс фільтрували й поміщали на фільтрувальний елемент MP-TsOH, заздалегідь промитий DCM. Після промивання фільтрувального елементу DCM (декілька разів до отримання безбарвної фракції), продукт елюювали NH<sub>3</sub> в MeOH з отриманням 220 мг (63 %) N<sub>1</sub>,N<sub>2</sub>-диметил-N<sub>1</sub>- (2-(метиламіно)етил)етан-1,2-діаміну 7b, який безпосередньо використовували на наступній стадії; m/z=146 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 3



Синтез трет-бутилового ефіру 13-циклогексил-3-метокси-6- (метил{2-[метил(2-метиламіноетил)аміно]етил}карбамоїл)-7Н-бензо[3,4]азепіно [1,2-а ]індол-10-карбонової кислоти 7с здійснювали способом, описаним для синтезу сполуки 1с, використовуючи N<sub>1</sub>,N<sub>2</sub>-диметил-N<sub>1</sub>- (2-(метиламіно)етил)етан-1, 2-діамін 7b замість метил[2-(2-метиламіноетокси) етил]аміну. Після очищення флеш-хроматографією в градієнті аміаку в метанолі 7М в EtOAc (від 5 до 15 %), 100 мг бажаного продукту 7с отримували у вигляді жовтого масла; m/z=615 (M+H)<sup>+</sup>.

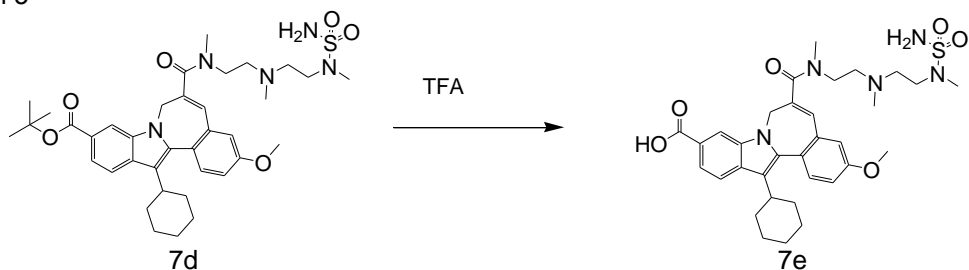
## Стадія 4



Синтез 7d здійснювали способом, описаним для синтезу сполуки 1d, використовуючи трет-бутиловий ефір 13-циклогексил-3-метокси-6- (метил{2-[метил(2-метиламіноетил)аміно]етил}карбамоїл)-7Н-бензо[3,4]азепіно [1,2-а ]індол-10-карбонової кислоти 7с замість трет-бутилового ефіру 13-циклогексил-3-метокси-6- {метил[2-(2-метиламіноетокси) етил]карбамоїл }-7Н-бензо[3,4]азепіно [1, 2-а ]індол-10-карбонової кислоти 1с. Після очищення флеш-хроматографією в градієнті метанолу в EtOAc (від 0 до 10 %), отримували 50 мг бажаного

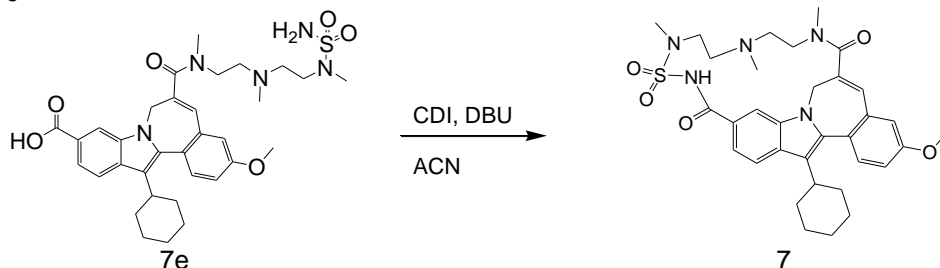
продукту 7d;  $m/z=694$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Стадія 5



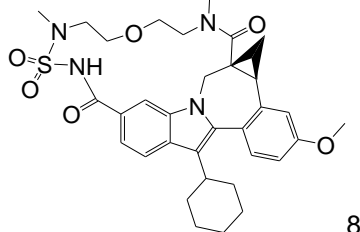
- 5 Синтез 7e здійснювали способом, описаним для синтезу сполуки 1e, використовуючи проміжну сполуку 7d замість проміжної сполуки 1d;  $m/z=638$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Стадія 6



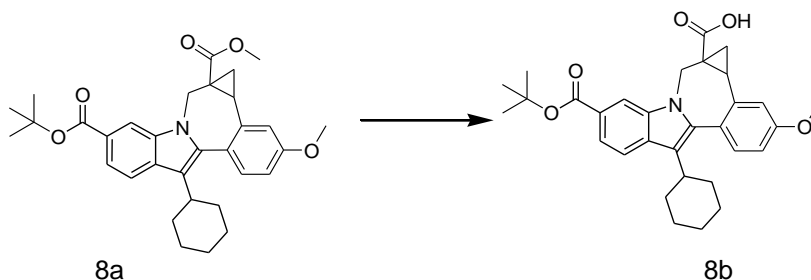
- 10 Синтез продукту 7 здійснювали способом, описаним для синтезу сполуки 1, використовуючи проміжну сполуку 7e замість проміжної сполуки 1e.

#### Приклад 8 – синтез сполуки 8



15

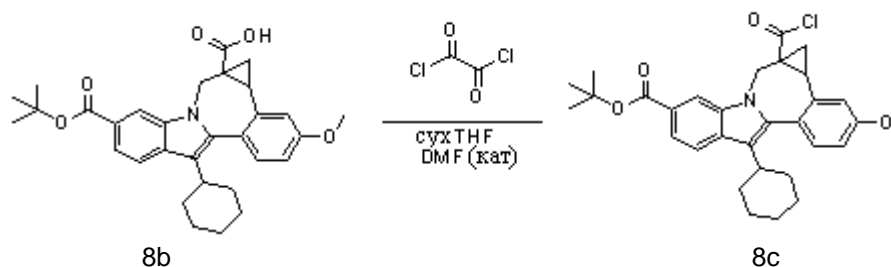
#### Стадія 1



Синтез 8b здійснювали способом, описаним для синтезу сполуки 1b, використовуючи метиловий ефір 8a замість 1a. Бажаний продукт 8b отримували з виходом 95 % у вигляді ясно-жовтої твердої речовини;  $m/z=502$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

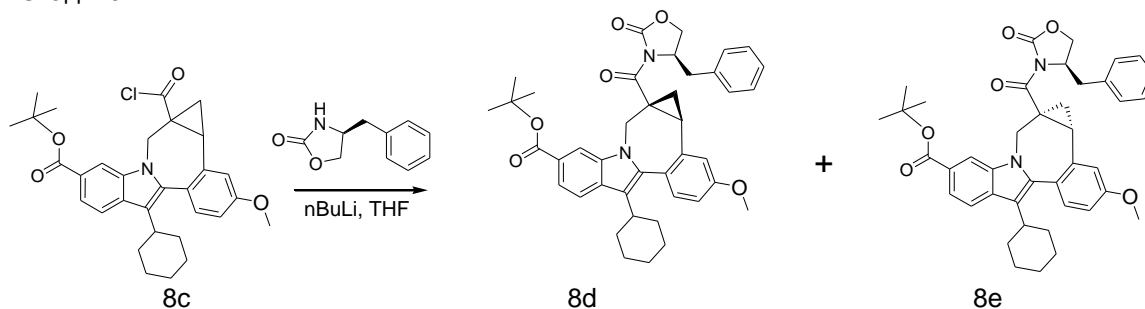
20

## Стадія 2



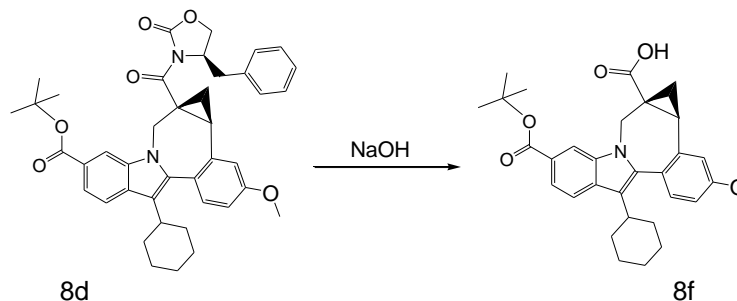
При 0°C і в захисній атмосфері, оксалілхлорид (4,07 мл, 47,4 ммоль) додавали до розчину карбонової кислоти 8b (19,83 г, 39,5 ммоль) і ДМФ (5 краплі) в тетрагідрофурани (сухий) (100 мл). При додаванні оксалілхлориду спостерігали негайне утворення газу. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1,5 години. Потім додавали додаткову кількість 0,5 екв. оксалілхлориду, й реакційну суміш перемішували протягом більше 1 години (повторювали один раз до повного перетворення). Далі реакційну суміш упарювали насухо у вакуумі з отриманням 20,5 г (97 %) хлорангідриду 8с у вигляді білої твердої речовини;  $m/z$  (метиловий ефір, утворений шляхом додавання метанолу до аналізу) = 516 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 3



До розчину (S)-4-бензил-2-оксазолідинону (7,50 г, 42,3 ммоль) у тетрагідрофурани (сухий) (60 мл) в атмосфері азоту повільно додавали n-бутиллітій (26,4 мл, 42,3 ммоль) при -78°C. Реакційну суміш перемішували протягом 40 хвил при -78°C. Через 40 хвил розчин аніону додавали через трубочку до розчину хлорангідриду 8с (20 г, 38,5 ммоль) у 60 мл ТГФ при -78°C. Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 години при -78°C. Після закінчення реакції, її гасили розчином хлориду амонію при -70°C. Потім реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й екстрагували EtOAc, промивали насиченим розчином солі й сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органічний шар фільтрували й концентрували з отриманням 26,34 г жовтої твердої речовини. Два енантіомери 8d і 8e розділяли колонковою флеш-хроматографією, використовуючи суміш 5:1 гептан/EtOAc, з отриманням твердої речовини ясно-жовтого кольору  $m/z$ =661 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 4

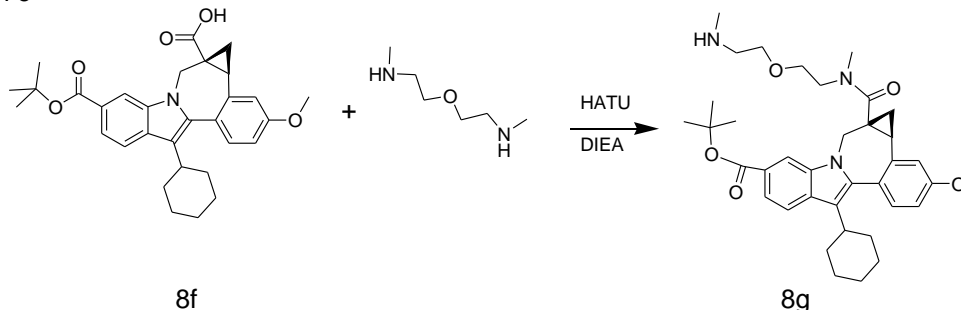


Діастереоізомер 8d (11,17 г, 16,90 ммоль) спочатку розчиняли в ТГФ (130 мл), потім додавали метанол (130 мл). Далі, 1 N розчин NaOH (101 мл, 101 ммоль) повільно додавали, так що температуру підтримували нижче 30°. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після закінчення реакції, 1 N розчин HCl додавали до досягнення pH, що складає pH 2. Потім додавали 500 мл H<sub>2</sub>O, і реакційну суміш екстрагували EtOAc,

промивали насиченим розчином солі й концентрували. Очищенням колонковою флеш-хроматографією, використовуючи суміш 1:1 гептан/EtOAc, отримували 5,24 г (60 %) бажаного енантіомеру (4bR, 5aS)-9-(трет-бутоксикарбоніл)-12-циклогексил-3-метокси-4b, 5,5a, 6-тетрагідробензо[3,4]циклопропа [5,6]азепіно [1, 2-а]індол-5a-карбонової кислоти 8f з е.н. (II)

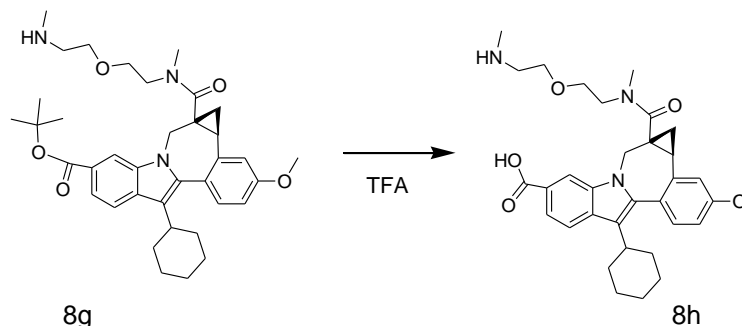
5 (енантіомерний надлишок) 97 %;  $m/z=502$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Стадія 5



До перемішуваного розчину проміжної сполуки 8f (2 г, 3,99 ммоль) в сухому ДМФ (50мл) при 0°C додавали діізопропілетиламін (DIEA, 1,54 г, 11,9 ммоль), HATU (2,27 г, 5,98ммоль) і 2,2'-оксис(іс(N-метилетанамін) (2,1 г, 15,95 ммоль). Утворену суміш перемішували при 0°C протягом 1 год., потім залишали при кімнатній температурі протягом 12 годин. Потім реакційну суміш послідовно виливали в охолоджену льодом воду, екстрагували дихлорметаном, сушили над MgSO<sub>4</sub>, потім концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи градієнт метанолу в дихлорметані (від 0 до 10 %), з отриманням 0,94 г (38 % вихід) бажаного продукту трет-бутил(1aR, 12bS)-8-циклогексил-11-метокси-1a-(метил-{2-[2-(метиламіно)етокс]етил}карбамоїл)-1,1a, 2,12b-тетрагідроциклопропа[d]індола[2,1-а][2]бензазепін-5-карбоксилату 8g у вигляді білої твердої речовини;  $m/z$  616 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

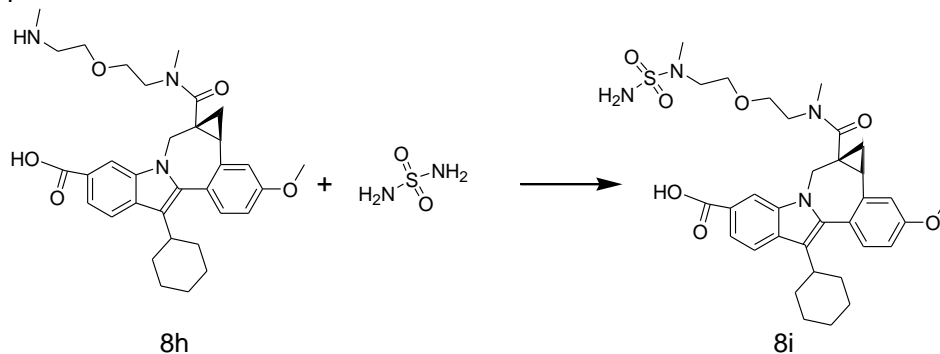
## 20 Стадія 6



Синтез (1aR, 12bS)-8-циклогексил-11-метокси-1a-(метил{2-[2-(метиламіно)етокси]-етил}карбамоїл)-1,1a, 2,12b-тетрагідроциклопропа[d]індола [2,1-α][2]-бензазепін-5-карбонової кислоти 8h здійснювали способом, описаним для синтезу сполуки 1e, використовуючи проміжну сполуку 8g замість 1d. Потім отриманий залишок розчиняли в DCM, промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували насухо з отриманням 0,474 г (56 % вихід) вказаної в заголовку сполуки 8h;  $m/z=560$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

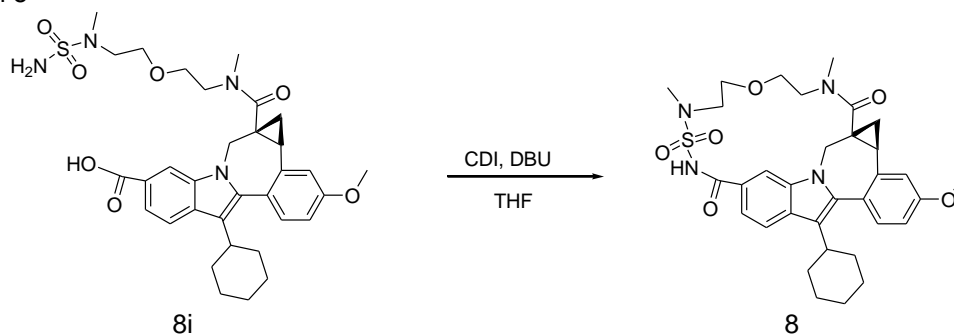
25

## Стадія 7



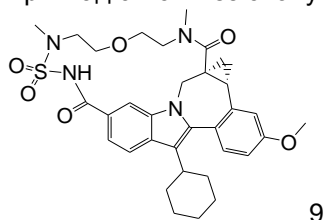
До розчину проміжної сполуки 8h (0,474 г, 0,847 ммоль) у діоксані (10 мл) додавали сульфамід (0,814 г, 8,47 ммоль). Отриману суміш перемішували при 100°C в НВЧ-печі протягом 4 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи градієнт метанолу в дихлорметані (від 0 до 10 %), з отриманням 143 мг (26 %) вказаного а заголовку продукту (1aR, 12bS)-1a-[(2-{2- [(аміноссульфоніл)(метил)аміно]етокси}етил)(метил)-карбамоїл ]-8-циклогексил-11-метокси-1,1a, 2,12b-тетрагідроциклопропа[d]індола [2,1-α][2]бензазепін-5-карбонової кислоти 8i; m/z=639 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 8

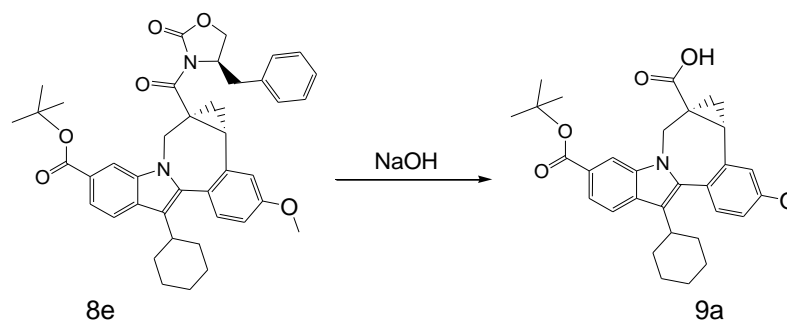


Синтез (1aR, 12bS)-8-циклогексил-11-метокси-16,22-диметил-1,12b-дигідро-5,1a-(метаноімінотіоіміноетанооксіетаноімінومتано)циклопропа [d]-індола [2,1-α][2]бензазепін-13,23 (2H)-діону 15,15-діоксиду 8 здійснювали, слідуючи 6-стадійному способу, описаному для синтезу сполуки 1, використовуючи проміжну сполуку 8i замість 1e, з отриманням 90 мг (52 % вихід) білого твердого порошку; m/z=621 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.3-1.5 (м, 3 H) 1.75-1.8 (м, 5 H) 1.85-2.05 (м, 6 H) 2.5-3 (м, 3 H) 3.2 (с, 3 H) 3.22 (с, 3H) 3.4-3.7 (м, 6 H) 3.87 (с, 3 H) 3.75-3.9 (м, 1 H) 4.9-5.1 (м, 1 H) 6.95-7.16 (д, J=8.39 Гц, 1 H) 7.28 (с, 1 H) 7.44-7.55 (м, 2 H) 7.80 (д, J=8.39 Гц, 1 H) 9.4 (шир. с., 1 H).

## Приклад 9 - синтез сполуки 9

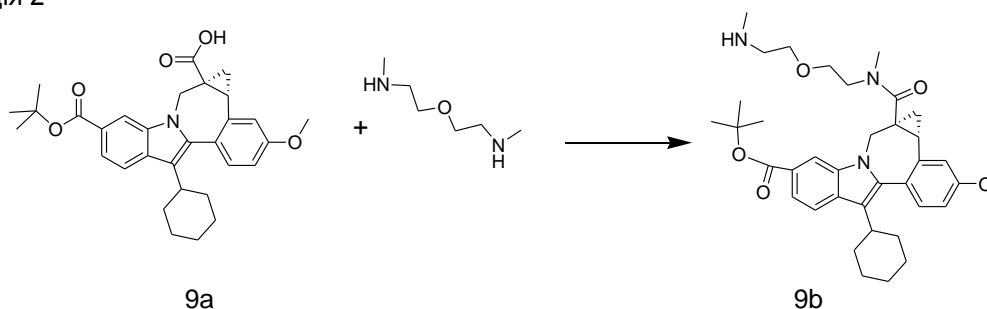


## Стадія 1



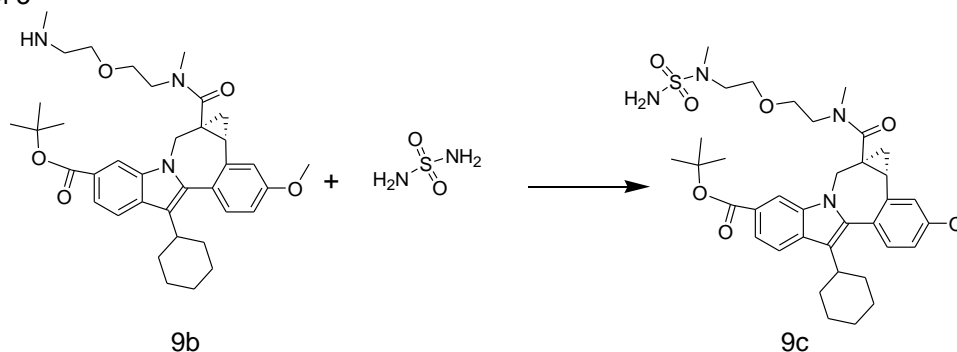
- Енантіомер (4bS, 5aR)-9-(трет-бутоксикарбоніл)-12-циклогексил-3-метокси-4b, 5,5a, 6-тетрагідробензо [3,4]циклопропа [5,6]азепіно [1,2-a]індол-5a-карбонової кислоти 9a отримували з виходом 27 %, і 96 % е.н. способом, описаним для синтезу сполуки 8f, використовуючи як початковий матеріал діастереоізомер 8e замість 8d;  $m/z=502$  (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 2



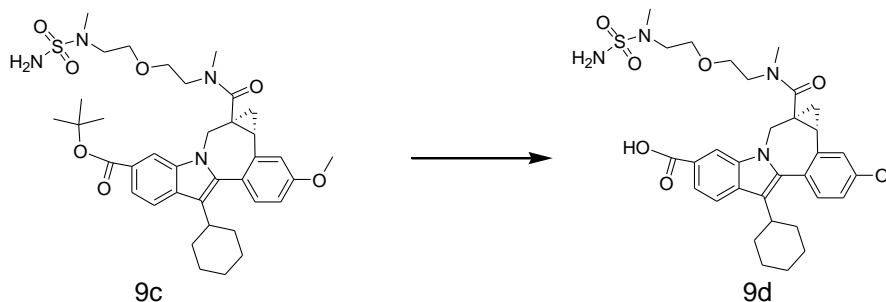
- трет-Бутил (1aS, 12bR)-8-циклогексил-11-метокси-1a-(метил{2-[2-(метиламіно)етоксі]етил}карбамоїл)-1,1a, 2,12b-тетрагідроциклопропа[d]індола [2,1-α][2]бензазепін-5-карбоксилат 9b отримували з 60 % виходом з 9a і 2,2'-оксибіс (N-метилетанаміну) способом, використовуваним для отримання сполуки 1c;  $m/z=616$  (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 3



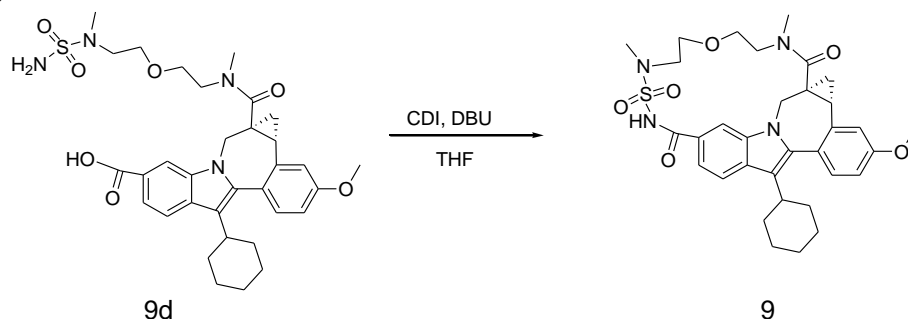
- До розчину проміжної сполуки 9b (0,73 г, 1,185 ммоль) у діоксані (10 мл) додавали сульфамід (1,4 г, 11,85 ммоль). Отриману суміш перемішували при 100°C у НВЧ-печі протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім концентрували. Залишок очищували колонковою хроматографією, використовуючи градієнт метанолу в дихлорметані (від 0 до 10 %), з отриманням 743 мг (80 %) зазначеного в заголовку продукту трет-бутил(1a5,12bR)-1a-[(2-{2-[(аміносультоніл)(метил)аміно]етокси}етил)-(метил)карбамоїл]-8-циклогексил-11-метокси-1,1a, 2,12b-тетрагідроциклопропа[d]індола[2,1-α][2]бензазепін-5-карбоксилату 9c.

## Стадія 4



Синтез (1aS, 12bR)-1a-[(2-{2- [(аміносультфоніл)(метил)аміно]етоксі}етил)(метил)-карбамоїл]-8-циклогексил-11-метокси-1,1a, 2,12b-тетрагідротріклопропа[d]індола [2,1-α]] [2]бензазепін-5-карбонової кислоти 9d здійснювали способом, описаним для отримання сполуки 1e, використовуючи проміжну сполуку 9c замість 1d, з отриманням 517 мг (79 % вихід) коричневої піни;  $m/z=639$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

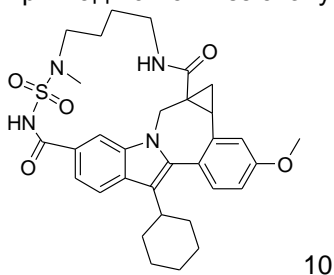
## Стадія 5



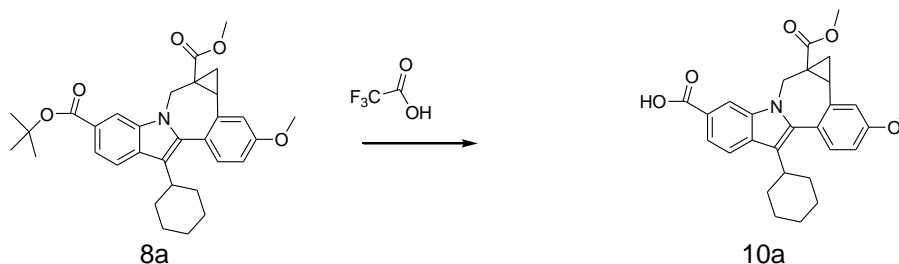
Синтез (1aS, 12bR)-8-циклогексил-11-метокси-16,22-диметил-1,12b-дигідро-5,1a-(метаноімінотіоіміноетанооксіетаноімінометано)циклопропа[d]індола [2,1-α]] [2]бензазепін-13,23(2H)-діону 15,15-діоксиду 9 здійснювали, слідуючи 6-стадійному способу, описаному для синтезу сполуки 1, використовуючи проміжну сполуку 9d замість 1e, з отриманням 80 мг (16 % вихід) білої твердої речовини;  $m/z=621$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 1.3-1.5 (м, 3 H) 1.75-1.8 (м, 5 H) 1.85-2.05 (м, 6 H) 2.5-3 (м, 3 H) 3.2 (с, 3 H) 3.22 (с, 3H) 3.4-3.7 (м, 6 H) 3.87 (с, 3 H) 3.75-3.9 (м, 1 H) 4.9-5.1 (м, 1 H) 6.95-7.16 (д, J=8.39 Гц, 1 H) 7.28 (с, 1 H) 7.44-7.55 (м, 2 H) 7.80 (д, J=8.39 Гц, 1 H) 9.4 (шир. с., 1 H).

## Приклад 10 - синтез сполуки 10

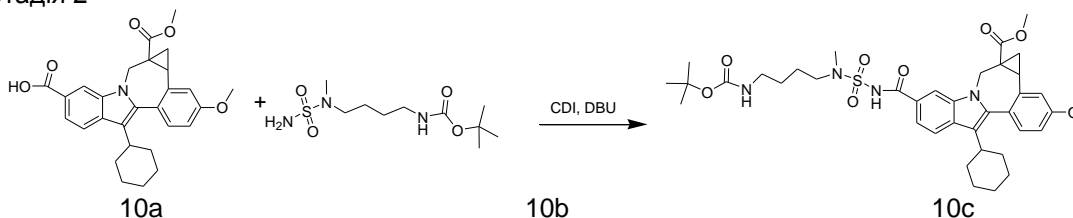


## Стадія 1



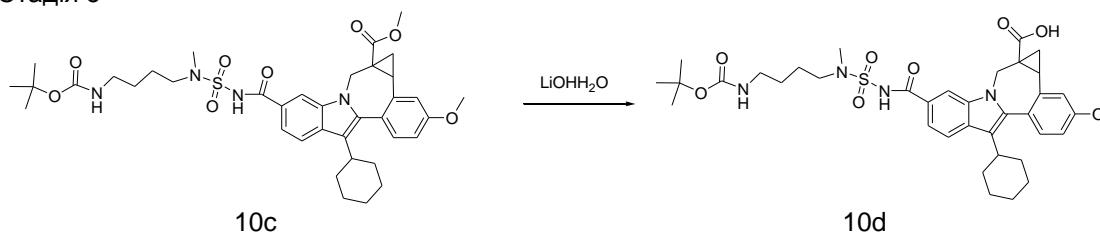
До розчину 5-трет-бутил 1а-метил 8-циклогексил-11-метокси-1,12b-дигідроциклопропа [d]індоло [2,1-α][2]бензазепін-1а, 5 (2H)-дикарбоксилату 8а (2г, 3,88ммоль) у дихлорметані (25 мл) додавали ТФО (22,34 г, 194 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин, потім концентрували насухо. Залишок послідовно розчиняли в дихлорметані, промивали водою, сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували й концентрували. Потім залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи дихлорметан і етилацетат як елюент, з отриманням 1,7 г (95 %) вказаного в заголовку продукту 8-циклогексил-11-метокси-1а-(метоксикарбоніл)-1,1а, 2,12b- тетрагідроциклопропа [d]індоло [2,1-α ][2]бензазепін-5-карбонової кислоти 10а у вигляді білого порошку;  $m/z$  460 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Стадія 2



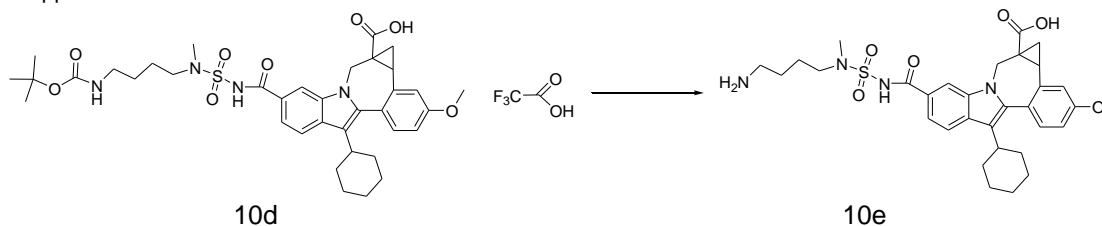
1,1'-Карбонілдіімідазол (0,847 г, 5,22 ммоль) додавали до перемішаного розчину 8-циклогексил-11-метокси-1а-(метоксикарбоніл)-1,1а, 2,12b-тетрагідроциклопропа[d]- індоло [2,1-α ][2]бензазепін-5-карбонової кислоти 10а (0,8 г, 1,74 ммоль) у ТГФ (15 мл) при 25°C. Виділення  $CO_2$  було миттєвим, і коли воно сповільнювалося, розчин нагрівали при 50°C протягом 2 годин, і потім охолоджували до кімнатної температури. трет-Бутил {4-((аміносультоніл)(метил)аміно)бутил}карбамат 10b (0,735 г, 2,61 ммоль) додавали з подальшим додаванням DBU (0,53 г, 3,48 ммоль). Перемішування продовжували протягом 12 годин при 50°C. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім розподіляли між дихлорметаном і водою. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили над  $MgSO_4$ , потім концентрували насухо. Залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи дихлорметан і етилацетат, з отриманням 0,66 г (53 %) вказаного в заголовку продукту метил 5-(((4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)бутил)(метил)аміно)сульфоніл)-карбамоїл-8-циклогексил-11-метокси-1,12b-дигідроциклопропа[d]індоло [2,1-α ][2]-бензазепін-1а (2H)-карбоксилату 10с у вигляді білої піни;  $m/z$  723 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Стадія 3



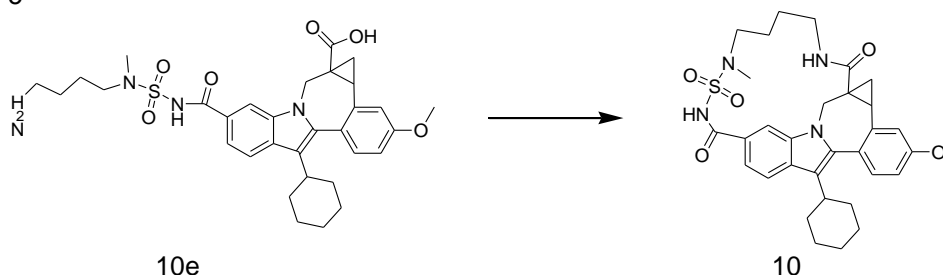
До розчину проміжної сполуки 10с (0,65 г, 0,899 ммоль) у ТГФ (20 мл) додавали гідроксид літію (0,75 г, 1,8 ммоль), розчинений у воді, (5 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розбавляли водою й нейтралізували 2М водним розчином  $HCl$ . Отриману суміш екстрагували дихлорметаном, сушили над  $MgSO_4$ , потім концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи градієнт метанолу в  $CH_2Cl_2$ , з отриманням 0,55 г (86 %) вказаного в заголовку продукту 5-(((4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)бутил)(метил)аміно)сульфоніл)-карбамоїл-8-циклогексил-11-метокси-1,12b-дигідроциклопропа[d]індоло [2,1-α ][2]бензазепін-1а (2H)-карбонової кислоти 10d у вигляді білої твердої речовини;  $m/z$  709 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Стадія 4



ТФО (2,5 г, 22 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 10d (0,52 г, 0,734ммоль) у DCM (10 мл). Отриману суміш перемішували при кт протягом приблизно 10 годин. Потім реакційну суміш упарювали насухо, і залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи градієнт метанолу в DCM, з отриманням 0,3 г (68 %) вказаної в заголовку сполуки 5-({[(4-амінобутил)(метил)аміно]сульфоніл}карбамоїл-8-циклогексил-11-метокси-1,12b-дигідродиспропа [d]індола [2,1-α ]][2]бензазепін-1а (2H)-карбонової кислоти 10e у вигляді ТФО-солі; m/z 609 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 5

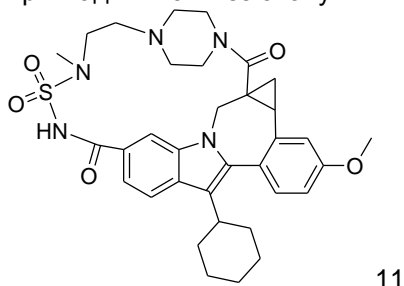


До перемішаного розчину проміжної сполуки 10e (0,22 г, 0,36 ммоль) в сухому ДМФ (100 мл) при 0°C додавали DIPEA (0,14 г, 1,08 ммоль) і HATU (0,206 г, 0,542 ммоль). Отриману суміш перемішували при 0°C протягом 1 години, потім суміш залишали при кімнатній температурі протягом 12 годин. Далі реакційну суміш послідовно виливали в охолоджену льодом воду, екстрагували дихлорметаном, сушили над Mgso<sub>4</sub> і потім концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією з отриманням 0,188 г (88 %) вказаного в заголовку продукту

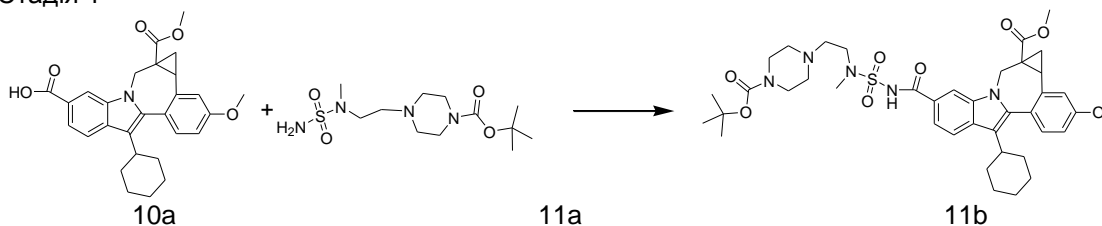
8-циклогексил-11-метокси-16-метил-1,12b-дигідро-5,1a-(метаноімінотіоімінобутаноімін)циклопропа [d]індола [2,1-α ]][2]бензазепін-13,22 (2H)-діону 15,15-діоксиду 10 у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 11.5 (с, 1H), 8.4 (с, 1H), 8.3 (с, 1H), 7.8 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.3 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.25 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.15 (с, 1H), 7 (д, J=8.4 Гц, 1H), 5.6 (д, J=16Hz, 1H), 3.85 (с, 3H), 3.55 (д, J=16 Гц, 1H), 3-3.2 (м, 2 H), 3 (с, 3H), 2.7-2.9 (м, 4H), 1.8-2.1 (м, 5H), 1.6-1.7 (м, 2H), 1.3-1.6 (м, 6H), 1-0.7 (м, 3H); m/z 609 (M+H)<sup>+</sup>.

## Приклад 11 - синтез сполуки 11

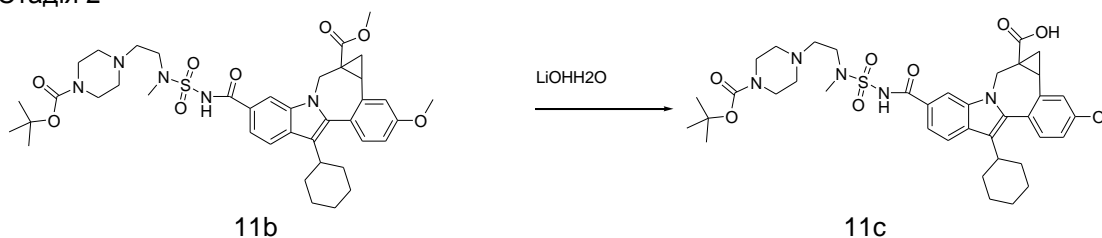


## Стадія 1



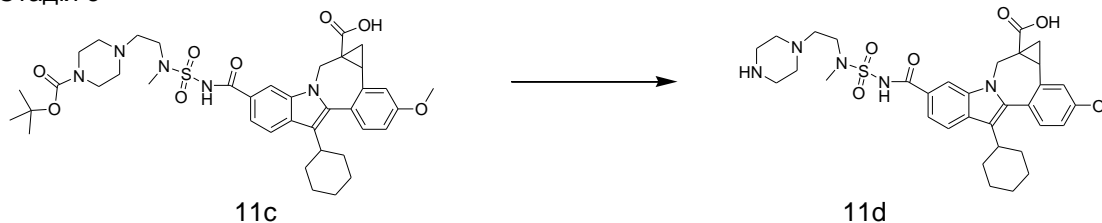
1,1'-Карбонілдіімідазол (0,522 г, 3,22 ммоль) додавали до перемішаного розчину 8-циклогексил-11-метокси-1а- (метоксикарбоніл)-1,1а, 2,12b-тетрагідроциклопропа[d]індоло- [2,1-α ] [2]бензазепін-5-карбоної кислоти 10а (0,74 г, 1,61 ммоль) у ТГФ (15 мл) при 25°C. Виділення CO<sub>2</sub> було миттєвим, і, коли воно сповільнювалося, розчин нагрівали при 50°C протягом 2 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. трет-Бутил 4-{2-  
5 [(аміносультфоніл)(метил)аміно]етил}піперазин-1-карбоксилат 11а (1,038 г, 3,22 ммоль) додавали з подальшим додаванням DBU (0,49 г, 3,22 ммоль). Перемішування продовжували протягом 12 годин при 50°C. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім розподіляли між дихлорметаном і водою. Водний шар екстрагували дихлорметаном, і органічні шари сушили над Mgso<sub>4</sub>, потім концентрували насухо. Залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи дихлорметан і етилацетат, з отриманням 0,83г (68 %) вказаної в заголовку сполуки метил 5-  
10 ({[2-[4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл]етил}(метил)аміно]сультфоніл}карбамоїл)-8-циклогексил-11-метокси-1,12b-дигідроциклопропа[d]індоло [2,1-α ] [2]бензазепін-1а (2H)-карбоксилату 11b у вигляді білої піни; m/z 764 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 2



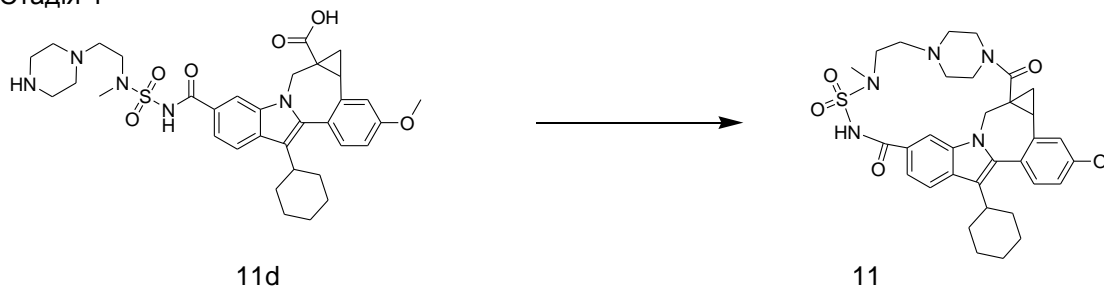
До розчину проміжної сполуки 11b (0,6 г, 0,785 ммоль) у ТГФ (20 мл) додавали LiOH (0,82 г, 1,96 ммоль) у воді (5 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розбавляли водою й нейтралізували 2М водним розчином HCl. Отриману суміш екстрагували дихлорметаном, сушили над Mgso<sub>4</sub>, потім концентрували. Утворений осад очищували колонковою хроматографією, використовуючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і метанол, з отриманням 0,4 г (68 %) вказаної в заголовку сполуки 5-({[2-[4-(трет-  
25 бутоксикарбоніл) піперазин-1-іл]етил}(метил)аміно]сультфоніл}карбамоїл)-8-циклогексил-11-метокси-1,12b-дигідроциклопропа[d]індоло [2,1-α ] [2]бензазепін- 1а (2H)-карбоної кислоти 11e у вигляді білої твердої речовини; m/z 750 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 3



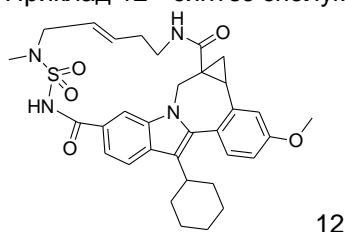
ТФО (1,44 г, 12,7 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 11c (0,38 г, 0,507ммоль) у дихлорметані (10 мл). Отриману суміш перемішували при кт протягом приблизно 10 годин. Потім реакційну суміш упарювали насухо, й залишок очищували колонковою хроматографією, використовуючи дихлорметан м метанол, з отриманням вказаної в заголовку сполуки 8-  
35 циклогексил-11-метокси-5- ([метил(2-піперазин-1-ілетил) аміно]сультфоніл}карбамоїл)-1,12b-дигідроциклопропа[d]індоло [2,1-α ] [2]-бензазепін-1а(2H)-карбоної кислоти 11d (0,24 г, 73 %); m/z 650 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 4

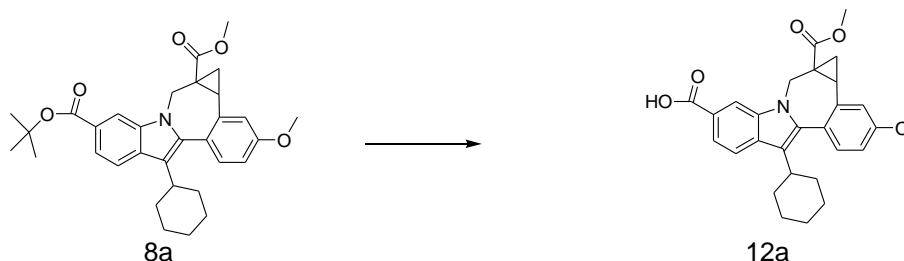


До перемішаного розчину проміжної сполуки 11d (0,24 г, 0,37 ммоль) в сухому ДМФ (100 мл) при 0°C додавали діізопропілетиламін (0,143 г, 1,1 ммоль) і НАТУ (0,211 г, 0,554 ммоль). Отриману суміш перемішували при 0°C протягом 1 години, потім залишали при кімнатній температурі протягом 12 годин. Далі реакційну суміш послідовно виливали в охолоджену льодом воду, екстрагували дихлорметаном, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи дихлорметан/метанол, з отриманням 0,018 г (18 %) вказаної в заголовку сполуки 31-циклогексил-8-метокси-22-метил-21-тіа-1,13,20,22,25-пентаазагептацикло-[23.2.2.1<sup>3,13</sup>.1<sup>12,15</sup>.1<sup>14,18</sup>.0<sup>3,5</sup>.0<sup>6,11</sup>]дотриаконта-6,8,10,12 (31), 14 (30), 15, 17-гептаен-2, 19-діону 21, 21-діоксиду 11 у вигляді білої твердої речовини;  $m/z$  632 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

## Приклад 12 - синтез сполуки 12

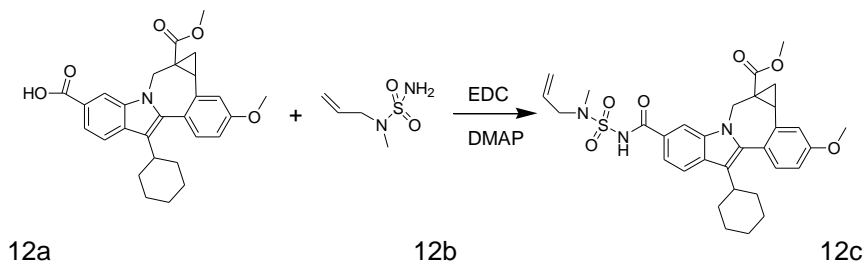


## Стадія 1



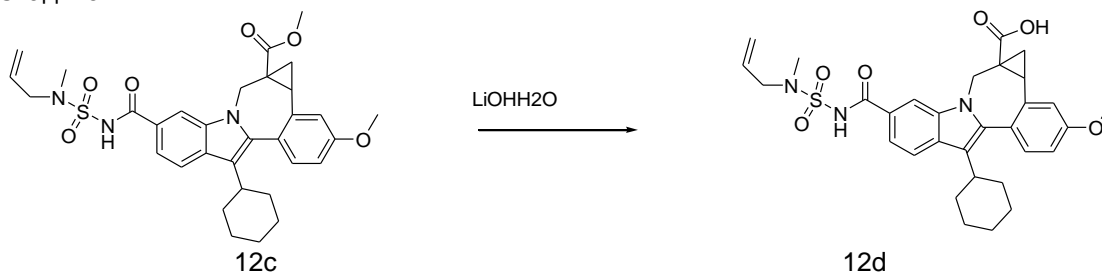
До розчину 5-трет-бутил-1а-метил-8-циклогексил-11-метокси-1,12b-дигідроциклопропа[d]індола [2,1-α][2]бензазепін-1а, 5 (2H)-дикарбоксилату 8а (2 г, 3,88 ммоль) у дихлорметані (25 мл) додавали трифтороцтову кислоту (22,34 г, 194 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин, потім концентрували насухо. Залишок послідовно розчиняли в дихлорметані, промивали водою, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи дихлорметан і етилацетат як елюент, з отриманням 1,7 г (95 %) вказаного в заголовку продукту 8-циклогексил-11-метокси-1а- (метоксикарбоніл)-1,1а, 2,12b-тетрагідроциклопропа[d]індола [2,1-α][2]бензазепін-5-карбонової кислоти 12а у вигляді білого порошку;  $m/z$  460 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

## Стадія 2



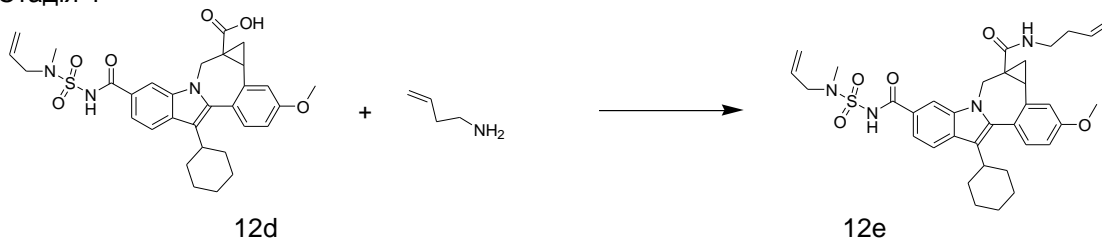
До розчину проміжної сполуки 12a (1,73 г, 3,76 ммоль) у ТГФ (25 мл) при 0°C додавали послідовно 4-диметиламінопіридин (DMAP) (1,38 г, 3,76 ммоль) хлорідат N1-((етиліміно)метилєн)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діаміну (EDC) (2,16 г, 11,29 ммоль) і аліл(метил)аміносультонамід 12b (1,3 г, 8,66 ммоль). Отриману суміш перемішували при 0°C протягом 2 год., потім при кімнатній температурі протягом 8 год. Далі воду додавали, й реакційну суміш фільтрували. Утворену тверду речовину очищали колонковою хроматографією, використовуючи дихлорметан і етилацетат, з отриманням 500мг (23 %) вказаного в заголовку продукту метил 5-({аліл(метил)аміно}сультоніл)карбамоіл-8-циклогексил-11-метокси-1,12b-дигідроциклопропа[d]індола [2,1-α][2]бензазепін-1a(2H)-карбоксилату 12c; m/z 592 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 3



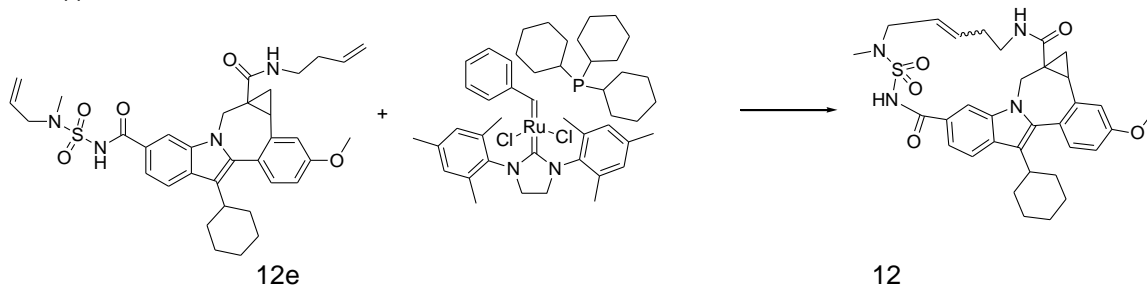
До розчину проміжної сполуки 12c (0,5 г, 0,845 ммоль) у ТГФ (20 мл) додавали гідроксид літію (0,73 г, 1,69 ммоль) у воді (5 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розбавляли водою й нейтралізували 2М водним розчином HCl. Отриману суміш екстрагували дихлорметаном, сушили над MgSO<sub>4</sub>, потім концентрували. Утворений залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і метанол, з отриманням 0,4 г (75 %) вказаного в заголовку продукту 5-({аліл(метил)аміно}сультоніл)карбамоіл-8-циклогексил-11-метокси-1,12b-дигідроциклопропа[d]індола [2,1-α][2]бензазепін-1a(2H)-карбонової кислоти 12d у вигляді білої твердої речовини; m/z 578 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 4



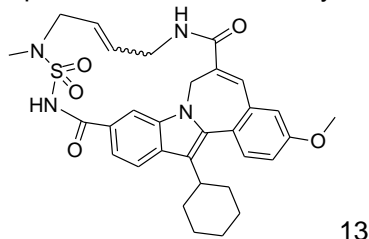
До розчину проміжної сполуки 12d (0,2 г, 0,346 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C додавали послідовно 4-диметиламінопіридин (DMAP) (0,127 г, 1,04 ммоль), хлорідат N1-((етиліміно)метилєн)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діаміну (EDC) (0,199 г, 1,04 ммоль) і бут-3-єн-1-амін (0,062 г, 0,866 ммоль). Отриману суміш перемішували при 0°C протягом 2 год., потім при кімнатній температурі протягом 8 год. Далі, воду додавали, й отриману суміш фільтрували. Тверду речовину промивали дихлорметаном, потім фільтрат послідовно екстрагували дихлорметаном, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували. Утворений залишок очищали колонковою хроматографією за допомогою дихлорметану й етилацетату з отриманням 70 мг (32 %) вказаного в заголовку продукту N<sup>5</sup>-{{аліл(метил)аміно}сультоніл}-N<sup>1a</sup>-бут-3-єн-1-іл-8-циклогексил-11-метокси-1,12b-дигідроциклопропа[d]індола [2,1-α][2]бензазепін-1a, 5(2H)-дикарбоксаміду 12e; m/z 631 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 5

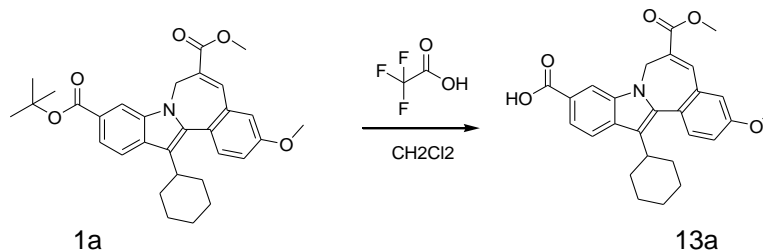


Розчин проміжної сполуки 12e (0,1 г, 0,16 ммоль) у дихлоретані (50 мл) дегазували за допомогою аргону протягом 10 хвил, потім додавали каталізатор 1<sup>ого</sup> покоління Hoveyda-Grubbs (0,03 мг, 0,032 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 70°C і залишали в атмосфері аргону протягом ночі. Далі суміш охолоджували до кімнатної температури, і розчинник видаляли у вакуумі. Утворений темний залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи DCM і етилацетат, з отриманням 15 мг (16 %) вказаного в заголовку продукту 8-циклогексил-11-метокси-16-метил-1,12b-дигідро-5,1a- (метанімінотіо- імінопент [2]єноімінометано)циклопропа [d]індола [2,1-α ][2]бензазепін-13,23 (2H)-діону 15,15-діоксиду 12 у вигляді білої твердої речовини; m/z 603 (M+H)<sup>+</sup>.

## Приклад 13 - синтез сполуки 13

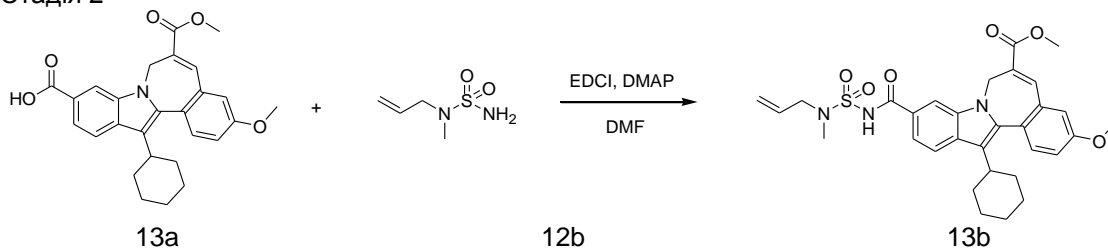


## Стадія 1



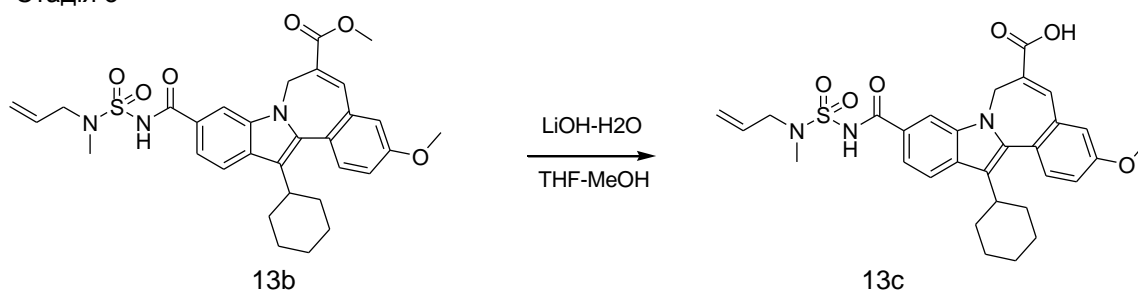
13-Циклогексил-3-метокси-7H-бензо[3,4]азепіно [1,2-a ]індол-6,10-дикарбонової кислоти 10-трет-бутиловий ефір 6-метиловий ефір 1a (1 г, 1 екв.) розчиняли в сухому дихлорметані в атмосфері N<sub>2</sub> з подальшим додаванням трифтороцтової кислоти (ТФО) (8,88мл, 60 екв.). Розчин перемішували при кт протягом 24 год. Потім розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт розтирали в діетиловому ефірі. Утворені кристали фільтрували й сушили у вакуумі протягом ночі з отриманням вказаного в заголовку продукту 13-циклогексил-3-метокси-7H-бензо [3,4]азепіно [1,2-a ]індол-6,10-дикарбонової кислоти 6-метилового ефіру 13a (89 %, 0,86 г); РХ-МС: R<sub>t</sub> 3,19 хвил, m/z 446 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 2



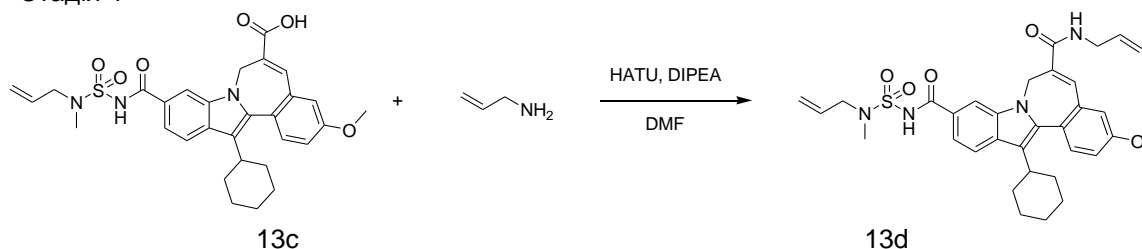
13-Циклогексил-3-гідрокси-7Н-бензо[3,4]азепіно [1,2-а]індол-6,10-дикарбонової кислоти 6-метилловий ефір 13а (0,86 г, 1 екв.), діамід N-метил-N-алілсірчаної кислоти 12b (0,67 г, 2,03 екв.), хлоргідрат N<sup>1</sup>-((етиліміно)метиле)-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-диметилпропан-1,3-діаміну (EDCI) (1,14 г, 3,06 екв.) і диметилпіридин-4-іламін (DMAP) (0,67 г, 3,04 екв.) розчиняли в сухому диметилформаміді (20 мл) в атмосфері N<sub>2</sub>. Розчин перемішували при кт протягом 3 днів. Даний розчин повільно додавали в крижану воду. Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл) і промивали тетрагідрофураном (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску. Сирий продукт очищали препаративною ВЕРХ з отриманням 0,63 г (55 %) вказаного в заголовку продукту 13b; РХ-МС: R<sub>t</sub> 6,16 хвил, m/z 578 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО) δ (ppm) 1.13-1.20 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.30-1.47 (м, 3H, CH<sub>2</sub> (2x)), 1.62-1.78 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.81-1.93 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.93-2.12 (м, 3H, CH<sub>2</sub> (2x)), 2.70-2.82 (м, 1H, CH), 2.86 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N), 3.79 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.88 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.90-3.98 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.21 (д, 1H, J=12.97 Гц, CH<sub>2</sub>), 5.21 (д, 1H, J=10.15 Гц, CH<sub>2</sub>), 5.31 (д, 1H, J=17.13 Гц, CH<sub>2</sub>), 5.61 (д, 1H, J=13.12 Гц, CH<sub>2</sub>), 5.78-5.90 (м, 1H, CH<sub>аром</sub>), 7.25 (дд, 1H, J=2.50 and J=8.60 Гц, CH<sub>аром</sub>), 7.32-7.35 (м, 1H, CH<sub>аром</sub>), 7.54 (д, 1H, J=8.60 Гц, CH<sub>аром</sub>), 7.61 (д, 1H, J=8.45 Гц, CH<sub>аром</sub>), 7.88 (д, 1H, J=9.01 Гц, CH<sub>аром</sub>), 7.91 (с, 1H, CH), 8.31-8.34 (brs, 1H, NHSO<sub>2</sub>).

## Стадія 3



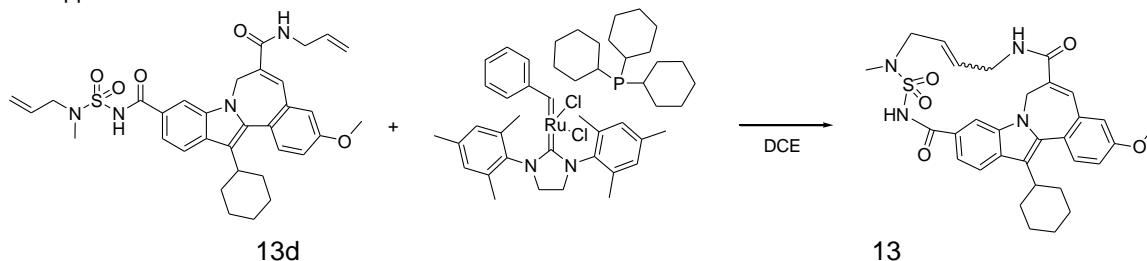
Сполуку 13b (0,60 г, 1 екв.) розчиняли в суміші тетрагідрофуран: метанол (1:1) (20 мл) з подальшим додаванням розчину LiOH у воді (0,09 г, 2 екв.). Розчин перемішували протягом ночі при кт протягом декількох днів. Потім розчинники упарювали при зниженому тиску, й водний шар підкисляли 3 N розчином HCl до pH 2. Утворені кристали фільтрували, промивали водою й ізопропіловим ефіром і сушили у вакуумі протягом ночі з отриманням 0,44 г (74 %) вказаного в заголовку продукту 13c; РХ-МС: R<sub>t</sub> 5,84 хвил, m/z 562 [M-H]<sup>-</sup>.

## Стадія 4



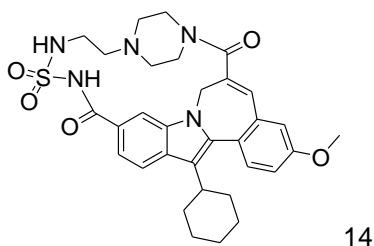
Сполуки 13c (0,44 г, 1 екв.) і HATU (0,47 г, 1,6 екв.) розчиняли в диметилформаміді в атмосфері N<sub>2</sub> з подальшим додаванням DIPEA (0,15 г, 0,20 мл, 1,5 екв.) і аліламіну (0,07 мл, 1,2 екв.). Розчин перемішували при кт протягом 3 днів. Потім диметилформамідний розчин повільно виливали в крижану воду. Утворені кристали відфільтровували, промивали водою й сушили у вакуумі протягом ночі з отриманням 0,47 г (100 %) вказаного в заголовку продукту 13d; РХ-МС: R<sub>t</sub> 3,01 хвил, m/z 603 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 5

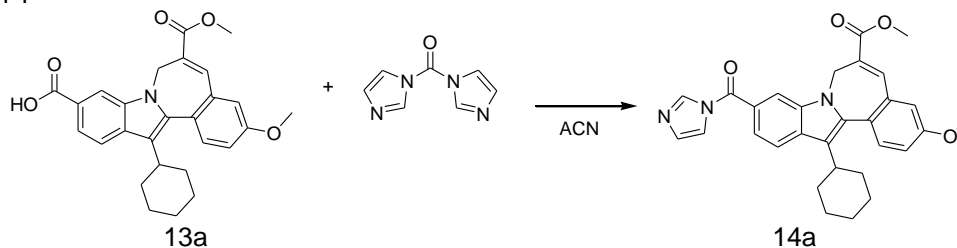


$N_2$  пропускали через розчин сполуки 13d (0,47 г, 1 екв.) в 50 мл дихлоретану протягом 1 год. Потім каталізатор Граббса 2<sup>ого</sup> покоління (0,13 г, 0,2 екв.) додавали, і реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом ночі. Розчин охолоджували до кт, і додавали певну додаткову кількість каталізатору (65 мг). Розчин нагрівали при 80°C в атмосфері  $N_2$  протягом кількох годин. Потім розчин упарювали при зниженому тиску. Продукт очищали флеш-хроматографією при елюції сумішшю дихлорметан: метанол (від 100 до 95:5) і далі перекристалізовували з метанолу. І нарешті, продукт очищали препаративною ВЕРХ з отриманням 30 мг (5,86 %) вказаного в заголовку продукту 13; РХ-МС:  $R_t$  5,33 хвил,  $m/z$  575  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (ДМСО)  $\delta$  (ppm) 1.05-1.21 (м, 1H,  $CH_2$ ), 1.30-1.48 (м, 3H,  $CH_2$  (2x)), 1.62-1.78 (м, 2H,  $CH_2$ ), 1.82-1.93 (м, 1H,  $CH_2$ ), 1.93-2.12 (м, 3H,  $CH_2$  (2x)), 2.65-2.90 (м, 4H, CH and  $CH_3N$ ), 3.56 (д, 2H,  $J=18.10$  Гц,  $CH_2$ ), 3.80-3.97 (brs, 5H,  $CH_2$  and  $CH_3O$ ), 4.21 (д, 1H,  $J=15.12$  Гц,  $CH_2$ ), 4.28-4.46 (м, 1H, CH), 5.72 (д, 1H,  $J=14.15$  Гц,  $CH_2$ ), 5.78-5.88 (м, 1H, CH), 6.53 (с, 1H,  $CH_{аром}$ ), 7.18-7.28 (м, 2H,  $CH_{аром}$  (2x)), 7.39-7.49 (м, 1H,  $CH_{аром}$ ), 7.55 (д, 1H,  $J=8.38$  Гц,  $CH_{аром}$ ), 7.62 (с, 1H,  $CH_{аром}$ ), 7.72-7.84 (м, 1H, NH), 8.29 (с, 1H, CH), 8.51-8.62 (brs, 1H, NH).

Приклад 14 - синтез сполуки 14

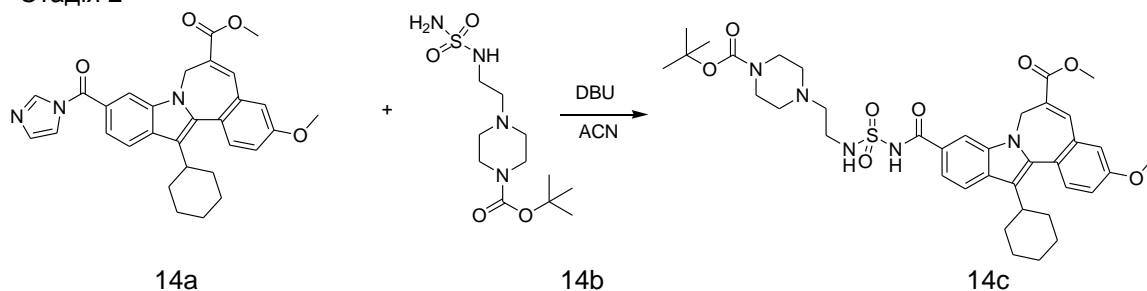


## Стадія 1



13-Циклогексил-3-метокси-7Н-бензо[3,4]азепіно [1,2-а]індол-6,10-дикарбонової кислоти 6-метиловий ефір 13a (0,60 г, 1 екв.) розчиняли в сухому ацетонітрилі (50 мл) в атмосфері  $N_2$  з подальшим додаванням діїмідазол-1-ілметанону (CDI) (0,66 г, 3 екв.). Розчин перемішували протягом ночі при 50°C. Потім розчинник упарювали при зниженому тиску, й сирий продукт очищали флеш-хроматографією при елюції сумішшю гептан: ацетонітрил і, нарешті, етилацетатом. Продукт перекристалізовували з етилацетату з отриманням 0,50 г (75 %) вказаного в заголовку продукту 14a.

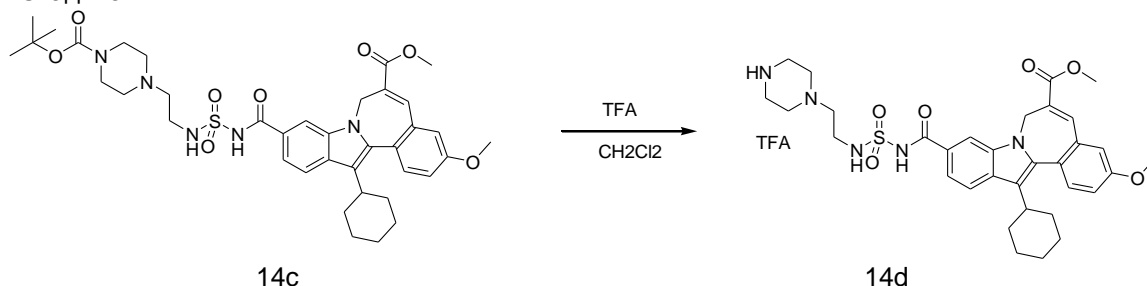
## Стадія 2



Сполуку 14a (0,50 г, 1 екв.) розчиняли в сухому ацетонітрилі (50 мл) з подальшим додаванням трет-бутил 4-(2-(сульфамойламіно)етил)піперазин-1-карбоксилату 14b (0,47 г, 1,50 екв.) і 2,3,4,6,7,8,9,10-оксагідропіримідо [1, 2-а]азепіну (DBU) (0,31 г, 2 екв.). Розчин нагрівали при 50°C протягом ночі, потім упарювали при зниженому тиску. Утворений залишок перемішували в 0,1 N водному розчині лимонної кислоти. Утворені кристали відфільтровували і сушили у вакуумі протягом ночі. Продукт очищали колонковою хроматографією при елюції дихлорметаном для видалення першої домішки. Інші отримані фракції додавали разом. Далі даний продукт очищали флеш-хроматографією при елюції сумішшю дихлорметан: метанол (від 100 до 99:1) з отриманням 0,41 г (55 %) вказаного в заголовку продукту 14c; РХ-МС: R<sub>f</sub> 5,59 хвил, m/z 736 [M+H]<sup>+</sup>.

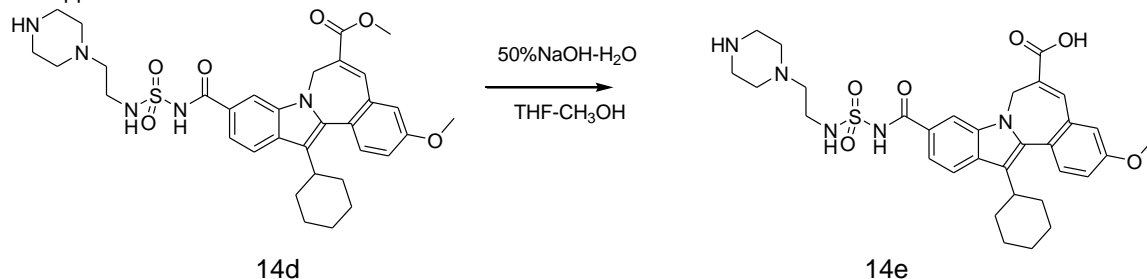
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.18-1.34 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.35-1.50 (brs, 10H, CH<sub>2</sub> and C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.70-1.85 (м, 3H, CH<sub>2</sub> (2x)), 1.90-2.12 (м, 5H, CH<sub>2</sub> (3x)), 2.30-2.41 (м, 4H, CH<sub>2</sub> (2x)), 2.52-2.62 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.77-2.90 (м, 1H, CH), 3.13-3.22 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.43-3.57 (м, 4H, CH<sub>2</sub> (2x)), 3.83 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.92 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4.16-4.23 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.58-5.69 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 7.00 (д, 1H, J=2.54 Гц, CH<sub>аром</sub>), 7.11 (дд, 1H, J=2.67 and J=8.59 Гц, CH<sub>аром</sub>), 7.48 (д, 1H, J=8.44 Гц, CH<sub>аром</sub>), 7.53 (д, 1H, J=8.61 Гц, CH<sub>аром</sub>), 7.83 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>), 7.90 (д, 1H, J=8.48 Гц, CH<sub>аром</sub>), 8.09 (с, 1H, CH).

### Стадія 3



Сполуку 14с (0,41 г, 1 екв.) розчиняли в сухому дихлорметані (10 мл) в атмосфері N<sub>2</sub> з подальшим додаванням трифтороцтової кислоти (1,30 мл, 30 екв.). Розчин перемішували при кт протягом ночі. Потім розчинник видаляли при зниженому тиску, й сирий продукт перемішували в діетиловому ефірі. Утворені кристали фільтрували і сушили при зниженому тиску з отриманням 0,31 г (87 %) вказаного в заголовку продукту 14d; PX-MC: R, 3,81 хвил, m/z 634 [M-H]<sup>+</sup>.

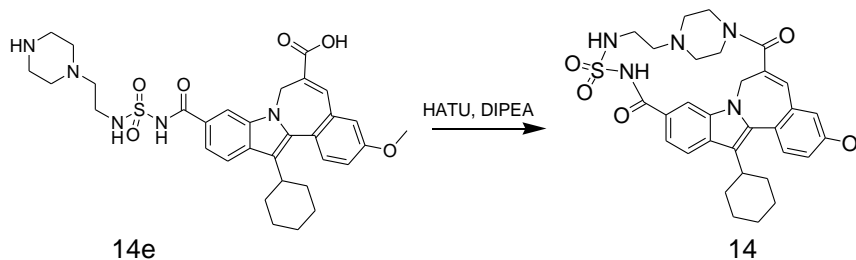
## Стадія 4



Сполуки 14d (0,31 г, 1 екв.) розчиняли в суміші тетрагідрофуран: метанол (1:1) з подальшим додаванням 50 % водного розчину NaOH (1 мл). Розчин перемішували при кт протягом ночі, потім упарювали при зниженому тиску. Водний шар підкисляли оцтовою кислотою до pH 4 і екстрагували етилацетатом (7 × 50 мл). Об'єднані етилацетатні шари сушили над сульфатом

натрію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску з отриманням бажаної сполуки 14e у вигляді жовтого порошку (0,30 г, 100 %); PX-MC:  $R_f$  3,64 хвил,  $m/z$  622  $[M+H]^+$ .

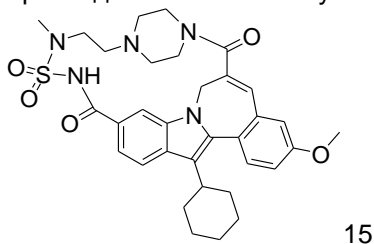
## Стадія 5



5

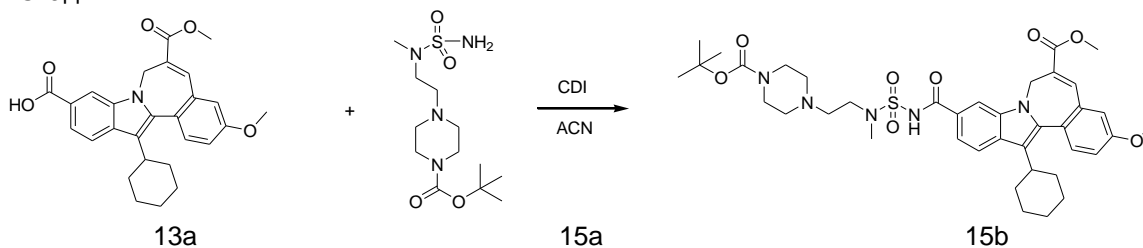
Синтез вказаної в заголовку сполуки 14 здійснювали способом, описаним для синтезу сполуки 11, використовуючи проміжну сполуку 14e замість 11d.

Приклад 15 - синтез сполуки 15



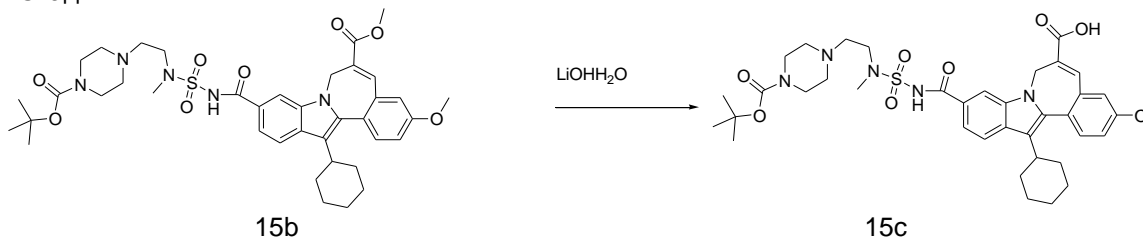
10

## Стадія 1



Сполуку 13a (0,20 г, 1 екв.) розчиняли в сухому ацетонітрилі в атмосфері  $N_2$  з подальшим додаванням CDI (0,1 г, 1,3 екв.). Розчин перемішували при 60°C протягом 1 год. Згідно ТШХ, реакція протікала до завершення. Потім додавали DBU (0,10 мл, 1,52 екв.) і діамід діаміносірчаної кислоти 15a (0,29 г, 2 екв.). Розчин перемішували при 60°C протягом 3 год., потім упарювали при зниженому тиску. Водний розчин лимонної кислоти (0,1 N), охолоджений на льоді, додавали до сирого продукту. Залишковий розчин екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі (50мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску з отриманням 0,21 г (62 %) вказаного в заголовку продукту 15b; PX-MC:  $R_f$  5,63 хвил,  $m/z$  750  $[M+H]^+$ .

## Стадія 2



25

Синтез сполуки 15c здійснювали способом, описаним для синтезу сполуки 5-({[2-[4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл]етил}(метил)аміно]сульфоніл}карбамоіл)-8-циклогексил-11-метокси-1,12b-дигідроциклопропа[d]індола [2,1-α][2]бензазепін-1a (2H)-карбонової кислоти (11c), використовуючи проміжну сполуку 15b замість метил 5-({[2-[4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл]етил}(метил)аміно]сульфоніл}карбамоіл)-8-циклогексил-11-

метокси-1,12b-дигідроциклопропа[d]індоло [2,1-α ][2]бензазепін-1а (2H)-карбоксилату (11b); m/z 736 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадія 3

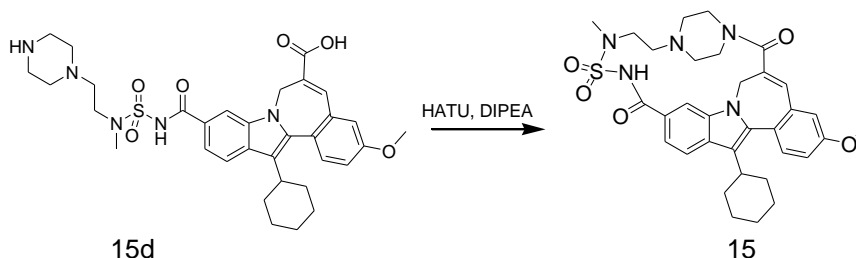


5

Синтез вказаної в заголовку сполуки 15d здійснювали способом, описаним для синтезу сполуки 8-циклогексил-11-метокси-5-((метил(2-піперазин-1-ілетил)аміно)сульфоніл)карбамоїл)-1,12b-дигідроциклопропа[d]індоло [2,1-α ][2]бензазепін-1а (2H)-карбонової кислоти (11d), використовуючи проміжну сполуку 15c замість 5-((2-[4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл]етил)(метил)аміно)сульфоніл)карбамоїл)-8-циклогексил-11-метокси-1,12b-дигідроциклопропа[d]індоло- [2,1-α ][2]бензазепін-1а (2H)-карбонової кислоти (11c), з отриманням 448 мг (кількісний вихід) бажаного продукту; m/z 636 [M+H]<sup>+</sup>.

10

### Стадія 4



15

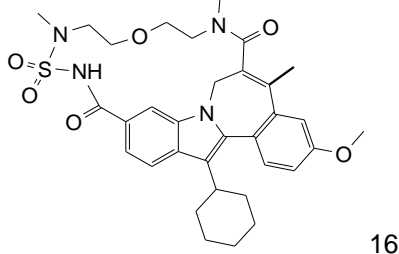
Синтез вказаної в заголовку сполуки 15 здійснювали способом, описаним для синтезу сполуки, 31-циклогексил-8-метокси-22-метил-21-тіа-1,13,20,22,25-пентаазагепта-цикло[23.2.2.1<sup>3,13</sup>.1<sup>12,15</sup>.1<sup>14,18</sup>.0<sup>3,5</sup>.0<sup>6,11</sup>]дотриаконта- 6,8,10,12(31),14 (30),15,17-гептаен-2,19-діону 21,21-діоксиду 11, використовуючи проміжну сполуку 15d замість 8-циклогексил-11-метокси-5-((метил(2-піперазин-1-ілетил)аміно)сульфоніл)карбамоїл)-1,12b-дигідроциклопропа[d]індоло [2,1-α ][2]бензазепін-1а (2H)-карбонової кислоти 11d, з отриманням 150 мг (34 % вихід) твердої речовини кремового кольору; m/z 618 [M+H]<sup>+</sup>.

20

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.06-1.18 (м, 1 H) 1.19-1.31 (м, 2 H) 1.31-1.50 (м, 2 H) 1.62-1.78 (м, 2 H) 1.81-1.93 (м, 1 H) 1.93-2.10 (м, 2 H) 2.53-3.21 (м, 12 H) 3.31-3.67 (м, 4H) 3.86 (с, 3 H) 4.33-4.51 (м, 1 H) 4.99-5.16 (м, 1 H) 7.06-7.14 (м, 2 H) 7.17 (д, J=8.02 Гц, 1 H) 7.52 (д, J=8.22 Гц, 1 H) 7.55-7.68 (м, 1 H) 7.77 (м, 1 H) 8.39 (м, 1 H).

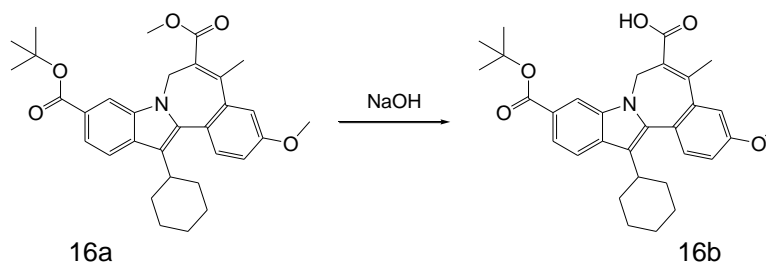
25

### Приклад 16 - синтез сполуки 16



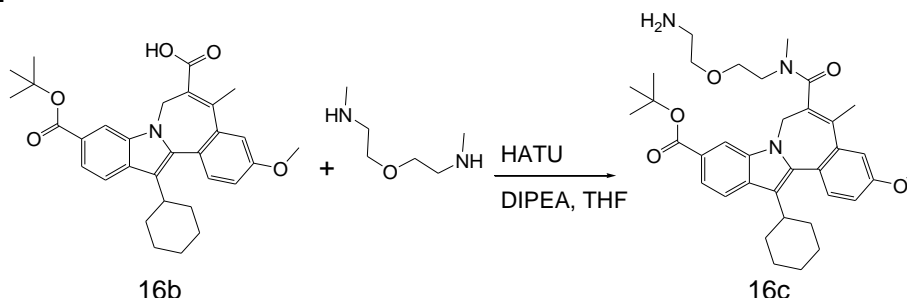
30

## Стадія 1



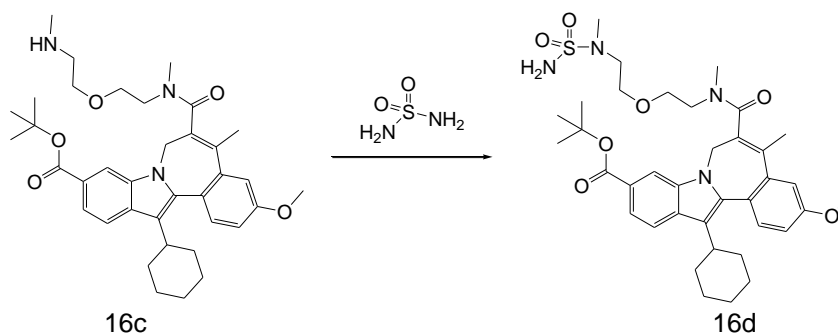
Розчин 50 % NaOH мас./мас. у воді (9,31 г) додавали до перемішаного розчину 16a (3,0 г, 5,82 ммоль) у ТГФ (100 мл) і MeOH (150 мл). Через 1 годину реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, й далі розбавляли охолодженою льодом водою (150мл). рН отриманого розчину доводили до рН 6 розбавленою HCl. Утворювався осад, який збирали фільтруванням, промивали водою й сушили у вакуумі з отриманням 3,17 г (89 %) 16b у вигляді жовтуватого порошку. Продукт використовували на наступній стадії без жодного подальшого очищення;  $m/z=502$  (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 2



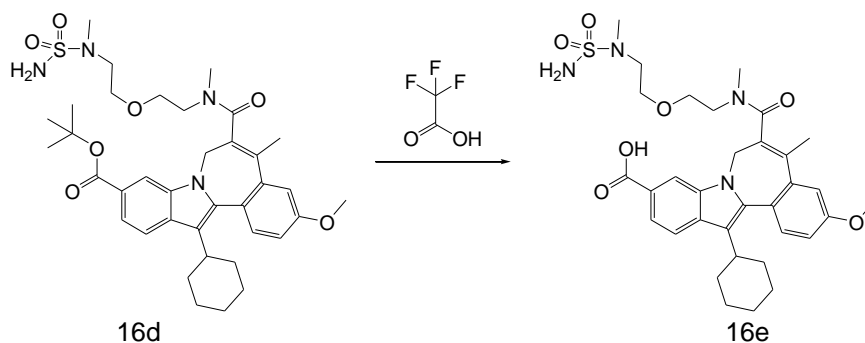
HATU (3,6 г, 9,48 ммоль) додавали в атмосфері азоту до перемішаного розчину 16b (3,17г, 6,32 ммоль), DIPEA (3,3 мл, 3 екв.) і 2,2'-оксис (N-метилетанаміну) (3,34 г, 4 екв.) в 60 мл сухого ТГФ. Через 1 год. реакцію гасили водою (100 мл), і реакційну суміш екстрагували етилацетатом (EtOAc). Органічний шар послідовно сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували й упарювали. Залишок розтирали у воді, фільтрували й сушили з отриманням 4,05 г (кількісний вихід) кінцевої сполуки 16c, використовуюваної безпосередньо на наступній стадії:  $m/z=616$  (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 3



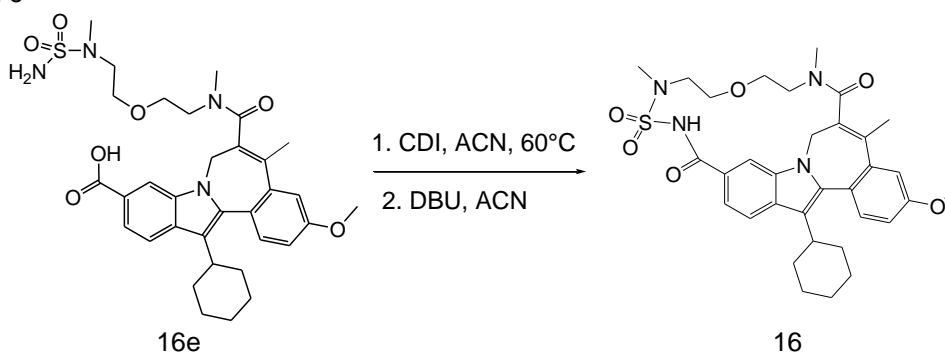
Розчин 16c (3,90 г, 6,33 ммоль) і сульфаміду (3,04 г, 6 екв.) в діоксані (100 мл) кип'ятили із зворотним холодильником при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім упарювали у вакуумі. Залишок знов розчиняли в DCM, промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували з отриманням 4,48 г (кількісний вихід) бажаного продукту 16d, використовуюваного безпосередньо на наступній стадії:  $m/z=695$  (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 4



ТФО (14,7 г, 129 ммоль) додавали до розчину 16d (4,48 г, 6,45 ммоль) в дихлорметані (50 мл). Через 1 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розтирали в ефірі, фільтрували й промивали ефіром, потім очищали хроматографією (градієнт від EtOAc до EtOAc/EtOH, 9:1) з отриманням 3,05 г (68 %) бажаного продукту 16e:  $m/z=639$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

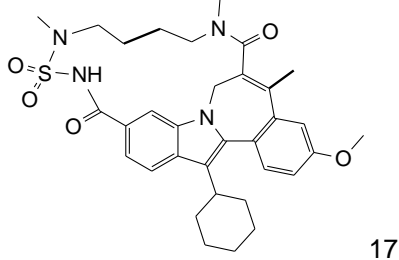
## Стадія 5



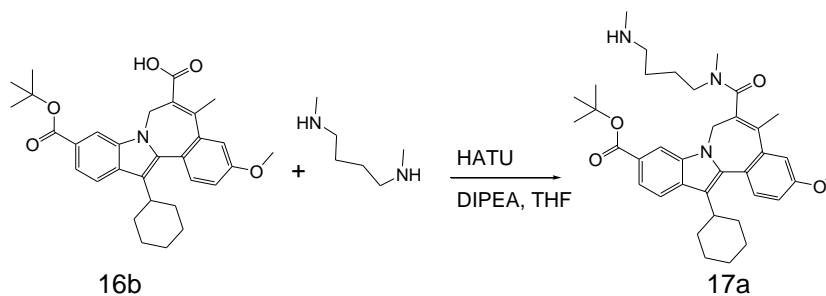
Карбонілдіімідазол (1,07 г, 6,59 ммоль) додавали до перемішаного розчину 16e (3,05 мг, 4,39 ммоль) в сухому ACN (40 мл). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 1 год.: спостерігали повне перетворення на проміжну сполуку ацилімідазолу. Отриманий розчин охолоджували до кт, розбавляли сухим ACN (300 мл), і додавали DBU (1,34 г, 2 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок знов розчиняли в DCM, промивали водою, сушили, фільтрували й концентрували. Очищенням колонковою хроматографією (градієнт від DCM до DCM/MeOH 9:1) отримували 930 мг (33 %) вказаного в заголовку продукту 16 у вигляді білого порошку:  $m/z=621$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 1.15-1.31 (м, 1 H) 1.31-1.52 (м, 3 H) 1.69-1.81 (м, 2 H) 1.84 (с, 3 H) 1.88-2.13 (м, 7 H) 2.45 (д,  $J=14.87$  Гц, 1 H) 2.76-2.92 (м, 1 H) 3.14 (с, 3 H) 3.40 (д,  $J=15.65$  Гц, 1 H) 3.54-3.70 (м, 3 H) 3.81-3.90 (м, 1 H) 3.93 (с, 3 H) 4.03-4.18 (м, 1 H) 4.37 (д,  $J=14.67$  Гц, 1 H) 4.64-4.80 (м, 2 H) 7.06 (д,  $J=8.80$  Гц, 1 H) 7.09 (с, 1 H) 7.48 (д,  $J=8.22$  Гц, 1 H) 7.57 (с, 1 H) 7.70 (д,  $J=8.22$  Гц, 1 H) 7.89 (д,  $J=8.41$  Гц, 1 H) 10.01 (шир. с., 1 H)

## 25 Приклад 17 - синтез сполуки 17

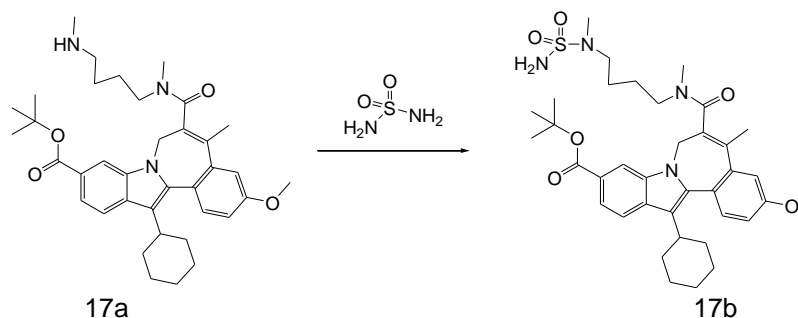


## Стадія 1



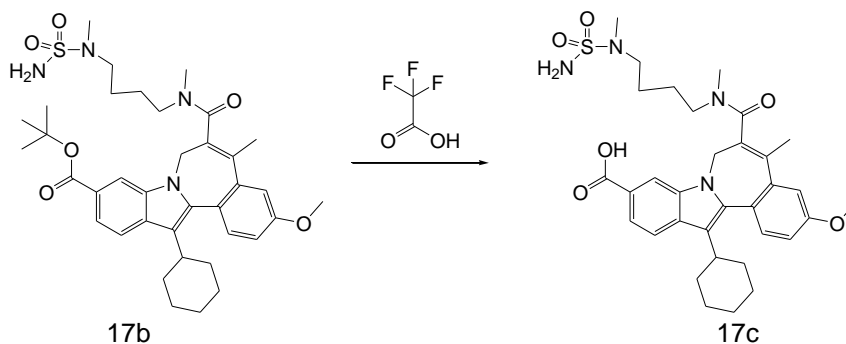
Синтез вказаної в заголовку сполуки 17a здійснювали способом, описаним для синтезу сполуки 16с, використовуючи N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-диметилбутан-1,4-діамін замість 2,2'-оксибіс (N-метилетанаміну), з отриманням 1,25 г (кількісний вихід) білої твердої речовини; m/z 600 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 2



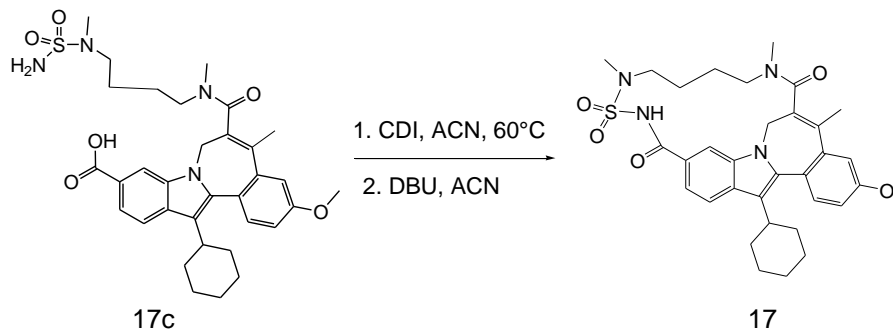
Синтез вказаної в заголовку сполуки 17b здійснювали способом, описаним для синтезу сполуки 16d, використовуючи сполуку 17a замість сполуки 16с, з отриманням 1 г (54 % вихід) жовтуватої твердої речовини; m/z 679 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 3



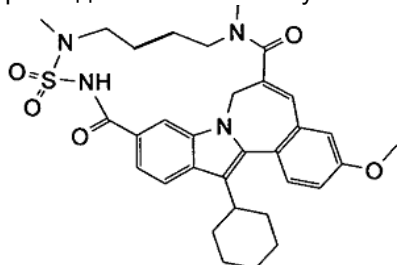
Синтез вказаної в заголовку сполуки 17с здійснювали способом, описаним для синтезу сполуки 16е, використовуючи сполуку 17b замість сполуки 16d, з отриманням 538мг (62 % вихід) слабкокоричневої твердої речовини; m/z 623 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 4



Синтез вказаної в заголовку сполуки 17 здійснювали способом, описаним для синтезу сполуки 16, використовуючи сполуку 17с замість сполуки 16е, з отриманням 70 мг (15 % вихід) білої твердої речовини;  $m/z$  605  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.08-1.20 (м, 1 H) 1.22-1.79 (м, 13 H) 1.88 (с, 6 H) 2.40-2.47 (м, 1 H) 2.69-2.83 (м, 1 H) 2.92-3.14 (м, 4 H) 3.56-3.72 (м, 1 H) 3.89 (с, 3 H) 3.92-4.04 (м, 1 H) 4.26 (д,  $J=14.67$  Гц, 1 H) 4.86 (д,  $J=14.09$  Гц, 1 H) 7.18 (дд,  $J=8.61, 2.15$  Гц, 1 H) 7.22 (д,  $J=2.15$  Гц, 1 H) 7.46-7.57 (м, 2 H) 7.80-7.92 (м, 1 H) 8.48 (с, 1 H) 11.39 (шир. с., 1 H)

#### Приклад 18 - синтез сполуки 18

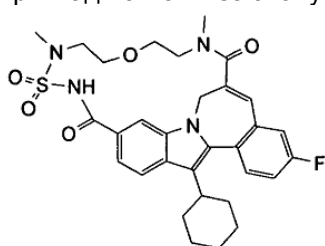


**18**

Синтез вказаної в заголовку сполуки 18 здійснювали, слідуючи 4-стадійному способу, описаному для синтезу сполуки 17, виходячи з проміжної сполуки 1b замість 16b, і отримували 0,5 г білої твердої речовини;  $m/z$  591  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.01-1.19 (м, 1 H) 1.18-1.52 (м, 5 H) 1.54-1.79 (м, 4 H) 1.80-2.08 (м, 4 H) 2.42-2.48 (м, 1 H) 2.63-2.80 (м, 1 H) 2.93 (с, 3 H) 2.98-3.14 (м, 1 H) 3.43-3.75 (м, 5 H) 3.85 (с, 3 H) 4.43 (д,  $J=14.87$  Гц, 1 H) 5.04 (д,  $J=14.48$  Гц, 1 H) 6.84 (шир. с., 1 H) 7.09 (с, 1 H) 7.18 (д,  $J=8.22$  Гц, 1 H) 7.45 (д,  $J=8.22$  Гц, 1 H) 7.55 (д,  $J=8.41$  Гц, 1 H) 7.87 (д,  $J=8.41$  Гц, 1 H) 8.35 (шир. с., 1 H) 11.33 (шир. с., 1 H)

#### Приклад 19 - синтез сполуки 19

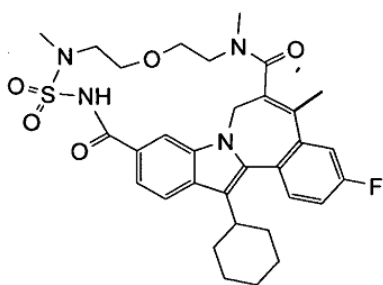


**19**

Синтез вказаної в заголовку сполуки 19 здійснювали, слідуючи 5-стадійному способу, описаному для синтезу сполуки 1, виходячи з проміжної сполуки 10-трет-бутил 6-метил 13-циклогексил-3-фтор-7H-індола [2,1- $\alpha$ ] [2]бензазепін-6,10-дикарбоксилату 19a замість 10-трет-бутил 6-метил 13-циклогексил-3-метокси-7H-індола [2,1- $\alpha$ ] [2]бензазепін-6,10-дикарбоксилату 1a, і отримували 180 мг білої твердої речовини;  $m/z$  595  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CHLOROFORM-d$ )  $\delta$  ppm 1.11-1.29 (м, 1 H) 1.29-1.53 (м, 3 H) 1.67-1.83 (м, 3 H) 1.87-2.11 (м, 4 H) 2.30 (шир. с., 3 H) 2.69-2.82 (м, 1 H) 2.81-2.98 (м, 1 H) 3.11 (с, 3 H) 3.46-3.58 (м, 1 H) 3.59-3.79 (м, 3 H) 3.90-4.08 (м, 1 H) 4.24-4.38 (м, 1 H) 4.43 (дд,  $J=14.73, 1.27$  Гц, 1 H) 4.97 (д,  $J=14.63$  Гц, 1 H) 6.73 (с, 1 H) 7.11 (дд,  $J=9.27, 2.63$  Гц, 1 H) 7.17-7.30 (м, 1 H) 7.57 (дд,  $J=8.68, 5.76$  Гц, 1 H) 7.69 (с, 1 H) 7.67 (дд,  $J=8.78, 1.56$  Гц, 1 H) 7.90 (д,  $J=8.78$  Гц, 1 H) 9.84 (шир. с., 1 H)

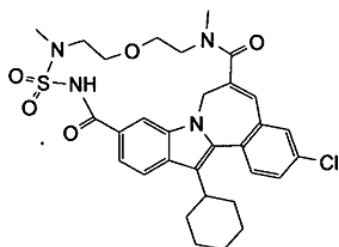
#### Приклад 20 - синтез сполуки 20

**20**

Синтез вказаної в заголовку сполуки 20 здійснювали, слідуючи 6-стадійному способу, описаному для синтезу сполуки 1, виходячи з проміжної сполуки 10-трет-бутил 6-метил 13-циклогексил-3-фтор-5-метил-7Н-індола [2,1-α][2]бензазепін-6,10-дикарбоксилату 20а замість 10-трет-бутил 6-метил 13-циклогексил-3-метокси-7Н-індола [2,1-α][2]бензазепін-6,10-дикарбоксилату 1а, і отримували 130 мг білої твердої речовини;  $m/z$  609  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 1.14-1.31 (м, 1 H) 1.32-1.46 (м, 3 H) 1.64-1.81 (м, 3 H) 1.84 (с, 3 H) 1.87-1.99 (м, 3 H) 2.01 (с, 3 H) 2.47 (д,  $J=14.63$  Гц, 1 H) 2.73-2.87 (м, 1 H) 3.14 (с, 3 H) 3.43 (д,  $J=15.02$  Гц, 1 H) 3.56-3.64 (м, 2 H) 3.65 (д,  $J=3.12$  Гц, 1 H) 3.74-3.88 (м, 1 H) 4.00-4.12 (м, 1 H) 4.35 (д,  $J=14.83$  Гц, 1 H) 4.64-4.75 (м, 1 H) 4.81 (д,  $J=14.63$  Гц, 1 H) 7.16-7.32 (м, 2 H) 7.53 (дд,  $J=8.39, 6.05$  Гц, 1 H) 7.64 (с, 1 H) 7.70 (д,  $J=8.39$  Гц, 1 H) 7.91 (д,  $J=8.39$  Гц, 1 H) 10.09 (шир. с., 1 H)

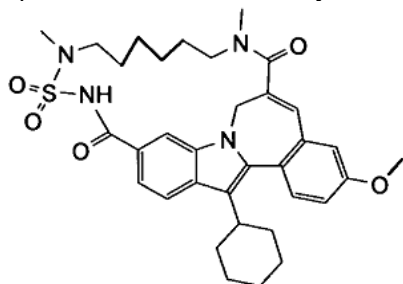
#### Приклад 21 - синтез сполуки 21

**21**

Синтез вказаної в заголовку сполуки 21 здійснювали, слідуючи 6-стадійному способу, описаному для синтезу сполуки 1, виходячи з проміжної сполуки 10-трет-бутил 6-метил 3-хлор-13-циклогексил-7Н-індола [2,1-α][2]бензазепін-6,10-дикарбоксилату 21а замість 10-трет-бутил 6-метил 13-циклогексил-3-метокси-7Н-індола [2,1-α][2]бензазепін-6,10-дикарбоксилату 1а, і отримували 270 мг білої твердої речовини;  $m/z$  611  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.08-1.22 (м, 1 H) 1.31-1.52 (м, 3 H) 1.63-1.78 (м, 2 H) 1.81-2.09 (м, 4 H) 2.50 (с, 3 H) 2.69-2.80 (м, 1 H) 3.00 (с, 3 H) 3.08-3.19 (м, 1 H) 3.19-3.28 (м, 1 H) 3.46-3.88 (м, 6 H) 4.52 (д,  $J=14.87$  Гц, 1 H) 5.12 (д,  $J=13.11$  Гц, 1 H) 6.97 (с, 1 H) 7.49 (д,  $J=7.83$  Гц, 1 H) 7.58-7.70 (м, 3 H) 7.94 (д,  $J=8.61$  Гц, 1 H) 8.36 (с, 1 H) 11.39 (шир. с., 1 H)

#### Приклад 22 - синтез сполуки 22

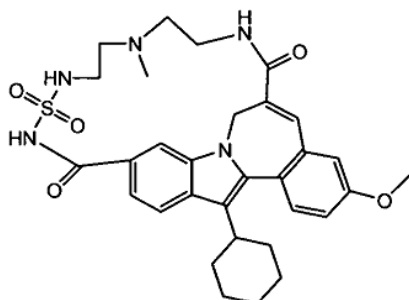
**22**

Синтез вказаної в заголовку сполуки 22 здійснювали, слідуючи 6-стадійному способу, описаному для синтезу сполуки 1, використовуючи N<sup>1</sup>,N<sup>6</sup>-диметилгексан-1,6-діамін замість 2,2'-оксидіс (N-метилетанаміну) на стадії 2, і отримували 50 мг білої твердої речовини;  $m/z$  619  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 1.00-1.64 (м, 11 H) 1.66-1.87 (м, 3 H) 1.87-2.15

(м, 4H) 2.47 (с, 3 H) 2.66-2.91 (м, 2 H) 3.23 (с, 3 H) 3.25-3.33 (м, 1 H) 3.33-3.45 (м, 1 H) 3.90 (с, 3 H) 4.09-4.25 (м, 1 H) 4.39 (д, J=14.28 Гц, 1 H) 5.14 (д, J=14.48 Гц, 1 H) 6.81 (с, 1 H) 6.90 (с, 1 H) 7.06 (дд, J=8.61, 2.15 Гц, 1 H) 7.45 (д, J=8.22 Гц, 1 H) 7.50 (д, J=8.61 Гц, 1 H) 7.81 - 7.96 (м, 2 H) 8.94 (шир. с., 1 H)

5 Приклад 23 - синтез сполуки 23



**23**

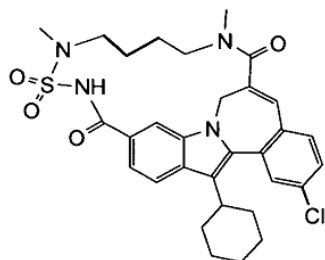
Синтез вказаної в заголовку сполуки 23 здійснювали, слідуючи 6-стадійному способу, описаному для синтезу сполуки 1, використовуючи N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-N<sup>1</sup>-(2-(метиламіно)етил)етан-1,2-діамін замість 2,2'-оксис (N-метилетанаміну), використовуюваного на стадії 2 синтезу сполуки 1, і отримували 20 мг білої твердої речовини; m/z 592 [M+H]<sup>+</sup>.

10

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.04 (д, J=5.87 Гц, 1 H) 1.06-1.22 (м, 1 H) 1.27-1.51 (м, 3 H) 1.60-1.78 (м, 2 H) 1.80-1.92 (м, 1 H) 1.92-2.07 (м, 3 H) 2.12 (с, 3 H) 2.27-2.41 (м, 1 H) 2.69-2.83 (м, 2 H) 2.83-2.97 (м, 2 H) 3.01-3.15 (м, 2 H) 3.17-3.28 (м, 2 H) 3.86 (с, 3 H) 4.21 (д, J=15.65 Гц, 1 H) 5.54 (д, J=15.65 Гц, 1 H) 7.11-7.25 (м, 2H) 7.35 (с, 1 H) 7.47 (д, J=8.22 Гц, 1 H) 7.53 (д, J=9.00 Гц, 1 H) 7.70-7.83 (м, 1 H) 8.32 (шир. с., 1 H) 8.37-8.50 (м, 1 H)

15

Приклад 24 - синтез сполуки 24



**24**

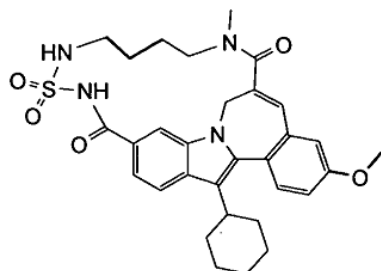
Синтез вказаної в заголовку сполуки 24 здійснювали, слідуючи 4-стадійному способу, описаному для синтезу сполуки 17, виходячи з проміжної сполуки 10-(трет-бутоксикарбоніл)-2-хлор-13-циклогексил-7H-індоло[2,1-α][2]бензазепін-6-карбонової кислоти 24b замість 10-(трет-бутоксикарбоніл)-13-циклогексил-3-метокси-5-метил-7H-індоло[2,1-α][2]бензазепін-6-карбонової кислоти 16b, і отримували 0,25 г білої твердої речовини; m/z 595 [M+H]<sup>+</sup>.

20

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 1.25-1.5 (м, 4 H) 1.5-1.8 (м, 4 H) 1.9-2.1 (м, 4 H) 1.8 (с., 3 H) 2.8-2.13 (м, 3 H) 2.5-2.6 (м, 2 H) 3.2 (с, 3 H) 3.6 (шир. с., 1 H) 4.1 (шир. с., 1H) 4.45 (д, J=15 Гц, 1 H) 5 (д, J=15 Гц, 1 H) 6.6 (с, 1 H) 7.25 (д, J=8.4 Гц, 1 H) 7.4 (дд, J=8.5, J=2.5 Гц, 1 H) 7.5-7.6 (м, 2H) 7.69 (с, 1 H) 7.9 (д, J=8.4 Гц, 1 H) 9.1 (шир. с., 1 H)

25

Приклад 25 - синтез сполуки 25



**25**

Синтез вказаної в заголовку сполуки 25 здійснювали, слідуючи 5-стадійному способу, описаному для синтезу сполуки 10, виходячи з проміжної сполуки 10-трет-бутил 6-метил 13-циклогексил-3-метокси-7H-індоло [2,1-α][2]бензазепін-6,10- дикарбоксилату 1a замість 5-трет-бутил 1a-метил 8-циклогексил-11-метокси-1,12b-дигідрциклопропа [d]індоло [2,1-α][2]бензазепін-1a, 5 (2H) -дикарбоксилату 8a, і отримували 45 мг білої твердої речовини; m/z 577

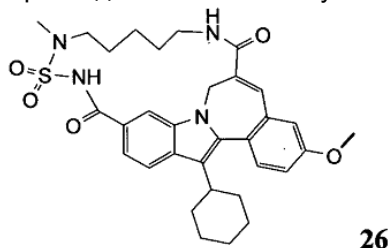
30

35

[M+H]<sup>+</sup>. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.03-1.19 (м, 1 H) 1.25-1.49 (м, 4 H) 1.49-2.29 (м, 10 H) 2.67-2.82 (м, 1 H) 2.84-3.04 (м, 1 H) 3.05-3.24 (м, 1 H) 3.48-3.72 (м, 5 H) 3.86 (с, 3 H) 4.42 (д, J=14.67 Гц, 1 H) 5.00 (д, J=14.28 Гц, 1 H) 6.84 (шир. с., 1 H) 7.09 (с, 1 H) 7.18 (д, J=8.41 Гц, 1 H) 7.47 (д, J=7.83 Гц, 1 H) 7.55 (д, J=8.41 Гц, 1 H) 7.75-7.92 (м, 1 H) 8.19-8.41 (м, 1 H) 11.27 (шир. с., 1 H)

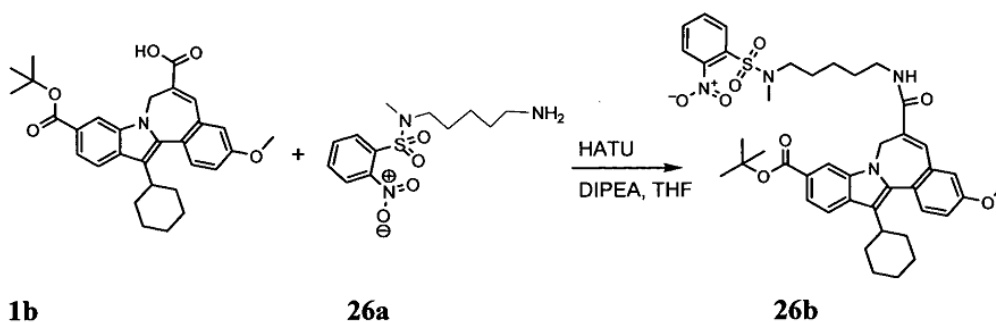
5

Приклад 26 - синтез сполуки 26



10

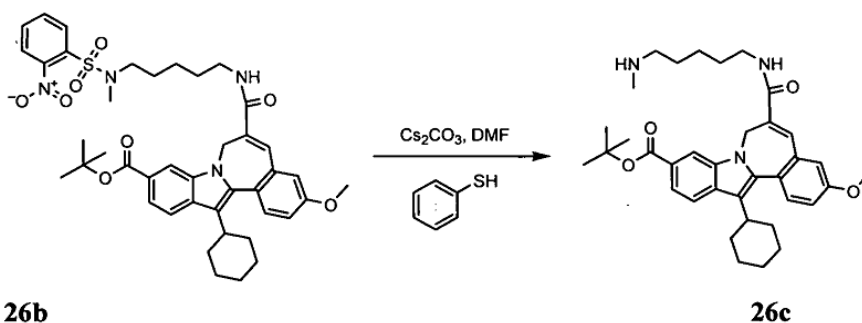
Стадія 1



15

Розчин 606 мг (1,24 ммоль) 1b, 410 мг (1,1 екв.) 26a, 710 мг (1,5 екв.) HATU і 0,65 мл (3 екв.) діізопропілетиламіну в сухому ДМФ (10 мл) перемішували при кт протягом 1 год. Потім рс розбавляли водою, й утворений жовтий осад фільтрували, промивали водою й очищували флеш-хроматографією (елюент від DCM до DCM/MeOH 0,5 %) з отриманням бажаного продукту 26b з кількісним виходом у вигляді жовтого порошку; m/z 771 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 2

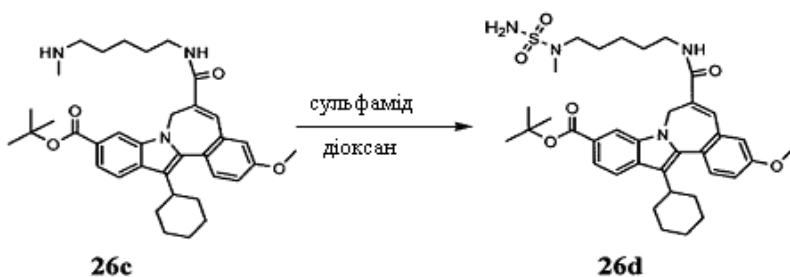


20

25

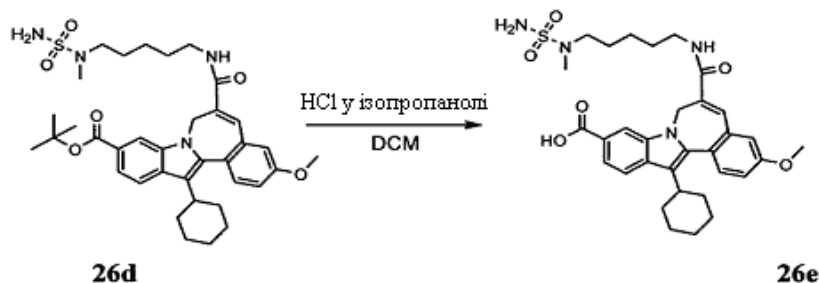
До розчину 1,1 г (1,44 ммоль) 26b і тіофенолу (0,32 г, 2 екв.) в сухому ДМФ (15 мл) додавали карбонат цезію (0,94 г, 2 екв.) при кт. Через 2 год. рс розбавляли водою й екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Далі утворений залишок очищали флеш-хроматографією (елюент: від DCM до DCM/NH<sub>3</sub> в MeOH 85/15) з отриманням 0,77 г (90 % вихід) 26c у вигляді жовтого порошку; m/z 586 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 3



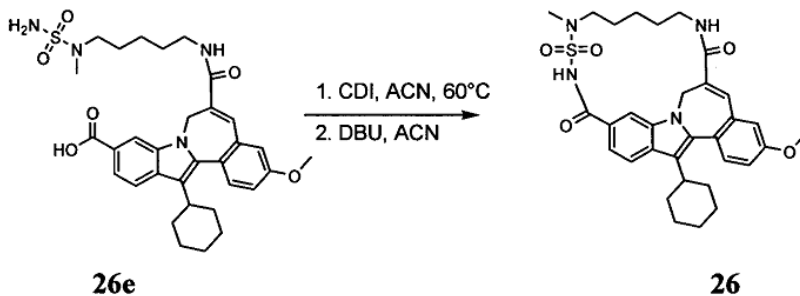
Суміш 26с (0,72 г, 1,23 ммоль) і сульфаміду (0,35 г, 3 екв.) в діоксані (15 мл) кип'ятили із зворотним холодильником до завершення реакції. Потім рс концентрували у вакуумі, й залишок розтирали в DCM. Утворений осад, що становить надлишок сульфаміду, фільтрували. Органічний шар концентрували й очищували флеш-хроматографією (елюент: від DCM до DCM/MeOH 1 %) з отриманням 776 мг (95 % вихід) бажаного продукту 26d у вигляді ясно-жовтого порошку;  $m/z$  665  $[M+H]^+$ .

#### Стадія 4



Розчин 26d (0,72 г, 1,086 ммоль) в 10 мл HCl в ізопропанолі й 5 мл DCM перемішували при кт протягом 3 год. Потім рс концентрували у вакуумі, й залишок розтирали в діетиловому ефірі. Утворений осад фільтрували, промивали ефіром і сушили у вакуумі протягом ночі з отриманням 661 мг (97 % вихід) бажаного продукту 26е у вигляді ясно-жовтого порошку;  $m/z$  609  $[M+H]^+$ .

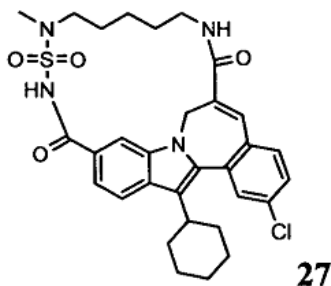
#### Стадія 5



Розчин 26е (0,6 г, 0,971 ммоль) і CDI (0,205 г, 1,3 екв.) в ацетонітрилі (10 мл) нагрівали при 60°C до повного утворення проміжної сполуки ацилімідазолу (~1 год.). Потім рс розбавляли 20 мл ацетонітрилу, і DBU (0,296 г, 2 екв.) додавали при кт. РС перемішували при кт до закінчення реакції, потім концентрували. Залишок знову розчиняли у воді, і потім оцтову кислоту додавали до pH 2. Утворений осад фільтрували, промивали водою й очищали флеш-хроматографією (елюент: від DCM до DCM/MeOH 5 %) з отриманням 0,315 г (55 % вихід) бажаного продукту 26 у вигляді жовтуватого порошку;  $m/z$  591  $[M+H]^+$ .

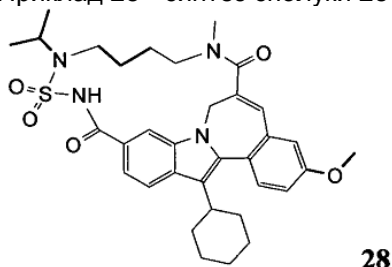
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.07-2.09 (м, 16 H) 2.71-2.84 (м, 1 H) 2.94 (с, 3 H) 3.01-3.18 (м, 2 H) 3.19-3.31 (м, 2 H) 3.87 (с, 3 H) 4.25 (д,  $J=15.06$  Гц, 1 H) 5.52 (д,  $J=15.26$  Гц, 1 H) 7.16-7.26 (м, 2H) 7.32-7.44 (м, 2 H) 7.54 (д,  $J=9.19$  Гц, 1 H) 7.86 (д,  $J=8.61$  Гц, 1 H) 8.26 (с, 1 H) 8.40-8.51 (м, 1 H) 11.61 (шир. с., 1 H)

Приклад 27 - синтез сполуки 27



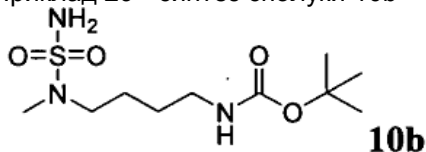
Синтез вказаної в заголовку сполуки 27 здійснювали, слідуючи 5-стадійному способу, описаному для синтезу сполуки 26, виходячи з проміжної сполуки 10-(трет-бутоксикарбоніл)-2-хлор-13-циклогексил-7Н-індоло[2,1- $\alpha$ ][2]бензазепін-6-карбонової кислоти 24b замість 10- (трет-бутоксикарбоніл)-13-циклогексил-3-метокси-7Н-індоло[2,1- $\alpha$ ][2]бензазепін-6-карбонової кислоти 1b, і отримували 85 мг жовтої твердої речовини;  $m/z$  596  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1.21-1.5 (м, 10 H) 1.75-1.8 (м, 2 H) 1.9-2.1 (м, 4 H) 2.75 (шир. с., 1 H) 3.01 (с, 3 H) 3.1-3.2 (м, 2 H) 3.5-3.6 (м, 2 H) 4.23 (дд,  $J=15.28, 1.27$  Гц, 1 H) 5.6 (д,  $J=15.28$  Гц, 1 H) 7.4 (с, 1 H) 7.5-7.6 (м, 3 H) 7.65 (д,  $J=8.5$  Гц, 1 H) 7.8 (с, 1 H) 7.9 (д,  $J=8.5$  Гц, 1 H) 7.69 (с, 1 H) 8.64 (шир. с., 1 H)

Приклад 28 - синтез сполуки 28



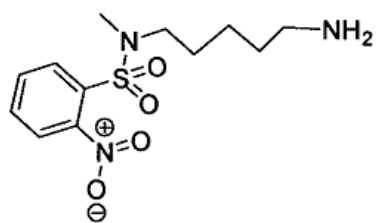
Синтез вказаної в заголовку сполуки 28 здійснювали, слідуючи 5-стадійному способу, описаному для синтезу сполуки 10, виходячи з проміжної сполуки 10-трет-бутил 6-метил 13-циклогексил-3-метокси-7Н-індоло [2,1- $\alpha$ ][2]бензазепін-6,10- дикарбоксилату 1a замість 5-трет-бутил 1a-метил 8-циклогексил-11-метокси-1,12b-дигідродіпропа [d]індоло [2,1- $\alpha$ ][2]бензазепін-1a, 5 (2H)-дикарбоксилату 8a, і використовуючи N- [4-(метиламіно)бутил]-N- (1-метилетил)сульфамід 28a замість N- (4-амінобутил)-N-метилсульфаміду 10b, і отримували 50 мг бажаного продукту 28;  $m/z$  619  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 1.05-1.15 (м, 1 H) 1.18 (д,  $J=6.65$  Гц, 3 H) 1.25 (д,  $J=6.46$  Гц, 3 H) 1.28-1.51 (м, 4 H) 1.53-2.31 (м, 13 H) 2.67-2.85 (м, 1 H) 3.01-3.19 (м, 1 H) 3.51-3.73 (м, 1H) 3.89 (с, 3 H) 3.95-4.15 (м, 1 H) 4.42 (д,  $J=14.48$  Гц, 1 H) 4.52-4.72 (м, 1 H) 5.01 (д,  $J=14.48$  Гц, 1 H) 6.68 (с, 1 H) 6.87 (с, 1 H) 7.05 (д,  $J=8.41$  Гц, 1 H) 7.52 (д,  $J=8.41$  Гц, 1 H) 7.63 (д,  $J=8.22$  Гц, 1 H) 7.77-7.99 (м, 2 H) 9.42 (шир. с., 1 H)

Приклад 29 - синтез сполуки 10b



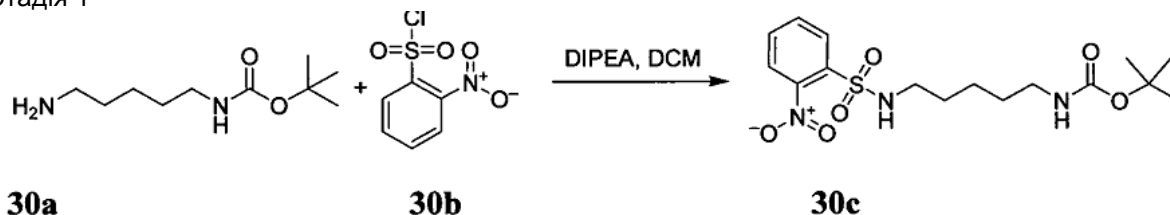
Суміш трет-бутил 4-(метиламіно)бутилкарбамату (4 г, 19,77 ммоль) і діаміду сірчаної кислоти (7,6 г, 4 екв.) в діоксані (10 мл) нагрівали при 100°C в НВЧ-печі протягом 30 хвил. Потім рс концентрували у вакуумі, й додавали DCM. Утворений білий осад, що становив надлишок діаміду сірчаної кислоти, фільтрували, й фільтрат послідовно промивали розбавленою HCl, потім насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Розтирання в діізопропіловому ефірі приводило до 3,55 г (64 % вихід) трет-бутил 4-(метил(сульфамойл)аміно)бутилкарбамату 10b у вигляді білої твердої речовини;  $m/z$  282  $[M+H]^+$ .

Приклад 30 - синтез сполуки 26a



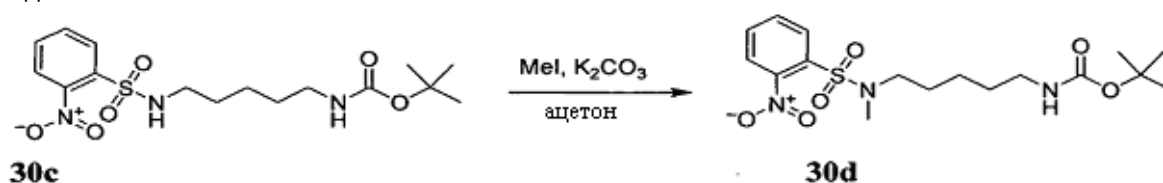
**26a**

## Стадія 1



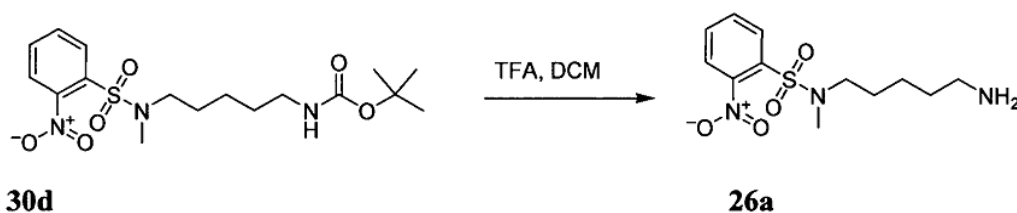
До розчину трет-бутил 5-амінопентилкарбамату 30а (20 г, 99 ммоль) і 2-нітробензол-1-сульфонілхлориду 30b (23 г, 1,05 екв.) в DCM (200 мл) додавали по краплях діізопропілетиламін (19,2 г, 1,5 екв.) при 0°C. Після перемішування при кт протягом ночі, рс послідовно промивали водним розчином лимонної кислоти, потім насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Розтирання в діізопропіловому ефірі приводило до 32,61 г (85 % вихід) трет-бутил 5-(2-нітрофенілсульфонамідо) пентилкарбамату 30с у вигляді білої твердої речовини;  $m/z$  388  $[M+H]^+$ .

## Стадія 2



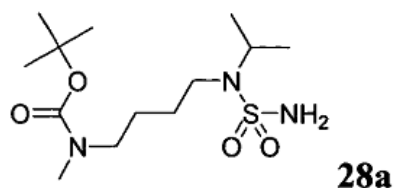
До суміші трет-бутил 5-(2-нітрофенілсульфонамідо)пентилкарбамату 30с (32,61 г, 84ммоль) і карбонату калію (13,96 г, 1,2 екв.) в ацетоні (300 мл) додавали метилйодид (5,5мл, 1,05 екв.). Після перемішування при кт протягом ночі, ще додавали метилйодид (1 екв.) і карбонат калію (0,6 екв.), і рс перемішували при кт до завершення реакції. Потім рс розбавляли водою й екстрагували DCM. Органічний шар відділяли, промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Розтирання в діізопропіловому ефірі приводило до 31,59 г (93 % вихід) трет-бутил 5-(N-метил-2-нітрофенілсульфонамідо)пентилкарбамату 30d у вигляді білої твердої речовини;  $m/z$  402  $[M+H]^+$ .

## Стадія 3

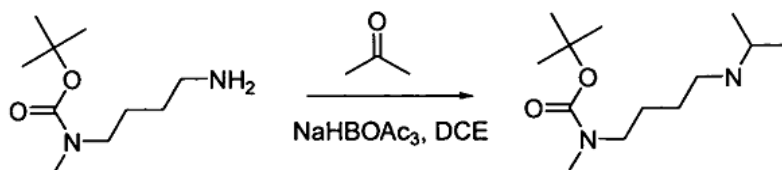


Розчин трет-бутил 5-(N-метил-2-нітрофенілсульфонамідо)пентилкарбамату 30d (31,5г, 79 ммоль) і трифтороцтової кислоти (29,2 мл, 5 екв.) у DCM (300 мл) перемішували при кт до завершення реакція (~ 16 год.). Потім рс концентрували у вакуумі, розчиняли знову в DCM, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2 рази), потім насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Розтирання в діізопропіловому ефірі приводило до 23,7 г (кількісний вихід) N- (5-амінопентил)-N-метил-2-нітробензолсульфонаміду 26а у вигляді жовтуватої твердої речовини;  $m/z$  302  $[M+H]^+$ .

Приклад 31 - синтез сполуки 28а

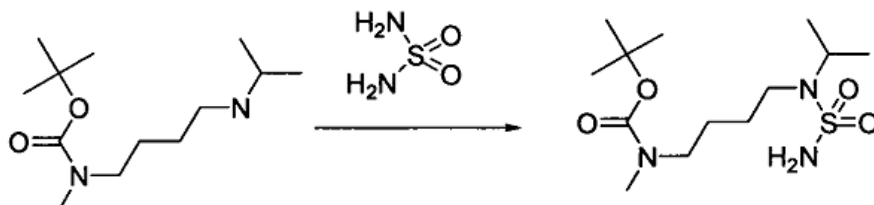


Стадія 1

**31a****31b**

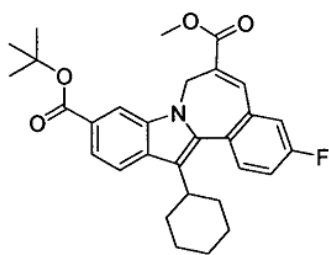
Суміш трет-бутил 4-амінобутил(метил)карбамату 31a (287 мг, 1,42 ммоль), ацетону (75 мг, 1,29 ммоль) і триацетоксиборгідриду натрію (383 мг, 1,8 ммоль) перемішували в атмосфері азоту при кт до завершення реакції. Потім рс концентрували, розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували ефіром (2 рази). Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували з отриманням 200 мг (63 % вихід) бажаного продукту трет-бутил 4- (ізопропіламіно)бутил(метил)карбамату 31b, використовуюваного без подальшого очищення на наступній стадії;  $m/z$  245  $[M+H]^+$ .

Стадія 2

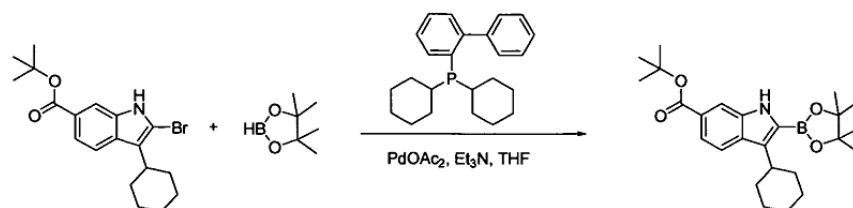
**31b****28a**

Суміш трет-бутил 4-(ізопропіламіно)бутил(метил)карбамату 31b (3,38 г, 13,8 ммоль) і діаміду сірчаної кислоти (3,99 г, 3 екв.) в діоксані (10 мл) нагрівали при 110°C в НВЧ-печі протягом 60 хвилин. Потім рс концентрували у вакуумі, й додавали DCM. Утворений білий осад, що становить надлишок діаміду сірчаної кислоти, відфільтровували, й фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищували флеш-хроматографією (елюент: від DCM до DCM/MeOH 20 %) з отриманням 1,7 г (38 % вихід) бажаного продукту трет-бутил 4-(ізопропіл(сульфамойл)аміно)бутил(метил)карбамату 28a;  $m/z$  324  $[M+H]^+$ .

Приклад 32 - синтез сполуки 19a

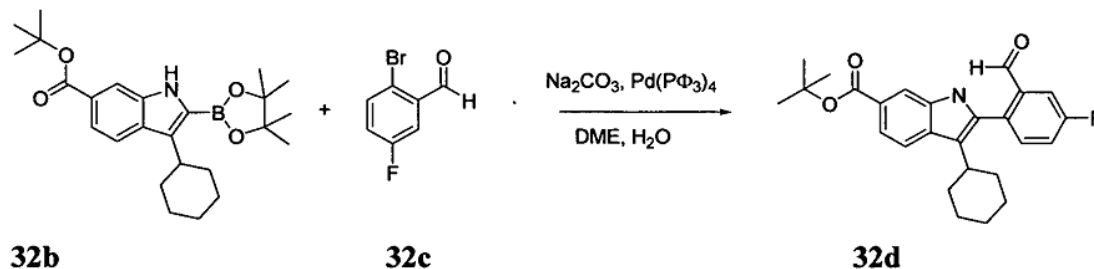
**19a**

Стадія 1

**32a****32b**

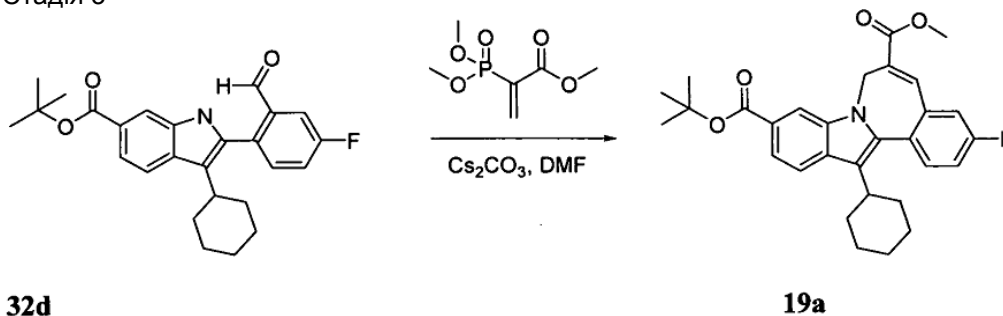
Суміш трет-бутил 2-бром-3-циклогексил-1Н-індол-6-карбоксилату 32а (5 г, 13,22ммоль, синтезованого як описано в патенті США 2007270406 А1), пінаколборану (5,75мл, 3екв.) і триетиламіну (7,35 мл, 4 екв.) у ТГФ (50 мл) перемішували при кт протягом 3 год. Потім до реакційної суміші додавали ацетат паладію (90 мг, 0,03 екв.) і біфеніл-2-ілдициклогексилфосфін (556 мг, 0,12 екв.), і рс нагрівали при 80°C протягом 2 год. Потім реакційну суміш залишали охолоджуватися до кт і виливали у водний розчин NH<sub>4</sub>Cl, далі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищували колонковою хроматографією, використовуючи градієнт етилацетату в гептані, з отриманням 3,5 г (70 % вихід) бажаного продукту трет-бутил 3-циклогексил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1Н-індол-6-карбоксилату 32b; m/z 426 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 2



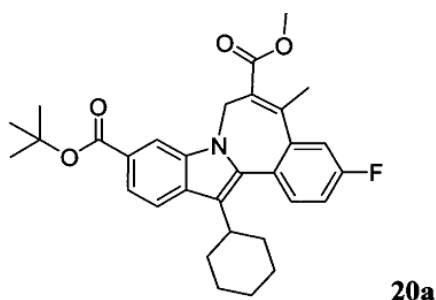
До суміші трет-бутил 3-циклогексил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1Н-індол-6-карбоксилату 32b (2,77 г, 6,5 ммоль) і 2-бром-5-фторбензальдегіду 32с (1,58 г, 1,2екв.) у DME (40 мл) додавали розчин карбонату натрію (2,07 г, 3 екв.) у воді (15 мл). Потім одержану суміш продували азотом при кт протягом 10 хвилин. Після додання тетракистрифенілфосфінпаладію (376 мг, 0,05 екв.), рс нагрівали при 70°C протягом 1 год. Потім суміш залишали охолоджуватися до кт і виливали у воду, потім екстрагували етилацетатом (3 рази). Залишок перекристалізовували із суміші діізопропілового ефіру/гептан з отриманням 2 г (73 % вихід) бажаного продукту трет-бутил 3-циклогексил-2-(4-фтор-2-формілфеніл)-1Н-індол-6-карбоксилату 32d у вигляді білої твердої речовини; m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадія 3

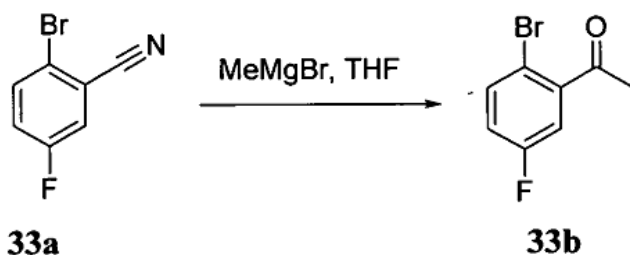


Суміш трет-бутил 3-циклогексил-2- (4-фтор-2-формілфеніл)-1Н-індол-6-карбоксилату 32d (2 г, 4,75 ммоль), карбонату цезію (1,85 г, 1,2 екв.) і метил 2-(диметоксифосфорил) акрилату (16,475 мл, 0,36 М розчин в толуолі, 1,25 екв.) у ДМФ (80 мл) перемішували при 60°C протягом 2 год. Потім реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, виливали у воду й екстрагували етилацетатом. Далі органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи суміш гептани/дихлорметан, з отриманням 2 г (86 % вихід) бажаного продукту 10-трет-бутил 6-метил 13-циклогексил-3-фтор-7Н-індола [2,1-α][2]бензазепін-6,10-дикарбоксилату 19а; m/z 490 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 33 - синтез сполуки 20а



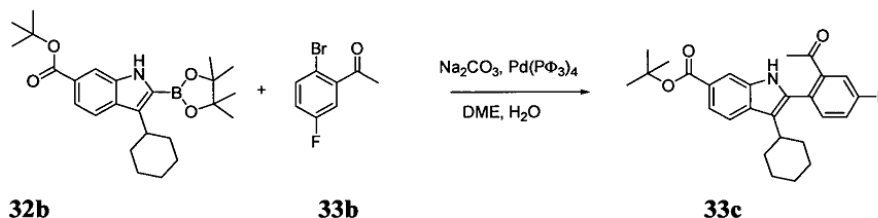
Стадія 1



5

До розчину 2-бром-5-фторбензонітрилу 33a (10 г, 50 ммоль) в сухому тетрагідрофурані (100 мл) в атмосфері азоту додавали метилмагнійбромід (3,2 М в ефірі, 19мл, 60,0 ммоль), і отриману суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 4 годин. Потім рс охолоджували до кт, виливали в 2 N розчин HCl (100 мл) і далі розбавляли метанолом (100 мл). Утворений розчин зеленого кольору концентрували на паровий бані протягом 1 год., при цьому органічні розчинники видалялися, й сирий продукт випадав у осад. Потім реакційну суміш екстрагували етилацетатом, сушили над  $MgSO_4$  і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи гептан і дихлорметан, з отриманням 4,88 г (45 % вихід) бажаного продукту 1-(2-бром-5-фторфеніл)етанону 33b у вигляді масла рожевого кольору;  $m/z$  218  $[M+H]^+$ .

Стадія 2

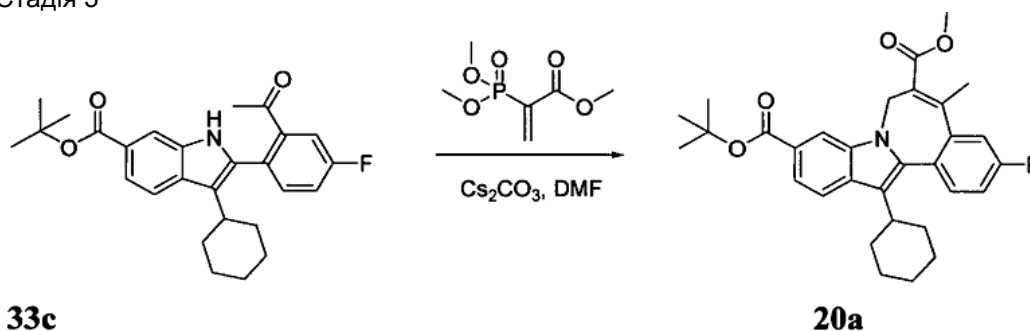


20

Указаний у заголовку продукт трет-бутил 2-(2-ацетил-4-фторфеніл)-3-циклогексил-1H-індол-6-карбоксилат 33c синтезували способом, описаним для синтезу трет-бутил 3-циклогексил-2-(4-фтор-2-формілфеніл)-1H-індол-6-карбоксилату 32d, використовуючи 1-(2-бром-5-фторфеніл)етанон 33b замість 2-бром-5-фторбензальдегіду 32с, і отримували продукт з 65 % виходом у вигляді білої твердої речовини;  $m/z$  436  $[M+H]^+$ .

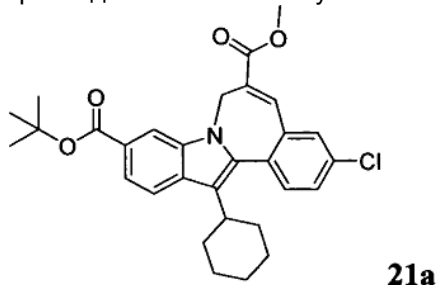
25

Стадія 3

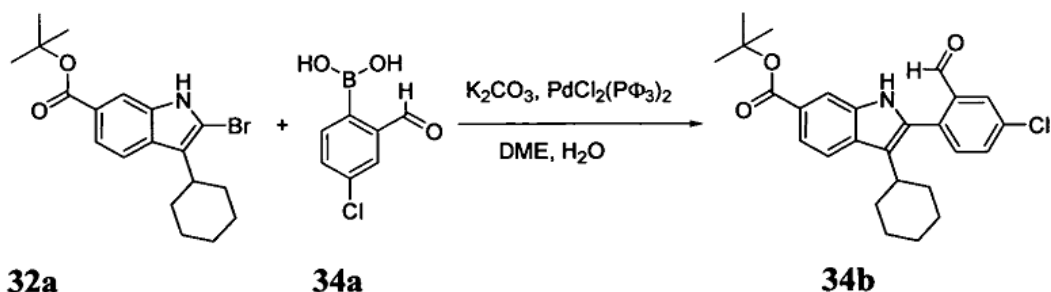


Вказаний у заголовку продукт 6-метил 13-циклогексил-3-фтор-5-метил-7Н-індоло [2,1- $\alpha$ ][2]бензазепін-6,10-дикарбоксилат 20а синтезували способом, описаним для синтезу 10-трет-бутил 6-метил 13-циклогексил-3-фтор-7Н-індоло [2,1- $\alpha$  ],[2]бензазепін-6,10-дикарбоксилату 19а, використовуючи трет-бутил 2-(2-ацетил-4-фторфеніл)-3-циклогексил-1Н-індол-6-карбоксилат 33с замість трет-бутил 3-циклогексил-2- (4-фтор-2-формілфеніл)-1Н-індол-6-карбоксилату 32d, і продукт отримували з виходом 11 % у вигляді білої твердої речовини;  $m/z$  504  $[M+H]^+$ .

Приклад 34 - синтез сполуки 21а

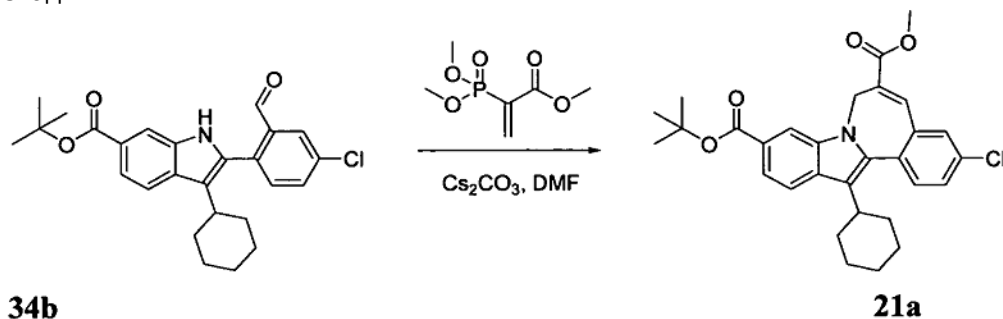


Стадія 1



Похідну броміндолу 32а (5 г, 13,22 ммоль), 4-хлор-2-формілфенілборонову кислоту 34а (3,17 г, 17,18 ммоль) і карбонат калію (4,20 г, 30,4 ммоль) розчиняли в 100 мл суміші 1,2-диметоксетан (80 мл)/вода (20 мл) 4/1, і отриманий розчин ретельно продували аргонном. Далі додавали біс(трифенілфосфін)паладію(II) хлорид (0,464 г, 0,661 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 63°C в атмосфері аргону протягом 3 год. Потім реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою й насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили (насичений розчин солі, сульфат) і упарювали. Залишок поглинали в DIPE і перемішували й піддавали дії ультразвуку в гептані з кількома мл доданого DIPE. Утворену тверду речовину відфільтровували й сушили з отриманням 4,97 г (86 % вихід) бажаного продукту трет-бутил 2-(4-хлор-2-формілфеніл)-3-циклогексил-1Н-індол-6-карбоксилату 34b;  $m/z$  431  $[M+H]^+$ .

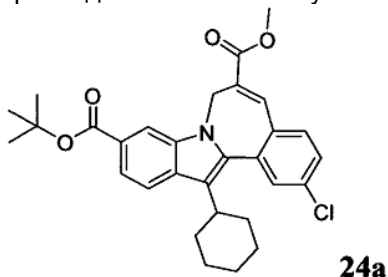
Стадія 2



Похідну індолу 34b (4,95 г, 11,30 ммоль) і карбонат цезію (4,42 г, 13,56 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (сухий) (50 мл), і додавали метил 2-(диметоксифосфорил)акрилат (3,23 г, 14,13 ммоль). РС перемішували при 65°C протягом 2 год. Потім реакційну суміш охолоджували до кт і додавали по краплях в 300 мл води при енергійному перемішуванні. Утворену жовтувату тверду речовину фільтрували, промивали водою й сушили з отриманням

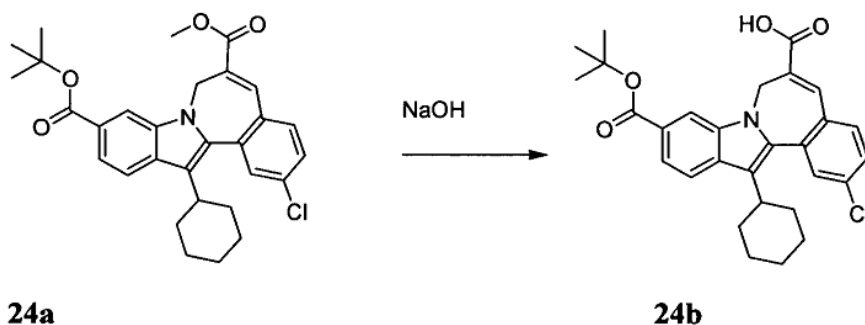
5,40 г (94 % вихід) бажаного продукту 10-трет-бутил-6-метил-3-хлор-13-циклогексил-7H-індола [2,1-α ] [2]бензазепін-6,10-дикарбоксилату 21a, використуваного без подальшого очищення на наступній стадії;  $m/z$  507  $[M+H]^+$ .

5 Приклад 35 - синтез сполуки 24a



Вказану в заголовку сполуку 24a синтезували, слідуючи 2-стадійному способу, описаному для синтезу 10-трет-бутил-6-метил-3-хлор-13-циклогексил-7H-індола [2,1-α ] [2]бензазепін-6,10-дикарбоксилату 21a, використовуючи 5-хлор-2-формілфенілборонову кислоту на першій стадії  
10 замість 4-хлор-2-формілфенілборонової кислоти 34a, й отримували продукт з виходом 70 % у вигляді жовтуватої твердої речовини;  $m/z$  507  $[M+H]^+$ .

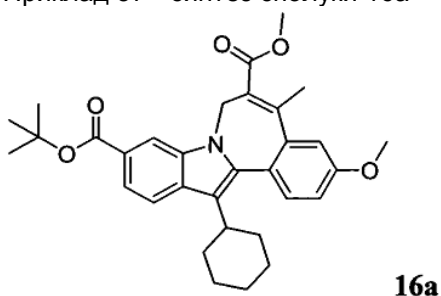
Приклад 36 - синтез сполуки 24b



15

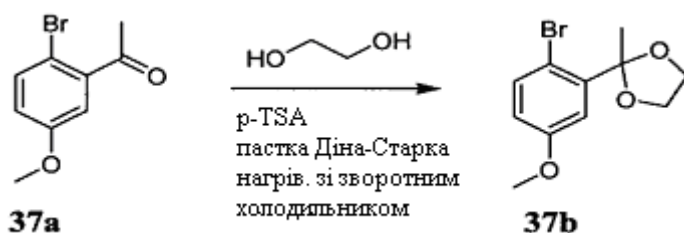
Розчин NaOH (6,38 г) в 25 мл води додавали до перемішаного розчину похідної індола 24a в ТГФ (100 мл) і MeOH (150 мл). Через 1 годину реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, потім розбавляли охолодженою льодом водою (150 мл). Далі pH отриманого розчину доводили до pH 6 HCl, потім розчин екстрагували дихлорметаном і сушили над  $MgSO_4$ .  
20 Розчинник видаляли, далі залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи суміш DCM/MeOH як елюент, з отриманням 1,7 г (87 % вихід) жовтуватої твердої речовини;  $m/z$  492  $[M+H]^+$ .

Приклад 37 - синтез сполуки 16a



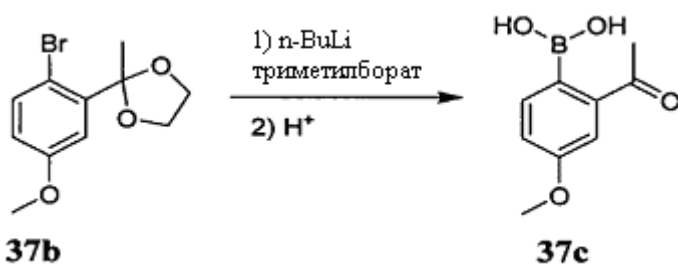
25

## Стадія 1



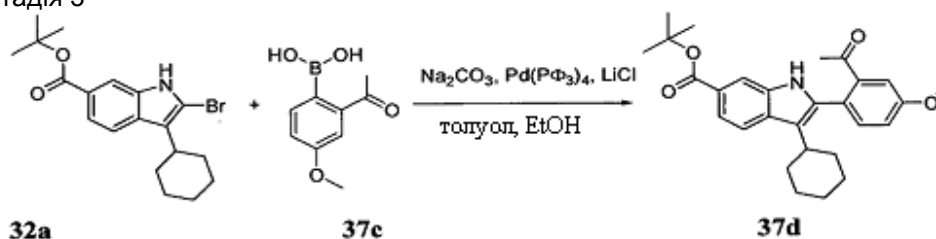
- 5 Етан-1,2-діол (4,06 г) і Tos-OH (0,41 г) додавали до розчину 1-(2-бром-5-метоксифеніл)етанону 37a (5 г) в толуолі (950 мл). Розчин нагрівали із зворотним холодильником при перемішуванні в 3-х-горлій круглодонній колбі з пасткою Діна-Старка протягом 3 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Суміш переносили в ділительну лійку, й додавали розчин карбонату натрію (1 М, 50 мл). Суміш
- 10 перемішували, й утворювалися дві фази. Органічний шар відділяли, промивали водою (2 × 50мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі з отриманням 6,5 г (кількісний вихід) бажаного продукту 2-(2-бром-5-метоксифеніл)-2-метил-1,3-діоксолану 37b у вигляді білої твердої речовини.

## 15 Стадія 2



- Бромпохідну сполуки 37b (6 г) розчиняли в сухому ТГФ (60 мл), і розчин охолоджували до -78°C. Потім n-BuLi (16,5 мл) обережно додавали при такій швидкості, при якій температура не
- 20 перевищувала -60°C. Через 1 год., B(O-i-Pr)<sub>3</sub> (6,2 г) охайно додавали по краплях при -78°C. Після додавання всієї кількості охолодну ванну відставляли. Суміш перемішували при 0°C протягом 2,5 год., потім 2 N HCl (60 мл) додавали, і РС перемішували при кт протягом 2 год. Далі органічний розчинник видаляли у вакуумі, й водний шар насичували NaCl і екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали у вакуумі з отриманням 3 г бажаного
- 25 продукту 2-ацетил-4-метоксифенілборонової кислоти 37c.

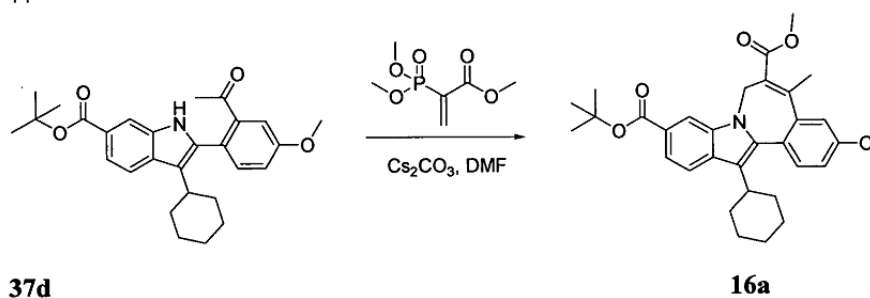
## Стадія 3



- 30 Указаний у заголовку продукт трет-бутил 2-(2-ацетил-4-метоксифеніл)-3-циклогексил-1H-індол-6-карбоксилат 37d синтезували способом, подібним способу, описаному для синтезу трет-бутил 2-(4-хлор-2-формілфеніл)-3-циклогексил-1H-індол-6-карбоксилату 34b, використовуючи 2-ацетил-4-метоксифенілборонову кислоту 37c замість 4-хлор-2-формілфенілборонової кислоти 34a.

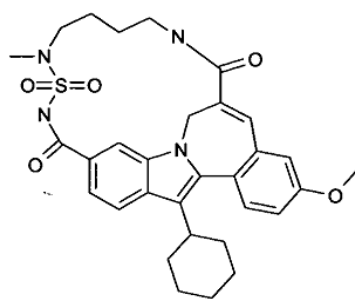
35

## Стадія 4



- 5 Вказаний у заголовку продукт 10-трет-бутил 6-метил 13-циклогексил-3-метокси-5-метил-7Н-індола [2,1-α][2]бензазепін-6,10-дикарбоксилат 16а синтезували способом, подібним способу, описаному для синтезу 10-трет-бутил 6-метил 13-циклогексил-3-фтор-5-метил-7Н-індола [2,1-α][2]бензазепін-6,10-дикарбоксилату 20а, використовуючи трет-бутил 2-(2-ацетил-4-метоксифеніл)-3-циклогексил-1Н-індол-6-карбоксилат 37d замість трет-бутил 2-(2-ацетил-4-фторфеніл)-3-циклогексил-1Н-індол-6-карбоксилату 33с.

## Приклад 38 - синтез сполуки 38

**38**

- 15 Синтез вказаної в заголовку сполуки 38 здійснювали, слідуючи 5-стадійному способу, описаному для синтезу сполуки 10, виходячи з проміжної сполуки 10-трет-бутилового ефіру 6-метилового ефіру 13-циклогексил-3-метокси-7Н-бензо [3,4]азепіно [1,2-α]індол-6,10-дикарбонової кислоти 1а замість 5-трет-бутил 1а-метил 8-циклогексил-11-метокси-1,12b-дигідродіпропа [d]індола [2,1-α][2]бензазепін-1а, 5 (2Н)-дикарбоксилату 8а, і отримували 60 мг твердої речовини без кольору; m/z 577 [M+H]<sup>+</sup>.

## Приклад 39 – Активність сполук формули (I)

## Аналіз реплікону

- Сполуки формули (I) досліджували щодо їхньої спроможності до інгібування реплікації РНК вірусу HCV в клітинному аналізі. Даний аналіз показав, що сполуки формули (I) інгібували HCV функціональну реплікацію в клітинній лінії, також відомій як HCV реплікони. Клітинний аналіз заснований на біцистронній експресійній конструкції, як описано Lohmann et al. (1999) Science vol. 285 pp. 110-113, з модифікаціями, описаними Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624, при багатоцільовій стратегії скринінгу. По суті, метод полягав у наступному. У аналізі використовували стабільно трансфіковану клітинну лінію Huh-7 luc/neo (далі згадувану як Huh-Luc). Дана клітинна лінія містить РНК, що кодує біцистронну експресійну конструкцію, що включає області NS3-NS5B дикого типу HCV типу 1b, трансльовані з ділянки внутрішньої посадки рибосоми (IRES) вірусу енцефаломіокардиту (EMCV), з попередньою репортерною частиною (FfL-люцифераза) і частиною селективного маркеру (neo<sup>®</sup>, неоміцин фосфотрансфераза). Конструкція була обмежена 5' і 3' NTRs (нетрансльовані області) HCV типу 1b. Постійна культура клітин, що містять реплікон, у присутності G418 (neo<sup>®</sup>) була залежною від реплікації РНК HCV. Для скринінгу противірусних сполук використовували стабільно трансфіковані, що містять реплікон, клітини, які експресували РНК HCV, яка реплікувала автономно й до високих рівнів, кодуючи, окрім іншого, люциферазу.

- Клітини, що містять реплікон, поміщали в 384-лункові планшети в присутності тестованих й контрольованих сполук, які додавали в різних концентраціях. Після інкубації протягом три днів, реплікацію HCV вимірювали шляхом аналізу активності люциферази (з використанням стандартних субстратів і реагентів аналізу люциферази й системи візуалізації для

мікропланшетів Perkin Elmer ViewLux™ ultraHTS). Клітини, що містять реплікон, у контрольних культурах мали високу експресію люциферази за відсутності жодного інгібітору. Інгібуючу активність сполуки контролювали на клітинах Huh-Luc, що дало можливість побудувати криву доза-відповідь для кожної тестованої сполуки. Потім розраховували значення  $EC_{50}$ , де значення

5 було кількістю сполуки, потрібною для зниження на 50 % рівня виявленої активності люциферази або, більш конкретно, здатність генетично зв'язуваного HCV реплікону РНК до реплікації.

Ферментативний аналіз

1. HCV NS5B 1bJ4

10 1.a) Очищення білка

кДНК, що кодує амінокислоти NS5B 1-570 (HC-J4, генотип 1b, pCV-J4L6S, номер доступу в генобанку AF054247), була субклонована в Nhe I і Xho I сайти рестрикції pET-21b. Експресію отриманого білка NS5B, позбавленого 21 амінокислоти, з His-тагом на С-кінці здійснювали наступним чином:

15 Експресійну конструкцію NS5B трансформували в E. coli BL21 (DE3) (Novagen, Madison, WI). П'ять мл LB-середовища, постаченого ампіциліном (50 мкг/мл), засівали однією колонією. Коли передкультура досягала оптичної щільності 0,6, виміряної при 600нм, її переносили в свіже LB-середовище, забезпечене ампіциліном, при відношенні 1:200. Клітини вирощували до оптичної щільності 0,6 при 600 нм, після чого температура зростання експресуючих культур складала

20 20°C після індукції ізопропіл-1-тіо- $\beta$ -D-галактопіранозидом і  $MgCl_2$  при кінцевій концентрації 0,4 мМ і 10 мМ, відповідно. Через 10 год. індукції клітини збирали центрифугуванням і ресуспендували в буфері 20 мМ трис-HCl, pH 7,5, 300 мМ NaCl, 10 % гліцерину, 0,1 % NP40, 4 мМ  $MgCl_2$ , 5 мМ DTT, забезпеченому Едта-вільним повний протеазним інгібітором (Roche, Basel, Switzerland). Суспензії клітин руйнували дією ультразвуку й інкубували з 10-15 мМ/л Днк-ази I (Roche, Basel, Switzerland) протягом 30 хвил. Клітинний детрит видаляли ультрацентрофугуванням при 30000 x g протягом 1 години, й освітлений клітинний лізат швидко заморожували й зберігали при -80°C до очищення.

Освітлений клітинний лізат розморожували й далі поміщували на 5-мл упаковану His Trap FF колонку, урівноважену 25 мМ HEPES, pH 7,5, 50 мМ NaCl, 10 % гліцерину й 5 мМ DTT. Білки

30 елюювали 500 мМ імідазолом при швидкості потоку 1 мл/хвил. Фракції, що містять білок, який становить інтерес, переносили на упаковану 26/10 HiPrep Desalting колонку, врівноважену 25 мМ HEPES, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 10 % гліцерину й 5 мМ DTT. Буфером елюювану пікову фракцію NS5B потім поміщували на 20-мл колонку з Poly-U Sepharose. Білок елюювали із застосуванням збільшувального сольового градієнта, й фракції збирали. Чистоту білка оцінювали,

35 використовуючи заводські гелі Nu-PAGE (Invitrogen, Carlsbad, CA). Очищені проби NS5B концентрували, застосовуючи концентратори Centri-Prep (Millipore, Billerica, MA, USA), і концентрації білка визначали методом Бредфорда (Pierce, Rockford, IL, USA).

1.b) Послідовність білка

PDB: 1 nb4, Аро-форма

40 Білкова послідовність є такою, як описана в міжнародній публікації WO 2007/026024. Розраховані молекулярні характеристики: 64941,4 г/моль.

1.c) Аналіз інгібування NS5B 1bJ4

Вимірювання активності полімеризації HCV NS5B здійснювали шляхом оцінки кількості міченого радіоактивним ізотопом GTP, включеного за допомогою ферменту в знову синтезовану

45 РНК, використовуючи гетерополімерну РНК матрицю/праймер. Аналіз RdRp виконували в 384-лункових планшетах, використовуючи 50 нМ очищеного ферменту NS5B, який інкубували з 300 нМ 5'-біотинильованого оліго(rG13)/полі(rC) або оліго(rU15)/полі(rA) праймера-матриці, 600 нМ GTP та 0,1 мкМі [3H]GTP або [3H]UTP в 25мМ трис-HCl, pH 7,5, 5 мМ  $MgCl_2$ , 25 мМ KCl, 17 мМ NaCl і 3 мМ DTT. Потім 30 мкл реакційної суміші інкубували при кімнатній температурі протягом

50 2 год. до зупинки реакції шляхом додавання 30 мкл стрептавідином покритих SPA-кульок (GE Healthcare, Uppsala, Sweden) у 0,5 М ЕДТА. Реакцію завершували після 2 год. при 25°C при додаванні 30 мкл стрептавідином покритих SPA-кульок (GE Healthcare, Uppsala, Sweden, 5 мг/мл в 0,5 М ЕДТА). Після інкубації при 25°C протягом 30 хвил планшет прораховували, використовуючи зчитувальний пристрій для мікропланшетів Packard TopCount (30 сек/лунку,

55 затримка рахунку 1 хвил), і величини  $IC_{50}$  розраховували (таблиця 1:  $IC_{50}$  1bJ4). Величини  $IC_{50}$  являють собою концентрацію сполуки, потрібну для зменшення на 50 % кількості продукрованої РНК, яку вимірюють шляхом визначення включеного GTP, міченого радіоактивним ізотопом.

2. HCV NS5B con 1b

2.a) Клонування, експресія й очищення NS5B con1b

60 Кодуючу послідовність для NS5B (консенсус генотипу 1b штаму Con1) з відсутніми 21 С-

кінцевими амінокислотними залишками ампліфікували з плазміді pFKI<sub>389</sub>/ns3-3'-N (по. доступу в генобанку AJ242654) і субклонували в плазмиду pET21b, як описано раніше (Pauwels et al, 2007, J. Virol. 81:6909-19). Експресійна конструкція NS5BΔ C21 була трансформована в E. coli Rosetta 2 (DE3) (Novagen, Madison, WI). Сто мл LB-середовища, постаченого карбеніциліном (50 мкг/мл) і хлорамфеніколом (34 мкг/мл), засівали однією колонією, вирощували протягом ночі й переносили в свіже LB-середовище, забезпечене 3 % етанолу, карбеніциліном і хлорамфеніколом, при відношенні 1:200. Решта методики була, як описано раніше (Pauwels et al, 2007, J. Virol. 81:6909-19), за винятком того, що колонка, використовувана для іонообмінної хроматографії, була 6 мл Resource S (GE Healthcare), і що концентрацію білка визначали за допомогою спектрофотометра Nanodrop (Nanodrop Technologies, Wilmington, DE, USA).

#### 2.b) Аналіз РНК-залежної РНК-полімерази

Концентрації, обумовлюючи 50 % інгібування (таблиця 1: IC<sub>50</sub> con1b), визначали способом, описаним раніше (Pauwels et al, 2007, J. Virol. 81:6909-19), використовуючи залежний від праймеру транскрипційний аналіз. Після 10 хвилин передінкубації з інгібітором, 20 нМ очищеного ферменту Con1b NS5B інкубували протягом 10 хвил з 150 нМ 5'-біотинільованого оліго (rG13) праймера, 15 нМ полі(rC) матриці, 19 мМ трис-HCl, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 17 мМ NaCl, 21 мМ KCl і 2,5 мМ DTT. Потім додавали 600 нМ GTP і 0,13 мкКі [3H ]GTP для ініціації 40-мкл реакційної суміші, яку потім інкубували при кімнатній температурі протягом 2 год. до зупинки реакції шляхом додавання 40-мкл стрептавідином покритих SPA-кульок.

У наступний таблиці 1 наведені сполуки згідно з будь-яким одним з наведених вище прикладів. Активності тестованих сполук також представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

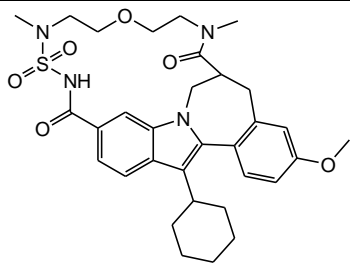
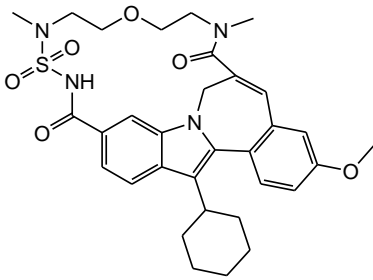
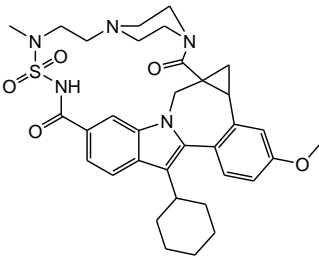
№	Структура		EC <sub>50</sub> (μM)		IC <sub>50</sub> 1bJ4 (μM)		IC <sub>50</sub> Con1b (μM)
2		=	0.09	=	0.41		
1		=	0.07	=	0.24	=	0.038
11		=	0.055	=	0.22		

Таблица 1

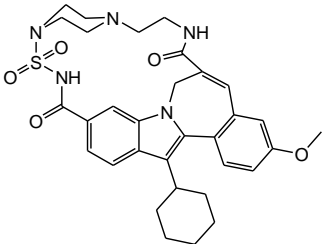
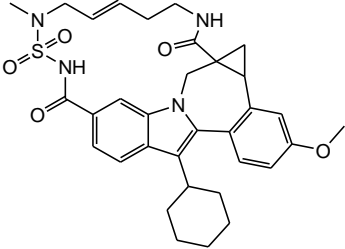
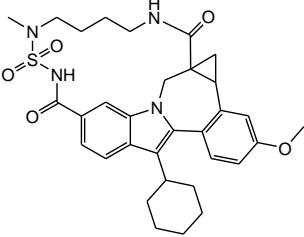
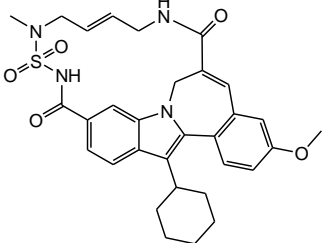
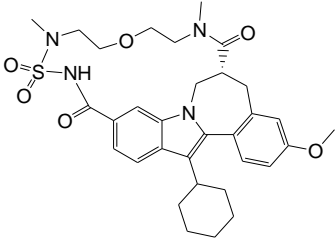
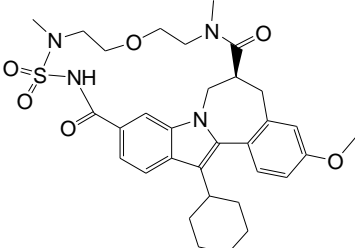
№	Структура		EC <sub>50</sub> (μM)		IC <sub>50</sub> 1bJ4 (μM)		IC <sub>50</sub> Con1b (μM)
5		=	0.92	=	0.29		
12		=	0.29	=	0.93		
10		=	0.06	=	0.28		
13		=	0.39	=	0.19		
3		=	0.079			=	0.53
4		=	3.83			=	2.42

Таблица 1

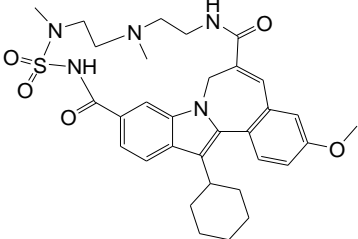
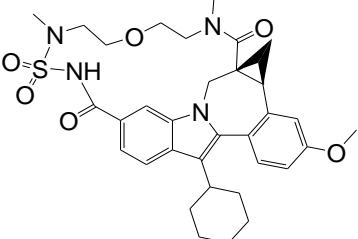
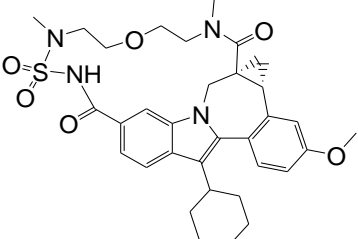
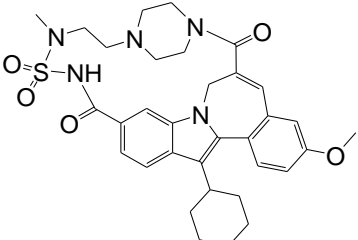
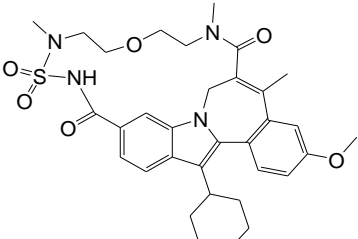
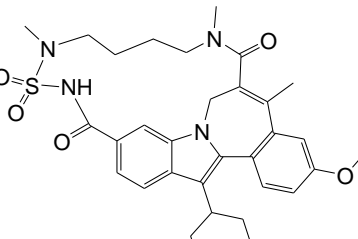
№	Структура		EC <sub>50</sub> (μM)		IC <sub>50</sub> 1bJ4 (μM)		IC <sub>50</sub> Con1b (μM)
6		=	0.550				
8		=	0.040				
9		=	0.800				
15		=	0.180				
16		=	0.078			=	0.040
17		=	0.170				

Таблица 1

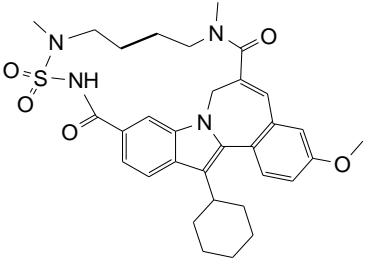
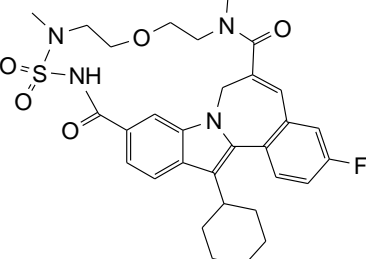
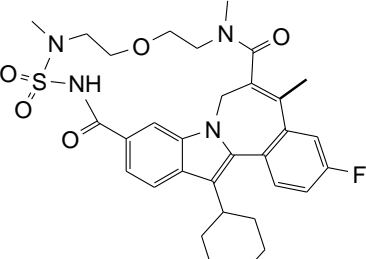
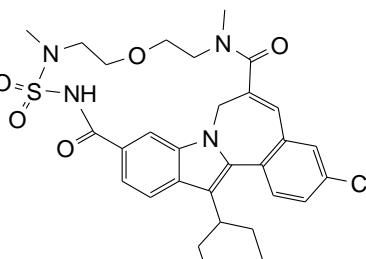
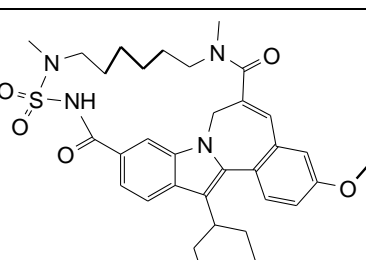
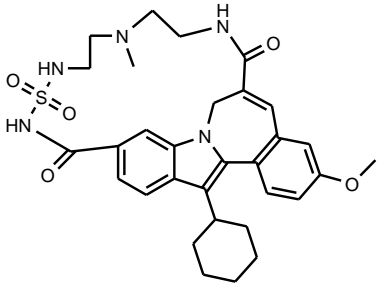
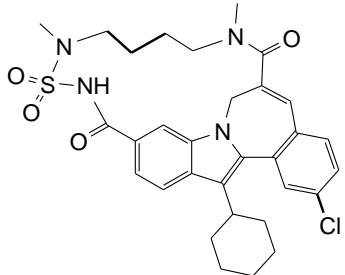
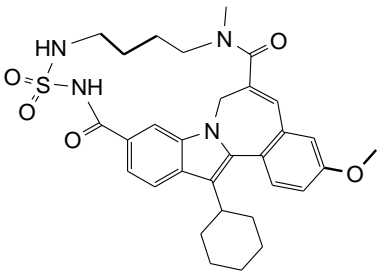
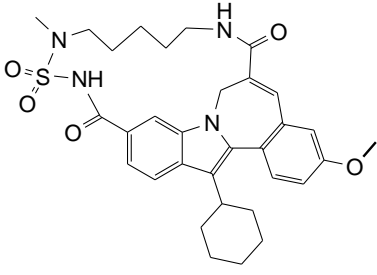
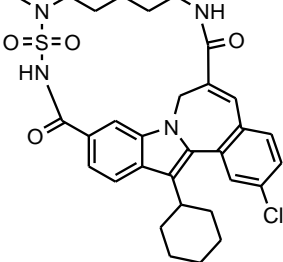
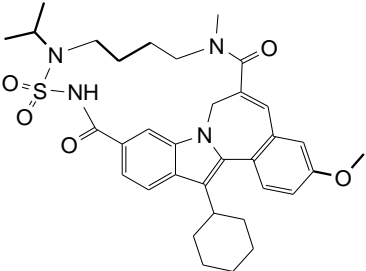
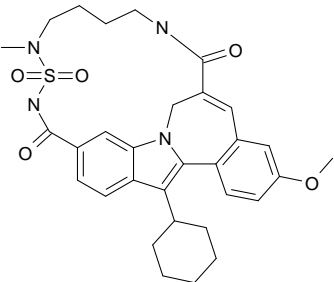
№	Структура		EC <sub>50</sub> (μM)		IC <sub>50</sub> 1bJ4 (μM)		IC <sub>50</sub> Con1b (μM)
18		=	0.079			=	0.026
19		=	0.072			=	0.031
20		=	0.081			=	0.038
21		=	0.280				
22		=	0.160				

Таблица 1

№	Структура		EC <sub>50</sub> (μM)		IC <sub>50</sub> 1bJ4 (μM)		IC <sub>50</sub> Con1b (μM)
23		=	0.470				
24		=	14.48				
25		=	0.550				
26		=	0.130				
27		=	10.20				

Таблиця 1

№	Структура		EC <sub>50</sub> (μM)		IC <sub>50</sub> 1bJ4 (μM)		IC <sub>50</sub> Con1b (μM)
28		=	0.330				
38		=	0.912				

## Ферментзв'язувальна активність

Сполуки формули (I) досліджували відносно їхньої кінетики ферментативного зв'язування, використовуючи метод, заснований на поверхневому плазменому резонансі (SPR), тобто Біасоре. Повільна дисоціація комплексу інгібуючої сполуки та її вірусної мішені (низький koff, низький Kd), як вважають, потенційно знижує розвиток лікарської резистентності від протівірусних лікарських засобів (Dierynck et al. 2007. Journal of Virology, vol.81, No. 24, 13845-13851). Все вимірювання були виконані на приладі Biacore T100 (GE Healthcare). Очищені NS5BΔ C21 полімерази з HIS6-тагом були іммобілізовані, використовуючи нековалентний захват до сенсорного чіпу NTA (GE Healthcare) в буфері для іммобілізації (20 mM MOPS pH 7,4, 500 mM NaCl, 0,005 % твін-P20, 1 mM DTT, 50 мкМ ЕДТА). Всі дослідження взаємодії були виконані при 25°C. Інгібітори послідовно розбавляли в робочому буфері (20 mM трис-HCl pH 7,4, 150 mM NaCl, 50 мкМ ЕДТА, 1 mM DTT, 0,005 % твін-P20), що містить 5 % диметилсульфоксиду (ДМСО). Використовували кінетику одного циклу, при якому 5 підвищуваних концентрацій сполуки вносили протягом періоду 300 с для кожної концентрації при одному циклі, й дисоціацію контролювали протягом періоду 1200 с. Поверхня сенсору була повністю регенерована в період між циклами. Дані аналізували, використовуючи одночасний нелінійний регресійний аналіз (глобальний підбір), пристосований для кінетики одного циклу з програмним забезпеченням для оцінки Biacore T100 BiaEval software 2.0, (GE Healthcare). Індивідуальні константи швидкості k<sub>on</sub> і k<sub>off</sub> і виведену константу спорідненості, K<sub>d</sub>=k<sub>off</sub>/k<sub>on</sub>, визначали шляхом оцінки кінетичних кривих сенсограм. Кінетичні моделі обумовлювали значні та обмежені ефекти масоперенесення. Кожен аналіз здійснювали, щонайменше, у вигляді двох незалежних експериментів. Швидкість дисоціації кінетичної взаємодії може бути переведена під час утримання сполуки (напівперіод дисоціації t<sub>1/2</sub>=ln(2) /k<sub>off</sub>), характерний для часу взаємодії між полімеразою та її інгібітором.

Спостережувані константи швидкості асоціації (k<sub>on</sub>), константа швидкості дисоціації (k<sub>off</sub>), виведена константа спорідненості (K<sub>d</sub>) і напівперіод дисоціації (t<sub>1/2</sub>), виміряні для сполук формули (I) або їх підгруп відносно ферменту NS5B дикого типу (генотип 1b, Con1b), представлені в таблиці 2.

Таблиця 3 ілюструє дані зв'язуючої спорідненості для сполуки номер 1 відносно різних форм HCV NS5B полімерази. Різні вивчені форми (NS5B-мішень) включають різні клінічні ізоляти різних генотипів ферменту дикого типу й різні мутантні NS5B полімерази. Мутантні ферменти отримували шляхом сайт-спрямованого мутагенезу ферменту 1bJ4 або Con1b NS5B. Мутації P495L, V494A і L392I розташовані у зв'язуючій "кишені" сполук згідно з винаходом з полімеразою NS5B.

Показали, що сильне зв'язування сполук формули (I) або їх підгруп є постійним у межах

одного генотипу, що сполуки формули (I) або їх підгрупи виявляють спорідненість до полімерази NS5B різних генотипів, а також до полімераз NS5B з мутацією в індолзв'язуючій кишені, і що зв'язування сполук формули (I) або їх підгруп не змінюється під дією мутації відносно інших ділянок у ферменті.

5

Таблиця 2

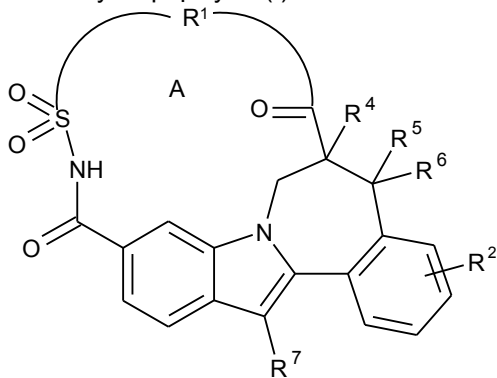
№	$k_{on}$ (1/Ms)	$k_{off}$ (1/s)	$K_d$ (M)	$t_{1/2}$ (хвил)
16	2,2E+04	3,6E-05	1,6E-09	321,5
18	2,0E+04	4,8E-05	2,4E-09	241,0
1	2,0E+04	9,0E-05	4,4E-09	128,4
28	7,3E+03	6,6E-05	9,0E-09	175,5
25	2,9E+04	3,1E-04	1,1E-08	37,8
17	8,7E+03	1,6E-04	1,8E-08	72,0
27	9,5E+03	3,8E-03	4,0E-07	3,1
24	4,8E+03	3,7E-03	7,6E-07	3,1
38	5,3E+03	4,1E-05	7,7E-09	283,8

Таблиця 3

NS5B мішень	$k_{on}$ (1/Ms)	$k_{off}$ (1/s)	$K_d$ (M)	$t_{1/2}$ (хвил)
1a ізолят 1	7,4E+04	4,8E-04	6,5E-09	24,2
1a ізолят 2	3,9E+04	3,7E-04	9,4E-09	31,3
1a ізолят 3	8,1E+04	6,0E-04	7,4E-09	19,2
1a ізолят 4	7,4E+04	7,7E-04	1,1E-08	14,9
1a ізолят 5	1,1E+05	3,1E-04	2,8E-09	37,2
1b ізолят 1	2,6E+04	1,0E-04	4,0E-09	110,2
1b ізолят 2	2,9E+04	6,7E-05	2,3E-09	172,1
1b ізолят 3	3,7E+04	1,2E-04	3,3E-09	96,4
1b ізолят 4	3,5E+04	1,7E-04	4,9E-09	67,5
2b ізолят 1	1,8E+04	1,4E-02	8,2E-07	0,8
2b ізолят 2	4,3E+04	1,2E-02	2,7E-07	1,0
2b ізолят 3	4,4E+03	1,7E-02	3,8E-06	0,7
3a ізолят 1	9,5E+04	3,7E-04	3,9E-09	31,1
3a ізолят 2	2,5E+04	4,7E-04	1,9E-08	24,6
3a ізолят 3	6,0E+04	3,6E-04	6,1E-09	31,7
4a ізолят 1	2,0E+05	4,3E-04	2,1E-09	26,7
4a ізолят 2	2,8E+05	3,8E-04	1,4E-09	30,1
4a ізолят 3	1,8E+05	6,0E-04	3,4E-09	19,1
5a ізолят 4	4,3E+04	9,7E-04	2,2E-08	12,0
6a ізолят 5	5,0E+04	1,6E-03	3,2E-08	7,3
1bJ4	2,0E+04	1,0E-04	5,2E-09	110,2
Con1b	2,0E+04	9,0E-05	4,4E-09	128,4
P495L (1bJ4)	5,9E+03	2,2E-02	3,8E-06	0,5
L392I (Con1b)	1,8E+04	9,7E-04	5,5E-08	11,9
P495L (Con1b)	3,4E+03	2,2E-02	6,4E-06	0,5
V494A (Con1b)	5,5E+04	8,4E-04	1,5E-08	13,8
M414T (1bJ4)	2,6E+04	1,5E-04	5,9E-09	75,4
M423T (1bJ4)	2,5E+04	1,5E-04	6,3E-09	75,0
S282T (1bJ4)	3,4E+04	1,3E-04	3,9E-09	88,9
C316Y (Con1b)	3,5E+04	7,6E-05	2,2E-09	151,7

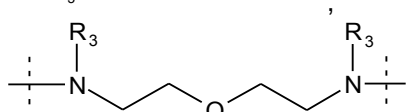
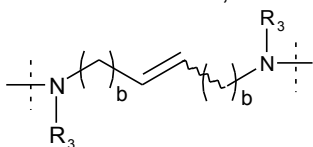
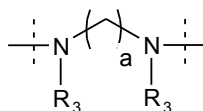
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)

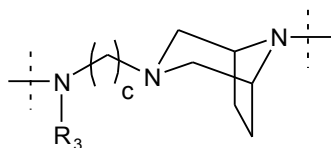
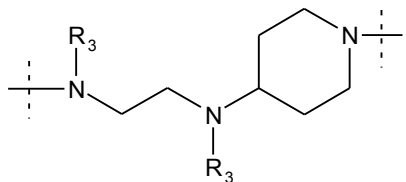
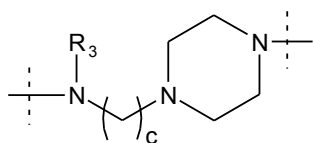
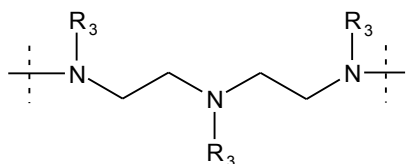


5

, (I)  
включаючи її стереохімічно ізомерні форми і N-оксиди, солі, гідрати й сольвати, де:  
R<sup>1</sup> означає двовалентний ланцюг, вибраний з:

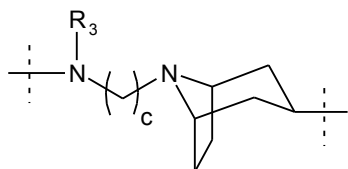


10



15

i



кожна група  $R_3$  незалежно вибрана з групи, що складається з водню,  $C_{1-4}$ алкілу й  $C_{3-5}$ циклоалкілу;

а дорівнює 3, 4, 5 або 6;

5 кожен  $b$  незалежно дорівнює 1 або 2;

с дорівнює 1 або 2;

макроцикл А містить від 14 до 18 атомів у циклі, зокрема макроцикл А має 17 або 18 атомів у циклі;

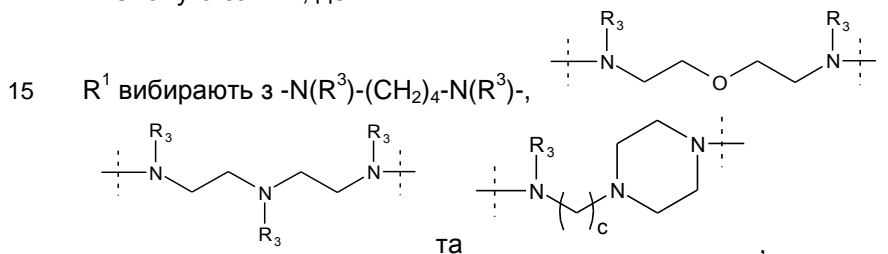
кожна група  $R^2$  незалежно означає водень, галоген або  $C_{1-4}$ алкокси;

10 групи  $R^4$  і  $R^5$  означають водень, або  $R^4$  і  $R^5$  разом утворюють подвійний зв'язок або метиленову групу з утворенням конденсованого циклопропілу;

$R^6$  є воднем або метилом; і

$R^7$  означає  $C_{3-7}$ циклоалкіл, необов'язково заміщений галогеном.

2. Сполука за п. 1, де



кожна група  $R^3$  незалежно вибрана з водню й метилу.

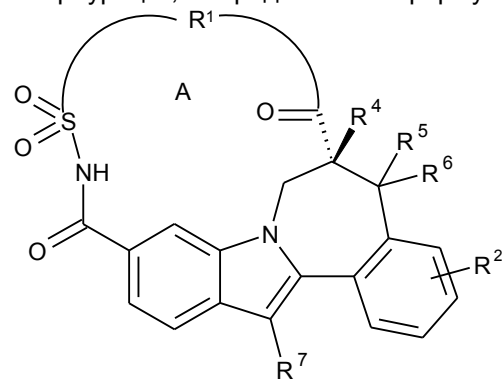
3. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 2, де  $R^2$  розташований в пара-положенні бензольної групи відносно зв'язку, який сполучає вказаний бензол з індольною групою.

20 4. Сполука за будь-яким з пунктів від 1 до 3, де  $R^2$  вибирають з фтору й метокси.

5. Сполука за будь-яким з пунктів від 1 до 4, де  $R^7$  вибирають з циклогексила й 2-фторциклогексила.

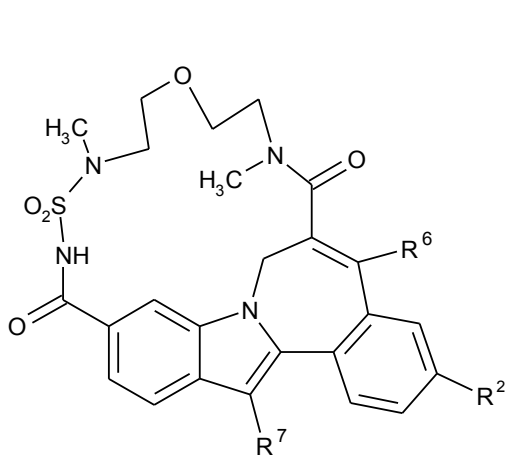
6. Сполука за будь-яким з пунктів від 1 до 5, де  $R^4$  і  $R^5$  разом утворюють подвійний зв'язок.

25 7. Сполука за будь-яким з пунктів від 1 до 5, де сполука формули (I) має стереохімічну конфігурацію, як представлено формулою (IA)

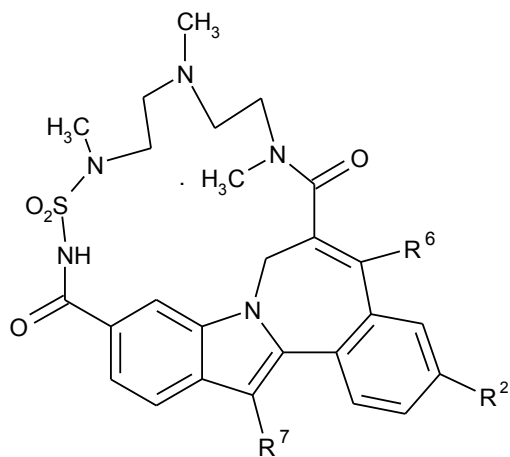


(IA).

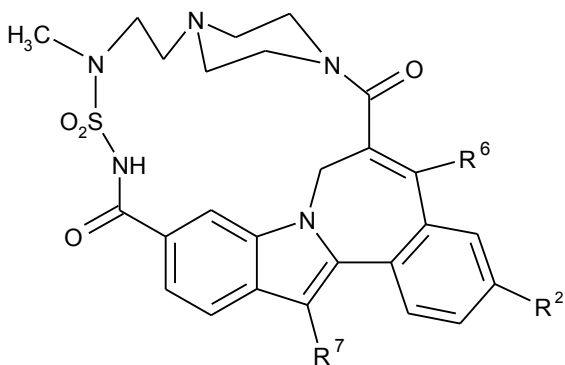
8. Сполука за будь-яким з пунктів від 1 до 3, що вибрана з групи сполук структурних формул II-1, II-2, II-3, III-1, III-2, III-3, III-4, IV-1, IV-2 або IV-3



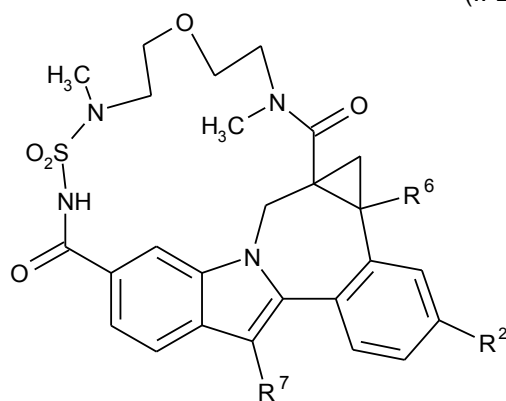
(II-1),



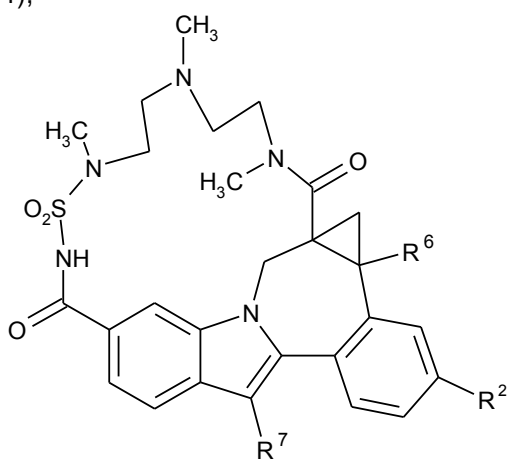
(II-2),



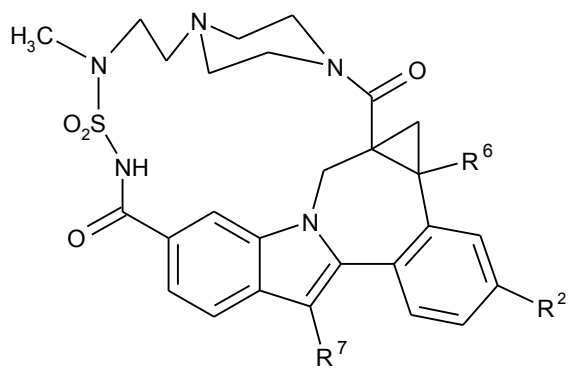
(II-3),



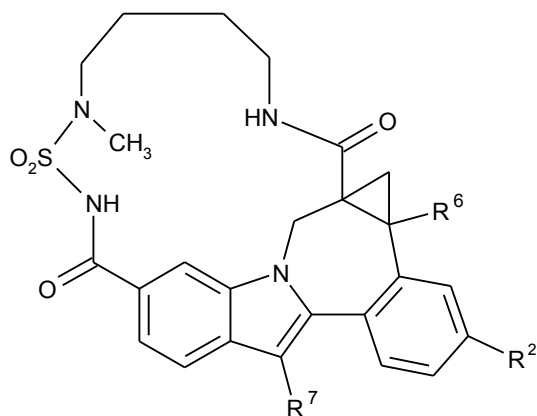
(III-1),



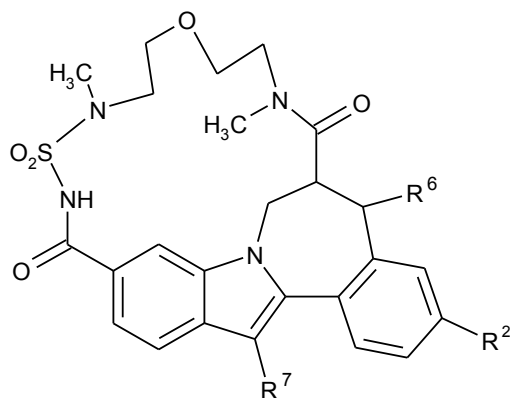
(III-2),



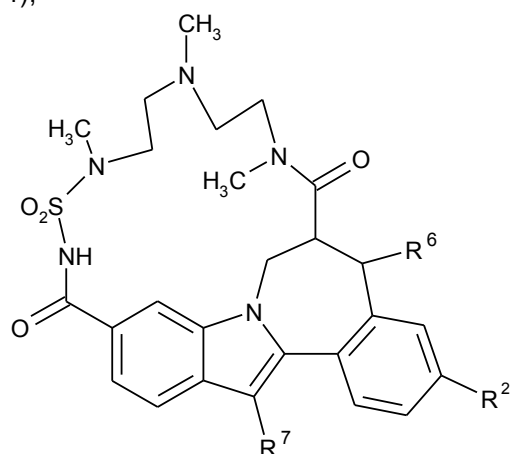
5 (III-3),



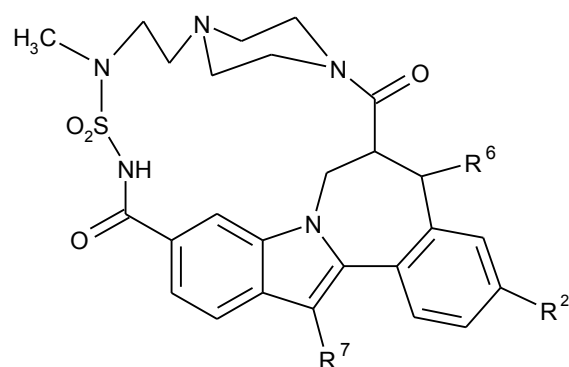
1),



(IV-



(IV-3).



- 5 9. Фармацевтична композиція, що містить носій і, як активний інгредієнт, сполуку, як заявлено в будь-якому з пунктів від 1 до 8, в ефективній проти вірусу кількості.
- 10 10. Фармацевтична композиція за п. 9, що також містить щонайменше одну іншу сполуку, яка виявляє ефективність проти HCV.
11. Фармацевтична композиція за п. 9 або 10, що також містить щонайменше одну сполуку, яка виявляє ефективність проти HCV.
12. Сполука за будь-яким з пунктів від 1 до 8 або фармацевтична композиція за будь-яким з пунктів від 9 до 11 для використання як лікарського засобу.
13. Сполука за будь-яким з пунктів від 1 до 8 або фармацевтична композиція за будь-яким з пунктів від 9 до 11 для інгібування реплікації HCV.
- 15 14. Застосування сполуки за будь-яким з пунктів від 1 до 8 для виробництва лікарського засобу для інгібування реплікації HCV.